

SGLT2 抑制剂达格列净对 2 型糖尿病肾病患者血糖波动的影响

叶秋怡 戴雨濛 刘 茜 董 林 张薇薇

[摘要] 目的 探究 SGLT2 抑制剂达格列净对 2 型糖尿病肾病患者的血糖波动的影响。方法 选取 2020 年 8 月至 2022 年 3 月(含随访时间)中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科收治的 101 例血糖控制不佳,且既往未使用钠葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂的 2 型糖尿病肾病住院患者,不含达格列净治疗作为对照组($n=51$),含达格列净治疗作为观察组($n=50$),比较两组患者治疗前后血糖波动及尿白蛋白肌酐比(UACR)的差异。结果 治疗 1 个月后,两组患者平均血糖(MBG)、血糖变异度(CV)、平均血糖标准差(SDBG)、平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)、高血糖(动态血糖值 $>10 \text{ mmol/L}$)和低血糖(动态血糖值 $<3.1 \text{ mmol/L}$)发生率均较治疗前下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且观察组较对照组下降幅度大($P < 0.05$);两组患者治疗 1、3、6 个月后 UACR 也均较治疗前下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$),观察组治疗后 UACR 较对照组下降幅度大($P < 0.05$)。结论 SGLT2 抑制剂达格列净在控制 2 型糖尿病肾病患者的血糖方面更为稳定,且较少出现低血糖等不良反应,同时还可以有效降低 UACR。

[关键词] 达格列净;2 型糖尿病肾病;血糖波动;尿白蛋白肌酐比

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.12.001

Effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin on blood glucose fluctuation in patients with type 2 diabetic nephropathy

YE Qiuyi¹, DAI Yumeng², LIU Qian³, DONG Lin³, ZHANG Weiwei²

1. Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China

2. Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

3. Endocrinology Department, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

Corresponding author: ZHANG Weiwei, zhangxueweiwei@sina.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of SGLT2 inhibitor dapagliflozin on blood glucose fluctuation in patients with type 2 diabetic nephropathy. **Methods** From August 2020 to March 2022 (including follow-up period), 101 inpatients with type 2 diabetic nephropathy who had poor blood glucose control without the use of sodium and glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors were selected from the Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), and divided into two groups: treatment without dapagliflozin as the control group ($n=51$) and treatment with dapagliflozin as the observation group ($n=50$). The differences in blood glucose fluctuation and urinary albumin / creatinine ratio (UACR) between the two groups before and after treatment were compared. **Results** After one month of treatment, the incidence of average blood glucose (MBG), blood glucose variability (CV), average blood glucose standard deviation (SDBG), average blood glucose fluctuation range (MAGE), mean absolute difference of daytime blood glucose (MODD), hyperglycemia (dynamic blood glucose value $>10 \text{ mmol/L}$) and hypoglycemia (dynamic blood glucose value $<3.1 \text{ mmol/L}$) in both groups decreased compared with those before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In addition, 1, 3 and 6 months after treatment, the UACR of the two groups was also significantly lower than that before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The decrease of UACR in the observation group was larger than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** SGLT2 inhibitor dapagliflozin is more stable in controlling blood glucose in pa-

基金项目: 安徽省卫健委科研项目(项目编号: AHWJ2021b079), 国家自然科学基金 - 面上项目(项目编号: 81871788), 安徽省自然科学基金 - 杰出青年基金项目(项目编号: 2108085J41)

作者单位: 233030 安徽蚌埠 蚌埠医学院研究生院(叶秋怡)

230001 安徽合肥 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)老年医学科(张薇薇,戴雨濛), 内分泌科(刘茜,董林)

通信作者: 张薇薇, zhangxueweiwei@sina.com

tients with type 2 diabetic nephropathy, and has less adverse reactions such as hypoglycemia, and it can effectively reduce the ratio of urinary albumin to creatinine.

