

[文章编号] 1007-0893(2023)15-0026-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.15.008

达格列净联合阿仑膦酸钠治疗 2 型糖尿病患者合并骨质疏松症患者的效果

韦文合 覃玉君 陈秋景 刘玉妮 黄春妙

(河池市人民医院, 广西 河池 547000)

[摘要] 目的: 探究 2 型糖尿病 (T2DM) 合并骨质疏松症患者应用阿仑膦酸钠联合达格列净对其临床效果的影响。方法: 选取河池市人民医院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 112 例 T2DM 合并骨质疏松症患者作为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 各 56 例。对照组应用阿仑膦酸钠联合二甲双胍治疗, 观察组应用阿仑膦酸钠联合达格列净治疗。比较两组患者治疗前后空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白水平、骨密度、骨代谢指标 [血清 25-羟维生素 D (25-OH-VD)、总 1 型胶原氨基酸延长肽 (t-PINP)、 β -胶原降解产物 (β -CTX)]、血钙、血磷水平, 以及治疗期间不良反应发生情况。结果: 治疗后, 两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白水平均低于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者腰椎 (L1~L4)、全髋及股骨颈骨密度均高于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 t-PINP、 β -CTX 水平均低于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 25-OH-VD 水平高于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者血钙、血磷水平与治疗前比较, 组间比较, 差异均具有统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗期间, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 阿仑膦酸钠联合达格列净治疗 T2DM 合并骨质疏松症患者, 可有效控制血糖及骨质疏松症病情, 改善骨代谢指标, 且联合用药安全性良好。

[关键词] 2 型糖尿病; 骨质疏松症; 达格列净; 阿仑膦酸钠; 二甲双胍

[中图分类号] R 587.1; R 681 **[文献标识码]** B

Effect of Dapagliflozin Combined with Alendronate Sodium in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Osteoporosis

WEI Wenhe, QIN Yujun, CHEN Qiujing, LIU Yuni, HUANG Chunmiao
(The People's Hospital of Hechi, Guangxi Hechi 547000)

[Abstract] **Objective** To explore the influence of alendronate sodium combined with dapagliflozin on clinical effect of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with osteoporosis. **Methods** A total of 112 patients with T2DM and osteoporosis admitted to The People's Hospital of Hechi from June 2020 to June 2022 were selected as the study subjects and were randomly divided into a control group and an observation group, with 56 cases in each group. The control group was treated with alendronate sodium combined with metformin, and the observation group was given alendronate sodium combined with dapagliflozin. Fasting blood glucose, 2 hours postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin, bone mineral density, bone metabolism indicators [serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-VD), total procollagen type 1 intact N-terminal propeptide (T-PINP), β -C-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTX)], blood calcium and blood phosphorus before and after treatment and occurrence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups of patients. **Results** After treatment, the levels of fasting blood glucose, 2 hours postprandial blood glucose and glycosylated hemoglobin in the two groups were lower than those before treatment, with statistical significance ($P < 0.05$); However, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of density of lumbar spine (L1-L4), total hip and femoral neck in the two groups were higher than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); However, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$).

[收稿日期] 2023-06-12

[基金项目] 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研项目 (Z-M20221849)

[作者简介] 韦文合, 女, 副主任医师, 主要研究方向是内分泌代谢病。

After treatment, the levels of serum T-PIP₂N and β -CTX in the two groups were lower than those before treatment, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); However, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the serum 25-OH-VD level between the two groups was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$); However, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the levels of blood calcium and blood phosphorus in the two groups were compared with those before treatment and were compared between the two groups, and there was no statistical significance ($P > 0.05$). During treatment, there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Alendronate sodium combined with dapagliflozin can help control blood glucose and osteoporosis and improve the bone metabolism indicators in the treatment of patients with T2DM and osteoporosis, and the combined drug has good safety.

