

Inibitori di SGLT-2 e Rischio di Chetosi e Acidosi Diabetica

LUIGI LAVIOLA

DIPARTIMENTO DELL'EMERGENZA E DEI TRAPIANTI DI ORGANI

SEZIONE DI MEDICINA INTERNA, ENDOCRINOLOGIA, ANDROLOGIA E MALATTIE METABOLICHE



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI BARI
ALDO MORO

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Luigi Laviola dichiara di aver ricevuto negli ultimi due anni compensi o finanziamenti dalle seguenti Aziende Farmaceutiche e/o Diagnostiche:

Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Lilly Italia, Movii, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis, Takeda

(Board scientifici)

Abbott, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Johnson & Johnson, Lilly, Medtronic, Menarini, Movii, MSD, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis,

Takeda (*relazioni a convegni, supporto per partecipazione a congressi*)

Isabella

- Donna, 45 anni
- Sovrappeso (BMI 28 kg/m²)
- Facies lunare, gibbo
- Assenza di strie rubrae
- Anamnesi patologica remota:
 - **Diabete mellito tipo 2 da circa 10 anni in terapia con insulina glulisina** prima dei 3 pasti (riferita intolleranza a numerosi farmaci orali), complicato da **retinopatia diabetica**;
 - **Iipertensione arteriosa essenziale** in trattamento con sartanico;
 - **Dislipidemia** in trattamento con pravastatina.
- Anamnesi patologica prossima:
 - Per riscontro ecografico di una LOS di circa 3 cm in corrispondenza della loggia surrenalica destra e per la necessità di ridefinire la terapia ipoglicemizzante in atto, il giorno 07/02/2018 si ricovera presso la nostra Unità Operativa.

Diapositiva preparata da LUIGI LA VIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

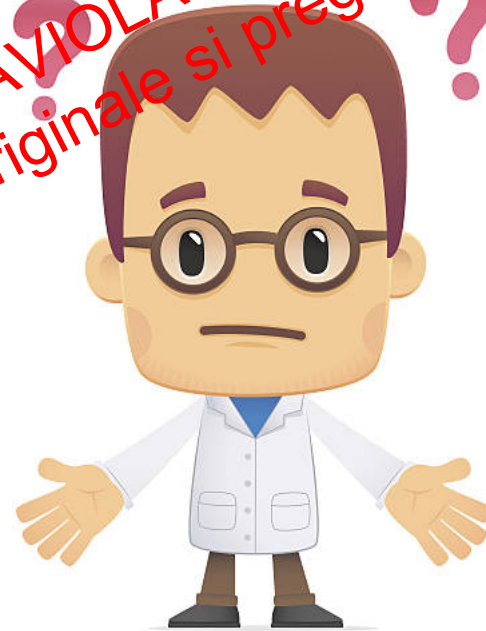
Esami di Laboratorio

Hb	13.2	g/dl	12.0-15.0
Glicemia	171	mg/dl	<100
HbA1c	46	mmol/mol	20-42
Anticorpi anti-GAD	0.10	U/ml	0.01-1.01
Creatinina	0.78	mg/dl	0.51-0.95
Clearance Creatinina	93	ml/min/1.73 m ²	>90
Colesterolo totale	209	mg/dl	<200
Colesterolo HDL	102	mg/dl	>40
Colesterolo LDL	80	mg/dl	<150
AST	37	U/L	15-37
ALT	27	U/L	12-78
GGT	187	U/L	5-55
PCR	<2.9	mg/l	<2.9

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Il Caso di Isabella – Decorso Clinico

- All'arrivo in reparto, è stata gradualmente sospesa la terapia con insulina glulisina e sostituita con **Empagliflozin 10 mg** 1 cp al mattino. Durante la degenza, la paziente è stata sottoposta a TC addome e agli esami di screening per incidentaloma surrenalico, risultati negativi.
- In data 13/02/2017 (6 giorni dopo l'ingresso in reparto), la paziente ha lamentato profondo malessere, dispnea, vomito. All'EGA:



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Chetoacidosi Diabetica (DKA)

La chetoacidosi diabetica è un'emergenza medica.

- Mortalità: 0.65 – 3.3%;
- Prevalenza: 4.6 – 8.0/1000 pazienti/anno nel DMT1; 0.5/1000 pazienti/anno nel DMT2

Criteri diagnostici:

- 1) Iperglicemia (>250 mg/dl);
- 2) Chetonemia elevata (>3 mmol/l);
- 3) Acidosi metabolica ad elevato gap anionico

Segni/Sintomi:

- Polidipsia, poliuria, disidratazione;
- Nausea, vomito, dolore addominale;
- Respiro di Kussmaul, febbre, eventuali segni di condizioni precipitanti.

Terapia:

- Idratazione;
- Insulina ev $\pm$ integrazione di potassio;
- Protezione gastrica, profilassi antitrombotica, trattamento delle condizioni precipitanti.

