

达格列净对老年2型糖尿病合并心力衰竭患者代谢水平的影响

孔越, 曹彩霞*, 孙茜, 代黎明, 徐音飞, 潘晓彤

青岛大学附属医院老年医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

目的: 探索达格列净(Dapagliflozin)对老年2型糖尿病合并心力衰竭患者血脂及尿酸代谢水平的影响。方法: 选取2021年1月~2022年1月我院收治的105例老年2型糖尿病合并心力衰竭患者为研究对象, 其中应用达格列净的患者55例, 2型糖尿病合并心力衰竭未应用达格列净的患者50例, 并且随访观察6个月。比较治疗前和治疗后3个月及6个月治疗组与安慰剂组的变化。结果: 达格列净治疗组治疗后患者血脂及尿酸代谢水平均较前好转, 且6个月较3个月效果更佳, 与安慰剂组相比 $P < 0.05$, 有统计学意义。结论: 达格列净治疗组治疗后患者血脂及尿酸水平均较前好转, 且随时间延长, 效果更佳。

关键词

SGLT2抑制剂, 达格列净, 老年人, 2型糖尿病, 心力衰竭, 代谢水平

Effects of Dapagliflozin on Metabolism in Elderly Patients with Type 2 Diabetes and Heart Failure

Yue Kong, Caixia Cao*, Qian Sun, Liming Dai, Yinfei Xu, Xiaotong Pan

Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 11th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

Objective: To explore the effect of dapagliflozin on blood lipid and uric acid metabolism in the

*通讯作者 Email: Caocaixiaqd@163.com

aged patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. **Methods:** Select 105 aged patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure admitted to our hospital from January 2021 to January 2022 as the subjects of study, including 55 patients who were treated with dapagliflozin and 50 patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure who were not treated with dapagliflozin, and were followed up for 6 months. Compare the changes between the treatment group and the placebo group before treatment and 3 and 6 months after treatment. **Results:** After treatment, the blood lipid and uric acid metabolism levels of patients in the dapagliflozin treatment group were improved, and the effect of 6 months was better than that of 3 months, $P < 0.05$ compared with the placebo group, with statistical significance. **Conclusion:** The blood lipid and uric acid levels of patients in the dapagliflozin treatment group were improved after treatment, and the effect was better with time.

Keywords

SGLT2 Inhibitors, Dapagliflozin, Person of Advanced Age, Type 2 Diabetes, Heart Failure, Metabolic Level

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病是临床上非常常见的老年人内分泌系统异常性疾病，其主要发病机制是胰岛 β 细胞功能缺陷。与未患糖尿病的人相比，老年 2 型糖尿病患者患心血管疾病的风险要大得多。目前，已知 2 型糖尿病与微血管和大血管并发症有关[1]，其中心力衰竭为一种大血管并发症，是指由于心脏收缩和舒张功能发生障碍，不能将血液泵出并通过动脉送到各个器官的疾病[2]。达格列净(Dapagliflozin)作为一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (SGLT2)抑制剂，是全球第一个获批上市的非胰岛素依赖性降糖药物，已广泛应用于 2 型糖尿病患者及心力衰竭患者的临床治疗中[3] [4] [5] [6] [7]。本研究旨在探索达格列净(Dapagliflozin)对老年 2 型糖尿病合并心力衰竭患者血脂代谢水平的影响。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

选取 2021 年 1 月~2022 年 1 月我院收治的 105 例老年 2 型糖尿病合并心力衰竭患者为研究对象。1) 纳入标准：符合 2 型糖尿病[8]及心力衰竭诊断标准；年龄 ≥ 65 岁；纽约心脏协会(NYHA)心功能分级 II 至 IV 级；标准抗心衰药物或手术治疗；经医院伦理委员会批准，所有患者依从性良好，均对本研究知情并签署知情同意书。2) 排除标准：低血压或收缩压 < 95 mmHg；估计肾小球滤过率(eGFR) < 30 mL/min/1.73 m²；合并重度心脏瓣膜疾病；重度脏器受损合并急、慢性感染；1 型糖尿病；继发性糖尿病；妊娠糖尿病；其他特殊糖尿病；糖尿病酮症酸中毒；糖尿病乳酸酸中毒；泌尿系统和生殖系统感染；自身免疫性疾病；心、肝、肾、脑等重要器官严重功能障碍或不全；恶性肿瘤；对本研究药物过敏或禁忌者。其中，应用达格列净为治疗组，未应用达格列净为安慰剂组，连续服用 24 周。本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准，全部患者均已签署知情同意书。

