

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.018

荟萃分析

SGLT-2 抑制剂致成人 2 型糖尿病患者 糖尿病酮症酸中毒风险的 Meta 分析

杨柳,张葵之,马海林



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81760767); 新疆天然药物活性组分与释药技术重点实验室项目(XJDX1713)

作者单位: 830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院药学部(杨柳),内分泌科(马海林); 新疆医科大学药理学

教研室(张葵之)

通信作者: 张葵之, E-mail: 1533465971@qq.com

【摘要】目的 对钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2) 抑制剂致成人 2 型糖尿病(T2DM) 患者糖尿病酮症酸中毒(DKA) 风险进行系统 Meta 分析。方法 检索美国国立医学图书馆数据库、医学文摘数据库、Cochrane 循证医学数据库从建库至 2023 年 12 月 31 日收录 SGLT-2 抑制剂治疗 T2DM 患者的随机对照试验。提取纳入文献的样本量、患者性别、年龄、体质量指数、发生 DKA 情况、治疗时间及药物种类。使用 RevMan5.4 版软件进行 Meta 分析,二分类变量以相对危险度(RR) 值及 95%CI 作为效应量。结果 最终共纳入 26 篇文献 65 176 例 T2DM 患者,其中 SGLT-2 抑制剂治疗(观察组) 37 021 例,对照组 28 155 例;共发生 DKA 事件 139 例,观察组 DKA 事件发生率为 0.29%(106/37 021),对照组 DKA 事件发生率为 0.12%(33/28 155) 观察组发生 DKA 风险显著高于对照组($RR=2.71$, 95%CI 1.84~3.97 $P<0.001$)。进一步亚组分析提示 SGLT-2 抑制剂组中年龄 >60 岁($RR=2.73$, 95%CI 1.84~4.05 $P<0.001$)、体质量指数 ≥ 31 kg/m²($RR=2.73$, 95%CI 1.82~4.07 $P<0.001$)、治疗时间 >52 周($RR=2.73$, 95%CI 1.84~4.05 $P<0.001$)、使用卡格列净($RR=4.82$, 95%CI 1.70~13.64 $P=0.003$)、埃格列净($RR=4.10$, 95%CI 1.11~15.20 $P=0.040$) 发生 DKA 风险均较对照组明显升高。结论 成人 T2DM 患者应用 SGLT-2 抑制剂会增加 DKA 风险,且年龄越大、体质量指数越高、治疗时间越长发生 DKA 的风险就越高,另外 DKA 发生风险也与药物种类有关。

【关键词】 糖尿病酮症酸中毒; 2 型糖尿病; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; Meta 分析

【中图分类号】 R587.1; R587.2

【文献标识码】 A

Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on ketoacidosis in adults with type 2 diabetes mellitus: A Meta-analysis Yang Liu*, Zhang Yanzhi, Ma Hailin.* The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang Province, Urumqi 830054, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81760767); Xinjiang Key Laboratory of Active Component and Drug Release Technology of Natural Medicines (XJDX1713)

Corresponding author: Zhang Yanzhi, E-mail: 1533465971@qq.com

【Abstract】 **Objective** To conduct a systematic meta-analysis of the risk of ketoacidosis (DKA) in adults with type 2 diabetes mellitus(T2DM) caused by SGLT-2 inhibitors.**Methods** Randomized controlled trials (RCT) of SGLT-2 inhibitors in adults with T2DM included in PubMed,Embase and Cochrane Library were searched from the establishment of the databases to December 31,2023. Data such as sample size,age of subjects,body mass index,occurrence of DKA,type and time of hypoglycemic drugs used were extracted. Revman 5.4 software was used for meta-analysis. The risk ratio(RR)value and 95% CI were used as effect variables for dichotomous variables. **Results** A total of 26 RCT involving 65176 T2DM patients were included,including 37021 T2DM patients in the SGLT-2 group and 28155 T2DM patients in the control group,and 139 DKA events occurred. The incidence of DKA events in the SGLT-2 group was 0.29% (106/37021), while in the control group it was 0.12% (33/28155). Compared with the control group,SGLT-2 group had a higher risk of DKA($RR=2.71$,95%CI 1.84~3.97 $P<0.001$). Subgroup analysis showed that T2DM patients with age >60 years($RR=2.73$,95%CI 1.84~4.05 $P<0.001$),body mass index ≥ 31 kg/m²($RR=2.73$,95%CI 1.82~4.07 $P<0.001$) and medication duration >52 weeks($RR=2.73$,95%CI 1.84~4.05 $P<0.001$)who received SGLT-2 inhibitors had a higher risk of DKA compared with their respective control groups. In the subgroups of drug types,the risk of DKA was higher in canagliflozin($RR=4.82$,95%CI 1.70~13.64 $P=0.003$)and ertugliflozin(RR

$=4.1095\%$ CI 1.11~15.20 $P=0.040$) than in the control group. **Conclusions** SGLT-2 inhibitors can increase the risk of DKA in adults with T2DM. Moreover, the older the age, the higher body mass index, and the longer the duration of receiving SGLT-2 inhibitors, the higher the risk of developing DKA, and the risk of DKA is also related to the type of medication.

