

# 中文摘要

## 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂对 2 型糖尿病患者身体成分的影响：Meta 分析

### 研究背景：

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2) 抑制剂自上市以来因其在降糖、减重以及心脏、肾脏保护方面的作用，大大的拓宽了其在临床的应用。然而关于 SGLT-2 抑制剂对身体成分 (body composition) 的影响，以及其是否会增加 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者肌肉减少症 (sarcopenia)、骨质疏松甚至骨折的风险，结论尚不完全一致。

### 研究目的：

研究 SGLT-2 抑制剂对 2 型糖尿病患者身体成分的影响，为该药物的临床应用提供依据。

### 研究方法：

根据纳入、排除标准，选取美国国立医学图书馆数据库 (Pubmed)、Cochrane 图书馆 (Cochrane Library)、医学文摘数据库 (Embase) 从建库到 2022 年 10 月 17 日收录的所有与 SGLT-2 抑制剂和 2 型糖尿病患者身体成分相关的研究性文献，应用 Review Manager5. 3、StataSE14 和 StataSE16 软件，以均数差 MD (Mean Difference) 作为效应指标进行 Meta 分析，研究 SGLT-2 抑制剂对体重 (body weight, BW)、脂肪量 (fat mass, FM)、脂肪占比、内脏脂肪面积 (visceral fat area, VFA)、皮下脂肪面积 (subcutaneous fat area, SFA)、瘦体重 (lean mass, LM)、体内水分、细胞内水 (intracellular water, ICW)、细胞外水 (extracellular water, ECW)、肌肉量 (muscle mass, MM)、蛋白质质量 (protein mass)、矿物质质量 (mineral mass) 的影响。

### 研究结果：

1. 纳入文献的基本特征：经过文献筛选，本研究共纳入 31 篇原始文献，总样本量为 2787 例。其中，RCT 研究 10 篇，非随机对照研究 4 篇，单臂研究 17 篇。地域分布而言，国际多中心的随机对照研究 2 篇，欧洲地区开展的非随机对照研究 2 篇，其余研究均在亚洲地区，以日本为主。SGLT-2 抑制剂药物类型包括 SGLT-2 抑制剂 2 篇，托格列净 4 篇，鲁格列净 4 篇，伊格列净 6 篇，卡格列净 6 篇，达格列净 6 篇，恩格列净 3 篇。

2. 对体重的影响：应用 SGLT-2 抑制剂的 T2DM 患者体重明显减轻，WMD 为 -2.69，95% 置信区间 [CI] 为 (-3.37, -2.01)， $P < 0.01$ 。在 4-8 周、12-24 周、 $\geq 1$  年三个时间段，WMD 分别为 -1.61 ( $P = 0.006 < 0.05$ )、-2.44 ( $P = 0.000 < 0.05$ )、-3.32 ( $P = 0.000 < 0.05$ )。

### 3. 对脂肪的影响:

1) 对脂肪量的影响: SGLT-2 抑制剂可显著减少 T2DM 患者的脂肪量, 合并后的 WMD 为 -1.28, 95%[CI]为(-1.65, -0.90),  $P=0.000<0.05$ 。在 4-8 周、12-24 周、 $\geq 1$  年, 脂肪量的变化 WMD 分别为-1.16 ( $P=0.001<0.05$ )、-1.28 ( $P=0.000<0.05$ )、-2.58 ( $P=0.008<0.05$ )。

2) 对脂肪占人体成分百分比的影响: 应用 SGLT-2 抑制剂治疗使 T2DM 患者脂肪占人体成分的百分比下降 0.75%, 95%[CI]为(-1.13, -0.37),  $P=0.000<0.05$ 。在 4 周、12 周、24 周、1 年, WMD 分别为-0.53 ( $P=0.248>0.05$ )、-1.01 ( $P=0.017<0.05$ )、-0.69 ( $P=0.001<0.05$ )、-2.21 ( $P=0.005<0.05$ )。

3) 对皮下脂肪的影响: SGLT-2 抑制剂使 T2DM 患者的皮下脂肪面积显著减少, WMD 为 -20.72, 95%[CI]为(-37.96, -3.48),  $P=0.019<0.05$ 。在 12 周、16 周、24 周时, WMD 分别为-15.98 ( $P=0.164>0.05$ )、-16.72 ( $P=0.397>0.05$ )、-21.71 ( $P=0.027<0.05$ )。

4) 对内脏脂肪的影响: 在 T2DM 患者中, 应用 SGLT-2 抑制剂引起内脏脂肪面积减少, WMD 为-8.42, 95%[CI]为(-11.75, -5.10),  $P=0.000<0.05$ 。在 4-8 周、12-16 周、24 周时, WMD 分别为-5.69 ( $P=0.003<0.05$ )、-7.50 ( $P=0.000<0.05$ )、-13.46 ( $P=0.001<0.05$ )。

### 4. 对非脂肪等身体成分的影响:

1) 对瘦体重的影响: SGLT-2 抑制剂引起 T2DM 患者瘦体重减少, WMD 为-0.84, 95%[CI]为(-1.35, -0.33),  $P=0.001<0.05$ 。在 4 周、12 周、24 周、1 年, WMD 分别为-0.84 ( $P=0.028<0.05$ )、-0.92 ( $P=0.01<0.05$ )、-0.71 ( $P=0.042<0.05$ )、-0.90 ( $P=0.346>0.05$ )。

2) 对肌肉量的影响: SGLT-2 抑制剂治疗不影响 T2DM 患者的肌肉量, 合并后 WMD 为-0.54, 95%[CI]为 (-1.70, 0.62),  $P=0.363>0.05$ 。在 4 周、12 周、24 周, WMD 分别为-0.35 ( $P=0.599>0.05$ )、-0.54 ( $P=0.398>0.05$ )、-0.51 ( $P=0.398>0.05$ )。

3) 对人体水分的影响: 应用 SGLT-2 抑制剂治疗使 T2DM 患者体内总水分减少, WMD 为 -0.75, 95%[CI]为 (-1.24, -0.25),  $P=0.003<0.05$ 。在 4-8 周、12 周、24 周、1 年, WMD 分别为-0.67 ( $P=0.013<0.05$ )、-0.78 ( $P=0.004<0.05$ )、-0.50 ( $P=0.245>0.05$ )、-0.39 ( $P=0.705>0.05$ )。

4) 对细胞外水分的影响: SGLT-2 抑制剂使 T2DM 患者的细胞外水分减少, 合并后的 WMD 为-0.328, 95%[CI]为 (-0.52, -0.14),  $P=0.001<0.05$ 。在 4 周、12 周、24 周、1 年, WMD 分别为-0.30 ( $P=0.03<0.05$ )、-0.33 ( $P=0.01<0.05$ )、-0.39 ( $P=0.037<0.05$ )、-0.52 ( $P=0.173>0.05$ )。

5) 对细胞内水分的影响：应用 SGLT-2 抑制剂使 T2DM 患者细胞内水分轻度减少，合并后的 WMD 为-0.361，95%[CI]为 (-0.69, -0.03)， $P=0.034<0.05$ 。在 4 周、12 周、24 周、1 年，WMD 分别为-0.35 ( $P=0.049<0.05$ )、-0.34 ( $P=0.052>0.05$ )、-0.10 ( $P=0.744>0.05$ )、0.13 ( $P=0.857>0.05$ )。

6) 对蛋白质的影响：SGLT-2 抑制剂治疗不影响 T2DM 患者的蛋白质质量，合并后 WMD 为-0.02，95%置信区间[CI]为 (-0.28, 0.24)， $P=0.860>0.05$ 。在 4-8 周、12-16 周、24 周，WMD 分别为-0.00 ( $P=0.997>0.05$ )、-0.02 ( $P=0.883>0.05$ )、-0.02 ( $P=0.889>0.05$ )。

7) 对矿物质的影响：SGLT-2 抑制剂治疗不影响 T2DM 患者的矿物质质量，合并后 WMD 为-0.10，95%置信区间[CI]为 (-0.21, 0.01)， $P=0.085>0.05$ 。在 4-8 周、12-16 周、24 周，WMD 分别为-0.01 ( $P=0.868>0.05$ )、-0.09 ( $P=0.109>0.05$ )、-0.11 ( $P=0.068>0.05$ )。

#### 研究结论：

1. SGLT-2 抑制剂可显著减少 T2DM 患者的体重。
2. SGLT-2 抑制剂可显著减少 T2DM 患者的脂肪量和瘦体重，但前者减少更多。
3. SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者的内脏脂肪和皮下脂肪均有影响，但皮下脂肪面积减少更多。
4. SGLT-2 抑制剂引起 T2DM 患者瘦体重减少，主要归因于体内水分的减少，而对 T2DM 患者的肌肉量、蛋白质含量、矿物质含量几乎没有影响。
5. SGLT-2 抑制剂对于人体水分的影响，以早期阶段的细胞外水分减少为主。

#### 关键词：

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂，2 型糖尿病，身体成分

# Abstract

Effects of SGLT-2 inhibitors on body compositions in type 2 diabetes mellitus:

Meta-analysis

## **Background:**

Due to the positive effects of Sodium-glucose cotransporter-2 (sodium-glucose cotransporter-2, SGLT-2) inhibitors in glucose reduction, weight reduction, cardiac and renal protection, its clinical application has been greatly expanded. However, findings are not entirely consistent regarding the effects of SGLT-2 inhibitors on body composition and whether they increase the risk of sarcopenia, osteoporosis, and even fractures in patients with type 2 diabetes.

## **Objective:**

The purpose of this study is to examine the effects of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes and provide a basis for the clinical application of this drug.

## **Methods:**

According to the inclusion and exclusion criteria, all research literature regarding the effects of SGLT-2 inhibitors on body composition in patients with type 2 diabetes mellitus included in the National Library of Medicine database (PubMed), Cochrane Library (Cochrane Library), and Excerpta Medica Database (Embase) from the date of creation to October 17, 2022 were selected. Meta-analysis was performed by Review Manager5.3, StataSE14 and StataSE16 software, and using Mean Difference (MD) as an effect indicator to examine the effects of SGLT-2 inhibitors on body weight, adiposity, fat percentage, visceral fat, subcutaneous fat, lean body mass, body water, intracellular water, extracellular water, muscle mass, protein mass, mineral mass.

## **Results:**

1. Basic characteristics of the included literatures: After literature screening, 31 original papers were included in this study, with a total sample size of 2787 cases. Among them, 10 were RCT studies, 4 were non-randomized controlled studies, and 17 were single-arm studies. 2 were international multicenter randomized controlled studies, 2 were non-randomized controlled studies conducted in the European region, and the remaining studies were in the Asian region, mainly in Japan. the SGLT-2 inhibitor drug types included SGLT-2 inhibitors in 2 cases, Tofogliflozin in 4 cases, Luseogliflozin in 4 cases, Ipragliflozin in 6 cases, and 6 cases of Canagliflozin, 6 cases of

Dapagliflozin, and 3 cases of Empagliflozin.

2. Effect on body weight: Patients with type 2 diabetes mellitus who applied SGLT-2 inhibitors had a significant weight loss with a WMD of -2.69, 95% confidence interval [CI] of (-3.37,-2.01),  $P=0.000<0.05$ . The WMD was -1.61 ( $P=0.006<0.05$ ), -2.44 ( $P=0.006<0.05$ ), -3.32 ( $P=0.000<0.05$ ) for the three time periods of 4-8 weeks, 12-24 weeks, and  $\geq 1$  year, respectively.