[Key words] Dapagliflozin; Type 2 diabetic nephropathy; Blood glucose fluctuation; Urinary albumin - creatinine ratio

2型糖尿病患者中,糖尿病肾病是最常见的慢性微血管病变之一,是引起慢性肾功能衰竭和终末期肾脏疾病的主要病因^[1-2],也是心血管疾病的一个独立危险因素^[3]。而血糖变异性(glucose variability, GV)被认为可能是导致糖尿病并发症的潜在风险因子之一^[4],增加了肾组织的氧化应激,加重了肾损伤^[5],且大幅度的血糖波动对于肾脏的损害显著高于稳定的高血糖^[6],因此血糖水平监测及控制是预防和治疗2型糖尿病肾病发生发展的关键。达格列净作为钠葡萄糖协同转运蛋白2(sodium and glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂之一,可以很大程度上抑制肾脏重吸收葡萄糖,增加排泄,提高胰岛β细胞功能,明显减少2型糖尿病患者的血糖波动^[7],但目前在2型糖尿病肾病患者中,针对达格列净在控制血糖水平方面是否更

加稳定有关报道较少,需进一步探讨。本研究旨在观察达格列净治疗后2型糖尿病肾病患者血糖波动的情况,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年8月至2022年3月(含随访时间)中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)内分泌科收治的101例血糖控制不佳,且既往未使用SGLT2抑制剂的2型糖尿病肾病住院患者。不含达格列净治疗的患者作为对照组($n=51$),含达格列净治疗的患者作为观察组($n=50$)。两组患者基本信息及治疗前相关生化指标相比,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者基线资料比较

指标	对照组($n=51$)	观察组($n=50$)	$t/\chi^2/Z$ 值	P 值
例数(男/女,例)	51(34/17)	50(37/13)	0.650	0.420
年龄(岁)	56.71±14.94	55.12±12.84	0.552	0.583
病程(年)	9.96±7.74	11.52±6.68	-1.079	0.283
高脂血症[例(%)]	32(62.7)	31(62.0)	0.006	0.938
高血压[例(%)]	36(70.6)	36(70.6)	1.250	0.264
BMI(kg/m ²)	24.75±4.64	26.29±3.62	-1.847	0.068
降糖药[例(%)]				
磺酰脲类	10(19.6)	6(12.0)	1.096	0.295
二甲双胍	39(76.5)	42(84.0)	0.901	0.342
二肽酰基肽酶4抑制剂	11(21.6)	9(18.0)	0.202	0.653
GLP-1类似物	6(11.8)	7(14.0)	2.581	0.108
胰岛素	35(71.4)	37(74.0)	0.027	0.869
噻唑烷二酮	3(5.9)	2(4.0)	0.190	0.663
a葡萄糖苷酶抑制剂	17(33.3)	16(32.0)	0.020	0.886
降脂药[例(%)]			0.682	0.711
贝特类	4(7.8)	2(4.0)		
他汀类	28(54.9)	28(56.0)		
降压药[例(%)]				
ACEI/ARB	27(52.9)	25(50.0)	0.087	0.767
钙拮抗剂	23(45.1)	18(36.0)	0.867	0.352
其他	2(3.9)	0(0.0)	0.490 ^①	0.484
HbA1c(%)	9.44±2.20	9.33±2.30	0.324	0.747
Ser(μmol/L)	75.01±31.43	71.51±23.82	0.631	0.529
尿白蛋白(mg/L)	103.6(67.20,128.80)	104.90(64.77,183.12)	-0.489	0.625
eGFR (mL/min)	95.17±27.62	94.88±27.48	0.053	0.958

注: BMI为身体质量指数, GLP-1为胰高血糖素样肽-1, HbA1c为糖化血红蛋白, ACEI/ARB为血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂, Ser为血肌酐, eGFR为估计肾小球滤过率;^①表示连续性修正 χ^2 检验。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:①18~80周岁(性别不限);②符合世界卫生组织1999年2型糖尿病的诊断标准^[8];③通过饮食控制、运动锻炼和目前的降糖方案持续3个多月,血糖控制仍然不理想,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)≥7%;④符合糖尿病肾病诊断标准^[9],I~Ⅲ期。排除标准:①合并原发性肾脏疾病或继发性于糖尿病以外的肾脏疾病;②妊娠糖尿病、1型糖尿病、成人隐匿性自身免疫性糖尿病;③患者有严重的应激和创伤;④重度的低血糖及酮症性昏迷;⑤严重的糖尿病并发症和多脏器损伤;⑥重度的肝肾损害及甲状腺功能亢进;⑦对各种药品的过敏史;⑧在纳入研究前曾发生过泌尿系感染;⑨其他感染(如呼吸系统、消化系统、中枢系统等感染)、肿瘤、代谢病。该研究由医院伦理委员会(伦理编号:2022-RE-130)审查,所有纳入对象签署知情同意书。

