

恩格列净联合二甲双胍对老年 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗及血脂水平的影响

朱琦¹, 胡红琳², 黄莹芝¹, 汤步阳¹, 刘珍¹

1. 皖北煤电集团总医院内分泌科, 宿州 234000; 2. 安徽医科大学第一附属医院内分泌科

[摘要] **目的** 探讨恩格列净联合二甲双胍对老年 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的胰岛素抵抗及血脂水平的影响。**方法** 收集 2022 年 2—8 月于皖北煤电集团总医院就诊的 78 例 T2DM 患者资料, 采用随机数字分组法分为对照组和观察组, 各 39 例。对照组给予二甲双胍治疗, 观察组给予恩格列净联合二甲双胍治疗。比较 2 组患者治疗前后空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹胰岛素 (FIns)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)、尿酸 (UA)、腰臀比 (WHR)、体重指数 (BMI) 等指标变化以及空腹血糖达标时间。**结果** 治疗后 2 组 FPG、2 hPG、HbA1c、FIns、HOMA-IR、WHR、BMI 均较治疗前下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。相较对照组, 观察组 TC、TG 及 UA 下降, 空腹血糖达标时间显著缩短, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 恩格列净联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病可降低血糖, 且能够改善胰岛素抵抗、降低 TG 水平及 WHR、BMI。与单用二甲双胍相比, 可缩短空腹血糖达标时间, 更好地降低 TG。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 胰岛素抵抗; 高脂血症; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 二甲双胍; 老年人

DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2023.02.011

Effect of englizine combined with metformin on insulin resistance and blood lipid level in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

Zhu Qi*, Hu Honglin, Huang Yingzhi, Tang Buyang, Liu Zhen

* Department of Endocrinology, Wanbei Coal Group General Hospital, Suzhou 234000, China

Corresponding author: Hu Honglin, Email: hhl1994@sina.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Englazine combined with metformin on insulin resistance and blood lipid levels in elderly patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 78 Diabetesmellitus type 2 (T2DM) patients admitted to the Wanbei Coal-Electricity Group General Hospital from February 2022 to August 2022 were collected and divided into control group and observation group by random number grouping, with 39 cases in each group. The control group was treated with metformin, and the observation group was treated with Englazine combined with metformin. Fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FIns) were compared between the two groups before and after treatment, insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), uric acid (UA), waist-to-hip ratio (WHR), body mass index (BMI) and other indicators, as well as the time when fasting blood glucose reached the standard. **Results** Before treatment, there was no statistical difference between the two groups. After treatment, FPG, 2 h PG, HbA1c, FIns, HOMA-IR, WHR and BMI of the two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the total cholesterol, triglyceride and uric acid in the observation group were significantly decreased, and the fasting blood glucose reaching the standard time was significantly shortened, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusions** In the treatment of type 2 diabetes in the elderly, Englazine combined with metformin can reduce blood glucose, improve insulin resistance, reduce triglyceride level and body mass index.

基金项目: 安徽省科技厅公益性技术应用研究联动计划项目 (1704f0804026)

作者简介: 朱琦, 主治医师, Email: bbzhuqi@163.com

通信作者: 胡红琳, 主任医师, 教授, Email: hhl1994@sina.com

[**Keywords**] Diabetes mellitus, type 2; Insulin resistance; Hyperlipidemias; Sodium-glucose transporter 2 inhibitors; Metformin; Aged

