

## 达格列净对血糖控制不佳的超重/肥胖 2 型糖尿病患者 血糖波动和胰岛功能的影响

张新新<sup>1</sup>, 阎之仪<sup>1</sup>, 叶芸芸<sup>2</sup>

广德市人民医院 1. 内分泌科, 2. 心血管内科, 安徽宣城 242200

**[摘要]** 目的 探讨达格列净对血糖控制不佳的超重/肥胖 2 型糖尿病(T2DM)患者血糖波动、胰岛功能、C 肽及脂代谢的影响。方法 选取血糖控制不佳超重/肥胖 T2DM 患者 80 例, 根据治疗方案不同分为对照组 40 例(胰岛素+二甲双胍治疗)和观察组 40 例(胰岛素+二甲双胍+达格列净治疗)。比较两组血糖波动[平均血糖波动幅度(MAGE)、最大血糖波动幅度(LAGE)和血糖标准差(SDBG)、餐后 2h 血糖(2hPG)和空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、胰岛功能[空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FC-P)、餐后 2hC 肽(2hC-P)]、脂代谢水平[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)]、血糖达标天数及胰岛素用量。结果 与治疗前比较, 两组治疗后 MAGE、LAGE、SDBG、FBG、2hPG、HbA1c、FINS、TC、TG、LDL 水平均降低, FC-P、2hC-P、HDL 水平升高, 且观察组较对照组变化更为显著( $P<0.05$ )。观察组血糖达标天数短于对照组, 胰岛素用量低于对照组( $P<0.05$ )。结论 达格列净治疗血糖控制不佳超重/肥胖 T2DM 患者能显著降低血糖波动幅度, 改善胰岛功能, 缩短了血糖达标所需时间, 减少了胰岛素剂量, 值得临床推荐。

**[关键词]** 达格列净; 血糖控制不佳; 超重/肥胖; 2 型糖尿病; 血糖; 胰岛功能

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标识码]** A

### Effects of dapagliflozin on glycemic variability and islet function in overweight/obese patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus

ZHANG Xinxin<sup>1</sup>, YAN Zhiyi<sup>1</sup>, YE Yunyun<sup>2</sup>

1. Department of Endocrinology, 2. Department of Cardiovascular Medicine, Guangde People's Hospital, Xuancheng 242200, Anhui, China

**[ABSTRACT]** **Aim** To investigate the effects of dapagliflozin on glycemic variability, islet function, C-peptide, and lipid metabolism in overweight/obese patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 80 overweight/obese patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus (T2DM) were selected and divided into two groups based on their treatment regimens: a control group (40 patients receiving insulin+metformin) and an observation group (40 patients receiving insulin+metformin+dapagliflozin). The following parameters were compared between the two groups: glycemic variability (mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), largest amplitude of glycemic excursions (LAGE), and standard deviation of blood glucose (SDBG), fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), and glycated hemoglobin (HbA1c)), pancreatic islet function (fasting insulin (FINS), fasting C-peptide (FC-P), and 2-hour postprandial C-peptide (2hC-P)), lipid metabolism profiles (total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL)), number of days to achieve glycemic targets and insulin dosage. **Results** Compared with the pre-treatment levels, both groups showed decreased levels of MAGE, LAGE, SDBG, FBG, 2hPG, HbA1c, FINS, TC, TG, and LDL after treatment, while levels of FC-P, 2hC-P, and HDL increased. These changes were more significant in the observation group compared with the control group ( $P<0.05$ ). The time to achieve glycemic target was shorter and the insulin dosage was lower in the observation group than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Dapagliflozin treatment in overweight/obese patients with poorly controlled T2DM significantly reduces glycemic variability, improves islet function, shortens the time to achieve glycemic target, and reduces insulin dosage, making it worthy of clinical recommendation.

