

Katarzyna Rutkowska^{ID}, Katarzyna Cypryk^{ID}

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Zastosowanie dapagliflozyny w leczeniu 36-letniej chorej na cukrzycę typu 1

The use of dapagliflozin in the treatment of type 1 diabetes in a 36 year-old patient

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Rutkowska K, Cypryk K. The use of dapagliflozin in the treatment of type 1 diabetes in a 36 year-old patient. Clin Diabetol 2021; 10 (2): 200–203. DOI: 10.5603/DK.a2021.0013. Należy cytować wersję pierwotną.
Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Do niedawna jedynym lekiem stosowanym w terapii cukrzycy typu 1 była insulina. Wraz z rozwojem wiedzy na temat patomechanizmów cukrzycy do leczenia tej choroby włącza się inne obiecujące leki, na przykład metforminę u pacjentów z insulinoopornością lub inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2) u pacjentów z niedostateczną kontrolą metaboliczną. Pierwszy inhibitor SGLT-2 (dapagliflozyna) został niedawno zatwierdzony przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) do dodatkowego leczenia źle kontrolowanej cukrzycy typu 1. W artykule przedstawiono przypadek chorej na cukrzycę typu 1 skutecznie leczonej insuliną w skojarzeniu z dapagliflozyną w dawce 5 mg na dobę. (Diabetol Prakt 2021; 7, 2: 171–174)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, dapagliflozyna, ciągłe monitorowanie glikemii

ABSTRACT

Until recently, insulin was the only medicine used in therapy of type 1 diabetes mellitus (T1DM). As our knowledge of pathomechanisms involved in diabetes evolves, other promising drugs are being introduced, e.g. metformin in the patients with insulin resistance or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors in

patients with poor metabolic control. The first SGLT-2 inhibitor (dapagliflozin) has been recently approved by the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) for additional treating of poorly controlled type 1 diabetes. This article presents a case of patient with type 1 diabetes successfully treated with insulin and dapagliflozin at a daily dose of 5 mg. (Diabetol Prakt 2021; 7, 2: 171–174)

Key words: diabetes mellitus type 1, dapagliflozin, continuous glucose monitoring

Wstęp

Cukrzyca typu 1 (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*) charakteryzuje się bezwzględnym niedoborem insuliny, dlatego konieczne jest uzupełnienie brakującego hormonu insuliną egzogenną. Funkcjonalna intensywna insulinoterapia stanowi metodę z wyboru w leczeniu T1DM. Polega na wielokrotnych wstrzyknięciach insuliny za pomocą wstrzykiwaczy lub ciągłych podskórnych wlewach insuliny z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej naśladującej profil wydzielania trzustkowego u zdrowych osób [1].

Wraz z rozwojem wiedzy na temat zaburzeń metabolicznych w T1DM do leczenia tej choroby wprowadzane są nowe leki. Metformina jest obecnie szeroko stosowana jako dodatkowy lek w terapii T1DM w celu zmniejszenia zapotrzebowania na insulinę u pacjentów z ciężkimi objawami insulinooporności. Ponadto wyniki licznych badań sugerują, że metformina sprzyja redukcji masy ciała, obniża stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipoprotein*) i spowalnia postęp miażdżycy [2, 3].

Pierwszy lek z grupy inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT-2, *sodium-glucose*

Adres do korespondencji:

Katarzyna Rutkowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

e-mail: katarzyna.rutkowska1@stud.umed.lodz.pl

Tłumaczenie: lek. Małgorzata Kamińska

Otrzymano: 2.09.2020

Zaakceptowano: 28.12.2020

cotransporter 2), dapagliflozyna w dawce 5 mg/dobę, został dopuszczony przez *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) do dodatkowego leczenia pacjentów z T1DM w 2019 roku. Inhibitory SGLT-2, zwane także „flozynami”, działają w kanalikach proksymalnych nefronów, zmniejszając wchłanianie zwrotne glukozy w nerkach i zwiększając wydalanie glukozy (i kalorii) z moczem [4]. Ponieważ kotransporter SGLT-2 odpowiada za prawie 90% reabsorpcji glukozy, prowadzi to do obniżenia stężenia glukozy we krwi i późniejszej redukcji masy ciała [5]. Dodatkowo flozyny zwiększają diurezę i obniżają ciśnienie krwi [6].

Dapagliflozyna jest wskazana u chorych z niedostatecznie kontrolowaną T1DM i wskaźnikiem masy ciała $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, którzy nie mogą osiągnąć celów metabolicznych przy optymalnej insulinoterapii [7, 8]. Po wprowadzeniu dapagliflozyny pacjenci nie powinni zmniejszać dawek insuliny o więcej niż 20%.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi dapagliflozyny są: zakażenie dróg moczowych, euglikemiczna kwasica ketonowa, a w przypadku jednoczesnego stosowania z insuliną — hipoglikemia [6, 9].

Opis przypadku

Kobietę w wieku 36 lat, chorującą od 23 lat na T1DM skierowano do poradni cukrzycowej. Wykonane podczas wizyty pomiary wykazały wzrost 176 cm i masę ciała około 90 kg. Pacjentka korzystała z osobistej pompy insulinowej (Accu-Chek Spirit) wraz z systemem ciągłego monitorowania glikemii (Eversense). U chorej występowały już przewlekłe powikłania cukrzycy, w tym nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa.

Pomimo wszechstronnych interwencji edukacyjnych i stosowania nowoczesnych urządzeń kontrola cukrzycy była niedostateczna — stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA1c) utrzymywało się na poziomie około 9%. Pacjentka miała wystarczającą wiedzę teoretyczną na temat swojej choroby i leczenia, ale nie włożyła wystarczającego wysiłku, aby osiągnąć codzienne docelowe poziomy glukozy.

W związku z tym, że pacjentka miała nadwagę i wymagała dużej dawki insuliny (0,8–1,0 j./kg/d.), początkowo przepisano jej metforminę w dawce 1 g/dobę. Jednak po 12 miesiącach stosowania terapia metforminą okazała się nieskuteczna (ryc. 1).

