

## Cheto-acidosi diabetica in corso di SGLT-2 inibitori

### INTRODUZIONE

Gli inibitori di SGLT-2 riducono la glicemia con un meccanismo insulino-indipendente. Fin da principio ne è stato proposto l'utilizzo anche nei pazienti con diabete mellito di tipo 1 (DM1), evidenziando un miglioramento del profilo glicemico e una riduzione del fabbisogno di insulina. Tuttavia, in tali pazienti è stato registrato un elevato rischio di cheto-acidosi diabetica (DKA), maggiore rispetto ai pazienti con DM2 (1), tanto che recentemente il dapagliflozin ha perso l'indicazione all'uso nel DM1, dopo che l'EMA lo aveva approvato con criteri di prescrivibilità stringenti (2).

Presentiamo un complesso caso di DKA da SGLT-2 inibitori in una paziente affetta da DM1.

### PRESENTAZIONE DEL CASO

A dicembre 2021 una donna di 44 anni viene rinvenuta a domicilio in stato comatoso. All'arrivo dei soccorsi la paziente si presenta con Glasgow *Coma Scale* (GCS) 3, respiro spontaneo, grave ipotensione, ipotermia (30°C). Data l'instabilità emodinamica, si procede con sedazione e intubazione endo-tracheale.

All'arrivo in PS vengono effettuati esami ematici in urgenza, che mostrano lieve leucocitosi neutrofila (GB 12.54 x10<sup>9</sup>/L, N 9.97x10<sup>9</sup>/L) con PCR nella norma, iperglicemia (556 mg/dL), Na 135 mmol/L, potassio e calcio nella norma, lieve aumento di creatinina (108 µmol/L = 1.2 mg/dL), rialzo di amilasi pancreatiche e severa acidosi metabolica (EGA arteriosa: pH 6.50, pO<sub>2</sub> 207 mmHg con FiO<sub>2</sub> 100%, pCO<sub>2</sub> 27 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 2.1 mmol/L, *anion gap* 38 mmol/L, lattati 4 mmol/L — vn < 2). I test tossicologici sono negativi, tranne per le benzodiazepine presenti in terapia domiciliare. ECG, TC cranio e Rx torace non mostrano reperti di rilievo clinico; l'*ecofast* addome mostra una vena cava normo-collassante, non versamento.

L'anamnesi viene raccolta con l'aiuto della sorella: è noto DM1 complicato da retinopatia, lieve nefropatia e neuropatia periferica, con numerosi pregressi ricoveri per scompenso glicemico, in terapia con insulina secondo schema *basal-bolus*; ipertensione arteriosa in terapia con valsartan; tiroidite di Hashimoto in eutiroidismo; anoressia nervosa e psicosi ossessiva, in terapia con lorazepam e trazodone; osteoporosi con fratture multiple in terapia con colecalciferolo. Negli ultimi anni, infine, ha sviluppato obesità di 1° grado (BMI 31 kg/m<sup>2</sup>), per la quale ha iniziato un percorso presso un centro bariatrico e ha iniziato una dieta ipocalorica a basso contenuto di carboidrati. Le è stata prescritta anche terapia con liraglutide 3 mg/die per il calo ponderale, metformina 1000 mg e canagliflozin 300 mg/die per ridurre il fabbisogno di insulina. Tuttavia, la paziente è solita auto-gestire la posologia dei farmaci, assumendo metformina 1000 mg x 3/die e canagliflozin 300 mg x 2/die.

Circa una settimana prima la paziente si era recata in PS per astenia, dispnea, nausea e transitoria perdita di coscienza. Era stata posta diagnosi di cheto-acidosi euglicemica, consigliato di sospendere l'assunzione di metformina, liraglutide e canagliflozin e proposto il ricovero, che era stato rifiutato.

Alla luce della storia clinica e degli esiti biochimici e strumentali, lo stato comatoso della paziente è pertanto riconducibile a severa DKA.

### TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

La paziente viene trasferita in Terapia Intensiva, dove viene idratata con soluzione fisiologica supplementata con potassio, bicarbonato di sodio, e trattata con infusione continua di noradrenalina e di insulina (pompa da 50 cc con 1 U/cc, impostata inizialmente ad una velocità di 2.1 cc/h, poi modulata in base all'andamento della glicemia oraria) e profilassi anti-trombotica. Una volta stabilizzati i parametri vitali e ricompensata l'acidosi metabolica, la paziente viene estubata e svezata dal supporto aminico.

