

达格列净联合 DPP-4 抑制剂与二甲双胍对血糖控制不佳 2 型糖尿病患者血糖及脂代谢的影响

徐晨曦

(天津蓟州区人民医院综合内科,天津 301900)

摘要:目的 探究达格列净联合二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂与二甲双胍对血糖控制不佳 2 型糖尿病(T2DM)患者血糖水平及血尿酸指标的影响。方法 选取 2019 年 3 月-2021 年 3 月我院收治的 98 例血糖控制不佳 T2DM 患者,按照随机数字表法分为对照组与观察组,各 49 例。对照组给予 DPP-4 抑制剂联合二甲双胍治疗,观察组则在其基础上加用达格列净治疗,比较两组血糖指标[糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPBG)]、胰岛功能[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌指数(HOMA-β)]、脂质代谢相关指标[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、三酰甘油(TG)、血尿酸(UA)]、血糖控制达标率、低血糖发生率。结果 两组 HbA1c、FPG、2hPBG 均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组 FINS、HOMA-β 均高于治疗前,HOMA-IR 低于治疗前,且观察组 FINS、HOMA-β 高于对照组,HOMA-IR 低于对照组($P<0.05$);观察组 SBP、DBP、TG、UA 低于治疗前,且低于对照组($P<0.05$);观察组血糖控制达标率高于对照组($P<0.05$);两组低血糖发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 达格列净联合 DPP-4 抑制剂与二甲双胍在血糖控制不佳 T2DM 患者中具有较好的控糖效果,可改善胰岛功能,降低其血糖、血压及血尿酸水平,且低血糖风险低。

关键词:2 型糖尿病;血糖控制不佳;二肽基肽酶 4 抑制剂;二甲双胍;达格列净

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.09.042

文章编号:1006-1959(2022)09-0165-03

Effects of Daglitazone Combined with DPP-4 Inhibitor and Metformin on Blood Glucose and Lipid Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Poor Glycemic Control

XU Chen-xi

(Department of General Medicine,Tianjin Jizhou District People's Hospital,Tianjin 301900,China)

Abstract: Objective To explore the effect of daglitazone combined with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor and metformin on blood glucose level and serum uric acid index in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with poor blood glucose control. **Methods** A total of 98 patients with T2DM with poor glycemic control admitted to our Hospital from March 2019 to March 2021 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 49 cases in each group. The control group was treated with DPP-4 inhibitor combined with metformin, while the observation group was treated with daglitazone on the basis of the control group. The blood glucose indexes [glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2hPBG)], islet function [fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), insulin secretion index (HOMA-β)], lipid metabolism related indexes [systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), triglyceride (TG), and blood uric acid (UA)], blood glucose control compliance rate, and incidence of hypoglycemia were compared between the two groups. **Results** The HbA1c, FPG and 2hPBG of the two groups were lower than those before treatment, and those in the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). FINS and HOMA-β in the two groups were higher than those before treatment, HOMA-IR was lower than that before treatment, and FINS and HOMA-β in the observation group were higher than those in the control group, HOMA-IR was lower than that in the control group ($P<0.05$). SBP, DBP, TG and UA in the observation group were lower than those before treatment, and lower than those in the control group ($P<0.05$). The compliance rate of blood glucose control in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of hypoglycemia between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Daglitazone combined with DPP-4 inhibitor and metformin has good glycemic control effect in patients with T2DM with poor glycemic control, which can improve islet function, reduce blood glucose, blood pressure and blood uric acid levels, and have low risk of hypoglycemia.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Poor blood sugar control; Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; Metformin; Dapagliflozin

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是我国常见慢性代谢性疾病,以药物治疗为主。二甲双胍作为首选降糖药物,具有良好的血糖控制作用,但随着 T2DM 病程的延长,胰岛 β 细胞功能多伴有进行性衰退表现,易导致血糖控制不佳等情况^[1,2]。对此,临床多采用二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂与二甲双胍联合应用,以此增强降糖作用,延缓胰岛功能恶化,但对于部分血糖控制不佳者,其疗效仍较为有限^[3]。据研究指出^[4,5],血液葡萄糖可通过肾小球滤过,但后续又可在肾小管被重吸收入血,引起血糖反复

升高,而钠葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT-2)则是促进其重吸收的关键物质。因此,抑制 SGLT-2 作用是控制血糖水平的重要方式。达格列净是我国首个获批的 SGLT-2 抑制剂,其降糖机制已获得临床的广泛认可^[6]。本研究结合我院收治的 98 例血糖控制不佳 T2DM 患者,观察达格列净联合 DPP-4 抑制剂与二甲双胍对血糖控制不佳 T2DM 患者血糖水平及血尿酸指标的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月-2021 年 3 月天津蓟州区人民医院综合内科收治的 98 例血糖控制不佳 T2DM 患者,按照随机数字表法分为对照组与观

