

# Sodium-Glucose Cotransporter 2 억제제 사용 후 발생한 케톤산증 1예

전제혁, 최경진, 우영민, 박예림, 박윤규, 김원준, 심명숙, 김진엽  
울산대학교 의과대학 강릉아산병원 내과학교실

## A Case of Diabetic Ketoacidosis Induced by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor

Jae Hyuck Jun, Kyung Jin Choe, Yeong Min Woo, Ye Rim Park, Yoon Kyoo Park, Won Jun Kim, Myoung Sook Shim, Jin Yeob Kim

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung, Korea

### Abstract

Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors are a new class of oral antihyperglycemic drugs; inhibition of the cotransporter allows for increased renal glucose excretion that consequently leads to reduced plasma glucose level. We report a rare case of a 73-year-old woman with type 2 diabetes mellitus who developed severe ketoacidosis caused by an SGLT2 inhibitor. At admission, severe ketoacidosis with arterial PH 6.99 was observed, though her serum glucose level of 232 mg/dL was not excessively high. It is necessary to pay attention to patients with type 2 diabetes being treated with an SGLT2 inhibitor, as anorexia, diarrhea, dehydration, and weight loss can develop in conjunction with a high fat/protein diet.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Ketosis, Sodium-glucose cotransporter 2

### 서론

전 세계적으로 당뇨병 환자 수는 급증하여 1997년에 1억 2천 4백만이었으나, 2025년에는 3억 2천 4백만 명이 될 것

으로 추정되고 있다[1]. 하지만 실제로 2형 당뇨병 환자 중 당화 혈색소 7% 이하로 조절되는 환자는 절반 이하에 불과하다[2]. 혈당이 교정되지 않는 경우 약제나 인슐린을 추가 또는 증량을 하지만, 약제 또는 인슐린 사용에 따른 다

Corresponding author: Won Jun Kim

Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 38 Bangdong-gil, Sacheon-myeon, Gangneung 25440, Korea, E-mail: kozmozman@gnah.co.kr

Received: May 4, 2015; Revised: May 26, 2015; Accepted: Jun. 10, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

양한 당뇨병 약제에 의한 부작용으로 약제 선택에 신중을 기하게 된다. 최근 개발된 당뇨병약제인 sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 억제제는 신장의 포도당 재흡수를 억제하여 소변으로 포도당 배출을 증가시켜 혈당을 조절하는 새로운 작용기전으로 임상에서 사용되기 시작하고 있다[3]. 하지만 최근 일본에서 SGLT2 억제제 복용 후 케톤산혈증 발생 사례가 보고되고 있어[4], 약제에 대한 부작용과 적합한 치료 방법에 대해서는 주의가 필요한 상황이다.

저자들은 metformin 제제와 dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) 억제제를 복용 중이고 음주력이 없던 제2형 당뇨병 환자가, DPP-IV 억제제를 SGLT2 억제제(dapagliflozin)로 변경한 후 식사량 감소를 호소하였고, 이후 호흡곤란을 주소로 발생한 케톤산혈증 1예를 경험하기에, 문헌고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 여자, 73세

주소: 호흡곤란

현병력: 내원 당일 새벽부터 발생한 호흡곤란을 주소로 응급실에 도착하였다. 내원 2주 전 타 병원 외래에서 환자의 주간 혈당이 250~350 mg/dL 사이 측정되어 metformin과 DPP-IV 억제제를 metformin과 SGLT2 억제제로 변경하였고, 내원 1주 전 다량의 고기를 섭취한 후 뭍은 변 양상으로 배변 횟수가 하루에 6회 이상으로 증가하였고 이후 식사량이 평상시 먹던 양의 절반 정도로 감소하면서 체중은 5 kg 정도 감소하여 중증의 탈수가 의심되는 상황이었다. 내원 2일 전, 타 병원에 입원 후, metformin은 투여하지 않고 SGLT-2 억제제만 투여하면서 혈당은 150~250 mg/dL 범위에서 측정되어 인슐린 투약 없이 수액치료하였다. 내원 당일 과호흡 및 호흡곤란 발생하여 추가적인 진단 및 치료 위해 강릉아산병원으로 전원되었다.

과거력: 20년 전 당뇨병, 10년 전 고혈압 진단을 받았고, 3년 전 뇌교경색을 진단받아서 항혈소판제제 복용 중이었다.

개인력과 가족력: 음주와 흡연은 하지 않았고, 가족력에 특이사항은 없었다.

