



Diabetična ketoacidoza: redek, a resen zaplet zdravljenja z zaviralci SGLT-2 – pregled literature in prikaz serije primerov

Diabetic ketoacidosis: a rare but serious complication of treatment with SGLT-2 inhibitors – literature review and case series presentation

Tina Pučnik, Mojca Lunder, Miodrag Janić

Izveček

Zaviralci natrij-glukoznega koprenašalnega sistema-2 (SGLT-2) se vse pogosteje predpisujejo tako v diabetologiji kot tudi v drugih internističnih strokah. Primarno ugodno vplivajo na presnovne dejavnike, tj. parametre glikemije in na telesno maso. Poleg tega omogočajo zaščito tarčnih organov, srčno-žilnega sistema in ledvic, pri osebah s sladkorno boleznijo ali brez nje. Neželeni učinki ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 so redki, večinoma nenevarni in jih lahko preprečimo. Zelo redek, a življenje ogrožajoč zaplet je lahko pojav diabetične ketoacidoze. Dejavnikov, ki povečajo tveganje za njen nastanek, še niso popolnoma raziskali. V prispevku so opisani diabetična ketoacidoza in njene posebnosti ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 ter možni vzročni dejavniki zanjo. Poznavanje slednjih je predvsem pomembno zaradi možnosti aktivnega preprečevanja diabetične ketoacidoze. Najpogosteje se pojavi hkrati z zdravljenjem z zaviralci SGLT-2 ob okužbah, sladkorni boleznijo tipa 1, opustitvi inzulinskega zdravljenja ter v primerih stradanja. Prispevek vključuje tudi prikaz serije primerov, ki so bili hospitalizirani na našem kliničnem oddelku zaradi diabetične ketoacidoze ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2, ob različni sočasni antidiabetični terapiji.

Abstract

Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT-2) are increasingly prescribed in diabetology and other internal medicine specialties. They mainly have a beneficial effect on metabolic parameters, that is, glycaemia and body weight. Additionally, they were shown to protect target organs, the cardiovascular system, and kidneys in people with or without diabetes. The side effects of SGLT-2 inhibitors are rare; they are mostly mild and preventable. An infrequent but life-threatening complication can be the occurrence of diabetic ketoacidosis. Factors that increase the risk of its occurrence have not yet been fully explored. The manuscript describes diabetic ketoacidosis during treatment with SGLT-2 inhibitors and possible risk factors. Their identification is especially important due to the possibility of active prevention of diabetic ketoacidosis.

Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

Korespondenca / Correspondence: Miodrag Janić, e: miodrag.janic@kclj.si

Ključne besede: zaviralci SGLT-2; empagliflozin; dapagliflozin; diabetična ketoacidoza; sprožilni dejavniki

Key words: SGLT-2 inhibitors; empagliflozin; dapagliflozin; diabetic ketoacidosis, risk factors

Prispelo / Received: 26. 5. 2023 | **Sprejeto / Accepted:** 5. 10. 2023

Citirajte kot/Cite as: Pučnik T, Lunder M, Janić M. Diabetična ketoacidoza: redek, a resen zaplet zdravljenja z zaviralci SGLT-2 – pregled literature in prikaz serije primerov. Zdrav Vestn. 2023;92(11–12):468–75. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3457>



Avtorske pravice (c) 2023 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

Diabetic ketoacidosis occurs most frequently with SGLT-2 inhibitor treatment in the case of infections, type 1 diabetes, an inappropriate reduction in insulin dose, and in cases of starvation. The manuscript also includes a presentation of a series of patients who were hospitalized in our clinical department due to diabetic ketoacidosis during treatment with SGLT-2 inhibitors with different concurrent antihyperglycaemic therapy.

1 Uvod

Sladkorna bolezen je zaradi akutnih in kroničnih zapletov velik javnozdravstveni problem. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije je leta 2019 zaradi zapletov, povezanih s sladkorno boleznijo, umrlo 1,5 milijona oseb, kar je 9. najpogostejši vzrok umrljivosti; do leta 2030 pa naj bi se povzpela celo na 7. mesto. Zato so nujni ukrepi, ki omogočajo njeno zgodnje odkrivanje in zdravljenje (1,2). Pri ureditvi glikemije je pri vseh osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 osnovno nefarmakološko zdravljenje (zajema načela zdravega življenjskega sloga), ki ga je običajno hitro po potrditvi diagnoze sladkorne bolezni tipa 2 potrebno nadgraditi z uvedbo zdravil oziroma s farmakološkim zdravljenjem. Pri izboru zdravil upoštevamo lastnosti posameznika (individualni pristop) ter pridružene bolezni, pri katerih se osredinimo predvsem na prisotnost aterosklerotične srčno-žilne bolezni oziroma tveganja zanj, srčnega popuščanja ali kronične ledvične bolezni. Zdravilo prve izbire je večinoma metformin (predvsem zaradi ugodnih učinkov na glikemijo); že ob uvedbi pa mu lahko sočasno dodamo še antidiabetično zdravilo iz druge skupine (sulfonilsečnin, zaviralcev dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), zaviralcev natrij-glukoznega koprenašalnega sistema-2 (SGLT-2) in agonistov receptorjev glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1)); odločamo se na osnovi kliničnih prioritet (vpliva na glikemične parametre, telesno maso in neželene učinke) oziroma pridruženih bolezni (1,3,4). Zaviralci SGLT-2 in agonisti receptorjev GLP-1 so zaradi dodatnih ugodnih učinkov na presnovne parametre in zaščito tarčnih organov (varovalni srčno-žilni in ledvični učinki) pridobili vlogo v prvih linijah zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 oziroma neposredno ob metforminu. Zaradi širjenja terapevtskih indikacij njihova uporaba narašča (1,3,4). Zaviralci SGLT-2 so se dodatno izkazali z učinkovitostjo tudi pri bolnikih s srčnim popuščanjem in kronično ledvično boleznijo neodvisno od prisotnosti sladkorne bolezni, kar še dodatno povečuje nabor bolnikov, ki omenjena zdravila prejemajo (5,6).

