doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.13.016

钠 - 葡萄糖转移蛋白抑制剂 2 治疗糖尿病合并牙周病的临床观察

李 平[1] 贺仲晨[2] 李昌祁[2△] 姚 丽[3] 肖丽英[4]

（1 北京中医药大学第三附属医院口腔科 北京 100029；2 北京市和平里医院内分泌科 北京 100021；
3 北京市和平里医院口腔科 北京 100021；4 华西口腔医学院 四川 成都 610041）

摘要 目的：探讨钠 - 葡萄糖转移蛋白酶抑制剂 2 对 2 型糖尿病（T2DM）伴牙周病患者疗效。**方法：**选择近三年来北京中医药大学第三附属医院、北京市和平里医院口腔科收治的 72 例 T2DM 伴牙周病为研究对象，观察组（A 组）患者行牙周基础治疗并加用列净类药物，对照组（B 组）40 例患者接受牙周基础治疗加用磺脲类降糖药物。两组治疗前及治疗后 3 个月牙周探诊深度（I'D）、龈沟出血指数（SBI）、附着丧失（AL）值、空腹血糖 CFPG）糖化血红蛋白（HbA1c）、总胆固醇（TC）、甘油三脂（TG）、低密度脂蛋白（LDL）、高密度脂蛋白（HDL）、内脂素、瘦素及肿瘤坏死因子（TNF）-α 水平的变化。**结果：**治疗后，两组 FPG、HbA1c 水平比较差异无统计学意义（*P*>0.05）；观察组 TC、TG、LDL 及 HDL 均显著低于对照组（*P*<0.05）血清内脂素、瘦素及 TNF-α 水平均高于对照组（*P*<0.05）。**结论：**钠 - 葡萄糖转移蛋白酶抑制剂 2 可显著改善 T2DM 伴牙周病患者的糖脂代谢紊乱水平。

关键词：钠 - 葡萄糖转移蛋白抑制剂 2；牙周病；糖脂代谢；2 型糖尿病

中图分类号：R587.2 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2020)13-2479-04

The Elinical Effect of Sodium Glucose Transfer Protein Inhibitor 2 in the Treatment of Diabetes Mellitus with Periodontal Disease Observation

LI Ping[1], HE Zhong-chen[2], LI Chang-qi[2△], YAO Li[3], XIAO Li-ying[4]

(1 Department of Stomatology, the Third Affiliated Hospital of Beijing University of traditional Chinese medicine, Beijing, 100029, China;
2 Department of Endocrinology, Hepingli hospital, Beijing, 100021, China;
3 Department of Stomatology, Hepingli hospital, Beijing, 100021, China;
4. West China College of Stomatology, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic effect of sodium glucotransferase inhibitor 2 on type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with periodontal disease. **Methods:** 372 cases of T2DM patients with periodontal disease admitted to the stomatology department of the Third Affiliated Hospital of Beijing University of traditional Chinese medicine and Beijing Hepingli hospital in the past three years were selected as the study object. The patients in the observation group (group A) were treated with periodontal basic treatment and added with detergent drugs. 40 patients in the control group (group B) received basic periodontal treatment plus sulfonylurea. The depth of periodontal exploration (I'd) before and after treatment (3 months), sulcus bleeding index (SBI), attachment loss (AL), fasting blood glucose (cfpg), glycohemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), endolipid, leptin and tumor necrosis factor (TNF-α) - or. **Results:** there was no significant difference in the FPG, HbA1c between the two groups (*P*>0.05). The serum levels of TC, TG, LDL and HDL were significantly lower than those in the control group (*P*<0.05), and the serum levels of lipoproteins, leptin and TNF-α water were significantly higher than those in the control group (*P*<0.05). **Conclusion:** Sodium glucotransferase inhibitor 2 can significantly improve the glycolipid metabolism disorder in T2DM patients with periodontal disease.

