

## Olgu Sunumu | Case Report

# EMPAGLİFLOZİNE BAĞLI GELİŞEN ÖGLİSEMİK DİYABETİK KETOASİDOZ; OLGU SUNUMU

## DEMOGRAPHIC DATA OF CONTACT LENS WEARERS

 Pınar KARABACAK<sup>1\*</sup>,  Süleyman Sencer Çelik<sup>1</sup>,  Ayşe Kösem<sup>1</sup>,  Mustafa Soner Özcan<sup>1</sup>  Eyyüp Sabri Özden<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.



### ÖZ

Hiperglisemi (Kan şekeri > 250 mg/dL), metabolik asidoz (pH < 7,3), ketozis diyabetik ketoasidozun tanı kriterleri olarak belirtilmektedir. Nadiren kan şekeri 250 mg/dL altında diyabetik ketoasidoz görülebilmektedir. Bu durum öglisemik diyabetik ketoasidoz olarak adlandırılmaktadır. Nadir bir durum olmasına rağmen normal bir glukoz düzeyi tanıdan uzaklaştırabileceği için tedavinin gecikmesine ve bunun sonucunda artmış morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri, diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan yeni kuşak oral antidiyabetik ilaçlardır. Öglisemik diyabetik ketoasidoz gibi, nadir fakat ciddi komplikasyonlara neden olabilir. Bu olgu sunumu ile, öglisemik diyabetik ketoasidoz hakkında farkındalık yaratmayı amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Empagliflozin, öglisemik diyabeti ketoasidoz, sodyum-glukoz ko-transporter 2 (SGLT-2) inhibitörleri

### ABSTRACT

Hyperglycemia (Blood glucose > 250 mg / dL), metabolic acidosis (pH <7.3), ketosis are specified as diagnostic criteria for diabetic ketoacidosis. Rarely, diabetic ketoacidosis can be seen with blood glucose below 250 mg / dL. This condition is called euglycemic diabetic ketoacidosis. Although it is a rare condition, a normal glucose level may lead to delay in treatment and consequently increased morbidity and mortality, as it may distract from the diagnosis. Sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors are new generation oral antidiabetic drugs used in the treatment of diabetes mellitus. There are rare but serious complications like euglycemic diabetic ketoacidosis

In this case report, we aimed to raise awareness about euglycemic diabetic ketoacidosis.

**Keywords:** Empagliflozin, euglycemic diabetic ketoacidosis, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2) inhibitors

\*İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: Pınar Karabacak; Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Telefon/Phone: +90 (505) 6846286 e-posta/e-mail: drpinara@gmail.com

Başvuru/Submitted: 21.04.2021

Kabul/Accepted: 24.10.2021

Online Yayın/Published Online: 30.10.2021

Bu eser, Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır. Telif Hakkı © 2020 Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı



## Giriş

Diabetes Mellitus (DM) sık görülen, sosyal ve ekonomik sonuçları olan, mortalite ve morbiditesi yüksek, oldukça ciddi bir hastalıktır. 2019 yılında küresel prevalansının %9,3 (463 milyon kişi) olduğu ve 2030'a kadar bu oranın %10,2 (578 milyon) olacağı tahmin edilmektedir.<sup>1</sup> Diyabetik ketoasidoz DM'nin ciddi bir komplikasyonu olup, tedavisi acil bir klinik durumdur. Hiperglisemi (Kan şekeri > 250 mg/dL), metabolik asidoz (pH<7,3), ketozis (ketonemi veya ketonüri) diyabetik ketoasidozun tanı kriterleri olarak belirtilmektedir.<sup>2</sup> Diyabetik ketoasidozun olmazsa olmazı glukoz yüksekliği gibi düşünülse de kan şekeri <250 mg/dL olan bir grup hastada diyabetik ketoasidoz olgusu ile karşılaşılması ve bu durum ilk olarak 1973 yılında tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Bu durum öglisemik diyabetik ketoasidoz olarak adlandırılmaktadır. Nadir bir durum olmasına rağmen normal bir glukoz düzeyi tanıdan uzaklaştırabileceği için tedavinin gecikmesine ve bunun sonucunda artmış morbidite ve mortaliteye sebep olabilir. Bu klinik durumun patofizyolojisi net değildir ve sodyum glukoz transport 2 (SGLT2) inhibitörü, yeni kuşak antidiyabetik kullanımı olan tip 1 ve tip 2 diyabeti olan hastalarda rapor edilmiştir. Empagliflozin SGLT 2 inhibitörü, yeni nesil ilaçlardan biridir.<sup>4</sup> Empagliflozin kullanımına bağlı, öglisemik diyabetik ketoasidoz nadir olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup> Bu olgu sunumunda, yoğun bakımda öglisemik diyabetik ketoasidoz tanısı konulan, Tip 2 DM olan ve empagliflozin kullanan bir hastanın takip ve tedavi sürecini sunmayı planladık.