3. Effects on fat:

1) Effect on adiposity: Clinical application of SGLT-2 inhibitors significantly reduced adiposity in patients with type 2 diabetes with a combined WMD of -1.28, 95% confidence interval [CI] of (-1.65, -0.90),  $P=0.000<0.05$ . At 4-8 weeks, 12-24 weeks, and  $\geq 1$  year, the WMD of change in adiposity was -1.16 ( $P=0.001<0.05$ ), -1.28 ( $P=0.000<0.05$ ), -2.58 ( $P=0.008<0.05$ ).

2) Effect on fat percentage: Application of SGLT-2 inhibitors treatment resulted in a 0.75% decrease in fat percentage of body composition with 95% confidence interval [CI] of (-1.13, -0.37),  $P=0.000<0.05$ . At 4 weeks, 12 weeks, 24 weeks, and 1 year, the WMD was -0.53 ( $p=0.248>0.05$ ), -1.01 ( $P=0.017<0.05$ ), -0.69 ( $P=0.001<0.05$ ), -2.21 ( $P=0.005<0.05$ ).

3) Effect on subcutaneous fat: SGLT-2 inhibitors resulted in a significant reduction in subcutaneous fat area in T2DM patients with a WMD of -20.72, 95% confidence interval [CI] of (-37.96,-3.48),  $P=0.019<0.05$ . At 12, 16 and 24 weeks, the WMD was -15.98 ( $P=0.164>0.05$ ), -16.72 ( $P=0.397>0.05$ ), -21.71 ( $P=0.027<0.05$ ).

4) Effect on visceral fat: Application of SGLT-2 inhibitors caused a reduction in visceral fat area with a WMD of -8.42, 95% confidence interval [CI] of (-11.75,-5.10),  $P=0.000<0.05$ . At 4-8 weeks, 12-16 weeks, and 24 weeks, the WMD was -5.69 ( $P=0.003<0.05$ ), -7.50 ( $P=0.000<0.05$ ), -13.46 ( $P=0.001<0.05$ ).

4. Effect on other body compositions but fat mass:

1) Effect on lean body mass: SGLT-2 inhibitors caused a reduction in lean body mass in type 2 diabetic patients with a WMD of -0.84, 95% confidence interval [CI] of (-1.35, -0.33),  $P=0.001<0.05$ . At 4 weeks, 12 weeks, 24 weeks, and 1 year, the WMD was -0.84 ( $P=0.028<0.05$ ), -0.92 ( $P=0.01<0.05$ ), -0.71 ( $P=0.042<0.05$ ), and -0.90 ( $P=0.346>0.05$ ).

2) Effect on muscle mass: SGLT2 inhibitors did not affect muscle mass in patients with T2DM, with a combined WMD of -0.54, 95% [CI] (-1.70, 0.62),  $P=0.363>0.05$ . At 4, 12, and 24

weeks, the WMD was -0.35 ( $P=0.599>0.05$ ), -0.54 ( $P=0.398 >0.05$ ), -0.51 ( $P=0.398>0.05$ ).

3) Effect on body water: Application of SGLT-2 inhibitors treatment resulted in a reduction in total body water in T2DM patients with a WMD of -0.75, 95% confidence interval [CI] of (-1.24, -0.25),  $P=0.003<0.05$ . At 4-8 weeks, 12 weeks, 24 weeks, and 1 year, the WMD was -0.67 ( $P=0.013<0.05$ ), -0.78 ( $P=0.004<0.05$ ), -0.50 ( $P=0.245>0.05$ ), -0.39 ( $P=0.705>0.05$ ).

4) Effect on extracellular water: SGLT-2 inhibitors affected extracellular water in patients with type 2 diabetes with a combined WMD of -0.328, 95% confidence interval [CI] of (-0.52, -0.14),  $P=0.001<0.05$ . At 4 weeks, 12 weeks, 24 weeks, and 1 year, the WMD was -0.30 ( $P=0.03<0.05$ ), -0.33 ( $P=0.01<0.05$ ), -0.39 ( $P=0.037<0.05$ ), -0.52 ( $P=0.173>0.05$ ).

5) Effect on intracellular water: SGLT-2 inhibitors reduced intracellular water in T2DM patients with a combined WMD of -0.361, 95% [CI] of (-0.69, -0.03),  $P=0.034<0.05$ . At 4 weeks, 12 weeks, 24 weeks, and 1 year, the WMD was -0.35 ( $P=0.049<0.05$ ), -0.34 ( $P=0.052>0.05$ ), -0.10 ( $P=0.744>0.05$ ), and 0.13 ( $P=0.857>0.05$ ).

6) Effect on protein: SGLT-2 inhibitors did not affect protein mass in T2DM patients with a combined WMD of -0.02, 95% [CI] (-0.28, 0.24),  $P=0.860>0.05$ . At 4-8 weeks, 12-16 weeks, and 24 weeks, the WMD was -0.00 ( $P=0.997>0.05$ ), -0.02 ( $P=0.883>0.05$ ), -0.02 ( $P=0.889>0.05$ ).

7) Effect on minerals: SGLT-2 inhibitors did not affect the mineral mass of T2DM patients with a combined WMD of -0.10, 95% confidence interval [CI] of (-0.21, 0.01),  $P=0.085>0.05$ . At 4-8 weeks, 12-16 weeks, and 24 weeks, the WMD was -0.01 ( $P=0.868>0.05$ ), -0.09 ( $P=0.109>0.05$ ), -0.11 ( $P=0.068>0.05$ ).

### **Conclusions:**

1. SGLT-2 inhibitors significantly reduced body weight in patients with type 2 diabetes.
2. SGLT-2 inhibitors significantly reduced adiposity and lean body mass in patients with T2DM, but the former was reduced more.
3. SGLT-2 inhibitors affected both visceral fat and subcutaneous fat in type 2 diabetic patients, but the reduction in subcutaneous fat area was greater.
4. SGLT-2 inhibitors caused a decrease in lean body mass in T2DM patients, which was mainly attributed to the decrease in body water, while there was little effect on muscle mass, protein content, and mineral content in T2DM patients.

5. The effect of SGLT-2 inhibitors on body water is dominated by the reduction of extracellular water in the early stages.

**Keywords:**

sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, type 2 diabetes, body composition

# 目 录

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 第 1 章 绪论.....                    | 1  |
| 第 2 章 综述.....                    | 3  |
| 2.1 钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂及其临床应用概述..... | 3  |
| 2.2 人体成分测量技术简介 .....             | 4  |
| 2.3 SGLT-2 抑制剂与体重 .....          | 4  |
| 2.4 SGLT-2 抑制剂与脂肪 .....          | 7  |
| 2.5 SGLT-2 抑制剂与瘦体重.....          | 8  |
| 第 3 章 研究对象及方法.....               | 10 |
| 3.1 研究对象.....                    | 10 |
| 3.2 研究方法.....                    | 10 |
| 3.2.1 文献检索.....                  | 10 |
| 3.2.2 纳入及排除标准.....               | 10 |
| 3.2.3 数据提取.....                  | 10 |
| 3.2.4 质量评价.....                  | 11 |
| 3.2.5 统计分析.....                  | 11 |
| 第 4 章 研究结果.....                  | 12 |
| 4.1 文献筛选流程.....                  | 12 |
| 4.2 纳入研究的一般情况.....               | 12 |



|   |    |
|---|----|
| 4.3 纳入研究的质量评价结果.....                    | 14 |
| 4.4 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者体重的影响.....       | 15 |
| 4.4.1 异质性检验.....                        | 15 |
| 4.4.2 敏感性分析.....                        | 15 |
| 4.4.3 合并效应量.....                        | 16 |
| 4.4.4 偏倚检验.....                         | 19 |
| 4.5 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者脂肪的影响.....       | 19 |
| 4.5.1 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者脂肪量的影响.....    | 19 |
| 4.5.2 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者脂肪占比的影响.....   | 21 |
| 4.5.3 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者脂肪分布的影响.....   | 22 |
| 4.5.3.1 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者腰围的影响 ..     | 22 |
| 4.5.3.2 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者皮下脂肪面积的影响 .. | 24 |
| 4.5.3.3 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者内脏脂肪面积的影响 .. | 25 |
| 4.6 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者瘦体重的影响.....      | 27 |
| 4.6.1 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者肌肉量的影响.....    | 29 |
| 4.6.2 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者体内水分的影响.....   | 31 |
| 4.6.3 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者蛋白质的影响.....    | 36 |
| 4.6.4 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者矿物质的影响.....    | 37 |
| 第 5 章 讨论.....                           | 39 |

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| 5.1 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者身体成分的影响..... | 39 |
| 5.2 结语.....                         | 42 |
| 5.3 本研究的局限性及展望.....                 | 43 |
| 第 6 章 结论.....                       | 44 |
| 参考文献.....                           | 45 |
| 作者简介及科研成果.....                      | 53 |
| 致谢.....                             | 54 |

## 中英文缩略词

| 缩写词    | 英文名称                                     | 中文名称        |
|--------|--|-------------|
| SGLT-2 | sodium-glucose cotransporter-2           | 钠葡萄糖共转运蛋白-2 |
| BC     | body composition                         | 身体成分        |
| T2DM   | type 2 diabetes mellitus                 | 2 型糖尿病      |
| BW     | body weight                              | 体重          |
| FM     | fat mass                                 | 脂肪量         |
| SFA    | subcutaneous fat area                    | 皮下脂肪面积      |
| VFA    | visceral fat area                        | 内脏脂肪面积      |
| WC     | waist circumference                      | 腰围          |
| LM     | lean mass                                | 瘦体重         |
| FFM    | fat free mass                            | 无脂体重        |
| MM     | muscle mass                              | 肌肉量         |
| ICW    | intracellular water                      | 细胞内水        |
| ECW    | extracellular water                      | 细胞外水        |
| P      | protein                                  | 蛋白质         |
| M      | mineral                                  | 矿物质         |
| IDF    | the International Diabetes Federation    | 国际糖尿病联盟     |
| BMI    | body mass index                          | 体重指数        |
| GLP-1  | glucagon-like peptide-1                  | 胰高血糖素样肽-1   |
| FDA    | Food and Drug Administration             | 美国食品药品监督管理局 |
| ACEI   | angiotensin-converting enzyme inhibitors | 血管紧张素转化酶抑制剂 |
| ARB    | angiotensin receptor blockers            | 血管紧张素受体阻滞剂  |
| DXA    | dual-energy x-ray absorptiometry test    | 双能 X 线吸收测定法 |
| BIA    | bio-impedance analysis                   | 生物电阻测量法     |
| CKD    | chronic kidney disease                   | 慢性肾脏病       |
| NAFLD  | non-alcoholic fatty liver disease        | 非酒精性脂肪肝病    |

续表:

| 缩写词           | 英文名称                          | 中文名称             |
|---------------|-------------------------------|------------------|
| EAT           | epicardial adipose tissue     | 心外膜脂肪组织          |
| ADP           | adiponectin                   | 脂联素              |
| SO            | sarcopenic obesity            | 肌少症性肥胖           |
| S             | sarcopenia                    | 肌肉减少症            |
| TNF- $\alpha$ | tumor necrosis factor alpha   | 肿瘤坏死因子- $\alpha$ |
| IL-6          | interleukin 6                 | 白细胞介素-6          |
| FGF-21        | fibroblast growth factor      | 成纤维细胞生长因子-21     |
| Mstn          | myostatin                     | 肌生长抑素            |
| EGP           | endogenous glucose production | 内源性葡萄糖的产生        |

