

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.009

◇临床医学◇

肥胖合并高胰岛素血症的综合治疗效果观察

张卫欢, 郭智慧, 李秋云, 王倩, 周艳茹

作者单位: 开滦总医院内分泌二科, 河北 唐山 063000

基金项目: 河北省卫生计生委支撑项目(20160758)

摘要: **目的** 探讨肥胖合并高胰岛素血症病人的综合治疗措施, 并观察其效果。 **方法** 选取2017年3月至2018年11月开滦总医院收治的肥胖合并高胰岛素血症病人92例, 利用计算机软件生成的随机数表分为两组, 对照组仅给予基础治疗, 包括饮食、运动疗法和芬特明口服, 观察组在上述疗法的基础上给予口服奥利司他、二甲双胍和胃旁路手术治疗。比较两组治疗前、3个月、6个月后体质量指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IR)水平变化, 比较两种方案对肥胖的疗效、对高胰岛素血症的疗效, 病人满意度, 分析安全性。 **结果** 两组BMI、FPG、FINS、IR组间、时间、交互对比均差异有统计学意义($P < 0.05$), 两组BMI、FPG、FINS和IR均随着时间的延长下降($P < 0.05$), 且观察组治疗3个月、6个月后BMI、FPG、FINS和IR均低于对照组($P < 0.05$); 两组对肥胖的疗效、对高胰岛素血症的疗效分布比较, 均差异有统计学意义($P < 0.05$), 观察组对肥胖的总有效率93.48%和对高胰岛素血症的总有效率95.65%均高于对照组73.91%和78.26%($P < 0.05$); 观察组病人对治疗方案操作(91.30%比69.57%)、有效性(93.48%比67.36%)、舒适度的满意率(97.83%比69.57%)均高于对照组($P < 0.05$); 对照组未见副作用, 观察组有1例低血糖、未见术后并发症, 两组对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。 **结论** 对肥胖合并高胰岛素血症病人在饮食、运动疗法和基础药物治疗的同时给予专科药物和手术治疗可降低BMI、FPG、FINS和IR, 控制肥胖、降低高胰岛素血症, 提高病人满意率, 安全可靠。

关键词: 肥胖; 高胰岛素血症; 芬特明; 奥利司他; 二甲双胍; 胃旁路术; 治疗结果

Study on the comprehensive treatment of obesity with hyperinsulinemia and observation of effect

ZHANG Weihuan, GUO Zhihui, LI Qiuyun, WANG Qian, ZHOU Yanru

Author Affiliation: Department of Endocrinology, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To study the comprehensive treatment of obesity patients with hyperinsulinemia and to observe its effect. **Methods** Ninety-two obese patients with hyperinsulinemia were divided into two groups in Kailuan General Hospital from March 2017 to November 2018. The basic group was only given basic treatment, including diet, exercise therapy and phentermine. On the basis of the above treatment, the study group was given orlistat, metformin and surgical treatment. The changes of body mass index (BMI), fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS) and insulin resistance index (IR) were compared before, 3 months and 6 months after treatment. The effect of two schemes on obesity, hyperinsulinemia and patient satisfaction were compared. The safety was analyzed. **Results** There were significant differences in BMI, FPG, FINS, IR, time and interaction between the two groups ($P < 0.05$). BMI, FPG, FINS and IR in the two groups decreased with the prolongation of time ($P < 0.05$), and BMI, FPG, FINS and IR in the study group were lower than those in the basic group after 3 months and 6 months of treatment ($P < 0.05$). There were significant differences in the efficacy of obesity and hyperinsulinemia between the two groups ($P < 0.05$). The total effective rates of obesity (93.48% vs. 73.91%) and hyperinsulinemia (95.65% vs. 78.26%) in the study group were higher than those in the basic group ($P < 0.05$). The satisfaction rates of operation (91.30% vs. 69.57%), effectiveness (93.48% vs. 67.36%) and comfort of the treatment plan (97.83% vs. 69.57%) in the study group were higher than those in the basic group ($P < 0.05$). There was no side effect in the basic group, 1 case of hypoglycemia and no postoperative complications in the study group. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** In addition to diet, exercise therapy and basic drug therapy, special drugs and surgical treatment can control BMI, FPG, FINS and IR in obese patients with hyperinsulinemia. The curative effect of obesity and hyperinsulinemia is remarkable, and it can also reach the satisfaction of patients, safe and reliable.