【Key words】 Diabetic ketoacidosis; Type 2 diabetes mellitus; Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; Meta-analysis

近年来,随着人们饮食习惯及生活方式的改变,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)发病率也随之增高,因此各种新型降糖药物不断研发上市,以期更好地控制血糖。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT-2)抑制剂的药理机制是抑制肾近曲小管重吸收葡萄糖的作用,让葡萄糖由尿液排出体外而发挥降血糖疗效^[1]。经多项大型研究证实, SGLT-2 抑制剂相比其他降糖药物优势明显,除降血糖效果显著外,还具有降压、降尿酸、降低体质量及心肾保护等作用,其中恩格列净心血管结局研究结果显示,该药不仅可降血糖、降低体质量,还能明显降低合并心血管疾病的 T2DM 患者的心力衰竭住院风险与心血管死亡风险^[2];卡格列净心血管评估研究^[3]、达格列净心血管结局研究^[4]分别证实卡格列净与达格列净可使 T2DM 患者心血管和肾脏获益。但上述临床研究也发现 SGLT-2 抑制剂的不良事件,如卡格列净导致截肢风险增加、达格列净增加了泌尿系感染的风险等。目前关于应用 SGLT-2 抑制剂治疗成人 T2DM 患者是否会升高糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)风险的结论尚未统一,本研究对 SGLT-2 抑制剂治疗成人 T2DM 患者是否升高 DKA 的风险进行 Meta 分析,以期为临床提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 通过计算机在美国国立医学图书馆数据库(PubMed)、医学文摘数据库(Embase)和 Cochrane 循证医学数据库(Cochrane Library)检索自建库至 2023 年 12 月 31 日收录的 SGLT-2 抑制剂治疗成人 T2DM 患者的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。检索词包括但不限于“sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor”“randomized controlled trial”“dapagliflozin”“canagliflozin”“empagliflozin”“ipragliflozin”“sotagliflozin”“tofogliflozin”“ertugliflozin”“luseogliflozin”等。

1.2 文献选择标准 入选标准:(1)患者均诊断为 T2DM 且年龄 ≥ 18 岁。(2)观察组应用 SGLT-2 抑制剂治疗,对照组仅给予常规治疗,2 组治疗时间相同且均 ≥ 12 周。(3)结局指标或安全性分析包括 DKA。(4)研究类型为 RCT。(5)文献均已公开发表。排除

标准:(1)研究的干预措施不一致或内容不吻合。(2)内容为 Meta 分析、综述、病例报道及动物实验等。(3)研究的结局指标不一致。(4)无法获得研究结论数据及尚未公开发表的文献。

1.3 资料提取与质量评价 由本研究 2 位参与人员按相关标准独立筛选文献,再将筛选结果互相交换并加以核对,2 位参与人员意见统一的文献纳入本研究,如存在意见分歧的文献则需 2 位共同讨论或由第 3 人进行判断是否将文献纳入。基本资料提取主要包括文献的第一作者、发表时间、样本量、研究对象性别及年龄、发生 DKA 情况、糖尿病病程、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA_{1c})、空腹血糖、体质量指数(body mass index, BMI)、使用降糖药物种类及治疗时间等。文献质量采用 Cochrane 6.1 的 7 项评价指标加以评估,如全部符合标准提示低偏倚风险,质量判定“高”;如部分符合标准提示中度偏倚可能性,质量判定“中等”;如完全不符合标准提示存在高度偏倚风险,质量判定“低”。

1.4 统计学方法 采用 RevMan5.4 版软件进行统计学分析。结局资料为二分类资料,统计结果用合并后的相对危险度(related risk, RR)及 95% CI 描述,计数资料以频数或率(%)表示。应用 χ^2 检验和 I^2 检验评估纳入研究间的异质性,如 $I^2 < 50\%$ 且 $P > 0.1$ 则无异质性,分析使用固定效应模型;如 $I^2 \geq 50\%$ 或 $P < 0.1$ 则有异质性,分析使用随机效应模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果及一般资料 共检索文献 9 663 篇,其中 PubMed 1 846 篇、Embase 3 899 篇、Cochrane Library 3 918 篇,去除重复文献 1 107 篇、干预措施不一致 2 075 篇、内容不吻合 3 064 篇、Meta 分析 1 339 篇、综述 1 307 篇、病例报道 33 篇、动物实验 128 篇、非 RCT 18 篇、试验方法不吻合 15 篇、结局指标不一致 507 篇、无法获得全文或数据 44 篇,最终纳入文献 26 篇,全部为英文文献。26 篇文献共涉及 65 176 例患者,其中 SGLT-2 抑制剂组 37 021 例,发生 DKA 106 例;对照组 28 155 例,发生 DKA 33 例。纳入文献一般资料见表 1。