## Olgu Sunumu

8 yıldır DM tanılı 86 yaşında erkek hasta, konuşma bozukluğu ve bilinç bozukluğu olması nedeniyle acil serviste değerlendirildi. Anamnezinde 2 yıldır empagliflozin ve metformin kullandığı ve 1 hafta önce TUR-P nedeniyle opere edildiği öğrenildi. Fizik muayenede; bilinç konfü idi ve oryantasyon, kooperasyonu yoktu. Glasgow Koma Skalası (GKS); 8 (E2M4V2), Ateş; 38°C, Tansiyon Arteryal; 90/60 mmHg, Solunum Sayısı; 20/dk, kalp hızı 100 atım/dk idi. İdrarda lökosit pozitif olan hasta üriner sepsis tanısı ile yoğun bakıma kabul edildi. Hastanın acil serviste ölçülen kan glukozu 200 mg/dL idi. Kan gazı parametreleri: Ph:7,007, pCO<sub>2</sub>: 7,7, PO<sub>2</sub>: 137, HCO<sub>3</sub> act: 1,9, BE: -29,3, Laktat: 1,93 idi. Biyokimyasal parametreler: Na: 145 mmol/L, Potasyum: 4,41, Klor: 112 mmol/L idi. Anyon Gap: 31,1 olarak hesaplanan hastada artmış anyon açıklı metabolik asidoz mevcuttu. Hastanın kan gazında derin metabolik asidozu, idrarda keton pozitifliği (3+) olması ve SGLT 2 inhibitörü bir ilaç olan empagliflozin kullanımı olması nedeniyle hastada öglisemik diyabetik ketoasidoz düşünüldü. Hastaya üriner sepsise yönelik meropenem 3 gr/ gün başlandı. Öglisemik diyabetik ketoasidoz nedeniyle hastaya tedavisinin 1. günü; 15-20 ml/kg/saat dozunda %0,45 salin ile sıvı tedavisine başlandı. 24x1 kan şekeri takibi yapılarak 0,1 U/kg/saat dozunda insülin infüzyonu başlandı. Kan şekeri 150-200 mg/dL olacak

şekilde sıvı ve insülin dozu ayarlandı. Günlük kan gazı, biyokimya ve idrarda keton seviyesi takip edildi. Hastanın günlük yapılan nörolojik muayenesinde bilinç konfü, oryantasyon, kooperasyon yok ve GKS 12 (E4M4V4) idi. Tedavinin 2. günü, hastanın insülin ve %0,45 salin ile sıvı tedavisine devam edildi. Takiplerinde insülin tedavisine bağlı gelişen hipopotasemi için hastaya günlük potasyum replasmanı uygulandı. Saatlik kan şekeri takibine devam edildi. Hastanın metabolik asidozu ve idrarda keton pozitifliği (3+) devam etti. Tedavinin 3. günü; metabolik asidozu düzelen hastanın idrarda keton pozitifliği (2+) mevcuttu ve sıvı tedavisine devam edildi. Kan şekeri normal seviyelere gelen hastanın insülin tedavisi kesildi. Hastanın bu süreçte antibiyoterapisi devam etti. Hastanın bilinç açık, oryantasyon kooperasyon mevcut ve GKS 15 (E4M6V5) idi. Tedavinin 4. gününde idrarda keton negatif gelen hasta, subkutan insülin tedavisi düzenlenerek endokrinoloji kliniğine devredildi. Hastanın devri öncesi kan gazı parametreleri: Ph:7,45, pCO<sub>2</sub>: 7,741.1, PO<sub>2</sub>: 79,8, HCO<sub>3</sub>act: 33,5, BEb: 9,9, Laktat: 1,86 idi. Kan şekeri 170 mg/dL idi.

