

Monika Trojanowska-Grigoriew, Liliana Majkowska

Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Cukrzycowa kwasica ketonowa bez hiperglikemii jako powikłanie stosowania inhibitorów SGLT2

Diabetic ketoacidosis without hyperglycemia as a complication of SGLT2 inhibitors treatment

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Trojanowska-Grigoriew M, Majkowska L. Diabetic ketoacidosis without hyperglycemia as a complication of SGLT2 inhibitors treatment. Clin Diabet 2016; 5, 2: 66–72. DOI: 10.5603/DK.2016.0011.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Inhibitory SGLT2 (gliflozyny) są nową grupą leków hipoglikemizujących, dostępną na rynku od 4 lat. Hamują one transport zwrotny glukozy w cewce bliższej kanalików nerkowych, zmniejszają próg nerkowy dla glukozy i nasilają glukozurię, obniżając w ten sposób glikemię. Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego uwzględniają możliwość stosowania gliflozyn zarówno w monoterapii pacjentów z cukrzycą typu 2, jak i w skojarzeniu z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym również z insuliną. Rejestry działań niepożądanych inhibitorów SGLT2 wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej bez hiperglikemii. Szczególny przebieg tej postaci kwasicy sprawia, że powikłanie może być trudne do rozpoznania. W pracy opisano możliwy patomechanizm rozwoju kwasicy ketonowej bez hiperglikemii. Fakt, iż powikłanie to obserwowano przede wszystkim u chorych z dłuższą trwającą cukrzycą typu 2, w tym leczonych insuliną, oraz u chorych na cukrzycę typu 1, które stosowały lek „poza wskazaniem”, wskazuje na niedobór insuliny jako czynnik patogenetyczny tego zaburzenia. Drugim istotnym czynnikiem było zmniejszone spożycie węglowodanów związane z ograniczeniem posiłków lub głodzeniem, które wynikały ze złego samopoczucia lub chorób towarzyszących. Równocześnie w większości przypadków obserwowano

zmniejszenie dotychczasowej dawki insuliny wynikające z niskich glikemii. W pracy zwrócono uwagę na środki ostrożności i metody zapobiegania kwasicy ketonowej bez hiperglikemii u pacjentów stosujących inhibitory SGLT2 oraz właściwą i odpowiednio szybką diagnostykę tego powikłania.

Słowa kluczowe: cukrzyca, inhibitory SGLT2, cukrzycowa kwasica ketonowa bez hiperglikemii

ABSTRACT

SGLT2 inhibitors (gliflozins) are a new group of hypoglycemic drugs which have been available on the market for the past four years. They inhibit the reabsorption of glucose in the proximal renal tubules, reduce the renal glucose threshold and increase glycosuria, thereby lowering blood glucose levels. Clinical recommendations of the Polish Diabetes Association mention the possibility of using gliflozins both as monotherapy in patients with type 2 diabetes, as well as in combination with other hypoglycemic drugs, including insulin. Databases of adverse events of SGLT2 inhibitors indicate an increased risk of diabetic ketoacidosis without significant hyperglycemia. An unusual course of this form of acidosis makes the complication difficult to diagnose. This paper describes a possible pathogenic process of ketoacidosis without hyperglycemia. The fact that this complication was observed mainly in patients with prolonged type 2 diabetes (including patients treated with insulin) and in patients with type 1 diabetes who used the drug “off-label”, implies that insulin deficiency may be a pathogenic factor in this disorder. Another important factor was insufficient

Adres do korespondencji:

lek. Monika Trojanowska-Grigoriew
Klinika Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie
e-mail: monikagrigoriew@gmail.com

Nadesłano: 02.03.2016

Przyjęto do druku: 04.04.2016

carbohydrate intake associated with reduced food consumption due to illness or accompanying disorders. At the same time, in most cases, a decrease in insulin dose stemming from low blood glucose levels was observed. The study highlighted the precautions and prevention methods for ketoacidosis without hyperglycemia in patients treated with SGLT2 inhibitors, as well as proper and rapid diagnosis of this complication

Key words: diabetes, SGLT2 inhibitors, diabetic ketoacidosis without hyperglycemia

Wstęp

Cukrzyca jest obecnie zaliczana do heterogennej grupy chorób metabolicznych, charakteryzujących się hiperglikemią, wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Należy do najczęstszych chorób przewlekłych współczesnej cywilizacji. Obecnie na świecie na cukrzycę choruje 415 milionów osób. Szacuje się, że w 2040 roku będzie około 642 miliony osób z cukrzycą. Ponad 90% tych chorych to osoby z cukrzycą typu 2 [1].

Mimo bezobjawowego lub skąpoobjawowego przebiegu choroby cukrzyca typu 2 nie jest chorobą łagodną. Efektem długo trwającej cukrzycy jest zaburzenie funkcji, uszkodzenie i niewydolność wielu narządów. Każdego roku choroba ta jest przyczyną 5 milionów zgonów. Cukrzyca jest również główną przyczyną zawałów serca, udarów mózgu, amputacji, niewydolności nerek i utraty wzroku. Rozpoznana w średnim wieku skraca przeciętny czas przeżycia o około 5–10 lat w porównaniu z populacją ogólną [2–4].

