

· 综述 ·

SGLT2 抑制剂对 2 型糖尿病患者血尿酸水平的影响

孔晓艳 鲁一兵

南京医科大学第二附属医院内分泌科 210011

通信作者:鲁一兵, Email: luyibing2004@126.com

【摘要】 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂是一种新型降糖药, 可控制血糖、降低心血管事件、改善肾功能等。越来越多的数据表明, SGLT2 抑制剂也可降低血尿酸水平。可能的机制是近端肾小管腔内葡萄糖的排泄增强, 通过顶端膜上葡萄糖转运蛋白 (GLUT) 9 亚型 2 促进细胞内尿酸盐的交换, 导致尿酸分泌增加, 且 SGLT2 抑制剂抑制肾小管重吸收葡萄糖, 导致尿中葡萄糖增加, 这可能会抑制集合管中 GLUT9 亚型 2 介导的尿酸重吸收。另一种可能的机制是 SGLT2 抑制剂通过降低血清胰岛素浓度, 减少尿酸盐重吸收转运蛋白 1 (URAT1) 对尿酸的重吸收。

【关键词】 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; 2 型糖尿病; 高尿酸血症

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190706-07009

Effect of SGLT2 inhibitors on serum uric acid level in patients with type 2 diabetes mellitus Kong Xiaoyan, Lu Yibing. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

Corresponding author: Lu Yibing, Email: luyibing2004@126.com

【Abstract】 Inhibitors of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) is a novel hypoglycemic agent. They can improve hyperglycemia, reduce cardiovascular events and improve renal function. Increasing data suggests that SGLT2 inhibitors reduce serum uric acid level. The possible mechanism is that the enhanced delivery of glucose in the lumen of the proximal tubule may facilitate the exchange for intracellular urate through glucose transporter (GLUT) 9 isoform 2 in the apical membrane, thereby enhancing urinary urate excretion, and SGLT2 inhibitors inhibit the reabsorption of glucose in renal tubules, resulting in increased glucose in urine, which may inhibit the reabsorption of uric acid mediated by GLUT9 isoform 2 in the collecting tubule. Another possible mechanism is that SGLT2 inhibitors reduce urate transporter 1 (URAT1) reabsorption of uric acid by reducing serum insulin concentration.

【Key words】 Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor; Type 2 diabetes mellitus; Hyperuricemia

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20190706-07009

钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂作为一种用于 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的降糖药物, 对肾脏和心血管结局有益^[1]。除了降低血糖, SGLT2 抑制剂还有其他疗效如降低体重、降低血压、调节脂代谢、改善肾脏高滤过、降低血尿酸水平等^[2-3]。

尿酸是一种产生于肝脏、肌肉和肠道的弱酸, 血液中的尿酸水平由产生和排泄之间的平衡来维持^[4]。如果体内尿酸产生过多来不及排泄或者排泄机制障碍, 则体内尿酸滞留过多。近年来大量研究显示, 高尿酸血症 (HUA) 可能在代谢综合征、高血压、卒中、动脉粥样硬化等代谢、血流动力学、全身性疾病的发生和发展过程中发挥重要作用^[5]。

HUA 常见于 T2DM 患者^[6]。其原因是尿酸在肾脏的排泄受损, 这与胰岛素抵抗和高胰岛素血症有关。此外, 研究还确定了血尿酸与 T2DM 患者死亡风险之间的关系。一项荟萃分析支持血尿酸升高是 T2DM 患者血管并发症和死亡率的独立预测因子^[7]。降低血尿酸水平可能有助于预防和治疗该人群的血管并发症。

目前进入临床的 SGLT2 抑制剂有达格列净 (dapagliflozin)、托格列净 (tofogliflozin)、恩格列净 (empagliflozin)、卡格列净 (canagliflozin)、伊格列净 (ipragliflozin)、鲁格列净 (luseogliflozin)。本文综述了新型口服抗糖尿病药物 SGLT2 抑制剂对 T2DM 患

者血尿酸水平的影响。

1 尿酸代谢的生理机制

几乎所有经肾过滤的尿酸都被近曲肾小管的 S1 段重吸收^[8]。研究表明,葡萄糖转运蛋白 9 (GLUT9)和尿酸盐重吸收转运蛋白 1 (URAT1)是人类和小鼠肾小管系统中尿酸再吸收的主要调节位点。URAT1表达于近端小管的管腔膜,通过运输尿酸交换氯或有机阴离子^[9]。GLUT9有两种亚型, GLUT9亚型 1 和 GLUT9亚型 2^[10]。GLUT9亚型 2 是尿酸重吸收的重要位点,逆向转运尿酸和葡萄糖^[11]。