Eden od možnih življenjsko ogrožajočih akutnih zapletov pri sladkorni bolezni je diabetična ketoacidoza (DKA). Najpogosteje se pojavi pri sladkorni bolezni tipa 1, redkeje pri sladkorni bolezni tipa 2, in sicer v

določenih stresnih stanjih, kot so okužbe, opustitev insulinskega zdravljenja, novoodkrita sladkorna bolezen, nosečnost ipd. (7). V zadnjih letih so pojav DKA opazili tudi ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2, zato je ključnega pomena poznavanje njenega poteka in sprožilnih dejavnikov (8). V nadaljevanju je opisana DKA pri sladkorni bolezni in ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 ter možni vzročni dejavniki zanj. Poznavanje le-teh je pomembno zaradi možnosti njenega aktivnega preprečevanja. Prispevek vključuje tudi prikaz serije primerov, ki so bili zaradi DKA ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 hospitalizirani na našem kliničnem oddelku.

2 Mehanizem delovanja zaviralcev SGLT-2 in dodatni ugodni učinki

Glukoza se iz krvi v glomerulu filtrira, nato pa se s koprenašalci SGLT-2 v proksimalnem tubulu v skoraj 90 % ponovno vsrka v kri. Z zaviranjem delovanja koprenašalcev SGLT-2 se večina filtrirane glukoze izloči z urinom (glukozurija). To privede do znižanja koncentracije glukoze v krvi in do boljše urejenosti glikemije pri osebah s sladkorno boleznijo. Ko koncentracija glukoze v krvi doseže normalno raven, se delovanje zaviralcev SGLT-2 zmanjša, zato v monoterapiji ne povečajo tveganja za hipoglikemijo. Po podatkih iz raziskav zdravljenje z zaviralci SGLT-2 zniža vrednost glikiranega hemoglobina (HbA1c) za 0,5–0,7 %; raven glukoze v krvi na tešče povprečno za 0,9 mmol/l, zmanjša se tudi glikemična variabilnost (9,10). Zaviralci SGLT-2 ugodno vplivajo tudi na znižanje telesne mase, ki se v povprečju zniža za 1–5 kg, kar je do 5 % telesne mase (10). Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 vodi tudi do drugih ugodnih presnovnih učinkov, kot so: znižanje koncentracije sečne kisline (za 10–13 %) (11) in ugoden vpliv na lipidni profil (znižanje koncentracije trigliceridov ter povišanje koncentracije lipoproteinov visoke gostote (*angl.* high density lipoprotein, HDL)) (12). Ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 so v raziskavah beležili tudi blago znižanje sistolnega in diastolnega krvnega tlaka (9,11). Zaviralci SGLT-2 so se izkazali tudi z zaščitnim delovanjem na srce, predvsem pri srčnem popuščanju; delujejo tudi zaščitno na ledvice, saj

preprečujejo napredovanje kronične ledvične bolezni (13). V metaanalizi raziskav so pokazali, da zaviralci SGLT-2 zmanjšajo umrljivost iz katerega koli ali iz srčno-žilnega vzroka za 16 % in hospitalizacije zaradi srčnega popuščanja za 31 %. Pojavnost sestavljenega ledvičnega dogodka (upad hitrosti glomerulne filtracije, napredovanje do končne ledvične odpovedi ali smrt zaradi ledvičnega vzroka) se je zmanjšala za 41 % (14-16). Na podlagi rezultatov več raziskav, ki so bile vključene v te metaanalize, so se razširile indikacije za predpisovanje zaviralcev SGLT-2 na osebe s srčnim popuščanjem oziroma osebe s kronično ledvično boleznijo, ne glede na prisotnost sladkorne bolezni tipa 2.

3 Neželeni učinki zaviralcev SGLT-2

Neželeni učinki ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 so redki. V veliki meri jih je možno preprečiti. Najpogostejši neželeni učinki so glivične okužbe sečil in spolovil (vulvovaginitis, balanitis), ki so večinoma blage in potekajo brez zapletov. Preprečiti jih je možno z upoštevanjem navodil o skrbni osebni higieni intimnih predelov in nošenju spodnjega perila iz naravnih materialov (9,17). Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 lahko privede tudi do pojava hipotenzije ali dehidracije, kar je možno preprečiti s prilagoditvijo odmerkov antihipertenzivnega zdravljenja oziroma diuretika. Hipoglikemije ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 so se pojavljale ob sočasnem zdravljenju z antidiabetičnimi zdravili, ki povečajo tveganje za hipoglikemijo (sulfonylsečnine, glinidi, inzulin) (18). Zelo redko so beležili tudi pojav nekrotizirajočega fasciitisa perineja oziroma Fournierjeve gangrene (19). Med opisanimi neželenimi učinki je najnevarnejša, poleg že omenjene Fournierjeve gangrene, še DKA (opisana v nadaljevanju). Njuna pojavnost je redka, a gre za življenjske ogrožajoči stanji, zato je bistvenega pomena razumevanje, kateri dejavniki povečajo tveganje oziroma privedejo do teh stanj, kako ukrepati in kako jih preprečiti. V prispevku se osredinjamo na DKA, ki je od Fournierjeve gangrene bistveno pogostejša. Pojavnost DKA je težko oceniti. Iz velikih randomiziranih raziskav pa jo pri zdravljenju z dapagliflozinom ocenjujejo na 0,16 na 1000 bolnikov-let; pri empagliflozinu pa na 0,6 (empagliflozin 10 mg dnevno) oziroma 0,2 (empagliflozin 25 mg dnevno) na 1000 bolnikov-let (8). Ena od metaanaliz velikih randomiziranih raziskav je pokazala, da 1 na 1014 zdravljenih bolnikov utrpel škodo ob zdravljenju (*angl.* number needed to harm) zaradi DKA; interval zaupanja je med 2413 in 554, v povprečnem času zdravljenja 2,35 leta (20).