**[KEY WORDS]** dapagliflozin; poorly controlled blood glucose; overweight/obesity; type 2 diabetes mellitus; blood glucose; islet function

**[收稿日期]** 2025-01-13

**[修回日期]** 2025-07-10

**[基金项目]** 宣城市卫生健康科研项目(XCWJ2022039)

**[作者简介]** 张新新, 主治医师, 研究方向为内分泌疾病的诊治, E-mail 为 mvkue639@163.com。

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种慢性代谢性疾病,其特征是胰岛素抵抗和胰岛 $\beta$ 细胞功能逐渐衰退。近年来,随着中国人群生活方式改变及饮食结构西方化,T2DM患病率不断攀升<sup>[1]</sup>,随着病情进展,患者常面临血糖控制不佳的问题,尤其是在超重/肥胖的T2DM患者中这一问题更为突出。该类患者常伴有显著血糖波动、胰岛功能减退及脂代谢紊乱,寻找能够有效改善这些指标的治疗方法对于提高患者的治疗效果和生活质量至关重要<sup>[2]</sup>。达格列净作为一种钠-葡萄糖共转运蛋白2(sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2)抑制剂,可通过抑制肾脏葡萄糖重吸收来促进尿糖排泄,可有效降低血糖<sup>[3]</sup>。除降糖作用外,达格列净还具有心血管和肾脏保护效应,并可改善体质量和脂代谢<sup>[4]</sup>。然而,在血糖控制不佳的超重/肥胖T2DM患者中,达格列净对血糖波动及胰岛功能的具体影响尚少见报道,本文对此进行了研究,旨在为优化临床治疗提供依据。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

回顾性选择本院2021年5月—2024年5月收治的血糖控制不佳超重/肥胖T2DM患者80例,根据不同治疗方案分为对照组和观察组。两组患者一般资料经过匹配,差异无显著性( $P>0.05$ ;表1)。纳入标准:①符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》<sup>[5]</sup>中的T2DM诊断标准;②年龄18~80岁,糖尿病病程0~20年;③均为体质指数(body mass index, BMI)  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup>超重者或BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>肥胖者;④近1个月内未服用降糖药物;⑤临床资料完整,患者及家属对本研究知情同意。排除标准:①糖尿病急性并发症;②内分泌疾病如甲减、甲亢;③长期使用激素药物;④心、肝、肾等严重功能障碍;⑤恶性肿瘤、严重感染等。本研究方案经本院伦理委员会审批通过。

### 1.2 治疗方法

两组均接受饮食、运动干预,均接受胰岛素+二甲双胍治疗。患者每日早、晚餐前皮下注射预混胰岛素[根据患者空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)水平调整剂量];口服二甲双胍片(石家庄以岭药业股份有限公司,国药准字H20054790)每日3次,每次餐后2片。观察组联合达格列净片(阿斯利康公司,国药准字H20234463)治疗,每日早餐前服用1片。两组均连续治疗12周。

### 1.3 观察指标

①血糖波动指标:分别于治疗前、治疗12周后,

表1 两组一般资料比较( $n=40$ )

分组		对照组	观察组
性别/[例(%)]	男	25(62.50)	23(57.50)
	女	15(37.50)	17(42.50)
年龄/岁		44.92 $\pm$ 19.23	51.65 $\pm$ 15.54
病程/年		9.15 $\pm$ 6.47	11.00 $\pm$ 6.02
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )		25.47 $\pm$ 2.31	25.61 $\pm$ 2.29
胰岛素剂量/U		58.81 $\pm$ 3.75	57.32 $\pm$ 4.03
受教育程度/[例(%)]	小学	8(20.00)	9(22.50)
	初中	22(55.00)	20(50.00)
	高中及以上	10(25.00)	11(27.50)

