

达格列净联合西格列汀治疗脆性2型糖尿病的临床研究

白小岗, 王 晶, 白 婷, 李 霞*

延安大学附属医院 内分泌代谢科, 陕西 延安 716000

摘要: 目的 研究达格列净联合西格列汀治疗脆性2型糖尿病患者的临床疗效。方法 将2017年7月—2019年7月延安大学附属医院收治的80例脆性2型糖尿病患者作为研究对象, 将患者随机分为对照组和观察组, 每组各40例。对照组口服磷酸西格列汀片治疗, 100 mg/d。观察组在对照组基础上口服达格列净片, 10 mg/d。两组疗程为12周。比较两组治疗前后的空腹血糖 (FBG)、餐后2 h血糖 (2 h PG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、日间血糖平均绝对差 (MODD)、餐后血糖波动幅度 (PPGE)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤细胞坏死因子 (TNF)- α 水平。结果 治疗后, 两组患者FBG、2 h PG、HbA1c均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组FBG、2 h PG、HbA1c显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者MODD和PPGE均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组MODD和PPGE明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者IL-4、IL-6、TNF- α 水平均显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组炎症因子水平显著低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 达格列净联合西格列汀能起到协同作用, 有效控制脆性2型糖尿病患者的血糖水平, 降低炎症因子水平, 减少血糖波动与低血糖的风险。

关键词: 西格列汀; 达格列净; 2型糖尿病; 血糖; 日间血糖平均绝对差; 餐后血糖波动幅度; 白细胞介素-4; 白细胞介素-6; 肿瘤细胞坏死因子- α

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 01-0157-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.01.023

Clinical study on dapagliflozin combined with sitagliptin in treatment of fragile type 2 diabetes

BAI Xiaogang, WANG Jing, BAI Ting, LI Xia

Department of Endocrinology and Metabolism, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

Abstract: Objective To study the clinical effect of dapagliflozin combined with sitagliptin on patients with fragile type 2 diabetes. **Methods** A total of 80 patients with fragile type 2 diabetes admitted to Yan'an University Affiliated Hospital from July 2017 to July 2019 were randomly divided into control group and an observation group, with 40 patients in each group. Patients in the control group were *po* administered with Sitagliptin Phosphate Tablets for 100 mg/d. Patients in the observation group were *po* administered with Dapagliflozin Tablets on the basis of the control group, 10 mg/d. The course of treatment in both groups was 12 weeks. After treatment, the levels of FBG, 2 h PG, HbA1c, MODD, PPGE, IL-4, IL-6, and TNF- α before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, FBG, PG and HbA1c in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$), and FBG, PG and HbA1c in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, MODD and PPGE in two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and MODD and PPGE in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-4, IL-6 and TNF- α in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the inflammatory factors in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin combined with sitagliptin can play a synergistic role in effectively controlling blood glucose levels in patients with fragile 2 diabetes, reducing inflammatory factor levels, and reducing the risk of blood glucose fluctuations and hypoglycemia.

Key words: dapagliflozin; sitagliptin; type 2 diabetes mellitus; blood glucose; MODD; PPGE; IL-4; IL-6; TNF- α