신체검사 소견: 키는 150 cm, 체중은 70 kg, 체질량 지수는 31.1 kg/m<sup>2</sup>였고 혈압은 117/66 mm Hg, 맥박은 110회/분, 호흡은 28회/분 체온은 37.2℃였다. 의식은 명료하였고, 과호흡을 하고 있었고, 혀는 건조하였으며 케톤 냄새가 났다. 폐음과 심음, 장음은 정상이었으며, 함요 부종은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 혈액검사에서 백혈구 18,700/mm<sup>3</sup>, 혈색소 14.2 g/dL, 혈소판 506,000/mm<sup>3</sup>였다. 혈액요소질소 29.3 mg/dL, 혈청 크레아티닌 1.3 mg/dL, 포도당 232 mg/dL, 나트륨 145 mEq/L, 칼륨 4.3 mEq/L, 염소 109 mEq/L, 칼슘 8.6 mg/dL, 인 4.7 mg/dL였다. 동맥혈 가스검사서 pH 7.0, pCO<sub>2</sub> 10 mm Hg, pO<sub>2</sub> 192 mm Hg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 3.0 mEq/L, SaO<sub>2</sub> 99.0%였고, 음이온차 33 mEq/L로 증가되어 있었다. 혈청 케톤체 양성(3+), 젖산은 20 mg/dL였으며, 뇨 검사에서도 케톤 양성(3+)으로 관찰되었다. 당화 혈색소는 9.0%였고 C-reactive protein은 0.59 mg/dL였다. 공복 C-peptide 검사 결과는 1.6 ng/mL였고, anti-glutamic acid decarboxylase 자가항체는 음성이었다(Table 1).

방사선학적 소견 및 기타 검사: 심전도는 동성 빈맥이 관찰되었고, 흉부 단순촬영상 특이소견은 관찰되지 않았다.

치료 및 경과: 고음이온차 대사성 산증(high anion gap metabolic acidosis)이었고, 음이온차의 변화량과 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>의 변화량이 유사하였기에 대사성 산증에 준해 정맥주사로 중탄산염을 투여하고, 수액치료와 인슐린 치료를 시작하였다. 입원 2일째, 전신 쇠약감 호전되었고 식사량이 늘면서 체중은 2 kg 증가하였다. pH가 교정되면서 환자의 과호흡과 호흡부전은 호전되었다. 백혈구 수치가 11,700/mm<sup>3</sup>로 떨어졌고, 열이 있거나 감염의 증거는 없어서 항생제는 사용하지 않았다. 경구혈당강하제 중 당뇨병 약제 변경 전부터 복용해오던 metformin은 유지하고 인슐린을 병합하여 투여하였으며, 환자의 증상과 케톤산혈증은 호전되어 외래에서 추적 관찰 중이다.

Table 1. Laboratory data at admission

Variable	Value
Physical examination	
Age (y)	73.0
Height (cm)	150.0
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	31.1
Arterial blood gas analysis	
pH	7.0
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	10.0
pO <sub>2</sub> (mm Hg)	192.0
HCO <sub>3</sub> (mEq/L)	3.0
Base excess (mEq/L)	0.0
Routine complete blood cell	
White blood cell (/mm <sup>3</sup> )	187,00
Hemoglobin (g/dL)	14.2
Platelet (/mm <sup>3</sup> )	506,000
Blood chemistry	
Sodium (mEq/L)	145
Potassium (mEq/L)	4.3
Chloride (mEq/L)	109
Blood urea nitrogen (mg/dL)	29.3
Creatinine (mg/dL)	1.3
Glucose (mg/dL)	232
glycosylated hemoglobin (%)	9
C-peptide (ng/mL)	1.4
Total cholesterol (mg/dL)	149
Triglyceride (mg/dL)	106
High density lipoprotein (mg/dL)	45
Low density lipoprotein (mg/dL)	56
Lactic acid (mg/dL)	20
Ketone	3+
Urinalysis	
pH	5
Glucose	2+
Ketone body	3+
Occult blood	-

## 고찰

SGLT1은 주로 소장 상부에 작용하는 고친화성, 저용량을 가진 수용체이고, SGLT2는 주로 신장에 작용하는 저친화성, 고용량을 가진 수용체이다[3]. SGLT2 억제제는 신장의 SGLT2 수용체에 작용하여 신장에서의 포도당 재흡수를 막

아서 혈당을 조절한다[5]. SGLT2 억제제는 체중감소 효과가 있으며, 저혈당을 거의 유발하지 않고, 간에 부작용이 거의 없는 약으로, 이전에 사용했던 약으로 치료가 어려운 환자에게 도움을 줄 수 있다[3]. 그러나 최근 SGLT2 억제제 사용 후 발생한 심한 케톤산혈증이 일본에서 보고된 바 있다[4].

