

论著 · 临床研究

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

菅小红,徐建宾,申晶[△]

(解放军总医院第八医学中心内分泌科,北京 100093)

摘要:目的 探讨达格列净对中心肥胖型新诊断 2 型糖尿病(T2MD)患者 β 胰岛细胞功能和脂代谢紊乱的影响。**方法** 采用计算机随机数字法将 2017 年 8 月至 2018 年 3 月该院收治的中心肥胖型 T2DM 患者 106 例分为对照组和观察组,每组 53 例。两组患者均予以饮食控制和运动治疗,对照组在此基础上予以二甲双胍治疗,观察组予以二甲双胍联合达格列净治疗。观察两组患者治疗前后体质量指数(BMI)、腰围、糖代谢[空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、脂代谢[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]、胰岛 β 细胞功能[胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]等指标变化情况。**结果** 两组患者治疗 24 周后 BMI、腰围、HOMA-IR,以及血清 FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,血清 HDL-C 水平、HOMA-β 则较治疗前明显升高,且观察组明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 达格列净治疗中心肥胖型 T2DM 疗效好,可明显减轻体质量、缩小腰围,降低血糖和血脂水平,并促进胰岛 β 细胞功能的恢复。

关键词:肥胖症; 糖尿病, 2 型; 脂类代谢; 达格列净

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.10.014

中图法分类号:R723.14; R587.1

文章编号:1673-4130(2019)10-1209-04

文献标识码:A

Effects of dapagliflozin on β islet cell function and lipid metabolism disorder in newly diagnosed T2MD patients with central obesity

JIAN Xiaohong, XU Jianbin, SHEN Jing[△](Department of Endocrinology, The 8th Medical Center of Chinese PLA
General Hospital, Beijing 100093, China)

Abstract: Objective To explore the effects of dapagliflozin on β islet cell function and lipid metabolism disorder in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2MD) patients with central obesity. **Methods** A total of 106 T2DM patients with central obesity, who were received in the hospital from August 2017 to March 2018, were divided into control group and observation group according to the computer random number method, 53 cases in each group. Both groups were given dietary control and exercise therapy, and the control group was added with metformin on this basis, and the observation group was added with metformin combined with dapagliflozin. The BMI index, waist circumference, glucose metabolism [fasting plasma glucose (FPG), post-prandial 2h blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], lipid metabolism [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C)] and islet β cell function [index of β -cell function in HOMA (HOMA- β) and homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)] were observed in both groups before and after treatment. **Results**

After 24 weeks of treatment, the BMI index, waist circumference, HOMA-IR, serum levels of FPG, 2hPG, HbA1c, TC, TG and LDL-C in the two groups were lower than those before treatment, and the above indexes in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$), and serum HDL-C level and HOMA- β were higher than those before treatment, and the both indexes in the observation group were higher than those in the control group, the difference had statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Dapagliflozin has good efficacy in the treatment of T2DM patients with central obesity, and it can significantly reduce body weight, narrow waist circumference, lower levels of blood glucose and blood lipids, and promote recovery.

作者简介:菅小红,女,主治医师,主要从事糖尿病及并发症诊疗方向的研究。 [△] **通信作者:**E-mail:shenjingshenhua@126.com。

本文引用格式: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.

of islet β cell function.

