

胰岛素泵联合二肽基肽酶-IV抑制剂 治疗新发2型糖尿病的疗效观察

陈英姿, 孟信龙, 杜鹏, 缪从庆, 樊爱娟, 刘敬敬, 陆德川

(扬州大学医学院附属扬州市江都人民医院 内分泌科, 江苏 扬州, 225200)

摘要: 目的 探讨胰岛素泵联合二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂治疗新诊断2型糖尿病(T2DM)的效果。方法 将51例新诊断T2DM患者随机分为试验组(胰岛素泵联合DPP-IV抑制剂)与对照组(单用胰岛素泵)。治疗15d后比较2组临床疗效。结果 治疗后,2组血糖相关指标均显著改善($P < 0.05$),且试验组血糖控制显著优于对照组($P < 0.05$)。试验组胰岛β细胞功能指数、C肽曲线下面积、胰岛素抵抗指数显著优于对照组($P < 0.05$)。试验组胰岛素用量、血糖完全达标比例、血糖达标时间、体质量增加值均显著优于对照组($P < 0.01$)。试验组低血糖发生率为8.00%(2/26),对照组为12.00%(3/25),2组差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗过程中,2组均未发生严重低血糖事件以及肝、肾功能损害。结论 胰岛素泵联合DPP-IV抑制剂治疗新诊断T2DM的效果显著,能有效控制血糖,减轻胰岛素抵抗,减少体质量增加。

关键词: 2型糖尿病;胰岛素泵;二肽基肽酶-IV;胰岛β细胞功能指数;胰岛素抵抗指数;C肽

中图分类号: R 587.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2019)08-022-03 DOI: 10.7619/jcmp.201908005

Effect observation of insulin pump combined with dipeptidyl peptidase-IV inhibitor on the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

CHEN Yingzi, MENG Xinlong, DU Peng, MIU Congqing,
FAN Aijuan, LIU Jingjing, LU Dechuan

(Department of Endocrinology, Jiangdu People's Hospital Affiliated to Medical College of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225200)

ABSTRACT: Objective To investigate the effect of insulin pump combined with dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitor on the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Totally 51 newly diagnosed patients with T2DM were randomly divided into experimental group (insulin pump combined with DPP-IV inhibitor) and control group (insulin pump alone). After 15 days of treatment, the clinical effect was compared between two groups. **Results** After treatment, the blood sugar related indexes in both groups significantly improved ($P < 0.05$), and the blood sugar control of the experimental group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). The pancreatic β cell function index, area under curve of C-peptide and insulin resistance index in the experimental group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The dosage of insulin, the ratio of patients with blood sugar reaching the standard completely, the time of blood sugar reaching the standard and the increase value of body mass in the experimental group were significantly better than those in the control group ($P < 0.01$). The incidence rate of hypoglycemia was 8.00% (2/26) in the experimental group and 12.00% (3/25) in the control group, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). During the treatment, no severe hypoglycemic events and liver and kidney function damage occurred in both groups. **Conclusion**

Insulin pump combined with DPP-IV inhibitor is effective in the treatment of newly diagnosed T2DM, which can effectively control blood sugar, reduce insulin resistance and weight gain.

KEY WORDS: type 2 diabetes mellitus; insulin pump; dipeptidyl peptidase-IV; pancreatic β cell function index; insulin resistance index; C-peptide

胰岛素泵可模拟胰腺的分泌功能,按照人体需要的剂量将胰岛素持续地推注到患者的皮下,保持全天血糖的稳定,从而达到控制血糖的目的。对于新发2型糖尿病(T2DM)患者,需要控制好血糖水平以保护胰岛功能。T2DM发病的中心环节是胰岛细胞缺陷以及胰岛素生物学效应减弱。大部分T2DM患者存在胰岛素抵抗,单纯胰岛素治疗可能会导致高胰岛素血症以及肥胖^[1]。动脉粥样硬化的危险因素之一就是高胰岛素血症^[2]。二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂能延缓胃排空,具有抑制摄食中枢、肝糖输出、改善血脂、减少内脏脂肪蓄积、抑制食欲、减少摄食的肠促胰岛素生物学作用,从而改善血糖控制,减轻体质量。本研究探讨胰岛素泵联合DPP-IV抑制剂治疗新发T2DM的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取扬州市江都人民医院2016年12月—2017年11月收治的新诊断T2DM患者51例,均符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》中诊断标准。所有患者未接受过任何糖尿病相关治疗,其中男27例,女24例,年龄22~75岁,体质量指数(BMI)为 (25.30 ± 11.30) kg/m²,空腹血糖(FBG) ≥ 11.1 mmol/L;均无糖尿病急性并发症,无明显肝、肾功能异常,无急性应激状态,无使用影响血糖代谢的相关药物及疾病史;胰岛自身相关性抗体[胰岛细胞抗体(ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)]均为阴性。将上述患者随机分为2组。试验组26例,其中男13例,女13例,平均年龄 (46.00 ± 10.00) 岁,BMI为 (27.10 ± 1.40) kg/m²,病程 (1.30 ± 0.70) 年。对照组25例,其中男13例,女12例,平均年龄 (45.00 ± 11.00) 岁,BMI为 (25.30 ± 2.80) kg/m²,病程 (1.30 ± 0.90) 年。2组患者一般资料无显著差异($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

