

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂致糖尿病酮症酸中毒/非高血糖性糖尿病酮症酸中毒风险的网状 Meta 分析^Δ

黄文辉^{1*}, 华春红^{2#1}, 陈秋红¹, 薛鸿林¹, 张云琛¹, 陈秀芬¹, 陈锦珊^{1#2} (1. 第九〇九医院/厦门大学附属东南医院药剂科, 福建漳州 363000; 2. 漳州市质量技术评审与监测评价中心, 福建漳州 363000)



中图分类号 R969.3;R977.1⁺5

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)08-0989-07

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.08.019

摘要 目的:系统评价钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂发生糖尿病酮症酸中毒(DKA)和非高血糖性糖尿病酮症酸中毒(euDKA)的风险。方法:计算机检索 PubMed、Embase、the Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库和维普数据库等,收集建库至 2024 年 3 月 31 日发表的 SGLT-2 抑制剂治疗后出现 DKA/euDKA 的相关文献。筛选文献、提取数据,根据 Cochrane 系统评价员手册 6.4 版的偏倚风险评估工具对文献质量进行评价,并应用 RevMan 5.3 软件记录和制图。采用 ADDIS 1.16.5 软件进行网状 Meta 分析和概率排序;采用 Stata 16.0 软件进行证据网络关系图绘制和发表偏倚分析。结果:共纳入 32 篇文献,包括 83 132 例患者,涉及 12 种干预措施。网状 Meta 分析及概率排序结果显示,DKA 的风险从高至低依次为卡格列净 300 mg/d>艾格列净 15 mg/d>艾格列净 5 mg/d>卡格列净 100 mg/d>索格列净 400 mg/d>达格列净 5 mg/d>索格列净 200 mg/d>恩格列净 10 mg/d>达格列净 10 mg/d=恩格列净 2.5 mg/d=恩格列净 25 mg/d=安慰剂;euDKA 的风险从高至低依次为达格列净>卡格列净>恩格列净>安慰剂。结论:卡格列净 300 mg/d 和达格列净可能分别是发生 DKA 和 euDKA 风险最高的 SGLT-2 抑制剂。对于合并 DKA 或 euDKA 其他诱因的患者,建议避免选择上述药物。由于当前纳入研究数据的数量和质量存在局限,需要未来开展更多高质量的随机对照研究进一步验证上述结论。

关键词 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂;糖尿病酮症酸中毒;网状 Meta 分析

Network Meta-Analysis on Risk of Diabetic Ketoacidosis and Euglycemic Diabetic Ketoacidosis Induced by Sodium-Glucose Linked Transporter 2 Inhibitor^Δ

HUANG Wenhui¹, HUA Chunhong², CHEN Qiuhong¹, XUE Honglin¹, ZHANG Yunchen¹, CHEN Xiufen¹, CHEN Jinshan¹ (1. Dept. of Pharmacy, the 909th Hospital/Dongnan Hospital of Xiamen University, Fujian Zhangzhou 363000, China; 2. Zhangzhou Quality and Technology Evaluation and Monitoring Center, Fujian Zhangzhou 363000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To systematically evaluate risk of diabetic ketoacidosis (DKA) and euglycemic diabetic ketoacidosis (euDKA) induced by sodium-glucose linked transporter 2(SGLT-2) inhibitor. **METHODS:** PubMed, Embase, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, CNKI, Wanfang Data and VIP were retrieved to collect related literature of DKA/euDKA after treatment of SGLT-2 inhibitors. The retrieval time was from the database establishment to Mar. 31st, 2024. After literature screening and data extraction, the quality evaluation of included literature was performed with bias risk assessment tool recommended by the Cochrane system evaluator handbook 6.4, and RevMan 5.3 software was used for recording and mapping. ADDIS 1.16.5 was used for network Meta-analysis and probability ranking. Stata 16.0 was used to draw evidence network diagram and analyze publication bias. **RESULTS:** A total of 32 articles were included, with a total of 83 132 patients and 12 kinds of interventions. Meta-analysis and probability ranking showed that the risk of DKA from high to low was canagliflozin 300 mg/d > ertugliflozin 15 mg/d > ertugliflozin 5 mg/d > canagliflozin 100 mg/d > sotagliflozin 400 mg/d > dapagliflozin 5 mg/d > sotagliflozin 200 mg/d > empagliflozin 10 mg/d > dapagliflozin 10 mg/d = empagliflozin 2.5 mg/d = empagliflozin 25 mg/d = placebo, and the risk of euDKA from high to low was dapagliflozin > canagliflozin > empagliflozin > placebo. **CONCLUSIONS:** The SGLT-2 inhibitors with highest risk of DKA and euDKA may be canagliflozin 300 mg/d and dapagliflozin, respectively. For patients with other incentives of DKA or euDKA, avoiding these agents is recommended. As the quantity and quality of data currently included in the study are limited, more high-quality RCT are needed to further verify the above conclusions.

