

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.01.023

❖ 临床研究 ❖

达格列净与吡格列酮联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及对胰岛素敏感性和胰岛 α 和 β 细胞功能的影响

黎俏洁

(海南医学院第二附属医院内分泌科,海南 海口 570100)

【摘要】目的: 探讨达格列净与吡格列酮联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病(T2DM)的疗效及对胰岛素敏感性和胰岛 α 和 β 细胞功能的影响。**方法:** 选取 100 例 T2DM 患者为研究对象,依据治疗方法不同分为达格列净组和吡格列酮组,每组各 50 例。达格列净组予以达格列净 + 二甲双胍治疗;吡格列酮组予以吡格列酮 + 二甲双胍治疗。比较两组患者血糖指标[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感性[葡萄糖输注率(GIR)]、胰岛 α 和 β 细胞功能指标[α :胰高血糖素曲线下面积(AUC_{glc}); β :早相胰岛素分泌指数(I30/G30)、胰岛素分泌曲线下面积(AUC_{ins})]及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后,两组患者 FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、AUC_{glc} 均降低($P < 0.05$),且达格列净组低于吡格列酮组($P < 0.05$);GIR、I30/G30、AUC_{ins} 均升高($P < 0.05$),且达格列净组高于吡格列酮组($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 达格列净与吡格列酮联合二甲双胍治疗 T2DM 均可有效改善患者糖脂代谢,减轻 IR 并可提高胰岛素敏感性,保护胰岛 α 和 β 细胞功能,但达格列净联合二甲双胍的作用相对更好。

【关键词】 达格列净;吡格列酮;二甲双胍;2 型糖尿病;胰岛素敏感性;胰岛细胞功能

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Effect of dapagliflozin and pioglitazone combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes and its influence on insulin sensitivity and islet α and β cell function

LI Qiao-jie

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570100, Hainan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of dapagliflozin and pioglitazone combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its effect on insulin sensitivity and islet α and β cell function. **Methods:** 100 patients with T2DM were selected and divided into dapagliflozin group and pioglitazone group according to different treatment methods, with 50 cases in each group. The dapagliflozin group was treated with dapagliflozin + metformin, and the pioglitazone group was treated with pioglitazone + metformin. The blood glucose [fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2hPG)], glycosylated hemoglobin (HbA1c), blood lipids [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], insulin resistance [insulin resistance index (HOMA-IR)], insulin sensitivity [glucose infusion rate (GIR)] and islet α and β cell function [α : area under the curve of glucagon (AUC_{glc}), β : early phase insulin secretion index (I30/G30), area under insulin secretion curve (AUC_{ins})] and adverse effects were compared between the two groups. **Results:** After treatment, FPG, 2hPG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, HOMA-IR and AUC_{glc} in the two groups were significantly decreased, and dapagliflozin group was lower than the pioglitazone group ($P < 0.05$). GIR, I30/G30 and AUC_{ins} were significantly increased ($P < 0.05$), and dapagliflozin group was higher than the pioglitazone group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Dapagliflozin and pioglitazone combined with metformin in the treatment of T2DM can effectively improve glucose and lipid metabolism, reduce IR, improve insulin sensitivity, and protect the function of islet α and β cells, and the efficacy of dapagliflozin is relatively better.

【Key words】 Type 2 diabetes; Dapagliflozin; Pioglitazone; Metformin; Insulin sensitivity; Islet cells function

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是因胰岛素抵抗 (IR) 或胰岛功能不足而导致的血糖

水平持续过高,若血糖长期控制不佳,则易因血管、神经等并发症而累及心脏、眼睛、肾脏等器官,增加患者生理、心理及经济负担^[1]。T2DM 尚无根治手段,但可经健康行为、药物治疗来控制病情进展。二甲双胍为 T2DM 治疗一线用药,具有控糖效果好、不会引发低血糖及不促进脂肪合成等优点^[2],但难以改善患者胰岛素分泌不足的状态,故有学者^[3]建议将多药联合应用,以期增强疗效。吡格列酮为噻唑烷二酮类药物,属胰岛素增敏剂,可通过激活过氧化物酶增殖活化受体 γ (PPAR- γ) 来调节胰岛素相关基因的表达,并可降低 IR,达到降糖目的^[4]。达格列净为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂,是一种非胰岛素依赖型降糖药,可通过促进糖尿排泄来降低血糖^[5]。但关于达格列净、吡格列酮治疗 T2DM 的疗效比较临床报道较少。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月海南医学院第二附属医院收治的 T2DM 患者为研究对象,依据治疗方法不同分为达格列净组和吡格列酮组,每组各 50 例。本研究经医院医学伦理委员会批准,两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)确诊为 T2DM;(2)入组前规律使用二甲双胍 (1.5g/d) ≥ 1 个月进行药物洗脱;(3)知情同意参与研究,且治疗配合度高。排除标准:(1)对本研究药物过敏或存在使用禁忌者;(2)合并严重心脑血管疾病、肝肾功能障碍、急慢性感染、恶性肿瘤或其他影响糖脂代谢的内分泌疾病、血液系统疾病者;(3)合并糖尿病急性并发症者;(4)妊娠或哺乳期妇女。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	病程(年)	吸烟(例)	饮酒(例)
达格列净组($n=50$)	28/22	58.36 \pm 9.48	24.10 \pm 1.35	1.68 \pm 0.52	23	20
吡格列酮组($n=50$)	25/25	59.72 \pm 10.33	24.02 \pm 1.29	1.72 \pm 0.55	21	17
χ^2 值	0.361	0.686	0.303	0.374	0.162	0.386
P 值	0.548	0.494	0.763	0.709	0.687	0.534