Głównym wyzwaniem klinicznym współczesnej diabetologii jest optymalizacja i poprawa skuteczności leczenia cukrzycy typu 2. Mimo stosowania różnych grup leków ukierunkowanych na mechanizmy patogenetyczne cukrzycy, takie jak insulinooporność i zaburzone wydzielanie insuliny, efekty leczenia są ciągle niezadowalające. Od niedawna narządem docelowym jednej z grup leków obniżających glikemię stały się nerki. Nerki odgrywają istotną rolę w regulacji stężenia glukozy poprzez utylizację glukozy na potrzeby metaboliczne, glukoneogenezę, przesączanie glukozy i wtórne wchłanianie około 180 g glukozy na dobę [5–7].

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2)

Transportery glukozy zależne od sodu (SGLT, *sodium-glucose cotransporter*) należą do dużej rodziny białek transbłonowych, odpowiadają za wchłanianie glukozy w przewodzie pokarmowym oraz jej reabsorpcję w nerkach. Opisano do tej pory sześć izoform tych

kotransporterów, choć prawdopodobnie najważniejszą funkcję spośród nich pełnią dwa: SGLT1 i SGLT2 [5].

Białko SGLT1 jest układem transportującym glukozę i galaktozę, który charakteryzuje się wysokim powinowactwem i małą wydajnością. Zlokalizowany jest on głównie w komórkach rąbka szczoteczkowego jelita cienkiego i odpowiada za wchłanianie glukozy/galaktozy zawartej w pokarmach. Transporter ten znajduje się także w segmencie S3 kanalików bliższych nefronu, w mózgu, mięśniach szkieletowych i mięśniu sercowym, wątrobie oraz płucach. Kotransporter sodowo-glukozowy SGLT2 zlokalizowany jest prawie wyłącznie w rąbku szczoteczkowym segmentu S1 cewki bliższej nefronu [6]. Charakteryzuje się niskim powinowactwem, ale dużą wydajnością w stosunku do glukozy. Odpowiada on za wchłanianie zwrotne 90% glukozy z przesączu pierwotnego. Pozostałą część glukozy resorbują SGLT1.

Pierwszym historycznie inhibitorem kotransporterów SGLT była odkryta w 1835 roku floryzyna. Substancja ta została wyizolowana z kory jabłoni. Ze względu na gorzki smak, podobny do smaku wyciągu z wierzby czy drzewa chinowego, uważano, że będzie miała podobne właściwości i początkowo była używana jako lek przeciwgorączkowy oraz lek stosowany w leczeniu chorób infekcyjnych, w tym malarii. Po 50 latach zauważono, że duże ilości floryzyny wywołują glukozurię [8]. Będąc niespecyficznym inhibitorem SGLT1 i SGLT2, fluoryzyna nie znalazła zastosowania w leczeniu cukrzycy, gdyż powodowała nasilone objawy żołądkowo-jelitowe, związane z zahamowaniem wchłaniania glukozy w przewodzie pokarmowym, wynikające z blokowania SGLT1. Ponadto słabo wchłaniała się z przewodu pokarmowego.

Współczesne, syntetyczne analogi floryzyny posiadają dużą selektywność w stosunku do SGLT2, przez co zostały pozbawione niepożądanych działań żołądkowo-jelitowych.

Obecnie trzy inhibitory SGLT2 (tzw. gliflozyny) zostały dopuszczone przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do obrotu na terenie Unii Europejskiej oraz przez Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych.

W Europie jako pierwsza wprowadzona została w listopadzie 2012 roku dapagliflozyna (Forxiga, AstraZeneca) [9]. W listopadzie 2013 roku wprowadzono kanagliflozynę (Invokana, Janssen) [10]. Najmłodsza — empagliflozyna — dopuszczona została na terenie Unii Europejskiej w maju 2014 roku (Jardiance, Boehringer Ingelheim) [11].

W Stanach Zjednoczonych jako pierwszą wprowadzono w marcu 2013 roku kanagliflozynę (Invokana, Janssen) [12]. Dapagliflozyna (Farxiga, AstraZeneca)

dopuszczona została do obrotu w styczniu 2014 roku [13]. Na rynku amerykańskim empagliflozyna (Jardiance, Boehringer Ingelheim) obecna jest od sierpnia 2014 roku [14].

Dostępne są również preparaty złożone zawierające inhibitor SGLT2. Są to połączenia dapagliflozyny z metforminą (Xigduo, AstraZeneca), kanagliflozyny z metforminą (Vokanamet, Janssen) oraz empagliflozyny z metforminą (Synjardy, Boehringer Ingelheim), dostępne zarówno w Europie, jak i w Stanach Zjednoczonych. W Stanach Zjednoczonych wprowadzony został również produkt, będący połączeniem empagliflozyny i linagliptyny (Glyxambi, Boehringer Ingelheim).

Kolejne leki z grupy inhibitorów SGLT2 znajdują się na różnym etapie badań przedrejestracyjnych. W Japonii dostępne są: ipragliflozyna, tofogliflozyna i luseogliflozyna.

Wszystkie inhibitory SGLT2 mogą być stosowane w monoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których sama dieta i wysiłek fizyczny nie zapewniają zadowalającej kontroli glikemii i którzy z różnych względów nie mogą przyjmować metforminy. Leki tej grupy mogą być stosowane w terapii skojarzonej z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym również z insuliną [15].

