

达格列净致非高血糖性糖尿病酮症酸中毒 1 例报告及诊疗体会^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 邱惠琼¹ 何小玉 余学锋 邵诗颖^{*}, 武汉 430030

关键词 达格列净; 钠-葡萄糖转运蛋白 2; 非高血糖性糖尿病酮症酸中毒

中图分类号 R587.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210121

钠-葡萄糖转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂是一类不依赖于胰岛素的新型口服降糖药物, 包括达格列净、恩格列净及卡格列净^[1]。SGLT2 抑制剂通过减少肾近曲小管对葡萄糖的重吸收, 增加尿糖排泄, 从而降低血液中葡萄糖水平^[2]。国内外报道发现, 使用 SGLT2 抑制剂降血糖的患者有发生糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 的风险, 且以非高血糖性糖尿病酮症酸中毒 (euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA) 为其非典型性特征^[3]。2015 年美国食品药品监督管理局 (Food and Administration, FDA) 2 次针对 SGLT2 抑制剂诱发酮症酸中毒做出警告。《2019 国际共识: SGLT 抑制剂治疗的 1 型糖尿病患者 DKA 风险管理》提出使糖尿病酮症酸中毒最小化的建议^[4]。本文报道 1 例达格列净引起的 euDKA, 并对其临床特点进行分析。

病历资料

患者女, 61 岁。因“经皮冠状动脉介入术后 8 年, 间断胸痛 2 月”于 2019 年 4 月 22 日在华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科被收入院。患者 8 年前因心绞痛行经皮冠状动脉介入术, 植入支架 3 枚。2 个多月前开始活动时出现胸痛, 位于心前区, 持续时间约为 2~3 min, 休息可缓解。伴左上肢放射性疼痛及心悸。患者既往有 2 型糖尿病病史 6 年, 服用二甲双胍 500 mg 3 次/d, 血糖控制不佳。有慢性胃炎病史。否认高血压、支气管炎等慢性病史, 无食物及药物过敏史。

体格检查: T 36.5℃, P 82 次/min, R 20 次/min,

BP 100/60 mmHg, 体质指数 (body mass index, BMI) 25.3 kg/m²。神志清楚, 浅表淋巴结无肿大, 颈静脉无充盈。双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿啰音。心率 82 次/min, 心律齐, 未闻及明显杂音; P₂ < A₂; 心界无扩大。腹平软, 无压痛及反跳痛, 肝脾肋下未触及, 双下肢无水肿。

辅助检查 入院后患者高敏心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 2926.8 pg/mL (参考区间 ≤ 15.6 pg/mL), 氨基末端脑钠肽前体 (NT-proBNP) 972 pg/mL (参考区间 < 247 pg/mL); 糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 8.8%, 葡萄糖 17.10 mmol/L; 肝肾功能正常; 尿常规示尿葡萄糖++, 尿酮体 ±, 见表 1。心脏超声示节段性室壁运动异常。心电图示下壁、前侧壁 J 点抬高。

入院诊断 ①急性心肌梗死; ②2 型糖尿病。患者立即接受经皮冠状动脉介入 (percutaneous coronary intervention, PCI) 手术治疗。术后患者胸痛逐渐缓解, cTnI 及 NT-proBNP 水平逐渐恢复正常, 见表 1。

入院后将降糖方案中二甲双胍调整为达格列净 10 mg 1 次/d。空腹血糖逐渐下降, 由入院时 15.5 mmol/L 降至 4.5~5.9 mmol/L 之间, 餐后血糖波动于 4.9~12.9 mmol/L。口服达格列净 4 d 后 (入院第 7 天) 患者出现剑突下烧灼痛。随即出现恶心、呕吐症状, 呕吐物为水样物。血生化示胰淀粉酶、脂肪酶及电解质均在正常范围。血糖 13.77 mmol/L; 动脉血气示酸碱度 7.074 (参考区间 7.35~7.45), 实际碳酸氢根 4.4 mmol/L (参考区间 21~28 mmol/L), 标准碳酸氢根 9.0 mmol/L (参考区间 21~25 mmol/L); 尿常规示尿葡萄糖++, 尿酮体++。诊断为“2 型糖尿病, 非高血糖性糖尿病酮症酸中毒”, 转入内分泌科继续治疗。转科后立即停用达格列净, 改为胰岛素控制血糖, 同时补液及对症支持治疗, 血 pH 逐渐恢复正常, 见表 1。

