

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.02.025

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231129.1056.002\(2023-11-29\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231129.1056.002(2023-11-29))

非高血糖性糖尿病酮症酸中毒的诱因及发病机制研究进展^{*}

韩利民, 刘 丹, 胡 蕊, 刘 娇[△]

(重庆市长寿区人民医院内分泌内科, 重庆 401220)

[摘要] 非高血糖性糖尿病酮症酸中毒(euDKA)是一种较为罕见的急性代谢紊乱综合征,其特征包括高阴离子间隙的代谢性酸中毒,血酮或尿酮阳性,血糖 <13.9 mmol/L。因其血糖水平不高,euDKA 在临床工作中容易被漏诊或延迟治疗,最终造成严重后果。近年已有较多 euDKA 的病例报道,但其诱因及发病机制尚不完全清楚。该文就 euDKA 的常见诱因及发病机制做一综述。

[关键词] 非高血糖性糖尿病酮症酸中毒;钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂;低碳水化合物生酮饮食;诱因;机制;综述

[中图法分类号] R587.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)02-0297-05

Research progress on inducement and pathogenesis of euglycemic diabetic ketoacidosis^{*}

HAN Limin, LIU Dan, HU Qu, LIU Jiao[△]

(Department of Endocrinology, Changshou District People's Hospital, Chongqing 401220, China)

[Abstract] Euglycemic diabetic ketoacidosis (euDKA) is a rare acute metabolic disorder syndrome, its characteristics include metabolic acidosis with a high anion gap, positive ketones in blood or urine, and blood glucose <13.9 mmol/L. Due to low blood sugar level, euDKA is easy to be missed or delayed treatment in clinical work, resulting in serious consequences. In recent years, many cases of euDKA have been reported, but its inducements and pathogenesis are not fully understood. This article reviews the common inducements and pathogenesis of euDKA.

[Key words] euglycemia diabetic ketoacidosis; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; low carbohydrate ketogenic diet; inducement; mechanism; review

非高血糖性糖尿病酮症酸中毒(euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA)是临床中一种较为罕见的急性代谢紊乱综合征,属于糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)的特殊类型,其发病率仅占 DKA 的 2.6%~7.0%^[1]。1973 年, MUNRO 等首次发现在 211 例 DKA 患者中,有 37 例患者的血糖相对正常(静脉血糖 <300 mg/dL),但血清碳酸氢钠 ≤ 10 mmol/L,这种特殊的 DKA 被称为 euDKA^[2]。因 euDKA 患者血糖水平不高,故在临床工作中极易漏诊或延迟治疗,因此近年来该病已被密切关注。高阴离子间隙代谢性酸中毒(pH <7.30 或碳酸氢盐 <18 mmol/L)、酮症及血糖水平 <13.9 mmol/L 是 euDKA 诊断的金标准^[3]。目前,尽管已有多个 euDKA 病例报道,但其诱因及机制尚不完全清楚。因此,本文就 euDKA 的发病机制进行综述,旨在进一步提高

广大医务工作者对该病的认识。

1 euDKA 的诱因

近年来,随着对 euDKA 研究的深入,多项研究表明钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(sodium glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i)是 euDKA 发生的最主要诱因,其他还包括低碳水化合物生酮饮食(low carbohydrate ketogenic diet, LCKD)、禁食、妊娠、急性感染、手术等因素^[4-7]。

1.1 SGLT2i

SGLT2i 是一种不依赖于胰岛素分泌的新型降糖药物,因其具有明确的心肾保护作用已在临床上被广泛使用。但美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)和欧洲药品管理局(European medicines agency, EMA)曾发布声明,无论是何种 SGLT2i,都可能诱发 euDKA^[8]。研究表明,在使用

