

2 型肥胖糖尿病患者应用胰岛素联合 SGLT2 抑制剂疗效和安全性研究

魏香兰

厦门大学附属第一医院杏林分院药学部, 福建厦门 361022

[摘要] 目的 观察胰岛素联合 SGLT2 抑制剂对 2 型肥胖糖尿病患者疗效及安全性的影响。方法 纳入 2019 年 6 月至 2020 年 6 月我院收治的 2 型肥胖糖尿病患者共 120 例, 将所有研究对象随机分为联合组与单一组, 每组各 60 例。单一组给予常规胰岛素治疗, 联合组在单一组基础上给予 SGLT2 抑制剂, 观察两组疗效、肥胖指标、血糖水平及安全性情况。结果 联合组临床总有效率为 93.33%, 高于单一组的 71.67%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。组内比较, 两组 BMI、WC 指数、FBG、2 hPG、HbA1c 水平均低于治疗前($P<0.05$); 组间比较, 联合组 BMI、WC 指数、血糖各指标水平均低于单一组($P<0.05$)。联合组不良反应总发生率为 5.00%, 低于单一组的 30.00%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 胰岛素联合 SGLT2 抑制剂治疗 2 型肥胖糖尿病的疗效显著, 可降低患者体质量指数、腰围及血糖水平, 且安全性较高, 值得临床广泛推广并应用。

[关键词] 2 型肥胖糖尿病; 胰岛素; SGLT2 抑制剂; 安全性

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)30-0111-04

Study on the efficacy and safety of insulin combined with SGLT2 inhibitors in obese patients with type 2 diabetes mellitus

WEI Xianglan

Department of Pharmacy, Xinglin Branch, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361022, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of insulin combined with SGLT2 inhibitor on the efficacy and safety in treating obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 120 obese patients with type 2 diabetes mellitus who were admitted to our hospital from June 2019 to June 2020 were enrolled. All subjects were randomly divided into the combination group and the single-therapy group, with 60 cases in each group. The single-therapy group was given conventional insulin treatment, while the combination group was given SGLT2 inhibitors on the basis of the same treatment as the single-therapy group. The efficacy, obesity indicators, blood glucose levels and safety of the two groups were observed. **Results** The total effective rate of clinical treatment in the combination group was 93.33%, which was higher than that of 71.67% in the single-therapy group, with statistically significant difference ($P<0.05$). According to the comparison within the groups, the BMI, WC index, FBG, 2 hPG and HbA1c levels of the two groups after treatment were lower than those before treatment ($P<0.05$). According to the comparison between groups, the levels of BMI, WC index, and blood glucose in the combination group were lower than those in the single-therapy group ($P<0.05$). The total incidence of adverse reactions in the combination group was 5.00%, which was lower than that of 30.00% in the single-therapy group, with statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** Insulin combined with SGLT2 inhibitors has a significant effect on the treatment of obese patients with type 2 diabetes mellitus. It can reduce the patient's body mass index, waist circumference and blood glucose level, with higher safety. It is worthy of widespread promotion and application in clinical practice.

[Key words] Type 2 diabetes mellitus with obesity; Insulin; SGLT2 inhibitor; Safety

随着经济快速发展和人民生活方式的变化,我国已成为糖尿病患病率最高的国家,成人糖尿病患病率约为 12.8%^[1],其中以 2 型糖尿病为主,超重和中心性肥胖均为糖尿病的主要危险因素。有研究发现,治疗 2 型肥胖糖尿病在降糖的基础上适度减轻体重,不仅可以降低并发症的发生率,还可以减少心血管不良事

件发生的风险。胰岛素为现临床治疗 2 型肥胖糖尿病的常用手段,但药物应用较单一,无法有效控制患者临床指标,故还需与其他药物联合使用以有效提高临床疗效。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(Sodium glucose co-transporter 2, SGLT2)为活性钠依赖性的膜转运蛋白,该类抑制剂为近些年临床治疗糖尿病的新型药物,

