

肥胖与脂肪因子专题

· 论著 ·

卡格列净对超重及肥胖 2 型糖尿病患者骨代谢指标的影响

温娟娟 张景云 吕文韬 张秋梅

天津医科大学朱宪彝纪念医院、天津市内分泌研究所、国家卫生健康委员会激素与发育重点实验室、天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134

通信作者: 张秋梅, Email: zxyzhangqiumei@126.com

【摘要】 目的 观察钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (SGLT-2i) 卡格列净对超重及肥胖的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者骨转换标志物的影响。**方法** 选取 2019 年 10 月 9 日至 2020 年 12 月 28 日住院的 42 例超重及肥胖 T2DM 患者, 随机分为实验组 ($n=18$) 和对照组 ($n=24$), 实验组应用卡格列净联合其他类降糖药物, 对照组应用非 SGLT-2i 类降糖药物, 比较两组治疗前及治疗 24 周后血清 I 型胶原 N 端前肽 (PINP) 及 I 型胶原 C 末端肽交联 (β -CTX) 的变化。**结果** 治疗后两组比较, PINP 无显著差异, 实验组 β -CTX 水平低于对照组 ($P<0.05$)。**结论** 应用卡格列净对超重及肥胖 T2DM 患者骨形成无明显影响, 可能对骨吸收有一定抑制作用。

【关键词】 2 型糖尿病; SGLT-2 抑制剂; 骨代谢; I 型胶原 N 端前肽; I 型胶原 C 末端肽交联

基金项目: 天津医科大学朱宪彝纪念医院科研基金 (2019ZDKF03), 天津市医学重点学科 (专科) 建设项目 (TJYXZDXK-032A)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20221120-11054

Effect of SGLT-2 inhibitor on bone turnover markers in overweight and obese patients with type 2 diabetes

Wen Juanjuan, Zhang Jingyun, Lyu Wentao, Zhang Qiumei. NHC Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China

Corresponding author: Zhang Qiumei, Email: zxyzhangqiumei@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor (SGLT-2i) Canagliflozin on bone turnover markers in overweight and obese patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** A total of 42 overweight and obese T2DM patients ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) who were hospitalized in our hospital from October 9, 2019, to December 28, 2020, were selected and randomly divided into experimental group ($n=18$) and control group ($n=24$). The experimental group was treated with Canagliflozin, while the control group was treated with non-SGLT-2 i. The changes of serum PINP and β -CTX levels were compared between the two groups before and after treatment for 24 weeks. **Results** After treatment, there was no significant difference in PINP between the two groups, while β -CTX was lower in the experimental group than that in the control group. **Conclusions** Canagliflozin has no significant effect on bone formation but may inhibit bone resorption in overweight and obese T2DM patients.

【Keywords】 Type 2 diabetes; SGLT-2 inhibitor; Bone metabolism; PINP; β -CTX

Fund program: The Scientific Research Funding of Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital (2019ZDKF03); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (TJYXZDXK-032A)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20221120-11054

近年来, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 的患病率日益增加, 同时超重肥胖患者比例也显著增

加。研究证实 T2DM 与骨质疏松及其骨折风险增加相关^[1], 肥胖并非骨质疏松和骨折的保护因素, 可

能增加骨折风险^[2]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT-2i) 作为一种新型降糖药物,通过抑制钠-葡萄糖重吸收,降低血糖,并改善心血管事件结局和慢性肾脏病的进展,同时具有减轻体重的作用。但 SGLT-2i 的作用机制可能导致钙磷代谢失衡,一些文献报道 SGLT-2i 可能对糖尿病患者骨折风险存在不良影响,具体机制尚未明确^[3]。本文就 SGLT-2i 类药物卡格列净在治疗超重及肥胖 T2DM 患者的基础上,观察其对骨代谢标志物的影响,以期为临床长期应用 SGLT-2i 治疗的骨骼安全性问题提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取自 2019 年 10 月 9 日至 2020 年 12 月 28 日期间于天津医科大学朱宪彝纪念医院内分泌科住院的超重及肥胖[体重指数(BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$],年龄 20~70 岁的 T2DM 患者 42 例。排除标准:(1)糖尿病急性并发症,如酮症酸中毒等。(2)应激状态,如手术、感染等。(3)既往或正在应用可能影响骨代谢药物,如甲状腺激素、糖皮质激素、噻唑烷二酮类降糖药物等。(4)合并骨骼疾病,如骨质疏松等。(5)合并消化系统疾病,如消化性溃疡等。(6)合并风湿免疫疾病。(7)合并严重肝肾损害。(8)伴有恶性肿瘤。(9)既往曾有 SGLT-2i 应用史。

