

# Ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση σχετιζόμενη με SGLT2 αναστολέα σε ασθενή με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

ΛΑΜΠΡΙΝΗ ΤΣΙΓΚΡΙΚΗ, ΜΙΧΑΗΛ ΣΙΑΡΚΟΣ,  
ΑΓΓΕΛΙΚΗ-ΔΕΣΠΟΙΝΑ ΜΑΥΡΟΓΙΑΝΝΗ,  
ΙΩΑΝΝΗΣ ΖΑΡΙΦΗΣ

Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης  
Γ. Παπανικολάου

## Λέξεις ευρετηρίου

SGLT2 αναστολείς, ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου

## Επικοινωνία

Λαμπρινή Τσιγκρίκη  
Λεωφ. Παπανικολάου, Πυλαία-Χορτιάτης, 570 10,  
Θεσσαλονίκη  
6977529209  
linatsigr@gmail.com

**Π**αρουσιάζουμε ένα περιστατικό ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης σχετιζόμενης με SGLT2 αναστολέα σε έναν ασθενή με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου. Καταλήξαμε στη διάγνωση αφού αποκλείσαμε άλλα αίτια κλινικής επιδείνωσης και έχοντας ως δεδομένα τη μεταβολική οξέωση, την κετονουρία, τα σχετικά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης και το ιστορικό λήψης εμπαγλιφλοζίνης. Το οξύ έμφραγμα αποτέλεσε το στρεσογόνο γεγονός που πυροδότησε τη διαβητική κετοξέωση.

## Εισαγωγή

Η χρήση των SGLT2 αναστολέων συνεχώς αυξάνεται, καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι μειώνουν τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), αλλά και την καρδιαγγειακή θνητότητα τόσο σε ασθενείς με ΚΑ ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης όσο και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) και καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου.<sup>1,2</sup> Μια σπάνια, δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση που σχετίζεται με τη χρήση τους είναι η ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση. Αν και παρουσιάζεται με τυπικά σημεία και συμπτώματα, τα επίπεδα γλυκόζης είναι σχετικά χαμηλά (<250 g/dl), γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερήσεις στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση.<sup>3,4</sup> Συνήθως συνδέεται με οξείες καταστάσεις, όπως είναι το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), ωστόσο ελάχιστα περιστατικά αναφέρονται στη βιβλιογραφία.

## Παρουσίαση περιστατικού

Πρόκειται για άνδρα 57 ετών ο οποίος εισήχθη στη Στεφανιαία Μονάδα (ΣΜ) με ΟΕΜ πρόσθιου τοιχώματος, μία ημέρα μετά από τροχαίο ατύχημα. Το έμφραγμα επιπλέχθηκε με υψηλού βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και τέθηκε προσωρινός βηματοδότης. Ο ασθενής μεταφέρθηκε επείγοντως στο αιμοδυναμικό εργαστήριο όπου διαπιστώθηκε πλήρης απόφραξη του πρόσθιου κατιόντα και διενερ-

γήθηκε πρωτογενής αγγειοπλαστική. Μετά την επιστροφή του στη ΣΜ παρατηρήσαμε ότι ο ασθενής είχε έντονη ταχύπνοια, υπνηλία και εμφάνισε πολλά επεισόδια εμέτων. Ήταν αιμοδυναμικά και αερομετρικά σταθερός, απύρετος με γλυκόζη αίματος 190 g/dl. Από τα αέρια αίματος διαπιστώθηκε μεταβολική οξέωση (Πίνακας 1). Η κλινική εξέταση δεν ανέδειξε παθολογικά ευρήματα.

Πίνακας 1.	
Αέρια αίματος	
pH	7.12
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	13
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	125
Base excess (mEq/L)	-25
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	4
cLac (mmol/L)	2

Στο ατομικό του αναμνηστικό αναφέρεται σακχαρώδης διαβήτης από πενταετίας με κακή ρύθμιση (HbA1c 9.5%) και στεφανιαία νόσος (ενδιάμεσης βαρύτητας βλάβη στον πρόσθιο κατιόντα). Η φαρμακευτική του αγωγή ήταν η ακόλουθη: εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, βιλνταγλιπίνη/μετφορμίνη 50/850 mg, ασπιρίνη 100 mg, βισοπρολόλη 5 mg και ατορβαστατίνη 40 mg.

