

成人糖尿病酮酸血症與易酮病型糖尿病

曾睿玉 洪皓彰 歐弘毅 吳達仁

國立成功大學醫學院附設醫院 內科部內分泌新陳代謝科

摘要

糖尿病酮酸血症 (Diabetic ketoacidosis) 為第1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus) 常見的起始表現，但有部分病人的臨床表現及免疫學檢查卻和第2型糖尿病類似。這些病人體型多較肥胖，有明顯家族史，但是沒有第1型糖尿病常見的自體免疫抗體，或和第1型糖尿病相關的HLA基因變化。這些病人被稱為「易酮病型第2型糖尿病 (Ketosis-prone type 2 diabetes)」¹。他們的臨床表現為急性發作的多喝、多尿、及體重減輕，並且缺乏相關的誘發因子。在糖尿病酮酸血症發作的時候，這些病人的胰島素分泌下降，胰島素作用也不良。但經過胰島素治療後， β 細胞的胰島素抗性會有明顯進步。因此，這些病人通常在治療數個月後可以停止胰島素注射，他們可以在使用口服藥物之下，甚至不需使用口服藥物來維持正常的血糖值。這段時期可以長達數個月到數年。在糖尿病酮酸血症時期的檢查，這些病人仍有胰島素分泌，且與第1型糖尿病相關的自體免疫抗體呈現陰性。這群病人後續可能可以停用胰島素治療。對於造成這種暫時性的 β 細胞功能不良的機制目前不明。

關鍵詞：糖尿病酮酸血症 (Diabetic ketoacidosis)
易酮病型第2型糖尿病 (Ketosis-prone type 2 diabetes)

前言

糖尿病酮酸血症 (Diabetic ketoacidosis) 傳統上被認為是第1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus) 病患常見的急性併發症。從內科的糖尿病酮酸血症成人病患來看，有很多是屬第2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus)。發生在第2型糖尿病的糖尿病酮酸血症，大多數病患有產生重大壓力之促發因素。處置上必須找出這些促發因素加以治療。然而本國的研究指出有不少成人的糖尿病酮酸血症是屬新診斷為糖尿病，其中還不少找不到促發因素。除了一小部分後

來證實為遲發未診斷的第1型糖尿病外，大多病患的臨床表現應歸屬目前分類的第2型糖尿病¹。這些以糖尿病酮酸血症為起始表現，但臨床症狀並不像第1型糖尿病的病人，則稱為成人易酮病型糖尿病 (Ketosis-prone diabetes，簡稱KPD)²。

國外也有類似研究報告：1987年Winter報告了10位以糖尿病酮酸血症表現之新診斷糖尿病的非裔美國人。這些病人在高血糖控制之後，都可以藉由飲食或口服藥物把血糖控制在正常範圍之內。他們有體顯性遺傳的強烈糖尿病家族史，胰島細胞自體抗體 (islet cell

antibody) 呈現陰性。這群病人臨床表現介於當時分類之胰島素依賴型與非胰島素依賴型糖尿病中間。因此，這種糖尿病被稱為非典型糖尿病³。1994年，Banerji也報告了21名類似的病人，發現在這些病人身上同樣保留相當的胰島素分泌功能，胰島細胞的自體免疫抗體為陰性⁴。根據Westphal針對糖尿病酮酸血症的統計，有47%發生在第1型糖尿病病人身上，26%發生在第2型糖尿病患身上。另有27%則是新診斷為糖尿病的病人，而追蹤這些新診斷糖尿病病患的發展，約有四分之一單用飲食或口服藥就可以達到良好的血糖控制⁵。本篇文章回顧成人糖尿病酮酸血症分類與易酮病型糖尿病的臨床特徵。

糖尿病酮酸血症病人的分類

由於糖尿病酮酸血症的病人不像過去所認為的那麼單純，有很多人試著利用不同的臨床症狀，將這些病人的分成不同的小組。目前現存的分類方法有下列幾種：美國糖尿病學會（American Diabetes Association, ADA）分類法、BMI分類法、修正型ADA分類法和A β 分類法²。