将患者随机分为实验组与对照组,其中实验组 18 例,对照组 24 例。用药方案如下:(1)实验组:入院予胰岛素泵治疗,行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)后应用卡格列净,并加用其他口服降糖药和(或)胰岛素和(或)利拉鲁肽注射液。(2)对照组:入院予胰岛素泵治疗,行 OGTT 后应用胰岛素和(或)口服降糖药(非 SGLT-2i 类)和(或)利拉鲁肽注射液。

本研究获得医院伦理委员会的批准(DXBYYh-MEC2019-24),所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料 入组人员均测量身高、体重、计算 BMI,测量腰围、臀围,计算腰臀比(WHR)。

1.2.2 生化指标的检测 留取患者空腹静脉血,生化法检测空腹静脉血糖(FPG)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、肝肾功能、血脂、血电解质及 I 型胶原 N 端前肽(PINP)、I 型胶原 C 末端肽交联(β -CTX)水平。检测 24 h 尿电解质、微量白蛋白、尿蛋白水平。用药 24 周后,留取血样及尿液,再次检测上述指标。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件分析数据,

符合正态分布的统计资料以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布统计资料以中位数(四分位数间距)表示。组内数据进行比较时,符合正态分布的数据应用配对样本 t 检验,不符合正态分布的数据应用配对样本非参数检验(Wilcoxon 检验)。组间数据进行比较时,符合正态分布的数据应用独立样本 t 检验,不符合正态分布的数据应用独立样本非参数检验(Mann-Whitney 检验)。分类变量资料间的对比应用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验组与对照组骨转换指标、一般指标、生化指标基线比较 实验组与对照组基线各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 实验组与对照组治疗 24 周后骨转换指标及其他指标比较 实验组患者用药 24 周后 PINP、HbA1c、FPG、BMI 较基线下降($P<0.05$)。血钙、血钾浓度较基线升高($P<0.05$),见表 2。

对照组患者用药 24 周后 PINP、HbA1c、FPG 较基线水平下降($P<0.05$)。血钙浓度较基线水平升高($P<0.05$)。

两组治疗后比较,实验组 β -CTX 水平低于对照组($P<0.05$),两组治疗后 PINP、体重、BMI、WHR、HbA1c、FPG、血钙、血磷、血钠、血钾、血氯、24 h 尿钙、24 h 尿磷、24 h 尿钠、24 h 尿钾、24 h 尿氯、24 h 微量白蛋白、24 h 尿总蛋白均无显著差异,见表 3。

2.3 药物使用情况比较 实验组与对照组降糖药物应用率、胰岛素剂量及他汀类药物应用率比较无显著差异($P>0.05$),见表 4。

3 讨论

近 30 年来,糖尿病发病率显著提高,与正常人相比,糖尿病患者具有更高的骨折风险。超重及肥胖的 T2DM 患者高水平的血浆胰岛素可刺激成骨细胞工作,有利于骨量增加,但是体重增高会使骨骼增加机械应力,而使骨骼能力负荷减少,从而导致骨折,故而易于在较高的骨密度水平上发生骨折^[4],所以对于超重及肥胖的 T2DM 患者而言,骨代谢生化标志物相比于骨密度更具预测价值。

SGLT-2i 的作用机制是促进尿糖、尿钠排泄,可能对钙磷代谢产生潜在影响,目前该类药物对骨代谢及骨折风险的影响仍未明确,本研究从骨代谢指标的角度,探讨其对骨代谢的影响。本研究结果显示,实验组及对照组患者用药 24 周后骨形成标志物 PINP 均有下降,同时 HbA1c、FPG 较用药前也均显著下降。研究报道 PINP 水平与 HbA1c 呈正相关,

原因可能在于 T2DM 患者体内较高水平的 HbA1c 反馈性诱导胰岛素的分泌,而胰岛素通过刺激 Wnt 信号通路使 PINP 代偿性增加^[5-6]。进一步比较两组治疗后 PINP 水平,结果无统计学差异,提示卡格列净对超重及肥胖的 T2DM 患者骨形成无显著抑制作用。另有临床研究发现,T2DM 患者及非糖尿病