Key words: SGLT2; Periodontal; Glycolipid metabolism; Type 2 diabetes mellitus

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)13-2479-04

前言

牙周病是糖尿病的并发症之一[1-3]新型降糖药物 SGLT2 抑制剂（以下简称列净类药物）不通过血糖和胰岛素依赖降糖直接通过肾脏把葡萄糖排除体外，具有较好的降糖效果[2]此外，其还具有心血管和肾脏溢出性保护作用，但其对于糖尿病合并牙周疾病的效果是否有别于其它传统降糖药物尚不清楚。因此，本研究选择近三年来北京中医药大学第三附属医院、北京市和平里医院口腔科收治的 372 例牙周炎患者中 32 例 2 型糖尿病（T2DM）伴牙周病患者为研究对象并将其分为两组，观察组

作者简介：李平(1978-) 女，硕士，副主任医师，E-mail: lp_cd_1021@163.com，电话：13718792093

△ 通讯作者：李昌祁，主任医师，教授，E-mail: lcq89111@163.com

（收稿日期：2020-02-28 接受日期：2020-03-23）

（A组）患者行牙周基础治疗并加用列净类药物，对照组（B 组）40 例患者接受牙周基础治疗加用磺脲类降糖药物，主要探讨了列净类药物对 T2DM 伴牙周病的临床疗效，结果如下。

1 对象与方法

1.1 对象

选择近三年来在北京中医药大学第三附属医院、北京市和平里医院口腔科进行治疗的 32 例 T2DM 伴牙周病患者，观察组（A 组）患者行牙周基础治疗并加用列净类药物包括男 13 例，女 19 例平均年龄 47.3± 11.2 岁。对照组（B 组）40 例患者接受牙周基础治疗加用磺脲类降糖药物，包括男 19 例，女 21 例平均年龄 49.2 1± 10.2 岁。

1.2 方法

1.2.1 患者入选条件 按照 WHO1997 年诊断标准确诊 2 型糖尿病患者排除使用 SGLT2 不适应症者，如长期使用胰岛素者，血压过低者，体重偏低者以及有糖尿病酮症发生者。

1.2.2 口腔检查 牙周病的诊断由口腔牙周病专科医师依据牙科临床症状和体征确诊[7,8]。基于凹处现状考虑牙周探诊深度严重程度并将其分为无 / 轻度、中度 / 重度和无齿。为了尽量减少探针插入时龈下结石的干扰，所有临床测定的再现性使用 " 双向 " 法来加以改善[3]。

1.3 观察指标

牙周基础治疗相关指数水平测定：治疗前及治疗后 3 个月，对患者进行全口牙周检查，记录患者牙周探诊深度（probing depth, PD）、龈沟出血指数（sulcus bleeding indexSBI）及附着丧失（attachment levelAL）值。比较两组治疗前及治疗后治疗 3 个月后）空腹血糖（葡萄糖氧化酶法）、餐后二小时血糖（葡萄糖氧化酶法）、糖化血红蛋白（高效液法）、总胆固醇（Total cholesterol TC），甘油三酯（triglyceride TG），低密度脂蛋白（ low-density lipoprotein LDL），高密度脂蛋白（high-density lipoprotein HDL），内脂素、瘦素及肿瘤坏死因子 -α（endolipid, leptin and tumor necrosis factor-1. TNF-α）水平（免疫生化法）。

1.4 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件行独立样本 t 检验、卡方检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组牙周炎观察指标

对照组牙周探诊深度（I'D），龈沟出血指数（SBI）、附着丧失（AL）值阈值得分低于观察组[（9.9± 3.2）比（10.0± 2.5）分，t=2.618，$P<0.05$]。

2.2 两组控糖水平

观察组与对照组控糖水平（空腹血糖、餐后二小时血糖、糖化血红蛋白）无显著差异（$P>0.01$），见表 1。

2.3 两组血液流变学

观察组与对照组血液流变学水平观察各项指标均有统计学意义（$P>0.0$）见表 2。

2.4 观察组与对照组多项生化指标

两组治疗前各指标比较，差异无统计学意义（$P>0.0$）。本组治疗后和对照组 FPG, HbA1c 水平差异无统计学意（$P>0.0$）。TC, TG, LDL 及 HDL 差值均高于对照组（$P<0.05$）；治疗后血清内脂素、瘦素及肿瘤坏死因子 -α 差值 4.07± I.0、92.4± 20. I、I .68± 0.12 均高于对照组 2.58± 0.19、70.10± 17.72、0.42± 0.I8（$P<0.05$）。

表 1 观察组患者 SGLT2 药物治疗前后生化水平观（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Observation of biochemical level of patients in observation group before and after SGLT2 drug treatment（$\bar{x}\pm s$）

