



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.023

· 继续教育园地 ·

钠葡萄糖协同转运体 2 抑制剂辅助治疗 1 型糖尿病患者发生酮症酸中毒的研究进展

丁洋 任跃忠

【摘要】 终生外源性胰岛素替代治疗是 1 型糖尿病(T1DM)的主要治疗方法,绝大多数非胰岛素的降糖药物不适用于 T1DM。钠葡萄糖协同转运体 2 抑制剂(SGLT2i)通过阻断肾脏近端小管的钠葡萄糖协同转运体 2(SGLT2)来抑制葡萄糖的重吸收,目前广泛应用于 2 型糖尿病(T2DM)的治疗。临床研究表明 SGLT2i 能有效控制 T1DM 患者的血糖,但具有增加酮症酸中毒(DKA)的风险,其中非高血糖性 DKA(euDKA)是 SGLT2i 所致 DKA 的常见形式。SGLT2i 导致 DKA 的主要机制为大量排出尿糖以降低血糖,从而降低胰岛素、升高胰高血糖素水平,导致胰岛素和胰高血糖素比例失衡,胰高血糖素可促进肝细胞对脂肪的分解及脂肪酸的氧化,从而刺激肝脏生酮。T2DM 患者在应用 SGLT2i 的情况下发生 euDKA,需要警惕 T1DM 的可能。为避免 DKA 的发生,挑选合适的患者、慎重降低胰岛素用量、降低 SGLT2i 剂量、定期监测酮体变化、避免诱因及补充液体可能是合理的方法。SGLT2i 适当增加酮体可能对心血管、肾脏及大脑有益。

【关键词】 酮症酸中毒; 1 型糖尿病; 钠葡萄糖协同转运体 2 抑制剂; 非高血糖性酮症酸中毒

【中图分类号】 R587.1**【文献标识码】** A

1 型糖尿病(T1DM)患者体内胰岛素水平绝对缺乏,终生外源性胰岛素替代治疗仍是目前最主要的治疗方法之一^[1],但其有低血糖、血糖波动大、增加体重等多种不良反应及风险^[2]。目前应用于 2 型糖尿病(T2DM)的绝大多数非胰岛素降糖药物,通常不适用于 T1DM 的治疗。不少临床试验探究了二甲双胍、西格列汀等药物对于 T1DM 的血糖控制作用,发现上述药物虽能在短期内帮助 T1DM 患者控制血糖,但其血糖控制作用缺乏持续性。REMOVAL 研究结果提示将 2 000 mg 二甲双胍应用于 T1DM 对降低糖化血红蛋白(HbA1c)的作用未能持续 6 个月以上^[3]。此外,目前唯一被美国食品药品监督管理局(FDA)批准应用于 T1DM 的药物——普兰林肽,因疗效不佳及不良反应,也未得到广泛应用^[4]。因此,人们不得不探寻新的辅助治疗方法,以突破 T1DM 治疗的瓶颈。

一、钠葡萄糖协同转运体 2 抑制剂(SGLT2i)介绍

SGLT2i 作为一种新型药物,迅速推进 T2DM 治疗的发展。FDA 在 2013 年批准了首个 SGLT2i——坎格列净用于治疗 T2DM。目前,达格列净、恩格列净等共 7 种 SGLT2i 已上市,其中 4 种通过了 FDA 批准。钠葡萄糖协同转运体 2(SGLT2)主要分布于肾脏近端小管,在肾葡萄糖重吸收的过程中发挥了至关重要的作用,而 SGLT2i 通过选择性阻断 SGLT2 来抑制葡萄糖重吸收,从而降低血糖^[5],治疗糖尿病。该类物质能够在控制

血糖的同时降低血压、减轻体重,且在心血管及肾脏方面具有独特保护作用。临床研究表明,SGLT2i 能显著降低 T2DM 患者的全因死亡率、心血管死亡率、心衰住院率及肾脏复合终点风险。因此,该类物质在 T2DM 的治疗中逐渐得到广泛应用^[6-9]。

