

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂相关性糖尿病酮症酸中毒^{*}

徐惟捷 马德琳 余学锋^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科, 国家代谢性疾病临床医学研究中心湖北分中心, 湖北武汉 430030

摘要 钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)是一种通过增加尿糖排泄来降低血糖的新型口服降糖药,因具有心肾保护作用而广泛地应用于 2 型糖尿病(T2D)患者。但在临床中发现该类药物可通过多种途径升高血酮体水平,在疾病的急性期、手术、食物和液体摄入减少、脱水、酒精中毒、胰岛素用量骤减等情况,特别是当胰岛素缺乏和脱水同时出现时,血酮体水平的进一步升高会引起非高血糖性酮症酸中毒(euDKA)。值得注意的是在这类 DKA 发生时,患者的血糖水平可以正常或轻度升高,而且起病初期临床症状往往不太典型,仅有轻微的头晕、乏力、恶心或只是略感不适,常常会延误诊断。因此,临床医生在给患者使用 SGLT2i 之前,需要评估患者是否具有发生 DKA 的高危因素,选择合适的患者使用该药。在用药过程中,定期监测血 β -羟丁酸水平,在出现可能导致 DKA 的诱因时及时停用该药。

关键词 钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂; 酮症酸中毒; 正常血糖性酮症酸中毒

中图分类号 R587.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220402

SGLT2 inhibitor associated diabetic ketoacidosis XU We-jie, MA De-lin, YU Xue-feng^{*}. Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Huazhong University of Science and Technology, People's Republic of China; Branch of National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Hubei, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: YU Xue-feng, E-mail: xfyu188@163.com

Abstract Sodium-glucose transporter 2 inhibitors (SGLT2i) are a novel class of oral hypoglycemic agents that lower blood sugar by increasing urinary glucose excretion. It has been recommended as a second - or third-line therapy for type 2 diabetes (T2D) by domestic and foreign guidelines due to its weight loss and cardiorenal protection. Clinically, it has been found that these agents can increase the level of blood ketone bodies through several pathways. In case of acute phase of diseases, surgery, decreased intake of food and fluids, dehydration, alcoholism, and sudden decrease in insulin consumption, especially when insulin deficiency and dehydration occur at the same time, the level of blood ketone bodies will further increase, which can lead to euglycemic diabetic ketoacidosis (euDKA). When this type of DKA occurs, the blood glucose of the patient is normal or slightly elevated, and the initial clinical symptoms are not typical, with only slight dizziness, fatigue, nausea or only slight discomfort, which leads to delayed diagnosis. Therefore, clinicians need to evaluate whether patients have high risk factors for DKA before administering SGLT2i, and select appropriate patients to use the agent. Blood β -hydroxybutyric acid level should be monitored regularly when patients are on SGLT2i therapy, and the agent should be stopped in time when there are triggers which may lead to DKA. In addition, when patients have unexplained metabolic acidosis but with normal or slightly higher blood glucose levels during the acute phase of disease, surgery, reduced food and fluid intake, dehydration, alcoholism, and sudden reduction of insulin use, it is necessary to check medication history and consider the possibility of euDKA due to SGLT2i.

Key words Sodium-glucose transporter 2 inhibitor; Diabetic ketoacidosis; Euglycemic diabetic ketoacidosis

钠-葡萄糖转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose transporter 2 inhibitor,SGLT2i)是一种通过减少肾近曲小管对葡萄糖重吸收、增加尿糖排泄来降低血糖的新型口服降糖药,其降糖机制不依赖于胰岛素的分泌^[1]。由于同时具有减重^[2]、降低心血管疾病风险和肾脏保护等作用^[3],近年来国内外指南均将其列为 2 型糖尿病(type 2 diabetes,T2D)的二、三线治疗用药。随后临床上报道 SGLT2i 可能增加酮症酸

中毒(diabetic ketoacidosis,DKA)发生的风险^[4]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)和欧洲药品管理局(European Medicines Agency,EMA)分别于 2015 年和 2016 年就该药引起 DKA 的风险发出警示^[5],由此提出 SGLT2i 相关的 DKA 需引起临床医生的重视。下面通过 1 例病例进行讨论。