SGLT2 不依赖胰岛素分泌,可与胰岛素联合应用以治疗糖尿病^[2]。鉴于此,笔者针对 2019 年 6 月至 2020 年 6 月我院收治的 120 例 2 型肥胖糖尿病患者给予胰岛素联合 SGLT2 抑制剂治疗,以观察其疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月我院收治的 120 例 2 型肥胖糖尿病患者作为研究对象,根据随机数字表法分为联合组与单一组,每组各 60 例。联合组男 33 例,女 27 例,年龄 42~69 岁,平均(56.03±8.76)岁;病程 1~12 年,平均(7.41±2.04)年;单一组男 36 例,女 24 例,年龄 44~72 岁,平均(58.79±9.23)岁;病程 2~14 年,平均(8.73±3.46)年。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。该研究经我院医学伦理委员会审批通过后执行。

1.2 纳入标准

①符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[3]中肥胖及糖尿病的相关诊断标准;②年龄>40 岁且<80 岁;③体质指数超过 25 kg/m²,女性腰围超过 80 cm,男性腰围超过 90 cm 者;④经胰岛素治疗后血糖仍未有效控制者;⑤空腹血糖(Fasting blood-glucose, FBG)超过 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 hour postprandial blood glucose, 2 hPG)超过 11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(Glycated hemoglobin, HbA1c)超过 7%;⑥遵医嘱用药且按时回院复查者;⑦所有患者及其家属知情本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

①成人隐匿性免疫性糖尿病及 1 型糖尿病者;②糖尿病急性并发症者;③急性慢性代谢性酸中毒、急性感染者;④严重营养不良、继发性或家族性肥胖者;⑤恶性肿瘤、心、肾、肝功能异常者;⑥临床资料不全、治疗依从性差者。

1.4 方法

所有患者入院后均由专门的内分泌专科医师为其普及糖尿病健康知识,并制订合理的饮食及运动方案。单一组在此基础上仅给予胰岛素治疗,并根据其血糖水平变化情况适当调整胰岛素用量。联合组在单一组的基础上给予达格列净片(阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20170040,规格:10 mg×10 片×3 板)治疗,患者均于清晨口服,1 次/d,初始剂量为 5 mg/d,若患者可耐受则根据病情调整为 10 mg/d,1 次/d。两组患者均连续治疗 12 周。

1.5 观察指标及评价标准

①临床疗效:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[4]拟定。显效:患者临床症状消失,血糖各指标水平恢复正常;有效:患者临床症状及血糖各指标水平显著改善;无效:患者临床症状及血糖各指标水平无任何改善或加重。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。②肥胖指标:治疗前后采用相同的方法测量两组患者体质指数(Body mass index, BMI)及腰围(Waist circumference, WC),两组均测量三次,取其中平均值。③血糖水平:治疗前后抽取患者空腹静脉血及口服 75 g 葡萄糖 2 h 后外周血,充分离心处理后,采用葡萄糖氧化酶法(试剂盒由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供)检测两组患者 FBG 及 2 hPG 水平,采用层析法检测两组患者 HbA1c 水平。④安全性:治疗期间观察两组患者肾功能下降、低血糖、恶心呕吐、泌尿生殖感染等不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计学软件对研究数据进行处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

联合组临床总有效率为 93.33%,高于单一组的 71.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
联合组	60	35(58.33)	21(35.00)	4(6.67)	56(93.33)
单一组	60	19(31.67)	24(40.00)	17(28.33)	43(71.67)
χ^2 值					9.755
P 值					0.008

2.2 两组患者肥胖指标比较

治疗前,两组 BMI、WC 指数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 BMI、WC 指数均低于治疗前,且联合组低于单一组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者血糖水平比较

治疗前,两组 FBG、2 hPG、HbA1c 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组血糖各指标水平低于治疗前,且联合组低于单一组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者安全性情况比较

