

中图分类号: R969.4; R977.1*5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)19-0122-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.19.026



达格列净、沙格列汀分别联用二甲双胍对2型糖尿病患者糖脂代谢的影响*

李梅¹, 虞泽¹, 宋传军¹, 付聿明¹, 赵丽君², 吴继红³, 徐乐怡⁴, 徐正龙^{1△}

(1. 扬州大学附属兴化市人民医院, 江苏 泰州 225700; 2. 阿德莱德大学阿德莱德健康与医学科学院, 澳大利亚 5000; 3. 甘肃省武威市凉州区医院, 甘肃 武威 733000; 4. 徐州医科大学, 江苏 徐州 221004)

摘要:目的 比较达格列净和沙格列汀分别联用二甲双胍对2型糖尿病(T2DM)患者血糖和血脂指标的影响。方法 选取扬州大学附属兴化市人民医院内分泌科2019年8月至2022年12月收治的T2DM患者60例,随机分为达格列净组(35例,达格列净联用二甲双胍)和沙格列汀组(25例,沙格列汀联用二甲双胍)。比较患者干预3个月后的空腹血糖、血脂指标较干预前的变化。结果 达格列净组与沙格列汀组患者干预3个月后的空腹血糖($P=0.005$)、低密度脂蛋白胆固醇($P=0.011$)、总胆固醇($P<0.001$)均显著降低,且达格列净组患者的空腹血糖降低更显著($P=0.001$);达格列净组患者干预3个月后的三酰甘油降低趋势更明显($P=0.091$)。结论 达格列净联用二甲双胍与沙格列汀联用二甲双胍均能有效控制T2DM患者的血糖和血脂指标,前者降低空腹血糖作用更显著。

关键词:达格列净;沙格列汀;二甲双胍;2型糖尿病;脂代谢;空腹血糖

Effect of Dapagliflozin Combined with Metformin and Saxagliptin Combined with Metformin on Glycolipid Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

LI Mei¹, YU Ze¹, SONG Chuanjun¹, FU Yuming¹, ZHAO Lijun², WU Jihong³, XU Leyi⁴, XU Zhenglong¹

(1. Xinghua People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Taizhou, Jiangsu, China 225700; 2. Faculty of Health and Medical Sciences, University of Adelaide, Australia 5000; 3. Liangzhou District Hospital of Wuwei City, Wuwei, Gansu, China 733000; 4. Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu, China 221004)

Abstract: Objective To compare the effects of dapagliflozin combined with metformin and saxagliptin combined with metformin on blood glucose and blood lipid in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 60 patients with T2DM admitted to the Department of Endocrinology in the Xinghua People's Hospital Affiliated to Yangzhou University from August 2019 to December 2022 were selected and randomly divided into the dapagliflozin group (35 cases, dapagliflozin combined with metformin) and the saxagliptin group (25 cases, saxagliptin combined with metformin). After three months of intervention, the changes in fasting blood glucose and blood lipid indicators of patients were compared to those before intervention. **Results** After three months of intervention, the fasting blood glucose ($P=0.005$), low-density lipoprotein cholesterol ($P=0.011$), and total cholesterol ($P<0.001$) significantly decreased in the two groups, and the fasting blood glucose in the dapagliflozin group was significantly lower than that in the saxagliptin group ($P=0.001$). After three months of intervention, there was a significant decrease in triacylglycerol levels in patients in the dapagliflozin group ($P=0.091$). **Conclusion** Both dapagliflozin combined with metformin and saxagliptin combined with metformin can effectively control blood glucose and blood lipid indicators of patients with T2DM, but dapagliflozin combined with metformin has a more significant effect on reducing fasting blood glucose.