2 型糖尿病(T2DM)在我国的患病率逐年升高,而且多伴有高血压、高脂血症、高尿酸血症、冠心病等合并症,多数患者通过口服降糖药物可以有效控制血糖,但随着病程进展,单一使用某一种降糖药物难以达到理想的血糖控制水平,此时需要使用多种药物的联合治疗方案。钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂为《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》推荐的联合治疗方案药物,恩格列净是其代表药物之一,它的作用机制和临床疗效在众多同类药物中具有独特优势^[1]。为了进一步研究恩格列净和二甲双胍联合应用治疗 T2DM 患者的临床疗效,我们纳入 78 例 T2DM 患者,采用联合治疗方案跟踪随访,观察其对体重指数、血糖、血脂及胰岛素抵抗的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取于 2022 年 2—8 月因 T2DM 在皖北煤电集团总医院内分泌科接受治疗的 78 例老年 T2DM 患者作为研究对象。根据随机数字表法分为对照组和观察组,各 39 例。对照组男 22 例,女 17 例,年龄(67.4 ± 14.6)岁,糖尿病史(3.5 ± 2.1)年;观察组男 27 例,女 12 例,年龄(66.5 ± 13.4)岁,糖尿病史(4.6 ± 1.5)年。2 组患者一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。纳入标准:①患者年龄 > 60 岁,符合 T2DM 相关诊断标准^[1],且病程在 1 年以上,认知思维能力正常,依从性强;②能够坚持饮食控制及运动治疗后,目前仅使用二甲双胍治疗 1 个月以上;③血糖控制水平不理想,入组时糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 9\%$;④患者及家属知情,并签署知情同意书。排除标准:①不符合 T2DM 诊断标准;②有肝、肾功能异常;③目前使用胰岛素治疗或有酮症酸中毒病史者;④合并其他内科疾病,如消化系统疾病、血液系统疾病、严重心血管病、恶性肿瘤、代谢紊乱、精神疾病等,存在药物过敏史。本研究经皖北煤电集团总医院医学伦理委员会审批。

1.2 治疗方法与随访 在基础治疗(如饮食控制、运动康复)之外,对照组患者服用二甲双胍缓释片治疗(成都恒瑞制药有限公司生产), 0.5 g/次 , 2 次/d ;观察组除服用二甲双胍外,加用恩格列净片(四川科伦药业股份有限公司生产), 10 mg/次 ,

1 次/d 。2 组连续治疗 3 个月,门诊随访完善相关指标检测,统计不良反应。

1.3 观察指标 ①2 组患者治疗前后腰臀比(WHR)、体重指数(BMI)变化;②血糖指标:空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、HbA1c、空腹胰岛素(FIns)、计算胰岛素抵抗指数($\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FIns}/22.5$,同时记录空腹血糖达标时间(d));③血脂指标:总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);④尿酸(UA)。

1.4 血糖达标指标 在每日的 3 次餐前血糖及睡前血糖中,要求其中 3 个时间点的血糖值波动范围为 $5.0 \sim 7.9\text{ mmol/L}$,第 4 个时间点的血糖波动范围为 $3.9 \sim 9.0\text{ mmol/L}$ ^[2]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计数资料采用例数与百分比表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,同组内比较用配对 t 检验,组间比较用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后情况 对照组 3 例因病情变化中途退出,其中 1 例因外伤致骨折住院治疗,2 例因血糖控制差采用胰岛素注射治疗。其余患者全部完成随访,未见药物不良反应。

治疗前 2 组 WHR、BMI 无明显区别。治疗 3 个月后 2 组患者 WHR、BMI 较治疗前均下降,观察组 WHR、BMI 低于对照组,差异有统计学意义($P = 0.001$)。

治疗前 2 组患者 FPG、2hPG、HbA1c 水平差异无统计学意义,经过 3 个月治疗后,2 组患者 FPG、2 hPG、HbA1c 水平下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明经治疗后血糖控制良好。2 组患者治疗 3 个月后血糖指标相互比较,观察组患者治疗后 FPG、2 hPG、HbA1c 水平较对照组下降,且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2 组患者在治疗前 TC、TG、LDL-C 及 UA 组间比较,差异无统计学意义,治疗 3 个月后 TC、TG 及 UA 均出现下降,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);对照组治疗后 LDL-C 无明显变化,观察组出现升高,与治疗前及对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组老年 2 型糖尿病患者治疗前后指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WHR		BMI		空腹血糖 (mmol/L)		2h PG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月
对照组	36	0.91±0.13	0.82±0.12 ^a	27.81±3.17	25.87±1.45 ^a	11.2±1.3	8.6±2.7 ^a	12.3±2.7	9.2±2.4 ^a	9.3±0.8	7.9±0.4 ^a
观察组	39	0.92±0.16	0.75±0.22 ^a	28.14±1.41	23.11±2.16 ^a	10.9±2.1	7.1±1.9 ^a	11.8±1.6	7.6±1.1 ^a	8.6±0.4	5.8±1.1 ^a
<i>t</i> 值		0.461	3.276	1.074	6.174	0.457	3.514	1.224	5.214	1.241	4.169
<i>P</i> 值		0.610	0.003	0.386	0.001	0.621	0.004	0.347	<0.001	0.314	0.001