表 1 纳入文献临床资料及文献质量

Tab.1 Clinical data and literature quality included in the literature

作 者	年份	样本量(例)		性别(男/女)		年龄(岁)		体质量指数(kg/m ²)		治疗时间 (周)	文献质量
		观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组	观察组	对照组		
Zinman 等 ^[2]	2015	4687	2333	2686/2001	1376/957	62.4±7.8	61.1±8.2	28.2±3.1	28.0±3.3	76	高
Neal 等 ^[3]	2017	5790	4344	3065/2725	2428/1916	56.8±9.2	57.3±8.9	27.3±3.2	27.4±3.0	70	高
Wiviott 等 ^[4]	2019	8575	8570	6396/2179	6223/2347	55.3±8.0	56.2±7.6	29.2±2.4	29.0±2.6	104	高
Allegretti 等 ^[5]	2019	157	155	85/72	82/73	69.9±6.5	68.4±6.2	27.3±3.3	27.5±3.6	52	高
Araki 等 ^[6]	2017	123	60	71/52	32/28	57.3±9.7	58.3±9.0	30.2±2.1	30.3±2.2	70	中
Aronson 等 ^[7]	2018	308	153	157/151	78/75	64.3±7.2	63.0±7.6	28.4±2.0	28.5±2.1	64	中
Bhatt 等 ^[8]	2021	5291	5286	3695/1596	3691/1595	62.8±7.0	63.7±7.5	30.1±2.8	30.2±2.6	102	中
Cannon 等 ^[9]	2020	5493	2745	3570/1923	1795/950	65.9±8.8	67.1±8.4	28.6±2.5	28.1±2.9	78	中
Cho 等 ^[10]	2019	36	35	23/13	21/14	64.2±7.2	64.9±7.6	27.9±3.6	28.3±3.9	24	低
Dagogo-Jack 等 ^[11]	2018	309	153	191/118	98/55	58.1±5.2	58.0±4.8	27.1±3.6	27.5±3.8	48	高
Ferdinand 等 ^[12]	2019	80	77	47/33	44/33	55.1±9.3	55.6±9.8	30.2±2.5	30.6±2.8	32	高
Fioretto 等 ^[13]	2018	160	161	98/62	100/61	60.3±7.5	60.9±7.9	29.1±2.0	29.7±2.2	64	中
Raven 等 ^[14]	2023	1048	332	696/352	223/109	59.0±8.0	59.4±7.8	28.3±2.3	28.3±2.5	48	高
Sugawara 等 ^[15]	2023	158	159	84/74	87/72	57.3±7.9	56.5±8.3	28.1±2.6	28.5±2.3	84	高
Han 等 ^[16]	2018	73	66	45/28	41/25	52.6±10.4	53.3±10.6	29.9±3.1	29.3±3.3	52	中
Hollander 等 ^[17]	2018	888	437	522/366	259/178	56.0±8.9	55.2±9.4	27.9±3.2	27.4±3.0	26	中
Kang 等 ^[18]	2023	328	66	228/100	43/23	62.3±9.1	63.0±10.1	30.0±1.8	29.4±2.0	26	低
Ishihara 等 ^[19]	2016	168	87	101/67	55/32	66.1±5.5	66.6±6.2	29.6±2.0	29.4±1.8	104	高
Ito 等 ^[20]	2017	32	34	20/12	22/12	63.0±8.2	62.5±7.9	28.1±2.6	28.7±2.6	84	高
Ji 等 ^[21]	2019	339	167	233/106	112/55	58.0±7.1	57.2±7.5	27.3±2.9	27.8±2.8	96	高
Kadowaki 等 ^[22]	2017	70	68	48/22	49/19	55.9±10.3	56.2±9.9	30.0±2.4	29.3±2.4	50	中
Katakami 等 ^[23]	2020	169	171	108/61	110/61	57.7±8.6	57.7±9.0	27.7±3.4	28.6±3.2	35	低
Kawamori 等 ^[24]	2018	182	93	121/61	63/30	57.9±9.2	58.4±9.1	29.2±2.1	28.4±2.2	76	高
Liu 等 ^[25]	2021	53	53	28/25	27/26	56.3±8.9	57.1±9.7	29.1±3.4	28.2±3.4	52	高
Lu 等 ^[26]	2021	304	153	219/85	112/41	62.7±4.9	63.8±5.6	28.1±2.9	28.7±3.0	48	高
Tanaka 等 ^[27]	2023	2200	2197	1183/1017	1187/1010	59.5±7.7	60.7±8.6	28.6±2.7	29.6±3.2	50	高