당뇨병성 케톤산증은 모든 당뇨병에서 외상, 수술이나 감염 등의 급성 질환에 의해 이화작용(catabolic stress)이 증가하는 경우 발생할 수 있다[6,7]. 이러한 상황에서 인슐린 농도가 감소하며, 카테콜라민, 코티솔, 글루카곤, 그리고 성장 호르몬과 같은 길항호르몬(counterregulatory hormone)의 농도는 증가하여 고혈당과 케톤산증을 초래한다[8]. 고혈당과 함께 소변이나 혈액에서 케톤체가 검출되며, 동맥혈검사에서 대사성 산증 소견을 보인다. 따라서 혈당 > 250 mg/dL, 동맥혈 pH < 7.3, 혈청 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> < 15 mEq/L와 중등도의 케톤산혈증 또는/그리고 케톤뇨증이 보일 때, 당뇨병성 케톤산혈증이라 진단한다[9]. 본 증례의 경우, 본원 입원 당시의 혈당은 높지 않지만 그 외 검사 결과들은 당뇨병성 케톤산혈증 진단을 만족하였다. 수주 내의 혈당 변화를 알 수 있는 당화알부민은 측정하지 못한 가운데, SGLT2 억제제 투여 전 주간혈당은 250 mg/dL 이상이 었지만, SGLT2 억제제 복용한 본 환자의 혈당은 232 mg/dL로 높지 않았다. 이것은 SGLT2 억제제 복용 후 혈당 191 mg/dL면서 심한 케톤산혈증을 동반한 보고된 다른 증례와 비슷하다[4]. 혈중 젖산 수치는 정상이었고 음주력은 없었으므로 젖산증이나 알코올성 케톤산혈증은 배제할 수 있었다.

많은 임상연구에서 아직까지 알려진 dapagliflozin의 부작용은, 두통, 설사, 요통, 기관지염, 인후두염 및 상기도 감염 등이 있으나, 이는 다른 치료군에 비교해 의미 있는 발생 빈도의 차이를 보이지 않았다. 대부분의 SGLT2 억제제 사용 중에 우려되는 안전성 문제는 요로 생식기 감염, 골절 및 체액량 감소이다. 소변으로 포도당이 과다 배설되어 삼투성 이뇨로 인한 수분 소실로 인해 탈수의 문제가 발생할 수 있다[10]. 소변 삼투압 및 24시간 소변의 포도당 배설량을 확

인할 수 없었으나 설사 및 체중감소를 동반한 본 증례의 경우도 탈수가 케톤산혈증의 유발 원인으로 의심할 수 있다.

SGLT2 억제제 사용 시에는 혈중 케톤이 증가할 수 있다. Kaku 등[11]의 논문에서는 topogliflozin과 위약군의 이중 맹검 임상시험을 통해 SGLT2 억제제 사용군에서 특별한 치료는 필요하지 않았지만 고케톤산혈증이 용량 의존적으로 더 발생하는 경향이 있다고 보고되었다. Mudaliar 등[12]은 dapagliflozin 사용군과 위약군의 12주간 이중 맹검 임상시험을 통해 dapagliflozin군에서 인슐린 민감도, 당화혈색소 및 체중에 개선이 있었다고 보고하였다. 그런데 흥미롭게도 케톤체 중 일부인  $\beta$ -hydroxybutyrate가 위약군은 관찰 기간 동안 평균  $3.8 \mu\text{g/mL}$  감소한 반면, dapagliflozin 사용군에서  $0.8 \mu\text{g/mL}$ 가 증가하였다. 위약군에 비교해서 dapagliflozin 투약군은 탄수화물 산화율은 감소하였고, 지방, 단백질 산화율은 증가하였다. 지방의 산화물 및 탈아민화된 아미노산(예, leucine)은 tricarboxylic acid cycle을 통해 acetone, acetoacetate 및  $\beta$ -hydroxybutyrate와 같은 케톤체를 생성한다. 간이나 근육에서 글리코젠으로 저장할 수 없을 만큼 혈당이 높은 경우 지방산으로 변화하여 케톤산혈증이 발생할 수 있지만, 본 증례 경우는 혈당이 그다지 높지 않았고 탄수화물이 적고 아미노산/지방이 풍부한 육류 섭취 후 증상이 발생하기 시작한 점으로 미루어, SGLT2 억제제의 영양소 산화율 차이도 케톤산혈증 발생에 한 원인이었을 것으로 추정된다.

