

· 临床研究 ·

达格列净联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病的疗效观察

刘诗苑¹, 李晓雯², 黄明炜², 聂燕², 董钰源²

1. 锦州医科大学十堰市人民医院研究生培养基地, 湖北 十堰 442000;

2. 十堰市人民医院, 湖北 十堰 442000

摘要: **目的** 评价达格列净联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病的疗效。**方法** 选取 2017 年 7 月至 2019 年 7 月治疗的 90 例难治性 2 型糖尿病患者。随机分为对照组(单纯胰岛素强化治疗)和试验组(达格列净联合胰岛素强化治疗),各 45 例。两组连续治疗 12 周,比较治疗前和治疗后两组的胰岛素用量、血糖水平、C 肽水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、体质指数(BMI)、血脂、血压、血清尿酸水平(SUA)以及不良反应发生情况。**结果** 治疗前两组各项基线指标差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后试验组的胰岛素用量、空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 肽、HOMA-IR、BMI、三酰甘油(TG)、血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、SUA 水平较对照组降低($P < 0.05$),HDL-C 较对照组增高($P < 0.05$);两组不良反应比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 达格列净联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病,能够显著降低血糖、血尿酸水平及胰岛素抵抗情况,调节血脂,临床效果显著。

关键词: 达格列净; 难治性糖尿病; 胰岛素强化治疗; 胰岛素抵抗

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1207-04

Effect of dapagliflozin combined with intensive insulin therapy on refractory type 2 diabetes mellitus

LIU Shi-yuan*, LI Xiao-wen, HUANG Ming-wei, NIE Yan, DONG Yu-yuan

* Graduate Training Base of Shiyan People's Hospital, Jinzhou Medical University, Shiyan, Hubei 442000, China

Corresponding author: LI Xiao-wen, E-mail: 1581422969@qq.com

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of dapagliflozin combined with intensive insulin therapy on refractory type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 90 patients with refractory T2DM who received treatment from July 2017 to July 2019 were selected and divided into control group (intensive insulin therapy) and experimental group (dapagliflozin + intensive insulin therapy) randomly ($n = 45$, each). All the patients were treated for 12 weeks. Insulin dosage, blood glucose level, C-peptide level, HOMA-IR, BMI, blood lipid, blood pressure, serum uric acid (SUA) level and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** There was no significant difference in baseline indexes between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, insulin dosage, fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), C-peptide, HOMA-IR, BMI, triglyceride (TG), serum total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), SUA levels in the experimental group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was higher than that in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin combined with intensive insulin therapy of refractory T2DM can reduce blood glucose, blood uric acid levels and insulin resistance significantly, and it can regulate blood lipids.

Key words: Dapagliflozin; Refractory type 2 diabetes mellitus; Intensive insulin therapy; Insulin resistance

Fund program: Health Research Project of Hubei Province (WJ2019F044)

2 型糖尿病是一种多系统疾病,严重影响患者生活质量和经济动态^[1]。其中部分难治性 2 型糖尿病患者,尽管应用较大剂量胰岛素,其血糖及糖化血红蛋白水平依然难以控制到理想水平^[2-3]。病程持续时间长、胰岛功能受损、胰岛素抵抗等因素对难治性 2 型糖尿病起着至关重要的作用^[4]。难治性 2 型糖尿病的治疗难度较大,单纯使用胰岛素治疗,效果并不是十分显著^[5]。因此临床上一致致力于寻找到一种更有效的治疗难治性 2 型糖尿病的方案。达格列净是一种新型口服降糖药物,它的作用机制主要是促进原尿中葡萄糖的排泄而降低血糖^[6]。本研究旨在讨论达格列净联合胰岛素强化治疗对难治性 2 型糖尿病的疗效。研究情况如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 7 月至 2019 年 7 月在湖北省十堰市人民医院治疗的 90 例难治性 2 型糖尿病患者。随机分为对照组和试验组,每组各 45 例。试验组,男 34 例,女 11 例,年龄(52.89±12.24)岁,病程(8.25±2.71)年。对照组,男 27 例,女 18 例,年龄(55.76±10.33)岁,病程(8.89±3.06)年。两组患者一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入标准 (1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南》^[7]诊断标准,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)服糖后 2hPBG≥11.1 mmol/L;FBG≥7.0 mmol/L。(2)经饮食运动及相关治疗至少 3 个月,FBG≥8.0 mmol/L,PBG≥15mmol/L,HbA1c≥8.0%。(3)年龄大于 18 周岁。

