

达格列净联合胰岛素治疗2型糖尿病的临床观察

周 飞, 陈文璞, 刘付贞, 支李金, 李小漫 (广东医科大学附属医院内分泌科, 广东湛江 524001)

摘要: **目的** 观察达格列净联合胰岛素治疗2型糖尿病的疗效。**方法** 60例2型糖尿病患者随机采用胰岛素联合复合维生素(对照组, 30例)、达格列净联合胰岛素(达格列净组, 30例)治疗24周, 比较治疗前后体质量指数(BMI)、血压、血糖、糖化血红蛋白、血脂变化。**结果** 达格列净组治疗后血压、血糖、糖化血红蛋白、血脂、血糖达标时间、胰岛素每日剂量均低于对照组($P<0.01$), 而两组不良反应差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 达格列净联合胰岛素治疗2型糖尿病疗效明显优于单用胰岛素治疗。

关键词: 2型糖尿病; 达格列净; 胰岛素

中图分类号: R 587.1

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)05-0534-03

Clinical observation of dapagliflozin and insulin in type 2 diabetes mellitus

ZHOU Fei, CHEN Wen-pu, LIU Fu-zhen, ZHI Li-jin, LI Xiao-man (Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China)

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of dapagliflozin and insulin in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Sixty patients with T2DM were randomly treated with insulin plus multivitamins (control group, $n=30$) and dapagliflozin plus insulin (treatment group, $n=30$) for 24 weeks. Body mass index (BMI), blood pressure, and serum levels of glucose, glycosylated hemoglobin and lipid were compared before and after therapy. **Results** Compared with control group, blood pressure, serum levels of glucose, glycosylated hemoglobin and lipid, glycemic controlling time, and daily insulin dose were remarkably reduced after therapy in treatment group ($P<0.01$). The adverse effects were comparable between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Combined use of dapagliflozin and insulin is superior to single application of insulin for treating T2DM.

Key words: type 2 diabetes; dapagliflozin; insulin

糖尿病发病率逐年升高, 据统计, 全球糖尿病患者高达3.82亿, 到2035年预计上升至5.92亿^[1]。糖尿病分为1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠期糖尿病、特殊类型糖尿病, 其中2型糖尿病占90%以上。达格列净属于SGLT-2(钠-葡萄糖协同转运蛋白2)抑制剂, 用于治疗2型糖尿病, 该药通过特异性抑制SGLT-2的活性, 促进葡萄糖在尿中排泄、降低肾糖阈、减少葡萄糖的重吸收且不依赖于胰岛素途径。美国食品药品监督管理局于2014年1月批准达格列净上市至今, 已有大量的临床研究证明其降糖疗效及安全性, 但该药联合胰岛素使用的报道尚少。本研究拟采用达格列净联合胰岛素对2型糖尿病进行治疗, 旨在为2型糖尿病联合用药的合理性提供依据。

1 资料和方法

1.1 对象与分组

选择2017年6-12月广东医科大学附属医院内分泌科收治的2型糖尿病患者。纳入标准: (1)符合1999年WHO糖尿病诊断标准^[2]; (2)糖化血红蛋白9%~15%; (3)使用胰岛素(每日超过30单位)治疗后空腹血糖仍 >10 mmol/L以上的患者; (4)可坚持血糖监测。排除标准: (1)1型糖尿病; (2)合并糖尿病急症如酮症酸中毒及高血糖高渗状态; (3)合并严重心、肝、肾并发症的患者; (4)怀孕及哺乳期妇女。入选60例, 其中男26例, 女34例, 年龄36~75岁。随机分为对照组和达格列净组, 每组30例。两组患者的性别、年龄及病程方面差异均无统计学意义($P>0.05$), 详见表1。

表1 两组一般情况的比较

组别	<i>n</i>	男/女	年龄/岁	病程/a
达格列净组	30	12/18	52.0±7.2	7.2±2.3
对照组	30	14/16	52.6±7.5	8.0±2.5

两组比较均 $P>0.05$

收稿日期: 2018-06-05; 修订日期: 2018-07-18

作者简介: 周 飞(1980-), 女, 硕士, 主治医师。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2组均给予饮食及运动指导,达格列净组采用达格列净10 mg(安达唐/FORXIGA 10 mg)联合胰岛素(诺和锐+甘精胰岛素,分别为300单位/支)治疗;对照组采用胰岛素联合安慰剂(复合维生素片,成都第一制药,剂型:1片),连续治疗24周。治疗期间每天应用罗氏血糖仪测定空腹血糖1次,每4周门诊随访1次。

