

Kwasica ketonowa bez znacznej hiperglikemii - czy to jest możliwe?

Ketoacidosis without significantly hyperglycaemia - is it possible?

Michał Budzyński¹, Joanna Pekar², Justyna Skolarczyk², Monika Tadla²,
Katarzyna Skórzyńska-Dziduszko³

¹Zakład Higieny Weterynaryjnej w Lublinie

²Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

³Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

¹ State Veterinary Laboratory, Lublin, Poland.

² Students' Scientific Association at the Chair and Department of Human Physiology, Medical University of Lublin, Poland

³ Chair and Department of Human Physiology, Medical University of Lublin, Poland

Streszczenie

Wprowadzenie i cel pracy. Aktualnie pojawiły się nieliczne doniesienia o występowaniu kwasicy ketonowej, bez znaczącej hiperglikemii. W niektórych badaniach opisano wpływ kotransporterów sodowo- glukozy (SGLT) na równowagę pomiędzy glukoneogenezą a ketogenezą.

Celem badań jest przedstawienie problemu występowania kwasicy ketonowej niepowodowanej przez hiperglikemię.

Wyniki. *Phlorizen* jest inhibitorem kotransporterów glukozy-sodowych (SGLT) odpowiedzialnym za wzrost reabsorpcji acetylooctanu do poziomu występującego przy niedoborze insuliny. Kotransportery SGLT2 występują w komórkach α wysepek trzustkowych i uczestniczą w mechanizmie wykrywania glukozy. Wczesna inhibicja kotransportera SGLT2 prowadzi do hiperglukagonemii. Przypadki kwasicy ketonowej spowodowanej inhibitorami SGLT2 charakteryzowały się niższym poziomem glukozy we krwi. Leki takie jak ipragliflozyna, dapagliflozyna i tofogliflozyna, które są inhibitorami SGLT mogą powodować wzrost ketogenezy. Ipragliflozyna zwiększa lipolizę oraz utlenianie kwasów tłuszczowych oraz ketogenezę. W badaniach nad hyperketonią tofogliflozyn i ketonurią stwierdzono podwyższone stężenie β -hydroksymaślanu i acetylooctanu.

Wnioski. Kwasica ketonowa może być wywoływana przez *phlorizen* przy umiarkowanym albo nieznacznym wzroście stężenia glukozy we krwi.

Słowa kluczowe: inhibitory SGLT2, kwasica ketonowa.

Summary

Introduction and aim of the study. Currently only minimal information is available regarding ketoacidosis without significant hyperglycemia. Some study describe that the sodium – glucose cotransporters (SGLT) may alter the normal balance between gluconeogenesis and ketogenesis.

Aim of the study is to present the problem of the occurrence of ketoacidosis without hyperglycemia.

Results. Phlorizen, the sodium –glucose cotransporters SGLT inhibitor was recognized to increase acetoacetate reabsorption and to induce hyperketonemia to an extent comparable to that seen with insulin deficiency. SGLT2 is expressed on the α -cells of the pancreatic islets, functioning in their glucose-sensing mechanism, so that earlier reports of SGLT2 inhibition-induced hyperglucagonemia. Episodes of diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors use were characterized by lower blood glucose levels. Drugs as ipragliflozin, dapagliflozin and tofogliflozin (SGLT inhibitors) may increase ketogenesis. Ipragliflozin increases lipolysis and both fatty acid oxidation and ketogenesis. In trials of tofogliflozin hyperketonemia and ketonuria were reported, with dose-related increases both in β -hydroxybutyrate and acetoacetate.

Conclusions. Ketoacidosis may cause by phlorizen – SGLT inhibitor with slightly / moderately elevated levels of blood glucose.

Key words: SGLT2 inhibitors, ketoacidosis.

