

甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗糖尿病的临床观察

王少蓉, 刘文莉, 帖丽丽(陕西省第二人民医院内分泌科, 西安 710005)

【摘要】 目的 探讨甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗糖尿病的临床应用效果。**方法** 选择 2011 年 8 月至 2014 年 5 月收治的 96 例口服降糖药物治疗效果不佳的 2 型糖尿病患者作为研究对象, 按随机数字表分为试验组和对照组。对照组患者采用诺和灵 30R 治疗, 试验组患者采用甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗, 比较两组患者血糖、体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素用量、低血糖发生情况和血糖达标时间。**结果** 两组患者治疗后血糖均明显下降, 与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后试验组患者血糖在早餐后 2 h、午餐后 2 h 和晚餐后 2 h 均低于对照组患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。试验组患者 BMI、胰岛素用量和血糖达标时间均低于对照组患者, 而 HbA1c 下降水平高于对照组患者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。试验组患者低血糖总发生和夜间低血糖发生率均低于对照组患者, 差异有统计学意义($\chi^2 = 9.140, 7.500$, 均 $P < 0.05$)。**结论** 甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗糖尿病具有减少胰岛素用量及注射次数、血糖控制效果佳、安全性好的特点, 是一种值得推荐的治疗方案。

【关键词】 糖尿病; 瑞格列奈; 甘精胰岛素; 诺和灵 30R

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.21.026 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)21-3199-03

Clinical observation on effects of insulin glargine combined with repaglinide in treatment of diabetes WANG Shao-rong, LIU Wen-li, TIE Li-li (Department of Endocrinology, Shaanxi Provincial Second People's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710005, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effects of insulin glargine combined with repaglinide in the treatment of diabetes. **Methods** 96 cases of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with poor effect by oral hypoglycemic drugs in our hospital from August 2011 to May 2014 were chosen as the research subjects and divided into the experimental group and the control group according to the random number table method. The control group was treated with novolin 30R and the experimental group adopted the therapy of insulin glargine combined with repaglinide. The blood glucose, BMI, HbA1c, dosage of insulin, hypoglycemia occurrence situation and time of blood glucose reaching target were compared between the two groups. **Results** The blood glucose after treatment in the two group were obviously decreased compared with before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The blood glucose levels at 2h after breakfast, 2 h after lunch and at 2 h after supper in the experimental group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). BMI, HbA1c, dosage of insulin and time of blood glucose reaching target in the experimental group were lower than those in the control group, while the HbA1c level was higher than that in the control group, the differences had statistical significance ($P < 0.05$). The total incidence rate of hypoglycemia and incidence rate of hypoglycemia at night in the experimental group were lower than those in the control group, the differences were statistically significant ($\chi^2 = 9.140, \chi^2 = 7.500, P < 0.05$). **Conclusion** Insulin glargine combined with repaglinide has the characteristics of less insulin dosage, better blood glucose control and good safety in treating T2DM, which is a treatment scheme worthy to be recommended.

【Key words】 diabetes; repaglinide; insulin glargine; novolin 30R

有研究指出, 我国糖尿病发病率在 60 岁以上老年群体中已经上升到 20.4%, 形势非常严峻^[1]。英国前瞻性糖尿病研究指出, 血糖的有效控制对糖尿病并发症的延缓和预防都有重要意义, 可显著改善糖尿病患者的生活质量^[2]。低血糖是口服降糖药物治疗或胰岛素治疗 2 型糖尿病常见的不良反应, 心脑血管事件也是可能的并发症。特别需要指出的是, 随着病情的进展, 口服降糖药还可能发生血糖控制效果降低的现象。因此选择一种安全性高、血糖控制效果好的治疗方案极为重要。本次研究中作者选取了 96 例口服降糖药物治疗效果不佳的 2 型糖尿病患者进行随机对照研究, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2011 年 8 月至 2014 年 5 月收治的 96 例口服降糖药物治疗效果不佳的 2 型糖尿病患者作为研究对象, 所有入选对象均符合以下标准^[3]: (1) 经《WHO 糖尿病

诊断标准(1999)》确诊为 2 型糖尿病; (2) 糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 7.5\%$, 空腹血糖(FBG) > 7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖(2 hPG) > 11.1 mmol/L; (3) 未合并心、肝、肾等脏器功能不全; (4) 未合并甲状腺功能亢进等内分泌疾病; (5) 患者签署知情同意书。将患者按随机数字表分为试验组和对照组各 48 例, 两组患者在年龄、性别组成、病程、体质量、体质量指数(BMI)、HbA1c 等一般资料方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 可比性良好。见表 1。

