

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.14.022

达格列净对2型糖尿病患者血电解质的影响*

王小梅¹, 蒋伏松^{2△}

(1. 江苏省泰州市人民医院, 江苏 泰州 225300; 2. 上海交通大学附属第六人民医院, 上海 200233)

摘要:目的 探讨钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂(SGLT2i)达格列净对2型糖尿病患者血清电解质水平的影响。方法 选取泰州市人民医院内分泌科2017年8月至2019年12月持续使用达格列净(10 mg/d)并复诊的2型糖尿病患者98例,观察患者的基线特征,包括性别、年龄、病程、合并症病史和联合用药情况,以及达格列净使用前临床指标包括体质量指数、血压、血糖、血脂、肝肾功能、胰岛功能、促甲状腺激素、血电解质的变化,并对患者的血电解质水平进行亚组分析和联合用药分析。结果 98例患者中,男81例(82.65%),女17例(17.35%);中位病程10.00年;达格列净显著降低了糖化血红蛋白、血糖、体质量、血压、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,改善了预估肾小球滤过率(eGFR)及胰岛素抵抗指数($P < 0.05$),对高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)无明显影响。与联用达格列净前比较,联用后患者的血钾[(3.99 ± 0.35) mmol/L比(3.80 ± 0.35) mmol/L, $P < 0.001$],血镁[(0.89 ± 0.07) mmol/L比(0.86 ± 0.08) mmol/L, $P < 0.001$]水平显著升高;血磷[(1.25 ± 0.19) mmol/L比(1.22 ± 0.17) mmol/L, $P = 0.189$],血钠[(139.92 ± 2.74) mmol/L比(140.07 ± 2.93) mmol/L, $P = 0.577$],血钙[(2.30 ± 0.13) mmol/L比(2.30 ± 0.11) mmol/L, $P = 0.943$]水平无明显改变。亚组分析结果显示,不同性别、年龄、eGFR亚组患者用药后血镁水平均显著升高($P < 0.05$),男性、年龄<60岁、eGFR ≥ 90 mL/(min · 1.73 m²)患者的血钾均显著升高($P < 0.05$)。且血电解质的变化与胰岛素、二甲双胍、他汀类及肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的使用无关。结论 2型糖尿病患者使用达格列净后血钾和血镁水平明显升高,其中对血镁的影响与现有文献的研究结果一致。

关键词: 钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂;达格列净;血电解质;2型糖尿病

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)14-0079-05

Effect of Dapagliflozin on Serum Electrolytes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

WANG Xiaomei¹, JANG Fusong²

(1. Taizhou People's Hospital, Taizhou, Jiangsu, China 225300; 2. Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai, China 200233)

Abstract: Objective To investigate the effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor(SGLT2i) dapagliflozin on the serum

*基金项目:上海市信息化发展专项资金项目[201701014]。

第一作者:王小梅,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为内分泌疾病用药,(电话)0523-89890618(电子信箱)wxm525@163.com。

△通信作者:蒋伏松,男,博士研究生,副主任医师,研究方向为内分泌代谢疾病治疗,(电子信箱)hajfs@126.com。

- [3] BERGER M, NADLER JW, BROWNDYKE J, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly[J]. Anesthesiol Clin, 2015, 33(3):517-550.
- [4] AVRAMESCU S, WANG DS, CHOI S, et al. Preventing delirium: beyond dexmedetomidine[J]. Lancet, 2017, 389(10073):1009.
- [5] 王宏玉, 朱俊超. 右美托咪定对术后认知功能障碍影响的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(23):4694-4698.
- [6] WU F, MORITA T, OZAKI A. Perspectives on Care for the Elderly in China[J]. JAMA Intern Med, 2017, 177(3):444.
- [7] SKVARC DR, BERK M, BYRNE LK, et al. Post-Operative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2018, 84:116-133.
- [8] RASMUSSEN LS, JOHNSON T, KUIPERS HM, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2003, 47(3):260-266.
- [9] MAHMOUD M, MASON KP. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and preprocedural applications and limitations[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(2):171-182.
- [10] 熊继君, 阳子华, 蒋洪宇. 右美托咪定对老年患者冠状动脉旁路移植术后认知功能的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(4):611-614.
- [11] 谢宏伟. 右美托咪定对单肺通气患者开胸术后认知功能障碍的影响[J]. 河南医学研究, 2017, 26(2):232-233.
- [12] 徐亚丰, 宋莺春, 徐飞. 右旋美托咪啉对老年腰椎手术中血流动力学及认知能力的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(11):1788-1792.
- [13] 潘传龙, 陈静霞, 刘志恒. 不同剂量右美托咪啉对心血管手术患者术后认知功能障碍及炎症反应介质的影响[J]. 吉林医学, 2019, 40(2):261-263.
- [14] 唐娅星, 何丽丽, 刘玲, 等. 右美托咪啉对老年患者术后早期认知功能障碍及炎症因子影响的Meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2018, 18(3):351-362.
- [15] NORRIS D, CLARK MS, SHIPLEY S, et al. The Mental Status Examination[J]. Am Fam Physician, 2016, 94(8):635-641.