KEYWORDS Sodium-glucose linked transporter 2 inhibitor; Diabetic ketoacidosis; Network Meta-analysis

Δ 基金项目:福建省药品监督管理局科技项目(No. 2024010);中国研究型医院学会药物评价专委会《临床重点药品的使用监测和评价研究专项(2023)》(No. Y2023FH-YWJPJ03-204)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:hwhui175@163.com

通信作者 1: 副主任药师。研究方向:药品医疗器械化妆品不良反应监测。E-mail:wty305@163.com

通信作者 2: 主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:cjs18659341758@163.com

钠-葡萄糖共转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂是一类新型口服降糖药,作用于肾脏近曲小管,阻止葡萄糖再吸收并促进其排泄,可有效降血糖且不依赖胰岛素分泌^[1]。研究发现,SGLT-2 抑制剂除降血糖外,还有降压、降尿酸、减重和心肾保护作用^[2]。糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 是胰岛素缺乏引起的急性并发症,SGLT-2 抑制剂可能因促进尿糖排泄而增加 DKA 风险,机制可能与胰岛素不足、酮体增多、血容量降低等有关^[3]。美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局分别于 2015 年、2016 年就 SGLT-2 抑制剂可能诱发 DKA 的风险发出警告,其中部分患者表现为非高血糖性糖尿病酮症酸中毒 (euglycemic diabetic ketoacidosis, euDKA)^[4]。目前比较不同 SGLT-2 抑制剂发生 DKA 或 euDKA 风险的相关研究较为罕见。因此,本研究采用贝叶斯网状 Meta 分析方法,比较不同 SGLT-2 抑制剂发生 DKA、euDKA 风险的大小,以期为临床安全用药提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1) 研究类型:国内外公开发表的关于 SGLT-2 抑制剂发生 DKA 或 euDKA 的随机对照试验(RCT),语种包括中、英文。(2) 研究对象:接受 SGLT-2 抑制剂治疗的患者,包括 1 型糖尿病、2 型糖尿病、心力衰竭和慢性肾病等患者,疾病诊断符合世界卫生组织、美国心脏协会和改善全球肾脏病预后组织的相关标准^[5-7]。(3) 干预措施:研究组、对照组分别给予 SGLT-2 抑制剂、安慰剂的单药或联合基础治疗,或者研究组、对照组分别给予同一 SGLT-2 抑制剂的不同剂量。(4) 结局指标:DKA 或 euDKA 不良反应的发生。DKA 的诊断标准为无论有无糖尿病史,血糖>13.9 mmol/L,伴血酮体升高或尿糖及酮体阳性,血 pH<7.3 和(或)二氧化碳结合力降低^[8]。euDKA 的诊断标准为血糖<13.9 mmol/L,其余同 DKA^[9]。(5) 排除标准:个案报道、文献综述以及多个 RCT 的汇总研究;数据不全或无法获取全文的文献;重复发表或非中、英文的文献。

1.2 检索策略

计算机检索国内外各大数据库 (PubMed、Embase、the Cochrane Library、ClinicalTrials.gov、中国知网、万方数据库和维普数据库等) 中从建库至 2024 年 3 月 31 日发表的相关文献。英文检索词为“sodium-glucose transporter protein-2 inhibitors”“SGLT-2 inhibitors”“dapagliflozin”“canagliflozin”“empagliflozin”“ertugliflozin”“sotagliflozin”“ketoacidosis”和“RCT”等;中文检索词为“钠-葡萄糖共转运蛋白-2 抑制剂”“SGLT-2 抑制剂”“达格列净”“卡格列净”“恩格列净”“艾格列净”“索格列净”“酮症酸中毒”和“随机对照试验”等。

1.3 文献筛选与数据提取

由 2 名研究者根据纳入与排除标准完成文献筛选,出现分歧时,由第 3 名研究者协商解决。提取的数据资料包括文献名称、样本量(例)、干预措施、主要诊断、年龄、病程、结局指标、疗程和随访时间等。

1.4 文献质量评价

依据 Cochrane 系统评价员手册 6.4 版的偏倚风险评估工具对纳入的文献进行质量评价:包括随机序列产生、分配隐藏、盲法(对受试者、研究者和评价者)、结局数据的不完整性、

