

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.017

❖ 临床研究 ❖

# 单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病患者加用达格列净的疗效及安全性

曾俊<sup>1</sup>, 代文雪<sup>1</sup>, 梅希<sup>2</sup>

(1. 成都医学院; 2. 成都医学院第一附属医院内分泌与代谢病科, 四川 成都 610500)

**【摘要】目的:** 探讨单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病患者加用达格列净的疗效及安全性。**方法:** 选取46例老年2型糖尿病(T2DM)患者为研究对象, 根据治疗方式不同分为Gli组和Gli+Met组, 每组各23例。Gli组采用格列美脲联合达格列净治疗; Gli+Met组采用格列美脲联合二甲双胍再加用达格列净治疗, 疗程24周; 比较两组患者体重指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、餐后2h胰岛素(2hPINS)、胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、尿酸(BUA)、血肌酐(Scr)、肾小球滤过率(eGFR)、尿微蛋白肌酐比(ACR)及不良反应。**结果:** 治疗后, 两组患者BMI、FPG、2hPPG、HbA1c、Scr、BUA、ACR水平低于治疗前( $P < 0.05$ ); FINS、2hPINS、HOMA-β、eGFR高于治疗前( $P < 0.05$ ), 且Gli+Met组eGFR高于Gli组( $P < 0.05$ ); 不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:** 在格列美脲单用或与二甲双胍联用治疗血糖控制不佳的老年T2DM患者中加用达格列净可提高血糖控制效果, 改善胰岛β细胞功能, 且能保护肾脏, 不增加不良反应的发生率, 值得临床推广。

**【关键词】** 2型糖尿病; 达格列净; 格列美脲; 二甲双胍; 血糖

**【中图分类号】** R587 **【文献标志码】** A

## Efficacy and safety of dapagliflozin on elderly T2DM patients with poorly controlled blood glucose under the treatment of single or combined oral hypoglycemic agents

ZENG Jun<sup>1</sup>, DAI Wen-xue<sup>1</sup>, MEI Xi<sup>2</sup>

(1. Chengdu Medical College; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To observe the efficacy and safety of dapagliflozin on elderly type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with poorly controlled blood glucose under the treatment of single or combined oral hypoglycemic agents. **Methods:** A total of 46 elderly T2DM patients with poorly controlled blood glucose were selected, they were divided into Gli group and Gli + Met group, 23 cases in each group. The Gli group were on glimepiride monotherapy, and Gli + Met group were on combination therapy of glimepiride plus metformin sustained-release tablets (1 500 mg/d). On this basis, patients in both groups were treated with dapagliflozin for 24 weeks. Body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial plasma glucose (2 h PPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), 2h postprandial insulin (2hPINS) and islets β Cell function index (HOMA-β), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), blood uric acid (BUA), serum creatinine (Scr), glomerular filtration rate (eGFR), urinary microprotein creatinine ratio (ACR) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the levels of BMI, FPG, 2 h PPG, HbA1c, Scr, BUA and ACR were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), the levels of FINS, 2 h PINS, HOMA-β and eGFR of the two groups were significantly higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ). The EGFR of Gli + Met group was higher than that of Gli group ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** In elderly T2DM patients with poorly controlled blood glucose under the treatment of glimepiride alone or combined with metformin, the combined application of dapagliflozin can improve the effect of glycemic control and the function of islet β-cells, and protect the kidney, does not increase the incidence of adverse reactions, which can be worthy of clinical promotion.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Dapagliflozin; Glimepiride; Metformin; Blood glucose

基金项目: 成都医学院四川养老与老年健康协同创新中心项目(YLZBZ2008)

