

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.019

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.019>

达格列净联合门冬胰岛素 30 治疗 2 型糖尿病的临床疗效

张岩, 陈琰, 石雪, 白倩, 王彦君

(吉林大学第二医院内分泌科, 长春 130000)

[摘要] 目的: 评价达格列净联合门冬胰岛素30治疗2型糖尿病的临床疗效及安全性。方法: 收集2017年6月至12月于吉林大学第二医院就诊的2型糖尿病患者共88例, 分为观察组(40例)与对照组(48例)。观察组给予达格列净联合门冬胰岛素30治疗, 对照组仅使用门冬胰岛素30治疗。随访并记录患者的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、腰围、BMI、使用胰岛素剂量、有无低血糖事件发生及心血管不良事件发生率。结果: 治疗3个月后两组患者空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白差异无统计学意义($P>0.05$), 观察组BMI、腰围较治疗前明显降低($P<0.05$)。观察组患者胰岛素使用剂量及心血管不良事件发生率明显少于对照组($P<0.05$), 低血糖发生率两组无明显差异($P>0.05$)。结论: 达格列净联合门冬胰岛素30治疗2型糖尿病的疗效优于仅使用门冬胰岛素30治疗2型糖尿病, 可平稳控制血糖及减重, 且有很好的安全性。

[关键词] 达格列净; 2型糖尿病; 钠葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂

Clinical efficacy of dapagliflozin combined with insulin aspart 30 in the treatment of type 2 diabetes mellitus

ZHANG Yan, CHEN Yan, SHI Xue, BAI Qian, WANG Yanjun

(Department of Endocrinology, Second Hospital, Jilin University, Changchun 130000, China)

Abstract **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of dapagliflozin combined with insulin aspart 30 in the treatment of type 2 diabetes. **Methods:** We collected 88 patients with type 2 diabetes who were hospitalized in the Second Hospital of Jilin university from June 2017 to December 2017, and assigned them into an observation group ($n=40$) and a control group ($n=48$). The observation group received the treatment of dapagliflozin combined with insulin aspart 30, and the control group was only treated with insulin aspart 30. In the follow-up visit, the study recorded the patient's fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), hemoglobin A1c (HbA1c), waist, BMI, insulin doses, presence of hypoglycemic events and the incidence of adverse cardiovascular events. **Results:** There was no significant difference in FPG, 2hPG, and HbA1c between the two groups after 3 months of treatment ($P>0.05$). BMI and waist in the observation group were significantly lower than before ($P<0.05$). The insulin dose and incidence of cardiovascular adverse events in the observation group were significantly lower than that in the control group ($P<0.05$), and there was no significant difference in the incidence of hypoglycemia between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy of dapagliflozin

收稿日期 (Date of reception): 2018-04-16

通信作者 (Corresponding author): 王彦君, Email: jdeywyj1966@126.com

combined with insulin aspart 30 is better than that only using insulin aspart 30 in the treatment of type 2 diabetes. It can control blood glucose stably, lose weight, and has a good safety.

Keywords dapagliflozin; type 2 diabetes mellitus; sodium glucose co-transporter 2

近年来,人们的生活水平不断提高,人口老龄化不断加剧,糖尿病的发病率持续处于上升状态。据统计,中国现有约1.139亿成人糖尿病患者,另外有4.934亿糖尿病前期人群,是目前世界上糖尿病患者最多的国家^[1]。同时,糖尿病及其并发症也造成了社会和家庭严重的经济负担^[2],如何更好地控制血糖并延缓糖尿病并发症的发生正受到临床医师及患者的极大关注。糖尿病的慢性并发症可累及人体多个脏器,严重时可导致失明、肾衰竭以及截肢等。糖尿病还可能导致大血管并发症的发生,可使心血管疾病的风险增加2~5倍^[3]。目前,对于2型糖尿病的治疗,胰岛素仍是最主要的手段,但长年注射胰岛素易导致体重增加及低血糖风险增加,故胰岛素联合口服降糖药控制血糖并在血糖平稳的前提下减少胰岛素注射剂量对于2型糖尿病患者疗效更佳。达格列净属钠葡萄糖协同转运蛋白2抑制药(sodium-glucose co-transporter, SGLT2),是一种新型的降糖药物,自上市以来备受关注。本研究旨在观察及对比评价达格列净联合胰岛素与单用胰岛素治疗2型糖尿病的临床疗效及安全性,为糖尿病的临床治疗提供循证医学证据。

