

Perioperační management pacientů léčených glifloziny

Šitina M.^{1–3}, Šrámek V.¹

¹Anesteziologicko-resuscitační klinika, FN u sv. Anny, Brno

²Oddělení Biostatistiky, International Clinical Research Center, FN u sv. Anny, Brno

³Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

U pacientů léčených glifloziny, zejména u diabetiků 2. typu, se v perioperačním období může rozvinout ketoacidóza s normální či nepříliš zvýšenou glykemií (euglykemická ketoacidóza). Glifloziny by proto měly být 3–4 dny před plánovanou operací vysazeny a zpět nasazeny až při spolehlivé obnově perorálního příjmu a klinické stabilitě stavu. V případě menšího výkonu bez nutnosti lačnění lze zvážit vynechání gliflozinu pouze den před operací a v den operace. Pokud glifloziny nebyly vysazeny, je nutno až do spolehlivé obnovy perorálního příjmu pravidelně kontrolovat acidobazickou rovnováhu a optimálně i hladinu ketolátů. Při zjištění ketoacidózy je nutná její okamžitá léčba intravenózním inzulínem až do vymizení ketolátů.

Klíčová slova: perioperační management, euglykemická ketoacidóza, diabetes mellitus, glifloziny, SGLT2 inhibitory.

Perioperative management in patients treated with gliflozins

Patients treated with gliflozins, mostly with type 2 diabetes mellitus, may develop ketoacidosis with normal to moderately elevated glycemia (euglycemic ketoacidosis) in the perioperative period. Therefore, gliflozins should be discontinued 3–4 days before elective surgery and only restarted when oral intake is reliably restored and the condition is clinically stable. In the case of minor surgery without the need for fasting, omitting gliflozins only the day before surgery and on the day of surgery may be considered. If gliflozins have not been discontinued, acid-base balance and, optimally, ketone bodies should be checked regularly until reliable resumption of oral intake. When ketoacidosis is detected, immediate treatment with intravenous insulin is required until ketone bodies disappear.

Key words: perioperative management, euglycemic ketoacidosis, diabetes mellitus, gliflozins, SGLT2 inhibitors.

Úvod

Glifloziny, inhibitory transportéru SGLT-2, jsou novější skupinou perorálních antidiabetik, indikovaných původně pro léčbu diabetu 2. typu. Vzhledem k jejich významným kardio- a renoprotektivním účinkům jsou dnes indikovány i u pacientů s chronickou renální insuficiencí [1] a u všech pacientů se srdečním selháváním, bez ohledu na ejekční frakci či přítomnost diabetu [2]. Na českém trhu jsou v současnosti dostupné empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin a ertugliflozin.

Závažným nežádoucím účinkem gliflozinů je euglykemická ketoacidóza (EKA) s normální či nepříliš zvýšenou glykemií (formálně < 14 mmol/l), která se projevuje symptomy jako nauzea, zvracení, bolest břicha, žízeň, spavost či dušnost. Jejím podkladem je zvýšená ketogeneze při relativním nedostatku inzulínu v situaci zvýšené produkce stresových hormonů kortikoidů, katecholaminů a glukagonu [3]. Ketoacidóza se proto rozvíjí ve stresových stavech, jako jsou těžší infekce, akutní srdeční onemocnění,

cévní mozkové příhody, dehydratace či v perioperačním období [4]. Snížená produkce inzulínu je reakcí na relativně nízkou glykémii, která je důsledkem užívání gliflozinů a souběžného nízkého perorálního příjmu, typického v perioperačním období a během lačnění před vyšetřeními, např. koloskopií. Rizikovým faktorem ketoacidózy je též abúzus alkoholu. Glifloziny i ketolátky zároveň zhoršují renální eliminaci kyselin a prohlubují tak acidózu. Ketolátky se navíc ztrácejí ledvinami jako sodné soli, což umožňuje rozvoj souběžné hyperchloremické acidózy s normálním anion gap (AG). Podrobný popis patogeneze EKA je uveden v jiných publikacích [5, 6].