Działanie hipoglikemizujące tej klasy leków nie zależy od zachowanej resztkowej funkcji komórek β trzustki. Inhibitory SGLT2, hamując transport zwrotny glukozy w cewce bliższej kanalików nerkowych, zmniejszają próg nerkowy dla glukozy i nasilają glukozurię [16–18]. Ilość glukozy usuwanej przez nerki zależy od stężenia glukozy we krwi i wielkości filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*). Hamowanie SGLT2 skutecznie zmniejsza stężenie glukozy w surowicy, natomiast zachowana aktywność SGLT1 zapobiega wystąpieniu hipoglikemii. W komórkach cewek bliższych izolowanych od chorych na cukrzycę typu 2 stwierdzono wyższe niż u osób zdrowych stężenie SGLT2 mRNA [19]. Jednakże inhibitory SGLT2 blokują wchłanianie zwrotne tylko około 30–50% glukozy wydalanej do moczu pierwotnego [20].

Korzyści związane ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 nie ograniczają się jedynie do poprawy wyrównania parametrów gospodarki węglowodanowej. Ważną zaletą tych leków jest wpływ na redukcję masy ciała oraz obniżenie ciśnienia tętniczego w okresie ich stosowania [21–24].

Podczas zjazdu EASD w Sztokholmie w październiku 2015 roku oraz na łamach „New England Journal of Medicine” zaprezentowano wyniki badania nad skutecznością i bezpieczeństwem empagliflozyny. W badaniu EMPA-REG dodanie empagliflozyny do dotychczasowego standardowego leczenia chorych na cukrzycę typu 2 o dużym ryzyku zdarzeń sercowo-

-naczyniowych zmniejszyło o 14% ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych, takich jak zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem oraz udar mózgu niezakończony zgonem. Dodatkowo, leczenie z zastosowaniem empagliflozyny skutkowało redukcją ryzyka przyczyny śmiertelności całkowitej (redukcja o 32%) oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca (redukcja o 35%) [25].

Najczęstsze objawy niepożądane związane ze stosowaniem tej grupy leków wynikają z podstawowego mechanizmu ich działania: glukozuria sprzyja częstszym infekcjom układu moczowo-płciowego, szczególnie o etiologii grzybiczej. Ponieważ inhibitory SGLT2 są nową grupą leków, długotrwałe bezpieczeństwo ich podawania wymaga dalszych obserwacji i badań. Coraz więcej jest doniesień o zwiększonym ryzyku wystąpienia kwasicy ketonowej lub ciężkich infekcji dróg moczowych, z urosepsą włącznie [26–29].

Inhibitory SGLT2 a kwasica ketonowa

Amerykańska agencja FDA, której zadaniem jest kontrola i dopuszczanie leków do obrotu, na podstawie analizy raportów zgłaszanych działań niepożądanych leków (FEARS, *FDA Adverse Event Reporting System*) 15 maja 2015 roku wydała komunikat, w którym ostrzegano o zwiększonym ryzyku wystąpienia kwasicy ketonowej przebiegającej z niewielkim lub umiarkowanym podwyższeniem stężenia glukozy we krwi (euDKA, *euglycemic diabetic ketoacidosis*) związanym ze stosowaniem dotychczas zarejestrowanych inhibitorów SGLT2. Od marca 2013 roku do 6 czerwca 2014 roku zidentyfikowano 20 przypadków kwasicy ketonowej lub ketozy u osób z cukrzycą, leczonych lekami z tej grupy. Wszyscy pacjenci wymagali hospitalizacji. W większości byli to chorzy z cukrzycą typu 2, kilka przypadków dotyczyło osób z cukrzycą typu 1. W kilku raportach nie określono typu cukrzycy, na którą chorowała osoba stosująca inhibitor SGLT2 [27].

Miesiąc później, 10 czerwca 2015 roku, Europejska Agencja EMA podała, że w bazie EudraVigilance do 19 maja 2015 roku zarejestrowano 147 przypadków kwasicy ketonowej u pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2 [28]. W 101 przypadkach zgłoszenia dotyczyły cukrzycy typu 2, natomiast 46 przypadków odnotowano u osób z cukrzycą typu 1, które stosowały inhibitor SGLT2 „poza wskazaniami” (tab. 1).

Wśród 147 osób, u których wystąpiła kwasica ketonowa, 96 stosowało kanagliflozynę, 46 dapagliflozynę i 5 empagliflozynę. Wszystkie przypadki były poważne, a 69 osób wymagało hospitalizacji. Czas wystąpienia kwasicy ketonowej od włączenia gliflozyny wahał się od 3 dni do 1 roku. Do większości epizodów doszło podczas pierwszych dwóch miesięcy leczenia.

Tabela 1. Przypadki kwasicy ketonowej u pacjentów z cukrzycą stosujących inhibitory SGLT2, zarejestrowane w bazie EudraVigilance do 19 maja 2015 roku

Nazwa leku	Pacjenci z cukrzycą typu 2	Pacjenci z cukrzycą typu 1	Przypadki zgłoszone w Unii Europejskiej
Dapagliflozyna	34	12	18
Kanagliflozyna	63	33	0
Empagliflozyna	4	1	0

Amerykańska agencja FDA w kolejnym komunikacie wydanym 4 grudnia 2015 roku zaleciła dodanie do charakterystyki inhibitorów SGLT2 ostrzeżenia o zwiększonym ryzyku wystąpienia kwasicy ketonowej i poważnych infekcji dróg moczowych w przebiegu stosowania leków z tej grupy [27]. Jednocześnie poinformowano, że na podstawie analizy raportów FAERS od marca 2013 (zatwierdzenie pierwszej gliflozyny) do maja 2015 roku zidentyfikowano 73 przypadki kwasicy ketonowej u pacjentów stosujących inhibitory SGLT2. Kanagliflozynę przyjmowało 48 osób, dapagliflozynę 21 osób, a empagliflozynę 4 osoby. We wszystkich przypadkach pacjenci byli hospitalizowani lub przebywali na szpitalnym oddziale ratunkowym.

