



Tidsskriftet

DEN NORSKE LEGEFORENING

Diabetisk ketoacidose ved bruk av SGLT2-hemmer – en pasientserie

KORT RAPPORT

SELMA LEJLIC

Klinisk institutt

Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: diagnosesøk, dataplotting, statistikk og utforming og utarbeiding av manuset.

Selma Lejlic er medisinstudent. Hun har skrevet hovedoppgave om SGLT2-hemmerassosiert diabetisk ketoacidose.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GUNHILD HOLMAAS

Intensivmedisinsk seksjon

Kirurgisk serviceklinikk

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: identifisering av pasienter som ikke ble fanget opp via vårt diagnosesøk, statistikk/figurbruk og utarbeiding av manuset.

Gunhild Holmaas er spesialist i anesthesiologi med subspecialitet i intensivmedisin og overlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KRISTIAN LØVÅS

Seksjon for hormonsjukdommar

Medisinsk klinikk

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: idé, tilrettelegging for gjennomføring og innspill underveis i prosessen.

Kristian Løvås er seksjonsoverlege.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

GRETHE ÅSTRØM UELAND

geas@helse-bergen.no

Seksjon for hormonsjukdommar

Medisinsk klinikk

Haukeland universitetssjukehus

Forfatterbidrag: utforming av prosjektet og innspill underveis i prosessen. Hun har vært førsteforfatters veileder.

Grethe Åstrøm Ueland er overlege og postdoktor, der hun forsker på overproduksjon av kortisol, og har bistilling som endokrinolog ved Norsk diabetesregister for voksne.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Hemmere av natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2-hemmere) benyttes i økende grad ved diabetes type 2. Resultater fra tidligere studier tyder på en økt forekomst av diabetisk ketoacidose ved bruk av disse medikamentene.

MATERIALE OG METODE

Vi gjorde et diagnosesøk i elektronisk pasientjournal ved Haukeland universitetssjukehus for perioden 1.1.2013–31.5.2021 for å identifisere pasienter med diabetisk ketoacidose som brukte SGLT2-hemmere. Totalt 806 pasientjournaler ble gjennomgått.

RESULTATER

21 pasienter ble identifisert. Tretten hadde alvorlig ketoacidose, og ti hadde normale blodglukoseverdier. Sannsynlige utløsende årsaker ble funnet hos 10 av 21, med nylig gjennomgått kirurgi som det vanligste ($n = 6$). Tre av pasientene hadde ikke fått ketonmåling, og ni hadde ikke fått utført antistoffmålinger for å ekskludere diabetes type 1.

FORTOLKNING

Studien viste at alvorlig ketoacidose forekommer ved bruk av SGLT2-hemmere hos pasienter med diabetes type 2. Det er viktig å være oppmerksom på denne risikoen og at ketoacidose kan forekomme uten hyperglykemi. Arteriell blodgass og ketoner må måles for å stille diagnosen.

HOVEDFUNN

For 13 av 21 pasienter innlagt med ketoacidose assosiert med SGLT2-hemmere var graden alvorlig.

Hos 10 av 21 pasienter med ketoacidose var glukoseverdiene normale.

3 av 21 pasienter hadde ikke fått utført ketonmåling, og hos 9 manglet antistoffmåling for å utelukke diabetes type 1.

Hemmere av natriumglukose-kotransportør 2 (SGLT2-hemmere) er siden introduksjonen i 2013 blitt vanlige i behandlingen av diabetes type 2 (1). Medikamentgruppen reduserer kardiovaskulær mortalitet hos denne pasientgruppen og forsinker progrediering av kronisk nyresykdom (2). Det er imidlertid kommet flere rapporter om diabetisk ketoacidose hos pasienter med diabetes type 2, som også oppstår ved normale blodglukoseverdier (3,4).

Diabetisk ketoacidose er en livstruende katabol tilstand som oppstår ved insulinmangel. Kriteriene for tilstanden er serum-glukose over 11,1 mmol/L, ketoner i blod over 3,0 mmol/L og/eller ketoner i urin tilsvarende 2+ på urinstiks samt metabolsk acidose (5). Dersom blodglukoseverdien er innenfor normalområdet, foreligger euglykem ketoacidose.