患者女,37 岁。因“发现血糖升高 3 年,间断腹痛、乏力 10 天”入院。患者 3 年前体检时发现空

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No:81974109)

^{*}通信作者:余学锋,E-mail:xfyu188@163.com,武汉市硚口区解放大道 1095 号同济医院

腹血糖为 8.0 mmol/L,当时未治疗。10 d 前进食火锅后出现上腹部疼痛,伴恶心呕吐,呕吐物为胃内容物,至当地医院就诊,腹部 CT 提示急性胰腺炎,血淀粉酶(171 U/L)、甘油三酯(20.2 mmol/L)及血糖(21.9 mmol/L)水平均升高,血碳酸氢根(9.3 mmol/L)水平明显下降,血气 pH 7.21,尿酮体 $++$,诊断为急性胰腺炎、糖尿病酮症酸中毒。给与补液、降糖、抑酶、抑酸及对症支持治疗,5 d 后好转,此后降糖方案改为甘精胰岛素、达格列净及利拉鲁肽。2 d 后患者的腹痛再次出现,伴有头晕、乏力,复查血气提示酸中毒(pH 7.16),碳酸氢根(3.9 mmol/L)水平下降,尿酮体 $++$,尿糖 $++$,但血糖始终 <13 mmol/L 以下。患者立即从当地医院出院,路途中中断了所有治疗,次日至华中科技大学同济医学院附属同济医院急诊就诊,血糖明显升高(30.3 mmol/L),并伴有酸中毒(血气 pH 6.92,碳酸氢根 1.8 mmol/L),以“糖尿病酮症酸中毒”收入住院。该患者可能的病因及治疗方案是什么?

发病率

目前关于 SGLT2i 相关性 DKA 并没有系统的调查。一项 2020 年发表的荟萃分析(纳入 39 项随机对照试验,共 60 580 例患者)结果:在 T2D 患者中,SGLT2i 与安慰剂或其他除胰岛素以外的降糖药物相比可使 DKA 发生风险升高 2.13 倍, $RR = 2.13$ (95% CI 1.38 ~ 3.27),绝对发生率为每 3/1 000 例患者年^[6]。在参加 SGLT2i 临床试验的 1 型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)患者中,高达 9.4% 的患者出现酮症,高达 6% 的患者出现 DKA^[7, 8]。EMA 公告称,截至 2015 年 5 月在 EudraVigilance 系统中记录了全球共有 101 例使用 SGLT2i 治疗发生 DKA 的 T2D 患者,估计暴露超过 50 万患者年。但是在实际的临床应用中 SGLT2i 所致的 DKA 的比例似乎明显要高于在临床试验中所观察到的比例,这可能与在使用该药过程可能出现 DKA 的相关危险因素和早期的临床表现认识不足有关。

发病机制

目前 SGLT2i 引起 DKA 的机制包括:① SGLT2i 抑制胰岛素分泌^[9],增加胰高血糖素分泌^[10, 11]。尿糖排出增多使机体血糖水平下降会使内源性的胰岛素的分泌减少或外源性胰岛素的剂量下降,而胰岛素的减少会导致脂质代谢障碍,导致游离脂肪酸产生增加;胰高血糖素升高使肝脏糖异生及糖原分解

增加,也会导致脂肪动员和游离脂肪酸氧化,使血酮体水平升高。② SGLT2i 直接促进机体的生酮作用^[12]。③ SGLT2i 促进脂质代谢^[13],导致脂肪动员和游离脂肪酸氧化,使血酮体增多。④ SGLT2i 增加尿糖排泄,使尿钠重吸收减少,引起渗透性利尿,使循环血容量减少,升糖激素水平升高,从而加速酮体的产生^[14]。⑤ SGLT2i 减少肾小球滤过率^[15],减少肾脏对酮体的清除,近曲小管中酮体的重吸收增多,使血酮体水平升高。有研究表明使用 SGLT2i 后发生的 euDKA 与血糖升高的 DKA 相比,前者肾脏对于葡萄糖的清除率较后者增加 2 倍^[16],这也是 euDKA 时血糖水平不高的一个原因。