Inibizione del Trasporto Tubulare del Glucosio e Chetonemia



AMERICAN JOURNAL of PHYSIOLOGY
1898-1976

JOURNAL HOME

ISSUES ▾

INFORMATION

ABOUT

SUBMIT

SUBSCRIBE

Search this journal

Biochem. J. (1974) 138, 1-10
Printed in Great Britain

Regulation of Glucose and Ketone-Body Metabolism in Brain of Anaesthetized Rats

By NEIL B. KUDERMAN,* PETER S. ROSS, MICHAEL BERGER
and MICHAEL N. GOODMAN

*Elliott P. Joslin Research Laboratory and the Department of Medicine,
Harvard Medical School and the Peter Bent Brigham Hospital, Boston, Mass. 02215, U.S.A.*

(Received 22 June 1973)

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Case of ketoacidosis by a sodium cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet

Tomohide Hayami¹, Yoshiro Kato^{1*}, Hideki Kamiya¹, Masaki Kondo¹, Ena Naito¹, Yui Sami Sato¹, Yuichiro Yamada¹, Rina Kasagi¹, Toshihito Ando¹, Saeko Noda¹, Hiromi Mikio Motegi¹, Atsuko Watarai², Koichi Kato³, Jiro Nakamura¹

¹Division of Diabetes, Department of Internal Medicine, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, ²Center for Diabetes, Aichi Gakuin University School of Pharmacy, Nagoya, Aichi, Japan

American Journal of Emergency Medicine 33 (2015) 604e3–604e4



Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Emergency Medicine

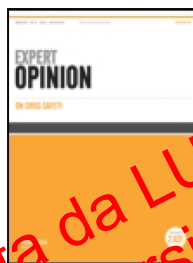
journal homepage: www.elsevier.com/locate/ajem

2014



Case Report

Prescriber beware: report of adverse effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in a patient with contraindication



Expert Opinion on Drug Safety



2015

J Costello H, Am J Em Med, 2014

ISSN: 1474-0338 (Print) 1744-764X (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ieds20>

Short-term impacts of sodium/glucose cotransporter 2 inhibitors in Japanese clinical practice: considerations for their appropriate use to avoid serious adverse events

Daisuke Yabe, Rie Nishikino, Makiko Kaneko, Masahiro Iwasaki & Yutaka Seino

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Inibitori di SGLT-2 e Chetoacidosi Diabetica: Warning

Da Marzo 2013 a Giugno 2014, il database del FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) ha raccolto 20 segnalazioni di casi di **chetoacidosi grave** in pazienti in trattamento con SGLT2i. (maggio 2015)



FDA warns that SGLT2 inhibitors for diabetes may result in a serious condition of too much acid in the blood

Un mese dopo, il database EudraVigilance (EV) dell'EMA ha riportato 147 segnalazioni di casi di **chetoacidosi** in pazienti in trattamento con SGLT2i.

(giugno 2015)

A Maggio 2016, Health Canada **ha confermato lo stato di allerta** sulla scorta di 5 casi canadesi e **419** casi internazionali di chetoacidosi associata all'uso di SGLT2i.

SGLT-2i and DKA: Case Report Series

Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition

Anne L. Peters,¹ Elizabeth M. Buschur,²
John B. Buse,³ Peiman Cohan,⁴
Jamie C. Diner,⁵ and Irl B. Hirsch⁵

DOI: 10.2337/dc15-0843

Diabetes Clinical Program

Diabetes Care 2015;38:1680-1686 | DOI: 10.2337/dc15-1251

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Societa Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SGLT-2i and DKA: Case Report Series

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Age, years	73	66	73	76	50	74	73	78	47	66	57	62
BMI, kg/m ²	25.7	27.1	28.8	22.7	22.7	25.4	34.2	27.0	29.3	30.5	24.9	29
Sex	M	M	M	M	M	M	F	F	F	M	M	M
Evidence of autoimmune diabetes (type 1 diabetes, LADA, GAD65 antibody positive)	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No
Diabetes duration (at randomization), years	21	22	20	14	10	30	17	20	1	12	13	1
Baseline HbA _{1c} , % (mmol/mol)	9.1 (76)	7.8 (62)	8.7 (72)	8.4 (68)	8.0 (64)	7.5 (63)	10.5 (91)	9.6 (81)	9.3 (78)	7.2 (55)	9.9 (85)	10.5 (91)
Baseline C-peptide value, nmol/L (ng/mL)	0.17 (0.51) Low*	1.19 (3.57)	N/A	<0.02 (<0.07) Low*	<0.02 (<0.07) Low*	0.03 (0.10) Low*	N/A	N/A	0.14 (0.43) Low*	N/A	0.34 (1.02)	N/A
Treatment group	CANA 300 mg	Placebo	CANA 100 mg	CANA 100 mg	CANA 300 mg	CANA 300 mg	CANA 300 mg	CANA 100 mg	CANA 100 mg	CANA 300 mg	SITA 100 mg	CANA 300 mg
Adverse event	Acidosis DKA (non-TEAE)	Metabolic acidosis	DKA	DKA	Metabolic acidosis	DKA	Ketoacidosis	DKA	DKA	DKA	DKA	Ketoacidosis
Onset day relative to first dose	Acidosis: 618 DKA: 1,226 (stopped treatment day 1,194)	Admitted day 731 (stopped treatment day 693)	454	0.1	54	288	744	536	212	720 (stopped treatment day 719)	256	18
Background AHA(s)	INS	MET, GLIP	INS	INS	INS	INS	INS, MET	INS, MET	MET, GLIM	INS (started 2 days prior to DKA onset), EXEN, GLIC, MET	INS	None
Blood glucose, mg/dL (mmol/L)†	Acidosis: 459 (20.5) DKA: 533 (29.6)	N/A	400 (22.2)	347 (19.3)	>500 (>27.8)	>500 (>27.8)	148–320 (8.2–17.8)‡	481 (26.7)	400 (22.2)	470 (26.1)	481 (26.7)§	571 (31.7)
pH	Acidosis: 7.36 DKA: N/A	N/A	7.14	N/A	6.82	N/A	N/A	7.23	7.022	N/A	7.22§	N/A

