

# Livstruende ketoacidose hos en 25-årig kvinde med SGLT2-hæmmerbehandlet diabetes

Mats Jacob Hermansson Lindberg<sup>1</sup>, Frans Brandt Kristensen<sup>2</sup> & Alev Yildiz<sup>3</sup>

## KASUISTIK

1) Afdeling for Sundhed og Forebyggelse, Haderslev Kommune  
2) Nyremedicinsk Klinik, Medicinsk Center, Sygehus Sønderjylland  
3) Lægehuset Vester Sottrup

Ugeskr Læger  
2016;178:V07160477

*Sodium-glucose cotransporter-2* (SGLT2)-hæmmere er en ny lægemiddelgruppe, der anvendes til sænkning af blodglukoseniveauet ved type 2-diabetes. Præparaterne hæmmer resorption af glukose fra nyrens glomerulære filtrat, således at glukoseudskillelsen i urinen øges, og blodglukoseniveauet falder. Vaginitis og urinvejsinfektion er almindelige bivirkninger.

Lægemeddelmyndigheder har siden sommeren 2015 advaret om ketoacidose med påfaldende lave blodsukkerværdier hos patienter, der behandles med SGLT2-hæmmere [1, 2].

## SYGEHISTORIE

En 25-årig normalvægtig kvinde med disposition for type 1-diabetes havde fået diagnosen gestationel diabetes i 2012 og blev diætbehandlet igennem graviditeten. I januar 2014 blev der i forbindelse med urinvejssymptomer fundet P-glukoseniveau på 19 mmol/l og C-peptidniveau på 576 pmol/l (referenceinterval: 200-700 pmol/l). Det blev tolket som type 2-diabetes. Der blev indledt behandling med metformin, og efter ca. et halvt år blev der suppleret med SGLT2-hæmmeren dapagliflozin. Hun havde ikke andre sygdomme og fik ingen anden medicin.

Godt et år senere blev patienten akut indlagt pga. gradvist dårligere almentilstand over de seneste 3-4 dage. Ved ankomsten til sygehuset var hun vågen, men alment og cerebralt påvirket. Respirationsfrekvensen var 24 åndedrag/ minut. Pulsen var regelmæssig med

124 slag/minut, og blodtrykket var 120/78 mmHg. En arteriel blodgasanalyse viste udtalt metabolisk acidose med en pH-værdi på 6,85 (Tabel 1). Blodsukkerniveauet var 14,3 mmol/l. En urinstiks var positiv for ketonstoffer.

Tilstanden blev tolket som SGLT2-hæmmerassocieret diabetisk ketoacidose. Dapagliflozin og metformin blev seponeret, og der blev umiddelbart påbegyndt behandling med væskeinfusion, insulin, glukose og kalium. Patienten blev overflyttet til sygehusets intensivafdeling, og forløbet var herefter ukompliceret. Efter tre døgn kunne hun udskrives i velbefindende med insulinanaloger i firedosisregime. Grundet ketoacidoseepisoden blev diagnosen ændret til type 1-diabetes.

Blodprøver, der blev taget under indlæggelsen, viste et hæmoglobin A<sub>1c</sub>-niveau på 114 mmol/l (referenceværdi: 31-44 mmol/l). C-peptidniveauet var 323 pmol/l, hvilket tydede på fortsat normal eller nærnormal insulinproduktion. Glutamatdecarboxylase (GAD)-antistofniveauet var let forhøjet til 29 IE/l (referenceværdi: < 26 IE/l).

## DISKUSSION

SGLT2-hæmmere kan teoretisk øge risikoen for ketoacidose, ved at de mindsker insulinbehovet, øger glukagonsekretionen og mindsker den renale clearance af ketonstoffer [3]. I et japansk studie var hyperketonæmi dosisafhængigt associeret til SGLT2-hæmmerbehandling [4].



*Sodium-glucose cotransporter-2*-hæmmerassocieret ketoacidose er et eksempel på, at nye lægemidler kan have uforudsete alvorlige bivirkninger. (Foto: Mats Lindberg).

TABEL 1

Arteriepunkturanalyse før og under behandling med ketoacidose regime.

