

• 临床医学 •

文章编号: 1002-0217( 2016) 04-0327-03

## 西格列汀联合胰岛素泵强化治疗初发 2 型糖尿病的疗效探讨

翟清, 姚新明, 陈月平, 赵咏莉, 华强, 王勇

( 皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科, 安徽 芜湖 241001)

**【摘要】**目的: 观察西格列汀联合胰岛素泵强化降糖治疗初发 2 型糖尿病(T2DM) 患者的效果。方法: 回顾性分析 60 例新诊断 T2DM 患者临床资料, 其中单纯胰岛素泵降糖治疗组 30 例(A 组), 西格列汀联合胰岛素泵降糖组 30 例(B 组), 两组治疗时间均为 2 周。比较两组患者治疗前后的空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽、糖化血红蛋白(HbA1c)、体质量指数(BMI) 以及血糖达标时间及最终胰岛素用量、低血糖症发生率。结果: 治疗两周后, 两组的 FPG、2 h PG 均较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽均较治疗前升高( $P < 0.05$ ); 治疗后 B 组 2 h PG 较 A 组降低( $P < 0.05$ ), 2 h C 肽较 A 组升高( $P < 0.05$ ), HbA1c 及 BMI 比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后 B 组血糖达标时间短于 A 组, 最终胰岛素用量少于 A 组, 低血糖发生率低于 A 组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论: 西格列汀联合胰岛素泵治疗初发 2 型糖尿病患者, 能够更好地控制餐后血糖、提升胰岛功能, 同时可缩短治疗时间, 降低胰岛素使用量, 减少低血糖的发生。

**【关键词】**2 型糖尿病; 西格列汀; 胰岛素泵**【中图分类号】**R 587.1 **【文献标识码】**A**【DOI】**10.3969/j.issn.1002-0217.2016.04.006

## Efficacies of sitagliptin as add-on therapy with insulin-pump for newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients

ZHAI Qing, YAO Xinming, CHEN Yueping, ZHAO Yongli, HUA Qiang, WANG Yong

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

**【Abstract】Objective:** To observe the efficacies of sitagliptin as add-on therapy with insulin-pump for the newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods:** Sixty patients of newly diagnosis T2DM were included and the therapeutic outcomes were reviewed through grouping. Group A ( $n = 30$ ) received simple insulin-pump treatment, and group B ( $n = 30$ ) were given add-on therapy with the insulin-pump for two weeks. Then the two groups were compared regarding the fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial glucose (2 h PG), C-peptide (C-P), glycated hemoglobin (HbA1c), body mass index (BMI), the time of normal blood glucose restoration, final dose of insulin consumed and incidence of hypoglycemia before and after administration. **Results:** After two weeks of treatment, FBG and 2 h PG were decreased and C-peptide was increased for the two groups of patients ( $P < 0.05$ ). Group B had lower 2 h PG, yet elevated 2-hour C-peptide level than group A ( $P < 0.05$ ). The difference of HbA1c and BMI was not significant between two groups ( $P > 0.05$ ). However, group B had shorter time to restore the normal blood glucose, lower insulin dose and incidence of hypoglycemia than group A. The difference was significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Sitagliptin as add-on therapy with insulin-pump may lead to better control of the 2 h PG level, improvement of islet  $\beta$ -cell function, reduced therapy course and insulin dose as well as incidence of hypoglycemia for newly diagnosed T2DM patients.

**【Key words】**type 2 diabetes mellitus; sitagliptin; insulin-pump

近年来, 随着生活水平的提高, 糖尿病发病率明显上升, 2013 年国际糖尿病联盟发布的数据表明, 全球已有 3.8 亿糖尿病患者<sup>[1]</sup>, 而我国 20 岁以上成人糖尿病患病率高达 9.7%<sup>[2]</sup>, 这些患者大部分为 2 型糖尿病(T2DM)。已有研究证明, 新诊断 T2DM 经胰岛素泵强化降糖治疗, 能有效地解除高糖毒性并改善胰岛素抵抗, 改善胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[3]</sup>, 但不可避免地同时带来血糖波动及低血糖风险<sup>[4]</sup>。西格列汀是第一个上市的二肽基态酶-4(dipeptidyl pepti-

dase-4, DPP-4) 抑制剂, 是治疗 T2DM 的新型口服药物, 通过增强肠促胰岛素轴功能有效降低血糖, 同时也具有降低体质量及保护胰岛功能的作用。本研究旨在探讨胰岛素泵联合西格列汀治疗新诊断 T2DM 的临床疗效。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 1~12 月弋矶山医院内分泌科住院诊治的新诊断 T2DM 患者资