(收稿日期:2020-12-12)

electrolyte levels in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A total of 98 patients with T2DM who continuously treated with dapagliflozin(10 mg/d) from August 2017 to December 2019 in the Department of Endocrinology in the Taizhou People's Hospital were selected. The baseline characteristics including gender, age, course of disease, history of combined disease and combined medication of the patients were observed, the clinical indexes including body mass index(BMI), blood pressure, blood glucose, blood lipid, liver and kidney function, islet function, thyroid stimulating hormone and serum electrolyte of the patients were observed before and after the use of dapagliflozin. The serum electrolyte levels of patients were analyzed by subgroup analysis and combination analysis. **Results** Among the 98 patients, 81(82.65%) patients were male and 17(17.35%) patients were female, the median course of disease was 10.00 years. Dapagliflozin significantly reduced glycosylated hemoglobin(HbA_{1c}), blood glucose, body weight, blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C) levels, improved estimated glomerular filtration rate(eGFR) and insulin resistance index($P < 0.05$), but had no significant effect on the levels of high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C), triglyceride(TG) and total cholesterol(TC). After combined treatment with dapagliflozin, the levels of serum potassium[(3.99 ± 0.35) mmol/L vs. (3.80 ± 0.35) mmol/L, $P < 0.001$], serum magnesium[(0.89 ± 0.07) mmol/L vs. (0.86 ± 0.08) mmol/L, $P < 0.001$] of patients were significantly increased, while the serum phosphorus[(1.25 ± 0.19) mmol/L vs. (1.22 ± 0.17) mmol/L, $P = 0.189$], serum sodium[(139.92 ± 2.74) mmol/L vs. (140.07 ± 2.93) mmol/L, $P = 0.577$], the level of serum calcium[(2.30 ± 0.13) mmol/L vs. (2.30 ± 0.11) mmol/L, $P = 0.943$] of patients had no significant change. The results of subgroup analysis showed that the serum magnesium levels in different gender, age and eGFR subgroups were significantly increased($P < 0.05$). The plasma potassium of male patients with age < 60 years old and eGFR ≥ 90 mL/(min · 1.73 m²) were significantly increased($P < 0.05$). The changes of serum electrolytes were not related to the use of insulin, metformin, statins and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. **Conclusion** After the treatment with dapagliflozin, the levels of serum potassium and magnesium in patients with T2DM increased significantly, and the effect on the level of serum magnesium was consistent with the results in the literature.

Key words: sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors; dapagliflozin; serum electrolytes; type 2 diabetes mellitus

钠-葡萄糖共转运蛋白抑制剂(SGLT2i)能减少SGLT2对原尿中葡萄糖的重吸收,促进其排泄,达到降低血糖水平的目的^[1-2]。其代表药物为达格列净,具有高效、可逆和高选择性的特点^[3],2017年成为在我国首个获批的SGLT2i。SGLT2i可降低血糖、血压及三酰甘油(TG)^[4-5],减轻体质量^[4-7],轻度升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平^[4-5],对低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平无明显影响^[6-7]。上市后的心血管结局研究显示,该药能降低主要心血管不良事件、心力衰竭及肾脏疾病发生率^[8-9]。SGLT2i可引起葡萄糖尿和渗透性利尿,可能会引发容量丢失和脱水,推测使用该类药物可能会引起体内电解质变化。本研究中回顾性分析了泰州市人民医院2型糖尿病患者达格列净的使用情况,以及达格列净对患者血清电解质水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

