

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.04.033

安立泽联合胰岛素治疗单独胰岛素降糖欠佳的高龄

2 型糖尿病患者临床观察

廖桂华 王 建 周建国 吴文凤 胡 猛[△]

(成都军区总医院 四川 成都 610083)

摘要 目的:观察安立泽应用于单独胰岛素治疗血糖控制欠佳的高龄 2 型糖尿病患者的疗效及安全性。**方法:**200 例高龄 2 型糖尿病胰岛素降糖欠佳的患者(空腹血糖控制在 7.8-13.9mmol/L 范围内),随机分成对照组和治疗组,对照组采用胰岛素加安慰剂治疗 80 例;治疗组 120 例,分为 A、B、C 三组,每组 40 例,A、B、C 三组分别在继续应用胰岛素治疗的基础上加服安立泽 4mg/d、5mg/d、6mg/d,疗程三个月。观测治疗组和对照组治疗前后 FPG 及 PPG、HbA1C、BMI 和胰岛素用量的改变及治疗的安全性。**结果:**对照组和治疗组治疗前的各指标无明显差异($P>0.05$);A、B、C 三组在治疗后 1 个月和 3 个月 FPG、PPG、HbA1C 均有明显的下降($P<0.05$, $P<0.01$),而对照组治疗前后 FIG、PPG、HbA1C 略有下降,差异不明显($P>0.05$);A、B、C 三组胰岛素的用量及体重指数较治疗前均略有下降,三组间无显著性差异;对照组和治疗组的不良反应发生率无显著差异。**结论:**对高龄 2 型糖尿病单用胰岛素治疗血糖控制欠佳的患者,加用安立泽治疗,可使糖尿病相关指标得以良好的控制,减少糖尿病患者每日胰岛素用量,临床毒副作用较小。

关键词:安立泽;胰岛素;高龄 2 型糖尿病患者

中图分类号:R587.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)04-735-04

The Clinical Observation of An Li ze Combined with Insulin Therapy for Elderly Type 2 Diabetes Patients with Poor Hypoglycemic Effects of Insulin Alone

LIAO Gui-hua, WANG Jian, ZHOU Jian-guo, WU Wen-feng, HU Meng[△]

(Chengdu Command General Hospital, Chengdu, Sichuan, 610083, China)

ABSTRACT Objective: To observe the efficacy and safety of An Lize combined with insulin therapy for elderly type 2 diabetes patients with poor hypoglycemic effects of insulin alone. **Methods:** 200 cases of elderly type 2 diabetic patients with poor insulin hypoglycemic (fasting blood glucose control in 7.8-13.9mmol/L range) were randomly divided into control and treatment groups. 80 cases in Control group were treated with insulin plus placebo therapy, treatment group of 120 patients, divided into A, B, C three groups, each group 40 cases, A, B, C three groups were treated with continued application of insulin therapy, additionally serving An Lize 4 mg/d, 5 mg/d, 6 mg/d, three-month course of treatment. FPG and PPG, HbA1C, BMI and insulin dosage changes and safety of the treatment of the two groups before and after treatment were observed. **Results:** The two groups before treatment showed no significant difference ($P>0.05$), after treatment in a month, and 3 months, the FPG, PPG and HbA1C of A, B, C three groups were significantly decreased ($P<0.05$, $P<0.01$), while the control group before and after treatment FIG, PPG, HbA1C decreased slightly, which had no significant difference ($P>0.05$); A, B, C three groups of insulin dosage and body mass index decreased slightly compared with before treatment, the three groups showed no significant difference; the incidence of adverse reactions of control group and the treatment group had no significant difference. **Conclusion:** To those elderly type 2 diabetes patients, who cannot simply use insulin to control blood sugar, plusing An Lize treatment can control of diabetes related indicators, reduce diabetes daily insulin dosage, and produce small clinical side effects.