联合组不良反应总发生率为 5.00%,低于单一组

表 2 两组患者肥胖指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	BMI(kg/m ²)				WC(cm)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
联合组	60	29.48±1.39	23.16±1.25	13.412	0.000	113.25±10.53	87.45±7.35	54.752	0.048
单一组	60	29.51±1.48	27.29±1.36	4.065	0.002	111.78±10.28	106.57±8.92	9.541	0.032
t 值		0.114	17.319			0.774	12.814		
P 值		0.098	0.006			0.084	0.012		

表 3 两组患者血糖水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FBG(mmol/L)				2 hPG(mmol/L)				HbA1c(%)			
		治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值	治疗前	治疗后	t 值	P 值
联合组	60	10.39±3.15	5.42±1.73	10.547	0.028	16.28±4.89	7.63±1.82	18.357	0.070	9.82±2.34	5.25±1.67	9.698	0.000
单一组	60	10.07±3.07	8.16±1.94	3.500	0.046	15.74±4.64	10.25±3.11	10.053	0.005	9.91±2.57	7.27±1.85	4.834	0.015
t 值		0.564	8.165			0.621	4.381			0.201	6.278		
P 值		0.754	0.024			0.255	0.075			0.987	0.010		

表 4 两组患者安全性情况比较[n(%)]

组别	n	肾功能下降	低血糖	恶心呕吐	泌尿生殖道感染	总发生
联合组	60	0	1(1.67)	2(3.33)	0	3(5.00)
单一组	60	5(8.33)	4(6.67)	7(11.67)	2(3.33)	18(30.00)
χ ² 值						12.987
P 值						0.002

的 30.00%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

2 型糖尿病为临床常见内分泌系统疾病之一, 该病多由胰岛素自身分泌不足和(或)外周胰岛素抵抗引发^[5]。2 型肥胖糖尿病患者早期并无明显症状, 大部分患者表现为轻度乏力及口渴等, 一经体检确诊患者应及时接受相关治疗以有效控制血糖水平, 避免出现并发症^[6]。现临床治疗 2 型肥胖糖尿病药物多样, 但因药物机制的不同, 对患者体重及血糖水平均存在不同程度的影响^[7]。常规口服降糖药物治疗糖尿病易受患者病情严重程度及胰岛功能衰竭而降低疗效, 对糖尿病引发的一系列并发症无较好的防治作用, 故积极寻找新的降糖药物及作用靶点为当前医务工作者亟待解决的内容。

SGLT2 抑制剂为近些年临床常用新型降糖药物, 单用或与其他药物用于治疗 2 型肥胖糖尿病均能取得满意效果^[8]。相关临床研究发现, SGLT2 抑制剂对初诊患者或曾经接受胰岛素、降糖药物治疗的患者可明显降低其 HbA1c 水平, 还可有效降低 FBG 及 2 hPG 水平, 其疗效显著^[9]。SGLT2 抑制剂不依赖于胰岛素而发挥作用, 可缓解胰岛 β 细胞负荷, 因机体血糖水平的下降, 胰岛 β 细胞糖毒性也有所缓解, 故 2 型肥胖糖尿病患者采用 SGLT2 抑制剂治疗时可有效保护其胰岛 β 细胞^[10]。达格列净为 SGLT2 抑制剂代表性药物之一, 具有高选择性及高活性, 半衰期为 11.2~16.6 h, 患者口服后 2 h 该药物可达最高血药浓度, 并

维持药代学稳定^[11]。刘晓冰等^[12]研究发现, 肥胖型 2 型糖尿病患者采用 SGLT2 抑制剂治疗可有效降低血糖水平, 提高了临床疗效。本研究结果显示, 联合组临床总有效率(93.33%)高于单一组(71.67%), 联合组血糖各指标水平低于单一组, 提示胰岛素联合 SGLT2 抑制剂可提高 2 型肥胖糖尿病患者临床疗效, 改善其血糖水平。由于 SGLT2 抑制剂可选择性抑制钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 参与的进曲小管对葡萄糖的重吸收, 从而减少肾脏对糖的吸收, 使尿液排出葡萄糖而充分发挥降糖作用。尿糖排泄增加可产生渗透性利尿的作用, 增加水分排出, 在一定程度上减轻体重^[13]。Xu 等^[14]报道表明, SGLT2 抑制剂由于减少体内热量可增强机体脂肪利用, 从而减轻体重。本研究结果显示, 联合组 BMI、WC 指数均低于单一组, 表明胰岛素联合 SGLT2 抑制剂可显著改善 2 型肥胖糖尿病患者体重及腰围, 其多因达格列净对体重有较好的减轻效果。患者体重降低可改善胰岛素抵抗, 促进其分泌, 使胰岛素发挥正常作用, 缓解机体负担, 降低血糖水平。此外 SGLT2 抑制剂可增加尿糖的排泄, 增加脂肪代谢, 由此控制体重增长, 降糖及减轻体重共同作用, 达到良好治疗 2 型肥胖糖尿病效果。

