

二甲双胍单药疗效不佳的 2 型糖尿病患者 联合达格列净或格列美脲治疗的效果及安全性观察

李晋莹, 李舸

暨南大学附属顺德医院内分泌代谢科, 广东 佛山 528305

【摘要】 **目的** 探讨二甲双胍单药疗效不佳的 2 型糖尿病患者联合达格列净或格列美脲的效果及安全性, 为临床治疗提供依据。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 6 月期间暨南大学附属顺德医院收治的 90 例经二甲双胍单药治疗疗效不佳的 2 型糖尿病患者作为研究对象, 采用随机数表法将患者分为观察组和对照组各 45 例。对照组在二甲双胍治疗的基础上采用格列美脲治疗, 观察组在二甲双胍治疗的基础上采用达格列净治疗, 两组患者的治疗时间均为 24 周。比较两组患者治疗前、治疗后的血糖[糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)]、血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、平均血糖波动(MAGE)、C 反应蛋白(CRP)和体质量(BMI)变化, 并记录不良事件发生情况。**结果** 治疗后, 两组患者的血糖 HbA1c、FBG、2 hPG 水平明显低于治疗前, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 两组患者的血脂 TC、TG、LDL-C 及 BMI 指数均明显下降, 且观察组[(2.88±0.42) mmol/L、(1.45±0.15) mmol/L、(2.12±0.32) mmol/L、(20.11±1.74) kg/m²]明显低于对照组[(3.98±0.51) mmol/L、(1.98±0.37) mmol/L、(2.89±0.41) mmol/L、(22.03±2.09) kg/m²], 而 HDL-C 升高, 且观察组[(0.98±0.27) mmol/L]明显高于对照组[(0.85±0.23) mmol/L], 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 两组患者的 MAGE、CRP 表达水平均明显低于治疗前, 且观察组[(2.12±0.31) mmol/L、(3.02±0.31) mg/L]明显低于对照组[(2.68±0.32) mmol/L、(3.59±0.39) mg/L], 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者的不良事件发生率为 8.89%, 明显低于对照组的 24.44%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 二甲双胍单药疗效不佳的 2 型糖尿病患者联合达格列净治疗效果更佳, 其可有效降低患者的血糖波动, 抑制氧化应激和炎症反应, 调节血脂水平, 且不良事件发生率低, 值得临床推广使用。

【关键词】 2 型糖尿病; 二甲双胍; 达格列净; 格列美脲; 血脂; 血糖; 氧化应激; C 反应蛋白

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)16-2052-04

Efficacy and safety of metformin plus dapagliflozin or glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin. Li Jin-ying, Li Ge. Department of Endocrine Metabolism, the Affiliated Shunde Hospital of Jinan University, Foshan 528305, Guangdong, CHINA

【Abstract】 **Objective** To explore the efficacy and safety of metformin plus dapagliflozin or glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin, and to provide evidence for clinical treatment. **Methods** A total of 90 patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy, who admitted to the Affiliated Shunde Hospital of Jinan University from January 2017 to June 2019, were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, with 45 patients in each group. The control group was treated with glimepiride plus metformin, and the observation group was treated with dapagliflozin plus metformin. The treatment time of both groups was 24 weeks. Before and after treatment, the changes of blood glucose (glycosylated hemoglobin [HbA1c], fasting blood glucose [FBG], 2 h postprandial blood glucose [2 hPG]), blood lipid (total cholesterol [TC], triglyceride [TG], low density lipoprotein cholesterol [LDL-C], high density lipoprotein cholesterol [HDL-C]), mean blood glucose fluctuation (MAGE), C-reactive protein (CRP) were observed and compared, and the occurrence of adverse events was recorded. **Results** After treatment, the blood glucose HbA1c, FBG, and 2 hPG of the two groups of patients were significantly reduced (all $P < 0.05$), and but the differences between the two groups were not statistically significant ($P > 0.05$). After treatment, the blood lipids TC, TG, LDL-C and BMI in the two groups were significantly reduced, and those in the observation group were (2.88±0.42) mmol/L, (1.45±0.15) mmol/L, (2.12±0.32) mmol/L, (20.11±1.74) kg/m², respectively, which were lower than corresponding (3.98±0.51) mmol/L, (1.98±0.37) mmol/L, (2.89±0.41) mmol/L, (22.03±2.09) kg/m² in the control group; HDL-C in the two groups were increased, and that in the observation group was (0.98±0.27) mmol/L, which was significantly higher than (0.85±0.23) mmol/L in the control group (all $P < 0.05$). After treatment, the levels of MAGE, CRP in the two groups were significantly lower than before treatment, and those in the observation group were (2.12±0.31) mmol/L and (3.02±0.31) mg/L, which were significantly lower than corresponding (2.68±0.32) mmol/L and (3.59±0.39) mg/L in the control group (all