1.2 治疗方法 治疗分为剂量调整期和治疗期两个阶段, 剂量调整期为 4 周, 治疗期为 12 周。治疗开始后停用其他降糖药物和对血糖可能造成影响的药物。试验组患者采用甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗, 甘精胰岛素(赛诺菲安万特公司)初始剂量为 0.2 IU/kg, 每晚睡前经皮下注射, 瑞格列奈(丹麦诺和诺德公司)初始剂量为每次 0.5 mg, 每天 3 次, 三餐前口服, 剂

量根据血糖情况调整,每次增加 0.5 mg,最大不超过 6.0 mg。对照组采用诺和灵 30R(丹麦诺和诺德)治疗,初始剂量为 0.4 IU/(kg·d),总量的 2/3 早餐后 30 min 皮下注射,总量的 1/3

于晚餐前 30 min 皮下注射,剂量 3 d 调整一次,以将餐后血糖低于 10.0 mmol/L,空腹血糖低于 7.2 mmol/L 为控制目标。

表 1 两组患者一般资料对比($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	体质量(kg)	BMI(kg/m ²)	HbA1c(%)
试验组	48	26/22	56.24±7.38	9.13±5.26	61.87±9.02	23.24±2.51	9.28±1.42
对照组	48	25/23	56.03±7.44	8.97±5.15	62.08±8.84	23.51±2.47	9.21±1.35
t/ χ^2		0.089	0.511	0.639	0.327	0.658	0.432
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.3 观察指标 (1)在治疗前和治疗 16 周后分别对空腹血糖、早餐 2 h 后血糖、午餐 2 h 后血糖、晚餐 2 h 后血糖、睡前血糖和凌晨 3 h 血糖进行测量,仪器为稳豪型血糖仪(强生公司);(2)在治疗前及治疗 16 周后对患者 HbA1c 进行检测,仪器为 DcA2000 型仪器(拜耳公司),并计算治疗前后差值;(3)在治疗前后测量患者身高和体质量,计算治疗前后 BMI 差值;(4)记录治疗过程中胰岛素用量、血糖达标时间和低血糖(<3.8 mmol/L)发生情况。

1.4 统计学处理 该研究采用 SPSS19.0 对数据进行处理,

计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;设定 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖水平对比 两组患者治疗后血糖均明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后试验组患者血糖在早餐后 2 h、午餐后 2 h 和晚餐后 2 h 均低于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血糖水平对比($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	n	时间	空腹	早餐后 2 h	午餐后 2 h	晚餐后 2 h	睡前	凌晨 3 h
试验组	48	治疗前	8.16±0.63	13.35±0.97	12.17±1.08	12.45±0.87	11.42±0.65	7.32±0.53
		治疗后	6.21±0.32*	8.43±0.41*	8.19±0.84*	9.04±0.65*	8.25±0.81*	5.43±0.54*
对照组	48	治疗前	8.07±0.75	13.05±1.01	12.73±0.92	12.01±1.16	11.02±0.75	7.24±0.61
		治疗后	6.43±0.49*	9.32±0.45*#	9.21±0.55*#	9.78±0.43*#	8.63±0.71*	5.66±0.59*

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后对比,# $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗后临床指标对比 试验组患者治疗后 BMI、胰岛素用量和血糖达标时间均低于对照组患者,而 HbA1c 下降高于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗后临床指标对比(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	BMI(kg/m ²)	HbA1c(%)	胰岛素用量(U/d)	血糖达标时间(d)
试验组	48	23.67±2.12	13.14±2.25	19.61±3.07	7.36±1.39
对照组	48	24.81±3.25	11.62±1.31	34.67±5.34	9.51±1.58
<i>t</i>		2.603	3.144	7.572	3.602
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者低血糖发生情况对比 治疗过程中试验组发生低血糖 6 例(12.50%),夜间低血糖 3 例(6.25%);而对照组发生低血糖 19 例(39.58%),夜间低血糖 13 例(27.08%),试验组患者低血糖总发生和夜间低血糖发生率均低于对照组患者,差异有统计学意义($\chi^2=9.140,7.500,P<0.05$)。

