

达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效

韦佳琛¹, 李 嫚², 张渭涛¹, 何 旺¹, 郝 姝¹

1. 西安市第一医院 内分泌科, 陕西 西安 710002

2. 西安市第三医院 内分泌科, 陕西 西安 710000

摘要: **目的** 探讨达格列净联合二甲双胍对 2 型糖尿病的临床治疗效果。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 6 月西安市第一医院收治的 2 型糖尿病患者 97 例, 按治疗方法分为对照组 48 例、观察组 49 例。所有患者均给予 1 个月的导入治疗, 结束后对照组使用二甲双胍治疗, 观察组在此基础上联合达格列净治疗。两组均连续治疗 3 个月, 每 2 周对患者进行一次电话随访, 每 1 个月对患者进行一次门诊随访。比较两组治疗前后血糖、血流动力学相关指标的变化, 比较两组治疗期间不良反应的发生情况。**结果** 两组治疗前空腹血糖 (FBG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、餐后 2 h 血糖 (2hPG) 间无显著差异, 治疗后两组以上指标均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗前视网膜中央动脉 (CRA)、睫状后动脉 (PCA) 的收缩期峰值流速 (PSV)、舒张末期血流速度 (EDV)、阻力指数 (RI) 间无显著差异, 治疗后以上指标均显著升高 ($P < 0.05$), 且观察组较对照组更显著 ($P < 0.05$)。治疗期间, 观察组的不良反应发生率是 18.37%, 与对照组的 18.75% 间无显著差异。**结论** 达格列净联合二甲双胍对 2 型糖尿病的疗效确切, 可显著降低 FBG、HbA1c、2hPG 水平, 改善球后动脉血流动力学相关指标, 值得临床应用推广。

关键词: 达格列净; 二甲双胍; 2 型糖尿病; 血流动力学

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)08-1486-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.08.023

Clinical efficacy of dapagliflozin combined with metformin in type 2 diabetes mellitus

WEI Jiachen¹, LI Man², ZHANG Weitao¹, HE Wang¹, HAO Shu¹

1. Endocrinology Department, Xi'an No.1 Hospital, Xi'an 710002, China

2. Endocrinology Department, Xi'an No.3 Hospital, Xi'an 710000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of dapagliflozin combined with metformin on type 2 diabetes mellitus. **Methods** Selected 97 patients with type 2 diabetes mellitus in our hospital from January 2016 to June 2017. All patients were divided into control group ($n = 48$) and observation group ($n = 49$). All patients were given 1 month of induction therapy, the control group were treated with metformin after the induction therapy, the observation group were treated with dapagliflozin on the basis of control group. The blood glucose, hemodynamics and the incidence of adverse reactions were compared between two groups. **Results** There was no significant difference between FBG, HbA1c and 2hPG before treatment in both groups. After treatment, the above two indexes were significantly lower ($P < 0.05$), and the observation group was more obvious than the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in PSV, EDV and RI between CRA and PCA before treatment in both groups, and the above indexes were significantly increased after treatment ($P < 0.05$), and the observation group was more significant than the control group ($P < 0.05$). During the treatment, The incidence of adverse reactions of the observation group (18.37%) was not significantly different from that in the control group (18.75%). **Conclusions** Dapagliflozin combined with metformin has definite curative effect on type 2 diabetes mellitus, which can significantly reduce the levels of FBG, HbA1c and 2hPG, and improve hemodynamics of the posterior arteries related indicators, which is worthy of promotion in clinical application.

Key words: dapagliflozin; metformin; type 2 diabetes mellitus; hemodynamics

收稿日期: 2018-04-02

第一作者: 韦佳琛 (1977—), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向为内分泌。E-mail: weijiachen1977@sina.com

糖尿病是以高血糖为特征的代谢性疾病,糖尿病患者长期存在的高血糖症状会导致各种组织受损,尤其是心脏、血管、肾、眼等重要器官的慢性损伤及功能障碍^[1],有研究显示,糖尿病已成为继心血管疾病、肿瘤后第3位严重威胁人类健康的非传染性疾病,且其发病率呈逐年升高的趋势^[2]。2型糖尿病(T2DM)在糖尿病患者中的占比超过90%,多发于40岁以上的中老年人群,以胰岛素抵抗和胰岛素分泌缺陷为主要病因,患者主要通过服用降糖药或补充外源性胰岛素为主要治疗途径^[3-4]。T2DM患者胰岛素抵抗或分泌障碍导致的胰岛素缺乏,使得血糖、血脂异常,极易并发心脑血管、眼底等微血管病变,严重影响患者的生命健康^[5]。二甲双胍

是治疗 T2DM 的常规用药,达格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂,本研究联合使用二甲双胍与达格列净治疗 T2DM,以期为临床的药物选择及治疗方案提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 6 月西安市第一医院收治的 2 型糖尿病患者 97 例,按治疗方法分为对照组 48 例、观察组 49 例。纳入标准:①符合诊断标准^[6];②已签知情同意书。排除标准:①1 型糖尿病;②有相关药物禁忌者;③合并心、肝、肾严重疾病者;④依从性差。两组一般资料比较无显著差异,见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	男/女	年龄/岁	病史/年	心功能 NYHA 分级	
					II 级	III 级
对照	48	25/23	58.6±7.5	3.6±0.9	27	21
观察	49	28/21	59.8±8.2	3.7±1.3	29	20