4 Diabetična ketoacidoza (DKA) pri sladkorni bolezni

DKA je akutni zaplet sladkorne bolezni in življenje ogrožajoče stanje, najpogosteje značilno za sladkorno bolezen tipa 1, lahko pa se pojavi tudi ob sladkorni bolezni tipa 2. Opredeljuje jo prisotnost hiperglikemije (koncentracija glukoze v krvi $>11,0$ mmol/l), povišane ravni ketonov v krvi (ketonemija $\geq 3,0$ mmol/l ali pomembna ketonurija (2+ ali več na standardnem urinskem lističu)) in metabolične acidoze z zvišano anionsko vrzeljo (bikarbonat $< 15,0$ mmol/l in/ali pH venske krvi $< 7,3$; anionska vrzel > 10) (7,21). Zaradi kopičenja ketonskih telesc se anionska vrzel zveča, kar pa ni pogoj za diagnozo DKA. Običajno se DKA razvije hitro, znotraj 24 ur, najpogosteje se pojavijo simptomi hiperglikemije (poliurija, polidipsija); pri več kot 60 % oseb so prisotni tudi prebavni simptomi (bolečina v trebuhu, slabost, bruhanje). V klinični sliki so običajno znaki dehidracije, tahikardija, hiperventilacija (Kussmaulovo dihanje), značilen zadah po acetonu; lahko pa je pridružena tudi motnja zavesti (7). Običajno se DKA razvije kot posledica sprožilnih dejavnikov, kot so pomanjkanje inzulina, opustitev inzulinskega zdravljenja, okužba, akutna stanja (poškodbe, miokardni infarkt, pankreatitis, možganska kap ipd.), stres in stradanje (21,22). Zaradi naglega razvoja in hude življenjske ogroženosti sta hitro diagnosticiranje in zdravljenje ključnega pomena.

Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 se DKA razvije zaradi pomanjkanja inzulina in povišanja koncentracije katabolnih hormonov z nasprotnim delovanjem (glukagona, kortizola, ravnega hormona in kateholaminov). Zaradi hormonskih sprememb vztraja hiperglikemija (na račun povečane glukoneogeneze, pospešene glikogenolize in motene uporabe glukoze v perifernih tkivih). Zaradi pomanjkanja inzulina se glukoza v perifernih tkivih ne more porabljeni. Aktivira se lipaza v maščobnem tkivu, kar privede do lipolize in izplavljanja prostih maščobnih kislin. Slednje vstopajo v jetra, kjer poteka oksidacija do ketokislin, nastajajo ketonska telesa (acetoacetat, beta-hidroksibutirat), kar vodi v acidozo. Akumulacija ketonskih telesc, ki so presežek anionov, povzroči zvečano anionsko vrzel, ki je značilna za DKA (7).

DKA se redko razvije tudi pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2. Stanje imenujemo h ketozi nagnjena sladkorna bolezen tipa 2 oziroma t.i. »flatbush diabetes«. V literaturi jo najpogosteje opisujejo pri posameznikih afriškega, azijskega in latinskoameriškega porekla. Med razvojem DKA pride do zmanjšane

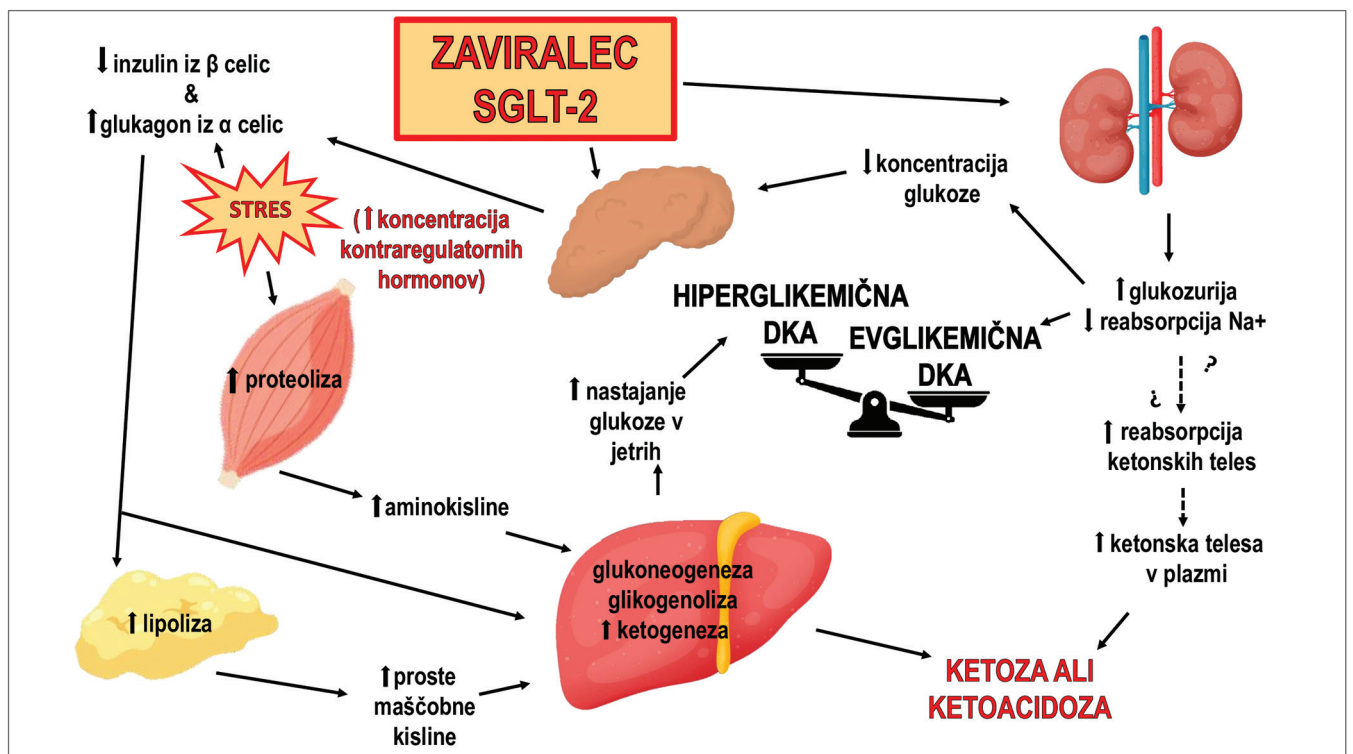
nastajanja in delovanja insulina, vendar se delovanje beta-celice po razrešitvi DKA običajno ponovno vzpostavi. Po razrešitvi DKA lahko pri določenih posameznikih vztraja potreba po eksogenem nadomeščanju insulina. Pri drugih za ureditev glikemije zadostuje peroralno antidiabetično zdravljenje (22,23).