2.2 SGLT-2 抑制剂引发 DKA 的风险分析 对纳入的 26 篇文献进行异质性检验 $I^2=0$ 且 $P=0.901$,采用固定效应模型对各数据进行 Meta 分析 ,结果显示 ,SGLT-2 抑制剂组 DKA 事件的发生率为 0.29%(106/37 021) ,对照组 DKA 事件的发生率为 0.12%(33/28 155) 。SGLT-2 抑制剂组发生 DKA 风险显著高于对照组($RR=2.71$,95%CI 1.84~3.97 , $P<0.001$) ,见表 2。

2.3 不同亚组患者发生 DKA 风险的 Meta 分析结果

对患者年龄、BMI、用药时间及药物种类进行亚组分析 ,结果显示在年龄>60 岁的患者中 ,SGLT-2 抑制组比对照组发生 DKA 的风险更高($RR=2.73$,95%CI 1.84~4.05 , $P<0.001$) ; BMI ≥ 31 kg/m² 的患者中 ,SGLT-2 抑制组比对照组发生 DKA 的风险更高($RR=2.73$,95%CI 1.82~4.07 , $P<0.001$) ;在治疗时间>52 周的患者中 ,SGLT-2 抑制剂组比对照组发生 DKA 的风险更高($RR=2.73$,95%CI 1.84~4.05 , $P<0.001$) ;在药物种类亚组中 ,卡格列净($RR=4.82$,95%CI 1.70~13.64 , $P=0.003$) 、埃格列净($RR=4.10$,95%CI 1.11~15.

20 , $P=0.040$) 比对照组发生 DKA 的风险更高 ,见表 3。

3 讨 论

本研究纳入的 26 个 RCT 文献 ,涵盖了 VERTIS、EMPA-REG OUTCOME、DERIVE、CREDENCE、IOLITE、CANVAS、DECLARE-TIMI58 等关于 SGLT-2 抑制剂的大型临床研究 ,总权重约 56.6% ,结果提示 ,使用 SGLT-2 抑制剂会增加 T2DM 患者发生 DKA 的风险 ,尽管 SGLT-2 抑制剂组的 DKA 事件发生率非常低(0.29%) ,但 SGLT-2 抑制剂组发生 DKA 风险仍显著高于对照组($RR=2.71$,95%CI 1.84~3.97 , $P<0.001$) 。进一步行亚组(包括年龄、BMI、治疗时间及药物种类)分析 ,结果提示使用 SGLT-2 抑制剂增加了年龄>60 岁、BMI ≥ 31 kg/m²、治疗时间>52 周的成人 T2DM 患者发生 DKA 的风险 ,同时应用卡格列净、埃格列净治疗的患者发生 DKA 的风险更高。但因各治疗药物纳入的文献数量不同 ,将会使结论发生偏倚 ,导致可比性降低 ,仍需扩大 SGLT-2 抑制剂不同药物相关研究数量对该结论加以验证。

表 2 SGLT-2 抑制剂组与对照组发生 DKA 风险

Tab.2 Risk of DKA in SGLT-2 inhibitor group and control group								
作 者	观察组		对照组		权重(%)	固定效应模型		模型森林图
	DKA 事件	总例数	DKA 事件	总例数		RR	95%CI	
Zinman 等 ^[2]	4	4687	1	2333	3.7	1.98	0.23~17.81	
Neal 等 ^[3]	12	5790	3	4344	9.5	3.01	0.86~10.64	
Wiviott 等 ^[4]	27	8575	12	8570	33.2	2.26	1.15~ 4.43	
Allegretti 等 ^[5]	0	157	0	155	—	—	—	
Araki 等 ^[6]	0	123	0	60	—	—	—	
Aronson 等 ^[7]	0	308	0	153	—	—	—	
Bhatt 等 ^[8]	30	5291	14	5286	38.8	2.15	1.15~ 4.02	
Cannon 等 ^[9]	19	5493	2	2745	7.4	4.76	1.12~20.36	
Cho 等 ^[10]	0	36	0	35	—	—	—	
Dagogo-Jack 等 ^[11]	0	309	0	153	—	—	—	
Ferdinand 等 ^[12]	0	80	0	77	—	—	—	
Fioretto 等 ^[13]	0	160	0	161	—	—	—	
Raven 等 ^[14]	0	1048	0	332	—	—	—	
Sugawara 等 ^[15]	1	158	0	159	1.4	3.03	0.13~73.56	
Han 等 ^[16]	0	73	0	66	—	—	—	
Hollander 等 ^[17]	1	888	0	437	1.9	1.49	0.07~36.22	
Kang 等 ^[18]	0	328	0	66	—	—	—	
Ishihara 等 ^[19]	0	168	0	87	—	—	—	
Ito 等 ^[20]	0	32	0	34	—	—	—	
Ji 等 ^[21]	0	339	0	167	—	—	—	
Kadowaki 等 ^[22]	0	70	0	68	—	—	—	
Katakami 等 ^[23]	0	169	0	171	—	—	—	
Kawamori 等 ^[24]	0	182	0	93	—	—	—	
Liu 等 ^[25]	1	53	0	53	1.4	3.01	0.13~72.03	
Lu 等 ^[26]	0	304	0	153	—	—	—	
Tanaka 等 ^[27]	11	2200	1	2197	2.8	10.97	1.43~85.02	
合计	106	37021	33	28155	100	2.71	1.84~ 3.97	
异质性检验: $\chi^2=3.441$ $df=8$ $I^2=0$ $P=0.901$								
合并效应量检验: $Z=5.022$ $P<0.001$								
SGLT-2 抑制剂组 对照组								