选择性报告结果和其他可能的偏倚风险^[10]。采用 RevMan 5.3 软件对纳入文献的质量进行记录和制图。

1.5 统计学方法

应用 ADDIS 1.16.5 软件进行贝叶斯网状 Meta 分析,并导出概率排序图以预测各干预措施出现结局的风险大小,本研究指标为二分类变量,故采用相对危险度 (RR) 为效应指标,并计算其 95%CI。应用 Stata 16.0 软件绘制证据网络关系图及倒漏斗图,若网状关系图存在闭合环,需进行不一致性检验, $P>0.05$ 时采用一致性模型进行网状 Meta 分析,反之则采用非一致性模型;若网状关系图不存在闭合环,则采用一致性模型进行分析。采用倒漏斗图评估文献的发表偏倚情况。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到 1 126 篇文献,其中 PubMed 557 篇,Embase 51 篇,the Cochrane Library 39 篇,ClinicalTrials.gov 412 篇,中国知网 25 篇,万方数据库 30 篇,维普数据库 12 篇;根据纳入与排除标准,初筛剔除和剔除不相关文献 964 篇,阅读全文复筛后排除未包含结局指标的文献 130 篇,最终纳入 32 篇文献^[11-42] 进行网状 Meta 分析,所有文献均为英文文献。

2.2 纳入文献的基本信息

纳入的 32 篇文献^[11-42] 均发表于英文数据库,合计 83 132 例患者,涉及 12 种干预措施,包括达格列净 (5、10 mg/d)、卡格列净 (100、300 mg/d)、恩格列净 (2.5、10、25 mg/d)、艾格列净 (5、15 mg/d)、索格列净 (200、400 mg/d) 和安慰剂,其中 DKA 相关文献 31 篇,euDKA 相关文献 12 篇,见表 1。

2.3 文献的质量评价

纳入的 32 篇文献^[11-42] 均为 RCT 研究,其中 14 篇文献^[11-15,19-21,29,36-40] 描述了随机序列产生的方法及隐藏分组的方法;1 篇文献^[17] 为开放标签的研究,故发生偏倚的风险较高;所有研究结果数据均完整;均未选择性报告结果;未发现其他明显的偏倚风险。纳入研究的偏倚风险评估汇总见图 1。

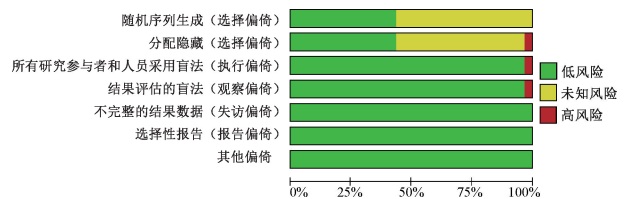


图 1 纳入研究的偏倚风险评估汇总

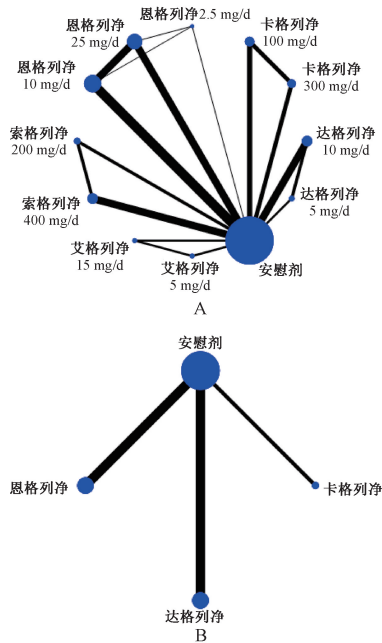
2.4 证据网络关系及一致性检验

DKA 风险的研究中,SGLT-2 抑制剂与安慰剂的比较共纳入了 12 种干预措施,各干预措施间均形成闭合环,运用不一致性模型进行反向全局一致性检验的结果为 $P=0.362$,运用节点分析法进行反向局部不一致性检验的结果为 $P>0.05$,表明结果均一致,故采用一致性模型进行网状 Meta 分析,见图 2(A)。euDKA 风险的研究中,SGLT-2 抑制剂与安慰剂的比较共纳入了 4 种干预措施,各干预措施间均为间接比较,且未形成闭合环,故采用一致性模型进行网状 Meta 分析,见图 2(B)。