Key words: dapagliflozin; saxagliptin; metformin; type 2 diabetes mellitus; lipid metabolism; fasting blood glucose

2型糖尿病(T2DM)以慢性高血糖和碳水化合物、脂质、蛋白质代谢紊乱为特征,单一药物治疗已不能满足临床需求。虽然二甲双胍为一线口服降糖药物,但钠-葡萄糖耦联转运体-2(SGLT2)抑制剂和二肽基肽酶-4(DPP4)抑制剂可提供额外的血糖和体质量控制,低血糖风险最小^[1-2]。达格列净属SGLT2抑制剂,不依赖胰岛素,可将多余的糖从尿中排出。沙格列汀属DPP4抑制剂,可提高人体胰高血糖素样肽-1(GLP-1)水

平,促进胰岛β细胞分泌,抑制α细胞分泌,提高血糖控制效果。已有多项研究证实了血糖水平和血脂之间的相关性^[3]。本研究中比较了达格列净、沙格列汀分别联用二甲双胍对T2DM患者血糖和血脂指标的影响,为T2DM的临床诊治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合T2DM诊断标准^[1];年龄超过20岁,

*基金项目:江苏省药学会-恒瑞医院药学基金科研项目[H202125]。

第一作者:李梅,女,硕士研究生,副主任药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)604192815@qq.com。

△通信作者:徐正龙,男,大学本科,主任中医师,研究方向为临床药学与中医学,(电子信箱)5519930@qq.com。

接受治疗至少3个月并定期随访血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})和血脂。本研究方案经医学伦理委员会批准(批件号为JSXHRILL - NK - 201922),患者签署知情同意书。

排除标准:糖尿病急性并发症;哺乳期;严重肝、肾功能不全;血液疾病、胰腺炎病史、甲状腺疾病、恶性肿瘤、血糖控制失败;对本研究中所用药物存在禁忌证。

病例选择与分组:选取扬州大学附属兴化市人民医院内分泌科2019年8月至2022年12月收治的T2DM患者60例,随机分为达格列净组(35例)和沙格列汀组(25例)。沙格列汀组患者男20例,女5例;达格列净组患者男26例,女9例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

项目	沙格列汀组(n=25)	达格列净组(n=35)	t值	P值
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	60.72 ± 12.05	57.06 ± 13.37	-1.089	0.480
FBG($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	8.65 ± 2.88	8.92 ± 2.11	0.425	0.476
ALT($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	54.21 ± 86.31	36.1 ± 30.91	-1.069	0.554
AST($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	43.75 ± 74.88	29.07 ± 19.65	-1.033	0.937
SCr($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	63.68 ± 12.85	66.06 ± 22.66	0.457	0.993
SUA($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	314.31 ± 79.71	327.96 ± 101.76	0.538	0.882
TC($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	5.06 ± 1.60	4.86 ± 1.06	-0.549	0.916
TG($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	1.65 ± 1.24	2.19 ± 1.64	1.365	0.059
HDL-C($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	1.36 ± 0.39	1.24 ± 0.25	-1.393	0.383
LDL-C($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	3.11 ± 1.17	3.04 ± 0.83	-0.280	0.891

注:FBG指空腹血糖,ALT指丙氨酸氨基转移酶,AST指天门冬氨酸氨基转移酶,SCr指血肌酐,SUA指血尿酸,TC指总胆固醇,TG指三酰甘油,HDL-C指高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C指低密度脂蛋白胆固醇。

Note:FBG refers to fasting blood glucose,ALT refers to alanine aminotransferase,AST refers to glutathione aminotransferase,SCr refers to serum creatinine,SUA refers to serum uric acid,TC refers to total cholesterol,TG refers to triacylglycerol,HDL-C refers to high-density lipoprotein cholesterol,and LDL-C refers to low-density lipoprotein cholesterol.

1.2 方法

沙格列汀组患者予沙格列汀片(江苏奥赛康药业有限公司,国药准字H20193008,规格为每片5mg),每日1次,每次5mg,晨服;联用盐酸二甲双胍缓释片(悦康药业集团股份有限公司,国药准字H20051289,规格为每片0.5g),每日2次,每次0.5g,餐后服用。达格列净组患者予达格列净片[AstraZeneca Pharmaceuticals LP,国药准字HJ20170119,规格为每片10mg(以C₂₁H₂₅ClO₆计)],每日1次,每次10mg,晨服;联用盐酸二甲双胍缓释片,每日2次,每次0.5g,餐后服用。两组患者均干预3个月。

1.3 观察指标

监测并记录患者的血糖指标,包括空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)、HbA_{1c};血脂指标,包括肝功能指标丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),肾功能指标血肌酐(SCr)、血尿酸(SUA);低血糖、其他功能器官损害等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

