

恩格列净、胰岛素强化治疗联用对肥胖2型糖尿病患者的疗效、安全性分析

马季*

甘肃省嘉峪关市中医医院, 甘肃 735100

摘要:目的: 对肥胖T2DM患者联用恩格列净+胰岛素强化治疗, 并分析其临床疗效及安全性。方法: 选取2018年1月至2020年1月, 在我院治疗的92例肥胖T2DM患者, 将其分为两组。对照组46例, 采取胰岛素强化治疗+安慰剂治疗; 观察组46例, 采取胰岛素强化治疗+恩格列净治疗。对比两组患者的疗效及安全性。结果: 治疗后, 观察组患者血糖指标 (FBG、HbA1c、2hBG)、血脂指标 (TC、LDL-C、TG、HDL-C) 及BMI均明显优于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者每日胰岛素用量明显低于对照组, 且血糖达标时间明显短于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者不良反应发生率均无明显差异 ($P > 0.05$)。结论: 对肥胖T2DM患者联用恩格列净+胰岛素强化治疗可更好地改善患者血糖、血脂、BMI指标, 安全性良好。

关键词: 肥胖; 2型糖尿病; 胰岛素强化; 恩格列净

一、前言

胰岛素是目前治疗2型糖尿病 (T2DM) 的主要方案, 但对于肥胖T2DM患者, 当胰岛素剂量较大时可能导致肥胖加重, 且低血糖风险较高^[1]。因此, 如何有效控制肥胖T2DM患者血糖水平、避免增加体质量已经成为临床治疗的关键。恩格列净是一种新型降糖药物, 属于钠-葡萄糖共转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂, 2014年8月得到美国FDA认证进入市场^[2]。研究发现, 恩格列净不仅能够取得良好的降糖效果, 同时还能够达到减重目的。有学者建议^[3], 对血糖控制欠佳、胰岛功能受损、肥胖的T2DM患者可在胰岛素强化治疗基础上联合使用恩格列净治疗, 提高治疗效果。本文将对肥胖T2DM患者联用恩格列净+胰岛素强化治疗, 现报道如下。

二、资料与方法

(一) 一般资料

选取2018年1月至2020年1月, 在我院治疗的92例肥胖T2DM患者。

1. 纳入标准

- (1) 符合T2DM诊断标准, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 9.0% ~ 16.0%。
- (2) 体质量 (BMI) $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 。
- (3) 基础胰岛素治疗后空腹血糖 (FBG) $> 9.0 \text{ mmol/L}$ 。
- (4) 已签署知情同意书。

2. 排除标准

- (1) 高渗性高血糖、酮症酸中毒患者。
- (2) 妊娠糖尿病、1型糖尿病患者。
- (3) 肝肾功能不全患者。
- (4) 生殖道感染、反复尿路感染患者等。

采取随机数字表法, 将其分为两组。观察组46例, 男性27例, 女性19例, 年龄31~68岁, 平均 (53.23 ± 7.17) 岁, 病程2~11年, 平均 (7.06 ± 1.78) 年, BMI为24.5~29.9 kg/m^2 , 平均 (25.59 ± 1.23) kg/m^2 。对照组46例, 男性28例, 女性18例, 年龄32~69岁, 平均 (54.04 ± 7.30) 岁, 病程2~12年, 平均 (7.11 ± 2.03) 年, BMI为24.2~29.7 kg/m^2 , 平均 (25.71 ± 1.43) kg/m^2 。

*通讯作者: 马季, 1973年9月, 男, 回族, 甘肃嘉峪关人, 现任职于甘肃省嘉峪关市中医医院, 副主任医师, 本科。研究方向: 内分泌。

(二) 方法

所有患者均采用常规治疗措施,包括运动指导、饮食指导。在此基础上,对照组患者采取胰岛素强化治疗,谷赖胰岛素(S20150008, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)+地特胰岛素(S20150030, Novo Nordisk A/S),剂量0.44~0.6 IU/kg,其中50%为基础量,利用胰岛素泵持续泵入,剩余50%分别于三餐前泵入,期间根据患者的血糖水平调整给药剂量。同时给予安慰剂治疗,使用复合维生素片(国药准字H14021118,山西宝泰药业有限责任公司),连续给药12周。观察组患者同样接受胰岛素强化治疗,治疗方案与对照组一致,同时联用恩格列净(国药准字J20171073, Boehringer Ingelheim International GmbH),10毫克/次,1次/日,连续给药12周。治疗期间,两组患者均应进行血糖监测,每日1次,每2周进行1次门诊随访。