的超重或肥胖患者在应用卡格列净治疗 12 周后均未出现骨形成标志物的显著变化^[7-8],而另有研究发现,T2DM 患者应用卡格列净后骨形成标志物骨钙素有所升高,在 26 周时差异无显著性,到 52 周时出现显著增加^[9]。因此卡格列净对骨形成的影响尚需大样本研究、长期随访进一步明确。

表 1 实验组和对照组各指标基线对比 $[(\bar{x}\pm s),M(Q1,Q3),n(\%)]$

| 组别 | 性别 (男/女) | 年龄 (岁) | PINP (ng/ml) | β -CTX (pg/ml) | 体重 (kg) | BMI (kg/m ²) | WHR |
|--------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------|
| 实验组 | 16/2 | 53.39 \pm 11.45 | 46.91 \pm 3.87 | 136.50 \pm 17.28 | 88.02 \pm 12.61 | 29.36 \pm 3.20 | 0.98 \pm 0.05 |
| 对照组 | 18/6 | 54.21 \pm 10.08 | 49.20 \pm 3.72 | 144.48 \pm 19.93 | 84.26 \pm 8.44 | 28.97 \pm 3.29 | 0.96 \pm 0.58 |
| t/χ^2 值 | 1.287 | -0.246 | -1.906 | -1.336 | 1.159 | 0.384 | 0.822 |
| P 值 | 0.431 | 0.807 | 0.064 | 0.190 | 0.253 | 0.703 | 0.416 |
| 组别 | ALT (U/L) | AST (U/L) | GGT (U/L) | BUN (mmol/L) | CR (umol/L) | UA (umol/L) | LDC-c (mmol/L) |
| 实验组 | 27.58 \pm 16.04 | 21.02 \pm 9.26 | 35.35(26.40,41.63) | 5.98 \pm 1.54 | 68.89 \pm 14.27 | 342.03 \pm 82.88 | 3.47 \pm 0.76 |
| 对照组 | 28.23 \pm 14.09 | 23.63 \pm 8.21 | 29.50(26.60,37.95) | 5.25 \pm 1.50 | 65.12 \pm 16.60 | 316.69 \pm 88.53 | 3.21 \pm 0.75 |
| t/Z 值 | -0.141 | -0.963 | -0.686 | 1.536 | 0.773 | 0.943 | 1.116 |
| P 值 | 0.889 | 0.342 | 0.493 | 0.133 | 0.444 | 0.351 | 0.271 |
| 组别 | HbA1c (%) | FPG (mmol/L) | 血钙 (mmol/L) | 血磷 (mmol/L) | 血钠 (mmol/L) | 血钾 (mmol/L) | 血氯 (mmol/L) |
| 实验组 | 9.35 \pm 1.97 | 9.53 \pm 1.56 | 2.27 \pm 0.07 | 1.19 \pm 0.17 | 138.01 \pm 1.87 | 3.79 \pm 0.34 | 103.72 \pm 2.86 |
| 对照组 | 9.17 \pm 1.50 | 9.48 \pm 2.42 | 2.29 \pm 0.07 | 1.20 \pm 0.15 | 138.20 \pm 1.96 | 3.98 \pm 0.32 | 103.82 \pm 2.47 |
| t 值 | 0.325 | 0.069 | -0.945 | -0.130 | -0.309 | -1.846 | -0.119 |
| P 值 | 0.747 | 0.945 | 0.351 | 0.897 | 0.759 | 0.072 | 0.906 |
| 组别 | 24 hUCa (mmol/24 h) | 24 hUP (mmol/24 h) | 24 hUNa (mmol/24 h) | 24 hUK (mmol/24 h) | 24 hUCl (mmol/24 h) | 24 hUMA (mg/24 h) | 24 hUTP (g/24 h) |
| 实验组 | 7.01 \pm 4.11 | 30.51 \pm 10.59 | 273.55 \pm 109.62 | 49.23 \pm 11.96 | 261.59 \pm 95.69 | 26.65(9.83,485.09) | 0.10(0.04,1.02) |
| 对照组 | 6.09 \pm 3.46 | 26.14 \pm 10.14 | 216.27 \pm 101.09 | 45.03 \pm 12.34 | 205.02 \pm 89.53 | 14.70(9.75,23.79) | 0.09(0.04,0.11) |
| t/Z 值 | -0.789 | 1.355 | 1.753 | 1.107 | 1.968 | -0.167 | -0.931 |
| P 值 | 0.435 | 0.183 | 0.087 | 0.275 | 0.056 | 0.286 | 0.352 |