1 对象与方法

1.1 对象

连续收集2017年6至12月于吉林大学第二医院就诊的2型糖尿病患者共88例,分为对照组(48例)与观察组(40例)。

纳入标准:1)年龄18~75岁;2)符合1999年WHO的2型糖尿病诊断标准;3)入组前降糖治疗方

案稳定3个月以上。

排除标准:1)对实验药物有相关禁忌证者;2)已确诊的严重肝、肾疾患及肿瘤者;3)患血液系统疾病者;4)患急性或慢性感染疾病者;5)妊娠、准备妊娠及哺乳期患者。

本研究符合医学伦理标准,且研究对象均自愿签署知情同意书。

1.2 方法

对照组仅使用门冬胰岛素30治疗,观察组给予口服达格列净(10 mg/d)联合门冬胰岛素30治疗,并嘱两组均按照糖尿病饮食,适量运动,保持情绪稳定,使两组空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)与餐后2 h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2 hPG)均稳定在血糖控制目标范围内。随访并记录每例患者的FPG、2 hPG、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、腰围、BMI、使用胰岛素的剂量、有无低血糖事件发生及心血管不良事件发生率。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行分析。服从正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行比较,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗后 FPG, 2 hPG 及 HbA1c 的比较

两组接受不同治疗后,FPG, 2hPG及HbA1c差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

表1 两组治疗后FPG, 2 hPG及HbA1c的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of FPG, 2 hPG, and HbA1c after treatment between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 hPG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照组	6.87 ± 2.16	9.30 ± 2.83	6.53 ± 1.59
观察组	6.65 ± 2.17	8.97 ± 2.57	6.50 ± 1.71
t	0.454	0.573	0.085
P	0.636	0.568	0.933

2.2 两组治疗前后腰围、BMI及使用胰岛素剂量的比较

对照组腰围与BMI较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$), 观察组治疗后腰围与BMI较治疗前明显下降($P<0.05$); 观察组使用达格列净后胰岛素注射剂量减少, 且治疗后胰岛素注射剂量明显少于对照组治疗后胰岛素注射剂量($P<0.05$, 表2)。

2.3 两组治疗期间低血糖事件的发生情况

对照组2例(4.2%)出现症状性低血糖, 5例(10.4%)出现无症状性低血糖; 观察组2例(5.0%)

出现症状性低血糖, 3例(7.5%)出现无症状性低血糖, 两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组均未发生严重低血糖。

2.4 两组治疗期间心血管不良事件发生率

对照组未出现心肌梗死患者, 不稳定性心绞痛7例(14.6%), 心力衰竭2例(4.2%), 无心血管死亡; 观察组未出现心肌梗死, 不稳定性心绞痛2例(5.0%), 心力衰竭1例(2.5%), 无心血管死亡, 两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后腰围、BMI及胰岛素的使用剂量($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of waist circumference, BMI, and insulin dose between the 2 groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	腰围/cm	BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	胰岛素剂量/U
治疗前			
对照组	91.80 $\pm$ 7.94	24.27 $\pm$ 2.23	40.40 $\pm$ 5.48
观察组	92.60 $\pm$ 7.32	25.06 $\pm$ 2.47	41.90 $\pm$ 5.81
<i>t</i>	0.491	1.561	1.247
<i>P</i>	0.625	0.123	0.220
治疗后			
对照组	94.20 $\pm$ 6.75	25.00 $\pm$ 2.33	35.80 $\pm$ 4.59
观察组	89.70 $\pm$ 8.07	23.82 $\pm$ 2.18	18.50 $\pm$ 5.06
<i>t</i>	2.803	2.450	16.65
<i>P</i>	0.006	0.016	<0.001