Po przedyskutowaniu możliwych korzyści i działań niepożądanych chora wyraziła zgodę na stosowanie dapagliflozyny w dawce 5 mg/dobę. Ze względu na dodatkowe ryzyko kwasicy ketonowej poinstruowano ją, aby nie zmniejszała dawki insuliny o więcej niż 20% i aby wykonywała badanie ketonów codziennie lub częściej w przypadku złego samopoczucia.

Po miesiącu leczenia dapagliflozyną w dawce 5 mg na dobę profil glikemii znacznie się poprawił (ryc. 2).

W pierwszym miesiącu terapii pacjentka schudła i zauważyła zmniejszone zapotrzebowanie na insulinę. Dzienna dawka insuliny zmniejszyła się o ponad 10%. Dawka insuliny podstawowej i średnia liczba bolusów nie uległy zmianie. Jednak zmniejszyła się wielkość bolusów, co spowodowało zmianę stosunku baza-bolus (ryc. 3 i 4). Co więcej, odsetek czasu w którym stężenie glukozy we krwi mieściło się w zakresie docelowym (TIR, *time-in-range*) zwiększył się dwukrotnie, podczas gdy czas powyżej zakresu docelowego (TAR, *time above target range*) był krótszy (tab. 1).

U pacjentki nie rozpoznano celiakii, jednak ze względu na problemy żołądkowe pozostaje ona na diecie bezglutenowej. Podczas wizyty kontrolnej w poradni chora zgłosiła, że zauważyła pewne zmiany w preferencjach żywieniowych. Wcześniej odczuwała potrzebę zjedzenia kolejnego posiłku (po posiłkach szybciej czuje głód) i ma większą ochotę na słodkie.

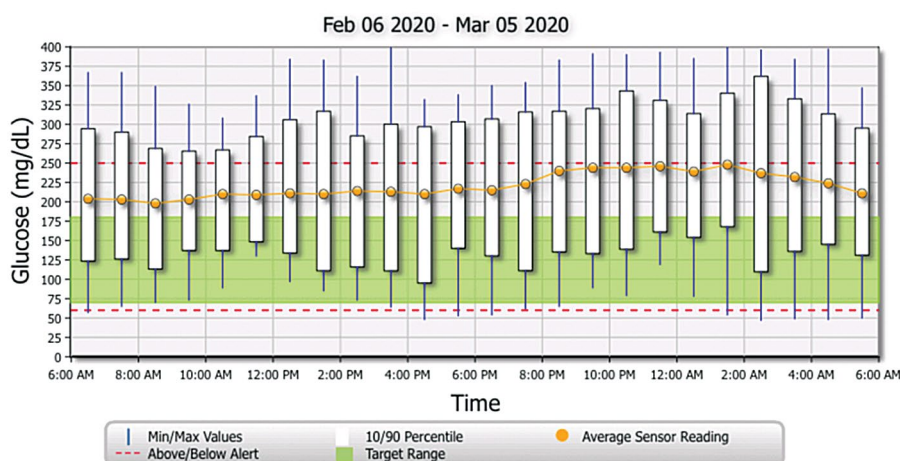
Podsumowanie

Opisywany przypadek stanowi przykład udanego wprowadzenia nowego doustnego leku hipoglikemizującego do terapii T1DM.

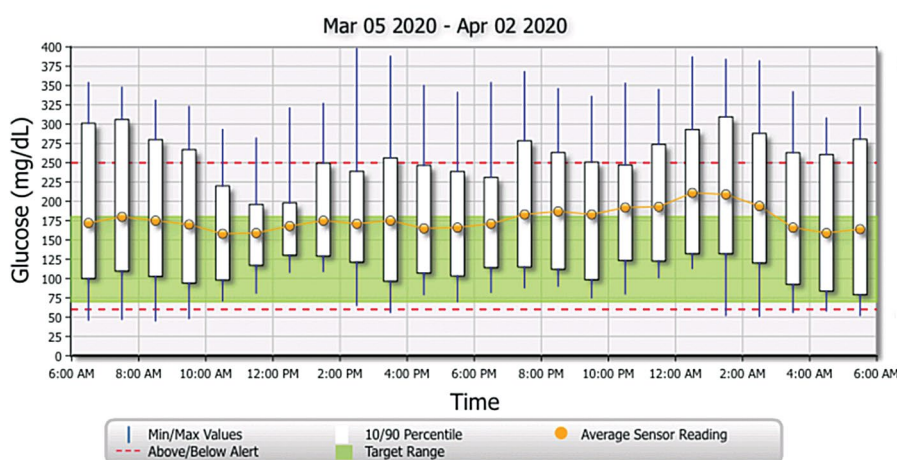
W ciągu lat w wielu badaniach oceniano pozytywny wpływ inhibitorów SGLT-2 na kontrolę cukrzycy i ryzyko sercowo-naczyniowe. Ponadto wykazano, że flozyny mają również właściwości nefroprotektoryjne [10–12].

Niektórzy pacjenci z T1DM, pomimo dostatecznej wiedzy i stosowania nowoczesnych urządzeń, takich jak osobiste pompy insulinowe czy systemy ciągłego monitorowania glikemii, wciąż mają trudności z osiągnięciem celów terapeutycznych. W opisanym przypadku dołączenie dapagliflozyny spowodowało dwukrotne wydłużenie czasu, w którym stężenie glukozy mieściło się w docelowym zakresie, a także zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę i redukcję masy ciała pacjenta. Mimo to pacjentka nadal nie osiągnęła celów metabolicznych określonych m.in. przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne czy Konsensus XII Międzynarodowej Konferencji Zaawansowanych Technologii i Leczenia Cukrzycy [13, 14]. Dlatego dodanie nowego leku do terapii nie zwalnia chorego z dalszej edukacji i utrzymania kontroli glikemii.