另有少量尿酸由有机阴离子转运体 4、10 吸收^[9]。被重吸收的尿酸通过 GLUT9 亚型 1 跨过基底外侧膜,进入间质细胞和血液^[12]。

滤过的尿酸几乎被完全重吸收,表明肾小管分泌对总尿酸的清除很重要。分泌主要在近曲肾小管的第二节(S2)和肾小管的远端区域,尿酸通过有机阴离子转运体 1、3,从间质进入基底外侧膜,由此,尿酸通过多药耐药相关蛋白 4 和 ATP 结合盒转运体(由 ABCG2 基因编码),穿过肾顶端膜进入管腔。研究表明,ABCG2 功能障碍是 HUA 和痛风的一个主要原因^[8]。此外,钠/磷酸盐协同转运体 1、4 也可将尿酸通过顶端膜转运至肾小管腔内^[13]。

2 SGLT2 抑制剂对尿酸的作用

大量研究表明,SGLT2 抑制剂可降低 T2DM 患者血尿酸水平,不同的 SGLT2 抑制剂对血尿酸水平影响不全相同。Zhao 等^[14]荟萃分析显示,与对照组相比,任何一种 SGLT2 抑制剂(恩格列净、卡格列净、达格列净、托格列净、鲁格列净或伊格列净)均显著降低血尿酸水平。应用恩格列净治疗后,血尿酸水平明显降低。这种效果在长期治疗中持续存在。亚组分析显示,早期糖尿病患者尿酸水平降低幅度更大。EMPA-REG 试验也已证实,恩格列净可降低肥胖糖尿病患者的血尿酸水平^[15]。

Davies 等^[16]评估了卡格列净对 T2DM 患者血尿酸水平的影响,结果显示,卡格列净能够降低研究对象的血尿酸水平,其中 20%~30% 的 HUA 患者在初始数周治疗时能够达到正常的血尿酸水平(<6 mg/dl),到第 12 周,尿中尿酸排泄总量恢复到接近基线水平,这可能反映了血尿酸浓度的持续下降。以往的药代动力学和药效学研究表明,这种血尿酸水平的降低与卡格列净初始治疗数周尿酸排泄率的增加有关^[17]。

List 等^[18]进行一项为期 12 周的研究,该研究加

入了为期两周的饮食/运动安慰剂,并进行了为期 4 周的随访。研究发现,达格列净治疗可以降低血尿酸水平,并且降尿酸幅度与剂量相关。相反,二甲双胍单药治疗增加了尿酸水平。与安慰剂和二甲双胍治疗相比,达格列净治疗血尿酸水平降低更多,但随着达格列净治疗的停止,尿酸并没有持续下降。Bailey 等^[19]的长期扩展试验(102 周)表明,不同剂量的达格列净与二甲双胍合用时,尿酸水平显著降低。Wilding 等^[20]研究也证实,与安慰剂相比,达格列净可显著降低血尿酸水平。

Chino 等^[21]研究发现,使用鲁格列净 5、10 mg 治疗的第 1 天血尿酸水平分别下降 1.39、1.33 mg/dl,第 3 天血尿酸水平分别下降 1.76、1.71 mg/dl,这与第 7 天观察到的情况类似。用鲁格列净做单剂量与多剂量研究时,第 1 天所有剂量的尿酸排泄率均显著高于安慰剂组。且研究发现,血尿酸水平的变化与尿酸排泄率水平的变化呈负相关。

Ouchi 等^[22]研究分析了托格列净降低糖化血红蛋白与尿酸的关系,发现在基线糖化血红蛋白水平较低的患者中,尿酸水平下降幅度较大。

3 SGLT2 抑制剂降低血尿酸的作用机制

3.1 SGLT2 抑制剂产生的糖尿效应促进尿酸排泄

Caulfield 等^[23]研究发现,SGLT2 抑制剂治疗导致尿中葡萄糖排泄增加,最终导致肾小管细胞顶端膜尿酸交换增加,血尿酸释放增加进入尿中,从而降低血尿酸水平。Novikov 等^[10]对野生型小鼠使用卡格列净后,尿中葡萄糖与肌酐的比值、尿酸与肌酐的比值明显升高,且尿中葡萄糖变化与尿酸增加呈正相关。