## 第 1 章 绪论

据国际糖尿病联盟 (IDF) 统计, 截止到 2021 年全球约有 5.37 亿成年糖尿病患者, 其中, 我国成年糖尿病患者人数达 1.41 亿人, 全球糖尿病的患病率超过 10%。随着全球人口中位年龄的增加和城市化进程的不断加快, 预计到 2045 年, 全球糖尿病患者人数将达到 7.83 亿人, 而我国这一人数将达到 1.47 亿<sup>[1, 2]</sup>。据《中国居民营养与慢性病状况报告 (2020 年)》报道, 我国居民超重与肥胖问题不断凸显, 城乡各年龄组居民超重肥胖率持续上升, 有超一半的成年居民超重或肥胖, 6-17 岁儿童青少年的肥胖率接近 20%<sup>[3]</sup>。随着人民生活水平的提升和膳食结构的改变, 肥胖和糖尿病已成为全球范围内的“流行病”。肥胖与糖尿病的发生发展息息相关。然而, 研究发现亚洲人群相较于西方人群的 BMI 水平更低, 但糖尿病及糖尿病相关并发症的发病率及死亡率更高<sup>[4, 5]</sup>。多项研究表明高胰岛素血症是亚洲人群, 尤其是东南亚人群的一个重要特征。同时, 研究也证实了亚裔人群的内脏脂肪增加与胰岛素抵抗的相关性<sup>[6-8]</sup>。因此, 我们迫切需要能够改善 T2DM 患者血糖水平, 同时能够减轻体重、改善胰岛素抵抗的降糖药物。

SGLT-2 抑制剂是近年来受到高度重视的一类新型口服降糖药物。它通过抑制肾脏近曲小管 SGLT-2 转运体, 减少肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加尿糖排泄发挥作用。目前的临床研究表明, SGLT-2 抑制剂在改善血糖水平的同时, 能够在一定程度上减轻糖尿病患者及非糖尿病患者的体重。Suetonia C Palmer 等人通过对 SGLT-2 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的系统评价和网状荟萃分析, 表明中位随访时间为 6 个月时, SGLT-2 抑制剂治疗前后平均体重差异为 -1.92kg<sup>[9]</sup>。John Wong 等人基于对 SGLT-2 抑制剂在超重或肥胖的非糖尿病个体中应用的荟萃分析表明 SGLT-2 抑制剂单药治疗可以使超重或肥胖的非糖尿病患者体重减少 2.32kg。SGLT-2 抑制剂的减重作用被认为是继发于渗透性利尿的液体量损失及继发于尿葡萄糖排泄增加的净热量损失<sup>[10, 11]</sup>。

种族、疾病本身情况、基线 BMI 水平、药物剂量、用药时间等可能影响 SGLT-2 抑制剂的减重效应。一方面, 有研究发现, 艾托格列净治疗 26 周时, 根据基线时的体重指数 (body mass index, BMI) 进行亚组分析, 观察到基线时的 BMI 水平越高, 体重下降越多, 但是体重下降的百分比在各亚组间相当<sup>[12]</sup>。关于 SGLT-2 抑制剂用药剂量与体重减轻关联性的荟萃分析显示, 基于随访时间 >12 周的随机对照研究, 与安慰剂相比, 达格列净 2.5mg、5mg、10mg、20mg 导致体重显著减轻, WMD 分别为 -1.30kg, -1.51kg, -1.79kg, -2.24kg, 提示在应用达

格列净治疗的患者中, 体重减轻存在有统计学意义的剂量依赖性<sup>[13]</sup>。而亦有研究没有观察到这种剂量依赖性体重减轻<sup>[14-16]</sup>。另外, 有临床研究表明<sup>[2, 17, 18]</sup>, SGLT-2 抑制剂引起的体重减轻与用药时间存在明确关联性, 而体重减轻的幅度随着用药时间的延长有所降低。另一方面, 目前的研究表明, SGLT-2 抑制剂引起的体重减轻主要归因于脂肪量的减少, 其次是由于瘦体重的减少<sup>[2, 17, 19, 20]</sup>。关于 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者的肌肉量、矿物质含量等的影响, 结论尚不完全一致<sup>[2, 17]</sup>。而肌少症作为一种增龄相关的老年综合征, 也在近年来, 越来越多的受到科学界的关注, 它不仅能加重糖尿病患者的胰岛素抵抗, 促进糖尿病的发生、发展, 也会增加老年人跌倒、失能和死亡的风险<sup>[21]</sup>。随着人口老龄化的逐年加剧, 肌少症或可成为未来我国乃至全球的又一大“流行病”。CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) 研究发现与安慰剂组相比, 卡格列净组的患者骨折发生率增加 (HR: 1.26, 95%CI: 1.04-1.52)<sup>[22]</sup>。因此有必要明确 SGLT-2 抑制剂治疗对于 T2DM 患者肌肉量、矿物质含量等的影响。

综上所述, SGLT-2 抑制剂作为一种新型降糖药物, 在改善血糖水平的同时能够显著减轻体重。而关于 SGLT-2 抑制剂引起体重减轻是否存在剂量依赖性、基线 BMI 水平依赖性、用药时间依赖性, 以及 SGLT-2 抑制剂对于 2 型糖尿病患者身体成分, 尤其是肌肉量、矿物质含量等的影响值得被进一步研究。

## 第 2 章 综述

### SGLT-2 抑制剂对 2 型糖尿病患者身体成分的影响

#### 2.1 SGLT-2 抑制剂及其临床应用概述

钠依赖的葡萄糖共转运体 (sodium-dependent glucose transporters, SGLTs) 是属于 SLC5 基因家族的跨膜螺旋转运蛋白, 主要位于肠和肾小管上皮细胞膜上, 利用钠离子浓度梯度将钠离子和单糖共同转运到细胞内。SGLT-1、SGLT-2 在肾脏的葡萄糖重吸收方面扮演者重要的角色。其中, SGLT-2 起主导作用。SGLT-2 主要分布在肾脏近曲小管 S1-S2 部位, 具有低亲和力和高葡萄糖转运能力, 其主要生理功能是在肾脏近曲小管完成超滤液中 90% 葡萄糖的重吸收, 这使得其成为治疗糖尿病的重要药物靶标<sup>[23]</sup>。2012 年 11 月 12 日和 2014 年 1 月 8 日欧盟委员会和美国食品药品监督管理局 (FDA) 先后批准首个 SGLT-2 抑制剂达格列净口服片剂用于成年 2 型糖尿病患者的治疗, 2017 年 3 月 13 日在我国正式获批上市。截至目前, 全球已上市多个 SGLT-2 抑制剂, 分别为达格列净、卡格列净、恩格列净、伊格列净、艾托格列净、托格列净、鲁格列净; 国内目前已上市多个 SGLT2 抑制剂, 有达格列净、卡格列净、恩格列净、艾托格列净 4 种。SGLT-2 抑制剂自上市以来, 其在医学多领域的积极作用引起了高度关注。在心血管领域, 一方面, 有研究表明, 在达格列净与安慰剂对联合降压治疗的 2 型糖尿病患者血压和血糖影响的 III 期临床研究中, 研究结果提示达格列净 10mg 能够显著降低坐位收缩压。与基线相比, 校正后的平均变化为 $-11.90\text{mmHg}$ , 95% [CI] 为 $(-13.97, -9.82)$ ; 与安慰剂组相比, 调整后的差异为 $-4.28\text{mmHg}$ , 95% [CI] 为 $(-6.54, -2.02)$ <sup>[24]</sup>。另一方面, SGLT-2 抑制剂也是射血分数保留或轻度降低心衰人群的最佳治疗选择。它与血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI) 或血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin receptor blockers, ARB) 和  $\beta$  受体阻滞剂的增量使用与心衰患者住院的累积获益有关<sup>[25]</sup>。亦有研究表明, SGLT-2 抑制剂与老年 2 型糖尿病患者房颤事件的风险降低有关<sup>[26]</sup>。在内分泌代谢性疾病领域, 降糖作为 SGLT-2 抑制剂的“主职”, SGLT-2 抑制剂作为单药或联合治疗时, 能够显著降低空腹和餐后血糖, 提升血糖达标患者的比例, 一定程度的缓解胰岛素抵抗, 而不增加低血糖风险<sup>[27]</sup>。除此之外, SGLT-2 抑制剂能够降低肥胖或超重的糖尿病或非糖尿病人群的体重<sup>[11, 19]</sup>。在 SGLT2 抑制剂恩格列净的心血管结局试验中, 随机分配接受恩格列净治疗的患者在研究结束时血清尿酸水平比安慰剂组低约  $30\ \mu\text{mol/L}$ <sup>[28]</sup>。在基于人群的队列研究中, 使用 SGLT2 抑制剂的患者 (每 1000 人年 4.9 个事件) 的痛风发生率低于使用 GLP-1 受体激动剂的患者 (每 1000 人年 7.8 个事件), HR

为 0.64, 95%[CI]为 (0.57, 0.72), 发生率差异为-2.9, 95%[CI]为 (-3.6, -2.1)<sup>[29]</sup>。在肾脏疾病方面, 与安慰剂相比, 在糖尿病患者和非糖尿病患者中, 给予 SGLT2 抑制剂可使肾病进展风险降低 37%, RR 值为 0.63, 95%[CI]为 (0.58, 0.69)<sup>[30]</sup>。SGLT-2 抑制剂在降糖、减重、心、肾保护、调节代谢等多方面的积极作用, 大大的拓宽了其临床应用。

## 2.2 人体成分测量技术简介

身体成分是指体内各种成分的含量(如肌肉、骨骼、脂肪、水和矿物质等), 它的单位就是体重, 分成脂肪和非脂肪两种成分。前者称为脂体重(或称肥体重), 后者称为瘦体重(或称去脂体重)。“瘦体重”由身体细胞重量、细胞外水分(ECW)、和去脂的固体部分组成。其主要成分是骨骼、肌肉等。目前的人体成分分析技术主要包括双能 X 线吸收测定法(dual energy X-ray absorptiometry, DXA)、生物电阻抗分析(bioelectrical impedance analysis, BIA)、CT、MRI、超声检查等。双能 X 线吸收法是基于高低两种能量的 X 射线, 利用其透过人体时能量衰减来计算扫描区域内骨矿物质含量和软组织成分的一种技术。DXA 因其较低的辐射剂量, 可用于儿童、老人及体弱者。其次, DXA 技术不依赖于如身高、体重等其他测量, DXA 计算的体重与实际体重之间存在较好的一致性。在年轻的健康受试者中精确度良好。DXA 技术的缺点是对不能或不配合仰卧的受试者不适用, 在骨质疏松和肥胖受试者中, 精确度欠佳<sup>[31]</sup>。生物电阻抗分析是基于患者年龄、身高、体重等数据, 通过 4 个肢体接触电极所产生的电流来进行人体成分分析的一种检查手段。BIA 技术以其无创、无害、快速、廉价、操作简单和综合测量等特点, 广泛应用于肾脏病学、心脏病学、肿瘤学、运动医学、内分泌学等领域。但随着年龄、疾病状态的改变, 人体的水和状态也会随之发生变化, 此时 BIA 对于无脂肪含量的估计并不十分准确<sup>[32]</sup>。CT 和 MRI 被认为是进行人体成分分析最准确的方法, 可以对单个骨骼肌以及肌肉和脂肪组织进行详细的评估。但其高昂的成本、有限的获取途径、大量的 CT 辐射剂量、MRI 的高度依赖患者的配合以及长时间的测量阻碍了其广泛的临床应用<sup>[33]</sup>。超声波将超声信号以脉冲的形式施加于人体, 当超声垂直作用于声学性质不同的组织表面时, 部分超声能量反射到探测器的接受装置上转换成电信号, 可用于测量组织界面的深度, 通常是脂肪和肌肉<sup>[34, 35]</sup>。

