

中图分类号: R969.3; R977

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)16-0111-03

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.16.027



基于倾向性评分匹配的达格列净相关性酮症危险因素分析*

车富强, 陈震, 金亮, 邓倩, 韦邦年, 徐鹏[△]

(安徽医科大学合肥第三临床学院·安徽省合肥市第三人民医院, 安徽 合肥 230022)

摘要:目的 为降低达格列净相关性酮症的发生风险提供参考。方法 选取医院2021年1月至12月服用达格列净并进行酮体监测的住院患者716例,按是否发生酮症分为酮症组(50例)和非酮症组(666例)。采用倾向性评分匹配法进行1:1匹配,匹配成功后,记录并比较患者的药物使用情况、疾病诊断情况、实验室检查指标等。在单因素分析结果的基础上,采用二元回归模型分析达格列净相关性酮症的危险因素。结果 共成功匹配46对患者。单因素分析结果显示,两组患者的2型糖尿病、低空腹C肽水平、高糖化血红蛋白水平和肾功能异常占比的差异均显著($P < 0.05$)。二元回归分析结果显示,达格列净相关性酮症的危险因素为2型糖尿病[OR = 13.718, 95%CI(1.586, 118.647), $P = 0.017$]和低空腹C肽水平[OR = 2.718, 95%CI(1.024, 7.213), $P = 0.045$]。结论 2型糖尿病和低空腹C肽水平均为达格列净相关性酮症的危险因素,对于合并2种因素的高危患者,在服用达格列净时,要密切关注酮症的发生风险。

关键词: 达格列净; 酮症; 倾向性评分匹配; 危险因素; 2型糖尿病; 空腹C肽

Analysis of Risk Factors of Dapagliflozin - Associated Ketosis Based on Propensity Score Matching

CHE Fuqiang, CHEN Zhen, JIN Liang, DENG Qian, WEI Bangnian, XU Peng

(Hefei Third Clinical College of Anhui Medical University · Hefei Third People's Hospital, Hefei, Anhui, China 230022)

Abstract: Objective To provide a reference for decreasing the risk of dapagliflozin - associated ketosis. **Methods** A total of 716 inpatients taking dapagliflozin and receiving ketone monitoring in the hospital from January 2021 to December 2021 were selected and divided into the ketosis group (50 cases) and non - ketosis group (666 cases) according to whether ketosis occurred. The propensity score matching (PSM) method was used for matching (1:1). After successful matching, the patients' information on drug use, disease diagnosis and laboratory examination indicators was recorded and compared. Based on the univariate analysis, the binary regression model was used to analyze the risk factors of dapagliflozin - associated ketosis. **Results** A total of 46 pairs of cases were successfully matched. The univariate analysis showed that the proportions of diabetes mellitus type 2 (T2DM), low level of fasting C - peptide, high level of glycosylated hemoglobin and abnormal renal function between the two groups were significantly different ($P < 0.05$). The results of binary regression analysis showed that the risk factors of dapagliflozin - associated ketosis were T2DM [OR = 13.718, 95%CI (1.586, 118.647), $P = 0.017$] and low level of fasting C - peptide [OR = 2.718, 95%CI (1.024, 7.213), $P = 0.045$]. **Conclusion** T2DM and low level of fasting C - peptide are risk factors of dapagliflozin - associated ketosis. For patients with the above two risk factors, we should closely monitor the risk of ketosis when they taking dapagliflozin.

