

糖尿病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002479

钠葡萄糖共同转运体-2 抑制剂对 2 型糖尿病脂代谢的影响

王 岑, 李 钊

(重庆医科大学附属第二医院内分泌与代谢病科, 重庆 400010)

【摘要】2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者发生动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis-associated cardiovascular disease, ASCVD)的危险相比非糖尿病患者明显升高。脂代谢异常与糖代谢异常合并,均为 ASCVD 的危险因素和发病机制。钠葡萄糖共同转运体-2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT-2i)是一种通过肾脏排泄葡萄糖的新型降糖药。近年来多项大型临床研究表明 SGLT-2i 具有心血管和肾脏获益,但机制尚不明确。本文综述了 SGLT-2i 对 T2DM 中的脂代谢影响,分析其与上述保护作用之间的可能关系。

【关键词】钠葡萄糖共同转运体-2 抑制剂;脂代谢;2 型糖尿病;动脉粥样硬化相关性心血管疾病

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-08-11

Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor on lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus

Wang Cen, Li Ke

(Department of Endocrinology and Metabolism, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】The risk of arteriosclerotic cardiovascular disease(ASCVD) in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) is significantly higher than that in non-diabetic patients. Abnormal lipid metabolism and abnormal glucose metabolism are risk factors and pathogenesis of ASCVD. The sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor(SGLT-2i) is a new type of hypoglycemic agent excreting glucose via kidneys. Recent large clinical trials have shown that SGLT-2i shows significant cardiovascular and kidney benefits, but its mechanism remains unclear. This article reviewed effects of SGLT-2 inhibition on lipid metabolism in T2DM and analyzed its possible relationship with above protective effects.

【Key words】sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor; lipid metabolism; type 2 diabetes mellitus; atherosclerosis-associated cardiovascular disease

随着社会发展和生活方式的改变,2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)常伴有致动脉粥样硬化的危险因子聚集,如胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高血糖、高血压、脂代谢紊乱及血液凝固性改变等,从而导致动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerosis-associated cardiovascular disease, ASCVD)发生风险明显上升。T2DM 合并的血脂异常主要表现为高甘油三酯(triglyceride, TG)、低高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)^[1]。

大量流行病学资料证实,与非糖尿病患者相比,T2DM 患者发生 ASCVD 的危险增加 2~4 倍。Framingham 研究表明血清总胆固醇增加 1%,冠状动脉粥样硬化性心脏病的发病风险就会增加 2%。大量临床和动物研究也证实动脉粥样硬化的发生风险与循环中的总胆固醇(total cholesterol, TC)、TG 和 LDL-C 水平呈正相关,而与 HDL-C 呈负相关。脂代谢紊乱在 T2DM 患者的 ASCVD 发生发展中起重要作用^[2]。

钠葡萄糖共同转运体-2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, SGLT-2i)是一类新的口服抗糖尿病药物,通过增加尿糖排泄来降低高血糖,且不依赖胰岛素的分泌。SGLT-2i 通过阻断肾脏近曲小管钠离子的重吸收并增加远端钠离子向致密斑的传递,从而影响管球反馈,收缩入球小动脉,降低肾小球内压,减少超滤^[3]。然而, SGLT-2i 的作用远不止降低血糖,该类药物还能通过促进水钠排泄,减少容量负荷,从而降低血压^[4]。EMPA-REG OUTCOME 研究发现,

作者介绍:王 岑, Email: 785924304@qq.com,

研究方向:糖尿病及其并发症。

通信作者:李 钊, Email: nickymycin@163.com。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81671381)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200507.1620.026.html>

(2020-05-08)

