

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.015

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.015>

阿格列汀或达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效

周换丽, 孔艳华

(亳州市人民医院内分泌科, 安徽 亳州 236800)

[摘要] 目的: 观察阿格列汀联合二甲双胍与达格列净联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效。方法: 将 2018 年 9 月至 2019 年 3 月亳州市人民医院内分泌科诊治的 100 例初诊 2 型糖尿病患者纳入研究, 均给予二甲双胍治疗 12 周后, 检测糖化血红蛋白比值, 将未达标(糖化血红蛋白比值 > 7.0%) 的 79 例患者随机分为 2 组, 观察组 39 例, 对照组 40 例。观察组在二甲双胍单药基础上加用达格列净 10 mg, 对照组在二甲双胍治疗基础上加用阿格列汀 25 mg, 继续治疗 12 周。观察两组治疗前后体重、糖化血红蛋白、总胆固醇及低密度脂蛋白情况。结果: 治疗 24 周后, 观察组体重较前下降, 且差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组下降不明显, 较前无明显差异。两组的糖化血红蛋白均低于治疗前 ($P < 0.05$), 观察组更低但与对照组无明显差异; 两组总胆固醇、低密度脂蛋白治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 但观察组低密度脂蛋白降低明显, 两组之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 二甲双胍单药治疗效果不佳的 2 型糖尿病患者加用达格列净或阿格列汀均能有效控制血糖, 但达格列净能够有效控制体重, 可能对肥胖型 2 型糖尿病获益明显, 且对低密度脂蛋白升高的 2 型糖尿病患者受益更明显。

[关键词] 二甲双胍; 达格列净; 阿格列汀; 2 型糖尿病

Efficacy of alogliptin or dapagliflozin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

ZHOU Huanli, KONG Yanhua

(Department of Endocrinology, Bozhou People's Hospital, Bozhou Anhui 236800, China)

Abstract **Objective:** To observe the efficacy of alogliptin in the treatment of type 2 diabetes in the treatment of type 2 diabetes with the combination of metformin and dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. **Methods:** A total of 79 patients with type 2 diabetes, which were diagnosed and treated in our department from September 2018 to March 2019, were randomly divided into 2 groups, 39 patients in the observation group and 40 in the control group. The observation group was treated with dapagliflozin 10 mg on the basis of metformin alone, and the control group was treated with alogliptin 25 mg on the basis of metformin treatment for 12 weeks. The body weight, glycosylated hemoglobin, total cholesterol and low-density lipoprotein were observed before

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-12

通信作者 (Corresponding author): 周换丽, Email: 478497038@qq.com

and after treatment. **Results:** After 24 weeks of treatment, the weight of the observation group was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), while that of the control group was not significantly lower than that before treatment ($P > 0.05$). The glycosylated hemoglobin of the two groups was lower than that before treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the observation group and the control group, and there was no significant difference in total cholesterol and low density lipoprotein between the two groups before and after treatment ($P > 0.05$), but the decrease of low density lipoprotein in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** alogliptin and dapagliflozin both can effectively control blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not effective in the treatment of metformin alone, but dapagliflozin can effectively control body weight, which may benefit obese type 2 diabetes mellitus and type 2 diabetes patients with elevated low-density lipoprotein.

Keywords metformin; dapagliflozin; alogliptin; type 2 diabetes mellitus

近年来, 2型糖尿病发病率逐渐上升, 2013年我国慢性病及其危险因素监测^[1]显示: 18岁以上人群糖尿病患病率为10.4%。与此同时, 越来越多的口服降糖药物应用于临床。其中, 被大家所知的二肽基肽酶4抑制剂(DPP-4i)及钠-葡萄糖转运蛋白-2抑制剂(SGLT-2i)是目前为止最新口服降糖药物。SGLT-2i因其独特的降糖效果及心脑血管获益在临床占有绝对优势, 因此, 本文观察在二甲双胍单药治疗未达标的2型糖尿病患者中, DPP-4i(所选代表药物: 阿格列汀)与SGLT-2i(所选代表药物: 达格列净)分别与二甲双胍联合应用的临床效果, 旨在为广大一线医生提供更多资料。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2018年9月至2019年3月亳州市人民医院内分泌科门诊诊治的100例2型糖尿病初诊患者, 排除有肝肾功能不全、急性心脑血管意外、合并有糖尿病急性并发症者, 如感染、糖尿病性酮症酸中毒、高血糖高渗状态及妊娠状态患者。本研究经过亳州市人民医院医学伦理委员会审批, 患者均签署知情同意。