2.2. 方法

两组患者均给予糖尿病健康教育、控制饮食、适量运动。治疗组给予达格列净(AstraZeneca AB，国

药准字 J20170040, 10 mg)口服 10 mg, 1 次/天, 连续服用 24 周。安慰剂组给予常规降糖药物治疗。分别在治疗前、治疗后 3 个月及 6 个月给予患者抽取静脉血检查, 所有受试者检查前均禁食 10 小时, 至次日 7:00~9:00 空腹抽取肘中静脉血进行相关检测。

2.3. 观察指标

1) 两组患者分别于治疗前、治疗后 3 个月及 6 个月采用全自动生化分析仪检测患者的检测甘油三酯(TG)、血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、尿酸水平; 2) 比较两组治疗期间不良反应的发生情况; 3) 疗程结束后进行为期半年的随访, 采用电话随访或门诊随访的方式, 以每月 1 次的频率进行, 比较两组的预后情况。

2.4. 统计学方法

本研究所有数据采用统计学软件 SPSS 25.0 统计分析处理, 计量资料以均数 \pm 标准差($X \pm S$)表示, 符合正态分布的数据治疗前后比较采用配对 t 检验, 组间对比采用两独立样本独立 t 检验。若不符合正态分布, 组间样本采用非参数 Mann-Whitney U 检验分析; 计数资料以百分比(%)表示, 组间比较采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义, 所有检验均为双侧检验。

3. 结果

3.1. 一般资料

治疗组 55 例, 男性 27 例, 女性 28 例; 年龄 65~88 岁; BMI18.5 到 24 之间占比 34.5%, 24 到 27 之间占比 36.4%, ≥ 27 占比 29.1%, 收缩压 ≥ 140 mmHg 占比 58.2%, LVEF $\geq 50\%$ 占比 69.1%, 左室心肌肥厚占比 12.7%, 左室舒张功能障碍占比 94.5%, NYHA 分级中 2 级(54.5%)占比最大。安慰剂组 50 例, 男性 23 例, 女性 27 例; 年龄 65~88 岁; BMI18.5 到 24 之间占比 36.0%, 24 到 27 之间占比 38.0%, ≥ 27 占比 54.0%, 收缩压 ≥ 140 mmHg 占比 46.0%, LVEF $\geq 50\%$ 占比 70.0%, 左室心肌肥厚占比 12.0%, 左室舒张功能障碍占比 96.0%, NYHA 分级中 2 级(52.0%)占比最大。两组基线性别、年龄、BMI、治疗、心功能指标等一般临床资料比较具有均衡性($P > 0.05$), 其余基线资料见表 1。

Table 1. Baseline data of Dapagliflozin treatment group and placebo group
表 1. 达格列净治疗组与安慰剂组基线资料

	Dapagliflozin 治疗组(n = 55)	安慰剂组(n = 50)
性别 n(%)		
男性 n(%)	27 (49.1%)	23 (46.0%)
女性	28 (50.9%)	27 (54.0%)
BMI n(%)		
$\geq 18.5, < 24$	19 (34.5%)	18 (36.0%)
$\geq 24, < 27$	20 (36.4%)	19 (38.0%)
≥ 27	16 (29.1%)	13 (26.0%)
收缩压 n(%)		
≥ 140 mmhg	32 (58.2%)	23 (46.0%)
< 140 mmhg	23 (41.8%)	27 (54.0%)