Wśród 73 przypadków 44 zgłoszenia dotyczyły cukrzycy typu 2, natomiast 15 raportów dotyczyło osób z cukrzycą typu 1, które stosowały inhibitor SGLT2 „poza wskazaniem”. W 13 przypadkach nie podano typu cukrzycy, ale 10 pacjentów było leczonych w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, co sugeruje, że również chorowali na cukrzycę typu 2. Jeden przypadek odnotowano u pacjenta z nierozpoznaną wcześniej cukrzycą typu LADA. Spośród raportów dotyczących przypadków osób z cukrzycą typu 2 34 zawierały informacje na temat ewentualnej terapii skojarzonej z insuliną. Równoczesną terapię insuliną stosowano u 16 pacjentów. Czas wystąpienia kwasicy ketonowej od włączenia lub zwiększenia dawki gliflozyny wahał się od 1 dnia do 1 roku (średnio 43 dni). Choć na tle liczby osób, u których stosowano inhibitory SGLT2 (ponad pół miliona pacjentolat), liczba opisanych powikłań wydaje się niewielka, zwrócono uwagę, że umiarkowanie podwyższone wartości glikemii przy rozwijającej się kwasicy mogą wpłynąć na opóźnienie rozpoznania, a w konsekwencji na znaczne nasilenie kwasicy ketonowej.

Jednocześnie podano, że w bazie FAERS od marca 2013 do października 2014 roku zarejestrowano 19 przypadków urosepsy u pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2. Kanagliflozynę przyjmowało 10 osób,

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentów stosujących inhibitor SGLT2, u których rozpoznano kwasicę ketonową bez hiperglikemii opisanych przez Peters i wsp.

Oceniane parametry	Pacjenci z cukrzycą typu 2 (n = 2)	Pacjenci z cukrzycą typu 1 (n = 7)
Glikemia [mg/dl]	150–169	96–233
pH	7,12	6,9–7,15
Luka anionowa [mEq/l]	16–19	17–35
Wodorowęglany [mmol/l]	5–10	6–18
Ketony we krwi lub moczu	Wysokie stężenie	Wysokie stężenie

zaś dapagliflozynę 9. Nie odnotowano zgonów. Przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej wymagało 4 pacjentów, a 3 osoby poddano dializie z powodu niewydolności nerek. Średni czas stosowania leku do wystąpienia infekcji wynosił 45 dni (2–270 dni). Odstawienie inhibitora SGLT2 odnotowano w 15 przypadkach.

Cukrzycowa kwasica ketonowa bez hiperglikemii

Obraz kliniczny

Peters i wsp. przedstawili przypadki wystąpienia kwasicy ketonowej bez hiperglikemii u 9 osób, w tym u 7 z cukrzycą typu 1 i u 2 osób z cukrzycą typu 2, które przyjmowały inhibitor SGLT2 [30]. Wszyscy pacjenci leczenia byli kanagliflozyną, co prawdopodobnie wynika z faktu, iż lek ten został wprowadzony w Stanach Zjednoczonych jako pierwszy i był najpowszechniej stosowany. U żadnego pacjenta nie wystąpił wcześniej epizod cukrzycowej kwasicy ketonowej. Prawie wszyscy zgłaszali nudności, wymioty. Wydaje się jednak, że nudności były raczej konsekwencją, a nie czynnikiem wywołującym kwasicę. W pojedynczych przypadkach obserwowano bóle brzucha, bóle i zawroty głowy. U pacjentki, u której nie wystąpiły objawy ze strony przewodu pokarmowego, stwierdzono przyspieszenie oddechu i tachykardię.

U pacjentów z cukrzycą typu 1 wystąpienie kwasicy ketonowej było poprzedzone infekcją, spożyciem alkoholu, zwiększoną aktywnością fizyczną i/lub zmniejszonym spożyciem węglowodanów, często w połączeniu z redukcją dawki lub odstawieniem insuliny. U pacjentów z cukrzycą typu 2 kwasica ketonowa wystąpiła w niedługim czasie od zabiegu operacyjnego.

U opisanych chorych wartości glikemii były prawidłowe lub nieznacznie podwyższone, co w efekcie znacznie opóźniło rozpoznanie kwasicy ketonowej, a tym samym prawidłowe leczenie (tab. 2). Jednak gdy

diagnoza została postawiona, stan chorych szybko się poprawiał po włączeniu płynów oraz insuliny podawanych dożylnie. W kilku przypadkach obserwowano nawrót kwasicy po ponownym włączeniu inhibitora SGLT2.