그런데 주로 소화기관에 위치한 SGLT1 수용체의 유전자에 돌연변이가 있을 경우 포도당과 갈락토스의 흡수 장애를 유발하여 심각한 설사를 일으킬 수 있다[13]. 따라서, SGLT1이 억제되면 위장관질환이 발생하기 때문에 신장에 분포하는 SGLT2에 매우 선택적으로 작용하는 약제가 당뇨병 치료에 이상적이다. SGLT2 억제에 의한 혈당 저하작용 효과는 1970년경부터 발견됐지만, 당시는 SGLT1도 동시에 억제했기 때문에 심각한 설사 등의 부작용이 발생하여 현재의 약제가 나오기까지는 오랜 시간이 소요되었다. 최근의 SGLT2 억제제들은 소화기관의 SGLT1 수용체보다 SGLT2 수용체에 대해 수백~수천배의 강력한 선택성이 보

고된다[11]. 여러 임상 연구들에서 SGLT2 억제제 사용에 따른 심각한 설사는 보고된 바 없으므로, 본 증례에서의 케톤산혈증 발생은 SGLT2 억제제의 SGLT1 수용체 비선택성에 기인한 것은 아니었을 것으로 판단된다.

요약하면, 본 증례는 metformin과 DPP-IV 억제제를 복용하던 중 DPP-IV 억제제를 SGLT2 억제제로 변경한 후 지방과 단백질이 과다한 식사를 하였고, 이후 설사 및 체중이 감소하였으나 약제변경 없이 지속적으로 SGLT2 억제제를 투여하면서 탈수로 인해 케톤체가 축적되면서 심한 케톤산혈증으로 입원 치료하였다. 설사에 의한 탈수가 회복되지 않은 상태에서 SGLT2 억제제에 의한 소변량 증가와 식사량 감소가 복합적으로 작용하여 탈수에 의한 케톤산혈증을 악화시킨 것으로 판단된다. 심한 고혈당 상태가 아니더라도 제2형 당뇨병 환자에서 SGLT2 억제제 복용 후 탄수화물이 적은 또는 지방/단백질이 많은 식사 후에 탈수의 징후가 관찰된다면 케톤산혈증의 발생 가능성이 있어 주의 깊은 관찰이 필요하겠다.

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflicts of interest relevant to this article were reported.

## REFERENCES

1. Sicree R, Shaw J, Zimmet P. Diabetes atlas. 2nd ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2003. p15-71.
2. Task Force Team For Basic Statistical Study of Korean Diabetes Mellitus. Report of task force team for basic statistical study of Korean diabetes mellitus: diabetes in Korea 2007. 1st ed. Seoul: Goldfishery; 2007.
3. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:34-42.

4. Hayami T, Kato Y, Kamiya H, Kondo M, Naito E, Sugiura Y, Kojima C, Sato S, Yamada Y, Kasagi R, Ando T, Noda S, Nakai H, Takada E, Asano E, Motegi M, Watarai A, Kato K, Nakamura J. Case of ketoacidosis by a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in a diabetic patient with a low-carbohydrate diet. *J Diabetes Investig* 2015;6:587-90.
5. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-33.
6. Tridgell DM, Tridgell AH, Hirsch IB. Inpatient management of adults and children with type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:595-608.
7. Ennis ED, Stahl EJVB, Kreisberg RA. The hyperosmolar hyperglycaemic syndrome. *Diabetes Rev* 1994;2:115-26.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM; American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 Suppl 1:S94-102.
9. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:131-53.
10. Kim WJ, Kim SS. The side effects of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor. *J Korean Diabetes* 2014;15:158-62.
11. Kaku K, Watada H, Iwamoto Y, Utsunomiya K, Terauchi Y, Tobe K, Tanizawa Y, Araki E, Ueda M, Suganami H, Watanabe D; Tofogliflozin 003 Study Group. Efficacy and safety of monotherapy with the novel sodium/glucose cotransporter-2 inhibitor tofogliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a combined Phase 2 and 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:65.
12. Mudaliar S, Henry RR, Boden G, Smith S, Chalamandaris AG, Duchesne D, Iqbal N, List J. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:137-44.
13. Wright EM, Turk E, Martin MG. Molecular basis for glucose-galactose malabsorption. *Cell Biochem Biophys* 2002;36:115-21.