ADA分類法是利用美國糖尿病學會的分類方式，把自體免疫破壞胰臟 β 細胞所造成胰島素絕對缺乏的糖尿病歸類為第1型糖尿病。這些病人通常可以檢驗出特定的自體免疫抗體，包括：胰島細胞自體抗體（islet cell autoantibody, ICA）、胰島素自體抗體（insulin Autoantibody, IAA）、麩胺酸脫羧酶自體抗體（glutamic acid decarboxylase autoantibody, GAD-Ab）等。但有部分絕對胰島素缺乏的病人沒有驗到這些自體免疫抗體，而這群自體免疫抗體陰性的病人就被歸類為第1b型糖尿病。但這個分類沒有辦法推測病人之後是否有辦法停用胰島素，不過有學者證實部份第1b型糖尿病的臨床症狀比較類似第2型糖尿病⁶。

BMI分類法則把病人利用BMI分成肥胖型（身體質量指數，BMI \geq 28kg/m²）和纖瘦型（BMI $<$ 28kg/m²）兩組，他們發現纖瘦型的病人大部分表現典型的第1型糖尿病的臨床特徵，而

肥胖型的族群裡，通常臨床表現會類似第2型糖尿病，而且胰臟會保留部分 β 細胞功能⁷。

修正型ADA分類把自體免疫抗體陽性的病人歸類為傳統的第1型糖尿病。而將自體免疫抗體陰性的病人分成易酮病型糖尿病—胰島素依賴型（KPD insulin dependent, 簡稱KPD-ID）和易酮病型糖尿病—非胰島素依賴型（KPD non-insulin independent; 簡稱KPD-NID）兩組⁸。作者發現，第1型糖尿病和KPD-ID這兩組病人都會表現典型的第1型糖尿病的臨床特徵，病人的胰島細胞功能也不好。而在KPD-NID這一組的臨床特徵會偏向第2型糖尿病，而且都保有較多的胰島細胞功能。

而目前認為最能預測病人預後的分類是A β 分類法，也就是以「自體免疫抗體的有無」和「是否保留 β 細胞功能」把病人分成四組，分別是A+ β -（自體免疫抗體陽性且沒有保留 β 細胞功能）、A+ β +（自體免疫抗體陽性且保留 β 細胞功能）、A- β -（自體免疫抗體陰性且沒有保留 β 細胞功能）、A- β +（自體免疫抗體陰性且保留 β 細胞功能）。而「易酮病型第2型糖尿病」通常屬於A- β +這個族群⁹。

糖尿病酮酸血症後續之臨床特徵

A+ β -和A- β -這兩組病人雖然在基因及免疫學上有顯著差距，但這兩組病人的胰島機能均幾乎消失，以致臨床特徵都和典型第1型糖尿病相同。通常病人都會在早年發作、體重較輕，而且之後須需要長期使用胰島素才能控制血糖。儘管有不同的病理生理學，在A+ β +和A- β +的兩組病人相對保有胰島機能，臨床表現類似ADA分類中的第2型糖尿病⁹。

A- β +組是這四分類中最常見的，約占全部的54%。這組病人大多是肥胖的中年人，平均發病年齡在40歲。這些病人在沒有誘病因子的情形下，出現急性的高血糖症狀，例如：多喝、多尿、體重減輕等，時間大多在4到6週¹⁰。體重平均可下降4到12公斤。而且大多數的病人在出現糖尿病酮酸血症的時候才新診斷出有糖尿病。和第1型糖尿病不同的是，發生糖尿病酮酸血症以男性居多。經過年齡和肥胖程

