

甘精胰岛素治疗罗格列酮与二甲双胍降糖不佳的2型糖尿病患者的临床观察

白立炜*,王迪,尹清风,孟祥雨,张清贵*(新乡医学院第一附属医院内分泌一病区,河南新乡 453100)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)35-4960-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.35.17

摘要 目的:观察甘精胰岛素治疗罗格列酮与二甲双胍降糖不佳的2型糖尿病患者的效果。方法:选择2013年8月—2015年12月于我院接受治疗的经罗格列酮与二甲双胍降糖不佳的2型糖尿病患者90例,按随机数字表法分为对照组与观察组,各45例。对照组患者给予阿卡波糖片50 mg餐前口服,tid,最大剂量为300 mg/d;观察组患者给予甘精胰岛素注射液皮下注射,qd,起始剂量为0.15 u/kg,以后根据血糖监测结果对剂量进行调整,最大剂量为40 u/d。两组患者均治疗24周。比较两组患者治疗前后的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹C肽和餐后2 h C肽水平,记录患者血糖达标时间和不良事件发生情况,并计算不良事件发生率。结果:治疗前,两组患者的上述指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的空腹血糖和餐后2 h血糖水平均显著低于治疗前,空腹C肽、餐后2 h C肽和HbA_{1c}水平均显著高于治疗前;且除空腹血糖外,观察组患者上述指标均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者血糖达标时间显著短于对照组,夜间低血糖、严重低血糖、水肿、胃肠道反应以及总不良事件的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:甘精胰岛素用于治疗罗格列酮与二甲双胍降糖效果不佳的2型糖尿病患者,能有效降低其血糖和HbA_{1c}水平,改善胰岛功能,且安全性较高。

关键词 甘精胰岛素;罗格列酮;二甲双胍;2型糖尿病;降糖;胰岛功能

Clinical Observation of Insulin Glargine for Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Poor Control by Rosiglitazone and Metformin

BAI Liwei, WANG Di, YIN Qingfeng, MENG Xiangyu, ZHANG Qinggui (Endocrinology First Ward, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Henan Xinxiang 453100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effects of insulin glargine in type 2 diabetes mellitus patients with poor glucose control by rosiglitazone and metformin. METHODS: A total of 90 patients with type 2 diabetes mellitus with poor glucose control by rosiglitazone and metformin admitted to our hospital from Aug. 2013 to Dec. 2015 were divided into control group and observation group according to random number table, with 45 cases in each group. Control group was given Acarbose tablets 50 mg orally before meal, tid, with maximal dose of 300 mg/d. Observation group was given Insulin glargine injection subcutaneously, qd, with initial dose of 0.15 u/kg, adjusted according to blood glucose monitoring, with maximal dose of 40 u/d. Both group were treated for 24 weeks. The levels of fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose, HbA_{1c}, fasting C peptide and 2 h postprandial C peptide were compared between 2 groups before and after treatment. The time of blood glucose reaching target and the occurrence of adverse events were recorded, and the incidence of adverse events was calculated. RESULTS: Before treatment, there was no statistical significance in above indexes between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, The levels of fasting blood glucose and 2 h postprandial blood glucose in 2 groups were significantly lower than before treatment, and the levels of fasting C peptide, 2 h postprandial C peptide and HbA_{1c} were significantly higher than before treatment; except for fasting blood glucose, above indexes of observation group were significantly better than those of control group, with statistical significance ($P<0.05$). The time of blood glucose reaching target in observation group was significantly shorter than control group, the incidence of nocturnal hypoglycemia, severe hypoglycemia, edema and gastrointestinal reactions and total adverse events in observation group were significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). CONCLUSIONS: The application of insulin glargine in type 2 diabetes mellitus patients with poor glucose control by rosiglitazone and metformin can effectively reduce the levels of blood glucose and HbA_{1c}, and improve islet function with good safety.