收稿日期: 2020-03-10

第一作者: 白小岗(1982—),男,陕西延安人,本科,副主任医师,主要从事糖尿病、甲状腺疾病诊治。E-mail: bvmrkwx@163.com

*通信作者: 李 霞(1980—),女,陕西延安人,硕士,副主任医师,主要从事糖尿病、肥胖诊治。

脆性2型糖尿病,又被称为不稳定型糖尿病,具有血糖波动大、不易控制、情绪不稳定等特点^[1]。目前对脆性糖尿病的治疗还没有完善的治疗方案,单纯靠胰岛素的治疗不能使血糖平稳,极易出现血糖高低不稳,对患者的生活质量与身心健康造成一定影响,甚至会出现酮症酸中毒与低血糖的现象,严重时危及患者生命^[2]。西格列汀被称为“智能化的血糖调控剂”,它是一种选择性二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,可通过调节胰岛 α 与 β 细胞功能,使胰高血糖素的释放受到抑制,从而促进胰岛素的分泌,降低血糖^[3]。达格列净是一种新型的治疗2型糖尿病的药物,属于钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT₂)抑制剂,可促进葡萄糖在尿液中的排泄,不依赖胰岛素的分泌,达到降糖的目的^[4]。本研究选取80例脆性2型糖尿病患者为研究对象,探究达格列净联合西格列汀对其的临床疗效与安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2017年7月—2019年7月延安大学附属医院收治的80例脆性2型糖尿病患者作为研究对象,其中男42例,女38例;年龄40~56岁,平均年龄(47.13±8.22)岁;病程2~18年,平均病程(10.92±1.11)年。体质量指数(BMI)(26.02±2.83)kg/m²。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合中国2型糖尿病防治指南(2010年版)相关诊断标准:每日空腹血糖波动5.55 mmol/L以上,每日尿糖排出3.0 g以上,不能预期的低血糖发作,频繁出现尿酮体阳性,日内血糖变化幅度达11.1 mmol/L以上。诊断为脆性2型糖尿病 ≥ 6 个月^[5];(2)糖尿病病史 ≤ 10 年,未出现并发症;(3)空腹血糖(FBG)小于11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c})6.5%~10.0%;(4)口服降糖药物2种以上,时间超过6个月,效果不理想;(5)入组前30 d,未服用相关药物(胰岛素或DPP抑制剂)。

排除标准:(1)丙氨酸氨基转移酶(ALT)为正常者的3倍以上;总胆红素值为正常者的2倍以上;三酰甘油(TG)大于6.78 mmol/L;(2)有心脏病手术、肿瘤病史或精神病史;(3)糖尿病急性并发症;(4)妊娠或哺乳期患者;(5)酗酒者或违禁药物,或近期有吸毒史;(6)依从性差,不愿意配合相关治疗及随访。

1.3 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和观察组,每组各40例。对照组男性20例,女性20例;年龄40~56岁,

平均年龄(48.61±7.50)岁;病程3~15年,平均病程(10.70±0.91)年;BMI(25.47±3.54)kg/m²。观察组男性22例,女性18例;年龄42~55岁,平均年龄(45.61±8.31)岁;病程2~18年,平均病程(11.21±1.26)年;BMI(26.71±2.26)kg/m²。两组患者在性别、病史、年龄等方面比较差异无统计学意义。本研究获得了医院伦理委员会的批准(批号:20170712)。

所有患者均接受饮食控制及胰岛素治疗。对照组口服磷酸西格列汀片(意大利默沙东制药有限公司,国药准字J20140095,规格100 mg/片,生产批号20161002)治疗,100 mg/d。观察组在对照组基础上口服达格列净片(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20170040,规格10 mg/片,生产批号20160923),10 mg/d。两组疗程为12周。

1.4 观察指标

检测两组患者血糖水平的改善情况,主要指标为空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、日间血糖平均绝对差(MODD)、餐后血糖波动幅度(PPGE);采用夹心法酶联免疫吸附试验对患者治疗前后白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤细胞坏死因子(TNF)- α 进行测定;采用糖化血红蛋白仪(Drew Ds-5)测定HbA_{1c}水平,检测步骤参照仪器说明书;记录治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行数据分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布用配对 t 检验或独立样本 t 检验,非正态分布用Wilcoxon配对秩检验或Mann-Whitney秩和检验;低血糖发生率等计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组血糖比较

治疗后,两组患者FBG、2 h PG、HbA_{1c}均显著降低($P < 0.05$),且观察组FBG、2 h PG、HbA_{1c}显著低于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血糖波动情况

治疗后,两组患者MODD和PPGE均显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组MODD和PPGE明显低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后,两组患者IL-4、IL-6、TNF- α 水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组炎症因子水平显著低于对照组($P < 0.05$),见表3。