度的矯正後，仍然保有這樣的傾向（男女比為2.6：1）。造成男女比不同的原因目前不明，推測和荷爾蒙、身體脂肪分佈情形、和胰島素敏感性改變有關。理學檢查可以發現脫水、口腔黏膜乾燥、和心搏過快的情形。低血壓和意識不清則比較少出現在這類病人身上。實驗室數據顯示出典型酮酸中毒。如果以有沒有找到誘病因子來區分的話，沒有找到誘病因子的病人的在十二個月後 β 細胞功能恢復較好，而且有較高比率可以停用胰島素^{8,9,10}。如果成人糖尿病酮酸血症病人出現第2型糖尿病相關的背景因素，例如：第2型糖尿病家族史、糖尿病發病年齡40歲（含）以上、和肥胖，則該病人在糖尿病酮酸血症發生之後比較有機會恢復正常血糖，或有改用口服糖尿病藥物治療之可能性¹¹。

McFarlane 追蹤非裔美國人在罹患糖尿病酮酸血症之後的病程發展，42%的病人在胰島素治療後，可以回復到正常血糖，並且可以用口服藥控制20個月以上，20個月後有部分病人會因高血糖再次使用胰島素。在可回復正常血糖和沒有回復正常血糖兩組病人之間，男女比、性別、血糖、BMI值、體重變化及使用藥物都沒有統計學上的差異¹²。在其他針對非裔美國人的調查，甚至有高達70%的病人可以回復正常血糖^{8,10}。追蹤十年後，約有40%的病人沒有使用胰島素控制血糖。他們停用胰島素的時間平均是40個月，之後無法以口服藥物控制的高血糖會復發。在停用胰島素後病人是否有使用口服降血糖藥物也會影響這段正常血糖期間的長短。如果沒有使用口服降血糖藥物，單用飲食控制的話，很高比例的病人會較快復發無法使用口服藥控制的高血糖和糖尿病酮酸血症。在這些病人身上，使用雙胍類的Metformin或磺醯脲類（Sulfonylurea）藥物可以延長不需使用胰島素維持正常血糖的時間，以及預防未來因為糖尿病酮酸血症而住院的機會¹³。不同族群間除了盛行率不同外，疾病內容可能也存在一些差異性，猶待進一步研究。

在A+ β +組病人中大部分是新診斷糖尿病的病人。預後分成兩類。大約50%的病人可以長期維持 β 細胞功能。在急性的高血糖處理過後，

可以停用胰島素治療一段時間。另外約50%的病人需要長期使用胰島素⁹。在日本的研究，以成人糖尿病酮酸血症病人在高血糖危症改善後分成用胰島素和用磺醯脲類藥物治療兩組。用胰島素這一組有80%的病人的自體免疫抗體會從陽性轉成陰性，但在磺醯脲組的病人的抗體持續呈現陽性。此外胰島素組的病人在胰島素治療六個月和十二個月後，升糖素刺激後的C-勝肽分泌都有顯著進步¹⁴。但在磺醯脲組的病人，C-勝肽在升糖素刺激後的分泌情形卻是隨時間逐漸下降的。此外，因為口服藥物的效用不一，且無法預測治療效果，因此這些作者建議這些A+ β +組病人維持長期的胰島素注射。

在疾病初期，基礎C-勝肽及升糖素刺激後的C-勝肽沒有辦法預測病人之後能否停用胰島素。有兩個因素可以預測：其一是GAD抗體上抗原決定部位（epitope），如果抗體上的抗原決定部位是接到氮端（amino-terminal）的，這些病人的 β 細胞功能保存較好，後續較有可能停用胰島素¹⁵。另一個則是和第1型糖尿病相關的組織兼容性抗原（histocompatibility antigen，HLA），經統計發現 β 細胞功能在兩年內持續惡化的病人的基因較高比例含有DQB1*02、DRB1*03、DRB1*04、DQB1*0302等。其中DQA*03和DQB1*02這兩種基因型和第1型糖尿病有高度相關⁹。

病理生理學

有關成人易酮病型糖尿病和糖尿病相關自體免疫抗體之間的關係，過去的研究顯示約有0-18%的病人呈現抗體陽性^{6,7,9}。這個比例和以高血糖高滲透壓狀態（hyperglycemic hyperosmolar state，HHS）為起始表現的肥胖病人類似。和典型的第1型糖尿病病人相比，抗體陽性的比率相對較低⁸。這一小群病人最後會被診斷為成年遲發性自體免疫糖尿病（latent autoimmune diabetes in adults，LADA）¹⁶或是進展緩慢的第1型糖尿病（slowly progressing type 1 diabetes）¹⁷。追蹤LADA的病人，大部分最後會走向依賴胰島素和 β 細胞功能喪失的病程。而在成人易酮病型糖尿病的病人中，自體免疫抗體陽性的病人會比陰性的病人更早復發無法使用