选取泰州市人民医院内分泌科2017年8月至2019年12月持续使用达格列净并复诊的2型糖尿病患者98例,达格列净用量均为10 mg/d,疗程2~105周(中位疗程为34~44周)。观察患者的基线特征,包括男性占比,年龄及糖尿病病程[均以中位数(四分位数范围),即 $M(Q_1, Q_3)$ 表示]、大血管及微血管合并症、联合用药情况;用药前后各临床指标包括体质量指数、血压、血糖、血脂、肝肾功能、胰岛功能、促甲状腺激素及不同亚组血电解质变化情况。为了排除电解质的改变是其他药物所致,对使用比例较高的胰岛素、二甲双胍、他汀类

及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂分别与达格列净联用前后的血电解质水平进行比较。采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

98例患者的糖尿病病程为10 d至40年(中位病程10年,95% CI为9~10年);45例(45.92%)有高血压史,高血压病程1~46年(中位病程10年,95% CI为9~20年),21例(占21.43%)有冠心病史,23例(23.47%)有中风史,35例(35.71%)有吸烟嗜好。本院血镁正常范围为0.75~1.02 mmol/L,使用达格列净前7例血镁偏低(最低为0.66 mmol/L),1例血镁偏高(最高为1.11 mmol/L);使用达格列净后4例血镁偏低(最低为0.69 mmol/L),3例血镁偏高(最高为1.07 mmol/L),血镁异常患者案例均未发现心血管不良事件。使用达格列净前患者的基线特征及用药前后患者的临床指标见表1和表2。

2.2 不同亚组用药前后血电解质比较

不同性别、年龄、预估肾小球滤过率(eGFR)亚组患者用药后血镁均显著升高($P < 0.05$),而血钾、血钠、血钙及血磷水平变化不一致,男性、年龄 < 60岁、eGFR ≥ 90 mL/(min · 1.73 m²)患者血钾均显著升高($P < 0.05$)。而其他情况下由于样本量较小,还需作进一步研究。详

表 1 纳入患者的基线特征 ($n=98$)

Tab. 1 Baseline characteristics of included patients ($n=98$)

项目	数值
性别[男/女,例(%)]	81(82.65)/17(17.35)
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	54(48, 64)
病程[年, $M(Q_1, Q_3)$]	10.00(6.00, 13.25)
大血管并发症史	
高血压	45(45.92)
[例(%)]	
冠状动脉疾病/心肌梗死	27(27.55)
卒中	23(23.47)
微血管并发症史	
糖尿病神经病变	68(69.39)
[例(%)]	
糖尿病肾病	39(39.80)
糖尿病视网膜病变	14(14.29)
联合用药	
胰岛素	72(73.47)
[例(%)]	
他汀类	57(58.16)
二甲双胍	57(58.16)
RAAS 抑制剂	39(39.80)
血管紧张素 II 受体拮抗剂	36(36.74)
α 糖苷酶抑制剂	31(31.63)
二肽基肽酶-4 抑制剂	12(12.24)
噻唑烷二酮类	7(7.14)
血管紧张素转换酶抑制剂	3(3.06)
胰高血糖素样肽-受体激动剂	1(1.02)

见表 3。

2.3 不同药物联合达格列净前后血电解质比较

胰岛素、二甲双胍、他汀类及 RAAS 抑制剂联用达格列净后,患者血钾、血镁均显著升高 ($P<0.05$),排除其他药物对电解质的影响。详见表 4。

3 讨论

本研究结果显示,达格列净用药前后患者肝肾功能无明显差异,而该药能显著降低糖化血红蛋白、空腹血糖、收缩压、舒张压、体质量,改善 eGFR 及胰岛素抵抗,对 HDL-C 水平的影响无统计学意义,与已知的报道结果一致^[4-7]。但本研究中部分人群 LDL-C 升高、总胆固醇无显著变化,和上述报道存在差异^[4-5,7]。