Index	Before treatment（n=32）	After treatment（n=32）	*P*
HbALC（%）	8.12± 2.64	7.21± 2.46	＜0.05
FMN（ummol/L）	286.5± 42.8	218.4± 44.6	＜0.05
TC（mmol/L）	6.45± 1.48	6.14± 1.54	＜0.05
TG（mmol/L）	1.88± 1.24	1.52± 1.10	＜0.05
HDL-C（mmol/）	1.6± 1.1	1.2± 1.0	＜0.05
LDL-（mmol/）	3.34± 1.26	3.10± 1.28	＞0.05
INS（pmol/L）	161.24± 24.82	142.33± 22.64	＞0.05
ALT（u/L）	20.14± 10.24	19.2± 10.26	＞0.05
AS（u/L）	22.62± 12.30	22.46± 12.44	＞0.05

表 2 观察组血液流变学水平观察（$\bar{x}\pm s$）

Table 2 Observation of Hemorheology level in observation grou（$\bar{x}\pm s$）

Index	Before treatment（n=32）	After treatment（n=32）	*P*
Whole blood high shear viscosity	8.84± 2.63	7.99± 2.20	＜0.05
Whole blood low shear viscosity	9.18± 2.96	8.82± 2.84	＜0.05
Specific viscosity of plasma	1.99± 0.16	1.88± 0.19	＜0.05
Hematocrit	0.58± 0.02	0.48± 0.04	＜0.05

3 讨论

本研究采用新型降糖药物 SGLT2 控糖，配合牙周基础治疗糖尿病伴牙周病，迄今尚未见到国内文献报道也鲜见国外文献报道。牙周病与 2 型糖尿病的关系已经得到世界医学界专家共识[5,6]。

本研究表明对使用新型降糖药物治疗组（观察组）与使用传统磺脲类降糖药物组（对照组）治疗前后主要糖尿病控制指标水平(空腹血糖餐后二小时血糖 糖化血红蛋白)进行统计学分析，结果并无显著性差异。但经 SGLT2 药物治疗糖尿病牙周病患者，血脂及微循环系列指标水平均较使用传统磺脲类降糖药物组有明显改观（见表 2），有统计学意义。

本研究还发现，本组有利于糖尿病牙周病康复。此外，SGLT 抑制剂还可能有效预防糖尿病并发症 SGLT2 抑制剂类药物对微循环系统生化指标改善较传统磺脲类降糖药物更胜一筹，究竟是钠葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT)抑制剂类药物独立发挥地降糖外作用？还是对于微循环系统的溢出或叠加保护作用[9]?有待今后于大系列临床病例和基础医学研究证实。

需要特别提及是在使用 SGLT-2 抑制剂类药物最常见的并发症 --- 泌尿系统感染。是因为此类药物降糖机制所致，此药通过创新性排糖机制，实现快速降糖。传统的降糖药物将糖留在人体内，而 SGLT-2i 直接通过肾脏将糖排出体外，因为只有当血糖超过肾糖阈时，SGLT2i 才发挥降糖效果，这样就产生各有利弊结果，在降糖同时，由于有大量葡萄糖曾经在肾脏中聚集，各种细菌提供足够养分，使其繁衍侵袭导致泌尿系统的感染。正确处理方法是服药时应多饮水，平时应加强身体局部卫生防护，同时注意随时做尿常规检查，一旦出现尿道感染，就要及时停药。需要指出是本组观察病例中有 1/3 的患者因为伴发严重地泌尿系感染而被迫中止使用钠葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT)抑制剂类药物。2018 年 8 月 29 日，美国食品药品管理局(F)发布警示信息，称其收到钠葡萄糖协同转运蛋(SGL0 抑制剂类 2 型糖尿病治疗药的罕见、严重的生殖器和生殖器周围区域感染病例。这种罕见的严重感染称为会阴坏死性筋膜炎，也称作福尼尔坏疽 (Fournier' s gangrene)FDA 认为需要在所有 SGLT2 抑制剂的处方信息和患者用药指南中添加关于这种风险的新警告；英国有关部门也发出类似警告[22-25]。