In terza giornata viene trasferita presso il reparto di Endocrinologia, dove si prosegue l'idratazione endovenosa, la supplementazione di potassio e l'infusione continua di insulina (circa 8 U/die), associata a 1000 cc/die di



soluzione glucosata 5% per persistenza di chetoni allo *stick* capillare (8 mmol/L).

Nonostante la normalizzazione della glicemia, persistono polidipsia e poliuria, glicosuria (111 mg/dL) e chetonuria (0.8 mg/dL). L'EGA venoso mostra acidosi metabolica compensata (pH 7.38, pCO<sub>2</sub> 25.5 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 14.8 mmol/L).

La paziente si sente meglio, nega disturbi gastro-intestinali e vuole essere dimessa, per cui si riprende alimentazione per *os* e si imposta uno schema insulinico *basal-bolus*. Il giorno seguente, però, si registra rialzo di lipasi e amilasi, per cui la paziente viene rimessa a digiuno con infusione di glucosata, in previsione di ecografia addominale di controllo. Dopo alcune ore, la paziente si presenta soporosa ma risvegliabile alla chiamata, polipnoica (42 atti/min, SpO<sub>2</sub> 99% in aria ambiente), tachicardica (110 bpm), ipotesa (90/50 mmHg) e rigida. L'EGA arterioso mostra severa acidosi metabolica (pH 6.9, pCO<sub>2</sub> 9 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 2.2 mmol/L), ipocalcemia (Ca ionizzato 1.02 mmol/L) da iperventilazione compensatoria all'acidosi, glicemia capillare 221 mg/dL. La paziente viene sottoposta nuovamente a riempimento volemico rapido con soluzione fisiologica, somministrazione di bicarbonati, calcio gluconato e insulina in infusione continua, con progressiva risoluzione dell'acidosi metabolica. In settima giornata di ricovero, nonostante la terapia medica massimale, il buon compenso glicemico e la sospensione dall'ingresso di metformina, liraglutide e canagliflozin, continua a presentare chetosi (*stick* capillare 6 mmol/L), poliuria e glicosuria (111 mg/dL). Dal colloquio si riscontra che, per paura di aumentare di peso, la paziente non assume i carboidrati forniti dalla dieta per diabetici (3 pasti completi e 3 spuntini al giorno). Viene pertanto anche rivalutata dal punto di vista psichiatrico e finalmente con la giusta aderenza alla dieta, si registra la normalizzazione della chetosi, che permette la dimissione in sicurezza dopo quasi due settimane di ricovero.

## DISCUSSIONE

La DKA è dovuta a *deficit* assoluto o relativo di insulina nel paziente diabetico. È caratterizzata da acidosi metabolica, iperglicemia e chetosi ed è una potenziale emergenza endocrina (tabella 1). È una classica complicanza del DM1, ma non è infrequente anche nei pazienti affetti da DM2, che costituiscono il 23% dei casi di DKA.

**Tabella 1. Criteri diagnostici e di severità della chetoacidosi diabetica**

Criteri diagnostici		
<b>1. Acidosi metabolica</b>	EGA venoso	pH < 7.3, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> < 15 mmol/L
<b>2. Iperglicemia</b>	Glicemia capillare	> 200 mg/dL
<b>3. Chetosi</b>	Chetonemia capillare	> 3 mmol/L
	Chetonuria	++/+++
Criteri di severità		
Allertare il Rianimatore	Instabilità emodinamica	GCS < 12, PAS < 90 mmHg, FC < 60 o > 100 bpm, SpO <sub>2</sub> < 92%
	Acidosi severa	pH < 7, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> < 5 mmol/L, chetonemia > 6 mmol/L

I **segni e sintomi** sono agitazione, confusione, disturbi gastro-intestinali, tachipnea, tachicardia, ipotensione, poliuria, polidipsia, disidratazione e alito acetico ("fruttato"), ma può aggravarsi fino allo *shock* e al coma. È fondamentale identificare il **fattore scatenante**: mancata assunzione di insulina, digiuno, infezioni, malattie acute, interventi chirurgici, gravidanza, abuso di alcol o droghe, farmaci (come glucocorticoidi, glicosurici).