1.2 方法

达格列净组:达格列净片 (Astra Zeneca Pharma-

ceuticals LP), 10 mg/次, 1 次/d, 餐前口服; 盐酸二甲双胍片 (中美上海施贵宝制药有限公司), 0.5 g/次, 3 次/d, 随餐口服。吡格列酮组: 盐酸吡格列酮片 (Takeda Pharmaceutical Company Limited, Osaka Plant), 30 mg/次, 1 次/d, 餐前口服; 二甲双胍用法同达格列净组。疗程均为 6 个月。

1.3 观察指标

(1) 血糖控制情况: 使用全自动生化分析仪 (BS2000M) 检测空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c); (2) 血脂水平: 使用全自动生化分析仪 (7600-110) 检测血清总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C); (3) 胰岛素抵抗及胰岛素敏感性: 用化学发光法检测空腹胰岛素 (FINS), 并计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。HOMA-IR = (FPG \times FINS)/22.5; 用高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术检测胰岛素敏感性, 即葡萄糖输注率 (GIR); (4) 胰岛 α 和 β 细胞功能: 采用标准餐试验检测胰岛细胞功能; 放射免疫法检测胰岛素、胰高血糖素; 以胰高血糖素曲线下面积 (AUCgIc) 评价胰岛 α 细胞功能, 以早相胰岛素分泌指数 (I30/G30)、胰岛素分泌曲线下面积 (AUCins) 评价胰岛 β 细胞功能。I30/G30 = (胰岛素餐后 30 min-FINS)/(血糖餐后 30 min-FPG); (5) 不良反应发生情况: 包括胃肠道不适、泌尿系统感染、水肿、低血糖等。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 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; 计数资料以 [n (%)] 表示, 采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖控制情况比较

治疗前, 两组患者 FPG、2hPG、HbA1c 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者 FPG、2hPG、HbA1c 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且达格列净组低于吡格列酮组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组血糖控制情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
达格列净组 ($n=50$)	10.23 \pm 1.75	8.21 \pm 1.05*	11.76 \pm 1.40	8.24 \pm 1.19*	8.31 \pm 1.62	7.30 \pm 1.36*
吡格列酮组 ($n=50$)	10.11 \pm 1.83	8.69 \pm 1.32*	11.70 \pm 1.38	8.72 \pm 1.05*	8.34 \pm 1.55	7.83 \pm 1.22*
t 值	0.335	2.012	0.216	2.138	0.095	2.051
P 值	0.738	0.047	0.829	0.035	0.925	0.043

* $P < 0.05$, 与组内治疗前相比。

2.2 两组患者血脂水平比较

治疗前,两组患者 TC、TG、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者血清

TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前降低($P < 0.05$);且达格列净组低于吡格列酮组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	TC		TG		LDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
达格列净组($n=50$)	5.79 ± 0.96	4.98 ± 0.90 *	1.98 ± 0.27	1.63 ± 0.20 *	4.72 ± 0.84	3.70 ± 0.59 *
吡格列酮组($n=50$)	5.75 ± 1.01	5.36 ± 0.94 *	1.96 ± 0.30	1.74 ± 0.22 *	4.69 ± 0.82	3.98 ± 0.67 *
t 值	0.203	2.065	0.350	2.616	0.181	2.218
P 值	0.840	0.042	0.727	0.010	0.857	0.029

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.3 两组患者胰岛素抵抗及胰岛素敏感性比较

治疗前,两组 HOMA-IR、GIR 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 HOMA-IR 较治疗前降低($P < 0.05$),且达格列净组低于吡格列酮组($P < 0.05$);GIR 较治疗前升高($P < 0.05$),且达格列净组高于吡格列酮组($P < 0.05$)。见表 4。