Mekanismen ved slik ketoacidose er ikke klarlagt. Flere faktorer kan være utløsende, som dehydrering, sult, alkohol, kirurgi, infeksjon og andre interkurrente sykdommer (5). SGLT2-hemmere har blodglukosesenkende effekt ved at det hemmer reabsorpsjon av glukose og natrium i proksimale nyretubuli (6) og reduserer insulinsekresjonen. Hemming av SGLT2-reseptorer i alfaceller stimulerer glukagonsekresjonen, som øker fett nedbrytning og dannelse av ketoner (2,4). Medikamentene gir også tap av bikarbonat (7). Stor dosereduksjon av insulin ved behandlingsoppstart med SGLT2-hemmer kan også være utløsende årsak (4,8).

Kliniske kasuistikker har gitt mistanke om en sammenheng mellom SGLT2-hemmere og ketoacidose (9,10). RELIS (regionale legemiddelinformasjonssentre) opplyser å ha mottatt rapport om 106 mulige tilfeller siden 2015 (RELIS, personlig meddelelse). Erfaringsgrunnlaget er begrenset, og spesifikke behandlingsanbefalinger mangler (3).

Vi ønsket å kartlegge forekomst av og klinisk forløp ved ketoacidose hos pasienter som brukte SGLT2-hemmere og som var innlagt ved Haukeland universitetssjukehus i perioden 2013–21.

Materiale og metode

Pasienter med diabetes type 2 behandlet med SGLT2-hemmere innlagt med ketoacidose i perioden 1.1.2013–31.5.2021 ble identifisert retrospektivt via diagnosesøk ved Medisinsk klinikk, Kirurgisk klinikk og Hjerteravdelingen på Haukeland universitetssjukehus. Aktuelle diagnosekoder var E11.0 (type 2-diabetes ved hyperosmolært eller hypoglykemisk koma, med eller uten ketoacidose) og E11.1 (type 2-diabetes med ketoacidose uten opplysning om koma). Vi gjennomgikk journaler manuelt for å verifisere diagnosene diabetes type 2 og ketoacidose, og om pasienten brukte SGLT2-hemmere. Vi foretok supplerende søk på diagnosekodene E10.0 (type 1-diabetes ved hyperosmolært eller hypoglykemisk koma, med eller uten ketoacidose) og E10.1 (type 1-diabetes med ketoacidose uten opplysning om koma), i tilfelle feilkoding av diabetestype skulle foreligge. Anestesileger identifiserte ytterligere fem pasienter behandlet på en av postoperativ- eller intensivavdelingene for perioperativ diabetisk ketoacidose assosiert med bruk av SGLT2-hemmer, hvor ketoacidose ikke ble kodet i pasientjournalen.

Bakgrunnsinformasjon og opplysninger om diagnose og behandling ble hentet fra elektronisk pasientjournal og kjernejournal. Bruken av SGLT2-hemmer og forløpet av ketoacidose ble studert i detalj. Laboratorieverdier er basert på siste verdi registrert i journal før eller under den aktuelle innleggelsen.

Studien ble godkjent av lokal regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK-nr. 125784). Komiteen vurderte at de aktuelle pasientene skulle få brev med mulighet for reservasjon.

Resultater

To av forfatterne (GU, SL) identifiserte og gjennomgikk 806 pasientjournaler, hvorav 21 pasienter tilfredsstilte kriteriene for diabetisk ketoacidose ved bruk av SGLT2-hemmer (tabell 1) (11). Ingen reserverte seg mot deltagelse. Søket ga 225 pasienter med E11.0 og 150 med E11.1, og en journalgjennomgang identifiserte 16 som fylte kriteriene. Blant 426 pasienter med E10.0 og E10.1 fant vi ingen med type 2-diabetes. Fem pasienter var ikke kodet med ketoacidose ved utskrivning fra kirurgisk avdeling og ble ikke fanget opp ved journalsøket.

Tabell 1

Demografi samt karakteristika ved diabetessykdommen og den diabetiske ketoacidosen hos 21 pasienter med diabetes type 2 og ketoacidose assosiert til bruk av SGLT2-hemmere ved Haukeland universitetssjukehus i perioden 1.1.2013–31.5.2021.