Key words: An Li Ze; Insulin; Elderly patients with type 2 diabetes

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)04-735-04

前言

糖尿病是一组由于胰岛素分泌缺陷、胰岛素作用障碍所致

的以高血糖为特征的代谢性疾病,随着平均人口寿命的延长,在糖尿病患者中老年人所占比例越来越大^[1]。胰岛素是机体内唯一降低血糖的激素,亦是目前 2 型糖尿病治疗的主要方案之一^[2],但临床上常可见单独应用胰岛素治疗血糖控制不佳的患者,尤其是高龄的 2 型糖尿病患者^[3],须联合药物治疗。安立泽是一种高效二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂^[4](内源性肠促胰素),通过选择性抑制 DPP-4,可以升高内源性胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)水平,从而

作者简介:廖桂华(1980-),女,学士,医师,研究方向:老年疾病
[△]通讯作者:胡猛(1976-),男,硕士,医师,研究方向:老年疾病,
电话:028-86570211
(收稿日期:2013-06-06 接受日期:2013-06-30)

调节血糖,是一种较为新颖的口服降糖药物,降糖机制独特^[5-9]。本文主要分析加用安立泽治疗单用胰岛素血糖控制不佳的高龄 2 型糖尿病患者的临床疗效和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

取本院内分泌科于 2012 年 4 月至 2013 年 1 月我院收治的单用胰岛素效果不佳的 2 型糖尿病患者 200 例作为研究对象。随机分为对照组及治疗组,对照组 80 例,其中男性病人 46 例、女性病人 34 例,年龄(65-82)岁、平均年龄(79.16±2.43)岁,病程 1-12 年、平均病程(7.91±1.25)年;治疗组 120 例,其中男性病人 59 例、女性病人 61 例,年龄(65-81)岁、平均年龄(78.22±4.11)岁,病程 1-12 年、平均病程(7.42±2.15),同时检测两组患者的空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(PPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及体重指数等指标,两组患者在性别、年龄、病程、FPG、PPG、HbA1c、体重指数等方面无明显差异,具有可比性。

病例入选标准:所有患者均符合 1999 年 WHO 关于 2 型糖尿病的诊断标准^[7];采用诺和诺德公司生产的诺和灵 30R 笔芯,对每位患者实施每天早餐前及晚餐前半小时皮下注射,经过 3 个月的胰岛素治疗,患者空腹血糖(FPG)仍在 13.0mmol/L 以上,且胰岛素用量稳定患者。排除标准:排除有明显肝肾功能不全及心脏功能不全的患者。

1.2 治疗方法

对照组:80 例患者在继续应用胰岛素治疗的基础上,加用

安慰剂治疗。

治疗组:在继续应用胰岛素治疗的基础上,加服安立泽(美国 Bristol-Myers Squibb Company 提供),其中 A、B、C 三组每日分别服用 4 mg、5 mg、6 mg,共 3 个月。所以患者在观察期间均根据血糖情况合理的调整胰岛素的用量。

1.3 观察指标和测定方法

分别于治疗前 1 周及治疗后 1 个月、3 个月观察各组的以下指标:

采用自动生化分析仪测定 FPG 及 PPG;HbA1c 测定采用 BAYER 公司提供的 DCA2000 型仪器,采用试纸条条测;BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。肝功能测定包括谷丙转氨酶、谷草转氨酶等。

1.4 统计学处理

采用统计学软件 SPSS13.0 进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用成组设计 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前患者的各指标状况

统计分析治疗前 1 周对照组和治疗组患者的 FPG、PPG、HbA1c、BMI 及胰岛素用量的状况,见表 1。由表 1 可知,对照组和治疗组患者 FPG、PPG、HbA1c、BMI 和胰岛素用量处在相同水平,无显著差异。由表中 FPG、PPG、HbA1c、BMI 数据可知,患者单独利用胰岛素已不能有效的控制血糖,各指标处在较高水平。

