

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.35.028

西格列汀联合预混胰岛素治疗 2 型糖尿病的效果及其对血糖波动的影响

陈金逸, 符茂雄

(海南省农垦总医院内分泌科, 海口 570311)

[摘要] **目的** 探讨西格列汀联合预混胰岛素对 2 型糖尿病(T2DM)的疗效及对血糖波动的影响。**方法** 选取 2014 年 6 月至 2015 年 6 月该院内分泌科 T2DM 患者 60 例,将其分为对照组和观察组(各 30 例),对照组给予门冬胰岛素 30 注射液治疗,观察组给予西格列汀联合门冬胰岛素 30 注射液治疗,检测患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血清 C 肽(FCP)、餐后 2 h C 肽(2 h CP)、HOMA 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、HOMA 胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-HBCI)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)。**结果** 治疗后,观察组 FPG、2 h PG 和 HbA1c 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);观察组 2 h CP 水平高于对照组,LDL 水平和 HOMA-IR 值均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);观察组午餐前 1 h、晚餐前 1 h、早餐后 3 h、午餐后 3 h 和晚餐后 3 h 血糖水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 西格列汀联合预混胰岛素对 T2DM 具有更好的降血糖作用,且患者的血糖更为稳定。

[关键词] 西格列汀;预混胰岛素;糖尿病,2 型;血糖波动

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)35-4989-03

Clinical efficacy of combined use of sitagliptin and premixed insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus and its effects on blood sugar fluctuations

Chen Jinyi, Fu Maoxiong

(Department of Endocrinology, Hainan Agricultural Reclamation General Hospital, Haikou, Hainan 570311, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy of combined use of sitagliptin and premixed insulin for the treatment of type 2 diabetes mellitus(T2DM) and its effects on blood sugar fluctuations. **Methods** A total of 60 cases of patients with T2DM who treated in the department of endocrinology of our hospital from June 2014 to June 2015 were selected and divided into the control group and observation groups(30 cases in each group). The control group received insulin aspart 30 injection treatment, the observation group received sitagliptin combined with insulin aspart 30 injection therapy. The fasting blood glucose(FPG), postprandial 2 h blood glucose(2 h PG), glycosylated protein glucose(HbA1c), fasting serum C-peptide(FCP), postprandial 2 h C peptide(2 h CP), HOMA-IR, HOMA-HBCI, TG, TC, LDL and HDL before and after the treatment were detected. **Results** After treatment, the levels of FBG, 2 h PG and HbA1c in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$); the level of 2 h CP was higher than that in the control group, and the level of LDL and HOMA-IR value were higher than those in the control group($P < 0.05$, $P < 0.01$). The levels of MGB at 1 h before lunch, 1 h before dinner, 3 h after breakfast, 3 h after lunch and 3 h after dinner in the observation group were significantly lower than those in the control group($P < 0.01$). **Conclusion** Sitagliptin combined with premixed insulin has a better hypoglycemic effect for T2DM, which could control blood glucose more stable.

[Key words] sitagliptin; pre mixed insulin; diabetes mellitus, type 2; blood glucose fluctuation

中国约有 1.1 亿患者健康受到糖尿病的威胁,约占全球糖尿病患者总数的 1/3。2 型糖尿病(T2DM)约占糖尿病的 90%~95%。强化血糖控制可以延缓糖尿病慢性并发症的进展,改善患者预后并延长生存期^[1]。《中国 2 型糖尿病防治指南》指出 T2DM 患者在生活方式和口服降糖药联合治疗的基础上,如果血糖仍未达标,即可开始口服药物和胰岛素联合治疗^[2]。西格列汀是批准用于治疗 T2DM 的二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂,是《中国 2 型糖尿病防治指南》(2010 年版)中推荐的二线药物^[3]。本研究拟考察西格列汀联合预混胰岛素(门冬胰岛素 30)对 T2DM 的疗效及对患者血糖波动的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 6 月至 2015 年 6 月本院内分泌科 T2DM 患者 60 例,男 31 例,女 29 例;年龄 20~60 岁,平均