## 2.3 SGLT-2 抑制剂与体重

SGLT-2 抑制剂在改善血糖的同时, 能够带来 2-4kg 的体重减轻, 无论是在糖尿病人群还是非糖尿病人群中<sup>[11, 36]</sup>。BMI、2 型糖尿病的疾病状况、外源性胰岛素的使用差异、肾功能、联合用药、饮食控制等因素影响体重减轻<sup>[37]</sup>。虽然 SGLT-2 抑制剂引起更大的绝对体重



减轻与较高的 BMI 相关<sup>[38]</sup>，但一项基于 BMI 进行亚组研究的 III 期临床试验显示，在所有的 BMI 亚组中均观察到绝对的体重减少，但体重变化的百分比在各 BMI 亚组中相似<sup>[12]</sup>。ASSIGN-K 研究的中期分析显示较高的基线 HbA1c 与较少的体重减轻有关。考虑外源性胰岛素的使用差异是造成这一结果的主要原因<sup>[39]</sup>。一项临床研究纳入了 151 名早期 T2DM 患者（未接受药物治疗的 T2DM 患者）和 58 名晚期 T2DM 患者（高剂量胰岛素加胰岛素增敏剂治疗）被随机分配 10 或 20mg 每日一次（QD）达格列净治疗或安慰剂，持续 12 周。除了饮食和运动外，晚期 T2DM 患者在研究开始时将胰岛素的总日剂量减少了 50%。该研究观察到与服用安慰剂的早期 T2DM 患者相比，服用安慰剂的晚期 T2DM 患者的体重减轻程度更大（ $P=0.03$ ），这表明胰岛素注射剂量可能会影响 SGLT-2 抑制剂作为附加治疗药物所带来的减重效果的评估。因此，不同糖尿病病程、血糖控制、外源性胰岛素用量会影响 SGLT-2 抑制剂的减重效应<sup>[40]</sup>。SGLT-2 抑制剂的降糖作用是基于肾小球的葡萄糖滤过，因此，随着肾功能的降低，其预期的临床效果降低。一项在慢性肾脏病（CKD）3 期的糖尿病患者中开展的临床研究显示，在随访第 52 周时，卡格列净 100mg、300mg 引起体重减轻，安慰剂减去后的差异（95%[CI]）分别为-1.5%（-2.6，-0.4）和-1.1%（-2.2，0.0）<sup>[41]</sup>。而 Donald E. Kohan 等人的研究评估了达格列净在 252 名血糖控制不佳且存在中度肾损害患者中的疗效。研究显示，在随访 104 周时，较基线相比达格列净 5mg、10mg 引起的体重减轻分别为-0.34（95%置信区间[CI]为（-1.82，1.15））、-1.10（95%置信区间[CI]为（-2.56，-0.36））<sup>[42]</sup>。似乎可以观察到 SGLT-2 抑制剂在此类患者中的减重效应略低于肾功能正常或轻度受损者<sup>[19, 43-45]</sup>。糖尿病患者尤其是晚期糖尿病患者通常需要联合用药，以期达到预期的血糖控制目标。基于协同的减重效应，GLP-1 受体激动剂与 SGLT-2 抑制剂的联合应用与单独使用任何一种药物相比，能够带来更好的血糖控制、体重减轻、收缩压降低<sup>[46]</sup>。其次，有研究表明在基于预混胰岛素治疗且 T2DM 控制不充分的亚洲患者中，与加用利格列汀相比，加用恩格列净 24 周能更好地控制血糖，并进一步降低体重和收缩压<sup>[47]</sup>。最后，基于目前的研究，考虑到 SGLT-2 抑制剂治疗过程中引起的代偿性食物摄入量增加，更好的饮食控制能更好的助益于体重减轻。

有临床研究表明，卡格列净通过抑制 SGLT-2 转运体，可剂量依赖性的增加尿葡萄糖排泄<sup>[48]</sup>。也有 Meta 分析表明，尽管 SGLT-2 抑制剂能显著降低糖尿病患者的体重，但只观察到达格列净给药能引起剂量依赖性的体重减轻<sup>[49]</sup>。Muhammad Shahzeb Khan 等人的荟萃分析表明，在 1 年的随访时间下，卡格列净能够显著减轻体重，但这种效应并不是剂量依赖性的<sup>[50]</sup>。Fang-Hong Shi 等通过对随机对照研究的荟萃分析证实更高剂量的 SGLT-2 抑制剂能够

带来程度更大的体重减轻<sup>[51]</sup>。也有研究表明尿葡萄糖排泄持续存在，但体重减轻在大约 26 周后趋于稳定<sup>[52, 53]</sup>。引起这一差异的原因尚不明确，可能与观察到的体重减轻低于基于尿葡萄糖排泄的热量损失有关。当考虑尿糖排泄的持续存在，而假设能量摄入没有变化时，基于尿糖排泄所预测的体重要比实际观察到的体重减轻大的多，随访 90 周时，恩格列净 25mg/天引起体重减轻女性为 $-11.1 \pm 3.2\text{kg}$ ，男性平均为 $-11.4 \pm 3.0\text{kg}$ 。因此，患者仅减轻了糖尿预测的体重减轻的 $29\% \pm 41\%$ 。该预测模型表明，这种差异是由于卡路里摄入量增加了 13%（269kcal/天）<sup>[53]</sup>。而 CANA-K 研究观察到卡格列净治疗 6 个月后所有三种宏量营养素（碳水化合物，蛋白质和脂肪）的摄入量显著增加（分别为  $P=0.0129$ 、 $P=0.0160$  和  $P=0.0314$ ）<sup>[54]</sup>。体重变化趋于稳定和营养素摄入量增加的时间几乎同步。此外，也可能与酰基生长素释放肽有关。Hideaki Jinnouchi 等人的研究发现在开始使用鲁格列净后体重显著下降<sup>[55]</sup>，但在 12 周后没有显著变化。他们观察到酰基生长素释放肽（活性形式）的活性没有明显变化，而去酰基生长素释放肽（非活性形式）的活性显著增加。生长素释放肽是由胃肠道内分泌细胞分泌的一种多肽类激素<sup>[56]</sup>。它能够与生长素释放肽受体结合，刺激垂体前叶释放生长激素，使得食欲增加，进食行为增强，被称为“食欲兴奋剂”<sup>[57]</sup>。动物实验也表明，当给大鼠施用去酰基生长素释放肽时，食物摄入量和胃排空率通过其对下丘脑室旁和弓形核的影响而降低<sup>[58]</sup>。因此，给予 SGLT2 抑制剂一段时间可能会通过去酰基生长素释放肽的增加而减少食物摄入量和延长胃排空时间，使患者体重减轻的速度降低。

目前的临床研究表明<sup>[19, 59, 60]</sup>，SGLT-2 抑制剂引起的体重减轻主要是由于脂肪量的减少，其次是由于无脂肪体重的减少。SGLT-2 抑制剂引起的体重减轻被认为与其渗透性利尿带来的液体损失、持续的尿糖排泄带来的净热量损失相关。SGLT-2 抑制剂引起的慢性糖尿增加了糖异生的需求，内源性葡萄糖的产生代偿性增加，而脂肪氧化为内源性葡萄糖的产生提供了能量。大量的尿糖排泄使得机体处于一种饥饿或禁食状态，使得肾上腺素、去甲肾上腺素、胰高血糖素等脂解激素分泌增加。同时，降低的胰岛素与胰高血糖素比值有利于脂肪酸的  $\beta$  氧化以提高线粒体乙酰辅酶 A 水平，以激活丙酮酸羧化酶用于糖异生以及支持生酮。轻度的酮症不仅可以作为燃料供应，改善心脏功能，而且还可以通过动脉粥样硬化的下游衰减来减少氧化应激，从而可能改善糖尿病的长期大血管并发症。但是，SGLT-2 抑制剂渗透性利尿带来的低血容量，以及脂肪分解增强带来酮体的过量产生也增加了糖尿病患者酮症酸中毒的风险，尤其是 1 型糖尿病患者<sup>[61]</sup>。其次，外源性胰岛素的使用减少，也促进了体重减轻<sup>[37]</sup>。

关于 SGLT-2 抑制剂另一引起人们关注的问题是尿糖排泄与体重减轻的对等关系。在健

康人群中,平均每天经肾小球滤过的葡萄糖约有 180g,其中 80-90%通过 SGLT-2 实现重吸收,因此,理想状态下,每日经 SGLT-2 重吸收的葡萄糖约有 145-160g,对应的卡路里总量约为 600kcal 左右<sup>[62]</sup>。而应用 SGLT-2 抑制剂只产生 70-90g 尿葡萄糖排泄,相当于引起 300kcal 左右的热量损失,预计引起的体重减轻应 $>10\text{kg}/\text{年}$ <sup>[62-64]</sup>。而应用 SGLT-2 抑制剂引起的体重减轻,远比预期要少得多<sup>[65]</sup>。这可能归因于以下几点: 1) 代偿性食欲亢进: 慢性的尿糖排泄,引起能量摄入的适应性增加。这一结论在临床研究及动物试验中均被得到证实<sup>[53, 66]</sup>。2) SGLT-1 的重吸收能力代偿性增加: 在 SGLT-2 存在的情况下, SGLT-1 对于肾脏重吸收葡萄糖的贡献很小。然而,当选择性的抑制 SGLT-2 后, SGLT-1 将全容量吸收葡萄糖。研究表明 SGLT-1 和 SGLT-2 双重敲除小鼠的尿糖排泄量是仅敲除 SGLT-2 小鼠的 3 倍<sup>[62]</sup>。因此,适当的饮食控制联合 SGLT-2 抑制剂的治疗能够更大程度的减轻体重。其次,有研究表明,双重的抑制 SGLT-1 和 SGLT-2,可能会更大程度的增加尿糖排泄量,改善血糖水平,降低体重。由于 SGLT-1 在肠道葡萄糖的吸收过程中发挥着重要的作用。因此,部分的抑制 SGLT-1 (30%左右)在兼顾良好耐受性的同时,能够发挥“阿卡波糖样效应”<sup>[67]</sup>,降低餐后高血糖和导致更多的食物成分通过刺激 GLP-1 到达结肠,从而在改善血糖,降低体重方面展现出更重要的作用,但是否会增加酮症及生殖泌尿系的感染风险及其他药物相关不良反应尚有待于进一步的研究。3) 内源性葡萄糖的产生增加: Auraro Merovci 等人的研究显示在达格列净治疗后,内源性葡萄糖 (endogenous glucose production, EGP) 的产生增加,而 EGP 的产生增加与血浆胰高血糖素浓度增加显著相关<sup>[68]</sup>。4) 遗传多态性: 遗传多态性可能会影响 SGLT-2 抑制剂的治疗反应。Eef Hoeben 等报告了 UGT1A9\*3 等位基因的携带者被确定为影响该药物清除率的有统计学意义的协变量<sup>[69]</sup>。其次,编码 SGLT5 的 SCL2A2 基因突变引起家族性肾糖尿,其特征是大量的尿糖排泄,而血糖浓度接近正常,这提示可能存在一种反调节机制被激活以补偿尿糖排泄<sup>[65]</sup>。

