

# LCHF-kost gav svår ketoacidosis hos patienter med typ 2-diabetes

## INTENSIVVÅRD KRÄVDES FÖR ATT HÄVA LIVSHOTANDE TILLSTÅND

**Kamila Bonikowska**,  
AT-läkare  
● kamila.bonikowska@  
regiongavleborg.se

**Peter Magnusson**,  
doktorand, överläkare,  
verksamhetsområde kardiologi; avdelningen för kardiologi, institutionen för medicin, Karolinska institutet, Stockholm; Karolinska universitetssjukhuset Solna

**Åke Sjöholm**, docent,  
överläkare, verksamhetsområde internmedicin, sektionen för diabetes och endokrinologi; samtliga Gävle sjukhus; Centrum för forskning och utveckling, Uppsala universitet/Region Gävleborg

Av de ca 450 000 personer som diagnostiserats med diabetes i Sverige har 85–90 procent typ 2-diabetes. Förekomsten av typ 2-diabetes ökar kraftigt och kryper dessutom nedåt i åldrarna [1].

### Bihormonell kontroll av glukoshomeostasen

Nivåerna av glukos i plasma regleras hos friska personer huvudsakligen av de båda pankreashormonerna insulin och glukagon [2]. Kort efter födointag tas glukos upp i pankreas betaceller, och via oxidativ metabolism börjar en kedjereaktion som leder till insulinutsöndring [3]. På liknande sätt hämmar glukos frisättningen av glukagon från pankreas alfaceller [4, 5]. Dessa två pankreashormoner är varandras motsatser, där insulin fungerar anabolt och anaplerotiskt [3] medan glukagon stimulerar katabolism och katapleros [4, 5], inte bara vad gäller glukosomsättningen utan även lipid- och proteinmetabolismen.

### Jämvikten rubbad vid diabetes

Hos patienter med typ 2-diabetes ses tidigt hämrad glukoskänslig insulinfrisättning [6]. Den relativa insulinbristen, oftast i kombination med perifer insulinresistens hos överviktiga individer, leder till defekt upptag av glukos i framför allt skelettmuskulatur och fettväv. Vid typ 2-diabetes, även av kort duration, råder också en oproportionerlig hyperglukagonemi [2, 4, 5, 7, 8]. Denna bidrar inte bara till hyperglykemi - främst genom att stimulera leverns glukosproduktion - utan även till att ketogenesen stimuleras genom glukagons lipolytiska effekter (Figur 1).

### Diabetisk ketoacidosis

Diabetisk ketoacidosis drabbar vanligtvis patienter med typ 1-diabetes, t ex vid sjukdomsdebuten eller vid otillräcklig insulin tillförsel i förhållande till aktuellt behov [9]. Eftersom patienter med typ 2-diabetes har egenproduktion av insulin anses det allmänt att de inte kan drabbas av diabetisk ketoacidosis annat än i speciella undantagsfall, t ex vid kraftigt katabola situationer.

Dock är typ 2-diabetes en sjukdom med progressiv förlust av insulinproducerande betaceller [10], vilket medför att många patienter efter lång sjukdomsduration utvecklar insulinopeni liknande den vid typ 1-diabetes och således behöver tilläggsbehandling med insulin. Dessa patienter kan av denna anledning ha ökad benägenhet att utveckla diabetisk ketoacidosis vid kraftigt katabola situationer med snabbt och kraftigt ökat insulinbehov. Dessutom förekommer recidiverande diabetisk ketoacidosis hos patienter med »Flatbush-diabetes«, även kallad ketosbenägen typ 2-diabetes, som är en vanlig form hos individer

av icke-europeisk etnicitet och som karakteriseras av såväl episodisk insulinopeni som rubbningar i glukagonproduktionen [11].

Vi presenterar här två patienter av europeiskt ursprung med typ 2-diabetes av kort duration som utvecklat intensivvårdskrävande diabetisk ketoacidosis.

### FALLBESKRIVNINGAR

**Den första patienten** var en 43-årig man med typ 2-diabetes av ca 5 års duration och fetma (BMI >33), som inkom med Kussmauls andning, illamående, kräkningar, buksmärta, polydipsi, polyuri och acetonlukt. Artärblodgasanalys visade pH 7,15, basöverskott -24,7 mmol/l, pO<sub>2</sub> 17,3 kPa, pCO<sub>2</sub> 1,3 kPa, P-glukos 22,1 mmol/l, B-laktat 1,1 mmol/l, B-ketoner 5,1 mmol/l, P-kreatinin 88 µmol/l, CRP 8 mg/l och LPK 8,6 × 10<sup>9</sup>/l. Patienten hade tidigare behandlats med metformin men fått mag-tarmbiverkningar och därför avslutat behandlingen på eget bevåg.