(45.6±11.3)岁;体质量指数(BMI)22~35 kg/m²,平均(28.6±5.6)kg/m²;病程 5~10 年,平均(7.5±2.2)年。将纳入的患者分为对照组和观察组,各 30 例。对照组男 16 例、女 14 例,平均年龄(46.4±12.8)岁,平均 BMI(27.3±4.9)kg/m²,平均病程(7.2±2.8)年;观察组男 15 例、女 15 例,平均年龄(44.4±11.4)岁,平均 BMI(28.6±4.7)kg/m²,平均病程(7.6±3.2)年。所有患者均签署知情同意书,对试验内容了解。患者均符合 WHO 糖尿病诊断标准,患者均无严重糖尿病急慢性并发症,无严重心血管疾病,无器质性病变。

1.2 主要仪器与试剂 西格列汀片(阿斯利康制药有限公司);门冬胰岛素 30(诺和诺德公司);胰岛素检测试剂盒(山东潍坊 3V 生物工程集团有限公司);转氨酶测定试剂盒(浙江东瓯诊断产品有限公司);血脂测定试剂盒(浙江东瓯诊断产品有

限公司);血糖测定试剂盒(浙江东瓯诊断产品有限公司);CX7 型全自动生化分析仪(美国 Beckman 公司);D-10 型糖化血红蛋白仪(美国 Bio-Rad 公司); γ 放射免疫计数器(中国北京中西远大科技有限公司)。

1.3 方法 对照组给予门冬胰岛素 30 注射液治疗,观察组给予西格列汀联合门冬胰岛素 30 注射液治疗,疗程均为 2 周。西格列汀口服 100 mg/d,门冬胰岛素 30 注射液 0.4~0.5 U/(kg·d),每日 2~3 次^[4]。分别检测患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血清 C 肽(FCP)、餐后 2 h C 肽(2 h CP)、HOMA 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、HOMA 胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-HBCI)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)和高密度脂蛋白(HDL)。采用全自动生化分析仪测定患者的血糖、血脂,糖化血红蛋白仪检测 HbA1c, γ 放射免疫计数器检测胰岛素及 C 肽水平。HOMA-IR = FINS \times FPG/22.5, HOMA-HBCI = 20 \times FINS/(FPG - 3.5),其中 FINS 为空腹胰岛素。24 h 平均血糖(MBG)可用 CGMS 软件计算获得。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件对本研究相关数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖控制情况比较 与治疗前比较,治疗后两组患者 FPG、2 h PG 及 HbA1c 水平均降低,且治疗后观察组上述各指标水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 两组胰岛 β 细胞功能比较 治疗后观察组 FCP 水平高

于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组 2 h CP 水平均高于治疗前,HOMA-IR 低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.01$);治疗后观察组 2 h CP 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);治疗后观察组 HOMA-IR 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组 HOMA-HBCI 均高于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组血脂水平比较 治疗后观察组 TG 水平低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组 LDL 水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.01$),且治疗后观察组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组 HDL 水平高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组血糖控制情况比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)
对照组	治疗前	11.11 \pm 3.02	16.25 \pm 4.02	9.59 \pm 1.16
	治疗后	8.12 \pm 0.52*	10.10 \pm 0.53*	8.01 \pm 0.23*
观察组	治疗前	11.04 \pm 2.94	16.11 \pm 3.99	9.65 \pm 1.29
	治疗后	7.40 \pm 0.66*#	8.63 \pm 0.76*#	7.09 \pm 0.43*#

*: $P < 0.01$, 与同组治疗前比较; #: $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较。

2.4 两组血糖波动情况比较 两组早餐前 1 h 血糖水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组午餐前 1 h、晚餐前 1 h、早餐后 3 h、午餐后 3 h 和晚餐后 3 h 血糖水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 4。两组血糖波动情况见图 1。

表 2 两组胰岛 β 细胞功能比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	FCP(ng/mL)	2 h CP(ng/mL)	HOMA-IR	HOMA-HBCI
对照组	治疗前	2.04 \pm 0.26	3.72 \pm 0.45	17.16 \pm 7.13	128.26 \pm 38.56
	治疗后	2.21 \pm 0.39	3.89 \pm 0.35#	12.26 \pm 7.18#	153.54 \pm 49.56*
观察组	治疗前	2.10 \pm 0.63	3.70 \pm 0.44	17.07 \pm 6.44	128.96 \pm 37.51
	治疗后	2.38 \pm 0.32*	4.13 \pm 0.39# ∇	9.15 \pm 4.12# Δ	171.65 \pm 43.16*