^{*} 基金项目:2021 年重庆市长寿区科技计划项目(CS2021032)。

[△] 通信作者, E-mail: 270975914@qq.com。

SGLT2i 治疗的糖尿病患者中,每年 1 000 例患者中约 1.8 例发生了 euDKA^[9]。

卡格列净是 2013 年 FDA 首次批准上市的 SGLT2i,也是目前引起 euDKA 最常见的 SGLT2i。一项多中心临床研究对 SGLT2i 诱发 euDKA 的人群进行亚组分析,结果发现卡格列净最常见,其次是恩格列净和达格列净^[10]。此外,对于新一代 SGLT2 抑制剂艾托格列净,相关研究也发现已有 3 例 2 型糖尿病患者在使用艾托格列净后发生了 euDKA^[11]。

1.2 LCKD 和禁食

LCKD 曾被认为是一种流行的减肥和糖尿病饮食管理方法,主要通过严格限制每天碳水化合物摄入量(通常低于 50 g/d),诱导机体代谢过程改变,最终以酮体作为主要能源被机体利用^[12]。既往已有多项研究证明 LCKD 可以改善体重、血糖控制和其他代谢参数,因此曾用于成人糖尿病或糖尿病前期、肥胖、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)的治疗^[13-14]。

近年来,大量研究发现 LCKD 和禁食也是诱发 euDKA 的潜在因素之一,尤其是对于有糖尿病基础病史的人群。DORCELY 等^[15]报道 1 例 2 型糖尿病患者在 LCKD 治疗 1 周后发生了 euDKA,并出现胸痛表现,而采用胰岛素、补液等方式治疗后患者胸痛等症状完全消失。YARON 等^[16]报道 1 例 1 型糖尿病孕妇自行采用 LCKD 方式(碳水化合物 20~30 g/d)治疗后出现 euDKA,但增加每日碳水化合物摄入量(120 g)后未再发生 euDKA。还有研究发现 2 例 1 型糖尿病患者因疾病禁食同样能诱发 euDKA,尽管住院期间一直积极进行补液和规律使用胰岛素^[17]。此外,其他研究表明即使是健康的中年女性,禁食后也有可能发生 euDKA^[18]。

1.3 妊娠

因机体代谢环境和免疫系统改变,妊娠已被认为是诱发 DKA 的独立危险因素,如果诊治不及时,胎儿死亡率可高达 35%^[19]。相关研究表明,妊娠糖尿病患者 DKA 的发病率明显高于非妊娠糖尿病患者^[20]。

自 1993 年 MARTIN 等首次发现 2 例糖尿病孕妇发生 euDKA 以来,全球已有数十例妊娠期发生 euDKA 的病例被陆续报道^[19,21-22]。在以上病例中,绝大多数孕妇既往都有糖尿病或妊娠糖尿病病史,且多为妊娠中晚期(28~37 周),其原因主要与母体过度通气、生理性血液稀释及人类绒毛膜促性腺激素等因素有关。但少部分孕妇在妊娠早期(4 周)也出现了 euDKA,可能与早期妊娠反应导致脱水相关^[21]。

1.4 感染

相关证据表明感染也是 DKA 的最常见诱因,其占比高达 30%,主要为尿路感染和肺炎^[23]。多项研

究报道新型冠状病毒感染和尿路感染均会诱发 euDKA,包括糖尿病患者和非糖尿病患者。LI 等^[24]研究发现,在新型冠状病毒感染合并 euDKA 的 5 例人群中,3 例为糖尿病患者,2 例为非糖尿病患者。PATLOLLA 等^[25]和 ORIOT 等^[26]分别报道 1 例 2 型糖尿病患者在泌尿道感染后和 1 型糖尿病患者在感染新型冠状病毒后出现 euDKA 后者发生,原因可能与新型冠状病毒感染增加脂肪分解并诱导生酮作用有关。此外,1 例青年妊娠糖尿病患者在妊娠期间因尿路感染发生 euDKA^[4]。