[Keywords] Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; Dapagliflozin; Alendronate sodium; Metformin

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种代谢性疾病, 其特征是血糖长期连续性偏高, 导致血管和神经受到损伤, 进而导致心脑血管疾病、视网膜病变和糖尿病肾病, 还会诱导活性氧的生成、阻碍成骨细胞的增殖分化, 导致骨质疏松^[1]。研究发现 T2DM 患者中骨质疏松症患病率达到 69.9%^[2], 而骨质疏松患者因为骨量降低、骨质微结构破坏, 更易骨折。临床上常用阿仑膦酸钠联合二甲双胍来治疗 T2DM 并骨质疏松症, 阿仑膦酸钠通过抑制破骨细胞活性、降低骨吸收、增加骨量来治疗骨质疏松症^[3]; 二甲双胍作为 T2DM 一线治疗用药, 具有明确的降糖与降糖外获益。但新型降糖药达格列净对血糖控制时间更长^[4], 还可以改善心肾功能, 在中老年 T2DM 患者的治疗中使用呈上升趋势。但达格列净治疗 T2DM 合并骨质疏松症的相关研究不多, 疗效尚不明确, 因此本研究采用阿仑膦酸钠联合达格列净治疗 T2DM 合并骨质疏松症患者, 并观察其对控制血糖及改善骨代谢指标的效果, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取河池市人民医院 2020 年 6 月至 2022 年 6 月收治的 112 例 T2DM 合并骨质疏松症患者作为研究对象, 随机分为对照组和观察组, 各 56 例。观察组患者男性 27 例, 女性 29 例; 年龄 57~78 岁, 平均 (67.3±3.9) 岁; 体质指数 22.01~30.07 kg·m⁻², 平均 (26.1±4.2) kg·m⁻²; 合并腰椎骨折 5 例, 股骨骨折 4 例, 前臂骨折 2 例。对照组患者男性 26 例, 女性 30 例; 年龄 54~74 岁, 平均 (64.1±4.3) 岁, 体质指数 22.03~30.04 kg·m⁻², 平均 (25.8±4.3) kg·m⁻²; 合并腰椎骨折 6 例, 股骨骨折 3 例, 前臂骨折 1 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。本研究经医院伦理委员会审批通过, 批准编号: 河池医伦审 KY (2022-010-01)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 符合 T2DM 与骨质疏松症相关诊断标准^[5-6]。(2) 骨密度与同龄同性别人群中相比更低, 且至少相差 2 个标准差。(3) 患者及家属知情并

同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 有腰椎间盘突出、肿瘤骨转移、强直性脊柱炎等骨骼类疾病患者; (2) 伴有肝肾功能不全、急性肾损伤、肾功能损害和神经血管并发症者; (3) 其他原因导致的继发性骨质疏松症者; (4) 3 个月内有相关药物治疗经历者; (5) 存在未能控制的肝肾等关键器官功能失调者; (6) 并发乳酸或酮症酸中毒者; (7) 免疫力低下导致病毒或细菌感染、风湿热累及心脏瓣膜和原发感染性或非感染性心包疾病, 贫血导致心衰的患者; (8) 合并恶性肿瘤者; (9) 3 个月内有雌激素、孕激素、高含量钙剂、降钙素、氟化物及二磷酸钠等药物服用史者; (10) 存在未能纠正的其他代谢紊乱者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 对照组患者口服盐酸二甲双胍片 (悦康药业集团有限公司, 国药准字 H20051289) 0.5 g·次⁻¹, 2 次·d⁻¹; 并给予口服阿仑膦酸钠片 (扬子江药业集团上海海尼药业有限公司, 国药准字 H20065637) 10 mg·次⁻¹, 1 次·d⁻¹, 于每日早餐前 30 min 空腹用 200 mL 温开水送服, 服药后 30 min 内保持直立或坐位, 避免平卧, 至少 30 min 后进餐, 避免引起食道刺激或溃疡性食管炎等不良反应, 持续服药 6 个月。

1.3.2 观察组 观察组应用阿仑膦酸钠, 方法同对照组。联合达格列净片 (商品名: 安达唐, 英国 AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 国药准字 J20170040) 治疗, 10 mg·次⁻¹, 1 次·d⁻¹, 每日早晨服用。持续用药 6 个月。