Euglykemická ketoacidóza při léčbě glifloziny se rozvíjí téměř výhradně u diabetiků 2. typu, proto je ekvivalentně označována též jako euglykemická diabetická ketoacidóza. U nediabetiků léčených glifloziny byly publikovány pouze ojedinělé kazuistiky EKA [7]. Fatálně probíhá asi 1,5 % ketoacidóz indukovaných glifloziny, oproti 0,2 % klasických ketoacidóz diabetiků 1. typu [8, 9]. Pro zvýšené riziko EKA byly glifloziny u diabetiků

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Šitina, MSc., Ph.D., EDIC, sitinmic@gmail.com

Článek přijat redakcí: 23. 1. 2024; Článek přijat k tisku: 6. 5. 2024

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2024;35(3):162-167

1. typu kontraindikovány, nyní se však i u nich pro své pozitivní účinky v určitých indikacích začínají podávat [10, 11].

Metodika

V tomto článku podáváme stručný přehled studií, které hodnotily dlouhodobé riziko EKA u pacientů léčených glifloziny, riziko rozvoje EKA v perioperačním období a riziko rozvoje EKA u hospitalizovaných interních pacientů. Na jejich základě předkládáme návrh možného perioperačního managementu. Studie, které jsou v článku citovány, byly vyhledány v databázi PUBMED a v literatuře citované v nalezených publikacích. Nejednalo se však o predefinované vyhledávání charak-

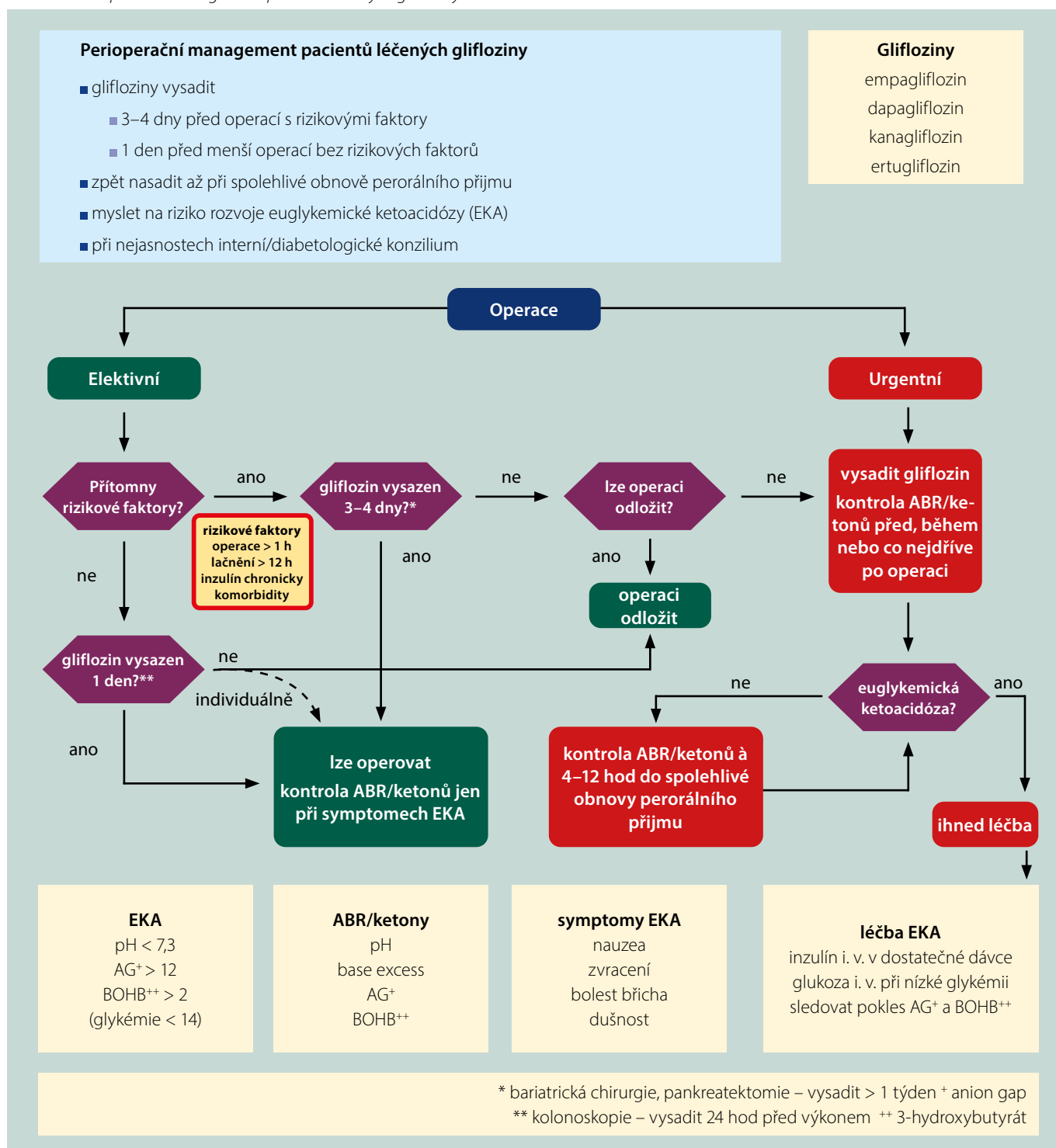
teru systematického review. Pro posouzení dlouhodobého rizika jsme provedli metaanalýzu 13 recentních velkých randomizovaných studií s glifloziny, její výsledky prezentujeme formou forest plotu (Tab. 1).