1.2 方法

在100例患者中, 男48例, 女52例, 年龄(50.43 ± 5.35)岁, 病程(2.6 ± 0.9)年, 体重(70.00 ± 5.59)kg。交代所有患者不改变饮食及运动习惯, 针对糖尿病, 均给予二甲双胍单药治疗, 剂量1 000 mg/d起, 每日2次, 2周后加至2 000 mg/d, 每天2次, 口服。其中不能耐受2 000 mg者剔除1人, 疗程共12周, 检测患者体重及糖化血红蛋白比

值, 其中20人达标(糖化血红蛋白比值 $< 7\%$), 纳入余79例患者, 男38例, 女41例。随机将79例患者分为观察组(39例)与对照组(40例)。观察组继续加用达格列净10 mg, 对照组加用阿格列汀25 mg, 继续观察12周, 检测患者体重、糖化血红蛋白、总胆固醇及低密度脂蛋白情况。

1.3 生化指标测定

患者在受试当天均空腹(8 h以上未进食)就诊抽取静脉血, 同时检测体重, 血液标本送至亳州市人民医院检验科, 测总胆固醇及低密度脂蛋白、糖化血红蛋白比值。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析, 计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间对比采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组治疗前年龄、病程、体重、总胆固醇、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白比值相比较均无统计学意义($P > 0.05$, 表1)。

两组治疗24周后, 观察组体重较前下降, 且差异有统计学意义($P < 0.05$), 对照组下降不明显, 较前无明显差异($P > 0.05$), 两组体重下降程度相比, 观察组更明显($P < 0.05$)。两组的糖化血红蛋白均低于治疗前($P < 0.05$), 观察组更低, 但与对照组相比无明显差异; 两组总胆固醇、低密度脂蛋白治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$), 但观察组低密度脂蛋白降低明显, 两组之间差异有统计学意义($P < 0.05$, 表2)。

表1 患者一般资料及受试前总胆固醇、低密度脂蛋白、糖化血红蛋白比值

Table 1 General data of the patient and total cholesterol, low density lipoprotein, the ratio of glycosylated hemoglobin before trial

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)/例	年龄/岁	病程/年	体重/kg	总胆固醇/ (mmol·L ⁻¹)	低密度脂蛋白/ (mmol·L ⁻¹)	糖化血红蛋白 比值/%
观察组	39	25/15	49.52 ± 3.98	2.7 ± 0.4	69.00 ± 6.98	2.56 ± 1.59	2.86 ± 0.88	8.30 ± 1.96
对照组	40	14/26	51.06 ± 4.96	2.5 ± 0.6	71.00 ± 4.32	2.43 ± 1.32	2.69 ± 0.67	8.40 ± 1.29

表2 观察组与对照组治疗前后相关指标比较

Table 2 Comparison of related indexes between observation group and control group before and after treatment

组别	<i>n</i>	体重/kg	总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	糖化血红蛋白比值/%
观察组	39				
治疗前		69 ± 6.98	2.56 ± 1.59	2.86 ± 0.88	8.3 ± 1.96
治疗后		62 ± 5.96* [#]	2.03 ± 1.69	2.40 ± 0.96	6.2 ± 2.16 [#]
差值		-7 ± 4.23	-0.5 ± 4.98	-0.4 ± 1.02*	-1.2 ± 2.30
对照组	40				
治疗前		71 ± 4.32	2.43 ± 1.32	2.69 ± 0.67	8.4 ± 1.29
治疗后		69 ± 3.76	2.23 ± 0.99	2.53 ± 1.06	6.9 ± 2.13 [#]
差值		-2 ± 1.99	-0.3 ± 1.22	-0.2 ± 1.36	-1.0 ± 2.65

观察组与对照组相比, **P*<0.05; 同组治疗前后相比, [#]*P*<0.05。

Compared with the control group, **P*<0.05; compared with the group before and after treatment, [#]*P*<0.05.