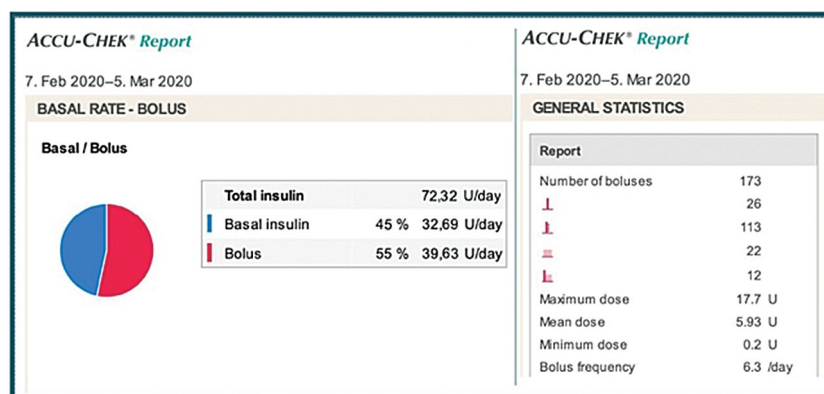
Inhibitory SGLT-2 nie są pozbawione działań niepożądanych. Każdy chory na cukrzycę typu 1, który chce przyjmować flozyny, powinien być zatem poinformowany o konieczności ciągłego podawania odpowiedniej dawki insuliny i wykonywania badań poziomu ketonów, a także zachowania odpowiedniej higieny, aby zapobiec infekcjom dróg moczowych.



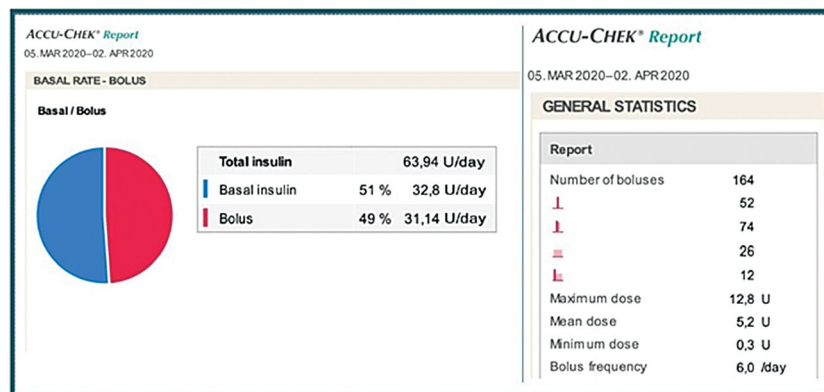
Rycina 1. Miesięczny profil glikemii przed leczeniem dapagliflozyną (zarejestrowany przez system Eversense)



Rycina 2. Miesięczny profil glikemii w trakcie leczenia dapagliflozyną (zarejestrowany przez system Eversense)



Rycina 3. Stosunek ilości insuliny podanej we wlewie podstawowym do ilości insuliny podanej w bolusach (baza-bolus) i historia bolusów przed leczeniem dapagliflozyną (zarejestrowany przez pompę insulinową Accu-Chek)



Rycina 4. Stosunek ilości insuliny podanej we wlewie podstawowym do ilości insuliny podanej w bolusach (baza-bolus) i historia bolusów w trakcie leczenia dapagliflozyną (zarejestrowany przez pompę insulinową Accu-Chek)

Tabela 1. Wartości wybranych parametrów przed i po 30-dniowym leczeniu flozyną

	Przed leczeniem flozyną	Po leczeniu flozyną
Masa ciała [kg]	91	88
BMI [kg/m ²]	29,4	28,4
Średnie stężenie glukozy [mg/dl]	221	177
Zmienność glikemii (%)	31	34,6
TIR 70–180 mg/dl (%)	28,1	58,7
TAR > 180 mg/dl (%)	70,9	39,5
TBR < 70 mg/dl (%)	1	1,8
Dobowa dawka insuliny/ /dawka podana we wlewie podstawowym [j.]	72,3 / 32,7	63,9 / 32,8

BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; TAR (*time above range*) — czas powyżej zakresu docelowego; TBR (*time below range*) — czas poniżej zakresu docelowego; TIR (*time in range*) — czas w zakresie docelowym

Pomimo braku długoterminowych badań obserwacyjnych, dapagliflozyna wydaje się rozsądną opcją dla chorych na cukrzycę typu 1, którzy dzięki tej terapii mogą poprawić kontrolę metaboliczną i odnieść korzyści z jej kardio- i nefroprotekcynowego działania.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktów interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology*. 2019; 8(1): 1–95, doi: [10.5603/dk.2019.0001](https://doi.org/10.5603/dk.2019.0001).
- Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR. A new perspective on metformin therapy in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017; 60(9): 1594–1600, doi: [10.1007/s00125-017-4364-6](https://doi.org/10.1007/s00125-017-4364-6), indexed in Pubmed: [28770327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770327/).
- Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5(8): 597–609, doi: [10.1016/S2213-8587\(17\)30194-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30194-8), indexed in Pubmed: [28615149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615149/).
- Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care*. 2019; 42(6): 1147–1154, doi: [10.2337/dc18-2316](https://doi.org/10.2337/dc18-2316), indexed in Pubmed: [30728224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30728224/).
- Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, et al. Dapagliflozin reduces fat mass without affecting muscle mass in type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2018; 25(6): 467–476, doi: [10.5551/jat.40873](https://doi.org/10.5551/jat.40873), indexed in Pubmed: [29225209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29225209/).
- Maj-Podsiadło A, Cichocka E, Gumprecht J. SGLT-2 inhibitors as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes. *Clinical Diabetology*. 2020; 9(3): 189–192, doi: [10.5603/dk.2020.0013](https://doi.org/10.5603/dk.2020.0013).
- Paik J, Blair HA, Paik J, et al. Dapagliflozin: a review in type 1 diabetes. *Drugs*. 2019; 79(17): 1877–1884, doi: [10.1007/s40265-019-01213-x](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01213-x), indexed in Pubmed: [31664708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31664708/).
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes: the DEPICT-1 52-week study. *Diabetes Care*. 2018; 41(12): 2552–2559, doi: [10.2337/dc18-1087](https://doi.org/10.2337/dc18-1087), indexed in Pubmed: [30352894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30352894/).
- Trojanowska-Grigoriew M, Majkowska L. Diabetic ketoacidosis without hyperglycemia as a complication of SGLT2 inhibitors treatment. *Clinical Diabetology*. 2016; 5(2): 66–72, doi: [10.5603/dk.2016.0011](https://doi.org/10.5603/dk.2016.0011).
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–2128, doi: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720), indexed in Pubmed: [26378978](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26378978/).
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017; 377(7): 644–657, doi: [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925).
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380(4): 347–357, doi: [10.1056/NEJMoa1812389](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389).
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019; 42(8): 1593–1603, doi: [10.2337/dci19-0028](https://doi.org/10.2337/dci19-0028), indexed in Pubmed: [31177185](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31177185/).
- Araszkiewicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2019 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology*. 2019; 8(1): 1–95, doi: [10.5603/dk.2019.0001](https://doi.org/10.5603/dk.2019.0001).