$P < 0.05$). The incidence of adverse events in the observation group was 8.89% versus 24.44% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Metformin plus dapagliflozin have better treatment results in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. It can effectively reduce blood glucose fluctuations, inhibit oxidative stress and inflammatory responses, and regulate blood lipid levels, which is worthy of promotion.

【Key words】 Type 2 diabetes; Metformin; Dapagliflozin; Glimepiride; Blood lipids; Blood glucose; Oxidative stress; C-reactive protein (CRP)

糖尿病是临床治疗中常见的代谢性疾病,以高血糖为主要特征,其发病率逐年增加且日趋年轻化^[1]。有数据显示,全球范围内的糖尿病患者大约4.18亿,其中我国有1.1亿,已成为糖尿病患者最多的国家^[2]。治疗糖尿病的方法有多种,如口服降糖药、胰岛素或胰岛素类似药等。二甲双胍是全球范围内公认的一线降糖药物,但随着疾病的进展,仅仅采用二甲双胍治疗糖尿病难以达到控制血糖的目标,且容易出现低血糖等不良事件,威胁患者生命安全,因此需要与二线药物联合运用^[3]。达格列净主要通过非胰岛素发挥作用,从而减少肾脏重吸,进而降低血糖^[4]。格列美脲为第3代抗糖尿病药物,通过与胰腺 β -细胞表面的磺酰脲受体结合,发挥控糖的作用^[5]。目前,临床关于达格列净或格列美脲用于口服二甲双胍降低药物治疗效果不佳的2型糖尿病相关研究较少。鉴于此,笔者以格列美脲为对照,探讨达格列净对二甲双胍治疗效果不佳的2型糖尿病患者治疗效果及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2019年6月期间暨南大学附属顺德医院收治的90例经二甲双胍单药治疗疗效不佳的2型糖尿病患者作为研究对象。纳入标准:①患者经二甲双胍治疗 > 8 周,且剂量 $1\ 500\sim 2\ 000\text{ mg/d}$;② $7\% \leq$ 糖化血红蛋白(HbA1c) $\leq 9\%$;③未曾服用任何调脂药物;④符合2型糖尿病的诊断标准^[6];⑤病情稳定时间 > 1 个月。排除标准:①I型糖尿病或其他特殊类型糖尿病;②合并肝、肾、心功能严重障碍者;③合并急性感染或其他恶性肿瘤疾病者;④有严重糖尿病并发症或对本次研究药物有过敏史者;⑤有低血糖或6个月内发生重大低血糖事件者;⑥近期有服用减肥药物者。采用随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组45例。对照组中男性24例,女性21例;年龄20~75岁,平均 (54.12 ± 3.37) 岁;病程2~10年,平均 (5.78 ± 1.32) 年;体质量指数(BMI) $20\sim 30\text{ kg/m}^2$,平均 $(24.62 \pm 2.78)\text{ kg/m}^2$ 。观察组中男性23例,女性22例;年龄20~75岁,平均 (54.62 ± 3.35) 岁;病程2~10年,平均 (5.69 ± 1.37) 岁;BMI $20\sim 30\text{ kg/m}^2$,平均 $(24.89 \pm 2.65)\text{ kg/m}^2$ 。两组患者的一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批准同意,经患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者均接受运动、饮食宣教,培养患者自我血糖、血压监测能力及不良事件、低血糖

鉴别能力,并做记录。

1.2.1 对照组 该组患者在二甲双胍治疗的基础上采用格列美脲治疗。选取2~6 mg 格列美脲(生产厂家:广西百琪药业有限公司;规格:2 mg/片;国药准字:H20030283)给予治疗,若患者的空腹血糖 $< 9.0\text{ mmol/L}$ 则起始剂量为1 mg,若空腹血糖 $> 9.0\text{ mmol/L}$ 每日起始剂量2 mg,每7 d对剂量进行调整,若空腹血糖 $> 7.0\text{ mmol/L}$ 则增加1~2 mg 格列美脲,若出现低血糖则减少1~2 mg,用药剂量于3周内调整稳定。治疗时间为24周。