作者简介: 曾俊(1982-), 女, 硕士, 实验师。E-mail: 12671823@qq.com

通信作者: 梅希。E-mail: messi0802@163.com

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)随病程进展,患者胰岛β细胞分泌功能会逐渐降低,对胰岛素敏感性也会下降,尤其是老年患者更为明显<sup>[1]</sup>。目前糖尿病已有口服降糖药物、胰岛素及减重手术等多种治疗手段,T2DM主要以口服降糖药物治疗为主,尤以磺酰脲类(sulfonylureas, SUs)或格列奈类(glinides, Gli)单用或与二甲双胍(metformin, Met)联合常用<sup>[2]</sup>,但不管单用还是联用,患者均有可能出现血糖控制不佳的情况。口服降糖药物钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium glucose cotransporter-2, SGLT-2)抑制剂通过对近段肾小管SGLT-2的抑制,减少对葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈,且不受胰岛β细胞功能和胰岛素抵抗的影响<sup>[3-4]</sup>,为T2DM提供了新的治疗靶点,达格列净即为首个在国内上市的SGLT-2抑制剂。本研究旨在探讨在格列美脲单用或与二甲双胍联用治疗血糖控制不佳的老年T2DM患者中加用达格列净的疗效及安全性,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2020年1月成都医学院第一附属医院诊治的46例T2DM患者为研究对象,根据治疗方式不同分为Gli组和Gli+Met组,每组各23例。Gli组中,男性13例,女性10例;平均年龄(67.2±4.9);平均病程(5±3)年;合并症:高血压7例,冠心病3例。Gli+Met组中,男性11例,女性12例;平均年龄(65.5±9.3)岁;平均病程(5±3)年;合并症:高血压8例,冠心病2例。本研究经院医学伦理委员会批准,患者知情同意,且两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

纳入标准:(1)年龄60~75岁;(2)T2DM符合1999年世界卫生组织诊断标准<sup>[2]</sup>;(3)空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)11~16mmol/L,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) $>8\%$ <sup>[5]</sup>;(4)单用格列美脲或与二甲双胍联用治疗 $\geq 2$ 个月,且FBG $>7.0$  mmol/L,餐后2小时血糖(2 hours postprandial plasma glucose, 2 h PPG) $\geq 10.0$  mmol/L。排除标准:(1)体液量不足等肾前性肾功能不全或泌尿系结石等肾后性因素所致肾功能异常者;(2)合并其他严重疾病者,如肝功能障碍、严重心血管疾病、肿瘤、结核等;(3)有反复发作的胰腺炎或胰腺手术病史者;(4)发生糖尿病急性并发症者,如糖尿病酮症酸中毒或高渗性高血糖状态;(5)治疗依从性差,无法按照要求完成实验者。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 Gli组口服格列美脲4 mg+达格列净10 mg(阿斯利康制药有限公司);Gli+Met组口服格列美脲4 mg+二甲双胍1500 mg+达格列净10 mg;1次/d,疗程24周。治疗期间进行饮食及运动指导,并根据情况予以降压、降脂或营养神经等对症治疗。

1.2.2 随访 治疗前4周,1次/周;治疗期间,1次/4周;门诊随访血糖水平,并视情况调整用药方案。血糖控制达标标准:5.0 mmol/L $\leq$ FPG $\leq$ 7.0 mmol/L,2 h PPG $<10.0$  mmol/L。

### 1.3 观察指标

(1)一般指标:包括体重指数(body mass index, BMI)、FPG、2 h PPG、HbA1c水平;(2)胰岛功能指标:包括空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)及餐后2 h胰岛素(2 hours postprandial insulin, 2 h PINS)、胰岛β细胞功能指数(HOMA-β);(3)血脂及肾功能指标:包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、血尿酸(blood uric acid, BUA)、血肌酐(serum creatinine, Scr)水平及肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR)、尿微量蛋白肌酐比(urinary microalbumin/creatinine ratio, ACR);(4)不良反应:包括胃肠反应、低血糖、酮症等。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行分析与处理。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验或秩和检验;计数资料以[n(%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般指标比较

治疗前,两组患者BMI、FPG及2 h PPG水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组患者BMI、FPG、2 h PPG及HbA1c水平低于治疗前( $P<0.05$ )。见表1。

表1 两组患者一般指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	FPG(mmol/L)	2 h PPG(mmol/L)	HbA1c(%)
Gli组(n=23)				
治疗前	24.69±3.89	9.39±3.09	13.96±3.99	9.17±1.33
治疗后	21.55±3.39*	7.06±1.51*	9.82±2.85*	7.75±1.33*
Gli+Met组(n=23)				
治疗前	25.82±3.96	9.53±2.93	14.33±4.23	9.33±1.25
治疗后	22.66±3.23*	8.02±1.36*	11.89±3.51*	8.53±1.05*

