

二甲双胍与阿卡波糖对2型糖尿病合并甲亢患者的疗效比较

王脉桃

(湖南省郴州市第一人民医院内分泌科,湖南 郴州 423000)

摘要:目的:初步探讨二甲双胍、阿卡波糖对2型糖尿病合并甲状腺功能亢进症病人的降糖疗效及对肠道菌群的影响,为临床对于2型糖尿病合并甲状腺功能亢进症病人降糖药物的选择提供参考依据。方法:将入选的52例2型糖尿病合并甲状腺功能亢进症病人随机分为两组,二甲双胍组26例、阿卡波糖组26例,分别使用药物治疗,疗程为12wk,在第4wk,第8wk,第12wk检测各组的空腹血糖及餐后2h血糖,并进行统计分析比较;在治疗前及治疗后12wk分别留取新鲜大便标本,检测肠道菌群后进行比较。结果:阿卡波糖组病人餐后2h血糖的调节优于二甲双胍组,且在后期(12wk)降低空腹血糖效果亦更具优势;两组治疗后与治疗前相比各菌种变化差异具有统计学意义($P<0.05$),而阿卡波糖组相比于二甲双胍组,双歧杆菌、乳杆菌等优势菌检出值更高,肠杆菌、肠球菌等致病菌检出值更低,组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:对于2型糖尿病合并甲状腺功能亢进症病人,阿卡波糖治疗疗效优于二甲双胍。

关键词:2型糖尿病;甲状腺功能亢进症;阿卡波糖;二甲双胍;肠道菌群

中图分类号:R453

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2020)03-0318-04

内分泌与代谢系统疾病中有两大常见病:甲状腺功能亢进症(甲亢)与糖尿病,这两种疾病在临床表现及发病机理等方面均存在一定程度的相似之处,且已证实两者之间有着共同的遗传和免疫学基础^[1],因此在临床首诊过程中易造成一定程度的漏诊或误诊。在临床上,我们常发现2型糖尿病与甲亢合并存在的病患,它们所出现的症状有相似之处,并且疾病本身相互影响,从而使病情加重,在治疗时需同时兼顾两病才能收到满意疗效^[2]。近年来,较多研究提示肠道内部分菌群在2型糖尿病发生与发展中起一定的作用;而甲状腺功能亢进症患者也易出现胃肠道症状。以往认为阿卡波糖主要是降低餐后血糖高峰,同时也在一定程度上降低空腹血糖,而二甲双胍以降低空腹血糖为主^[3]。而二者对肠道菌群均有不同程度的调节,但目前对此两种药物在治疗2型糖尿病合并甲亢患者的降糖效果及其与肠道菌群的研究不多,选择何种药物作为此类患病人群的一线治疗尚未有统一标准,本次研究选择阿卡波糖及二甲双胍治疗,对比分析研究对象中肠道菌群变化及血糖的控制情况,为2型糖尿病合并甲亢的相关临床药物治疗的选择提供参考。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本次研究对象为我院2018-01~2020-01收治的2型糖尿病合并甲亢的52例病人,入组研究的病例符合以下标准:(1)所有病人均属自愿参加,并签署知情同意书;(2)糖尿病的诊断符合WHO规定的2型糖尿病的诊断标准, $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 11.0\%$; $19 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 24 \text{ kg/m}^2$;排除其它因素所导致的血糖升高;入组前1月未曾服用降糖制剂、活菌剂、抗生素等;(3)甲亢的诊断标准根据临床症状及甲状腺功能测定为准;(4)排除感染、中度或重度心功能障碍或肝肾功能障碍、过敏、胃肠道疾病、自身免疫性疾病以及其他内分泌系统等相关疾病。所有研究对象中:男性22例,女性30例,年龄25~60岁,平均年龄 47.5 ± 1.5 岁。两组的年龄、性别、治疗前空腹及餐后血糖水平及甲状腺激素水平、治疗前肠道目标菌群检出值均无差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 饮食情况所纳入研究的病人入院后均进行规范统一的糖尿病及甲亢疾病知识宣教,住院期间进行定量饮食,按25 kcal/kg热量计算,但二者均为高代谢、高消耗性疾病,因此入组病人的饮食热量比常规多增加5~10 kcal/kg,并辅以富含维生素等食物。

收稿日期:2020-03-15;修回日期:2020-05-20

基金项目:郴州市科技局立项课题(CZ2014004)

作者简介:王脉桃(1986-),女,湖南省郴州市第一人民医院内分泌科主治医师。

1.2.2 甲亢治疗 初治期甲硫咪唑(德国默克公司生产)每日30mg,每4wk复查甲功,减少甲硫咪唑5~10mg。

1.2.3 给药方式 阿卡波糖组给予服用阿卡波糖剂量为50mg,3次/d,3d后调整为100mg,3次/d(杭州中美华东制药生产);二甲双胍组给予服用二甲双胍剂量为0.5g,3次/d,3d后调整为100mg,3次/d(江苏豪森药业);两组3d后均不再调整药物剂量,疗程共12wk。