## 2.4 SGLT-2 抑制剂与脂肪

在西方人群中的多项临床研究表明, SGLT-2 抑制剂引起的体重减轻约 2/3 来自于脂肪量的减少, 1/3 来自瘦体重的减少。同时,有研究结果表明, SGLT-2 抑制剂治疗引起内脏脂肪的减少略大于皮下脂肪<sup>[10, 19]</sup>。而在亚洲人群中,这一比例约占到 1/2, 内脏脂肪和皮下脂肪的减少相当<sup>[59]</sup>。考虑造成这一差异的原因为尽管亚裔人群的平均 BMI 水平低于欧美人群,但内脏脂肪堆积、胰岛素抵抗是亚裔糖尿病人群的重要特征<sup>[4-8]</sup>。SGLT-2 抑制剂对于内脏脂肪减少的积极作用拓宽了其在临床的应用。有研究表明, SGLT-2 抑制剂伊格列净 50mg/d 给

药 24 周可显著降低肝脏脂肪,成为非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的新治疗选择<sup>[70, 71]</sup>。除此之外,达格列净还可以显著降低心外膜脂肪(Epicardial adipose tissue, EAT)厚度,从基线到给药 12 周,EAT 下降了 15%(95%CI 11.22%-22.97%,  $P=0.001$ ),到给药 24 周下降了 20%(95%CI 14.67%-25.64%,  $P=0.001$ ),有效的降低了糖尿病、肥胖相关的心血管事件风险。SGLT-2 抑制剂对脂肪影响的相关机制如下所述:1)前文已经提及,SGLT-2 抑制剂的应用使得机体处于一种似饥饿或禁食状态,此时脂解激素分泌增加,T2DM 患者的能量代谢从糖代谢转移到脂肪氧化。研究表明达格列净使得葡萄糖氧化降低 16%,脂质氧化增加 14%<sup>[72]</sup>。2)肥胖中过多的异位脂肪堆积会导致代谢组织中的能量代谢紊乱和低度慢性炎症状态。其中,肥胖诱导的脂肪组织巨噬细胞募集和活化在胰岛素抵抗和 T2DM 的发生发展中发挥着重要的作用。有动物研究证实,SGLT-2 抑制剂可以促进脂肪组织褐色变,增加能量消耗,同时,它通过驱动 M2 型巨噬细胞或其他巨噬细胞活化,降低了肥胖相关的慢性炎症<sup>[73]</sup>。3)其次,脂联素(Adiponectin, ADP)作为一种由脂肪细胞特异性表达和分泌的细胞因子,在抗糖尿病、抗动脉硬化、抗炎等方面发挥着重要的作用。有临床研究表明,卡格列净 300mg/d 治疗 52 周时,血清脂联素增加 17%<sup>[74]</sup>。脂联素的增加与体脂量的减少、内脏脂肪面积的减少显著相关<sup>[59]</sup>。综上所述,SGLT-2 抑制剂治疗可以显著降低体脂含量,减少皮下、内脏脂肪面积,而且能够改善内脏脂肪组织中脂肪细胞功能障碍,促进脂肪分解代谢、改善胰岛素抵抗<sup>[75]</sup>。

## 2.5 SGLT-2 抑制剂与瘦体重

瘦体重(lean mass, LM)又称无脂体重(fat free mass, FFM),由身体细胞重量、细胞外水分、和去脂的固体部分组成。其主要成分是骨骼、肌肉等。以往的研究表明,SGLT-2 抑制剂引起的体重减轻,大约 1/3~1/2 是由于瘦体重的减少<sup>[10, 59]</sup>。由于 SGLT-2 抑制剂在降糖、肾脏保护、心血管保护方面的作用大大的增加了其临床应用,因此,该药物所带来的副作用也越来越受到科学界的关注,尤其是其对于骨骼和肌肉的影响,SGLT-2 抑制剂的使用是否会增加骨折和肌肉减少症的风险?肌肉减少症是一种增龄相关肌肉量减少,肌肉力量下降和(或)躯体功能减退的老年综合征<sup>[21]</sup>。与此同时,肌肉减少症性肥胖,一种肌少症和肥胖共存的状态,也越来越受到人们的关注<sup>[76]</sup>。无论是肌少症,亦或是肌肉减少症性肥胖,都与老年人活动障碍、跌倒、低骨密度及代谢紊乱密切相关,严重影响老年人的生活质量。目前,关于 SGLT-2 抑制剂对于肌少症参数的影响结论不一,大多数研究显示其可降低骨骼肌指数和骨骼肌质量<sup>[60, 70, 77-79]</sup>,但亦有研究表明其对肌肉量/骨骼肌质量无明显影响<sup>[80, 81]</sup>。

Hideka Inoue 等人的研究显示用 BIA 测量的手臂肌肉质量的绝对变化在伊格列净组中往往大于对照组（分别为-0.10kg 和 0.02kg,  $P=0.051$ ），而下肢或躯干没有观察到显著变化<sup>[82]</sup>。而 Daisuke Yabe 等人的研究表明，伊格列净 50mg 每日给药 1 次，随访 24 周，上肢和下肢肌肉质量无变化，但躯干肌肉质量显著减少（ $P<0.001$ ）<sup>[17]</sup>。SGLT-2 抑制剂治疗，使得体内胰岛素/胰高血糖素比例降低，胰岛素的减少限制了肌肉组织对氨基酸、葡萄糖的摄取而升高的胰高血糖素使得蛋白质的水解进一步增加。这是 SGLT-2 抑制剂引起肌肉减少症或加速糖尿病相关肌肉减少症可能的机制<sup>[83]</sup>。蛋白质和水分是肌肉组织的重要组成部分，因此有必要明确 SGLT-2 抑制剂引起的肌肉量减少归因于何种成分。Ikuro Matsuba 等人通过临床研究发现卡格列净治疗 12 个月，蛋白质的质量没有受到影响，仅观察到水量略有影响，认为体内总水分的减少与肌肉量的减少一致，其次通过对细胞内外水分的研究发现，SGLT-2 抑制剂主要引起细胞外水分的减少，对细胞内水分没有影响<sup>[2]</sup>。Takehiro Kawata 等人的研究结果与之类似<sup>[17]</sup>。另外，由于 SGLT-2 抑制剂促进尿糖排泄的作用，可能对钙、磷酸盐、维生素 D 的稳态产生影响<sup>[84]</sup>。然而关于 SGLT-2 抑制剂是否会影响矿物质含量，是否会增加骨折的发生风险，目前的研究结论也尚不一致。有研究表明，矿物质质量在卡格列净治疗 1 个月到 12 个月显著减少<sup>[2]</sup>。亦有研究表明，恩格列净治疗对骨密度没有不良影响<sup>[85]</sup>。CANVAS (CANagliflozin cardioVascular Assessment Study) 研究发现，与安慰剂相比，随机分配到卡格列净组的患者骨折风险增加（风险比[HR]: 1.56, 95%[CI]: 1.18, 2.06）<sup>[86]</sup>。然而，一项荟萃分析表明，SGLT2 抑制剂治疗不会增加骨折发生风险（合并[RR]=1.02, 95%置信区间[CI]: 0.81, 1.28）<sup>[87]</sup>。

综上所述，基于目前的科学研究，SGLT-2 抑制剂具有一定程度的减重效应，但其减重效应是否存在剂量依赖性，是否具有“平台期”，研究结论尚不一致。另外，SGLT-2 抑制剂的临床应用是否会使得相关的不良事件风险增加，例如加速糖尿病相关肌肉减少症的进程，增加老年糖尿病患者骨折风险，尚没有确定的答案。因此，有必要针对以上问题，进一步研究，为该药物的临床应用选择更合适的人群，提供更多的依据。

## 第3章 研究对象及方法

### 3.1 研究对象

检索美国国立医学图书馆数据库 (Pubmed)、Cochrane 图书馆(Cochrane Library)、医学文摘数据库 (Embase) 从建库到 2022 年 10 月 17 日收录的所有有关 SGLT-2 抑制剂对 2 型糖尿病患者身体成分影响的研究文献。

### 3.2 研究方法

#### 3.2.1 文献检索

分别以“sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors”, “body compositions”, “fat mass”, “muscle mass” 等为主题词进行检索, 同时在标题及摘要下检索相关的自由词, 将两者的检索结果进行结合。

#### 3.2.2 纳入及排除标准

两位研究人员独立审查标题、摘要及研究全文, 以确定纳入资格, 如有歧义, 与第三位研究人员商议解决。

纳入标准:

- 1) 研究对象为 2 型糖尿病患者。
- 2) 干预措施为应用 SGLT-2 抑制剂治疗的原始研究, 包括单臂研究、非随机对照研究、随机对照研究等。
- 3) 主要或次要结局指标报告了体重、脂肪量、内脏脂肪、皮下脂肪、瘦体重、肌肉量、人体水分等身体成分。

排除标准:

- 1) 研究对象非 2 型糖尿病患者。
- 2) 会议摘要、系统评价、动物实验、信件、病例报道等。
- 3) 重复发表的文献。
- 4) 基于研究结果无法获取结局指标原始数据的文献。
- 5) 语种非英文、样本量过小、随访时间过短的研究。

#### 3.2.3 数据提取

从检索到的文献中提取第一作者姓名、文章发表年份、种族、研究设计、基线时的一般资料 (性别构成、样本量、年龄、体重、BMI、糖化血红蛋白等)、随访时间、暴露因素、结局指标等。对于原始研究没有以均数±标准差形式提供结局指标的研究, 进行数据换算,

研究样本量较小，且为偏态资料的文章予以进一步剔除。

### 3.2.4 质量评价

质量评价过程由两位研究者独立进行，如有任何歧义，与第三位研究者商议解决。针对随机对照试验应用 Cochrane 协作网的偏倚风险评价工具进行评价；非随机对照研究应用 NOS 量表进行评价；单臂研究应用 MINOS 量表进行评价，MINOS 量表认为 0-8 分文献属于低质量文献，9-16 分为中等质量，17-24 分为高质量。

### 3.2.5 统计分析

应用 Review Manager5.3、StataSE14 和 StataSE16 进行统计分析。首先对纳入的多个研究的统计量进行异质性检验， $I^2 < 50\%$ ，且 Q 检验的  $P$  值  $> 0.10$  认为纳入研究具有同质性，使用固定效应模型进行效应量合并，否则应进一步查找异质性的来源，进行敏感性分析及亚组分析，基于设计方案、测量方法、用药剂量、随访时间、年龄、性别、BMI、糖化、病程长短等，应用随机效应模型进行效应量的合并。本研究分析的指标为数值变量，选择均数差 (mean difference, MD) 为合并统计量。最后对纳入的研究进行偏倚检验，绘制漏斗图，采用 Egger 或 Begg 法对漏斗图的对称性进行客观检验，如漏斗图明显不对称，则采用剪补法进行效应量合并，观察剪补前后效应量的改变，从而估计发表偏倚对 Meta 分析结果的影响。

