

## 磷酸西格列汀联合甘精胰岛素治疗老年 2 型糖尿病临床疗效分析

刘春军<sup>1</sup>, 严悦<sup>1</sup>, 杨德庆<sup>2\*</sup>

(1 宝鸡市中心医院, 陕西 宝鸡 721008; 2 新疆乌鲁木齐市友谊医院, 乌鲁木齐 830049)

**【摘要】 目的:** 探讨磷酸西格列汀联合甘精胰岛素治疗老年 2 型糖尿病 (T2DM) 的疗效, 为临床治疗提供相应依据。**方法:** 收集宝鸡市中心医院 2011 年 12 月至 2013 年 12 月 82 例老年 T2DM 患者作为研究对象。随机分为对照组与观察组各 41 例。对照组给予甘精胰岛素治疗, 观察组给予磷酸西格列汀联合甘精胰岛素治疗, 观察并比较两组患者糖代谢指标、体重指数、胰岛功能及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组患者 FBG、2 hPG 和 HbA1c 以及 BMI 均显著低于对照组 [(5.2±1.5) vs (6.8±1.6) mmol/L, (8.3±1.6) vs (10.4±1.8) mmol/L, (6.4±1.1) vs (7.2±0.9) %, (20.1±1.8) vs (22.7±1.4) kg/m<sup>2</sup>], 差异均具有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 观察组患者空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽均显著高于对照组 [(545.4±58.3) vs (516.7±51.4) pmol/L, (1 818.5±331.2) vs (1 532.2±298.0) pmol/L], 差异均具有统计学意义 ( $P<0.05$ )。治疗过程中, 两组患者均未出现低血糖事件及其他严重不良反应。**结论:** 磷酸西格列汀联合甘精胰岛素治疗老年 T2DM 疗效可靠, 可以改善患者糖代谢、胰岛功能, 并减轻体重, 且不良反应少, 临床上值得进一步研究。

**【关键词】** 磷酸西格列汀; 甘精胰岛素; 老年; 2 型糖尿病

**【中图分类号】** R963.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2016)01-0051-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.01.011

### Clinical analysis of efficacy of sitagliptin phosphate in combination with insulin glargine for treating patients with type 2 diabetes mellitus

LIU Chun-jun<sup>1</sup>, YAN Yue<sup>1</sup>, YANG De-qing<sup>2\*</sup>

(1. Central Hospital of Baoji, Shanxi Baoji 721108, China; 2. Urumqi Friendship Hospital, Urumqi 830049, China)

**【Abstract】 Objective:** To investigate the clinical effect of treatment of sitagliptin phosphate (SP) in combination with insulin glargine (IG) for treating patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with acute cerebral infarction. **Methods:** 82 cases with T2DM meeting the inclusion criteria were randomly divided into two groups equally. Both groups were given routine treatment. Then the patients in the control group were treated with IG, and the patients in observation group were treated with SP in combination with IG. FBG, 2hPG, HbA1c, BMI, fasting c-peptide (FCP), 2-hour postprandial C peptide (2h PCP), incidence of hypoglycemia, and side effects of two groups were observed and compared. **Results:** The levels of FBG, 2hPG, HbA1c, and BMI of the observation group were all significantly lower than those of the control group after treatments respectively, (5.2±1.5) vs (6.8±1.6) mmol/L, (8.3±1.6) vs (10.4±1.8) mmol/L, (6.4±1.1) vs (7.2±0.9) %, (20.1±1.8) vs (22.7±1.4) kg/m<sup>2</sup>,  $P<0.05$ . The levels of FCP and 2h PCP of the observation group were both significantly higher than those of the control group after treatments, (545.4±58.3) vs (516.7±51.4) pmol/L, (1818.5±331.2) vs (1532.2±298.0) pmol/L,  $P<0.05$ . After treatments, both two groups had no case with hypoglycemia and serious side effects. **Conclusion:** Treatment of SP in combination with IG for T2DM is effective and worthy of further study in future, which can effectively improve the islet function and decrease the BMI.