表 3 不同亚组患者发生 DKA 风险分析

项 目		例数 (事件数/总数)	观察组 (事件数/总数)	对照组 (事件数/总数)	固定效应模型		异质性结果	
					RR(95%CI)	P 值	P 值	I ² 值(%)
年龄	≤60 岁	3/8640	3/5624	0/3016	2.38(0.38~14.75)	0.351	0.941	0
	>60 岁	136/56536	103/31397	33/25139	2.73(1.84~4.05)	<0.001	0.651	0
BMI	<31 kg/m ²	7/13650	6/8968	1/4682	2.42(0.52~11.59)	0.272	0.972	0
	≥31 kg/m ²	132/51526	100/28053	32/23473	2.73(1.82~4.07)	<0.001	0.643	0
治疗时间	≤52 周	3/9678	3/5715	0/3963	2.38(0.39~14.75)	0.356	0.944	0
	>52 周	136/55498	103/31306	33/24192	2.73(1.84~4.05)	<0.001	0.651	0
药物种类	卡格列净	27/13714	23/7497	4/6217	4.82(1.70~13.64)	0.003	0.282	14
	达格列净	39/17176	27/8541	12/8635	2.26(1.15~4.43)	0.021	—	—
	恩格列净	6/10498	5/6863	1/3635	2.28(0.39~13.66)	0.372	0.845	0
	埃格列净	22/11242	20/7378	2/3864	4.10(1.11~15.20)	0.040	0.512	0
	索格列净	44/9777	30/4991	14/4786	2.15(1.13~4.02)	0.020	—	—
	其他	1/2769	1/1751	0/1018	3.03(0.14~73.56)	0.502	—	—

DKA 作为糖尿病并发症中最严重的一类 ,明显高血糖、血酮升高、代谢性酸中毒是其三大临床表现。Kang 等^[18]研究结论提示 ,SGLT-2 抑制剂导致的 DKA

与普通 DKA 相比 ,肾脏对葡萄糖的清除率增高约 2 倍 ,由尿液排出葡萄糖引发的血糖下降大于因胰岛素抵抗以及内源性生成葡萄糖而引发血糖增高的程度 ,

故 SGLT-2 抑制剂导致的 DKA 通常不伴有血糖升高,称为正常血糖性 DKA。目前 SGLT-2 抑制剂导致 DKA 相关机制包括以下几点:(1) SGLT-2 抑制剂导致胰高血糖素/胰岛素比值增加,导致酮体在体内蓄积。Fioretto 等^[13]发现大脑中也存在 SGLT-2,达格列净可通过中枢分泌的儿茶酚胺间接刺激胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素。Kawamori 等^[24]对日本 T2DM 患者研究结果提示,恩格列净使胰高血糖素/胰岛素比值增加了 25%,因 SGLT-2 是在胰岛 α 细胞表达,抑制 SGLT-2 可直接刺激分泌胰高血糖素。故 SGLT-2 抑制剂间接或直接促进了胰高血糖素表达水平升高,使得胰高血糖素/胰岛素比值增加进而使体内蓄积酮体水平明显增加。(2) SGLT-2 抑制剂使酮体被肾脏清除的作用被抑制。Allegretti 等^[5]研究结果提示,SGLT-2 抑制剂可轻度降低 3 期以下慢性肾脏病与肾功能正常患者的肾小球滤过率,导致酮体被肾小球滤过减少引发体内蓄积酮体增多。(3) SGLT-2 抑制剂通过促进脂肪酸氧化而增加酮体生成。Ishihara 等^[19]研究发现,伊格列净以保证机体能量消耗整体不变为前提,可通过促进脂肪酸氧化分解释放能量,来替代葡萄糖为机体提供能量,还可使体质量下降,但脂肪酸氧化过程中会导致体内蓄积更多酮体。(4) SGLT-2 抑制剂具有利尿作用而降低血容量引发脱水,从而加快 DKA 进展。Aronson 等^[7]研究发现患者脱水后血浆中儿茶酚胺及糖皮质激素水平增加了 100%~600%,脱水导致脂解激素增高而引发酮体生成增加。