1.2.2 观察组 该组患者在二甲双胍治疗的基础上采用达格列净治疗。选取10 mg 达格列净(生产厂家:阿斯利康制药有限公司;规格:10 mg/片;国药准字:J20170040)口服,于每日早餐前口服。治疗期间两组患者均维持原降糖方案,且不增加降糖药物剂量,若患者血糖低于 4.4 mmol/L 时,则减少二甲双胍或者磺脲类药物剂量。治疗时间为24周。

1.3 观察指标 (1)治疗前后的血糖[糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 hPG)]变化;(2)治疗前后的血脂[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]及平均血糖波动(MAGE)、C反应蛋白(CRP)、体质量指数(BMI)变化;(3)统计不良事件发生情况,如便秘、呕吐、低血糖、厌食。

1.4 检测方法 采集患者用药前、用药结束时的空腹静脉血4 mL静置30 min,以 $3\ 000\text{ r/min}$ 的速度离心处理10 min,保存于低温(-45°C)中等待检测。采用全自动生化分析仪器测定患者血脂、FRG、2 hPG;HbA1c采用高压液相亲和层析法检测;采用酶联免疫吸附法测定CRP变化;采用美敦力动态血糖监测仪(CGMS)测定血糖水平,并对其MAGE水平进行观察记录。

1.5 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的血糖比较 治疗前,两组患者的HbA1c、FBG、2 hPG比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的血糖HbA1c、FBG、2 hPG明显降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表 1 两组患者治疗前后的血糖比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HbA1c (%)		FBG (mmol/L)		2 hPG (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	7.89±1.02	6.82±0.89 ^a	8.89±1.24	7.52±1.27	13.20±2.15	8.11±1.25 ^a
对照组	45	7.92±1.12	6.60±0.62 ^a	8.80±1.32	7.38±1.22	13.65±2.09	8.60±2.12 ^a
<i>t</i> 值		0.132	1.360	0.336	0.533	1.006	1.335
<i>P</i> 值		0.894	0.172	0.737	0.595	0.317	0.185

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.2 两组患者治疗前后的血脂及 BMI 指数比较 治疗前,两组患者的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 以及 BMI 比较差异均无统计学意义(*P*>0.05);与治疗前比

较,两组患者的血脂 TC、TG、LDL-C 及 BMI 均下降,且观察组明显低于对照组,而 HDL-C 升高,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的血脂及 BMI 指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TC (mmol/L)		TG (mmol/L)		HDL-C (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		BMI (kg/m ²)	
		治疗前	治疗后	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	45	5.78±1.02	2.88±0.42 ^a	2.89±0.27	1.45±0.15 ^a	0.78±0.21	0.98±0.27 ^a	3.78±0.45	2.12±0.32 ^a	24.89±2.65	20.11±1.74
对照组	45	5.80±1.10	3.98±0.51 ^a	2.85±0.30	1.98±0.37 ^a	0.74±0.20	0.85±0.23 ^a	3.80±0.52	2.89±0.41 ^a	24.62±2.78 ^a	22.03±2.09
<i>t</i> 值		0.089	6.496	0.664	8.905	0.925	4.539	0.195	9.931	0.472	4.736
<i>P</i> 值		0.929	<0.05	0.508	<0.05	0.357	<0.05	0.845	<0.05	0.638	<0.05

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.3 两组患者治疗前后的血糖波动幅度和氧化应激水平比较 治疗前,两组患者 MAGE、CRP 表达水平比较(*P*>0.05);治疗后,两组患者的 MAGE、CRP 表达水平均低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后的血糖波动幅度和氧化应激水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MAGE (mmol/L)		CRP (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	3.88±0.42	2.12±0.31 ^a	4.79±0.84	3.02±0.31 ^a
对照组	45	3.82±0.35	2.68±0.32 ^a	4.72±0.46	3.59±0.39 ^a
<i>t</i> 值		0.736	8.431	0.490	7.675
<i>P</i> 值		0.464	<0.05	0.625	<0.05