基金项目: 安徽省自然科学基金青年项目(1608085QH191)

收稿日期: 2016-02-26

作者简介: 翟清(1984-), 女, 主治医师, (电话) 15155361161, (电子信箱) 176547722@qq.com;

姚新明, 男, 主治医师, (电子信箱) yxm6965@sina.com, 通信作者。

料 选取符合 1999 年世界卫生组织( WHO) T2DM 诊断标准,且糖化血红蛋白( HbA1c)  $\geq 9.0\%$ 者。排除标准:①1 型糖尿病、继发性糖尿病、妊娠糖尿病患者及糖尿病急慢性并发症患者;②严重各脏器功能不全及胰腺功能异常患者;③近期服用过降糖、降

脂及减肥药物患者。共入选 60 例患者,其中单纯胰岛素泵治疗组 30 例( A 组),西格列汀联合胰岛素泵治疗组 30 例( B 组)。两组患者性别、年龄及入院时空腹血糖( FBG)、餐后 2 h 血糖( 2 h PG)、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽、HbA1c、体质量指数( BMI) 水平差异均无统计学意义(  $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗前一般情况比较(  $n=30 \bar{x}\pm s$ )

组别	年龄 /岁	例数(男/女)	BMI /( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	FBG /( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2 h PG /( $\text{mmol}/\text{L}$ )	HbA1c /%	空腹 C 肽 /( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2 h C 肽 /( $\text{mmol}/\text{L}$ )
A 组	47.3 $\pm$ 5.66	30( 18/12)	23.6 $\pm$ 3.26	10.32 $\pm$ 1.59	15.35 $\pm$ 3.41	9.70 $\pm$ 1.42	1.95 $\pm$ 0.61	3.11 $\pm$ 1.42
B 组	48.0 $\pm$ 4.68	30( 15/15)	24.2 $\pm$ 2.56	10.18 $\pm$ 1.36	15.68 $\pm$ 3.21	9.85 $\pm$ 1.54	2.05 $\pm$ 0.52	3.28 $\pm$ 1.52
<i>t</i> 值	0.522	0.606	0.793	0.367	0.386	0.392	0.683	0.448
<i>P</i> 值	0.604	0.436	0.431	0.715	0.701	0.696	0.497	0.656

1.2 治疗方法 ①糖尿病宣教:严格饮食及运动控制、规律作息;②两组患者均使用美国美敦力公司 712 型微型胰岛素皮下注射泵( medronic minimed 712) 强化降糖治疗,胰岛素选用丹麦诺和诺德公司的门冬胰岛素诺和锐( novorapid),起始剂量为 0.5 U/(  $\text{kg}\cdot\text{d}$ ),其中胰岛素总量的 50%用于基础胰岛素的输注,剩余 50%剂量分配于三餐前,并根据血糖波动情况及时调整胰岛素剂量,直至血糖初步达标(餐前血糖  $\leq 7 \text{ mmol}/\text{L}$ ,餐后 2 h 血糖  $\leq 10 \text{ mmol}/\text{L}$ )。A 组为单纯胰岛素泵强化降糖治疗,B 组在胰岛素泵治疗的基础上于每日早餐前加用美国默沙东公司的磷酸西格列汀(商品名捷诺维) 100 mg。A、B 两组治疗时间均为两周。

1.3 检测指标 分别检测两组患者入院时及治疗结束时 FBG、2 h PG、HbA1c、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽、BMI 以及血糖达标时间及最终胰岛素用量、低糖血症发生率。根据《中国 2 型糖尿病防治指南》,血糖  $\leq 3.9 \text{ mmol}/\text{L}$  为低血糖事件,血糖  $\leq 2.8 \text{ mmol}/\text{L}$  并出现意识障碍为严重低血糖事件。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后血糖及相关指标的比较 治疗两周后,两组的 FBG、2 h PG 均较治疗前降低(  $P<0.05$ ),HbA1c 比较差异无统计学意义(  $P>0.05$ ),空腹 C 肽及餐后 2 h C 肽均较治疗前升高(  $P<0.05$ )。治疗后 B 组 2 h PG 较 A 组降低(  $P<0.05$ ),2 h C 肽较 A 组升高(  $P<0.05$ ),组间 HbA1c 比较差异无统计学意义(  $P>0.05$ ),见表 2。