本组观察与对照组患者平均年龄 65± 9.14，病程 10.63± 5.22.血糖 15.28± 4.63(mmol/L)血压收缩压 159± 10.4，舒张压 110± 20.3(mmHg)。此与国外文献报道相一致[26-30]。此项研究提示对于口腔专业临床医师来说，在诊治糖尿病伴牙周病患者时患者年龄、病程、血糖、血压以及同时伴有心脑血管并发症均为预警信号，需加倍注意，必要时应提请心脑血管专业医师进行病情评估，以防突发事件发生。

本文研究表明钠 - 葡萄糖转移蛋白酶抑制剂 2 可显著改善 T2DM 伴牙周病患者的糖脂代谢紊乱水平，有利于 T2DM 伴牙周病患者的康复。

参 考 文 献(References)

[1] Li Changqi, Zhang Yongchang, editor in chief of Integrated Chinese and Western medicine in the treatment of diabetic complications[M]. Beijing People's Health Press, 2010, first edition: 213-542

[2] Bedrossian L, Rangert B, Stumpel L, et al. lmmediate functionwith the zygomatic implant:a graftless solution for the patient withmild to advanced atrophy of the maxilla [J]. lnt J Oral Max lmpl, 2006, 21(6): 937-942

[3] Aroori S, Spence RA. Carpal tunnel syndrome [J]. The Ulster Medical Journal, 2008, 77: 6-17

[4] Korkusuz Y, Gr ner D, Raczynski N, et al. Thermal ablation of thyroid nodules: are radiofrequency ablation, microwave ablation and high intensity focused ultrasound equally safe and effective methods? [J]. European Radiology, 2018, 28(3): 929-935

[5] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J]. Diabetes, 2015, 54(6): 1615-1625

[6] Yue WW, Wang SR, Lu F, et al. Radiofrequency ablation vs. microwave ablation for patients with benign thyroid nodules:a propensity score matching study[J]. Endocrine, 2017, 55(2): 485-495

[7] Mondelli M, Filippou G, Gallo A, et al. Diagnostic utility of ultrasonography versus nerve conduction studies in mild carpal tunnel syndrome[J]. Arthritis and Rheumatism, 2018, 59: 357-366

[8] Sayer AA, Dennison EM, Syddall HE, et al. Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: The tip of the iceberg? [J]. Diabetes Care, 2015, 28: 2541-2542

[9] Elnoaman3 MF. Paraoxonase 1 gene (G1n192-Arg) polymorphism and the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus [J]. The Egyptian Heart Journal, 2012, (2): 29-37

[10] Scheen AJ. Evaluating SGLT2 inhibitors for type 2 diabetes: pharmacokinetic and toxicological considerations [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2014, 10(5): 15-18

[11] Tiwari, A.K. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with pe 2 diabetes [J]. Diabetes Complications, 2018, 23(2): 102-115

[12] Garg A, Guez G. Study links oral care to lower diabetes costs[J]. Dent Implantol Update, 2012, 2(2): 37-40

[13] Oh J, Gjelsvik A, Fuller D, et al. Less than optimaldental care among Rhode Island adults with diabetes: the need to assure oral health care for all adults with diabetes[J]. Med Health, 2012, 95(3): 91-93

[14] Nagarajan S, Chandra RV. Perception of oral health related quality of life （OHQoL-UK) among periodontal risk patients before and after periodontal therapy[J]. Community Dent Health, 2012, 29(1): 90-94

[15] Michalowicz B. Perio causes everything? Perspectives on the association of oral health and systemic disease [J]. Northwest Dent, 2012, 9 (1): 15-20

[16] Albert DA, Ward A, Allweiss P, et al. Diabetes and oral disease: implications for health professionals[J]. Ann NY Acad Sci, 2012, 12(5): 1-15

[17] Ali D, Kunzel C. Diabetes mellitus: update and relevance for dentistry[J]. Dent Today, 2011, 30(5): 45-46

[18] Isola M, Cossu M, Diana M, et al. Diabetes reduces statherin in human parotid: immunogold study and comparison with submandibular gland[J]. Oral Dis, 2012, 18(4): 360-364

[19] Soyfoo MS, Bolaky N, Depoortere I, et al. Relationship between aquaporin-5 expression and saliva flow in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. Community Dent Health, 2012, 1(5): 501-505

[20] Adkins, S. Molecular basis for the polymorphic forms of human serum paraoxonase/arylesterase: glutamine or arginine at position 191, for the respective A or B allozymes [J]. Am J Hum Genet, 2016, 52(3): 598-608