Στη διαφορική διάγνωση συμπεριλάβαμε τα εξής: οξύ πνευμονικό οίδημα, μηχανική επιπλοκή του εμφράγματος, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο/ ενδοκράνια αιμορραγία, τραύμα που προκλήθηκε από το τροχαίο και διαβητική κετοξέωση.

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος ανέδειξε μειωμένη συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας με ακινησία της κορυφής και των κορυφαίων τμημάτων και υποκινησία του πρόσθιου και προσθιοδιαφραγματικού τοιχώματος. Δεν διαπιστώθηκε μηχανική επιπλοκή όπως ρήξη τοιχώματος, ούτε περικαρδιακό υγρό. Μετά από νευρολογική εκτίμηση διενεργήθηκε αξονική εγκεφάλου που απέκλεισε την ενδοκράνια αιμορραγία και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Λόγω του προηγηθέντος τροχαίου ατυχήματος ο ασθενής εκτιμήθηκε και από χειρουργό και δεν διαπιστώθηκαν παθολογικά ευρήματα. Ο εργαστηριακός έλεγχος

ήταν φυσιολογικός. Η γλυκόζη αίματος ήταν 194 g/dl. Από τη γενική ούρων διαπιστώσαμε την παρουσία οξόνης. Συμπερασματικά, έχοντας ως δεδομένα τη μεταβολική οξέωση, τα σχετικά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, την κετονουρία, καθώς και το γεγονός ότι ο ασθενής ήταν σε αγωγή με εμπαγλιφλοζίνη καταλήξαμε στη διάγνωση της ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης σχετιζόμενης με SGLT2 αναστολέα, εκλυτικό παράγοντα της οποίας αποτέλεσε το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Στη συνέχεια προχωρήσαμε στην αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης με ενδοφλέβια στάγδην χορήγηση ινσουλίνης (250ml N/S 0.9% με 25IU actrapid) και χορήγηση υγρών (0.9% normal saline). Παράλληλα χορηγήθηκε και διάλυμα γλυκόζης για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας. Η αντιμετώπιση ξεκίνησε 9 ώρες μετά την εισαγωγή του στη ΣΜ και 7 ώρες αργότερα παρατηρήσαμε σαφή βελτίωση της κλινικής εικόνας και αποκατάσταση του pH στα φυσιολογικά επίπεδα. Την τρίτη ημέρα νοσηλείας ο ασθενής εμφάνισε εμπύρετο λόγω πνευμονίας και χορηγήθηκε αντιβιοτική αγωγή. Επίσης, παρουσίασε επεισόδια παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής. Έλαβε εξιτήριο την 15η ημέρα με την εξής φαρμακευτική αγωγή: απιξαμπάνη 5mg, κλοπιδογρέλη 7mg, ραμιπρίλη 2,5mg, ατορβαστατίνη / εζετιμίμπη 40/10mg, επλερενόνη 25mg, βισοπρολόλη 10mg, φουροσεμίδη 40mg, εμπαγλιφλοζίνη 10mg, μετφορμίνη 1000mg, δουλαγουτίδη 1,5mg μία φορά την εβδομάδα και ινσουλίνη γλαργίνη.