SGLT-2i and DKA: Case Report Series

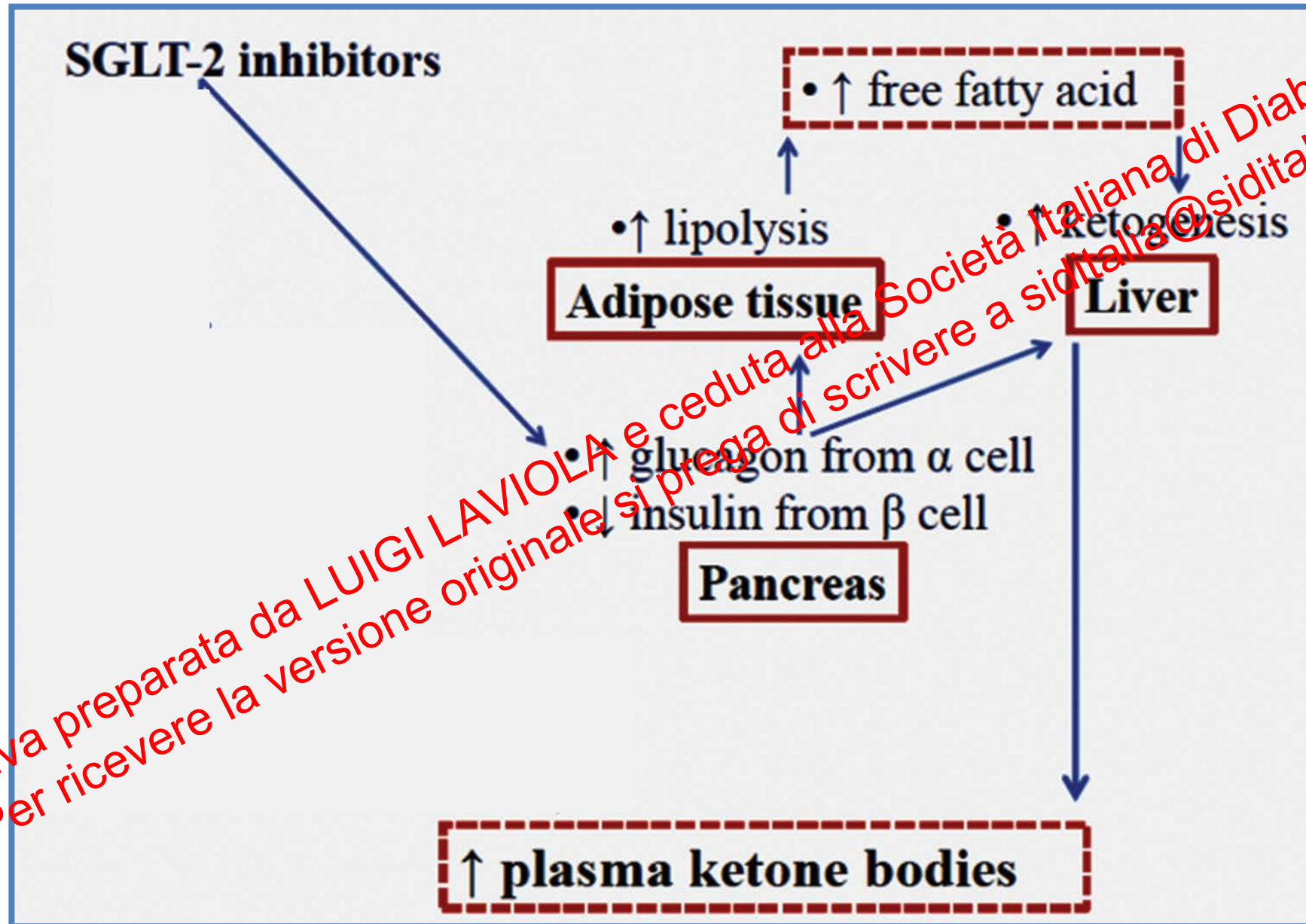
Case patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age (years)	40	58	27	28	31	55	26	43	64
Sex	Female	Male	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Female
T1/T2	T1	T2	T1	T1	T1	T1	T1	T1	T2
MDI/CSII	MDI	N/A	MDI	CSII	CSII	CSII	CSII	CSII	N/A
Duration years	17	2	25	6	15	18	13	26	6
BMI (kg/m ²)	26.5	26.5	24.3	25.9	33.2	22.0	22.0	26.1	32.8
Prior A1C (% [mmol/mol])	11.4 (101.1)	9.8 (83.6)	7.8 (61.7)	8.0 (63.9)	7.0 (53.0)	7.2 (56.2)	6.6 (48.6)	7.0 (53.0)	7.8 (62.0)
Canagliflozin dose (mg)	300	300	300	100	300	300	300	150	300
Potential contributors	URI	Surgery 1 week prior	URI, alcohol	Alcohol	Alcohol	Exercise, alcohol	Exercise	GI	None
Insulin dose reduction just prior to euDKA	Yes	N/A	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Unknown	No
Presenting plasma glucose (mg/dL [mmol/L])	220 (12.2)	150 (8.3)	150 (8.3)	96 (5.3)	224 (12.4)	158 (8.8)	~125 (~6.9)	203 (11.3)	190 (10.6)
pH	6.9	7.12	6.89						7.15 [†]
Pco ₂ (mmHg)	10								26 [†]
Bicarbonate (mEq/L)	6	10	6		11	18		15	9
Anion gap (mmol/L)	25	17	35		22	18		26	21
Ketones*	Yes (serum and urine)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Where treated	ICU	ICU	ICU	Outpt.	ICU	Inpt.	Outpt.	ICU	ICU
CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; GI, gastrointestinal, Inpt., inpatient; N/A, not available; Outpt., outpatient. *Urine ketones were strongly positive in all cases.									

