DOI:10.16016/j.1000-5404.201512124

利格列汀联合赖脯胰岛素50对初诊2型糖尿病的临床疗效及安全性分析

杨 静,徐 静,郑宏庭 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院内分泌科)

[摘要] **目的** 探讨利格列汀联合赖脯胰岛素50治疗初诊2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)的疗效与安全性。**方法** 选择2015年1-7月于本科门诊就医,符合纳入及排除标准的131例初诊T2DM患者,最终完成随访的观察组和对照组各61例,包括男性66名,女性56名,年龄(44.6±11.3)岁。观察组采用利格列汀联合赖脯胰岛素50治疗,对照组单用赖脯胰岛素50治疗,比较基线水平和治疗12周后两组空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白、体质量指数、胰岛素每日需要量、胰岛素抵抗指数变化、随访期间低血糖发生人次。**结果** 12周后观察组和对照组的空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白分别降至(6.8±0.6)、(6.6±1.0)mmol/L,(8.9±1.2)、(8.5±1.4)mmol/L,(6.9±1.0)%、(6.7±0.8)%,两组均较基线水平下降显著($P<0.05$),两组下降幅度差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者体质量指数治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组每日胰岛素需要量、胰岛素抵抗指数分别降至(15.1±2.2)U、2.92±0.21,较基线水平显著下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访期间观察组发生低血糖为7人次,对照组为19人次,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对于初诊T2DM患者,与单独使用赖脯胰岛素50相比,利格列汀联合赖脯胰岛素50在控制血糖的同时可减少胰岛素使用量,改善胰岛素抵抗,并且更少发生低血糖。

[关键词] 赖脯胰岛素50;利格列汀;初诊2型糖尿病

[中图法分类号] R587.1;R969.4;R977.15 [文献标志码] A

Efficacy and safety of linagliptin combined with insulin lispro50/50 in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients

Yang Jing, Xu jing, Zheng Hongting (Department of Endocrinology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400035, China)

[**Abstract**] **Objective** To assess the efficacy and safety of linagliptin combined with insulin lispro50/50 in newly diagnosed type-2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** A total of 131 outpatients with newly diagnosed T2DM from January to July in 2015 was enrolled from Xinqiao hospital. After follow-up, the patients were divided into the observation group and the control group, with 61 patients in each group. There were 66 males and 56 females at an average age of 44.6±11.3 years old. The observation group was administered with linagliptin combined with insulin lispro50/50, while the control group was given with single insulin lispro50/50 for 12 weeks. The fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial plasma glucose (2hPG), hemoglobin Alc (HbAlc), body mass index (BMI), daily insulin dosage, insulin resistance index (HOMA-IR), and the incidence of hypoglycemia in the both groups were observed. **Results** After 12 weeks, the levels of FPG, 2hPG and HbAlc were decreased in both groups ($P<0.05$). FPG, 2hPG and HbA1c of the observation group and the control group were 6.8±0.6 and 6.6±1.0 mmol/L, 8.9±1.2 and 8.5±1.4 mmol/L, and (6.9±1.0)% and (6.7±0.8)%, respectively. There were significant decreases in the above indexes, but no statistical differences were observed in the decrease amplitudes between the 2 groups ($P>0.05$). There was no significant difference in BMI ($P>0.05$). Daily insulin dosage and

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81401601)

[通信作者] 郑宏庭,E-mail:fnf7703@163.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160309.0941.011.html(2016-03-09)

HOMA-IR were reduced to 15.1 ± 2.2 U and 3.0 ± 0.2, respectively, in the observation group, and it showed a significant difference compared with the baseline level ($P < 0.05$). During the follow-up, the hypoglycemia incidences in the observation group and the control group were 9 cases and 12 cases, respectively, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with the insulin lispro50/50 alone, linagliptin combined with insulin lispro50/50 can significantly decrease the levels of daily insulin dosage and HOMA-IR, and lower the incidence of hypoglycemia.

