



Prikaz slučaja | Case report

# Euglikemijska dijabetička ketoacidoza inducirana empagliflozinom, inhibitorom kotransportera natrija i glukoze 2, nakon resekcijskog zahvata na plućima u bolesnice s tipom 2 šećerne bolesti

## Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by empagliflozin, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, in patient with diabetes mellitus type 2 after thoracic surgery

Jelena Magaš Vadlja<sup>✉</sup>, Jasna Špiček-Macan<sup>1</sup>, Jadranka Katančić<sup>1</sup>, Iva Milišić Jašarević<sup>1</sup>, Vjekoslav Karadža<sup>1</sup>, Marija Copić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinika za torakalnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

### Deskriptori

DIJABETIČKA KETOACIDOZA  
– dijagnoza, kemijski izazvana, liječenje;  
ŠEĆERNA BOLEST TIP 2 – farmakoterapija;  
INHIBITORI SUPRIJENOSNIKA NATRIJA I GLUKOZE 2  
– nuspojave, farmakologija;  
ANTI-DIJABETICI – nuspojave, farmakologija;  
POSLEOPERACIJSKE KOMPLIKACIJE  
– dijagnoza, kemijski izazvane, liječenje;  
PLUČNI TUMORI – kirurgija; PLINSKA ANALIZA KRV

### Descriptors

DIABETIC KETOACIDOSIS  
– chemically induced, diagnosis, therapy;  
DIABETES MELLITUS, TYPE 2 – drug therapy;  
SODIUM-GLUCOSE TRANSPORTER 2 INHIBITORS  
– adverse effects, pharmacology;  
HYPOGLYCEMIC AGENTS – adverse effects,  
pharmacology; POSTOPERATIVE COMPLICATIONS  
– chemically induced, diagnosis, therapy;  
LUNG NEOPLASMS – surgery; BLOOD GAS ANALYSIS

Inhibitori kotransportera natrija i glukoze 2 noviji su oralni antidijabetici koji se rabe za liječenje tipa 2 šećerne bolesti. Povećana primjena empagliflozina (SGLT2i) posljedica je dobrih rezultata studije EMPA-REG OUTCOME. Studija je pokazala da primjena SGLT2i-ja smanjuje postotak HbA<sub>1c</sub>, potrebu za inzulinom i tjelesnu težinu, skraćuje hospitalizacije zbog srčanog zatajavanja te snižava stopu smrtnosti od svih uzroka.<sup>1–3</sup> SGLT2i djeluje na kotransporter epitelnih stanica proksimalnih kanalića bubrega i sprječava reapsorpciju Na i glukoze. Pritom dolazi do glukozurije, sniženja vrijednosti GUK-a i smanjenog izlučivanja inzulina. Sniženje razine natrija dovodi do gubitka tekućine i pada tlaka.<sup>1–3</sup> SGLT2i može uzrokovati eDKA u bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti i u onih sa šećer-

**SAŽETAK.** Inhibitori kotransportera natrija i glukoze 2 (engl. *Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors* – SGLT2i) noviji su oralni antidijabetici koji mogu uzrokovati euglikemijsku dijabetičku ketoacidozu (eDKA), i to češće kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1, a rijetko u onih s tipom 2 šećerne bolesti. Glavna karakteristika eDKA-a jest gotovo normalna razina glukoze u krvi (GUK) uz metaboličku ketoacidozu. U našem prikazu riječ je o 42-godišnjoj bolesnici u koje su se u ranome postoperativnom periodu, uz gotovo normalne vrijednosti GUK-a, razvili metabolička acidoza, povraćanje i pospanost. Sumnju da se radi o dijabetičkoj ketoacidozi potvrdio je, uz ostalo, pozitivan nalaz ketona u urinu. Na temelju kliničke slike, nalaza plinskih analiza arterijske krvi i laboratorijskih nalaza krvi u urina postavila se dijagnoza eDKA-a, nastalog kao posljedica SGLT2i-ja. Bolesnica je liječena inzulinom, kristaloidnim otopinama i elektrolitima. Trećega postoperativnog dana liječenja otpuštena je s Odjela anestezije i intenzivnog liječenja na Kirurški odjel, uz prethodni pregled endokrinologa. Rutinska perioperativna provjera plinskih analiza arterijske krvi pomogla nam je pri detekciji bolesti i liječenju bolesnice. Ovaj prikaz upućuje na važnost ranoga preoperativnog probira pacijenata na SGLT2i, mogući nastanak eDKA-a, važnost preoperativne pripreme i potrebe za liječenjem.