1.4 观察指标

于治疗前及治疗 6 个月后, 观察以下指标。

1.4.1 空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白 嘱患者抽血前禁食 12 h, 次日早晨空腹取静脉血, 送检测空腹血糖、糖化血红蛋白, 随后患者服用 75 g 葡萄糖与 250 mL 水的混合溶液或吃馒头餐、正常餐, 静坐等候 2 h, 以相同方法检测餐后 2 h 血糖。血糖测定使用全自动生化分析仪, 糖化血红蛋白为专用的糖化血红蛋白分析仪测定。

1.4.2 骨密度 用双能 X 线骨密度仪对患者的腰椎

(L1~L4)、全髌骨及股骨颈进行骨密度测量^[7]。

1.4.3 骨代谢指标 嘱患者抽血前禁食 12 h, 次日早晨空腹取静脉血送检, 使用电化学发光免疫法检测血清 25-羟维生素 D (25-hydroxyvitamin D, 25-OH-VD)、总 1 型胶原氨基酸延长肽 (total procollagen type 1 intact N-terminal propeptide, t-PINP)、β-胶原降解产物 (β-C-terminal telopeptide of type I collagen, β-CTX)。

1.4.4 血钙、血磷 嘱患者抽血前禁食 12 h, 次日早晨空腹取静脉血送检, 采用全自动生化分析仪进行血钙、血磷进行检测。

1.4.5 不良反应 记录两组患者治疗期间不良反应 (胃肠反应、尿路感染、低血糖、便秘) 发生情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖及糖化血红蛋白水平比较

治疗后, 两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白水平均低于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者血糖及糖化血红蛋白水平比较 ($n = 56, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	空腹血糖 /mmol · L ⁻¹	餐后 2 h 血糖 /mmol · L ⁻¹	糖化血红蛋白 /%
对照组	治疗前	10.33 ± 2.17	14.45 ± 3.77	9.15 ± 1.43
	治疗后	7.12 ± 1.53 ^a	8.93 ± 2.44 ^a	5.51 ± 1.14 ^a
观察组	治疗前	10.07 ± 2.33	14.58 ± 3.51	8.98 ± 1.92
	治疗后	7.09 ± 1.37 ^a	8.29 ± 1.63 ^a	5.56 ± 0.86 ^a

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后骨密度比较

治疗后, 两组患者腰椎 (L1~L4)、全髌及股骨颈骨密度均高于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后骨密度比较 [$n = 56, \bar{x} \pm s, g \cdot (cm^2)^{-1}$]

组别	时间	腰椎 (L1~L4)	全髌	股骨颈
对照组	治疗前	0.70 ± 0.10	0.73 ± 0.08	0.68 ± 0.11
	治疗后	0.79 ± 0.11 ^b	0.76 ± 0.14 ^b	0.74 ± 0.09 ^b
观察组	治疗前	0.73 ± 0.08	0.72 ± 0.13	0.67 ± 0.13
	治疗后	0.81 ± 0.14 ^b	0.80 ± 0.11 ^b	0.76 ± 0.10 ^b

注: 与同组治疗前比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后骨代谢指标比较

治疗后, 两组患者血清 t-PINP、β-CTX 水平均低于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组患

者血清 25-OH-VD 水平高于治疗前, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后骨代谢指标比较 ($n = 56, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	25-OH-VD /nmol · L ⁻¹	t-PINP /ng · mL ⁻¹	β-CTX /ng · mL ⁻¹
对照组	治疗前	12.3 ± 4.7	40.3 ± 13.1	0.46 ± 0.17
	治疗后	18.2 ± 3.4 ^c	37.1 ± 15.4 ^c	0.27 ± 0.15 ^c
观察组	治疗前	13.3 ± 4.2	40.1 ± 14.3	0.42 ± 0.13
	治疗后	18.6 ± 4.4 ^c	36.2 ± 12.5 ^c	0.29 ± 0.11 ^c

