

达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对初诊2型糖尿病患者血糖波动的影响比较

唐平¹ 孙致连² 程筱玲² 王颖³ 万岩岩³

[深圳市罗湖区人民医院(深圳大学第三附属医院) 1. 全科医学科; 2. 内分泌科; 3. 科教科 广东深圳 518001]

摘要 目的:应用瞬感扫描式葡萄糖监测(FGM)技术,比较达格列净或阿卡波糖联合二甲双胍对初诊2型糖尿病(T2DM)患者血糖波动的影响。**方法:**60例初诊T2DM患者随机分为达格列净组(达格列净联合二甲双胍治疗,30例)和阿卡波糖组(阿卡波糖联合二甲双胍治疗,30例)治疗12周。治疗前和治疗12周后佩戴FGM系统,比较两组各项代谢指标(体重、收缩压、舒张压、尿酸、总胆固醇、三酰甘油)及血糖指标的变化,观察两组药品不良反应发生情况。**结果:**治疗后,两组患者的空腹血糖(FBG)、餐后血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、平均血糖水平(MBG)、平均血糖波动幅度(MAGE)、血糖波动最大幅度(LAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)均较前下降($P<0.05$);而两组血糖达标范围内时间(TIR)均较前提高($P<0.05$);但治疗后上述血糖指标两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后达格列净组的体重、收缩压、舒张压、三酰甘油、尿酸等指标均较前降低($P<0.05$);且收缩压、舒张压和尿酸水平明显低于阿卡波糖组($P<0.05$)。达格列净组的药品不良反应发生率低于阿卡波糖组($P<0.05$)。**结论:**达格列净与阿卡波糖分别联合二甲双胍,降低初诊T2DM患者血糖水平、减少血糖波动方面疗效相似,而达格列净联合二甲双胍具有降低血压、尿酸方面的优势,且不良反应率更低。

关键词 达格列净; 2型糖尿病; 血糖波动; 瞬感扫描式葡萄糖监测

中图分类号:R977.1⁺5 文献标识码:A 文章编号:1005-0698(2022)07-0435-04

DOI:10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.07.001

Comparison of Effects of Dapagliflozin or Acarbose Combined with Metformin on Glycemic Variability in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Tang Ping¹, Sun Zhilian², Cheng Xiaoling², Wang Ying³, Wan Yanyan³

1. Department of General Practice, 2. Department of Endocrinology, 3. Department of Science and Education, The Third Affiliated Hospital of Shenzhen University (Luohu People's Hospital of Shenzhen City), Shenzhen 518001, Guangdong, China

ABSTRACT Objective: To compare the effects of metformin combined with dapagliflozin or acarbose on glycemic variability in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) using transient scanning glucose monitoring (FGM). **Methods:** A total of 60 patients with newly diagnosed T2DM were randomly divided into dapagliflozin group (dapagliflozin combined with metformin, 30 cases) and acarbose group (acarbose combined with metformin, 30 cases). The course of treatment was 12 weeks. Flash glucose monitoring (FGM) was used to evaluate the whole-day blood glucose control before treatment and 12 weeks after treatment. Metabolic indexes (body weight, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, blood uric acid, total cholesterol, triglyceride) and dynamic blood glycemic variability indexes were compared between the two groups. The adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the fasting blood glucose (FBG), 2-hour post prandial plasma glucose (2hPG), glycated hemoglobin (HbA1c), mean blood glucose serum (MBG), mean amplitude of glucose excursions (MAGE), largest amplitude of glycemic excursions (LAGE), mean of daily differences (MODD) of the two groups were decreased than before ($P<0.05$). While time in range (TIR) were increased compared with those before treatment ($P<0.05$). However, there was no significant difference in the above blood glucose indexes between the two groups after treatment ($P>0.05$). The weight, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), uric acid (UA), triglyceride (TG) of the dapagliflozin groups were decreased compared with before treatment ($P<0.05$), and the SBP, DBP, UA of dapagliflozin group were significantly lower than acarbose group ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in dapagliflozin group was lower than that in acarbose

基金项目:深圳市卫生系统科研项目(编号:SZXJ2018032);深圳市医学重点学科建设经费资助(编号:SZXK062)

通信作者:唐平 Tel:(0755)82140326 E-mail:lhytp@sina.cn

group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Dapagliflozin or acarbose combined with metformin could reduced blood glucose and improve glycemic variability in newly diagnosed T2DM patients, the efficacy was similar. Dapagliflozin combined with metformin has more advantages in lowering the blood pressure, blood uric acid and lower adverse drug reactions.