Key words: dapagliflozin; ketosis; propensity score matching; risk factor; diabetes mellitus type 2; fasting C - peptide

达格列净是钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂,2012年11月于欧洲首次上市,2014年1月获美国食品和药物管理局(FDA)批准上市,2017年3月原国家食品药品监督管理总局正式批准其在我国上市。达格列净可抑制肾小管SGLT2的活性,减少肾小管对葡萄糖的重吸收,促进葡萄糖随尿液排泄,形成“人工糖尿”,从而降低血糖^[1]。欧洲心脏病学会心力衰竭协会^[2-3]及美国、中国、欧洲等的糖尿病相关性指南均表示(或推荐)达格列净及其他SGLT2抑制剂可用于治疗

有(无)2型糖尿病并心血管疾病或心力衰竭。2021年2月,国家药品监督管理局正式批准达格列净用于治疗成年伴(不伴)2型糖尿病的射血分数降低型心力衰竭。且达格列净先后被美国FDA(2021年4月)和我国国家药品监督管理局(2022年9月)批准用于治疗慢性肾脏病。但达格列净的临床应用存在酮症、泌尿道感染、生殖道感染、低血糖、恶心、呕吐、腹泻等不良反应,其中报道较多的是酮症^[4-5]。本研究中采用倾向性评分匹配法,分析了我院服用达格列净的住院患者发生酮症的

*基金项目:安徽省合肥市卫计委应用医学研究项目[hwk2018yb012]。

第一作者:车富强,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)chefq@163.com。

[△]通信作者:徐鹏,男,硕士研究生,主任药师,研究方向为临床药学与药事管理学,(电子信箱)370377650@qq.com。

危险因素,以期减少达格列净相关性酮症的发生,促进临床安全、合理用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:住院期间服用达格列净;住院期间行酮体监测。

排除标准:重复入院;住院病历资料不全;有明确引起酮症的其他因素,如发热、感染、严重应激等。

病例选择与分组:利用临床药学管理系统(四川美康医药软件研究开发股份有限公司)抽取医院2021年1月至12月收治的716例服用达格列净的住院患者的临床资料,按是否发生酮症(诊断标准为尿酮 ≥ 0.5 mmol/L、血酮 > 0.6 mmol/L或静脉血酮阳性^[6])分为酮症组(50例)和非酮症组(666例)。记录患者的性别、年龄、住院天数、酮体监测情况等。

1.2 方法

采用SPSS 24.0统计学软件进行倾向性评分匹配,采用1:1最近邻匹配法^[7],即从非酮症组中匹配与酮症组中倾向评分值最接近的患者,纳入匹配后的非酮症组匹配容差为0.1,匹配变量为年龄、性别、住院天数^[8]。收集匹配后两组患者的药物使用情况、疾病诊断情况、实验室检查指标等信息。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;反之则以 $M(\min, \max)$ 表示,行Wilcoxon秩和检验。将单因素分析结果中有统计学意义的变量纳入二元回归模型分析,计算比值比(OR)及其95%置信区间(CI)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 达格列净相关性酮症发生情况

716例患者中发生酮症50例(6.98%)。酮症患者的尿酮水平为0.5~7.8 mmol/L,其中1例发生酮症酸中毒。

2.2 倾向性评分匹配

共匹配成功46对。匹配前,两组患者的性别、年龄、住院天数比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);匹配后,两组患者的上述资料比较,差异均无统计学意义

($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。46例酮症患者中,内分泌科40例,心内科6例,尿酮水平为0.5~7.8 mmol/L,其中1例发生酮症酸中毒。

2.3 达格列净相关性酮症危险因素分析

达格列净相关性酮症发生的可能危险因素包括合并用药种数、达格列净使用天数、2型糖尿病、心力衰竭、低空腹C肽水平、高糖化血红蛋白水平、肝功能异常和肾功能异常^[6]。单因素分析结果显示,两组2型糖尿病、低空腹C肽水平(本院定为 < 0.2 ng/mL)、高糖化血红蛋白水平($> 6.0\%$)和肾功能异常患者占比比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表2。

以2型糖尿病、低空腹C肽水平、高糖化血红蛋白水平和肾功能异常为自变量。以是否发生酮症为因变量进行二元回归分析。变量与赋值情况见表3。经逐步选择,用输入法筛选变量,引入检验水准 $\alpha = 0.1$,最终纳入回归模型的危险因素为2型糖尿病和低空腹C肽水平($P < 0.05$)。详见表4。

