

临床研究

· 综述 ·

SGLT2 抑制剂降低糖尿病患者心血管风险的研究进展

安秀敏 缪珩

【摘要】 Na^+ -葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)2 抑制剂是一类新型降糖药物,通过抑制肾脏近端小管SGLT2对葡萄糖的重吸收而降低血糖。EMPA-REG OUTCOME 试验表明,恩格列净可降低合并高危心血管风险的糖尿病患者的主要不良心血管事件。SGLT2抑制剂可能通过降低血压、降低血容量、促进钠盐排出、对肾脏血流动力学的改善、减轻体重、增加胰岛素敏感性、抑制心肌重构、降低尿酸等发挥其心血管保护作用,但其确切机制目前仍未明确。

【关键词】 SGLT2 抑制剂;心血管风险;糖尿病;恩格列净

Research progress of SGLT2 inhibitors for reduction of cardiovascular risk in patients with diabetes

An Xiumin, Miao Heng. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Corresponding author: Miao Heng, Email: miaoheng@medmail.com.cn

【Abstract】 Sodium-glucose cotransporter (SGLT)2 inhibitors are a class of novel antidiabetic drugs, which can reduce plasma glucose through inhibiting SGLT2-mediated glucose reabsorption in the proximal tubule of kidney. EMPA-REG OUTCOME trial shows that empagliflozin can reduce the major adverse cardiovascular events of diabetics with high cardiovascular risks. The potential mechanism of cardiovascular protective effects of SGLT2 inhibitors maybe include decrease of blood pressure, reduction of plasma volume, depletion of sodium, beneficial effects on renal hemodynamics, weight loss, improvement of insulin-sensitivity, inhibition on myocardial remodeling, decrease of uric acid, etc, but the exact mechanism still remains unclear.

【Key words】 SGLT2 inhibitors; Cardiovascular risk; Diabetes mellitus; Empagliflozin

糖尿病是一种胰岛素抵抗和(或)胰岛素分泌不足引起血糖升高的慢性代谢性疾病,在全球的发病率有逐年升高趋势。根据国际糖尿病联盟(IDF)糖尿病地图(第7版)的统计数据,2015年全球约有4.15亿糖尿病患者,其中,75%来自中低收入国家,预计到2040年将会有6.42亿糖尿病患者。心血管并发症是导致糖尿病患者死亡的首要原因,糖尿病的存在与双倍的心血管死亡风险相关,糖尿病合并心肌梗死的患者心血管死亡风险增加4倍^[1]。因此,降低糖尿病患者的心血管风险是治疗的重要目标之一。

Na^+ -葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)2抑制剂是一类新型降糖药物,通过抑制肾脏近端小管SGLT2

对葡萄糖的重吸收而降低血糖,另外还有降低血压、减轻体重、降低肾小球高滤过、减少尿白蛋白、降低尿酸等降糖以外的独特作用。EMPA-REG OUTCOME试验证明,SGLT2抑制剂恩格列净可以降低心血管死亡、全因死亡率和心力衰竭住院率,具有里程碑式的意义^[2]。现就SGLT2抑制剂降低糖尿病患者心血管风险的研究进展作一综述。

1 SGLT2 抑制剂的降糖作用

肾脏通过3条途径调节糖代谢:从循环中摄取葡萄糖,肾脏糖异生,从肾小球滤液中重吸收葡萄糖。在非糖尿病患者,且在肾糖阈范围内(血糖<180 mg/dl),几乎所有肾小球滤过的葡萄糖都通过近端肾小管上皮细胞顶端膜中的SGLT2和SGLT1以继发性主动转运的方式被重吸收,尿中不含葡萄糖^[3]。其中,约90%的葡萄糖在近端肾小管的近段(S1和S2段)通过低亲和力、高容量的SGLT2重吸收,剩余的10%在近端肾小管的远段(S3

段)被高亲和力、低容量的SGLT1重吸收。当血糖负荷超过肾糖阈时,则发生尿糖。在糖尿病患者,肾葡萄糖最大重吸收容量增加,肾糖阈反常性的升高到220 mg/dl,这可能与SGLT2转录和翻译增加,导致SGLT2在近端肾小管的上调有关^[4]。