表1 纳入文献的基本信息

文献	开展时间	样本量/例		干预措施		主要诊断	年龄/ ($\bar{x}\pm s$, 岁)	病程/年($\bar{x}\pm s$, 范围、中位数)	结局 指标	疗程	随访时间
		研究组	对照组	研究组	对照组						
Dandona等(2018年) ^[11]	2014年	277/296	260	达格列净5 mg/d+胰岛素; 达格列净10 mg/d+胰岛素	安慰剂+胰岛素	1型糖尿病	42.7±13.8	—	①②	52周	52周
Heerspink等(2020年) ^[12]	2017年	2 152	2 152	达格列净10 mg/d	安慰剂	慢性肾脏病	61.8±12.1	—	①	最长39.2个月	2.4(2.0~2.7)年
Kosiborod等(2021年) ^[13]	2020年	625	625	达格列净10 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	新型冠状病毒感染+至少1种心血管疾病高危因素	61.4±13.5	—	①②	30 d	30 d
Mathieu等(2018年) ^[14]	2015年	271/270	272	达格列净5 mg/d+胰岛素; 达格列净10 mg/d+胰岛素	安慰剂+胰岛素	1型糖尿病	42.7±13.3	—	①②	24周	24周
Solomon等(2022年) ^[15]	2018年	3 131	3 132	达格列净10 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	心力衰竭	71.7±9.6	—	①	最长42.2个月	2.3(1.7~2.8)年
NCT01730534 ^[16]	2013年	8 582	8 578	达格列净10 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	2型糖尿病	63.9±6.8	11.0(6.0~16.0)	①②	最长5.2年	4.2(3.9~4.4)年
NCT02582814 ^[17]	2015年	76	75	达格列净5 mg/d+胰岛素	达格列净 10 mg/d+胰岛素	1型糖尿病	48.3±12.9	15.3±9.4	①	52周	1年
NCT03036124 ^[18]	2017年	2 373	2 371	达格列净10 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	心力衰竭	66.3±10.9	—	①②	最长28.3个月	18.2(0.0~27.8)个月
Anker等(2021年) ^[19]	2017年	2 997	2 991	恩格列净10 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	心力衰竭	71.9±9.4	—	①②	最长1 438 d	26.2(18.1~33.1)个月
Herrington等(2023年) ^[20]	2019年	3 304	3 305	恩格列净10 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	慢性肾病	63.3±13.9	—	①②	最长1 171 d	2.0(21.5~2.4)年
Zimman等(2015年) ^[21]	2010年	2 345/2 342	2 333	恩格列净10 mg/d+基础治疗; 恩格列净25 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	2型糖尿病	63.1±8.6	—	①	中位2.6年	中位3.1年
NCT01164501 ^[22]	2010年	98/321	319	恩格列净10 mg/d+基础治疗; 恩格列净25 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	2型糖尿病+慢性肾病	63.9±8.8	—	①	52周	最长458 d
NCT01289990 ^[23]	2011年	224/224	228	恩格列净10 mg/d+基础治疗; 恩格列净25 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	2型糖尿病	55.0±11.0	—	①	76周	77周
NCT01306214 ^[24]	2011年	186/189	188	恩格列净10 mg/d+胰岛素; 恩格列净25 mg/d+胰岛素	安慰剂+胰岛素	2型糖尿病	56.7±9.5	—	①	52周	52周
NCT01370005 ^[25]	2011年	276/276	271	恩格列净10 mg/d+基础治疗; 恩格列净25 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	2型糖尿病+高血压	60.2±9.0	—	①	12周	最长171 d
NCT02414958 ^[26]	2015年	243/244	243	恩格列净10 mg/d+基础治疗; 恩格列净25 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	1型糖尿病	45.0±13.4	—	①②	52周	最长422 d
NCT02580591 ^[27]	2015年	242/248/245	242	恩格列净2.5 mg/d+基础治疗; 恩格列净10 mg/d+基础治疗; 恩格列净25 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	1型糖尿病	43.1±13.6	—	①②	26周	最长232 d
NCT03332212 ^[28]	2018年	35	37	恩格列净10 mg/d	安慰剂	心力衰竭	68.3±11.5	—	②	12周	最长95 d
Henry等(2015年) ^[29]	2014年	117/117	117	卡格列净100 mg/d+胰岛素; 卡格列净300 mg/d+胰岛素	安慰剂+胰岛素	1型糖尿病	42.3±11.5	22.4±11.0	①	18周	20周
NCT01032629 ^[30]	2009年	1 445/1 443	1 442	卡格列净100 mg/d;卡格列净 300 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	2型糖尿病	62.4±8.0	13.4±7.5	①②	52周	最长144.4周
NCT01106625 ^[31]	2010年	157/156	156	卡格列净100 mg/d+二甲双 胍+磺酰脲类口服降糖药; 卡格列净300 mg/d+二甲 双胍+磺酰脲类口服降糖药	安慰剂+二甲双胍+ 磺酰脲类口服 降糖药	2型糖尿病	56.7±9.3	—	①	52周	52周
NCT01106651 ^[32]	2010年	241/236	237	卡格列净100 mg/d+基础治疗; 卡格列净300 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	2型糖尿病	63.6±6.24	11.7±7.5	①	104周	104周
NCT02065791 ^[33]	2014年	2 202	2 199	卡格列净100 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	2型糖尿病	63.0±9.2	15.8±8.6	①②	2.5年	2.6(0.0~4.5)年
NCT01986881 ^[34]	2013年	2 752/2 747	2 747	艾格列净5 mg/d+基础治疗; 艾格列净15 mg/d+基础治疗	安慰剂+基础治疗	2型糖尿病	64.4±8.1	13.0±8.3	①	约6年	(3.5±1.2)年
NCT02099110 ^[35]	2014年	243/244	247	艾格列净5 mg/d+西格列汀; 艾格列净15 mg/d+西格列汀	安慰剂+西格列汀	2型糖尿病	55.1±9.8	—	①	52周	54周
Bode等(2021年) ^[36]	2015年	43	42	索格列净400 mg/d+胰岛素	安慰剂+胰岛素	1型糖尿病	22.3±3.8	11.9±5.8	①	12周	12周
Buse等(2018年) ^[37]	2015年	263/262	268	索格列净200 mg/d+胰岛素; 索格列净400 mg/d+胰岛素	安慰剂+胰岛素	1型糖尿病	46.1±13.1	24.4±12.8	①	52周	53周
Danne等(2018年) ^[38]	2015年	261/263	258	索格列净200 mg/d+胰岛素; 索格列净400 mg/d+胰岛素	安慰剂+胰岛素	1型糖尿病	41.2±13.44	18.4±10.9	①	52周	52周
Garg等(2017年) ^[39]	2015年	699	703	索格列净400 mg/d+胰岛素	安慰剂+胰岛素	1型糖尿病	42.8±14.1	20.0±12.2	①	24周	最长28周
Sands等(2015年) ^[40]	2013年	16	17	索格列净400 mg/d+胰岛素	安慰剂+胰岛素	1型糖尿病	36.8±11.39	—	①	29 d	40 d
NCT03066830 ^[41]	2017年	253	254	索格列净400 mg/d+二甲双 胍+磺酰脲类口服降糖药	安慰剂+二甲双胍+ 磺酰脲类口服 降糖药	2型糖尿病	63.1±9.3	—	①	79周	最长84.9周
NCT03285594 ^[42]	2017年	141/286	144	索格列净200 mg/d+甘精胰 岛素±口服降糖药;索格列净 400 mg/d+甘精胰岛素± 口服降糖药	安慰剂+甘精 胰岛素±口服 降糖药	2型糖尿病	62.4±9.4	—	①	57.7周	最长60周