1.3 排除标准 (1)合并糖尿病酮症酸中毒患者。(2)合并急性感染患者。(3)合并严重的全身疾病患者。(4)合并恶性肿瘤患者。(5)继发性糖尿病患者。(6)不按规定用药者。(7)合并精神疾病患者。所有患者均已知情同意,医院伦理委员会已予以批准。

1.4 方法 所有患者均实施糖尿病健康教育及严格的饮食控制。对照组给予门冬胰岛素注射液(商品名:诺和锐,300 u/支,丹麦诺和诺德)3 次/日,餐前皮下注射+甘精胰岛素注射液(商品名:来得时,赛诺菲安万特,国药准字 J20140052),1 次/晚,睡前皮下注射,根据患者血糖情况调整胰岛素剂量。实验组在对照组基础上加服达格列净片(商品名:安达唐,阿斯利康,国药准字 J20170040)剂量为 10 mg,1 次/日。总治疗时间为 12 周。

1.5 指标观察 记录两组患者治疗前后的空腹血糖

(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPBG)、C 肽、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、血清总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清尿酸水平(SUA)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)水平;计算治疗前后胰岛素用量、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、体质指数(BMI)。HOMA-IR=空腹血糖×空腹胰岛素/22.5;BMI=体重(kg)/身高²(m²)。并记录两组治疗过程中出现的不良反应。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后组间比较采用两独立样本 t 检验,治疗前后自身对照采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后胰岛素剂量、血糖水平、糖化血红蛋白及 C 肽比较 两组治疗前胰岛素剂量、FPG、2hPBG、HbA1c 及 C 肽水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,两组 FPG、2hPBG、HbA1c 水平均降低($P<0.05$),且试验组低于对照组($P<0.05$)。治疗后试验组胰岛素剂量及 C 肽水平,显著小于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后的胰岛素抵抗指数比较 治疗前两组 HOMA-IR 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 12 周后,两组 HOMA-IR 均显著降低,且试验组 HOMA-IR 低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.3 两组患者治疗前后血脂水平情况比较 两组患者在治疗前的血脂水平差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后试验组 TG、TC、LDL-C 显著下降,HDL-C 显著上升,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.4 两组患者的体重指数情况比较 所有患者 BMI 在治疗前差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后试验组的 BMI 与对照组相比下降($P<0.05$)。见表 3。

2.5 两组血压、血清尿酸水平比较 两组治疗前 SBP、DBP、SUA 水平差异无统计学意义($P>0.05$);试验组治疗 12 周后 SUA 水平,明显低于对照组($P<0.05$)。试验组治疗后血压水平较治疗前略有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.6 两组治疗过程中不良反应情况比较 两组治疗期间均无严重并发症发生,试验组有 1 例发生泌尿系感染,嘱其多喝水勤排尿后症状缓解;对照组有 2 例轻度低血糖发生,嘱其口服高糖后症状缓解,两组不良反应对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组治疗前后血糖、HbA1c、C 肽、胰岛素剂量、HOMA-IR 比较 (n=45, $\bar{x} \pm s$)

项目	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FPG(mmol/L)	11.18 ± 2.58	6.85 ± 0.24 ^{ab}	10.29 ± 2.76	7.78 ± 0.09 ^a
2hPBG(mmol/L)	16.54 ± 3.93	8.81 ± 0.19 ^{ab}	16.83 ± 2.32	10.42 ± 0.32 ^a
HbA1c(%)	9.56 ± 2.28	6.83 ± 0.32 ^{ab}	9.44 ± 1.09	7.58 ± 0.31 ^a
C 肽(ng/ml)	3.43 ± 2.23	2.60 ± 0.10 ^{ab}	3.23 ± 1.44	3.01 ± 0.12
胰岛素剂量(u/d)	56.29 ± 8.16	37.25 ± 0.50 ^{ab}	56.38 ± 7.06	55.87 ± 4.30
HOMA-IR	7.39 ± 0.48	4.02 ± 0.31 ^{ab}	7.47 ± 0.51	5.37 ± 0.39 ^a