3 讨论

有研究指出,单纯口服降糖药物血糖控制效果随胰岛 β 细胞功能下降而下降,糖尿病进展到一定程度后 HbA1c 和血糖均无法达到有效控制的目的^[4]。还有研究指出,长期单纯口服降糖药可导致糖尿病并发症的发生,对患者的生活质量及生命健康造成影响^[5]。口服降糖药血糖控制效果不佳后开展胰岛素治疗已经是治疗 2 型糖尿病的共识。而糖尿病通常好发于中老年人群,在治疗过程中既要控制高血糖,还需避免低血糖的发生。有研究指出,血糖的异常波动也是导致糖尿病慢性并发症发生的重要原因^[6]。美国糖尿病学会的研究结果也指出严重低血糖的发生可能导致病死风险增高,在治疗过程中应严

格控制胰岛素的使用^[7]。因此选择一种合适的胰岛素治疗方案对单纯口服降糖药物治疗效果不佳的 2 型糖尿病患者有重要意义。

与口服降糖药物相比,胰岛素对血糖的控制效果更好,短期内即可改善高血糖毒性作用和 β 细胞功能。还有研究认为胰岛素的快速起效还可提高糖尿病患者的依从性和满意度^[8]。甘精胰岛素是利用 DNA 重组技术研发的新型胰岛素类似物,在人胰岛素原有基础上添加了精氨酸、甘氨酸和锌。甘精胰岛素经皮下注射进入体内后,在内环境作用下由微颗粒分解为单聚体被人体吸收。有研究指出,中效胰岛素注射后有较为明显的峰值,引起血糖波动大,注射时间不灵活,导致其应用范围较窄^[9]。而重组过的甘精胰岛素完全避免了此类问题的发生,每日 1 次,注射方式、应用范围及时间都得到扩展。瑞格列奈是一种促胰岛素分泌降糖药,通常用于餐时血糖的调节。有报道指出,餐后早期瑞格列奈促胰岛素分泌作用最强,因此有着良好的餐时调节血糖效果^[10]。与其他口服降糖药不同,瑞格列奈仅通过与 β 细胞受体结合发挥作用,对 β 细胞的合成及分泌功能有保护作用。

在本次研究中,试验组采用瑞格列奈联合甘精胰岛素治疗,对照组采用诺和灵 30R 胰岛素治疗,结果发现两组患者治疗后血糖均明显下降,与本组治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。这表明两种治疗方案都能有效地改善患者血糖状况。而在治疗后试验组患者早餐后 2 h、午餐后 2 h 和晚餐后 2 h 血糖均低于对照组患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。该结果表明瑞格列奈联合甘精胰岛素的餐时血糖控制效果更好,这也与文献报道的结果一致^[11]。这可能是与瑞格列奈良好的餐时血糖控制效果有关。瑞格列奈起效时间快,作用时间短,进餐前服用形成了与人体相似的胰岛素分泌规律,低血糖

发生率低。同时,瑞格列奈在体内 90% 以上均可有效排泄,体内蓄积量极少,这也是低血糖发生率的重要原因。在本次研究中,试验组患者低血糖总发生和夜间低血糖发生率均低于对照组患者 ($P < 0.05$),表明瑞格列奈联合甘精胰岛素不仅有着良好的血糖控制效果,而且安全性更好。

本次研究中,试验组患者 BMI 增加值、胰岛素用量和血糖达标时间均低于对照组患者,而 HbA1c 降低值高于对照组患者,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。有研究认为,低精蛋白胰岛素和甘精胰岛素对患者 BMI 的影响并无明显差异^[12]。也有研究认为低精蛋白胰岛素可明显增加患者体质量,BMI 随之增高^[13]。作者也倾向于后一种结论,单纯使用低精蛋白胰岛素时胰岛素用量大,而甘精胰岛素和瑞格列奈联合用药时胰岛素用量小,本次研究也证实了联合用药时胰岛素用量较小,这可能是导致对照组 BMI 增加较多的主要原因。同时,胰岛素用量的减少还能避免低血糖和高胰岛素血症的发生。

综上所述,甘精胰岛素联合瑞格列奈对 2 型糖尿病具有胰岛素用量少、血糖控制效果佳、安全性好的特点,可有效改善口服降糖药无效的 2 型糖尿病患者病情,提高患者生命质量,是一种值得推荐的治疗方案。

参考文献

[1] 郭雯,李芳,陈频,等. 单用二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者分别联用利拉鲁肽与甘精胰岛素 26 周的疗效及安全性比较[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(12): 1086-1091.