表 2 患者用药前后临床资料比较 ($\bar{X} \pm s, n=98$)

Tab. 2 Comparison of clinical data before and after medication

($\bar{X} \pm s, n=98$)

临床指标	用药前	用药后	t 值	P 值
体质量指数 (kg/m^2)	26.35 ± 3.31	25.78 ± 3.22	3.483	0.001
收缩压 (mmHg)	133.30 ± 17.53	127.15 ± 13.20	2.855	0.005
舒张压 (mmHg)	83.97 ± 10.21	78.97 ± 9.52	4.332	0.000
糖化血红蛋白 (%)	9.24 ± 1.82	8.26 ± 1.87	5.143	0.000
空腹血糖 (mmol/L)	9.50 ± 3.05	8.14 ± 3.32	3.609	0.001
尿酸 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	331.89 ± 84.48	333.37 ± 105.37	-0.171	0.864
总胆固醇 (mmol/L)	4.25 ± 1.39	4.17 ± 1.49	0.469	0.640
三酰甘油 (mmol/L)	3.04 ± 2.49	3.06 ± 3.84	-0.055	0.956
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.57 ± 0.80	2.39 ± 0.73	2.424	0.017
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	0.99 ± 0.28	1.02 ± 0.26	-1.217	0.227
C 肽 (pmol/L)				
空腹	594.46 ± 470.28	480.00 ± 274.15	2.308	0.025
餐后 1 h	1106.03 ± 665.93	928.10 ± 490.83	2.550	0.015
餐后 2 h	1284.34 ± 884.02	1172.34 ± 608.09	1.201	0.236
血肌酐 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	66.09 ± 17.61	64.73 ± 15.65	1.036	0.303
预估肾小球滤过率 [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]	98.46 ± 22.14	105.25 ± 20.96	-4.833	0.000
丙氨酸氨基转移酶 (U/L)	27.10 ± 21.32	26.48 ± 17.53	0.327	0.745
天冬氨酸氨基转移酶 (U/L)	24.94 ± 13.09	23.18 ± 9.30	1.346	0.181
血红蛋白 (g/L)	144.97 ± 14.62	146.21 ± 16.10	-1.092	0.278
血清白蛋白 (g/L)	41.03 ± 3.69	40.66 ± 4.36	0.876	0.383
促甲状腺激素 (mU/L)	2.26 ± 1.39	2.01 ± 2.03	0.633	0.218
K^+ (mmol/L)	3.80 ± 0.35	3.99 ± 0.35	-4.120	0.000
Na^+ (mmol/L)	140.07 ± 2.93	139.92 ± 2.74	0.560	0.577
Ca^{2+} (mmol/L)	2.30 ± 0.11	2.30 ± 0.13	-0.072	0.943
Mg^{2+} (mmol/L)	0.86 ± 0.08	0.89 ± 0.07	-4.076	0.000
PO_4^{3-} (mmol/L)	1.22 ± 0.17	1.25 ± 0.19	-1.325	0.189
25-羟基维生素 D (ng/mL)	25.46 ± 8.60	18.57 ± 9.41	3.038	0.007
24 h 尿微量白蛋白 (mg)	100.32 ± 230.40	81.00 ± 137.12	1.054	0.299
胰岛素抵抗指数	1.62 ± 1.43	1.26 ± 0.69	2.110	0.040

目前有关达格列净使用后血电解质变化的专题报道较少。本研究中,患者用药后血钾、血镁均明显上升;年龄 <60 岁、 $\text{eGFR} \geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 2 个亚组

表 3 不同亚组患者达格列净用药前后电解质变化比较 ($\bar{X} \pm s, \text{mmol}/\text{L}$)

Tab. 3 Comparison of electrolyte changes of patients in different subgroups before and after treatment with dapagliflozin ($\bar{X} \pm s, \text{mmol}/\text{L}$)