注: 25-OH-VD — 25-羟维生素 D; t-PINP — 总 1 型胶原氨基酸延长肽; β-CTX — β-胶原降解产物。与同组治疗前比较, ^c $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后血钙、血磷水平比较

治疗后, 两组患者血钙、血磷水平与治疗前比较, 组间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者治疗前后血钙、血磷水平比较

($n = 56, \bar{x} \pm s, mmol \cdot L^{-1}$)

组别	时间	血钙	血磷
对照组	治疗前	2.48 ± 0.39	1.25 ± 0.34
	治疗后	2.50 ± 0.31	1.25 ± 0.27
观察组	治疗前	2.49 ± 0.33	1.26 ± 0.51
	治疗后	2.51 ± 0.29	1.27 ± 0.13

2.5 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间, 两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 [$n = 56, n(\%)$]

组别	胃肠反应	尿路感染	低血糖	便秘
对照组	3(5.36)	2(3.57)	1(1.79)	4(7.14)
观察组	5(8.93)	4(7.14)	0(0.00)	4(7.14)

3 讨论

T2DM 约占糖尿病群体人数的 95%, 是一种终身性代谢性疾病, 暂时无法治愈, 骨质疏松症是 T2DM 常见并发症之一^[8], T2DM 引起骨质疏松症的原因可能是患者在治疗过程中调整饮食结构导致营养缺乏、部分药物阻碍钙质吸收等^[9], 严重影响患者正常生活。而 T2MD 伴骨质疏松患者的治疗多侧重于降糖, 而忽视了对骨质疏松的影响^[10]。临床上采用阿仑膦酸钠对治疗骨质疏松症具有一定作用, 因此本研究采用阿仑膦酸钠联合达格列净治疗 T2DM 合并骨质疏松症患者, 并观察其对控制血糖及改善骨代谢指标的效果。

长期血糖控制不佳的 T2DM 患者, 其持续高糖状态将伤害脏器, 引起糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病合并高血压等并发症^[11], 严重者会引起多个系统代谢紊乱。目前临床上多用二甲双胍或胰岛素注射作为

降糖药控制 T2DM 患者血糖^[12]，但长期用药疗效稳定性欠佳，因此需研究其他降糖药物进行血糖控制。本研究结果显示，治疗后，两组患者空腹血糖、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白水平均低于治疗前，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；但组间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；提示二甲双胍与达格列净均可改善患者血糖水平，且控制血糖效果相似。究其原因，达格列净是一种钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-dependent glucose transporters 2, SGLT2) 抑制剂，可通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收，显著降低 T2DM 患者的糖化血红蛋白和血糖，发挥降糖效果^[13]。

有研究表明，阿仑膦酸钠在治疗 T2DM 性骨质疏松症上有良好的效果，能显著降低骨疼痛，骨密度得到提升，骨质的流失也得到控制^[14]。阿仑膦酸钠作为二膦酸盐类药物，主要是靠干扰破骨细胞成熟，影响破骨细胞活化开始时间和改变其基质性质来治疗骨质疏松^[15]。本研究结果显示，两组患者治疗后骨代谢指标均优于治疗前，骨密度均增加，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明阿仑膦酸钠联合不同降糖药物治疗均可使 T2DM 合并骨质疏松症患者骨代谢得到改善，骨密度得到提升。对照组患者中的二甲双胍能够通过减少糖基化终末产物的沉积，减缓患者骨受损程度，还可诱导成骨细胞分化从而增加骨密度。而治疗后两组患者组间比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，说明达格列净可能存在与二甲双胍同样的作用效果，推测原因认为，达格列净能使血糖长时间控制在稳定范围内，使阿仑膦酸钠在血糖稳定时能发挥更大的效果。

