

瑞格列奈联合甘精胰岛素治疗老年人 2 型糖尿病疗效评价*

李德铭 黄柏机 赵念

(广东省德庆县人民医院 德庆 526600)

摘要:目的:分析研究甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗老年人 2 型糖尿病的临床效果。方法:随机选取我院内分泌科 2014 年 1 月~2015 年 10 月接收的 106 例老年人 2 型糖尿病患者,按随机自愿原则分成对照组 50 例和观察组 56 例。对照组给予常规预混胰岛素每天 2 次注射治疗;观察组给予每天睡前 1 次甘精胰岛素联合餐前口服瑞格列奈治疗。观察两组 4 个月的临床血糖控制情况、HbA_{1c}、BMI 指标及不良反应情况。结果:两组治疗前血糖及各项指标均无显著差异。但治疗后,两组血糖控制及 HbA_{1c} 均较前改善,以观察组改善明显;除观察组 BMI 与治疗前比较无差异,其他各指标均存在显著差异($P<0.05$)。结论:应用甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗老年 2 型糖尿病临床疗效显著,能有效降低和控制患者血糖水平,减少不良反应的发生。

关键词:老年人 2 型糖尿病;甘精胰岛素;瑞格列奈;联合用药

中图分类号:R587.1

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2017.03.003

据国际糖尿病联盟(IDF)第七版糖尿病地图统计数据显示,2015 年全球糖尿病患者高达 4.15 亿人,比 2014 年 3.87 亿的患病率上升了 0.5%(2014 年患病率为 8.3%,2015 年患病率上升至 8.8%)。预计 2040 年全球糖尿病患者数将达 6.42 亿,患病率将上升至 10.4%。全球 2015 年约有 500 万成年人死于糖尿病或其并发症(我国死亡人数最高)。我国 2015 年糖尿病患者达 1.096 亿,居全球首位。根据目前的发展趋势,预计到 2040 年我国糖尿病患者数将达 1.507 亿,其中 2 型糖尿病患者占糖尿病患者总数 90%左右。糖尿病发病原因较复杂,目前,临床治疗方法主要是口服降糖药或胰岛素注射。但老年 2 型糖尿病患者病程多数较长,胰岛功能差,后期药物治疗效果不佳。且 1 日 2 次或 3 次的胰岛素皮下注射治疗,药物剂量控制不佳,患者依从性较低等因素极易造成低血糖等并发症。因此,寻找一种既能有效控制血糖又能降低低血糖发生率且用药依从性较好的治疗方案极为迫切。多研究表明甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗老年糖尿病血糖控制效果较好,且不良反应少^[1]。本研究随机抽选我院部分 2 型糖尿病患者行甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗,并对比分析其临床疗效。现将具体结果汇报如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2014 年 1 月~2015 年 10 月在我院内科门诊接受诊治的 2 型糖尿病老年患者 106 例作为研究对象,按自愿原则分成对照组和观察组。其中对照组 50 例,男 28 例,女 22 例;年龄 67~83 岁,平均(71.9±5.2)岁;病程 4~15 年,平均(8.7±5.2)年。观察组 56 例,男 30 例,女 26 例;年龄 65~80 岁,平均(70.69±6.8)岁;病程 6~12 年,

平均(9.2±4.9)年。两组一般资料对比无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入选与排除标准 [2] 所选患者均符合 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准;均为口服降血糖控制不理想患者;排除严重肝、肾、心功能不全患者;排除急性并发症及胰腺切除术后患者。