Chino 等^[21]分析了健康受试者口服 SGLT2 抑制剂鲁格列净后的血尿酸和尿酸排泄率,没有观察到 SGLT2 抑制剂与主要尿酸转运体之间的直接相互作用,且对表达 GLUT9 亚型 2 的爪蟾卵母细胞进行体外实验,用不同浓度的 D-葡萄糖刺激爪蟾卵母细胞,当 D-葡萄糖浓度达到 10 mmol/L 时,尿酸显著流出。这项研究表明,近端肾小管腔内葡萄糖的排泄增强,可能通过 GLUT9 亚型 2,促进细胞内尿酸盐的交换,使尿酸分泌增加。事实上,在低估的肾小球滤过率[<60 ml/(min \cdot 1.73 m²)]时,使用 SGLT2 抑制剂的 T2DM 患者血尿酸水平随着糖尿减少,其下降效果减弱^[14]。除此之外, Kimura 等^[24]报道了 GLUT9 亚型 2 在集合管中也有表达,可能介导尿酸的重吸收。Lytvyn 等^[25]研究表明, SGLT2 抑制剂抑制肾小管重吸收葡萄糖,导致尿中葡萄糖增加,这可

能会抑制集合管中尿酸的重吸收。

3.2 SGLT2 抑制剂对 URAT1 的间接作用 尽管葡萄糖对近端肾小管尿酸盐重吸收的直接抑制作用已被证实, SGLT2 抑制剂也可能通过降低血糖, 影响内源性胰岛素或治疗性胰岛素的剂量, 间接减少 URAT1 对尿酸盐的重吸收^[10]。Samukawa 等^[26] 对日本 T2DM 患者的一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉研究表明, 与安慰剂组相比, 鲁格列净在 24 h 测量期间降低了血清胰岛素浓度。而胰岛素已被证实可以减少人类的尿尿酸排泄^[27]。此外, Toyoki 等^[28] 对链脲佐菌素处理致胰岛素缺乏糖尿病大鼠的研究表明, 胰岛素的抗尿酸排泄作用可能与 URAT1 的上调有关, 胰岛素显著增加 URAT1 和降低 ABCG2 水平, 导致尿酸再吸收增加, 相比之下, SGLT2 抑制剂没有改变 URAT1 或 ABCG2 水平。考虑到 URAT1 包含几个 AGC(蛋白激酶 A、蛋白激酶 G、蛋白激酶 C 共同组成 AGC 家族) 激酶的一致磷酸化位点, 可能是位于胰岛素受体底物下游的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路, 通过磷酸化调节 URAT1 水平。由此, SGLT2 抑制改善了血糖控制, 降低内源性胰岛素的释放, 减少 URAT1 介导的肾尿酸再吸收, 促进了尿酸的排泄。

总之, SGLT2 抑制剂对血尿酸降低的作用提示, 该类药物对 HUA 的糖尿病患者是有益的。至于血尿酸水平下降的机制, 目前尚不十分清楚。目前为止, SGLT2 抑制剂是一种安全性较高的 T2DM 治疗药物, 为 T2DM 患者提供了一种全新的选择, 前景较好, 由于现有研究的持续时间有限, 仍有许多问题有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2): 215-225. DOI: 10.1007/s00125-016-4157-3.
- [2] Leiter LA, Cefalu WT, de Bruin TW, et al. Dapagliflozin added to usual care in individuals with type 2 diabetes mellitus with preexisting cardiovascular disease: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(7): 1252-1262. DOI: 10.1111/jgs.12881.
- [3] Riser Taylor S, Harris KB. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(9): 984-999. DOI: 10.1002/phar.1303.
- [4] Hediger MA, Johnson RJ, Miyazaki H, et al. Molecular physiology of urate transport[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2005, 20: 125-133. DOI: 10.1152/physiol.00039.2004.
- [5] Billiet L, Doaty S, Katz JD, et al. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome[J]. *ISRN Rheumatol*, 2014, 2014: 852954. DOI: 10.1155/2014/852954.
- [6] Hao Z, Huang X, Shao H, et al. Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control: a randomized controlled trial[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2018, 14: 2407-2413. DOI: 10.2147/TCRM.S186347.
- [7] Xu Y, Zhu J, Gao L, et al. Hyperuricemia as an independent predictor of vascular complications and mortality in type 2 diabetes patients: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78206. DOI: 10.1371/journal.pone.0078206.
- [8] Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, et al. Regulation of uric acid metabolism and excretion[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 213: 8-14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109.
- [9] So A, Thorens B. Uric acid transport and disease[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 1791-1799. DOI: 10.1172/JCI42344.
- [10] Novikov A, Fu Y, Huang W, et al. SGLT2 inhibition and renal urate excretion: role of luminal glucose, GLUT9, and URAT1[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316(1): F173-F185. DOI: 10.1152/ajprenal.00462.2018.
- [11] Wright AF, Rudan I, Hastie ND, et al. A 'complexity' of urate transporters[J]. *Kidney Int*, 2010, 78(5): 446-452. DOI: 10.1038/ki.2010.206.
- [12] Bailey CJ. Uric acid and the cardio-renal effects of SGLT2 inhibitors[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(6): 1291-1298. DOI: 10.1111/dom.13670.
- [13] Bobulescu IA, Moe OW. Renal transport of uric acid: evolving concepts and uncertainties[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012, 19(6): 358-371. DOI: 10.1053/j.ackd.2012.07.009.
- [14] Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(2): 458-462. DOI: 10.1111/dom.13101.
- [15] 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.
- [16] Davies MJ, Trujillo A, Vijapurkar U, et al. Effect of canagliflozin on serum uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(4): 426-429. DOI: 10.1111/dom.12439.
- [17] 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.
- [18] List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 650-657. DOI: 10.2337/dc08-1863.