(三) 评价标准

1. 对比两组患者治疗前后的血糖指标及BMI,血糖指标包括FBG、HbA1c、餐后2h血糖(2hBG)。
2. 对比两组患者的血脂指标,包括甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、总胆固醇(TC)。
3. 对比两组患者胰岛素每日用量、血糖达标时间。
4. 对比两组患者不良反应情况,包括轻微头晕、尿路感染、低血糖等。

(四) 统计学方法

数据处理使用SPSS22.0,计数资料、计量资料利用(%)、($\bar{x} \pm s$)表示,使用 χ^2 、 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异,有统计学意义。

三、结果

(一) 血糖指标及BMI对比

治疗后,观察组患者的FBG、HbA1c、2hBG水平以及BMI均明显低于对照组($P < 0.05$),见表1。

表1 两组患者血糖指标及BMI对比($n = 46$, $\bar{x} \pm s$)

组别	阶段	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	2hBG (mmol/L)	BMI (kg/m ²)
观察组	治疗前	10.23±1.12	11.33±2.13	15.98±2.44	25.73±1.22
	治疗后	6.67±0.65 ^a	7.02±0.57 ^a	7.09±1.08 ^a	24.10±0.72 ^a
对照组	治疗前	10.50±1.09	11.41±2.45	15.79±2.76	25.40±2.10
	治疗后	9.89±1.03	9.79±0.60	13.87±3.03	25.58±0.80

与对照组对比:^a $P < 0.05$;

(二) 血脂指标对比

治疗后,观察组患者的TC、LDL-C、TG水平明显低于对照组,HDL-C水平明显高于对照组($P < 0.05$),见表2。

表2 两组患者血脂指标对比($n = 46$, $\bar{x} \pm s$)

组别	阶段	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)
观察组	治疗前	5.05±0.78	3.83±0.56	1.09±0.31	2.92±0.34
	治疗后	3.78±0.47 ^b	1.82±0.33 ^b	1.82±0.22 ^b	1.44±0.29 ^b
对照组	治疗前	5.07±0.81	3.79±0.60	1.10±0.42	2.89±0.33
	治疗后	4.82±0.55	3.64±0.52	1.32±0.28	2.72±0.25

与对照组对比:^b $P < 0.05$;

(三) 胰岛素用量及血糖达标时间对比

观察组患者每日胰岛素用量明显低于对照组,且血糖达标时间明显短于对照组($P < 0.05$),见表3。

表3 两组患者胰岛素用量及血糖达标时间对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	胰岛素用量 (U/kg·d)	血糖达标时间 (d)
观察组	46	36.36±3.13 ^c	4.58±0.89 ^c
对照组	46	47.07±3.50	6.98±1.62

与对照组对比:^c $P < 0.05$;

(四) 不良反应情况对比

两组患者尿路感染、轻微头晕、低血糖等不良反应发生率均无明显差异 ($P > 0.05$)，见表4。

表4 两组患者不良反应情况对比[n (%)]

组别	例数	尿路感染	轻微头晕	低血糖
观察组	46	1 (2.17)	1 (2.17)	0
对照组	46	0	0	2 (4.35)
χ^2	-	1.01	1.01	2.04
P	-	>0.05	>0.05	>0.05

四、讨论

T2DM是一种常见的慢性、进展性疾病，早期可通过饮食控制、运动控制控制血糖水平，若血糖无法控制，则需要使用口服降糖药物、胰岛素等治疗^[4]。近年来，肥胖患者在中国T2DM患者中占比越来越高，患者多胰岛素抵抗严重，且存在胰岛细胞进行性衰竭情况。该类患者常规降糖药物治疗效果不够理想，而采取胰岛素强化治疗可能由于胰岛素剂量较大导致增重，加重胰岛素抵抗。因此，迫切需要寻找更加有效、安全的治疗方案。