危险因素

糖尿病患者发生 euDKA 的诱因包括饥饿、低卡饮食、酗酒、妊娠、慢性肝病、胰岛素减量和使用 SGLT2i 等^[17]。使用 SGLT2i 的患者存在以下高危因素时可能会发生 DKA^[5],这些情况包括:T1D 或迟发性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)、既往有过 DKA 病史、过量饮酒或使用非法药品、怀孕、低碳水化合物或生酮饮食、SGLT2i 剂量过大、胰岛素剂量减少过快、胰岛素输注失效。当这些患者出现如下诱发因素^[5]时,可能加速 DKA 的发生:呕吐、血容量减少或脱水、急性感染、处于疾病的急性期、手术、剧烈或长时间运动、胰岛素泵故障或胰岛素输注失效、胰岛素治疗突然中断。本文的病例中,患者在急性胰腺炎尚未稳定、饮食尚未完全恢复和 DKA 刚缓解时,加用 SGLT2i 和 GLP-1 类药物降糖,使胰腺炎加重,同时导致了 euDKA 发生。

关于 SGLT2i 使用过程中 DKA 的命名

DKA 是由于胰岛素严重缺乏和升糖激素不当升高引起的糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱综合征,以高血糖、酮症和代谢性酸中毒为主要临床表现^[6]。DKA 依据血糖水平可分为:高血糖性 DKA(血糖 >13.9 mmol/L)和非高血糖性(或血糖正常性)DKA(euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA)(血糖 <13.9 mmol/L)^[7]。美国临床内分泌医师协会认为血糖正常的 DKA 是容易被误解的术语,建议使用“低于预期血糖水平的 DKA(DKA with lower-than-anticipated glucose levels)”来替代。我们认为在 SGLT2i 使用过程中出现的 DKA 应该命名为 SGLT2i 相关性 DKA(SGLT2i-associated DKA)更为合适,更能反映其临床特征和疾病的特点。

临床表现

DKA 的临床表现包括:口渴、多饮、多尿、脱水、恶心、呕吐、腹泻、食欲减退、腹痛、深快呼吸、烦躁、反应迟钝及嗜睡等^[18]。SGLT2i 导致的 DKA 中大部分患者临床表现往往不太典型,只有轻微头晕、恶心、呕吐、腹痛或疲劳,有些患者甚至只是略感不适,血糖水平正常或轻度升高^[17]。有文献报道,由 SGLT2i 导致的 DKA 患者中,约有 30% 为高血糖性 DKA,70% 为正常血糖性 DKA^[19]。血糖正常的 DKA 由于临床表现不典型,需要临床医师具有更敏锐的洞察力来进行识别和诊断。因此当患者处于疾病的急性期、手术、食物和液体摄入减少、脱水、酒精中毒、胰岛素用量骤减等情况时,出现不明原因酸中毒但血糖正常时,需警惕 SGLT2i 导致的 euDKA 可能。

诊 断

2016 年美国临床内分泌医师学会/美国内分泌学会提出 SGLT2i 引起 DKA 的诊断标准^[20]:①动脉血 pH <7.3;②血 β-羟丁酸升高(儿童患者中≥3.0 mmol/L,成人患者中≥3.8 mmol/L),或尿酮体阳性;③阴离子间隙 >10;④中到重度 DKA 患者表现出嗜睡、昏睡或昏迷等精神症状。需要注意的是,血酮体检测的是 β-羟丁酸,是酮症时最主要的代谢物质,而尿酮检测的是乙酰乙酸,尿酮检测具有滞后性,在患者病情好转时反而会进一步升高,因此当临床怀疑患者发生 DKA 时,建议检测血 β-羟丁酸而非尿酮体^[21]。

治疗与预防

使用 SGLT2i 时出现 DKA,治疗措施包括停用

SGLT2i、补液、给与胰岛素、去除诱因和防治并发症^[5],治疗原则与其他 DKA 基本相同。本文患者出现 euDKA 后,由于中断了胰岛素治疗,因此血糖进一步升高,及时停用 SGLT2i 同时辅以补液、补碱、采用胰岛素降糖并对症支持治疗,患者 DKA 得以缓解,具体诊治经过见表 1。