3 讨论

目前,达格列净相关性酮症或酮症酸中毒的个案报道较多^[9-11],提示该药在临床的合理使用逐渐受到重视。谈仪炯等^[6]分析21例达格列净致糖尿病酮症患者的临床资料,推测酮症发生的可能危险因素包括胰岛功能、血糖控制、饮食、精神状态,合并使用的降糖药等,但未进行相关因素多元回归分析。蔡俊等^[5]通过分析29篇文献(1篇国内文献,28篇国外文献)中41例患者的一般情况、药物使用情况、诊疗情况等,推测达格列净相关性酮症发生的危险因素包括手术、低碳水化合物饮食、感染等。本研究中参考文献^[9-11],排除发热、感染、严重应激等能明确引起酮症的危险因素,最终确定了8种可能的危险因素进行单因素分析。

二元回归分析结果显示,2型糖尿病和低空腹C肽水平为达格列净相关性酮症的危险因素。2型糖尿病患者胰岛素分泌不足,体内葡萄糖的利用率降低,脂肪分解代谢增加,从而产生酮体;达格列净可直接刺激胰腺释放胰高血糖素,促进肝脏脂肪分解,增加酮体生成。上述双重作用导致体内酮体升高,若机体不能及时将过多的酮体代谢清除,很可能发生酮症甚至酮症酸中毒^[12]。达格列净的适应证为2型糖尿病或心力衰竭,其

表1 倾向性评分匹配前后两组患者一般情况比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups before and after matching by PSM

变量	匹配前		$\chi^2/t/Z$ 值	P值	匹配后		$\chi^2/t/Z$ 值	P值
	酮症组($n=50$)	非酮症组($n=666$)			酮症组($n=46$)	非酮症组($n=46$)		
性别(男/女,例)	41/19	436/230	5.718	0.017	37/9	36/10	0.797	0.066
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	59.53 $\pm$ 13.47	64.82 $\pm$ 13.51	-2.687	0.007	60.57 $\pm$ 12.41	62.72 $\pm$ 11.58	-0.830	0.409
住院天数 $[M(\min, \max), d]$	9.00(7.80, 13.00)	9.00(7.00, 11.00)	-2.130	0.020	9.00(7.73, 12.00)	9.00(8.00, 11.23)	-0.574	0.566

表2 达格列净相关性酮症危险因素单因素分析($n=46$)

Tab. 2 Univariate analysis for risk factors of dapagliflozin – associated ketosis ($n=46$)					
自变量	酮症组	非酮症组	Z/χ^2 值	P值	
合并用药种数 [$M(\min, \max)$, 种]	3.0(3.0, 4.0)	3.0(3.0, 4.0)	-1.221	0.222	
达格列净使用天数 [$M(\min, \max)$, d]	5.0(3.0, 6.0)	5.0(4.0, 15.0)	-1.798	0.072	
2型糖尿病 [例(%)]	是 45(97.83) 否 1(2.17)	34(73.91) 12(26.09)	10.839	0.001	
心力衰竭 [例(%)]	是 6(13.04) 否 40(86.96)	13(28.26) 33(71.74)			
低空腹C肽水平 [例(%)]	是 29(63.04) 否 17(36.96)	15(32.61) 31(67.39)	8.538	0.003	
高糖化血红蛋白水平 [例(%)]	是 29(63.04) 否 17(36.96)	19(41.30) 27(58.70)			
肝功能异常 [例(%)]	是 2(4.35) 否 44(95.65)	4(8.70) 42(91.30)	0.211	0.646	
肾功能异常 [例(%)]	是 10(21.74) 否 36(78.26)	3(6.52) 43(93.48)			

表3 变量与赋值情况

Tab. 3 Variables and assignments		
变量名称	变量	赋值说明
2型糖尿病	X_1	是 = 1, 否 = 0
低空腹C肽水平	X_2	是 = 1, 否 = 0
高糖化血红蛋白水平	X_3	是 = 1, 否 = 0
肾功能异常	X_4	是 = 1, 否 = 0
酮症	Y	发生 = 1, 未发生 = 0