恩格列净是目前最新进入市场、选择性最好的SGLT2 抑制剂。肾脏是维持机体葡萄糖平衡的主要器官，正常情况下，成人肾小球每日可滤过180 g葡萄糖，而血液中的葡萄糖则会被肾小管重吸收，尿中不含葡萄糖。当血糖水平升高时，肾小管对葡萄糖的重吸收能力趋于饱和，可出现尿糖^[5]。同时，由于葡萄糖无法通过细胞膜，在重吸收过程中，需要葡萄糖转运蛋白 (GluTs)、SGLTs两种葡萄糖转运蛋白。SGLTs主要分布于近曲小管，共分为6种，其中肾脏分布两种，即SGLT1、SGLT2，分别分布于肾小管直段、肾小管近曲小管，SGLT2负责约90%葡萄糖的重吸收。由此可见，SGLT2是抑制葡萄糖重吸收较理想的靶点。糖尿病大鼠模型显示，恩格列净可促进肾脏尿糖排泄，连续给药5周可有效改善糖耐量，降低HbA1c水平。在本次研究中，治疗后，观察组患者FBG、HbA1c、2hBG等血糖指标明显低于对照组，表明联用恩格列净具有更加显著的降糖效果。

除降糖效应外，恩格列净还具有良好的降体重效应。胰岛素抵抗是T2DM主要病因，而肥胖会导致胰岛素抵抗加重^[6]。因此，在肥胖T2DM患者治疗时，控制患者体质量非常关键。以往有报道显示，恩格列净单药治疗T2DM患者12周后，患者腰围下降1.3 cm，体重下降1.7 kg，BMI下降0.3。也有证据表明^[7]，恩格列净与胰岛素、格列美脲、二甲双胍等联用治疗均可降低患者体重。在本次研究中，观察组患者的血脂指标 (TC、LDL-C、TG、HDL-C) 及BMI均明显优于对照组 ($P < 0.05$)，提示联用恩格列净可减轻患者体质量，且可以推测，降低血脂是恩格列净主要的降体重机制。此外，在本次研究中，观察组患者每日胰岛素用量明显低于对照组，且血糖达标时间明显短于对照组 ($P < 0.05$)；两组患者不良反应发生率均无明显差异 ($P > 0.05$)，表明缩联用恩格列净可缩短患者血糖达标时间，减少胰岛素用量，且不会增加不良反应。

五、结论

综上所述，对肥胖T2DM患者联用恩格列净+胰岛素强化治疗可更好地改善患者血糖、血脂、BMI指标，安全性良好，值得推广。

参考文献：

[1] 王晓丽,李平.二肽基肽酶-4抑制剂联合精蛋白生物合成人胰岛素注射液(预混30R)对中老年2型糖尿病患者血糖及生活质量的影响[J].河南医学研究,2019,28(24):4499-4501.

[2] 俞兰,陈晓燕,谢小莉,杨靖靖,钟祥,何家露,凌迎春,钱华.奥利司他联合西格列汀二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者稳态模型胰岛素抵抗指数和胰岛β细胞功能指数的影响[J].中国临床保健杂志,2019,22(06):790-793.

[3] 彭湾湾,薛君力.恩格列净联合胰岛素强化治疗肥胖2型糖尿病患者的疗效与安全性[J].实用医学杂志,2019,35(20):3223-3226.

[4] 刘金永,李子玥,王昕雯.恩格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病疗效和安全性的Meta分析[J].实用临床医药杂志,2019,23(16):70-75.

[5] 梁利鹏.自拟健脾降浊汤联合耳针埋穴治疗2型糖尿病胰岛素抵抗42例临床观察[J].中国民间疗法,2018,26(14):50-51.

[6]李永昌,邓国宝.利拉鲁肽降低超质量、肥胖2型糖尿病患者体质量及改善胰岛素抵抗的作用[J].中国医院用药评价与分析,2018,18(12):1627-1628+1631.

[7]苏娜,刘敏,徐珽.不同剂量恩格列净治疗2型糖尿病有效性和安全性的系统评价[J].中国医院药学杂志,2018,38(14):1520-1525.