Wstęp

W 2014 roku odnotowano 422 miliony osób chorych na cukrzycę. Ciągłe wzrastająca liczba osób chorych powoduje potrzebę prowadzenia jeszcze intensywniejszej terapii oraz opracowywania leków nowych generacji. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2012 roku odnotowano 1,5 miliona zgonów bezpośrednio spowodowanych cukrzycą oraz 2,2 miliona zgonów spowodowanych wysokim stężeniem glukozy we krwi. WHO prognozuje, że do 2030 roku, cukrzyca będzie siódmą najczęstszą przyczyną zgonów na świecie [1]. Istnieje wiele czynników prowadzących do rozwoju cukrzycy typu 2 np.: niewydolność komórek beta trzustki, insulinooporność komórek wątroby i mięśni, nasilona lipoliza, upośledzony efekt inkretynowy, zwiększona reabsorpcja glukozy w nerkach, hiperglukagonemia, oraz insulinooporność mózgową. Powoduje to konieczność wprowadzenia terapii wielolekowej umożliwiającej ingerencję w poszczególne patomechanizmy cukrzycy typu 2. Nowe leki mogą przybliżyć nas do celu jakim jest cukrzyca bez powikłań. Jednym z takich leków są inhibitory kotransporterów glukozowo-sodowych (SGLT2) [2].

Mechanizm działania inhibitorów SGLT2

Mechanizm działania inhibitorów SGLT2 opiera się na zmniejszeniu reabsorpcji glukozy w cewce proksymalnej kanalika nerkowego powodując glikozurię zależną od dawki leku. Umożliwia to metaboliczne wyrównanie cukrzycy bez zagrożenia wystąpienia hipoglikemii [3,4]. Ponadto leki należące do tej grupy mają korzystny wpływ na bilans energetyczny, mogą ułatwić zmniejszenie masy ciała a także pomóc pacjentom z chorobami układu sercowo- naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, lewokomorowa niewydolność serca) [4].

Zastosowanie inhibitorów SGLT2

W leczeniu chorych na cukrzycę typu 2, lekiem pierwszego rzutu jest metformina. Dopiero przy wystąpieniu przeciwwskazań, bądź nietolerancji metforminy, możliwe jest stosowanie inhibitorów SGLT2. Istnieje też możliwość prowadzenia leczenia skojarzonego podając metforminę z inhibitorami SGLT2 [5].

Kwasica ketonowa

Cukrzycowa kwasica ketonowa (ang. diabetic ketoacidosis, DKA) jest jednym z najlepiej udokumentowanych i poznanych powikłań cukrzycowych, które pojawia się w momencie gdy organizm nie może wyprodukować wystarczającej ilości insuliny. Kluczową rolą insuliny jest metabolizm węglowodanów (glukozy) [6]. Zmniejszony poziom powyższego hormonu prowadzi do

wystąpienia hiperglikemii wynikającej ze zmniejszonego zużycia glukozy przez mięśnie oraz wzrostu produkcji glukozy na drodze glikogenolizy i glukoneogenezy. Hormony działające jako antagoniści insuliny (np. glukagon czy adrenalina) prowadzą do katabolizmu białek i tłuszczów oraz nasilają hiperglikemię. W wyniku lipolizy dochodzi do nagromadzenia wolnych kwasów tłuszczowych, które ulegają reestryfikacji do triglicerydów i β -oksydacji prowadząc do produkcji ciał ketonowych. Katabolizm białek prowadzi do wytworzenia aminokwasów, które służą jako substraty do glukoneogenezy (produkcji glukozy). W typowych przypadkach DKA stwierdza się występowanie wysokiego poziomu cukru we krwi, niskiego pH krwi oraz obecność ciał ketonowych w krwi i moczu [7].

DKA może wystąpić u osób chorych na cukrzycę typu 1 jak i 2. U osób leczonych insuliną DKA rozwija się bardzo rzadko np. w sytuacji gdy pacjent pomimo narastającej glikemii nie reaguje adekwatnie do zastosowanej insulinoterapii. DKA może również wystąpić jako pierwszy objaw cukrzycy typu 1 [7].

Ostatnio zaczęły pojawiać się doniesienia o euglikemicznej kwasicy ketonowej (euDKA), kwasicy ketonowej bez znacznej hiperglikemii. Zauważono, że euDKA częściej występuje u chorych leczonych przy użyciu inhibitorów SGLT2. Doprowadziło to do rozpoczęcia badań mających na celu określenie mechanizmów powstawania euDKA oraz określenia pacjentów będących w grupie ryzyka (u których może rozwijać się euDKA) [8,15].