1.3 指标检测

1.3.1 血糖检测 血糖测定采用葡萄糖氧化酶法。分别在治疗前以及开始治疗后的每4wk分别于空腹及餐后2h检测,抽取肘前静脉血5mL,使用西门子全自动生化检测仪2400进行测定。

1.3.2 肠道菌群指标检测 采用平板活菌计数培养法。分别于治疗前及经过治疗后12wk留取两组病人新鲜粪便0.1g,无菌密封,并在30min内送检,等量加入大便稀释液4mL后采用振荡器制备匀浆,按10倍连续稀释法倍比稀释至10⁻⁸,取50~100 μL标本,分别于接种于相应培养基上培养(检测双歧杆菌采用改良的自制BS培养基,乳酸杆菌采用自制的LBS培养基,肠杆菌采用中国蓝琼脂培养基,肠球菌采用肠球菌显色培养基),将接种后的BS及LBS平板于厌氧罐37℃中培养48h;中国蓝琼脂及肠球菌显色平板于37℃普通培养24h。达到检测时

间对各培养基的菌群进行菌落鉴定,并对目标均进行定量检测^[4]。

2 统计学方法

所有数据采用SPSS22.0软件进行统计分析,对组间肠道菌群检出值及血糖水平比较采用方差分析进行比较分析。计量结果以均数±标准差表示。以P<0.05为差异有统计学意义。

3 结果

在研究过程中阿卡波糖组1例病人,二甲双胍组3例病人因病人原因导致失访,共计4例。

3.1 降糖疗效比较

结果显示两组在治疗后血糖均有下降,但从总体趋势来看阿卡波糖调控血糖作用更明显(见图1,2)。

其中空腹血糖结果显示:在治疗第4wk,第8wk时阿卡波糖组空腹血糖值虽均高于二甲双胍组,但两组之间差异无统计学意义,但是在治疗第12wk时阿卡波糖组空腹血糖值低于二甲双胍组(P<0.05)。餐后血糖结果显示:在治疗4wk,8wk,12wk时两组之间的比较,结果显示阿卡波糖组餐后2h血糖值均较二甲双胍组低(P<0.05)(见表1)。

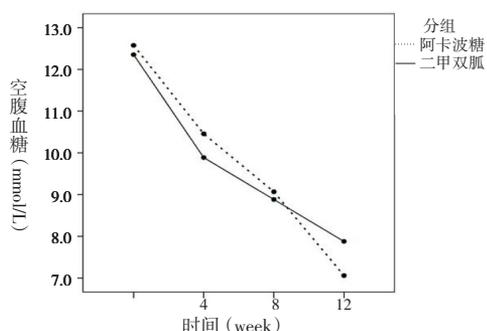


图1 两组患者空腹血糖趋势线图

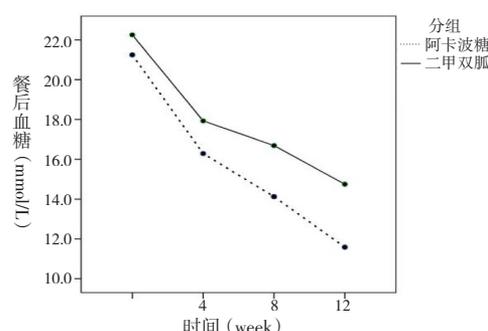


图2 两组患者餐后血糖趋势线图

表1 两组患者血糖控制情况($\bar{x} \pm s, n$)

分组	治疗前		4wk		8wk		12wk	
	空腹血糖	餐后血糖	空腹血糖	餐后血糖	空腹血糖	餐后血糖	空腹血糖	餐后血糖
阿卡波糖组 (n=25)	12.5 ± 1.2	21.2 ± 2.0	10.4 ± 1.2	16.2 ± 1.8	9.0 ± 1.0	14.1 ± 1.8	7.0 ± 0.8	11.5 ± 1.6
二甲双胍组 (n=23)	12.3 ± 1.4	22.2 ± 3.1	9.8 ± 1.0	17.9 ± 3.1	8.8 ± 1.0	16.6 ± 3.2	7.8 ± 1.0	14.7 ± 2.7
F值	0.349	1.740	2.952	4.816	0.368	11.57	8.572	23.64
P值	0.558	0.194	0.093	0.033	0.547	0.001	0.005	0.000

3.2 肠道菌群比较

两组经治疗12wk后,二甲双胍组厌氧菌属(双歧杆菌、乳酸杆菌)检出值与本组治疗前相比升高($t=7.871、2.359, P<0.05$);需氧菌属(肠杆菌、肠球菌)检出值与该组治疗前相比下降($t=5.107、6.906, P<0.05$)。阿卡波糖组厌氧菌属(双歧杆菌、乳酸杆菌)的检出值与本组治疗前相比升高($t=$