1.3 方法 对两组患者及其家属进行糖尿病知识宣教,规范糖尿病患者饮食治疗。对照组使用预混胰岛素早、晚餐前皮下注射,起始剂量 0.4~0.6 U/(kg·d),按早 3/5、晚 2/5 的比例分配,根据血糖调整用量。观察组行甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗,每日睡前给予皮下甘精胰岛素注射,起始剂量 0.2 U/(kg·d),根据空腹血糖及夜间低血糖发生情况调整剂量;同时于每日餐前 15 min 口服瑞格列奈治疗,1 mg/次,3 次/d,根据餐后 2 h 血糖结果调整药物剂量,每次增加剂量 0.5 mg,最大剂量不超过 6 mg/次。治疗期间要求患者于治疗第 0、2、4、6、8、12 周和 16 周进行每天 6 个时点(空腹、早中晚三餐后 2 h、睡前及凌晨 3 时)的指尖血糖监测,同时观察治疗期间不良反应发生情况。若患者出现明显低血糖症状或血糖含量低于 3.8 mmol/L,标记为低血糖反应。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS15.0 统计学软件进行处理,计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后各时间段血糖谱比较 两组治疗前血糖值无显著差异;两组治疗后血糖均得到有效控制,观察组各时间段血糖值均低于对照组,差异显著($P<0.05$)。见表 1。

* 基金项目:广东省肇庆市科技创新计划项目(编号:2016240308)

表 1 两组治疗前后各时间段血糖谱的比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

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 时
观察组	56	治疗前	8.68± 0.57	12.88± 0.78	12.89± 0.62	12.69± 0.86	11.88± 0.78	7.55± 0.63
		治疗后	6.54± 0.44*	8.78± 0.44*	8.82± 0.98*	8.57± 0.76*	8.07± 0.97*	5.35± 0.54*
对照组	50	治疗前	8.51± 0.67	12.69± 0.92	13.06± 0.28	12.56± 0.99	11.96± 0.59	7.60± 0.64
		治疗后	6.88± 0.71 [#]	9.64± 0.80 [#]	9.81± 0.86 [#]	9.04± 0.86 [#]	8.36± 0.76 [#]	5.82± 0.50 [#]

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与观察组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后糖化血红蛋白 (HbA1c) 及 BMI 比较 两组治疗前 HbA1c 比较无明显差异;治疗后两组 HbA1c 均出现显著下降,观察组 HbA1c 值显著低于对照组 ($P<0.05$)。观察组 BMI 治疗前后无明显差异,但对照组治疗后 BMI 显著增加 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 HbA1c 及 BMI 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	HbA1c (%)	BMI (kg/m ²)
观察组	56	治疗前	9.08± 0.78	23.93± 0.57
		治疗后	5.98± 0.15*	24.08± 0.62
对照组	50	治疗前	9.14± 0.33	23.50± 0.65
		治疗后	6.86± 0.24 [#]	25.80± 0.42*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与观察组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.3 不良反应发生情况比较 治疗中,观察组出现 5 例 (8.93%)、对照组出现 16 例 (32.00%) 低血糖事件。两组比较差异显著 ($P<0.05$)。

3 讨论

2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes, T2DM) 是一种慢性进展性疾病,与人们的生活方式、饮食结构改变有着密切联系,根据汪会琴等^[3]最新研究结果认为,2 型糖尿病的发病率随着年龄的增长而增长,两者呈正相关。另一全国性抽样调查结果显示,60 岁以上人群糖尿病 (DM) 患病率高达 20.4%^[4]。通过胰岛素注射虽能有效且迅速起到降糖作用,但对于老年 T2DM 患者而言,因患病时间长,活动限制,药量控制不便等因素,长期胰岛素注射用药依从性相对较低,且控制血糖与低血糖的发生是相伴的。随着病情进展, β 细胞功能将逐渐衰竭,导致高血糖的控制越来越困难^[5],一旦用药剂量不当极易造成血糖控制不稳或低血糖事件的发生,甚至引发严重后果。

有研究认为, β 细胞功能的损害在早期 T2DM 患者中是可逆的,对部分初始 T2DM 患者使用外源性胰岛素强化治疗后, β 细胞可得到充分休息,患者在一段时间的缓解期可不使用任何药物。为此,临床近几年开始提倡对新诊断的 T2DM 严重高血糖患者开展胰岛素强化治疗。2010 版中国 2 型糖尿病防治指南对胰岛素及其类似物使用亦作有较明确表述,即 T2DM 患者在口服降糖药未达到血糖控制目标时可给予口服药物和胰岛素联合治疗。甘精胰岛素是一类 pH 溶解度较低的长效人工胰岛素类似注