口服藥物控制的高血糖，並產生胰島素依賴。針對抗體陰性的易酮病型糖尿病病人，有部分病人體內含有目前常用檢驗無法測出的自體免疫抗體，而另一部分則是因為自體免疫抗體濃度隨時間下降而在檢驗時呈現陰性¹⁸。總而言之，易酮病型糖尿病自體免疫抗體陽性的比率和第2型糖尿病類似。

針對HLA對偶基因之間關係的研究，目前沒有一致的結論。大多數的研究沒有辦法找到兩者之間的關聯^{3,7,8,10,19}。但有一研究指出，和正常人相比，非裔成人易酮病型糖尿病的病人有較高的比率有HLA-DR3和HLA-DR4³。Maldonado研究指出成人易酮病型糖尿病的病人中自體免疫抗體陽性的病人有更高比率有DQA*03和DQB1*02基因型，而這兩種基因型都和第1型糖尿病有明顯的相關⁹。

除此之外，成人易酮病型糖尿病的產生到底是和多基因有關或是某一段重要基因有關，目前仍不清楚。目前在非裔美國青少年身上，發現HNF-1基因上的點突變是易酮病型糖尿病的標誌²⁰。在日本的研究，paired-box-containing gene (Pax)-4的錯義突變 (missense mutation) 和早期發生胰島素依賴的第2型糖尿病有相關²¹。這群病人在新診斷糖尿病的時候比較容易有胰島素缺乏的情形，而之後比較容易進展成胰島素依賴的糖尿病。

此外，慢性高血糖除了造成胰島細胞分泌胰島素功能下降之外，也會讓活性氧化物 (reactive oxygen species, ROS) 增加，造成胰島細胞的氧化壓力增加。由於六磷酸葡萄糖去氫酶是身體抵抗氧化壓力的防禦機制，一篇在西非研究探討A-β+組糖尿病酮酸血症和六磷酸葡萄糖去氫酶缺乏症 (glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency) 之間的關係。他們發現A-β+組糖尿病酮酸血症的病人的六磷酸葡萄糖去氫酶缺乏症盛行率較控制組高，而第2型糖尿病病人沒有發現這樣的情形。但在A-β+組糖尿病酮酸血症病人身上沒有看到G6PD基因突變的盛行率升高的情形。因此作者推論，單一的六磷酸葡萄糖去氫酶缺乏症不會造成A-β+組糖尿病酮酸血症，可能是一些同時控

制胰島細胞功能和G6PD基因表現的上游基因發生變異，造成A-β+組糖尿病酮酸血症。

有關易酮病型糖尿病病人的β細胞功能變化，有研究針對糖尿病酮酸血症剛恢復時、病人回復到正常血糖的時候²³和後續追蹤²⁴的三個時間，利用口服葡萄糖或葡萄糖液注射來檢查胰島素對高血糖的反應能力。在糖尿病酮酸血症剛恢復後一天，靜脈注射葡萄糖液無法引起胰島素分泌。但在病人血糖恢復正常後，胰島素的分泌可以上升三倍¹⁰。另一篇測量研究易酮病型糖尿病病人在糖尿病酮酸血症剛消失後和追蹤12週後，利用升糖素刺激後的C-肽值來檢查胰臟功能，也同樣看到在血糖值回復正常後，升糖素刺激前後的C-肽值有明顯上升²⁵。如果根據糖尿病酮酸血症病人體型不同，在糖尿病酮酸血症剛消失後的升糖素測驗，肥胖的病人所測得的C-肽值比瘦的病人的C-肽值高；但和沒有出現糖尿病酮酸血症的肥胖第2型糖尿病病人相比，有糖尿病酮酸血症的肥胖病人的C-肽值較低。在之後追蹤數個月的升糖素測驗，肥胖糖尿病酮酸血症病人的C-肽的基礎值和升糖素刺激後的值都有顯著進步，但對升糖素測驗的急性胰島素反應 (acute insulin response) 仍比肥胖的正常人低¹⁰。研究指出，易酮病型糖尿病病人在恢復正常血糖後，空腹及刺激後的C-肽值可恢復80%。但在沒有恢復正常血糖值的病人的胰島素分泌功能已經喪失了60%⁸。