La gestione della DKA è complessa e prevede (tabella 2):

- la stabilizzazione del paziente dal punto di vista emodinamico, con adeguato riempimento volemico e se necessario supporto aminico;
- la correzione della cheto-acidosi e dell'iperglicemia con somministrazione di insulina ed eventualmente bicarbonati;
- la correzione delle eventuali disionie, in particolare del potassio dato il rischio di ipopotassiemia in corso di infusione continua di insulina.

<b>Tabella 2. Algoritmo per la gestione della cheto-acidosi (1)</b>
<p><b>Sospetta DKA:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ parametri vitali → <i>shock/coma?</i> → chiamare il rianimatore;</li> <li>○ diagnosi di cheto-acidosi:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EGA, glicemia capillare, chetonemia capillare o chetonuria;</li> <li>○ acidosi metabolica severa → chiamare il rianimatore;</li> </ul> </li> <li>○ identificare il possibile fattore precipitante.</li> </ul>
<p><b>Entro la 1° ora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ idratazione (NaCl 0.9% ev): almeno 1000 mL in 1 h;</li> <li>○ potassio:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ se 3.5–5.5 mmol/L → + 40 mEq KCl in 1 L;</li> <li>○ se &lt; 3.5 mmol/L → infusione rapida e valutare stop insulina;</li> </ul> </li> <li>○ bicarbonato: SOLO se pH &lt; 7 → 100 mEq HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> in 2 h;</li> <li>○ insulina in pompa (50 U insulina regolare + 50 mL NaCl 0.9% → 1 U/mL): iniziare con 0.1 U/kg (poi aggiustare la dose).</li> </ul>
<p><b>Dalla 1° alla 6° ora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ulteriori indagini:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ se GCS &lt; 13 → TC cranio, SNG;</li> <li>○ se SpO<sub>2</sub> &lt; 92% → EGA arterioso, Rx torace;</li> <li>○ sospetta infezione → emo- e urinocolture, emocromo, indici infiammatori;</li> </ul> </li> <li>○ rivalutazione:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ogni ora: parametri vitali, bilancio entrate-uscite, glicemia;</li> <li>○ ogni 2-3 ore: ioni, EGA venoso, chetoni;</li> <li>○ se persiste acidosi → Indagare altra causa;</li> </ul> </li> <li>○ idratazione:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1 L NaCl 0.9% ogni 2 h;</li> <li>○ eventuale supplementazione di potassio o fosfato;</li> <li>○ dalla 4° ora: 1 L ogni 4-6 h;</li> </ul> </li> <li>○ insulina:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ obiettivo: glicemia -50 mg/dL/h, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> +3 mmol/L/h, chetonemia -0.5 mmol/L/h;</li> <li>○ aggiustare dose (+ 1 U/h) fino al raggiungimento del <i>target</i>;</li> </ul> </li> <li>○ quando glicemia &lt; 250 mg/dL:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ iniziare soluzione glucosata 5% o 10% (125 mL/h);</li> <li>○ ridurre l'insulina in infusione continua a 0.05-0.02 U/kg/h;</li> <li>○ mantenere la glicemia tra 150 e 200 mg/dL;</li> </ul> </li> <li>○ profilassi anti-trombotica: enoxaparina 4000 U/die.</li> </ul>
<p><b>Dopo la 6° ora:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ rivalutare ogni 6 h: parametri vitali, bilanci entrate-uscite, EGA venoso, ioni, glicemia, chetonemia;</li> <li>○ idratazione: 1 L NaCl 0.9% in 4-6 h;</li> <li>○ ridurre velocità di infusione insulina in infusione continua.</li> </ul>
<p><b>Risoluzione:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ glicemia &lt; 200 mg/dL; EGA: pH &gt; 7.3, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> &gt; 18 mmol/L, <i>anion gap</i> &lt; 12 mmol/L;</li> <li>○ paziente stabile e si alimenta → reintrodurre insulina <i>basal-bolus</i> e sospendere la somministrazione di insulina in pompa due ore dopo la prima somministrazione di basale;</li> <li>○ possono essere necessarie 36 h per la normalizzazione dei chetoni.</li> </ul>

