25° CONGRESSO NAZIONALE
AME
Update in Endocrinologia Clinica
ROMA
12 - 15 novembre
2026
Associazione Medici Endocrinologi

UN CASO DI GRAVE CHETOACIDOSI DIABETICA INDOTTA DA USO CONCOMITANTE DI INIBITORE DI SGLT2 E NIVOLUMAB

Maria Laura Leo[1], Enrico Pigni[1], Raffaella Radin[1], Silvia Rebuzzini[1], Paolo Erpoli[1]

Affiliazioni:
1. SSD Malattie Endocrine e Diabetologia, ASST Valle Olona - Ospedale Sant'Antonio Abate, Gallarate.

Corresponding author: laura.leo11@gmail.com

Background

La chetoacidosi diabetica (DKA) rappresenta una grave emergenza metabolica dovuta a una severa carenza insulinica ed è caratterizzata dalla concomitante presenza di iperglicemia, chetonemia e acidosi metabolica. Può costituire la manifestazione d'esordio del diabete mellito di tipo 1. Il nivolumab, inibitore del checkpoint immunitario PD-1, può raramente indurre una rapida distruzione autoimmune delle cellule β pancreatiche, determinando un diabete mellito di tipo 1 a esordio fulminante, spesso complicato da DKA.

Presentazione del caso

Paziente di 55 anni trasportata in Pronto Soccorso dal Servizio di Emergenza-Urgenza 118 per astenia, malessere generale e plurimi episodi di emesi insorti dal giorno precedente. All'ingresso si presentava in condizioni generali gravemente compromesse, con stato confusionale, marcata disidratazione e respiro di Kussmaul, quadro clinico suggestivo di severa chetoacidosi diabetica. All'EGA arterioso riscontro di importante acidosi metabolica con: pH 6,86, pCO2 15 mmHg, pO2 53 mmHg, SO2 84%, BE 29 mmol/, HCO3 2,7 mmol/L, Lac 4,13 mmol/L, Glu 443 mg/dL, K 5,13 meq/L, Anion Gap 43,8 mEq/L. In pronto soccorso veniva avviata subito infusione endovenosa di soluzione fisiologica, bicarbonati e insulina (per quest'ultima venivano utilizzati inizialmente solo boli di correzione in base alla glicemia capillare). Veniva predisposto ricovero nel reparto di rianimazione. La paziente presentava in anamnesi:
- diabete catalogato come "tipo 2" per il quale eseguiva controlli ambulatoriali in altro ospedale, in terapia domiciliare con metformina 1500 mg die e empagliflozin 10 mg die;
- melanoma recidivante del volto per il quale era stata posta in terapia da circa 3 anni con

l’immunoterapico Nivolumab;
- tiroidite cronica autoimmune;
- ipercolesterolemia.

Nelle prime ore in rianimazione la paziente proseguiva la terapia infusionale a base di soluzione fisiologica, bicarbonati ed insulina in boli di correzione a seconda della glicemia capillare, con progressivo miglioramento dell’equilibrio acido base, e lieve miglioramento del profilo glucidico ma scarso beneficio sulla chetonuria e sullo stato clinico generale. L’EGA arterioso eseguito in reparto documentava infatti pH 7,37, HCO3 13,5 mmol/L, Lac 1,43 mmol/L, Glu 255 mg/dL, K 3,4 meq/L, Anion Gap 24,5 mEq/L, mentre lo stick urinario evidenziava marcata chetonuria (16 mmol/L, ++++). Veniva pertanto richiesta consulenza diabetologica.