1.2.2 观察指标 (1)比较两组治疗前及治疗24周后空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、体质量指数(BMI)及血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)]和血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBF)]指标的变化;(2)对比两组患者血糖达标时间(标准为空腹血糖3.9~6.1 mmol/L,餐后2 h血糖4.4~4.8 mmol/L)及胰岛素一日剂量;(3)观察治疗期间两组中低血糖及其他不良事件的发生情况。

1.3 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行(配对) *t* 检验和卡方检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖与BMI指标的改变

治疗后,两组的空腹血糖、糖化血红蛋白均较治疗前下降($P<0.05$ 或 0.01),且达格列净组更为显著($P<0.01$)。达格列净组治疗后餐后2 h血糖较同组治疗前及同期的对照组低(均 $P<0.01$),BMI亦比治疗前低($P<0.01$)。详见表2。

2.2 血脂与血压

对照组治疗后的TG水平较治疗前下降,HDL-C则升高;达格列净组治疗后的TG、TC、LDL-C水平与SBP、DBF值较治疗前下降,HDL-C较治疗前升高,且TC、LDL-C与SBP、DBF值均低于同期的对照组,而HDL-C水平则高于同期的对照组(均 $P<0.05$ 或 0.01)。详见表3。

2.3 血糖达标的时间及胰岛素一日剂量

表2 两组治疗前后空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白水平及BMI值的改变 ($\bar{x}\pm s$, $n=30$)

组别	空腹血糖/(mmol/L)	餐后2 h血糖/(mmol/L)	糖化血红蛋白/%	BMI/(kg/m ²)
对照组				
治疗前	9.8±2.1	13.7±4.9	11.2±2.2	25.5±3.0
治疗后	8.7±1.8 ^b	12.1±4.1	9.8±2.0 ^c	25.2±2.7
达格列净组				
治疗前	10.0±1.4	15.4±2.7	12.2±2.0	25.8±2.4
治疗后	6.6±0.9 ^{ac}	7.3±0.8 ^{ac}	7.0±0.7 ^{ac}	24.0±2.3 ^c

与同期对照组比较: ^a $P<0.01$; 与同组治疗前比较: ^b $P<0.05$, ^c $P<0.01$

表3 两组治疗前后血脂及血压的改变 ($\bar{x}\pm s$, $n=30$)

组别	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	SBP/(mmHg)	DBF/(mmHg)
对照组						
治疗前	2.9±0.3	4.8±1.0	3.6±1.3	0.9±0.3	148.0±8.9	80.0±5.2
治疗后	2.7±0.4 ^b	4.5±0.6	3.2±0.6	1.1±0.2 ^c	145.0±9.2	78.0±4.0
达格列净组						
治疗前	2.9±0.3	5.2±1.0	3.9±0.9	1.0±0.2	150.0±8.3	80.0±4.4
治疗后	1.5±0.4 ^{ac}	4.0±0.3 ^{ac}	1.6±0.4 ^{ac}	1.8±0.3 ^{ac}	130.0±8.0 ^{ac}	74.0±5.3 ^{ac}

与同期对照组比较: ^a $P<0.01$; 与同组治疗前比较: ^b $P<0.05$, ^c $P<0.01$

达格列净组血糖达标时间快于对照组,胰岛素一日剂量亦较对照组少(均 $P<0.01$),详见表4。

2.4 不良反应

两组治疗期间均无低血糖反应发生,达格列净组有1例发生泌尿系感染,嘱其多喝水后症状消失,两组不良反应比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 两组血糖达标时间及胰岛素一日剂量 ($\bar{x}\pm s$, $n=30$)