1.3 方法 对照组:使用磺酰脲类、二甲双胍、二肽酰基肽酶4抑制剂等降糖药治疗;观察组:在对照组基础上加用达格列净(10 mg,1次/天)治疗。两组患者连续治疗6个月,观察相应指标。

1.4 观察指标 利用英国雅培糖尿病护理公司生产的连续血糖监测系统(医疗器械注册编号20173215196)获取患者1周的血糖图谱,同时予以指测血糖校正,记录患者治疗前及治疗1个月后1周的动态血糖参数,包括平均血糖(mean blood glucose, MBG)、血糖变异度(coefficient of variation, CV)、平均血糖标准差(standard deviation of blood glucose, SD-BG)、平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursion, MAGE)、日间血糖绝对差(magnetic dynamic

deposition, MODD)、高血糖(动态血糖值>10 mmol/L)和低血糖(动态血糖值<3.1 mmol/L)发生率。空腹8 h以上,抽取3~5 mL肘静脉血,利用全自动化的糖化血糖分析仪器检测HbA1c,ELISA检测空腹C肽,生物化学分析仪器检测血肌酐(serum creatinine, Scr)等生化指标,使用CKD-Epi表达式^[9]估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR),保留早晨中段尿,利用免疫透射比浊法检测尿白蛋白、尿肌酐,计算尿白蛋白肌酐比(urinary albumin-creatinine ratio,UACR)。分别在患者治疗1、3、6个月后利用上述方法测UACR。

1.5 统计学方法 采用SPSS 26.0统计软件进行统计分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用t检验;非正态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U秩和检验,两组间患者不同时间点治疗效果比较采用广义估计方程分析,两两比较使用Bonferroni检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后动态血糖监测结果比较 治疗1个月后对照组与观察组的MBG、CV、SDBG、MAGE、MODD及高血糖发生率、低血糖发生率均较治疗前下降($P < 0.05$),且观察组与对照组治疗前后的差值比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者均没有发现其他显著的药物副作用。见表2。

表2 两组患者治疗前后血糖波动参数及下降程度比较

指标	对照组(n=51)	观察组(n=50)	t/Z值	P值
MBG(mmol/L)				
治疗前	9.65 ± 1.61	9.64 ± 0.89	0.018	0.986
治疗后	9.04 ± 1.59	7.53 ± 1.01	5.639	<0.001
下降程度	0.61 ± 0.17	2.11 ± 0.78	-13.314	<0.001
CV(%)				
治疗前	41.92 ± 3.36	41.81 ± 4.99	0.130	0.897
治疗后	38.37 ± 3.30	31.85 ± 5.45	7.279	<0.001
下降程度	3.55 ± 1.22	9.96 ± 2.25	-17.770	<0.001
SDBG(mmol/L)				
治疗前	5.19 ± 0.85	5.15 ± 0.58	-0.217	0.829
治疗后	2.49 ± 0.80	4.06 ± 0.65	10.699	<0.001
下降程度	2.11 ± 0.78	1.09 ± 0.42	-16.286	<0.001
MAGE(mmol/L)				
治疗前	6.47 ± 1.02	6.47 ± 1.28	-0.025	0.992
治疗后	4.97 ± 1.01	3.46 ± 1.35	6.338	<0.001