5 Ketoacidoza ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2

Glede na podatke iz literature zdravljenje z zaviralci SGLT-2 poveča tveganje za nastanek DKA pri sladkorni bolezni tipa 1 za 4,5-krat; pri sladkorni bolezni tipa 2 pa za 2,3-krat. DKA se je večinoma pojavila v okviru 180 dni po uvedbi zaviralca SGLT-2; torej je tveganje večje v prvih mesecih po uvedbi zdravila (24). Za diagnozo DKA ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 je značilna povišana raven ketonov v krvi (ketonemija > 3,0 mmol/l ali pomembna ketonurija) in acidoza z zvišano anionsko vrzeljo (bikarbonat < 15,0 mmol/l in/ali pH venske krvi < 7,3; zvečana anionska vrzel). Koncentracija glukoze v krvi pa je pri DKA ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 lahko normalna ali le malo povišana (glukoza v krvi med 11 in 14 mmol/l), kar se pojavlja pri približno 50 % primerov. V tem primeru govorimo o evglukemični ketoacidozi, zaradi česar je ketoacidozo težje

diagnosticirati (24). Patogeneza evglukemične ketoacidoze je podobna kot pri klasični DKA, vse podrobnosti pa še niso popolnoma poznane. Absolutno ali relativno pomanjkanje insulina privede do čezmernega aktiviranja in učinkov inzulinu nasprotno delujočih hormonov, kar vodi v hiperglikemijo, lipolizo in ketogenezo (8,24). Po eni od hipotez naj bi zaviralci SGLT-2 z vezavo na alfa-celice trebušne slinavke povečali izločanje glukagona, kar dodatno spodbuja lipolizo in posredno vpliva na povečanje nastajanja ketonskih teles. Sočasno se zniža koncentracija plazemske glukoze zaradi vpliva na koprenašalce SGLT-2 v ledvicah, kar vodi v zmanjšano izločanje insulina iz beta-celic trebušne slinavke in prav tako povečano nastajanje ketonskih teles (25). Možni mehanizmi nastanka DKA ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 so predstavljeni na Sliki 1.

Simptomi in znaki DKA ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 so podobni kot pri klasični DKA. Najpogostejše se pojavljajo znaki dehidriranosti, slabost, bruhanje, bolečina v trebuhu, medtem ko sta poliurija in polidipsija redkejši (24). V veliki večini primerov diabetičnih ketoacidoz ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 je možno odkriti sprožilni dejavnik za njen pojav, in sicer so med najpogostejšimi: avtoimunska oblika sladkorne bolezni pri odraslih (LADA), opustitev inzulinskega zdravljenja, diabetična ketoacidoza v preteklosti, prehrana z nizko



Slika 1: Možni mehanizmi nastanka diabetične ketoacidoze (DKA) pri zdravljenju z zaviralci SGLT-2. Povzeto po Goldenberg RM, et al., 2016 (8).

vsebnostjo ogljikovih hidratov (ketogena dieta), čezmerni vnos alkohola, nosečnost, stresno stanje (okužba, operacija, miokardni infarkt, pankreatitis) in intenzivna telesna vadba. Pri nekaterih primerih pa sprožilnega dejavnika ni bilo mogoče odkriti (8,24).

Pri zdravljenju DKA ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 je ključna čimprejšnja ukinitvev zaviralca SGLT-2. Potrebno je takojšnje intravensko nadomeščanje inzulina, nadomeščanje tekočin ter ureditev kislinsko-baznega ravnovesja (24).