[2] Joseph JJ, Donner TW. Long term insulin glargine therapy in type 2 diabetes mellitus: a focus on cardiovascular outcomes[J]. Vasc Health Risk Manag, 2015, 23(11): 107-116.

[3] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准与分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6.

[4] Dailey G, Aurand L, Stewart J, et al. Comparison of three algorithms for initiation and titration of insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J

Diabetes, 2014, 6(2): 176-183.

[5] 纪立农,陆菊明,郭晓蕙,等. 中国 2 型糖尿病药物治疗现状与血糖控制的调查研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(7): 397-401.

[6] Paul SK, Maggs D, Klein K, et al. Dynamic risk factors associated with non-severe hypoglycemia in patients treated with insulin glargine or exenatide once weekly[J]. J Diabetes, 2015, 7(1): 60-67.

[7] Home PD, Bolli GB, Mathieu C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naive people with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(1): 15-22.

[8] 王宾,胡桂荣,何丽,等. 加用甘精胰岛素对老年肥胖 2 型糖尿病口服降糖药控制不佳患者的疗效[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(6): 438-440.

[9] 周泽华,肖蓉. 地特胰岛素用于治疗口服降糖药控制不佳的 2 型糖尿病患者疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(5): 340-341.

[10] 唐建东,李清楚,康志强,等. 地特胰岛素联合二甲双胍或加用瑞格列奈治疗口服降糖药血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者的疗效观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(4): 339-341.

[11] 丁雷,石国斌,吴吉平,等. 2 型糖尿病患者抗糖尿病药物治疗与血糖控制状况分析[J]. 安徽医学, 2012, 33(6): 658-660.

[12] 甄月巧,马运芝. 地特胰岛素或甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(6): 435-437.

[13] 王远征,曲琨. 甘精胰岛素联合诺和灵 R 强化治疗初发 2 型糖尿病的疗效与安全性[J]. 山东医药, 2012, 52(21): 73-74.

(收稿日期:2015-03-02 修回日期:2015-07-10)

(上接第 3198 页)

locking compression plate biomechanical study in a cadaveric model[J]. J Hand Surg Br, 2003, 28(3): 263-266.

[3] Gartland JJ Jr, Werley CW. Evaluation of healed Colles' fractures[J]. J Bone Joint Surg (Am), 1951, 33-A(4): 895-907.

[4] 张华,邓强新. 特定桡骨远端骨折患者手术及手法复位治疗后的远期疗效对比[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(12): 1735-1736.

[5] 张林林. 桡骨远端骨折治疗进展[J]. 临床骨科杂志, 2012, 15(2): 209-213.

[6] Zetl RP, Clauberg E, Nast-Kolb D, et al. Volar locking-compression plating versus dorsal plating for fractures of the distal radius: a prospective, randomized study[J]. Unfallchirurg, 2009, 112(8): 712-718.

[7] Chappuis J, Boute P, Putz P. Dorsally displaced extra-articular distal radius fractures fixation: dorsal IM nailing versus volar plating. A randomized controlled trial[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2011, 97(5): 471-478.

[8] Rozental TD, Blazar PE. Functional outcome and complica-

tions after volar plating for dorsally displaced, unstable fractures of the distal radius[J]. J Hand Surg Am, 2006, 31(3): 359-365.

[9] 黄家基. 掌背侧不同入路钢板内固定治疗桡骨远端不稳定骨折[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(8): 948-951.

[10] 朱小虎,周临东,张惠法,等. 桡骨远端骨折治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(4): 453-454.

[11] Rein S, Schikore H, Schneiders W, et al. Results of dorsal or volar plate fixation of AO type C3 distal radius fractures: retrospective study[J]. J Hand Surg Am, 2007, 32(7): 954-961.

[12] 于占勇,李力更,刘会仁,等. 桡骨远端骨折的诊治进展[J]. 创伤外科杂志, 2014, 16(2): 176-179.

[13] 张屹,杨拓,李辉,等. 掌侧与背侧入路钢板置入固定修复桡骨远端骨折并发症的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(22): 3560-3566.

(收稿日期:2015-03-05 修回日期:2015-07-10)