



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.013

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.11.013>

· 论著 ·

达格列净对 2 型糖尿病早期肾病患者尿微量白蛋白的影响

张咪 梁伟 李婷

【摘要】 目的 观察达格列净对 2 型糖尿病 (T2DM) 早期肾病患者尿微量白蛋白的影响。**方法** 选取 2018 年 1 月 ~ 2019 年 12 月于我院内分泌与代谢科门诊及住院部就诊的 T2DM 早期肾病患者 73 例,采用随机数字表法将其分为对照组 (37 例) 和达格列净组 (36 例)。达格列净组患者在原降糖方案基础上加服达格列净治疗,对照组患者在原降糖方案基础上可联合除钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂、胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂及二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂以外的降糖药物或增加原药物剂量治疗,两组疗程均为 12 周。收集患者的一般资料、治疗前后的体重、血压 [收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP)]、BMI、空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血肌酐 (SCr)、血尿酸 (SUA)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿微量白蛋白/肌酐比值 (UACR) 并比较。**结果** 治疗前两组患者的 FPG、HbA1c、UACR、SCr、SUA、TC、TG、LDL-C 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周后,对照组患者 FPG、HbA1c、SUA、TC、TG、LDL-C 水平均较同组治疗前下降;达格列净组患者体重、BMI、SBP、UACR、FPG、HbA1c、UACR、SUA、TC、TG、LDL-C 水平均较同组治疗前下降;达格列净组患者治疗后 UACR 较对照组治疗后明显降低 ($P < 0.05$)。**结论** 达格列净可降低 T2DM 早期肾病患者的尿微量白蛋白水平,并且这一作用可能独立于 FPG、血压、血脂、血尿酸及体重的改善,可作为临床上治疗早期糖尿病肾病的新的药物选择。

【关键词】 糖尿病肾病; 达格列净; 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 尿微量白蛋白/肌酐比值

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

近年来 2 型糖尿病 (T2DM) 发病率呈明显上升趋势, T2DM 患者是肾脏疾病的高危人群^[1]。在 T2DM 患者中, 有 15% ~ 20% 发生糖尿病肾病, 是最常见的慢性并发症之一, 随着糖尿病病程延长进展为终末期肾病, 成为糖尿病患者死亡的主要原因^[1]。已知的肾脏疾病危险因素包括高血糖、高血压和蛋白尿, 控制这些因素对于降低肾脏疾病发生风险至关重要。微量白蛋白尿是糖尿病肾病早期主要的临床特征, 目前临床上尚无阻止早期糖尿病肾病进展的有效手段。因而, 具有肾脏保护作用的降糖方案被认为是糖尿病综合治疗中极其重要的一部分^[2]。达格列净是一种高选择性的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂, 其阻止了钠、葡萄糖在肾小管的重吸收, 促进了尿钠、尿糖排泄, 从而降低了血糖水平, 显示出良好的降糖效果。

同时, SGLT2 抑制剂还具有减轻体重、降低血压和血尿酸等作用^[3-5]。现有研究证实, 通过改善血糖控制, 可减少肾脏血流灌注, 降低肾小管和肾小球内压, 减少肾小管炎症和纤维化反应^[6]。达格列净可有效减少尿蛋白水平, 为糖尿病患者提供多重肾脏保护作用。本研究采用降糖效果相似的其他降糖药作为阳性对照, 探讨达格列净对尿微量白蛋白的降低作用是否独立于血糖和血压控制之外, 现报告如下。

对象与方法

1. 对象: 选取 2018 年 1 月 ~ 2019 年 12 月于我院内分泌与代谢科门诊及住院部就诊的 73 例 T2DM 早期肾病患者。诊断标准: T2DM 诊断符合 WHO 1999 年制定的诊断标准; 早期糖尿病肾病诊断符合 Mogenson 分期的诊断标准。纳入标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 糖化血红蛋白 (HbA1c) 为 7.0% ~ 12.0%; (3) UACR 为 30 ~ 300 mg/g 且肾功能正常; (4) 既往未使用过 SGLT2 抑制剂、胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、

二肽基肽酶Ⅳ(DPP-4)抑制剂;(4)无高血压病,未服用降压药物。排除标准:(1)近期发生糖尿病严重急性并发症;(2)并发严重感染、急性胰腺炎及有心脏、肝肾疾病;(3)妊娠或哺乳期;(4)恶性肿瘤、严重创伤或重度营养不良。采用随机数字表法将患者分为对照组(37例)和达格列净组(36例)。本研究获得我院伦理委员会审核批准,所有患者均知情同意。

2. 方法

(1)一般资料收集:收集患者的一般资料,包括性别、年龄、糖尿病病程、身高及治疗前后的体重和血压[收缩压(SBP)和舒张压(DBP)],计算治疗前后 BMI。

(2)治疗方法:两组患者均按照中国 T2DM 防治指南(2017 年版)给予饮食和运动干预。达格列净组患者在原降糖方案基础上加服达格列净(阿斯利康制药有限公司)每天 10 mg 口服治疗,对照组患者在原降糖方案基础上联合除 SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂及 DPP-4 抑制剂以外的降糖药物或增加原药物剂量治疗,共治疗 12 周。