Key words: obesity; diabetes mellitus, type 2; lipid metabolism; dapagliflozin

糖尿病是我国常见的慢性内分泌疾病,随着生活方式和环境的改变,糖尿病发病率也随之上升,对患者生活和工作造成严重的不良影响。糖尿病主要有2种类型,2型糖尿病(T2DM)与缺乏锻炼、肥胖等因素导致的胰岛素抵抗有关,以饮食控制、药物治疗、运动治疗等为主要治疗方式^[1]。目前,临床广泛使用的降糖药物主要机制在于促进胰岛素分泌、增加胰岛素受体敏感性、抑制葡萄糖肠吸收、控制肝糖元异生等,以维持患者体内血糖和胰岛素的正常水平^[2]。以上降糖机制均依赖于胰岛细胞的正常运转,对胰岛细胞受损的患者疗效不够理想,因此,需寻找通过其他途径发挥降糖作用的药物。达格列净作为一种选择性钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)抑制剂,可减少肾脏对葡萄糖的重吸收,不依赖胰岛素分泌而达到降糖目的^[3]。本研究探讨了达格列净对中心肥胖型T2DM患者 β 胰岛细胞功能和脂代谢紊乱的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2017年8月至2018年3月本院收治的中心肥胖型T2DM患者106例作为研究对象。纳入标准:(1)性别不限,年龄30~65岁;(2)符合T2DM的诊断标准^[4],空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L或餐后2h血糖(2hPG) ≥ 11.1 mmol/L;(3)均为初次确诊并接受治疗,未服用降糖、降脂药物者;(4)体质指数(BMI) ≥ 25 kg/m²,腰围男: ≥ 90 cm,女: ≥ 85 cm;(5)经本院医学伦理委员会批准同意,患者自愿参与本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)1型糖尿病患者;(2)合并严重感染性疾病患者;(3)合并严重脏器疾病患者;(4)合并糖尿病酮症酸中毒等严重并发症者;(5)对治疗药物过敏者;(6)妊娠期或哺乳期妇女;(7)合并严重认知功能障碍患者。采用计算机随机数字法将106例患者分为观察组和对照组,每组53例。观察组患者中男25例,女28例;平均年龄(43.28 \pm 6.12)岁;BMI(29.89 \pm 2.23)kg/m²;腰围(91.85 \pm 3.01)cm。对照组患者中男27例,女26例;平均年龄(42.19 \pm 6.31)岁;BMI(30.04 \pm 2.16)kg/m²;腰围(91.67 \pm 3.12)cm。两组患者性别、年龄、BMI、腰围等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 两组患者均予以饮食控制和运动治疗,对照组在此基础上口服盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,规格:0.85 g \times 20片,批准文号:国药准字H20023371)0.85~2.00 g,每天2次。观察组在对照组治疗基础上口服达格列净片(AstraZeneca Pharmaceuticals LP,规格:5 mg,批准文号:注册证号H20170119)5 mg,每天1次。两组患者

均治疗24周。

1.3 观察指标 (1)记录两组患者治疗前、治疗24周后BMI、腰围等指标。(2)糖代谢指标:分别于治疗前、治疗24周后采集患者空腹8 h以上和餐后2 h静脉血3 mL,常规分离血清,采用血糖仪检测血清FPG、2hPG和糖化血红蛋白(HbA1c)水平。(3)血脂代谢指标:分别于治疗前、治疗24周后采集患者清晨肘静脉血3 mL,常规分离血清,采用罗氏全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等。(4)胰岛 β 细胞功能指标:患者检测前1 d进食普通饮食,禁食8 h以上,采集清晨肘静脉血3 mL,采用化学发光法测定空腹胰岛素(FINS)水平。采用稳态模型评估法分析,胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)= $20 \times FINS / (FPG - 3.5)$,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(FPG \times FINS)/22.5。

1.4 统计学处理 采用SPSS21.0统计软件对数据进行分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对样本t检验,组间比较采用独立样本t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BMI、腰围比较 两组患者治疗24周后BMI、腰围均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后BMI、腰围比较($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=53)	对照组(n=53)	t	P
BMI(kg/m ²)				
治疗前	29.89 \pm 2.23	30.04 \pm 2.16	0.352	0.726
治疗后	26.34 \pm 1.26	27.81 \pm 1.28	5.958	0.000
腰围(cm)				
治疗前	91.85 \pm 3.01	91.67 \pm 3.12	0.302	0.763
治疗后	78.81 \pm 2.86	85.36 \pm 2.93	11.646	0.000

2.2 两组患者治疗前后糖代谢水平比较 两组患者治疗24周后血清FPG、2hPG、HbA1c水平均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前后脂代谢水平比较 两组患者治疗24周后血清TC、TG、LDL-C水平均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,HDL-C水平较治疗前明显升高,且观察组某些高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组患者治疗前后胰岛 β 细胞功能比较 两组

患者治疗 24 周后 HOMA- β 均较治疗前明显升高,且观察组明显高于对照组,HOMA-IR 较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者治疗前后糖代谢水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组(n=53)	对照组(n=53)	t	P
FPG(mmol/L)				
治疗前	9.02±1.49	8.89±1.47	0.452	0.652
治疗后	6.25±1.04	7.83±1.09	7.635	0.000
2hPG(mmol/L)				
治疗前	13.92±2.14	13.74±2.03	0.444	0.658
治疗后	8.85±1.52	11.33±1.87	7.492	0.000
HbA1c(%)				
治疗前	9.14±1.65	9.06±1.61	0.253	0.801
治疗后	6.36±1.26	7.64±1.33	5.086	0.000