表1 两组血糖比较($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison on blood glucose between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	FBG/(mmol·L ⁻¹)		2 h PG/(mmol·L ⁻¹)		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	9.85±0.59	6.82±0.49 [*]	14.42±1.21	9.55±1.06 [*]	10.98±1.86	9.72±1.74 [*]
观察	40	9.63±0.62	6.57±0.45 ^{*#}	14.63±1.08	9.10±0.81 ^{*#}	10.21±1.89	7.04±1.53 ^{*#}

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2 两组MODD和PPGE水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison on MODD and PPGE between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	MODD/(mmol·L ⁻¹)		PPGE/(mmol·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	2.21±0.36	1.49±0.31 [*]	3.35±1.58	2.12±1.26 [*]
观察	40	2.29±0.40	1.08±0.27 ^{*#}	3.59±1.64	1.40±0.82 ^{*#}

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 两组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of inflammatory factors between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	IL-4/(pg·mL ⁻¹)		IL-6/(pg·mL ⁻¹)		TNF- α /(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	40	14.96±4.10	8.51±3.47 [*]	7.65±1.48	5.35±1.06 [*]	13.63±4.25	7.81±1.34 [*]
观察	40	14.86±4.03	7.04±2.72 ^{*#}	7.59±1.56	4.21±0.67 ^{*#}	13.42±4.37	5.56±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

2.4 两组安全性比较

观察组和对照组低血糖、心血管事件发生率分别为2.50% vs 5.00% ($\chi^2=0.34, P=0.55$)和2.50% vs 5.00% ($\chi^2=0.34, P=0.55$)。另外,观察组口干1例,发生率(2.50%);对照组头晕2例,口干1例,发生率(7.50%) ($\chi^2=1.053, P>0.05$)。

3 讨论

随着我国人口逐渐进入老龄化,老年糖尿病的患病率不断升高。脆性2型糖尿病属于代谢性疾病,患者机体产生的胰岛素不足,需依赖外源性胰岛素控制血糖,如果胰岛素的剂量调节不及时,易引起低血糖和酮症酸中毒,且血糖幅度变化过大的情况下,低血糖的发生率也随之增加。另外,糖尿病患者血糖波动幅度较大,体内的氧化反应增强,易损伤血管内皮,易引起并发症。因此,用药物辅助控制脆性2型糖尿病患者血糖指标,减少血糖波动情况发生具有重要意义。研究显示,脆性2型糖尿病经西格列汀治疗后HbA1c获益很大,血糖波动能得到显著改善^[6]。达格列净能较好地降低2型糖

尿病患者血糖水平,调控血糖波动情况,降低低血糖发生率^[4]。

本研究显示,达格列净联合西格列汀在不增加患者BMI的同时,达到控制血糖的目的,且患者的血糖波动较小。可能原因为:(1)西格列汀通过抑制DPP-4到达延缓GLP-1的分泌,减少胰高血糖素量,进而促进胰岛素分泌,同时胰高血糖素的减少,胰岛素分泌的增加可以促进 β 细胞的修复,进而改善胰岛 α 与 β 细胞功能,延迟饥饿感,减少患者摄食量,控制患者体质量^[7];(2)达格列净能选择性抑制SGLT₂分子,减少肾小管对葡萄糖的重吸收,降低血糖,促进尿糖代谢,同时降低胰岛素抵抗,保护胰岛组织细胞,改善患者胰岛素抵抗能力,调控血糖波动。此两种药物进行联合,能够从不同机制对脆性2型糖尿病起效,达到协同作用。

研究显示,糖尿病患者低血糖的发生率与外源性胰岛素对血糖的严格控制呈正相关^[8],而医源性低血糖可能进一步引发心血管事件。脆性2型糖尿病患者一般病程较长、胰岛素分泌障碍较为严重,

中枢神经对低血糖反应不足,且中枢神经介导的交感神经存在一定程度的缺乏,因此发生低血糖的概率大大增加。对于血糖波动较大的脆性2型糖尿病需要适当放宽对血糖水平的控制,应依据血糖的波动情况及胰岛细胞的损伤情况,辅助药物治疗,减少低血糖的发生率,进一步降低心血管事件的发生。本研究观察组低血糖、心血管事件发生率低于对照组,但无显著性差异,可能因样本量较少。