Kevin Wibawa¹, Ferica Valentine Kuhuwaël², Caesar Rio Julyanto Putra¹,
Sandra Utami Widiastuti², Leonardo Paskah Suciadi³

¹Research Associates, Siloam Heart Institute, Dżakarta, Indonezja

²Internal Medicine, Siloam Hospitals Kebon Jeruk, Dżakarta, Indonezja

³Cardiology and Vascular Medicine, Siloam Heart Institute/Siloam Hospitals Kebon Jeruk, Dżakarta, Indonezja

Euglikemiczna kwasica ketonowa cukrzycowa związana ze stosowaniem empagliflozyny u pacjentki hospitalizowanej z powodu ostrej zatorowości płucnej

Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with empagliflozin in patients hospitalized with acute pulmonary embolism

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Wibawa K, Kuhuwaël FV, Putra CRJ et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with empagliflozin in patients hospitalized with acute pulmonary embolism. Clin Diabetol 2021; 10 (2): 204–208. DOI: 10.5603/DK.a2020.0010.

Należy cytować wersję pierwotną.

STRESZCZENIE

Euglikemiczna kwasica ketonowa cukrzycowa jest rzadkim, ale groźnym dla życia powikłaniem występującym u pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2). Siedemdziesięcioletnia chora na cukrzycę leczona empagliflozyną trafiła do szpitalnej izby przyjęć z powodu duszności. Początkowo potwierdzono rozpoznanie zatorowości płucnej. Pacjentka była leczona zachowawczo enoksaparyną podskórnie w dawce 60 mg dwa razy dziennie oraz otrzymywała tlen. W następnych dniach rozwinęła się jednak niewydolność oddechowa związana z kwasicą metaboliczną z zwiększoną luką anionową oraz ketozą, mimo że stężenie glukozy u pacjentki było zawsze w granicach wartości prawidłowych. Poprawę kliniczną uzyskano po przerwaniu podawania empagliflozyny, nawodnieniu pacjentki oraz zastosowaniu insuliny we wlewie. Kiedy ocenia się

przyczyny kwasicy ketonowej u pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT, zwłaszcza występującej u chorych w krytycznie ciężkim stanie, trzeba brać pod uwagę możliwość cukrzycowej kwasicy ketonowej bez hiperglikemii. (Diabetol Prakt 2021; 7, 2: 175–180)

Słowa kluczowe: euglikemiczna kwasica ketonowa cukrzycowa, cukrzyca, inhibitory SGLT2, empagliflozyna, ostra zatorowość płucna

ABSTRACT

Euglycemic diabetic ketoacidosis (Eu-DKA) is a rare but life-threatening complication in diabetic patient treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i). A 71-year-old diabetic female treated with empagliflozin presented to the ED with shortness of breath. Diagnosis of acute pulmonary embolism was confirmed initially. She was treated conservatively with subcutaneous enoxaparin 60 mg bidaily. and oxygen therapy. Respiratory distress associated with anion gap — metabolic acidosis and ketosis developed on the following days however her blood glucose levels were always within normal limit. Clinical recovery was gained after stopping the drug, administering rehydration, and insulin drip. Complication of DKA without

Adres do korespondencji:

Kevin Wibawa

Research Associates, Siloam Heart Institute,

Jakarta, Indonesia

e-mail: kevin.wibawa24@gmail.com

Tłumaczenie: dr hab. n. med. Piotr Jędrusik

Otrzymano: 18.09.2020

Zaakceptowano: 28.12.2020

hyperglycaemia should be considered while evaluating ketoacidosis in diabetic patients treated with SGLT2i, particularly in critical illness cases. (*Diabetol Prakt* 2021; 7, 2: 175–180)

Key words: euglycemic diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus, SGLT2i, empagliflozin, acute pulmonary embolism

Wstęp

Cukrzycowa kwasica ketonowa (DKA, *diabetic ketoacidosis*) jest ostrym, zagrażającym życiu powikłaniem cukrzycy. Charakteryzuje się klasycznie triadą kliniczną, na którą składa się kwasica metaboliczna ze zwiększoną luką anionową, hiperglikemią oraz zwiększoną zawartością ketonów we krwi i moczu. Stężenie glukozy w osoczu wynosi typowo > 250 mg/dl. Ta sytuacja jest zwykle wyzwalana przez inny ciężki stan lub zakażenie. Donoszono jednak o występowaniu DKA również u pacjentów ze stężeniem glukozy w osoczu w granicach wartości prawidłowych, co określa się mianem euglikemicznej DKA [1].

Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) są nową klasą leków przeciwcukrzycowych, które zmniejszają stężenie glukozy we krwi niezależnie od insuliny, blokując wybiórczo SGLT2 w cewkach nerkowych, co powoduje zwiększenie wydalania glukozy z moczem. Ostatnio opisano rzadkie działanie niepożądane tych leków polegające na występowaniu euglikemicznej DKA [2].