表 3 两组患者治疗前后脂代谢水平比较($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

指标	观察组(n=53)	对照组(n=53)	t	P
TC				
治疗前	6.28±1.12	6.15±1.08	0.608	0.544
治疗后	4.16±0.63	5.39±0.81	8.726	0.000
TG				
治疗前	3.75±0.67	3.69±0.63	0.475	0.636
治疗后	1.97±0.33	2.68±0.55	8.059	0.000
LDL-C				
治疗前	4.69±0.87	4.72±0.84	0.181	0.857
治疗后	3.03±0.58	3.86±0.67	6.819	0.000
HDL-C				
治疗前	1.06±0.32	1.09±0.31	0.490	0.625
治疗后	1.81±0.36	1.52±0.27	4.692	0.000

表 4 两组患者治疗前后胰岛 β 细胞功能比较($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组(n=53)	对照组(n=53)	t	P
HOMA- β				
治疗前	37.18±4.86	37.51±4.45	0.365	0.716
治疗后	57.32±6.27	49.16±5.57	7.083	0.000
HOMA-IR				
治疗前	6.87±1.06	6.64±1.02	1.138	0.258
治疗后	3.16±0.73	4.17±0.89	6.388	0.000

3 讨 论

糖尿病是一种终身性慢性内分泌疾病,与遗传、环境、不健康的生活方式等因素有关,可发生视网膜病变、急性感染等严重并发症,致死率、致残率均较高。临床医生对该病的治疗以控制血糖水平和病情进展为主,饮食控制可在一定程度上降低血糖,调节

脂代谢,但只能在短期内起作用,需结合降糖药物和运动疗法进行综合治疗。

传统的降糖药物,不论是胰岛素促泌剂还是增敏剂,均依赖于胰岛细胞功能而发挥作用,当胰岛细胞损害严重时无法达到理想疗效^[5]。

达格列净是一种新型降糖药物,不依赖于胰岛素,而是通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收、促进葡萄糖排泄达到降低血糖的目的^[6]。生理状态下血浆中葡萄糖经肾小球滤过后 99% 在肾近曲小管被重吸收入血,SGLT 通过主动运输方式逆浓度梯度转运葡萄糖,是重吸收的重要机制之一^[7]。

SGLT 有 2 类,SGLT2 几乎仅在肾近端小管 S1 段特异表达,作为一种低亲和高转运载体,介导了肾脏对 90% 葡萄糖的重吸收^[8]。达格列净通过选择性且强效的抑制 SGLT2 对葡萄糖的转运作用,阻断肾近曲小管对葡萄糖的重吸收,从而达到降低血糖的目的,也可导致体内多余能量的丢失,促使体质量减轻,对肥胖患者具有一定的减肥效果^[9]。本研究结果显示,两组患者治疗 24 周后 BMI、腰围均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,表明达格列净可减轻中心肥胖型 T2DM 患者体质量,缩小腰围,对肥胖患者具有较好的疗效。

糖尿病患者长期处于高血糖环境中可损害胰岛细胞,增加胰岛素抵抗,不利于传统降糖药物发挥疗效,而高血脂的环境可增加肝脏负担,更加不利于糖脂代谢调节,增加了治疗难度^[10]。

达格列净除作用于肾脏外,还可作用于肝脏,提高肝细胞对胰岛素敏感性,抑制葡萄糖-6-磷酸酶转化作用,减少肝糖生成,调节糖类代谢^[11]。本研究结果显示,两组患者治疗 24 周后血清 FPG、2hPG、HbA1c 水平均较治疗前明显降低,且观察组明显低于对照组,进一步证实了达格列净具有较强的降糖效果,与任锐等^[12]研究结果基本一致。

本研究还对患者脂类代谢进行了检测和探讨,结果显示,两组患者治疗 24 周后血脂水平均有明显改善,与饮食控制和运动治疗密切相关,而观察组改善效果更好,说明达格列净可增强降脂作用,与其改善胰岛素抵抗、调节糖脂代谢紊乱的作用有关^[13]。

机体长期处于高血糖、高血脂的状态会造成胰岛 β 细胞损伤,使传统多数降糖药物难以发挥作用,而糖尿病早期这种功能损伤存在可逆性,因此,需及早对患者血糖、血脂进行有效控制^[14]。

达格列净对血糖的控制及产生的“胰岛素节约效应”可在一定程度上阻断 β 细胞功能衰竭的恶性循环,减少胰岛素抵抗,促进 β 细胞功能恢复,有利于糖脂代谢的调节和改善^[15]。本研究采取稳态模型评估法分析对胰岛 β 细胞功能进行检测,结果显示,两组患者治疗后 HOMA- β 均较治疗前明显升高,HOMA-IR 均较治疗前明显降低,且观察组改善更佳,表明达