**【Keywords】** sitagliptin phosphate; insulin glargine; elderly; type 2 diabetes mellitus

糖尿病是一种常见的以糖代谢紊乱为主要临床表现的代谢性疾病, 目前其患病率随着生活方式和年龄结构的改变而呈现出逐年上升的趋势, 其中 2 型糖

尿病 (T2DM) 超过 90.0%<sup>[1]</sup>。当血糖不能得到有效控制时, 持续的高血糖将通过多种途径损伤大小血管, 导致心血管、肾病、视网膜等多种并发症的发生, 严

[收稿日期] 2015-06-09

[作者简介] 刘春军, 男, 本科, 主管药师, 执业药师; 研究方向: 医院药学, 临床合理用药; Tel: 13627276285; E-mail: 397933045@qq.com

[通讯作者]\* 杨德庆, 男, 本科, 副主任医师; 研究方向: 内科内分泌病学、内科老年病学; Tel: 13627276285; E-mail: 2211479136@qq.com

重威胁患者的健康<sup>[2]</sup>。在T2DM中,老年人群占据多数。而老年患者具有病程长、血糖波动大、药物排泄速度慢、容易发生低血糖事件的特点,在治疗过程中平稳降糖非常重要<sup>[3]</sup>。目前,针对T2DM治疗的药物较多,但疗效及不良反应差异大。本试验旨在探讨磷酸西格列汀联合甘精胰岛素治疗老年T2DM的疗效,以期为老年T2DM的临床选药提供一定依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

收集该院2011年12月至2013年12月82例老年T2DM患者作为研究对象。所有患者年龄均 $\geq 55$ 岁,均符合1990年WHO制定的T2DM相关诊断标准<sup>[4]</sup>。所有患者此前均使用磺脲类降糖药治疗,排除严重心肺、肝肾功能不全患者。按照病人进入研究先后顺序进行编号,以随机数字表法将参加研究患者分为2组。对照组男20例,女21例,平均年龄 $(63.2 \pm 8.2)$ 岁,平均病程 $(16.9 \pm 8.6)$ 年,合并高血压17例,高脂血症21例。观察组男22例,女19例,平均年龄 $(64.4 \pm 8.1)$ 岁,平均病程 $(16.7 \pm 7.2)$ 年,合并高血压19例,高脂血症24例。两组患者性别、年龄、病程及伴发疾病等基线资料大体一致( $P>0.05$ ),可比性好。本研究均取得患者知情同意,并且经过伦理委员会批准。

### 1.2 方法

所有患者给予糖尿病饮食、运动及针对性的健康教育治疗,并针对伴发疾病采取相应的治疗措施。对照组给予甘精胰岛素治疗( $0.2 \text{ u} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,每天1次,于晚上10点左右皮下注射)。观察组在对照组的基础上联合应用磷酸西格列汀( $100 \text{ mg/次}$ ,每天1次口服治疗,疗程为12周)。

### 1.3 观察指标

治疗前后,检测比较两组患者空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)和糖化血红蛋白(HbA1c)的糖代谢指标以及体重指数(BMI)变化;观察两组患者胰岛功能,主要包括空腹C肽与餐后2hC肽;观察两组患者不良反应发生情况。

### 1.4 统计分析

采用统计学软件SPSS 16.0对数据进行分析,计量资料采用(均数 $\pm$ 标准差)表示,采用两样本 $t$ 检验,技术资料采用 $\chi^2$ 检验,以 $P<0.05$ 为标准,具有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗前后糖代谢指标及体重指数比较

治疗前,两组患者糖代谢指标FBG、2hPG和HbA1c以及BMI比较无统计学差异( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者上述指标均有不同程度的下降( $P<0.05$ )。与对照组相比,观察组治疗后上述指标均明显下降,比较都有统计学差异( $P<0.05$ )。见表1。

### 2.2 两组患者胰岛功能比较

两组患者治疗后较治疗前空腹C肽及餐后2h空腹C肽均显著升高, $P<0.05$ ,差异均具有统计学意义。观察组治疗后空腹C肽及餐后2h空腹C肽均显著高于对照组, $P<0.05$ ,差异均具有统计学意义。见表2。

### 2.3 两组患者不良反应比较

治疗过程中,两组均无低血糖事件发生。观察组出现了5例腹痛、3例便秘、7例恶心呕吐,对照组出现了6例腹痛、5例便秘、4例恶心呕吐,均经对症处理后均缓解。两组比较,差异无统计学意义。