由這些研究顯示，成人易酮病型糖尿病病人身上所發生的β細胞功能異常是暫時性的。雖然目前詳細的機制仍然不明，但有些學者認為可能是β細胞對高血糖的敏感性下降，就是高血糖毒性 (Glucotoxicity) 或是體內的游離脂肪酸濃度持續偏高所造成高脂肪毒性 (lipotoxicity)。但Umpierrez在成人易酮病型糖尿病病人身上注射脂肪溶液來提高體內的游離脂肪酸後不會造成胰島素或C-肽值下降²⁶。在其他糖尿病病人的研究也發現在高血糖進步後，β細胞分泌胰島素的功能會改善^{27,28}。

和正常人相比，在A-β-組的成人易酮病型糖尿病病人中有較高機率出現和β細胞發展、

分化相關的基因變異，如：*TCF-1*、*PAX-4*、*PDX-1*等。這些基因會轉譯成 β 細胞中重要的轉錄因子，包括：*HNF1a*、*PAX-4*、*PDX-1*等²¹。

胰島素敏感性的變化

當易酮病型糖尿病病人處於高血糖時，研究發現這些病人的葡萄糖利用率比正常人低。在高血糖改善後，這些病人的胰島素敏感性會顯著改善到與肥胖的正常人相似的情形。過去的研究發現，慢性高血糖會造成周邊組織對胰島素的利用率不佳²⁸。但目前詳細的機制仍然不明。易酮病型糖尿病病人在住院兩天後所做的肌肉切片檢查發現肌肉細胞中的一種絲胺酸/滋利胺基酸激酶 (serine/threonine kinase)，Akt (又稱為protein kinase B, PKB)-2的表現減少和胰島素刺激的葡萄糖磷酸化減少。隨著高血糖的改善，Akt-2表現也會增加70%。目前知道在高血糖時Akt-2的下降會伴隨訊息傳遞蛋白的下降、胰島素功能拮抗的酵素增加和出現一些細胞凋亡前期有關的蛋白質。這些證據都指出Akt-2的活化減少在高血糖造成的肌肉胰島素抗性增加中扮演重要的機制²⁹。

治療策略

易酮病型糖尿病的治療主要分成三個時期：一、糖尿病酮酸血症的急性處理；二、糖尿病酮酸血症改善後2-10週的門診治療；三、長期治療。

一、糖尿病酮酸血症的急性處理

糖尿病酮酸血症的治療主要是根據2009年於「Diabetes care」發表的有關高血糖危症的回顧，主要以積極地液體補充、校正電解質異常和持續胰島素注射為主，此外，更重要的是找到導致血糖代謝惡化的致病因子，如：感染等³⁰。通常，高血糖可以在6小時之內改善，而酮酸血症大多在12-14小時之內校正回來。在酮酸血症改善後，連續胰島素靜脈注射就可以改成每天多次的胰島素皮下注射。皮下注射胰島素的起始劑量以每天每公斤0.5-0.8單位開始。再根據血糖值來調整劑量。希望能達到飯前血糖小於120 mg/dl的目標值。出院時應確保病人

所使用的胰島素可以提供完整24小時的胰島素作用。醫師需要經過易酮病型糖尿病的詳細分類後才可做出停用胰島素的決定³¹。

二、糖尿病酮酸血症改善後2-10週的門診治療

通常 β 細胞分泌功能和糖尿病相關自體免疫抗體的測量在糖尿病酮酸血症後約1到3週進行，這樣可以避免高血糖所造成胰島素反應降低的影響。在台灣，目前全民健康保險已給付麩胺酸脫羧酶自體抗體和胰島素自體抗體的檢查。