[**Key words**] insulin lispro50/50; linagliptin; newly diagnosed type 2 diabetes

Supported by the National Natural Science Foundation for Young Scholars of China (81401601). Corresponding author: Zheng Hongting, E-mail: fnf7703@163.com

糖尿病是当今世界严重危害人类健康的慢性非感染性疾病之一。国际糖尿病联盟数据显示:2013 年全球成人糖尿病患者已达 3.82 亿,预计 2035 年达到 5.92 亿[1]。据报道对初诊的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)患者早期采取胰岛素强化治疗不仅能够迅速降低血糖,还可以防止胰岛 β 细胞功能衰退,延缓并发症的发生[2]。但单纯胰岛素治疗可能导致患者体质量增加,加重胰岛素抵抗,所以常和二甲双胍等口服降糖药物联用,但是在合并严重肝肾功不全、低氧血症、胃肠疾病患者,传统口服降糖药物使用受到一定限制。研究[3-4]发现,二肽基肽酶 4 抑制剂(DPP4i)可以有效改善胰岛素抵抗、促进 β 细胞增生,并且对体质量的影响呈中性,肝肾功安全性较好,已成为目前使用日益广泛的口服降糖药物。利格列汀属于 DPP4i,既可单独口服,也可与其他降糖药联用,该药主要由胆汁经肠道排出体外,对于肝肾功能不全者无需调整剂量,临床安全性好[5-6]。本研究选取于本院门诊初诊 T2DM 患者 131 例,最终完成随访 122 例,包括观察组、对照组各 61 例。观察组采用利格列汀(美国-勃林格殷格翰制药公司)5 mg/d 联合赖脯胰岛素 50(礼来苏州制药有限公司)治疗,对照组单用赖脯胰岛素 50 治疗。对两组患者进行 12 周的随访观察,分析利格列汀与胰岛素联用的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2015 年 1-7 月于我院门诊就诊的符合入选标准的患者 131 例,利用随机数字表进行简单随机化分组,分为观察组和对照组。9 例因依从性较差未按时随访而脱落,最终 122 例完成 12 周随访,包括观察组 61 例,对照组 61 例。两组患者基线水平年龄、体质量、体质量指数(body mass index,BMI)、空腹血糖(fasting blood glucose,FPG)、餐后 2 h 血糖(2-hour postprandial blood sugar,2hPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin Alc,HbA1c)、胰岛素每日使用量(insulin,INS)、HOMA-IR 值(空腹血糖 × 空腹胰岛素/22.5),差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合 WHO 糖尿病专家委员会提出的糖尿病诊断标准(1999),行胰岛素释放试验明确 T2DM,且 HbA1C ≥ 9.0%;②年龄 18 ~ 60 岁;③初中以上文化程度,具有良好的依从性,服从饮食干预和运动指导;④患者了解研究目的和内容,签署知情同属书。

1.2.2 排除标准 ①患者存在应激、全身炎性反应或恶性肿瘤所致血糖升高;②近 3 个月内服用过影响血糖的药物如糖皮质激素、利尿剂等患者;③存在心肺功能不全,肝肾功能障碍及其他系统严重疾病。

1.3 方法

患者均接受糖尿病专科护士指导的健康教育,包括合理饮食、适度运动及规范注射胰岛素、服药。观察组给予利格列汀 5 mg/d 联合赖脯胰岛素 50 治疗,对照组单用赖脯胰岛素 50 治疗。患者起始治疗均为每日三餐前皮下注射,起始剂量为 0.4 U/(kg · d)。血糖水平前 4 周每周随访 1 次,4 周后每月随访 1 次,患者自行监测空腹及三餐后 2 h 血糖。根据复诊时患者血糖记录情况调整胰岛素剂量,直到空腹血糖控制到 5.0 ~ 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖控制在 10 mmol/L 以内。随访期间若患者出现低血糖症状,并实际测得血糖值符合低血糖标准(低血糖标准为末梢血糖 < 3.9 mmol/L),或仅仅监测到低血糖均应及时记录并电话汇报,由随访医师调整胰岛素剂量。

表 1 观察组和对照组年龄、体质量、BMI、FPG、2hPG、HbA1C、胰岛素量、HOMA-IR 基线水平对比 ($n = 61, \bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1C(%)	胰岛素量(U/d)	HOMA-IR 值
观察组	43.1 ± 12.0	66.5 ± 10.6	22.4 ± 8.4	10.7 ± 1.7	13.7 ± 3.5	10.3 ± 1.1	23.5 ± 2.7	4.47 ± 0.8
对照组	45.8 ± 10.4	64.2 ± 12.1	20.4 ± 4.1	11.7 ± 2.1	14.5 ± 4.1	9.43 ± 0.9	23.3 ± 1.9	4.03 ± 0.6

