

Při přijetí je patrna těžká metabolická acidóza s BE -28 mmol/l (Tab. 2). AG je zvýšen přibližně o 32 mmol/l ($\Delta\text{SIG} = 30,5 \text{ mmol/l}$), zcela tedy vysvětluje metabolickou acidózu, není přítomna žádná hyperchloremická komponenta. I zde je nápadné, že ketoanionty s laktátem vysvětlí jen zhruba třetinu výchyly AG. Ostatní zdroje high-AG metabolické acidózy nejsou jasné, renální acidóza je málo pravděpodobná. Pro intoxikaci alkoholy či paracetamolem není anamnestická podpora, hladiny D-laktátu ani 5-oxoprolinu nebyly stanoveny. Stav nemocné se přechodně upravil, později však zemřela v důsledku akutní trombózy nově zavedeného koronární stentu.

Případ této nemocné zároveň demonstruje potřebu dostatečné dávky inzulínu pro potlačení ketogeneze. Na JIP interní kliniky byl sice podáván inzulín i. v., během 60 hodin od přijetí se však AG téměř nezměnil (Tab. 3). Po přijetí na ARK pokračovala podobná léčba, ale inzulín byl podáván ve vyšší dávce současně s glukózou. Dialýza nebyla použita. Během 15 hodin od přijetí na ARK acidóza téměř vymizela, AG výrazně klesl. Pověšme si ještě, že během 1. hodiny po přijetí na ARK po podání bikarbonátu vzrostly pH, BE i bikarbonát, ale AG se nezměnil. Eliminaci ketolátů je proto lépe monitorovat pomocí poklesu AG či přímo ketonometrem, nikoli pouze pomocí pH, bikarbonátu a BE. Rovněž je patrný markantní nárůst natrémie o 30 mmol/l během 75 hodin od přijetí do nemocnice. Zčásti zřejmě v důsledku podávání bikarbonátu, iniciálně se též mohlo jednat o pseudohyponatremii při glykemii 32 mmol/l.

Případ 4

Čtvrtým pacientem s euglykemickou ketoacidózou byla 70letá žena s dlouhodobě huře kompenzovaným T2DM s výrazným váhovým úbytkem, léčená metforminem a DPP4 inhibitory sitagliptinem. Nemocná neužívala glifloziny, ale rozvinula se u ní obdobná ketoacidóza jako u předchozích pacientů, proto jsme případ zařadili pro širší srovnání.

Několik dní před přijetím progredovala celková slabost, před přijetím na ARK se rozvinula porucha vědomí. Intoxikace nebyla prokázána. Byly zjištěny vysoké zánětlivé markery při pneumonii, avšak normální renální funkce. Glykemie při přijetí byla 26 mmol/l. Nemocná byla zpočátku stabilní, postupně se rozvinul těžký septický šok.

Při přijetí byla patrna těžká kombinovaná acidóza (Tab. 2), s výraznou metabolickou komponentou (BE -22 mmol/l). I v tomto případě je BE zcela vysvětlitelný výchylo AG, není přítomna žádná hyperchloremická komponenta. Ketoanionty s laktátem vysvětlí jen necelých 30 % (7/25) metabolické acidózy, ostatní zdroje acidózy nejsou jasné. 5-oxoprolin nebyl změřen, avšak vzhledem ke kachexii a možnému chronickému užívání paracetamolu mohl být zvýšen. Nemocné byl proto mimo jiné podáván N-acetylcystein pro replaci případného deficitu glutathionu [28]. Renální acidóza pravděpodobně nebyla zpočátku přítomna, posléze však byla nemocná anurická při progredujícím septickém šoku a byla zahájena CVVHD. Zároveň s CVVHD byl podáván inzulín, acidóza se rychle upravila. Nemocná byla za 6 dní přeložena na standardní oddělení a posléze propuštěna domů.

Tento případ demonstruje, že se euglykemická ketoacidóza může rozvinout i u pacientů užívajících jiná antidiabetika než glifloziny, a obecně i u několika dalších stavů, typicky v těhotenství nebo při abúzu alkoholu [3]. V pozadí stojí stejný mechanismus ketogeneze při relativním deficitu inzulínu a nadbytku kontraregulačních hormonů. Rozvoj ketoacidózy při léčbě DPP4 inhibitory je však spíše paradoxní. DPP4 inhibitory totiž inhibují plazmatickou dipeptidylpeptidázu-4, čímž zabraňují inaktivaci glukagon-like peptidu 1, který stimuluje sekreci inzulínu a inhibuje sekreci glukagonu v pankreatu [29]. Měly by tak spíše působit proti ketogenezi. Skutečně je riziko EKA u DPP4 inhibitorů asi třikrát nižší než u gliflozinů [30]. Na rozvoji ketogeneze se v popsaném případě zřejmě podílela zejména zvýšená aktivita stresových hormonů a dlouhodobé hladovění s váhovým úbytkem.

Závěr a doporučení

Popsané případy jednak ukazují, že se s ketoacidózou při léčbě glifloziny můžeme v intenzivní medicíně setkat u různých pacientů, jednak demonstrují acidobazickou odlišnost oproti běžně známé ketoacidóze diabetiků 1. typu, zejména možným, ale ne nutným podílem hyperchloremické acidózy. Při léčbě acidózy je důležitá dostatečná dávka inzulínu, která si může žádat souběžný přívod glukózy. Možnost euglykemické ketoacidózy bychom měli zvážit a včas vyloučit u všech nemocných „s podezřelými symptomy“, kteří jsou léčeni glifloziny.

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:** Souhlas etické komise se zpracováním anonymních kazuistik nebyl vyžadován. Pacienti či rodiny zemřelých pacientů ve všech 4 případech souhlasili s možností anonymní publikace dat a průběhu hospitalizace.

LITERATURA

- 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.
- Yau K, Dharia A, Alrowiyti 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.
- Long B, Lentz S, Koyfman A, Gottlieb M. Euglycemic diabetic ketoacidosis: Etiologies, evaluation, and management. *Am J Emerg Med*. 2021;44:157-160. doi:10.1016/j.ajem.2021.02.015.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.