

达格列净联合利拉鲁肽治疗 老年肥胖 2 型糖尿病患者的临床研究

马楠

(哈尔滨市第一医院老年病房, 黑龙江 哈尔滨 150010)

摘要: **目的** 研究达格列净联合利拉鲁肽对老年肥胖 2 型糖尿病患者血糖、血脂及胰岛功能指标水平的影响。**方法** 选取 2018 年 12 月至 2020 年 12 月哈尔滨市第一医院收治的 100 例老年肥胖 2 型糖尿病患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组 (50 例, 实施利拉鲁肽治疗) 和观察组 (50 例, 实施达格列净联合利拉鲁肽治疗), 两组患者均以 1 个月为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。比较两组患者治疗前后体质量指数 (BMI)、腰围、血糖、血脂及胰岛功能指标水平, 治疗期间不良反应发生情况。**结果** 与治疗前比, 治疗后两组患者血清糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 水平及 BMI、腰围、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 均显著降低, 且观察组显著低于对照组; 而血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、空腹 C 肽 (FC-P) 及餐后 2h C 肽 (2 h C-P) 水平均显著升高, 且观察组显著高于对照组 (均 $P < 0.05$); 治疗期间两组患者不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 达格列净联合利拉鲁肽治疗老年肥胖 2 型糖尿病, 可降低患者血糖、血脂水平, 改善 BMI 与腰围, 同时调节胰岛功能, 疗效显著且安全性良好。

关键词: 2 型糖尿病; 达格列净; 利拉鲁肽; 胰岛功能; 血糖; 血脂

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2021.19.0054.03

2 型糖尿病指因胰岛素分泌不足或胰岛素生物作用较差, 致使血糖水平慢性增高, 其主要与年龄、不良生活与饮食习惯、遗传等因素相关, 且老年肥胖人群是 2 型糖尿病的主要发病人群。目前, 利拉鲁肽与达格列净均为治疗 2 型糖尿病的常见药物, 其中利拉鲁肽可通过促进胰岛素分泌, 以达到降低血糖的目的, 用药效果显著, 但易致患者出现恶心呕吐、低血糖等不良反应, 且单一用药疗效有限^[1]。达格列净可通过改善肾小管对葡萄糖的重吸收而发挥调节血糖的作用, 临床应用价值较高^[2]。因此, 本研究选取 2018 年 12 月至 2020 年 12 月哈尔滨市第一医院收治的 100 例老年肥胖 2 型糖尿病患者, 开展前瞻性研究, 探讨达格列净联合利拉鲁肽对老年肥胖 2 型糖尿病患者血糖、血脂及胰岛功能指标水平的影响, 现详细报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月至 2020 年 12 月哈尔滨市第一医院收治的 100 例老年肥胖 2 型糖尿病患者作为研究对象, 按照随机数字表法分为对照组 (50 例, 实施利拉鲁肽治疗) 和观察组 (50 例, 实施达格列净联合利拉

鲁肽治疗)。对照组患者中女性 22 例, 男性 28 例; 年龄 60~88 岁, 平均 (75.09±2.23) 岁; 病程 1~21 年, 平均 (11.04±3.82) 年。观察组患者中女性 23 例, 男性 27 例; 年龄 60~86 岁, 平均 (75.06±2.21) 岁; 病程 1~20 年, 平均 (11.02±3.95) 年。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 可对组间实施对比。纳入标准: 符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》^[3] 中的诊断标准者; 年龄 60~88 岁者; 体质量指数 (BMI) ≥ 24 kg/m² 者; 以往未进行过糖尿病和减重治疗者; 存在典型糖尿病症状者等。排除标准: 在接受本研究治疗前 1 个月, 接受过其他降糖治疗者; 对利拉鲁肽、达格列净有严重过敏反应者; 合并有严重心、肺、肝、肾等功能不全病症者; 患有精神障碍、意识障碍、语言障碍, 无法配合医护人员完成完整疗程的治疗者等。本研究已经院内医学伦理委员会批准, 且患者知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者实施利拉鲁肽注射液 (Novo Nordisk A/S, 注册证号 S20160004, 规格: 3 mL : 18 mg) 治疗, 皮下注射, 0.6 mg/次, 1 次/d, 后续可根据患者

作者简介: 马楠, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 内科、内分泌科疾病的诊治。

- 老年髋部骨折疗效比较 [J]. 中国现代手术学杂志, 2015, 19(6): 443-447.
- [7] 王君华, 刘淑霞, 陈月琴, 等. 高龄全髋关节置换患者术后肺部感染与血清炎症因子的变化研究 [J]. 中华医院感染学杂志,

2019, 29(9): 1396-1399.

- [8] 刘昊, 柴宏伟, 孙晓新, 等. 人工关节置换在老年髋部骨折中的应用及对骨代谢指标的影响 [J]. 西部医学, 2017, 29(8): 1081-1084.

