

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201116.1656.017.html\(2020-11-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201116.1656.017.html(2020-11-16))

地特胰岛素联合伏格列波糖治疗老年 T2DM 患者早期糖尿病肾病的疗效研究

黄义芬,何阳杰[△]

(重庆市大足区人民医院内分泌科 402360)

[摘要] **目的** 了解地特胰岛素联合伏格列波糖对新诊断老年 2 型糖尿病(T2DM)患者早期糖尿病肾病的疗效。**方法** 选取该院住院的 91 例合并糖尿病肾病的新诊断老年 T2DM 患者,分为观察组(予以地特胰岛素联合伏格列波糖片,46 例)和对照组(予以格列美脲联合伏格列波糖片,45 例),治疗 12 周。评价两组空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h PPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)、24 h 尿微量清蛋白排泄率(UAER),同时评估两组服药期间低血糖发生情况。**结果** 治疗后两组 HbA1c、FPG、2 h PPG、UAER 水平明显低于治疗前,观察组降低更明显($P < 0.05$)。经过多变量校正后,干预后观察组 UAER 仍呈明显下降($P < 0.05$)。与对照组比较,治疗后观察组 FINS、HOMA-β 明显改善($P < 0.05$)。两组治疗中并未发生严重低血糖事件,观察组低血糖发生率与对照组比较(8.9% vs. 15.2%),差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 地特胰岛素联合伏格列波糖对新诊断老年 T2DM 患者早期糖尿病肾病的疗效较好。

[关键词] 糖尿病,2 型;胰岛素;尿微量清蛋白;胰岛;糖尿病肾病**[中图法分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)03-0466-04

Study on the efficacy of insulin detemir combined with voglibose in the treatment of elderly T2DM patients with early diabetic nephropathy

HUANG Yifen, HE Yangjie[△]

(Department of Endocrinology, People's Hospital of Dazu District, Chongqing 402360, China)

[Abstract] **Objective** To understand the efficacy of insulin detemir combined with voglibose on early diabetic nephropathy in newly diagnosed elderly type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** A total of 91 newly diagnosed elderly T2DM patients with diabetic nephropathy who were hospitalized were divided into the observation group (insulin detemir with voglibose tablets, 46 cases), and the control group (Glimepiride combined with voglibose tablets, 45 cases). All the patients were followed up for 12 weeks. The between-group differences of fasting plasma glucose (FPG), postprandial 2-hour plasma glucose (2 h PPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), islet β-cell function index (HOMA-β), and 24-hour urine microalbumin excretion rate were evaluated. Moreover, the occurrence of hypoglycemia during the medication administration were compared between groups. **Results** After treatment, the levels of HbA1c, FPG, 2 h PPG and UAER in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the observation group decreased more significantly ($P < 0.05$). After multivariate adjustment, the UAER of the observation group still decreased significantly after the intervention ($P < 0.05$). Compared with the control group, FINS and HOMA-β in the observation group were significantly improved after treatment ($P < 0.05$). No serious hypoglycemia event occurred in the two treatment groups. Compared with the control group, the incidence of hypoglycemia in the observation group (8.9% vs. 15.2%) was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** Insulin detemir combined with voglibose is effective in treating early diabetic nephropathy in newly diagnosed elderly T2DM patients.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; insulin; microalbuminuria; islets of langerhans; diabetic nephropathy