Patofizjologia

Cukrzycowa kwasica ketonowa to złożone zaburzenie metabolizmu węglowodanów, tłuszczów i białek, gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, będące następstwem głębokiego niedoboru insuliny. Jest ostrym powikłaniem metabolicznym, które może wystąpić u chorych w przebiegu cukrzycy każdego typu. Zazwyczaj pojawia się u chorych z cukrzycą typu 1, rzadziej z cukrzycą typu 2.

Cukrzycowa kwasica ketonowa jest następstwem znacznego niedoboru lub braku insuliny, któremu towarzyszy wzrost stężenia hormonów działających antagonistycznie w stosunku do insuliny, takich jak: glukagon, kortyzol, katecholaminy, hormon wzrostu. Niedobór insuliny, poprzez zmniejszenie wychwytu glukozy w tkankach insulinozależnych oraz wzrost produkcji glukozy na drodze glukoneogenezy i glikogenolizy, prowadzi do hiperglikemii. Efektem lipolizy jest nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych oraz glicerolu. Wolne kwasy tłuszczowe ulegają reestryfikacji do triglicerydów i β -oksydacji, co prowadzi do nasilonej ketogenezy w wątrobie. Nadmierna produkcja ciał ketonowych jest przyczyną rozwoju kwasicy metabolicznej. Stan kataboliczny dopełnia nasiloną proteolizę. W wyniku katabolizmu białek powstają aminokwasy, które dostarczają substratu do produkcji glukozy (glukoneogeneza). Hiperglikemia i ketonemia aktywują mechanizmy diurezy osmotycznej. Utrata wody prowadzi do odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Następstwem jest hiperosmolalność osocza i pogorszenie perfuzji krwi przez narządy. Deficyt wolnej wody i elektrolitów, potęgowane przez wymioty i przyspieszony oddech oraz nasilające się zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej prowadzą do zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego i śpiączki.

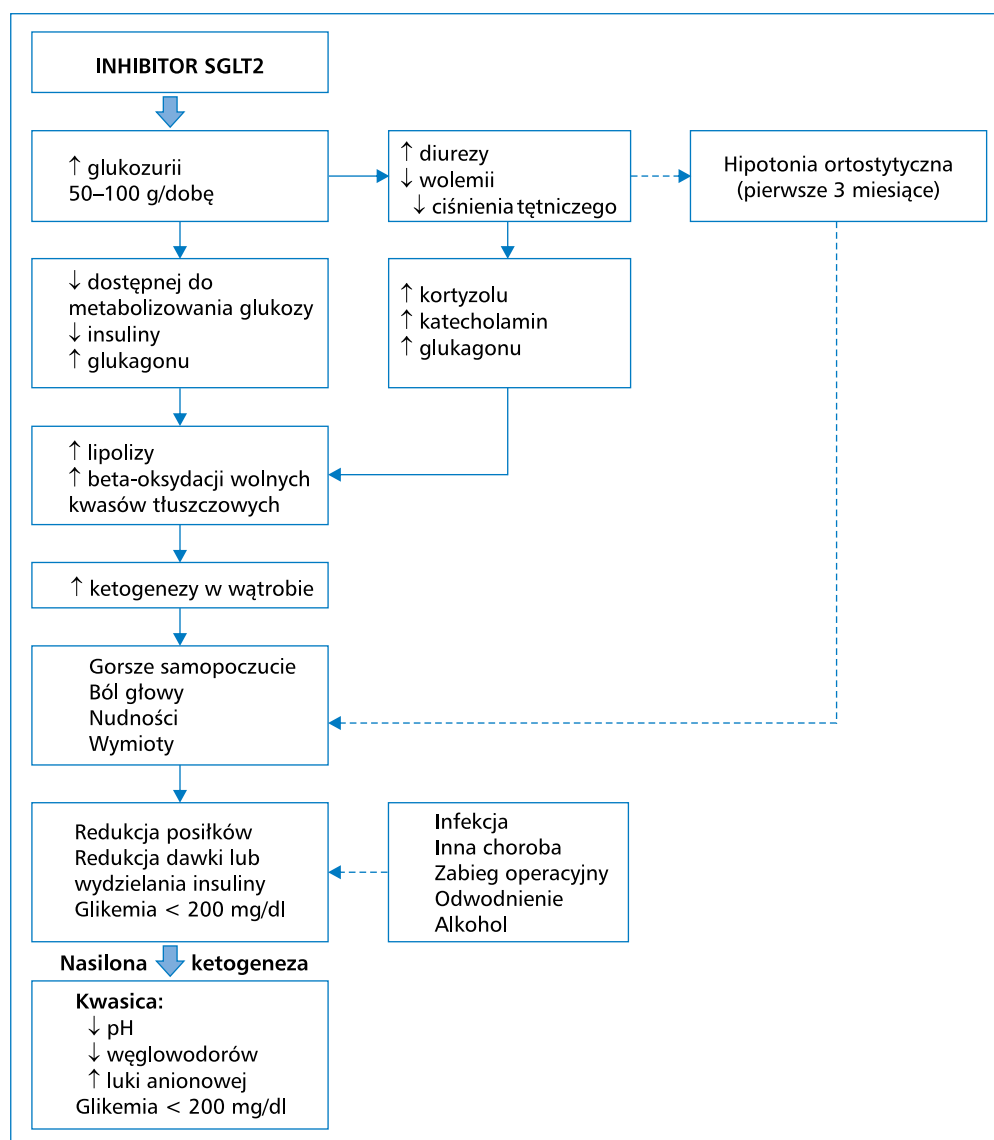
Laboratoryjne kryteria diagnostyczne cukrzycowej kwasicy ketonowej obejmują: hiperglikemię > 250 mg/dl ($13,9$ mmol/l), choć zazwyczaj są to znacznie większe wartości sięgające 600 – 800 mg/dl lub więcej, pH krwi tętniczej lub włosniczkowej $< 7,3$, stężenie wodorowęglanów w surowicy < 15 mmol/l, obecność ciał ketonowych w moczu lub w surowicy oraz zwiększona luka anionowa > 12 mmol/l [15].