Continued

舒张压 n(%)		
≥90 mmhg	7 (12.7%)	6 (12.0%)
<90 mmhg	48 (87.3%)	44 (88.0%)
左室射血分数 n(%)		
≥50%	38 (69.1%)	35 (70.0%)
<50%	17 (30.9%)	15 (30.0%)
左室心肌肥厚 n(%)		
有	7 (12.7%)	6 (12.0%)
无	48 (87.3%)	44 (88.0%)
左室舒张功能障碍 n(%)		
有	52 (94.5%)	48 (96.0%)
无	3 (5.5%)	2 (4.0%)
吸烟史 n(%)		
有	12 (21.8%)	12 (34.0%)
无	43 (78.2%)	38 (76.0%)
饮酒史 n(%)		
有	13 (23.6%)	10 (20.0%)
无	42 (76.4%)	40 (80.0%)
NYHA 分级 n(%)		
2 级	30 (54.5%)	26 (52.0%)
3 级	22 (40.0%)	20 (40.0%)
4 级	3 (5.5%)	4 (8.0%)
治疗 n(%)		
强心药	12 (21.8%)	11 (22.0%)
利尿剂	26 (47.3%)	24 (48.0%)
ACEI/ARB	28 (21.8%)	29 (58.0%)
β受体阻滞剂	29 (50.9%)	29 (58.0%)
他汀类	33 (60.0%)	33 (66.0%)
钙离子拮抗剂	9 (16.4%)	17 (34.0%)
降糖药		
双胍类	11 (20.0%)	13 (26.0%)
α葡萄糖苷酶抑制剂	27 (49.1%)	17 (34.0%)
磺脲类	4 (7.3%)	3 (6.0%)
DPP4 抑制剂	9 (16.4%)	9 (18.0%)
胰岛素	17 (27.3%)	14 (28.0%)
泌尿系统感染 n(%)	6 (10.9%)	1 (2.0%)
因心衰再入院 n(%)	18 (32.7%)	23 (46.0%)

3.2. 两组患者血脂水平比较

治疗后 3 个月及 6 个月, 两组的甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)水平均较治疗前有下降, 两组的高密度脂蛋白(HDL-C)均较前有上升, 试验组的 TG、TC、HDL-C、LDL-C 治疗前后的差值变化显著高于对照组($P < 0.05$), 且治疗 6 个月的差值较治疗 3 个月的差值更大(见表 2, 表 3)。

Table 2. Comparison of difference before and after 3 months of lipid treatment

表 2. 血脂治疗 3 月前后差值比较

指标	试验组	对照组	t	P
总胆固醇	1.24 ± 1.06	0.06 ± 1.69	3.659	0.001*
甘油三酯	0.50 ± 0.41	0.08 ± 0.94	2.667	0.009*
HDL	0.22 ± 0.18	0.17 ± 0.58	-4.609	<0.001*
LDL	1.15 ± 1.07	0.22 ± 1.61	3.084	0.003*

注: * $P < 0.05$, 有统计学意义。

Table 3. Comparison of difference before and after 6 months of lipid treatment

表 3. 血脂治疗 6 月前后差值比较

指标	试验组	对照组	F	P
总胆固醇	1.33 ± 0.53	0.53 ± 0.81	3.382	0.001*
甘油三酯	0.55 ± 0.43	0.10 ± 0.96	2.64	0.011*
HDL	0.45 ± 0.25	0.21 ± 0.54	-3.301	0.002*
LDL	1.32 ± 0.84	0.28 ± 1.04	4.907	<0.001*

注: * $P < 0.05$, 有统计学意义。

3.3. 两组患者尿酸水平比较

治疗后 3 个月及 6 个月, 两组的尿酸(UA)水平均较治疗前有下降, 试验组的 UA 治疗前后的差值变化显著高于对照组($P < 0.05$), 且治疗 6 个月的差值较治疗 3 个月的差值更大(见表 4)。

Table 4. Comparison of difference before and after uric acid treatment

表 4. 尿酸治疗前后差值比较

尿酸	试验组	对照组	t	P
3 月	78.88 ± 76.84	25.08 ± 84.93	3.134	0.002*
6 月	108.77 ± 93.79	25.70 ± 117.42	3.598	0.001*

注: * $P < 0.05$, 有统计学意义。

3.4. 两组患者预后情况比较

治疗后, 两组患者均接受为期半年的随访。截止至随访终点, 对照组因心衰再入院 23 例, 占比为 46.0%, 试验组因心衰再入院 18 例, 占比为 32.7%, 少于对照组 13.3%, 两组比较有显著差异($P > 0.05$)。表明达格列净可以降低老年人因心衰再入院的风险(见表 1)。

3.5. 两组患者不良反应发生率比较

治疗组泌尿系统感染 6 例，不良反应发生率为 10.9% (6/55)；对照组泌尿系统感染 1 例，不良反应发生率为 2.0% (1/50)，两组比较有显著差异($P > 0.05$) (见表 1)。

4. 讨论

近年来，我国 2 型糖尿病及心力衰竭患病率呈持续上升趋势，严重威胁患者的身心健康。相关研究表明，2 型糖尿病患者心血管事件发生率可增加 2~4 倍[9]。因此寻求有效合适的降糖药物也是一直以来临床研究的重点。达格列净作为一种新型降糖药物，不仅具有良好的降糖效果，还具有减轻体重、降压、改善心脏功能，逆转心室重、保护肾脏功能、减少尿蛋白等多重作用，有助于 2 型糖尿病患者的综合管理调控。