**SUMMARY.** Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) medications are a class of newer antihyperglycemic agents that can induce euglycemic diabetic ketoacidosis (eDKA), usually in patients with diabetes mellitus type 1, but very rarely in patients with diabetes mellitus type 2. The main characteristic of eDKA is that blood glucose level (BGL) is nearly normal. We present a case report of a 42-year-old patient who was scheduled for elective thoracic surgery in which in the early postoperative period she developed metabolic acidosis with nausea and vomiting. Ketones in urine were positive and it was recognized as eDKA induced by SGLT2i. She was treated with intravenous insulin, fluids and electrolytes. She was dismissed from ICU on the third day to surgery department after endocrinologist's review. Arterial blood gas samples are a part of our routine preoperative and postoperative procedures that helped us in the detection and treatment of this patient. This case report points out the importance of early recognition of patients on SGLT2i, appropriate preoperative assessment, and eventually the need for treatment.

nom bolesti tipa 2,<sup>2,4</sup> pri prolongiranom gladovanju,<sup>3</sup> kod velikih kirurških operacija<sup>3</sup>, u alkoholičara,<sup>5</sup> pri dehidraciji<sup>3,5</sup> i kod djeteta s malenim udjelom ugljikohidrata.<sup>5</sup> U ovom radu prikazujemo bolesnicu koja je nakon resekcijskog zahvata na plućima dobila eDKA.

### Prikaz bolesnice

U 42-godišnje bolesnice A. K., fizikalnog statusa 3 prema klasifikaciji ASA-e (engl. *American Society of*

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Dr. Jelena Magaš Vadlja, Klinika za torakalnu kirurgiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Jordanovac 104, 10000 Zagreb;  
e-pošta: jmagas78@yahoo.com

Primljeno 12. prosinca 2019., prihvaćeno 4. siječnja 2020.

TABLICA 1. PLINSKE ANALIZE ARTERIJSKE KRVI BOLESNICE NA NULTI POSTOPERATIVNI DAN  
 TABLE 1. ARTERIAL BLOOD GASES IN PATIENT ON ZERO POSTOPERATIVE DAY

Vrijeme/Time	11:07	20:03	23:35	00:42	01:43	02:52	03:43	04:44
pH	7,18	7,19	7,13	7,17	7,21	7,22	7,21	7,24
pCO <sub>2</sub> *	43	30	30	29	32	32	32	32
pO <sub>2</sub> *	246	149	140	139	140	140	140	115
Na**	135	135	135	134	134	134	133	133
K**	3,9	4,1	3,9	3,9	4,0	4,1	4,1	4,2
GUK** BGL**	12,0	8,2	8,9	7,9	7,2	4,1	7,2	6,3
Laktati**/Lactic acid**	1,1	0,6	0,7	0,6	0,5	0,4	0,5	0,4
HCO <sub>3</sub> **	15,6	11,5	10	10,6	14,1	13,1	12,8	13,7
BE**	-12,4	-16,7	-19,2	-17,6	-15,3	-14,6	-15,1	-13,7
SO <sub>2</sub> ***	100	99	98	98	99	99	99	98