Výsledky

Dlouhodobé riziko euglykemické ketoacidózy

Řada studií kvantifikovala dlouhodobé riziko EKA u pacientů léčených glifloziny. V 13 recentních velkých randomizovaných studiích s glifloziny (Tab. 1) se v průběhu celého sledování vyskytla euglykemická ketoa-

Obr. 1. Perioperační management pacientů léčených glifloziny



cidóza u 0,25 % pacientů léčených glifloziny oproti 0,14 % pacientů v placebové větvi. Rozdíl je sice signifikantní, ale dodatečné riziko ketoacidózy v důsledku užívání gliflozinů je velmi nízké, zhruba 1 případ na 1 000 pacientů za rok. Ve srovnání s gliptiny, DPP4 inhibitory, je dlouhodobé riziko EKA při podávání gliflozinů trojnásobné [12]. Některé metaanalýzy randomizovaných studií však zvýšenou četnost EKA při podávání gliflozinů neprokázaly [13–15]. Studie uvedené v Tab. 1 zahrnovaly pacienty s diabetem 2. typu i nediabetiky, diabetici 1. typu byli vyloučeni. Ketoacidózy se v těchto studiích vyskytly pouze u pacientů s diabetem 2. typu.

Riziko perioperační euglykemické ketoacidózy

Neexistují žádné prospektivní studie, které by cíleně hodnotily výskyt ketoacidóz v perioperačním období či obecně za hospitalizace. Informace poskytuje pouze množství kazuistik, kazuistických sérií a několik retrospektivních studií [4].

Mehta [29] retrospektivně sledoval rozvoj EKA v perioperačním období po 2 183 operačních výkonech u 1 307 pacientů léčených glifloziny. EKA se vyskytla ve 3 z 1 726 plánovaných výkonů (0,17 %) a v 5 ze 457 urgentních výkonů (1,1 %). Před většinou plánovaných výkonů byly glifloziny vysazeny. U 2 ze 3 plánovaných výkonů, kde se vyskytla EKA, však neproběhla předoperační konzultace a glifloziny nebyly vysazeny.

Jiná rektospektivní studie [30] analyzovala pacienty s diabetem 2. typu, kteří užívali nějaké perorální antidiabetikum, podstoupili elektivní operační výkon a byli poté přijati na JIP. Část pacientů užívala glifloziny. Tyto byly vysazeny 24 hodin před operací. Autoři zjistili trojnásobnou četnost (23 % vs. 8 %) alespoň lehké euglykemické metabolické acidózy ($\text{pH} < 7,3$, $\text{AG} > 12$, $\text{Glc} < 14$) během pobytu na JIP u pacientů užívajících glifloziny. Ve studii nebyly měřeny ketolátky, nemuselo se proto nutně jednat o ketoacidózu, avšak laktát se mezi oběma skupinami nelišil.

Představu kauzálního vztahu gliflozinů s pooperační acidózou podporuje i další retrospektivní studie [31], kde autoři studovali závislost mezi časem od vysazení gliflozinů do operace a nejvyšším anion gap v nultém a prvním pooperačním dni. I po eliminaci vlivu laktátu zjistili, že hloubka acidózy roste s klesající dobou vysazení gliflozinů.