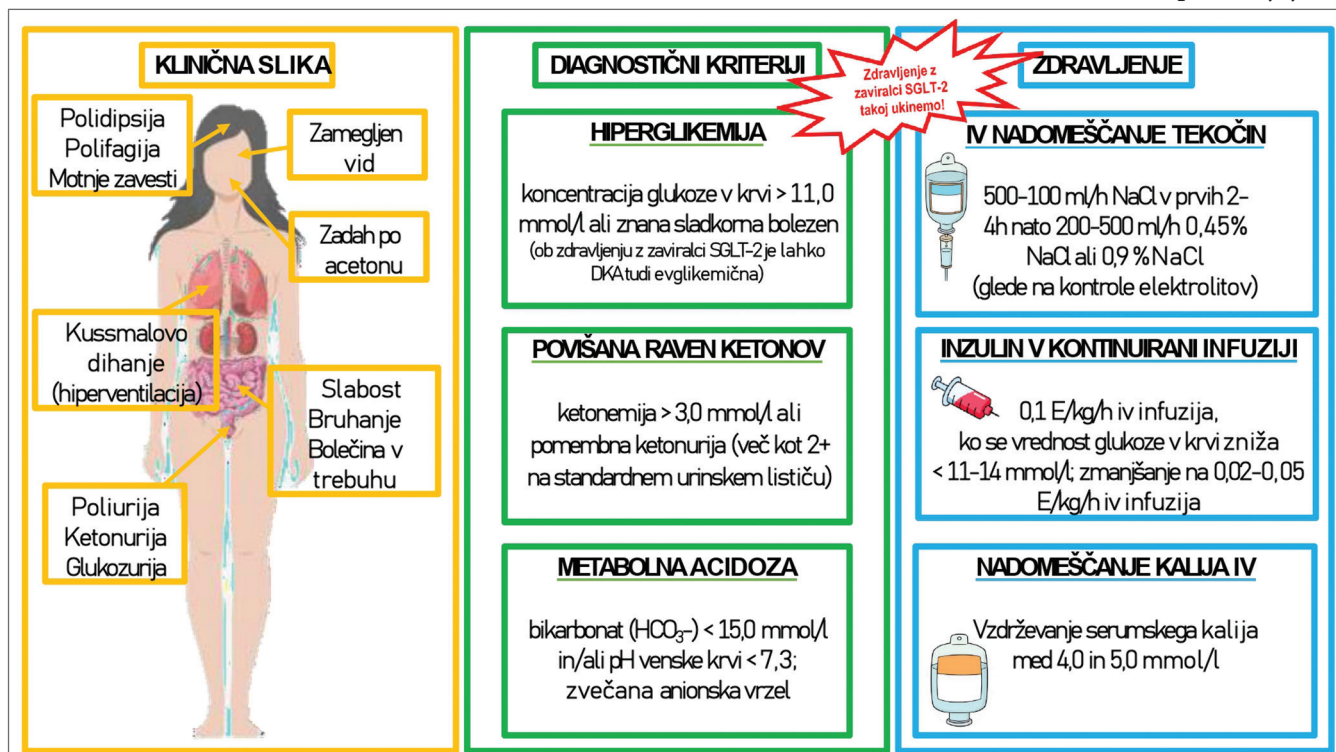
Pojav DKA ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 je možno preprečevati; svetuje se: 1. primerna izbira oseb za uvedbo zaviralca SGLT-2 (pri posameznikih z velikim tveganjem za pojav DKA se uvedba zaviralca SGLT-2 odsvetuje); 2. ustrezna edukacija ob uvedbi zaviralca SGLT-2 (prehodna ukinitvev zaviralca SGLT-2 ob stanjih, ki povečajo tveganje za nastanek ketoacidoze); 3. v določenih stanjih, pri osebah, za katere menimo, da so lahko bolj nagnjene k razvoju DKA, se priporoča tudi meritev ketonov v urinu; v primeru povišanih vrednosti je potrebna (prehodna) ukinitvev zaviralca SGLT-2 (24). Glede na razpolovni čas zaviralcev SGLT-2 se ukinitvev svetuje 3 dni pred predvideno operacijo. Zdravljenje z zaviralci SGLT-2 je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 1 kontraindicirano zaradi povečanega tveganja za ketoacidozo (8).

Zaviralci SGLT-2 se glede na trenutna priporočila predpisujejo bolnikom s srčnim popuščanjem oziroma kronično ledvično boleznijo neodvisno od prisotnosti sladkorne bolezni tipa 2. V dosedanjih raziskavah pri osebah brez sladkorne bolezni, ki so prejemale zaviralec SGLT-2 v sklopu zdravljenja srčnega popuščanja ali kronične ledvične bolezni, pojava ketoacidoze niso beležili (26,27). Kontinuum klinične slike, diagnosticiranja in zdravljenja DKA, ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2, prikazuje Slika 2.

6 Zdravljenje diabetične ketoacidoze (DKA)

Pri zdravljenju DKA je ključnega pomena nadomeščanje inzulina za korekcijo acidoze in zaviranje ketoogeneze (tudi normalizacije koncentracije glukoze) ter ureditev volumskega in elektrolitskega ravnovesja. Običajno zdravljenje poteka v enoti intenzivne terapije, kontrole koncentracije glukoze v krvi se izvajajo vsako uro, kontrole elektrolitov in pH krvi pa vsake 2–4 ure. Neprekinjeno se izvaja tudi spremljanje življenjskih funkcij (krvni tlak, srčna frekvenca, frekvenca dihanja, stanje zavesti) in diureze.

Inzulin običajno vbrizgamo intravensko v kontinuirani infuziji, kar traja do izzvenetja ketoacidoze oziroma do takrat, ko se lahko bolnik normalno prehranjuje in



Slika 2: Klinična slika, laboratorijske značilnosti in zdravljenje diabetične ketoacidoze (DKA). Povzeto po Dhatariya KK, et al., 2020 (7).