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与对照组比较,^b*P* < 0.05。

表 2 两组血脂情况比较 (n=45, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

项目	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TG	2.78 ± 1.65	1.64 ± 0.08 ^{ab}	2.27 ± 1.04	2.16 ± 0.08
TC	4.58 ± 0.92	3.74 ± 0.13 ^{ab}	4.49 ± 0.61	4.48 ± 0.11
LDL-C	2.99 ± 0.71	1.56 ± 0.32 ^{ab}	2.89 ± 0.69	2.58 ± 0.11
HDL-C	0.85 ± 0.03	1.46 ± 0.09 ^{ab}	0.87 ± 0.02	1.08 ± 0.77

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与对照组比较,^b*P* < 0.05。

表 3 两组治疗后血尿酸、血压、BMI 比较 (n=45, $\bar{x} \pm s$)

项目	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SUA(μ mol/L)	366.69 ± 99.45	278.05 ± 40.17 ^{ab}	353.76 ± 80.15	338.09 ± 41.12
SBP(mm Hg)	137.91 ± 19.90	132.64 ± 12.36	135.78 ± 19.12	135.47 ± 11.18
DBP(mm Hg)	84.40 ± 11.47	81.51 ± 4.16	83.29 ± 6.87	83.33 ± 4.74
BMI(kg/m ²)	27.40 ± 3.69	23.56 ± 3.44 ^{ab}	26.24 ± 2.63	25.72 ± 2.13

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.05;与对照组比较,^b*P* < 0.05。

3 讨 论

目前临床上难治性 2 型糖尿病多采取长期大剂量应用胰岛素治疗^[8],但长期大剂量应用胰岛素,易导致低血糖频发、中心性肥胖等合并症和不良反应的出现^[9]。虽然目前的降糖药物种类较多,但多数随着病程的延长而出现继发性失效,或者胰岛细胞进行性衰竭,出现不良反应而中途被停用^[10]。随着病情的发展,2 型糖尿病患者逐渐需要口服降糖药联合胰岛素进行治疗^[11]。达格列净作为国内第一个上市的钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂,主要基于非胰岛素依赖途径,高选择性抑制 SGLT2,使原尿中葡萄糖重吸收减少,促进葡萄糖从尿液中排出,从而将血糖浓度降低^[12]。可单药或者与其他降糖药联用治疗 2 型糖尿病^[13]。

研究表明达格列净联合胰岛素强化治疗,可以降低 FPG、2hPBG 及 HbA1c 水平,减少胰岛素日平均用量^[14-17]。本研究试验组治疗后 FPG、2hPBG、HbA1c 水平较治疗前降低,胰岛素日均用量降低了 19.04 u,试验组的血糖控制情况优于对照组。此外,达格列净不仅能够改善血糖、减少胰岛素用量,还能降低胰岛素抵抗,改善胰岛功能。达格列净能改善胰岛细胞的功能,表现为治疗后观察组 C 肽水平,HOMA-IR 显著

下降,而对照组治疗后无显著变化。

2 型糖尿病常伴有肥胖和血脂异常,不仅会增加胰岛素抵抗,并且应用常规降糖方案和饮食运动疗法难以有效控制血糖^[18]。达格列净联合胰岛素强化治疗疗效优于单用胰岛素。本研究试验组治疗后 BMI、TG、TC、LDL-C 较治疗前分别降低,HDL-C 治疗后上升,提示达格列净具有良好的减轻体重、调节血脂的作用。一项共纳入 62 项研究的荟萃分析研究表明任何一种 SGLT2 抑制剂(包括达格列净)与对照组相比均能显著降低 SUA 水平^[19]。Hao 等^[20]纳入了 59 例血糖控制不充分的 2 型糖尿病住院患者,达格列净组 SUA 水平较基线平均下降幅度明显大于对照组。SGLT2 抑制剂除了可改善 2 型糖尿病患者的血糖控制情况,同时也能降低 SUA 水平。本研究试验组治疗 12 周后 SUA,显著小于对照组患者。另外,本研究试验组治疗后血压水平较治疗前也略有下降,但差异无统计学意义。

总之,难治性 2 型糖尿病在通过采用达格列净联合胰岛素强化治疗后,能够显著降低血糖、血尿酸及胰岛素抵抗水平,调节血脂,临床效果显著。

参考文献

[1] Davies MJ,D'Alessio DA,Fradkin J,et al. Management of hypergly-

cemia in type 2 diabetes,2018. A consensus report by the American diabetes association (ADA) and the European association for the study of diabetes (EASD) [J]. Dia Care, 2018, 41 (12) : 2669 – 2701.

[2] 黄倩,张玲,李佳芮,等. 利拉鲁肽联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病效果观察[J]. 山东医药,2018,58(10):86–88.