续表2

指标	对照组(n=51)	观察组(n=50)	t/Z值	P值
下降程度	1.50±0.54	3.01±0.45	-15.088	<0.001
MODD(mmol/L)				
治疗前	5.32±0.98	5.28±0.73	0.191	0.849
治疗后	4.11±0.97	2.16±0.78	11.032	<0.001
下降程度	1.20±0.52	3.12±0.71	-15.363	<0.001
高血糖发生率(%)				
治疗前	41.47±18.83	41.50±10.94	-0.010	0.992
治疗后	32.00(13.00,46.00)	3.00(0.00,18.00)	-6.027	<0.001
下降程度	9.00(6.00,11.00)	32(27.75,37.00)	-8.356	<0.001
低血糖发生率(%)				
治疗前	13.00(0.00,17.00)	13.00(0.00,21.22)	-0.140	0.889
治疗后	8.00(3.00,11.00)	0.00(0.00,0.27)	-7.453	<0.001
下降程度	6.00(-6.00,11.00)	13.00(0.00,17.93)	-3.376	0.001

注:MBG为平均血糖,CV为血糖变异数,SDBG为平均血糖标准差,MAGE为平均血糖波动幅度,MODD为日间血糖绝对差。

2.2 两组患者治疗前后UACR结果比较

两组患者UACR水平组间差异有统计学意义($P<0.05$),存在时间效应和交互效应($P<0.05$);治疗后两组的UACR

表3 两组UACR治疗前后比较(mg/g)

组别	例数	治疗前	治疗1个月后	治疗3个月后	治疗6个月后
对照组	51	126.54(84.03,251.50)	117.12(77.67,233.99) ^②	100.41(63.37,219.57) ^②	78.32(40.58,200.43) ^②
观察组	50	132.04(78.61,178.59)	77.11(47.71,97.59) ^{①②}	39.78(31.29,49.63) ^{①②}	29.37(22.97,34.03) ^{①②}
Wald χ^2 组间/时间/交互 值			4.416/253.964/32.698		
P 组间/时间/交互 值			0.036/<0.001/<0.001		

注:^①与同一时间点对照组比较, $P<0.05$;^②与本组治疗前比较, $P<0.05$ 。

3 讨论

近年来,动态血糖监测系统为研究血糖波动与糖尿病并发症关系提供了潜力^[6],GV成为了糖尿病并发症的促进剂,为新的治疗提供了靶点^[11]。研究^[12]发现,GV可以通过增加机体的炎症反应加速糖尿病慢性病变的发生。间歇性高血糖可以加剧肾脏系膜细胞的生长和胶原的合成,增加了糖尿病肾病的风险^[13]。Ying等^[14]动物实验结果显示,对于血糖水平不稳定的糖尿病大鼠,其肾脏(如系膜面积分数、肾小球硬化损伤指数、肾小球基底膜厚度和足部细胞)损伤程度较高,这表明血糖波动可能与糖尿病肾脏病变的发展有关,是糖尿病肾病发病的一个潜在风险因子。而达格列净是SGLT2的可逆性抑制剂,是一类新的降糖化合物,已被批准治疗2型糖尿病,其特点是胰岛素非依赖的作用模式,通过对SGLT2在肾脏近端小管的抑制作用,降低肾脏对葡萄糖的最大重吸收能力和尿液中葡萄糖的排泄阈值来改善葡萄糖的稳态^[15-16]。由于SGLT1在下游近端小管的代偿作用和反向调节机制,包括增加血浆胰高血糖素水平和肝脏糖异生,因

此使用达格列净治疗后发生低血糖的概率较低^[17-19]。既往临床研究^[7]也表明相对其他降糖药物,达格列净确实可以减少2型糖尿病患者血糖波动,但是对于2型糖尿病肾病患者来说,是否有相同效应这是值得去探讨的。

本研究发现经达格列净治疗的2型糖尿病肾病患者血糖波动较治疗前有所下降,且与对照组相比下降幅度更加明显,低血糖的概率也较前明显降低($P<0.05$),这提示达格列净在降低2型糖尿病肾病患者的血糖变异性方面可能是有效的,其除了能维持血糖水平的稳定,同时安全性也较高。此外,在随访中还发现经达格列净治疗的2型糖尿病肾病的UACR也在呈下降趋势($P<0.05$),且相对于对照组改善更为明显($P<0.05$),这提示达格列净可能对2型糖尿病肾病患者的肾脏具有一定的保护作用。