为了预防 SGLT2i 引起的 DKA,首先要明确患者是否具有高危因素,如 T1D 或 LADA、既往有过 DKA 病史、过量饮酒或使用非法药品、怀孕、正在接受低碳水化合物或生酮饮食、胰岛素剂量减少过快或胰岛素输注失效。当患者属于上述情况时尽量避免使用 SGLT2i。在 SGLT2i 使用过程中,患者需要大量饮水,当出现如下情况时应及时停用 SGLT2i 并换用其他降糖方案:呕吐、腹泻、无法自主进食、酒精中毒、使用利尿剂、血容量减少或脱水、急性感染、疾病的急性期、手术、剧烈或长时间运动、胰岛素输注失效和胰岛素治疗突然中断。因为当胰岛素缺乏和脱水同时发生时,euDKA 发生的风险会大大增加。接受 SGLT2i 治疗的患者,除避免上文所述的各种诱发因素外,还建议患者定期监测血 β-羟丁酸水平。

结束语

SGLT2i 是一种通过增加尿糖排泄来降低血糖的新型口服降糖药,该药可通过多种途径导致血酮体水平升高,使患者出现 euDKA。临床医生需要评估患者是否有发生 DKA 的高危因素,来决定患者是否能使用该药。在用药过程中,建议患者定期监测血 β-羟丁酸或尿酮体,当出现疾病的急性期、手术、食物和液体摄入减少、脱水、酒精中毒、胰岛素用量骤减等情况时应及时停用该药避免 DKA 发生。

表 1 患者诊治经过

观察项目	第 1 天外院	第 3 天外院*	第 5 天外院	第 7 天我院#	第 9 天我院	第 10 天我院	第 15 天我院
血糖 (mmol/L)	21.9	16	13	30.3	11.2	14.3	6.8
胰淀粉酶 (U/L,13 ~ 53)	171	80	190	126	150	46	
脂肪酶 (U/L,13 ~ 53)					296	138	
血气 pH 值	7.21	7.38	7.16	6.92	7.29	7.42	
血碳酸氢根 (mmol/L)	9.3	21.2	3.9	1.8	11.3	19.6	25.5
肌酐 (mmol/L)				89	67		51
eGFR [mL/(min · 1.73m ²)]				71.6	100.9		118.3
WBC (×10 ⁹ /L)	11.9			28.12	13.84		8.03
中性粒细胞绝对值 (×10 ⁹ /L)	10.38			24.95	12.3		5.54
尿糖	+++	-	+++	+++	++	+	-
尿酮体	+++	-	+++	+++	++	+	-

* 治疗方案由普通胰岛素改为甘精胰岛素加达格列净和利拉鲁肽;#所有治疗方案中断 1 d

- 急救医学,2019,31(11):1335-1339.
- 9 王宝权,李男,付海燕,等.重症医学科脓毒症和脓毒性休克患者影响预后相关因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(5):499-504.
 - 10 王宝权,李男,付海燕,等.重症医学科脓毒症和脓毒性休克患者影响预后相关因素分析[J].中国感染与化疗杂志,2019,19(5):499-504.
 - 11 李叶青,席修明,姜利,等.机械通气患者ICU获得性肌无力危险因素分析[J].中华危重病急救医学,2019,12(11):1351-1356.
 - 12 王焕焯,孙建荣,刘文林.脓毒症患者血清中内皮糖蛋白和肝素结合性表皮生长因子表达水平及其临床价值[J].内科急危重症杂志,2020,26(6):494-496.
 - 13 宋彦彬,马刘佳.血糖水平对行机械通气的急性脑损伤患者预后的影响[J].内科急危重症杂志,2019,25(4):322-324.
 - 14 Sheldon R,Eloy B,Allen T. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2018,1864(12):3631-3643.
 - 15 Dupont V,Al-Rifai R,Poitevin G,et al. AgeR deletion decreases soluble fms-like tyrosine kinase 1 production and improves post-ischemic angiogenesis in uremic mice[J]. Angiogenesis,2021,24(1):47-55.
 - 16 陈艳青,黄潇,孔桂青,等. HMGB1 和 vWF 等细胞因子对脓毒症患者病情严重程度及预后评估的意义[J]. 中华危重病急救医学,2020,32(8):933-937.
 - 17 陈建志,洗文光,符小林,等. 2 型糖尿病患者血清中血管内皮生长因子,apelin 及血红素氧合酶-1 水平变化及其与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中华眼底病杂志,2019,35(2):145-149.
 - 18 Haddad B,Lefèvre G,Rousseau A,et al. LDL-apheresis to decrease sFlt-1 during early severe preeclampsia: report of two cases from a discontinued phase II trial[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2018,231(1):70-74.