二、SGLT2i 应用于 T1DM 的现状

SGLT2i 显示出的众多优点使其在 T1DM 的研究中逐渐成为热门。目前至少有 14 项随机对照试验的相关临床中心研究了 SGLT2i 对 T1DM 的相关疗效,涉及到的药物包括恩格列净、达格列净、坎格列净、索格列净及伊格列净。几乎所有的临床研究均发现,对于 T1DM 患者,使用 SGLT2i 作为辅助治疗可在不增加低血糖发生率情况下降低空腹、餐后血糖及 HbA1c 水平,同时还能降低体重、减少胰岛素用量以缓解胰岛素的不良反应。其中 DEPICT-1、EASE2、inTandem1 及 2 均表明其控制血糖的作用持续时间可达到 52 周^[10-14]。由于 SGLT2i 的良好表现,欧洲药品管理局(EMA)及日本分别批准了达格列净和伊格列净应用于 T1DM 的辅助治疗^[15]。

不过 SGLT2i 在大多数国家和地区中仍然没有 T1DM 的适应证,超适应证地将该类物质应用于 T1DM 的情况在国外也非常常见。值得注意的是,SGLT2i 虽能有效改善 T1DM 的血糖水平,但会明显增加 DKA 的发生风险^[16]。长时间、多中心的大型临床试验表明,应用达格列净、恩格列净、索格列净作为 T1DM 的辅助治疗,在随访 52 周后试验组 DKA 的发生风险分别是对照组的 1.9 倍、3.0 倍及 10.2 倍^[10-12],总增加风险为 3.1 倍^[17]。2015 年,FDA 向公众发布了关于 SGLT2i 导致 DKA 的安全警

告,且在随后因增加 DKA 发生风险而拒绝了索格列净及达格列净等多种 SGLT2i 用于 T1DM 的辅助治疗。

在国内,仍然没有关于 SGLT2i 在 T1DM 的大型临床研究。目前上市的 SGLT2i 包括恩格列净、达格列净及坎格列净均没有 T1DM 的适应征,临床中应用情况也极为少见。

三、SGLT2i 所致 DKA 的特点

DKA 通常与高血糖相关,但越来越多的个案报道及病例研究均提示该类药物所致 DKA 的血糖水平可正常或仅轻微升高。Anne 等^[18]的研究收集并报道了 9 例患者共 13 次 SGLT2i 相关 DKA 发生的详细情况,其中 7 例为 T1DM 患者,研究发现其发病时的血糖几乎无明显升高。我们称这类 DKA 为非高血糖性 DKA (euDKA),血糖正常通常指的是血糖 <13.9 mmol/L。除血糖水平正常外,euDKA 临床特点均类似于传统 DKA,包括患者的症状(恶心、呕吐、食欲下降、脱水、神志改变等)、实验室检查(酮尿、血酮升高、阴离子间隙代谢性酸中毒)及治疗原则(补液、使用胰岛素、去除病因)等^[4]。但在临床中,医务人员及患者可能因血糖水平正常而未意识到 DKA 发生的可能性,未行血酮、尿酮及血气分析等相关检查,因此延误了患者 DKA 的诊断及后续治疗,严重时可致命。因此,基于 SGLT2i 导致 DKA 的特点,在应用 SGLT2i 时出现恶心、呕吐、腹痛或发生代谢性酸中毒的 T1DM 患者,即使血糖处于正常水平,也应立即测定尿酮或血酮水平以评估是否存在 DKA,做到早诊断、早治疗。

四、SGLT2i 增加 DKA 风险的相关机制

在动物模型中已多次证实 SGLT2i 能促进血酮水平升高:高脂肪饮食小鼠服用达格列净后食物摄入量增加,对该类小鼠进行饮食控制后发现体内脂肪酸氧化及血 β -羟丁酸水平升高^[19-20];伊格列净可增加啮齿动物模型脂肪分解、脂肪酸氧化和酮生成^[21]。但由于研究时间尚短,关于 SGLT2i 促进 DKA 的机制尚未完全阐明,鉴于目前研究可能包括以下原因:

1. 促进糖尿:SGLT2i 可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,使得血糖水平异常降低,导致总体胰岛素水平(主要为外源性)降低,负反馈刺激胰岛 A 细胞分泌胰高血糖素(T1DM 患者体内无法产生足量的胰岛素以应对升高的胰高血糖素),使胰岛素和胰高血糖素比例严重失调。胰高血糖素可激活肝细胞的脂肪酶促进脂肪分解,同时又能促进脂肪酸的氧化,增加酮体生成,从而达到刺激肝脏生酮的作用,使平衡趋向于酮症。这就会导致酮症与严重的高血糖分离,持续的糖尿使得在正常血糖水平下存在酮体,这是目前发现 SGLT2i 导致 DKA 的主要原因^[4,16]。

2. 刺激 A 细胞:SGLT2i 也可独立作用于胰腺,直接刺激胰岛 A 细胞分泌胰高血糖素。

3. 渗透性利尿:研究表明 SGLT2i 有轻度渗透性利尿的作用,这有可能会引起血容量不足,低血容量也可促进胰高血糖素、皮质醇和肾上腺素升高,从而进一步增加胰岛素抵抗、脂解及肝脏生酮作用。

4. 抑制酮体清除:SGLT2i 通过降低肾小球滤过率降低肾脏对酮体的清除速率,从而进一步增加体内血酮水平。

基于 SGLT2i 致 DKA 的主要机制,若 T2DM 患者发生 euDKA 多提示该患者的胰岛 B 细胞功能严重受损。在临床中,有部分 T1DM 患者由于起初的临床特征类似于 T2DM,易被误诊为 T2DM,其中成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)为主要亚型,据国外统计,T2DM 患者中存在约 10% 的 LADA 患者^[22]。LADA 最初的临床表现类似 T2DM,但最快半年后即可出现胰岛 B 细胞功能的进行性受损。因此,如 T2DM 患者在应用 SGLT2i 的情况下发生 euDKA(尤其在发病早期),需要警惕 T1DM 的可能。Ray 等^[23]的研究中报道了 1 例使用恩格列净而致 DKA 的患者,其最初被诊断为 T2DM,加用恩格列净后不久即出现 DKA,且在后续随访中发现其 C 肽水平持续降低、GAD 抗体不断升高,诊断因此转变为 T1DM。Burke 等^[24]在关于 SGLT2i 所致 DKA 的研究中系统回顾 34 例患者资料,其中 25 例为 T2DM,但 9 例在后续随访中被证实为 LADA。在 CANVAS 试验中,12 例服用坎格列净治疗 T2DM 而出现 DKA 的患者中,有 6 例随后被诊断为 LADA 或被证实为 GAD65 抗体阳性^[25]。

五、降低 DKA 潜在的方法

为促进 SGLT2i 在 T1DM 中的应用,Goldenberg 等^[26]及 Danne 等^[4]提出了相关管理方法以尝试减轻正在接受该类药物治疗的 T1DM 患者的 DKA 发生风险:

1. 挑选合适的患者:严格挑选合适的患者是重中之重。Danne 等^[4]提出患者需至少符合以下要求:饮食规律且无低糖饮食(生酮饮食)、不或少量饮酒、不使用非法药品、非妊娠或无妊娠倾向、依从性高、能够自我管理、愿意进行血糖监测及酮体的监测、愿意接受相关培训等;否则不建议使用 SGLT2i 治疗。此外由于目前尚无充分的数据,也不建议将 SGLT2i 用于未成年人。总之,对于无酮症倾向、依从性高、管理能力强的非妊娠成年 T1DM 患者,可考虑使用 SGLT2i,并在妊娠时立即停用。

2. 慎重降低胰岛素剂量:对于常规进行血糖监测或动态血糖监测(CGM)且血糖控制良好($HbA1c < 7.5\%$)的患者,在医师的指导下可减少 10%~20% 的胰岛素用量(包括基础和餐时胰岛素),同时需调整碳水化合物的摄入量以应对胰岛素剂量的变化。不建议对血糖控制较差($HbA1c \geq 7.5\%$)的患者降低餐前及基础胰岛素。