(3)实验室检查:所有患者禁食 8 h 以上,于次日清晨空腹抽取肘静脉血 5 ml,检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(SCr)、血尿酸(SUA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平。留取清晨中段尿,测定尿微量白蛋白与尿肌酐水平,计算尿微量白蛋白肌酐比值(UACR)。治疗 12 周后重新检测上述指标。采用美国 Bio Rad 公司 Variant II-2 糖化血红蛋白仪检测 HbA1c 水平,以高效液相色谱分析法测定。其余血尿标本均采用美国罗氏 Cobas8000 生化分析仪检测:己糖激酶法测定 FPG 水平;酶比色法测定 TC、SUA 水平;苦味酸法测定 SCr 和尿肌酐水平;免疫透射比浊法测定尿微量白蛋白水平,计算尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 两组患者一般资料比较:两组患者性别、年龄、糖尿病病程及治疗前的 SBP、DBP、体重、BMI 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1、2。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	糖尿病病程
对照组	37	19/18	52.37 ± 3.93	9.82 ± 1.72
达格列净组	36	19/17	53.06 ± 4.35	9.56 ± 1.64

2. 两组患者治疗前后临床资料比较:治疗前两组患者的 FPG、HbA1c、UACR、SCr、SUA、TC、TG、LDL-C 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后,对照组患者 FPG、HbA1c、SUA、TC、TG、LDL-C 水平均较同组治疗前下降($P < 0.05$);达格列净组患者体重、BMI、SBP、UACR、FPG、HbA1c、UACR、SUA、TC、TG、LDL-C 水平均较同组治疗前下降($P < 0.05$)。达格列净组患者治疗后 UACR 较对照组治疗后明显降低($P < 0.05$)。见表 2。

讨 论

糖尿病肾病是糖尿病的主要并发症之一,是一种严重的微血管病变。在糖尿病肾病早期,肾脏呈现高灌注、高球内压、高滤过状态,此时病变是可逆的。SGLT2 抑制剂作为一种新型口服降糖药物,通过阻止钠和葡萄糖在肾小管的重吸收,促进尿钠和尿糖的排出,在降糖的同时起到了改善肾脏血流动力学的作用,减少了肾小球滤过和肾小球内压,为降低糖尿病肾病早期高滤过提供了基础。近年来多项研究结果显示,SGLT2 抑制剂不仅能够强化对血糖的控制,有效降低 HbA1c 水平,还可减轻体重,降低血压和 SUA,同时还能够降低尿微量白蛋白,这些作用均提示 SGLT2 抑制剂具有直接或间接的肾脏保护作用^[6-8]。

本研究采用降糖效果相似的其他降糖药物作为阳

表 2 两组患者治疗前后临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照组	治疗前	37	68.33 ± 11.51	26.57 ± 6.82	136.12 ± 14.51	76.35 ± 9.93	8.59 ± 1.38
	治疗后	37	65.97 ± 19.23	25.62 ± 10.17	132.04 ± 11.21	73.12 ± 12.29	7.03 ± 2.17 ^a
达格列净组	治疗前	36	67.45 ± 13.12	26.60 ± 7.15	135.37 ± 11.43	77.07 ± 10.26	8.67 ± 2.02
	治疗后	36	64.11 ± 8.98 ^a	25.03 ± 11.52 ^a	126.04 ± 23.53 ^a	72.58 ± 9.32	6.97 ± 1.08 ^a
组别	例数	UACR(mg/g)	SCr(μmol/L)	SUA(μmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
对照组	治疗前	37	128.91 ± 28.51	70.26 ± 11.08	352.81 ± 71.55	5.08 ± 1.27	1.87 ± 0.83
	治疗后	37	119.13 ± 15.07	68.13 ± 17.92	335.18 ± 45.27 ^a	4.71 ± 1.35 ^a	1.66 ± 0.61 ^a
达格列净组	治疗前	36	130.27 ± 31.94	69.53 ± 7.68	349.92 ± 83.42	4.92 ± 1.31	1.95 ± 0.52
	治疗后	36	97.81 ± 17.68 ^{ab}	70.88 ± 13.56	323.84 ± 39.33 ^a	4.58 ± 1.02 ^a	1.79 ± 0.65 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

性对照与达格列净进行比较,结果显示,经治疗 12 周后,两组患者 FPG、血脂、血尿酸等代谢相关指标均下降,达格列净组患者的体重、BMI、SBP、UACR 均较同组治疗前下降,但治疗后达格列净组患者中仅 UACR 较对照组治疗后明显降低。说明达格列净的降尿蛋白作用在很大程度上独立于血糖、血压、血脂、SUA 及体重的降低作用,提示可能其他机制也参与了达格列净的降尿蛋白作用。