组别	血糖达标时间/d	胰岛素一日剂量/(IU/kg·d)
对照组	6.5±2.6	55.0±0.5
达格列净组	4.0±1.5	40.0±0.4

与对照组比较均 $P<0.01$

3 讨论

糖尿病是终身性疾病,我国糖尿病发病率高 达 9.7%,其中2型糖尿病占 95%^[3]。目前的降糖药物多数随着病程的延长而出现继发性失效或者随着病情发展,胰岛细胞进行性衰竭,降糖药物的效果减弱。另有一些降糖药物因出现不良反应如恶心、胃疼、腹泻、水肿、低血糖等,中途被停用,导致患者血糖控制不佳^[4-6]。因此,开发安全、有效的新型降糖药具有重要意义。SGLTs抑制剂来自于苹果树根提取物——根皮苷。动物实验发现,根皮苷可以增加肾脏尿糖排泄,90%胰腺切除的糖尿病大鼠,注射根皮苷可以改善胰岛素第一时相和第二时相的分泌情况,完全逆转了葡萄糖毒性^[7]。SGLTs抑制剂能应用于临床,归功于家族性肾性糖尿(familial renal glycosuria,FRG)的发现。FRG的肾小管基因以SGLT2基因突变为主,虽然存在持续尿糖增多,但并未使得患者发生任何不适^[8]。SGLT2是特异性分布在肾近曲小管S1段的葡萄糖转运体,负责约90%葡萄糖的重吸收,SGLT1负责其余10%葡萄糖的重吸收。2013年美国内分泌医师协会将SGLT-2抑制剂纳入糖尿病治疗指南中^[9]。本研究数据显示:治疗后,两组的空腹血糖、糖化血红蛋白、TG水平均较治疗前下降,HDL-C水平升高,且达格列净组更为显著。达格列净组治疗后餐后2 h血糖较同组治疗前及同期的对照组低;TC、LDL-C水平及SBP、DBF、BMI值较治疗前下降($P<0.01$)。达格列净组血糖达标时间快于对照组,胰岛素一日剂量亦较对照组的少($P<0.01$)。说明达格列净通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄,从而起到降糖作用。此外,达格列净组在降血压、调节血脂方面具有优势,即将达格列净联合胰岛素治疗2型糖尿病,有利于改善患者中心性肥胖、血压与血脂,可能存在有降糖之外的心血管获益^[10]。两组治疗期间均无低血糖反应发生。说明达格列净联合胰岛素治疗2型糖尿病是安全有效的,与单纯使用胰岛素比较,其更容易使血糖达到平稳,这与2017年刚结束的ADA大会公布的一项亚洲人群使用达格列净联合胰岛素治疗的新证据相符。

达格列净联合胰岛素治疗2型糖尿病,在降糖的

同时兼顾降压、调脂和心血管保护作用,还避免了单独使用胰岛素治疗使体质量增加的不良反应^[11]。达格列净有降低体质量的优势,与胰岛素联用适合治疗肥胖及因长年使用胰岛素致体质量控制不佳的2型糖尿病患者^[12],疗效优于单用胰岛素治疗,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas[S]. Sixth thedn, 2013.
- [2] A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999[J]. Diabet Med, 1999, 16(9): 716-730.
- [3] 江范. 沙格列汀或格列美脲联合甘精胰岛素对2型糖尿病患者血糖的影响[J]. 慢性病学杂志, 2017, 18(5): 514-515, 518.
- [4] 邢玉华,裴智勇,陈禹保. 2型糖尿病口服降糖药药物基因组学研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(8): 748-755.
- [5] 王艳梅,王根杰,张树林,等. 临床常用降糖药物的不良反应及防治策略[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(24): 2233-2236.
- [6] 陈镇涛,王苓. 吡格列酮联合二甲双胍对型糖尿病患者胰岛素抵抗及炎性因子的影响[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(2): 138-140.
- [7] Abdul-Ghani M A, Norton L, DeFronzo R A. Role of sodium-glucose cotransporter 2(SGLT 2)inhibitors in the treatment of type 2 diabets[J]. Endocrn Rev, 2011, 32(4): 515-531.
- [8] Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(1): 133-144.
- [9] Garber A J, Abrahamson M J, Barzilay J I, et al. AACE comprehensive diabets management algorithm 2013[J]. Endocr Pract, 2013, 19(2): 327-336.
- [10] 陈晓蕾,贾农,杨林,等. 胰岛素治疗血糖控制不佳的2型糖尿病患者联合达格列净的疗效及安全性[J]. 糖尿病新世界, 2017(11): 64-66.
- [11] 石佳,方振威,林阳. 达格列净对2型糖尿病患者血糖及心血管危险因素影响的Meta分析[J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(2): 116-118, 134.
- [12] 赵惟超,项荣武,杜闪闪,等. 达格列净治疗2型糖尿病有效性及安全性的Meta分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(10): 917-928.