中国糖尿病患病率逐年升高,根据国际糖尿病联合会(IDF)发布的《糖尿病地图》数据显示,目前中国糖尿病患者人数已超 1 亿,居世界首位^[1]。老年群体中 2 型糖尿病(T2DM)有着较高的发病率,且老年患者身体各项机能明显减退,大多存在各种合并症,进一步增加心血管事件发生风险^[2]。糖尿病肾病是糖尿病慢性微血管并发症之一,是导致终末期肾病的重要原因^[3-4]。尿微量清蛋白(MAU)是糖尿病肾病早期标志物,同时也是全身血管内皮损伤的标志^[5-6]。高糖状态是糖尿病肾病主要危险因素,而 MAU 早期干预可有效延缓糖尿病肾病的进展^[7-8]。本文观察地特胰岛素联合伏格列波糖对新诊断老年 T2DM 患者早期糖尿病肾病改善情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 7 月至 2018 年 1 月本院住院治疗的 100 例新诊断伴早期糖尿病肾病的老年 T2DM 患者为研究对象。纳入标准:(1)年龄大于或等于 60 岁,性别不限;(2)新诊断的 T2DM 患者,T2DM 符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准:空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L,或餐后 2 h 血糖(2 h PPG)≥11.1 mmol/L,未用降糖药物治疗者;(3)合并早期糖尿病肾病,糖尿病肾病符合 2012 年国际肾脏病组织“肾脏病:改善全球预后”(KDIGO)诊断标准:24 h MAU 排泄率(UAER)为 30~300 mg。排除标准:(1)1 型糖尿病患者;(2)对格列美脲或伏格列波糖片过敏者;(3)肝功能不全(丙氨酸氨基转移酶或天门冬氨酸氨基转移酶高于正常值上限 3 倍以上)患者;(4)肾功能不全(血肌酐大于 18 mg/L,肾小球滤过率小于 40 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²)患者;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)糖尿病急性并发症者(糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态等);(7)药物滥用或酗酒者,以及精神障碍不能合作者;(8)有消化吸收功能障碍及其他内分泌疾病者。本研究遵循赫尔辛基宣言及药物临床试验质量管理规范(GCP)指导原则。所有研究对象纳入前均经充分知情,自愿参加本临床研究,并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方式

研究对象严格执行糖尿病饮食控制,适度运动锻炼。对照组予以格列美脲 2 mg/d[赛诺菲(北京)制药有限公司生产,规格 2 毫克/片]联合伏格列波糖片 0.2 mg 三餐嚼服(天津武田药品有限公司生产,规格 0.2 毫克/片)降糖治疗。观察组予以地特胰岛素注射

液[诺和诺德(中国)制药有限公司,300 U/支]睡前,起始剂量 0.1~0.2 U·kg⁻¹·d⁻¹,联合伏格列波糖片 0.2 mg 三餐嚼服(天津武田药品有限公司生产,规格 0.2 毫克/片)降糖治疗。注射部位以腹壁为主,同时可选择大腿、臀部或上臂三角肌。住院期间每天 5:00 血糖检测(空腹、餐后 2 h、睡前),根据血糖监测值增减口服药及胰岛素剂量,直至血糖达标(血糖控制目标设定:FPG≤7.0 mmol/L,2 h PPG≤10.0 mmol/L)。口服药最大剂量:格列美脲剂量至 4 mg。病情稳定出院后继续住院治疗,每 4 周门诊随访,依据血糖控制情况调整降糖药物剂量,共计观察 12 周。

1.2.2 样本量估算

本研究的样本量基于先前有关胰岛素降糖治疗在早期糖尿病肾病中的改善作用的报道^[9-11]。假设观察组较对照组 UAER 至少有 20 mg 的组间差异,且从基线到 12 周的 UAER 变化的标准偏差为 30 mg,故两组样本量共计 77 例。假设随访期间失访率为 20%,则至少需要 92 例患者。因此,本研究最终入组人数为 100 例。

1.2.3 资料收集与疗效评价

(1)人体学参数测定。由经过标准化培训的技术人员依据操作标准,专人进行身高、体重、血压等人体学参数测定。BMI=体重(kg)/身高(m²),胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)=20×空腹胰岛素(FINS)/(FPG-3.5)。(2)UAER 测定。收集患者晨起 7:00 至次日晨起 7:00 的 24 h 尿液,添加甲醛 4~5 mL 防腐,采用放射免疫比浊法测定 UAER。(3)疗效评价指标。主要疗效指标:治疗前后 UAER 变化情况。次要疗效指标: BMI、治疗前后糖化血红蛋白(HbA1c)、FPG、2 h PPG、FINS、三酰甘油、低密度脂蛋白胆固醇、HOMA-β 变化情况。(4)安全性评价指标。两组治疗期间低血糖不良事件的发生率。

1.3 统计学处理

采用 SPSS12.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,应用单变量一般线性回归模型行协方差分析进行多变量校正,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线指标比较