## 第4章 结果

### 4.1 文献筛选流程

通过初步检索获取到 719 篇文献，其中 Pubmed125 篇、Cochrane library155 篇、Embase439 篇。剔除重复文献后剩余文献 513 篇。进一步剔除会议摘要、系统评价、动物实验、信件、病例报道等后剩余文献 353 篇。进一步阅读标题及摘要，剔除研究对象、干预措施、结局指标不符等研究。最终共有 69 篇文献进入全文阅读，剔除研究样本量过小、随访时间过短、无法获取原始数据或无法进行数据换算的文献。最终，本研究纳入 31 篇原始研究，其中 RCT 研究 10 篇，非随机对照研究 4 篇，单臂研究 17 篇。具体文献筛选流程如图 4.1 所示。

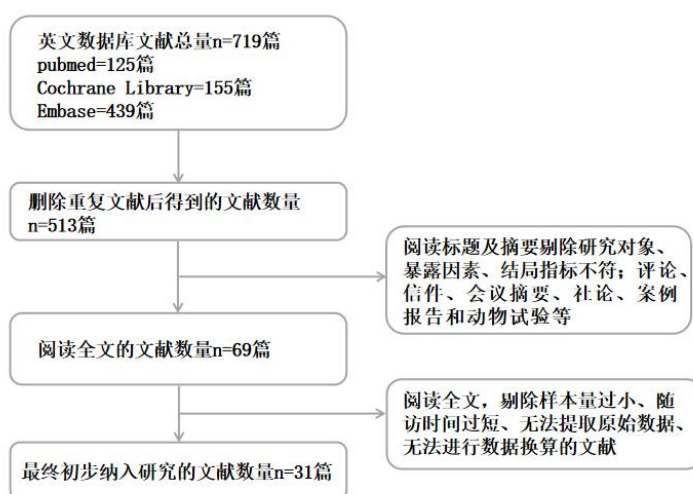


图 4.1 文献筛选流程图

### 4.2 纳入研究的一般情况

31 篇原始文献纳入本研究，总样本量为 2787 例。在纳入的研究中，其中 2 篇为国际多中心的随机对照研究，2 篇为在欧洲地区开展的非随机对照研究，其余研究均在亚洲地区，以日本为主。SGLT-2 抑制剂药物类型包括 SGLT-2 抑制剂 2 篇，托格列净 4 篇，鲁格列净 4 篇，伊格列净 6 篇，卡格列净 6 篇，达格列净 6 篇，恩格列净 3 篇。纳入研究的一般特征如表 4.1 所述。



表 4.1 纳入研究的一般情况

| 第一作者                              | 地区  | 年份   | 样本量 | 干预措施       | 随访时间       |
|-----------------------------------|-----|------|-----|------------|------------|
| Moeko Sakamoto <sup>[81]</sup>    | 亚洲  | 2021 | 46  | SGLT-2 抑制剂 | 2 年        |
| Sachie Hirose <sup>[88]</sup>     | 亚洲  | 2016 | 20  | 托格列净 20mg  | 8 周        |
| Ryotaro Bouchi <sup>[78]</sup>    | 亚洲  | 2017 | 19  | 鲁格列净 2.5mg | 12 周       |
| Hideaki Jinnouchi <sup>[55]</sup> | 亚洲  | 2021 | 30  | 鲁格列净 2.5mg | 12/24 周    |
| Mitsutoshi Kato <sup>[89]</sup>   | 亚洲  | 2017 | 20  | 伊格列净 50mg  | 12 周       |
| Takehiro Kawata <sup>[17]</sup>   | 亚洲  | 2017 | 451 | 伊格列净 50mg  | 12/24 周    |
| Akio Ohta <sup>[70]</sup>         | 亚洲  | 2017 | 20  | 伊格列净 50mg  | 12/24 周    |
| Takahiro Takase <sup>[90]</sup>   | 亚洲  | 2016 | 21  | 伊格列净 50mg  | 16 周       |
| Takahiro Tosaki <sup>[91]</sup>   | 亚洲  | 2016 | 132 | SGLT-2 抑制剂 | 3/6 月      |
| Ikuro Matsuba <sup>[2]</sup>      | 亚洲  | 2021 | 107 | 卡格列净 100mg | 1/3/6/12 月 |
| Yoko Koike <sup>[59]</sup>        | 亚洲  | 2019 | 38  | 卡格列净 100mg | 24 周       |
| Takashi Sasaki <sup>[60]</sup>    | 亚洲  | 2018 | 37  | 鲁格列净 2.5mg | 24/52 周    |
| Satoru Bando <sup>[92]</sup>      | 亚洲  | 2021 | 19  | 鲁格列净 2.5mg | 12 周       |
| Chiho Yamamoto <sup>[18]</sup>    | 亚洲  | 2016 | 24  | 伊格列净 50mg  | 8/16 周     |
| Yasuyuki Iwahashi <sup>[93]</sup> | 亚洲  | 2016 | 20  | 托格列净 20mg  | 48 周       |
| Shusuke Yagi <sup>[80]</sup>      | 亚洲  | 2017 | 13  | 卡格列净 100mg | 3/6 月      |
| Shinji Kamei <sup>[79]</sup>      | 亚洲  | 2017 | 37  | 托格列净 20mg  | 4/12 周     |
| Yi-Hong Zeng <sup>[94]</sup>      | 亚洲  | 2022 | 51  | 恩格列净 25mg  | 24 周       |
| William T Cefalu <sup>[19]</sup>  | 多中心 | 2013 | 483 | 卡格列净 100mg | 52 周       |
| Hideka Inoue <sup>[82]</sup>      | 亚洲  | 2019 | 24  | 伊格列净 50mg  | 24 周       |
| Hajime Yamakage <sup>[95]</sup>   | 亚洲  | 2010 | 27  | 达格列净 5mg   | 12/24 周    |
| Kayo Horibe <sup>[20]</sup>       | 亚洲  | 2022 | 26  | 达格列净 5mg   | 24 周       |
| Lawrence Blonde <sup>[96]</sup>   | 多中心 | 2016 | 787 | 卡格列净 100mg | 104 周      |
| Toru Kitazawa <sup>[97]</sup>     | 亚洲  | 2020 | 33  | 托格列净 20mg  | 24 周       |

续表:

| 第一作者                               | 地区 | 年份   | 样本量 | 干预措施       | 随访时间 |
|------------------------------------|----|------|-----|------------|------|
| Rory J. McCrimmon <sup>[98]</sup>  | 亚洲 | 2020 | 90  | 卡格列净 300mg | 52 周 |
| Hirotsu Nakaguchi <sup>[99]</sup>  | 亚洲 | 2020 | 31  | 恩格列净 10mg  | 24 周 |
| E.J.M. van Bommel <sup>[100]</sup> | 欧洲 | 2019 | 24  | 达格列净 10mg  | 12 周 |
| Yujin Shin <sup>[101]</sup>        | 欧洲 | 2020 | 60  | 恩格列净 10mg  | 6 月  |
| Noboru Kurinami <sup>[102]</sup>   | 亚洲 | 2018 | 28  | 达格列净 5mg   | 6 月  |
| Seigo Sugiyama <sup>[103]</sup>    | 亚洲 | 2017 | 28  | 达格列净 5mg   | 6 月  |
| Da Hea Seo <sup>[104]</sup>        | 亚洲 | 2022 | 41  | 达格列净       | 12 月 |

### 4.3 纳入研究的质量评价结果

基于 Cochrane 协作网的偏倚风险评价工具, 对纳入的 10 篇 RCT 研究进行质量评价, 结果如表 4.2 所示, 纳入的 10 篇 RCT 研究中有 4 篇采用双盲, 而其余 6 篇原始研究为开放标签。在 MINOS 量表中总共含有 12 条评价条目, 评价最高分为 24 分, 其中前 8 条针对非对照研究, 因此针对单臂研究, 质量评价的最高分为 16 分, 基于 MINOS 量表, 对纳入的 17 篇单臂研究进行质量评价, 结果如表 4.3 所示, 纳入研究评分位于 10-14 分之间, 属于中等质量研究。基于 NOS 量表, 对非随机对照研究进行质量评价, 结果如表 4.4 所示, NOS 量表共计 9 个条目, 最高得分为 9 分, 本研究纳入的 4 篇非随机对照研究, 评分均为 7 分。

表 4.2 RCT 研究质量评价表

|   | Yi-Hong Zeng 2022 | William T Cetaliu 2013 | Toru Kitazawa 2020 | Rory J. McCrimmon 2020 | Lawrence Blonde 2016 | Kayo Horibe 2022 | Hirotsu Nakaguchi 2020 | Hideka Inoue 2019 | Hajime Yamakage 2020 | E.J.M. van Bommel 2019 |
|---|-------------------|------------------------|--------------------|------------------------|----------------------|------------------|------------------------|-------------------|----------------------|------------------------|
| Random sequence generation (selection bias)               | +                 | +                      | +                  | +                      | +                    | +                | +                      | +                 | +                    | +                      |
| Allocation concealment (selection bias)                   | ?                 | +                      | +                  | +                      | +                    | +                | +                      | +                 | +                    | ?                      |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | +                 | +                      | +                  | +                      | +                    | +                | +                      | +                 | +                    | +                      |
| Blinding of outcome assessment (detection bias)           | +                 | ?                      | +                  | ?                      | ?                    | +                | +                      | +                 | +                    | ?                      |
| Incomplete outcome data (attrition bias)                  | +                 | +                      | ?                  | +                      | +                    | +                | +                      | +                 | +                    | +                      |
| Selective reporting (reporting bias)                      | +                 | +                      | +                  | +                      | +                    | +                | +                      | +                 | +                    | +                      |
| Other bias  | +                 | +                      | +                  | +                      | +                    | +                | +                      | +                 | +                    | +                      |

表 4.3 单臂研究质量评价表

| 单臂研究质量评价表          |      |            |          |         |                |            |          |        |          |    |
|--------------------|------|------------|----------|---------|----------------|------------|----------|--------|----------|----|
| 第一作者               | 年份   | 明确的给出了研究目的 | 纳入患者的连贯性 | 预期数据的收集 | 终点指标能恰当的反应研究目的 | 终点指标评价的客观性 | 随访时间是否充足 | 失访率<5% | 是否估算了样本量 | 总分 |
| Moeko Sakamoto     | 2021 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 2      | 2        | 14 |
| Sachie Hirose      | 2016 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 0        | 10 |
| Ryotaro Bouchi     | 2017 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 2      | 0        | 12 |
| Hideaki Jinnouchi  | 2021 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 0        | 10 |
| Mitsutoshi Kato    | 2017 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 2        | 12 |
| Takehiro Kawata    | 2017 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 0        | 10 |
| Akio Ohta          | 2017 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 0        | 10 |
| Takahiro Takase    | 2016 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 0        | 10 |
| Takahiro Tosaki    | 2016 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 0        | 10 |
| Ikuro Matsuba      | 2021 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 2      | 0        | 12 |
| Yoko Koike         | 2019 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 0        | 10 |
| Takashi Sasaki     | 2018 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 0        | 10 |
| Satoru Bando       | 2021 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 2      | 0        | 12 |
| Chiho Yamamoto     | 2016 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 2      | 0        | 12 |
| Yasuyuki Iwashashi | 2016 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 0      | 0        | 10 |
| Shusuke Yagi       | 2017 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 2      | 0        | 12 |
| Shinji Kamei       | 2017 | 2          | 2        | 2       | 2              | 0          | 2        | 2      | 0        | 12 |