本研究亚组分析结果提示,年龄较大、肥胖、治疗时间长的成年 T2DM 患者发生 DKA 的风险更高,分析其原因包括以下 3 个方面:(1) 老年患者胰岛功能降低,胰岛素分泌减少,因 SGLT-2 抑制剂增加了尿液中葡萄糖的排出,血糖水平变得相对较低,相应刺激胰腺分泌胰岛素的作用随之减少,使老年患者体内胰岛素缺乏程度加重,进一步升高胰高血糖素/胰岛素的比值。(2) 胰岛素水平降低导致胰岛素抑制脂肪分解活性降低,导致产生过多游离脂肪酸,这些游离脂肪酸在肝脏中经过 β -氧化转化为酮体。(3) Jespersen 等^[28]研究发现,老年患者对脱水具有较差耐受性,出现低容量相关不良事件风险显著升高。肥胖患者更容易发生 DKA 可能是因为在降糖治疗的同时,采取了低碳水化合物饮食、运动等减重措施。另外 SGLT-2 抑制剂可抑制肾脏对酮体的清除^[29]。以上原因共同导致酮体在体内的蓄积,所以治疗时间越长导致 DKA 的风险就越高。

已发表的 4 项 Meta 分析提示,SGLT-2 抑制剂与

T2DM 患者 DKA 风险的增加并无相关性。Saad 等^[30]共纳入 81 项研究涉及 37 195 例患者,SGLT-2 抑制剂患者 DKA 发生率与对照组发生率相似($OR = 1.36$, $95\%CI 0.39 \sim 4.74$, $P = 0.63$)。该 Meta 分析纳入的部分研究患者中途退出与失访的比例较大。Donnan 等^[31]共纳入 8 项研究,结果提示 SGLT-2 抑制剂与安慰剂组比较在 DKA 发生率的差异并无统计学意义($RR = 0.66$, $95\%CI 0.30 \sim 1.45$)。Liu 等^[32]共纳入 10 项 RCT 涉及 13 134 例患者,发生 14 个 DKA 事件,SGLT-2 抑制剂组 DKA 发生率与对照组相比并无显著增加($OR = 1.71$, $95\%CI 0.56 \sim 5.20$)。Colacci 等^[33]共纳入 72 项 RCT,结果提示 SGLT-2 抑制剂导致 T2DM 患者 DKA 的风险可以被忽略($OR = 1.25$, $95\%CI 0.56 \sim 2.79$, $P = 0.753$)。与以上各 Meta 分析比较,本研究具有更大的样本量、增加了最新的试验结论,结果发现 SGLT-2 抑制剂可增加成人 T2DM 患者 DKA 的风险,且进一步亚组分析提示长期使用 SGLT-2 抑制剂的年龄较大、肥胖的 T2DM 患者具有更高的 DKA 发生风险,均与上述 Meta 分析结论不符。

综上所述,众多临床研究已证实 SGLT-2 抑制剂除了具有降血糖效果,还可发挥降血压、降尿酸、调节血脂、降低体质量及保护心血管等作用,具备十分广泛的临床前景。但 SGLT-2 抑制剂除了具有良好治疗效果,临床应用中对于其潜在的不良反应也要引起足够的重视与关注。成人 T2DM 患者应用 SGLT-2 抑制剂会增加 DKA 风险,且年龄越大(>60 岁)、BMI 越高($\geq 31 \text{ kg/m}^2$)、治疗时间越长(>52 周),发生 DKA 的风险就越高。因此对于临床上应用 SGLT-2 抑制剂治疗成人 T2DM 患者,一方面要及时掌握患者是否具有高危因素(如年龄、体质量及治疗时间等),另一方面需正确掌握及鉴别正常血糖性 DKA 的相关知识与技能。

参考文献

- [1] 吕若琳,刘松,徐丽丽,等.钠-葡萄糖共转运体 2 抑制剂:超越降糖作用的心肾保护作用及对 2 型糖尿病患者骨代谢和骨折风险的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2022,38(9):823-829.DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20220618-00388.
- [2] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2015, 373(22):2117-2128.DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [3] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2017, 377(7):644-657.DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [4] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. N Engl J Med, 2019, 380(4):347-357.DOI: 10.1056/NEJMoa1812389.