描述性统计数据用 $\bar{X} \pm s$ 表示。采用Shapiro-Wilks检验进行正态性分析,符合正态分布的变量采用独立样本t检验;反之,则采用Mann-Whitney U检验。以干预组(沙格列汀组和达格列净组,组间效应),采样时间(干预前和干预3个月后,时间效应),性别(男性和女性),干预组与采样时间的交叉效应(时间×组间效应)作为自变量固定效应因子;以受试者编号作为随机因子,进行混合线性模型分析,检验干预3个月后的组间差异,并采用Bonferroni校正后的事后检验。对进行混合线性模型分析的残差进行Q-Q作图和正态性检验,如不符合正态分布,则对因变量进行对数转换后再次进行混合线性模型分析。采用Jamovi软件进行数据管理和混合线性模型分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

所有指标整体上都不呈正态分布(Shapiro-Wilk检验 $P < 0.05$),故需使用对数转换数据进行分析,转换后数据整体呈正态分布。固定效应模型校准性别后,时间效应、组间效应总体上显著($P < 0.05$),表明干预3个月与干预前比较差异显著,事后检验结果可采纳。

对血糖指标的影响:由于HbA_{1c}和PBG数据收集缺失,故未进行分析。由表2和图1可知,达格列净组与沙格列汀组患者的FBG均显著降低(时间效应 $P = 0.005$),由于时间×组间效应分析的 $P = 0.035$,故可进行事后分析;结果显示,达格列净组患者的FBG降低更显著($P = 0.001$)。

表2 2种治疗方案对FBG的影响

Tab. 2 Effects of two treatment regimens on FBG

自变量固定 效应因子	Estimate	SE	95%CI		df	t值	P值
			下限	上限			
截距	0.89587	0.0131	0.87026	0.9215	57	68.557	<0.001
时间效应	-0.04813	0.0164	-0.08033	-0.0159	58	-2.929	0.005
组间效应	0.00835	0.0221	-0.03500	0.0517	57	0.378	0.707
时间×组间效应	0.07101	0.0329	0.00660	0.1354	58	2.161	0.035

对血脂指标的影响:达格列净组与沙格列汀组患者的肝、肾功能指标ALT,AST,HDL-C,SCr,SUA均无显著差异($P > 0.05$),故未进行分析。由图2可知,达格

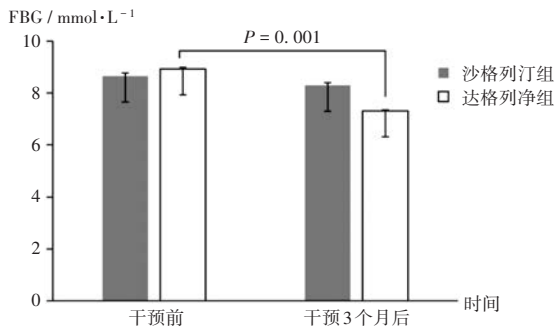
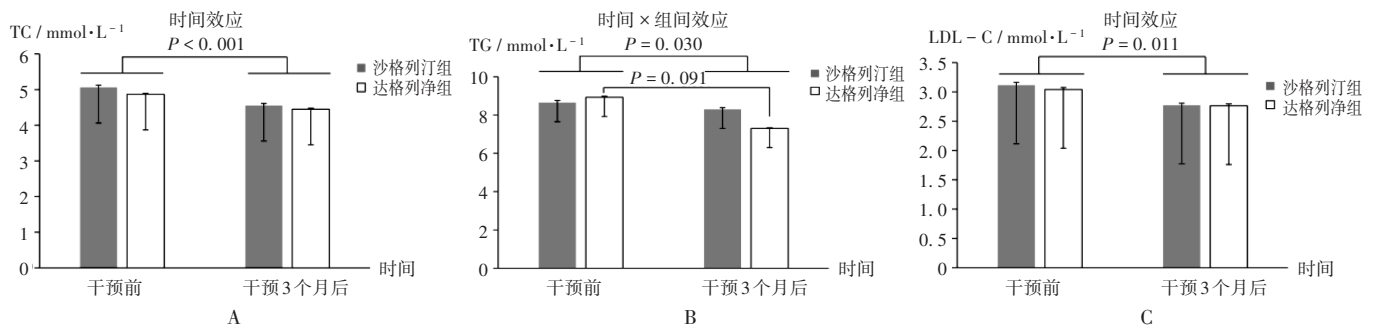