格列净具有改善胰岛 β 细胞功能的作用,有利于病情的控制和转归。

4 结 论

达格列净治疗中心肥胖型T2DM患者疗效好,可明显减轻体质量,缩小腰围,降低血糖和血脂水平,并促进胰岛 β 细胞功能的恢复,有利于患者临床症状的改善,是一种新型的高效降糖药物。

参考文献

- [1] 许妍妍. 2型糖尿病新发患者血清25羟维生素D3的水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(18): 2506-2508.
- [2] 杨菊红, 孔岩, 张立弋, 等. 口服降糖药物对2型糖尿病患者心血管结局的影响[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2017, 37(5): 324-328.
- [3] 杨毅, 韩晨阳, 张晓玲, 等. 达格列净联合甲钴胺对2型糖尿病周围神经病变的治疗效果[J]. 中国慢性病预防与控制, 2017, 25(11): 872-874.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 7(3): 26-89.
- [5] 王志国, 徐书杭, 陈可洋, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂对心血管系统影响的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(7): 1263-1267.
- [6] 陈本川. 治疗糖尿病的新复方片剂--Qtern[J]. 医药导报, 2017, 36(9): 1076-1083.

(上接第1208页)

- ANIMANESH S, et al. Efficacy of methanolic extract of green and black teas against extended-spectrum β -Lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* [J]. Pak J Pharm Sci, 2016, 29(4): 1257-1261.
- [4] MAJDA Q, NAJMA A, SUMMYIA B. Evaluation of extended spectrum beta-lactamase mediated resistance in *Escherichia coli* and *Klebsiella* in urinary tract infection at a tertiary care hospital[J]. Biomedica, 2013, 29: 78-81.
- [5] 母得志. 重视新生儿临床用药研究[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志: 电子版, 2015, 11(1): 1-3.
- [6] 尚红, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2015, 684-712.
- [7] OTEO J, MENCIA A, BAUTISTA V, et al. Colonization with enterobacteriaceae-producing ESBLs, AmpCs, and OXA-48 in wild avian species, Spain 2015–2016[J]. Microb Drug Resist., 2018, 24(7): 932-938.
- [8] RUPP D M E, EY P D. Extended spectrum beta-lactamase(ESBL)-producing enterobacteriaceae: considerations for diagnosis, prevention and drug treatment[J]. Drugs, 2003, 63(4): 353-365.
- [9] 赵小芳, 黄卫宇. 儿童下呼吸道感染产ESBLs大肠埃希菌的耐药性及危险因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30

- [7] 吕秋菊, 钟怡, 张晋, 等. 口服降糖药钠葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2017, 32(3): 326-329.
- [8] 董松涛, 董占军. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂作用机制及临床应用研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2017, 44(9): 828-834.
- [9] 朱路, 李华荣. 达格列净: 中国的首个SGLT2抑制剂[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(11): 1344-1347.
- [10] 黎风, 何梅, 邵鑫, 等. 达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的药物经济学系统评价[J]. 中国药房, 2018, 29(9): 1259-1263.
- [11] 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.
- [12] 任悦, 张路平, 秦兰, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂的研究进展[J]. 华西药学杂志, 2018, 33(1): 101-106.
- [13] 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.
- [14] 赵炯辉, 李俊红, 李迎巧, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗糖尿病合并冠心病患者对血糖、血脂、CRP、心功能的影响[J]. 疑难病杂志, 2017, 16(10): 989-992.
- [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.

(收稿日期: 2018-09-23 修回日期: 2018-12-28)

(18): 2957-2959.

- [10] HU F P, GUO Y, ZHU D M, et al. Resistance trends among clinical isolates in China reported from CHINET surveillance of bacterial resistance, 2005-2014[J]. Clin Microbiol Infect, 2016, 22 Suppl 1: S9-14.
- [11] 王兰英, 张华, 陈海丹, 等. 儿科呼吸道感染产ESBLs肺炎克雷伯菌的耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(17): 2680-2682.
- [12] 杨善浦, 董虹. 小儿下呼吸道感染病原菌产超广谱 β -内酰胺酶的检测分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(23): 3806-3808.
- [13] SHAYAN S, BOKAEIAN M. Detection of ESBL- and AmpC-producing *E. coli* isolates from urinary tract infections[J]. Adv Biomed Res, 2015, 4: 220.
- [14] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017年CHINET中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.
- [15] 石蓉林, 陈淑贞, 蔡应木, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌临床菌株耐药表型与基因型[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(7): 771-774.

(收稿日期: 2018-10-17 修回日期: 2019-02-08)