## Tartışma

Öglisemik Diyabetik Ketoasidoz (ÖDKA), metabolik asidoz (pH<7,3), ketozis (ketonemi veya ketonüri) ile karakterize ve diyabetik ketoasidozdan farklı olarak hiperglisemi görülmeyen (kan glukozu <250 mg/dL) bir klinik durumdur. Hastamızda olduğu gibi artmış anyon açıklı bir metabolik asidoz tablosu görülmektedir. Mekanizması net olmamakla birlikte; artmış glukagon düzeyi, buna bağlı artan keton cisimcikleri, bozulmuş insülin dengesi, artmış lipoliz ve ketogenezin neden olduğu düşünülmektedir. Uzun süre açlık, karbonhidrattan fakir diyet, fiziksel aktivite, gebelik, enfeksiyon, alkol, insülin pompası kullanan hastalarda görülme sıklığı artmaktadır. Diyabetik hasta grubunda sıklıkla diyabetik ketoasidoz daha sık görülse de özellikle SGLT 2 inhibitörü ilaç kullanımı olan hastalarda ÖDKA sıklığının arttığı görülmektedir.<sup>6-8</sup> Klinik olarak DKA benzer olarak bulantı, kusma, karın ağrısı gibi klinik bulgular görülmektedir. Olgumuzda bu bulgular olmadan bilinç değişikliği ilk bulgu olmuştur. Tedavide öncelikle neden olduğu düşünülen ilaç kesilmeli, sıvı elektrolit tedavisi öncelikle yapılmalı, sık kan şekeri takibi ile hedef glukoz 150-200 mg/dL olacak şekilde insülin tedavisi düzenlenmeli ve hipoglisemiden kaçınılmalıdır. Olguda empagliflozin tedavisi sonlandırılarak, ketoasidoz tedavisi uygulanmıştır.

Böbrek, glukoz metabolizmasına katılan önemli organlardan biridir. Böbrekle vücuttan glukoz günlük olarak atılmaktadır. Atılan glukozun bir kısmı proksimal tübülde bulunan SGLT 2 adı verilen bir taşıyıcı aracılığı ile emilime uğramakta, geri kalan kısmı ise yine proksimal tübülde bulunan SGLT 1 ile yeniden dolaşıma katılmaktadır. Sonuç olarak idrarla yalnızca 50 gram glukoz atılmaktadır. SGLT 1 VE SGLT 2 inhibisyonu yapılması ile glukoz geri emilimi gerçekleştirilemeyecek ve glukoz idrardan atılacaktır. Bu mekanizma ile üretilen