SGLT-2i e DKA: Fattori Associati

- Diabete autoimmune
- Terapia insulinica intensiva
- Riduzione della dose di insulina
- Riduzione dell'apporto di carboidrati
- Consumo di alcol
- Infezione respiratoria
- Perioperatorio
- Esercizio fisico

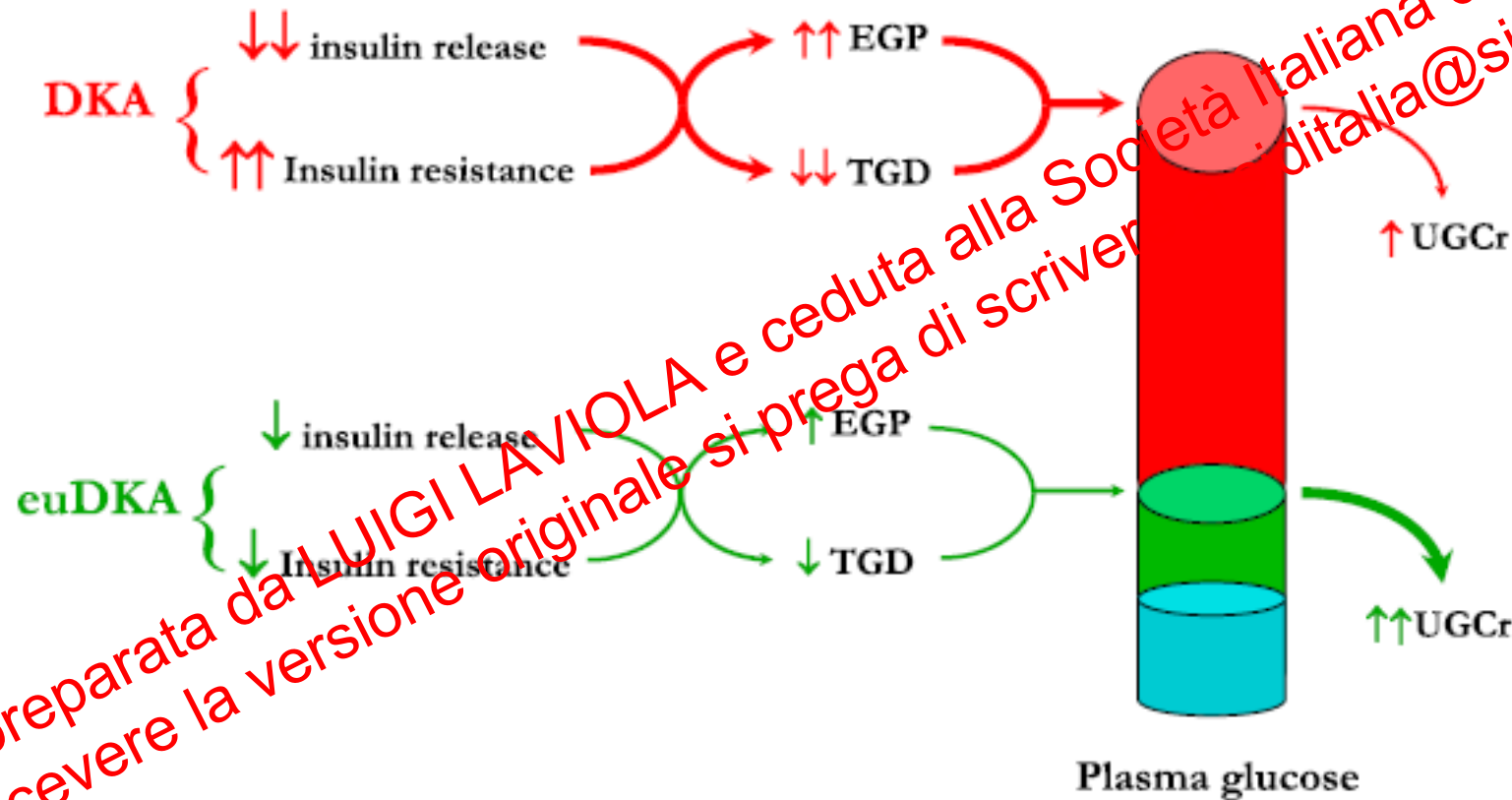
Diapositiva preparata da LUIGI LAI e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia con SGLT-2i: perché Aumenta la Chetogenesi?



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia con SGLT-2i: perché DKA Euglicemica?



Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Terapia con SGLT-2i: perché Aumenta la Chetogenesi?

Sliding Toward Euglycemic DKA



Diapositiva preparata da LUIGI LA VIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SGLT-2i e Chetoacidosi Diabetica: Presentazione Clinica

Table 2

Comparison of key laboratory findings in SGLT2i-associated ketoacidosis and DKA

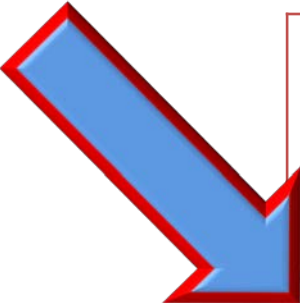
Feature	SGLT2i-associated ketoacidosis	Typical DKA
Serum glucose	Normal / ↑	↑↑
Potassium	Low to normal (most cases) or ↑ with severe acidosis	↑↑ or low-normal in severe cases due to depleted body stores
pH	↓	↓
Bicarbonate	↓	↓

DKA, diabetic ketoacidosis; SGLT-2i, sodium glucose cotransporter-2 inhibitor.