\* mmHg; \*\* mmol/L; \*\*\* %

Anesthesiologists Classification), planiran je elektivni resekcijski zahvat tumora u lijevome gornjem režnju pluća. Tijekom anesteziološkog pregleda u anamnezi su utvrđeni: tip 2 šećerne bolesti, arterijska hipertenzija, stanje poslije desne mastektomije nakon koje su provedeni kemoterapija i zračenje. Kao terapiju uzimala je empagliflozin/metformin, alogliptin benzoat/metformin hidroklorid i perindopril. Rutinska preoperativna analiza plinske arterijske krvi i laboratorijski nalazi bubrežne funkcije bili su u granicama normale. Vrijednost GUK-a iznosila je 12,3 mmol/L. U urinu su bili pozitivni glukoza +4 i ketoni +1. U zaključku anesteziološkog pregleda preporučeno je isključiti oralne antidijabetike 24 sata prije operacije, što nije učinjeno. Preoperativne vrijednosti GUK-a na Kirurškom odjelu iznosile su 11,2 – 7 mmol/L. Bolesnica je bila prva na redu za operaciju. Kirurški zahvat trajao je 2 sata i 15 minuta. Intraoperativno je dobila 1000 mL izotonične otopine natrijeva klorida bez intraoperativnog krvarenja. Praćenje (monitoring) je bilo prošireno invazivnim mjerenjem arterijskoga krvnog tlaka. Tijekom anestezije i operacije prošao je bez incidenata. Učinjene su lijeva minitorakotomija i ekstirpacija tumora lijevoga gornjeg režnja pluća. Bolesnica je za vrijeme anestezije dobila 1,1 mcg/kg sufentanila (ukupno 80 mcg). Nakon dolaska u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL) bila je budna, ekstubirana, hemodinamski stabilna i respiratorno suficijentna. U JIL-u je nastavljena analgezija sufentanilom u dozi od 4 mcg/sat, ketoprofenom 2 × 100 mg iv. i metamizol natrijem 3 × 1,5 g iv. Poslije dolaska u JIL pacijentičina procjena jačine boli na vizualno-analognj skali (engl. *Visual analogue scale* – VAS) iznosila je 3 – 4, a u daljnjem tijeku liječenja 1 – 2. U prvim postoperativnim analizama arterijske krvi uočena je acidoza uz uredne

vrijednosti pCO<sub>2</sub> (tablica 1.). Vrijednosti GUK-a bile su gotovo normalne (tablica 1.). Primijećeni su niska razina bikarbonata i manjak baza (tablica 1.). U početku su ovi nalazi shvaćeni kao deplecija volumena. Bolesnici je ordinirano 1000 mL balansirane kristaloidne otopine tijekom 6 sati. Navečer je obilno povratila u dva navrata. Vrijednosti GUK-a iznosile su 9,6 – 7,0 – 8,2 mmol/L. Metoda testne tračice pokazala je razinu ketona u urinu +3. Laboratorijski nalazi, preoperativno neizostavljen SGLT2i i klinička slika potvrdili su inhibitore kotransportera natrija i glukoze 2 (SGLT2i) kao uzrok eDKA-a. Započeto je liječenje izotoničnom otopinom natrijeva klorida, 5%-tnom otopinom glukoze, intravenskim brzodjelujućim humanim inzulinom i nadoknadom kalijeva klorida. Bolesnica je dobila 1600 mL izotonične otopine natrijeva klorida brzinom od 300 mL/sat. Unatoč urednim vrijednostima kalij je nadoknađen s ukupno 20 mmol kalijeva klorida (tablica 1.). Kada je vrijednost GUK-a bila 8,9 mmol/L, ordiniran je kontinuirani intravenski brzodjelujući humani inzulin brzinom od 7 i. j./sat. Nakon što se vrijednost GUK-a snizila na 6,3 mmol/L, brzina inzulina smanjena je na 4 i. j./sat i ordinirano je 500 mL 5%-tne glukoze. U daljnjem tijeku pratili su se GUK i elektroliti iz plinskih analiza arterijske krvi (tablica 1.). Bolesnici je uveden urinarni kateter, mjerili su se satna diureza i ukupan promet tekućina. Drenaža na torakalni dren nije bila znatna. U mentalnom statusu primijećene su pospanost i usporenost. Izmjerenjena osmolalnost krvi iznosila je 270 mOsmol/kg (referentne vrijednosti 275 – 295 mOsmol/kg). Sljedećeg dana bolesnici je nastavljeno kontinuirano davanje intravenskoga humanog inzulina uz 5%-tnu glukozu do večeri, da bi se navečer isključilo na vrijednosti GUK-a od 9,0 mmol/L. Dalje je mogla adekvatno uzi-