## Συζήτηση

Οι SGLT2 αναστολείς έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Πλέον χορηγούνται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου. Η νταπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη χορηγούνται και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>5</sup> Πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι αυτή η κατηγορία φαρμάκων έχει θετικά αποτελέσματα ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης και πλέον σύμφωνα με τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες χορηγούνται και σε ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο

κλάσμα εξώθησης.<sup>2,6</sup> Τα φάρμακα αυτά δρουν βελτιώνοντας αιμοδυναμικές παραμέτρους και την παροχή ενέργειας στο μυοκάρδιο, αυξάνοντας τη διούρηση και τη νατριούρηση, μειώνοντας την ίνωση και την υπερτροφία του μυοκαρδίου, και ρυθμίζοντας τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος.<sup>1,7</sup>

Η διαβητική κετοξέωση είναι μία σπάνια και επικίνδυνη για τη ζωή επιπλοκή και ακόμη δεν είναι σαφές αν είναι πιο συχνή σε ασθενείς που λαμβάνουν SGLT2 αναστολείς σε σχέση με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα.<sup>3</sup> Οι περισσότερες περιπτώσεις ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης σχετιζόμενης με SGLT2 αναστολείς οφείλονται σε ανεπάρκεια ινσουλίνης όπως στο ΣΔ τύπου 1 και πιο σπάνια σε ορισμένες περιπτώσεις ΣΔ τύπου 2. Συγκεκριμένα, η επίπτωση σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι κάτω από 0,2%.<sup>4</sup> Οι ασθενείς με ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση παρουσιάζουν τυπικά σημεία και συμπτώματα παρόλο που τα επίπεδα γλυκόζης είναι πιο χαμηλά από τα αναμενόμενα. Το γεγονός αυτό μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση και την αντιμετώπιση. Εκλυτικοί παράγοντες είναι συνήθως λοιμώξεις, στρεσογόνες καταστάσεις, κατάχρηση αλκοόλ. Στρεσογόνες καταστάσεις αποτελούν και τα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως το OEM. Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι SGLT2 αναστολείς προκαλούν ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση είναι οι ακόλουθοι: αυξάνουν τη γλυκοζουρία η οποία οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση κετονών και χαμηλά επίπεδα γλυκόζης. Ακόμη αυξάνουν το λόγο γλουκαγόνου/ινσουλίνης με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή κετονών. Οξύ μεταβολικό στρες και ανεπάρκεια ινσουλίνης μπορεί να οδηγήσουν σε κετοξέωση.<sup>3,4</sup>

Ελάχιστες είναι οι αναφορές στη βιβλιογραφία αναφορικά με την ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση σχετιζόμενη με λήψη SGLT2 αναστολέα σε έδαφος OEM. Μία περίπτωση που δημοσιεύτηκε πρόσφατα αφορούσε σε έναν 52χρονο με OEM υπό αγωγή με εμπαγλιφλοζίνη. Η αντιμετώπιση καθυστέρησε λόγω της αγγειοπλαστικής αλλά και του περιορισμού που επέβαλλε το πρωτόκολλο, που απαιτούσε γλυκόζη ορού πάνω από 350 g/dl για την χορήγηση ενδοφλέβιας ινσουλίνης.<sup>8</sup> Υπάρχει επίσης μία αναφορά 49χρονου ασθενούς υπό ιπραγλιφλοζίνη που υπέστη καρ-

διακή ανακοπή σε έδαφος OEM.<sup>9</sup> Τέλος αναφέρεται περιστατικό 39χρονου υπό καναγλιφλοζίνη με NSTEMI και ευγλυκαιμική διαβητική κετοξέωση.<sup>10</sup>

Ο ασθενής μας ήταν σε αγωγή με εμπαγλιφλοζίνη, με κακή ωστόσο ρύθμιση του ΣΔ. Αφού υπέστη OEM και διενεργήθηκε πρωτογενής αγγειοπλαστική, παρατηρήθηκε επιδείνωση της κλινικής του εικόνας. Κατόπιν αποκλεισμού πιθανών αιτιών όπως η μηχανική επιπλοκή και λαμβάνοντας υπόψη τα σχετικά χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, την μεταβολική οξέωση, την κετονουρία και το ιστορικό του ασθενούς καταλήξαμε στη διάγνωση της ΕΔΚΟ σχετιζόμενης με SGLT2 αναστολέα και ξεκινήσαμε θεραπεία. Ως εκλυτικό παράγοντα θεωρήσαμε το OEM.