[3] 刘颖. 维格列汀联合格列美脲治疗难治性 2 型糖尿病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2019,35(18):2019–2022.

[4] 李超杰,陈慧敏,濮先明. 利拉鲁肽联合胰岛素强化治疗难治性 2 型糖尿病的临床疗效观察[J]. 青岛医药卫生,2019,51(4):256–259.

[5] 熊盛池,王瑶,熊利,等. 西格列汀联合恩格列净治疗难治性糖尿病效果及对血清 IL-4、IL-6 及 TNF- α 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2019,39(16):3904–3906.

[6] Papakitsou I,Vougiouklakis G,Elisaf MS,et al. Differential pharmacology and clinical utility of dapagliflozin in type 2 diabetes[J]. Clin Pharmacol; Adv Appl,2019,11:133–143.

[7] 范国治,郝慧斌,杨昱,等. 2013 版《中国 2 型糖尿病防治指南》解读[J]. 中国临床医生杂志,2015,43(10):92–94.

[8] 王文惠. 安达唐治疗难治性 2 型糖尿病疗效观察[J]. 糖尿病新世界,2018,21(15):71–72,84.

[9] 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,2017,20(22):64–66.

[10] 周飞,陈文璞,刘付贞,等. 达格列净联合胰岛素治疗 2 型糖尿病的临床观察[J]. 广东医科大学学报,2018,36(5):534–536.

[11] 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.

[12] Baruah MP,Kalra S,Department of Endocrinology Excelcare Hospitals Guwahati Assam India,et al. Comparative efficacy and safety among sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in type 2 diabetes-results from a retrospective single-centre study[J]. Eur Endocrinol, 2019,15(2):113.

[13] 刘玉萍,刘烨,邱小玉,等. 新型降糖药达格列净的临床研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(18):1896–1899.

[14] Wilding JPH,Woo V,Rohwedder K,et al. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16 (2) : 124 – 136.

[15] 方文军,李晓永,冯绮文,等. 达格列净干预 2 型糖尿病胰岛素治疗血糖控制不佳患者的临床观察[J]. 内科理论与实践,2018,13(3):153–157.

[16] 张岩,陈琰,石雪,等. 达格列净联合门冬胰岛素 30 治疗 2 型糖尿病的临床疗效 [J]. 临床与病理杂志, 2018, 38 (7) : 1488 – 1492.

[17] 韦佳琛,李嫚,张渭涛,等. 达格列净对糖尿病患者血糖和 β 细胞功能的影响[J]. 西南国防医药,2018,28(7):675–677.

[18] 秦晓丹,屈丹,周红. 精蛋白锌重组赖脯胰岛素混和注射液 (25R) 和阿卡波糖联合强化生活方式干预治疗血糖控制不佳的肥胖 2 型糖尿病作用观察 [J]. 当代医学, 2019, 25 (26) : 167 – 168.

[19] Yanai H,Hakoshima M,Adachi H,et al. Effects of six kinds of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on metabolic parameters, and summarized effect and its correlations with baseline data [J]. J Clin Med Res,2017,9(7):605–612.

[20] Hao ZH,Huang X,Shao HL,et al. Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control:a randomized controlled trial [J]. Ther Clin Risk Manag,2018,14:2407–2413.

收稿日期:2020–03–19 编辑:王娜娜

(上接第 1206 页)

[8] Li ZY,Song J,Zheng SL,et al. Adipocyte metrn1 antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling [J]. Diabetes, 2015, 64 (12) : 4011 – 4022.

[9] Ushach I,Arrevillaga-Boni G,Heller GN,et al. Meteorin-like/meteorin- β is a novel immunoregulatory cytokine associated with inflammation [J]. J Immunol, 2018, 201 (12) : 3669 – 3676.

[10] Jung TW, Lee SH, Kim HC, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice [J]. Exp Mol Med, 2018, 50 (9) : 122.

[11] Chung HS,Hwang SY,Choi JH,et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrn1) level in human subjects with type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 136 : 100 – 107.

[12] Löffler D, Landgraf K, Rockstroh D, et al. METRNL decreases during adipogenesis and inhibits adipocyte differentiation leading to adipocyte hypertrophy in humans [J]. Int J Obes, 2017, 41 (1) : 112.

[13] Hu F, Qiu XH, Bu SZ. Pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. Arch Physiol Biochem, 2020, 126 (3) : 235 – 241.

收稿日期:2020–02–14 编辑:王娜娜