mati vodu na usta bez povraćanja. Zahvaljujući poduzetim mjerama liječenja, manjak baza smanjio se s  $-13,2$  mmol/L na  $-8$  mmol/L. U laboratorijskim nalazima uočen je blagi pad fosfata koji se nadoknadio. Drugoga postoperativnog dana konzultiran je endokrinolog dijabetolog koji je postavio dijagnozu dijabetičke ketoacidoze koja bi, teoretski, mogla biti posljedica SG2LTi-ja. Tada je nalaz ketona iz prsta bio  $1,3$  mmol/L. Endokrinolog je preporučio bolusnu inzulinsku terapiju inzulina asparta u dozi od 4 do 6 i. j. sc.  $3 \times$  na dan prije obroka i bazalni humani inzulin u dozi od 10 i. j. sc. navečer. Trećega postoperativnog dana bolesnica je otpuštena na Kirurški odjel. Plinske analize arterijske krvi pri otpustu iz JIL-a pokazale su: pH 7,30;  $pCO_2$  34 mmHg;  $pO_2$  112 mmHg; Lac 0,4 mmol/L;  $HCO_3^-$  16,7 mmol/L; BE  $-9,7$  mmol/L;  $SO_2$  98%. Na Kirurškom odjelu bolesnica je boravila 4 dana. Kontrola endokrinologa obavljena je prije otpusta iz bolnice. Endokrinolog je isključio empagliflozin/metformin iz daljnje terapije, a ostavio alogliptin benzoat/metformin hidroklorid. Inzulin aspart i bazalni humani inzulin isključeni su. Bolesnici je preporučena kontrola endokrinologa uz praćenje  $HbA_{1c}$ , lipidograma, jetrenih enzima i kreatinina.

### Rasprava

Dijabetička ketoacidoza najčešće je hiperglikemijska. Euglikemijska dijabetička ketoacidoza teško se prepoznaje zbog gotovo normalne vrijednosti GUK-a. Vrijednosti GUK-a u hiperglikemijskoj ketoacidozi više su od  $26,3 \pm 14,8$  mmol/L,<sup>3,6,7</sup> dok je pri euglikemijskoj ketoacidozi GUK  $< 14,0$  mmol/L.<sup>3,6,7</sup> U tipičnoj ketoacidozi pH je  $7,2 \pm 0,02$ , bikarbonati su  $12,1 \pm 6,6$  mmol/L, BE negativni  $16 \pm 8$  mmol/L.<sup>7</sup> Dijabetička ketoacidoza može biti blaga, srednja i teška (tablica 2.).

SGLT2i djeluje na kotransporter epitelnih stanica proksimalnih kanalića bubrega i sprječava reapsorpciju Na i glukoze. Pritom dolazi do glukozurije, sniženja razine vrijednosti GUK-a koje uzrokuje smanjeno izlučivanje inzulina. To dovodi do povećanog izlučivanja glukagona koji pokreće glukoneogenezu i glikogenolizu.<sup>8</sup> Smanjeno izlučivanja inzulina dovodi do lipolize i povećane sinteze slobodnih masnih kiselina koje ulaze u jetru i beta-oksidacijom pretvaraju se u ketonska tijela.<sup>8</sup> SGLT2i također izravno djeluje na alfa-stanice gušterače i uzrokuje porast glukagona<sup>9</sup> koji djeluje na porast ketonskih tijela. Djelovanjem SGLT2i-ja smanjuje se reapsorpcija Na, ali se povećava reapsorpcija ketona, što sve pridonosi daljnjoj ketoacidozi.<sup>6,10</sup> Zbog smanjene reapsorpcije Na dolazi do volumne deplecije, što može uzrokovati hemodinamsku nestabilnost u perioperativnom razdoblju.

Simptomi dijabetičke ketoacidoze jesu: mučnina, povraćanje, promjena mentalnog statusa, žeđa, dispneja, tahipneja, Kussmaulovo disanje, hipovolemija. Klinička slika dijabetičke ketoacidoze može se prekla-

TABLICA 2. RAZINA DIJABETIČKE KETOACIDOZE S OBZIROM NA ARTERIJSKI pH, SERUMSKE BIKARBONATE, RAZINU SERUMSKIH KETONA, ANIONI PROCIJEP, PROMJENU MENTALNOG STATUSA  
TABLE 2. LEVEL OF SEVERITY OF DIABETIC KETOACIDOSIS TAKING INTO ACCOUNT ARTERIAL PH, SERUM BICARBONATE, SERUM KETONES, ANION GAP, ALTERATION IN SENSORIA OR MENTAL OBTUNDATION