Gli SGLT-2 inibitori bloccano il riassorbimento del glucosio a livello del tubulo contorto prossimale, provocando glicosuria, con riduzione della glicemia in modo insulino-indipendente, senza rischio di ipoglicemia. Oltre al loro effetto ipoglicemizzante, si sono dimostrati efficaci anche nel rallentare la progressione della nefropatia diabetica

e nel ridurre la mortalità e l'ospedalizzazione da scompenso cardiaco e malattie cardio-vascolari. Gli studi DEPICT hanno dimostrato come l'uso di dapagliflozin nei pazienti con DM1 riduca il fabbisogno insulinico e migliori i livelli di emoglobina glicata e la variabilità glicemica (3). Tuttavia, l'elevato rischio di cheto-acidosi (1 caso su 100), dovuto in parte alla riduzione dell'effetto contro-regolatore dell'insulina e della glicemia sul glucagone, favorendo i processi catabolici alla base della chetosi (4), ha determinato la rimozione dell'indicazione del dapagliflozin per il DM1 (2).

La **cheto-acidosi da SGLT-2** inibitori può determinare **prolungata glicosuria** e richiedere maggior tempo per la risoluzione. Inoltre, **può frequentemente presentarsi in forma euglicemica**, determinando un possibile ritardo diagnostico (1). Insieme alla terapia farmacologica è importante anche un adeguato introito di carboidrati, per ridurre la lipolisi e favorire lo smaltimento di chetoni.

Va ricordato che la DKA e alcuni farmaci ipoglicemizzanti, come gli agonisti GLP-1, possono causare rialzo aspecifico degli indici pancreatici, come qui riportato, che solo in una minoranza di casi è associato a concomitante pancreatite acuta (5,6).

Infine, i **disturbi alimentari hanno elevata prevalenza nelle giovani donne affette da DM1 (7%)**, come nel caso clinico proposto, e sono in crescita anche nel sesso maschile. L'omissione di insulina diventa una strategia per perdere peso ("diabulimia") e rende drammatica la gestione dei pazienti (7). In caso di sospetto disturbo alimentare o omissione di insulina, è bene indirizzare il/la paziente a un centro per i disturbi alimentari.

### TAKE HOME MESSAGES

Nonostante i potenziali vantaggi terapeutici, l'utilizzo degli SGLT-2 inibitori rimane per ora *off-label* nei pazienti con DM1 per l'alto rischio di cheto-acidosi.

Rimane fondamentale l'educazione del paziente a riconoscere i fattori scatenanti (omissione di insulina, digiuno, malattia acuta, chirurgia, gravidanza) e i sintomi (astenia, nausea, dolore addominale, tachipnea, sete, alito fruttato) della DKA e ad apportare rapidamente le dovute auto-correzioni.

**CONFLITTO DI INTERESSI:** gli autori non hanno conflitti di interessi.

**CONSENSO INFORMATO:** è stato ottenuto dal paziente il consenso informato scritto per la pubblicazione di questo articolo.

### BIBLIOGRAFIA

- Lapolla A, Amaro F, Bruttomesso D, et al. Diabetic ketoacidosis: A consensus statement of the Italian Association of Medical Diabetologists (AMD), Italian Society of Diabetology (SID), Italian Society of Endocrinology and Pediatric Diabetology (SIEDP). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2020, 30: 1633–44](#).
- Commissione Farmaci AME. Dapagliflozin: stop all'impiego nel DM1. *AME News Farmaci* [19/2021](#).
- Mathieu C, Dandona P, Gillard P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes Care* [2018, 41: 1938–46](#).
- Musso G, Saba F, Cassader M, Gambino R. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors. *BMJ* [2020, 371: m4147](#).
- Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of Dka. *Am J Gastroenterol* [2000, 95: 2795–800](#).
- Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al. Impact of liraglutide on amylase, lipase, and acute pancreatitis in participants with overweight/obesity and normoglycemia, prediabetes, or type 2 diabetes: secondary analyses of pooled data from the SCALE clinical development program. *Diabetes Care* [2017, 40: 839–48](#).
- Toni G, Berioli MG, Cerquiglini L, et al. Eating disorders and disordered eating symptoms in adolescents with type 1 diabetes. *Nutrients* [2017, 9: 906](#).