3. 调整 SGLT2i 的剂量:临床研究提示 SGLT2i 的疗效似乎不遵循剂量依赖趋势,较低的剂量即可提供可观的疗效^[10-13]。Langford 等^[3]的一项系统回顾性研究,使用恩格列净 2.5 mg/日(恩格列净常用剂量为 10 mg 或 25 mg/日,目前临床尚无 2.5 mg 的剂量)辅助治疗 T1DM,相比于安慰剂组,在能够显著降低 HbA1c 的同时不增加 DKA 的发生风险;在日本的一项临床试验中,同样以恩格列净 2.5 mg/日辅助治疗 T1DM 患者 28 天后,血 β -羟丁酸的水平与对照组比较差异无统计学意义^[27]。这些数据提示降低 SGLT2i 剂量用于 T1DM 的治疗可能是降低 DKA 发生风险的较实用方法。

4. 定期监测酮体变化:有学者建议符合要求的患者要在监测血糖水平的基础上常规行毛细血管血酮(β -羟丁酸)的自我测量,同时鼓励对这类患者进行 DKA 相关症状、体征及促发因素的教育以强化其对 DKA 的认知^[4,26]。当然对于无法进行血

酮监测或无法负担高昂医药费的患者,建议也可监测尿酮,这里需指出尿酮监测的敏感性较血酮监测低且具有延迟效应,可能会延误治疗。一旦发现血酮(β -羟丁酸 >0.6 mmol/L)或逐渐增加/大量尿酮时,建议立即停止 SGLT2i 治疗。

5. 避免诱因:任何因素包括围手术期、严重外伤、昏迷、恶性肿瘤等导致患者不规律或无法正常进食饮水时,建议停用 SGLT2i 治疗。在患者胰岛素治疗方法改变时(如胰岛素泵转为胰岛素皮下注射),建议谨慎使用 SGLT2i。

6. 补充液体:建议增加液体补充来缓解 SGLT2i 低血容量的风险。

7. 补充碳水化合物:补充适量的碳水化合物以降低体内对脂肪的利用。

六、酮体的益处

随着对 SGLT2i 深入研究,近期有研究人员提出,血酮水平的适当提高在一定程度上是有益的。据推测,在 EMPA-REG 等临床试验中被证实的多种 SGLT2i 在心血管及肾脏方面的获益可能与从脂类和葡萄糖向酮类的“燃料代谢”转变有关。在糖尿病患者中,相比脂质与葡萄糖,心脏及肾脏对于酮体的利用率更高^[28],因此, SGLT2i 产生的酮体相当于产生了一定量的“超级燃料”,为大脑、心脏、肾脏提供更有用的能量来源。机体在低血糖时,酮体可作为中枢神经系统的重要能量来源。此外已有研究证明酮体在治疗癫痫、帕金森病、阿尔兹海默病及线粒体脑病等多种神经系统疾病中具有一定潜力^[29],而在临床上,生酮饮食在上述部分神经系统疾病的治疗中体现出显著作用。我们可大胆假设:对于伴有(或不伴有)上述疾病的 T1DM 患者可适量应用 SGLT2i 来适当增加体内血酮水平,从而保护大脑、心血管及肾脏。

七、总结

总而言之, SGLT2i 在降低血糖的同时,具有降低体重、改善血压、心血管获益及肾脏保护等众多且独特的优点,也存在着促进 DKA 发生、生殖泌尿系统感染、血容量不足等风险。目前在中国, SGLT2i 尚未有 T1DM 的适应征,但是这类新型药物无疑给予 T1DM 患者提供一些新的希望,也为 T1DM 治疗提供新的辅助方法。因此,如何降低 DKA 的发生风险对于该类药物应用于 T1DM 就显得至关重要。

参 考 文 献

- Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13 (7): 385-399.
- 邓明群, 肖新华, 郭立新, 等.《中国老年糖尿病诊疗指南》(2021 年版)解读-聚焦老年 1 型糖尿病 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (5): 289-292.
- Langford BE, Evans M, Haskins-Coulter T, et al. Systematic literature review and network meta-analysis of sodium-glucose co-transporter inhibitors vs metformin as add-on to insulin in type 1 diabetes [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22 (1): 39-50.
- Danne T, Garg S, Peters AL, et al. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Treated With Sodium-Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (6): 1147-1154.
- Rajasekaran H, Cherney DZ, Lovshin JA. Do effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in patients with diabetes give insight into potential use in non-diabetic kidney disease? [J]. Curr Opin Nephrol Hy-