AUCins 则较治疗前升高($P < 0.05$),且达格列净组高于吡格列酮组($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组胰岛素抵抗及胰岛素敏感性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HOMA-IR		GIR($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
达格列净组($n=50$)	3.36 ± 0.97	2.49 ± 0.76 *	4.37 ± 1.06	5.68 ± 0.92 *
吡格列酮组($n=50$)	3.34 ± 1.00	2.81 ± 0.72 *	4.38 ± 1.03	5.30 ± 0.96 *
t 值	0.103	2.161	0.048	2.021
P 值	0.919	0.033	0.962	0.046

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.4 两组患者胰岛 α 和 β 细胞功能比较

治疗前,两组胰岛 α 和 β 细胞功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者 AUCglc 均较治疗前降低($P < 0.05$),I30/G30、

表 5 两组胰岛 α 和 β 细胞功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	AUCglc [$\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (180 \text{ min})^{-1}$]		I30/G30 (mU/mmol)		AUCins [$\text{U} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot (180 \text{ min})^{-1}$]	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
达格列净组($n=50$)	308.81 ± 68.58	274.36 ± 58.26 *	2.44 ± 0.75	4.79 ± 0.90 *	69.84 ± 13.58	101.23 ± 15.63 *
吡格列酮组($n=50$)	310.42 ± 70.23	280.58 ± 54.36 *	2.42 ± 0.78	3.98 ± 0.82 *	70.14 ± 14.13	88.26 ± 16.54 *
t 值	0.116	0.552	0.131	4.704	0.108	4.030
P 值	0.908	0.582	0.896	< 0.001	0.914	< 0.001

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比。

2.5 不良反应

治疗期间,达格列净组发生胃肠道不适 2 例、泌尿系统感染 1 例,不良反应总发生率为 6.00% (3/50);吡格列酮组发生胃肠道不适 1 例、水肿 2 例、低血糖 1 例,不良反应总发生率为 8.00% (4/50)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

目前,临床主要以应用胰岛素增敏剂、减肥等方法来改善 IR。二甲双胍可通过促进外周组织对葡萄糖的摄取和利用、抑制肝糖异生来发挥降糖作用;还可通过增加相关细胞表面的胰岛素受体(InsR)数量来提高胰岛素敏感性^[6]。但二甲双胍主要针对肝脏 IR,单用效果往往不理想。吡格列酮可通过激活 PPAR- γ 来提高葡萄糖转运子(GLUT)的作用,增强外周组织对葡萄糖的代谢能力,具有增加胰岛

素敏感性之效,主要针对外周 IR^[7]。有研究^[8]发现,在二甲双胍治疗 T2DM 的基础上增加使用吡格列酮可更显著的增强胰岛素敏感性,改善 IR,控制血糖水平,这与两种药物对胰岛素敏感性、IR 的改善机制不同有关,联合应用可发挥协同作用。达格列净可通过抑制近曲小管重吸收葡萄糖,促使葡萄糖从尿液中排除来达到降糖目的,属 SGLT2 抑制剂^[9]。研究^[10]显示,达格列净在降糖的同时还对患者体重、血脂等有明显降低作用,减少肝脏脂肪堆积,可能是因为达格列净可促使机体排除多余的葡萄糖,形成能量负平衡状态,增加脂肪酸氧化,从而降低 TG 等血脂水平。Xu 等^[11]研究也证实,SGLT2 抑制剂兼具降糖、降脂、减重、减轻 IR 等作用。本研究结果发现,达格列净与吡格列酮联合二甲双胍对 T2DM 患者的血糖、血脂、IR、胰岛素敏感性均有改善作用($P < 0.05$),且达格列净较于吡格列酮的优势更大($P < 0.05$),可能与达格列净具有抗炎、减轻