Patienten vårdades initialt på intensivvårdsavdelningen med sedvanlig behandling av diabetisk ketoacidosis och därefter på internmedicinsk akutvårdsavdelning. Vid utskrivning fick patienten sulfonylurea-preparatet glimepirid mot sin typ 2-diabetes.

En månad senare insjuknade han ånyo med liknande symtom. Artärblodgasanalys visade pH 7,14, basöverskott -24 mmol/l, pO<sub>2</sub> 17,8 kPa, pCO<sub>2</sub> 1,5 kPa, P-glukos 11,5 mmol/l, B-laktat 0,9 mmol/l och B-ketoner 7,0 mmol/l. Notabelt är att hyperglykemin denna gång, trots uttalad ketoacidosis, endast var måttlig. Efter första vårdtillfället hade, via primärvården, glimepirid ersatts med en kombination av metformin och SGLT2-hämmaren (natriumglukosamtransportör 2) empagliflozin (Synjardy). Patienten inlades återigen på intensivvårdsavdelningen för behandling av diabe-

### HUVUDBUDSKAP

- Patienter med okomplicerad typ 2-diabetes kan utveckla svår ketoacidosis.
- En ny klass av antidiabetiska läkemedel, SGLT2-hämmare (natriumglukosamtransportör 2), förefaller i vissa fall framkalla eller förvärra ketoacidosis, troligen genom att öka glukagonfrisättningen.
- Denna typ av diabetisk ketoacidosis är normoglykemisk och därför svår att misstänka.
- Vi presenterar två fall av typ 2-diabetes av kort duration där vi bedömer att LCHF-kost utlöst och SGLT2-hämmare och metformin kan ha bidragit till intensivvårdskrävande ketoacidosis.

tisk ketoacidosis. Patientens endogena insulinproduktion var synnerligen kraftfull, med en koncentration av C-peptid i serum på 2,7 nmol/l trots pågående behandling med höga doser insulin intravenöst.

Vid detaljerat anamnestagande framkom att patienten även före första vårdtillfället och därefter ätit lågkolhydrat-/högfettkost (LCHF). Han hade de facto intensifierat detta efter utskrivningen, eftersom han ville gå ner i vikt genom att »bränna fett«. Nivån av kolhydratfattigt transferrin (CDT) var normal, vilket talade emot alkoholorsakad ketoacidosis [12] som bidragande faktor. Patienten informerades om riskerna med LCHF-kost vid diabetes och skrevs ut med metformin, GLP-1-receptoragonisten (glukagonlik peptid 1) liraglutid och insulin glargin.

**Den andra patienten** var en 55-årig man med 2 års duration av typ 2-diabetes behandlad med metformin i lågdos. Han hade hereditet för typ 2-diabetes och bukfetma (midjemått 147 cm). Han behandlades med flukloxacillin via primärvården på grund av infektion i ljumskan, men sökte akut till följd av utebliven förbättring och hade vid ankomsten kraftig hypotoni (blodtryck 70/46 mm Hg), takykardi (puls 109/min) och diabetisk ketoacidosis med pH 7,21, basöverskott -18 mmol/l,  $pO_2$  12,6 kPa,  $pCO_2$  1,9 kPa, P-glukos 46,0 mmol/l, B-laktat 1,6 mmol/l och B-ketoner 5,6 mmol/l, P-kreatinin 248  $\mu$ mol/l, CRP 221 mg/l och LPK  $9,7 \times 10^9$ /l.

Patienten lades in på intensivvårdsavdelningen med septisk chock och diabetisk ketoacidosis. Utöver sedvanlig behandling av diabetisk ketoacidosis med bl a insulin intravenöst i höga doser var patienten i behov av vasopressorstöd med noradrenalin.

Även denna patient hade ätit LCHF-kost i bantningssyfte samtidigt som han medicinerade med metformin. Efter det att ketoacidosen hävts vårdades patienten på akutvårdsavdelning och skrevs därefter ut med enbart höga doser insulin i basal bolusregim som antidiabetisk terapi.