Zajímavý byl výsledek studie Hamblina [32]. Retrospektivně analyzoval 162 případů ketoacidóz u pacientů s diabetem 2. typu, kteří byli v několika nemocnicích v předchozích letech léčeni pro ketoacidózu. Z nich 37 užívalo glifloziny. Přitom u 14 z 37 pacientů (38 %) užívajících glifloziny se ketoacidóza rozvinula až během hospitalizace, oproti pouhým 2 ze 125 pacientů (2 %), kteří glifloziny neužívali (OR 37). Je zajímavé, že 11 ze 16 pacientů, u nichž se ketoacidóza rozvinula až během hospitalizace, podstoupilo nějaký operační výkon. Celkově operační výkon podstoupilo 15 ze 37 pacientů (41 %) užívajících glifloziny, oproti 3 ze 125 pacientů (2 %) v druhé skupině ($p < 0,001$). Zdá se tedy, že riziko rozvoje ketoacidózy během hospitalizace je výrazně vyšší u diabetiků užívajících glifloziny. Riziko je přitom vyšší u operovaných nemocných v perioperačním období než u hospitalizovaných interních pacientů bez operačního výkonu, u nichž se ketoacidóza povětšinou rozvinula již před hospitalizací.

Riziko euglykemické ketoacidózy u hospitalizovaných interních pacientů

Nízkému riziku rozvoje euglykemické ketoacidózy u hospitalizovaných interních pacientů odpovídá i zjištění prospektivní randomizované studie DARE-19 [33]. Pacientům s prokázanou covidovou pneumonií, přítomným alespoň jedním kardiovaskulárním rizikovým faktorem a dávkou kyslíku do 5 l/min byly od přijetí randomizovaně podávány dapagliflozin nebo placebo (625 pacientů v každé větvi). Podávání gliflozinu pokračovalo cestou NGS i po případném přijetí na JIP a při umělé plicní ventilaci. Diabetes 2. typu se vyskytoval u 50 % pacientů v obou větvích. Během 30 dnů od zařazení do studie nebylo zjištěno signifikantně více případů EKA v gliflozinové skupině (2 vs. 0 případů). Naopak však bylo patrné zhruba 20 % snížení relativního rizika úmrtí i respirační, kardiovaskulární či renální dekompenzace. Snížení rizika však nebylo signifikantní ($p = 0,17$) pro poměrně malý rozsah a nízkou sílu studie.

Perioperační management

Z popsané evidence je pravděpodobné, že jisté riziko perioperační ketoacidózy v důsledku užívání gliflozinů skutečně existuje, výjimečně i s fatálním průběhem [34]. Proto řada odborných společností doporučuje vysazení gliflozinů v perioperačním období [35–39]. Neexistují však žádné prospektivní studie, které by vysazení či ponechání gliflozinů porovnávaly. Vzhledem k rostoucímu počtu studií prokazujících různé benefity gliflozinů, a to i poměrně časně po jejich nasazení [23, 28, 33], je možné, že bude v budoucnosti doporučení vysazovat glifloziny přehodnoceno, protože se prokáže převaha výhod ponechání gliflozinů nad zvýšeným rizikem ketoacidózy [40].

Poněvadž prakticky neexistují studie, které by perioperační riziko EKA hodnotily ve vztahu k rozsahu operačního výkonu, doporučují ojedinělá dostupná guidelines vesměs konzervativní postup s vysazením gliflozinů 3–4 dny před operací [35–39, 41–43]. Některá guidelines akceptují kratší dobu vysazení gliflozinů v případě drobných operačních výkonů bez výraznějšího lačnění [4, 44, 45]. S přihlédnutím k doporučením několika odborných společností a studiím uvedeným v předchozích částech navrhuje následující perioperační management pacientů léčených glifloziny (Obr. 1).

Rozsáhlé elektivní operační výkony

Glifloziny by měly být vysazeny 3–4 dny před operací [35] a znovu nasazeny až při spolehlivém obnovení normálního perorálního příjmu a klinické stabilitě stavu, případně při propuštění. Pokud před operací vysazeny nebyly, je vhodné operaci odložit. Pokud odklad není možný, pak je postup shodný s postupem při urgentní operaci (viz níže). V individuálních případech je pro rozhodnutí o odložení operace vhodné zohlednit rozsah plánované operace a přítomnost rizikových faktorů rozvoje EKA, jako jsou délka výkonu > 1 hod, operace v celkové anestezii, očekávaná doba lačnění > 12 hod, vyšší dlouhodobá glykemie nebo glykovaný hemoglobin, chronická léčba inzulinem a signifikantní komorbidita [39].