注:PINP: I 型胶原 N 端前肽; β -CTX: I 型胶原 C 末端肽交联;BMI:体重指数;WHR:腰臀比;FPG:空腹静脉血糖;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;GGT: γ -谷氨酰转肽酶;BUN:血尿素氮;CR:血肌酐;UA:血尿酸;LDL-c:低密度脂蛋白胆固醇;24 hUCa:24 h 尿钙;24 hUP:24 h 尿磷;24 hUNa:24 h 尿钠;24 hUK:24 h 尿钾;24 hUCl:24 h 尿氯;24 hUTP:24 h 尿总蛋白;24 hUMA:24 h 尿微量白蛋白

表 2 实验组用药 24 周前后骨转换指标及其他指标比较 $[(\bar{x}\pm s),M(Q1,Q3),n(\%)]$

| 组别 | PINP(ng/mL) | β-CTX(pg/mL) | 体重(kg) | BMI(kg/m) | WHR |
|------------|--------------|----------------|---------------|--------------|-------------|
| 用药前 | 46. 91±3. 87 | 136. 50±17. 28 | 88. 02±12. 61 | 29. 36±3. 20 | 0. 98±0. 05 |
| 用药后 | 44. 60±3. 05 | 132. 99±25. 95 | 85. 83±13. 66 | 27. 62±3. 81 | 0. 98±0. 06 |
| <i>t</i> 值 | 2. 931 | 0. 629 | 1. 447 | 3. 361 | -0. 766 |
| <i>P</i> 值 | 0. 009 | 0. 538 | 0. 166 | 0. 004 | 0. 454 |

| 组别 | HbA1c (%) | FPG (mmol/L) | 血钙 (mmol/L) | 血磷 (mmol/L) | 血钠 (mmol/L) | 血钾 (mmol/L) | 血氯 (mmol/L) |
|------------|---------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 用药前 | 9. 35±1. 97 | 9. 53±1. 56 | 2. 27±0. 07 | 1. 19±0. 17 | 138. 01±1. 87 | 3. 79±0. 34 | 103. 72±2. 86 |
| 用药后 | 7. 65±0. 98 | 8. 01±1. 56 | 2. 35±0. 09 | 1. 23±0. 18 | 138. 31±2. 17 | 3. 95±0. 47 | 103. 27±2. 68 |
| <i>t</i> 值 | 4. 036 | 4. 371 | -4. 742 | -1. 292 | -0. 541 | -2. 172 | 1. 679 |
| <i>P</i> 值 | 0. 001 | <0. 001 | <0. 001 | 0. 215 | 0. 596 | 0. 045 | 0. 113 |

| 组别 | 24 hUCa (mmol/24 h) | 24 hUP (mmol/24 h) | 24 hUNa (mmol/24 h) | 24 hUK (mmol/24 h) | 24 hUCl (mmol/24 h) | 24 hUMA (mg/24 h) | 24 hUTP (g · 24 h ⁻¹) |
|-----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------------|
| 用药前 | 7. 01±4. 11 | 30. 51±10. 59 | 273. 55±109. 62 | 49. 23±11. 96 | 261. 59±95. 69 | 26. 65(9. 83,485. 09) | 0. 10(0. 04, 1. 02) |
| 用药后 | 7. 36±4. 12 | 32. 07±13. 93 | 271. 29±119. 81 | 46. 96±16. 10 | 259. 02±108. 22 | 31. 45(9. 73,474. 38) | 0. 11(0. 04, 0. 82) |
| <i>t</i> / <i>Z</i> 值 | -0. 501 | -0. 870 | 0. 297 | 1. 077 | 0. 270 | -1. 829 | -1. 588 |
| <i>P</i> 值 | 0. 623 | 0. 396 | 0. 770 | 0. 296 | 0. 791 | 0. 067 | 0. 112 |