SGLT-2i 恩格列净能够降低 T2DM 患者心血管事件复合终点风险 14%, 其中心血管病死率降低 38%, 减少全因死亡风险 32% 及因心力衰竭的住院治疗 35%^[5]。EMPA-REG OUT-COME 研究还发现, 与安慰剂组相比, 恩格列净能使肾病发生风险降低 39%, 进展为大量蛋白尿的风险下降 38%, 血肌酐加倍的风险下降 44%, 开始肾脏替代疗法的风险下降 55%^[6]。CVD-REAL1 表明, SGLT-2i 可降低 51% 全因死亡率 (all-cause death, ACD)、39% 心衰住院率 (hospitalization for heart failure, HHF) 及 46% ACD 和 HHF 的复合终点发生率。CVD-REAL2 纳入约 87% 的亚洲人群, 经过 1 年以上的随访发现, SGLT-2i 组可明显降低 T2DM 患者的心血管事件发生率, 其中 ACD 下降 49%, HHF 下降 36%, ACD 与 HHF 的复合结局下降 40%, 心肌梗死下降 19%, 卒中下降 32%^[7]。发表于 2019 年的 CREDENCE 研究显示, 卡格列净能降低肾脏复合终点 (终末期肾病、血清肌酐倍增、肾脏或心血管死亡的复合终点) 风险达 30%, 其中降低终末期肾病风险达 32%, 降低肾脏复合终点 (终末期肾病、血清肌酐倍增、肾脏死亡的复合终点) 风险达 34%, 降低透析、肾脏移植或肾脏死亡风险达 28%; 卡格列净还能够降低尿白蛋白/肌酐比值达 31%, 延缓内生肌酐清除率的下降, 这也再次证实了卡格列净的心血管获益^[8]。但是, 虽然 SGLT-2i 能够降低血糖和血压, 但上述影响并不能完全解释其肾脏及心血管保护作用。脂代谢紊乱作为 ASCVD 的重要危险因素也是糖尿病肾病发生发展的重要影响因素。SGLT-2i 对 T2DM 患者的脂代谢有什么影响? 该影响是否参与其心血管保护和肾脏获益作用? 为深入理解上述问题, 现将 SGLT-2i 在脂代谢中的相关研究综述如下。

1 SGLT-2i 对体质量及体脂含量的影响

Bolinder J 等^[9]的随机双盲实验研究纳入了 5 个国家 40 多个中心的 182 名 T2DM 患者, 发现达格列净能够使体质量平均降低 2.08 kg, 总体脂含量平均减轻 1.48 kg, 其中内脏脂肪组织 (visceral adipose tissue, VAT) 平均减少 258.4 cm³, 皮下脂肪组织 (subcutaneous adipose tissue, SAT) 平均减少 184.9 cm³。该研究认为达格列净所引起的体质量变化大部分是由脂肪组织减少所致。日本一项针对 56 名超重 T2DM 患者的研究也发现达格列净除降低血糖、血压, 减轻体质量外, 还能减少体脂含量, 缩小 VAT^[3]。日本的另一项前瞻性研究同样发现, 中度肥胖的 T2DM 患者接受鲁格列净治疗 24 周后其总脂肪量平均降低 1.97 kg, VAT 呈下降趋势^[10]。日本研究者还发现伊格列净能抑制非肥胖 T2DM 大鼠的体质量增加, 且优先降低脂肪含量, 对肌肉组织和骨骼量无明显影响^[11]。