表 1 治疗前 1 周患者的糖尿病相关指标状况

Table 1 The indicators status of patients with diabetes-related before 1 week of treatment

Group	N	FPG(mmol/L)	PPG(mmol/L)	HbA1c (%)	BMI	Insulin dosage
Control	80	13.23±2.32	17.13±2.29	9.67±1.51	27.13±4.29	66.43±16.17
A	40	13.42±2.41	16.93±2.14	9.68±1.49	26.63±4.10	66.12±17.44
Treatment	40	13.31±2.27	16.89±2.18	9.59±1.23	26.91±4.53	65.63±15.97
C	40	13.08±2.12	17.12±2.35	9.78±1.41	27.25±4.18	66.67±15.39

Note: the indicators between the group are $P > 0.05$.

2.2 治疗 1 个月后患者的各指标状况

治疗 1 个月后患者的各指标如表 2 所示,由表 2 可知,①对照组治疗前后比较,FPG、PPG、HbA1c、BMI 和胰岛素用量的变化幅度较小,差异不明显($P > 0.05$)。②治疗组各组治疗前后比较:FPG、PPG 和 HbA1c 三项指标明显下降($P < 0.05$),但 BMI 和胰岛素用量仅有下降趋势,但无统计学差异($P > 0.05$);

③治疗组与对照组比较:A、B、C 三组患者的 FPG、PPG 和 HbA1c 三项指标均较对照组有显著下降($P < 0.05$),BMI 和胰岛素用量呈下降趋势,但差异不明显($P > 0.05$);④A、B、C 三组指标下降幅度比较:A、C 两组治疗 1 月后,指标处于同一水平,其下降幅度小于 B 组,但无统计学差异($P > 0.05$)。

表 2 治疗 1 个月后患者的糖尿病相关指标状况

Table 2 The indicators status of patients with diabetes-related after 1 month of treatment

Group	N	FPG(mmol/L)	PPG(mmol/L)	HbA1c(%)	BMI	Insulin dosage
Control	80	13.06±2.15	17.25±2.31	9.58±1.39	26.93±4.15	67.41±16.27
A	A	A	A	A	A	A
Treatment	B	B	B	B	B	B
C	C	C	C	C	C	C

Note: the same period compared with the control group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; compared with the group before treatment, ※ $P < 0.05$, ※※ $P < 0.01$; treatment group compared with the three groups before treatment ABC indicator compare the decline, # $P > 0.05$.

2.3 治疗3个月后患者各指标状况

治疗3个月后患者各指标如表3所示,由表3可知,①对对照组(治疗后3个月),与本组治疗前及治疗1个月后的数据比较:FPG、PPG、HbA1c、BMI和胰岛素用量的变化幅度均较小,差异不明显($P>0.05$)。②治疗组与对照组相比:A、B、C三组患者的FPG、PPG和HbA1c三项指标出现非常显著的下降($P<0.01$),BMI和胰岛素用量亦呈现下降趋势($P>0.05$);与本组治

疗前相比:FPG、PPG和HbA1c三项指标下降非常明显($P<0.01$),体重指数BMI和胰岛素用量与本组治疗前相比,表现出下降趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$);与本组治疗1月后相比:FPG、PPG和HbA1c三项指标有明显下降($P<0.05$),BMI和胰岛素用量仅呈现下降趋势($P>0.05$)。③A、B、C三组指标下降幅度比较:A、C两组治疗3月后,指标处于同一水平,其下降幅度小于B组,差异明显($\#P<0.05$)。

表3 治疗3个月后患者的糖尿病相关指标状况

Table 3 The indicators status of patients with diabetes-related after 3 months of treatment