组别	例数	空腹胰岛素 (mU/L)		HOMA-IR		总胆固醇 (mmol/L)		三酰甘油 (mmol/L)		LDL-C (mmol/L)		尿酸	
		治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月	治疗前	治疗 3 个月
对照组	36	7.24±1.63	7.85±1.03	3.64±1.28	2.71±1.63 ^a	6.7±2.3	5.1±1.6 ^a	4.6±1.3	4.1±2.4 ^a	3.7±0.9	3.6±1.2	389±33	342±24 ^a
观察组	39	7.95±2.05	8.94±3.27 ^a	3.92±1.57	2.15±1.92 ^a	6.5±1.7	4.9±1.3 ^a	4.3±1.8	3.5±1.8 ^a	3.5±1.5	4.7±2.4 ^a	375±51	306±31 ^a
<i>t</i> 值		0.089	5.146	1.624	6.241	1.265	0.957	1.528	2.524	1.433	-3.541	1.535	2.841
<i>P</i> 值		0.831	<0.001	0.206	<0.001	0.217	0.355	0.156	0.042	0.187	0.003	0.135	0.012

注:对照组 3 例因病情变化中途退出随访;WHR 为腰臀比;BMI 为体重指数;2h PG 为餐后 2 h 血糖;HbA1c 为糖化血红蛋白;HOMA-IR 为胰岛素抵抗指数;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;与同组治疗前比较,^a*P*<0.05。

2.2 血糖达标情况 2 组患者治疗期间无因严重并发症出现死亡、酮症酸中毒等情况发生,对照组 3 例出现低血糖症状患者,观察组 1 例出现低血糖症状,均经及时治疗后低血糖症状缓解。观察组患者经联合治疗后空腹血糖达标时间为(6.48±1.89) d,与对照组[(11.25±2.65) d]比较,差异有统计学意义(*t*=6.584,*P*<0.001)。

3 讨论

T2DM 患者主要以胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对不足为主要特征,发病机制复杂。在 T2DM 的治疗方面,临床上在生活方式干预同时,可联合降糖药物治疗,大多数患者通过规范使用降糖药物都能达到比较理想的血糖控制水平,但由于多种原因的存在,如降糖药物选择不佳,仍有部分患者血糖水平居高不下或波动较大,导致严重并发症的发生,对患者的生命健康造成极大的威胁^[3-4]。

恩格列净是 SGLT-2 抑制剂,是一种新型的口服降糖药物,由美国礼来公司和德国勃林格殷格翰制药公司合作研发,该药物的降糖作用机制不依赖于 β 细胞功能和胰岛素抵抗,而是通过影响分布于肾小管近端的 SGLT-2 受体活性,减少肾脏对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖在尿液中的含量,从而促进葡萄糖排出,降低血糖水平,达到降糖的效果,目前已经成为一种临床常用的安全性好的新型降糖药^[5-8]。恩格列净可与其他类降糖药物联合应用治

疗糖尿病,因此本研究选择与临床常见降糖药二甲双胍联用,观察恩格列净的降糖效果及对其他代谢指标的影响。

本研究结果显示,较二甲双胍单药治疗,使用恩格列净联合二甲双胍能够有效增强降糖效果,观察组患者治疗后 FPG、2 hPG、HbA1c、TC、TG 水平下降明显,且低于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。表明恩格列净联合二甲双胍可降低 T2DM 患者血糖、血脂水平,疗效可靠。其原因可能与其特有的降糖机制有关,即不依赖于 β 细胞功能,2 种不同机制的药物联用能够起到协同降糖的作用,且不会增大不良反应的发生风险。本研究中通过计算 2 组患者 HOMA-IR 值发现经治疗后胰岛素抵抗现象均有改善,而恩格列净联合二甲双胍治疗方案能够明显改善胰岛素抵抗情况,这与恩格列净的降糖机制密切相关,即能够调节胰岛素分泌、改善胰岛 β 细胞功能^[9-10]。另外,本研究还发现观察组患者在降体重指数方面表现更好,提示恩格列净联合二甲双胍除了能够安全、理想地控制血糖,还可以改善患者 BMI、WHR,更好地控制老年患者体重。