BMI:体质量指数;FPG:空腹血糖;2hPG:餐后 2 h 血糖;HbA1C:糖化血红蛋白; HOMA-IR 值:空腹血糖 × 空腹胰岛素/22.5

表 2 观察组和对照组治疗前后 FPG、2hPG、HbA1C、BMI、胰岛素量、HOMA-IR 值变化($n=61$,$\bar{x}\pm s$)

组别		FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1C(%)	BMI(kg/m^2)	INS(U/d)	HOMA-IR 值
观察组	治疗前	10.7±1.7	13.7±3.5	10.3±1.1	22.4±8.4	23.5±2.7	4.45±0.8
	治疗 12 周后	6.8±0.6[a]	8.9±1.2[a]	6.9±1.0[a]	23.5±3.2	15.1±2.2[a]	2.9±0.2[a]
对照组	治疗前	11.7±2.1	14.5±4.1	9.4±0.9	20.4±4.1	23.3±1.9	4.0±0.6
	治疗 12 周后	6.6±1.0[a]	8.5±1.4[a]	6.7±0.8[a]	21.5±3.4	20.7±2.2	3.8±0.5

FPG:空腹血糖;2hPG:餐后 2 h 血糖;HbA1C:糖化血红蛋白;BMI:体质量指数;INS:胰岛素每日使用量;HOMA-IR 值:空腹血糖×空腹胰岛素/22.5;a:$P<0.05$,与治疗前比较

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后 FPG、2hPG、HbA1C、BMI、胰岛素每日使用量、HOMA-IR 值、随访期间低血糖人次。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料组内前后比较、组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 疗效

122 例患者完成 12 周的随访,两组分别 61 例。与基线水平相比,12 周后两组患者 FPG、2hPG、HbA1C 均显著下降($P<0.05$),但两组降幅差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗前后两组患者 BMI 差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组每日胰岛素需要量、HOMA-IR 值较基线水平下降显著,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 安全性

随访期间两组均无严重低血糖事件发生(血糖≤2.8 mmol/L),对照组发生低血糖 19 人次,观察组发生低血糖 7 人次,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。均发生在日间患者觉醒状态下,未发生夜间低血糖。

3 讨论

肠促胰岛素是近几年糖尿病研究的热点内容之一。基于肠促胰岛素的药物在各大糖尿病诊治指南推荐的治疗途径中地位不断攀升。在 2013 年中国 2 型糖尿病防治指南中 DPP4i 已由原来的二线备选药物提升到二线主要治疗药物[7]。2013 年 AACE 糖尿病治疗路径中 DPP4i 更是一跃成为地位仅次于二甲双胍的一线治疗药物[8]。国内外大量指南推荐初诊的 HbA1C 9% 以上的 T2DM 患者可采取胰岛素强化治疗,但单纯胰岛素治疗存在导致患者体质量增加,加重胰岛素抵抗等一系列弊端,所以临床上常常联合口服降糖药物使用。利格列汀属于 DPP4i,既可单独口服,也可与其他降糖药包括胰岛素联用。

利格列汀联合胰岛素降糖的原理是基于 T2DM 的病理生理改变。T2DM 患者不仅仅存在胰岛素抵抗同时还伴随胰岛素分泌不足、胰高血糖素细胞功能紊乱。利格列汀作为 DPP4i,通过竞争性结合二肽基肽酶 4(DPP-4)活化部位,降低酶的催化活性,抑制胰高血糖素样多肽(glucagon-like peptide 1, GLP-1)降解,从而提升内源性 GLP-1 的浓度[6]。GLP-1 以浓度依赖方式增加胰岛素分泌,GLP-1 所导致的胰岛素分泌占餐后胰岛素分泌的 50% ~70%,从而有效降低餐后血糖。此外,GLP-1 可抑制胰高血糖素分泌,减少肝糖输出,同时抑制胃和十二指肠动力、延缓胃排空,通过肠促胰岛素效应降低空腹及餐后血糖。研究表明,T2DM 患者 GLP-1 分泌减少,但肠促胰岛素效应依然存在,因此理论上利格列汀与胰岛素联用可更好地降低空腹及餐后血糖。临床研究也表明,利格列汀与二甲双胍[9]、磺脲类[10-11]、比格列酮[12]、长效胰岛素[13]联用,均能发挥良好的降糖效果,并且不会增加低血糖和不良反应的发生率。