Legenda: NaCl – natrijev klorid.

uživa tekočine. Pomembno je poudariti, da je dajanje inzulina potrebno do popolnega izzvenetja acidoze in normalizacije serumskega bikarbonata. Običajna hitrost njegovega dovajanja se izračuna po formuli $0,1 \text{ enote/kg}$ telesne mase na uro. Insulin primarno prepreči nadaljnje tvorjenje ketonov, zniža koncentracijo glukoze v krvi ter omogoči hitrejšo korekcijo elektrolitnega neravnovesja. Ko se koncentracija glukoze v krvi zniža pod $11,0\text{--}14,0 \text{ mmol/l}$, se svetuje prilagoditev hitrosti dovajanja inzulina v kontinuirani infuziji na $0,02\text{--}0,05 \text{ enote/kg}$ telesne mase na uro. Priporoča se tudi nadmeščanje dotlej uporabljene raztopine za $5\text{--}10\%$ raztopino glukoze, ki prepreči prehitro znižanje koncentracije glukoze v krvi. Normalizacija koncentracije glukoze ne sme biti razlog za opustitev parenteralnega zdravljenja z insulinom, če acidoza še ni popolnoma izzvenela. Ob nadomeščanju inzulina se kalij premakne v celice, kar običajno vodi do hipokaliemije. Zato je v izogib njenega pojava priporočeno nadomeščanje kalija intravensko (običajno med 10 in 40 mmol/l ; glede na izhodiščne vrednosti serumskega kalija) ob rednem spremljanju ravni serumskega kalija (običajno se kontrolira na $2\text{--}4 \text{ h}$) (7).

Za vzpostavitev in vzdrževanje normalnega znotrajžilnega volumna je ključno čim prejšnje intravensko nadomeščanje tekočin (v prvih $2\text{--}4$ urah zdravljenja ketoacidoze običajno damo raztopino $0,9 \%$ natrijevega klorida (fiziološko raztopino) s hitrostjo $500\text{--}1000 \text{ ml/h}$; nato pa se odločamo glede znižanja hitrosti infuzije na $200\text{--}500 \text{ ml/h}$ ter glede na vrednost serumskega natrija menjave infuzijske raztopine za $0,45 \%$ natrijev klorid) (7).

Če se DKA pojavi ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2, jih je nujno takoj ukiniti. Zdravljenje diabetične ketoacidoze je podobno, kot če se ta pojavi pri osebah, ki zaviralca SGLT-2 ne prejemajo (22,24). Pričnemo takojšnje nadomeščanje inzulina v kontinuirani intravenski infuziji, nadomeščanje tekočin, korekcijo volumskega in elektrolitnega statusa. Ko acidoza popolnoma izzveni, bolnik pa lahko normalno uživa tekočine in hrano, lahko preidemo na zdravljenje z insulinom v podkožnih aplikacijah (24). Pri evglíkemični DKA je nadomeščanje inzulina v kontinuirani infuziji za korekcijo acidoze ravno tako nujno potrebno, ob tem pa za preprečevanje hipoglikemije običajno že od začetka dajemo raztopino 5% ali 10% glukoze (22). Osredinimo se tudi na iskanje in zdravljenje sprožilnega dejavnika, ki je vodil v nastanek DKA (npr. okužba, akutno stanje ipd.). Ponovna uvedba zaviralca SGLT-2 po pojavu DKA se trenutno odsvetuje. Priporočila se bodo v prihodnosti najverjetneje spremenila (zaradi ugodnih učinkov zaviralcev SGLT-2 na zaščito tarčnih organov) (22,24).

Cilji zdravljenja DKA so zmanjšanje koncentracije ketonov v krvi za $0,5 \text{ mmol/l/h}$, porast serumskega bikarbonata za $3,0 \text{ mmol/l/h}$, upad koncentracije glukoze v krvi, če ne gre za evglíkemično DKA, za $3,0 \text{ mmol/l}$ in vzdrževanje serumske koncentracije kalija med $4,0$ in $4,5 \text{ mmol/l}$. Zdravljenje prilagajamo tako, da se približamo doseganju opisanih ciljev (28).

7 Prikaz serije kliničnih primerov bolnikov, ki so bili hospitalizirani zaradi diabetične ketoacidoze ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2

Na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana je bilo zaradi diabetične ketoacidoze ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2 v zadnjih štirih letih hospitaliziranih 7 bolnikov. Od tega so bili 4 moški in 3 ženske; njihova povprečna starost je bila 60 ± 6 let. Vsi so imeli znano sladkorno bolezen tipa 2 (mediano trajanje 18 let [$8\text{--}33$]; HbA1c ob sprejemu v bolnišnico je znašal $8,6 \%$ [$6,9\text{--}11,6$]). Indeks telesne mase je znašal $27,2 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$. 4 bolniki so za zdravljenje prejeli empagliflozin, 3 bolniki pa dapagliflozin, 1 bolnik je prejemal zaviralec SGLT-2 v monoterapiji, ostali pa v kombinaciji z drugimi antidiabetičnimi zdravili (metformin je prejelo 6 bolnikov, sulfonilsečnino oziroma repaglinid je prejelo 5 bolnikov, bazalni insulin samostojno ali v kombinaciji z zdravilom z delovanjem na inkretinski sistem pa sta prejela 2 bolnika). Pred pojavom DKA so prejeli zaviralec SGLT-2 od 4 dni do več let.