19.735、5.196, $P<0.05$),需氧菌属(肠杆菌、肠球菌)检出值与该组治疗前相比下降($t=11.280、19.959, P<0.05$);阿卡波糖组与二甲双胍组治疗后相比,厌氧菌属(双歧杆菌、乳酸杆菌)的检出值更高, ($t=11.621、2.789, P<0.05$);需氧菌属(肠杆菌、肠球菌)检出值更低($t=5.702、12.539, P<0.05$)(见表2)。

表2 两组肠道菌群变化情况的对比($\bar{x}\pm s$)

组别		厌氧菌		需氧菌	
		双歧杆菌	乳酸杆菌	肠杆菌	肠球菌
阿卡波糖组	治疗前	6.56 ± 0.51	5.63 ± 0.88	10.63 ± 0.68	9.22 ± 0.46
	治疗后	9.41 ± 0.50	6.83 ± 0.74	8.64 ± 0.56	6.58 ± 0.47
二甲双胍组	治疗前	6.60 ± 0.50	5.87 ± 0.68	10.46 ± 0.68	9.45 ± 0.31
	治疗后	7.75 ± 0.48	6.30 ± 0.55	9.54 ± 0.52	8.49 ± 0.58

4 讨论

2型糖尿病是一种内分泌代谢性疾病,是由胰岛素分泌相对不足为主要机理所引起的代谢紊乱性疾病,“三多一少”是糖尿病早期的典型临床表现,而随着病程延长,胃肠道易受累,进而引起如便秘、腹泻等一系列临床表现,称之为糖尿病性胃肠病变^[5]。甲亢是由于甲状腺激素分泌异常增多所引起的多系统代谢紊乱为表现的一种自身免疫性疾病,常伴有不同程度的糖代谢异常和消化系统症状,其与糖尿病存在某些相似的症状,譬如:多食、消瘦、大便次数增多等。甲亢和糖尿病之间的关系很早之前受到密切的关注,而且临床上两者并存的情况并不少见^[6],日本一项研究发现,甲亢合并糖尿病的发病率在1%~57%;而糖尿病合并甲亢的发病率在23%~38%,并有上升趋势。有报道称:最高约57%的甲状腺功能亢进病人可出现糖耐量减退,这其中会有一部分病人血糖升高,引起继发性糖尿病^[7]。所以当糖尿病合并甲亢时,两种疾病叠加,使治疗变得更加棘手,血糖调整难度增加,更甚者会诱发酮症酸中毒。因此目前多数观点认为,糖尿病合并甲亢时,宜综合治疗糖尿病及甲亢^[8],以取得更好疗效。

目前我国上市的口服降糖药主要包含6类,而针对各种不同的降糖药物选择已有较多研究,也已达成本专家共识。二甲双胍作为指南推荐的一线用

药,首选用于临床2型糖尿病病人,而阿卡波糖因其降糖机制适合中国人的膳食特点,也被临床普遍使用,但对于此两种药物在治疗2型糖尿病合并甲亢这一特殊群体的降糖效果及其相关联器官症候群的研究不多,譬如肠道症状的影响,肠道菌群改变等等均尚未有深入研究。

众所周知,在人体的胃肠道内肠道菌群中,双歧杆菌、乳酸杆菌是属于优势菌群,它们在个体免疫、肠道保护、消化等方面具有重要生理功能。目前针对2型糖尿病与肠道菌群的相关研究也在逐步受到重视。有研究表明,在2型糖尿病病人肠道菌群中拟杆菌属的数量明显减少,从而影响肠壁的通透性,而导致脂多糖吸收增加,进一步诱发炎症反应,加重胰岛素抵抗。而在甲亢病人人群中,过多分泌的甲状腺激素可加速糖原分解等生化改变,进而导致糖尿病加重或糖耐量异常。甲状腺激素作用于肠道的过程,肠道菌群或许扮演了某种角色,目前研究并不多,所以甲状腺功能亢进症与肠道菌群的关系还有待后期的研究进一步论证。

本实验的研究结果显示两组病人空腹血糖随时间变化的趋势大致相同,空腹血糖皆有下降。虽然在治疗早期,降低空腹血糖的作用二甲双胍更胜一筹,但在后期12wk时阿卡波糖空腹血糖控制情况更优;而餐后2h血糖两组测量指标随时间的变化均呈下降趋势,其中阿卡波糖组降低餐后2h血糖的效果明显优于二甲双胍组。我们考虑糖尿病合并甲