(下转第 120 页)

- [16] Chaudhary K, Chilakala A, Ananth S, et al. Renal iron accelerates the progression of diabetic nephropathy in HFE (High Ferritin) gene knockout mouse model of iron overload [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, [Epub ahead of print]. DOI: 10.1152/ajprenal.00184.2019.
- [17] Zou C, Liu X, Liu R, et al. Effect of the oral iron chelator deferoxamine in diabetic nephropathy rats [J]. *J Diabetes*, 2017, 9 (4): 332-340. DOI: 10.1111/1753-0407.12420.
- [18] Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, et al. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7 (10): 573-583. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.137.
- [19] Baum P, Kosacka J, Estrela-Lopis I, et al. The role of nerve inflammation and exogenous iron load in experimental peripheral diabetic neuropathy (PDN) [J]. *Metabolism*, 2016, 65 (4): 391-405. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.11.002.
- [20] Kosacka J, Woidt K, Toyka KV, et al. The role of dietary non-heme iron load and peripheral nerve inflammation in the development of peripheral neuropathy (PN) in obese non-diabetic leptin-deficient ob/ob mice [J]. *Neurol Res*, 2019, 41 (4): 341-353. DOI: 10.1080/01616412.2018.1564191.
- [21] Klein D, Patzkó Á, Schreiber D, et al. Targeting the colony stimulating factor 1 receptor alleviates two forms of Charcot-Marie-Tooth disease in mice [J]. *Brain*, 2015, 138 (Pt 11): 3193-3205. DOI: 10.1093/brain/awv240.

(收稿日期:2019-09-10)

(本文编辑:饶颖)

(上接第 99 页)

- [19] Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, et al. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 43. DOI: 10.1186/1741-7015-11-43.
- [20] Wilding JP, Norwood P, T'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (9): 1656-1662. DOI: 10.2337/dc09-0517.
- [21] Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2014, 35 (7): 391-404. DOI: 10.1002/bdd.1909.
- [22] Ouchi M, Oba K, Kaku K, et al. Uric acid lowering in relation to HbA1c reductions with the SGLT2 inhibitor tofogliflozin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (4): 1061-1065. DOI: 10.1111/dom.13170.
- [23] Caulfield MJ, Munroe PB, O'Neill D, et al. SLC2A9 is a high-capacity urate transporter in humans [J]. *PLoS Med*, 2008, 5 (10): e197. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050197.
- [24] Kimura T, Takahashi M, Yan K, et al. Expression of SLC2A9 isoforms in the kidney and their localization in polarized epithelial cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (1): e84996. DOI: 10.1371/journal.pone.0084996.
- [25] Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2015, 308 (2): F77-F83. DOI: 10.1152/ajprenal.00555.2014.
- [26] Samukawa Y, Omiya H, Watase H, et al. Substantial effects of luseogliflozin revealed by analyzing responses to postprandial hyperglycemia: post hoc subanalyses of a randomized controlled study [J]. *Adv Ther*, 2016, 33 (7): 1215-1230. DOI: 10.1007/s12325-016-0350-5.
- [27] Muscelli E, Natali A, Bianchi S, et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension [J]. *Am J Hypertens*, 1996, 9 (8): 746-752. DOI: 10.1016/0895-7061(96)00098-2.
- [28] Toyoki D, Shibata S, Kuribayashi-Okuma E, et al. Insulin stimulates uric acid reabsorption via regulating urate transporter 1 and ATP-binding cassette subfamily G member 2 [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313 (3): F826-F834. DOI: 10.1152/ajprenal.00012.2017.

(收稿日期:2019-07-06)

(本文编辑:饶颖)