SGLT2 抑制剂主要通过抑制SGLT2介导的肾脏近端肾小管葡萄糖的重吸收而发挥作用,使尿糖和尿钠的排泄增加,从而降低血糖,减轻高糖毒性,维持葡萄糖稳态。荟萃分析显示,与安慰剂相比,SGLT2抑制剂可使HbA_{1c}降低0.59%~0.82%^[5]。SGLT2抑制剂的降糖作用完全独立于胰岛素水平、胰腺功能和胰岛素抵抗程度。在为期24周的Ⅲ期临床试验中,无论是单独用药,还是联合磺脲类药物、吡格列酮、胰岛素等,恩格列净都显示出良好的安全性、有效性和可耐受性^[6-7]。SGLT2抑制剂促进尿糖排泄的作用依赖肾小球滤过率。随着肾脏功能受损程度增加,SGLT2抑制剂的降糖作用逐渐减弱,当肾功能呈中度受损时,部分SGLT2抑制剂需调整剂量,当肾小球滤过率 $<45\text{ ml} \cdot (\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 时禁用^[8]。由于SGLT2抑制剂增加尿糖排泄致使尿中葡萄糖浓度增加,其最常见的不良反应为泌尿生殖道的霉菌感染。而SGLT2抑制剂降糖效应是葡萄糖依赖性的,单独用药低血糖的风险较低。

2 恩格列净及 SGLT2 抑制剂的心血管获益

EMPA-REG OUTCOME 试验是一项多中心、随机、双盲、对照试验,纳入了7 020例有心血管高危因素或合并有心血管疾病的长病程2型糖尿病患者,目的是评估在标准降糖治疗基础上加用恩格列净(10 mg/d或25 mg/d)或安慰剂的效应,中位随访时间3.1年^[2]。结果表明,相较于安慰剂,恩格列净显著降低了主要不良心血管事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中),风险比为0.86(95% CI:0.74~0.99, $P=0.038$)。其中,心血管死亡($HR=0.62$; 95% CI:0.49~0.77, $P<0.0001$)显著降低38%,早在试验进行两个月左右就很明显;非致死性心肌梗死减少13% ($P=0.30$);非致死性卒中风险增加24% ($HR=1.24$; 95% CI:0.92~1.67, $P=0.16$)。进一步分析显示,恩格列净显著减少了35%的心力衰竭住院率($HR=0.65$; 95% CI:0.50~0.85, $P<0.002$)和32%的全因死亡率($HR=0.68$; 95% CI:0.57~0.82, $P<0.0001$),而对不稳定心绞痛住院率无显著影响。另外,Savarese等^[5]的荟萃分析(33 370例患者纳入SGLT2抑制剂

组)显示,SGLT2抑制剂可降低28%的全因死亡率,33%的心血管死亡,20%的心肌梗死,35%的心力衰竭,而对卒中风险无显著影响。当除外EMPA-REG OUTCOME试验再次分析后提示,SGLT2抑制剂仍显著降低49%的心肌梗死风险、37%的心力衰竭风险,进一步提示SGLT2抑制剂具有心血管保护作用。另一项包括7种SGLT2抑制剂的荟萃分析,纳入了6份监管性提交文件(含37 525例参与者)和57项已公开的试验(含33 385例参与者),同样也验证了SGLT2抑制剂的心血管获益^[9]。

3 SGLT2 抑制剂心血管保护作用的潜在机制

3.1 降低血压和血容量 SGLT2抑制剂可能通过抑制近端肾小管顶端膜的钠及葡萄糖的重吸收,以及渗透性利尿作用而降低细胞外液容量和血压,从而减轻水钠潴留,降低心脏前、后负荷和心肌氧耗,作用类似于传统的利尿剂^[10]。ADVANCE试验中,2型糖尿病患者平均收缩压降低5.6 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、舒张压降低2.2 mmHg,则可降低18%的心血管死亡风险和14%的全因死亡风险^[11]。荟萃分析显示,SGLT2抑制剂可引起收缩压下降2.6~6 mmHg,而并不引起代偿性心率增快^[12]。短期的血压降低可能与SGLT2抑制剂的尿葡萄糖排泄增多引起轻微的渗透性利尿、体重减轻相关,而长期的血压降低可能与其利尿作用、体重减轻、动脉硬化程度减轻、肾单元重塑相关^[13]。但是,也应注意到,EMPA-REG OUTCOME试验基线时的平均血压为135/77 mmHg,既往的研究中使糖尿病患者的血压低于此水平时并未得到类似的获益^[14]。