1.5 手术

既往数据表明,1 型糖尿病患者手术后发生 DKA 的概率高达 20%~25%^[27],但相关研究表明 1 型糖尿病患者行减肥手术后也可能诱发 euDKA,患者术后饮食结构的改变、脱水参与了 euDKA 的发生^[28]。近期的两项研究报道了 2 型糖尿病患者在分别行机器人辅助袖状胃切除术后第 2 天及子宫切除术后第 5 天均发生了 euDKA,其原因均与手术应激有关^[29-30]。另一项研究报道了 1 例长期服用恩格列净的糖尿病患者在下肢搭桥术后出现严重的 euDKA,这表明手术可能是 euDKA 的直接诱因,而使用 SGLT2i 会进一步促进 euDKA 的发生。

1.6 其他

除以上常见诱因外,多项研究表明酗酒、摄入可卡因、抑郁症、胃痉挛、肌肉萎缩症、糖原储存疾病、急性胰腺炎和慢性肝脏疾病等因素均可能会导致 euDKA 的发生^[31-34]。

2 euDKA 的发病机制

众所周知,DKA 发病主要与胰岛素缺乏和多种胰岛素拮抗激素水平升高有关,两者能促进糖原分解,增加肝脏葡萄糖生成,降低外周组织对葡萄糖利用和加剧脂肪分解,最终导致高血糖和酮症酸中毒。

与 DKA 相似,各种诱因导致胰岛素拮抗激素水平或胰高血糖素/胰岛素升高也是 euDKA 发生的主要机制^[35]。研究表明感染、手术和妊娠等应激状态均能刺激机体分泌肾上腺素、胰高血糖素,最终促进脂肪分解导致酮症或酮症酸中毒^[36]。LCKD、禁食等饮食结构调整能改变机体的代谢途径,变为以脂肪为能源物质,从而加剧游离脂肪酸(free fatty acid,FFA)进入肝脏氧化产生酮体。SGLT2i 抑制剂能直接刺激胰腺 α 细胞分泌胰高血糖素和间接降低磷酸二酯酶 3B(phosphodiesterase-3B,PDE3B)、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase,ACC)活性,促进游离脂肪酸生成增多进而转化为酮体^[37-39]。此外,SGLT2i 还能促进肾小管对酮体的重吸收,其机制与 SGLT2i 介导的 Na^+ 浓度在肾小管液中排泄增加,增加酮体重吸收的电化学梯度有关^[40]。

与 DKA 不同的是,euDKA 发生时血糖水平常不高,主要与以下机制有关。一方面,euDKA 患者体内胰岛素缺乏并不明显,糖原分解、肝脏葡萄糖生成能力降低,外周对葡萄糖的利用增加。如长期饮酒、慢性肝脏疾病、糖原储存疾病可引起肝糖原分解或肝葡萄糖生成减少,而肌肉萎缩症可导致肌糖原储备减少和分解障碍,以上原因均会促使机体血糖水平正常或偏低。另一方面与机体内葡萄糖的消耗或排泄增

加有关。可待因引起的厌食效应、禁食、LCKD 方式均能增加机体对葡萄糖的消耗。妊娠时期,胎儿和胎盘能量需求增加促进葡萄糖消耗及生理性血液稀释、肾小球滤过率升高也会导致机体血糖处于正常水平^[41-42]。而 SGLT2i 通过增加尿糖排泄从而降低机体葡萄糖水平。