2 SGLT-2i 对于血脂水平及组成的影响

LDL-C 是 ASCVD 的独立危险因素。TG 水平升高也被证

实与冠状动脉疾病风险增加有关^[12]。研究表明, SGLT-2i 能够降低血清 TG 水平, 升高 HDL-C 水平, 对 LDL-C 的影响则更为复杂。

LDL-C 基于尺寸和密度可分为大浮力 (large buoyant, lb) 和小密度 (small dense, sd) 颗粒。其中 sd-LDL 是动脉壁形成氧化型低密度脂蛋白 (oxidative low density lipoprotein, ox-LDL) 的底物, sd-LDL 比 lb-LD 更具有致动脉粥样硬化性。sd-LDL 在 LDL 中的所占比例升高能够使 ASCVD 的风险增加 3 倍。代谢综合征和 T2DM 患者循环中 sd-LDL 颗粒占比增加, 这被认为是 T2DM 患者 ASCVD 风险升高的重要原因之一。HDL-C 包括 HDL2-C 和 HDL3-C 2 种亚型, HDL2-C 水平与血浆 TG 水平和胰岛素抵抗呈负相关, 而在 HDL3-C 则未发现上述关联, 这提示 HDL2-C 是一种保护性 HDL-C。日本的研究发现, 达格列净组患者治疗前后 LDL-C 水平没有明显改变, HDL-C 水平增加。而在 LDL-C 的浓度不变或轻度上升的个体中, 均可观察到 sd-LDL 水平降低及 lb-LDL 水平增加。此外, 达格列净还能使 HDL2-C 水平升高 18% 而对 HDL3-C 无影响^[13]。上述研究结果提示, 尽管达格列净治疗对 LDL-C 水平无明显影响, 但它能降低 sd-LDL 在 LDL 中的占比并增加 HDL2-C 水平, 上述 2 种变化均有利于降低 ASCVD 的风险。上述机制可能参与了 SGLT-2 抑制剂的心血管保护作用, 这需要进一步基础研究加以证实。

3 SGLT-2i 影响脂代谢的可能机制

3.1 促进能量代谢从糖转变为脂肪

当大量葡萄糖通过尿液排泄时, 全身代谢经历了葡萄糖流失、激素反应、燃料选择和能量消耗等适应性变化。SGLT-2i 介导的尿糖排出增加导致能量利用从葡萄糖向脂肪转变, SGLT-2i 能降低血胰岛素, 升高胰高血糖素, 胰岛素的降低导致外周组织对葡萄糖的利用不足, 这进一步促进了糖异生过程^[14]。胰岛素水平的降低减轻了对脂解作用的抑制, 过量的游离脂肪酸进入循环并沿浓度梯度进入组织, 在低胰岛素/胰高血糖素比率的参与下诱导了酮体生成^[15]。但这一效应是否增加酮症酸中毒的风险在不同的 SGLT-2i 中存在不同的研究结果。EMPA-REG 研究和 CANVAS 研究表明, 恩格列净和卡格列净与对照组相比, 并不增加酮症酸中毒的风险^[5, 16]; 而 DECLARE TIMI58 研究则提示达格列净可能增加酮症酸中毒的发生风险^[17]。目前的研究表明, 潜在的心血管获益可能与酮体增加心肌收缩效能、减少氧耗和氧化应激有关。

3.2 促进胆固醇随粪便排泄

Briand F 等^[18]所做的小鼠实验发现恩格列净可促进胆固醇随粪便排泄。他们用 ¹⁴C 标记的胆固醇橄榄油进行了这一研究。恩格列净治疗的仓鼠在施用 ¹⁴C-示踪剂后 6 h 血浆中的 ¹⁴C-示踪剂相比对照组减少高达 40%, 表明肠道胆固醇吸收较低。与之一致的是粪便胆固醇质量排泄高 49%。已知巨噬细胞与粪便的逆向胆固醇转运与动脉粥样硬化呈反向关

联,并且粪便中胆固醇的排泄增加理论上可防止其在动脉壁中积聚,这可能是 SGLT-2i 的潜在抗动脉粥样硬化的机制。

3.3 减轻肥胖相关慢性炎症

动物研究发现恩格列净除了将能量代谢转化为脂肪利用之外,还增加了成纤维细胞生长因子 21 水平及白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)中解耦联蛋白 1(uncoupling protein 1, UCP1)的表达,促进了能量消耗、产热和脂肪褐色变。此外,研究还发现恩格列净能够减少 M1 巨噬细胞积聚,诱导 WAT 和肝脏内巨噬细胞的抗炎 M2 表型,降低血浆肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,减轻肥胖相关的慢性炎症^[19]。而卡格列净在正常治疗剂量情况下的峰值血浆浓度即可通过 AMP 依赖的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 信号通路抑制脂质合成,降低肝脏脂质含量。相比于达格列净和恩格列净引起 AMPK 活化所需的高血浆峰浓度,卡格列净显示出潜在的额外益处^[20]。