Trattamento

Alla luce della persistenza della chetosi, veniva avviata infusione endovenosa continua di insulina regolare, con velocità di infusione modulata secondo protocollo e monitoraggio glicemico orario. L'obiettivo terapeutico non era esclusivamente il controllo della glicemia (target 140–180 mg/dL), ma il raggiungimento di un'insulinemia sufficiente a sopprimere la lipolisi e la chetogenesi, processo che richiede concentrazioni insuliniche superiori a quelle necessarie per inibire la gluconeogenesi e la glicogenolisi. Per tale motivo, al raggiungimento di valori glicemici <250 mg/dL veniva associata infusione di soluzione glucosata, consentendo la prosecuzione dell'insulinoterapia fino alla completa risoluzione della chetoacidosi, con contestuale reintegro endovenoso del potassio.
L'infusione insulinica endovenosa veniva protratta per 72 ore, fino alla completa e stabile risoluzione della chetosi, verosimilmente ritardata dalla concomitante terapia con empagliflozin. Successivamente veniva impostato uno schema insulinico basal-bolus con contestuale applicazione di un sistema di monitoraggio continuo del glucosio (CGM).
Gli approfondimenti diagnostici documentavano una pressoché completa perdita della funzione β-cellulare (peptide C 0,1 ng/mL), con anticorpi anti decarbossilasi dell'acido glutammico, anti insula pancreatica, anti tirosina fosfatasi e anti trasportatore 8 dello zinco NEGATIVI. L'emoglobina glicata risultava pari al 7,9%.

Follow-up

La paziente veniva dimessa con terapia insulinica multi-iniettiva secondo schema basal-bolus; contestualmente veniva definitivamente sospesa la terapia con empagliflozin. La terapia insulinica veniva progressivamente titolata sulla base dell'automonitoraggio glicemico secondo le indicazioni diabetologiche e veniva applicato un sistema di monitoraggio continuo della glicemia (CGM). Al follow-up ambulatoriale il compenso metabolico risultava soddisfacente, con Time in Range (70–180 mg/dL) del 78%, Time Above Range del 19% e Time Below Range del 3%, senza ulteriori episodi di chetoacidosi, in un quadro di diabete insulinopenico permanente secondario a verosimile tossicità immuno-mediata da nivolumab.

Discussione

Il nivolumab, inibitore del checkpoint immunitario PD-1, può determinare un diabete mellito di tipo 1 immuno-mediato, complicanza endocrina rara ma potenzialmente fatale,

conseguente alla rapida distruzione delle cellule β pancreatiche. La positività degli autoanticorpi associati al diabete autoimmune è riportata in circa il 40–50% dei casi; pertanto la loro negatività non esclude la diagnosi, soprattutto in presenza di una pressoché completa deplezione della riserva insulinica.
Nel caso descritto, l'esordio del diabete all'età di 52 anni, la concomitante tiroidite autoimmune e l'assenza di familiarità per diabete fanno ipotizzare che il quadro iniziale, classificato come diabete di tipo 2, potesse rappresentare un diabete autoimmune dell'adulto (LADA) misconosciuto, successivamente rapidamente evoluto verso una completa insulinopenia in seguito al trattamento con nivolumab.
Un ulteriore elemento di interesse è rappresentato dalla concomitante terapia con empagliflozin, che verosimilmente ha contribuito alla severità e alla persistenza della chetoacidosi. La normalizzazione della glicemia non coincide infatti con la risoluzione della chetoacidosi: nelle DKA associate agli SGLT2-inibitori l'infusione insulinica deve essere mantenuta, associando precocemente glucosio per via endovenosa, fino alla completa soppressione della chetogenesi. La concentrazione di insulina necessaria a inibire la lipolisi e la produzione di corpi chetonici è infatti superiore a quella richiesta per sopprimere la gluconeogenesi e la glicogenolisi epatica. Questo spiega la necessità, nel nostro caso, di proseguire l'insulinoterapia infusionale per diversi giorni nonostante il rapido e precoce miglioramento della glicemia.
Il caso sottolinea l'importanza di un attento monitoraggio metabolico nei pazienti in trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari, soprattutto in presenza di altre patologie autoimmuni o di terapia con SGLT2-inibitori. In tale contesto, la classificazione del tipo di diabete e la scelta della terapia ipoglicemizzante devono essere rivalutate periodicamente, al fine di riconoscere precocemente l'insorgenza di un diabete autoimmune e prevenire complicanze metaboliche potenzialmente letali.