- pertens, 2017, 26 (5): 358-367.
- 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.
- 李茂, 罗定兰. 达格列净对单用二甲双胍血糖控制不佳 2 型糖尿病患者疗效及氧化应激的影响 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38 (10): 678-681.
- 刘金瑞, 张靖华, 吴秋杰, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂达格列净对 2 型糖尿病肾病移植患者血糖及肾功能的影响 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (2): 97-100.
- 刘姗姗, 罗力亚, 赵豫. 达格列净对老年 2 型糖尿病合并射血分数保留型心力衰竭患者的治疗效果及对心功能的影响 [J]. 中国医药, 2022, 17 (4): 539-543.
- Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (12): 2560-2569.
- Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (12): 2552-2559.
- Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, et al. Sotagliflozin in Combination With Optimized Insulin Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: The North American inTandem1 Study [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (9): 1970-1980.
- Danne T, Cariou B, Banks P, et al. HbA1c and Hypoglycemia Reductions at 24 and 52 Weeks With Sotagliflozin in Combination With Insulin in Adults With Type 1 Diabetes: The European inTandem2 Study [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (9): 1981-1990.
- 谢环, 陈海滨, 宋俊华, 等. 达格列净通过 Nr2f/Keap1 信号通路对成人 1 型糖尿病患者血糖波动及尿酸的影响 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (8): 775-778, 784.
- Paik J, Blair HA. Dapagliflozin: A Review in Type 1 Diabetes [J]. Drugs, 2019, 79 (18): 1877-1884.
- Rendell MS. Commentary: SGLT inhibitors in type 1 diabetes: Place in therapy and a risk mitigation strategy for preventing diabetic ketoacidosis-the STOP DKA protocol [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21 (10): 2189-2191.
- Lu J, Tang L, Meng H, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors in addition to insulin therapy on glucose control and safety outcomes in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35 (7): e3169.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition [J]. Diabetes Care, 2015, 38 (9): 1687-1693.
- Devenny JJ, Godonis HE, Harvey SJ, et al. Weight loss induced by chronic dapagliflozin treatment is attenuated by compensatory hyperphagia in diet-induced obese rats [J]. Obesity, 2012, 20 (8): 1645-1652.
- Bloomgarden ZT. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and diabetic ketoacidosis [J]. J Diabetes, 2016, 8 (2): 175-176.
- Yokono M, Takasu T, Hayashizaki Y, et al. SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin reduces body fat mass by increasing fatty acid oxidation in high-fat diet-induced obese rats [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 727 (?): 66-74.
- Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94 (12): 4635-4644.
- Ray GM, Rodriguez C, Schulman SM, et al. Empagliflozin-induced Diabetic Ketoacidosis Unmasking a Type 1 Diabetes Diagnosis [J]. Clin Pract Cases Emerg Med, 2019, 3 (2): 140-143.
- Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature [J]. Pharmacotherapy, 2017, 37 (2): 187-194.
- Erondu N, Desai M, Ways K, et al. Diabetic Ketoacidosis and Related Events in the Canagliflozin Type 2 Diabetes Clinical Program. Diabetes Care [J]. Diabetes Care, 2015, 38 (9): 1680-1686.
- Goldenberg RM, Gilbert JD, Hramiak IM, et al. Sodium-glucose cotransporter inhibitors, their role in type 1 diabetes treatment and a risk mitigation strategy for preventing diabetic ketoacidosis: The STOP DKA Protocol [J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21 (10): 2192-2202.
- Shimada A, Hanafusa T, Yasui A, et al. Empagliflozin as adjunct to insulin in Japanese participants with type 1 diabetes: Results of a 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20 (9): 2190-2199.
- Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG outcome study? A unifying hypothesis [J]. Diabetes Care, 2016, 39 (7): 1115-1122.
- Reger MA, Henderson ST, Hale C, et al. Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults [J]. Neurobiol Aging, 2004, 25 (3): 311-314.

(收稿日期: 2022-06-12)

(本文编辑: 高婷)