Key words: Obesity; Hyperinsulinemia; Phentermine; Orlistat; Metformin; Gastric bypass; Treatment outcome

肥胖和高胰岛素血症均是临床上常见的代谢紊乱疾病, 且患病率均逐年增加, 对人类健康的危

害极大。据统计^[1], 世界各国和地区肥胖的发病率均较高, 甚至有部分国家高达20%~30%, 我国肥胖

人数已超过1亿,且其发病率呈大幅增长。另有资料显示^[2],高胰岛素血症的发病率已高达20%,且肥胖人群中高胰岛素血症的发生风险升高,可导致糖尿病、高脂血症、心脑血管病等,对其身心健康危害甚重,因此需对肥胖合并高胰岛素血症加强防治干预。目前临床上针对肥胖合并高胰岛素血症病人缺乏规范化的治疗标准,且大多依靠基础药物、饮食和运动干预进行治疗,但综合效果不佳,且需要长时间维持治疗,难以达到病人的满意^[3-4]。综合治疗是指充分利用各种合理的、有效的措施对病人实施的多种措施联合方案,可协同发挥作用,增强治疗效果^[5]。因此本研究特筛选出92例肥胖合并高胰岛素血症病人开展随机对照试验,致力于探讨此类病人的综合治疗方案,并观察其临床疗效及应用价值,以期对肥胖合并高胰岛素血症病人提供一种高效可行的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取开滦总医院2017年3月至2018年11月收治的92例符合筛选标准的病人开展临床对照试验,筛选标准:(1)纳入标准:①均符合高胰岛素血症诊断标准^[6];②体质指数(BMI)均 $>25\text{ kg/m}^2$;③年龄范围为20~60岁,且均对本研究知情同意;(2)排除标准:①病理性肥胖、药物成瘾性肥胖等;②存在精神障碍者;③存在胃肠道手术史者;④存在肝肾等重要脏器功能障碍者;⑤伴有严重创伤、病理性骨折等运动功能障碍者;⑥罹患恶性肿瘤、心脏病等;⑦妊娠期或哺乳期女性;⑧已同意配合其它研究者。利用计算机软件生成的随机数表将所有纳入者分为对照组和观察组,各46例。两组临床资料经对比差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 肥胖合并高胰岛素血症92例两组临床资料比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x}\pm s$)	肥胖病程/ (年, $\bar{x}\pm s$)	高胰岛素 血症病程/ (年, $\bar{x}\pm s$)
		男	女			
对照组	46	25(54.35)	21(45.65)	32.56 $\pm$ 8.67	5.14 $\pm$ 1.36	1.35 $\pm$ 0.38
观察组	46	28(60.87)	18(39.13)	32.69 $\pm$ 8.51	5.11 $\pm$ 1.32	1.33 $\pm$ 0.35
$t(\chi^2)$ 值		(0.401)		0.073	0.107	0.263
P 值		0.527		0.942	0.915	0.793

1.2 方法 对照组均给予基础治疗,包括饮食、运动疗法和基础药物,其中(1)饮食、运动疗法:积极纠正病人的不良饮食习惯,控制食量,促使其饮食多样化,避免过多食用油炸、膨化、肥厚油腻的食物,鼓励食用绿叶蔬菜、粗纤维、易消化的食物,保证机体能够摄入充足的营养并控制营养过剩;为病人制定个体化的运动疗法,每次运动时间40 min~1

h,每周不少于5次,运动项目包括慢跑、跳绳、骑自行车、游泳、登山等,病人可以根据自身的需求、爱好进行多样化选择,期间注意提醒病人一定要坚持,持续治疗6个月;(2)基础药物:芬特明(美国Vivus公司)口服,每次15 mg,每天1次,于晚餐前15 min服用,持续治疗时间 ≤ 12 周。

观察组在上述疗法的基础上给予专科药物和手术治疗,其中(1)专科药物:奥利司他(中山万汉制药有限公司,国药准字H20173076,规格:60 mg)口服,每次120 mg,每天3次,于餐后30 min服用;二甲双胍(石药集团,国药准字H13021368,规格:0.85 g)口服,每次0.85 g,每天2次,于早晚餐后30 min服用;(2)专科手术:即胃旁路手术,给予气管插管麻醉,5孔法微创手术。将肝左叶、胃大弯游离,直至His角,分离肝胃韧带,进入网膜囊,利用闭合器将胃底横行切断,建立小胃囊。于Treitz韧带下大约150 cm的位置将空肠切断,将远端空肠上提直至小胃囊的位置,实施小肠及小胃囊吻合。在胃空肠吻合口下方大约100 cm位置实施Y形近端空肠吻合,无渗漏现象,在脾窝、右肝下置入引流管。术后48 h左右拔除引流管。