作者简介:徐晨曦(1977.7-),女,天津人,本科,主治医师,主要从事内科疾病的诊治工作

察组,各 49 例。对照组男 28 例,女 21 例;年龄 48~79 岁,平均年龄(57.82±6.93)岁;病程 3~10 年,平均病程(6.25±1.46)年。观察组男 30 例,女 19 例;年龄 49~78 岁,平均年龄(57.79±6.86)岁;病程 3~10 年,平均病程(6.34±1.52)年。两组性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经医院伦理委员会审批,患者及家属知情同意,签署同意书。

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(2017 年版)》^[7]诊断标准;②经二甲双胍常规降糖治疗后(时间 ≥ 3 个月)糖化血红蛋白(HbA1c) $>7.0\%$;③无药物禁忌。排除标准:①伴有严重并发症者;②存在重大器质性功能障碍者;③3 个月内出现过低血糖、糖尿病酮症及急性感染的患者;④其他类型或未经明确的糖尿病患者。

1.3 方法 对照组给予 DPP-4 抑制剂联合二甲双胍治疗,DPP-4 抑制剂选用沙格列汀片(AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 国药准字 J20160069, 规格:5 mg)口服,5 mg/次,1 次/d;同时给予盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370,规格:0.5 g)0.5 g/次,3 次/d 随餐服用,依据血糖情况,每周增加 0.5 g,逐渐加至 2 g/d,分次服用,最大剂量 2.5 g/d,分 3 次服用,连续治疗 3 个月。观察组在以上基础上加

用达格列净(AstraZeneca AB, 国药准字 J20170040, 规格:10 mg)10 mg/d 晨起服用,1 次/d,连续治疗 3 个月。

1.4 观察指标 比较两组糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPBG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌指数(HOMA- β)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、三酰甘油(TG)、尿酸(UA)、血糖控制达标率及低血糖发生率。血糖达标:HbA1c $<7\%$;低血糖:血糖 ≤ 3.9 mmol/L。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,计数资料以[$n(\%)$]表示,行 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖指标比较 两组 HbA1c、FPG、2hPBG 均低于治疗前,且观察组低于对照组($P<0.05$),见表 1。

2.2 两组胰岛功能比较 两组 FINS、HOMA- β 高于治疗前,HOMA-IR 低于治疗前,且观察组优于对照组($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组脂质代谢相关指标比较 观察组 SBP、DBP、TG、UA 低于治疗前,且低于对照组($P<0.05$),见表 3。

2.4 两组血糖控制效果比较 观察组血糖控制达标率高于对照组($P<0.05$);两组低血糖发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 1 两组血糖指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HbA1c(%)		FPG(mmol/L)		2hPBG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	8.21±1.32	6.53±0.76*	9.15±1.80	7.45±1.06*	15.83±2.44	10.49±1.89*
对照组	49	8.19±1.27	7.48±0.87*	9.18±1.71	8.12±1.10*	15.79±2.50	11.35±2.17*
t		0.076	5.757	0.085	3.070	0.080	2.092
P		0.939	0.000	0.933	0.003	0.936	0.039

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表 2 两组胰岛功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FINS(μ U/ml)		HOMA-IR		HOMA- β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	8.63±1.52	9.97±1.66*	7.93±2.21	3.68±1.06*	3.42±1.20	6.84±1.35*
对照组	49	8.67±1.55	9.30±1.63*	7.87±2.19	5.45±1.19*	3.47±1.26	4.70±1.72*
t		0.129	2.016	0.135	7.775	0.201	6.851
P		0.898	0.047	0.893	0.000	0.841	0.000

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表 3 两组脂质代谢相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		TG(mmol/L)		UA(μ mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	135.12±11.34	127.75±9.50*	86.32±6.74	80.82±6.03*	3.35±1.04	2.89±0.62*	324.51±82.17	298.42±48.20*
对照组	49	135.28±11.46	133.19±10.86	86.45±6.80	85.71±6.21	3.29±1.06	3.19±0.75	324.67±82.20	321.57±62.19
t		0.069	2.639	0.095	3.955	0.283	2.158	0.010	2.060
P		0.945	0.010	0.925	0.000	0.778	0.033	0.992	0.042

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

表 4 两组血糖控制效果比较[n(%)]

组别	n	血糖控制达标率	低血糖发生率
观察组	49	32(65.31)	2(4.08)
对照组	49	21(42.86)	1(2.04)
χ^2		4.972	0.344
P		0.026	0.558

3 讨论

二甲双胍的药理作用是抑制肝糖原输出,同时促进外周组织对葡萄糖的摄取利用,进而达到降糖目的^[8],常需联合 DPP-4 抑制剂,通过抑制 DPP-4 酶活性促进胰岛素分泌,减轻胰岛素抵抗,发挥降糖作用^[9]。但血糖控制不佳时,该方案无法达到理想的控糖效果。研究显示^[10],钠葡萄糖同向转运蛋白(SGLTs)是影响体内葡萄糖摄取与释出的重要物质,其中 SGLT-2 水平上调可增加肾小管对葡萄糖的重吸收作用,选择性抑制肾脏 SGLT-2 活性,阻碍肾小管内葡萄糖的重吸收,促进尿糖排泄,降低血糖水平^[11]。达格列净是我国首个获批的 SGLT-2 抑制剂,该药降糖作用良好,且联用安全性高。