KEY WORDS Dapagliflozin; Type 2 diabetes; Glycemic variability; Flash glucose monitoring technology

研究表明,血糖波动与糖尿病慢性并发症的发生和发展相关。早期平稳控糖,改善血糖波动已成为血糖控制的重要环节^[1,2]。二甲双胍是临床上广泛应用的降糖药物,单用二甲双胍不足以很好控制血糖,达格列净和阿卡波糖均为指南推荐的联合治疗药物。达格列净为高选择性的钠-葡萄糖同向转运蛋白2(SGLT2)抑制药,抑制葡萄糖在肾近曲小管中的重吸收从而降低血糖^[3]。阿卡波糖能改善血糖波动,达格列净在改善血糖波动方面的效果有待研究。瞬感扫描式葡萄糖监测(flash glucose monitoring,FGM)通过测定皮下组织液葡萄糖来反映整体血糖信息,2017年《持续葡萄糖监测应用国际共识》推荐FGM作为按需读取式动态血糖监测的代表^[4]。本研究采用FGM技术评价二甲双胍联合达格列净对初诊2型糖尿病(T2DM)患者血糖水平、血糖波动的影响,并与其联合经典改善血糖波动药物阿卡波糖进行比较,报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究经罗湖区人民医院伦理委员会批准(伦理批件号:2018LHYYNFM-001-01),所有受试者均签署知情同意书。选择2018年7月~2021年7月在我院全科医学科、内分泌科门诊及住院初诊T2DM患者60例。采用随机数字表法分为达格列净组和阿卡波糖组,每组30例。

入选标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中2型糖尿病诊断标准^[5],糖化血红蛋白(HbA1c)7.5%~11%,之前未曾使用过任何降糖药。排除标准:空腹血糖(FBG) $>16.7\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$,或糖尿病急性代谢紊乱;严重急慢性感染;严重心、肝、肾及胃肠道疾病;怀孕、哺乳期或有妊娠计划的妇女;达格列净、阿卡波糖或二甲双胍使用禁忌证患者。

1.2 治疗方法

所有患者由专人负责糖尿病知识教育、辅理善瞬感扫描式葡萄糖监测系统(英国雅培糖尿病护理公司,型号:Free Style Libre)的佩戴及使用。两组患者均给予盐酸二甲双胍片(商品名:格华止,中美上海施贵宝制药有限公司,规格:0.5 g/片,批号:

ABE4955、ABR2198)0.5 g,po,tid。用药2周后,达格列净组患者加用达格列净片(商品名:安达唐,阿斯利康公司,规格:10 mg/片,批号:1811173KJ3244、1906010LA2241)10 mg,po,qd;阿卡波糖组患者加用阿卡波糖片(商品名:拜唐苹,拜耳医药保健有限公司,规格:50 mg/片,批号:BJ43124、BJ43593),初始剂量50 mg,po,tid,4周后调整为100 mg,po,tid。治疗期间定期电话或者微信随访,分别在治疗开始及治疗12周后进行动态血糖监测。

1.3 观察指标

1.3.1 一般参数及生化指标 治疗前后分别采集两组临床资料,包括测量患者血压、身高、体重,计算体重指数(BMI)。受试者禁饮、禁食 $\geq 8\text{ h}$ 后,清晨抽取静脉血检测FBG、餐后2 h血糖(2hPG)、HbA1c,以及血尿酸(UA)、ALT、AST、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)等指标。

1.3.2 血糖波动评估 治疗开始前及治疗12周后进行动态血糖监测,采用动态血糖专用软件分析系统处理血糖数据,获得下列参数:达标范围内时间(time in range, TIR),即随机血糖水平 $3.9\sim 10.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时间占全天时间的百分比;平均血糖水平(mean blood glucose, MBG),平均血糖波动幅度(mean amplitude of glucose excursions, MAGE),即根据第1个连续两点血糖差的绝对值大于1个血糖标准差的有效血糖波动方向计算血糖波动幅度,所有血糖波动幅度的均值为MAGE;血糖波动最大幅度(largest amplitude of glycemic excursions, LAGE),为监测期间最大和最小血糖值之差,日间血糖平均绝对差(mean of daily differences, MODD),取受试者两个连续24 h血糖监测值,其相匹配血糖值间的平均绝对差为MODD。

1.3.3 药品不良反应 观察并记录两组患者治疗期间低血糖、胃肠道反应、泌尿及生殖道感染等不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 表示,比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线指标比较

达格列净组男 16 例,女 14 例,阿卡波糖组男女各 15 例。两组患者的年龄、体重、BMI、血压,以及血清 TC、TG、UA、ALT、AST 水平等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料对比 [$n, \bar{x} \pm s$]

| 指标 | 阿卡波糖组($n=30$) | 达格列净组($n=30$) |
|---|-----------------|-----------------|
| 男/女 | 15/15 | 16/14 |
| 年龄(年) | 51.22±7.23 | 52.37±6.17 |
| 体重(kg) | 72.03±10.17 | 71.22±11.84 |
| BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) | 25.46±2.61 | 25.18±2.56 |
| SBP(mmHg) | 131.43±12.41 | 130.91±11.75 |
| DBP(mmHg) | 80.33±7.89 | 80.67±8.90 |
| TG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 2.94±0.50 | 3.11±0.62 |
| TC($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 5.21±1.27 | 5.16±1.08 |
| UA($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 396.31±65.64 | 392.16±72.33 |
| ALT($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | 38.53±2.41 | 39.13±2.54 |
| AST($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$) | 26.15±1.57 | 25.32±1.38 |