本研究结果显示，治疗后，两组患者血钙、血磷水平与治疗前比较，组间比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明两组患者用药后不会增加电解质紊乱风险。原因在于，阿仑膦酸钠作用机制为快速被小肠吸收，亲和机体内骨内羟磷灰石进入骨基质羟磷灰石晶体中，当该晶体被破骨细胞溶解时，释放出阿仑膦酸钠，抑制破骨细胞活性，并抑制骨吸收，达到治疗骨质疏松效果，未释放、增加钙元素，因此不影响血钙水平。而磷在机体内通常以磷酸盐形式存在，大部分经尿液排出，血磷水平通常受到血钙水平影响较大，血钙水平无明显变化时，血磷通常也无明显变化。二甲双胍治疗糖尿病患者是通过促进葡萄糖无氧降解、抑制肝糖原异生和肠壁细胞吸收葡萄糖的机制控制血糖水平；达格列净为抑制肾小管对血糖的重吸收，促进葡萄糖排出，二者对患者钙磷代谢影响均较小，因此两组患者治疗前后血钙、血磷水平无明显变化。本研究结果显示，治疗期间，两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表明阿仑膦酸钠和达格列净联用方案的安全性良好，原因为达格列净在降低血糖的同时对人体副作用小，不良反应轻微。

综上所述，阿仑膦酸钠联合达格列净对 T2DM 合并骨质疏松症患者能有效降低血糖，增加骨密度，改善骨代谢指标，且不良反应轻微，具有安全性。

[参考文献]

- [1] 李洁, 蒋运兰, 彭寒梅, 等. 中国 2 型糖尿病患者心理痛苦横断面研究的 meta 分析 [J]. 中国心理卫生杂志, 2023, 37 (4): 312-317.
- [2] 刘宝军, 李小廷. 2 型糖尿病合并骨质疏松症发病机制的研究进展 [J]. 中国综合临床, 2011, 27 (12): 1343-1344.
- [3] 张璐瑶, 程妍, 王丽娟, 等. 2 型糖尿病合并骨质疏松的相关因素分析 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22 (7): 1279-1282.
- [4] 徐爽, 童慧昕, 梁琳琅, 等. 二甲双胍、达格列净、利拉鲁肽联合治疗新诊断超重或肥胖 2 型糖尿病患者临床疗效及安全性 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50 (12): 1252-1254, 1257.
- [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] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南 (2011 年) [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4 (1): 2-17.
- [7] 赵紫婷, 周蕾蕾, 方帅, 等. 双能 X 射线骨密度仪的精确度监测与对比分析 [J]. 中国医学装备, 2021, 18 (5): 5-8.
- [8] 刘雪梅, 齐宁宁, 李南. 2 型糖尿病中医证型分布特点及主要证型糖脂代谢与兼症的关系分析 [J]. 四川中医, 2022, 40 (11): 64-68.
- [9] 滕香宇, 杨永年, 谭燕, 等. 1059 例 2 型糖尿病人糖尿病肾病患病率及其相关危险因素 [J]. 中国糖尿病杂志, 2001, 9 (3): 131-134.
- [10] 张腾允. T2DM 合并骨质疏松症的相关因素及中医证型分布研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [11] 彭娅萍, 戴丽芬, 刘腾雁. 低密度脂蛋白在 2 型糖尿病骨质疏松中的作用研究进展 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28 (7): 1087-1092.
- [12] 葛金华, 吕娜, 冯志海. 特殊人群患 2 型糖尿病的降糖药物选择策略 [J]. 中国药房, 2022, 33 (20): 2545-2550.
- [13] 曾怡, 廖云娟, 李颖, 等. 达格列净治疗早期糖尿病肾病的疗效及对血清 MCP-1、IL-6 水平的影响 [J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42 (12): 41-46.
- [14] 蒋兰兰, 朱剑, 吴锦丹, 等. 绝经后 2 型糖尿病患者不同部位骨密度的变化情况及影响因素 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2012, 18 (3): 229-233.
- [15] BUDIATIN AS, LASANDARA CSA, KHOTIB J, et al. Effectiveness of Injectable Alendronat for Bone Defect due to Osteoporosis [J]. Health Notions, 2019, 3 (1): 8-12.