Przedstawiono przypadek euglikemicznej DKA u chorej na cukrzycę leczonej empagliflozyną, która była hospitalizowana z powodu ostrej zatorowości płucnej.

Opis przypadku

Siedemdziesięcioletnia kobieta trafiła do szpitalnej izby przyjęć z powodu postępującego osłabienia i duszności od kilku dni. Była to pacjentka z nawracającą żylną chorobą zakrzepowo-zatorową w ciągu poprzedzających 6 miesięcy, w tym zakrzepicą żył głębokich prawej kończyny dolnej oraz ostrą zatorowością płucną. Pacjentka miała również istotną chorobę wieńcową, z wywiadami nieudanej przezskórnej interwencji wieńcowej. Z powodu zakrzepicy żył głębokich, a także długotrwałego nadciśnienia tętniczego i cukrzycy pacjentka przyjmowała edoksaban w dawce 60 mg na dobę, empagliflozynę w dawce 25 mg na dobę, walsartan w dawce 80 mg na dobę oraz atorwastatinę w dawce 20 mg na dobę.

Przy przyjęciu stwierdzono otyłość (masa ciała 71 kg, wzrost 1,47 m, wskaźnik masy ciała [BMI] 33 kg/m²) oraz duszność. Pacjentka była całkowicie przytomna, a jej parametry życiowe były następujące: ciśnienie tę-

tnicze 103/58 mm Hg, częstość rytmu serca 90 uderzeń na minutę, częstość oddechów 30 na minutę, temperatura ciała 37,0°C, wysycenie krwi tętniczej tlenem podczas oddychania powietrzem atmosferycznym 93%. Do innych nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym należały: nieco zwiększone ciśnienie w żyłach szyjnych, zwiększona głośność drugiego tonu bez szmeru oraz obrzęk i bolesność uciskowa całej prawej kończyny dolnej. Nie stwierdzano nieprawidłowych zjawisk osłuchowych nad płucami. W elektrokardiogramie (EKG) stwierdzono tachykardię zatokową oraz obniżenie odcinka ST w licznych odprowadzeniach znad ściany przedniej i przegrody. Nieprawidłowości w początkowych badaniach laboratoryjnych obejmowały zwiększone stężenie dimeru D (7720 ng/ml) i N-końcowego fragmentu propeptydu peptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP) (10 958 pg/ml), stężenie hemoglobiny A1c (HbA1c) 8,3% oraz nieco zwiększone stężenie kreatyniny (1,26 mg/dl) (tab. 1, ryc. 1).

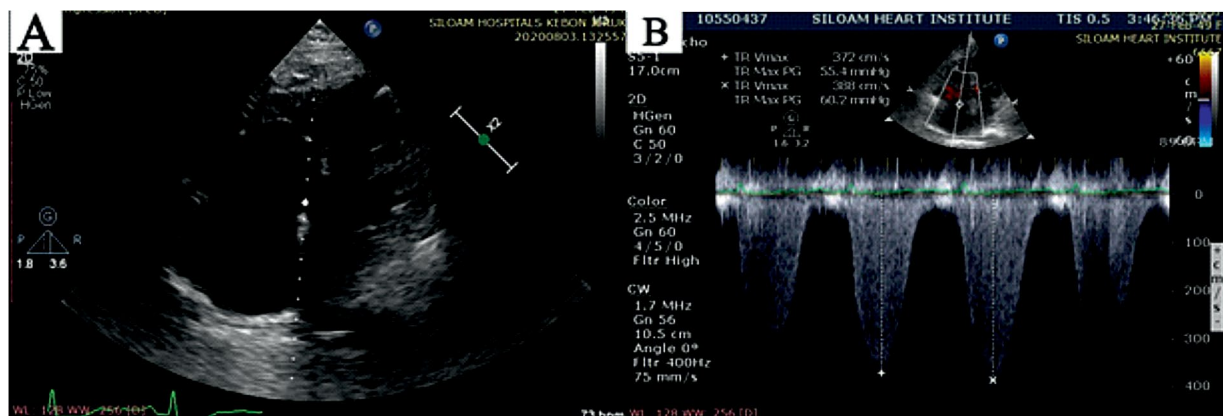
Echokardiografia wykazała lewą komorę o prawidłowej budowie i z zachowaną czynnością skurczową, oszacowane ciśnienie skurczowe w tętnicy płucnej (PASP, *pulmonary artery systolic pressure*) wynoszące 70–80 mm Hg, wyraźny nieprawidłowy ruch przegrody międzykomorowej oraz powiększenie prawej komory z niewielkim upośledzeniem jej czynności skurczowej. W ultrasonografii dopplerowskiej stwierdzono obecność skrzepliny w niepodatnej uciskowo prawej żyły udowej wspólnej. Angiotomografia komputerowa tętnic płucnych potwierdziła rozpoznanie ostrej zatorowości płucnej, z kilka skrzeplinami w obu tętnicach płucnych oraz wieloma przewlekłymi skrzeplinami w gałęziach segmentalnych (ryc. 3). Na podstawie tych danych pacjentka była leczona podskórnie enoksaparyną w dawce 60 mg dwa razy dziennie oraz tlenem przez wysokoprzepływową kaniulę donosową (Optiflow) (ryc. 2).

W ciągu następnych 48 godzin obserwowano narastanie wysiłku oddechowego oraz utratę przytomności, co było powodem konieczności intubacji i wentylacji mechanicznej, mimo iż parametry hemodynamiczne i oksigenacja pozostawały stabilne. W badaniach krwi stwierdzono glikemię przygodną 142 mg/dl, pH 7,14, niedobór zasad -17 , pCO₂ 36,7 mm Hg, obliczoną lukę anionową 17,9 mmol/l oraz zwiększone stężenie ketonów (2,9 mmol/l) i mleczanów (5,5 mmol/l) we krwi. Co godne uwagi, stężenie mocznika i kreatyniny pozostawało względnie stabilne (odpowiednio 28 mg/dl i 1,37 mg/dl) (tab. 2). Nie stwierdzono również istotnych zmian w EKG w porównaniu z wcześniejszym zapisem, z wyjątkiem tachykardii zatokowej. Co więcej, kontrolne badanie echokardiograficzne wykazało poprawę wielkości i czynności prawej komory ze zmniejszeniem PASP (ok. 55–65 mm Hg).