\*  $P<0.05$ ,与组内治疗前相比。

### 2.2 两组患者胰岛功能指标比较

治疗前,两组患者HOMA-β指数、FINS及2 h PINS水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治

疗后,两组患者 HOMA- $\beta$  指数、FINS 及 2 h PINS 水平高于治疗前( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者胰岛功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	FINS(mIU/L)	2hPINS(mIU/L)	HOMA- $\beta$
Gli 组( $n=23$ )			
治疗前	7.39 $\pm$ 1.83	63.63 $\pm$ 13.36	25.09 $\pm$ 8.13
治疗后	10.33 $\pm$ 1.86*	86.96 $\pm$ 16.66*	58.03 $\pm$ 18.89*#
Gli + Met 组( $n=23$ )			
治疗前	7.69 $\pm$ 1.59	65.25 $\pm$ 15.05	25.51 $\pm$ 8.55
治疗后	9.16 $\pm$ 1.55*	76.36 $\pm$ 16.06*	40.53 $\pm$ 15.56*

\* $P < 0.05$ ,与组内治疗前相比。

表 3 两组患者血脂及肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	Scr( $\mu$ mol/L)	BUN(mmol/L)	ACR( $\text{mg} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{cr}^{-1}$ )	eGFR [ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$ ]
Gli 组( $n=23$ )						
治疗前	2.98 $\pm$ 0.89	3.96 $\pm$ 1.53	85.56 $\pm$ 25.59	377.99 $\pm$ 27.69	34.98 $\pm$ 2.83	78.03 $\pm$ 9.33
治疗后	2.55 $\pm$ 0.73	3.39 $\pm$ 1.29	75.85 $\pm$ 20.89*	368.03 $\pm$ 29.33*	21.75 $\pm$ 2.21*	82.96 $\pm$ 8.35*
Gli + Met 组( $n=23$ )						
治疗前	3.16 $\pm$ 1.16	4.23 $\pm$ 1.73	80.59 $\pm$ 26.19	372.96 $\pm$ 28.35	35.26 $\pm$ 3.13	76.96 $\pm$ 8.86
治疗后	2.82 $\pm$ 1.03	3.89 $\pm$ 1.55	70.96 $\pm$ 25.26*#	366.96 $\pm$ 28.86*#	23.26 $\pm$ 2.58*	87.99 $\pm$ 7.69*#

\* $P < 0.05$ ,与同组治疗前相比;# $P < 0.05$ ,与 Gli + Met 组相比。

表 4 两组患者不良反应发生率的比较[ $n(\%)$ ]

组别	胃肠道反应	低血糖(次)	酮症	总发生率
Gli 组( $n=23$ )	5(21.7)	1(4.3)	2(8.7)	8(34.7)
Gli + Met 组( $n=23$ )	5(21.7)	5(21.7)	0(0.0)	10(43.4)
$P$ 值	0.697	0.189	0.470	0.452

### 3 讨论

T2DM 尤其老年患者早期常存在胰岛素抵抗伴有胰岛素分泌不足,而后期因胰岛  $\beta$  细胞受损甚至衰竭,则会出现胰岛素进行性分泌降低直至缺乏,影响常规口服降糖药对血糖的控制效果。SGLT-2 抑制剂因降糖作用不依赖胰岛  $\beta$  细胞功能,且不受胰岛素抵抗的影响,成为老年 T2DM 患者治疗的新途径<sup>[6-8]</sup>。

SGLT-2 抑制剂除了通过非胰岛素依赖的降糖机制有效控制血糖外,还可影响胰岛素敏感性和胰岛功能。现有研究<sup>[9-10]</sup>发现,SGLT-2 并不存在于胰岛  $\beta$  细胞中,因此,SGLT-2 抑制剂对胰岛没有直接作用,可能是通过改善高糖毒性作用、减少脂肪组织降低体重、增强胰升血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 的作用等来间接改善胰岛  $\beta$  细胞功能,减少胰岛素抵抗。本研究结果显示,治疗后, Gli 组和 Gli + Met 患者的 BMI、FPG、2 h PPG 及 HbA1c 降低( $P < 0.05$ ),FINS、2 h PINS、HOMA- $\beta$  升高( $P < 0.05$ ),表明在单用格列美脲或与二甲双胍