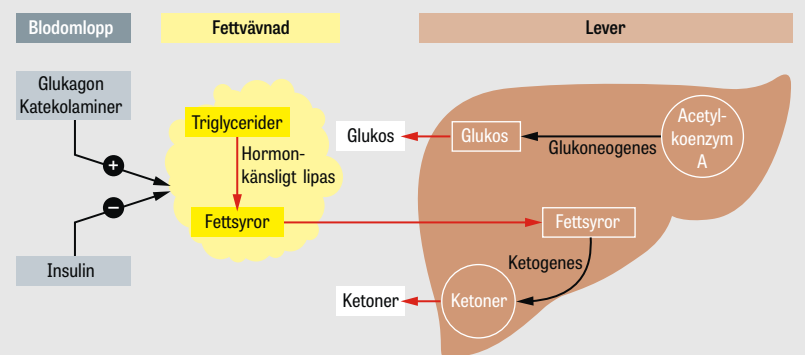
## DISKUSSION

Gemensamt för dessa båda patienter är typ 2-diabetes och ketogen LCHF-kost. Denna kostregim innebär ett oförändrat intag av proteiner och minskad mängd kolhydrater till förmån för ökat fettintag. Bantning med LCHF-kost förekommer hos patienter med typ 2-diabetes, eftersom dessa patienter vanligtvis fått sin diabetes just till följd av övervikt [1]. Vetenskapligt underlag för gynnsamma långtidseffekter av LCHF-kost saknas dock, liksom analyser av de risker som kan vara förknippade med ökat fettintag. Genom sitt höga fettinnehåll är denna kost ketogen, något som är välkänt i LCHF-kretsar. Nivåer av B-ketoner uppemot 5 mmol/l förekommer vid strikt LCHF-kost, medan samtidig acidosis (ketoacidosis) däremot är sällsynt om inte insulinbrist också föreligger [13-17].

Bägge våra patienter uppvisade uttalad ketosis, vilket brukar anses som mycket ovanligt bland patienter med typ 2-diabetes och kvarvarande egen insulinproduktion. Vi bedömer att LCHF-kosten varit drivande i dessa patienters ketosis.

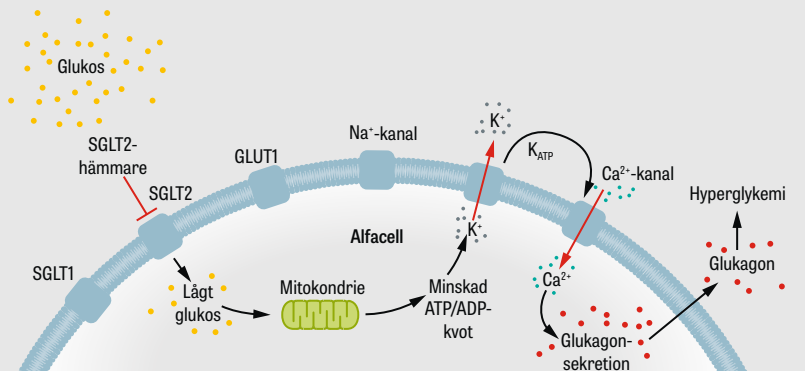
Det är emellertid viktigt att betänka att insulinbrist inte behöver vara absolut, utan kan vara relativ till för stunden rådande behov i en dynamisk process där bl a balansen mellan insulin och glukagon kan vara avgö-

**FIGUR 1. Reglering av lipolys och ketogenes av insulin och glukagon**



Under postprandiala förhållanden stimulerar insulin hos friska individer anabola processer som upplagring av glukos i form av glykogen och fettsyror i form av triglycerider. Vid svält eller fasta mobiliseras i stället dessa substrat från sina depåer av glukagon för energiproduktion. Enzymet hormonkänsligt lipas är hastighetsreglerande i lipolysen och hämmas av insulin och aktiveras av glukagon och katekolaminer. Vid typ 2-diabetes är balansen mellan insulin och glukagon störd såtillvida att det föreligger en relativ insulinbrist och samtidigt ett oproportionerligt överskott på glukagon, vilket sammantaget favoriserar katabolism med bl a lipolys, ketogenes och glukoneogenes. Ökad lipolys resulterar i ökade nivåer av fria fettsyror i blodet, och dessa kan i levern metaboliseras till ketoner.

**FIGUR 2. Hämmning av natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2)**



Hos friska hämmas sekretionen av glukagon från alfacellerna i pankreas av hyperglykemi och stimuleras av hypoglykemi. Natriumglukosamtransportör 2 (SGLT2) uttrycks (förutom i njuren) i alfacellerna och deltar i upptaget av glukos i dessa celler. Vid blockad av SGLT2 med t ex farmakologiska SGLT2-hämmare minskar alfacellernas intracellulära glukoskoncentration. Detta medför att den mitokondriella metabolismen producerar en sänkt ATP/ADP-kvot. Alfacellerna uppfattar detta som rådande hypoglykemi och frisätter därför mer glukagon genom effekter på ATP-beroende  $K^+$ -kanaler och  $Ca^{2+}$ -kanaler i plasmamembranet. (ADP = adenosindifosfat; ATP = adenosintrifosfat; GLUT1 = glukostransportör 1;  $K_{ATP}$  = ATP-beroende  $K^+$ -kanal).

rande [7, 8]. Utöver LCHF-kost är noradrenalinbehandling och pågående kraftig infektion katabola processer och får, tillsammans med metformin, anses ytterligare ha bidragit till den ketogena situationen som utlöste diabetisk ketoacidosis hos patient 2.