2.2 两组患者治疗后体重与其他指标变化比较

治疗后,达格列净组患者的体重、SBP、DBP,血清 TG、UA 等指标均较治疗前降低($P<0.05$);阿卡波糖组患者的血清 TG 较前降低($P<0.05$),体重、SBP、DBP 和血清 UA 有下降趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后达格列净组的 SBP、DBP、UA 低于阿卡波糖组($P<0.05$),两组体重、TC、TG

差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 两组患者治疗前后血糖参数变化比较

治疗前,两组患者的 FBG、2hPG、HbA1c、MBG、MAGE、LAGE、MODD、TIR 等指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 FBG、2hPG、HbA1c、MBG、MAGE、LAGE、MODD 均较治疗前明显降低($P<0.05$),TIR 则较前升高($P<0.05$)。治疗后两组间各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 安全性评价

治疗过程中两组均未发生严重低血糖及严重不良事件导致停药。达格列净组发生泌尿道感染 1 例,药物治疗后改善;出现胃肠道不良反应 1 例。总药品不良反应发生率为 6.67%。阿卡波糖组出现胃肠道不良反应 7 例,总不良反应发生率为 23.33%。达格列净组总不良反应率明显低于阿卡波糖组($P<0.05$)。

3 讨论

研究发现,血糖波动可通过激活氧化应激、导致内皮功能紊乱、激活凝血系统和炎症反应等多种过程参与糖尿病慢性并发症的发生发展^[1,2]。流行病学调查显示,中国成人糖尿病患病率为 11.2%^[6]。2 型糖尿病患者常伴有超重,以及血压、血脂、尿酸

表 2 治疗前后两组体重与其他指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 阿卡波糖组($n=30$) | | 达格列净组($n=30$) | |
|---|-----------------|------------------------|-----------------|----------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 体重(kg) | 72.03±10.17 | 70.95±8.50 | 71.22±11.84 | 67.98±9.26 ^a |
| BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$) | 25.46±2.61 | 25.14±3.01 | 25.18±2.56 | 24.09±2.27 |
| SBP(mmHg) | 131.43±12.41 | 128.69±6.57 | 130.91±11.75 | 121.02±5.76 ^{ab} |
| DBP(mmHg) | 80.33±7.89 | 79.15±6.30 | 80.67±8.90 | 71.22±5.47 ^{ab} |
| TG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 2.94±0.50 | 2.17±0.23 ^a | 3.11±0.62 | 2.06±0.34 ^a |
| TC($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 5.21±1.27 | 5.09±0.87 | 5.16±1.08 | 4.98±0.59 |
| UA($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 396.31±65.64 | 391.22±57.23 | 392.16±72.33 | 301.22±53.80 ^{ab} |

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与阿卡波糖组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后血糖指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 血糖指标 | 阿卡波糖组($n=30$) | | 达格列净组($n=30$) | |
|---|-----------------|--------------------------|-----------------|-------------------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| FBG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 9.16±2.08 | 6.92±0.83 ^a | 9.18±2.11 | 6.83±0.75 ^a |
| 2hPG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 13.46±3.61 | 9.38±2.23 ^a | 13.37±3.56 | 9.02±2.07 ^a |
| HbA1c(%) | 9.01±0.85 | 7.12±0.32 ^a | 9.12±0.93 | 7.01±0.35 ^a |
| MBG($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 11.29±2.43 | 8.34±0.76 ^a | 11.43±2.67 | 8.13±0.69 ^a |
| MAGE($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 3.26±1.13 | 1.57±0.28 ^a | 3.29±1.08 | 1.54±0.33 ^a |
| LAGE($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 11.39±4.07 | 8.49±1.48 ^a | 11.41±3.96 | 8.37±1.41 ^a |
| MODD($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) | 2.64±1.68 | 1.37±0.65 ^a | 2.67±1.79 | 1.36±0.59 ^a |
| TIR(%) | 22.10±8.66 | 68.96±10.65 ^a | 22.43±7.45 | 71.30±9.38 ^a |