表4 达格列净相关性酮症危险因素的多元回归分析

Tab. 4 Binary regression analysis for risk factors of dapagliflozin – associated ketosis					
自变量	β	SE	Wald值	P值	OR(95%CI)
2型糖尿病	2.619	1.101	5.659	0.017	13.718(1.586, 118.647)
低空腹C肽水平	1.000	0.498	4.030	0.045	2.718(1.024, 7.213)
高糖化血红蛋白水平	0.620	0.500	1.540	0.215	1.859(0.698, 4.947)
肾功能异常	0.865	0.735	1.384	0.239	2.374(0.562, 10.025)

中包括2型糖尿病合并心力衰竭患者。本研究选取的患者匹配后,两组2型糖尿病例数差异显著,心力衰竭患者例数差异不显著。提示2型糖尿病患者使用达格列净较心力衰竭患者更易发生酮症,与文献[13]的研究结果一致。低空腹C肽水平提示体内缺乏胰岛素,葡萄糖利用率低,可能是达格列净相关性酮症发生的根本原因。有文献报道,胰岛素绝对缺乏的1型糖尿病患者使用达格列净发生酮症的风险比其相对缺乏的2型糖尿病患者更高^[14]。

本研究中采用倾向性评分匹配法,可有效均衡酮症组和非酮症组间的差异,降低混杂效应,使研究方式接近随机对照试验。但由于纳入患者较少,导致二元回

归模型拟合中OR值较大;回顾性研究难以获得患者的饮食情况;且未对酮症患者的临床结局进行分析。后续将针对上述不足进行更深入的研究。

综上所述,2型糖尿病和低空腹C肽水平均为达格列净相关性酮症的危险因素。对于合并2种因素的高危患者,在服用达格列净时,要密切监测酮症的发生风险。

参考文献

[1] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes – 2020* [J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1): S14 – S31.

[2] 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.

[3] 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.

[4] 段 蓉, 李正翔. 基于 open FDA 对达格列净上市后不良反应的分析研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(22): 2360 – 2362.

[5] 蔡 俊, 刘思敏, 李慧馨, 等. 达格列净致正常血糖酮症酸中毒文献分析 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(11): 808 – 812.

[6] 谈仪炯, 丁晓颖, 申婷婷, 等. 21 例达格列净致糖尿病酮症不良反应分析 [J]. 中南药学, 2020, 18(12): 2084 – 2088.

[7] 常 红, 陈淑良, 张 策. 倾向评分匹配法在医学科研工作中的应用及 SPSS 实操 [J]. 中华医学科研管理杂志, 2017, 30(4): 268 – 272.

[8] 徐 鹏, 殷应传, 张国柱. 基于倾向性评分匹配的老年患者低血糖危险因素分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(8): 824 – 827.

[9] LANE S, PASKAR D, HAMED S, et al. When Guidelines Fail: Euglycemic Diabetic Ketoacidosis After Bariatric Surgery in a Patient Taking a Sodium – Glucose Cotransporter – 2 Inhibitor: A Case Report [J]. A A Pract, 2018, 11(2): 46 – 48.

[10] 袁梦瑚, 钱凤丹. 达格列净片致酮症酸中毒的分析 [J]. 中国药物警戒, 2020, 17(3): 157 – 160.

[11] 王育苗, 赵 静, 李 玥. 达格列净致不良反应文献分析及思考 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(29): 3649 – 3654.

[12] OGAWA W, SAKAGUCHI K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors [J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(2): 135 – 138.

[13] BLAU JE, TELLA SH, TAYLOR SI, et al. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2017, 33(8): e2924.

[14] 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.

(收稿日期: 2022 – 11 – 15; 修回日期: 2023 – 04 – 26)