射物,起效时间短、维持时间长。甘精胰岛素是利用甘氨酸代替胰岛素 A21 位门冬氨酸,并在 B30 位加 2 个精氨酸而形成,这使得胰岛素在皮下组织偏碱性环境中具有溶解度降低,吸收相对恒定,无明显胰岛素高峰等药代动力学特点。该特点有利于甘精胰岛素 24 h 维持稳定血药浓度,已逐步成为当前糖尿病临床治疗替代的常用药物^[6]。瑞格列奈作为临床常用口服降糖药物之一,是非磺脲类促胰岛素分泌剂的一种,药代动力学研究显示其主要是通过作用于胰岛 β 细胞膜上的 36 KDA 蛋白受体,促进胰岛细胞膜上的 KATP 通道关闭,抑制钾离子外流,使细胞膜去极化,从而开放电压依赖的钙通道,使细胞外钙进入细胞内,刺激和加速胰岛素分泌作用^[7]。该药起效快、持续时间长、低血糖发生率低。正是因为具备这些特点,瑞格列奈才能在治疗糖尿病时做到随餐服用,不进食不服药,老年人使用方便,从而有效提高治疗依从性。

本研究结果显示,两组治疗后的 6 个时间点血糖指标均显著优于治疗前,但观察组在餐后 2 h 血糖控制要显著优于对照组,各项数据均存在显著差异 ($P<0.05$)。笔者认为,这可能与患者用药依从性和药物剂量掌控存在一定关系。观察组应用甘精胰岛素于每日睡前 1 次注射和每次餐前 15 min 口服瑞格列奈治疗,相对于对照组每天两次预混胰岛素早晚餐前皮下注射,方法更简单、方便,可做到随餐服用,有效提升患者依从性。同时结果显示,治疗后两组患者 HbA1c 均有效控制在 7% 以下,但观察组要明显优于对照组;观察组治疗期间在有效控制血糖的同时 BMI 并未见明显增长,而对照组体重则出现明显增长。虽然两组患者均发生低血糖事件,但观察组发生率要显著低于对照组 ($P<0.05$)。有研究认为低血糖是糖尿病患者胰岛素降血糖最常见不良反应,约 69% 是降糖药物所致^[8]。综上所述,应用甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗老年 2 型糖尿病患者临床效果显著,能有效降低和控制血糖水平,减少不良反应的发生。

参考文献

- [1] 王晓青. 甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗老年 2 型糖尿病疗效及安全性[J]. 中国老年学, 2012, 16(13): 964-966 (下转第 10 页)

表 2 两组患者治疗前后中医证候评分及 SGRQ 评分对比(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	咳嗽	咳痰	喘息	肺部哮鸣音	SGRQ 评分
观察组	50	治疗前	2.82± 0.44	2.79± 0.52	2.78± 0.49	2.75± 0.50	82.55± 9.64
		治疗后	0.66± 0.17**	0.57± 0.19**	0.42± 0.13**	0.48± 0.16**	40.06± 7.71**
对照组	50	治疗前	2.83± 0.39	2.80± 0.55	2.77± 0.47	2.73± 0.44	82.53± 9.88
		治疗后	1.10± 0.23*	1.09± 0.28*	0.98± 0.22*	1.17± 0.30*	62.48± 8.22*

注:与同组治疗前对比,*P<0.05;与对照组治疗后对比,**P<0.05。

2.3 两组患者治疗前后的 FEV₁/FVC 及 6MWT 评分对比 治疗后,两组患者的 FEV₁/FVC 水平高于同组治疗前,6MWT 评分低于同组治疗前,差异有统计学意义,P<0.05;观察组的 FEV₁/FVC 水平高于对照组,6MWT 评分低于对照组,差异有统计学意义,P<0.05。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 FEV₁/FVC 及 6MWT 评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	FEV ₁ /FVC (%)	6MWT 评分(分)
观察组	50	治疗前	62.82± 8.44	2.44± 0.52
		治疗后	83.66± 9.17**	1.06± 0.19**
对照组	50	治疗前	62.85± 8.39	2.42± 0.55
		治疗后	74.10± 8.23*	1.54± 0.28*