- [5] Allegretti AS ,Zhang W ,Zhou W ,et al.Safety and effectiveness of bexagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and stage 3a/3b CKD [J]. Am J Kidney Dis ,2019 ,74 (3) : 328-337. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.03.417.
- [6] Araki E ,Onishi Y ,Asano M ,et al.Efficacy and safety of dapagliflozin over 1 year as add-on to insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: The DAISY (dapagliflozin added to patients under insulin therapy) trial [J].Diabetes Obes Metab ,2017 ,19 (4) : 562-570.DOI: 10.1111/dom.12853.
- [7] Aronson R ,Frias J ,Goldman A ,et al.Long-term efficacy and safety of ertugliflozin monotherapy in patients with inadequately controlled T2DM despite diet and exercise: VERTIS MONO extension study [J].Diabetes Obes Metab ,2018 ,20 (6) : 1453-1460.DOI: 10.1111/dom.13251.
- [8] Bhatt DL ,Szarek M ,Pitt B ,et al.Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease [J].N Engl J Med ,2021 ,384 (2) : 129-139.DOI: 10.1056/NEJMoa2030186.
- [9] Cannon C ,Pratley R ,Dagogo-Jack S ,et al.Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes [J].N Engl J Med ,2020 ,383 (15) : 1425-1435.DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.
- [10] Cho KY ,Nakamura A ,Omori K ,et al.Effect of switching from pioglitazone to the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on body weight and metabolism related factors in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label ,prospective ,randomized ,parallel-group comparison trial [J].Diabetes Obes Metab ,2019 ,21 (3) : 710-714.DOI: 10.1111/dom.13557.
- [11] Dagogo-Jack S ,Liu J ,Eldor R ,et al.Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: The VERTIS SITA2 placebo-controlled randomized study [J].Diabetes Obes Metab ,2018 ,20 (3) : 530-540.DOI: 10.1111/dom.13116.
- [12] Ferdinand KC ,Izzo JL ,Lee J ,et al.Antihyperglycemic and blood pressure effects of empagliflozin in black patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension [J].Circulation ,2019 ,139 (18) : 2098-2109.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036568.
- [13] Fioretto P ,Del Prato S ,Buse JB ,et al.Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A) : The DERIVE study [J].Diabetes Obes Metab ,2018 ,20 (11) : 2532-2540.DOI: 10.1111/dom.13413.
- [14] Raven LM ,Muir CA ,Kessler Iglesias C ,et al.Sodium glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on metabolic ,cardiac and renal outcomes in recent cardiac transplant recipients (EMPA-HTx) : protocol for a randomised controlled trial [J].BMJ Open ,2023 ,13 (3) : e069641.DOI: 10.1136/bmjopen-2022-069641.
- [15] Sugawara M ,Fukuda M ,Sakuma I ,et al.Overall efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor luseogliflozin versus dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors: Multicenter ,open-label ,randomized-controlled trial (J-SELECT study) [J].Diabetes Ther ,2023 ,14 (9) : 1517-1535.DOI: 10.1007/s13300-023-01438-w.
- [16] Han KA ,Chon S ,Chung CH ,et al.Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial [J].Diabetes Obes Metab ,2018 ,20 (10) : 2408-2415. DOI: 10.1111/dom.13394.
- [17] Hollander P ,Liu J ,Hill J ,et al.Ertugliflozin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: The VERTIS SU randomized study [J].Diabetes Ther ,2018 ,9 (1) : 193-207. DOI: 10.1007/s13300-017-0354-4.
- [18] Kang A ,Smyth B ,Neuen BL ,et al.The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor canagliflozin does not increase risk of non-genital skin and soft tissue infections in people with type 2 diabetes mellitus: A pooled post hoc analysis from the CANVAS Program and CREDENCE randomized double-blind trials [J].Diabetes Obes Metab ,2023 ,25 (8) : 2151-2162.DOI: 10.1111/dom.15091.
- [19] Ishihara H ,Yamaguchi S ,Nakao I ,et al.Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE) : A multi-centre ,randomized ,placebo-controlled ,double-blind study [J].Diabetes Obes Metab ,2016 ,18 (12) : 1207-1216.DOI: 10.1111/dom.12745.
- [20] Ito D ,Shimizu S ,Inoue K ,et al.Comparison of ipragliflozin and pioglitazone effects on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized ,24-week ,open-label ,active-controlled trial [J].Diabetes Care ,2017 ,40 (10) : 1364-1372. DOI: 10.2337/dc17-0518.
- [21] Ji L ,Liu Y ,Miao H ,et al.Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia [J].Diabetes Obes Metab ,2019 ,21 (6) : 1474-1482.DOI: 10.1111/dom.13681.
- [22] Kadowaki T ,Inagaki N ,Kondo K ,et al.Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 24-week ,randomized ,double-blind ,placebo-controlled trial [J].Diabetes Obes Metab ,2017 ,19 (6) : 874-882.DOI: 10.1111/dom.12898.
- [23] Katakami N ,Mita T ,Yoshi H ,et al.Tofogliflozin does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: A prospective ,randomized ,open-label ,parallel-group comparative study [J].Cardiovasc Diabetol ,2020 ,19 (1) : 110. DOI: 10.1186/s12933-020-01079-4.
- [24] Kawamori R ,Haneda M ,Suzaki K ,et al.Empagliflozin as add-on to linagliptin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: glycaemic efficacy and safety profile in a 52-week ,randomized ,placebo-controlled trial [J].Diabetes Obes Metab ,2018 ,20 (9) : 2200-2209.DOI: 10.1111/dom.13352.
- [25] Liu SC ,Lee CC ,Chuang SM ,et al.Comparison of efficacy and safety of empagliflozin vs linagliptin added to premixed insulin in patients with uncontrolled type 2 diabetes: A randomized ,open-label study [J].Diabetes Metab ,2021 ,47 (3) : 101184. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.08.001.
- [26] Lu J ,Fu L ,Li Y ,et al.Henagliflozin monotherapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise: A randomized ,double-blind ,placebo-controlled phase 3 trial [J].Diabetes Obes Metab ,2021 ,23 (5) : 1111-1120.DOI: 10.1111/dom.14314.