本研究入组合并早期糖尿病肾病的新诊断老年 T2DM 患者 100 例,其中男 52 例,女 48 例,平均年龄

(67.6±5.0)岁。随访过程中因不明原因失访、患者更换居住地、治疗中未能遵从医嘱脱落 9 例,最终 91 例患者完成治疗随访(对照组 45 例,观察组 46 例)。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组次要疗效评价指标比较

治疗后两组 HbA1c、FPG、2 h PPG 明显降低,

FINS、HOMA- β 明显升高,且观察组变化更明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组治疗前后 UAER 比较

治疗后两组 UAER 较治疗前均明显降低,且观察组降低幅度更大,差异有统计学意义($P<0.05$)。经过校正年龄、性别、FPG、2 h PPG、HbA1c 变量后,观察组 UAER 仍呈明显下降($P<0.05$),见表 2、3。

表 1 两组基线指标比较

项目	对照组($n=45$)	观察组($n=46$)	t	P
男/女(n/n)	24/21	24/22	0.912	1.000
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	66.9±4.9	68.3±5.1	1.345	0.182
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.1±2.0	25.4±2.5	0.619	0.537
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	134±7	136±8	1.268	0.208
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	75±6	76±5	0.865	0.340
HbA1c($\bar{x}\pm s$,%)	9.5±1.1	9.4±1.1	0.417	0.678
FPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	10.5±1.9	11.0±2.1	1.228	0.223
2 h PPG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	13.1±2.2	13.0±2.1	0.199	0.843
FINS($\bar{x}\pm s$,mU/L)	8.9±2.5	8.8±2.5	0.161	0.873
三酰甘油($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.12±1.04	2.09±0.98	0.142	0.888
低密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.12±0.86	3.05±0.73	0.419	0.676
HOMA- β ($\bar{x}\pm s$)	27.2±10.7	25.2±10.0	0.919	0.361
UAER($\bar{x}\pm s$,mg/24 h)	83.87±27.62	90.78±24.67	1.261	0.211

表 2 两组疗效评价指标比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组($n=45$)				观察组($n=46$)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
HbA1c(%)	9.5±1.1	7.9±1.3	6.331	<0.001	9.4±1.1	6.9±1.4	9.458	<0.001
FPG(mmol/L)	10.5±1.9	8.1±1.0	7.564	<0.001	11.0±2.1	6.8±1.3	11.50	<0.001
2 h PPG(mmol/L)	13.1±2.2	10.4±2.3	5.720	<0.001	13.0±2.1	9.3±1.8	9.031	<0.001
FINS(mU/L)	8.9±2.5	11.6±2.7	4.947	<0.001	8.8±2.5	13.4±3.2	7.630	<0.001
HOMA- β	27.2±10.7	53.2±16.6	8.859	<0.001	25.2±10.0	90.1±32.8	12.710	<0.001
UAER(mg/24 h)	83.87±27.62	67.76±28.72	2.726	0.008	90.78±24.67	46.28±25.47	8.463	<0.001

表 3 经多变量校正的两组治疗后 UAER 对比情况

组别	原始值 (mg/24 h)	校正后 (mg/24 h)	两组间校正前后 UAER 差异值(95%CI)					
			校正前	t	P	校正后	F	P
对照组	67.76	73.43	0(参考)			0(参考)		
观察组	46.28	40.73	-21.47(-32.77,-10.17)	3.776	<0.001	-32.69(-45.80,-19.59)	24.60	<0.001

模型校正参数包括年龄、性别、FPG、2 h PPG、和 HbA1c。

2.4 安全性评价 经过定期随访记录方式,在 12 周服药治疗期间,对照组 4 例出现低血糖反应,低血糖发生率为 8.9%。观察组 7 例出现低血糖反应,低血糖发生率为 15.2%,两组比较差异无统计学意义($t =$