2.2 两组治疗后 BMI 的比较 治疗两周后,两组间 BMI 比较差异无统计学意义(  $P>0.05$ ),见表 2。

2.3 两组治疗期间血糖达标时间、最终胰岛素用量及低血糖发生率的比较 治疗后 B 组血糖达标时间短于 A 组,最终胰岛素用量少于 A 组,低血糖发生率低于 A 组,差异均有统计学意义(  $P<0.05$ ),见表 3。

表 2 两组患者治疗前后血糖及相关指标的比较(  $n=30 \bar{x}\pm s$ )

组别	FBG/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2 h PG/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	空腹 C 肽/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	2 h C 肽/( $\text{mmol}/\text{L}$ )	HbA1c/%	BMI/( $\text{kg}/\text{m}^2$ )
A 组	6.25 $\pm$ 0.55	9.68 $\pm$ 1.42	2.88 $\pm$ 1.38	4.16 $\pm$ 1.32	9.62 $\pm$ 1.46	24.8 $\pm$ 2.32
B 组	6.02 $\pm$ 0.62	7.52 $\pm$ 1.26	2.95 $\pm$ 1.49	4.98 $\pm$ 1.46	9.78 $\pm$ 1.38	23.9 $\pm$ 2.48
<i>t</i> 值	1.520	6.232	0.189	2.282	0.436	1.452
<i>P</i> 值	0.134	<0.001	0.851	0.026	0.664	0.152

表 3 两组患者血糖达标时间及最终胰岛素用量、低血糖发生率的比较(  $n=30 \bar{x}\pm s$ )

组别	血糖达标时间 /d	胰岛素用量 /( $\text{U}/\text{d}$ )	低血糖症发生率 /%
A 组	6.88 $\pm$ 1.32	45.62 $\pm$ 5.28	26.67( 8/22)
B 组	3.82 $\pm$ 0.96	34.85 $\pm$ 4.46	6.67( 2/28)
$t(\chi^2)$ 值	10.269	8.535	4.320
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.038

## 3 讨论

UKPDS 及相关研究表明,新诊断的 2 型糖尿病在诊断时即已存在胰岛  $\beta$  细胞功能的损害,并随着病程的延续,胰岛功能不断恶化<sup>[5-6]</sup>。因此,早期进行胰岛素强化降糖治疗,对于胰岛功能的保护意义重大。目前,临床上较常使用的胰岛素泵短期强化治疗,可以快速解除高糖毒性,减轻胰岛素抵抗,并一定程度恢复了患者的胰岛  $\beta$  细胞功能<sup>[7]</sup>。西格

列汀是最早上市的 DPP-IV 抑制剂,通过抑制体内 DPP-IV 活性,而延缓胰高血糖素样肽-1( glucagon-likepeptide 1 ,GLP-1) 的降解,而 GLP-1 则以葡萄糖依赖的方式作用于胰岛  $\beta$  细胞,促进胰岛素合成及分泌,抑制胰岛  $\beta$  细胞的凋亡<sup>[8]</sup>,抑制食欲及摄食,延缓胃排空,达到稳定降糖的目的<sup>[9]</sup>。国外相关研究表明,西格列汀联合胰岛素是一种新的、有效、安全的降糖方案<sup>[10-11]</sup>,但国内相关研究尚不多。

本研究结果显示,单独胰岛素泵降糖治疗(A 组)及西格列汀联合胰岛素泵降糖治疗(B 组)均可有效降低患者 FBG、2 h PG,但 B 组可更好地降低餐后血糖,可能与西格列汀抑制食欲、延缓胃排空的作用机制相关。治疗两周后,两组患者 C 肽水平均有所上升,且两组相比,B 组餐后 2 h C 肽上升更多,表明西格列汀联合胰岛素泵降糖方案对于胰岛功能的保护与恢复更加有效。

HbA1C 为人体血液中血红蛋白与血糖结合的产物,与血糖浓度成正比,一般反映患者近 8~12 周的血糖控制情况,本研究中治疗后两组间 HbA1C 比较无明显统计学差异,可能与本次研究观察时间较短有关。体质量的增加是 2 型糖尿病发生发展的独立危险因素<sup>[12]</sup>,但在糖尿病患者胰岛素治疗过程中又难以避免<sup>[13]</sup>,这成为胰岛素治疗糖尿病过程中的一大阻碍。已有研究表明,西格列汀联合胰岛素治疗时,在良好降糖的同时,也可改善胰岛素引起的体质量增加<sup>[14]</sup>。本研究并未观察到与此一致的结果,不排除延长观察时间,增加样本量或可得到有效证据。我们将在后续研究中进一步改进与完善,关注 HbA1C 与 BMI 在长期治疗中的变化。

