

· 论著 ·

单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病患者加用达格列净的疗效及安全性

李 韬* 杜凤川 张 玲

洛阳五三七医院内科 (河南 洛阳 471000)

【摘要】目的 探讨单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病患者加用达格列净的疗效及安全性。**方法** 选取2018年2月至2021年9月在本院就诊的2型糖尿病患者82例, 根据治疗方式的不同进行分组, 将服用格列奈类药物治疗者纳入对照组, 将服用格列奈类药物联合二甲双胍药物治疗者纳入观察组, 均41例。统计两组患者BMI、FPG、2hPPG、HbA1c水平、胰岛功能、血脂、肾功能指标及不良反应发生率。**结果** 治疗前, 两组BMI、FPG、2hPPG、HbA1c水平, $P>0.05$, 治疗后, 两组BMI、FPG、2hPPG、HbA1c水平均下降, 组间比较, 观察组BMI、FPG、2hPPG、HbA1c水平均较对照组低, $P<0.05$ 。治疗前, 两组FINS、2hPINS、HOMA- β 水平, $P>0.05$, 治疗后, 两组FINS、2hPINS、HOMA- β 水平均下降, 组间比较, 观察组FINS、2hPINS、HOMA- β 水平均较对照组高, $P<0.05$ 。治疗前, 两组TG、TC、Scr、BUN、ACR、eGFR水平, $P>0.05$, 治疗后, 两组TG、TC、Scr、BUN、ACR水平均下降, eGFR水平上升, 组间比较, 观察组TG、TC、Scr、BUN、ACR水平均较对照组高, eGFR水平较对照组低, $P<0.05$ 。两组不良反应发生率比较, $P>0.05$ 。**结论** 单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病患者加用达格列净, 效果理想, 可有效控制血糖水平, 改善胰岛 β 细胞功能, 安全性高, 值得推广。

【关键词】 老年; 2型糖尿病; 达格列净; 格列美脲; 二甲双胍; 安全性

【中图分类号】 R587

【文献标识码】 A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.05.040

Efficacy and Safety of Single or Combined Oral Hypoglycemic Agents Plus Dagliazine in Elderly Patients with Type 2 Diabetes with Poor Glycemic Control

LI Tao*, DU Feng-chuan, ZHANG Ling.

Luoyang 537 Hospital Internal Medicine Department Luoyang 471000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of single or combined oral hypoglycemic agents plus dagliazine in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes with poor blood glucose control. Groups were divided according to different treatment methods. Glinide patients were included in the control group, and Glinide patients combined with metformin were included in the observation group, with 41 cases in all. The levels of BMI, FPG, 2hPPG, HbA1c, islet function, lipid and renal function and the incidence of adverse reactions in 2 groups were analyzed. **Methods** A total of 82 patients with type 2 diabetes treated in our hospital from February 2018 to September 2021 were selected. **Results** Before treatment, the levels of BMI, FPG, 2hPPG and HbA1c in both groups, $P>0.05$; after treatment, the levels of BMI, FPG, 2hPPG and HbA1c in both groups were decreased; compared between groups, the levels of BMI, FPG, 2hPPG and HbA1c in the observation group were lower than those in the control group, $P<0.05$. Before treatment, FINS, 2hPINS and HOMA- β levels in both groups, $P>0.05$. After treatment, FINS, 2hPINS and HOMA- β levels in both groups were decreased. Compared between groups, FINS, 2hPINS and HOMA- β levels in the observation group were higher than those in the control group, $P<0.05$. Before treatment, TG, TC, Scr, BUN, ACR, eGFR levels in the two groups, $P>0.05$, after treatment, TG, TC, Scr, BUN, ACR levels in the two groups were decreased, eGFR levels were increased, comparison between groups, observation group TG, TC, Scr, BUN, ACR levels were higher than the control group. eGFR level was lower than that of control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was compared between the two groups, $P>0.05$. **Conclusions** Single drug or two oral hypoglycemic drugs in the treatment of elderly type 2 diabetes patients with poor blood glucose control plus dagliazine, the effect is ideal, can effectively control blood glucose level, improve the function of pancreatic β cells, high safety, worthy of promotion.