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych przy przyjęciu do szpitala

Parametr	Wartość	Zakres referencyjny	Jednostka
Hemoglobina	11,2	12,0–16,0	g/dl
Leukocyty	8500	4000–10000	/ul
Płytki	227 000	150 000–400 000	/ul
Aminotransferaza asparaginowa	29	5–34	U/l
Aminotransferaza alaninowa	34	< 55	U/l
Glikemia (przygodna)	149	80–180	mg/dl
Mocznik	32	10–50	mg/dl
Kreatynina	1,26	0,6–1,1	mg/dl
eGFR	43		ml/min/1,73 m ²
Sód	138	135–145	mmol/l
Potas	3,4	3,5–5,0	mmol/l
Chlorki	105	97–111	mmol/l
Dimer D	7720	0–550	ng/ml
Albuminy	3,3	3,5–5,0	g/dl
Osmolalność osocza	285	280–295	mOsmol/kg H ₂ O
NT-proBNP	10958	< 300	pg/ml
HbA1c	8,3	< 6,0	%

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej



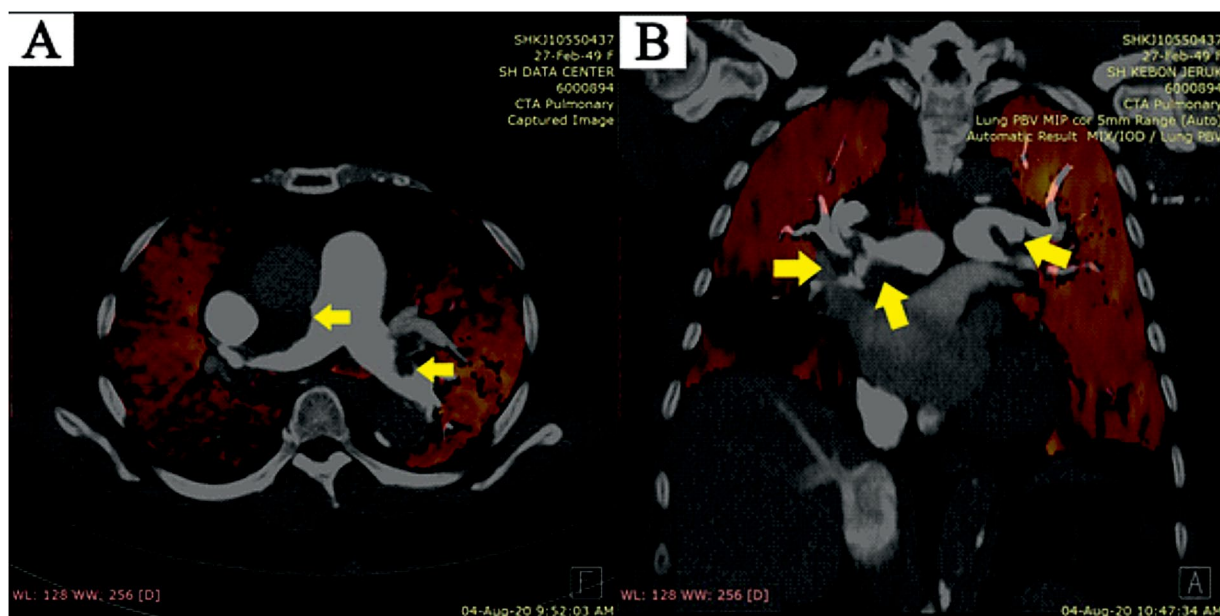
Rycina 1. Angiotomografia komputerowa tętnic płucnych ujawniła duże skrzepliny (żółte strzałki) w obu tętnicach płucnych oraz ich dystalnych gałęziach. A. Obraz w płaszczyźnie poprzecznej. B. Obraz w płaszczyźnie czołowej

Wzięto pod uwagę rozpoznanie euglikemicznej DKA, prawdopodobnie związanej ze stosowaniem empagliflozyny. Odstawiono empagliflozynę, zastosowano nawodnienie, podano wodorowęglany oraz małą dawkę insuliny we wlewie w połączeniu z roztworem glukozy. W ciągu następnych dni uzyskano szybkie ustąpienie kwasicy metabolicznej i normalizację stężenia mleczanów i ketonów w połączeniu z poprawą stanu klinicznego (tab. 3). Echokardiografia przed wypisem ze szpitala wykazała zmniejszenie PASP do 55–65 mm Hg i zmniejszenie wymiarów prawej komory, a także zwiększenie skurczowego ruchu pierścienia zastawki

trójdzielnej (TAPSE, *tricuspid annular plane systolic excursion*). W następnym tygodniu pacjentka została wypisana do domu z zaleceniem przyjmowania riwoksabanu w dawce 20 mg raz na dobę, sildenafilu w dawce 25 mg trzy razy dziennie oraz atorwastatyny w dawce 20 mg na dobę.