所有患者给予糖尿病教育、饮食、运动指导,使用韩国Dana Dibetcare II型胰岛素泵皮下持续注射诺和锐控制血糖,起始总量为0.4~0.5 U/(kg·d),其中半数剂量作为每小时输注的基础率,另外的半数剂量平均分配为每天3餐前的大剂量。试验组在胰岛素泵基础上加用DPP-IV抑制剂5 mg/d,疗程均为15 d,每天监测

3餐前、睡前、夜间12点、凌晨3点的血糖,共计6次。根据血糖调整基础用量、餐前大剂量。记录血糖达标时间,FBG < 7.0 mmol/L及3餐前 < 8.0 mmol/L为达标。记录2组血糖控制达标人数、每日胰岛素总量、治疗后体质量以及治疗前及治疗后第15天C肽(C-P)释放试验结果。检查0、30、60、120 min的C-P水平,检查前停止胰岛素泵8 h,C-P采用发光分析法测定。以C-P水平评价胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)、曲线下面积(AUC)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。HOMA- β (C-P) = $0.27 \times F(\text{C-P}) / (\text{FBG} - 3.5)$,其中F(C-P)代表空腹C肽水平。HOMA-IR(C-P) = $1.5 + \text{FBG} \times F(\text{C-P}) / 2800$ 。AUC(C-P) = $0.25 \times [(\text{C-P})_0 + 4 \times (\text{C-P})_{30} + 3 \times (\text{C-P})_{120}]$,其中(C-P)₀、(C-P)₃₀、(C-P)₁₂₀依次代表0、30、120 min的C肽水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS 11.0统计软件进行数据处理。计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间差异性比较采用两独立样本 t 检验,治疗前后资料采用配对 t 检验,其中非正态分布数据均采用非参数检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2组治疗后FBG、餐后2 h血糖(2 hBG)较治疗前显著改善($P < 0.05$),且试验组显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗后,2组HOMA- β (C-P)、AUC(C-P)均较治疗前显著升高($P < 0.05$),HOMA-IR(C-P)显著降低($P < 0.05$),且试验组HOMA-IR(C-P)显著低于对照组($P < 0.05$)。见表1。试验组胰岛素用量、血糖完全达标比例、血糖达标时间、体质量增加值均显著优于对照组($P < 0.01$)。见表2。低血糖是以末梢血糖 ≤ 3.9 mmol/L伴或不伴有心悸、心慌、出汗、手抖、昏迷等症状的并发症^[3]。试验组低血糖发生率为8.00%(2/26),对照组为12.00%(3/25),2组差异无统计学意义($P > 0.05$)。在调整胰岛素泵剂量后,2组血糖均达标,且无严重低血糖事件发生。

3 讨论

新发T2DM患者空腹及餐后血糖处于较高水平,长期血糖控制不佳,高糖毒性使胰岛素用量明显增加, β 细胞长期处于刺激状态,导致胰岛 β

表 1 2 组患者治疗前后各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	FBG/(mmol/L)	2 hBG/(mmol/L)	HOMA- β (C-P)	AUC(C-P)	HOMA-IR(C-P)
试验组($n=26$)	治疗前	12.92 \pm 1.23	20.12 \pm 2.61	0.07 \pm 0.02	9.11 \pm 2.35	3.9 \pm 1.6
	治疗后	5.58 \pm 0.79 ^{*#}	7.11 \pm 2.52 ^{*#}	0.19 \pm 0.09 [*]	13.18 \pm 3.12 [*]	2.2 \pm 0.4 ^{*#}
对照组($n=25$)	治疗前	13.21 \pm 1.12	19.11 \pm 3.52	0.08 \pm 0.03	7.67 \pm 2.68	4.1 \pm 1.4
	治疗后	8.61 \pm 2.04 [*]	11.21 \pm 3.89 [*]	0.18 \pm 0.07 [*]	11.23 \pm 3.78 [*]	3.4 \pm 0.7 [*]

FBG: 空腹血糖; 2 hBG: 餐后 2 h 血糖; HOMA- β (C-P): 以 C 肽评价的胰岛 β 细胞功能指数;