本研究还观察到,西格列汀联合胰岛素泵治疗组(B 组)在实现血糖控制良好的同时,胰岛素用量较单独胰岛素泵治疗组(A 组)明显减少,血糖达标时间减少,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),原因可能与西格列汀独特的作用机制有关。西格列汀是通过选择性抑制 DPP-IV 活性,延缓 GLP-1 降解,抑制胰升糖素的分泌,促进自身胰岛素的分泌,从而使机体对于外源性胰岛素需求量下降。而 GLP-1 则以葡萄糖依赖的方式作用于胰岛  $\beta$  细胞,血糖正常时不发生作用,因此我们同时观察到 B 组治疗中低血糖发生率明显低于 A 组,提示西格列汀可减少胰岛素泵强化降糖过程中的低血糖风险,国外亦有相关报道<sup>[15]</sup>。

综上所述,西格列汀联合胰岛素泵降糖治疗方案和单纯胰岛素泵强化治疗相比,能够更好地控制

餐后血糖、提升胰岛功能,同时缩短了血糖达标时间,降低胰岛素使用量,减少了低血糖发生率,是一种安全有效、经济的优化治疗方案。在后续的研究中,我们将继续扩大样本量、延长观察时间,进一步验证西格列汀对于胰岛素使用者是否会带来控制体质量及其他降糖之外的远期益处。

### 【参考文献】

- [1] International Diabetes Federation.IDF Diabetes Atlas ,sixth edition [EB/OL]. [2014-09-20].http://www.Idf.org/diabetesatlas/.
- [2] YANG WY ,LU JM ,WENG JP *et al.*P revalence of diabetes among men and women in China [J].New England Journal of Medicine , 2010 ,362( 12 ) : 1090-1101.
- [3] 张吉平 ,惠媛 ,王国凤 ,等.短期胰岛素泵强化治疗对不同病程 2 型糖尿病患者胰岛功能的影响 [J].中国糖尿病杂志 ,2013 , 21( 6 ) : 531-533.
- [4] WENG J ,LI Y ,XU W *et al.*Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial [J].Lancet ,2008 ,371( 9626 ) : 1753-1760.
- [5] ROBERTSON RP.Beta-cell deterioration during diabetes: what's in the gun [J]? Trends Endocrinol Metab ,2009 ,20: 388-393.
- [6] 冯燕 ,蔺萃 ,赵世华 ,等.初诊 2 型糖尿病病人 IL-1 $\beta$  与胰岛  $\beta$  细胞早相分泌功能关系 [J].青岛大学医学院学报 ,2014 ,50 ( 1 ) : 43-45.
- [7] XU W ,WENG JP.Current role of short-term intensive insulin strategies in newly diagnosed Type 2 diabetes [J].Journal of Diabetes ,2013 ,5( 3 ) : 268-274.
- [8] SHAH P ,ARDESTANI A ,DHARMADHIKARI G *et al.*The DPP-4 inhibitor linagliptin restores  $\beta$ -cell function and survival in human isolated islets through GLP-1 stabilization [J].J Clin Endocrinol Metab ,2013 ,98( 7 ) : E1163-E1172.
- [9] 聂静 ,王颜刚 ,付正菊.艾塞那肽治疗肥胖 2 型糖尿病效果观察 [J].青岛大学医学院学报 ,2013 ,49( 2 ) : 157-159.
- [10] HONG ES ,KHANG AR ,YOON JW *et al.*Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study [J].Diabetes Obes Metab ,2012 ,14( 9 ) : 795-802.
- [11] VILSBOLL T ,ROSENSTOCK J ,YKI-JARVINEN H *et al.*Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes [J].Diabetes Obes Metab ,2010 ,12( 2 ) : 167-177.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版) [M].北京:北京大学医学出版社 ,2011: 9-15.
- [13] VISRAM H.Patient barriers to insulin use in multi-ethnic populations [J].Can J Diabetes ,2013 ,37( 3 ) : 202-204.
- [14] HONG ES ,KHANG AR ,YOON JW *et al.*Comparison between sitagliptin as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase therapy in uncontrolled Korean type 2 diabetes: CSI study [J].Diabetes Obes Metab ,2012 ,14( 9 ) : 795-802.
- [15] TORIMOTO K ,OKADA Y ,MORI H *et al.*Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J].Cardiovasc Diabetol ,2013 ,12: 1.