Δεδομένης της σοβαρά επηρεασμένης συστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας και του γεγονότος ότι πλέον οι SGLT2 αναστολείς αποτελούν μέρος της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας, έπρεπε να σκεφτούμε την επανέναρξη της εμπαγλιφλοζίνης με το εξιτήριο του ασθενούς. Υπάρχουν ελάχιστες αναφορές στη βιβλιογραφία περιπτώσεων ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης σε ασθενείς με καρδιαγγειακά συμβάματα και αυτή η κατηγορία φαρμάκων θεωρείται ως επί το πλείστον ασφαλής και σε κάθε περίπτωση τα οφέλη είναι περισσότερα από τους κινδύνους.<sup>3</sup> Μάλιστα βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές δοκιμές που αναμένεται να ολοκληρωθούν το 2023, οι οποίες μελετούν τα αποτελέσματα της πρώιμης χορήγησης των SGLT2 αναστολέων σε ασθενείς με OEM.<sup>11</sup> Ήδη η πρώτη μελέτη έδειξε βελτίωση των υπερηχογραφικών παραμέτρων σε αυτή την κατηγορία ασθενών.<sup>12</sup>

Η χρήση των SGLT2 αναστολέων αυξάνει, ειδικά σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ανεξάρτητα από την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη. Η διάγνωση της ευγλυκαιμικής διαβητικής κετοξέωσης αποτελεί πρόκληση στην κλινική πράξη. Ο ιατρός θα πρέπει να είναι ενημερωμένος ώστε να αποφεύγονται καθυστερήσεις στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση.

## Βιβλιογραφία

1. Kubota Y, Shimizu W. Clinical Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Mechanisms Underlying Their Cardiovascular Effects. *JACC: Asia*. 2022 Jun, 2 (3\_Part\_2) 287–293.
2. Razuk V, Chiarito M, Cao D, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with and without a history of heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2022 Sep 3;8(6):557-567.
3. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology position statement on the association of SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Endocr Pract*. 2016 Jun;22(6):753-62.
4. 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 Sep 5;12(1):27.
5. McDonagh T, Metra M., Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032
7. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: a state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science*. 2020; 5:632–644. 29.
8. Lehenbauer K, Tsangaris A, Bart B, et al. Euglycaemic DKA in the setting of SGLT2 inhibitor therapy demands cardiologists' awareness and revision of standardized treatment protocols. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Mar, 79 (9\_Supplement) 2871.
9. Dai Z, Nishihata Y, Kawamatsu N, Komatsu I et al. Cardiac arrest from acute myocardial infarction complicated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-associated ketoacidosis. *J Cardiol Cases*. 2016 Nov 14;15(2):56-60.
10. Baddie G., Lazarus M. Drug Induced Euglycemic Diabetic Ketoacidosis. *Proceedings of UCLA Health -VOLUME 23 (2019)*.
11. Udell JA, Jones WS, Petrie MC, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition for Acute Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 24;79(20):2058-2068
12. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J*. 2022 Nov 1;43(41):4421-4432.

## Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-associated euglycaemic diabetic ketoacidosis following acute myocardial infarction

Lamprini Tsigkriki M.D., Michail Siarkos M.D.,  
Aggeliki-Despoina Mavrogianni M.D., Ioannis Zarifis M.D.

*Cardiology Department, General Hospital G. Papanikolaou, Thessaloniki, Greece*

**Keywords:** SGLT2 inhibitor, euglycaemic diabetic ketoacidosis,  
acute myocardial infarction

### Abstract

We report a case of SGLT2 inhibitor associated euglycaemic diabetic ketoacidosis following acute myocardial infarction. We concluded to the diagnosis after excluding possible reasons of clinical deterioration and with the evidence of metabolic acidosis, ketonuria, the relatively low blood glucose levels and the fact that the patient was treated with empagliflozin. The acute myocardial infarction acted as the precipitating factor of diabetic ketoacidosis.