甲状腺功能亢进症时,重要的代谢机制是甲状腺激素导致代谢加快,易饥多食症状加重,消化道对葡萄糖的摄取和吸收增加,血糖升高^[9]。而阿卡波糖可通过抑制肠道上皮细胞内 α -糖苷酶,影响其它酶成分反应,进而使葡萄糖的形成速度及肠内吸收均减慢,从而产生调节血糖的作用。所以,从作用机制来看,相比于二甲双胍促进外周组织利用葡萄糖等机制,阿卡波糖更适用于2型糖尿病合并甲亢的降糖治疗。

同时我们研究发现:对肠道菌群的影响方面,两组治疗后阿卡波糖组优势菌群较二甲双胍组明显增加。我们分析:肠道细菌主要为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门三大类^[10],以厌氧菌为主,其中双歧杆菌和乳酸杆菌是肠道菌群中的主要生理性益生菌,具有抗氧化应激等作用。研究表明^[11]双歧杆菌数量与胰岛素分泌增加及糖耐量水平改善呈正相关。当糖尿病病人体内益生菌菌群减少至一定程度后,可能会使需氧致病菌(肠球菌、肠杆菌)等增加。而2型糖尿病合并甲状腺功能亢进症病人进食量增加,阿卡波糖作为一种假性四酶,能抑制肠道内糖降解,肠道内碳水化合物增多,为厌氧菌提供更多的消化底物^[12,13],使双歧杆菌、乳酸杆菌等益生菌数量增加。这与我们研究的结果在理论机制上是一致的。

结合以上2型糖尿病合并甲亢的代谢紊乱及这两种药物作用机制的差别,我们分析认为:2型糖尿病合并甲亢的病人通常多食易饥症状更明显,进食量大,而我国膳食中含有较多碳水化合物,这恰恰符合阿卡波糖降糖机理,在病人使用阿卡波糖后延缓了餐后多糖的吸收,降低了餐后血糖的高峰,因此对餐后血糖的控制效果占优势。而早期二甲双胍组空腹血糖值相对较低,可能与二甲双胍促进外周组织对葡萄糖的利用,增强胰岛素的敏感性等机理相关;但随着阿卡波糖组餐后血糖下降,糖毒性减低,且肠道菌群的改变,胰岛素抵抗得到改善,从而进一步使空腹血糖下降更明显。如此可以看出:在整个治疗过程中,阿卡波糖不仅降糖疗效更佳,且对肠道菌群的调节作用优势明显,甚至可能对病人的血脂代谢及其它系统产生影响,还有待后期进

一步研究。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:717
- [2] 何德全,方永碧,冉卡娜,等.甲亢继发合并糖尿病甲状腺激素、血糖水平及临床诊治分析[J].糖尿病新世界,2018;21(09):8-9
- [3] 高平.拜糖平与二甲双胍对2型糖尿病患者降糖临床效果及不良作用[J].中国社区医师,2017;33(12):36+38
- [4] 李吉武,唐爱华,赵伟,等.温阳益气活血方对肥胖2型糖尿病患者肠道菌群变化及脂质代谢的影响[J].中医杂志,2015;56(5):409-413
- [5] 刘桂芳,房玉涛.糖尿病胃肠病变的现代研究进展.贵阳中医学院学报,2016;38:74-78
- [6] 龙琴,李春艳.关于糖尿病合并甲亢的治疗研究[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2018;5(32):102+106
- [7] Panodfi C, Pellegrini L, Dele A, et al. Blood glucose and insulin responses to oral glucose in hyperthyroidism[J]. Minerva Endo-crinol, 1996;21(2):63-65
- [8] 卢斐翠,肖明,沈礼利,等.56例糖尿病合并甲状腺功能亢进症临床治疗体会[J].现代诊断与治疗,2015;26(04):921-922
- [7] 黄瑞华.探讨降糖药对2型糖尿病及2型糖尿病合并甲亢的临床疗效[J].中国继续医学教育,2017;9(35):86-87
- [8] 李岳巍.糖尿病合并甲状腺功能亢进症的临床分析.中国当代医药,2012;19(01):188-189
- [9] Potenza M, Via MA, Yanagisawa RT, et al. Excess thyroid hormone and carbohydrate metabolism. Endocr Pract, 2009; 15(3):254-262
- [10] Turnbaugh P J, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins[J]. Nature, 2009; 457(7228):480-484
- [11] 刘海霞,李晶,刘奔,等.阿卡波糖对2型糖尿病患者粪便中双歧杆菌数量的影响.中华内分泌代谢杂志,2011;27(11):928-931
- [12] 陈瑞贞,黄湘霞,黄佩民,等.二甲双胍联合阿卡波糖对2型糖尿病患者脂联素的影响.深圳中西医结合杂志,2017;27(2):140-141
- [13] 陈丹玲,韩成坤,张惠杰,等.阿卡波糖治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的临床效果评价.中外医学研究,2017;15(22):123-124