肝纤维化、抑制肝脂质合成、促进肝脂质分解等作用有关^[12]。

胰岛细胞功能异常是 T2DM 发生发展的中心环节,保护胰岛细胞功能对控制疾病进展具有重要意义。既往研究^[13]发现,吡格列酮可通过减轻糖毒性与 IR 来发挥对胰岛 β 细胞的保护作用;还可经 PPAR γ 依赖性机制来减轻炎症因子造成的胰岛 β 细胞损伤,保护胰岛 β 细胞避免其凋亡^[14];另外,吡格列酮对血游离脂肪酸 (FFA) 的升高有逆转作用,从而减轻胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素功能亢进状态,从减轻脂毒性途径来发挥胰岛 α 细胞保护作用^[15]。达格列净也被证实有胰岛 β 细胞保护作用,由于达格列净的降糖机制与组织细胞的胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能无关,可以快速降低患者机体血糖水平,使血糖在可控范围内保持相对稳定的状态,胰岛 β 细胞可相对减少胰岛素的分泌,得以休整,胰岛 β 细胞功能得以显著改善^[16];动物研究^[17]也显示,SGLT2 抑制剂可明显增加胰岛 β 细胞的总量;还可且达格列净的降脂、抗炎、促进 GLP-1 分泌等作用也可间接保护胰岛 β 细胞。本研究发现,两组 AUC_{glc} 均较治疗前降低 ($P < 0.05$), I30/G30、AUC_{ins} 则较治疗前升高 ($P < 0.05$),且达格列净组 I30/G30、AUC_{ins} 高于吡格列酮组 ($P < 0.05$),表明均可有效改善 T2DM 患者胰岛 α 和 β 细胞功能,且达格列净对 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能的改善更优异。另外,本研究还发现,两组不良反应总发生率比较无明显差异,均较轻微,表明两种联用方案均具有较好的安全性。但值得注意的是,达格列净的主要降糖机制是将大量葡萄糖伴随尿液排出,泌尿系统感染的风险相对更高,因而不建议存在反复性尿路感染、尿潴留等患者使用^[18]。

综上所述,在二甲双胍治疗 T2DM 的基础上增加使用达格列净或吡格列酮,均可有效降低患者血糖、血脂水平,改善 IR 与胰岛素敏感性,增强胰岛 α 和 β 细胞功能,但达格列净联合二甲双胍的作用相对更好。

参考文献

[1] 刘皆,吕芳,王国娟,等. 2 型糖尿病患者心外膜脂肪厚度,空腹 C 肽与周围血管病变的相关性分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2020,17(3):132-136.
[2] Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that

benefited most in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study [J]. Diabetes care, 2019, 42 (4):601-608.
[3] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病口服降糖药联合治疗专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35 (3): 190-199.
[4] Fahmida A, Md AI, Mafauzy M, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus; A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials [J]. Scientific Reports, 2019, 9 (1): 5389-5402.
[5] Deeks ED. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes [J]. Drugs, 2019, 79 (10): 1135-1146.
[6] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识 (2016 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24 (10): 871-884.
[7] 董德翠. 吡格列酮与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性对比 [J]. 山东医药, 2010, 50 (25): 208-209.
[8] 郭珍, 蔡卫平, 杜亚平. 吡格列酮联合二甲双胍治疗对老年 2 型糖尿病患者 HbA1c、血脂及胰岛素敏感性的影响 [J]. 中国老年学, 2018, 38 (4): 816-818.
[9] Neumiller JJ, White JR, Campbell RK. Sodium-Glucose Co-Transport Inhibitors Progress and Therapeutic Potential in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Drugs, 2010, 70 (4): 377-385.
[10] Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study [J]. Diabetologia, 2018, 61 (9): 1923-1934.
[11] Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization [J]. Adipocyte, 2018, 7 (2): 121-128.
[12] Honda Y, Imajo K, Kato T, et al. The Selective SGLT2 Inhibitor Ipragliflozin Has a Therapeutic Effect on Nonalcoholic Steatohepatitis in Mice [J]. Plos One, 2016, 11 (1): e0146337.
[13] 冯玉欣, 刘慧萍, 逢力男, 等. 吡格列酮对糖尿病大鼠胰岛 β 细胞的保护作用及机制探讨 [J]. 山东医药, 2011, 51 (15): 44-45.
[14] 李霞, 王安平, 颜湘, 等. 格列酮类药物通过 PPAR γ 依赖性机制保护胰岛 β 细胞免受致病性炎症因子的破坏 [J]. 南方医科大学学报, 2010, 30 (7): 1530-1533.
[15] 杜瑞琴, 李宏亮, 杨文英, 等. 吡格列酮对胰岛 α 细胞胰岛素抵抗的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24 (1): 29-33.
[16] 甄霞, 顾红燕, 文祯, 等. 达格列净联合胰岛素治疗特定 2 型糖尿病住院患者的疗效与安全性分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39 (4): 385-389.
[17] Kimura T, Obata A, Shimoda M, et al. Protective effects of SGLT2 inhibitor luseogliflozin on pancreatic β -cells in db/db mice: The earlier and longer, the better [J]. Diabetes Obesity and Metabolism, 2018, 20 (1): 2442-2457.
[18] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes REPLY [J]. The New England journal of medicine, 2015, 373 (22): 2117-2128.

(收稿日期: 2021-08-28

修回日期: 2021-10-09)