因此,各种诱因可通过以上不同机制促进 euDKA 发生,且相互之间存在协同作用,见图 1。

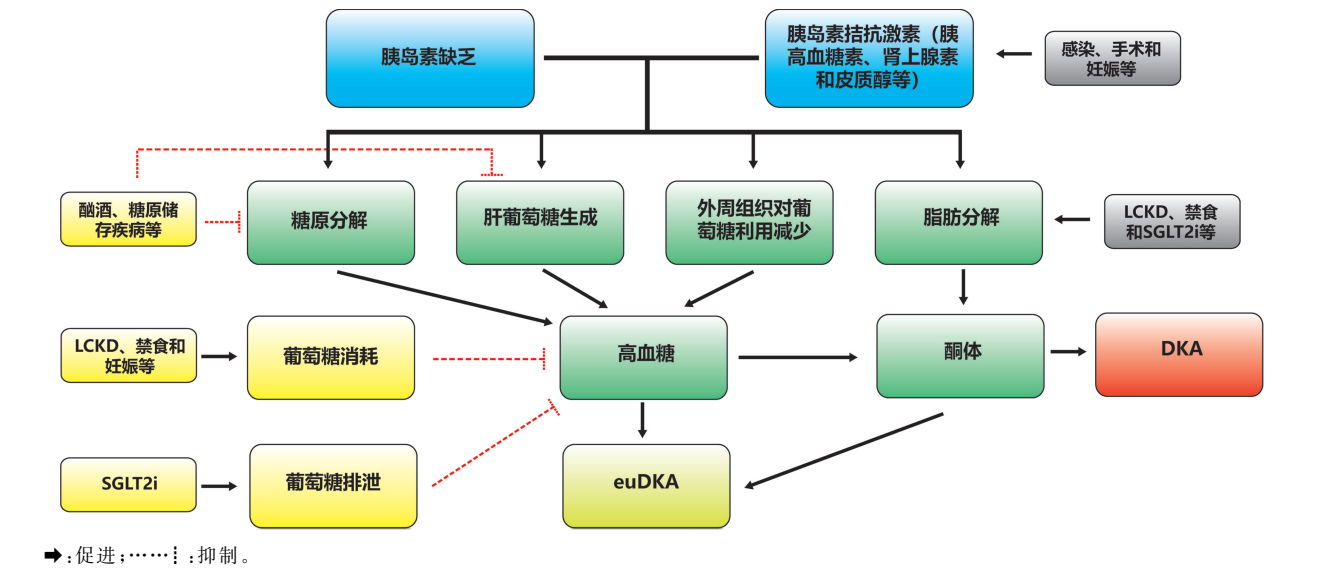


图 1 euDKA 的诱因及发病机制示意图

3 总结与展望

自 SGLT2i 问世以来,目前发现其已成为 euDKA 发生的最常见诱因,其他诱因还包括 LCKD、禁食、妊娠、感染、手术等。以上诱因均能通过不同机制促进脂肪分解为 FFA,最终进入肝脏生成酮体促进 euDKA 发生。

由于 euDKA 患者的血糖水平正常或相对较低,导致在临床中其容易被漏诊,因此,对于合并代谢性酸中毒症状和血酮/尿酮阳性糖尿病患者都应警惕 euDKA。euDKA 的治疗原则与 DKA 基本相同,尽早补液、采用小剂量胰岛素降糖、积极消除诱因(包括停用 SGLT2i、控制感染、调整饮食结构等)及维持电解质平衡,对于改善患者预后均有重要意义^[43]。

综上所述,作为 DKA 的一种特殊类型,euDKA 在临床中已越来越常见,早期识别及治疗是降低患者死亡风险的关键。尤其对于糖尿病患者,在使用 SGLT2i 之前,应充分评分患者是否合并有其他诱发 euDKA 的潜在诱因,及时预防 euDKA 发生。

参考文献

[1] LONG B,LENTZ S,KOYFMAN A,et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis:etiologies,evalua-

tion,and management[J]. Am J Emerg Med, 2021,44:157-160.
[2] MAHFOOZ R S,KHAN M K,AL HENNAWI H,et al. SGLT-2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis:a case report and a literature review[J]. Cureus,2022,14(6):e26267.
[3] PATEL K,NAIR A. A literature review of the therapeutic perspectives of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitor-induced euglycemic diabetic ketoacidosis[J]. Cureus,2022,14(9):e29652.
[4] MUPPIDI V,MEEGADA S,CHALLA T,et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a young pregnant woman precipitated by urinary tract infection[J]. Cureus,2020,12(3):e7331.
[5] ARMSTRONG M T,MURRAY-RAMCHARAN M,FLORY J H,et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor-induced postoperative euglycaemic diabetic ketoacidosis after pancreatotomy[J]. Br J Surg,2023,110(5):545-547.
[6] BARDHI O,BLOOM M D,SATTARI M. Euglycaemic diabetic ketoacidosis in a patient with pancreatitis and type 2 diabetes on empaglifloz-