注:①DKA;②euDKA;心血管疾病高危因素包括高血压、2型糖尿病、动脉粥样硬化性心血管疾病和慢性肾病等;“—”表示未报告。



A. DKA; B. euDKA。

图2 纳入文献证据网络关系

2.5 网状 Meta 分析结果

2.5.1 DKA 风险的网状 Meta 分析:与安慰剂比较,卡格列净 100 mg/d ($RR = 9.01, 95\% CI = 2.19 \sim 165.83$)、卡格列净 300 mg/d ($RR = 11.79, 95\% CI = 2.18 \sim 178.97$)、达格列净 5 mg/d ($RR = 5.80, 95\% CI = 1.63 \sim 17.59$)、恩格列净 10 mg/d ($RR = 2.28, 95\% CI = 1.13 \sim 5.81$)、艾格列净 15 mg/d ($RR =$

12.65, 95% CI = 1.34 ~ 106.94)、索格列净 200 mg/d ($RR = 4.38, 95\% CI = 1.97 \sim 16.30$)和索格列净 400 mg/d ($RR = 5.96, 95\% CI = 2.92 \sim 15.88$)发生DKA 的风险显著增高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);与恩格列净 2.5 mg/d 比较,卡格列净 100 mg/d ($RR = 15.81, 95\% CI = 1.11 \sim 202.02$)、卡格列净 300 mg/d ($RR = 20.16, 95\% CI = 1.10 \sim 283.54$)、达格列净 5 mg/d ($RR = 9.00, 95\% CI = 1.07 \sim 78.75$)、索格列净 200 mg/d ($RR = 6.41, 95\% CI = 1.05 \sim 71.90$)和索格列净 400 mg/d ($RR = 10.97, 95\% CI = 1.39 \sim 79.39$)发生DKA 的风险显著增高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);与恩格列净 25 mg/d 比较,索格列净 400 mg/d ($RR = 4.28, 95\% CI = 1.26 \sim 16.52$)发生DKA 的风险显著增高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);其他各方案间发生DKA 的风险比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5.2 euDKA 风险的网状 Meta 分析:常见的3种SGLT-2 抑制剂卡格列净、达格列净、恩格列净中,与安慰剂比较,达格列净 ($RR = 7.84, 95\% CI = 1.74 \sim 55.43$)发生euDKA 的风险显著增高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);其他各方案间发生euDKA 的风险比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.6 网状 Meta 分析概率排序结果