图1 2种治疗方案对FBG的影响

Fig. 1 Effects of two treatment regimens on FBG



A. TC B. TG C. LDL - C

图2 2种治疗方案对血脂指标的影响

A. TC B. TG C. LDL - C

Fig. 2 Effects of two treatment regimens on blood lipids indicators

FBG,前者效果更好;2种治疗方案均能降低LDL - C和TC,但TG的降低作用不显著,前者干预3个月后TG降低趋势更明显。

二甲双胍治疗T2DM,可增加胰岛素敏感性,减慢脂肪分解的速率,从而减少肝脏中游离脂肪酸的转化^[6-7]。SOLYMÁR等^[8]的一项荟萃分析结果显示,二甲双胍可降低60岁患者的体质量,改善其血脂指标。SGLT2抑制剂通过增加尿葡萄糖排泄来降低血浆葡萄糖水平,由于其不依赖胰岛素的作用机制,可与其他降糖药(包括胰岛素)联用,低血糖风险最小^[9-10]。T2DM的表型和病理生理学存在种族差异。SCHEEN^[11]比较了SGLT2抑制剂联用二甲双胍与安慰剂联用二甲双胍治疗亚洲和非亚洲T2DM患者的疗效,结果显示,前者治疗亚洲和非亚洲患者的临床疗效相当。DPP4抑制剂影响T2DM患者血脂谱的作用机制尚不清楚,可能与GLP - 1受体有关。基于对肠促胰岛素失活的预防,DPP4抑制剂可能抑制胃肠道脂质的吸收。LIN等^[4]和STEPHAN等^[12]的研究显示,DPP4抑制剂单用或与其他口服降糖药联用都能改善T2DM患者的血糖。MEN等^[13]、阿克拜尔·乌普等^[14]、王彪等^[15]的研究结果显示,沙格列汀与其他DPP4抑制剂的疗效相当,但控制血糖的效果劣于利拉鲁肽和达格列净。

综上所述,达格列净联用二甲双胍与沙格列汀联

列净组和沙格列汀组患者的LDL - C和TC均显著降低($P = 0.011, < 0.001$);TG均无显著差异($P = 0.310$),虽时间×组间效应分析的 $P = 0.030$,但事后分析已失去意义;达格列净组干预3个月后TG降低趋势明显($P = 0.091$)。

安全性:两组均未发生低血糖、其他器官功能损害等不良反应。

3 讨论

T2DM是进行性疾病,单一药物控制血糖效果不佳,通常需联用其他药物^[4-5]。本研究结果显示,达格列净联用二甲双胍与沙格列汀联用二甲双胍均能降低

用二甲双胍均能有效控制T2DM患者的血糖和血脂指标,前者降低FBG作用更显著。由于本研究中样本量偏小,观察时间较短,干预后采血时间略有差异,今后需进行更大样本量的长期临床观察加以验证。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315 - 409.
- [2] HANDELSMAN Y, MATHIEU C, DEL PRATO S, et al. Sustained 52 - week efficacy and safety of triple therapy with dapagliflozin plus saxagliptin versus dual therapy with sitagliptin added to metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(4): 883 - 892.
- [3] 徐正龙, 丁润民, 孙驿哲, 等. 沙格列汀联合二甲双胍治疗初发老年2型糖尿病临床观察[J]. 中国药业, 2021, 30(24): 93 - 95.
- [4] LIN YY, WENG SF, HSU CH, et al. Effect of metformin monotherapy and dual or triple concomitant therapy with metformin on glycemic control and lipid profile management of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 995944.
- [5] 宋捷, 林海, 金春林, 等. 国内外糖尿病用药结构比较与分析[J]. 中国药业, 2020, 29(22): 7 - 10.
- [6] KANSAL D, DAHIWELE A, KAPOOR D, et al. Assessment of safety of Saxagliptin in patients of type 2 diabetes mellitus who were previously on metformin monotherapy with uncontrolled