1.3 观察指标 ①对比治疗前、3个月、6个月后体质指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IR)水平变化, BMI = 体质质量(kg)/身高(m)²; FPG、FINS均采用血糖检测仪测定, $IR = FPG \times FINS / 22.5$; ②对比两种方案对肥胖的疗效:将治疗后BMI恢复正常者记为显效;将治疗后BMI未恢复正常,但降低 $\geq 15\%$ 者记为有效;将治疗后未达上述标准者记为无效。显效率与有效率之和记为对肥胖的总有效率^[7]; ③对比两种方案对高胰岛素血症的疗效:将治疗后FPG和FINS均维持正常者记为显效;将治疗后FPG和FINS有1项恢复正常,或改善幅度均 $\geq 15\%$ 者记为有效;将治疗后未达上述标准者记为无效。显效率与有效率之和记为对高胰岛素血症的总有效率^[8]; ④对比两组病人满意度:对病人关于治疗方案操作、有效性、舒适度的满意度分别进行调查,对应例数的占比记为满意率; ⑤对比两组病人安全性:包括药物副作用、术后并发症等。

1.4 统计学方法 以SPSS 23.0软件进行统计学分析,重复测量的计量资料($\bar{x}\pm s$)以重复测量方差分析,样本间对比以LSD- t 检验,时刻间对比以配对 t 检验;等级分布资料对比以秩和检验;计数资料(%)以 χ^2 检验。 $P<0.05$ 可认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同时刻BMI、FPG、FINS和IR变化对比 BMI、FPG、FINS、IR组间、时间、交互对比差异均有

表2 肥胖合并高胰岛素血症92例两组不同时刻体质量指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(IR)对比/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	BMI/(kg/m ²)			FPG/(mmol/L)		
		治疗前	3个月后	6个月后	治疗前	3个月后	6个月后
对照组	46	27.12±1.65	26.07±1.44 ^a	25.01±1.32 ^{ab}	9.20±1.04	8.15±0.97 ^a	5.42±0.81 ^{ab}
观察组	46	27.18±1.68	25.03±1.58 ^{ac}	22.31±1.32 ^{abc}	9.17±1.06	7.01±0.82 ^{ac}	4.68±0.53 ^{abc}
F(组间,时间,交互)值		5.763, 8.951, 10.724			6.959, 11.285, 13.076		
P(组间,时间,交互)值		0.021, 0.014, 0.005			0.017, 0.005, 0.002		
组别	例数	FINS/(mU/L)			IR		
		治疗前	3个月后	6个月后	治疗前	3个月后	6个月后
对照组	46	27.33±2.12	24.14±1.86 ^a	14.86±1.62 ^{ab}	11.17±1.85	8.74±1.77 ^a	3.58±0.59 ^{ab}
观察组	46	27.15±2.03	20.36±1.69 ^{ac}	11.15±1.58 ^{abc}	11.07±1.82	6.34±1.69 ^{ac}	2.32±0.44 ^{abc}
F(组间,时间,交互)值		9.765, 15.869, 13.026			8.710, 10.029, 9.183		
P(组间,时间,交互)值		0.004, 0.000, 0.000			0.009, 0.005, 0.007		

注:与治疗前对比,^a $P < 0.05$;与3个月后对比,^b $P < 0.05$;与对照组对比,^c $P < 0.05$

统计学意义($P < 0.05$),2组BMI、FPG、FINS和IR均随着时间的延长下降($P < 0.05$),且观察组治疗3个月、6个月后BMI、FPG、FINS和IR均低于对照组($P < 0.05$),见表2。

2.2 两组对肥胖的疗效对比 两组对肥胖的疗效分布对比差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组对肥胖的总有效率高于对照组($P < 0.05$),见表3。

表3 肥胖合并高胰岛素血症92例两组对肥胖的疗效对比/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	46	19(41.30)	15(32.61)	12(26.09)	34(73.91)
观察组	46	35(76.09)	8(17.39)	3(6.52)	43(93.48)
Z值			7.802		6.452
P值			0.007		0.011