3.2 促进尿糖及尿钠排出,降低肾小球高滤过 恩格列净的心血管获益可能与其利尿作用的方式有关,即同时促进葡萄糖及钠的排出,显著的降低了心力衰竭的进展以及肾功能恶化^[15]。有关心力衰竭动物模型的实验数据表明,其心肌细胞内的钠水平增加,而阻断线粒体的 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交换可延长心力衰竭动物的生存时间,并显著降低心律失常的发生^[16]。SGLT2抑制剂导致早期短暂的尿钠排泄增多,促进患者体内总钠含量减少,大约2周后恢复正常。此机制不仅可以减少容积负荷,同时可能直接影响心肌而使应用恩格列净早期即可减少心血管死亡和心力衰竭住院率^[17]。另外,SGLT2抑制剂可以使流过致密斑的溶质(钠和氯)增多,通过收缩入球小动脉、降低高滤过,而降低肾小球高灌注压和尿蛋白,恢复糖尿病患者管球反馈机制,发挥肾脏保护

作用^[18]。钠和氯流经致密斑增多,可能会影响其他神经体液因素,如抑制局部的肾素-血管紧张素-醛固酮系统,推测此类作用可能导致醛固酮撤退,降低交感神经活性,也可能有影响肾脏-心脏轴相互作用的其他未知重要机制^[19]。

3.3 降低体重,改善胰岛素敏感性 超重或肥胖是一项重要的心血管危险因素,会导致胰岛素抵抗和葡萄糖耐受不良。在Ⅲ期临床研究中,恩格列净可降低 1.8~2.4 kg 的体重,同时伴随着腰围的显著缩小,体重下降超过 5% 的患者比例显著高于安慰剂组,并因此改善了胰岛素敏感性和血糖水平^[7]。体重的减轻可能与尿葡萄糖排出增多导致热量损失相关,表现为皮下脂肪及内脏脂肪的减少^[20]。在 EMPA-REG OUTCOME 试验的随访中,恩格列净引起的体重减轻并非持续性,体重达到最低点后 3~6 个月达到稳定期,这可能是由于机体通过增加能量摄入而代偿。研究表明,胰岛素敏感性降低与峰值氧耗量及左心室射血分数的降低显著相关,同时也是心力衰竭患者死亡的独立预测因子^[21]。无论是健康人还是糖尿病患者,胰岛素抵抗均和运动耐量相关,其具体机制未明。胰岛素抵抗所引起的内皮型一氧化氮合酶活性降低,导致内皮细胞功能受损,继而影响肌肉和心脏的血液循环和葡萄糖转运,可能是导致运动耐量减低的原因之一^[22]。达格列净的Ⅲ期临床试验表明,改善胰岛素敏感性可以提高 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的运动耐量。SGLT2 抑制剂可能通过增加胰岛素敏感性、提高运动耐量等,降低 2 型糖尿病合并心力衰竭患者心血管事件的发病率和死亡率。

3.4 抑制心肌重构及其他可能机制 对肥胖和糖尿病小鼠的实验表明,恩格列净可显著改善心脏纤维化、冠状动脉内膜增厚以及心脏巨噬细胞浸润,显示了其直接的心脏保护作用 and 抗心肌氧化应激作用^[23]。其他潜在的直接或间接的心脏保护作用可能包括心肌能量学的改变和抗心律失常作用,可能与游离脂肪酸的 β 氧化转换为糖酵解导致游离脂肪酸代谢产物的生成减少相关。另外,降低尿酸、抗氧化、抗炎、抗凋亡、细胞衰老的平衡等作用,或许可以解释恩格列净对心血管事件的深远影响^[24]。然而,在临床前研究中所表现出的这些作用是否同样适用于人类仍未可知。

4 总结

恩格列净和其他 SGLT2 抑制剂可能通过渗透性

利尿而降低血压、降低血容量、促进钠盐排出、改善肾小球血流动力学作用、减轻体重、改善胰岛素敏感性、抑制心肌重构等发挥心血管保护作用,其心血管获益可能并非由单一机制引起,而是上述多种机制相互作用的结果,也可能由其他未知机制所致。另外几项心血管结局试验 DECLARE-TIMI 58(达格列净)、CANVAS(坎格列净)及 VERTIS(埃格列净),可进一步验证 EMPA-REG OUTCOME 试验中所显示的心血管获益是 SGLT2 抑制剂所共有,还是恩格列净所独有,其研究成果令人关注。