### 2.3 两组患者血脂及肾功能指标比较

治疗前,两组患者血脂及肾功能指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者 Scr、BUA、ACR 水平低于治疗前( $P < 0.05$ );eGFR 高于治疗前( $P < 0.05$ ),且 Gli + Met 组高于 Gli 组( $P < 0.05$ )。治疗前后血脂比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

### 2.4 两组患者不良反应发生率比较

两组治疗期间不良反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 4。

联用治疗血糖控制仍不达标的老年 T2DM 患者中加用达格列净,能改善胰岛  $\beta$  细胞功能,控制体重,提高血糖控制效果。

此外,随着对 SGLT-2 抑制剂药理作用研究的不断深入,其改善肾功能的作用也逐渐被研究者<sup>[11]</sup>发现。本研究结果显示,治疗后,两组患者 Scr、BUA、ACR 降低,eGFR 升高( $P < 0.05$ ),提示达格列净在降低血糖、改善胰岛  $\beta$  细胞功能的同时,还可改善和保护肾功能,与既往研究<sup>[12-13]</sup>一致。Gli + Met 组 eGFR 高于 Gli 组( $P < 0.05$ ),这可能与二甲双胍降低早期尿白蛋白排泄率,减少糖尿病肾病肾损伤<sup>[14-15]</sup>,与达格列净产生的协同作用有关,具体机制有待进一步研究。两组患者治疗前后血脂无明显变化( $P > 0.05$ ),提示达格列净对老年 T2DM 患者的 TG、TC 可能无明显影响。两组患者治疗期不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明达格列净使用安全。但本研究所纳入患者例数较少,整体观察时间也较短,验证力度有限,下一步尚需扩大样本量,延长观察时间,以进一步证实达格列净在老年 T2DM 治疗中的价值。

综上所述,在格列美脲单用或联合二甲双胍治疗血糖控制不佳的老年 T2DM 患者中加用达格列净可提高血糖控制效果,改善胰岛  $\beta$  细胞功能,且能保护肾脏,不增加不良的发生率,值得临床推广。

参考文献

[1] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病胰岛素促泌剂应用的专家共识[J]. 实用糖尿病杂志, 2012, 8(4): 26-29.

[2] Ji L, Lu J, Weng J, et al. China type 2 diabetes treatment status survey of treatment pattern of oral drugs users [J]. J Diabetes, 2015, 7(2): 166-173.

[3] 刘锴, 宋海燕. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗糖尿病研究新进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(3): 280-282.

[4] Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients[J]. J ClinInvestig, 2014, 124(2): 499-508.

[5] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 36(1): 1-12.

[6] 刘锴, 宋海燕. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂治疗糖尿病研究新进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(3): 280-282.

[7] Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, et al. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients[J]. J ClinInvestig, 2014, 124(2): 499-508.

[8] Fujita Y, Inagaki N. Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes; Clinical data and mechanism of action[J]. J Diabetes Invest, 2014, 5(3): 265-275.

[9] Poudel RR. Renal glucose handling in diabetes and sodium glucose cotransporter 2 inhibition[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(4): 588-593.

[10] Rajeev SP, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Energy balance and metabolic changes with sodium-glucose co-transporter 2 inhibition[J]. Diabetes ObesMetab, 2016, 18(2): 125-134.

[11] 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.

[12] 王薇, 张婷婷, 贾冰, 等. 达格列净片对糖尿病肾病患者尿蛋白的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(10): 946-949.

[13] 阳皓, 谭巧灵, 王岑, 等. 达格列净对早期2型糖尿病肾病患者尿微量白蛋白和促炎症因子的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2019, 48(4): 400-404.

[14] 林杨, 叶山东. 二甲双胍对糖尿病肾病保护作用的机制[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2018, 38(1): 52-54.

[15] Andrews M, Soto N, Arredondo M. Effect of metformin on the expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ , Toll like receptors 2/4 and C reactive protein in obese type-2 diabetic patients [J]. Rev Med Chil, 2012, 140(11): 1377-1382.

(收稿日期: 2020-12-15

修回日期: 2021-02-12)