本研究中两组治疗后 HbA1c、FPG、2hPBG 均下降,且观察组低于对照组($P<0.05$),与曲建昌等^[12]研究相符,表明达格列净、DPP-4 抑制剂、二甲双胍三联方案的降糖作用更为显著。分析认为,达格列净可直接通过肾脏排糖,其降糖机制更直接、快速,效果更佳。研究指出^[13],胰岛素抵抗与胰岛功能不足是导致血糖控制不佳的重要原因。因此,改善机体胰岛功能已成为 T2DM 患者维持血糖的重要方式^[14]。本研究观察组 FINS、HOMA- β 高于对照组,HOMA-IR 低于对照组($P<0.05$),提示三联方案可改善患者胰岛功能,降低胰岛素抵抗。分析原因为达格列净的降糖机制不依赖胰岛 β 细胞,有利于胰岛 β 细胞功能改善,对“高糖-胰岛细胞受损-血糖升高”这一恶性循环具有积极的逆转作用^[15]。此外,糖尿病患者多伴不同程度的脂质紊乱,对血糖波动造成了一定影响。本研究中观察组治疗后 SBP、DBP、TG、UA 均下降,且低于对照组($P<0.05$),提示三联方案可有效降低体内 TG、UA 水平,改善脂代谢。分析原因为达格列净可干预体内能量代谢途径,激活其腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK),降低脂肪酸合成速度,加快体内脂质氧化分解,调节过剩的能量代谢^[16]。此外,达格列净在促进尿糖排泄的同时,也伴随着尿酸及水钠的排出,可引起渗透性利尿产生,进而抑制肾素-血管紧张素系统(RAS),发挥降压作用。观察组血糖控制达标率高于对照组($P<0.05$),两组低血糖发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),表明三联方案可提高血糖控制达标率,且不增加低血糖风险,安全可行。

综上所述,达格列净联合 DPP-4 抑制剂与二甲双胍在血糖控制不佳 T2DM 患者中具有理想的控糖

效果,可改善胰岛功能,降低其血糖、血压及血尿酸水平,且低血糖风险低。

参考文献:

- [1]黄霄,郝兆虎,马菲.二甲双胍联合二肽基肽酶 4 抑制剂治疗未达标的 2 型糖尿病患者应用格列喹酮的疗效研究[J].中国实用内科杂志,2021,41(2):129-132.
- [2]Sa-Nguanmoo P,Tanajak P,Kerdphoo S,et al.SGLT2-inhibitor and DPP-4 inhibitor improve brain function via attenuating mitochondrial dysfunction, insulin resistance, inflammation, and apoptosis in HFD-induced obese rats[J].Toxicology and Applied Pharmacology,2017,333:43-50.
- [3]戚蓓蓓,宋文春,江冬梅,等.二肽基肽酶-4 抑制剂西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效[J].江苏医药,2016,42(15):1728-1729.
- [4]梁宇,焦秀敏,张星光,等.达格列净对超重 2 型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究[J].中国全科医学,2021,24(21):2655-2660,2668.
- [5]何瑛.二肽基肽酶 4 抑制剂联合地特胰岛素治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病的疗效及对血糖和氧化应激指标的影响[J].中国基层医药,2021,28(5):715-719.
- [6]罗琼,徐文光,李琴,等.GLP-1RA、DPP-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病肥胖患者的疗效及其对心血管疾病发病风险的对比[J].心血管康复医学杂志,2021,30(2):159-164.
- [7]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [8]徐爱花,黄建胜,何银辉,等.达格列净片治疗 2 型糖尿病血糖控制不佳患者的疗效与低血糖风险观察[J].中华全科医学,2020,18(9):1500-1503,1526.
- [9]高芳芳,张萍,钟兴,等.达格列净对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[J].山东医药,2020,60(14):48-50.
- [10]Dekkers CCJ,Petrykiv S,Laverman GD,et al.Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers[J].Diabetes,Obesity and Metabolism,2018,20(8):1988-1993.
- [11]袁伟杰,管昊晨.钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的肾脏获益:从理论到临床实践[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2021,30(2):148-149.
- [12]曲建昌,弓月,王彤,等.达格列净联合二肽基肽酶 4 抑制剂和二甲双胍治疗血糖控制不佳 2 型糖尿病的效果分析[J].中国医药,2021,16(6):857-860.
- [13]邓宁,胡庆芬,梁彩虹,等.达格列净片联合盐酸二甲双胍对 2 型糖尿病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(18):2016-2018,2039.
- [14]李玉红,邵爽,孟旭英.二肽基肽酶 4 抑制剂维格列汀联合胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效及对超敏 C 反应蛋白影响的观察[J].中国糖尿病杂志,2019,27(9):658-661.
- [15]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.
- [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.

收稿日期:2021-07-16;修回日期:2021-08-25

编辑/肖婷婷