*: $P < 0.05$, #: $P < 0.01$, 与同组治疗前比较; Δ : $P < 0.05$, ∇ : $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较。

表 3 两组血脂水平比较($n=30, \bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	时间	TG	TC	LDL	HDL
对照组	治疗前	3.48 \pm 1.89	5.68 \pm 1.69	3.39 \pm 0.42	1.08 \pm 0.37
	治疗后	3.15 \pm 1.26	5.26 \pm 0.95	3.24 \pm 0.58#	1.18 \pm 0.19
观察组	治疗前	3.50 \pm 1.93	5.55 \pm 1.53	3.35 \pm 0.41	1.11 \pm 0.18
	治疗后	2.66 \pm 1.00*	5.22 \pm 0.81	2.94 \pm 0.48# Δ	1.23 \pm 0.23*

*: $P < 0.05$, #: $P < 0.01$, 与同组治疗前比较; Δ : $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较。

表 4 两组血糖波动情况比较($n=30, \bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	不同时间 MBG					
	早餐前 1 h	午餐前 1 h	晚餐前 1 h	早餐后 3 h	午餐后 3 h	晚餐后 3 h
对照组	6.42 \pm 0.55	6.73 \pm 0.99	6.65 \pm 0.75	9.59 \pm 1.51	9.21 \pm 1.41	9.47 \pm 1.92
观察组	6.21 \pm 0.61	6.18 \pm 0.63*	6.13 \pm 0.55*	7.55 \pm 0.81*	7.63 \pm 0.69*	7.63 \pm 0.65*

*: $P < 0.01$, 与对照组比较。

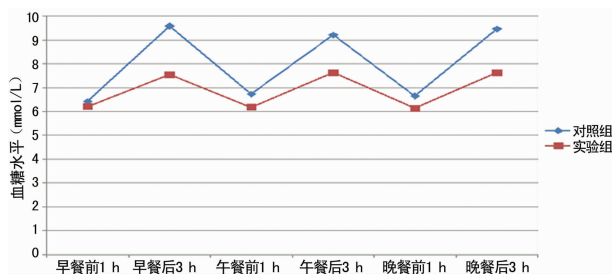


图 1 两组血糖波动情况

3 讨论

伴随社会生活水平的提高, T2DM 迅速成为全球性健康问题, 全球 T2DM 患病率可到达 5%。以往糖尿病的防治以有效控制血糖、预防和减少并发症、改善患者的生活质量及延长寿命为主要目标, 目前临床则以全面防治心血管危险因素, 降低心血管事件发生率或病死率为总目标^[5]。有研究显示, HbA1c 可正确反映糖尿病患者的血糖控制情况, 但是相同 HbA1c 情况下, 患者具有不同的微血管并发症发生风险, 且进一步研究表明, 血糖波动大的患者罹患微血管并发症的风险更大^[6]。因此, 在糖尿病的治疗中, 控制血糖水平不是唯一目标, 减少血糖波动也具有显著意义。

西格列汀为 DPP-4 抑制剂, 通过选择性抑制 DPP-4, 减少胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 在体内的裂解, 增加 GLP-1 水平^[7]。在进食后或血糖升高时, GLP-1 与其受体结合, 促进胰岛 β 细胞合成与分泌胰岛素, 增强胰岛 β 细胞功能, 抑制胰岛 β 细胞的凋亡和胰升糖素的分泌, 从而发挥降低血糖的作用^[8]。本研究观察组治疗后, FCP、2 h CP、HOMA-IR 和 HOMA-HbC1 均得到明显改善, 观察组 2 h CP 和 HOMA-IR 优于对照组。外周血中的 C 肽水平能更准确地反映胰岛 β 细胞的分泌功能, HOMA-IR 值升高, 说明胰岛素抵抗减轻^[9]。本研究结果表明, 观察组胰岛 β 细胞功能在治疗后得到改善, 胰岛 β 细胞的分泌功能增强, 胰岛素抵抗降低, 优于对照组。而对血脂的研究表明, 西格列汀联合预混胰岛素能够促进血脂代谢, 降低 TG 和 LDL 水平, 升高 HDL 水平。