Keywords: Old Age; Type 2 Diabetes Mellitus; Dagliazine; Glimepiride; Metformin; security

2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)属于临床上常见慢性疾病之一, 随着T2DM疾病发生和发展, 胰岛 β 细胞功能出现异常下降, 导致对胰岛素敏感性降低, 此种现象在老年人群中更为明显^[1-2]。临床上常通过降糖药物、胰岛素及减重手术等进行治疗, 其中以药物治疗为主, 常用药物有磺酰脲类、格列奈类、二甲双胍类, 但是不论是单一用药还是联合用药, T2DM患者血糖水平控制并不理想^[3-5]。多项研究称^[6-7], 予以药物钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT-2)抑制剂主要通过通过对肾小管SGLT-2发挥抑制作用, 减少对葡萄糖重吸收, 其对胰岛 β 细胞功能、胰岛素抵抗均无任何影响。达格列净为SGLT-2抑制剂, 是目前我国第一个正式上市的SGLT-2抑制剂^[8], 本次研究主要探讨单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病患者效果, 内容如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年2月至2021年9月在本院就诊的2型糖尿病患者82例。

纳入标准: 均符合2018版中国老年医学学会老年内分泌代谢分会制定的《中国老年2型糖尿病诊疗措施专家共识》中关于2型糖尿病疾病诊断标准^[9]; 空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)11~16mmol/L, 糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)水平 $>8\%$; 单用格列美脲或二甲双胍联合治疗 >2 月, 且FBG水平 >7.0 mmol/L, 餐后2h血糖(2h-postprandial plasma glucose, 2h PPG)水平 ≥ 10 mmol/L。排除标准: 合并肝功能障碍、心血管疾病及结核病等; 存在胰腺手术史; 合并高渗性高血糖状态或酮症酸中毒等并发症; 治疗依从性差; 肾前性肾功能障碍; 肾功能异常; 正在参与其他研究者。根据治疗方式的不同进行分组, 将服用格列奈类药物治疗者纳入对照

【第一作者】李 韬, 男, 主治医师, 主要研究方向: 内科方面。E-mail: hnltiao666@163.com

【通讯作者】李 韬

组，将服用格列奈类药物联合二甲双胍药物治疗者纳入观察组，均41例。对照组：男性23例，女性18例，年龄60~75岁，平均年龄(67.8±4.8)岁，病程1~9年，平均病程(5.3±3.2)年，合并症：高血压14例，冠心病6例。观察组：男性21例，女性20例，年龄60~75岁，平均年龄(67.4±4.5)岁，病程1~9年，平均病程(5.2±3.1)年，合并症：高血压16例，冠心病4例。两组一般资料比较， $P>0.05$ 。

1.2 研究方法 对照组口服格列美脲片(赛诺菲，14202010907，2mg)4mg联合10mg达格列净片(AstraZeneca Pharmaceuticals LP，国药准字HJ20170119，10mg)；观察组在对照组的基础上增加盐酸二甲双胍缓释片(山东司邦得，H20060230，0.5g)1500mg，每天服用1次，治疗疗程24周。治疗过程中，予以饮食、运动干预，同时予以降压、降脂或者营养神经等治疗。随访：治疗前4周，每周随访1次，治疗过程中，每4周随访1次。血糖水平控制达标标准为FPG水平范围为5.0mmol/L至7.0mmol/L，2hPPG<10.0mmol/L。

1.3 观察指标 统计两组患者身体质量指数(Body Mass Index，BMI)、FPG、2hPPG、HbA1c水平、胰岛功能、血脂、肾功能指标及不良反应发生率。获取清晨空腹静脉血6mL，保存。(1)胰岛功能：包括空腹胰岛素(fasting insulin，FINS)、餐后2h胰岛素(2 hours postprandial insulin，2h PINS)、胰岛β细胞功能指数(homeostasis model assessment-β，HOMA-β)水平；采用全自动免疫分析仪(德国罗氏诊断公司，E601型)检测FINS水平；稳态模型评估HOMA-β， $HOMA-β=20 \times \text{空腹胰岛素}/(FPG-3.5)$ ，正常值为100%；(2)血脂包括甘油三酯(Triglyceride，TG)、总胆固醇(total cholesterol，TC)，采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特，LX20)检测；肾功能指标包括血清肌酐(Serum creatinine，Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen，BUN)、白蛋白/肌酐比值(albumin/creatinine ratio，ACR)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate，eGFR)。

1.4 统计学方法 将本次研究中所涉及到的两组病人的数据均录入到SPSS 25.0软件中，针对两组中的计量资料进行表述时，通

过t值对检验结果进行检验，通过($\bar{x} \pm s$)进行，对于计数资料进行表述，通过 χ^2 对结果获取，当 $P<0.05$ 表明存在显著性差异。

2 结果

2.1 两组一般指标差异性观察 治疗前，两组BMI、FPG、2hPPG、HbA1c水平， $P>0.05$ ，治疗后，两组BMI、FPG、2hPPG、HbA1c水平均下降，组间比较，观察组BMI、FPG、2hPPG、HbA1c水平均较对照组低， $P<0.05$ ，见表1。