Group	N	FPG(mmol/L)	PPG(mmol/L)	HbA1c(%)	BMI	Insulin dosage
Control	80	13.11± 2.26	16.85± 2.14	9.58± 1.39	26.93± 4.15	67.41± 16.27
A	40	9.79± 2.24***	13.50± 2.64***	8.18± 1.79***	22.64± 4.52	61.37± 17.81
Treatment	B	8.26± 2.16***	12.22± 2.35***	7.92± 1.36***	21.32± 4.32	60.33± 15.78
C	40	9.82± 2.18***	13.47± 2.27***	8.27± 1.42***	22.75± 4.15	61.24± 15.32

Note: the same period compared with the control group, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; compared with the group before treatment, ※ $P<0.05$, ※※ $P<0.01$; compared the decline in the treatment group ABC, # $P<0.05$.

2.4 不良反应监测

治疗组120例中,只有6例出现双下肢轻度浮肿,经治疗后水肿消失;7例出现低血糖,减少胰岛素用量后,未出现不良后果;未出现肝功能异常。对照组80例,3例出现下肢水肿,1例出现低血糖。两组患者不良反应发生情况无明显差异。

3 讨论

至今糖尿病已发展成为全球性的疾病^[8],而国内的发病则呈现逐年增多和年轻化的趋势,给患者、家庭及社会带来了巨大的负担。虽然随着医学的进步,糖尿病的治疗取得了瞩目的成就,但不能遏制β细胞功能随着糖尿病病程的进展逐渐减退的趋势^[9]、服药时间要求严格、患者对治疗的依从性差、低血糖等仍是现今糖尿病治疗的难题^[10]。上述难题在老龄糖尿病患者身上的体现尤为明显。老龄糖尿病患者多具有较长的糖尿病病程,再加上生理功能、认知功能及自理功能等的减退,给疾病治疗带来了巨大的困哪。因此,临床上常可遇见老龄糖尿病患者单独应用胰岛素血糖控制不佳的状况^[11]安立泽是一种新型的口服降糖药物,其主要通过对DPP-4的抑制发挥效用,因其较为特殊的降糖机制,对于单独胰岛素血糖控制不佳的患者极有可能发挥更佳的效用,逐渐在老龄2型糖尿病患者中的应用受到医学界的广泛关注^[12]研究采用安立泽联合胰岛素对单独胰岛素降糖欠佳的高龄2型糖尿病患者进行治疗,结果显示,给予安立泽治疗3个月后,多数患者的空腹血糖,餐后2小时血糖和糖化血红蛋白水平均可显著下降,效果显著。

此外,我们还以安立泽的每日用量作为变量进行了研究,结果发现治疗组的A、B、C三组每日分别服用4 mg、5 mg、6 mg安立泽,治疗1个月及3个月后,B组的FPG、PPG和HbA1c三项指标下降幅度大于A、C两组。由此提示,安立泽的用量与降糖疗效不成正相关的关系,增大用量并不一定可以增大降糖效果,而是有可能存在最佳用量。本研究的结果显示安立泽的较佳服药量为5 mg每天,与美国圣安东尼奥健康科学中心的研究结果相同^[13]而不良反应监测结果表明,治疗组的不

良反应发生率与对照组相当,无严重不良反应出现,安立泽联合胰岛素降血糖的安全性可靠。

安立泽作为一种高效二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂(内源性肠促胰素),可通过选择性抑制DPP-4^[14],升高内源性胰高血糖素样肽-1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)水平,从而调节血糖^[15]LP-1浓度升高可以增加进食后胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,调节胰岛β和α细胞功能时具有抑制食欲、减轻体质量、改善胰岛素抵抗和心血管保护作用^[16,17]。在生理状态下,DPP-4可快速降解GLP-1和GIP,使其失去活性。DPP-4抑制剂通过抑制、阻断GLP-1降解,使内源性GLP-1水平升高3-4倍,抑制胰高血糖素分泌,促进胰岛素分泌,可有效降低糖化血红蛋白(HbA1c)和餐后血糖,且不影响体重^[18,19]。由此可知,安立泽并不是直接作用于胰岛上而发挥降糖效用,其不仅具有促进内源性胰岛素分泌的作用,还可根据人体内的生理变化调节胰高血糖素的分泌以及调节机体的进食欲望,由此可以解释其对单独应用胰岛素血糖控制不佳的2型糖尿病患者可发挥较好作用的原因^[20]。