在 β 細胞的分泌功能上，可使用一毫克升糖素測驗。在數個研究中，病人在空腹，及注射升糖素後五分鐘和十分鐘測量C勝肽值。如果C勝肽基礎值小於1 ng/ml (0.33 nmol/liter) 並且升糖素刺激後C勝肽的最高值小於1.5 ng/ml (0.5 nmol/liter)，就可以把病人歸類到 β -組。如果病人的C勝肽基礎值至少是1 ng/ml (0.33 nmol/liter) 或升糖素刺激後C勝肽的最高值至少是1.5 ng/ml (0.5 nmol/liter)，則可以把病人歸類到 β +組。這樣的分類可以預測六個月和一年後的 β 細胞分泌功能³²，也可以預測KPD病人後續是否可停用胰島素²⁴。而台灣較常用的升糖素測驗方法為測量病人在空腹及注射升糖素後六分鐘的C-勝肽值。如果空腹C-勝肽值小於0.5 ng/ml，或升糖素刺激後C勝肽值小於1.8 ng/ml，或兩者相差小於0.7 ng/ml，則可診斷為胰島素缺乏的第1型糖尿病³³。

雖然有關 β 細胞的分泌功能已經可以提供臨床醫師有關病情預後的重要資訊，在糖尿病相關的自體免疫抗體部分仍然需要做檢查。因為在A+ β +這一組病人，病因學分類即屬第1型糖尿病。即使剛開始可以停用胰島素，有一半的病人會在兩年之內變成 β -的病人，終究要長期注射胰島素。因此在A+ β +的病人，需要臨床醫師更密集地追蹤。易酮病型糖尿病病人要檢測麩胺酸脫羧酶自體抗體和胰島細胞抗原-2 (islet antigen-2, IA-2) 抗體。胰島素自體抗體 (insulin Autoantibody, IAA) 的檢查在臨床上較不實用，因為大部分病人在這之前都已經接受過胰島素注射了。此外，針對HLA對偶基因的檢查，去看這些病人是否有和第1型糖尿病相

關的基因型(如:DQA*03和DQB1*02),也可以幫助醫師了解這個病人的預後。

被分類到 β -組的病人,在後續治療中不能停用胰島素。在Houston所做的研究中,這些病人的胰島功能從未回復到可以停用胰島素的狀況³⁴。在前面2到4週,因為胰島素功能作用較差和胰島素抗性的關係,病人所需的胰島素劑量較高(平均每天每公斤需要1到1.2單位胰島素)。之後隨著胰島素功能和胰島素抗性的改善,胰島素的需求量會逐漸降低。胰島素劑量在血糖達到美國糖尿病學會(American Diabetes Association, ADA)所建議目標值³⁵(飯前血糖70-130 mg/dl和睡前/最高血糖小於180 mg/dl)兩週後,或是發生低血糖後,就可以把胰島素劑量降低一半。之後每週回門診追蹤。如果病人的血糖在胰島素劑量降低後兩週的血糖仍然維持在ADA的建議標準內,病人就可停用胰島素。這段需要胰島素注射的時間每個病人不同,大多在10至14週,甚至更長。此外會建議停用胰島素的病人持續使用血糖機檢測血糖和酮體。如果病人血糖維持在正常範圍內,則病人後續僅接受生活型態的調整,不使用其他藥物。如果病人的血糖超過200 mg/dl或檢驗出酮體,則病人需要再次使用胰島素。如果病人的血糖值有升高,但未超過200 mg/dl,則可給予病人使用口服的降血糖藥物做治療⁵。在停止胰島素注射後,如果只用飲食控制,高血糖常在兩年內復發。如果使用Metformin和磺醯脲類藥物的治療,則停用胰島素的時間則可延長到24-40個月。但是部份學者不建議易酮病型糖尿病的病人,特別是GAD抗體陽性的病人,使用口服降血糖藥物。