本研究结果显示，试验组及对照组治疗 3 月及 6 月后的 TC、TG、HDL-C、LDL-C 及尿酸均较治疗前有所改善，治疗组改善优于对照组($P < 0.05$)，且治疗 6 月的改善优于治疗 3 月后的。认为对于老年人来讲达格列净可以以 ID 那个程度上改善血脂及尿酸代谢水平，且随时间的延长效果更佳。已有研究表明达格列净可以轻微减低糖尿病患者的血脂[10]、尿酸[11]，这种现象可能因为达格列净参与了脂肪的代谢过程，即达格列净通过促进生成脂肪的脂联素介导抑制了 SGLT2 功能，但本药对于体内脂肪因子的关联性与影响因素尚未明确，有待进一步验证[12]。而且相关研究证实，血脂异常或可加重糖代谢紊乱，增加血液粘稠度与细胞聚集性，进而形成微血栓，甚至会发生血管病变[13]，而老年人是心血管系统疾病的高发人群，因此达格列净的降脂作用同样有利于老年 2 型糖尿病患者的综合管理；有研究认为，机体长时间在高血糖与高血脂的干扰下会损伤胰岛 β 细胞的功能，致使常规降糖药物无法发挥出理想的功效，所以临床应尽早调节老年患者的血糖与血脂水平。

不良反应方面，治疗组泌尿系统感染率明显高于安慰剂组，说明达格列净对于老年人来讲有导致泌尿系统感染的高风险，而且老年人是泌尿系统感染的高危因素，因此，在应用达格列净时，应密切关注患者泌尿系统感染的情况。

综上所述，达格列净能够显著改善老年人血脂及尿酸代谢水平，有利于减少患者老年热心血管事件，改善老年人心血管终点，具有重要的临床应用价值。但达格列净会增加泌尿系统感染的风险，应嘱老年患者注意泌尿道的卫生状况。

参考文献

- [1] Meigs, J.B. (2003) Epidemiology of Cardiovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Acta Diabetologica*, **40**, S358-S361. <https://doi.org/10.1007/s00592-003-0120-0>
- [2] 黄妙玲, 黄莹, 郑晓斌. 达格列净联合胰岛素强化治疗新发糖尿病的效果及对胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 解放军预防医学杂志, 2019, 37(3): 30-32.
- [3] Gupta, P. and White, W.B. (2017) Cardiovascular Safety of Therapies for Type 2 Diabetes. *Expert Opinion on Drug Safety*, **16**, 13-25. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1239707>
- [4] Heidenreich, P.A., et al. (2022) AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, **145**, e895-e1032. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001073>
- [5] 欧振飞, 于涛, 郭孝兹, 等. 达格列净对高龄女性射血分数保留的心力衰竭合并 2 型糖尿病患者的临床疗效评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(4): 387-390.
- [6] 贺红祥, 李贵民, 张文魁. 沙库巴曲缬沙坦联合达格列净治疗 2 型糖尿病合并心力衰竭患者的临床对照研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(6): 99-104.
- [7] 中国心力衰竭中心联盟专家委员会. 心力衰竭 SGLT2 抑制剂临床应用的中国专家共识[J]. 临床心血管病杂志, 2022, 38(8): 599-605.

-
- [8] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37: 311-398.
- [9] The Emerging Risk Factors Collaboration (2010) Diabetes Mellitus, Fasting Blood Glucose Concentration, and Risk of Vascular Disease: A Collaborative Meta-Analysis of 102 Prospective Studies. *Lancet*, **375**, 103-105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
- [10] Sun, Y.-N., Zhou, Y., Chen, X., Che, W.-S. and Leung, S.-W. (2014) The Efficacy of Dapagliflozin Combined with Hypoglycaemic Drugs in Treating Type 2 Diabetes Mellitus: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *BMJ Open*, **4**. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004619>
- [11] Ptaszynska, A., *et al.* (2013) Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors. *Postgraduate Medicine*, **125**, 181-189. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.05.2667>
- [12] 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.
- [13] 陶然, 周金意, 苏健, 等. 江苏省成年人血脂异常与糖尿病关系[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(5): 558-562.