注:PINP: I 型胶原 N 端前肽; β -CTX: I 型胶原 C 末端肽交联;BMI:体重指数;WHR:腰臀比;FPG:空腹静脉血糖;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;24 hUCa:24 h 尿钙;24 hUP:24 h 尿磷;24 hUNa:24 h 尿钠;24 hUK:24 h 尿钾;24 hUCl:24 h 尿氯;24 hUTP:24 h 尿总蛋白;24 hUMA:24 h 尿微量白蛋白

表 3 实验组及对照组用药 24 周后骨转换指标及其他指标的比较 $[(\bar{x}\pm s), M(Q1, Q3), n(\%)]$

| 组别 | PINP (ng/ml) | β-CTX (pg/ml) | 体重 (kg) | BMI (kg/m ²) | WHR |
|-----|--------------|---------------|-------------|--------------------------|-----------|
| 实验组 | 44.60±3.05 | 132.99±25.95 | 85.83±13.66 | 27.62±3.81 | 0.98±0.06 |
| 对照组 | 46.65±5.45 | 150.31±16.04 | 83.29±9.17 | 28.58±3.21 | 0.97±0.04 |
| t 值 | -1.424 | -2.587 | 0.722 | -0.880 | 0.413 |
| P 值 | 0.163 | 0.014 | 0.475 | 0.384 | 0.682 |

| 组别 | HbA1c (%) | FPG (mmol/L) | 血钙 (mmol/L) | 血磷 (mmol/L) | 血钠 (mmol/L) | 血钾 (mmol/L) | 血氯 (mmol/L) |
|-----|-----------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 实验组 | 7.65±0.98 | 8.14±1.62 | 2.34±0.07 | 1.23±0.18 | 138.09±2.29 | 3.91±0.48 | 103.26±2.60 |
| 对照组 | 7.90±1.01 | 8.51±1.73 | 2.34±0.09 | 1.15±0.12 | 138.00±1.62 | 4.09±0.36 | 103.95±1.94 |
| t 值 | -0.790 | -0.685 | 0.068 | 1.823 | 0.162 | -1.324 | -0.976 |
| P 值 | 0.434 | 0.497 | 0.946 | 0.076 | 0.872 | 0.193 | 0.335 |

| 组别 | 24 hUCa (mmol/24 h) | 24 hUP (mmol/24 h) | 24 hUNa (mmol/24 h) | 24 hUK (mmol/24 h) | 24 hUCl (mmol/24 h) | 24 hUMA (mg/24 h) | 24 hUTP (g/24 h) |
|-------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| 实验组 | 7.37±4.12 | 32.07±13.93 | 271.29±119.81 | 46.96±16.10 | 259.02±108.22 | 31.45(9.73,474.38) | 0.11(0.04,0.82) |
| 对照组 | 6.64±4.20 | 27.13±10.85 | 221.82±119.72 | 52.80±16.42 | 220.36±91.23 | 16.55(10.87,70.00) | 0.10(0.06,0.24) |
| t/Z 值 | 0.561 | 1.291 | 1.325 | -1.149 | 1.255 | -0.661 | -0.136 |
| P 值 | 0.578 | 0.204 | 0.193 | 0.258 | 0.217 | 0.509 | 0.892 |

注: PINP: I 型胶原 N 端前肽; β -CTX: I 型胶原 C 末端肽交联; BMI: 体重指数; WHR: 腰臀比; FPG: 空腹静脉血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; 24 hUCa: 24 h 尿钙; 24 hUP: 24 h 尿磷; 24 hUNa: 24 h 尿钠; 24 hUK: 24 h 尿钾; 24 hUCI: 24 h 尿氯; 24 hUTP: 24 h 尿总蛋白; 24 hUMA: 24 h 尿微量白蛋白

表 4 实验组与对照组降糖药物及他汀类药物使用情况比较 $[(\bar{x}\pm s), (\%)]$

| 组别 | 胰岛素应用率 | 胰岛素剂量 (U/d) | 利拉鲁肽 | 二甲双胍 | 阿卡波糖 | DPP-4 抑制剂 | 格列美脲 | 瑞格列奈 | 他汀类 |
|------------|--------|------------------|-------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|
| 实验组 | 66.7% | 20.33 \pm 5.65 | 77.8% | 88.8% | 33.3% | 16.7% | 16.7% | 11.1% | 66.7% |
| 对照组 | 75.0% | 20.22 \pm 5.13 | 66.7% | 88.3% | 37.5% | 29.2% | 20.8% | 4.2% | 75.0% |
| χ^2 值 | 0.350 | 0.056 | 0.622 | 0.259 | 1.159 | 0.886 | 0.822 | 0.730 | 0.350 |
| P 值 | 0.554 | 0.956 | 0.506 | 0.611 | 0.253 | 0.506 | 0.416 | 0.393 | 0.554 |