血糖波动幅度 (MAGE) 为反映血糖波动的有效指标, 国外研究表明 DPP-4 抑制剂可通过降低血糖波动, 改善血管炎性反应及氧化应激, 延缓动脉粥样硬化过程^[10]。本研究显示, 观察组午餐前 1 h、晚餐前 1 h、早餐后 3 h、午餐后 3 h 和晚餐后 3 h MBG 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 而通过血糖曲线可见观察组血糖水平更为稳定。而对血糖控制效果显示, 观察组 FPG、2 h PG 和 HbA1c 水平均低于对照组 ($P < 0.01$), 表明观

察组的血糖控制效果更为明显。

综上所述, 西格列汀联合预混胰岛素可更有效地控制 T2DM 患者血糖水平, 降低血糖波动。在进一步的研究中, 为提高研究的客观性, 应加大研究的样本量, 此外, 对西格列汀与预混胰岛素联用作用机制的研究也尤为重要。

参考文献

- [1] 谢岚, 毛欣. 西格列汀联合甘精胰岛素治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性观察[J]. 四川医学, 2013, 34(6): 824-826.
- [2] 于湛, 田力. 甘精胰岛素与西格列汀联用治疗老年 2 型糖尿病临床观察[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(2): 159-160.
- [3] Aschner P, Chan JL, Owens DR, et al. Insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin (EASIE): a multicentre, randomised open-label trial[J]. Lancet, 2012, 379(9833): 2262-2269.
- [4] 白宇. 西格列汀与胰岛素联合治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. 实用药物与临床, 2015, 18(5): 552-555.
- [5] Dhillon S. Sitagliptin a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus[J]. Drugs, 2010, 70(4): 489-512.
- [6] 汤兰欢, 陈尚茹. 西格列汀联用多种降糖药治疗难治性 2 型糖尿病 1 例[J]. 河北医学, 2012, 18(4): 568.
- [7] Brown ST, Grima DG, Sauriol L. Cost-effectiveness of Insulin Glargine Versus Sitagliptin in Insulin-naive Patients With Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Clin Ther, 2014, 36(11): 1576-1587.
- [8] 吕霄, 赵猛, 凌宏威, 等. 西格列汀对糖尿病前期人群的干预效果[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(1): 26-29.
- [9] 来艳. 门冬胰岛素 30 注射液联合西格列汀治疗 2 型糖尿病患者临床观察[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(7): 1022-1024.
- [10] Engel SS, Golm GT, Shapiro D, et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1): 3.

(收稿日期: 2016-06-22 修回日期: 2016-09-25)

(上接第 4988 页)

- [10] Rubio JA, Aragon-Sanchez J, Jimenez S, et al. Reducing major lower extremity amputations after the introduction of a multidisciplinary team for the diabetic foot[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2014, 13(1): 22-26.
- [11] 官士兵, 许兰伟, 寇伟, 等. 开放性清创术在糖尿病足溃疡治疗中的应用[J]. 山东医药, 2013, 53(22): 28-29.
- [12] 张耀文. 智能负压创伤治疗泵治疗糖尿病足溃疡的临床研究[J]. 河北医学, 2014, 21(5): 768-770.
- [13] 陈小丽, 郑焱玲, 曹茂华, 等. 超声水刀清创系统辅助治疗糖尿病足部皮肤溃疡的观察[J]. 局解手术学杂志, 2013,

22(1): 78-79.

- [14] Seidel D, Mathes T, Lefering R, et al. Negative pressure wound therapy versus standard wound care in chronic diabetic foot wounds: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2014, 15(1): 334.
- [15] 颜晓东, 徐国玲, 钟玫, 等. 超声清创联合智能负压创伤疗法治疗糖尿病足溃疡的临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(19): 10-12.

(收稿日期: 2016-06-28 修回日期: 2016-08-20)