Parameter (referenceinterval)	Resultat af behandling			
	før behandling	efter 4 t.	efter 12 t.	efter 48 t.
pH (7,35-7,45)	6,85	7,08	7,29	7,45
P-pO <sub>2</sub> , kPa (11,1-14,2)	19,0	15,8	13,2	11,7
P-pCO <sub>2</sub> , kPa (4,3-6,0)	< 2,0	< 2,0	3,0	3,8
Standard-P-hydrogencarbonatkoncentration, mmol/l (22,0-27,0)	4,4	6,7	13,6	22,1
Aktuel P-base excess, mmol/l (-3,0-3,0)	-36	-27,5	-14,4	-2,7
P-laktatkoncentration, mmol/l (0,5-1,6)	1,4	0,6	0,5	1,9
P-glukosekoncentration, mmol/l (< 10)	14,3	10,5	5,0	9,4

Indtil maj 2015 var der rapporteret om 73 tilfælde af SGLT2-hæmmerassocieret ketoacidose til den amerikanske lægemiddelmyndighed FDA. De fleste rapporter gjaldt patienter med type 2-diabetes. Ketoacidosen debuterede 1-365 (median 43) dage efter, at SGLT2-hæmmeren var ordineret, eller dosis var øget. P-glukoseværdien var median 11,7 mmol/l, og i mange tilfælde var diagnosen blevet forsinket af, at patienterne havde lavere blodsukker, end hvad der normalt forventes ved diabetisk ketoacidose. Som potentielle risikofaktorer nævner FDA lavkulhydratdiæt, kalorierestriktion og dosismindskning/seponering af insulin eller tabletter, der øger insulinsekretionen [2]. Der er tidligere publiceret beretning om et dansk tilfælde [5].

Patienten i sygehistorien havde primært fået diagnosen type 2-diabetes, hvilket synes at være rimeligt med tanke på, at C-peptid-niveauet lå højt i normalområdet. Retrospektivt, i lyset af de forhøjede GAD-antistofværdier og udviklingen af ketoacidose, har det dog sandsynligvis drejet sig om en langsomt debuterende type 1-diabetes.

På trods af mange års erfaring har vi aldrig tidligere set en patient med en pH-værdi lavere end 6,9 ved diabetisk ketoacidose. Patientens P-glukoseniveau var påfaldende lavt, og hendes almentilstand var forbavsende lidt påvirket i forhold til, hvor udtalt den metaboliske acidose var. Vi vurderer derfor, at SGLT2-hæmmeren har spillet en rolle ved at bidrage til ketoacidoseudviklingen og/eller forsinke diagnosen.

Læger, der ordinerer SGLT2-hæmmere, bør sikre, at patienterne er informeret om tegn og symptomer på metabolisk acidose, f.eks. kvalme, opkastning, maldede, mavesmerter, åndenød, forvirring og søvnighed. Behandling med SGLT-2-inhibitorer bør midlertidigt stoppes hos patienter, der er indlagt på hospital pga. operationer eller alvorlige livstruende sygdomme [1].

## SUMMARY

Mats Jacob Hermansson Lindberg, Frans Brandt Kristensen & Alev Yildiz:

Life-threatening ketoacidosis in a 25-year-old woman treated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor  
Ugeskr Læger 2016;178:V07160477

We report a case of atypical ketoacidosis in a patient treated with a sodium-glucose cotransporter-(SGLT)2 inhibitor. The 25-year-old woman, who one year earlier had been prescribed dapagliflozin for presumed Type 2 diabetes, came to the emergency department in a state of severe ketoacidosis, pH 6.85, and a plasma glucose level of 14.3 mmol/l. She received standard treatment and recovered. We discuss the increasing evidence for atypical ketoacidosis being a serious side effect of the SGLT2 inhibitors.

**KORRESPONDANCE:** Mats Jacob Hermansson Lindberg.

E-mail: mli@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 30. august 2016

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 21. november 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Lægemiddelstyrelsen. SGLT2 (Sodium glucose co-transporter 2) -inhibitorer og udvikling af livstruende atypisk ketoacidose hos patienter med type 2-diabetes. Nyt om bivirkninger 2016;7(2):2-3.
2. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections, 4.12.2015. www.fda.gov/Drugs/Drug-Safety/ucm475463.htm (13. aug 2016).
3. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors may predispose to ketoacidosis. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2849-52.
4. Kahu K, Watada H, Iwamoto Y et al. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. Cardiovasc Diabetol 2014;13:65.
5. Storgaard H, Bagger JI, Knop FK et al. Diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes after initiation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016;118:168-70.