本研究不足之处:此次研究样本量较少且针对的仅仅是2型糖尿病肾病I~III期的患者,研究周期较短,今后可能还需进一步验证达格列净对糖尿病肾病血糖波动的影响。

综上所述,相对于其他传统型降糖药物,达格列净

作为一种新型降糖药可以更加有效减少血糖波动,维持血糖水平的稳定,且安全性更高。此外,达格列净还能很好的减少UACR,可能起到保护肾脏的作用,但目前保护机制尚未完全明确,仍有待进一步研究。

参考文献

- [1] 范秋灵. 糖尿病肾病和非糖尿病慢性肾脏病患者应用钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂:预后评估及相关指南解读[J]. 诊断学理论与实践,2021,20(2):130-137.
- [2] YUAN Y, SUN H, SUN Z. Advanced glycation end products (AGEs) increase renal lipid accumulation: a pathogenic factor of diabetic nephropathy [J]. Lipids Health Dis, 2017,16(1):126.
- [3] BIKBOV B, PURCELL C A, LEVEY A S, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. Lancet (London, England), 2020, 395(10225): 709.
- [4] 徐爱花,黄建胜,何银辉,等. 达格列净片治疗2型糖尿病血糖控制不佳患者的疗效与低血糖风险观察[J]. 中华全科医学,2020,18(9):1500-1503,1526.
- [5] YING C, ZHOU X, CHANG Z, et al. Blood glucose fluctuation accelerates renal injury involved to inhibit the AKT signaling pathway in diabetic rats [J]. Endocrine, 2016, 53 (1): 81-96.
- [6] MAMILLY L, MASTRANDREA L D, MOSQUERA VASQUERA C, et al. Evidence of early diabetic nephropathy in pediatric type 1 diabetes[J]. Frontiers in Endocrinology, 2021, 12: 299.
- [7] 高芳芳,张萍,钟兴,等. 达格列净对血糖控制不佳的2型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. 山东医药,2020,60(14):48-50.
- [8] 葛均波,徐永建. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:734-735.
- [9] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J]. 中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.
- [10] 袁磊磊,阚英,王遥,等. 以双血浆法为标准评估肾动态显像法与CKD-EPI公式法测定老年慢性肾病患者肾小球滤过率的临床应用研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(11):1205-1208.
- [11] SAIK O V, KLIMONTOV V V. Bioinformatic reconstruction and analysis of gene networks related to glucose variability in diabetes and its complications [J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(22): 1-20.
- [12] 陈涯,王艳萍,张亮,等. 甘精胰岛素联合西格列汀对首诊2型糖尿病血糖波动炎症因子及低血糖事件的影响[J]. 安徽医学,2020,41(6):640-643.
- [13] SUN J, XU Y, DENG H, et al. Involvement of osteopontin upregulation on mesangial cells growth and collagen synthesis induced by intermittent high glucose [J]. J Cell Biochem, 2010, 109(6): 1210-1221.
- [14] YING C, ZHOU X, CHANG Z, et al. Blood glucose fluctuation accelerates renal injury involved to inhibit the AKT signaling pathway in diabetic rats [J]. Endocrine, 2016, 53 (1): 81-96.
- [15] DEFRONZO R A, HOMPESCH M, KASICHAYANULA S, et al. Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2013, 36(10): 3169-3176.
- [16] LEE J Y, CHO Y, LEE M, et al. Predictors of the therapeutic efficacy and consideration of the best combination therapy of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors[J]. Diabetes Metab J, 2019, 43(2): 158-173.
- [17] RIEG T, VALLON V. Diabetologia, 2018. Development of SGLT1 and SGLT2 inhibitors [J]. Diabetologia, 2018, 61 (10): 2079-2086.
- [18] BONNER C, KERR-CONTE J, GMYR V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion [J]. Nature medicine, 2015, 21(5): 512-517.
- [19] MEROVCI A, SOLIS-HERRERA C, DANIELE G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production [J]. Clinical investigation, 2014, 124(2): 509-514.

(2022-06-25 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)