

SGLT2-hämmare och risk för euglykem ketoacidosis vid stressorer som operation, hypovolemi, infektion eller svår sjukdom

En euglykem diabetisk ketoacidosis (eDKA, p-gluk <14 mmol/L) kan uppstå vid behandling med SGLT2-hämmare (SGLT2i) t ex Jardiance, Forxiga och Invokana. SGLT2i används alltmer pga nya indikationer som njursvikt och hjärtsvikt (HFrEF samt vid symtomatisk HFpEF). Även om risken för en SGLT2i-utlöst DKA är låg så blir tillståndet vanligare pga ökad användning. Förutom att det är en allvarlig biverkan, så kan den te sig annorlunda jämfört med en klassisk diabetisk ketoacidosis och därmed bli svårare att upptäcka. Även icke-diabetiker kan drabbas och cirka 70 % är euglykema (p-gluk <14 mmol/L). Dödligheten av DKA i samband med SGLT2i tycks vara högre än en klassisk DKA (1). Jämfört med en metformin-utlöst laktacidosis (<1 fall/10 000 patient-år) (2) så verkar eDKA vanligare (20–50 fall/10 000 patient-år) med SGLT2i generellt (3).

Riskfaktorer och symtomatologi vid eDKA

Risken för eDKA blir betydligt högre i situationer när kroppen utsätts för **stress** t ex hypovolemi i samband med en sepsis, gastroenterit eller kirurgi med efterföljande kräkningar (3, 4). I dessa situationer kan symtomen på eDKA t ex illamående, kräkning eller buksmärta lätt feltolkas som en naturlig följd av infektionen, narkosen eller kirurgin. EDKA kan tex imitera en akut buk, "pseudoperitonitis diabetica" och föranleda en onödig laparotomi (5).

Perioperativt ökar risken för eDKA kraftigt bl a pga lågt kaloriintag, kirurgisk stress och efterföljande ketogenes (6). I en nylig kohort med 147 115 typ 2 diabetiker sågs en 6-faldigt ökad risk för postoperativ DKA när man behandlats med SGLT2i (incidens = 6.40/1000 person-år; [IRR] 6.33, 95% [CI] 5.57–7.18; $p < 0,001$). Risken var större om patienten **preoperativt behandlats med insulin** eller haft låg glykemisk kontroll. Den ökade risken för eDKA kvarstod 3 veckor postoperativt (7).

Ökad diures, törst, trötthet, takykardi, takypné och viktminskning. Lite senare i förloppet buksmärta, illamående, kräkningar, huvudvärk, hypotension och medvetanderubbning.

Symtomen vid eDKA är ospecifika (se ovan). Det krävs ökad observans och **aktiv screening** för ketos i blod (β -hydroxybutyrat) hos patienter som behandlas med SGLT2i (8).

Riskfaktorer för eDKA är alkoholmissbruk, lågt kolhydratintag (tex LCHF, fasta, obesitaskirurgi), svår sjukdom, kirurgi eller absolut insulinbrist t ex vid LADA, DM1, pankreassjukdom, missad eller **minskad insulinbildning** (t ex vid pumphaveri eller perioperativt).

Gemensamt för flera av riskfaktorerna antas finnas en underliggande **insulinbrist** - absolut eller relativ i förhållande till glukagonnivån. Vid större kirurgi eller svår sjukdom kan det uppstå insulinresistens med **relativ insulinbrist**. Kombinerat med en **hypovolemi** anses detta kunna inducera en eDKA (1). SGLT2i är kontraindicerat vid insulinbrist tex DM1 och LADA.

När verkan blir biverkan och ökar DKA-risk

SGLT2i sänker HbA1C genom att hindra återupptaget av natrium och glukos i proximala njurtubuli och ger därmed en glukosuri med osmotisk diures till följd. Den natriuretiska effekten tycks avta efter några veckor pga endogena anpassningsmekanismer (9).

Under behandling med SGLT2i förändras ration mellan insulin och glukagon. Insulinutsöndringen sjunker pga glukosurin medan glukagonet stiger (10). Detta medför en relativ insulinbrist redan innan utveckling av en allvarlig eDKA.

Den diuretiska effekten av SGLT2i är i många fall önskvärd och sänker blodtrycket men i kombination med ytterligare stressorer kan den leda till hypovolemi och dehydrering. Verkningsmekanismen som står bakom SGLT2i:s fördelar ökar även risken för DKA. Därav bör SGLT2i sättas ut i god tid inför **fasta, operation** (se tabell), vid **svår sjukdom** med

matleda eller i samband med långvariga **kräkningar** eller **diarréer**. Särskilt viktigt kan detta bli vid sänkt njurfunktion då eliminationen av SGLT2i förväntas vara störd (8). Vid **alkoholmissbruk** är SGLT2i alls ej lämpligt. Förutom DKA så har sällsynta fall av nekrotiserande fascit i perineum samt amputation i nedre extremiteter rapporterats (11). Betydligt vanligare och mer harmlösa biverkningar i samband med SGLT2i är UVI och genitala svampinfektioner.

SGLT2i i kombination med Metformin, t ex Synjardy, motverkar både ökad glukoneogenes och insulinresistens (metformin) och det annars vid DM2 ökade glukosåterupptaget från urinen (SGLT2i). Det ger en högre HbA1C-reduktion med låg risk för hypoglykemi. Både SGLT2i och metformin ökar anjongapet $AG = Na - (Cl + HCO_3)$. Därav finns en oro att kombinationen ökar risken för DKA då både laktacidosis och ofta även eDKA är höganjongap metabola acidoser (2).