KEYWORDS Insulin glargine; Rosiglitazone; Metformin; Type 2 diabetes mellitus; Hypoglycemic; Islet function

近年来,随着我国经济的迅速发展、人民生活水平的不断提高,2型糖尿病患者也越来越多。调查显示,我

国大约有近2亿的糖尿病患者,其中大部分为2型糖尿病患者,占糖尿病患病人数的90%以上^[1]。2型糖尿病的主要病理特征为胰岛素分泌和胰岛素抵抗不足,同时伴有持续性的高血糖等症状,严重影响了患者的生活质量^[2]。严格、有效的血糖控制能够延缓糖尿病的发生;当病情进一步发展,即使采用口服降糖药物、控制饮食以

* 副主任医师,硕士。研究方向:糖尿病及其并发症。电话:0373-4402408。E-mail:13937350567@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:糖尿病及其并发症。电话:0373-4402408。E-mail:540368627@qq.com

及运动等方法均不能有效控制血糖时,则需要使用甘精胰岛素^[3]。为了进一步研究甘精胰岛素对2型糖尿病患者的治疗效果,本研究对我院收治的罗格列酮和二甲双胍降糖效果不佳的2型糖尿病患者给予甘精胰岛素治疗,效果显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准^[4]:(1)确诊为2型糖尿病;(2)持续口服二甲双胍和罗格列酮的剂量为最大剂量的50%以上,且用药时间在2个月以上,血糖控制仍不理想;(3)体质指数 $>25\text{ kg/m}^2$;(4)糖化血红蛋白(HbA_{1c})含量为7%~10%。

排除标准:(1)酗酒及嗜烟者;(2)恶性肿瘤患者;(3)严重心脑血管疾病患者;(4)肝、肾功能异常者;(5)口服非选择性β受体阻滞药等药物的患者。

1.2 研究对象

选择2013年8月—2015年12月于我院接受治疗的符合上述纳排标准的2型糖尿病患者90例作为研究对象,按随机数字表法分为对照组与观察组,各45例。其中,观察组患者女性20例,男性25例;年龄45~69岁,平均年龄为 (55.45 ± 3.5) 岁;病程2~6年,平均病程为 (3.21 ± 1.65) 年;平均体质量为 $(65.25 \pm 5.95)\text{ kg}$ 。对照组患者女性18例,男性27例;年龄44~66岁,平均年龄为 (52.56 ± 4.2) 岁;病程3~8年,平均病程为 (3.81 ± 1.25) 年;平均体质量为 $(64.75 \pm 6.85)\text{ kg}$ 。两组患者的性别、年龄、病程和体质量等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均知情且签字同意。

1.3 治疗方法

对照组患者给予阿卡波糖片(拜耳医药保健有限公司,批准文号:国药准字H19990205,规格:50 mg)50 mg餐前口服,tid,最大剂量为300 mg/d。观察组患者给予甘精胰岛素注射液(德国 Sanofi-Aventis Deutschland

GmbH,注册证号:国药准字J20120031,规格:3 mL:300单位)皮下注射,qd,起始剂量为0.15 u/kg,以后根据血糖监测结果对剂量进行调整,最大剂量为40 u/d。两组患者均治疗24周。治疗期间,医护人员均于每天三餐前后2 h、睡前及凌晨3点监测患者血糖水平,同时调整其甘精胰岛素的用药剂量。

1.4 观察指标及血糖达标判断标准

比较两组患者治疗前后的空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA_{1c}、空腹C肽和餐后2 hC肽水平,记录患者血糖达标时间以及低血糖、水肿、胃肠道反应等不良事件的发生情况,计算不良事件发生率。测试方法:患者于空腹及餐后2 h各抽取静脉血2 mL于真空促凝管中,采用免疫层析法测定空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA_{1c}、空腹C肽和餐后2 hC肽水平。HbA_{1c}检测试剂盒和C肽检测试剂盒均购自武汉明德生物科技股份有限公司,须严格按照试剂盒说明书操作。

血糖达标标准:空腹血糖水平为4.4~6.1 mmol/L,餐后2 h血糖水平为4.4~8.0 mmol/L;低血糖标准:血糖水平 $\leq 3.9\text{ mmol/L}$ 并伴有出汗、惊慌等症状^[5]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖达标时间及治疗前后血糖水平比较