^{*}基金项目: 白求恩-默克糖尿病研究基金[2018]; 心脏康复与代谢治疗研究基金[2018]

¹进修生, 现在罗田县人民医院

^{*}通信作者: 邵诗颖, E-mail: shaoshiyingtj@163.com

表 1 实验室检查

	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	肝功能(U/L)		肌酐 ($\mu\text{mol}/L$)	尿酸 ($\mu\text{mol}/L$)	eGFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]
				ALT	AST			
正常范围				<33	<32	59 ~ 104	142.8 ~ 339.2	>90
入院第 1 天	5.92	4.72	221	30	35	54	271.1	98.1
入院第 7 天	\	\	\		\	\	\	\
出院	\	\	\	31	32	\	\	\

	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	K (mmol/L)	Na (mmol/L)	Cl (mmol/L)	Ca (mmol/L)
正常范围	<5.18	<1.7	3.5 ~ 5.1	136 ~ 145	99 ~ 110	2.2 ~ 2.55
入院第 1 天	5.94	1.31	3.63	139.9	101.4	2.24
入院第 7 天	\	\	4.88	132.2	98.9	2.23
出院	\	\	4.20	140.1	99.0	2.36

	cTnI (pg/mL)	NT-proBNP (pg/mL)	实际碳酸氢根 (mmol/L)	血 pH	静脉葡萄糖 (mmol/L)	空腹手指血糖 (mmol/L)
正常范围	<15.6	<247	21 ~ 28	7.35 ~ 7.45	\	\
入院第 1 天	2926.8	972	\	\	17.1	15.5
入院第 7 天	217.6	404	4.4	7.07	13.77	11.8
出院	17.9	299	27	7.42	\	5.6

	HbA1c (%)	胰腺功能(U/L)		尿常规			24h 尿蛋白 (mg)
		淀粉酶	脂肪酶	pH 值	尿蛋白	尿葡萄糖	尿酮体
正常范围		13 ~ 53	13 ~ 60	4.5 ~ 8.0			<140
入院第 1 天	8.80	\	\	6.0	-	+++	±
入院第 7 天	\	29	39.5	5.5	++	++	+++
出院	\	\	\	6.5	-	-	-

注:ALT,谷丙转氨酶;AST,谷草转氨酶;eGFR,肾小球滤过率;cTnI,心肌肌钙蛋白 I;NT-proBNP,N 端前脑钠肽;HbA1c,糖化血红蛋白

根据患者病史、实验室检查结果及其疾病发展,考虑为达格列净引起的糖尿病酮症酸中毒。该患者为 2 型糖尿病合并冠心病,依据 SGLT2 抑制剂降糖同时具有心血管获益^[5],心血管内科医生换用达格列净控制血糖,血糖在逐渐下降过程中出现酮症酸中毒。停止使用达格列净、换用胰岛素后酮症酸中毒逐渐纠正。

讨 论

DKA 是由于胰岛素不足和升糖激素不适当升高引起的糖、脂肪、蛋白质和水盐与酸碱代谢严重紊乱综合征。通常 DKA 伴有血糖升高($>16.0\text{ mmol}/L$)。而 SGLT2 抑制剂属于肾脏靶向药物,降低肾糖阈,故而其引起的 DKA 血糖并不显著升高,即 euDKA。其血糖值定义为 $<14\text{ mmol}/L$ ^[3]。Scheen^[6]汇总并分析了 SGLT2 抑制剂所致 euDKA 的可能风险,见表 2,发现 SGLT2 抑制剂相较其他类型降糖药,euDKA 的风险确实有所增加(除外来自韩国健康保险的数据)。故而患者在使用 SGLT2 抑制剂期间,由于缺少常见的高血糖临床警报,很容易被误诊或延