Sammanfattning

SGLT2i har många fördelar men även risker. SGLT2i-utlöst ketoacidosis är en mindre vanlig men potentiellt dödlig komplikation som drabbar även icke-diabetiker. **Perioperativt** och särskilt vid akut kirurgi blir eDKA betydligt vanligare. SGLT2i kombinerat med meformin ger eventuellt en additiv risk.

I dagsläget tror man att det behövs både en **insulinbrist** (relativ eller absolut) och en minskning av plasmavolymen för utveckling av eDKA. Den relativa insulinbristen är relaterad till SGLT2i:s verkningsmekanism men förstärks av stressorer som fasta, svår sjukdom, gastroenterit eller kirurgi, vilka även är risksituationer för **hypovolemi** som ytterligare triggar induktion av DKA.

Sjukvården bör känna igen risksituationer och under dessa screena patienter som behandlas med SGLT2i för blodketoner **oavsett glukosnivå**. SGLT2i ska sättas ut minst 3–4 d innan planerade kirurgiska ingrepp (tabell) och man bör vara försiktig vid återinsättning. SGLT2i bör sättas ut vid allvarliga infektioner och situationer med ökad risk för dehydrering eller lågt kolhydratintag t ex kräkningar, hög feber, diarréer, matleda eller fasta.

Förslagsvis mäts ketoner **direkt post-op, 1–2 d** post-op samt vid **symtom** enl textruta. Vid hög risk, t ex hjärtkirurgi bör man screena oftare initialt t ex var 4–6 h (8, 10). Överväg eDKA när en patient (efter en risksituation) uppvisar symtom även om några **veckor** gått (3, 7). Behandlingen av eDKA gås ej igenom här men innefattar vätska, insulin- och ev glukos-/dextrosinfusion. Nedan presenteras en tabell för ut- och återinsättning av SGLT2i samt andra icke-insulin antidiabetika perioperativt.

Klass läkemedel (ex)	Karens inför op (antal d)	Återinsättning (antal d postop)	Övrigt
Biguanid (metformin)	(2-)-1	≥2 (normaliserat eGFR, pat försörjer sig po, inga kontraindikationer föreligger)	2 d karens inför op vid njursvikt, op med kardiovaskulär instabilitet el op med iv kontrast
SGLT2is (jardiance)	4-3 (14-7 se övrigt)	Vid hemgång, alt när pat försörjer sig po, är stabil, kissar bra och inga klin el lab-tecken på acidosis finns.	1-2 v karens inför obesitaskirurgi. Mät ketoner x flera under vtf, t ex direkt post-op samt efter 1-2 d
Meglitinid (repaglinid)	0 (tas ej op-dagen)	När pat äter väl	Kan behöva titreras in vid återinsättning vid sänkt eGFR
SU-preparat (glimperid)	0 (tas ej op-dagen)	När pat äter väl	Kan behöva titreras in vid återinsättning
Tiazolidindioner/glitazoner (pioglitazone)	0 (tas ej op-dagen)	När pat äter väl	Ej vid hjärt- el leversvikt, el vätskeretention
GLP1-agonister (trulicity)	0 (se övrigt)	När pat äter väl och illamående och kräkningar upphört	Tidigare utsättning vid pankretit, pankreaskirurgi, ileus el gastropares
DPP4-hämmare (januvia)	0 (se övrigt)	När pat äter väl	Tidigare utsättning vid pankretit, pankreaskirurgi, ileus el gastropares

Denna artikel är skriven av Lina-Maria Nordvall, informationsläkare LMC, organisk kemist och biomedicinare.

Referenser

1. Perry RJ et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Understanding the mechanisms for therapeutic promise and persisting risks. *J Biol Chem.* 2020 Oct 16;295(42):14379-14390. doi:10.1074/jbc.REV120.008387.
2. Donnan K et al. SGLT2 inhibitors and metformin: Dual antihyperglycemic therapy and the risk of metabolic acidosis in type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2019 Mar 5;846:23-29. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.002.
3. Thiruvankatarajan V et al. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2019 Jul;123(1):27-36. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.028.
4. Menghoun N et al. Clinical and biochemical characteristics and analysis of risk factors for euglycaemic diabetic ketoacidosis in type 2 diabetic individuals treated with SGLT2 inhibitors: A review of 72 cases over a 4.5-year period. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Nov-Dec;15(6):102275. doi:10.1016/j.dsx.2021.102275.
5. Luo X et al. Dapagliflozin-Associated Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in a Patient Who Underwent Surgery for Pancreatic Carcinoma: A Case Report. *Front Surg.* 2022 Feb 23;9:769041. doi:10.3389/fsurg.2022.769041.
6. Kietabl AT et al. New Diabetic Medication Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Can Induce Euglycemic Ketoacidosis and Mimic Surgical Diseases: A Case Report and Review of Literature. *Front Surg.* 2022 Mar 24;9:828649. doi: 10.3389/fsurg.2022.828649.
7. Lui DTW et al. A Population-Based Study of SGLT2 Inhibitor-Associated Postoperative Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 2 Diabetes. *Drug Saf.* 2022 Oct 26. doi: 10.1007/s40264-022-01247-3.
8. Branco A et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Associated With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors After Cardiac Surgery: A Review of Current Literature. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022 Oct;36(10):3877-3886. doi: 10.1053/j.jvca.2022.06.008.
9. Tang J et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors on Water and Sodium Metabolism. *Front Pharmacol.* 2022 Feb 23;13:800490. doi: 10.3389/fphar.2022.800490.
10. Murugesan KB et al. A retrospective analysis of the incidence, outcome and factors associated with the occurrence of euglycemic ketoacidosis in diabetic patients on sodium glucose co-transporter - 2 inhibitors undergoing cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2022 Oct-Dec;25(4):460-465. doi: 10.4103/aca.aca_47_21.
11. Ueda P et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018 Nov 14;363:k4365. doi: 10.1136/bmj.k4365.