项目	K^+		Na^+		Ca^{2+}		Mg^{2+}		PO_4^{3-}	
	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后	用药前	用药后
男 ($n=81$)	3.80 ± 0.37	$3.99 \pm 0.36^*$	139.76 ± 2.83	139.53 ± 2.58	2.29 ± 0.11	2.29 ± 0.13	0.86 ± 0.08	$0.89 \pm 0.08^*$	1.21 ± 0.18	1.24 ± 0.19
女 ($n=17$)	3.82 ± 0.26	3.97 ± 0.27	141.67 ± 3.01	141.89 ± 2.77	2.34 ± 0.08	2.32 ± 0.13	0.85 ± 0.08	$0.89 \pm 0.06^*$	1.25 ± 0.13	1.30 ± 0.18
年龄 ≥ 60 岁 ($n=29$)	3.96 ± 0.40	4.03 ± 0.36	140.39 ± 4.19	140.55 ± 3.20	2.28 ± 0.14	2.24 ± 0.12	0.87 ± 0.080	$0.90 \pm 0.067^*$	1.21 ± 0.16	1.17 ± 0.18
<60 岁 ($n=69$)	3.74 ± 0.31	$3.97 \pm 0.35^*$	139.94 ± 2.24	139.65 ± 2.50	2.30 ± 0.086	2.32 ± 0.12	0.85 ± 0.076	$0.89 \pm 0.076^*$	1.23 ± 0.18	$1.29 \pm 0.19^*$
预估肾小球滤过率 $\geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ($n=64$)	3.70 ± 0.27	$3.99 \pm 0.33^*$	139.92 ± 2.07	139.50 ± 2.56	2.30 ± 0.087	2.32 ± 0.12	0.86 ± 0.075	$0.89 \pm 0.076^*$	1.20 ± 0.16	$1.29 \pm 0.19^*$
$<90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ($n=34$)	3.84 ± 0.41	3.95 ± 0.34	141.15 ± 2.79	141.01 ± 3.11	2.31 ± 0.14	$2.25 \pm 0.11^*$	0.88 ± 0.070	$0.91 \pm 0.069^*$	1.24 ± 0.20	1.21 ± 0.17

注:与本品用药前比较, * $P<0.05$ 。

Note: Compared with those before medication, * $P<0.05$.

表4 不同药物联合达格列净前后患者血电解质变化比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L)

Tab. 4 Comparison of the changes of serum electrolytes before and after combination with different drugs and dapagliflozin($\bar{X} \pm s$, mmol/L)

用药方案	K ⁺	Na ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	PO ₄ ³⁻
胰岛素(n=54)	3.84 ± 0.32	139.83 ± 3.28	2.30 ± 0.11	0.86 ± 0.08	1.23 ± 0.18
胰岛素 + 达格列净(n=54)	3.95 ± 0.32*	139.89 ± 3.17	2.29 ± 0.13	0.89 ± 0.08*	1.23 ± 0.18
二甲双胍(n=37)	3.75 ± 0.35	139.83 ± 2.26	2.29 ± 0.07	0.83 ± 0.08	1.17 ± 0.17
二甲双胍 + 达格列净(n=37)	4.02 ± 0.36*	139.15 ± 2.57	2.30 ± 0.10	0.87 ± 0.08*	1.28 ± 0.18*
RAAS抑制剂(n=29)	3.72 ± 0.33	140.35 ± 2.47	2.33 ± 0.10	0.87 ± 0.06	1.20 ± 0.18
RAAS抑制剂 + 达格列净(n=29)	3.96 ± 0.33*	140.14 ± 2.74	2.32 ± 0.13	0.91 ± 0.07*	1.23 ± 0.17
他汀类(n=43)	3.80 ± 0.34	140.38 ± 3.32	2.31 ± 0.11	0.85 ± 0.08	1.24 ± 0.19
他汀类 + 达格列净(n=43)	3.93 ± 0.35*	140.44 ± 3.02	2.29 ± 0.13	0.90 ± 0.08*	1.23 ± 0.16

注:与联用达格列净前比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before combination with dapagliflozin, * $P < 0.05$.