2.3 两组对高胰岛素血症的疗效对比 2组对高胰岛素血症的疗效分布对比差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组对高胰岛素血症的总有效率高于对照组($P < 0.05$),见表4。

表4 肥胖合并高胰岛素血症92例两组对高胰岛素血症的疗效对比/例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
对照组	46	24(52.17)	12(26.09)	10(21.74)	36(78.26)
观察组	46	35(76.09)	9(19.57)	2(4.35)	44(95.65)
Z值			7.167		6.133
P值			0.009		0.013

2.4 两组治疗方案满意度比较 观察组对治疗方案操作、有效性、舒适度的满意率均高于对照组($P < 0.05$),见表5。

2.5 两组安全性对比 观察组有1例低血糖,未见术后并发症;对照组未见副作用。2组副作用发生

率分别为2.17%(1/46)、0.00%(0/46),差异无统计学意义($P = 0.897$)。

表5 肥胖合并高胰岛素血症92例两组治疗方案满意度比较/例(%)

组别	例数	操作满意率	有效性满意率	舒适度满意率
对照组	46	32(69.57)	31(67.39)	32(69.57)
观察组	46	42(91.30)	43(93.48)	45(97.83)
χ^2 值		6.907	9.946	13.461
P值		0.009	0.002	< 0.001

3 讨论

肥胖是当前威胁人类健康的热点问题之一,近年来肥胖的患病率激增,且肥胖合并高胰岛素血症的临床防治已成为国内外该领域工作人员研究的重点^[9-11]。肥胖主要由于饮食不节、暴饮暴食、挑食偏食、缺乏运动等引起;高胰岛素血症主要由糖耐量受损、血糖水平升高、胰岛素水平及敏感性降低等引起,上述各种原因可协同作用控制胰岛素对葡萄糖摄取和利用的效率,机体则代偿性分泌过多的胰岛素以维持血糖稳定,进而引发该病^[12]。但是目前临床上对于肥胖合并高胰岛素血症病人仍缺乏行之有效的、规范化的治疗方案,如何对其实施治疗并有效控制BMI、血糖和胰岛素抵抗状态,增强疗效,使病人在漫长的治疗过程中不断坚定信念已成为需要迫切紧要探讨的问题。

本次研究显示,两组病人BMI、FPG、FINS和IR均随着时间的延长逐渐降低,且治疗3个月、治疗6个月后观察组BMI、FPG、FINS和IR水平均明显低于对照组,可知对肥胖合并高胰岛素血症病人给予综合治疗方案可有效控制BMI、血糖指标,减轻胰岛素抵抗状态;观察组对肥胖、高胰岛素血症的疗效分布情况均明显优于对照组,且观察组对肥胖、高

胰岛素血症的总有效率均明显高于对照组,表明综合治疗方案对肥胖合并高胰岛素血症病人有的疗效。此类病人临床常用的基础治疗方式包括饮食疗法、运动疗法、基础药物治疗,其中饮食和运动疗法可调节病人的饮食和运动状态,促使其调整饮食结构,合理进食,加强运动锻炼,增强体质,对BMI和高血糖、高胰岛素均有一定的控制作用,也可减轻胰岛素抵抗;芬特明是临床常用的食欲抑制剂,可控制肥胖病人的食欲,通过节食降低BMI,但不能长期应用。但基础治疗方案的综合作用不佳,且需要漫长的时间,病人很容易失去治疗的信心。综合治疗方案包括基础治疗方式和专科药物、专科手术,专科药物有二甲双胍、奥利司他,可通过调节糖代谢、控制代偿性生成胰岛素等途径达到调节血糖指标、减轻胰岛素抵抗状态的目的^[13]。有研究显示^[14],二甲双胍对自发2型糖尿病大鼠模型有良好的降糖作用,并且还可促进其脂肪分解,具有控制其体质量增长的作用。故而对肥胖合并2型糖尿病病人应用二甲双胍不仅可减轻糖代谢,还可控制BMI,因此被认为具有控制体重的作用。专科手术即胃旁路手术,主要通过建立小胃囊,缩小胃容量控制饮食量,避免营养过剩,确保病人的食欲降低,BMI得到有效控制^[15]。与单纯芬特明药物治疗比较,专科手术作用持久,且可避免停药后食欲增加、BMI再次升高,从而可增强对肥胖的疗效,且病人也更容易接受。因此,综合治疗方案应用于肥胖合并高胰岛素血症病人中可有效控制BMI、FPG、FINS和IR,还可增强对肥胖、高胰岛素血症的疗效。