- in[J]. *BMJ Case Rep*, 2022, 15(6):e247921.
- [7] YEOH H L, LEE M, PAN W J, et al. Case of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor-associated euglycaemic diabetic ketoacidosis [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(8):e235953.
 - [8] HE Z, LAM K, ZHAO W, et al. SGLT-2 inhibitors and euglycemic diabetic ketoacidosis/diabetic ketoacidosis in FAERS: a pharmacovigilance assessment [J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60(3):401-411.
 - [9] MEYER E J, GABB G, JESUDASON D. SGLT2 inhibitor-associated euglycemic diabetic ketoacidosis: a south australian clinical case series and australian spontaneous adverse event notifications[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(4):e47-49.
 - [10] ATA F, YOUSAF Z, KHAN A A, et al. SGLT-2 inhibitors associated euglycemic and hyperglycemic DKA in a multicentric cohort[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):10293.
 - [11] CHANDRAKUMAR H P, CHILLUMUNTALA S, SINGH G, et al. Postoperative euglycemic ketoacidosis in type 2 diabetes associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor: insights into pathogenesis and management strategy[J]. *Cureus*, 2021, 13(6):e15533.
 - [12] YANG Y F, MATTAMEL P B, JOSEPH T, et al. Efficacy of low-carbohydrate ketogenic diet as an adjuvant cancer therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5):1388.
 - [13] CALCATERRA V, CENA H, SOTTOTETTI F, et al. Low-calorie ketogenic diet: potential application in the treatment of polycystic ovary syndrome in adolescents [J]. *Nutrients*, 2023, 15(16):3582.
 - [14] AL AAMRI K S, ALRAWAHI A H, AL BUS-AIDI N, et al. The effect of low-carbohydrate ketogenic diet in the management of obesity compared with low caloric, low-fat diet[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2022, 49:522-528.
 - [15] DORCELY B, NITIS J, SCHWARTZBARD A, et al. A case report: euglycemic diabetic ketoacidosis presenting as chest pain in a patient on a low carbohydrate diet[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2021, 17(2):243-246.
 - [16] YARON M, SHALIT R, KREISER D, et al. Very restricted carbohydrate (ketogenic) diet: a rare cause of a recurrent hypoglycemic-euglycemic diabetic ketoacidosis in the pregnancy[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 248:257-258.
 - [17] THAWABI M, STUDYVIN S. Euglycemic diabetic ketoacidosis, a misleading presentation of diabetic ketoacidosis [J]. *N Am J Med Sci*, 2015, 7(6):291-294.
 - [18] MELLBYE F B, PEDERSEN M G B. Euglycaemic ketoacidosis induced by ketogenic diet and intermittent fasting in a non-diabetic patient[J]. *Ugeskr Laeger*, 2020, 182(30):V03200171.
 - [19] DARGEL S, SCHLEUBNER E, KLOOS C, et al. Awareness of euglycaemic diabetic ketoacidosis during pregnancy prevents recurrence of devastating outcomes: a case report of two pregnancies in one patient[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2021, 21(1):552.
 - [20] ELEDRISI M S, BESHYAH S A, MALIK R A. Management of diabetic ketoacidosis in special populations [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 174:108744.
 - [21] ESHKOLI T, BARSKI L, FAINGELERNT Y, et al. Diabetic ketoacidosis in pregnancy: case series, pathophysiology, and review of the literature[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2022, 269:41-46.
 - [22] WAZIR S, SHITTU S, DUKHAN K, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy with COVID-19: a case report and literature review[J]. *Clin Case Rep*, 2022, 10(4):e05680.
 - [23] AMELIE M, MAGALIE D, LILIANE T, et al. Uncommon association between diabetic ketoacidosis, thyrotoxicosis, cutaneous abscess and acute pericarditis in an immunocompetent patient: a single case report and literature review [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020, 16(6):641-648.
 - [24] LI J, WANG X, CHEN J, et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(10):1935-1941.
 - [25] PATLOLLA S R, DEVARA J, AMEER M A, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with urinary tract infection [J]. *Cureus*, 2023, 15(7):e42594.
 - [26] ORIoT P, HERMANS M P. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with type 1 diabetes and SARS-CoV-2 pneumonia: case-report