表1 两组一般指标差异性观察					
组别	例数	BMI(kg/m ²)		FPG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	24.68±3.88	21.56±3.38	9.41±3.09	7.07±1.52
观察组	41	25.81±3.95	22.65±3.22	9.54±2.92	8.01±1.35
t		1.307	1.495	0.196	2.961
P		0.195	0.139	0.845	0.004

续表1					
组别	例数	2hPPG(mmol/L)		HbA1c(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	13.97±3.41	9.83±2.84	9.18±1.34	7.76±1.34
观察组	41	14.34±4.22	11.88±3.52	9.34±1.26	8.55±1.06
t		0.437	2.902	0.557	2.961
P		0.664	0.005	0.579	0.004

2.2 两组胰岛功能差异性观察 治疗前，两组FINS、2hPINS、HOMA-β水平， $P>0.05$ ，治疗后，两组FINS、2hPINS、HOMA-β水平均下降，组间比较，观察组FINS、2hPINS、HOMA-β水平均较对照组高， $P<0.05$ 。见表2。

2.3 两组血脂、肾功能指标差异性观察 治疗前，两组TG、TC、Scr、BUN、ACR、eGFR水平， $P>0.05$ ，治疗后，两组TG、TC、Scr、BUN、ACR水平均下降，eGFR水平上升，组间比较，观察组TG、TC、Scr、BUN、ACR水平均较对照组高，eGFR水平较对照组低， $P<0.05$ ，见表3。

表2 两组胰岛功能差异性观察

组别	例数	FINS(mIU/L)		2hPINS(mIU/L)		HOMA-β	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	7.38±1.82	10.34±1.85	63.64±13.35	86.95±16.67	25.08±8.14	58.04±18.88
观察组	41	7.68±1.58	9.17±1.54	65.24±15.06	76.35±16.08	25.52±8.56	40.52±15.55
t		0.797	3.112	0.509	2.930	0.239	4.587
P		0.428	0.003	0.612	0.004	0.812	<0.001

表3 两组血脂、肾功能指标差异性观察

组别	例数	TG(mmol/L)		TC(mmol/L)		Scr(μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	2.99±0.88	2.56±0.44	3.97±1.54	3.38±0.88	85.55±24.58	75.84±18.88
观察组	41	3.17±1.05	2.81±0.24	4.25±1.02	3.88±0.44	80.61±24.22	70.95±19.27
t		0.796	2.061	0.777	1.997		
P		0.428	0.043	0.440	0.049		

续表3							
组别	例数	BUN(mmol/L)		ACR(mg/min/cr)		eGFR(ml/min/1.73m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	41	377.98±27.67	368.04±3.34	34.99±2.82	21.76±2.22	78.04±9.34	82.95±8.36
观察组	41	373.11±18.36	366.95±1.15	35.27±3.14	23.25±2.58	76.95±8.85	87.98±7.68
χ^2		0.787	2.087	0.425	2.803	0.542	2.837
P		0.434	0.040	0.672	0.006	0.589	0.006

2.4 两组不良反应发生率差异性观察 两组不良反应发生率比较, $P>0.05$ 。见表4。

表4 两组不良反应发生率差异性观察[n(%)]

组别	例数	胃肠道反应	低血糖	酮症	总发生率
对照组	41	1	0	1	2(4.88)
观察组	41	1	2	0	3(7.32)
χ^2					0.213
P					0.644

3 讨论

SGLT-2抑制剂不仅可通过非胰岛素依赖的机制控制患者血糖水平,同时也对胰岛素敏感性、胰岛功能产生一定影响^[10-11]。研究报道^[12-13],SGLT-2抑制剂还可通过改善高糖毒性作用,或者通过增强胰升血糖素样肽-1作用等,促进胰岛 β 细胞功能的恢复,最终减少胰岛素抵抗。本研究结果发现,治疗后,观察组BMI、FPG、2hPPG、HbA1c、FINS、2hPINS、HOMA- β 改善效果均优于对照组,说明单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病患者加用达格列净,可以有效控制患者的体重,促进胰岛 β 细胞功能的恢复,控制患者血糖水平。研究称^[14-15],SGLT-2抑制剂还可对机体肾功能发挥改善作用。本研究结果发现,治疗后,两组TG、TC、Scr、BUN、ACR水平均下降,eGFR水平上升,说明达格列净不仅可以改善胰岛功能,还可改善机体受损的肾功能。组间比较,观察组TG、TC、Scr、BUN、ACR水平均较对照组患者高,eGFR水平较对照组低, $P<0.05$,分析其原因可能因二甲双胍与达格列净具有协同作用有关,二甲双胍可减少早期尿白蛋白排泄率,进而减轻糖尿病肾病损伤程度。另外本研究还发现两组患者治疗前后血脂水平存在差异,但在其他研究报道中显示无差异,可能与选取样本量不同有关。两组患者不良反应发生率比较, $P>0.05$,说明单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病患者加用达格列净,安全性高。