迟诊断。患者若出现血糖轻度升高且低于预期值、尿酮阳性和/或低碳酸氢盐都应警惕 euDKA 的发生。

SGLT2 抑制剂引起 euDKA 的机制包括:①在饥饿、低糖高脂饮食或过量运动时,脂肪动员增加,脂肪酸氧化分解,大量酮体产生超过组织利用酮体的能力,血酮水平上升。研究表明在使用 SGLT2 抑制剂的患者中,均可发现胰高血糖素水平明显升高^[7],而胰岛素水平明显降低^[8],从而使得胰岛素与胰高血糖素比例下降。由于胰岛素降低血糖、抑制脂肪分解、促进组织利用酮体;而胰高血糖素促进脂类氧化分解,继而使得酮体水平相对上升。②达格列净可促进脂类转化为脂肪酸,同时促进脂肪酸氧化分解,增加酮体的生成^[9]。③SGLT2 抑制剂选择性的抑制肾脏近曲小管处 SGLT2,使得排钠增加、尿糖排出增多。尿中葡萄糖含量增加可引起渗透性利尿。钠离子的丢失与渗透性利尿二者均可导致循环血容量减少,增加 DKA 发生的风险。④SGLT2 抑制剂可降低糖尿病患者肾小球滤过率^[10],肾脏对酮体的排出减少,使患者体内酮体蓄积,增加 DKA 几率。

尽管使用 SGLT2 抑制剂发生 DKA 的病例相对少见,但发生风险性高,需要我们引起足够重视。应尽量减少高危人群的使用。《2019 国际共识:SGLT 抑制剂治疗的 1 型糖尿病患者 DKA 风险管理》提出了与 SGLT2 抑制剂治疗相关的 DKA 危险因素^[4],将 DKA 的风险级别分为中危/高危、低危/中危、极低危/低危,见表 3。若患者存在基础胰岛素剂量减少 10%~20% 以上、减少碳水化合物摄入、酗酒、脱水、合并任何类型的急性疾病等临床情况,使用 SGLT2 抑制剂有较高风险会出现 DKA。而低体重

指数或女性患者发生 euDKA 风险相对较低。该例患者为心肌梗死并近期行 PCI 术,属发生 euDKA 中/高危人群。另外,该患者既往有慢性胃炎病史,存在进食不规律情况,一定程度上也增加了酮症酸中毒的发生率。

为避免 SGLT2 抑制剂使用过程中出现 DKA,需做好必要的预防措施:①选择适合患者,尽量避免表 3 中的危险因素;②合理调整胰岛素剂量,谨慎减量;③从小剂量 SGLT 抑制剂开始使用;④监测血糖和血酮。

表 2 SGLT2 抑制剂引起非高血糖性糖尿病酮症酸中毒的可能风险

研究	对照	结果(HR 95% CI)	参考文献
Meta 分析			
8 例随机对照研究	安慰剂	OR = 1.217 (0.461 ~ 3.210) P = 0.692	Monami 2017 ^[11]
观察性研究			
US insurance database	其他类型降糖药	1.91 (0.94 ~ 4.11) P = 0.09	Wang et al 2017 ^[12]
Danish nationwide study	其他类型降糖药	1.6 (0.7 ~ 3.5)	Jensen et al 2017 ^[13]
US insurance database	DPP-4 抑制剂	2.2 (1.4 ~ 3.6)	Fralick et al 2017 ^[14]
Korean Health Insurance	DPP-4 抑制剂	0.956 (0.581 ~ 1.572) P = 0.996	Kim et al 2018 ^[15]
Nationwide registers (Sweden & Denmark)	GLP-1 受体激动剂	2.14 (1.01 ~ 4.52)	Ueda et al 2018 ^[16]
药物警戒报告			
US FDA (FAERS)	其他类型降糖药	7.9 (7.5, 8.4)	Fadini et al 2017 ^[17]
US FDA (FAERS)	DPP-4 抑制剂	≈ 14 (所有类型糖尿病) ≈ 7 (2 型糖尿病)	Blau et al 2017 ^[18]
WHO VigiBase	其他类型降糖药	OR = 15.5 (12.8 ~ 18.7)	Ado Moumouni et al 2018 ^[19]