及二甲双胍联用达格列净患者中,血磷较联用达格列净前明显上升;联合用药前后患者血钠、血钙无明显改变。

TANG 等^[10]的18项随机对照试验共15309例患者的试验结果显示,在无慢性肾病的患者中,与安慰剂相比,每种SGLT2i均显著升高了血镁水平,并存在药物类效应,其中达格列净10mg组患者的血清镁显著升高,5mg组无显著差异。本研究中全部病例均使用了10mg剂量的达格列净,血镁分析结果与之相似。将慢性肾病患者纳入分析可知,达格列净对血镁的影响和无慢性肾病时一致。且达格列净无论联合哪种已选药物,血镁均有显著升高。目前对于达格列净联合其他药物应用时对电解质影响的研究较少,WILDING 等^[11]的研究中,用药48周后,胰岛素+10mg达格列净组(简称试验1组)患者的血镁较胰岛素组(对照组)显著升高,与本研究结果相似,故可初步认为血镁的变化为达格列净所致,与其他药物无相关性。

本研究结果显示,达格列净对血钾的影响和血镁结果基本一致,用药后血钾显著升高。但WILDING 等^[11]的试验结果显示,用药48周后,试验1组患者的血钾水平较对照组有所下降,刘林等^[12]对门诊使用达格列净的患者进行的观察也得出同样结论,而TANG 等^[10]及逢琪琪等^[13]的研究显示,SGLT2i对血钾无明显影响。本研究中患者的血钾水平和文献结果不一致,可能与纳入患者的基线糖化血红蛋白水平较高(血糖控制差)及影响因素较多有关。SGLT2i中仅卡格列净药品说明书中提示有高钾血症的药品不良反应,但潘玲云等^[14]对SGLT2i上市后的安全性进行评估发现,达格列净及恩格列净均有检出高钾血症的报道[$ROR = 3.82, 95\% CI$

况还需更多数据支持。本研究中患者使用达格列净后血钾最高值为4.67mmol/L,未出现高血钾情况。

TANG 等^[10]的分析结果显示,不同类型、剂量SGLT2i对患者血磷水平影响不同。与安慰剂相比,应用达格列净5mg和10mg后,患者血磷分别平均升高0.04mmol/L[95%CI(0.01, 0.06)]和0.05mmol/L[95%CI(0.02, 0.09)]。本研究中,达格列净用药后患者的血磷水平无明显改变。使用二甲双胍的患者加用达格列净后,血磷水平明显上升,使用胰岛素的患者加用达格列净后血磷无明显改变。而WILDING 等^[11]的研究中,用药48周后,对照组患者血磷的变化值为(0.01 ± 0.16)mmol/L,试验1组为(0.04 ± 0.17)mmol/L,但并未进行组间对比。另外,eGFR ≥ 90 mL/(min · 1.73 m²)及年龄 < 60岁的亚组的患者血磷水平显著升高。这和整体数据的分析结果不一致,血磷的变化是否和肾功能及年龄相关,还需更多研究进一步探讨。

TANG 等^[10]的研究结果显示,同类型SGLT2i和剂量对血钠的水平影响不同,而对血钙水平无明显影响。WILDING 等^[11]的试验结果显示,用药48周后,对照组患者的血钠浓度升幅及血钙浓度降幅与试验1组患者相当($P > 0.05$)。本研究结果显示,任何情况下血钠和血钙均无显著变化。

血镁及血磷的显著升高,可能是由SGLT2抑制剂引起的渗透性利尿所致,但其确切机制尚不清楚。荟萃分析发现,与安慰剂相比,血镁平均增加0.05mmol/L,与收缩压降低2.00mmHg和舒张压降低1.78mmHg显著相关^[15],血镁的适度增加可能有助于降低EMPA-REG结果试验中2型糖尿病患者的心血管死亡率^[16]。有研究显示,在普通人群及2型糖尿病患者中,在血镁正常范围的高限时,发生心血管事件的风险较低^[17]。本研究数据显示,使用SGLT2i后患者的血镁水平升高,但未超出正常范围,提示血镁水平升高可能是SGLT2i减