注: DPP-4: 二肽基肽酶-4

在 Bilezikian 等^[9]的研究中发现, T2DM 患者应用卡格列净后出现骨吸收标志物 β -CTX 的升高, 另有研究^[10]显示, 节食引起的体重下降同样会引起 β -CTX 的增高, 所以, 应用卡格列净后骨转换标志物的增加很可能是由于体重减轻所引起。本研究中两组患者治疗后 β -CTX 均无显著变化, 而治疗后实验组 β -CTX 显著低于对照组, 与既往研究结果不一致, 分析原因可能为: Bilezikian 等的研究中实验患者人种复杂, 平均年龄较大, 体型更加肥胖 (BMI 基线比本研究高出 2.9 kg/m²), 治疗后体重减轻较多 (平均下降 3.5 kg), 本研究中实验组体重治疗后较治疗前平均下降 2.19 kg, 且治疗后两组体重比较无明显差异, 故考虑在本研究中体重对 β -CTX 的影响不突出。治疗后实验组 β -CTX 较对照组降低, 提示卡格列净可能对骨吸收有抑制作用, 同时不排除种族、年龄等人群差异影响, 及其它骨代谢指标, 如维生素 D、甲状旁腺素 (PTH)、降钙素等因素的影响。

SGLT2i 通过作用于肾脏, 对电解质平衡及骨矿物质代谢可能存在潜在影响。动物实验显示, 应用卡格列净的大鼠中出现了尿钙浓度增加^[11], 另外还有少量的初步临床数据显示, 口服达格列净后血钙

无明显变化, 但血镁、血磷有少量增加^[12]。本研究实验组患者用药 24 周后血钙、血钾较基线升高, 对照组血钙较基线升高, 治疗后两组比较无显著差异, 与既往研究相比, 本研究中两组患者血钙浓度治疗后均升高, 但 24 hUCa 无明显变化, 推测为血糖降低后肾小球高滤过下降, 达到一个新的平衡状态。同时需长期随访, 并进一步行维生素 D、PTH、降钙素等检测以明确原因。

综上所述, 应用卡格列净对超重及肥胖 T2DM 患者骨形成无明显抑制作用, 可能对骨吸收有一定抑制作用。但本研究样本量小、观察时间短, 大样本多中心研究以及骨代谢调控激素方向有待进一步探讨超重及肥胖 T2DM 患者长期应用 SGLT-2i 是否影响骨代谢。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Vilaca T, Schini M, Harnan S, et al. The risk of hip and nonvertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis update [J]. Bone, 2020, 137: 115457. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115457.

(下转第 54 页)

