

Tab. 1. Plazmatické koncentrace před a bezprostředně po léčbě diabetické ketoacidózy. Hodnoty byly převzaty z [11]. Všechny koncentrace jsou vyjádřeny v mmol/l

	pH	β -OH-B	AcAc	laktát	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	AG	SID
před léčbou	7,06	10,5	3,5	3,9	133	5,2	96	6,5	35,7	37
po léčbě	7,32	0,6	0,1	1,8	134	4,1	105	14,9	18,2	29

Vysvětlivky: β -OH-B – β -OH-butyát, AcAc – acetoacetát

Tab. 2. Rozdíly mezi klasickou diabetickou ketoacidózou a euglykemickou ketoacidózou asociovanou se SGLT2 inhibitory. Hodnoty jsou uvedeny v mmol/l

	klasická	euglykemická
výskyt	T1DM	T2DM
glykemie	> 30	< 15–30
β -hydroxybutyrát	> 10	< 5–10
hyperchloremická acidóza	malý podíl	velký podíl
anion gap	vysoký	středně vysoký
deficit inzulínu	absolutní	relativní
rozvoj	prudký	pozvolný
pH	podobné	

jsou v současnosti dostupné empagliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin a ertugliflozin.

Vzácným, ale závažným nežádoucím účinkem gliflozinů je euglykemická ketoacidóza (EKA), formálně definovaná jako ketoacidóza s glykemií pod 14 mmol/l [3]. Vyskytuje se asi u 0,1–0,2 % diabetiků 2. typu dlouhodobě léčených glifloziny [4]. U nediabetiků léčených glifloziny byly publikovány ojedinělé kazuistiky EKA [5], obecně je ale její riziko velmi nízké. Naopak výrazně vyšší je riziko EKA u diabetiků 1. typu, přesto i zde mohou pozitivní efekty gliflozinů riziko převážet [6, 7]. Fatálně probíhá asi 1,5 % ketoacidóz indukovaných glifloziny, oproti 0,2 % klasických ketoacidóz diabetiků 1. typu [8, 9].

Poněvadž preskripce gliflozinů promptně roste, mohou se intensivisté i anesteziologové s případy vážného průběhu euglykemické ketoacidózy setkat. V tomto článku popisujeme komplexní patogenezi glifloziny indukované ketoacidózy a porovnáváme ji s klasickou ketoacidózou diabetiků 1. typu (DKA). Ukážeme, že oproti klasické ketoacidóze může mít v případě EKA větší význam souběžně se rozvíjející hyperchloremická acidóza než vlastní ketoacidóza.

Metabolická adaptace na hladovění

Pokles glykemie navozený hladověním tlumí produkci inzulínu a aktivuje produkci glukagonu, které společně stimulují lipolýzu, ketogenezi, glykogenolýzu a glukoneogenezi [10]. V prvních hodinách hladovění je glykemie udržována glykogenolýzou a glukoneogenezí z glukogenních aminokyselin. Zásoby glykogenu jsou však omezené a výraznější proteolýza je nežádoucí. Proto se během několika hodin aktivuje ketogeneze zejména v játrech a ledvinách. Volné mastné kyseliny uvolněné lipolýzou z tukové tkáně jsou β -oxidací štěpeny na acetyl-koenzym A (Ac-CoA). Spojením dvou molekul Ac-CoA vznikají ketolátky acetoacetát, β -hydroxybutyrát a aceton. Koncentrace β -hydroxybutyrátu je asi trojnásobná než koncentrace acetoacetátu [11]. Dostupné point-of-care ketonometry měří koncentraci β -hydroxybutyrátu v plazmě [12].

Ketogeneze dosáhne maxima po 5–10 dnech hladovění, se stacionární koncentrací β -hydroxybutyrátu 8–10 mmol/l a odpovídající mírnou metabolickou ketoacidózou s hladinou HCO₃⁻ okolo 18 mmol/l

[10]. Orgány v tomto stavu využívají zejména volné mastné kyseliny a ketolátky, čímž se minimalizuje spotřeba glukózy a nutnost proteolýzy. Ledviny postupně zvýší reabsorpci filtrovaných ketolátek, čímž eliminují rozvoj hyperchloremické acidózy i ztrátu energetických substrátů, jak bude vysvětleno dále.

Klasická diabetická ketoacidóza

Diabetes 1. typu napodobuje hladovění. Deficit inzulínu navodí prudkou lipolýzu, ketogenezi a glukoneogenezi, jež vedou k hyperglykemické ketoacidóze. Pro ketogenezi je nezbytný absolutní deficit inzulínu [13]. I malá zbytková sekrece inzulínu ketogenezi tlumí. Nejvýznamnější komponentou acidózy je samotná ketóza, avšak u velké části pacientů je přítomna i hyperchloremická komponenta, která u některých nemocných převažuje [11, 14, 15].

Ve studii Oh [11] měl průměrný pacient s DKA při přijetí pH 7,06, β -hydroxybutyrát 10,5 mmol/l, acetoacetát 3,5 mmol/l a laktát 3,9 mmol/l (Tab. 1). Celková koncentrace organických kyselin tak byla 17,9 mmol/l. Při koncentraci Na⁺ 133, K⁺ 5,2, Cl⁻ 96 a HCO₃⁻ 6,5 vychází anion gap 35,7 mmol/l, tedy o zhruba 24 mmol/l vyšší, než je norma (12 mmol/l). Metabolickou acidózu tedy bylo možné vysvětlit výhradně jako acidózu s vysokým AG způsobenou převážně organickými kyselinami, bez hyperchloremické komponenty.

Studie však potvrdila již dříve známou skutečnost, že se v průběhu léčby diabetické ketoacidózy rozvíjí či prohlubuje hyperchloremická acidóza a lehká metabolická acidóza tak přetrvává i po kompletním zmetabolizování ketolátek. Jak je patrné z Tab. 1, ketokyseliny po léčbě ketoacidózy téměř vymizely a celková koncentrace organických kyselin klesla o 15,4 mmol/l, téměř stejně jako AG (o 17,5 mmol/l). Bikarbonát však vzrostl pouze o 8,4 mmol/l. Neadekvátní nárůst bikarbonátu je přesně vyrovnaný současným rozvojem hyperchloremické acidózy. Je skutečně patrný nárůst chloridů o 9 mmol/l, resp. pokles SID o 8 mmol/l. Hyperchloremická acidóza se vyvíjí v důsledku ztrát solí ketolátek močí, což představuje nepřímou ztrátu bikarbonátu, jak bude vysvětleno dále.

Acidóza indukovaná SGLT2 inhibitory

SGLT2 inhibitory blokují kotransportér sodíku a glukózy SGLT2 v proximálním tubulu ledvin. Tím výrazně snižují reabsorpci glukózy, což vede ke glykosurii a zlepšuje tak kontrolu diabetu [16]. Tento zdánlivě jednoduchý mechanismus účinku však v důsledku přináší novou, avšak poněkud nestabilní metabolickou rovnováhu se zvýšenou tvorbou ketolátek i jejich renální eliminací, jak dále objasníme [17]. Precipitující faktory, jako jsou chirurgický výkon, akutní onemocnění, hladovění nebo nedostatek inzulínu, mohou spustit komplexní metabolické a renální děje, které mohou vyústit v život ohrožující metabolickou