Ob postavitvi diagnoze DKA je bila srednja vrednost glukoze v krvi $14,7 \text{ mmol/l}$ [$8,2\text{--}40,2$]; povprečni pH krvi je znašal $7,0 \pm 0,2$, vrednost bikarbonata $4,2 \pm 1,8 \text{ mmol/l}$ in anionska vrzel $27,3 \pm 4,3 \text{ mmol/l}$. Pri 4 bolnikih je bila opravljena analiza urina, pri kateri smo beležili ketonurijo. Ob potrditvi diagnoze DKA smo zaviralec SGLT-2 ukiniteli pri vseh bolnikih. Podrobni podatki glede zdravljenja sladkorne bolezni in laboratorijskih vrednosti pri posameznem bolniku so predstavljeni v **Tabeli 1**. Zdravljenje DKA je pri vseh potekalo po priporočilih. Takoj ob postavitvi diagnoze DKA smo pričeli intravensko aplikacijo inzulina v kontinuirani infuziji, z intravenskim nadomeščanjem tekočin in s korekcijo volumskega stanja ter korekcijo elektrolitnega ravnovesja. Ob zdravljenju smo redno kontrolirali elektrolite in biokemične parametre na $2\text{--}4$ ure in koncentracijo glukoze v krvi vsako uro. Glede na izvide smo prilagajali zdravljenje. Ob zdravljenju DKA smo tudi poskušali prepoznati sprožilne dejavnike, ki so do DKA pripeljali. Pri 4 bolnikih smo potrdili okužbo. Pri 3 bolnikih pa sprožilnega dejavnika

Tabela 1: Podrobni podatki o bolnikih ob postavitvi diagnoze diabetična ketoacidoza (DKA), ki so bili hospitalizirani zaradi DKA ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2.

Spol	Zdravljenje sladkorne bolezni	Trajanje sladkorne bolezni tipa 2 (leta)	Glukoza v krvi (mmol/l)	pH krvi	HbA1c (%)	Prisotnost okužbe
ženski	Empa 10 mg	17	8,2	7,2	8,6	ne
ženski	Dapa 10 mg, met, iDeg-Lira	18	40,2	6,6	6,9	da
ženski	Empa 10 mg, met, glikazid, sita	33	14,4	7,1	8,4	da
moški	Empa 10 mg, met, glikazid, BI	9	14,7	7,1	11,6	ne
moški	Empa 10 mg, met, glikazid	18	12,1	7,2	9,1	da
moški	Dapa 10 mg, met, repaglinid	22	29,2	7,0	11,1	ne
moški	Dapa 10 mg, met, glikazid	8	16,0	6,8	11,0	da

Legenda: HbA1c – glikirani hemoglobin; BI – bazalni inzulin; dapa – dapagliflozin; empa – empagliflozin; iDeg-Lira – fiksna kombinacija bazalnega inzulina degludeka in liraglutida; met – metformin; sita – sitagliptin.

nismo odkrili. Pri 4 smo opravili odvzem krvi za določitev avtoprotiteles, kar bi lahko potrdilo avtoimuno etiologijo sladkorne bolezni, vendar avtoprotiteles pri vseh bolnikih ni bilo. Po sanaciji zdravljenja DKA zaviralca SGLT-2 nismo ponovno uvedli, pač pa smo prilagodili odmerke spremljajočega antidiabetičnega zdravljenja.

Na podlagi prikazanih podatkov lahko razpravljamo, da je eden najpomembnejših dejavnikov sprožitve DKA pri zdravljenju z zaviralci SGLT-2 tako v literaturi kot tudi v naši majhni kohorti bila okužba. Pri ostalih bolnikih jasnega sprožilnega dejavnika nismo uspeli opredeliti. DKA se je pojavila tudi pri bolnikih ob sočasnem zdravljenju z insulinom, zato je nujno natančno slediti navodilom za njeno preprečevanje. Pozorni moramo biti tudi na ustrezno izbiro oseb s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so kandidati za zdravljenje s to skupino zdravil, povečati pa je potrebno tudi osredinjenost na edukacijo glede tega redkega, a resnega zapleta pri zdravljenju z zaviralci SGLT-2.

8 Zaključek

Zaviralci SGLT-2 so skupina antidiabetičnih zdravil, ki so se v kliničnih raziskavah izkazali učinkoviti pri

zdravljenju sladkorne bolezni, a tudi pri zaščiti tarčnih organov (srce, ledvice). Zato predpisovanje zaviralcev SGLT-2 narašča tako pri osebah s sladkorno boleznijo kot tudi pri tistih brez nje, predvsem ob prisotnosti srčnega popuščanja in kronični ledvični bolezni. Zaviralci SGLT-2 so učinkovita in varna zdravila, neželeni učinki so redki in v velikem deležu preprečljivi. Pojav življenja ogrožajočega zapleta, DKA, ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2, je pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 zelo redek. Običajno je povezan z določenimi sprožilnimi dejavniki (okužba, akutno stanje, avtoimuna etiologija sladkorne bolezni, opustitev inzulinskega zdravljenja ipd.). Ob pojavu DKA ob prejetju zaviralcev SGLT-2 je zdravljenje enako kot pri drugih oblikah DKA, dodatno je takoj ob pojavu potrebno dokončno ukiniti zaviralec SGLT-2. Potrebne so nadaljnje raziskave, ki bodo natančno preučile mehanizem nastanka diabetične ketoacidoze ob zdravljenju z zaviralci SGLT-2, sprožilne dejavnike in bolj učinkovite možnosti za preprečevanje njenega nastanka.

Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

Literatura

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022;65(12):1925-66. DOI: 10.1007/s00125-022-05787-2 PMID: 36151309
- IDF Diabetes Atlas. Diabetes Atlas. Brussels: International Diabetes Federation; 2022 [cited 2023 Apr 20]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>.