综合上述,采用安立泽联合胰岛素治疗单独应用胰岛素血糖控制不佳的高龄2型糖尿病患者,可较好的控制FPG、PPG和HbA1c三项指标,减少胰岛素用量,改善患者的糖代谢异常,且对患者的体重无明显影响,用药安全性较好,值得临床推广应用。

参考文献(References)

- [1] Ahren B. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on Sitagliptin [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2010, 3: 31-41
- [2] Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10246 patients with type 2 diabetes [J]. BMC Endocr Disord, 2010, 10: 7-9
- [3] Meneilly GS, Tessier D. Diabenes in elderly adults [J]. J Gerontol A Biol Sci Med, 2001, 56(1): 5-13
- [4] 陆菊明. 2型糖尿病治疗新药沙格列汀的药理及临床评价[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(1): 2039-2043

- Lu Ju-ming. The pharmacological and clinical evaluation of type 2 diabetes new drug saxagliptin [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2011, 20 (1): 2039-2043
- [5] Henry RR, Smith SR, Schwartz SL, et al. Effects of saxagliptin on β -cell stimulation and insulin secretion in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(9): 850-858
- [6] National Institute for health and clinical excellence. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes [J]. NICE short clinical guideline 87. London: NICE, 2009
- [7] Uk prospective Diabetes study (UKPDS) Group Uk prospective diabetes study 16 overview of 6 years, therapy of type 2 diabetes: a progressive disease[J]. Diabetes, 1995, 44: 1249-1258
- [8] 王鉴, 顾鸣敏. 线粒体基因突变与糖尿病的相关性研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(24): 4752-4756
Wang Jian, Gu Ming-min. The correlation Research between Mitochondrial DNA mutation and diabetes [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(24): 4752-4756
- [9] Mohan V, Yang W, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India and Korea[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(1): 106-116
- [10] 叶山东. 糖尿病诊断治疗学[M]. 第1版. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2000: 15-15
Ye Shan-dong. Diagnosis of diabetes therapeutics [M]. 1st edition. Hefei: Anhui Science and Technology Press, 2000: 15-15
- [11] American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes [J]. Diabetes Care, 2005, 28: 1245-1249
- [12] DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone [J]. Diabetes Care, 2009, 32(9): 1649-1655
- [13] 姜澜. 沙格列汀: 突破2型糖尿病治疗障碍. 中国医药报, 2011年/11月/15日/第006版: 学术推广
- Jiang Lan. Saxagliptin: Breaking the barriers of type 2 diabetes. Chinese Medicine News, 2011/November/15/006 version: academic promotion
- [14] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学 [M]. 13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1036-1041
Chen Hao-zhu, Lin Guo-wei. The practice of internal medicine[M]. 13th edition, Beijing: People's Health Publishing House, 2009: 1036-1041
- [15] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone [J]. Diabetes Care, 2006, 29(12): 2638-2643
- [16] DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone [J]. Diabetes Care, 2009, 32(9): 1649-1655
- [17] Rosenstock J, Aguilar-Salinas C, Klein E, et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes [J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(10): 2401-2411
- [18] Ritabchi AE, Tempresa M, Knowlerwc, et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program. Effects of lifestyle intervention and metformin[J]. Diabetes, 2005, 54: 2404-2414
- [19] Hollander P, Li J, Allen E., et al. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(12): 4810-4819
- [20] Inoue T, Kobayashi M, Uetsuka Y., et al. Pharmacoeconomic analysis of cilostazol for the secondary prevention of cerebral infarction [J]. Circ J, 2006, 70: 453-458