3 讨论

2型糖尿病指从胰岛素抵抗为主伴胰岛素相对不足到胰岛素分泌不足为主伴胰岛素抵抗的一类糖尿病。在目前的临床工作中, 胰岛素是帮助糖尿病患者控制血糖的最重要的手段之一, 但随着糖尿病发病率逐年升高, 且发病年龄逐渐低龄化, 越来越多的患者长年注射胰岛素, 易导致体重增加及低血糖风险增加, 不能有效控制血糖^[4]。达格列净是第1个获准上市的用于治疗2型糖尿病的SGLT2抑制剂^[5], 其作用机制是通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收而达到降糖的目的。肾功能正常的成年人每天可经肾小球滤过约180 g的葡萄糖, 而这些葡萄糖绝大多数在肾小管被重吸收, 这一重吸收过程由钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLTs)实现。SGLT2是一种转运载体, 在肾小管的细胞刷状缘段

特异表达, 并介导约90%葡萄糖的重吸收过程^[6]。达格列净可高选择及强效地抑制SGLT2, 从而阻断肾小管对葡萄糖的重吸收, 而增加葡萄糖在尿液中的排泄, 降低血糖。达格列净的降糖机制并不依赖于胰岛素^[7]。很多患者长年使用胰岛素控制血糖, 胰岛素注射剂量较大。有研究^[8]表明: 胰岛素水平升高可导致血管内皮功能损害。使用达格列净联合胰岛素治疗时, 可明显减少胰岛素使用剂量, 从而减少外源性胰岛素注射。本研究为两组选择的降糖方案均可使患者的血糖水平保持平稳, 但观察组口服达格列净后可明显减少胰岛素注射剂量, 有效避免长期注射大量胰岛素而导致的高胰岛素血症。

2型糖尿病患者多合并有肥胖和超重, 体重超标更易引起糖尿病的各种并发症^[9]。对于超重、肥胖患者, 目标是3~6个月减轻体重的5%~10%^[10],

减轻体重能明显改善 2 型糖尿病患者的生活质量, 推迟并发症的发生。很多传统的口服降糖药在发挥降糖效果的同时会引起体重的增加^[11], 而达格列净在应用于临床以来显示出良好的减重效果。本研究中观察组治疗后腰围与 BMI 均明显下降。目前研究^[12]认为: 早期使用达格列净可使尿液中葡萄糖含量增加, 渗透压升高, 因而减少远曲小管和集合管对尿液的浓缩, 促进渗透利尿; 而尿液中葡萄糖排泄增多, 不断消耗机体热量, 进而降低体重。

低血糖事件是糖尿病治疗过程中常见的急性并发症, 严重低血糖有可能导致神经系统发生异常, 严重时危及生命^[13]。一项临床试验^[14]表明: 达格列净降糖效果良好, 通过调节血浆葡萄糖水平来控制血糖^[15], 不易引起低血糖。达格列净通过尿液排糖, 单独使用达格列净降糖时极少发生低血糖事件。本研究中两组低血糖发生率无显著差异, 但本研究样本数有限, 时间较短, 长期将两药联用时仍需注意不断调整用药剂量, 注意病情变化, 避免发生低血糖事件及其他不良反应。本研究中观察组低血糖发生例数低于对照组, 但两组间差异无统计学意义。表明达格列净在临床应用中安全性较高, 而且降糖效果良好, 能满足糖尿病治疗的需求。在一项临床研究^[16]中发现: 使用达格列净的患者平均收缩压和舒张压均明显降低。同时有研究^[17]表明: 达格列净可以升高高密度脂蛋白, 降低三酰甘油, 但对胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇影响不大。达格列净不仅可以有效降低血糖, 更可以通过减轻体重、降血压、调脂等作用保护心血管^[18], 降低心血管不良事件的发生率。

综上, 达格列净联合胰岛素的血糖控制效果优于单独使用胰岛素, 前者在血糖控制平稳的基础上可适当减少胰岛素使用剂量, 改善高胰岛素血症及胰岛素抵抗等, 减小腰围及 BMI, 降低心血管不良事件的发生率, 且安全性较高, 值得在临床推广应用。

参考文献

1. Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
2. 陈燕梅, 李志勇. 达格列净的临床应用进展[J]. 重庆医学, 2013,

42(34): 4214-4216.