脂代谢方面,我们在研究中发现 2 组患者经治疗后 TC、TG 水平较治疗前下降,尤其是观察组患者 TG 水平下降明显。二甲双胍是临床常用的 T2DM 治疗药物,作用机制通过增强胰岛素的敏感度,提高体内葡萄糖利用率,降低血糖水平来实现^[11-12]。同

时二甲双胍可以抑制肠道对于葡萄糖的吸收,降低血液中的 TG 水平,而恩格列净可以通过促进脂肪动员和脂肪氧化,降低 TG 水平^[13-15]。但我们也发现观察组患者治疗后 LDL-C 水平升高明显,这可能与 SGLT-2 抑制剂的作用机制有关,有研究表明恩格列净可以促进细胞内 LDL-C 的合成,同时下调 LDL-C 受体表达,减少 LDL-C 的消耗,综合作用导致了 LDL-C 水平的升高^[16-18]。

综上所述,联合使用恩格列净和二甲双胍治疗 T2DM 具有降糖效果显著、低血糖发生率低的优点,同时还可以改善脂代谢,是一种较为理想的降糖方案。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] GOLDBERG P A, BOZZO J E, THOMAS P G, et al. "Glucometrics": assessing the quality of inpatient glucose management[J]. Diabetes Technol Ther, 2006, 8(5):560-569.
- [3] 李会娟, 田田, 朱芳, 等. 2 型糖尿病患者血糖波动对胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(2):61-62.
- [4] 马钰璐. 二甲双胍联合胰岛素泵皮下注射治疗妊娠糖尿病的临床疗效观察[J]. 实用糖尿病杂志, 2020, 16(2):44.
- [5] 吴丽娜, 秦贵军. SGLT2 抑制剂在肥胖 2 型糖尿病治疗中的价值[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(8):3.
- [6] ROSENSTOCK J, VICO M, WEI L, et al. Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy[J]. Diabetes Care, 2012, 35(7):1473.
- [7] TSAI W H, CHUANG S M, LIU S C, et al. Effects of SGLT2 inhibitors on stroke and its subtypes in patients with type 2 diabetes: a

systematic review and meta-analysis[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1):15364.

- [8] FERRANNINI E, SEMAN I, SEEWALDT-BECKER E, et al. A phase II b, randomized, placebo-controlled study of the SGLT2 inhibitor empagliflozin in patient with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(8):721-728.
- [9] 张欣荣, 薛有平, 张凤强, 等. 恩格列净联合格列齐特治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(7):5.
- [10] 孙晓菲, 范慧洁, 田勇. 恩格列净联合吡格列酮治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2022, 37(5):4.
- [11] 潘小康. 二甲双胍降糖机制研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2016(7):665-668.
- [12] 孙再燕. 二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的临床效果[J]. 中国医药指南, 2022, 20(26):4.
- [13] 孙永, 田琳, 吴让兵, 等. 2 型糖尿病治疗新药恩格列净的研究现状[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6):6.
- [14] 曲建昌, 王彤, 李丽, 等. 维格列汀联合二甲双胍对超重 2 型糖尿病病人代谢指标的影响[J]. 安徽医药, 2019, 23(4):819-822.
- [15] 刘向阳, 曹宏伟, 赖敬波, 等. 恩格列净联合二甲双胍治疗新诊断超重及肥胖 2 型糖尿病的临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(9):4.
- [16] 沈超, 徐珽, 苏娜. 恩格列净对 2 型糖尿病患者血脂影响的系统评价[J]. 中国药业, 2019, 28(10):6.
- [17] BRIAND F, MAYOUX E, BROUSSEAU E, et al. Empagliflozin, via switching metabolism toward lipid utilization, moderately increases LDL cholesterol levels through reduced LDL catabolism[J]. Diabetes, 2016, 65(7):2032-2038.
- [18] 陈晓军, 曾建, 李敏, 等. 利拉鲁肽治疗与恩格列净治疗超重/肥胖 2 型糖尿病患者的疗效比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(5):4.

(收稿日期:2023-02-20)