[21] Bawadi HA, Khader YS, Haroun TF, et al. The association between-periodontal disease, physical activity and healthy diet among adultsin Jordan[J]. J Periodontal Res, 2011, 46(1): 74

[22] Tiwari, A.K. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with pe 2 diabetes [J]. Diabetes Complications, 2018, 23(2): 102-118

[23] Araki E, Onishi Y, Asano M, et a1. Efficacy and safety ofdapagliflozin in addition to insulin therapy in Japanese patients withtype 2 diabetes:Results of the interim analysis of 16-week double-blind treatment period [J]. J Diabetes Investig, 2016, 7(4): 555-564

[24] Yang W, Han P, Min KW, et al. Efficacy and safety of dapagliflozinin Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: Arandomized controlled trial [J]. J Diabetes, 2016, 8(6): 796-808

[25] van Himbergen TM, van Tits LJ, Roest M, et al. The story of PON1: how an organophosphate-hydrolysing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine[J]. Neth J Med, 2006, 64(2): 34-38

[26] Tiwari AK, Prasad P, B K T, Kumar KM. Oxidative stress pathway genes and chronic renal insufficiency in Asian Indians with Type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2009, 23(2): 102-111

[27] Jennifer LW, Fink. FDA Launches Oncology Center of Excellence C[J]. Cancer, 2018, 12(22): 3421-3422

[28] Altuner D, Suzen SH, Ates I, Koc GV, et al. Are PON1 Q/R 192 and M/L 55 polymorphisms risk factors for diabetes complications in Turkish population?[J]. Clin Biochem, 2011, 44(5-6): 372-376

[29] Goldherg KB, Blumenthal GM, McKee AE, et al. The FDA oncology centeroI excellence and precision medicine C [J]. Exp Biol Med, 2018, 243(3): 308-312

[30] Singh H, Beaver JA, Kim G, et al. Enrollment oI older adults on oncology trials: an FDA perspective [J]. Geriatr Onco, 2017, 8 (3): 149-150

（上接第 2571 页）

[21] 丁一, 王育珊, 江艳, 等. 乌鲁木齐市某体检中心脑卒中高危人群生活方式及膳食习惯分析 [J]. 新疆医科大学学报, 2017, 40(7): 967-970

[22] 陈伟河, 邢诒刚, 钟王杰, 等. 广东省惠东地区脑卒中高危人群筛查情况分析[J]. 广东医学, 2016, 37(16): 2480-2482

[23] van der Veen DJ, Döpp CME, Siemonsma PC, et al. Factors influencing?the implementation of Home-Based Stroke Rehabilitation: Professionals' perspective[J]. PLoS One, 2019, 14(7): e0220226

[24] Han J, Lee HI, Shin YI, et al. Factors influencing return to work after stroke: the Korean Stroke Cohort for Functioning and Rehabilitation (KOSCO) Study[J]. BMJ Open, 2019, 9(7): e028673

[25] 曹承兰, 余年, 林兴建, 等. 脑卒中高危人群的相关危险因素[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(5): 335-337

[26] Ndubuisi CA, Okhueleigbe MO, Mbadugha TN, et al. Factors influencing the outcome of spontaneous intracerebral haematoma in a Neurosurgical Hospital in South-East Nigeria[J]. Niger Postgrad Med J, 2019, 26(2): 113-117

[27] Jiang B, Ball RL, Michel P, et al. Factors influencing infarct growth including collateral status assessed using computed tomography in acute stroke patients with large artery occlusion [J]. Int J Stroke, 2019, 14 (6): 603-612

[28] Wilmskoetter J, Bonilha L, Martin-Harris B, et al. Factors Influencing Oral Intake Improvement and Feeding Tube Dependency in Patients with Poststroke Dysphagia[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6): 1421-1430

[29] Chiba R, Tominaga S, Mikami K, et al. Factors Influencing Quality of Life in Stroke Patients: Focus on Eating Habits [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(6): 1623-1628

[30] Abete I, Zulet MA, Goyenechea E, et al. Association of lifestyle, inflammatory factors, and dietary patterns with the risk of suffering a stroke: A case-control study[J]. Nutr Neurosci, 2018, 21(1): 70-78