Doba vysazení 3–4 dny přibližně odpovídá 5 poločasům eliminace gliflozinů [46]. Hiroyuki [47] analyzoval 99 publikovaných případů

ketoacidózy do 30 dnů od operace u pacientů léčených glifloziny, kde byla dokumentovaná doba vysazení. Ve všech případech byla doba vysazení pod 3 dny. Autoři studie nenalezli žádný publikovaný případ s dobou vysazení 3 a více dnů. U rozsáhlých operačních výkonů lze však zvážit vysazení až týden před výkonem, neboť působení gliflozinů může ojediněle přetrvávat nad 5 poločasů [48, 49].

Vyšší riziko EKA je dokumentováno v bariatrické chirurgii, kde je pacientům často předoperačně předepsána ketogenní dieta s velmi nízkým obsahem sacharidů [36, 50, 51]. Je doporučeno vysadit glifloziny od zahájení předoperační diety či 1–2 týdny před bariatrickým výkonem. Speciální situaci dále představuje pankreatektomie. Glifloziny by měly být zcela vysazený a zpět nasazený jen po konzultaci s diabetologem [39].

Menší elektivní operační výkony s minimálním přerušáním perorálního příjmu

Na základě výše zmíněných patogenetických úvah se lze domnívat, že menší výkony (< 60 min) bez nutnosti lačnění > 12 hodin nemusí zvyšovat riziko EKA ani při nepřerušném podávání gliflozinů [4]. Do této skupiny patří i většina výkonů ambulantní chirurgie a gastroscopie.

U takových výkonů proto některá guidelines doporučují vysazení gliflozinu pouze v den výkonu či od předchozího dne, pokud u pacienta nejsou přítomny další rizikové faktory EKA, jako hůře kompenzovaný DM, léčba inzulinem či další komorbidity [44, 45]. Dosud však neexistují žádné studie, které by takový postup mohly doložit. Pacient by měl být o vzácné možnosti EKA a nutnosti bezodkladné kontroly lékařem při zhoršení stavu poučen.

Menší elektivní výkony s delší dobou lačnění

Delší doba lačnění (> 12 hod) zvyšuje riziko EKA, proto doporučujeme standardní vysazení SGLT2i 3 dny před výkonem. Do této skupiny patří např. menší výkony na trávicím traktu.

Z nechirurgických procedur je s vyšším rizikem EKA spojena koloskopie, též z důvodu lačnění v rámci přípravy střeva před vyšetřením. Byly publikovány jak případy EKA [52], tak je dokumentováno asymptomatické zvýšení ketonemie [53]. Riziko je ale menší než u operačních výkonů v celkové anestezii. Je doporučeno vysadit gliflozin 24 hodin před koloskopií, případně od zahájení přípravy střeva [52].

Urgentní výkony

Při urgentní operaci předpokládáme, že glifloziny vysazený nebyly. V perioperačním období můžeme očekávat rozvoj ketoacidózy asi u 1 % pacientů [29]. Je nutné co nejdříve před, během či po operaci zkontrolovat acidobazickou rovnováhu, zejména pH, base excess (BE) a anion gap (AG). Vhodná je též kontrola ketonemie ketonometrem. Dále je doporučeno stejné kontroly provádět každých 4–12 hodin do spolehlivé obnovy perorálního příjmu. Poněvadž se ketoacidóza symptomy podobá běžným pooperačním obtížím (nauzea, zvracení, únava), je nutno mít možnost ketoacidózy na zřeteli a včas ji diagnostikovat. Pro prevenci EKA je vhodné nevysazovat či nesnižovat dávky dlouhodobě podávaného inzulinu. V případě nízké glykemie je lépe parenterálně přidat glukózu a ponechat dávkování inzulinu. Ve studii Hamblina [32] bylo snížení či vysazení inzulinu dokumentováno u 12 ze 16 pacientů léčených glifloziny, u nichž se EKA rozvinula během hospitalizace.

Tab. 1. Výskyt euglykemické ketoacidózy v randomizovaných studiích s glifloziny

studie	glifloziny			placebo			relativní riziko ketoacidózy (95% CI)
	#EKA	%	n	#EKA	%	n	
CANVAS-R [16]	12	2.07	5795	5	1.15	4347	
CREDENCE [17]	12	5.45	2202	1	0.45	2199	
DAPA-CKD [18]	0	0	2152	2	0.93	2152	
DAPA-HF [19]	3	1.27	2368	0	0	2368	
DECLARE-TIMI 58 [20]	27	3.15	8574	12	1.4	8569	
EMMY [21]	0	0	237	0	0	239	
EMPA-REG OUTCOME [22]	4	0.85	4687	1	0.43	2333	
EMPA-RESPONSE-AHF [23]	0	0	41	1	25.6	39	
EMPEROR-Preserved [24]	4	1.34	2996	5	1.67	2989	
EMPEROR-Reduced [25]	0	0	1863	0	0	1863	
EMPULSE [26]	0	0	265	0	0	265	
SCORED [27]	30	5.67	5292	14	2.65	5292	
SOLOIST WHF [28]	2	3.29	608	4	6.61	614	
TOTAL	94	2.53	37080	45	1.35	33269	