1.2 方法

所有患者均给予 1 个月的导入治疗,即随餐服用盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370,规格 0.5 g/片,生产批号 AAT8178),0.5 g/次,2 次/d。导入期结束后对照组随餐服用二甲双胍 1 g/次,2 次/d。观察组在对照组的基础上联合达格列净片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20170040,规格 10 mg/片,生产批号 JJ57096W)进行治疗,早晨服用,10 mg/次,1 次/d。两组均连续治疗 3 个月,每 2 周对患者进行一次电话随访,每 1 个月对患者进行一次门诊随访。

1.3 观察指标

(1) 血糖相关指标 于治疗前后清晨抽取患者空腹静脉血,测定空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、餐后 2 h 血糖(2 h plasma glucose, 2hPG)。(2) 血流动力学相关指标 使用彩色多普勒超声诊断仪检测治疗前后视网膜中央动脉(central retinal artery, CRA)、睫状后动脉(posterior ciliary artery, PCA)血流速度,计算收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)、舒张末期血流速度(end diastolic

velocity, EDV)、阻力指数(resistance index, RI)。

(3) 不良反应 记录两组患者治疗期间不良反应的发生情况。

1.4 统计学分析

用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验,计数资料以率表示,进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖相关指标的比较

两组治疗前 FBG、HbA1c、2hPG 间无显著差异,治疗后两组血糖相关指标均显著降低($P < 0.05$),且观察组比对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 两组治疗前后血流动力学相关指标的比较

两组治疗前 CRA、PCA 的 PSV、EDV、RI 间无显著差异,治疗后以上指标均显著升高($P < 0.05$),且观察组较对照组更显著($P < 0.05$),见表 3、表 4。

2.3 两组不良反应的发生情况

治疗期间,观察组的不良反应发生率是 18.37%,与对照组的 18.75%无显著差异,见表 5。

表2 两组治疗前后血糖相关指标的比较

Table 2 Comparison on blood glucose related indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	FBG/(mmol·L ⁻¹)		HbA1c/%		2hPG/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	8.94±1.68	6.73±1.35*	8.52±1.25	7.15±1.22*	11.44±1.35	9.15±1.24*
观察	49	9.14±2.16	5.45±1.17* [#]	8.61±1.42	6.35±1.34* [#]	11.63±1.46	8.08±1.17* [#]

与同组治疗前比较: **P*<0.05; 与对照组治疗后比较: [#]*P*<0.05**P*<0.05 vs same group before treatment; [#]*P*<0.05 vs control group after treatment

表3 两组治疗前后 CRA 血流动力学相关指标的比较

Table 3 Comparison on CRA hemodynamic parameters between two groups before and after treatment

组别	n/例	PSV/(cm·s ⁻¹)		EDV/(cm·s ⁻¹)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	8.58±1.57	8.73±1.46*	2.42±0.48	2.49±0.51*	0.83±0.06	0.89±0.07*
观察	49	8.62±1.45	8.83±1.53* [#]	2.43±0.52	2.57±0.47* [#]	0.82±0.07	0.92±0.06* [#]

与同组治疗前比较: **P*<0.05; 与对照组治疗后比较: [#]*P*<0.05**P*<0.05 vs same group before treatment; [#]*P*<0.05 vs control group after treatment

表4 两组治疗前后 PCA 血流动力学相关指标的比较

Table 4 Comparison on PCA hemodynamic parameters between two groups before and after treatment

组别	n/例	PSV/(cm·s ⁻¹)		EDV/(cm·s ⁻¹)		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	48	17.21±2.32	17.89±2.17*	4.52±0.64	4.76±0.58*	0.84±0.08	0.90±0.05*
观察	49	17.18±2.29	18.14±2.28* [#]	4.54±0.69	4.95±0.63* [#]	0.85±0.06	0.96±0.06* [#]

与同组治疗前比较: **P*<0.05; 与对照组治疗后比较: [#]*P*<0.05**P*<0.05 vs same group before treatment; [#]*P*<0.05 vs control group after treatment

表5 两组不良反应的发生情况比较

Table 5 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠道反应/例	皮疹/例	低血糖/例	肝酶升高/例	总发生率/%
对照	48	3	2	2	2	18.75
观察	49	2	3	2	2	18.37