观察组患者的血糖达标时间显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,两组患者的空腹血糖、餐后2 h血糖和HbA_{1c}水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的空腹血糖和餐后2 h血糖水平均显著低于治疗前,HbA_{1c}水平显著高于治疗前,且观察组餐后2 h血糖和HbA_{1c}水平均显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

2.2 两组患者治疗前后C肽水平比较

表1 两组患者血糖达标时间及治疗前后血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the time of blood glucose reaching target and blood glucose levels before and after treatment between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血糖达标时间,d	空腹血糖,mmol/L		餐后2 h血糖,mmol/L		HbA _{1c} ,%	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	9.88±2.21	10.84±2.35	5.35±0.32*	15.69±3.72	9.39±1.12*	5.21±0.14	6.41±0.29*
观察组	45	5.67±1.15	10.35±2.42	5.42±0.39*	15.18±3.64	7.66±0.85*	5.18±0.13	7.09±0.36*
t		11.336	0.974	0.931	0.657	8.254	1.053	9.868
P		<0.001	0.335	0.357	0.514	<0.001	0.298	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$

治疗前,两组患者的空腹C肽和餐后2 hC肽水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者上述C肽水平均显著高于治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 两组患者不良事件发生率比较

观察组患者夜间低血糖、严重低血糖、水肿、胃肠道

反应以及总不良事件的发生率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

3 讨论

糖尿病的治疗目标是在患者不发生低血糖的情况下对其血糖进行控制,使其空腹血糖、餐后2 h血糖和HbA_{1c}尽量达到正常值^[6]。目前,治疗2型糖尿病最为普

表2 两组患者治疗前后C肽水平比较($\bar{x} \pm s$, pmol/L)

Tab 2 Comparison of C-peptide levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, pmol/L)

组别	n	空腹C肽		餐后2hC肽	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	437.42±52.01	516.13±52.05*	1 012.25±231.78	1 439.32±310.89*
观察组	45	440.12±54.08	542.63±68.89*	1 030.29±237.45	1 837.55±408.67*
t		0.241	2.059	0.365	3.909
P		0.810	0.045	0.717	0.000 3

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.05$

表3 两组患者不良事件发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence of adverse events between 2 groups [case(%)]

组别	n	夜间低血糖	严重低血糖	水肿	胃肠道反应	总不良事件
对照组	45	8(17.78)	10(22.22)	4(8.89)	6(13.33)	28(62.22)
观察组	45	2(4.44)	3(6.67)	0(0)	1(2.22)	6(13.33)
χ^2		4.050	4.406	4.186	3.873	22.878
P		0.044	0.036	0.041	0.049	<0.001

遍的药物是罗格列酮和二甲双胍。罗格列酮的作用机制是通过作用于胰腺B细胞刺激胰岛分泌胰岛素,从而达到降糖的目的^[7]。二甲双胍为一种口服降糖药物,通过抑制患者肝糖原的输出来达到降糖的目的^[8]。两药联合治疗2型糖尿病是目前国内最为常见的治疗模式之一^[7]。该治疗模式虽可对胰岛分泌不足的患者进行补充,适用于大多数糖尿病患者,但是也存在血糖控制不佳的情况。随着患者病情的加重,部分细胞功能已经失去作用,胰岛的分泌功能也逐渐下降,从而使罗格列酮和二甲双胍的治疗不能达到理想效果^[9]。且大量研究表明,连续服用罗格列酮6个月以上,会出现药效下降甚至无效的现象^[10-11]。因此,研究针对罗格列酮、二甲双胍降糖效果不佳的2型糖尿病患者的治疗药物具有必要性。