n – počet pacientů v příslušné větvi studie, #EKA, % – počet a promile záchytů euglykemické ketoacidózy. Studie uvedené v tabulce zahrnovaly pacienty s diabetem 2. typu i nediabetiky, diabetici 1. typu byli vyloučeni. Ketoacidózy se vyskytly pouze u pacientů s diabetem 2. typu.

Pokud je ketoacidóza zjištěna, je nutno ji ihned léčit, optimálně na JIP. Perioperačně zjištěnou ketoacidózu již během operace. Základem je podávání inzulinu a substituce tekutin a elektrolytů. Ústup ketoacidózy se projevívá úpravou pH, BE a AG a poklesem ketolátů. Pokud by byl podán bikarbonát, dojde k úpravě pH i BE, ale nezmění se hladina ketolátů ani AG, které lze nadále použít k monitoraci léčby. U některých pacientů je kromě ketoacidózy současně přítomna i hyperchloremická acidóza [34, 54]. Pak jsou acidóza i BE výrazně vyšší než AG a mírná acidóza může přetrvávat i po vymizení ketolátů a normalizaci AG. Dávku inzulinu je nutno volit takovou, aby klesal AG. Glykemii k posouzení adekvátnosti dávků inzulinu použít nelze. Iničiální dávka inzulinu může být např. 2 IU/hod, případně ekvivalent chronické dávky, je však nutno ji průběžně upravovat podle vývoje stavu [54]. V případě hypoglykemie je nutno

současně podávat glukózu, ale nesnižovat dávku inzulinu, který je nezbytný k potlačení ketogeneze.

Závěr

Riziko perioperační EKA u pacientů léčených glifloziny je sice nízké, ale nezanedbatelné. Glifloziny by proto měly být 3–4 dny před plánovanou operací vysazeny a zpět nasazeny až při spolehlivé obnově perorálního příjmu a klinické stabilitě stavu. V případě menšího výkonu bez nutnosti lačnění lze zvážit vynechání gliflozinu pouze den před operací a v den operace. Pokud glifloziny vysazeny nebyly, je nutno pravidelně kontrolovat acidobazickou rovnováhu a hladinu ketolátů. Při zjištění ketoacidózy je nutná její okamžitá léčba intravenózním inzulinem.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. MS: Příprava manuskriptu, tvorba obrázků a tabulek, revize manuskriptu. VS: Kritická recenze manuskriptu, konzultace dílčích témat. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Yau K, Dharia A, Alrowiti I, Cherney DZL. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep.* 2022;7(11):2546-2547. doi:10.1016/j.ekir.2022.08.016.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Jan 1;45(1):53. PMID: 37622666.
3. Palmer BF, Clegg DJ. Euglycemic Ketoacidosis as a Complication of SGLT2 Inhibitor Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2021;16(8):1284-1291. doi:10.2215/CJN.17621120.
4. Thiruvankatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N, Van Wijk RM, Jesudason D. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2019;123(1):27-36. doi:10.1016/j.bja.2019.03.028.
5. Šitina M, Šrámek V. Patogeneze euglykemické ketoacidózy asociované se SGLT2 inhibitory. *Anest int med.* 2024 – doplnit citaci
6. Šitina M, Šrámek V. Euglykemická ketoacidóza asociovaná se SGLT2 inhibitory a DPP4 inhibitory – rozbor kazuistik. *Anest int med.* 2024;2024 – doplnit citaci
7. Umaphysivam MM, Gunton J, Stranks SN, Jesudason D. Euglycemic Ketoacidosis in Two Patients Without Diabetes After Introduction of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Diabetes Care.* 2024;47(1):140-143. doi:10.2337/dc23-1163.
8. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* 2016;59(10):2082-2087. doi:10.1007/s00125-016-4034-0.
9. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia.* 2017;60(8):1385-1389. doi:10.1007/s00125-017-4301-8.
10. Li N, Chen R, Liu K. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig.* 2020;40(11):991-1000. doi:10.1007/s40261-020-00949-9.
11. Groop PH, Dandona P, Phillip M, Gillard P, Edelman S, Jendle J, et al. Effect of dapagliflozin as an adjunct to insulin over 52 weeks in individuals with type 1 diabetes: post-hoc renal analysis of the DEPICT randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Oct;8(10):845-854. doi:10.1016/S2213-8587(20)30280-1. PMID: 32946821.
12. Omar B, Ahrén B. Pleiotropic Mechanisms for the Glucose-Lowering Action of DPP-4 Inhibitors. *Diabetes.* 2014;63(7):2196-2202. doi:10.2337/db14-0052.
13. Monami M, Nreu B, Zannoni S, Lualdi C, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;130:53-60. doi:10.1016/j.diabres.2017.04.017.
14. Yang S, Liu Y, Zhang S, Wu F, Liu D, Wu Q, et al. Risk of diabetic ketoacidosis of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2023 Jun 13;14:1145587. doi:10.3389/fphar.2023.1145587. PMID: 37397500; PMCID: PMC10311413.
15. Tang H, Li D, Wang T, Zhai S, Song Y. Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Diabetic Ketoacidosis Among Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2016;39(8):e123-124. doi:10.2337/dc16-0885.
16. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605608.
17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi:10.1056/NEJMoa1811744. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32970396.
19. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31535829.
20. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.
21. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J.* 2022 Nov 1;43(41):4421-4432. doi:10.1093/eurheartj/ehac494. PMID: 36036746; PMCID: PMC9622301.
22. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
23. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr;22(4):713-722. doi:10.1002/ehfj.1713. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31912605.
24. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34449189.
25. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32865377.
26. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegun J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1. Epub 2022 Feb 28. PMID: 35228754; PMCID: PMC8938265.

27. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):129-139. doi: 10.1056/NEJMoa2030186. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200891.
28. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021 Jan 14;384(2):117-128. doi: 10.1056/NEJMoa2030183. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33200892.
29. Mehta PB, Robinson A, Burkhardt D, Rushakoff RJ. Inpatient Perioperative Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Due to Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors – Lessons From a Case Series and Strategies to Decrease Incidence. *Endocr Pract*. 2022 Sep;28(9):884-888. doi: 10.1016/j.eprac.2022.06.006. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35753675.
30. Iwasaki Y, Sasabuchi Y, Horikita S, Furukawa T, Shiotsuka J, Lefor AK, et al. The effect of preoperative sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on the incidence of perioperative metabolic acidosis: A retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2022 Aug 20;22(1):209. doi: 10.1186/s12902-022-01126-z. PMID: 35987618; PMCID: PMC9392326.
31. Steinhorn B, Wiener-Kronish J. Dose-dependent relationship between SGLT2 inhibitor hold time and risk for postoperative anion gap acidosis: a single-centre retrospective analysis. *Br J Anaesth*. 2023 Oct;131(4):682-686. doi: 10.1016/j.bja.2023.06.063. Epub 2023 Aug 2. Erratum in: *Br J Anaesth*. 2024 Apr;132(4):829. PMID: 37541949.
32. Hamblin PS, Wong R, Ekinci EI, Fourlanos S, Shah S, Jones AR, et al. SGLT2 Inhibitors Increase the Risk of Diabetic Ketoacidosis Developing in the Community and During Hospital Admission. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Aug 1;104(8):3077-3087. doi: 10.1210/je.2019-00139. PMID: 30835263.
33. Kosiborod MN, Esterline R, Furtado RHM, Oscarsson J, Gasparyan SB, Koch GG, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Sep;9(9):586-594. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00180-7. Epub 2021 Jul 21. PMID: 34302745; PMCID: PMC8294807.
34. Sitina M, Lukes M, Sramek V. Empagliflozin-associated postoperative mixed metabolic acidosis. Case report and review of pathogenesis. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):81. doi:10.1186/s12902-023-01339-w.
35. FDA approves label changes to SGLT2 inhibitors regarding temporary discontinuation of medication before scheduled surgery. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>. Accessed March 23, 2020.
36. BOMSS Patient Safety committee Alert on the use of Gliflozins. <https://bomss.org/clinical-resources/> March 2022.
37. Peri-Procedure Management of Patients on Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors. Published online December 2023. <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clinical-management-mgmt-sgl2-web-algorithm.pdf>.
38. Selwyn J, Pichardo-Lowden AR. Managing Hospitalized Patients Taking SGLT2 Inhibitors: Reducing the Risk of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Diabetology*. 2023;4(1):86-92. doi:10.3390/diabetology4010010.
39. Raiten JM, Morlok A, D'Ambrosia S, Ruggero MA, Flood J. Perioperative Management of Patients Receiving Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: Development of a Clinical Guideline at a Large Academic Medical Center. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2024;38(1):57-66. doi:10.1053/jjvca.2023.10.011.
40. Khunti K, Aroda VR, Bhatt DL, Bozkurt B, Buse JB, Heerspink HL, et al. Re-examining the widespread policy of stopping sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors during acute illness: A perspective based on the updated evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Nov;24(11):2071-2080. doi: 10.1111/dom.14805. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35801339.
41. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al; on behalf of the American Diabetes Association. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S267-S278. doi: 10.2337/dc23-S016. PMID: 36507644; PMCID: PMC9810470.
42. Guideline for Perioperative Care for People with Diabetes Mellitus Undergoing Elective and Emergency Surgery. Published online October 2023. <https://www.cpod.org.uk/sites/cpod/files/documents/2024-03/CPOC-DiabetesGuideline2023.pdf>.
43. Crowley K, Scanail PÓ, Hermanides J, Buggy DJ. Current practice in the perioperative management of patients with diabetes mellitus: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2023;131(2):242-252. doi:10.1016/j.bja.2023.02.039.
44. NSW Agency for Clinical Innovation. Use of SGLT2-inhibitors for type 2 diabetes in acute inpatient care: Clinical practice guide. Sydney: ACI; 2023. https://aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0010/825085/ACI-Use-of-SGLT2-inhibitor-medicines-for-people-with-diabetes.pdf.
45. Guidelines of Australian diabetes society. https://www.diabetessociety.com.au/wp-content/uploads/2023/05/ADS-ADEA-ANZCA-NZSSD_DKA_SGLT2i_Alert_Ver-May-2023.pdf.
46. Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and peri-operative considerations. *Anaesthesia*. 2018;73(8):1008-1018. doi:10.1111/anae.14251.
47. Seki H, Ideno S, Shiga T, Watanabe H, Ono M, Motoyasu A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-associated perioperative ketoacidosis: a systematic review of case reports. *J Anesth*. 2023 Jun;37(3):465-473. doi: 10.1007/s00504-023-03174-8. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36849747; PMCID: PMC10229478.
48. Bobrowski D, Kumar R, Wu PE, Lapointe-Shaw L. Prolonged ketosis and glycosuria secondary to SGLT2 inhibitor therapy. *Clin Case Rep*. 2021;9(11):e05057. doi:10.1002/ccr3.5057.
49. Pujara S, Ioachimescu A. Prolonged Ketosis in a Patient With Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Secondary to Dapagliflozin. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2017;5(2):2324709617710040. doi:10.1177/2324709617710040.
50. Bonanni FB, Fei P, Fitzpatrick LL. Normoglycemic ketoacidosis in a postoperative gastric bypass patient taking canagliflozin. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg*. 2016;12(1):e11-12. doi:10.1016/j.soard.2015.08.502.
51. Scheen AJ. Use of SGLT2 inhibitors after bariatric/metabolic surgery: Risk/benefit balance. *Diabetes Metab*. 2023;49(4):101453. doi:10.1016/j.diabet.2023.101453.
52. Meyer EJ, Mignone E, Hade A, Thiruvankatarajan V, Bryant RV, Jesudason D. Perioperative Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Associated With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy During Colonoscopy. *Diabetes Care*. 2020;43(11):e181-e184. doi:10.2337/dc20-1244.
53. Hamblin PS, Wong R, Ekinci EI, Sztal-Mazer S, Balachandran S, Frydman A, et al. Capillary Ketone Concentrations at the Time of Colonoscopy: A Cross-Sectional Study With Implications for SGLT2 Inhibitor-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Jun;44(6):e124-e126. doi: 10.2337/dc21-0256. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33896795; PMCID: PMC8247528.
54. Dizon S, Keely EJ, Malcolm J, Arnaout A. Insights Into the Recognition and Management of SGLT2-Inhibitor-Associated Ketoacidosis: It's Not Just Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Can J Diabetes*. 2017;41(5):499-503. doi:10.1016/j.cjcd.2017.05.004.