3 讨论

糖尿病是一种内分泌代谢疾病,常伴随多种并发症,其发病率随着人类饮食结构等的变化成逐年递增的趋势,不仅给患者生命健康带来威胁,还增加了患者的经济负担^[7]。T2DM 占糖尿病发病人数的90%以上,其致死率也逐年升高,其中微血管并发症是主要致死原因^[8]。眼底微血管病变在糖尿病患者并发症中十分常见,原因在于患者的视网膜细胞通透性增加,渗出及显微增生使视网膜毛细血管、小静脉、小动脉的血管基底膜增厚,造成管腔狭窄、血流速度降低、血流灌注减少,加重了视网膜病变^[9-10]。因此,临床中治疗糖尿病除了有效控制血糖含量,还需注意患者的心血管效应,即在降血糖

的同时需要兼顾改善眼部微循环等其他方面的治疗。

目前临床中没有根治糖尿病的特效方法,但通过多种治疗手段可以有效控制,主要包括药物治疗、饮食治疗、运动治疗、自我监测血糖等方法^[11]。其中药物治疗主要有磺脲类药物、双胍类降糖药、α葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂、格列奈类胰岛素促分泌剂等口服药物及胰岛素^[12]。二甲双胍是T2DM的基础用药,该药可通过提高活性GLP-1水平减少肠内葡萄糖吸收、改善β细胞对葡萄糖的应答、改善胰岛素敏感性,通过抑制糖异生和糖原分解降低肝糖原输出、提高外周组织葡萄糖利用、降低游离脂肪酸水平,进而达到降低空腹血糖及餐后

血糖的效果^[13-14]。本研究结果显示,对照组使用二甲双胍治疗后患者 FBG、HbA1c、2hPG 水平显著降低,与二甲双胍的降低血糖机制密切相关,说明该药对于治疗 T2DM 疗效确切。达格列净是一种 SGLT2 抑制剂,而 SGLT2 是分布于肾小管金曲小管 S1 段的一种低亲和力、高容量的葡萄糖特异性转运载体,介导了近 90%葡萄糖的重吸收,达格列净可特异性抑制 SGLT2,通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收、促进尿糖排泄而达到降低血糖的作用^[15-16]。本研究结果显示,治疗后两组 FBG、HbA1c、2hPG 水平均显著降低、CRA、PCA 的 PSV、EDV、RI 显著升高,且观察组比对照组更明显,提示二甲双胍联合达格列净对于治疗 T2DM 比单纯使用二甲双胍效果好,与者两种药物的降糖机制及协同效应密切相关,且两组治疗期间不良反应的发生率间无显著差异,说明二者的联合使用安全可靠。

综上所述,达格列净联合二甲双胍对 2 型糖尿病的疗效确切,可显著降低 FBG、HbA1c、2hPG 水平,改善球后动脉血流动力学相关指标,值得临床应用推广。

参考文献

- [1] Fox C S, Golden S H, Anderson C, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the american heart association and the american diabetes association [J]. Diabetes Care, 2015, 38(9): 1777-1803.
- [2] 杨秀颖, 张 莉, 陈 熙, 等. 2 型糖尿病周围神经病变机制研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2016, 32(5): 598-602.
- [3] Koopman R J, Iii A G M, Diaz V A, et al. Changes in age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus in the United States, 1988 to 2000 [J]. Ann Family Med, 2015, 3(3): 60-63.
- [4] Scott L J. Empagliflozin: A review of its use in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Drugs, 2015, 75(1): 141.
- [5] 郝晨伟, 李正翔. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究进展 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(5): 463-471.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 88(3): 26-89.
- [7] Switzer N J, Prasad S, Debru E, et al. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of long-term outcomes [J]. Obesity Surg, 2016, 26(7): 1616-1621.
- [8] Ller S B P, Senft J D, Warschkow R, et al. Surgical versus medical treatment of type 2 diabetes mellitus in nonseverely obese patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Surg, 2015, 261(3): 421-429.
- [9] 叶丽萍. 比较沙格列汀与格列美脲对使用二甲双胍继发失效的 2 型糖尿病的临床疗效 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(8): 1280-1282.
- [10] Pang B, Zhao L H, Zhou Q, et al. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus [J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015(3): 905749.
- [11] 周宗爱, 陈年由, 汤智越, 等. 西格列汀治疗 2 型糖尿病的临床疗效及其对血清葡萄糖转运蛋白 4 的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(7): 491-494.
- [12] Anouk A J J van der Lans, Havekes B, Brans B, et al. Short-term cold acclimation improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Nat Med, 2015, 21(8): 863-865.
- [13] Tomisaka K, Lako J, Maruyama C, et al. Dietary patterns and risk factors for type 2 diabetes mellitus in Fijian, Japanese and Vietnamese populations [J]. Asia Pacif J Clin Nutr, 2015, 11(1): 8-12.
- [14] 戴筱君, 高 斯, 施克新. 地特胰岛素联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(1): 75-77.
- [15] Grandy S, Langkilde A M, Sugg J E, et al. Health - related quality of life (EQ - 5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin over 2years [J]. Int J Clin Pract, 2014, 68(4): 486-494.
- [16] Paola F, Mansfield T A, Agata P, et al. Long-term safety of dapagliflozin in older patients with type 2 diabetes mellitus: A pooled analysis of phase IIb/III studies [J]. Drugs Aging, 2016, 33(7): 511-522.