(下转 1263 页)

- sistant starch (HAM-RS2) supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in hemodialysis patients: A randomized clinical trial[J]. Hemodialysis International ,2018 ,22(4) : 492-500. DOI: 10.1111/hdi.12653.
- [25] 张秀秀,李晴,曹腾莉,等.肠道菌群与脑-肠-肾轴在慢性肾病中的研究进展[J].药学研究,2019,38(6):355-358. DOI: 10.13506/j.cnki.jpr.2019.06.011.
- [26] 杨可新,张法荣.黑地黄丸对慢性肾衰竭大鼠模型胃、十二指肠组织胃促生长素、生长抑素蛋白表达的影响[J].中华中医药学刊,2019,37(4):4. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2019.04.005.
- [27] 杨可新.黑地黄丸对慢性肾衰竭脾虚证的干预作用及对脑肠肽和脑-肠轴影响的研究[D].济南:山东中医药大学,2016.
- [28] 孟志云.黑地黄丸治疗慢性肾功能衰竭的临床与实验研究[D].济南:山东中医药大学,2006.
- [29] 周长磊,王芳,董彬,等.黑地黄丸对慢性肾衰竭患者肾功能指标影响[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(11):135-136.
- [30] 叶莉莹,潘广辉,赵平,等.黑地黄丸通过调控 IGF-I 表达对慢性肾衰竭大鼠肾纤维化的抑制作用[J].中成药,2024,46(3):788-794. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2024.03.012.
- [31] 胡汝明,谢岳婷,陈剑川.基于 AKT/GSK-3 β 信号通路探讨熟地黄提取物对糖尿病肾病大鼠肾小球脏层上皮细胞表型转化的影响[J].中国老年学杂志,2023,43(10):2497-2500. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2023.10.053.
- [32] 吴迪英,郭闻渊,张豪杰,等.姜黄素对小鼠肾脏再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J].解放军医学杂志,2012,37(7):671-675.
- [33] 刘鑫阔,刘洋,文南萍,等.维持性血液透析患者高通量透析治疗肾性贫血疗效和安全性的 Meta 分析[J].疑难病杂志,2019,18(8):841-846. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2019.08.020.
- [34] 杨庆,李玉洁,陈颖,等.大枣提取物对缺铁性贫血大鼠的保护作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(3):102-109. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.2017030102.
- [35] 尚昱志,李陈玲,韦露秋,等.基于网络药理学的大枣补血机制初探[J].中国食物与营养,2021,27(5):58-62. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9577.2021.05.013..0.2012-07-002.
- [36] 赵平,王悦.黑地黄丸治疗功能性铁缺乏肾性贫血疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2024,33(3):357-360. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2024.03.011.

(收稿日期: 2024-06-18)

(上接 1257 页)

- [27] Tanaka A ,Imai T ,Toyoda S ,et al.Long-term observation of estimated fluid volume reduction after the initiation of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A sub-analysis from a randomized controlled trial(PROTECT) [J].Diabetol Metab Syndr ,2023 ,15(1) : 152. DOI: 10.1186/s13098-023-01129-3.
- [28] Jespersen JB ,Beck AM ,Munk T ,et al.Low-intake dehydration and nutrition impact symptoms in older medical patients-A retrospective study[J]. Clin Nutr ESPEN ,2023 ,57: 190-196. DOI: 10.1016/j.clnesp.2023.06.030.
- [29] 荆峰,张家立,罗超,等.SGLT-2 抑制剂干预 T2DM 主要心血管危险因素研究[J].疑难病杂志,2023,22(1):14-20. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.003.
- [30] Saad M ,Mahmoud AN ,Elgendy IY ,et al.Cardiovascular outcomes with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with type II diabetes mellitus: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials[J]. Int J Cardiol ,2017 ,228: 352-358. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.181.
- [31] Donnan JR ,Grandy CA ,Chibrikov E ,et al.Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: A systematic review and meta-analysis[J].BMJ Open ,2019 ,9(1) : e022577. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022577.
- [32] 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. DOI: 10.1111/dom.14075.
- [33] Colacci M ,Fralick J ,Odutayo A ,et al.Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of diabetic ketoacidosis among adults with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis[J].Can J Diabetes ,2022 ,46(1) : 10-15.e2. DOI: 10.1016/j.jcjd.2021.04.006.

(收稿日期: 2024-06-11)