1. La **glicemia** è spesso **normale/moderatamente aumentata** per via della glicosuria.
2. Il **potassio** è spesso **ridotto/normale**, e non aumentato, perché il K⁺, espulso dalle cellule attraverso la Na⁺/K⁺ ATPasi, viene eliminato con la diuresi osmotica, esaltata dalla glicosuria SGLT2i-indotta.
3. L'attività di SGLT2i sul tubulo prossimale può bloccare anche quella del cotrasportatore Na⁺/H⁺, coinvolto nel riassorbimento del bicarbonato. I livelli di **bicarbonato sono spesso più bassi** che nella chetoacidosi classica. L'**acidosi è più severa**.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

EMPAREG - Other Adverse Events



	Placebo (n=2333)		Empagliflozin 10 mg (n=2345)		Empagliflozin 25 mg (n=2342)	
	n (%)	Rate	n (%)	Rate	n (%)	Rate
Diabetic ketoacidosis*	1 ($<0.1\%$)	0.02	1 ($<0.1\%$)	0.05	1 ($<0.1\%$)	0.02
Acute kidney injury [†]	155 (6.6%)	2.77	121 (5.2%)	2.07	125 (5.3%)	2.12
Events consistent with volume depletion [§]	115 (4.9%)	2.04	115 (4.9%)	1.97	124 (5.3%)	2.11
Serious events	24 (1.0%)	0.42	19 (0.8%)	0.32	26 (1.1%)	0.43
Events leading to discontinuation	7 (0.3%)	0.12	1 ($<0.1\%$)	0.02	4 (0.2%)	0.07
Venous thrombotic events**	20 (0.9%)	0.35	9 (0.4%)	0.15	21 (0.9%)	0.35

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

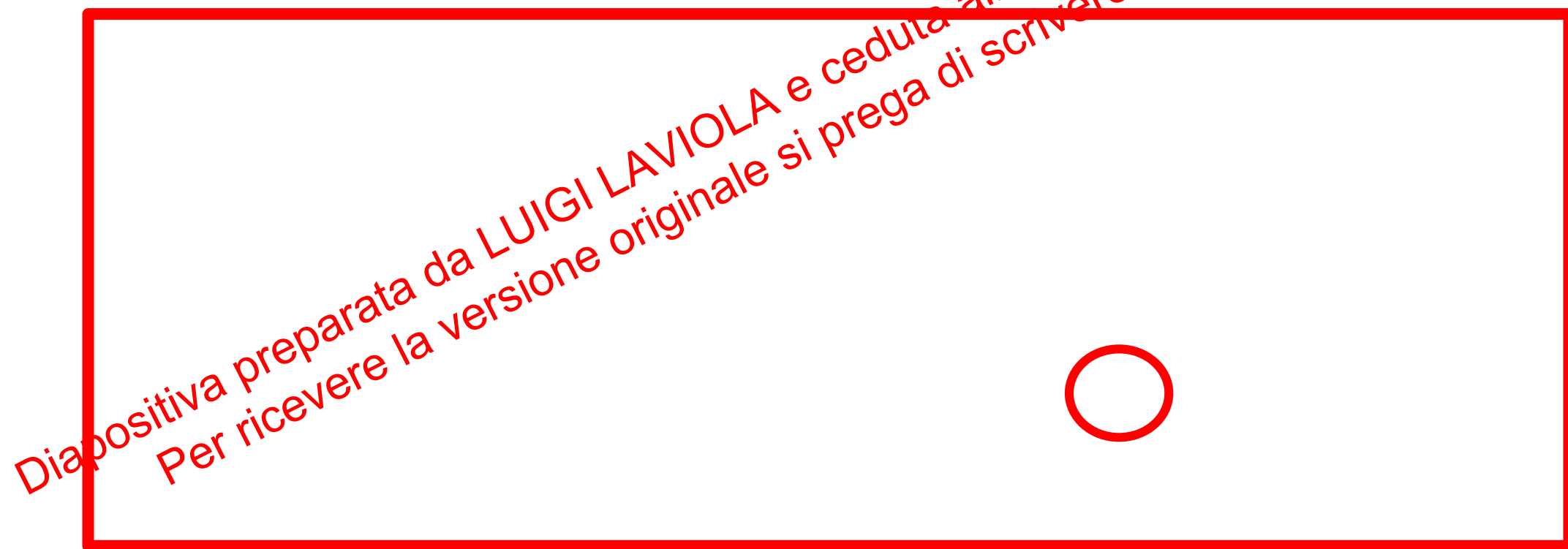
CANVAS - Adverse Events

Table 2. Adverse Events.*

Event	Canagliflozin	Placebo	P Value†
	event rate per 1000 patient-yr		
All serious adverse events	104.1	120.0	0.04
Adverse events leading to discontinuation	35.5	32.8	0.07
Serious and nonserious adverse events of interest recorded in the CANVAS Program			
Acute pancreatitis (adjudicated)	0.5	0.4	0.63
Cancer			
Renal cell	0.6	0.2	0.17
Bladder	1.0	1.1	0.74
Breast	3.1	2.6	0.65
Photosensitivity	1.0	0.3	0.07
Diabetic ketoacidosis (adjudicated)	0.6	0.3	0.14

SGLT-2i e DKA: Dimensioni del Problema

- RCT >12 settimane, pazienti con DMT2, molecole approvate per uso.
- 72 studi: 27.445 (SGLT-2i) vs. 15.867 (placebo/comparator) pazienti; durata media: 36,6 mesi
- DKA verificata solo in 9 studi: 18 su 17.528 (SGLT-2i) vs. 6 su 5.020 (placebo/comparator)



SGLT-2i e DKA: Confronto fra Diverse Molecole



	<i>N</i> trials	MH-OR [95%, CI]	<i>p</i>
Canagliflozin:	4	1.55[0.39-6.21]	0.53
Empagliflozin	5	0.88[0.25-3.07]	0.84
Dapagliflozin	-	-	-
Ipragliflozin	-	-	-
Luseogliflozin	-	-	-