- [13] Jeffcoat WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Current challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes care*, 2018, 41(4): 645-652. DOI: 10.2337/dc17-1836.
- [14] Giacomozzi C, Sartor CD, Telles R, et al. Ulcer-risk classification and plantar pressure distribution in patients with diabetic polyneuropathy: exploring the factors that can lead to foot ulceration[J]. *Ann Ist Super Sanita*, 2018, 54(4): 284-293. DOI: 10.4415/ANN_18_04_04.
- [15] Moulaei K, Malek M, Sheikhtaheri A. A smart wearable device for monitoring and self-management of diabetic foot: a proof of concept study[J]. *Int J Med Inform*. 2021, 146: 104343. DOI: 10.1016/j.ijmedinf. 2020. 104343.
- [16] Pappachan JM, Cassidy B, Fernandez CJ, et al. The role of artificial intelligence technology in the care of diabetic foot ulcers: the past, the present, and the future[J]. *World J Diabetes*. 2022. 13(12): 1131-1139. DOI: 10.4239/wjd. v13. i12. 1131.
- [17] Basatneh R, Najafi B, Armstrong DG. Health sensors, smart home devices, and the internet of medical things: an opportunity for dramatic improvement in care for the lower extremity complications of diabetes[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, 12(3): 577-586. DOI: 10.1177/1932296818768618.
- [18] Meloni M, Izzo V, Giurato L, et al. Management of diabetic persons with foot ulceration during covid-19 health care emergency: effectiveness of a new triage pathway[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 165: 108245. DOI: 10.1016/j.diabres. 2020. 108245.
- [19] Schmidt BM, Shin L. Tackling diabetic foot: limb salvage during the covid-19 pandemic[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2023, 14: 20420188231157203. DOI: 10.1177/20420188231157203.
- [20] Schmidt BM, Munson ME, Rothenberg GM, et al. Strategies to reduce severe diabetic foot infections and complications during epidemics (STRIDE) [J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(11): 107691. DOI: 10.1016/j.jdiacomp. 2020. 107691.
- [21] Weck M, Slesaczeck T, Paetzold H, et al. Structured health care for subjects with diabetic foot ulcers results in a reduction of major amputation rates[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 45. DOI: 10.1186/1475-2840-12-45.
- [22] 中华医学会糖尿病学分会糖尿病足与周围血管病学组. 新型冠状病毒肺炎疫情期糖尿病足患者规范化诊治专家建议[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(4): 204-210. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200223-00094.
- [23] 王成功, 周秋红, 蒋铁建, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情期糖尿病足多学科诊疗策略[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2020, 13(2): 126-131. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9958.2020.02.07.
- [24] Meloni M, Bouillet B, Ahluwalia R, et al. Fast-track pathway for diabetic foot ulceration during covid-19 crisis: a document from international diabetic foot care group and D-Foot International[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(3): e3396. DOI: 10.1002/dmrr.3396.
- [25] 陈大伟, 冉兴无. 2020《新型冠状病毒肺炎疫情期糖尿病足患者规范化诊治专家建议》及《COVID-19 危机期糖尿病足溃疡快速路径文件》解读[J]. *华西医学*, 2021, 36(4): 440-444. DOI: 10.7507/1002-0179.202103094.
- [26] Rogers LC, Lavery LA, Joseph WS, et al. All feet on deck: The role of podiatry during the covid-19 pandemic: preventing hospitalizations in an overburdened health-care system, reducing amputation and death in people with diabetes[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2023, 113(2): 20-051. DOI: 10.7547/20-051.
- [27] Extance A. Covid-19 and long term conditions: what if you have cancer, diabetes, or chronic kidney disease? [J]. *BMJ*, 2020, 368: m1174. DOI: 10.1136/bmj.m1174.
- [28] Pombeiro I, Moura J, Pereira MG, et al. Stress-reducing psychological interventions as adjuvant therapies for diabetic chronic wounds[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2022, 18(3): e060821195361. DOI: 10.2174/1573399817666210806112813.

(收稿日期: 2023-08-15)

(上接第 8 页)

- [2] Nielson CM, Srikanth P, Orwoll ES, et al. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective[J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(1): 1-10. DOI: 10.1002/jbmr.1486.
- [3] Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(1): 8-10. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70227-X.
- [4] 高丽华, 朱亚军, 张彩兰, 等. 利拉鲁肽对男性肥胖 2 型糖尿病患者骨代谢的影响[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(11): 1718-1720. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.11.030.
- [5] Wang L, Li T, Liu J, et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women: a cross-sectional study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 31. DOI: 10.1186/s12902-019-0357-4.
- [6] Liu XX, Jiang L, Liu Q, et al. Low bone turnover markers in young and middle-aged male patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 6191468. DOI: 10.1155/2020/6191468.
- [7] Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1232-1238. DOI: 10.2337/dc11-1926.
- [8] Bays HE, Weinstein R, Law G, et al. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2014, 22(4): 1042-1049. DOI: 10.1002/oby.20663.
- [9] Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, et al. Evaluation of bone mineral density and bone biomarkers in patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(1): 44-51. DOI: 10.1210/jc.2015-1860.
- [10] Zibellini J, Seimon RV, Lee CM, et al. Does diet-induced weight loss lead to bone loss in overweight or obese adults? A systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(12): 2168-2178. DOI: 10.1002/jbmr.2564.
- [11] De Jonghe S, Proctor J, Vinken P, et al. Carcinogenicity in rats of the SGLT2 inhibitor canagliflozin[J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 224: 1-12. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.09.018.
- [12] Nauck MA, Del PS, Meier JJ, et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled noninferiority trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2015-2022. DOI: 10.2337/dc11-0606.

(收稿日期: 2022-11-20)