本研究表明在初诊 T2DM 患者采用赖脯胰岛素 50 联合利格列汀治疗,可有效降低 FPG、2hPG、HbA1C,改善胰岛素抵抗、减少每日胰岛素注射量,并且没有明显增加患者体质量,低血糖事件较单用胰岛素组明显减少。

本研究还显示虽然两组患者 FPG、2hPG 和 HbA1C 的下降差异无统计学意义,但仍然可以看出利格列汀联合赖脯胰岛素 50 治疗组上述指标控制稍优于对照组,而联合用药组胰岛素使用量更少、胰岛素抵抗改善更为明显,提示观察组胰岛素抵抗减轻可能是由于血糖水平改善、高糖毒性得到更好的缓解,从而使胰岛 B 细胞功能得以改善。因此我们推测早期联合应用 DPP4i,可改善胰岛功能,延缓胰岛进行性破坏,减轻胰岛素抵抗,有利于血糖达标。并且相对于单独胰岛素治疗,该方案更加减少胰岛素剂量,较单用胰岛素有效减少低血糖发生,这可能与 DPP4i 改善 α 细胞功能

相关[14-15]。而之前关于利格列汀的临床研究多是与其他口服药联合,本研究则侧重与预混胰岛素联合使用后的疗效及安全性观察。本研究提示,对于初诊2型糖尿病患者利格列汀联合赖脯胰岛素50治疗是一种有效、安全的方案,但对于合并肝功、肾功能不全的患者尚少见研究报道,下一步我们将补充完善针对此类患的临床研究。

参考文献:

[1] Guariguata L, Whiting D R, Hambleton I, *et al*. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(2): 137-149. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.002

[2] Wang D, Sun L, Song G, *et al*. Effects of intensive insulin therapy upon pancreatic β cell function in patients newly diagnosed with type II diabetes[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(1): 1391-1395.

[3] Cai X, Han X, Luo Y, *et al*. Efficacy of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and impact on β-cell function in Asian and Caucasian type 2 diabetes mellitus patients: A meta-analysis [J]. Diabetes, 2015, 7(3): 347-359. DOI: 10.1111/1753-0407.12196

[4] Ahren B. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: clinical data and clinical: implications[J]. Diabetes Care, 2007, 30(6): 1344-1350.

[5] Chen XW, He Z X, Zhou Z W, *et al*. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2015, 42(10): 999-1024. DOI: 10.1111/1440-1681.12455

[6] Irwin N, Flatt P R. New perspectives on exploitation of incretin peptides for the treatment of diabetes and related disorders [J]. World J Diabetes, 2015, 6(15): 1285-1295. DOI: 10.4239/wjd.v6.i15.1285

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 2013年中国2型糖尿病防治指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004

[8] Garber A J, Abrahamson M J, Barzilay J I, *et al*. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013[J]. Endocr Pract, 2013, 19(2): 327-336.

[9] Taskinen M R, Rosenstock J, Tamminen I, *et al*. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(1): 65-74. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x

[10] Lewin A J, Arvay L, Liu D, *et al*. Efficacy and tolerability of linagliptin added to a sulfonylurea regimen in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: an 18-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Ther, 2012, 34(9): 1909-1919.e15. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.07.008

[11] Owens D R, Swallow R, Duqi K A, *et al*. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a24-week randomized study[J]. Diabet Med, 2011, 28(11): 1352-1361. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03387.x

[12] Gomis R, Espadero R M, Jones R, *et al*. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(7): 653-661. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01391.x

[13] Inzucchi S E, Nauck M A, Hehnke U, *et al*. Improved glucose control with reduced hypoglycaemic risk when linagliptin is added to basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(9): 868-877. DOI: 10.1111/dom.12490

[14] Janardhan S, Sastry G N. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: a new paradigm in type 2 diabetes treatment[J]. Curr Drug Targets, 2014, 15(6): 600-621.

[15] Triplitt C, Solis-Herrera C, Cersosimo E, *et al*. Empagliflozin and linagliptin combination therapy for treatment of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(18): 2819-2833. DOI: 10.1517/14656566.2015.1114098

(**收稿**:2016-01-02;**修回**:2016-03-02)

(编辑 栾 嘉)