采用连续葡萄糖监测系统测定两组平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions, MAGE)、最大血糖波动幅度(large amplitude of glycemic excursions, LAGE)及血糖标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)水平;采用全自动生化分析仪检测FBG与餐后2h血糖(2-hour postprandial plasma glucose, 2hPG),并采用ELISA检测糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)水平。②胰岛功能指标:分别于治疗前和治疗12周后,于空腹及餐后2h采集患者静脉血,离心取血清,使用ELISA测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、空腹C肽(fasting C-peptide, FC-P)及餐后2hC肽(2-hour postprandial C-peptide, 2hC-P)水平。③脂代谢指标:分别于治疗前、治疗12周后,采用全自动生化分析仪检测甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)及低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)水平。④治疗情况指标:记录两组患者的达标时胰岛素用量及血糖达标天数。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析所得数据。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,行 $t$ 检验;计数资料以例(%)表示,行 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血糖波动情况比较

治疗前,两组SDBG、LAGE、MAGE、2hPG、FBG、HbA1c水平比较差异无显著性( $P>0.05$ );与治疗前比较,两组治疗后MAGE、LAGE、SDBG、2hPG、FBG、HbA1c均降低,且观察组低于对照组( $P<0.05$ ;表2)。

### 2.2 两组胰岛功能比较

治疗前,两组FINS、2hC-P、FC-P水平比较差异无显著性( $P>0.05$ );与治疗前比较,两组治疗后FINS水平降低,2hC-P、FC-P水平升高,且观察组较对照组变化更为显著( $P<0.05$ ;表3)。

表 2 两组血糖波动情况比较

分组		MAGE/(mmol/L)	LAGE/(mmol/L)	SDBG/(mmol/L)	FBG/(mmol/L)	2hPG/(mmol/L)	HbA1c/%
对照组	治疗前	4.68±0.88	5.53±0.89	3.13±0.15	9.85±1.56	15.53±2.46	8.92±1.43
	治疗后	4.15±0.49 <sup>a</sup>	4.86±0.47 <sup>a</sup>	2.35±0.16 <sup>a</sup>	7.19±1.05 <sup>a</sup>	9.29±1.22 <sup>a</sup>	6.49±0.67 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	4.52±0.87	5.66±0.92	3.16±0.14	9.92±1.64	15.62±2.51	9.01±1.51
	治疗后	3.62±0.21 <sup>ab</sup>	4.25±0.50 <sup>ab</sup>	2.13±0.20 <sup>ab</sup>	5.51±0.83 <sup>ab</sup>	7.85±1.10 <sup>ab</sup>	5.07±0.44 <sup>ab</sup>

注:a为 $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;b为 $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

表 3 两组胰岛功能比较

分组		FINS/(mIU/L)	FC-P/( $\mu$ g/L)	2hC-P/( $\mu$ g/L)
对照组	治疗前	13.77±2.13	1.92±0.75	4.94±2.67
	治疗后	11.74±1.51 <sup>a</sup>	2.51±1.03 <sup>a</sup>	6.21±2.78 <sup>a</sup>
观察组	治疗前	13.84±1.84	1.86±0.84	4.83±2.61
	治疗后	10.13±1.57 <sup>ab</sup>	3.22±1.09 <sup>ab</sup>	7.52±3.05 <sup>ab</sup>

注:a为 $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;b为 $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

### 2.3 两组脂代谢水平比较

治疗前,两组 TG、TC、HDLc、LDLc 水平比较差异无显著性( $P>0.05$ );与治疗前比较,治疗后两组 TG、TC、LDLc 水平降低,HDLc 水平升高,且观察组较对照组变化更为显著( $P<0.05$ ;表 4)。

表 4 两组脂代谢水平比较 mmol/L

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC	6.33±1.25	5.16±1.04 <sup>a</sup>	6.40±1.24	4.24±0.77 <sup>ab</sup>
TG	3.10±0.96	2.21±0.73 <sup>a</sup>	3.14±1.02	1.78±0.58 <sup>ab</sup>
LDLc	3.38±0.49	2.54±0.38 <sup>a</sup>	3.43±0.51	2.22±0.24 <sup>ab</sup>
HDLc	0.88±0.25	1.25±0.37 <sup>a</sup>	0.89±0.22	1.61±0.44 <sup>ab</sup>