注:与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.4 两组患者的不良事件比较 治疗期间,两组患者均出现便秘、呕吐、低血糖、厌食等不良事件,但观察组患者的总发生率为 8.89%,明显低于对照组的 24.44%,差异有统计学意义($\chi^2=3.920, P=0.047<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者的不良事件比较(例)

组别	例数	便秘	呕吐	厌食	低血糖	总发生率(%)
观察组	45	1	1	1	1	8.89
对照组	45	3	2	3	3	24.44

3 讨论

2 型糖尿病又被称为“发病型糖尿病”,占糖尿病患者的 90.00%以上,其症状与 1 型糖尿病相似,且存在明显家族史^[7]。流行病学显示:肥胖、体质活动不足、高热量饮食、高血压、血脂异常均会导致 2 型糖尿病的患病率增加^[8]。二甲双胍作为临床治疗 2 型糖尿病的常用降糖药物,对于减少肝糖原输出、胰

岛素抵抗效果显著。然而,随着疾病的不断发展,单一采用二甲双胍治疗 2 型糖尿病难以达到理想的控糖效果^[9]。

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂是近年来逐渐发展起来的口服降糖药物,通过促进葡萄糖从尿液中排泄以达到降低血糖的目的^[10]。有研究表明,SGLT2 能够有效降低血压、减少体质量及心血管事件发生,安全性良好^[11]。达格列净为 SGLT2 抑制剂,对 SGLT2 的选择特异性较高,可通过抑制肾脏近曲小管的葡萄糖重吸收,从而达到降低血糖的作用^[12]。格列美脲为最早投入治疗 2 型糖尿病的降糖药物,现已发展至第 3 代,能够快速与受体相结合,刺激胰岛素细胞分泌胰岛素,发挥控制血糖作用^[13]。本研究将达格列净、格列美脲用于治疗二甲双胍治疗效果不佳的 2 型糖尿病,对比其控糖效果。结果显示:两组患者在治疗后的血糖水平均呈下降趋势,提示两种药物均可有效降低二甲双胍单药疗效不佳的 2 型糖尿病患者血糖。随着研究的深入,进一步发现,行达格列净治疗的患者在治疗后的血糖水平明显低于行格列美脲治疗的患者,分析原因,可能与达格列净的降糖机制并不涉及胰腺,降糖作用无需依赖胰岛素有关。

本研究就两组患者在治疗前后的血脂水平及 BMI 指数进行观察,发现,行达格列净治疗的患者在治疗后的 TC、TG、LDL-C 以及 BMI 水平均明显低于格列美脲治疗的患者,且 HDL-C 明显高于格列美脲治疗的患者。分析原因,达格列净可早期通过渗透性利尿、经肾脏丢失体液减轻体重,持续用药使体内糖代谢转换为脂代谢的过程增加,促进内脏和皮下脂肪分解^[14],有助于改善血脂水平,改善胰岛素抵抗,减轻体

重,对于改善心血管和肾脏功能都极为有利。

有研究表明,2型糖尿病的发生不仅与血糖水平有关,还与血糖波动密切相关^[15]。因此临床医师在选择治疗方案时不仅需要考虑控制血糖水平的效果,还需要考虑对血糖波动的调节作用。达格列净具有血糖依赖性胰岛 α 、 β 细胞调节作用,对维持血糖波动发挥明显作用。本研究表明,达格列净治疗患者血糖波动幅度低于格列美脲治疗患者,表明达格列净维持血糖波动效果优于格列美脲。

2型糖尿病的发病机制复杂且多样,氧化应激、炎症反应等均可促进其病情的发生、发展,血糖波动直接影响氧化应激、炎症反应,可诱导持续高血糖发生,加重病情^[16]。CRP作为公认的炎症反应标志物,其灵敏性、特异性均较高,与水平升高与2型糖尿病患者的发生、发展关系密切^[17]。本研究表明,达格列净治疗后患者的CRP表达水平降低,且明显低于格列美脲治疗患者。可见达格列净可有效缓解机体氧化应激反应,抑制炎症反应,这可能与达格列净可有效减少血糖波动有关。