Kwasica ketonowa wywołana inhibitorami SGLT2

Dzięki badaniom zauważono, że podanie inhibitorów SGLT2 powoduje obniżenie poziomu glukozy we krwi o 20-25 mg/dl, jednak prowadzi to do zmniejszenia poziomu uwalnianej insuliny przez komórki beta trzustki co stymuluje zwiększenie poziomu glukagonu w osoczu i ketogenezę wątroby [9]. Obniżenie poziomu insuliny powoduje obniżenie jej zdolności antylipolitycznej i stymuluje produkcję kwasów tłuszczowych oraz ich rozkład na drodze β -oksydacji do ciał ketonowych w wątrobie. Dodatkowo niski poziom insuliny ogranicza wytwarzanie inhibitora karnitynowej palmitoylotransferazy-I (CPT-I), który wzmacnia transport kwasów tłuszczowych do mitochondriów pogłębiając tym samym efekt β -oksydacji [15]. Dodatkowo inhibitory SGLT2 prowadzą do zmniejszenia klirensu nerkowego ciał ketonowych. Wystąpienie tych dwóch zdarzeń może być przyczyną rozwinięcia się euDKA u pacjentów chorych na cukrzycę. Niektórzy naukowcy postulują, że wytwarzane ciała ketonowe są bardziej wydajne energetycznie od glukozy czy lipidów i ponadto poprawiają kurczliwość serca i czynność nerek. Pomimo istnienia ewentualnych korzyści wynikających z zwiększonego poziomu ciał ketonowych należy brać również pod uwagę ryzyko rozwinięcia się DKA [9,16].

Ryzyko wystąpienia euDKA u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 którzy stosowali leki należące do grupy inhibitorów SGLT2 wydaje się całkiem realne. Badania wykazały, że wśród 351 chorych na cukrzycę typu 1 podzielonych na 3 grupy (grupa pierwsza- przyjmująca placebo, grupa druga- przyjmująca 100 mg canagliflozyny i grupa 3- przyjmująca 300 mg canagliflozyny), przypadki DKA nie wystąpiły w grupie przyjmującej placebo. W grupie drugiej i trzeciej odpowiednio 4,3% i 6,0%. Kolejne badanie prowadzono przez 29 dni na 33 pacjentach (w skład grupy kontrolnej wchodziło 17 pacjentów, natomiast 16-stu podawano sotagliflozynę). U dwóch pacjentów z grupy badanej doszło do rozwinięcia się DKA. Później zauważono, że ma to również związek z nieprawidłowym funkcjonowaniem pompy insulinowej [10]. Dlatego u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 nie stosuje się preparatów należących do tej grupy leków [5].

Jednak sytuacja nie jest taka klarowna w przypadku osób chorych na cukrzycę typu 2 i najczęściej dotyczy pacjentów z cięższą dysfunkcją trzustki. U tych pacjentów często przy wystąpieniu DKA występuje hiperglikemia w początkowej fazie co może wskazywać na nieprawidłową reakcję przy zastosowaniu insulinoterapii. U niektórych pacjentów stan euDKA rozwinął się w okresie pooperacyjnym [10].

Wstępne badania pozwoliły na określenie czynników i cech, które sprzyjają wystąpieniu euDKA u pacjentów chorych na cukrzycę.

W pierwszym przypadku doszło do powstania euDKA u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2, u których później zdiagnozowano cukrzycę typu LADA. Pacjenci z cukrzycą LADA często posiadają szcążkową aktywność komórek beta trzustki przez co są błędnie diagnozowani jako typ 2 [11]. Jednak obecność w osoczu autoprzeciwciał dekarboksylazy kwasu glutaminowego i przeciwciał przeciw wyspom trzustkowym powoduje szybkie upośledzenie funkcji komórek beta trzustki [12]. Prowadzi to do obniżenia poziomu insuliny we krwi wzmagając ketogenezę w wątrobie i lipolizę obwodową prowadzącą do wystąpienia DKA [9].