表 4.4 非随机对照研究质量评价表

|        | 编号                | N01        | N02             | N03            | N04        |
|--------|-------------------|------------|-----------------|----------------|------------|
|        | 作者                | Yujin Shin | Noboru Kurinami | Seigo Sugiyama | Da Hea Seo |
| 年份     | 2020              | 2018       | 2017            | 2022           |            |
| 研究对象选择 | 暴露组的代表性           | ★          | ★               | ★              | ★          |
|        | 非暴露组的代表性          | ★          | ★               | ★              | ★          |
|        | 暴露因素确定            | ★          | ★               | ★              | ★          |
|        | 肯定研究起始时尚无要观察的结局指标 |            |                 |                |            |
| 组间可比性  | ★                 | ★          | ★               | ★              |            |
| 结果测量   | 结局指标的评价           | ★          | ★               | ★              | ★          |
|        | 随访时间足够长           | ★          | ★               | ★              | ★          |
|        | 暴露组和未暴露组随访的完整性    | ★          | ★               | ★              | ★          |
| 得分     | 7                 | 7          | 7               | 7              |            |

#### 4.4 SGLT-2 抑制剂对体重的影响

纳入研究中有 27 篇研究文献主要或次要结局指标报告了体重变化数据,最短时间为 4 周,最长为 2 年,总样本量为 2398 例。

##### 4.4.1 异质性检验

经过异质性检验,  $I^2=0\%<50\%$ , 且 Q 检验的  $P=1.0>0.1$ , 提示本次研究纳入的文献之间没有明显异质性。

##### 4.4.2 敏感性分析

对 27 篇原始研究进行敏感性分析,结果如图 4.2 所示,提示去除任何一篇文献后,对本 Meta 分析结果无很强的干扰性,本次研究的结果稳定性良好。

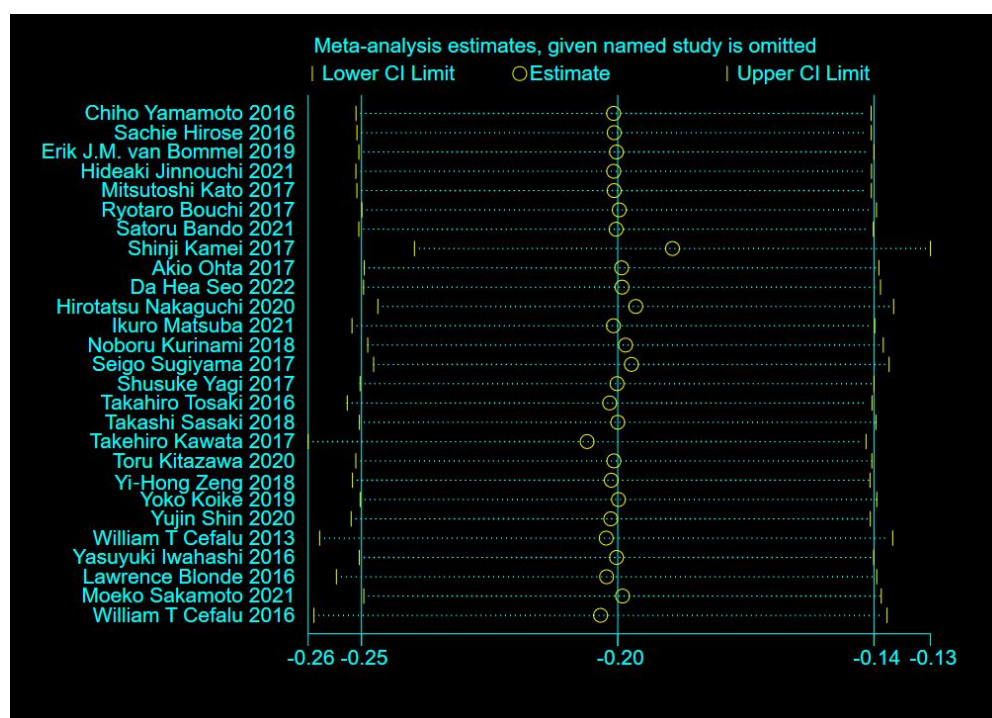


图 4.2 敏感性分析

#### 4.4.3 合并效应量

采用固定效应模型进行 Meta 分析，WMD 为-2.69，95%置信区间[CI]为(-3.37, -2.01)， $P=0.0000<0.05$ ，提示基于本研究纳入的文献，应用 SGLT-2 抑制剂引起约 2.69kg 的体重减轻，差异具有统计学意义，结果见图 4.3。为研究每个随访时间段 SGLT-2 抑制剂对体重的影响，基于随访时间进行亚组分析，结果显示在 4-8 周、12-24 周、 $\geq 1$  年三个时间段，亚组研究的 WMD 分别为-1.61 ( $P=0.006<0.05$ )，-2.44 ( $P=0.000<0.05$ )，-3.32 ( $P=0.000<0.05$ )。绘制森林图见图 4.4。研究结果显示，应用 SGLT-2 抑制剂治疗 2 年，体重变化整体呈下降趋势（见图 4.5）。