Dyskusja

W niniejszym doniesieniu przedstawiliśmy przypadek euglikemicznej DKA u pacjentki hospitalizowanej z powodu ostrej zatorowości płucnej. Biorąc pod uwagę stabilne parametry hemodynamiczne i oksygenację, pogorszenie



Rycina 2. Obraz echokardiograficzny. **A.** Znaczne powiększenie prawej komory w projekcji koniuszkowej 4-jamowej. **B.** Maksymalna prędkość fali zwrotnej trójdzielnej wynosiła około 3,8 m/d, co wskazuje na gradient ciśnienia przez zastawkę trójdzielną wynoszący 60 mm Hg

Tabela 2. Wyniki badań laboratoryjnych w momencie nasilenia objawów klinicznych

Parametr	Wartość	Zakres referencyjny	Jednostka
Glikemia (przygodna)	142	80–180	mg/dl
Mleczany	5,4	0,7–2,5	mmol/l
Ketony we krwi	2,9	0,0–0,6	mmol/l
pH	7,14	7,35–7,45	
pO ₂	75,0	80,0–105,0	mm Hg
pCO ₂	36,7	35,0–45,0	mm Hg
Wodorowęglany	12,1	21,0–28,0	mmol/l
Zasób zasad	–17,0	–2,5 ± 2,5	
Całkowity CO ₂	13,0	19,0–25,0	mmol/l
SaO ₂	88	95,0–100	%
Aminotransferaza asparaginowa	34	5–34	U/l
Aminotransferaza alaninowa	26	< 55	U/l
Mocznik	28	10–50	mg/dl
Kreatynina	1,37	0,6–1,1	mg/dl
eGFR	38		ml/min/1,73 m ²
Sód	141	135–145	mmol/l
Potas	4,1	3,5–5,0	mmol/l
Chlorki	111	97–111	mmol/l

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej

jej stanu klinicznego podczas hospitalizacji wynikało raczej z progresji kwasicy metabolicznej niż progresji zatorowości płucnej. Do wystąpienia DKA w tym przypadku mogło przyczynić się przyjmowanie przez pacjentkę empagliflozyny.

Ponieważ objawy euglikemicznej DKA są mniej typowe niż w klasycznej DKA, wczesne rozpoznanie

tego powikłania może być trudne [3]. Do potencjalnych czynników wywołujących euglikemiczną DKA u osób leczonych inhibitorami SGLT2 należą diety o małej zawartości węglowodanów, ograniczenie podaży płynów, współistniejące krytycznie ciężkie choroby (w tym ostra zatorowość płucna), niedożywienie, ciąża, nadmierne

Tabela 3. Wyniki badań laboratoryjnych po podaniu insuliny i wyrównaniu innych nieprawidłowości

Parametr	Wartość	Zakres referencyjny	Jednostka
Glikemia (przygodna)	136	80–180	mg/dl
Mleczany	1,6	0,7–2,5	mmol/l
Ketony we krwi	0.2	0,0–0,6	mmol/l
pH	7,54	7,35–7,45	
pO ₂	92,9	80,0–105,0	mm Hg
pCO ₂	28,6	35,0–45,0	mm Hg
Wodorowęglany	25,0	21,0–28,0	mmol/l
Zasób zasad	3,8	–2,5 ± 2,5	
Całkowity CO ₂	25,8	19,0–25,0	mmol/l
SaO ₂	98,2	95,0–100	%
Mocznik	26	10–50	mg/dl
Kreatynina	1,35	0,6–1,1	mg/dl
eGFR	39,5		ml/min/1,73 m ²
Sód	145	135–145	mmol/l
Potas	4,5	3,5–5,0	mmol/l
Chlorki	109	97–111	mmol/l

eGFR (estimated glomerular filtration rate) — szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej

spożywanie alkoholu oraz odstawienie insuliny lub zmniejszenie jej dawki [4–6].

Należy zauważyć, że u szczupłych osób leczonych inhibitorami SGLT2 ryzyko jest większe niż u otyłych osób, ponieważ nasilenie glukozurii jest niezależne od wielkości ciała [7]. Na większe ryzyko euglikemicznej DKA narażeni są również pacjenci z cukrzycą typu 2 z ograniczoną rezerwą czynności komórek beta, dłuższym czasem trwania cukrzycy oraz gorszą kontrolą glikemii [8].

Opisywana częstość występowania DKA we wcześniejszych badaniach dotyczących inhibitorów SGLT2 jest mała, natomiast liczba incydentów euglikemicznej DKA nie była dokładnie oceniana. W badaniu *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) częstość występowania DKA wyniosła 0,6 na 1000 pacjentów w grupie kanagliflozyny w porównaniu z 0,3 na 1000 pacjentów w grupie placebo [7]. W innym badaniu, *The Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose* (EMPA-REG OUTCOME), częstość występowania DKA wynosiła mniej niż 0,1%. Podobnie jak w badaniu EMPA-REG OUTCOME, również w badaniu *Dapagliflozin Effect of Cardiovascular Events* (DECLARE) stwierdzono, że częstość występowania DKA wynosiła < 0,1% [3,7]. Z danych amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) wynika, że śmiertelność w euglikemicznej DKA związanej ze stosowaniem inhibitorów SGLT2 jest większa w porównaniu z klasyczną DKA (1,54% w porównaniu z 0,4%) [9].

Euglikemiczna DKA w sytuacji stosowania inhibitora SGLT2 jest bezpośrednio związana z glukozurycznym efektem działania tego leku [10]. Inhibitory SGLT2 zwiększają wydalanie glukozy z moczem do mniej więcej 50–100 g dziennie. W rezultacie stężenie glukozy w osoczu zmniejsza się, zarówno po posiłkach jak i na czczo [3]. Co więcej, stężenie insuliny w osoczu także ulega zmniejszeniu, ponieważ glukoza jest bodźcem do wydzielania insuliny. Stężenie glukagonu w osoczu ulega natomiast zwiększeniu. Możliwe mechanizmy wzrostu stężenia glukagonu w osoczu to zmniejszone parakrynnie hamowanie przez insulinę oraz zmniejszenie zależnego od SGLT2 transportu glukozy do komórek alfa trzustki [5, 11]. Rozważano bezpośredni wpływ dapagliflozyny na komórki alfa trzustki, stymulujący wydzielanie glukagonu, ale wyniki badań są w tej kwestii sprzeczne [12, 13]. W niedawnym badaniu stwierdzono międzyosobnicze różnice ekspresji i czynności białka SGLT2 w ludzkich wyspach trzustkowych, co może tłumaczyć międzyosobnicze różnice odpowiedzi u pacjentów leczonych inhibitorami SGLT2 [14].