	<i>N</i> trials	MH-OR [95%, CI]	<i>p</i>
	18	0.75[0.39-1.44]	0.38
	19	0.54[0.29-1.03]	0.12
	24	0.68[0.38-1.19]	0.19
	12	0.68[0.30-1.52]	0.34
	2	0.66[0.09-4.72]	0.67

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SGLT-2i e DKA: Real World Studies

- Analisi database da assicurazioni USA
- 50.220 SGLT-2i vs 90.132 DPP-4i, entro 180 gg dalla prescrizione

Table 2. Primary and Other Outcomes.*

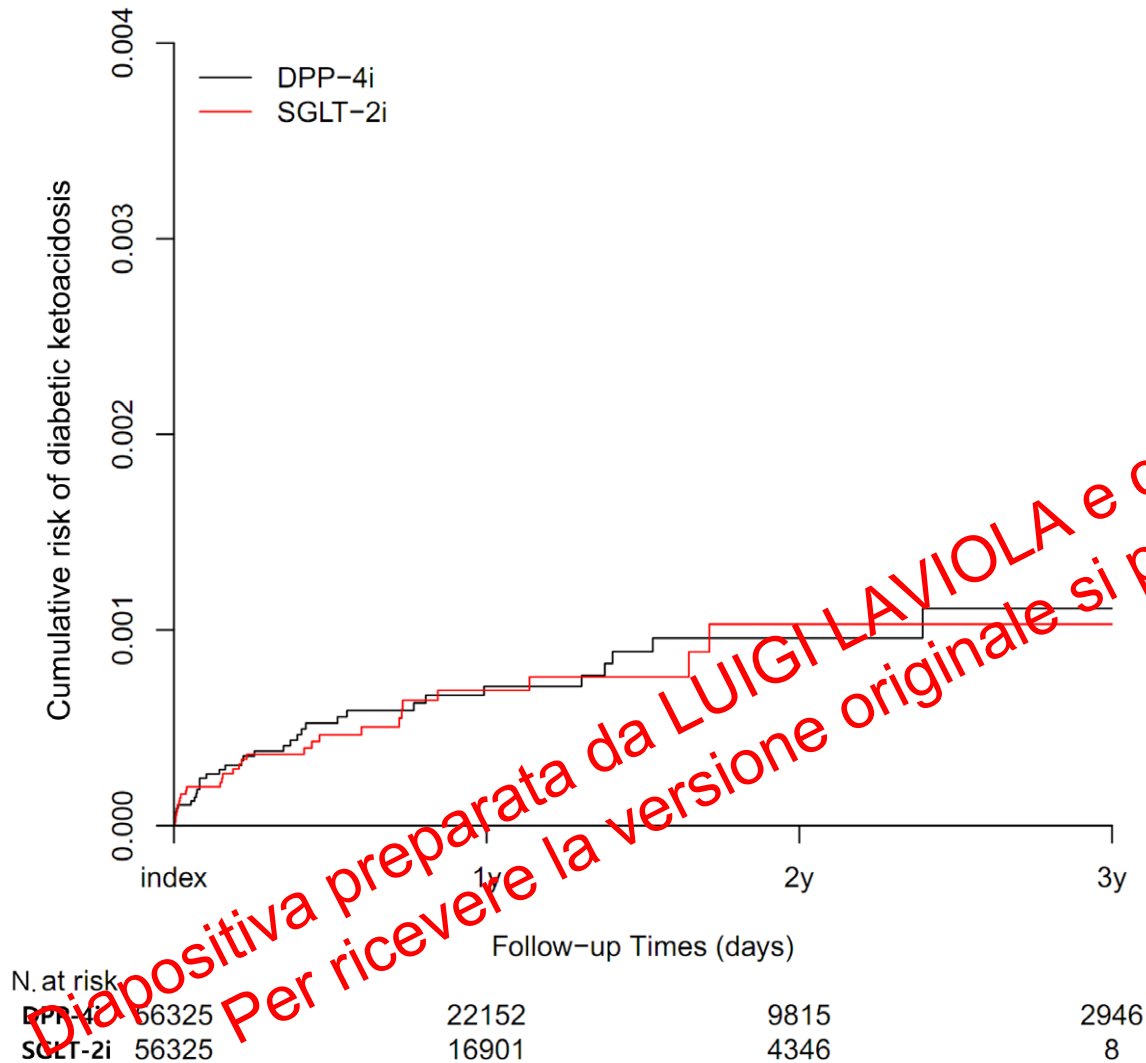
Days of Follow-up	DPP4 Inhibitor (N = 38,045)		SGLT2 Inhibitor (N = 38,045)	
	Diabetic Ketoacidosis no. of patients (rate per 1000 person-yr)	Hazard Ratio	Diabetic Ketoacidosis no. of patients (rate per 1000 person-yr)	Hazard Ratio (95% CI)
180 Days of follow-up†	36 (2.2)	1.0	55 (4.9)	2.2 (1.4–3.6)
60 Days of follow-up	13 (2.3)	1.0	31 (5.6)	2.5 (1.3–4.7)
30 Days of follow-up	10 (3.3)	1.0	22 (7.5)	2.3 (1.1–4.8)
180 Days of follow-up among patients not receiving insulin‡	9 (1.0)	1.0	21 (2.5)	2.5 (1.1–5.5)

* CI denotes confidence interval.

† The data in this category were evaluated in the primary analysis.

‡ The data in this category were evaluated in a post hoc analysis.