(2.56, 5.72);
 $ROR = 3.15, 95\% CI(1.98, 5.00)$],
高血钾是否是
SGLT2i共有的情

本栏目由

重庆药友制药有限责任公司

协办

少心血管事件的一个潜在机制。

另有研究认为,与安慰剂相比,达格列净对钙、磷和25-羟基维生素D等骨矿物质的影响无临床意义^[18-20],既往研究中未发现达格列净有增加骨折的风险。但血清磷酸盐水平升高、25-羟基维生素D水平降低、体质量减轻均是坎格列净增加骨转换率、降低全髌骨密度的可能机制。本研究中仅在 $eGFR \geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 及年龄 < 60 岁的2个亚组分析中发现血磷显著升高。25-羟基维生素D较用药前显著下降,与DE JONG等^[18]的研究结果不一致。对于骨矿物质的变化和达格列净的相关性,需要进一步分析,其与骨折风险的相关性也需要更多的研究证实。

综上所述,本研究结果显示,达格列净对血镁的影响与现有文献的研究结果一致。但本研究存在以下不足,作为回顾性分析,仅确立了达格列净的使用和电解质的相关性,而不是因果关系;纳入患者的基线糖化血红蛋白较高,说明达格列净优先用于中、重度糖尿病患者,该类患者的影响因素较多;本研究中女性病例较少,下一步将加强达格列净在女性患者中的应用,并进一步研究达格列净是否会影响骨密度。

参考文献

- [1] HSIA DS, GROVE O, CEFALU WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2017, 24(1): 73-79.
- [2] VALLON V, THOMSON SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. Diabetologia, 2017, 60(2): 215-225.
- [3] MENG W, ELLWORTH BA, NIRSCHL AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. J Med Chem, 2008, 51(5): 1145-1149.
- [4] ZACCARDI F, WEBB DR, HTIKE ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(8): 783-794.
- [5] FADINI GP, ZATTI G, BALDI I, et al. Use and effectiveness of dapagliflozin in routine clinical practice: An Italian multicentre retrospective study[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(7): 1781-1786.
- [6] BOUTER K, VAN BOMMEL E, JANSEN H, et al. The effect of dapagliflozin on apolipoprotein B and glucose fluxes in patients with type 2 diabetes and well-controlled plasma LDL cholesterol[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(6): 988-996.
- [7] MCGURNAGHAN SJ, BRIERLEY L, CAPARROTTA TM, et al. The effect of dapagliflozin on glycaemic control and other cardiovascular disease risk factors in type 2 diabetes mellitus: a real-world observational study[J]. Diabetologia, 2019, 62(4): 621-632.
- [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] 王薇,张婷婷,贾冰,等. 达格列净片对糖尿病肾病患者尿蛋白的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(10): 946-949.
- [10] TANG H, ZHANG X, ZHANG J, et al. Elevated serum magnesium associated with SGLT2 inhibitor use in type 2 diabetes patients: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Diabetologia, 2016, 59(12): 2546-2551.
- [11] WILDING JP, WOO V, SOLER NG, et al. Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2012, 156(6): 405-415.
- [12] 刘林,王薇,张婷婷,等. 达格列净对2型糖尿病患者血、尿电解质及尿酸影响的病例观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(5): 345-349.
- [13] 逢琪琪,高倩,苏俊平,等. 达格列净对2型糖尿病患者血、尿电解质的影响[J]. 临床荟萃, 2019, 34(9): 827-831.
- [14] 潘玲云,唐学文,田晓江,等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂上市后安全信号的检测与分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(4): 248-253.
- [15] DEL GOBBO LC, IMAMURA F, WU JH, et al. Circulating and dietary magnesium and risk of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Am J Clin Nutr, 2013, 98(1): 160-173.
- [16] ZHANG X, LI Y, DEL GOBBO LC, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials[J]. Hypertension, 2016, 68(2): 324-333.
- [17] LACSON E JR, WANG W, MA L, et al. Serum Magnesium and Mortality in Hemodialysis Patients in the United States: A Cohort Study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(6): 1056-1066.
- [18] DE JONG MA, PETRYKIV SI, LAVERMAN GD, et al. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2019, 14(1): 66-73.
- [19] JABBOUR S, SEUFERT J, SCHEEN A, et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of safety data from phase IIb/III clinical trials [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(3): 620-628.
- [20] LJUNGGREN Ö, BOLINDER J, JOHANSSON L, et al. Dapagliflozin has no effect on markers of bone formation and resorption or bone mineral density in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus on metformin[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(11): 990-999.

(收稿日期:2020-05-16;修回日期:2021-03-15)