Razina DKA-a /Level of severity of DKA	Blagi /Mild	Srednji /Moderate	Teški /Severe
Arterijski pH /Arterial pH	7,25 – 7,30	7,00 – 7,24	< 7,00
Serumski bikarbonati* /Serum bicarbonate*	15 – 18	10 – < 15	< 10
Serumski ketoni* /Serum ketones*	3 – 4	4 – 8	> 8
Anionski procjep* /Anion gap*	> 10	> 12	> 12
Promjena mentalnog statusa /Alteration in sensoria or mental obtundation	budnost /Alert	budnost/pospanost /Alert/drowsy	stupor/koma /Stupor/coma

\* mmol/L

pati s postoperativnom mučninom i povraćanjem koji nastaju kao posljedica viših intraoperativnih i postoperativnih doza opioida. Uvidom u analize plinske arterijske krvi zaključili smo da se radi o acidozi. Bolesnica je bila respiratorno suficijentna. Parcijalni tlakovi kisika i ugljikova dioksida bili su u granicama normale, što je isključilo respiratornu komponentu uzroka acidoze. Anionski procjep bio je veći od 12 mmol/L, uz manjak baza i bikarbonata, što nas je uputilo prema metaboličkom uzroku zbivanja. Metabolička ketoacidoza može biti posljedica više uzroka kao što su gladovanje, šećerna bolest, metanol, uremija, propilen glikol/paracetamol, infekcija/izonijazid, laktična acidoza, etilen glikol, salicilati, renalna tubularna acidoza i hiperkloremična metabolička acidoza kao posljedica obilne volumne nadoknade izotoničnom otopinom natrijeva klorida.<sup>11</sup> Bolesnica je u terapiji imala metformin koji bi mogao uzrokovati metaboličku laktacidozu, ali vrijednost laktata bila je normalna (tablica 1.). Bubrežna funkcija bila je u granicama normale. Bolesnica je intraoperativno dobila optimalnu količinu izotonične otopine natrijeva klorida. Daljnji tijek liječenja nastavljen je balansiranim kristaloidnim otopinama. Veliki kirurški zahvat uzrokuje neuroendokrini

stresni odgovor koji snižava razinu inzulina, povećava perifernu inzulinsku rezistenciju i glukoneogenezu, što pogoduje nastanku eDKA-a kod operiranih bolesnika na SGLT2i-ju.<sup>4</sup> Svi naši bolesnici dobivaju obilnu intraoperativnu analgeziju, a zatim i postoperativnu. Procjena boli na VAS-u u naše je bolesnice u početku bila 3 – 4, a poslije 1 – 2, što govori u prilog optimalnoj perioperativnoj analgeziji. Zahvaljujući našim prijašnjim saznanjima da SGLT2i može izazvati eDKA i vidjevši metaboličku acidozu u rutinskim postoperativnim kontrolama plinskih analiza arterijske krvi, rano smo posumnjali da se radi o eDKA-u uzrokovanom SGLT2i-jem. Literatura često navodi da se eDKA uzrokovan SGLT2i-jem kasno otkriva zbog gotovo normalne razine GUK-a. Mogući uzrok pojave eDKA-a kod naše bolesnice jest izostavljeni prekid davanja SGLT2i-ja barem 24 sata prije operacije. Stajališta vezana za vrijeme preoperativnog ukidanja SGLT2i-ja nejasna su i preporuke su od 24 sata do 48 sati. Poluvrijeme izlučivanja SGLT2i-ja jest 11 – 13 sati te se u literaturi također preporučuju bar 3 – 5 poluvremena od prestanka uzimanja lijeka prije operacije, što bi bila 2 – 3 dana.<sup>12</sup> Povećano izlučivanje Na dovodi do sniženja koncentracije plazmatskog Na i hipovolemije. Osmolalnost plazme naše bolesnice bila je nešto niža od referentnih vrijednosti, 270 mOsmol/kg, a i razina Na kretala se od 133 do 135 mmol/L (referentne vrijednosti 137 – 146 mmol/L). Volumna nadoknada kristaloidnim otopinama dio je liječenja eDKA-a uzrokovanog SGLT2i-jem. Uzimajući u obzir analize plinske arterijske krvi (tablica 1.) i razinu acidoze (tablica 2.), naša bolesnica imala je srednje tešku metaboličku ketoacidozu s pospanošću koja se brzo razriješila zahvaljujući našem ranom prepoznavanju i liječenju novonastalog poremećaja pa nije trebala nadoknadu bikarbonata.