注:与同组治疗前对比,*P<0.05;与对照组治疗后对比,**P<0.05。

3 讨论

COPD 是一种以不能完全可逆的气流受限为特征,进行性加重呼吸困难为主要表现的疾病,后期患者可出现消瘦、纳差、活动耐受差等全身表现,严重影响患者的生活质量。目前,对于 COPD 急性发作,西医治疗主要以抗感染、化痰、解痉平喘、氧疗等为主,随着家庭氧疗的普及,缓解期吸入支气管扩张剂及表面激素更加合理化的应用,COPD 的预后效果得到显著改善,但效果仍不能令人满意。

中医学认为,COPD 属“肺胀”、“喘证”范畴,主要病机为气虚、血瘀、痰浊,常相兼致病,因气虚而发病,因血瘀与痰浊而致病情迁延难愈,虚与实邪均贯穿于疾病过程的始终。该病气虚为本,实邪为标,本虚标实、虚实夹杂,中医辨治应以止咳平喘、纳气补肺、化痰通络为主要原则^[6]。本研究中所用三参胶囊为纯中药制剂,以人参、三七、沉香为主要成分,方中人参可补脾益肺,三七可活血化瘀,沉香可降逆平喘,诸药配伍共奏止咳化痰、纳气平喘之功效^[7]。现代医

学研究显示,人参中皂苷、多糖等成分对垂体肾上腺皮质系统有刺激作用,可使促肾上腺素和皮质醇增加,能提高机体的应激状态,增加对非特异性刺激的抵抗力;三七中的皂甙可通过抑制血小板生长因子,促肺动脉平滑肌细胞增殖,而抑制肺血管结构重建,有效抑制慢性缺氧性肺动脉高压;沉香则有抗菌、镇静、止咳的作用。本研究中观察组的治疗总有效率高于对照组,治疗后咳嗽、咳痰、喘息、肺部哮鸣音及 SGRQ 评分均低于对照组,也证实了三参胶囊在控制 COPD 病情和改善症状方面有显著的效果。另外,治疗后观察组的 FEV₁/FVC 水平高于对照组,6MWT 评分低于对照组,这与三参胶囊能够改善 COPD 患者肺功能有关。总之,三参胶囊能够有效提高西药对 COPD 的治疗效果,改善患者中医证候、生活质量和肺功能,值得临床推广。

参考文献

[1]李佳.慢性阻塞性肺疾病的临床治疗进展[J].中国医学创新,2015,12(9):144-146
 [2]中华医学会呼吸病学会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-266
 [3]Jones PW,Watz H,Wouters EF,et al.COPD: the patient perspective[J].Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2016,19(11):13-20
 [4]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.159-121
 [5]Decker I,Goodman SA,Phillips SE,et al.The six-minute walk test is a valuable measure of functional change following chemotherapy for AL (light-chain) cardiac amyloidosis[J].Br J Haematol,2017:16-19
 [6]李建生,余学庆,王明航,等.中医治疗慢性阻塞性肺疾病研究的策略与实践[J].中华中医药杂志,2012,27(6):1607-1614
 [7]陆益民,奚肇庆,虞乐群,等.中西医结合治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性发作期的疗效观察[J].中国老年学杂志,2013,33(2):296-298
 (收稿日期:2017-02-12)

(上接第 6 页)

[2]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
 [3]汪会琴,胡如英,武海滨,等.2 型糖尿病报告发病率研究进展[J].浙江预防医学,2016,28(1):37-39,57
 [4]WY Yang, JM Lu, JP Weng, et al.Prevalence of diabetes among men and women in China[J].N Engl J Med,2010,362(12):1090-1091
 [5]Smushkin G,Vella A.What is type 2 diabetes? [J].Medicine

(Abinqdon),2010,38(11):597-601
 [6]王平,祝开思,曲建昌,等.甘精胰岛素联合瑞格列奈治疗老年 2 型糖尿病患者的疗效与安全性[J].中华老年医学杂志,2008,27(8):561-563
 [7]陈森,胡承,贾伟平.瑞格列奈药物基因组学研究进展[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(2):185-187
 [8]陆颖理,赵江波.低血糖症状的病因研究[J].浙江预防医学,2004,16(1):17-18
 (收稿日期:2017-01-20)