0.857, $P=0.522$)。观察组及对照组均无严重低血糖事件(<2.8 mmol/L),两组均无严重不良事件发生。

3 讨 论

中国正在步入老龄化社会,糖尿病患者中老年人

数呈现出明显的上升趋势,而老年糖尿病患者一般临床症状不明显,发病时常伴随心脑血管疾病。MAU 是糖尿病等慢病所致肾脏早期损伤及受损程度评估的标志物,合并 MAU 的糖尿病患者,发生颈动脉内膜增厚、左心室肥厚、缺血性心脑血管事件及外周血管疾病的风险明显增加^[5,12]。持续高血糖是糖尿病肾病发生的重要条件,其中涉及多条信号通路如形成晚期糖基化终末产物、激活蛋白激酶 C、激活多元醇代谢通路等。此外,持续高血糖可通过氧化应激、促进炎症因子释放等作用,导致肾脏血流动力学改变。而高血糖产生的高渗透作用使肾小球长期处于高滤过状态,肾小球毛细血管跨膜压升高是尿清蛋白增多的另外一个重要原因。上述共同机制引起肾小球渗透性改变、肾小球高滤过,肾小球基底膜增厚和肾小球系膜细胞基质合成增加,最终发生肾小球硬化和肾间质纤维化,促进 MAU 产生^[13]。

本研究通过对比地特胰岛素联合伏格列波糖与格列美脲联合伏格列波糖降糖治疗,在较好控制血糖、改善胰岛功能的同时,观察到 UAER 的明显降低,进一步佐证了解除高血糖状态对改善 MAU 的重要作用。同时,观察到胰岛素强化降糖具有更好的降低 MAU 的作用,同时经过校正了年龄、性别、FPG、2 h PPG、HbA1c 混淆因素,发现胰岛素治疗仍呈现明显的 MAU 降低作用,而与胰岛素治疗组血糖控制水平无明显相关^[14]。衡爱玲^[10]前期研究中同样发现地特胰岛素较常规治疗可明显改善糖尿病肾病,而曹红斌等^[11]通过比较地特胰岛素与中效胰岛素,发现二者在相同血糖控制水平下,地特胰岛素具有更加明显的延缓糖尿病肾病作用。胰岛素具有改善糖尿病肾病的机制可能与胰岛素不仅能促进细胞对葡萄糖的吸收利用,还可抑制肝脏葡萄糖的输出,从而降低肾周过高的血糖水平,抑制肾小球外基质合成,稳定因内皮细胞释放内皮素及一氧化氮,使肾小球毛细血管扩张,从而引起血流动力学变化,抑制多元醇通路等的激活,使 MAU 排出减少^[9,15]。此外,胰岛素本身也有抗炎作用,减少糖基化终末产物和活性氧,以及减少炎症因子和细胞因子^[16]。

综上所述,地特胰岛素联合伏格列波糖降糖治疗伴早期糖尿病肾病的老年 T2DM 患者效果较好,可快速平稳地降糖,促进肾功能恢复,且不增加低血糖发生率,是一种安全有效的治疗方案。

参考文献

[1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al.

IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.

- [2] HONG T P, SU Q, LI X Y, et al. Glucose-lowering pharmacotherapies in Chinese adults with type 2 diabetes and cardiovascular disease or chronic kidney disease. An expert consensus reported by the Chinese diabetes society and the chinese society of endocrinology [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 29: e3416.
- [3] CORNELIA C, ALLISON H F. Chronic kidney disease [J]. *Prim Care*, 2020, 47(4): 585-595.
- [4] CHEN Y, LEE K, NI Z H, et al. Diabetic kidney disease: challenges, advances, and opportunities [J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2020, 6(4): 215-225.
- [5] VON SCHOLTEN B J, REINHARD H, HANSEN T W, et al. Urinary biomarkers are associated with incident cardiovascular disease, all-cause mortality and deterioration of kidney function in type 2 diabetic patients with microalbuminuria [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7): 1549-1557.
- [6] WANG Y, YAN X, PU H, et al. In vivo evaluation of early renal damage in type 2 diabetic patients on 3.0 T MR diffusion tensor imaging [J]. *World J Radiol*, 2018, 10(8): 83-90.
- [7] DING T, WANG S, ZHANG X, et al. Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome [J]. *Phytomedicine*, 2018, 41: 45-53.
- [8] LAI X, TONG D, AI X, et al. Amelioration of diabetic nephropathy in db/db mice treated with tibetan medicine formula Siweijianguang decoction powder extract [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16707.
- [9] 肖红珍, 俞芳, 杨晓琳, 等. 胰岛素泵强化治疗早期糖尿病肾病的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(14): 3835-3836.
- [10] 衡爱玲. 地特胰岛素用于糖尿病肾病临床治疗的效果观察 [J]. *医药*, 2016, 26(5): 264.
- [11] 曹红斌, 潘超颖, 郑火平. 基础胰岛素在延缓糖尿病肾病进展中的作用 [J]. *中国当代医药*, 2015, 8(29): 45-47. (下转第 474 页)