Kod preoperativne pripreme bolesnika koji u terapiji imaju SGLT2i treba imati visok stupanj sumnje na mogućnost razvoja eDKA-a. Preoperativna priprema takvog bolesnika uključila bi: ukidanje SGLT2i-ja najmanje 24 sata do 48 sati prije operacije, izbjegavanje gladovanja i dehidracije, mjerenje profila GUK-a i testiranje urina na ketone tračicom, volumnu nadoknadu kristaloidnim otopinama, uvođenje inzulina u bolusima iv. ili sc. prema profilu GUK-a. Pozitivni ketoni u urinu mogu pojačati sumnju da se kod takvih bolesnika može razviti eDKA. Kod velikih kirurških operacija analiza plinske arterijske krvi i GUK-a mogla bi pomoći pri detekciji eDKA-a. Postavljanjem sumnje na intraoperativni razvoj eDKA-a bolesnika treba liječiti inzulinom, nadoknadom kristaloidnih otopina, nadoknadom elektrolita i otopinama glukoze. Pri teškoj acidozi treba dati i bikarbonate. Dobra premedikacija i dobra analgezija mogu ublažiti neuroendokrini stresni odgovor na bol i operaciju. Također, valja biti svjestan da se u bolesnika koji su u JIL-u može razviti

eDKA u ranom ili kasnome postoperativnom periodu. Bolesnicima treba pratiti GUK, testirati urin na ketone tračicom i pratiti analize plinske arterijske krvi. Inzulin, volumna nadoknada kristaloidima i nadoknada elektrolita osnova su liječenja eDKA-a u JIL-u.

## Zaključak

Euglikemijska dijabetička ketoacidoza posljedica je SGLT2i-ja. Cilj prikaza poput ovoga naše bolesnice jest povećanje svjesnosti o pojavi eDKA-a zbog primjene SGLT2i-ja uz gotovo normalnu razinu GUK-a. Našu prednost pri otkrivanju eDKA-a omogućila je rutinska analiza plinske arterijske krvi u sklopu postoperativnog praćenja i liječenja bolesnikâ, što nam je pomoglo u detekciji i liječenju naše bolesnice.

## LITERATURA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM i sur.; EMPA-REG OUT-COME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117–28.
2. d'Emden M, Amerena J, Deed G, Pollock C, Cooper ME. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: transforming clinical care in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;136:23–31.
3. Banakh I, Kung R, Gupta S, Matthiesson K, Tiruvoipati R. Euglycemic diabetic ketoacidosis in association with dapagliflozin use after gastric sleeve surgery in a patient with type II diabetes. *Clin Case Rep* 2019;7:1087–90.
4. 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):187–94.
5. 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):1687–93.
6. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY i sur. SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther* 2016;38(12):2654–64.e1.
7. Venkatesh B, Pilcher D, Prins J, Bellomo R, Morgan TJ, Bailey M. Incidence and outcome of adults with diabetic ketoacidosis admitted to ICUs in Australia and New Zealand. *Crit Care* 2015;19:451.
8. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. *J Diabetes Investig* 2016;7(2):135–8.
9. Kibbey RG. SGLT-2 inhibition and glucagon: cause for alarm? *Trends Endocrinol Metab* 2015;26(7):337–8.
10. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C i sur. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(11):2036–41.
11. Theodore D, Pongracz B, Titus B. Euglycemic ketoacidosis in a postoperative deformity correction spine surgery patient: a case report. *J Emerg Crit Care Med* 2018;2:83.
12. Tsai M-K, Chen G-L, Chuang T-J. Dapagliflozin-induced postoperative euglycemic diabetic ketoacidosis: Two cases. *J Intern Med Taiwan* 2019;30:47–50.