Drugi przypadek rozwinięcia DKA dotyczył pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjmujących inhibitory SGLT2 poddanych poważnym operacjom. Często lekceważone jest zwiększone zapotrzebowanie na insulinę w sytuacjach stresowych [11,14]. Odpowiedź stresowa prowadzi do zwiększenia wydzielania katecholamin i kortyzolu przy jednoczesnym zmniejszeniu wydzielania i wykorzystania insuliny [13]. Występuje wówczas wyższe wydzielanie glukozy jednakże przyjmowanie SGLT2 prowadzi do podwyższenia progu nerkowego dla glukozy co w ostatecznym rozrachunku prowadzi do zmniejszenia jej poziomu w osoczu [11].

W trzecim przypadku doszło do rozwinięcia DKA u pacjentów, którzy przyjmowali inhibitory SGLT2 w połączeniu z insulinoterapią. Problem stanowi wyzwanie dla lekarzy ponieważ zbyt wysokie przyjmowanie insuliny może u pacjentów wywołać hipoglikemię. Z drugiej strony zbyt duże obniżenie ilości przyjmowanej insuliny może doprowadzić do rozwinięcia się DKA u pacjentów chorych na cukrzycę typu 2. Dodatkowo należy unikać nadmiernego spożywania alkoholu i zbyt niskiego poziomu węglowodanów w diecie [11,14].

Wnioski

Klinicyści powinni zidentyfikować pozostałe czynniki i przyczyny mające wpływ na rozwój euDKA zapewniając pacjentom bezpieczne stosowanie inhibitorów SGLT2. Największa liczba przypadków rozwoju euDKA wystąpiła przy stosowaniu canagliflozyny. Pomimo różnych mechanizmów rozwoju DKA i euDKA objawy występujące u pacjentów były takie same (nudności, ból brzucha, wymioty, zmęczenie). Przy stosowaniu Inhibitorów SGLT2 kluczowe jest informowanie pacjentów o ewentualnych objawach i skutkach DKA a także przeprowadzać badania mające na celu wczesne rozpoznanie tej choroby np. określenie zawartości ciał ketonowych w krwi czy określenie jej pH [11,14].

Piśmiennictwo

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>.
2. Przybysławski B, Karbowski P, Rzeszotarski J, Walasek L. Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2 (SGLT2): nowa grupa doustnych leków przeciwcukrzycowych. *Diabetologia Kliniczna* 2013; 2(5): 191-197.
3. Mizerski G, Kicinski P, Jaroszynski A. Flozyny, inhibitory typu 2 renal sodium-glucose cotransporter – not only antihyperglycemic drugs. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.*, 2015, 28(3): 155-158, DOI: <https://doi.org/10.1515/cipms-2015-0063>.
4. Otto-Buczowska E. Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy — nowa grupa leków w leczeniu cukrzycy. *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2014; 8(5): 238–241.
5. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. *Diabetologia Kliniczna* 2015; 4(A): 1-73, ISSN 2084–4441.
6. Misra S, Oliver NS. Diabetic ketoacidosis in adults. *BMJ*, 2015; 351: h5660 DOI: 10.1136/bmj.h5660.
7. Ciechanowska M, Starzyk J. Kwasica ketonowa w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci. Rozpoznanie i leczenie chorego w pierwszej dobie hospitalizacji. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 2009; 5(1): 28-35.
8. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner CJ, Hirsch IB. 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.

9. Rosenstock J, Ferrannini E. 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.
10. Bloomgarden ZT. Sodium–glucose cotransporter 2 inhibitors and diabetic ketoacidosis. *Journal of diabetes*, 2016; 8(2), 175-176, DOI: 10.1111/1753-0407.12353.
11. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 inhibitors: a systematic review of diabetic ketoacidosis and related risk factors in the primary literature. *Pharmacotherapy*, 2017; 37(2): 187-194.
12. Ostergaard JA, Laugesen E, Leslie RD. Should there be concern about autoimmune diabetes in adults? Current evidence and controversies. *Curr Diab Rep*, 2016, 16(9): 82.
13. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85(1): 109–17.
14. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium–Glucose Cotransporter 2 Inhibition, *Diabetes Care*. 2015; 38(9): 1687-1693.
15. 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.
16. Jazi M, Porfiris G. Euglycemic diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes treated with a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor. *Can Fam Physician*. 2016; 62(9): 722-724.