(2021-03-16 收稿 2022-07-10 修回)

(上接第 271 页)

参考文献

- 1 Brown E,Rajeev SP,Cuthbertson DJ,et al. A review of the mechanism of action metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors[J]. Diabetes Obes Metab,2019,21(Suppl 2):9-18.
- 2 Wong J,Chan KY,Lo K. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on weight change and cardiometabolic profiles in individuals with overweight or obesity and without diabetes: A meta-analysis[J]. Obes Rev,2021,22(12):e13336.
- 3 Zelniker TA,Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol,2018,72(15):1845-1855.
- 4 Douras A,Lix LM,Fralick M,et al. Sodium-glucose cotransporter-2 Inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: A multicenter cohort study[J]. Ann Intern Med,2020,173(6):417-425.
- 5 Musso G,Saba F,Cassader M,et al. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors[J]. BMJ,2020,371:m4147.
- 6 Liu J,Li L,Li S,et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Obes Metab,2020,22(9):1619-1627.
- 7 Henry RR,Thakkar P,Tong C,et al. Efficacy and safety of canagliflozin in a sodium-glucose cotransporter 2 Inhibitor as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care,2015,38(12):2258-2265.
- 8 Henry RR,Rosenstock J,Edelman S,et al. Exploring the potential of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in type 1 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled pilot study[J]. Diabetes Care,2015,38(3):412-419.
- 9 Daniele G,Xiong J,Solis-Herrera C,et al. Dapagliflozin enhances fat oxidation and ketone production in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care,2016,39(11):2036-2041.
- 10 Ferrannini E,Baldi S,Frascerra S,et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes,2016,65(5):1190-1195.
- 11 Vergari E,Knudsen JG,Ramacheya R,et al. Insulin inhibits glucagon release by SGLT2-induced stimulation of somatostatin secretion[J]. Nat Commun,2019,10(1):139.
- 12 Qiu H,Novikov A,Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: basic mechanisms and therapeutic perspectives[J]. Diabetes Metab Res Rev,2017,33(5).
- 13 Szekeres Z,Toth K,Szabados E. The effects of SGLT2 inhibitors on lipid metabolism[J]. Metabolites,2021,11(2):87.
- 14 Delanaye P,Scheen AJ. The diuretic effects of SGLT2 inhibitors: A comprehensive review of their specificities and their role in renal protection[J]. Diabetes Metab,2021,47(6):101285.
- 15 Nespoux J,Vallon V. SGLT2 inhibition and kidney protection[J]. Clin Sci (Lond),2018,132(12):1329-1339.
- 16 Milder DA,Milder TY,Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and peri-operative considerations[J]. Anaesthesia,2018,73(8):1008-1018.
- 17 Modi A,Agrawal A,Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a review[J]. Curr Diabetes Rev,2017,13(3):315-321.
- 18 Nyenwe EA,Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology,pathogenesis and management[J]. Metabolism,2016,65(4):507-521.
- 19 Goldenberg RM,Berard LD,Cheng AYY,et al. SGLT2 Inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: clinical review and recommendations for prevention and diagnosis[J]. Clin Ther,2016,38(12):2654-2664 e1.
- 20 Handelsman Y,Henry RR,Bloomgarden ZT,et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of Sgl-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis[J]. Endocr Pract,2016,22(6):753-762.
- 21 Dhatariya K. Blood ketones: measurement interpretation limitations and utility in the management of diabetic ketoacidosis[J]. Rev Diabet Stud,2016,13(4):217-225.

(2022-07-28 收稿)