3.4 肝-脑-脂肪神经回路

当肝脏中有过多的脂肪堆积时,迷走神经的肝分支发出信号以分解脂肪。在通过肝-脑-脂肪-神经轴后,最终激活交感神经系统以增强 WAT 脂解作用,这被称为肝-脑-脂肪神经回路。日本东京大学及筑波大学的研究者将饮食诱导的肥胖小鼠进行肝迷走神经切断术(HVx)并持续 3 周给予含有 0.015% 托格列净的高脂饮食,发现 HVx 组小鼠 WAT 蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA)的蛋白磷酸化反应与假手术组相比减弱^[21]。因而,推测 SGLT-2i 对体重减轻的影响是部分通过肝-脑-脂肪神经回路介导的。

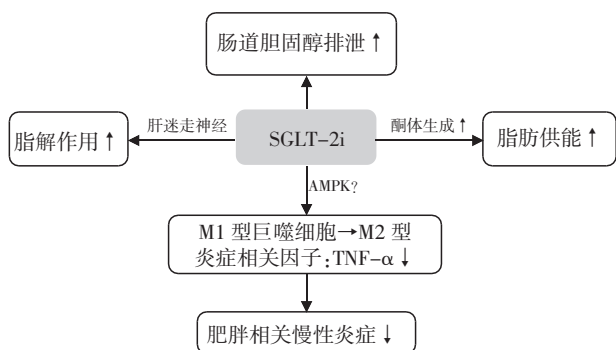


图 1 SGLT-2i 影响脂代谢的可能机制

4 SGLT-2i、脂代谢与心血管风险

白细胞介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)和白细胞介素-18(interleukin 18, IL-18)被认为是导致 T2DM 患者动脉粥样硬化发展的 2 种炎症细胞因子。NLRP3(NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3)是一种核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide binding and oligomerization domain, NOD)样受体,同时也是细胞内模式识别受体(pattern recognition

receptors, PRRs),可以通过几种不同的外源和内源刺激信号激活,形成 NLRP3 炎症小体,在炎症反应过程中起关键作用。达格列净治疗后,主动脉组织中 IL-1 β 、IL-18、NLRP3 蛋白和线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)减少,表明达格列净可能通过上述机制部分逆转动脉粥样硬化形成,抑制巨噬细胞浸润,增强斑块稳定性^[2]。一项恩格列净干预合并代谢综合征的前驱糖尿病大鼠模型的研究发现,恩格列净在不明显改变血压、心率、交感神经活动或压力感受器功能的前提下,仍能明显降低内脏脂肪细胞的大小,并增加较小的脂肪细胞数量,改善心脏肥大和纤维化,这与心脏氧化应激和炎症的改善有关。这一结果提供了 SGLT-2i 减少内脏脂肪细胞肥大和改善心脏损伤的证据,且与其利尿作用或降血压作用无关^[22]。

心外膜脂肪是位于心肌和心包之间的局部脂肪组织,被认为参与冠状动脉粥样硬化的进展。心外膜脂肪体积与非钙化冠状动脉斑块相关,也与胰岛素抵抗和 T2DM 患者的心血管疾病风险增加密切相关。因此,心外膜脂肪体积的减少可能会降低 T2DM 的心血管风险。研究表明,卡格列净能够独立于降糖作用以外减少 T2DM 患者心外膜脂肪组织厚度^[23]。鲁格列净也可以降低心外膜脂肪体积,同时改善 T2DM 患者的全身慢性轻度炎症反应^[24]。但 SGLT-2i 降低心外膜脂肪体积的具体机制目前尚不明确。

上述研究结果表明, SGLT-2i 能减轻内脏脂肪细胞肥大和减少心外膜脂肪体积,还可能通过调节氧化应激或(和)减轻慢性炎症等机制,改善甚至部分逆转动脉粥样硬化,从而减轻 T2DM 患者的 ASCVD 发生风险。基于该类药物的上述获益,2018 年美国糖尿病协会/欧洲糖尿病协会(ADA/EASD)的 T2DM 高血糖管理共识推荐合并 ASCVD 的 T2DM 患者使用证实具有心血管获益的 SGLT-2i。2019 ADA 的糖尿病诊疗指南也推荐对于合并糖尿病肾病,且 eGFR ≥ 30 mL/(min $\cdot$ 1.73 m 2)尤其是尿白蛋白 >300 mg/g 的 T2DM 患者使用 SGLT-2i,以延缓慢性肾病、心血管事件或两者的发展(A 级证据)。