Kwasica ketonowa u osób z cukrzycą nie zawsze przebiega z podwyższonym stężeniem glukozy we krwi. W 1973 roku Munro i wsp. przedstawili 211 przypadków kwasicy ketonowej, spośród których 37

opisano jako euglikemiczną kwasicę ketonową, zdefiniowaną jako stężenie glukozy we krwi < 300 mg/dl ($16,7$ mmol/l) i stężenie wodorowęglanów w surowicy ≤ 10 mEq/l [31]. Przypadki te dotyczyły młodych osób z cukrzycą typu 1, przy czym 2/3 z nich stanowiły kobiety. Podstawową przyczyną rozwoju kwasicy u chorych była zmniejszona ilość spożywanych węglowodanów wynikająca z wymiotów lub głodzenia, niekiedy połączona ze zmniejszoną dawką insuliny. W późniejszych latach przyjęto, iż w euglikemicznej kwasicy ketonowej stężenie glukozy w surowicy wynosi ≤ 200 mg/dl ($11,1$ mmol/l) [32, 33]. Nie jest to jednak wartość, którą można określić jako normoglikemię. Zatem nazwa cukrzycowa kwasica ketonowa bez hiperglikemii wydaje się bardziej odpowiednia.

Fakt, że przypadki kwasicy ketonowej bez hiperglikemii w czasie stosowania inhibitorów SGLT2 odnotowano przede wszystkim u chorych z dłuższą trwającą cukrzycą, w tym leczonych insuliną oraz u chorych z cukrzycą typu 1, wskazuje na niedobór insuliny jako istotny czynnik patogenetyczny tego zaburzenia. Równocześnie w większości przypadków dochodziło do zmniejszenia dotychczasowej dawki insuliny wynikającego z niskich glikemii. U części osób istotne obniżenie glikemii było zapewne jedynie efektem zwiększonej utraty glukozy z moczem pod wpływem działania inhibitorów SGLT2. U wielu z nich obniżenie glikemii wynikało równocześnie ze zmniejszonego łaknienia, nudności, czasami wymiotów lub powstrzymywania się od jedzenia z powodu zabiegu operacyjnego. Jedną z przyczyn obniżenia glikemii mogło być także spożywanie alkoholu w dniu poprzedzającym początek dolegliwości. Obniżenie glikemii, niezależnie od przyczyny, prowadziło do redukcji stosowanych dawek insuliny, a w przypadku cukrzycy typu 2 do zmniejszenia wydzielania insuliny endogennej.

Utrata glukozy z moczem w czasie stosowania inhibitorów SGLT2 wynosi około 50 – 100 g/dobę. W przypadku pacjentów z nadwagą lub otyłością, spożywających 50% dziennego zapotrzebowania w postaci węglowodanów, taka utrata glukozy z moczem stanowi około 17–34% spożycia węglowodanów u mężczyzn i 22–44% u kobiet. U osób bez istotnej nadwagi utrata glukozy z moczem wynosi około 50% dziennego spożycia węglowodanów, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [34]. Dostępność glukozy dla procesów metabolicznych w tkankach ulega zmniejszeniu, tym bardziej że równolegle zmniejsza się ilość krążącej insuliny endogennej lub zmniejszone zostają dawki insuliny egzogennej. Mniejsze stężenie insuliny wpływa na istotny wzrost stężenia glukagonu w surowicy. Wynika to ze zmniejszenia hamującego, parakrynnego efektu insuliny na komórki α oraz być może ze zmniejszenia transportu



Rycina 1. Możliwe mechanizmy patogenetyczne kwasicy ketonowej bez hiperglikemii w przebiegu stosowania inhibitorów SGLT2

glukozy do tych komórek pod wpływem hamowania SGLT2 [35, 36].

Obniżenie glikemii i stężenia insuliny przy równoczesnym wzroście glukagonu prowadzi do zmniejszenia napływu glukozy do komórek, zmniejszenia glikolizy oraz nasilenia lipolizy i β -oksydacji wolnych kwasów tłuszczowych. To z kolei staje się przyczyną zwiększenia syntezy ciał ketonowych w wątrobie. Wzrost stężeń glukagonu może być dodatkowo stymulowany przez hipowolemię i hipotonię ortostatyczną, które zdarzają się w pierwszych 3 miesiącach stosowania SGLT2 i są efektem wzmożonej diurezy i następnej hipowolemii. Z tych samych powodów mogą w tym czasie wzrastać stężenia kortyzolu i katecholamin, które także biorą udział w nasileniu procesów lipolizy (ryc. 1).