磺脲类药物治疗过程中常见问题为低血糖、体重增加,是导致血糖难以达标的重要因素之一。本研究对比分析了两种治疗方案治疗不良事件发生情况,结果表明:达格列净治疗后不良事件发生率(8.89%)明显低于格列美脲治疗不良事件发生率(24.44%),表明达格列净能够有效减少低血糖等不良反应发生,有效控制体质量,这一结果与达格列净的降糖机制不依赖控制胰岛素分泌,可有效改善胰岛素抵抗有关。但本研究仍旧存在一定局限性:所选取的样本量小,且随访时间短,临床应该扩大样本进行多中心试验。

综上所述,二甲双胍单药疗效不佳的2型糖尿病患者联合达格列净治疗效果更佳,可有效降低患者血糖波动,抑制氧化应激和炎症反应,调节血脂水平,且不良事件发生率较低,值得临床推广使用。

参考文献

- [1] 牟伦盼,蒋建家,张雅萍,等.达格列净与利格列汀对口服降糖药控制不佳的超重或肥胖2型糖尿病患者的疗效和安全性比较[J].中华糖尿病杂志,2019,11(3):190-195.
- [2] 张晓昉.恩格列净对比格列美脲治疗2型糖尿病的疗效以及安全性评价[J].中国药物与临床,2019,19(12):1965-1968.
- [3] 李静,李楠,杨永歆.2型糖尿病患者胰岛素治疗加用达格列净的疗

效及安全性[J].国际内分泌代谢杂志,2018,38(5):289-292.

- [4] DUBOIS TB, SIMPSON SH, EURICH DT. Time to treatment intensification in newly treated adult type 2 diabetes patients: comparison of canada and the united states [J]. Can J Diabetes, 2019, 71(19): 30657-30664.
- [5] 章婧,谢洁,王慧.利格列汀对二甲双胍联合吡格列酮控制不佳的2型糖尿病治疗效果[J].检验医学与临床,2016,13(18):2636-2638.
- [6] 陈莉明.中国2型糖尿病防治指南看糖尿病肾病的诊断和治疗[C].全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病论坛.2012.
- [7] MODI KD, FARISHTA F, PHATAK S, et al. Adherence and swallowing experience with a modified, smaller-sized tablet formulation of metformin and glimepiride (SR) in Indian patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Assoc Physicians India, 2019, 67(12): 44-49.
- [8] 贺延娇,王蕊,郭斌.口服降糖药联合不同胰岛素类似物治疗血糖控制不佳2型糖尿病的临床研究[J].热带医学杂志,2019,19(4):472-476.
- [9] MEKURIA AN, AYELE Y, TOLA A, et al. Monotherapy with metformin versus sulfonylureas and risk of cancer in type 2 diabetic patients a systematic review and meta-analysis [J]. J Diabetes Res, 2019, 12(20): 1045-1047.
- [10] 杜庆夫,李艳华.格列美脲联合二甲双胍治疗不同病程2型糖尿病患者疗效观察[J].海南医学,2017,25(4):552-553.
- [11] 涂晶晶,唐建东,张维,等.达格列净联合胰岛素泵短期强化治疗初诊2型糖尿病高血糖的疗效观察[J].中国现代医学杂志,2019,29(18):108-112.
- [12] HERREMA H, DAVIDS M, KRAMER MHH, et al. Effects of 12-week treatment with dapagliflozin and gliclazide on faecal microbiome: Results of a double-blind randomized trial in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab, 2019, 36(19): 30185-30187.
- [13] 李颖,马维青,刘尚全.西格列汀在预混胰岛素疗效不佳的2型糖尿病患者中的应用效果[J].广西医学,2017,39(12):1852-1854.
- [14] TANAKA Y, KONISHI A, OBINATA H, et al. Metformin activates KDM2A to reduce rRNA transcription and cell proliferation by dual regulation of AMPK activity and intracellular succinate level [J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18694-18697.
- [15] 李伟,吴智勇,李娥卿.2型糖尿病患者血清可溶性细胞间粘附分子-1和可溶性E-选择素水平的变化及降糖治疗的干预作用(摘要)[J].海南医学,2018,13(11):110-111.
- [16] 孟凡祥.参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗硝酸盐干预后效果不佳扩张型心肌病的临床研究[J].现代药物与临床,2016,31(6):780-783.
- [17] KINOSHITA H, YANAI M, ARIYOSHI K, et al. A patient with metformin-associated lactic acidosis successfully treated with continuous renal replacement therapy: a case report [J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 371-373.

(收稿日期:2020-02-13)