	Antall/median (variasjonsbredde)
Kvinner	11
Alder	66 (34–88)
Kroppsmasseindeks	23,7 (20,6–29,1)
Diabetesvarighet (år)	13 (< 1–42)
Alder ved oppstart av SGLT2-hemmer	58 (30–86)

	Antall/median (variasjonsbredde)
Type SGLT2-hemmer	
Empagliflozin ¹	14
Dapagliflozin	7
Annen peroral antidiabetika	19
Insulin	7
Antall med målt diabetesassosierte autoantistoffer	12
Antall med målt C-peptid	9
Langtidsblodsukker (mmol/mol)	73 (35-106)
Antall med erkjent mulig utløsende årsak til ketoacidose ²	10
Glukosenivå ved ketoacidose (mmol/L)	13,9 (7,7-40,0)
Euglykem ketoacidose	10
Nivå av blodketoner (mmol/L)	5,5 (0,6-6,7)
Antall med målt ketonnivå i blod	12
Antall med målt ketonnivå i urin	15
Urin-ketonnivå	3+ (2+ til 3+)
Alvorlighetsgrad av ketoacidose ³	
Lett	3
Moderat	5
Alvorlig	13

¹Av de 14 som brukte empagliflozin, brukte to av dem kombinasjonspreparat med empagliflozin og metformin.

²Erkjente assosiert utløsende faktorer var kirurgiske prosedyrer, infeksjon, ernæringsproblematikk og komorbiditet som hjerte- og karsykdom.

³Mild ketoacidose var definert som bikarbonat 15-18 mmol/L og/eller pH 7,25-7,35, moderat ketoacidose som bikarbonat 10-14 mmol/L og/eller pH 7,00-7,24, alvorlig ketoacidose som bikarbonat < 10 mmol/L og/eller pH < 7,00 (11).

Opplysninger om pasientenes diabetes og medikamentbruk er gitt i tabell 1. Tolv pasienter hadde fått målt diabetesassosierte autoantistoffer. Ingen av disse var positive. Sju pasienter var svært dårlig regulert, med et langtidsblodsukker over 75 mmol/mol, mens bare to pasienter hadde tilfredsstillende langtidsblodsukker under 58 mmol/mol. Hos 10 av 21 pasienter fant man potensielle utløsende årsaker: kirurgiske prosedyrer ($n = 6$), infeksjon ($n = 2$), ernæringsproblematikk ($n = 1$) og akutt hjerte- og karsykdom ($n = 1$).

Tre pasienter hadde mild ketoacidose (bikarbonat 15-18 mmol/L og/eller pH 7,25-7,35), mens 13 hadde alvorlig ketoacidose (bikarbonat < 10 mmol/L og/eller pH < 7,00). Ti pasienter var euglykemiske. Ketoner i urin ble målt hos 15 pasienter og ketoner i blod hos 12 pasienter, mens tre pasienter fikk ingen ketonverdier målt. Ingen av pasientene døde under sykehusoppholdet.

Diskusjon

Diabetisk ketoacidose ved bruk av SGLT2-hemmere kan lett overses når pasienten verken må ha hyperglykemi eller diabetes type 1. Kun 7 % av pasientene med diabetisk ketoacidose har euglykemi (12). Både vi og andre har funnet høyere andel euglykemi ved ketoacidose assosiert med bruk av SGLT2-hemmer (4,12,13), og det er beskrevet at dette har forsinket diagnosen (4,14). Arteriell blodgass og måling av ketoner i blod og/eller urin er derfor viktig for rask og presis diagnostikk (15).

Studier viser at pasienter som behandles med insulin har lavest risiko for ketoacidose ved bruk av SGLT2-hemmere. En viktig del av akuttbehandlingen er tilførsel av insulin (4,10). I én studie fant man at 2 av 13 pasienter hadde diabetes type 1 som var feilklassifisert som diabetes type 2 (14). Vi fant ingen slike, men nesten halvparten manglet antistoffmålinger. Det foreligger ikke anbefaling om antistoffmåling ved oppstart av SGLT2-hemmere, men det kan diskuteres om det bør anbefales for sårbare grupper, som eldre og pasienter med ernæringsproblematikk. De fleste av våre pasienter ble innlagt mindre enn ett år etter påbegynt behandling med SGLT2-hemmere. Annen litteratur indikerer at risikoen er størst i tidlig fase etter behandlingsoppstart (12).

Retningslinjer for midlertidig seponering av SGLT2-hemmere ved akutt sykdom, kirurgi og dehydrering er beskrevet i den nasjonale veilederen for endokrinologi (16). Flere studier peker på kirurgi som den vanligste utløsende faktoren (4,8,14), og spesifikke retningslinjer ved kirurgi er utarbeidet (17). Perioperativ ketoacidose blir ofte behandlet ved postoperativ- eller intensivavdeling. Etter vår erfaring har ikke diagnosen alltid blitt kodet ved endelig utskrivning fra kirurgisk avdeling. Hvis dette er representativt, kan det være mørketall i rapportert forekomst.

