

není doprovázen současným poklesem chloremie. Pokud je sodík doplněn chloridem sodným v infuzi nebo dietě, vrací se natremie na normální hodnotu, ale současně vzrůstá chloremie. Výsledný stav označujeme jako hyperchloremickou acidózu, s normálním AG. Všimněme si však, že nikoli přívod chloridů s následnou hyperchloremií, nýbrž předchozí ztráta bikarbonátu byla skutečnou příčinou acidózy, přinejmenším pohledem klasické pre-Stewartovské acidobazické teorie [39].

Při dlouhodobém hladovění roste hladina β -hydroxybutyrátu na 8–10 mmol/l a HCO_3^- klesá na přibližně 18 mmol/l, čemuž odpovídá mírná acidóza. Ketolátky (resp. jejich sodné soli) filtrované glomeruly se však téměř kompletně resorbují v renálních tubulech kotransportem se sodíkem a draslíkem prostřednictvím upregulovaných transportérů SLC5A8 a SLC5A12, čímž se ketolátky šetří jako zdroj energie. Navíc se při utilizaci ketolátek v tubulárních buňkách regeneruje bikarbonát, čímž se eliminují acidobazické poruchy. Zpočátku, během prvních 4 dnů hladovění, je však schopnost ledvin resorbovat filtrované ketolátky saturována při plazmatické hladině β -hydroxybutyrátu kolem 2 mmol/l [40]. Ketokyseliny se tak ztrácejí ledvinami i při jejich relativně nízké plazmatické koncentraci, čímž se zároveň rozvíjí hyperchloremická acidóza.

Závěr a doporučení

Fyziologický pokles glykemie při hladovění a stresový stav vedou ke snížení hladiny inzulínu a zvýšení hladiny glukagonu, kortizolu a katecholaminů, což vede k relativnímu nedostatku inzulínu, který stimuluje ketogenezi. Současně SGLT2i a ketolátky zhoršují renální eliminaci kyselin a amoniogenezi. Ketolátky se ztrácejí ledvinami jako sodné soli, což je ekvivalentní ztrátě bikarbonátu a vede k rozvoji metabolické acidózy s normálním AG, která prohlubuje již přítomnou acidózu s vysokým AG z ketózy. Současně jsou sodík i chloridy doplňovány stravou nebo infuzí, což vede k hyperchloremii.

Pro dobrou prognózu pacientů se SGLT2i-asociovanou acidózou je důležitá její včasná diagnóza, kterou však komplikují nespecifické

příznaky a nepříliš zvýšená glykemie. U pacientů užívajících glifloziny by měla být při zhoršení stavu vždy zkontrolována acidobazická rovnováha a změřena ketonemie v krvi. Léčba acidózy spočívá ve vysazení gliflozinu a podávání inzulínu. Dávka inzulínu musí být postačující pro potlačení ketogeneze. Doporučit lze dávkování obvyklé při klasické diabetické ketoacidóze (0,1 IU/kg.hod). Úspěch léčby je nutno kontrolovat poklesem ketonemie či AG a adekvátně upravit dávkování inzulínu. V případě poklesu glykemie je vhodné současně podávat glukózu, ale nesnižovat příliš dávku inzulínu, aby zůstala inhibována ketogeneze. Hyperchloremická složka acidózy, která je důsledkem nedostatku bikarbonátu, může přetrvávat i po vymizení ketolátek. Rozvoj hyperchloremické acidózy a rychlost rezoluce acidózy ovlivňuje i volba podávaných krystaloidů, přičemž balancované roztoky vedou k nižšímu nárůstu chloremie a rychlejší rezoluci acidózy než fyziologický roztok [41–44]. I podávání dalších tekutin s nízkým SID může dilučním mechanismem prohloubit acidózu, např. perorální příjem čisté vody či podávání 5% glukózy kvůli udržení glykemie při zachování dávky inzulínu.

Dle doporučení FDA [45] by měly být glifloziny vysazeny nejméně 3 dny před plánovanou operací a neměly by se podávat v perioperačním období, dokud se stav nestabilizuje a spolehlivě se neobnoví perorální příjem. Byly však publikovány i případy ketoacidózy až 14 dní po vysazení gliflozinů [46]. Podobně by měly být glifloziny vysazeny u většiny hospitalizovaných nechirurgických pacientů s přítomnými rizikovými faktory rozvoje ketoacidózy, jakou jsou infekce, akutní srdeční onemocnění, cévní mozkové příhody, lačnění před vyšetřením či abúzus alkoholu. Možným rizikovým faktorem je i souběžné podávání dalších perorálních antidiabetik. Renální insuficience není prokázaným rizikovým faktorem rozvoje EKA. Ve studii DAPA-CKD [47] byli zařazeni pacienti s CKD až po stadiu 4, diabetici i nediabetici. U nediabetiků nebyl zjištěn vyšší výskyt EKA oproti placebové skupině. To odpovídá očekávání s ohledem na mechanismus působení gliflozinů. Při poklesu glomerulární filtrace klesá antihyperglykemická účinnost gliflozinů [48], ale i riziko EKA.

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, Alrowiyti I, Cherney DZ. Prescribing SGLT2 Inhibitors in Patients With CKD: Expanding Indications and Practical Considerations. *Kidney Int Rep.* 2022 Aug 28;7(11):2546-2547. doi: 10.1016/j.ejcir.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.
3. Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med.* 2021 Jun;44:157-160. doi: 10.1016/j.ajem.2021. 02. 015.
4. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, Qin X, Deng K, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1619-1627. doi: 10.1111/dom.14075.
5. 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 Jan 1;47(1):140-143. doi: 10.2337/dc23-1163.
6. Li N, Chen R, Liu K. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors for the Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Clin Drug Investig.* 2020 Nov;40(11):991-1000. doi: 10.1007/s40261-020-00949-9.
7. 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.
8. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia.* 2017;60:1385-9. doi: 10.1007/s00125-017-4301-8.
9. Gibb FW, Teoh WL, Graham J, Lockman KA. Risk of death following admission to a UK hospital with diabetic ketoacidosis. *Diabetologia.* 2016 Oct;59(10):2082-7. doi: 10.1007/s00125-016-4034-0.
10. Palmer BF, Clegg DJ. Starvation Ketosis and the Kidney. *Am J Nephrol.* 2021;52:467-78.