三、長期治療

如果病人已經被分類為易酮病型糖尿病病人,則必須依據美國糖尿病協會的指引進行糖尿病的治療和追蹤。除此之外,這些易酮病型糖尿病病人需要每六個月重新評估 β 細胞的分泌功能。除此之外,必須建議病人進行每週至少150分鐘的中度強度的運動。肥胖的病人須建議減重,並強調戒菸的重要性。也必須評估這些病人是否有大血管或小血管相關的糖尿病併發

症並進行相關治療³⁵。

結語

成人糖尿病酮酸血症在臨床上是很常見的。目前的研究指出,成人糖尿病酮酸血症有不同糖尿病類別。依A β 分類法,「易酮病型第2型糖尿病」通常就是屬A- β +類之病人。在美國的研究非裔與西班牙裔族群的糖尿病酮酸血症病人中,有很高比率是屬於易酮病型第2型糖尿病。然而在日本、台灣及全世界其他地區也有相關報導。大部份的易酮病型第2型糖尿病是中年的肥胖男性,有強烈的第2型糖尿病家族史。在初期,病人會出現明顯的胰島素分泌和作用不良。但在積極的胰島素控制後, β 細胞功能和胰島素敏感性都會顯著進步。因此,病人接下來數個月可能不需要胰島素注射。如果病人在停止胰島素後,使用Metformin或磺醯脲類藥物,可以延後需用胰島素控制的高血糖復發的時間。到目前為止,造成易酮病型第2型糖尿病發生糖尿病酮酸血症的機制仍然不明。成人糖尿病酮酸血症病患檢測和第1型糖尿病相關的抗體可以幫助排除較晚發生的第1型糖尿病和LADA(latent autoimmune diabetes in adults)。我們可以藉由檢查這些自體免疫抗體和升糖素測驗的結果,來選擇在後續病程的治療策略。

參考文獻

1. Yan SH, Sheu WH, Song YM, Tseng LN. The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults. *Intern Med* 2000; 39: 10-4.
2. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, Maldonado M. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29: 292-302.
3. Winter WE MN, Riley WJ, Clarke DW, Kappy MS, Spillar RP. Maturity-onset diabetes of youth in black Americans. *N Engl J Med* 1987; 316: 285-91.
4. Banerji MA, Chaiken RL, Huey H, et al. GAD antibody negative NIDDM in adult black subjects with diabetic ketoacidosis and increased frequency of human leukocyte antigen DR3 and DR4. Flatbush diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 741-5.
5. Westphal SA. The occurrence of diabetic ketoacidosis in non-insulin-dependent diabetes and newly diagnosed diabetic adults. *Am J Med* 1996; 101: 19-24.
6. Pinero-Pilona A, Litonjua P, Aviles-Santa L, Raskin P. Idiopathic type 1 diabetes in Dallas, Texas: a 5-year experience. *Diabetes Care* 2001; 24: 1014-8.

7. Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA, et al. Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1999; 22: 1517-23.
8. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 2004; 53: 645-53.
9. Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5090-8.
10. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. *Diabetes* 1995; 44: 790-5.
11. Hsin Yu E, Guo HR, Wu TJ. Factors associated with discontinuing insulin therapy after diabetic ketoacidosis in adult diabetic patients. *Diabet Med* 2001; 18: 895-9.
12. McFarlane SI, Chaiken RL, Hirsch S, Harrington P, Lebovitz HE, Banerji MA. Near-normoglycaemic remission in African-Americans with Type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function. *Diabet Med* 2001; 18: 10-6.
13. Umpierrez GE, Clark WS, Steen MT. Sulfonylurea treatment prevents recurrence of hyperglycemia in obese African-American patients with a history of hyperglycemic crises. *Diabetes Care* 1997; 20: 479-83.
14. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622-6.
15. Hampe CS, Nalini R, Maldonado MR, et al. Association of amino-terminal-specific antiglutamate decarboxylase (GAD65) autoantibodies with beta-cell functional reserve and a milder clinical phenotype in patients with GAD65 antibodies and ketosis-prone diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 462-7.
16. Schiel R, Müller UA. GAD autoantibodies in a selection-free population of insulin-treated diabetic patients: indicator of a high prevalence of LADA? *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 49: 33-40.
17. Zimmer P, Turner R, McCarty D, Rowley M, Mackay IR. Crucial points at diagnosis. Type 2 diabetes or slow type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 33: B59-64.
18. Borg H, Gottsater A, Fernlund P, Sundkvist G. A 12-year prospective study of the relationship between islet antibodies and beta-cell function at and after the diagnosis in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 1754-62.
19. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 2002; 28: 5-12.
20. Boutin P, Gresh L, Cisse A, et al. Missense mutation Gly574Ser in the transcription factor HNF-1alpha is a marker of atypical diabetes mellitus in African-American children. *Diabetologia* 1999; 42: 380-1.
21. Shimajiri Y, Sanke T, Furuta H, et al. A missense mutation of Pax4 gene (R121W) is associated with type 2 diabetes in Japanese. *Diabetes* 2001; 50: 2864-9.
22. Sobngwi E, Gautier JF, Kevorkian JP, et al. High prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency without gene mutation suggests a novel genetic mechanism predisposing to ketosis-prone diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4446-51.
23. Tan KC, Mackay IR, Zimmet PZ, Hawkins BR, Lam KS. Metabolic and immunologic features of Chinese patients with atypical diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2000; 23: 335-8.
24. Sobngwi E, Vexiau P, Levy V, et al. Metabolic and immunogenetic prediction of long-term insulin remission in African patients with atypical diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 832-5.
25. Rasouli N, Elbein SC. Improved glycemic control in subjects with atypical diabetes results from restored insulin secretion, but not improved insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6331-5.
26. Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, Peng L, Gosmanov AR, Kitabchi AE. Lack of lipotoxicity effect on β -cell dysfunction in ketosis-prone type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 626-31.
27. Leahy JL, Bonner-Weir S, Weir GC. β -cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion. *Diabetes Care* 1992; 15: 442-55.
28. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990; 13: 610-30.
29. Gosmanov AR, Umpierrez GE, Karabell AH, Cuervo R, Thomason DB. Impaired expression and insulin-stimulated phosphorylation of Akt-2 in muscle of obese patients with atypical diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E8-E15.
30. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335-43.
31. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative Review: Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2006; 144: 350-57.
32. Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2575-9.
33. 中華民國糖尿病學會。2012糖尿病臨床照護指引。初版。台北：中華民國糖尿病學會，2012；12。
34. Nalini R, Gaur LK, Maldonado M, et al. HLA class II alleles specify phenotypes of ketosis-prone diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31: 1195-200.
35. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care* 2012; 35: S11-63.

Adult Diabetic Ketoacidosis and Ketosis-prone Type 2 Diabetes Mellitus

Juei-Yu Tseng, Hao-Chang Hong, Horng-Yih Ou, and Ta-Jen Wu

*Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital*

Diabetic ketoacidosis (DKA) was regarded as an initial presentation of type 1 diabetes mellitus. However, a subgroup of patients with DKA shows clinical presentation similar to type 2 diabetes. These patients are obese and have strong family history of diabetes. No autoantibodies related to type 1 diabetes mellitus nor common HLA gene change is noted in these patients. They are now known as "Ketosis-prone type 2 diabetes". Acute onset of polydipsia, polyuria, and body weight loss without obvious predisposing factor are typical presentations. During onset of DKA, decreasing secretion of insulin and insulin resistance were noted. β -cell function improves after insulin therapy. Thus, these patients can maintain normo-glycemia without insulin injection after insulin therapy for a few months. The duration can last for weeks to months. Absence of autoantibodies and measurable insulin level can predict the probability of cessation of insulin injection in the future. Although glucose desensitization was proposed, the mechanism of the transient dysfunction of β -cell is still unclear. (J Intern Med Taiwan 2012; 23: 274-281)