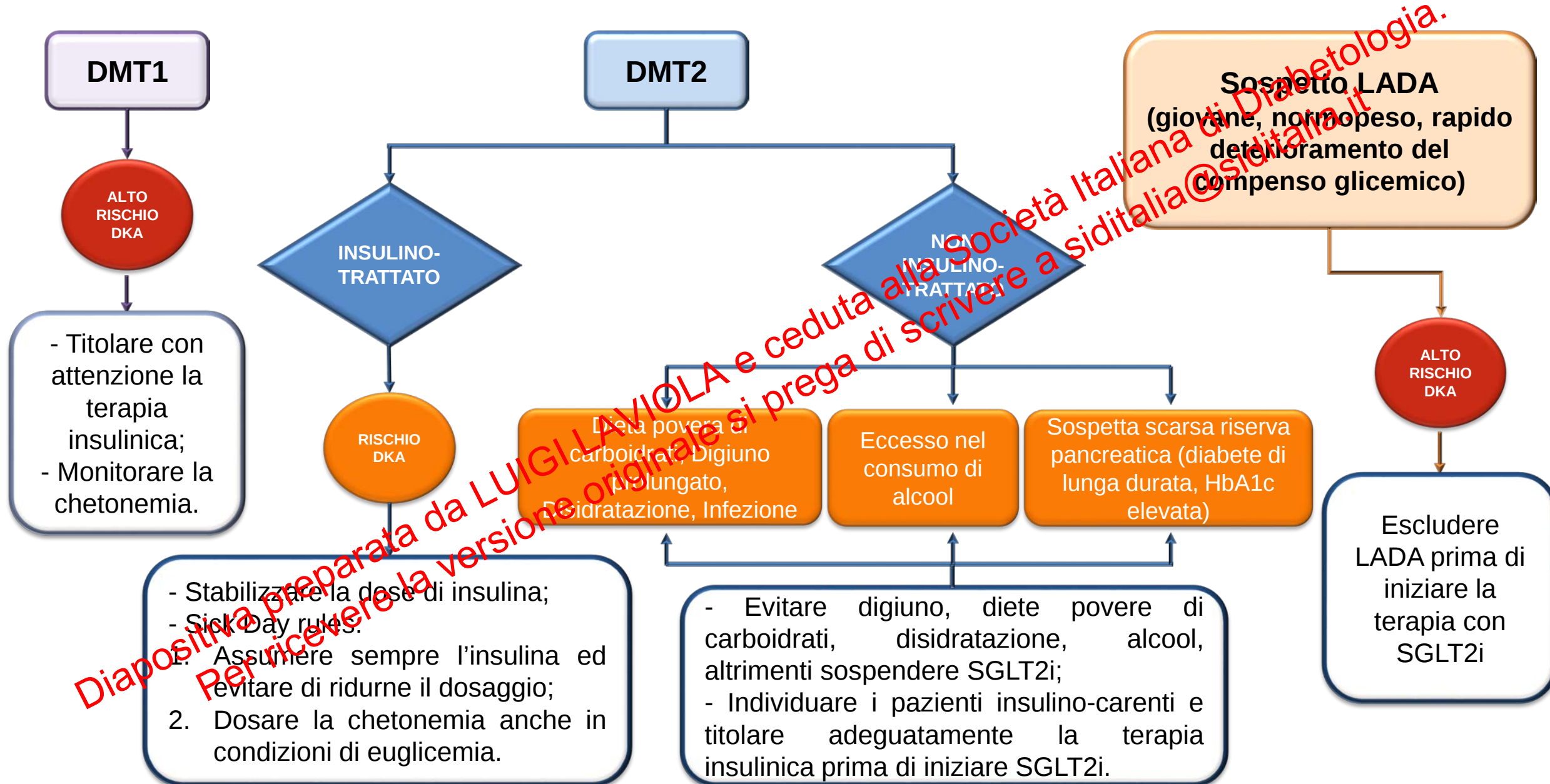
SGLT-2i e DKA: Real World Studies



Days after the drug initiation	SGLT-2i (N = 56325)		
	Events	Rate per 100 person-year	HR (95% CI)
30 days	11	2.501	0.845 (0.379 - 1.887)
90 days	18	1.566	1.010 (0.526 - 1.942)
180 days	21	1.073	0.900 (0.501 - 1.616)
1 year	26	0.849	0.950 (0.560 - 1.614)
3 years	29	0.614	0.956 (0.581 - 1.572)

La maggior parte dei casi si è verificata **nei primi 30 giorni** all'inizio della terapia, piuttosto che nell'intero periodo di follow-up: ***pazienti con scarsa riserva pancreatica/LADA/altri fattori di rischio per chetoacidosi?***