AUC(C-P): 以 C 肽评价的曲线下面积; HOMA-IR(C-P): 以 C 肽评价的胰岛素抵抗指数。

与治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

表 2 2 组胰岛素用量、血糖完全达标比例、血糖达标时间、体质量增加值比较($\bar{x} \pm s$) [n (%)]

组别	n	胰岛素用量/(U/d)	血糖完全达标	血糖达标时间/d	体质量增加值/kg
试验组	26	29.89 \pm 3.90 ^{**}	23(88.50) ^{**}	4.20 \pm 1.10 ^{**}	1.60 \pm 0.60 ^{**}
对照组	25	42.40 \pm 4.10	15(60.00)	8.40 \pm 2.80	4.20 \pm 1.40

与对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

细胞处于耗竭状态,加重高血糖反应,而高糖毒性又能促使 β 细胞功能恶化,形成恶性循环^[4]。胰岛素泵能模拟胰岛素生理分泌模式,能尽快解除高糖毒性,恢复胰岛功能,发挥保护胰岛功能的作用^[5]。T2DM 患者大多存在不同程度胰岛素抵抗,胰岛素泵治疗会导致高胰岛素血症,升高体质量增加风险。高胰岛素血症会加重动脉粥样硬化的进程,是糖尿病大血管病变的危险因素之一^[6-7]。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)可以补充 β 细胞的胰岛素储存量,防止 β 细胞衰竭,可能通过增加胰岛素 mRNA 的稳定性、上调胰岛素的基因转录和生物合成有关,并且可以有效抑制 α 细胞分泌胰高血糖素。DPP-IV 抑制剂具有与 DPP-IV 的天然底物 GLP-1 相似的结构,因而可竞争性地与 DPP-IV 的活性部位结合,防止 GLP-1 被 DPP-IV 水解,减少 GLP-1 的降解,增加其在血液中的浓度^[8],进而保证其发挥相应的效用^[9]。口服 DPP-IV 抑制剂后,活性 GLP-1 水平升高,进而以葡萄糖依赖的形式刺激胰岛素的释放并促进 β 细胞的增殖、新生,抑制 β 细胞的凋亡,减少内脏脂肪,降低体质量增加风险。

本研究结果显示,2 组治疗后血糖均得到明显控制,高糖毒性及胰岛 β 细胞功能也得到改善。在达到同样的血糖控制目标下,试验组血糖达标的人数更多,达标时间更短,胰岛素用量更少,体质量增加风险更低,提示 DPP-IV 抑制剂联合胰岛素泵控制新发 T2DM 的效果显著,能提高胰岛素生物学效应,解除糖毒性,减少胰岛素用量,减少高胰岛素血症的发生,降低体质量增加的风险。试验组 HOMA-IR 显著低于对照组,证明

DPP-IV 抑制剂能较好地改善胰岛素抵抗。此外,2 组 C 肽水平均有明显的改善,但差异无统计学意义,可能与本研究血糖达标后进行 C 肽释放实验的间隔时间较短,若条件允许的话,可延长复查 C 肽释放实验时间至血糖达标后约 2 个月再进行评价。

综上所述,胰岛素泵联合 DPP-IV 抑制剂治疗新发 T2DM 效果显著,可在降糖的同时降低体质量增加风险,提高胰岛素生物学效应,效果优于单纯使用胰岛素治疗。

参考文献

- [1] 陈灏珠. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1-54.
- [2] 王凯军, 梅询. 高胰岛素血症与动脉粥样硬化研究现状[J]. 实用临床医学, 2014, 9(10): 129-130.
- [3] 邢莉, 申虎威. 地特胰岛素加三餐前速效胰岛素与胰岛素泵短期强化治疗对 2 型糖尿病的疗效比较[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(2): 126-128.
- [4] Ismail-Beigi F. Pathogenesis and glyceimic management of type 2 diabetes mellitus: a physiological approach[J]. Arch Iran Med, 2012, 15(4): 239-246.
- [5] 谢艳红, 莫朝晖, 金萍, 等. 初诊 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗后胰岛 β 细胞功能的动态变化[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(4): 225-227.
- [6] 陆浩, 钱菊英, 葛均波. 高胰岛素血症与型糖动脉粥样硬化[J]. 中国临床医学, 2008, 15(1): 35-38.
- [7] Müller W A, Faloona G R, Aguilar-Parada E, et al. Abnormal alpha-cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein ingestion[J]. N Engl J Med, 1970, 283(3): 109-115.
- [8] Wajchenberg B L. beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment[J]. Endocr Rev, 2007, 28(2): 187-218.
- [9] 占美, 徐班, 吴逢波. 沙格列汀治疗 2 型糖尿病的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2012, 12(6): 708-710.