甘精胰岛素是一种在中性pH液中溶解度低的人胰岛素类似物,对糖尿病患者进行皮下注射后,因酸性溶液被中和而形成的微细沉积物能持续释放少量甘精胰岛素,可平稳、长时间地调节糖代谢。本研究结果表明,与采用口服降糖药阿卡波糖片的对照组相比,应用甘精胰岛素的患者血糖达标时间明显缩短,餐后2h血糖和HbA_{1c}的改善效果明显增强,空腹C肽和餐后2hC肽水平明显提高。由此可知,甘精胰岛素是罗格列酮、二甲双胍降糖不佳后控制血糖较为理想的药物,可减轻患者低血糖反应,改善胰岛功能。其原因在于甘精胰岛素利用基因重组技术经皮下注射后形成微颗粒,最后分解成单个聚体被吸收,药物作用可持续24h而不出现峰值,因此能有效减少低血糖的发生^[12]。

本研究结果还表明,采用甘精胰岛素治疗的患者的不良事件发生率明显低于采用阿卡波糖片治疗的患者。这是因为甘精胰岛素能够真实地模拟人体正常生理情况下胰岛持续分泌基础胰岛素的全过程,故水肿、胃肠道反应和低血糖等事件的发生率均显著降低,且每天注射1次甘精胰岛素对患者的生活质量并没有造成影

响。而且有文献指出,甘精胰岛素不仅能有效控制血糖,还能减少糖尿病并发症的发生^[13]。

综上所述,甘精胰岛素在罗格列酮与二甲双胍降糖效果不好的2型糖尿病患者的临床治疗中,能有效降低其血糖和HbA_{1c}水平,改善胰岛功能,且安全性较高。本研究不足之处在于样本量较小,且对不良事件的发生情况未进行深入分析,故所得结论尚需大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 黎克江,雷永红,刘新华.甘精胰岛素联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效[J].江苏医药,2014,40(25):183-185.
- [2] 许荣,邹晓琴,吴翩.甘精胰岛素联合格列美脲或/和吡格列酮治疗初诊2型糖尿病疗效观察[J].中国医院药学杂志,2014,34(9):742-746.
- [3] 侯丽萍.沙格列汀联合二甲双胍与甘精胰岛素治疗老年2型糖尿病患者的疗效比较[J].中国老年学杂志,2014,34(20):5852-5853.
- [4] 陈开杰,俞惠翻,房光萃.甘精胰岛素对比预混胰岛素治疗2型糖尿病疗效与安全性的Meta分析[J].中国药房,2016,27(3):354-357.
- [5] 陈亮,姚志灵,刘文浩.甘精胰岛素联合二甲双胍对老年2型糖尿病患者氧化应激的影响[J].重庆医学,2016,45(11):1502-1504,1507.
- [6] 范峥,郭桂明,李文喆.甘精胰岛素对比地特胰岛素治疗2型糖尿病的Meta分析[J].中国药房,2016,27(18):2524-2527.
- [7] 周妙锋.罗格列酮联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床疗效观察[J].中国医药指南,2013,18(23):182-183.
- [8] 郭伟,高明松,彭聪.利拉鲁肽联合二甲双胍对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝肝病脂肪变的影响[J].中国现代医学杂志,2016,26(13):107-111.
- [9] Sugimoto D, Vlajnic A, Kilo C. Combination therapy with insulin glargine plus metformin but not insulin glargine plus sulfonylurea provides similar glycemic control to triple oral combination therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled with dual oral agent therapy[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(8):1266-1271.
- [10] Li Q, Mo Y, Jia W. Glargine insulin/gliclazide MR combination therapy is more effective than premixed insulin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(7):725-733.
- [11] Sun JH, Zimmermann AG, Pechter V. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2)[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(12):2241-2249.
- [12] 周岩,吴大方,曹晋.利拉鲁肽联合甘精胰岛素治疗预混胰岛素血糖控制不佳2型糖尿病患者的临床观察[J].实用医学杂志,2013,29(19):3227-3229.
- [13] 郭连雨,钟国连,吴建.地特胰岛素和甘精胰岛素治疗2型糖尿病的成本效果分析[J].中国医院药学杂志,2014,34(13):1121-1125.

(收稿日期:2017-01-26 修回日期:2017-04-17)

(编辑:胡晓霖)