网状 Meta 分析概率排序结果显示,SGLT-2 抑制剂发生DKA 的风险从高至低依次为卡格列净 300 mg/d > 艾格列净 15 mg/d > 艾格列净 5 mg/d > 卡格列净 100 mg/d > 索格列净 400 mg/d > 达格列净 5 mg/d > 索格列净 200 mg/d > 恩格列净 10 mg/d > 达格列净 10 mg/d = 恩格列净 2.5 mg/d = 恩格列净 25 mg/d = 安慰剂,见图3;SGLT-2 抑制剂发生 euDKA 的风险从高至低依次为达格列净 > 卡格列净 > 恩格列净 > 安慰剂,见图4。

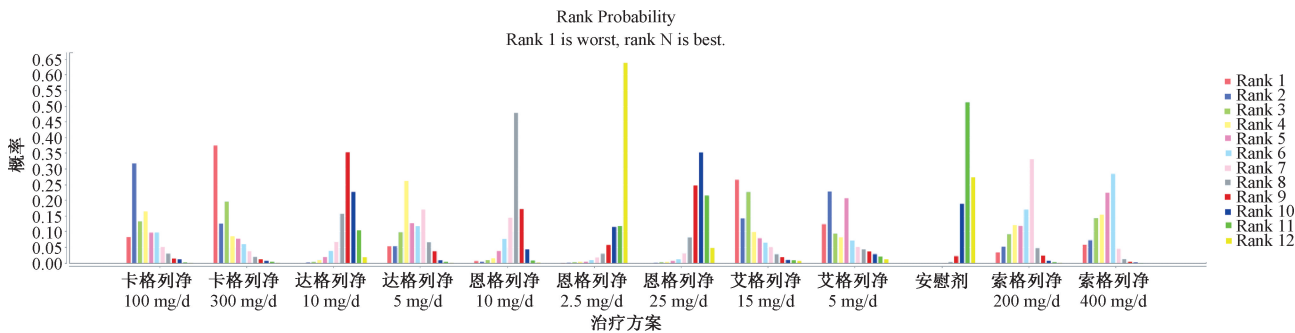


图3 DKA 发生风险的概率排序

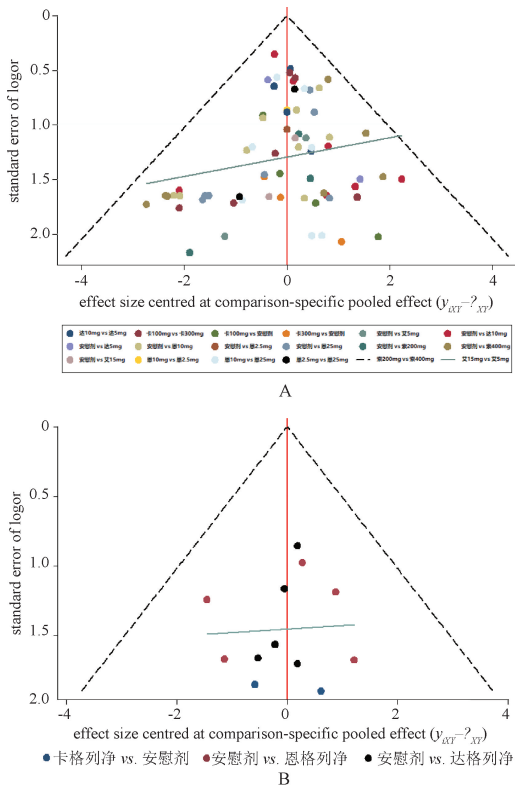


图4 euDKA 发生风险的概率排序

2.7 发表偏倚分析

以DKA 和 euDKA 为结局指标绘制倒漏斗图,结果显示,

各研究散点全部于倒漏斗图内,且对称分布在漏斗图轴线的两侧,说明本研究存在发表偏倚的可能性较低,见图5。



A. DKA; B. euDKA.

图5 DKA、euDKA 发生风险的倒漏斗图

3 讨论

DKA 是糖尿病的潜在致命急性并发症,特征为酮体积累和代谢性酸中毒,需及时诊断和治疗^[43]。根据血糖水平可分为 DKA 和 euDKA^[29]。根据美国食品药品监督管理局不良事件报告系统 (FAERS) 的数据, SGLT-2 抑制剂可使糖尿病患者发生 DKA 的风险增加 7 倍,其中约 71% 为 euDKA^[44]。研究结果显示, SGLT-2 抑制剂发生 DKA 或 euDKA 的诱因包括 1 型糖尿病或成人隐匿性自身免疫性糖尿病、DKA 病史、酗酒、感染、特殊饮食、手术禁食、SGLT-2 抑制剂过量或胰岛素使用不当等^[45]。另有研究发现,新型冠状病毒感染患者使用 SGLT-2 抑制剂也可显著增加 DKA 或 euDKA 的风险^[46]。因此,随着 SGLT-2 抑制剂在多个专科的广泛应用,对其可能引起的 DKA 和 euDKA 风险需加强关注。