IL-4、IL-6等炎症因子通过加速淋巴细胞的活化,释放IgG,抑制T淋巴细胞活化,促进胰岛 β 细胞凋亡,诱发糖尿病^[9]。TNF- α 作为一种多肽炎症因子,其过量分泌能导致发热,内皮功能损伤,甚至诱导脓毒性休克,而内皮功能损伤会导致患者发生皮肤溃疡^[10]。本研究显示,西格列汀单药或西格列汀联合达格列净均能较好地降低脆性2型糖尿病患者IL-4、IL-6、TNF- α 水平,且联合组降低程度更为显著。说明达格列净联合西格列汀能减轻患者的炎症反应和溃疡程度。

综上所述,达格列净联合西格列汀能起到协同作用,有效控制脆性2型糖尿病患者的血糖水平,降低炎症因子水平,减少血糖波动与低血糖的风险。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Voulgari C, Pagoni S, Paximadas S, et al. Brittleness in diabetes: easier spoken than broken [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(9): 834-848.
- [2] Tattersall R, Gregory R, Selby C, et al. Course of brittle diabetes: 12 year follow up [J]. *BMJ*, 1991, 302(6787): 1240-1243.
- [3] 罗娜,朱妍,张真稳,等.西格列汀联合胰岛素治疗脆性糖尿病的临床观察[J].*中南大学学报:医学版*, 2015, 40(10): 1089-1095.
Luo N, Zhu Y, Zhang Z W, et al. Clinical observation on the combined therapy of sitagliptin with insulin for patients with brittle diabetes [J]. *J Central South Univ: Med Sci*, 2015, 40(10): 1089-1095.
- [4] Plosker G L. Dapagliflozin: a review of its use in patients with type 2 diabetes [J]. *Drugs*, 2014, 74(18): 2191-209.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J].*中国医学前沿杂志:电子版*, 2011, 3(6): 54-109.
Chinese Diabetes Society. Guidelines for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes in China (2010 Edition) [J]. *Chin J Front Med Sci: Electr Ver*, 2011, 3(6): 54-109.
- [6] 刘丹,吴红艳.西格列汀治疗脆性糖尿病的有效性及安全性观察[J].*安徽医药*, 2018, 22(5): 954-957.
Liu D, Wu H Y. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of fragile diabetes [J]. *Anhui Med Pharm J*, 2018, 22(5): 954-957.
- [7] 段俞伽,杨志霞,张鹏,等.芪蛭降糖胶囊联合西格列汀治疗2型糖尿病的临床研究[J].*现代药物与临床*, 2019, 34(5):1478-1482.
Duan Y J, Yang Z X, Zhang P, et al. Clinical study on Qizhi Jiangtang Capsules combined with sitagliptin in treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs Clin*, 2019, 34(5):1478-1482.
- [8] Johnston S S, Conner C, Aagren M, et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1164-1170.
- [9] 沈艳,唐红,周端,等.2型糖尿病患者常见体质与IL-6、IL-10、IL-10R1基因多态性的相关性研究[J].*安徽中医药大学学报*, 2019, 38(3): 6-11.
Shen Y, Tang H, Zhou D, et al. Association of TCM Constitution with Gene Polymorphisms of Interleukin-6, Interleukin-10, and Interleukin-10 Receptor 1 in Patients with Type 2 Diabetes [J]. *J Anhui Univ Chin Med*, 2019, 38(3): 6-11.
- [10] 焦桂萍,王先勇,袁志柳.2型糖尿病患者血清hsCRP、TNF- α 及IL-6的表达及相关性分析[J].*贵州医药*, 2008, 32(12): 1076-1078.
Jiao G P, Wang X Y, Yuan Z L. Correlation analysis and expression of hsCRP, TNF- α and IL-6 in the serum of type 2 diabetic [J]. *Guizhou Med J*, 2008, 32(12): 1076-1078.

[责任编辑 高源]