此外,本研究还发现,观察组病人对治疗方案操作、有效性、舒适度的满意率均高于对照组,且2组安全性相近,可知综合治疗方案可操作性强,有效性、舒适度和安全性理想,能够获得肥胖合并高胰岛素血症病人的认可。综合治疗方案操作简单,可避免病人由于服用食欲抑制剂导致的体质量反弹,并且还可利用二甲双胍、奥利司他的药理学作用,共同控制BMI、FPG和FINS,减轻胰岛素抵抗^[16]。该方案的效果与作用均明显优于基础治疗方案,因而病人的满意度更高,安全可靠。

综上所述,建议对肥胖合并高胰岛素血症病人给予综合治疗方案,即在饮食、运动、基础药物治疗的同时配合给予二甲双胍、奥利司他专科药物和专科手术(胃旁路手术),不仅可控制BMI、FPG和FINS,还可减轻胰岛素抵抗,增强对肥胖、高胰岛素血症的疗效,并且病人的满意度高,安全可靠,不失为一种可行的治疗方案。

参考文献

- [1] ABBASI HORMOZI SH, BABAPOUR V, KOUHKAN A, et al. Stress hormone and oxidative stress biomarkers link obesity and diabetes with reduced fertility potential[J]. Cell J, 2019, 21(3): 307-313.
- [2] 杨雪蓉,侯瑞芳,金昕,等.丁学屏诊治肥胖病伴高胰岛素血症经验[J].中华中医药杂志,2018,33(1):141-144.
- [3] VAN IERSEL L, BROKKE KE, ADAN R, et al. Pathophysiology and individualized treatment of hypothalamic obesity following craniopharyngioma and other suprasellar tumors: a systematic review[J]. Endocr Rev, 2019, 40(1):193-235.
- [4] VAJRARELU ME, CONGDON M, MITTEER L, et al. Continuous intragastric dextrose: a therapeutic option for refractory hypoglycemia in congenital hyperinsulinism[J]. Horm Res Paediatr, 2019, 91(1):62-68.
- [5] 张卫欢,李秋云,周艳茹,等.多种治疗方式干预在肥胖合并高胰岛素血症人群中的应用效果[J].中国地方病防治杂志,2018,33(2):238,240.
- [6] 向红丁.威廉姆斯内分泌学[M].北京:人民军医出版社,2011:192-195.
- [7] 魏礼棠.健康体检营养过剩/代谢异常防治指南[M].徐州:中国矿业大学出版社,2015:146-148.
- [8] 陈家伦,宁光,潘长玉,等.临床内分泌学[M].上海:上海科学技术出版社,2011:166-168.
- [9] ELYAN B, LEES JS, GILLIS KA, et al. Obesity is not associated with progression to end stage renal disease in patients with biopsy-proven glomerular diseases[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1):237.
- [10] BENNELL KL, NELLIGAN RK, KIMP AJ, et al. Comparison of weight bearing functional exercise and non-weight bearing quadriceps strengthening exercise on pain and function for people with knee osteoarthritis and obesity: protocol for the TARGET randomised controlled trial[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20(1):291.
- [11] 唐咸玉,曾慧妍,何柳,等.近20年中医药防治肥胖2型糖尿病研究趋势可视化分析[J].中国中医药信息杂志,2018,25(4):96-101.
- [12] XU ZD, ZHANG W, LIU M, et al. Analysis on the pathogenic genes of 60 Chinese children with congenital hyperinsulinemia[J]. Endocr Connect, 2018, 7(12):1251-1261.
- [13] KIJMANAWAT A, PANBURANA P, REUTRAKUL S, et al. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(1):163-170.
- [14] 张婷婷,姚军,段玉敏,等.二甲双胍对自发2型糖尿病OLETF大鼠脂肪分解的影响及机制[J].中国糖尿病杂志,2018,26(2):144-149.
- [15] NUÑEZ-DURÁN E, AGHAJAN M, AMRUTKAR M, et al. Serine/threonine protein kinase 25 antisense oligonucleotide treatment reverses glucose intolerance, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. Hepatol Commun, 2018, 2(1):69-83.
- [16] 姜丽红,朱凯凯,郑荣秀,等.二甲双胍干预肥胖儿童高胰岛素血症的临床疗效分析[J].天津医药,2018,46(11):1213-1216.

(收稿日期:2019-09-24,修回日期:2019-11-04)