参 考 文 献

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Kaptoge S, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality[J]. JAMA, 2015, 314(1): 52-60. DOI: 10. 1001/jama. 2015. 7008.
- [2] 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. DOI: 10. 1056/NEJMoa1504720.
- [3] Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications[J]. Diabet Med, 2010, 27(2): 136-142. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2009. 02894. x.
- [4] Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(7): 551-559. DOI: 10. 1038/nrd3180.
- [5] Savarese G, D'Amore C, Federici M, et al. Effects of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and sodium-glucose linked cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2016, 220: 595-601. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2016. 06. 208.
- [6] Roden M, Weng J, Eilbracht J, et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013, 1(3): 208-219. DOI: 10. 1016/S2213-8587(13)70084-6.
- [7] Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3396-3404. DOI: 10. 2337/dc12-2673.
- [8] Kalra S, Singh V, Nagrle D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the glomerulus: a review[J]. Adv Ther, 2016, 33(9): 1502-1518. DOI: 10. 1007/s12325-016-0379-5.
- [9] Wu JH, Foote C, Blomster J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(5): 411-419. DOI: 10. 1016/S2213-8587(16)00052-8.
- [10] Sha S, Polidori D, Heise T, et al. Effect of the sodium glucose

- co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(11):1087-1095. DOI:10.1111/dom.12322.
- [11] Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9590):829-840. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)61303-8.
- [12] Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(2):e009417. DOI:10.1136/bmjopen-2015-009417.
- [13] Maliha G, Townsend RR. SGLT2 inhibitors: their potential reduction in blood pressure [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2015, 9(1):48-53. DOI:10.1016/j.jash.2014.11.001.
- [14] ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17):1575-1585. DOI:10.1056/NEJMoa1001286.
- [15] Sattar N, McLaren J, Kristensen SL, et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7):1333-1339. DOI:10.1007/s00125-016-3956-x.
- [16] Liu T, Takimoto E, Dimaano VL, et al. Inhibiting mitochondrial $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange prevents sudden death in a Guinea pig model of heart failure [J]. *Circ Res*, 2014, 115(1):44-54. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.115.303062.
- [17] Marx N, McGuire DK. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(42):3192-3200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw110.
- [18] Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2014, 129(5):587-597. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
- [19] Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Sodium glucose cotransport-2 inhibition and intrarenal RAS activity in people with type 1 diabetes [J]. *Kidney Int*, 2014, 86(5):1057-1058. DOI:10.1038/ki.2014.246.
- [20] Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(2):90-100. DOI:10.1177/1479164114559852.
- [21] Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 46(6):1019-1026. DOI:10.1016/j.jacc.2005.02.093.
- [22] Hsueh WA, Lyon CJ, Quiñones MJ. Insulin resistance and the endothelium [J]. *Am J Med*, 2004, 117(2):109-117. DOI:10.1016/j.amjmed.2004.02.042.
- [23] Lin B, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13:148. DOI:10.1186/s12933-014-0148-1.
- [24] Tahara A, Kurosaki E, Yokono M, et al. Effects of SGLT2 selective inhibitor ipragliflozin on hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic steatosis, oxidative stress, inflammation, and obesity in type 2 diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715(1-3):246-255. DOI:10.1016/j.ejphar.2013.05.014.

(收稿日期:2016-08-25)

(上接第 241 页)

- [20] Alam MA, Kauter K, Brown L. Naringin improves diet-induced cardiovascular dysfunction and obesity in high carbohydrate, high fat diet-fed rats [J]. *Nutrients*, 2013, 5(3):637-650. DOI:10.3390/nu5030637.
- [21] Turgut NH, Kara H, Elagoz S, et al. The protective effect of naringin against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in Wistar rats [J]. *Pulm Med*, 2016, 2016:7601393. DOI:10.1155/2016/7601393.
- [22] Chen Y, Nie YC, Luo YL, et al. Protective effects of naringin against paraquat-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 58:133-140. DOI:10.1016/j.fct.2013.04.024.
- [23] Tagawa A, Yasuda M, Kume S, et al. Impaired podocyte autophagy exacerbates proteinuria in diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2016, 65(3):755-767. DOI:10.2337/db15-0473.
- [24] Kitada M, Takeda A, Nagai T, et al. Dietary restriction ameliorates diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects and regulation of the autophagy via restoration of Sirt1 in diabetic Wistar fatty (fa/fa) rats: a model of type 2 diabetes [J]. *Exp Diabetes Res*, 2011, 2011:908185. DOI:10.1155/2011/908185.
- [25] Raha S, Yumnam S, Hong GE, et al. Naringin induces autophagy-mediated growth inhibition by downregulating the PI3K/Akt/mTOR cascade via activation of MAPK pathways in AGS cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(3):1061-1069. DOI:10.3892/ijo.2015.3095.
- [26] Samari HR, Møller MT, Holden L, et al. Stimulation of hepatocytic AMP-activated protein kinase by okadaic acid and other autophagy-suppressive toxins [J]. *Biochem J*, 2005, 386(Pt 2):237-244. DOI:10.1042/BJ20040609.

(收稿日期:2016-05-30)