注:a为 $P<0.05$ ,与同组治疗前比较;b为 $P<0.05$ ,与对照组治疗后比较。

### 2.4 两组血糖达标天数及胰岛素用量比较

观察组血糖达标天数短于对照组(7.64±2.31 天比 9.58±3.55 天, $P<0.05$ ),观察组胰岛素用量低于对照组(20.05±1.07 U 比 22.38±1.19 U, $P<0.05$ )。

## 3 讨论

肥胖与 T2DM 关系密切,肥胖的 T2DM 患者不仅面临血糖异常和体质量增加的问题,还常伴有血压、血脂、尿酸等代谢指标的异常,这增加了血管损伤和糖尿病慢性并发症的风险<sup>[6]</sup>。治疗时,除了确保 HbA1c 达标外,还需加强血糖波动及其他代谢指标的管理,而血糖波动受胰岛  $\beta$  细胞功能、饮食、运动及药物治疗等多重因素影响。超重和肥胖 T2DM 患者胰岛素抵抗加重,在治疗过程中使用胰岛素和

部分降糖药物时,可能会发生血脂代谢紊乱、体质量增加及低血糖等风险,这些风险会进一步加重胰岛  $\beta$  细胞功能衰退,形成恶性循环<sup>[7]</sup>。因此,选择治疗药物时,需综合考虑其降糖效果以及对体质量控制、胰岛  $\beta$  细胞功能保护等方面的作用。达格列净通过抑制肾脏肾小管上的 SGLT2,减少肾小管对葡萄糖的重吸收,使过多葡萄糖通过尿液排出体外,从而降低血糖水平,并具有改善胰岛素抵抗、减轻体质量、降低血压、保护心血管及改善血脂等多重效果<sup>[8]</sup>。本研究旨在探讨达格列净对 T2DM 患者血糖波动、胰岛功能、C 肽及脂代谢影响。

在 T2DM 患者中,MAGE、LAGE、SDBG 均用于衡量血糖波动情况,其水平的增加预示着血糖控制不稳定,增加心血管事件和并发症风险。FBG 反映基础胰岛素分泌和肝脏葡萄糖输出的情况,而 2hPG 则反映餐后胰岛素分泌和外周组织对胰岛素的敏感性,此二者的升高都与糖尿病并发症的风险增加有关<sup>[9]</sup>。HbA1c 是评估过去 2~3 个月平均血糖控制的金标准,其水平的升高是糖尿病并发症发生的独立预测因子<sup>[10]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组 SDBG、LAGE、MAGE、FBG、HbA1c、2hPG 均降低,且观察组低于对照组,这表明达格列净在降低血糖波动和改善血糖控制方面具有显著效果,其可能原因在于达格列净通过抑制 SGLT2,增加尿糖排泄,从而降低了血糖水平<sup>[11]</sup>。

达格列净降糖不依赖于胰岛素,尤适于胰岛素抵抗或  $\beta$  细胞衰竭者。在胰岛功能方面,FINS 是评估胰岛  $\beta$  细胞分泌功能和胰岛素抵抗的重要指标<sup>[12]</sup>。在 T2DM 患者中,FINS 水平通常升高,反映了胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞代偿性分泌增加。FC-P 用于评估胰岛  $\beta$  细胞功能,其水平在 T2DM 患者中通常降低,反映了胰岛  $\beta$  细胞功能的减退。2hC-P 用于评估餐后胰岛素分泌能力,有研究表明,2hC-P 的升高可以预测初诊 T2DM 患者胰岛素强化治疗后胰岛  $\beta$  细胞功能的改善程度<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,治疗后,两组 FINS 水平降低,2hC-P、FC-P 均水平升高,且观察组较对照组变化更为显著。推测一方面,达格列净通过减少内脏脂肪、降低脂毒性,改