3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-38. DOI: [10.2337/dc22-S002](https://doi.org/10.2337/dc22-S002)
4. Pongrac Barlovič D. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2. Ljubljana: Diabetološko združenje Slovenije; 2022 [cited 2023 May 01]. Available from: <https://endodiab.si/wp-content/uploads/2022/10/Knjizica-Sladkorna-bolezen-tipa-2-100x160-mm-2022-06-13-v5-4-za-web-VSEBINA.pdf>.
5. Balan I, Khayo T, Sultanova S, Lomakina Y. Overview of Sodium-Glucose Co-transporter 2 (SGLT2) Inhibitors for the Treatment of Non-diabetic Heart Failure Patients. *Cureus*. 2021;13(8):e17118. DOI: [10.7759/cureus.17118](https://doi.org/10.7759/cureus.17118) PMID: 34527497
6. Ma C, Li X, Li W, Li Y, Shui F, Zhu P. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors in patients with non-diabetic chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2023;55(12):3167-74. DOI: [10.1007/s11255-023-03586-1](https://doi.org/10.1007/s11255-023-03586-1) PMID: 37046125
7. Dhatriya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):40. DOI: [10.1038/s41572-020-0165-1](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1) PMID: 32409703
8. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654-2664.e1. DOI: [10.1016/j.clinthera.2016.11.002](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002) PMID: 28003053
9. Lunder M, Janič M, Šabovič M, Janež A, Zaviralci SGLT-2: novost v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. *Zdrav Vestn*. 2018;87(9-10):493-505. DOI: [10.6016/ZdravVestn.2705](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.2705)
10. Kramer CK, Zinman B. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitors and the Treatment of Type 2 Diabetes. *Annu Rev Med*. 2019;70(1):323-34. DOI: [10.1146/annurev-med-042017-094221](https://doi.org/10.1146/annurev-med-042017-094221) PMID: 30256723
11. Zhao D, Liu H, Dong P. Empagliflozin reduces blood pressure and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019;33(4):327-39. DOI: [10.1038/s41371-018-0134-2](https://doi.org/10.1038/s41371-018-0134-2) PMID: 30443007
12. Lioudaki E, Androulakis ES, Whyte M, Stylianou KG, Daphnis EK, Ganotakis ES. The Effect of Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibitors on Cardiometabolic Profile; Beyond the Hypoglycaemic Action. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(2):215-25. DOI: [10.1007/s10557-017-6724-3](https://doi.org/10.1007/s10557-017-6724-3) PMID: 28444472
13. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol*. 2021;83(1):503-28. DOI: [10.1146/annurev-physiol-031620-095920](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-031620-095920) PMID: 33197224
14. Mancini GB, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AY, Cherney DZ, et al. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiorenal Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol*. 2022;38(8):1153-67. DOI: [10.1016/j.cjca.2022.04.029](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2022.04.029) PMID: 35961754
15. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CS, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021;143(4):337-49. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824) PMID: 33175585
16. 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;380(4):347-57. DOI: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389) PMID: 30415602
17. McGill JB, Subramanian S. Safety of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors. *Am J Cardiol*. 2019;124:S45-52. DOI: [10.1016/j.amjcard.2019.10.029](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.10.029) PMID: 31741440
18. Qiu M, Ding LL, Zhang M, Zhou HR. Safety of four SGLT2 inhibitors in three chronic diseases: A meta-analysis of large randomized trials of SGLT2 inhibitors. *Diab Vasc Dis Res*. 2021;18(2):14791641211011016. DOI: [10.1177/14791641211011016](https://doi.org/10.1177/14791641211011016) PMID: 33887983
19. Milder TY, Stocker SL, Day RO, Greenfield JR. Potential Safety Issues with Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Particularly in People with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Drug Saf*. 2020;43(12):1211-21. DOI: [10.1007/s40264-020-01010-6](https://doi.org/10.1007/s40264-020-01010-6) PMID: 33095409
20. Ge S, Liu R, Mao Y, Geng C, Wang H, Song K, et al. Safety of SGLT2 Inhibitors in Three Chronic Diseases. *Int Heart J*. 2023;64(2):246-51. DOI: [10.1536/ihj.22-441](https://doi.org/10.1536/ihj.22-441) PMID: 37005318
21. Evans K. Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(5):396-8. DOI: [10.7861/clinmed.2019-0284](https://doi.org/10.7861/clinmed.2019-0284) PMID: 31530688
22. Selwyn J, Pichardo-Lowden AR. Managing Hospitalized Patients Taking SGLT2 Inhibitors: Reducing the Risk of Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Diabetology (Basel)*. 2023;4(1):86-92. DOI: [10.3390/diabetology4010010](https://doi.org/10.3390/diabetology4010010)
23. Lebovitz HE, Banerji MA. Ketosis-Prone Diabetes (Flatbush Diabetes): an Emerging Worldwide Clinically Important Entity. *Curr Diab Rep*. 2018;18(11):120. DOI: [10.1007/s11892-018-1075-4](https://doi.org/10.1007/s11892-018-1075-4) PMID: 30280274
24. Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *BMJ*. 2020;371:m4147. DOI: [10.1136/bmj.m4147](https://doi.org/10.1136/bmj.m4147) PMID: 33184044
25. Dutta S, Kumar T, Singh S, Ambwani S, Charan J, Varthya SB. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitors: A systematic review and quantitative analysis. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(3):927-40. DOI: [10.4103/jfmpc.jfmpc_644_21](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_644_21) PMID: 35495849
26. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819-29. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9) PMID: 32877652
27. O'Meara E, Verma S. When and How to Use Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction or Chronic Kidney Disease. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):669-73. DOI: [10.1016/j.cjca.2021.01.005](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.005) PMID: 33450364
28. Dhatriya KK; Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care. The management of diabetic ketoacidosis in adults-An updated guideline from the Joint British Diabetes Society for Inpatient Care. *Diabet Med*. 2022;39(6):e14788. DOI: [10.1111/dme.14788](https://doi.org/10.1111/dme.14788) PMID: 35224769