3 讨论

2型糖尿病是一组以胰岛素抵抗为主, 胰岛素缺乏为辅的异质性疾病, 其受环境及遗传因素等的多重影响, 且针对我国各省市大量临床流行病学研究^[2-4]发现, 2型糖尿病发病率逐年上升, 并逐步趋于年轻化。对于初诊糖尿病但未达到胰岛素强化治疗的患者, 起始二甲双胍作为首选药物治疗, 3个月未达标的患者, 若在此基础上加用达格列净或阿格列汀能够有效的控制血糖。

达格列净为SGLT-2i的代表之一, 且在我国临床用药中得到广泛的应用。正常生理情况下, 肾脏每天经过肾小球滤过近160~180 g的葡萄糖到肾小管中, 但滤过的葡萄糖会被重新吸收。在肾小管内的葡萄糖主要通过钠-葡萄糖共转运蛋白(SGLT)重吸收回血液循环中。人类SGLT家族主要包括SGLT1~SGLT6, 广泛分布于体内。其中SGLT-2主要分布在近段肾小管的管腔侧细胞膜上, 负责肾小管内90%葡萄糖的吸收。而对于2型糖尿病患者, 处于对肾脏过量葡萄糖排出的适

应, 其肾糖阈较正常人高, 导致葡萄糖重吸收增加。SGLT-2i通过抑制肾小管内的SGLT-2抑制葡萄糖重吸收, 减低肾糖阈而促进葡萄糖排泄, 从而降低血糖^[5]。本临床观察证实了SGLT-2在初诊2型糖尿病患者中的降糖效果, 与多数临床试验^[6-7]结果一致。达格列净除作用于肾外, 还可作用于肝, 提高肝细胞对胰岛素的敏感性, 抑制葡萄糖6磷酸酶的转化作用, 减少肝糖原的生成, 从而调节糖代谢^[8]。而本研究发现达格列净对低密度脂蛋白有降低作用, 考虑达格列净的脂质调节作用可能与其改善胰岛素抵抗及调节了糖代谢有关^[9]。其次, 本研究表明: 观察组体重较治疗前下降明显, 提示达格列净能明显降低糖尿病患者体重, 可能对肥胖的2型糖尿病患者获益更加明显。但其具体作用机制目前不甚明确。部分相关研究^[10]表明: 达格列净通过排糖额外增加了体内水分的排除, 从而导致体内总液体量下降, 体重下降, 进而其心血管获益更明显。再者, 达格列净通过启动糖原耗尽信号通过, 经肝脑脂肪轴促进脂肪分解, 从而减轻体重^[11]。另外, 达格列净通过提高

体内空腹C肽水平, 修复胰岛细胞功能, 改善胰岛素抵抗, 促进胰岛素分泌, 有效控制血糖, 降低糖化血红蛋白比值, 亦对体重下降做出贡献^[12-13]。

二肽基肽酶-4抑制剂(DPP-4i)通过抑制DPP-4而增强肠促胰素效应。其可使内源性活性GLP-1水平升高2~3倍, 从而增强 β 细胞和 α 细胞对葡萄糖的敏感性, 即增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌并增强葡萄糖对胰升糖素分泌的抑制作用, 进而改善高血糖^[14]。临床研究^[15-16]发现: 阿格列汀可显著降低初诊2型糖尿病的糖化血红蛋白比值, 与多数研究结果一致。