本研究结果显示,卡格列净 300 mg/d 是发生 DKA 风险最高的 SGLT-2 抑制剂,上述结论在其他研究中也得到了支持^[47]。卡格列净相对于其他 SGLT-2 抑制剂不仅在肾脏中抑制 SGLT-2,还在肠道中抑制 SGLT-1,减少肠道对葡萄糖的吸收^[48]。这种“减入促排”的双重作用虽然有助于血糖管理,但也可能出现更高的 DKA 风险。低剂量达格列净可能由于患者需联合胰岛素治疗且胰岛素功能较差,无法有效控糖,引起血糖波动,从而导致 DKA 风险增加。这种血糖波动会增加体内脂肪和蛋白质分解,产生更多的酮体,容易诱发 DKA。另外,本研究还发现达格列净是发生 euDKA 风险最高的 SGLT-2 抑制剂。达格列净由于其强 SGLT-2 抑制效果,可能导致大量葡萄糖排泄,在饥饿或酮症饮食下,有较高风险引发血糖正常但血酮体升高的 euDKA^[49]。因此,对于合并 DKA 或 euDKA 其

他诱因的患者,建议避免选择上述药物。本研究进一步确认了 SGLT-2 抑制剂会增加 DKA 风险,并首次分析了不同品种和剂量的风险差异,可为临床提供精确指导。

SGLT-2 抑制剂致 DKA 或 euDKA 的发生机制目前尚未完全阐明,可能的机制包括:(1)通过增加尿液排泄来降低血糖,同时抑制胰岛素分泌,促使机体更多地利用脂肪而非碳水化合物作为能量来源^[50]; (2)通过激活胰岛 α 细胞,增加胰高糖素分泌,进而促进肝脏糖原生和脂肪酸的分解,通过 β 氧化途径生成酮体^[51]; (3)利钠和利尿作用可降低血容量,刺激肾上腺皮质激素和儿茶酚胺的分泌,不仅加速了脂肪分解,也促进了酮体的大量形成^[52]。另外, SGLT-2 抑制剂通过增加尿液中的葡萄糖排泄,有助于降低血糖,但这种作用有时可能在血糖未显著升高的情况下诱发 euDKA。

综上所述,卡格列净 300 mg/d 和达格列净可能分别是发生 DKA 和 euDKA 风险最高的 SGLT-2 抑制剂。本研究的局限性:(1)纳入的文献均为英文文献,增加了发表偏倚的风险;(2)euDKA 分析所纳入的文献偏少,无法进行更多药物品种、更多剂量分层和更大规模数据的分析;(3)纳入的部分文献随访时间 < 12 周,缺乏长期观察。由于当前纳入研究数据的数量和质量存在局限,需要未来开展更多高质量的 RCT 研究进一步验证上述结论。

参考文献

- [1] MCGUIRE D K, SHIH W J, COSENTINO F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. JAMA Cardiol, 2021, 6(2): 148-158.
- [2] CAPARROTTA T M, GREENHALGH A M, OSINSKI K, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) exposure and outcomes in type 2 diabetes: a systematic review of population-based observational studies[J]. Diabetes Ther, 2021, 12(4): 991-1028.
- [3] GRIFFIN T P, DINNEEN S F. SGLT2 inhibitors increase risk for diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes [J]. Ann Intern Med, 2020, 173(8): JC40.
- [4] MUSSO G, SABA F, CASSADER M, et al. Diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitors[J]. BMJ, 2020, 371: m4147.
- [5] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [6] HEIDENREICH P A, BOZKURT B, AGUILAR D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association joint committee on clinical practice guidelines [J]. Circulation, 2022, 145(18): e895-e1032.
- [7] LEVEY A S, ECKARDT K U, TSUKAMOTO Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) [J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2089-2100.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [9] HANDELSMAN Y, HENRY R R, BLOOMGARDEN Z T, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the association of