Zmniejszone stężenie insuliny w osoczu oraz zwiększone stężenie glukagonu w osoczu powodują, że zmniejsza się stosunek stężenia insuliny do stężenia glukagonu [8]. Ponieważ insulina wykazuje aktywność antylipolityczną, mniejszy stosunek stężenia insuliny do stężenia glukagonu może indukować lipolizę, co przyczynia się do zwiększonego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acid*). Zwiększony

dowóz FFA do wątroby może powodować zwiększone wytwarzanie ketonów [3, 9]. Co więcej, zmniejszone stężenie insuliny prowadzi do zmniejszenia aktywności karboksylazy acetylokoenzymu A (CoA) i w rezultacie spadku stężenia malonylo-CoA, który jest silnym inhibitorem palmitoilotransferazy karnityny I (CPT-I). Ten proces prowadzi ostatecznie do zwiększenia aktywności CPT-I, co dodatkowo sprzyja transportowi FFA do mitochondriów i utlenianiu FFA do ciał ketonowych, w tym acetooctanu i β -hydroksymaślanu [4, 7, 9].

Nie ma swoistych wytycznych dotyczących leczenia euglikemicznej DKA związanej ze stosowaniem inhibitorów SGLT2. Postępowanie jest zasadniczo takie samo jak w klasycznej DKA, z tym wyjątkiem, że nie ma hiperglikemii [7, 9]. Trzeba na pewien czas odstawić inhibitor SGLT2, a także rozważyć dożylne podanie izotonicznych płynów w celu wyrównania wolemii [12, 13]. Jeżeli stężenie potasu jest większe niż 3,3 mmol/l, można bezpiecznie podawać insulinę dożylnie razem z 5% roztworem glukozy w celu uniknięcia hipoglikemii [3, 5]. W ciężkiej kwasicy metabolicznej, na którą wskazuje pH poniżej 6,9, zwykle rozważa się podanie wodorowęglanów [15]. Na ustąpienie euglikemicznej DKA wskazuje spełnienie dwóch z następujących warunków: stężenie wodorowęglanów w surowicy ≥ 15 mmol/l, luka anionowa ≤ 12 mmol/l i/lub pH krwi żyłnej $> 7,3$ [10].

Wnioski

W krytycznie ciężkich stanach u pacjentów z cukrzycą leczonych inhibitorami SGLT2 możliwe jest wystąpienie euglikemicznej DKA. Niezwłoczne rozpoznanie tego nietypowego stanu klinicznego ma zasadnicze znaczenie dla podjęcia odpowiedniej interwencji w celu przeciwdziałania temu groźnemu dla życia powikłaniu.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktów interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig.* 2016; 7(2): 135–138, doi: [10.1111/jdi.12401](#), indexed in Pubmed: [27042263](#).
2. Wang KM, Isom RT. SGLT2 inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis: a case report. *Kidney Med.* 2020; 2(2): 218–221, doi: [10.1016/j.xkme.2019.12.006](#), indexed in Pubmed: [32734242](#).
3. Rosenstock J, Ferrannini E, Rosenstock J, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a predictable, detectable, and preventable safety concern with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Care.* 2015; 38(9): 1638–1642, doi: [10.2337/dc15-1380](#), indexed in Pubmed: [26294774](#).
4. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2019; 63: 9–14, doi: [10.1016/j.ejim.2019.03.014](#), indexed in Pubmed: [30910328](#).
5. Benmoussa J, Clarke M, Penmetsa A, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: The clinical concern of SGLT2 inhibitors. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology: Case Reports.* 2016; 2: 17–19, doi: [10.1016/j.jecr.2016.05.002](#).
6. Candelario N, Wykretowicz J. The DKA that wasn't: a case of euglycemic diabetic ketoacidosis due to empagliflozin. *Oxf Med Case Reports.* 2016; 2016(7): 144–146, doi: [10.1093/omcr/omw061](#), indexed in Pubmed: [27471597](#).
7. Sampani E, Sarafidis P, Papagianni A. Euglycaemic diabetic ketoacidosis as a complication of SGLT-2 inhibitors: epidemiology, pathophysiology, and treatment. *Expert Opin Drug Saf.* 2020; 19(6): 673–682, doi: [10.1080/14740338.2020.1764532](#), indexed in Pubmed: [32521174](#).
8. Yu X, Zhang S, Zhang L. Newer perspectives of mechanisms for euglycemic diabetic ketoacidosis. *Int J Endocrinol.* 2018; 2018: 7074868, doi: [10.1155/2018/7074868](#), indexed in Pubmed: [30369948](#).
9. 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(1): 27, doi: [10.1186/s12245-019-0240-0](#), indexed in Pubmed: [31488052](#).
10. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015; 38(9): 1687–1693, doi: [10.2337/dc15-0843](#), indexed in Pubmed: [26078479](#).
11. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, 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](#), indexed in Pubmed: [28003053](#).
12. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med.* 2015; 21(5): 512–517, doi: [10.1038/nm.3828](#), indexed in Pubmed: [25894829](#).
13. Kuhre RE, Ghiasi SM, Adriaenssens AE, et al. No direct effect of SGLT2 activity on glucagon secretion. *Diabetologia.* 2019; 62(6): 1011–1023, doi: [10.1007/s00125-019-4849-6](#), indexed in Pubmed: [30903205](#).
14. Saponaro C, Mühlemann M, Acosta-Montalvo A, et al. Interindividual heterogeneity of SGLT2 expression and function in human pancreatic islets. *Diabetes.* 2020; 69(5): 902–914, doi: [10.2337/db19-0888](#), indexed in Pubmed: [31896553](#).
15. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Euglycemic ketoacidosis. *Curr Diab Rep.* 2020; 20(7): 25, doi: [10.1007/s11892-020-01307-x](#), indexed in Pubmed: [32424730](#).