- and review of the literature[J]. *Acta Clin Belg*, 2022,77(1):113-117.
- [27] KIRWAN J P, AMINIAN A, KASHYAP S R, et al. Bariatric surgery in obese patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(6): 941-948.
- [28] DOWSETT J, HUMPHREYS R, KRONES R. Normal blood glucose and high blood ketones in a critically unwell patient with T1DM post-bariatric surgery: a case of euglycemic diabetic ketoacidosis[J]. *Obes Surg*, 2019, 29(1): 347-349.
- [29] SAMPANI E, SARAFIDIS P, DIMITRIADIS C, et al. Severe euglycemic diabetic ketoacidosis of multifactorial etiology in a type 2 diabetic patient treated with empagliflozin: case report and literature review [J]. *BMC Nephrol*, 2020, 21(1):276.
- [30] SMITH A, HOLTROP J, SADOUN M. Post-operative euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with SGLT-2 inhibitor use and recent sleeve gastrectomy[J]. *Cureus*, 2021, 13(4): e14297.
- [31] ABU-ABED ABDIN A, HAMZA M, KHAN M S, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with cocaine intoxication[J]. *Case Rep Crit Care*, 2016, 2016:4275651.
- [32] SVART M V, VOSS T S, BAYAT M, et al. Rare presentations of ketoacidosis: diabetic ketoalkalosis and ketoacidosis secondary to fasting and muscular dystrophy[J]. *Clin Diabetes*, 2015, 33(1):37-39.
- [33] WASEY W, HUTCHINGS S, DUFNER A, et al. Fall, fracture, and two episodes of euglycemic diabetic ketoacidosis[J]. *Cureus*, 2022, 14(6):e25788.
- [34] CHAUDHRY A, BIGGIANI C, AFZAL M, et al. Acute pancreatitis-induced euglycemic diabetic ketoacidosis [J]. *Cureus*, 2021, 13(6): e15949.
- [35] CAVKA L, BENCAK FERKO U, PITZ N, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced euglycaemic diabetic ketoacidosis in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4):2631-2636.
- [36] NASA P, CHAUDHARY S, SHRIVASTAVA P K, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a missed diagnosis[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(5):514-523.
- [37] EL ESS M S, ELRISHI M A. Severe euglycemic diabetic ketoacidosis secondary to sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor: case report and literature review [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2023, 85(5):2097-2101.
- [38] WOJTAS C, RASARMOS A P, NADDAF N. Sodium-glucose transport protein 2 inhibitors association with euglycemic diabetic ketoacidosis [J]. *Case Rep Endocrinol*, 2023, 2023: 6835882.
- [39] SANCAR G, LIU S, GASSER E, et al. FGF1 and insulin control lipolysis by convergent pathways[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(1): 171-183.
- [40] 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):2886.
- [41] HARMAN M L, CUELLAR E M, BURKHART DENORA A R, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis in a pregnant woman with severe COVID-19: a case report[J]. *Cureus*, 2022, 14(1):e21649.
- [42] KAMPHOF H D, DE SMET V, JANSEN N E, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis during pregnancy[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2021, 165:D5238
- [43] MUNEEER M, AKBAR I. Acute metabolic emergencies in diabetes: DKA, HHS and EDKA[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1307:85-114.

(收稿日期:2023-05-18 修回日期:2023-09-26)

(编辑:袁皓伟)