Być może w niektórych przypadkach opisana sekwencja zaburzeń metabolicznych jest wystarczająca do wystąpienia niewielkiej kwasicy ketonowej, która manifestuje się gorszym samopoczuciem, zmniejszonym łaknieniem, nudnościami, wymiotami czy bólami głowy. Ponieważ równocześnie glikemie pozostają stosunkowo niskie, pacjenci nie podejrzewają możliwości tego powikłania i decydują się na zmniejszenie lub pominięcie dawki insuliny. Efektem jest dalsze nasilenie kwasicy i znaczne pogorszenie stanu chorego.

U części chorych przyczyną uruchomienia opisanych zaburzeń metabolicznych może być sytuacja prowadząca do ograniczenia spożycia posiłków, w tym węglowodanów (np. odchudzanie, głódówka, przygotowanie do badań, bóle brzucha, zabieg operacyjny lub

inne, czasami błahe schorzenie zmniejszające apetyt). Mniejsza dostępność glukozy związana z glukozurią wywołaną przez inhibitory SGLT2 ulega dalszemu zmniejszeniu, co uruchamia cały ciąg zaburzeń opisany powyżej. I tu także końcowym efektem będzie kwasica ketonowa przebiegająca z normoglikemią albo nieznaczną hiperglikemią.

Środki ostrożności i zapobiegania

Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) Europejskiej Agencji Leków 16 lutego 2016 roku opublikował zalecenia, które mają zminimalizować ryzyko wystąpienia kwasicy ketonowej u osób stosujących inhibitory SGLT2 [37]. Pacjenci przyjmujący którykolwiek z tych leków powinny być świadomi objawów kwasicy ketonowej, obejmujących utratę masy ciała, nudności lub wymioty, bóle brzucha, nadmierne pragnienie, szybki i głęboki oddech, dezorientację, niezwykłą sennieścią lub zmęczenie, słodki zapach oddechu, słodki lub metaliczny smak w ustach, zmienioną woń moczu i potu. Warto poinformować pacjenta o konieczności monitorowania ketonurii i/lub ketonemii, mimo „dobrych” wartości glikemii w sytuacjach sprzyjających ketogenezie: podczas innej choroby, przy zmniejszonej podaży pokarmów i płynów, po redukcji dawek insuliny, przy występujących nudnościach i/lub wymiotach, po spożyciu alkoholu. Ponadto PRAC poleca czasowo wstrzymać leczenie inhibitorem SGLT2 u pacjentów w okresie okołoperacyjnym lub hospitalizowanych z powodu ciężkiej choroby.

Podsumowanie

Dostępne leki hipoglikemizujące niejednokrotnie nie pozwalają na osiągnięcie celów terapeutycznych lub mają ograniczoną skuteczność z powodu działań niepożądanych. Obecnie na szeroką skalę prowadzone są badania poszukujące nowych opcji terapeutycznych o odmiennym mechanizmie działania. Nową grupą leków są inhibitory SGLT2 (gliflozyny) hamujące resorpcję zwrotną glukozy w nerkach. Działają one w mechanizmie niezależnym od czynności komórek β i insulino-wrażliwości. Poprawiają kontrolę glikemii u osób z cukrzycą typu 2 stosowane zarówno w monoterapii, jak i w terapii skojarzonej z pozostałymi lekami hipoglikemizującymi bądź insuliną.

Gliflozyny dostępne są na rynku od 4 lat. Rejestry działań niepożądanych wskazują na możliwość wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej u osób stosujących te leki. Szczególny przebieg tej postaci kwasicy z normoglikemią lub stosunkowo niskim stężeniem glukozy sprawia, że powikłanie to może być trudne do rozpoznania. Choć ryzyko wystąpienia tej postaci

kwasicy podczas stosowania inhibitorów SGLT2 u chorych na cukrzycę typu 2 wydaje się bardzo małe, warto mieć świadomość istnienia takiego powikłania. Ryzyko może wzrastać w okresie zmniejszonego przyjmowania posiłków, głodzenia (np. w okresie okołoperacyjnym), w czasie innych chorób, które zwiększają zapotrzebowanie na insulinę, w czasie stresu oraz u chorych z długotrwałą cukrzycą, u których dysfunkcja komórek β jest większa.

W razie wystąpienia objawów mogących odpowiadać kwasicy ketonowej podstawową metodą diagnostyczną, możliwą do zastosowania w warunkach domowych, powinno być oznaczenie ciał ketonowych w moczu lub krwi. Badanie takie należy wykonać także wówczas, gdy nie występuje znaczna hiperglikemia. Stwierdzenie obecności ketonów powinno być wskazówką do spożycia węglowodanów, zastosowania insuliny i zwiększenia ilości wypijanych płynów, przy równoczesnym odstawieniu leku. Gdy objawy mają niewielkie nasilenie, postępowanie takie może być wystarczające do skorygowania zaburzeń metabolicznych i ustąpienia dolegliwości. Zły stan ogólny, znaczne nasilenie objawów są wskazaniem do leczenia w warunkach szpitalnych. Istotne jest, aby w przypadku wystąpienia objawów klinicznych odpowiadających kwasicy ketonowej u osób stosujących inhibitory SGLT2, niezależnie od typu cukrzycy, pamiętać o możliwości tego powikłania, nawet wówczas, gdy glikemie są w normie lub jedynie nieznacznie podwyższone. Diagnostyka laboratoryjna jest prosta, podobnie jak leczenie, o ile zostanie wdrożone odpowiednio wcześniej.