综上, 初诊2型糖尿病患者, 达格列净联合二甲双胍或阿格列汀联合二甲双胍均能有效的控制血糖, 但达格列净有更多的额外效益, 值得推广。

参考文献

- 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 Medical Association Diabetic Branch. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2018, 10(1): 4-67.
- 纪立农. 丰富中国2型糖尿病防治措施的临床证据链, 建立基于中国人群证据的糖尿病防治指南——纪念第1版《中国2型糖尿病防治指南》发布10周年[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(1): 1-4.
JI Linong. To enrich the chain of clinical evidence for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China, and to establish a guide for the prevention and treatment of diabetes based on the evidence of Chinese population—commemorating the 10th anniversary of the publication of the 1st edition of the guidelines for the Prevention and treatment of Type 2 Diabetes in China[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2014, 22(1): 1-4.
- Pan XR, Yang WY, Li GW, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group[J]. Diabetes Care, 1997, 20(11): 1664-1669.
- 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民2002年营养与健康状况调查[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7): 478-484.
LI Liming, RAO Keqin, KONG Lingzhi, et al. 2002 nutrition and health survey of Chinese residents[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2005, 26(7): 478-484.
- 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT2)抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 865-870.
JI Linong, GUO Lixin, GUO Xiaohui, et al. The rational clinical application of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2016, 24(10): 865-870.
- 宋金方, 张亮, 林维娜, 等. 达格列净或西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效对比研究[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(3): 253-255.
SONG Jinfang, ZHANG Liang, LIN Weina, et al. Comparative study on the efficacy of dapagliflozin or Sitagliptin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Practical Pharmacy and Clinical Remedies, 2019, 22(3): 253-255.
- 菅小红, 徐建宾, 申晶. 达格列净对中心肥胖型新诊断T2MD患者 β 胰岛细胞功能和脂代谢紊乱的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(10): 1209-1212.
JIAN Xiaohong, XU Jianbin, SHEN Jing. Effect of dapagliflozin on β islet cell function and lipid metabolism disorder in newly diagnosed T2MD patients with central obesity[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019, 40(10): 1209-1212.
- 赵惟超, 项荣武, 杜闪闪, 等. 达格列净治疗2型糖尿病有效性及安全性的Meta分析[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(10): 917-928.
ZHAO Weichao, XIANG Rongwu, DU Shanshan, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Shenyang Pharmaceutical University, 2017, 34(10): 917-928.
- 安建中, 洪蕾, 乔世刚, 等. 二肽基肽酶4抑制剂和钠-葡萄糖转运蛋白2抑制剂联合治疗2型糖尿病的临床应用进展[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(2): 111-114.
AN Jianzhong, HONG Lei, QIAO Shigang, et al. Progress in clinical application of dipeptidyl peptidase 4 inhibitor and sodium glucose transporter 2 inhibitor in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Pharmaceutical and Clinical Research, 2018, 26(2): 111-114.
- Cho KY, Nakamura A, Omori K, et al. Effect of switching from pioglitazone to the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on body weight and metabolism-related factors in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label, prospective, randomized, parallel-group comparison trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(3): 710-714.
- Izumida Y, Yahagi N, Takeuchi Y, et al. Glycogen shortage during fasting triggers liver-brain-adipose neurocircuitry to facilitate fat utilization[J]. Nat Commun, 2013, 4: 2316.
- Cho HA, Jung YL, Lee YH, et al. Efficacy of body weight reduction on the SGLT2 inhibitor in people with type 2 diabetes mellitus[J]. J Obes Metab Syndr, 2017, 26(2): 107-113.
- Joannides CN, Mangiafico SP, Waters MF, et al. Dapagliflozin improves insulin resistance and glucose intolerance in a novel transgenic rat model of chronic glucose overproduction and glucose toxicity[J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(8): 1135-1146.

14. 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. DPP-4抑制剂临床应用专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(11): 899-903.
Endocrinology and Metabolism Branch of Chinese Medical Doctor Association. Consensus of experts on Clinical Application of DPP-4 Inhibitors[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2018, 34(11): 899-903.
15. 张新丽, 何成斌, 苗豆豆. 苯甲酸阿格列汀联合二甲双胍对糖尿病的治疗效果观察[J]. 中国实用医药, 2018, 13(25): 126-127.
ZHANG Xinli, HE Chengbin, MIAO Doudou. Observation on the therapeutic effect of alogliptin benzoate combined with metformin on diabetes mellitus[J]. China Practical Medical, 2018, 13(25): 126-127.
16. 苏晓萍. 阿格列汀联合二甲双胍治疗新诊断2型糖尿病患者的效果与安全性分析[J]. 海峡药学, 2019, 31(6): 123-124.
SU Xiaoping. Efficacy and safety of Alogliptin combined with metformin in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2019, 31(6): 123-124.

本文引用: 周换丽, 孔艳华. 阿格列汀或达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(5): 1169-1173. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.015

Cite this article as: ZHOU Huanli, KONG Yanhua. Efficacy of alogliptin or dapagliflozin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(5): 1169-1173. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.015