表 3 SGLT2 抑制剂治疗诱发 DKA 的危险因素及分级

DKA 风险级别	影响因素
中危/高危	基础胰岛素剂量减少 10%~20% 以上;胰岛素泵或者胰岛素输注失败;减少/间断碳水化合物摄入;酗酒;使用违禁药品;容积减少/脱水;任何类型的急性疾病(病毒或细菌);呕吐
低危/中危	剧烈或延长运动;餐时胰岛素剂量减少 10%~20% 以上;旅行等原因打乱目前的常规胰岛素治疗方案;使用胰岛素泵
极低危/低危	低体重指数 (BMI < 25 kg/m ²);间断热量摄入;中度饮酒*;女性

注:* 若酮体高于基线值

参考文献

- Chinese medical association diabetes association. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017) [J]. Chin J Diabetes, 2018, 10(1): 4-67.
- Stinkens K, Mathieu C. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and ketoacidosis-clinical implications in the treatment of patients with type 2 diabetes [J]. Eur Endocrinol, 2016, 12(1): 33-34.
- Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis [J]. Clinical Therapeutics, 2016, 38(12): 2654-2664.
- Danne T, Garg, S, Peter AL, et al. International consensus on risk

- management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors [J]. Diabetes care, 2019, 42(6): 1147-1154.
- Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2016, 374(11): 1093-1094.
- Scheen A J. An update on the safety of SGLT2 inhibitors [J]. Expert opinion on drug safety, 2019, 18(4): 295-311.
- Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLY2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion [J]. Nat Med, 2015, 21(5): 512-517.

(下转第 85 页)

复发,疗效确切。后患者房颤复发,其原因除考虑肺静脉内病灶外,尚需考虑肺静脉外病灶。术中标测见右肺静脉隔离,左肺静脉电传导虽恢复,但其电活动慢,房颤原因考虑肺静脉外病灶,遂于左房进行 CFAE 消融,此后心房节律变得相对规整,在左房后壁标测时局部电位较提前,消融后心动过速终止。患者随访至今仍维持窦性心律。

该病例尚存在以下几点经验教训:首先,术中经股静脉途径放置 CS 电极难以成功,后改经左锁骨下静脉途径仍未成功,患者却出现呼吸困难。急性左心衰多存在风湿性心脏病、高血压心脏病、冠状动脉硬化性心脏病等基础心脏病,咳粉红色泡沫痰,两肺可闻及广泛的湿啰音,应用强心剂、利尿剂和血管扩张剂改善左心功能后呼吸困难可随之好转。该患者呼吸困难时血压突然升高至 200/110 mmHg,不排除高血压所致急性左心衰,立即予以乌拉地尔静脉滴注降压、静脉推注速尿减轻心脏前后负荷等措施,而患者呼吸困难仍无明显缓解,不支持急性左心衰诊断。急性大面积肺栓塞可出现呼吸困难,常以休克和低血压为主要表现。该患者呼吸困难发作时血压较基础血压明显增高,不支持此诊断,可行肺动脉 CTA 等检查排除。结合患者病史及体征,可排除支气管哮喘诊断。气胸大多数起病急骤,表现为胸闷和呼吸困难,积气量大或原有慢性肺疾病者呼吸困难较明显。患者既往有陈旧性肺结核病史,胸片显示胸膜粘连,且呼吸困难发生于穿刺左侧锁骨下静脉之后,听诊左肺呼吸音低,应高度怀疑患者出现气胸。