病情适当增加药量,最大药量不超过 1.2 mg/次。观察组患者在对照组的基础上联合达格列净片(AstraZeneca Pharmaceuticals LP,注册证号 J20170040,规格:10 mg/片)口服治疗,初始计量 5 mg/次,1 次/d,治疗 1 周后可逐渐增加至 10 mg/次。两组患者均以 1 个月为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.3 观察指标 ①血糖与 BMI、腰围。分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹静脉血 5 mL,经 3 000 r/min 转速离心 10 min 后,取血清,采用全自动生化分析仪检测血清糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FPG)水平;同时采集两组患者口服 75 g 葡萄糖后 2 h 静脉血 3 mL,放置 15 min 后分离血清,方法同上,采用全自动生化分析仪检测餐后 2 h 血糖(2 h PG)水平;采用体质测试仪、卷尺检测两组患者治疗前后 BMI 与腰围。②比较两组患者治疗前后血脂水平。血液采集与血清制备方法同①,采用全自动生化分析仪检测两组患者治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。③比较两组患者治疗前后胰岛功能指标水平。血液采集与血清制备方法同①,采用全自动生化分析仪检测两组患者治疗前后空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FC-P)、餐后 2 h C 肽(2 h C-P)水平,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR=(FPG \times FINS)/22.5$ 。④比较两组患者治疗期间不良反应(头痛、低血糖、恶心呕吐等)发生情况。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 21.0 统计软件处理数据,计数资料(不良反应发生情况)与计量资料(血糖、BMI、腰围、血脂及胰岛功能指标水平)分别使用[例(%)]、

($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较分别行 χ^2 、 t 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖与 BMI、腰围 治疗后两组患者血清 HbA_{1c}、FPG、2 h PG 水平及 BMI、腰围均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2.2 血脂水平 治疗后两组患者血清 TC、TG 水平均显著低于治疗前,且观察组显著低于对照组;而血清 HDL-C 水平均显著升高,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 胰岛功能指标水平 治疗后两组患者血清 FC-P、2 h C-P 水平均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组;而 HOMA-IR 水平均显著降低,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 不良反应 治疗期间两组患者不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	例数	头痛	低血糖	恶心呕吐	总发生
对照组	50	3(6.00)	1(2.00)	1(2.00)	5(10.00)
观察组	50	1(2.00)	0(0.00)	2(4.00)	3(6.00)
χ^2 值					0.136
P 值					>0.05

3 讨论

2 型糖尿病是较常见的一种糖尿病类型,该病症患者并非完全丧失产生胰岛素的能力,仅是胰岛素分泌量较少或是胰岛素分泌充足但生物作用较差,胰岛素无法同受体

表 1 两组患者血糖与 BMI、腰围比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HbA _{1c} (%)		BMI(kg/m ²)		腰围(cm)		FPG(mmol/L)		2 h PG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	10.16 \pm 1.13	7.53 \pm 1.14*	29.10 \pm 2.48	28.03 \pm 2.40*	110.67 \pm 9.88	107.16 \pm 7.13*	13.83 \pm 2.84	7.03 \pm 1.12*	15.84 \pm 2.81	9.51 \pm 2.47*
观察组	50	10.19 \pm 1.14	5.14 \pm 1.11*	29.05 \pm 2.46	25.34 \pm 2.36*	110.53 \pm 9.86	99.35 \pm 7.65*	13.76 \pm 2.83	6.18 \pm 1.02*	15.77 \pm 2.78	7.72 \pm 1.26*
t 值		0.132	10.621	0.101	5.651	0.071	5.281	0.123	3.968	0.125	4.565
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。HbA_{1c}:糖化血红蛋白;BMI:体质指数;FPG:空腹血糖;2 h PG:餐后 2 h 血糖。

表 2 两组患者血脂水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	例数	TC		TG		HDL-C	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	7.70 \pm 1.68	5.44 \pm 0.61*	4.88 \pm 1.15	2.57 \pm 0.52*	0.96 \pm 0.16	1.03 \pm 0.16*
观察组	50	7.72 \pm 1.69	4.78 \pm 0.55*	4.89 \pm 1.17	1.93 \pm 0.43*	0.95 \pm 0.15	1.47 \pm 0.18*
t 值		0.059	5.682	0.043	6.707	0.322	12.919
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与治疗前比,* $P < 0.05$ 。TC:总胆固醇;TG:三酰甘油;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇。

表 3 两组患者胰岛功能指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HOMA-IR		FC-P(ng/mL)		2 h C-P(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	50	4.42 ± 1.04	3.71 ± 0.81*	0.86 ± 0.28	1.63 ± 0.17*	2.19 ± 0.77	2.71 ± 1.01*
观察组	50	4.44 ± 1.06	2.05 ± 0.55*	0.88 ± 0.21	2.21 ± 0.20*	2.17 ± 0.78	3.81 ± 1.45*
t 值		0.095	11.989	0.404	15.624	0.129	4.402
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注：与治疗前比，* $P < 0.05$ 。HOMA-IR：胰岛素抵抗指数；FC-P：空腹 C 肽；2 h C-P：餐后 2 h C 肽。