善胰岛素敏感性,从而抑制高胰岛素血症;另一方面,达格列净减轻糖毒性及肾脏高滤过,延缓糖尿病肾病进展,间接降低胰岛 $\beta$ 细胞负荷,发挥 $\beta$ 细胞保护作用<sup>[14]</sup>。本研究发现,在脂代谢方面,治疗后两组TC、TG、LDLC水平均降低,HDLC水平升高,且观察组较对照组变化更为显著。这可能与达格列净通过增加尿糖排泄,减少机体热量摄入,提高脂肪利用率,从而改善脂代谢紊乱有关。此外,达格列净还有减重效果,这可能对其脂代谢的改善起到了积极作用<sup>[15]</sup>。本研究还发现,观察组胰岛素用量低于对照组,血糖达标天数短于对照组,提示达格列净在减少胰岛素需求和优化血糖控制方面具有显著优势。

综上所述,达格列净用于血糖控制不佳超重/肥胖T2DM患者治疗,能显著降低血糖波动幅度,改善胰岛功能,并提升C肽水平,同时对脂代谢产生积极影响,值得临床推荐。

#### [参考文献]

- [1] DENG W, ZHAO L, CHEN C, et al. National burden and risk factors of diabetes mellitus in China from 1990 to 2021: results from the global burden of disease study 2021[J]. *J Diabetes*, 2024, 16(10): e70012.
- [2] 梁嘉朗,肖静,潘伟钰,等. 轻断食联合温阳健脾法治疗虚证超重/肥胖2型糖尿病患者的效果观察[J]. *华夏医学*, 2023, 36(2):103-107.
- [3] 谢有鑫,朱美飞,王晓霞,等. 生脉活血汤联合达格列净治疗冠心病合并2型糖尿病疗效观察[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(2): 221-224.
- [4] 杨世诚,张鹏,丛洪良,等. 达格列净对老年2型糖尿病患者介入治疗术后造影剂肾病的发生及心血管预后的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(6):632-636.
- [5] 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.
- [6] 沈怡蓉,刘若双,喻夏雯,等. 2型糖尿病患者尿酸/高密度脂蛋白胆固醇比值与内脏脂肪面积的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(9):954-960.
- [7] 杨曦,张璞,马竞轩,等. 苯甲酸阿格列汀改善2型糖尿病患者胰岛 $\beta$ 细胞功能机制的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2024, 32(3): 173-176.
- [8] 缪培智. 达格列净在心血管疾病中的作用研究进展[J]. *内科理论与实践*, 2020, 15(2):77-81.
- [9] 张海涛. 沙格列汀联合二甲双胍对初诊2型糖尿病患者FBG、2h PG变化及胃肠道不良反应的影响[J]. *实用糖尿病杂志*, 2019, 15(1): 69-70.
- [10] RYTTER K, MADSEN K P, ANDERSEN H U, et al. Associations between insulin pump self-management and HbA1c in type 1 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2023, 40(6): e15068.
- [11] PAASCHE A, WIEDMANN F, KRAFT M, et al. BS-482894-005 acute electrophysiological effect of sgl2 inhibitors-dapagliflozin replicates the action of a class I antiarrhythmic drug [J]. *Heart Rhythm*, 2024, 21(5): S36.
- [12] 董付青. 甘精胰岛素联合二甲双胍对2型糖尿病患者FINS及HOMA-IR指标的影响分析[J]. *中国医药指南*, 2023, 21(10): 42-45.
- [13] 王晓艳,魏枫,王玮,等. 血清Asprosin,Spexin水平与2型糖尿病并内脏型肥胖的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(36):4623-4627.
- [14] 常爱玲,翟雅然,王玉金,等. 达格列净对糖尿病肾病患者血管功能和肾功能的效果研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(10): 78-82.
- [15] 高娃,杨琴. 阿托伐他汀联合达格列净治疗代谢相关脂肪性肝病的临床效果观察[J]. *中国医药*, 2024, 19(3): 405-409.

(此文编辑 朱雯霞)