综上所述, SGLT-2i 作为一种新型降糖药物,除了既往认为的降糖降压作用之外,可能通过多种途径调节 T2DM 患者的脂代谢,减少其脂肪量,尤其是对内脏脂肪具有积极作用,改变了血脂组成。上述研究至少部分解释了其在 T2DM 患者中的心血管获益,为 T2DM 患者的临床用药及相关研究提供了新的方向。但目前 SGLT-2i 对于 T2DM 脂代谢的相关研究仍然较少,故仍需更多的重复实验进一步论证。另外,虽然研究者已关注到 SGLT-2i 可以降低心外膜脂肪体积,但其具体机制目前尚不明确,需进一步探索阐明。

参 考 文 献

- [1] Fadini GP, Bonora BM, Zatti G, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on HDL cholesterol, particle size, and cholesterol efflux capacity in patients with type 2 diabetes: a randomized placebo-con-

- trolled trial[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):42.
- [2] Leng W, Ouyang X, Lei X, et al. The SGLT-2 inhibitor dapagliflozin has a therapeutic effect on atherosclerosis in diabetic ApoE^{-/-} mice[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016:6305735.
- [3] Kato K, Suzuki K, Aoki C, et al. The effects of intermittent use of the SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, in overweight patients with type 2 diabetes in Japan: a randomized, crossover, controlled clinical trial[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2017, 18(8):743-751.
- [4] Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia; the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(2):215-225.
- [5] 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.
- [6] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):323-334.
- [7] Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(23):2628-2639.
- [8] Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS program randomised clinical trials[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6(9):691-704.
- [9] Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(3):1020-1031.
- [10] Sasaki T, Sugawara M, Fukuda M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile; 52-week prospective LIGHT (luseogliflozin: the components of weight loss in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus) study[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(1):108-117.
- [11] Takasu T, Hayashizaki Y, Hirosumi J, et al. The sodium glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin promotes preferential loss of fat mass in non-obese diabetic goto-kakizaki rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(5):675-680.
- [12] Bays HE, Sartipy P, Xu J, et al. Dapagliflozin in patients with type II diabetes mellitus, with and without elevated triglyceride and reduced high-density lipoprotein cholesterol levels[J]. *J Clin Lipidol*, 2017, 11(2):450-458.
- [13] Hayashi T, Fukui T, Nakanishi N, et al. Dapagliflozin decreases small dense low-density lipoprotein-cholesterol and increases high-density lipoprotein 2-cholesterol in patients with type 2 diabetes: comparison with sitagliptin[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):8.
- [14] Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2016, 65(5):1190-1195.
- [15] Ferrannini E. Sodium-glucose co-transporters and their inhibition: clinical physiology[J]. *Cell metab*, 2017, 26(1):27-38.
- [16] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(7):644-657.
- [17] 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.
- [18] Briand F, Mayoux E, Brousseau E, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism[J]. *Diabetes*, 2016, 65(7):2032-2038.
- [19] Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice[J]. *EBioMedicine*, 2017, 20:137-149.
- [20] Hawley SA, Ford RJ, Smith BK, et al. The Na⁺/glucose cotransporter inhibitor canagliflozin activates AMPK by inhibiting mitochondrial function and increasing cellular AMP levels[J]. *Diabetes*, 2016, 65(9):2784-2794.
- [21] Sawada Y, Izumida Y, Takeuchi Y, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2(SGLT2) inhibition on weight loss is partly mediated by liver-brain-adipose neurocircuitry[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1):40-45.
- [22] Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in pre-diabetic rats with metabolic syndrome[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15(1):157.
- [23] Yagi S, Hirata Y, Ise T, et al. Canagliflozin reduces epicardial fat in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2017, 9:78.
- [24] Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1):32.

(责任编辑:唐秋姗)