毁损肺是指肺结核患者肺叶或一侧全肺广泛干酪病变、空洞、纤维化和支气管狭窄或扩张^[6]。该患者存在陈旧性肺结核,术前胸片显示双肺可见纤

维索条状影,胸膜粘连,术前却未行肺部 CT 检查。如先行肺部 CT 明确毁损肺及左肺肺气肿,避免左锁骨下静脉穿刺即可避免气胸发生。对于存在慢性肺部疾病,包括肺气肿、肺大泡等及肺部手术后患者如肺叶或一侧肺切除术后患者,锁骨下静脉穿刺需谨慎,且术前应常规行肺功能检测。其次,在遇见复杂心脏结构时,术前应行心脏 CT 检查明确心脏的解剖结构,便于指导术中操作。该患者术中经股静脉途径放置 CS 电极较困难,为明确左房、右房、主动脉等与房间隔穿刺的相关心脏解剖,经心脏三维重建及不同的造影技术分别显示上述解剖,尤其是下腔静脉造影方法^[7],可清楚显示右心房及主动脉影(此时主动脉呈负影),有利于房间隔穿刺部位的选择并可减少房间隔穿刺相关并发症如心包填塞、误穿刺主动脉等情况发生。

参考文献

- 1 Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation [J]. Heart Rhythm, 2017, 14 (10): e275-e444.
- 2 Biase LD, Mohanty P, Mohanty S, et al. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AAT-AC Multicenter Randomized Trial [J]. Circulation, 2016, 133 (17): 1637-1644.
- 3 李腾, 李宜富. 心房颤动合并心力衰竭患者: 导管消融获益的认识 [J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24 (6): 447-448.
- 4 王炎. 心房颤动只需要控制心率吗 [J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24 (6): 441-443.
- 5 Verma A, Macle L. Persistent Atrial Fibrillation Ablation: Where Do We Go From Here [J]? Can J Cardiol, 2018, 34 (11): 1471-1481.
- 6 胡汶斌, 袁顺达, 俞幼林, 等. 胸腔镜辅助小切口与传统开胸手术治疗结核性毁损肺效果比较 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39 (2): 143-144.
- 7 Jian-Zeng Dong, Man Ning, Rong-Hui Yu, et al. A simple method to localize transseptal puncture site during catheter ablation for atrial fibrillation [J]. Eur Heart J, 2015, 17 (suppl_C): C59-C64.

(2019-10-16 收稿 2020-07-16 修回)

(上接第 76 页)

- 8 Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapaliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production [J]. J Clin Invest, 2014, 124 (5): 509-5014.
- 9 Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapaliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [J]. J Clin Endocrinol-Metab, 2012, 97 (3): 1020-1031.
- 10 Vallon V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus [J]. Annu Rev Med, 2015, 66 (1): 255-270.
- 11 Monami M, Nreu B, Zannoni S, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on diabetic ketoacidosis: A meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 130 (8): 53-60.
- 12 Wang Y, Desai M, Ryan PB, et al. Incidence of diabetic ketoacidosis among patients with type 2 diabetes mellitus treated with SGLT2 inhibitors and other antihyperglycemic agents [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 128 (6): 83-90.
- 13 Jensen ML, Persson F, Andersen GS, et al. Incidence of ketoacidosis in the Danish type 2 diabetes population before and after introduction of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors-A nationwide, retrospective cohort study, 1995-2014 [J]. Diabetes Care, 2017, 40 (1): e57-e58.
- 14 Fralick M, Schneeweiss S, Paterno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. N Engl J Med, 2017, 376 (23): 2300-2302.
- 15 Kim YG, Jeon JY, Han SJ, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of ketoacidosis in patients with type 2 diabetes mellitus: A nationwide population-based cohort study [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20 (8): 1852-58.
- 16 Ueda P, Svanstrom H, Melbye M, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. BMJ 2018, 363 (46): k4365.
- 17 Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. Diabetologia 2017, 60 (8): 1385-1389.
- 18 Blau JE, Tella SH, Taylor SI, et al. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. Diabetes Metab Res Rev 2017, 33 (8): e2924.
- 19 Ado Moumouni AN, Robin P, Hillaire-Buys D, et al. SGLT-2 inhibitors and ketoacidosis: a disproportionality analysis in the World Health Organization's adverse drug reactions database. Fundam Clin Pharmacol 2018, 33 (2): 216-226.

(2019-08-15 收稿 2020-11-22 修回)