Jeśli podejrzewa się cukrzycową kwasicę ketonową lub zostanie ona potwierdzona, leczenie gliflozyną należy natychmiast przerwać i nie należy ponownie rozpoczynać, chyba że zostanie ustalona inna przyczyna kwasicy.

Bezpieczeństwo długotrwałego podawania leków z tej grupy wymaga dalszych badań.

PIŚMIENICTWO

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Seventh Edition [online]. International Diabetes Federation, © 2015. [przełączony 14 lutego 2016]. Dostępny w: <http://www.diabetesatlas.org>.
2. McEwen L.N., Karter A.J., Curb J.D. i wsp. Temporal trends in recording of diabetes on death certificates: results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care* 2011; 34: 1529–1533.
3. World Health Organization. Global Health Observatory Data Repository. 2013.
4. Gale E.A. Is there really an epidemic of type 2 diabetes. *Lancet* 2003; 362: 503–504.
5. Wright E.M., Hirayama B.A., Loo D.F. Active sugar transport in health and disease. *J. Intern. Med.* 2007; 261: 32–43.
6. Rahmoune H., Thompson P.W., Ward J.M. i wsp. Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 3427–3434.

7. DeFronzo R.A. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773–795.
8. Ehrenkranz J.R., Lewis N.G., Kahn C.R. i wsp. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2005; 21: 31–38.
9. European Medicines Agency. Human Medicines. Forxiga dapagliflozin [online]. EMA, ©1995–2016. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002322/human_med_001546.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
10. European Medicines Agency. Human Medicines. Invokana canagliflozin [online]. EMA, ©1995–2016. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002649/human_med_001707.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
11. European Medicines Agency. Human Medicines. Jardiance empagliflozin [online]. EMA, ©1995–2016. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002677/human_med_001764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
12. U.S. Food and Drug Administration. FDA news release. FDA approves Invokana to treat type 2 diabetes [online]. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm345848.htm>.
13. U.S. Food and Drug Administration. FDA news release. FDA approves Farxiga to treat type 2 diabetes [online]. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm380829.htm>.
14. U.S. Food and Drug Administration. FDA news release. FDA approves Jardiance to treat type 2 diabetes [online]. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm407637.htm>.
15. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia Kliniczna* 2016; 5 (supl. A): A1–A76.
16. Ferrannini E., Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: Rationale and clinical prospects. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012; 8: 495–502.
17. Stenlöf K., Cefalu W.T., Kim K.A. i wsp. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15: 372–382.
18. Liang Y., Arakawa K., Ueta K. i wsp. Effect of canagliflozin on renal threshold for glucose, glycemia, and body weight in normal and diabetic animal models. *PLoS One* 2012; 7: e30555.
19. Sabino-Silva R., Mori R.C., David-Silva A. i wsp. The Na⁺/glucose cotransporters: from genes to therapy. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2010; 43: 1019–1026.
20. Liu J.J., Lee T., DeFronzo R.A. Why do SGLT2 inhibitors inhibit only 30–50% of renal glucose reabsorption in humans? *Diabetes* 2012; 61: 2199–2204.
21. Tikkanen I., Narko K., Zeller C. i wsp. EMPA-REG BP Investigators. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care* 2015; 38: 420–428.
22. Majewski C., Bakris G.L. Blood pressure reduction: an added benefit of sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 429–430.
23. Clar C., Gill J.A., Court R. i wsp. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ* [online]. 2012;2:e001007. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: doi:10.1136/bmjopen-2012-001007.
24. Monami M., Nardini C., Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16: 457–466.
25. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. i wsp. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* [online]. 2015; 373: 2117–2128. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
26. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood [online]. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm446845.htm>.
27. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication. SGLT2 inhibitors: drug safety communication — labels to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [online]. [przełgądany 19 lutego 2016]. Dostępny w: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>.
28. European Medicines Agency. Human Medicines. Notification to the PRC/EMA secretariat of a referral under article20 of regulation (EC) 726/2004 [online]. EMA, ©1995–2016. [przełgądany 10 lutego 2016]. Dostępny w: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/Procedure_started/WC500187925.pdf.
29. European Medicines Agency. Human Medicines. Review of diabetes medicines called SGLT2 inhibitors started: risk of diabetic ketoacidosis to be examined [online]. EMA, ©1995–2016. [przełgądany 14 lutego 2016]. Dostępny w: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors__20/Procedure_started/WC500187926.pdf.
30. Peters A.L., Buschur E.O., Buse J.B. i wsp. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium–glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38: 1687.
31. Munro J.F., Campbell I.W., McCuish A.C. i wsp. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br. Med. J.* 1973; 2: 578–580.
32. McNulty S.J., English P.J. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Practical Diabetes International* 2002; 19: 63.
33. Davies R.G., De P., Child D.F. i wsp. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Hospital Medicine* 2003; 64: 557–558.
34. Rosenstock J., Ferrannini E. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38: 1638–1642.
35. Maruyama H., Hisatomi A., Orzi L. i wsp. Insulin within islets is a physiologic glucagon release inhibitor. *J. Clin. Invest.* 1984; 74: 2296–2299.
36. Bonner C., Kerr-Conte J., Gmyr V. i wsp. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat. Med.* 2015; 21: 512–517.
37. European Medicines Agency. Human Medicines. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis [online]. EMA, ©1995–2016. [przełgądany 21 lutego 2016]. Dostępny w: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002470.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.