## 3 讨论

T2DM是一种进展性的终身性疾病,其具体的发病机制尚未完全明确,目前控制血糖,延缓并发症的发生是其治疗的主要原则。老年作为一个特殊的群体,随着年龄的增大,机体功能下降,血糖波动大,药物排泄慢,在选择降糖药物时,有效控制血糖及避免低血糖的发生是同时需要慎重考虑的问题<sup>[5]</sup>。目前,治疗T2DM的药物较多,如何选择既能有效控制血糖,又能避免低血糖发生的药物治疗

表1 两组患者治疗前后糖代谢指标及体重指数比较.  $n=41, \bar{x} \pm s$

组别	时间	FBG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	BMI ( $\text{kg} \cdot \text{m}^2$ )
观察组	治疗前	9.5 $\pm$ 1.7	15.2 $\pm$ 2.3	8.8 $\pm$ 1.0	25.9 $\pm$ 2.4
	治疗后	5.2 $\pm$ 1.5 <sup>1)2)</sup>	8.3 $\pm$ 1.6 <sup>1)2)</sup>	6.4 $\pm$ 1.1 <sup>1)2)</sup>	20.1 $\pm$ 1.8 <sup>1)2)</sup>
对照组	治疗前	9.7 $\pm$ 1.8	14.8 $\pm$ 2.8	8.7 $\pm$ 1.2	25.6 $\pm$ 2.6
	治疗后	6.8 $\pm$ 1.6 <sup>1)</sup>	10.4 $\pm$ 1.8 <sup>1)</sup>	7.2 $\pm$ 0.9 <sup>1)</sup>	22.7 $\pm$ 1.4 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前相比,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;治疗后两组间相比,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

表2 两组患者胰岛功能比较.  $n=41, \bar{x} \pm s$

组别	时间	空腹C肽(pmol/L)	餐后2hC肽(pmol/L)
观察组	治疗前	439.9 $\pm$ 61.5	1014.7 $\pm$ 208.4
	治疗后	545.4 $\pm$ 58.3 <sup>1)2)</sup>	1818.5 $\pm$ 331.2 <sup>1)2)</sup>
对照组	治疗前	445.4 $\pm$ 70.3	1056.4 $\pm$ 212.9
	治疗后	516.7 $\pm$ 51.4 <sup>1)</sup>	1532.2 $\pm$ 298.0 <sup>1)</sup>

注:与本组治疗前相比,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;治疗后两组间相比,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

方案已经成为临床工作者关注的焦点。

T2DM 患者胰岛素不足,口服降糖药通常难以使其血糖达标<sup>[6]</sup>。甘精胰岛素皮下注射无最大药物浓度峰值,可以在 24 h 使机体胰岛素浓度维持在生理状态,较好地平稳降糖,预防低血糖的发生,此外,甘精胰岛素治疗 T2DM 使用方便,疗效确切、安全性更高,在临床上取得较好疗效<sup>[7]</sup>。然而,国外一些报道<sup>[8]</sup>显示,甘精胰岛素治疗对部分人群,尤其是老年人疗效欠佳,需要进一步提高疗效。甘精胰岛素与其他药物联合使用可以提高其疗效,然而对于联合用药药物的选择却没有一致认识,值得进一步研究<sup>[9]</sup>。机体肠道肠促胰岛素具有促进胰岛素释放、抑制胰岛  $\beta$  细胞凋亡及促进  $\beta$  细胞增殖的作用,在降血糖方面具有重要作用<sup>[10]</sup>。然而,这种肠促胰岛素在分泌后的两三分钟内即被二肽基肽酶(DPP-4)水解而失去作用,而且,与正常人群相比,T2DM 患者肠促胰岛素分泌明显减少<sup>[11]</sup>。磷酸西格列汀是一种 DPP-4 抑制剂,可以通过抑制 DPP-4 对肠促胰岛素降解作用,从而保护胰岛细胞并促进机体胰岛素分泌,而且其疗效不受年龄因素的影响,对老年人群尤其适用<sup>[12]</sup>。Barnett 等<sup>[13]</sup>发现,一些常规 T2DM 用药控糖效果不理想时,有必要加用磷酸西格列汀等 DPP-4 抑制剂为治疗方案。综合国内外研究,磷酸西格列汀作为一种新型 T2DM 药物,在临床上应用前景广阔,然而其临床研究资料却相对较少,尤其是关于其与胰岛素类似物的联合治疗方案的研究更是鲜见。本试验中,联合应用磷酸西格列汀较甘精胰岛素治疗老年 T2DM,患者血糖指标下降和胰岛功能改善更为显著。这些结果<sup>[14]</sup>表明,磷酸西格列汀对于提高甘精胰岛素疗效甚为显著,究其原因,主要是因为联合磷酸西格列汀治疗不但可以促进胰岛素的释放,抑制胰高糖素,还能保护患者胰岛  $\beta$  细胞并增加其数量。在体重控制方面,对照组患者 BMI 有一定程度下降,可能与患者血脂代谢紊乱纠正有一定关系,因为血糖水平的下降与血脂代谢紊乱程度呈正相关<sup>[15]</sup>。联合西格列汀治疗,患者 BMI 下降更为显著,主要是因为该药可以减缓胃的排空,增加饱腹感,减少食物的摄入<sup>[16]</sup>。此外,磷酸西格列汀的降糖作用呈葡萄糖依赖性,可以在一定程度上减少低血糖事件的发生率<sup>[17]</sup>,本试验中 2 组患者均未发生低血糖事件,其他不良反应率也无显著统计学差异。