SGLT inhibitörü ilaçlar günümüzde tip 1 ve tip 2 DM tedavisinde yeni bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır.<sup>9</sup> Özellikle SGLT 2 inhibitörü ilaç kullanımı ile SGLT 1 ile kalan glukozun bir kısmı idrardan geri emildiği için hipoglisemi gibi yan etkiler daha az görülmüştür. Bu avantajlarının yanında yapılan geniş çaplı çalışmalarla SGLT 2 inhibitörü ilaçlar, aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda majör advers kardiyovasküler olayların daha az görüldüğü, böbrek üzerine yan etkilerinin az olması gibi nedenlerle önerilmektedirler. Dapagliflozin, canagliflozin, ipragliflozin, empagliflozin, lusegliflozin tofogliflozin bu amaçla kullanılan SGLT 2 inhibitörü ilaçlardır. Yan etki olarak en sık genitoüriner enfeksiyonlar gözlenmiş olup nadir olarak hipoglisemi, baş ağrısı, diyabetik ketoasidoz gibi yan etkilerde bildirilmiştir.<sup>10,11</sup> Empagliflozin 2013 yılında FDA tarafından onaylanmış bir ilaçtır. Hastamız tarafından kullanılan empagliflozin diğer SGLT 2 inhibitörü ilaçlara göre daha az yan etki görüldüğü bildirilmektedir. En sık baş ağrısı görülse de öglisemik diyabetik ketoasidoz gibi ciddi komplikasyonlar nadir olarak bildirilmiştir.<sup>12,13</sup> Hastamız empagliflozin ile birlikte metformin kullanılmaktadır. Metformin kendisinde laktik asidoz yaparak metabolik asidoz yapan bir ilaç olmasına rağmen olgumuzda laktat düzeyinin normal olması tanıdan uzaklaştırmıştır.<sup>14</sup> Asidozun düzelmesi, keton seviyelerinin negatifleştiğinin görülmesi, anyon açığının normale gelmesi tedavi yanıtını gösteren bulgulardır. Sonuç olarak; SGLT 2 inhibitörü ilaçlar yeni kullanıma girmiş antidiyabetik ilaçlar olmakla birlikte ÖDKA gibi mortalitesi yüksek komplikasyonlara neden olabilmektedirler. Diyabeti olan, ciddi metabolik asidozu olan hastalarda kan glukoz düzeyi normal olsa bile bu komplikasyon akılda tutulmalı ve kullandığı ilaçlar iyi sorgulanmalıdır. SGLT 2 inhibitörü ilaç kullanımı sonrası ciddi bir komplikasyon olan ÖDKA erken tanınarak tedavisinin erken yapılması morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır.

#### **Etik Standartlara Uygunluk**

Hasta yakınından yazılı onam alınmıştır.

#### **Çıkar Çatışması**

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### **Yazar Katkısı**

PK, SSÇ: Fikir; MSÖ, ESÖ, AK: Tasarım; ESÖ, PK: Denetleme; PK, SSÇ: Kaynaklar; AK, SSÇ: Veri toplama; PK: Analiz ve/veya Yorum; SSÇ, PK, MSÖ: Literatür Taraması; SSÇ, PK: Yazım.

#### **Bilgilendirme**

20. Ulusal (Uluslararası Katılımlı) 10-15 Kasım 2020 E kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

#### **Finansal Destek**

Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## **Kaynaklar**

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107843
2. Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management. *Metabolism.* 2016;65(4):507-521. doi:10.1016/j.metabol.2015.12.007.
3. Munro JF, Campbell IW, MacCuish AC, Duncan LC. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J.* 1973;2(5866):578-580.
4. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-2117. doi: 10.1007/s00125-018-4670-7
5. Ray GM, Rodriguez C, Schulman SM, Sarangarm P, Bardack M, Bouchonville MF. Empagliflozin-induced Diabetic Ketoacidosis Unmasking a Type 1 Diabetes Diagnosis. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2019;3(2):140. doi: 10.5811/cpcem.2019.2.41795
6. Rawla P, Vellipuram AR, Bandaru SS, Pradeep RJ. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017;2017(1). doi: 10.1530. EDM-17-0081.
7. Lucero P, Chapela S. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis in the ICU: 3 Case Reports and Review of Literature. *Case Rep Crit Care.* 2018;1;2018:1747850. doi:10.1155/2018/1747850
8. Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1147-1154. doi:10.2337/dc18-2316
9. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *The Lancet.* 2011;378(9786): 182-197. doi:10.1016/S0140-6736(11)60207-9
10. Drug Safety and Availability. 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. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>. Accessed September 28, 2018.
11. Lund S, Solimando F, Kohler S, Zeller C, Kaspers, S. Effect of empagliflozin on diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: pooled clinical trial data. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2017;12(01):209. doi:10.1055/s-0037-1601788
12. Barski L, Eshkoli T, Brandstaetter E, Jotkowitz A. Euglycemic diabetic ketoacidosis. *Eur J Intern Med.* 2019; 63:9-14. doi:10.1016/j.ejim.2019.03.014
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;26;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJM oa1504720
14. Moiola A, Maresca B, Manzione A, et al. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *J Nephrol.* 2016;29(6):783-789. doi: 10.1007/s40620-016-0267-8