阿克拜尔·乌普等^[15]研究发现, 肥胖 2 型糖尿病患者经达格列净联合利拉鲁肽后未出现严重低血糖, 且观察组与对照组不良反应发生率相当。本研究结果显示, 联合组不良反应总发生率(5.00%)低于单一组(30.00%), 提示胰岛素联合 SGLT2 抑制剂治疗 2 型肥胖糖尿病的安全性较高。其多因达格列净经尿液排

出糖,会引发生殖器感染的风险,但本研究未发现患者出现该并发症,可能与排除肾功能障碍存在一定关系。

综上所述,胰岛素联合 SGLT2 抑制剂治疗 2 型肥胖糖尿病的疗效显著,可降低患者体重、腰围及血糖水平,且安全性较高,为临床治疗 2 型肥胖糖尿病提供新的治疗思路。

[参考文献]

- [1] Teng WP, Shan ZY, Li YZ, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: National cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369:m997.
- [2] American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Consensus Statement—the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2018 executive summary[J]. *Endocr Pract*, 2018, 24(1):91–120.
- [3] 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]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4):292–344.
- [4] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则 (试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:233.
- [5] 李玉红, 邵爽, 孟旭英. 二肽基肽酶 4 抑制剂维格列汀联合胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效及对超敏 C 反应蛋白影响的观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(9):658–661.
- [6] 铁丰红, 周男, 于磊. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的研究进展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(4):290–292.
- [7] 史晓荻, 魏志杰. SGLT-2 抑制剂联合常规降糖治疗对 2 型糖尿病患者血管内皮功能的影响[J]. *安徽医学*, 2020, 41(1):42–46.
- [8] Liu M, Su N, Xu T, et al. Systematic review of the efficacy and safety of ipragliflozin combined with other oral hypoglycemic agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2018, 38(4):420–425.
- [9] 刘大娜, 柳杰, 孙晓慧, 等. 肥胖 2 型糖尿病患者应用 SGLT-2 抑制剂对代谢及血清 chemerin 的影响[J]. *广东医学*, 2018, 39(23):71–74.
- [10] 郭丽婷, 葛焕琦, 高志红. 达格列净对使用胰岛素联合利拉鲁肽或沙格列汀治疗不理想的 2 型糖尿病患者影响的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(5):343–346.
- [11] 徐礼五, 钟兴, 齐晓玲, 等. 新诊断超重/肥胖 2 型糖尿病在短期胰岛素强化治疗后转换不同降糖方案的临床疗效和安全性研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54(2):139–142.
- [12] 刘晓冰, 曾纯洁. SGLT-2 抑制剂治疗肥胖型 2 型糖尿病患者对临床疗效及血清 Chemerin 的改善作用[J]. *糖尿病新世界*, 2020, 23(7):45–46.
- [13] Caroline MA, Jennifer O, Patrick MO. Body weight considerations in the management of type 2 diabetes[J]. *Adv Ther*, 2019, 36(1):44–58.
- [14] Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization[J]. *Adipocyte*, 2018, 7(2):121–128.
- [15] 阿克拜尔·乌普, 叶婷, 岳薇薇, 等. 达格列净联合利拉鲁肽治疗肥胖 2 型糖尿病疗效及安全性评价[J]. *中国药业*, 2020, 29(19):72–74.

(收稿日期:2021-03-24)