SGLT-2i e DKA: Paziente a Rischio e Strategie Preventive



SGLT2-I and DKA

Case patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Age (years)	40	58	27	28	31	55	26	43	64
Sex	Female	Male	Female	Female	Female	Female	Female	Female	Female
T1/T2	T1	T2	T1	T1	T1	T1	T1	T1	T2
MDI/CSII	MDI	N/A	MDI	CSII	CSII	CSII	CSII	CSII	N/A
Duration years	17	2	25	6	15	18	13	26	6
BMI (kg/m ²)	26.5	26.5	24.3	25.9	33.2	22.0	22.0	26.1	32.8
Prior A1C (% [mmol/mol])	11.4 (101.1)	9.8 (83.6)	7.8 (61.7)	8.0 (63.9)	7.0 (53.0)	7.2 (58.2)	6.6 (48.6)	7.0 (53.0)	7.8 (62.0)
Canagliflozin dose (mg)	300	300	300	100	300	300	300	150	300
Potential contributors	URI	Surgery 1 week prior	URI, alcohol	Alcohol	Alcohol	Exercise, alcohol	Exercise	GI	None
Insulin dose reduction just prior to euDKA	Yes	N/A	Yes	No	Yes	Yes	Unknown	No	No
Presenting plasma glucose (mg/dL [mmol/L])	220 (12.2)	150 (8.3)	150 (8.3)	96 (5.3)	224 (12.4)	158 (8.8)	~125 (~6.9)	203 (11.3)	190 (10.6)
pH	6.9	7.12	6.89					7.15 [†]	
Pco ₂ (mmHg)	10							26 [†]	
Bicarbonate (mEq/L)	6	10	6		11	18		15	9
Anion gap (mmol/L)	25	17	35		22	18		26	21
Ketones*	Yes (serum and urine)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Where treated	ICU	ICU	ICU	Outpt.	ICU	Inpt.	Outpt.	ICU	ICU

CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; GI, gastrointestinal; Inpt., inpatient; N/A, not available; Outpt., outpatient. *Urine ketones were strongly positive in all cases.

SGLT-2i e Chetoacidosi Diabetica: il Paziente Ospedalizzato



- Semplicità (via orale);
- Tollerabilità;
- Efficacia;
- Basso rischio di ipoglicemie (titolare adeguatamente eventuale terapia insulinica concomitante);
- Effetti positivi sul controllo della pressione arteriosa;
- Riduzione della mortalità CV nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.

- I pazienti ospedalizzati per eventi acuti o in attesa di una procedura chirurgica sono a rischio di chetoacidosi (ormoni controregolatori, digiuno, disidratazione);
- Non noti effetti di SGLT2i nello scompenso cardiaco acuto;
- L'associazione di terapia diuretica intensiva e avvio della terapia con SGLT2i può indurre peggioramento del filtrato glomerulare;
- Rischio di infezione delle vie urinarie in pazienti portatori di catetere vescicale.

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

SGLT-2i e Chetoacidosi Diabetica: il Periodo Peri-operatorio

- Attenzione a rischio di chetoacidosi diabetica associata a SGLT2i nel periodo perioperatorio;
- Segnalati casi dopo **chirurgia bariatrica**;
- L'**esordio** della chetoacidosi SGLT2i-associata è **imprevedibile**, in quanto può verificarsi anche dopo la dimissione a domicilio (da 1 giorno ad 1 mese post operatorio).

Procedura

Chirurgia maggiore in elezione
Chirurgia bariatrica
Colonscopia (dieta preparatoria)
Chirurgia in regime d'urgenza

Strategia preventiva

Sospendere 1*-3 giorni prima
Sospendere 1-2 settimane prima
Sospendere 1-3 giorni prima
Sospendere il giorno dell'intervento e
misurare chetonemia su sangue capillare

Riprendere la terapia con SGLT2i al recupero del benessere clinico, dell'euvolemia e della normale alimentazione per os.

È auspicabile vigilare sulla comparsa di segni/sintomi suggestivi di chetoacidosi nel primo mese post-operatorio.

SGLT-2i e Chetoacidosi Diabetica: Trattamento

Recommendations for recognition and management of SGLT2i-associated ketoacidosis

1. Suspect ketoacidosis in patients with diabetes on SGLT2i therapy who present with acute illnesses, even if serum glucose appears normal.
2. Stop SGLT2i in the setting of illness, perioperatively and in prolonged fasting or low-carbohydrate diets.
3. Use caution when managing SGLT2i-associated ketoacidosis:
 - a. Consider starting lower doses of IV insulin (e.g. 0.05 units/kg) if patient is not hyperglycemic.
 - b. Evaluate IV fluid choices based on serum glucose and serum potassium.

Diapositiva preparata da LUIGI LA VIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

La Storia di Isabella

- Isabella preferiva da tempo una dieta con **basso apporto di carboidrati**;
- Isabella assumeva **basse dosi di insulina rapida da anni**, la cui sospensione, sebbene graduale, l'ha resa suscettibile alla chetoacidosi;
- All'esame delle urine era evidente **chetonuria** prima di intraprendere la terapia con SGLT2i.

Colore	Giallo paglierino		
Aspetto	Limpido		
pH	5.5		5.5-7.5
Glucosio	30	mg/dl	0-10
Proteine	20	mg/dl	0-15
Emoglobina	0	mg/dl	0-0.02
Chetoni	20	mg/dl	0-4
Bilirubina	0	mg/dl	0-0.1
Urobilinogeno	1.0	mg/dl	0.2-1.0
Nitriti	assenti		Assenti
Leucociti	0	Leu/ μ l	0-15
Peso specifico	1023		1003-1030
Sedimento	Nulla di significativo		

Take Home Messages

Il rischio di chetoacidosi SGLT2i-associata è **trascurabile in assenza di fattori predisponenti (<1:1000)**.

Individuare il paziente giusto: indagare le **abitudini alimentari** (basso introito di carboidrati, digiuno) e il possibile deficit beta-cellulare.

È consigliabile **sospendere** la terapia con SGLT2i nel paziente prono alla chetosi, soprattutto quando ricoverato per un **evento acuto** e nel periodo **peri-operatorio**.

Adeguare il protocollo per il **trattamento** della chetoacidosi alle **peculiarità della DKA SGLT2-indotta** (*lower-than-anticipated glycemia*, potassio normale-ridotto).

Diapositiva preparata da LUIGI LA VIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it

Diapositiva preparata da LUIGI LAVIOLA e ceduta alla Società Italiana di Diabetologia.
Per ricevere la versione originale si prega di scrivere a siditalia@siditalia.it