**Den senaste klassen antidiabetiska** läkemedel mot typ 2-diabetes, SGLT2-hämmare [18, 19], har genom övertygande positiva effekter på hårda utfallsvariabler [20] mycket rättmätigt fått starka rekommendationer av olika läkemedelsmyndigheter globalt.

SGLT2-hämmare minskar reabsorptionen av glukos i njurarna, vilket medför ökad glukosuri, och glykemin reduceras därigenom oberoende av insulin [18, 19]. Denna läkemedelsklass har i vissa fall visats vara för-

knippad med normoglykemisk diabetisk ketoacidosis hos patienter med såväl typ 1-diabetes som typ 2-diabetes vid olika stressituationer [20-22]. Mekanismerna för denna oväntade effekt började nystas upp efter att man funnit ökad endogen glukosproduktion hos patienter med typ 2-diabetes som behandlades med SGLT2-hämmaren dapagliflozin [23]. Man fann bl a att SGLT2 uttrycks i de glukagonproducerande alfacellerna och att hämning av SGLT2 kan resultera i ökad glukagonsekretion [24, 25] (Figur 2). Detta glukagonöverskott i förhållande till låga koncentrationer av insulin anses kunna inducera och driva ketosen hos patienter som behandlas med SGLT2-hämmare.

Då SGLT2-hämning samtidigt leder till sänkning av P-glukos på grund av ökad glukosuri, utvecklas en atypisk - normoglykemisk - ketoacidosis som av just denna anledning kan vara svår att misstänka kliniskt. De vanliga symtomen på ketoacidosis - illamående, kräkningar, uttalad trötthet och dyspné på grund av Kussmauls andning - förekommer men kan i frånvaro av förväntad hyperglykemi lätt negligeras.

**Eftersom patient 1** mellan första och andra vårdtillfället påbörjat behandling med SGLT2-hämmare och hade mer uttalad ketonemi vid andra vårdtillfället (7,0 mmol/l jämfört med 5,1 mmol/l), trots avsevärt mycket lägre P-glukos (11,5 mmol/l jämfört med 22,1 mmol/l), får det anses sannolikt att SGLT2-hämning bidragit till att aggraverat patientens ketoacidosis, som var nära normoglykemisk. Även metformin kan naturligtvis ha bidragit. Det är också intressant att notera att denna patients ketoacidosis utvecklades trots synnerligen kraftfull insulinproduktion.

Trots mångårig förskrivning och erfarenhet av metformin ska man inte glömma dess baksidor och kontraindikationer, många relaterade till läkemedlets favorisering av anaerob metabolism. Det är välkänt att metformin bör utsättas vid svåra infektioner, intorkning och undersökningar med kontrast, eftersom det tenderar att öka redan stegrade kreatininvärden. Laktacidosis är sällsynt men kan uppträda då metformin ackumuleras till följd av akut försämrad njurfunktion.

**Ovanstående fall ska inte** tas till intäkt för minskad användning av SGLT2-hämmare vid typ 2-diabetes. Tvärtom bör dessa, i ljuset av mycket positiva resultat på hårda effektmått [20], definitivt förskrivas i enlighet med nationella riktlinjer [26, 27]. Dock tillråds försiktighet hos patienter med långvarig (potentiellt insulinopen) typ 2-diabetes och/eller samtidig LCHF-kost samt vid kraftigt katabola situationer. SGLT2-hämmare, liksom metformin, bör undvikas vid alla tillstånd med ökad ketosbenägenhet, även vid fasta (t ex vid ramadan), allvarliga infektioner samt intorkning.

Det är naturligtvis viktigt att veta hur man bäst mäter ketos och vad det, mer precist, är man egentligen mäter. De tre ketonkroppar som har humanpatologisk relevans är betahydroxibutyrat, acetoacetat och aceton. Betahydroxibutyrat är den keton som förekommer i cirkulationen och som mäts som B-ketoner. Koncentrationen hos friska vuxna efter en natts fasta underskrider normalt 0,2 mmol/l. Acetoacetat utsköndras i urinen och är den keton som detekteras med U-sticka. Aceton metaboliseras och elimineras huvudsakligen via lungorna. Om en frisk person fastar mer

än 4 dagar genom att sänka sitt kolhydratintag till <20 g per dag används kroppens glukosdepå. I fasta bildas acetylkoenzym A, som via ketogenes bildar ketonerna acetoacetat, betahydroxibutyrat och aceton [14].