KONKLUSJON

I perioden 2013–21 identifiserte vi 21 pasienter med diabetisk ketoacidose som brukte SGLT2-hemmere, hvorav ti hadde normale glukoseverdier. Det er viktig å være oppmerksom på muligheten for euglykem ketoacidose hos denne pasientgruppen. Arteriell blodgass og ketonmåling må utføres ved mistanke.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Norsk legemiddelhåndbok. L3.2.6 SGLT2-hemmere. <https://www.legemiddelhandboka.no/L3.2.6/SGLT2-hemmere> Lest 9.9.2021.
2. Simes BC, MacGregor GG. Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Clinician's Guide. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 2125–36. [PubMed][CrossRef]
3. Wang L, Voss EA, Weaver J et al. Diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors versus other antihyperglycemic agents: An observational study of four US administrative claims databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2019; 28: 1620–8. [PubMed][CrossRef]
4. Thiruvankatarajan V, Meyer EJ, Nanjappa N et al. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth* 2019; 123: 27–36. [PubMed][CrossRef]
5. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Kitabchi AE. Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. I: Feingold KR, Anawalt B, Boye A et al, red. *Endotext*. South Dartmouth, MA: MDText.com, Inc., 2000.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255–323. [PubMed][CrossRef]

7. Nilsen T, Vorren S. Metabolsk acidose (ketoacidose) og SGLT2-hemmere – fortsatt aktuelt. <https://relis.no/artikler/27945> Lest 1.10.2021.
8. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacotherapy* 2017; 37: 187–94. [PubMed][CrossRef]
9. Hatlen KV, Sharma A, Neramoen I. Alvorlig ketoacidose hos en pasient med SGLT2-hemmer som diabetesmedisin. *Tidsskr Nor Legeforen* 2020; 140. doi: 10.4045/tidsskr.19.0826. [PubMed][CrossRef]
10. Douros A, Lix LM, Fralick M et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and the Risk for Diabetic Ketoacidosis : A Multicenter Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020; 173: 417–25. [PubMed][CrossRef]
11. Berg TJ. Diabetisk ketoacidose. <https://indremedisineren.no/2013/03/diabetisk-ketoacidose/> Lest 9.9.2021.
12. Diaz-Ramos A, Eilbert W, Marquez D. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor use: a case report and review of the literature. *Int J Emerg Med* 2019; 12: 27. [PubMed][CrossRef]
13. Sanusi I, Sarnowski A, Russell-Jones D et al. A potential diagnostic problem on the ICU: Euglycaemic diabetic Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibition. *J Crit Care* 2020; 57: 19–22. [PubMed][CrossRef]
14. Meyer EJ, Gabb G, Jesudason D. SGLT2 Inhibitor-Associated Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A South Australian Clinical Case Series and Australian Spontaneous Adverse Event Notifications. *Diabetes Care* 2018; 41: e47–9. [PubMed][CrossRef]
15. Dhatariya K. Blood Ketones: Measurement, Interpretation, Limitations, and Utility in the Management of Diabetic Ketoacidosis. *Rev Diabet Stud* 2016; 13: 217–25. [PubMed][CrossRef]
16. Helsedirektoratet. Blodsukkersenkende behandling og behandlingsmål ved diabetes type 2. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/diabetes/behandling-med-blodsukkersenkende-legemidler-ved-diabetes/blodsukkersenkende-behandling-og-behandlingsmal-ved-diabetes-type-2#metformin-som-forstevalg-ved-diabetes-type-2-referanser> Lest 21.12.2022.
17. Australian Diabetes Society, New Zealand Society for the Study of Diabetes. ALERT UPDATE January 2020. Periprocedural Diabetic Ketoacidosis (DKA) with SGLT2 Inhibitor Use. https://diabetessociety.com.au/documents/ADS_DKA_SGLT2i_Alert_update_2020.pdf Lest 10.9.2021.

Publisert: 20. februar 2023. *Tidsskr Nor Legeforen*. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0485

Mottatt 15.7.2022, første revisjon innsendt 4.11.2022, godkjent 21.12.2022.

Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. oktober 2023.