达格列净能显著降低白蛋白尿,这一发现与其他研究一致,表明 SGLT2 抑制剂可减少白蛋白尿^[9-10]。在 T2DM 和慢性肾脏病患者中,与安慰剂组比较,服用 100 mg/d 卡格列净和 25 mg/d 恩格列净分别降低了其蛋白尿约 22% 和 35%^[11-12]。Yale 等^[13]研究发现,在给予安慰剂、卡格列净 100 mg/d 和卡格列净 300 mg/d 治疗 T2DM 和慢性肾脏病患者 52 周后,相对于基线水平,UACR 的变化分别为 2.2 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、-0.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 、-6.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。在一项随机、双盲、安慰剂对照研究中,Cherney 等^[14]对恩格列净治疗后的 T2DM 伴蛋白尿的患者进行临床分析,证实恩格列净也可以显著减少 UACR:恩格列净治疗 24 周后,相对于基线水平,微量白蛋白尿组和大量白蛋白尿组的 UACR 降幅分别为 32% 和 41%。本研究中,达格列净的降尿蛋白作用在很大程度上独立于血糖、血压、血脂、SUA 及体重的变化。虽然我们不能排除测量变异引起的误差,但达格列净的其他作用也能解释其降低白蛋白的特性。持续的葡萄糖分泌和由此产生的代谢作用在本研究中未被探讨,这可能是达格列净潜在的肾脏保护作用的一个解释。此外,相关研究表明,SGLT2 抑制剂可能通过抑制葡萄糖进入肾小管细胞而发挥肾内抗炎作用^[15-16],而抗炎干预确实与蛋白尿减少有关^[17-19]。遗憾的是,本研究没有测量肾脏炎症生物标志物,未能验证这种可能性。

达格列净的降蛋白作用独立于血糖或 SBP 变化,提示蛋白尿反应与血糖或 SBP 的反应是分离的,这种反应的潜在机制尚不清楚,需要进一步研究。本研究已发现达格列净具有降低尿微量白蛋白的作用,且这一作用独立于降糖降压的效果,为临床使用达格列净降低尿蛋白,延缓患者早期糖尿病肾病的进展进一步提供理论依据。我们还需要更多的基础研究和临床研究来探索达格列净降糖降压以外的肾脏保护作用机制。

综上所述,达格列净具有降糖降压以外的降低 T2DM 早期肾病患者尿微量白蛋白水平的作用。它不仅能改善血糖控制,降低血压和体重,还具有肾脏保护作用,能延缓早期糖尿病肾病进展,可作为临床上早期糖尿病肾病药物治疗的新选择。而且蛋白尿的减少在

很大程度上与 FPG、血压、血脂、SUA 及体重的变化无关,其具体作用机制值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):64-67.
- [2] Tsimihodimos V, Filippatos TD, Filippatos Ntekonan S, et al. Renoprotective effects of SGLT2 inhibitors: beyond glucose reabsorption inhibition [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(2):96-102.
- [3] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia; the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition [J]. Diabetologia, 2017, 60(2):215-225.
- [4] Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(6): pii: e004007.
- [5] Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(5):457-466.
- [6] Satirapoj B. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors with renoprotective effects [J]. Kidney Dis, 2017, 3(1):24-32.
- [7] 吉星, 廖飞, 吴佩丽, 等. SGLT2 抑制剂的减重及机制的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(7):1165-1169.
- [8] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials [J]. Lancet, 2019, 393(10166):31-39.
- [9] Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy [J]. N Engl J Med, 2019, 380(24):2295-2306.
- [10] Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and kidney function decline in patients with type 2 diabetes: a slope analysis from the EMPA-REG OUTCOME trial [J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(11):2755-2769.
- [11] Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(5):369-384.
- [12] Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(5):463-473.
- [13] Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(10):1016-1027.
- [14] Cherney D, Lund SS, Perkins BA, et al. The effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibition with empagliflozin on microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetologia, 2016, 59(9):1860-1870.
- [15] Terami N, Ogawa D, Tachibana H, et al. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice [J]. PLoS One, 2014, 9(6):e100777.
- [16] Ishihashi Y, Matsui T, Yamagishi S. Tofogliflozin, a highly selective inhibitor of SGLT2, blocks proinflammatory and proapoptotic effects of glucose overload on proximal tubular cells partly by suppressing oxidative stress generation [J]. Horm Metab Res, 2016, 48(3):191-195.
- [17] 操轩, 胡亚琳, 陈健. 早期糖尿病肾病与胰岛素抵抗及微炎症状态之间关系的研究 [J]. 临床内科杂志, 2016, 33(1):28-30.
- [18] 张路, 姚平. 炎症因子及氧化应激在糖尿病肾病中的作用 [J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2):141-142.
- [19] 王宓, 左力. 糖尿病肾病诊治专家共识解读 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(9):675-678.

(收稿日期:2020-10-04)

(本文编辑:余晓曼)