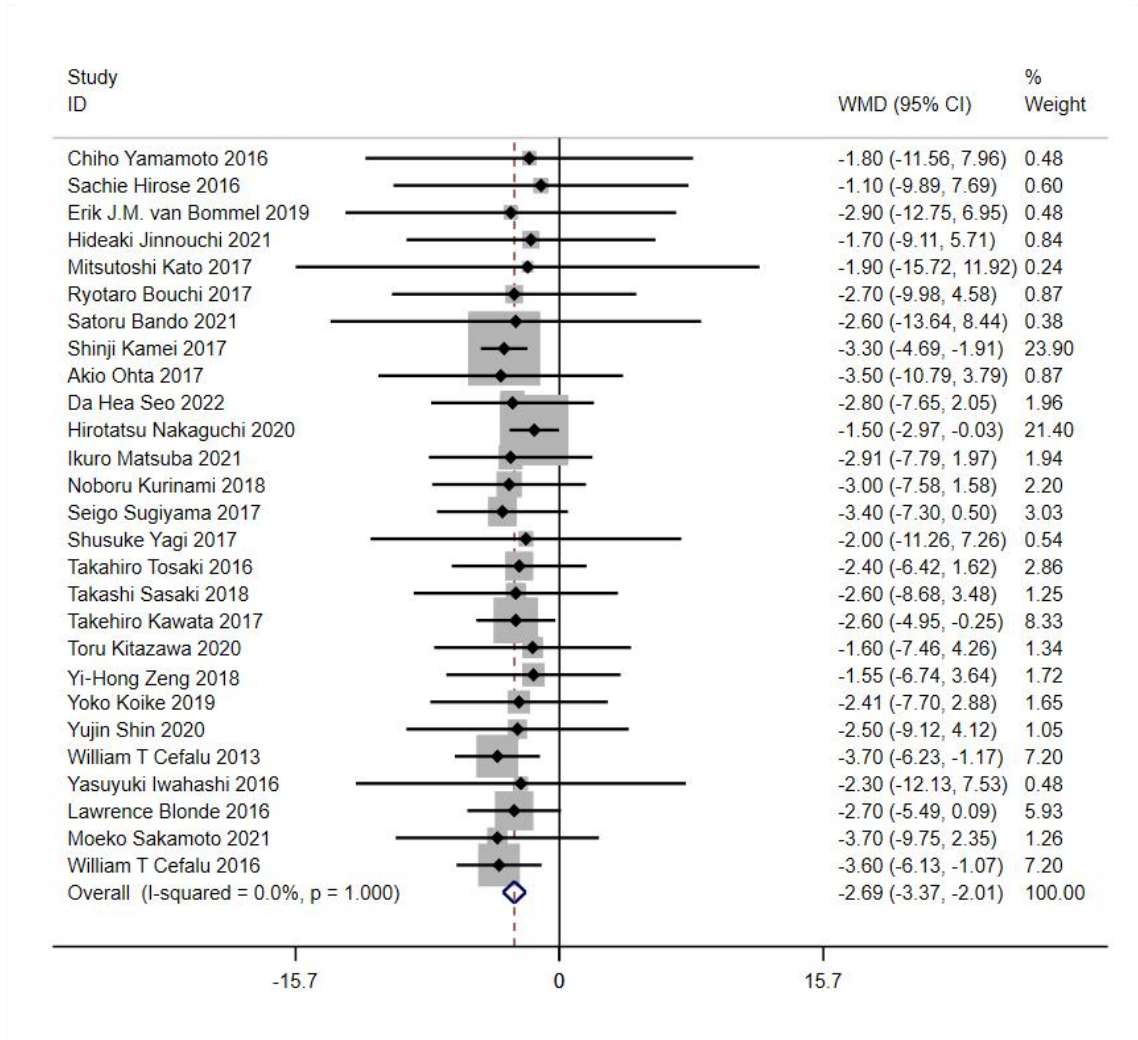


图 4.3 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者体重的影响



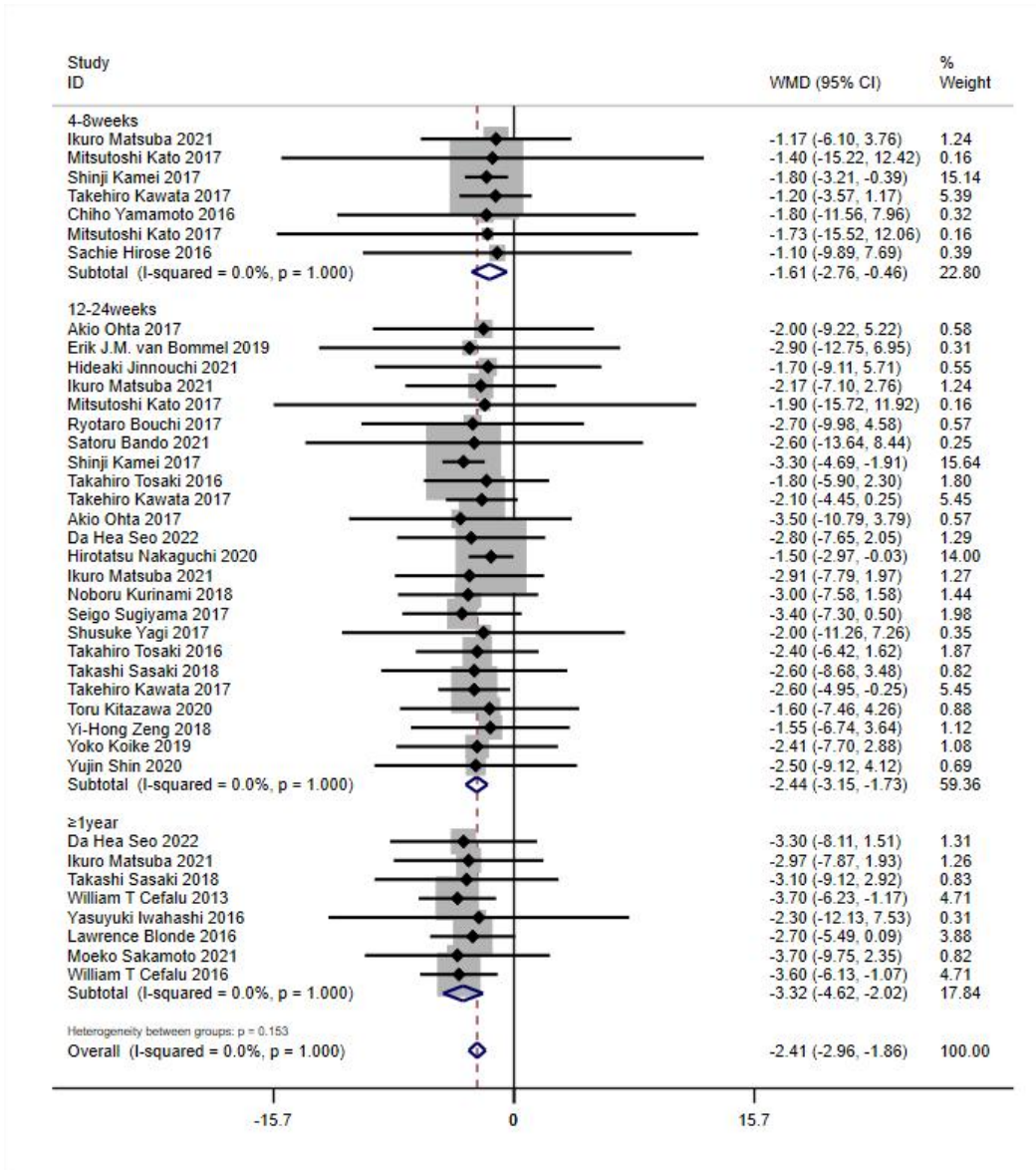


图 4.4 SGLT-2 抑制剂治疗对 T2DM 患者体重的影响（基于随访时间进行亚组研究）

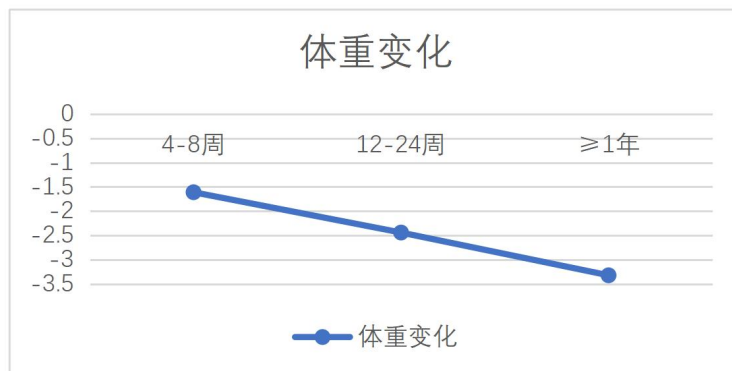


图 4.5 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者体重影响的变化趋势

#### 4.4.4 偏倚检验

采用 Begg 法考察本研究是否存在发表偏倚，绘制漏斗图，结果见图 4.6。视觉考察漏斗图基本对称，进一步进行偏倚检验，得出  $P=0.087>0.05$ ，意味着本次研究选择的文献不存在发表偏倚。

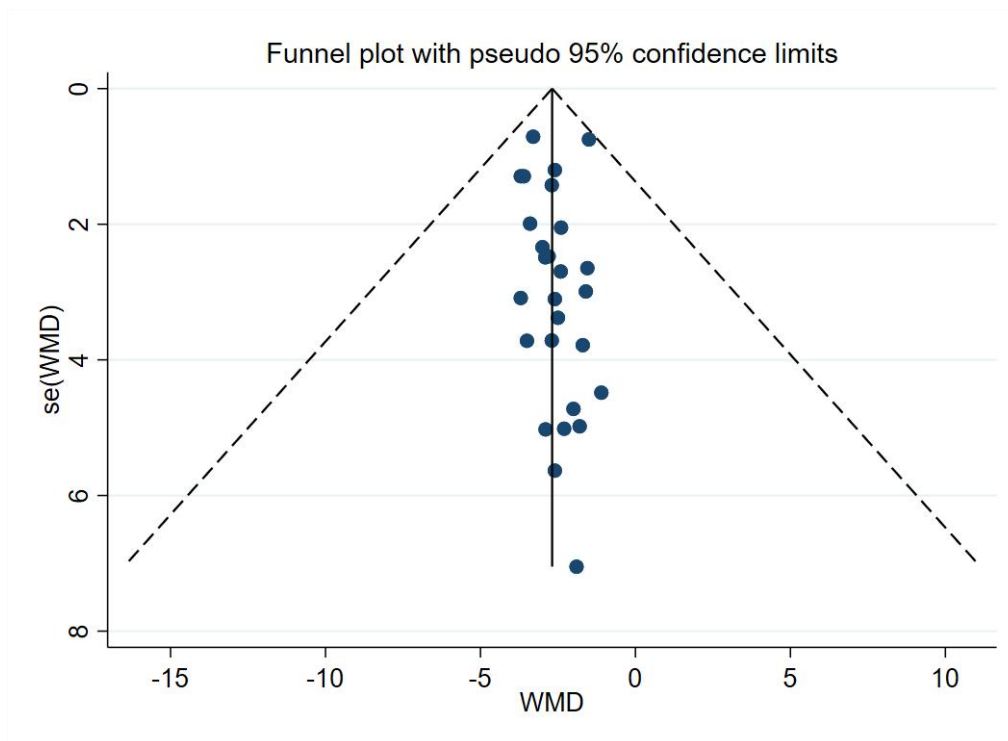


图 4.6 漏斗图

#### 4.5 SGLT-2 抑制剂对脂肪的影响

##### 4.5.1 SGLT-2 抑制剂对脂肪量的影响

本研究中共有 22 篇文献研究结果报告了脂肪量的变化，总样本量为 1047 例，随访时间 4 周~1 年，同前进行 Meta 分析。经过异质性检验， $I^2=0\%<50\%$ ，且 Q 检验的  $P=0.823>0.1$ ，提示本次研究纳入的文献之间没有明显异质性。对 22 篇文献进行敏感性分析，结果显示本研究纳入的 22 篇文献去除任何一篇对研究结果的稳定性不会造成很大干扰。基于以上结果，采用固定效应模型合并效应量，结果显示 WMD 为 -1.28，95% 置信区间 [CI] 为 (-1.65, -0.90)， $P=0.000<0.05$ ，提示基于本研究纳入的文献，SGLT-2 抑制剂引起脂肪量减轻 1.28kg，差异具有统计学意义，结果见图 4.7。基于不同的随访时间段进行亚组分析，结果显示在 4-8 周、12-24 周、 $\geq 1$  年，脂肪量的变化 WMD 分别为 -1.16 ( $P=0.001<0.05$ )，-1.28 ( $P=0.000<0.05$ )，-2.58 ( $P=0.008<0.05$ )，绘制森林图见图 4.8。采用同前所述方法，对纳入的研究进行偏倚检验，结果显示漏斗图基本对称， $P=0.132>0.05$ ，提示本研究纳入的文献不存在发表偏倚。

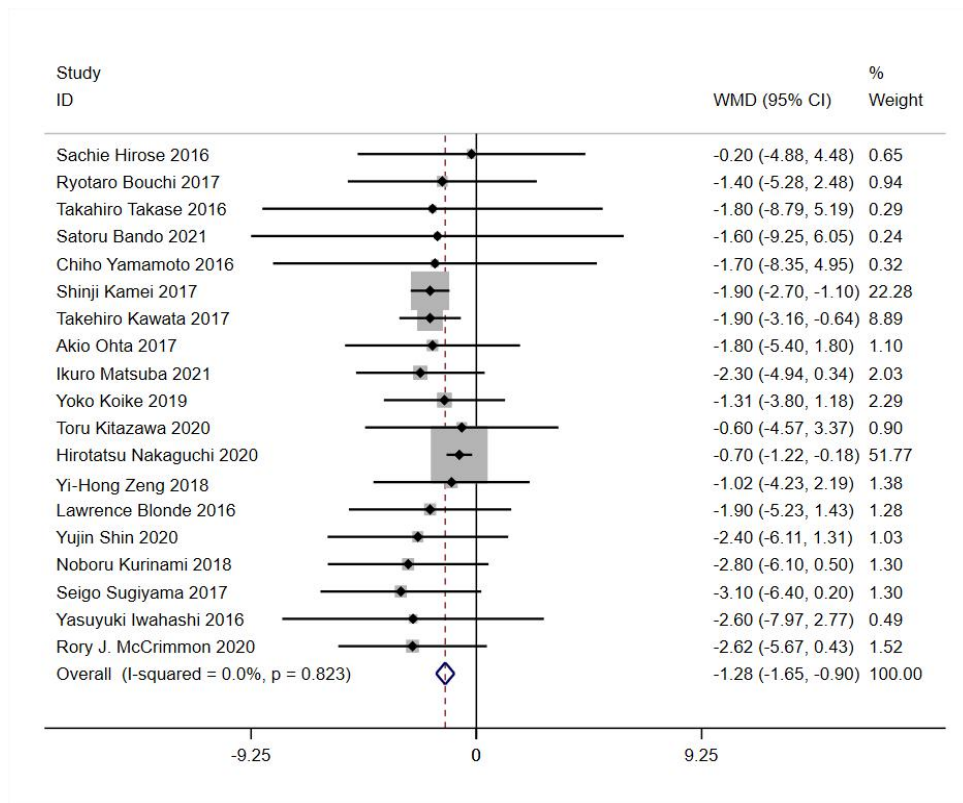


图 4.7 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者脂肪量的影响

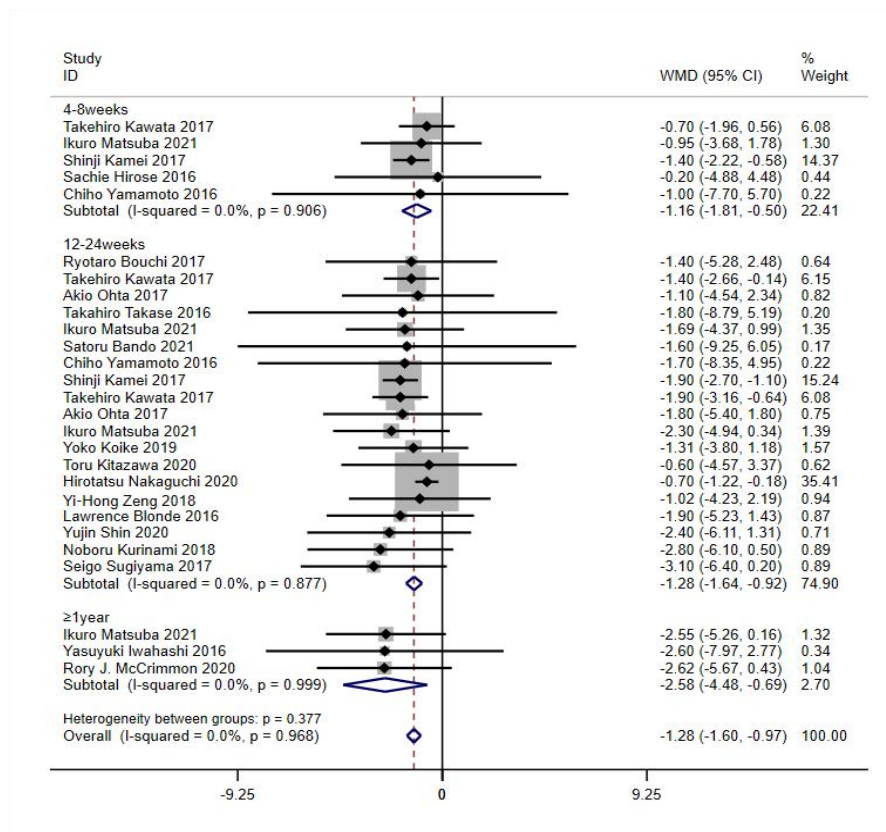


图 4.8 SGLT-2 抑制剂对 T2DM 患者脂肪量的影响（基于随访时间的亚组研究）



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/917012020003006046>