综上所述,单药或二联口服降糖药治疗血糖控制不佳的老年2型糖尿病患者加用达格列净,效果理想,可有效控制血糖水平,改善胰岛 β 细胞功能,安全性高。

参考文献

- [1]Tanase D M,Gosav E M,Costea CF,et al.The Intricate Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM),Insulin Resistance (IR),and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) [J].J Diabetes Res. 2020,2020: 3920196.
- [2]Versace V L,Beks H,Wesley H,et al.Metformin for Preventing Type 2 Diabetes Mellitus in Women with a Previous Diagnosis of Gestational Diabetes:A Narrative Review[J].Semin Reprod Med. 2020,38(6): 366-376.
- [3]Ramzan I,Ardavani A,Vanweert F,et al.The Association between Circulating Branched Chain Amino Acids and the Temporal Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus:A Systematic Review & Meta-Analysis[J].Nutrients. 2022,14(20): 4411.

- [4]Luzuriaga M,Leite R,Ahmed H,et al.Complexity of antidiabetic medication regimen is associated with increased diabetes-related distress in persons with type 2 diabetes mellitus[J].BMJ Open Diabetes Res Care. 2021,9(1):e002348.
- [5]Vlachou E,Ntikoudi A,Owens D A,et al.Effectiveness of cognitive behavioral therapy-based interventions on psychological symptoms in adults with type 2 diabetes mellitus:An update review of randomized controlled trials[J].J Diabetes Complications. 2022,36(5):108185.
- [6]Kobayashi M,Uematsu T,Tokura Y,et al.Immunohistochemical expression of sodium-dependent glucose transporter -2 (SGLT-2) in clear cell renal carcinoma:Possible prognostic implications[J].Int Braz J Urol. 2019,45(1):169-178.
- [7]Goldenberg R M,Ahooja V,Clemens K K,et al.Practical Considerations and Rationale for Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Plus Sodium-Dependent Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Combination Therapy in Type 2 Diabetes[J].Can J Diabetes. 2021,45(3):291-302.
- [8]Mori-Anai K,Tashima Y,Nakada T,et al.Mechanistic evaluation of the effect of sodium-dependent glucose transporter 2 inhibitors on delayed glucose absorption in patients with type 2 diabetes mellitus using a quantitative systems pharmacology model of human systemic glucose dynamics[J].Biopharm Drug Dispos. 2020,41(8-9):352-366.
- [9]中国老年医学学会老年内分泌代谢分会,国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院),中国老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组.中国老年2型糖尿病诊疗措施专家共识(2018年版)[J].中华内科杂志,2018,57(9):626-641.
- [10]Sheu W H H,Chan S P,Matawaran B J,et al.Use of SGLT-2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Abdominal Obesity:An Asian Perspective and Expert Recommendations[J].Diabetes Metab J. 2020,44(1):11-32.
- [11]Nevola R,Alfano M,Pafundi P C,et al.Cardiorenal Impact of SGLT-2 Inhibitors:A Conceptual Revolution in The Management of Type 2 Diabetes,Heart Failure and Chronic Kidney Disease[J].Rev Cardiovasc Med. 2022,23(3):106.
- [12]Georgianos P I,Vaios V,Roumeliotis S,et al.Evidence for Cardiorenal Protection with SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Diabetic Kidney Disease[J].J Pers Med. 2022,12(2):223.
- [13]Wolf P,Fellinger P,Pfleger L,et al.Gluconeogenesis, But Not Glycogenolysis,Contributes to the Increase in Endogenous Glucose Production by SGLT-2 Inhibition[J].Diabetes Care. 2021,44(2):541-548.
- [14]Li X,Zhang Q,Zhou X,et al.The different hypoglycemic effects between East Asian and non-Asian type 2 diabetes patients when treated with SGLT-2 inhibitors as an add-on treatment for metformin:A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].Aging (Albany NY). 2021,13(9):12748-12765.
- [15]Reifsnider O S,Kansal A R,Gandhi P K,et al.Cost-effectiveness of empagliflozin versus canagliflozin, dapagliflozin,or standard of care in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease[J].BMJ Open Diabetes Res Care.2021,9(1):e001313.

(收稿日期: 2023-02-23)

(校对编辑: 姚丽娜)