- [4] BRIGGS M M, SCHACHAT F. The superfast extraocular myosin (MYH13) is localized to the innervation zone in both the global and orbital layers of rabbit extraocular muscle[J]. *J Exp Biol*, 2002, 205(20): 3133.
- [5] 张旭东. 实用眼科学[M]. 北京: 科学出版社, 2015: 126-131.
- [6] 王小琴, 谢青, 鲁宏, 等. 共同性斜视患者大脑皮层激活强度的功能磁共振研究[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(3): 258-262.
- [7] 徐婷婷, 杨先, 刘静, 等. 间歇性外斜视儿童眼位控制力与融像性集合参数相关性研究[J]. *中国实用眼科杂志*, 2016, 34(3): 216-219.
- [8] LUCAS C A, HSM R, JFY H. Changes in myosin heavy chain isoforms along the length of orbital fibers in rabbit extraocular muscle[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(3): 1178-1190.
- [9] FISCHER M D, BUDAK M T, BAKAY M, et al. Definition of the unique human extraocular muscle allotype by expression profiling [J]. *Physiol Genomics*, 2005, 22(3): 283-291.
- [10] WANG K S, ZHANG Q, LIU X, et al. PKNX2 is associated with formal thought disorder in schizophrenia: a meta-analysis of two genome-wide association studies [J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 48(1): 265-272.
- [11] CHENG G, MUSTARI M J, KHANNA S, et al. Comprehensive evaluation of the extraocular muscle critical period by expression profiling in the dark-reared rat and monocularly deprived monkey[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44(9): 3842-3855.
- [12] 田亮, 邓大明, 申焯焯. 共同性内斜视患者眼外肌中肌球蛋白重链表达的研究[J]. *眼科新进展*, 2011, 31(6): 508-510.
- [13] 罗琪, 周炼红, 易贝茜, 等. 共同性斜视眼外肌的病理变化及肝细胞生长因子表达研究[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 17(10): 621-624.
- [14] 华文娟, 顾永辉, 徐丹丹. 双眼视觉在间歇性外斜视手术前后变化及手术效果相关研究[J]. *国际眼科杂志*, 2015, 15(4): 681-683.
- [15] 李妍. 视觉训练对斜视患者术后双眼视觉功能恢复的影响分析[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(1): 115-116.
- [16] 刘香, 李京, 褚航, 等. 儿童间歇性外斜视术后行视觉短塑性训练对立体视功能恢复的临床研究[J]. *中国斜视与小儿眼科杂志*, 2016, 24(4): 30-33.
- [17] 李月平, 张伟, 丁娟, 等. Knapp 手术与 Foster 缝线改良 Knapp 手术在双上转肌麻痹治疗中的作用[J]. *中华眼科杂志*, 2017, 53(12): 903-907.
- [18] 杨侃, 陈蔚柏, 郝红艳, 等. 间歇性外斜视患者手术矫正前后的双眼融合功能和立体视锐度对比研究[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(2): 248-250.

(收稿日期: 2020-03-18 修回日期: 2020-08-02)

(上接第 469 页)

- [12] BASI S, FESLER P, MIMRAN A, et al. Microalbuminuria in type 2 diabetes and hypertension: a marker, treatment target, or innocent bystander? [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(Suppl 2): 194-201.
- [13] KOPEL J, PENA-HERNANDEZ C, NUGENT K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy [J]. *World J Diabetes*, 2019, 10(5): 269-279.
- [14] 陈卫锋, 李平, 李旭. 新诊断 2 型糖尿病并早期肾病相关危险因素分析[J]. *农垦医学*, 2019, 45(6): 509-512.
- [15] 梁爽, 蔡广研. 糖尿病肾病诊治的难点与重点[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(5): 505-507.
- [16] HYUN E, RAMACHANDRAN R, HOLLENBERG M D, et al. Mechanisms behind the anti-inflammatory actions of insulin [J]. *Crit Rev Immunol*, 2011, 31(4): 307-340.

(收稿日期: 2020-04-18 修回日期: 2020-10-13)