进行有效结合，进而导致患者出现血糖持续上升现象，对患者机体内微循环状态造成严重影响。流行病学统计可知，肥胖是导致 2 型糖尿病较为常见的危险因素，且随着年龄增长，人体代谢能力下降，胰岛素分泌量与生物作用均会受到一定影响，因此老年肥胖 2 型糖尿病发病率较高^[4]。利拉鲁肽可通过结合、激活 GLP-1 受体，达到促进胰岛素分泌、降低血糖的治疗目的，但单一药物治疗的临床疗效有限^[5]。

达格列净能够很好地阻碍钠-葡萄糖协同转运蛋白 2，能借助抑制肾小管对葡萄糖的重吸收，增加尿糖的排出量，降低人体血清中葡萄糖检测值；此外，该药在减轻患者体质量、降低血压方面也有一定作用，更利于糖尿病患者 BMI、腰围的改善，而随着患者血糖、BMI 等指标水平的下降，患者血脂也能得到相应改善；且该药不会对患者的胰岛素分泌量和生物作用造成过多影响，可有效降低低血糖的发生率，用药安全度较高^[6]。此次研究中，治疗后观察组患者血清 HbA_{1c}、FPG、2 h PG、TC、TG 水平及 BMI、腰围均显著低于对照组，血清 HDL-C 水平均显著高于对照组，且治疗期间两组不良反应总发生比较，差异无统计学意义，表明达格列净联合利拉鲁肽治疗老年肥胖 2 型糖尿病，可降低患者血糖、血脂水平，改善 BMI 与腰围，缓解病情，且安全性良好。

HOMA-IR 能直接反馈人体的葡萄糖摄取和利用率，若其水平存在异常，表示患者的胰岛素分泌量、生理作用等也存在异常。FC-P 是由胰岛 β 细胞分泌的一种连接肽，因此通过检测其水平，可帮助医师评估分析患者的胰岛 β 细胞功能，且 2 h C-P 作用与 FC-P 一致；此外，若 HOMA-IR 下降，说明患者的胰岛素敏感性、生理作用有所提升，可帮助患者维持更稳定的血糖值，FC-P、2 h C-P 水平上升，说明胰岛 β 细胞有显著改善，能进一步提升胰岛素分泌量，帮助糖尿病患者进一步降低、维持血糖值，因此本研究通过对比 HOMA-IR、FC-P、2 h C-P 水平，能较好反映患者的胰岛功能^[7]。达格列净的药理机制不依赖于胰岛素和胰岛 β 细胞，其主要是通过减少葡萄糖在肾脏的重吸收，降低肾糖阈，增加葡

萄糖从尿路的排出，进而降低体内的血糖水平，即该药不会对胰岛素分泌量、生物作用造成过多影响，更利于 HOMA-IR、FC-P、2 h C-P 等胰岛功能指标的恢复，且随患者血糖水平的下降与稳定，也能进一步促进患者胰岛功能的恢复^[8]。此次研究中，治疗后观察组患者血清 HOMA-IR 水平显著低于对照组，血清 FC-P 与 2 h C-P 水平均显著高于对照组，由此说明达格列净联合利拉鲁肽治疗老年肥胖 2 型糖尿病，可调节患者胰岛素功能指标水平，促进胰岛功能恢复正常。

综上，达格列净联合利拉鲁肽治疗老年肥胖 2 型糖尿病，可降低患者血糖、血脂水平，改善 BMI 与腰围，同时调节胰岛功能，且安全性良好，值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 孙晓方, 阎胜利, 王越, 等. 利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病患者胰高血糖素分泌功能的影响 [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(1): 33-38.
- [2] 梁宇, 焦秀敏, 张星光, 等. 达格列净对超重 2 型糖尿病患者脂联素水平和体脂分布及骨矿含量的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(21): 2655-2660, 2668.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [4] 叶守姣, 张硕, 常柏. 肥胖与 2 型糖尿病患者并发症的关系 [J]. 山东医药, 2015, 55(37): 41-42.
- [5] 马刚, 孙家忠. GLP-1 RAs 联合恩格列净对 2 型糖尿病患者的治疗效果及对胰岛素抵抗的影响 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(18): 2500-2504.
- [6] 方文军, 李晓永, 冯绮文, 等. 达格列净干预 2 型糖尿病胰岛素治疗血糖控制不佳患者的临床观察 [J]. 内科理论与实践, 2018, 13(3): 153-157.
- [7] 韩荣凤, 李俊峰, 刘英, 等. 利拉鲁肽联合达格列净治疗超重及肥胖 2 型糖尿病患者的疗效及对胰岛功能的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(16): 72-76.
- [8] 范晓霞, 姚勇利, 胡耀嘉, 等. 超重和肥胖 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿患者使用达格列净或沙格列汀控制血糖疗效和安全性的观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(2): 85-88.