- SGLT-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis [J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(6): 753-762.
- [10] The Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*; Version 6.4 [EB/OL]. [2024-03-31]. <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.4>.
- [11] 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.
- [12] HEERSPINK H J L, STEFÁNSSON B V, CORREA-ROTTER R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(15): 1436-1446.
- [13] KOSIBOROD M N, ESTERLINE R, FURTADO R H M, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9(9): 586-594.
- [14] MATHIEU C, DANDONA P, GILLARD P, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 24-week results from a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(9): 1938-1946.
- [15] SOLOMON S D, MCMURRAY J J V, CLAGGETT B, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(12): 1089-1098.
- [16] AstraZeneca. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58)[EB/OL]. (2019-12-26) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01730534?cond=NCT01730534&rank=1&tab=results>.
- [17] AstraZeneca. The safety and efficacy of dapagliflozin therapy in combination with insulin in Japanese subjects with T1DM[EB/OL]. (2019-04-12) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02582814?cond=NCT02582814&rank=1&tab=results>.
- [18] AstraZeneca. Study to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of worsening heart failure or cardiovascular death in patients with chronic heart failure (DAPA-HF)[EB/OL]. (2020-09-01) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03036124?cond=NCT03036124&rank=1&tab=results>.
- [19] ANKER S D, BUTLER J, FILIPPATOS G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(16): 1451-1461.
- [20] HERRINGTON W G, STAPLIN N, WANNER C, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(2): 117-127.
- [21] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.
- [22] Boehringer Ingelheim. Efficacy and safety of empagliflozin (BI 10773) in patients with type 2 diabetes and renal impairment[EB/OL]. (2014-06-16) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01164501?cond=NCT01164501&rank=1&tab=results>.
- [23] Boehringer Ingelheim. Safety and efficacy of empagliflozin (BI 10773) and sitagliptin versus placebo over 76 weeks in patients with type 2 diabetes[EB/OL]. (2014-07-15) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01289990?cond=NCT01289990&rank=1&tab=results>.
- [24] Boehringer Ingelheim. Safety and efficacy of BI 10773 as add-on to insulin regimen in patients with type 2 diabetes mellitus[EB/OL]. (2014-06-17) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01306214?cond=NCT01306214&rank=1&tab=results>.
- [25] Boehringer Ingelheim. 12 Week efficacy and safety study of empagliflozin (BI 10773) in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus [EB/OL]. (2016-02-22) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01370005?cond=NCT01370005&rank=1&tab=results>.
- [26] Boehringer Ingelheim. Empagliflozin as adjunctive to InSulin therapy over 52 weeks in patients with type 1 diabetes mellitus (EASE-2) [EB/OL]. (2019-01-03) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02414958?cond=NCT02414958&rank=1&tab=results>.
- [27] Boehringer Ingelheim. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy over 26 weeks in patients with T1DM (EASE-3)[EB/OL]. (2018-11-02) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02580591?cond=NCT02580591&rank=1&tab=results>.
- [28] Boehringer Ingelheim. A study that looks at the function of the heart in patients with heart failure who take empagliflozin [EB/OL]. (2021-06-18) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03332212?cond=NCT03332212&rank=1&tab=results>.
- [29] HENRY R R, THAKKAR P, TONG C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to insulin in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12): 2258-2265.
- [30] Janssen Research & Development, LLC. CANVAS-CANagliflozin cardiovascular assessment study (CANVAS)[EB/OL]. (2018-12-07) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01032629?cond=NCT01032629&rank=1&tab=results>.
- [31] Janssen Research & Development, LLC. The CANTATA-MSU trial (CANagliflozin treatment and trial analysis - metformin and SULphonylurea)[EB/OL]. (2013-06-20) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01106625?cond=NCT01106625&rank=1&tab=results>.
- [32] Janssen Research & Development, LLC. A safety and efficacy study of canagliflozin in older patients (55 to 80 years of age) with type 2 diabetes mellitus [EB/OL]. (2014-11-04) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01106651?cond=NCT01106651&rank=1&tab=results>.
- [33] Janssen Research & Development, LLC. Evaluation of the effects of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes in participants with diabetic nephropathy (CREDENCE) [EB/OL]. (2019-12-05) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02065791?cond=NCT02065791&rank=1&tab=results>.
- [34] Merck Sharp & Dohme LLC. Cardiovascular outcomes following ertugliflozin treatment in type 2 diabetes mellitus participants with vascular disease, the VERTIS CV study (MK-8835-004) [EB/OL]. (2022-09-23) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01986881?cond=NCT01986881&rank=1&tab=results>.
- [35] Merck Sharp & Dohme LLC. Ertugliflozin and sitagliptin co-administration factorial study (VERTIS FACTORAL, MK-8835-005) [EB/OL]. (2018-09-12) [2024-03-31]. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02099110?cond=NCT02099110&rank=1&tab=results>.

(下转第 998 页)