Man mäter således olika ketoner i blod respektive urin, vilket inte är allom känt, och detta har relevans även ur ett tidsperspektiv. Analys av B-ketoner ger en ögonblicksbild, medan däremot U-ketoner ackumuleras över längre tid. Situationen är analog med mätning av P-glukos jämfört med U-glukos. Varje akutmottagning, akutuvsavdelning, intensivvårdsavdelning, ambulans och primärvårdsenhet ska ha tillgång till B-ketonmätare (inklusive stickor). Dessa är numera enkla och billiga, och åtskilliga diabetespatienter med labil glykemi har själva sådana mätare i hemmet. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Peter Magnusson och Åke Sjöholm har uppburit föreläsnings- och konsultarvoden från Boehringer-Ingelheim, som tillverkar SGLT2-hämmaren empagliflozin.

*Citera som: Läkartidningen. 2018;115:E4AD*

## REFERENSER

- Zimmet P, Alberti KG, Magliano DJ, et al. Diabetes mellitus statistics on prevalence and mortality: facts and fallacies. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(10):616-22.
- Ahrén B, Pratley RE, Soubt M, et al. Clinical measures of islet function: usefulness to characterize defects in diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2008;4(2):129-45.
- Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic  $\beta$ -cell electrical activity and insulin secretion: of mice and men. *Physiol Rev.* 2018;98(1):117-214.
- Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest.* 2012;122(1):4-12.
- Gromada J, Franklin I, Wollheim CB. Alpha-cells of the endocrine pancreas: 35 years of research but the enigma remains. *Endocr Rev.* 2007;28(1):84-116.
- Pfeifer MA, Halter JB, Porte D Jr. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med.* 1981;70(3):579-88.
- Holst JJ, Holland W, Gromada J, et al. Insulin and glucagon: partners for life. *Endocrinology.* 2017;158(4):696-701.
- Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest.* 2017;127(12):4217-27.
- Tran TTT, Pease A, Wood AJ, et al. Review of evidence for adult diabetic ketoacidosis management protocols. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:106.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44(1):1249-58.
- Sjöholm Å, Petterson M, Botold C, et al. Ketosbenägen typ 2-diabetes kan förväntas öka i Sverige. *Läkartidningen.* 2017;114:EA79.
- Höjer J. Alkoholketoacidosis är en väl dokumenterad men tämligen okänd diagnos. *Läkartidningen.* 2017;114:EP6D.
- Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: a prospective, randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia.* 2005;46(11):1810-9.
- Paoli A. Ketogenic diet for obesity: friend or foe? *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(2):2092-107.
- Courchesne-Loyer A, Croteau E, Castellano CA, et al. Inverse relationship between brain glucose and ketone metabolism in adults during short-term moderate dietary ketosis: A dual tracer quantitative positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(7):2485-93.
- Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. A randomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(5):1109-17.
- Payne NE, Cross JH, Sander JW, et al. The ketogenic and related diets in adolescents and adults - a review. *Epilepsia.* 2011;52(11):1941-8.
- Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(8):495-502.
- Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology. *Cell Metab.* 2017;26(1):27-38.
- 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;373(22):2117-28.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1687-93.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):2849-52.
- Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest.* 2014;124(2):509-14.
- Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med.* 2015;21(5):512-7.
- Hattersley AT, Thorens B. Type 2 diabetes, SGLT2 inhibitors, and glucose secretion. *N Engl J Med.* 2015;373(10):974-6.
- Läkemedelsbehandling för glukoskontroll vid typ 2-diabetes - behandlingsrekommendation. Information från Läkemedelsverket. 2017;28(4):29-48.
- Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för diabetesvård [citerat 5 feb 2018]. <http://www.socialstyrelsen.se/nationellariklinjerfor-diabetesvard/sokiriktlinjerna>

## SUMMARY

### Life-threatening ketoacidosis in patients with type 2 diabetes on LCHF diet

Patients with type 2 diabetes may develop severe ketoacidosis. A low carb high fat (LCHF) diet is oftentimes used by these patients for weight loss purposes but is also ketogenic. Antidiabetic SGLT2 inhibitors may increase glucagon secretion and may predispose to ketoacidosis, which is normoglycemic and thus makes it more difficult to suspect. We present two cases of severe ketoacidosis in type 2 diabetes patients on LCHF diet, one of which was also on SGLT2 inhibitor therapy.