## 【参考文献】

- [1] 朱一帆,陈琦,姜军,等.格列齐特 II 与二甲双胍治疗初诊老年 2 型糖尿病的疗效比较[J].重庆医学,2012,41(15):1537-1538.
- [2] 陈娟娟,杨世民,薛京会,等.2010-2012 年我院抗糖尿病药物应用分析[J].临床药物治疗杂志,2013(5):55-58.
- [3] 何相成,朱代华,张彦,等.地特胰岛素联合瑞格列奈治疗老年 2 型糖尿病的疗效观察[J].当代医学,2012,18(2):16-17.
- [4] 韩勤芬,华文进,曹敏,等.不同胰岛素联合口服降糖药物治疗老年 2 型糖尿病的疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(19):4847-4848.
- [5] 张征,邹大进.糖尿病治疗历史[J].临床药物治疗杂志,2015(2):19-23.
- [6] 陆秀红,何静,张圭,等.西格列汀联合二甲双胍治疗 II 型糖尿病的疗效观察[J].河北医学,2011(10):1303-1306.
- [7] 刘湘茹,胡德龙,薛珮怡,等.甘精胰岛素联合瑞格列奈与双相门冬胰岛素治疗新诊断 2 型糖尿病的效果比较[J].广东医学,2014(10):1603-1605.
- [8] Zhuang Y G, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17(19):2566-2570.
- [9] Levin P, Wei W, Wang L, et al. Combination therapy with insulin glargine and exenatide: real-world outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. Curr Med Res Opin, 2012, 28(3):439-446.
- [10] 侯文芳,刘国强,洪天配,等.肠促胰岛素在减肥手术治疗肥胖 2 型糖尿病患者中的作用[J].世界华人消化杂志,2010,18(4):324-328.
- [11] Kumar K V, Gupta A K. Clinical audit of patients using DPP4 inhibitors in longstanding type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr, 2015, 9(4):277-279.
- [12] Umezawa S, Kubota A, Maeda H, et al. Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ASSET-K study[J]. BMC Endocr Disord, 2015, 15(2):34.
- [13] Barnett A H, Charbonnel B, Moses R G, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(10):1919-1931.
- [14] Charbonnel B, Schweizer A, Dejager S, et al. Combination therapy with DPP-4 inhibitors and insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: what is the evidence? [J]. Hosp Pract, 2013, 41(2):93-107.
- [15] 朱大龙,胡云,黄洪,等.2 型糖尿病患者不同血糖水平和体重指数对胆固醇/高密度脂蛋白及其它脂质代谢的影响[J].江苏医药,1999,25(4):283-284.
- [16] Ueno H, Tsuchimochi W, Wang H W, et al. Effects of Miglitol, Acarbose, and Sitagliptin on Plasma Insulin and Gut Peptides in Type 2 Diabetes Mellitus: A Crossover Study [J]. Diabetes Ther, 2015, 6(2):187-196.
- [17] Katzeff H L, Williams-Herman D, Xu L, et al. Long-term efficacy of sitagliptin as either monotherapy or add-on therapy to metformin: improvement in glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes.[J]. Curr Med Res Opin, 2015, 31(6):1071-1077.