- CHEN Yanmei, LI Zhiyong. Progress in clinical application of dapagliflozin[J]. Chongqing Medicine, 2013, 42(34): 4214-4216.
3. 谷光宇, 郑少雄. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂——糖尿病治疗新途径[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(10): 962-968.
- GU Guangyu, ZHENG Shaoxiong. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor—new approach to diabetes treatment[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2014, 34(10): 962-968.
4. 陈云华. 预混胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者转为甘精胰岛素联合口服药的疗效分析[J]. 中国社区医师, 2015, 31(27): 30-31.
- CHEN Yunhua. Effects of premixed insulin therapy on conversion of insulin glargine to oral insulin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Community Doctors, 2015, 31(27): 30-31.
5. 石卫峰, 李晓宇, 刘皋林. 治疗 2 型糖尿病新药达格列净[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(16): 1861-1863.
- SHI Weifeng, LI Xiaoyu, LIU Gaolin. Dapagliflozin, a new anti-hyperglycemic agent for type 2 diabetes[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2013, 22(16): 1861-1863.
6. Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus[J]. Drugs, 2010, 70(4): 377-385.
7. Meng W, Ellsworth BA, Nirschl AA, et al. Discovery of dapagliflozin: a potent, selective renal sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor for the treatment of type 2 diabetes[J]. J Med Chem, 2008, 51(5): 1145-1149.
8. Del Turco S, Gaggini M, Daniele G, et al. Insulin resistance and endothelial dysfunction: a mutual relationship in cardiometabolic risk[J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(13): 2420-2431.
9. Executive summary: Standards of medical care in diabetes—2013[J]. Diabetes Care, 2013, 36(Suppl 1): S4-S10.
10. 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]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- Chinese Diabetes Society. Chinese guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes (2017 edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2018, 10(1): 4-67.
11. 陈显英, 符茂雄. 从循证医学角度看致体重降低降糖药物的长期有效性和安全性[J]. 药品评价, 2018, 15(3): 29-64.
- CHEN Xianying, FU Maoxiong. Long term efficacy and safety of antidiabetic drugs with weight loss effect: an evidence based review[J]. Drug Evaluation, 2018, 15(3): 29-64.
12. Ueta K, Ishihara T, Matsumoto Y, et al. Long-term treatment with the Na⁺-glucose cotransporter inhibitor T-1095 causes sustained improvement in hyperglycemia and prevents diabetic neuropathy in Goto-Kakizaki rats[J]. Life Sci, 2005, 76(23): 2655-2668.
13. 邹晓莹, 孙中华, 韩晶. 糖尿病患者治疗过程中发生低血糖的原因分析[J]. 中国全科医学, 2012, 15(6): 690-693.

- ZOU Xiaoying, SUN Zhonghua, HAN Jing. Analysis of causes of hypoglycemia during treatment of diabetic patients[J]. Chinese General Practice, 2012, 15(6): 690-693.
14. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2217-2224.
15. 饶志方, 王婉钢, 程振玲, 等. 达格列净和沙格列汀复方制剂治疗2型糖尿病研究进展[J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(12): 845-848.
- RAO Zhifang, WANG Wangang, CHENG Zhenling, et al. Research progress in the treatment of type 2 diabetes with dapagliflozin and saxagliptin compound preparations[J]. Chinese Journal of Pharmacoeconomics, 2017, 26(12): 845-848.
16. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(9): 853-862.
17. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2010, 375(9733): 2223-2233.
18. Macdonald FR, Peel JE, Jones HB, et al. The novel sodium glucose transporter 2 inhibitor dapagliflozin sustains pancreatic function and preserves islet morphology in obese, diabetic rats[J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(11): 1004-1012.

本文引用: 张岩, 陈琰, 石雪, 白倩, 王彦君. 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.019

Cite this article as: ZHANG Yan, CHEN Yan, SHI Xue, BAI Qian, WANG Yanjun. Clinical efficacy of dapagliflozin combined with insulin aspart 30 in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(7): 1488-1492. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.07.019