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

等各项指标异常^[7]。预防和延缓糖尿病并发症的发生,既要降低血糖水平,还要减少血糖波动,同时管理多项指标。临床研究提示,初诊 T2DM 患者每天服用阿卡波糖 300 mg 治疗 24 周,HbA1c 可降低 1.17%,体重降低 2.52 kg^[8];二甲双胍基础上加用阿卡波糖 300 mg · d⁻¹ 治疗 24 周 HbA1c 可降低 0.78%^[9]。SGLT2 抑制药单药治疗能降低 HbA1c 0.5%~1.2%,联合二甲双胍治疗可降低 HbA1c 0.4%~0.8%^[10,11]。本研究结果显示,初诊 2 型糖尿病患者运用二甲双胍联合达格列净 10 mg · d⁻¹ 治疗 12 周,能很好控制 FBG、2hPG,降低 HbA1c,与上述文献结果一致。老年 2 型糖尿病患者应用二甲双胍联合达格列净 10 mg · d⁻¹ 或阿卡波糖 300 mg · d⁻¹ 治疗,两组降糖疗效差异无统计学意义^[12],与本文结果一致。

既往运用连续血糖监测技术(CGM)评估研究达格列净联合二甲双胍与单用二甲双胍治疗肥胖型 2 型糖尿病,治疗 12 周后比较,达格列净组控制血糖波动的能力优于对照组,同时可有效降低血压、血脂和尿酸水平^[13]。另有研究提示,在胰岛素治疗基础上加用达格列净和安慰剂,未发现达格列净改善血糖波动^[14]。阿卡波糖能延缓葡萄糖和果糖在肠道的吸收,适用于以碳水化合物为主要食物成分的糖尿病患者,通过“消峰去谷”降低血糖波动。一项纳入 10 项非干预性研究和上市后监测研究共 62 905 例 2 型糖尿病患者数据的真实世界研究显示,阿卡波糖可显著降低 2 型糖尿病患者的血糖波动幅度^[15]。本研究运用 FGM 技术全面评估,结果显示,达格列净 10 mg · d⁻¹ 联合二甲双胍治疗初诊 T2DM 患者 12 周,能有效改善血糖波动。与阿卡波糖联合二甲双胍比较,改善血糖波动效果相似,还能有效降低体重、血压、尿酸、血脂等多项指标,且药品不良反应发生率也较低。达格列净降糖作用不依赖胰岛素分泌,低血糖风险小,降低餐后高血糖从而平稳降糖,具有减重、降压、降低 MAGE 和肾复合终点事件发展的风险^[10,11]。早期联合应用达格列净 10mg 每日 1 次治疗初诊 2 型糖尿病患者,能很好控制血糖,同时改善血糖波动,还能改善多项指标,安全性好,服用方便。本研究样本量较少,观察时间尚短,有待加大样本量、延长随访时间研究达格列净联合二甲双胍对初诊 2 型糖尿病血糖波动、糖尿病缓解等方面的影响,评价为达格列净改善血糖波动的效果提供进一步的临床证据。

参 考 文 献

- 1 Skrha J, Soupal J. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016,17(1): 103-110
- 2 Liang S, Yin H, Wei CX, et al. Glucose variability for cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2017,16:45
- 3 Dhillon S. Dapagliflozin: A review in type 2 diabetes[J]. *Drugs*. 2019, 79(10): 1135-1146
- 4 Krakauer M, Botero JF, Lavallo-González FJ, et al. A review of flash glucose monitoring in type 2 diabetes [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021,13(1):42
- 5 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
- 6 Wang LM, Gao P, Zhang GM, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and pre-diabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017,317(24):2515-2523
- 7 Chen L, Malianod J, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus present and future perspectives [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011,8(4):228-236
- 8 Yang WY, Liu J, Shan ZY, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014,2(1):46-55
- 9 Du J, Liang L, Fang H, et al. Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: results of a phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(11):1513-1520
- 10 Neal B, Perkovi CV, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2017,377(7):644-657
- 11 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015,373(22):2117-2128
- 12 Xu M, Li XW, Lu HL, et al. Clinical observation on the effect of dapagliflozin or acarbose combined with metformin on glucose metabolism and cardiac function in elderly patients with T2DM [J]. *J Med Res*, 2021,50(3):110-113
- 13 Shi H, Dang J, He JR. Effect of dapagliflozin in the blood glucose fluctuation indexes of patients with type 2 diabetes and obesity [J]. *Chin J Clin Pharmacol*, 2021,37(21):2867-2874
- 14 Lee SH, Min KW, Lee BW, et al. Effect of dapagliflozin as an add-on therapy to insulin on the glycemic variability in subjects with type 2 diabetes mellitus (DIVE): A multi-center, placebo-controlled, double-blind, randomized study [J]. *Diabetes Metab*, 2021,45(3):339-348
- 15 Schnell O, Weng J, Sheu WH, et al. Acarbose reduces body weight irrespective of glycemic control in patients with diabetes: results of a worldwide, non-interventional, observational study data pool [J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(4):628-637

(2022-02-17 收稿 2022-05-20 修回)