

德谷胰岛素联合沙格列汀治疗老年 2型糖尿病的疗效及安全性

彭湾湾 薛君力 曾姣娥

摘要 **目的** 探讨德谷胰岛素联合沙格列汀治疗老年2型糖尿病患者的疗效与安全性。**方法** 选取82例口服降糖药控制不佳的老年2型糖尿病患者,随机分为观察组(德谷胰岛素联合沙格列汀)和对照组(门冬胰岛素30)各41例,疗程均为12周。比较两组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹C肽(FC-P)、餐后2hC肽(2hC-P)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、体重指数(BMI)的变化,同时记录低血糖发生情况,比较两组患者的依从性、满意度及治疗费用。**结果** 治疗12周后,两组患者的FBG、2hBG、HbA1c、TC、TG、LDL-C较治疗前均显著下降,FC-P、2hC-P、HDL-C较治疗前均显著升高($P < 0.05$),而观察组治疗后的FBG、HbA1c显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组BMI治疗后显著下降($P < 0.05$),对照组BMI治疗后显著升高($P < 0.05$)。观察组低血糖发生率为2.4%,依从性为100%,满意度为97.6%,对照组分别为17.1%、92.7%和87.8%。与对照组比较,观察组治疗费用相对较高($P < 0.05$)。**结论** 德谷胰岛素联合沙格列汀治疗老年2型糖尿病患者疗效确切,安全性好,治疗依从性和满意度高。

关键词 德谷胰岛素 沙格列汀 2型糖尿病 老年

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.023

Efficacy and Safety of Insulin Degludec Combined with Saxagliptin in the Treatment of Elderly Patients with Type 2 Diabetes. Peng Wanwan, Xue Junli, Zeng Jiaoe. Department of Endocrinology, Jingzhou Central Hospital, Hubei 434000, China

Abstract Objective To investigate the efficacy and safety of insulin degludec combined with saxagliptin in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes. **Methods** Eighty-two elderly patients with type 2 diabetes with poorly controlled oral antidiabetic drugs were randomly divided into two groups to receive insulin degludec combined with saxagliptin (observation group) and insulin aspart 30 (control group) for 12 weeks. The fasting blood glucose (FBG), 2h postprandial blood glucose (2hBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting C-peptide (FC-P), 2-hour postprandial C-peptide (2hC-P), body mass index (BMI), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein (LDL-C), high density lipoprotein (HDL-C) were respectively measured before treatment and after 12 weeks of treatment. The incidence of hypoglycemia was recorded, and the compliance, satisfaction and treatment costs of the two groups of patients were compared. **Results** After 12 weeks of treatment, the levels of FBG, 2hBG, HbA1c, TC, TG and LDL-C in the two groups were significantly lower than before treatment, and FC-P, 2hC-P, HDL-C were significantly higher than before ($P < 0.05$). The levels of FBG and HbA1c in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The BMI in the observation group was significantly lower than before treatment ($P < 0.05$), and the BMI in the control group was significantly higher than before treatment ($P < 0.05$). The incidence of hypoglycemia in the observation group was 2.4%, the compliance was 100%, the satisfaction was 97.6%, and the the control group was 17.1%, 92.7%, 87.8%. Compared with the control group, the treatment cost of the observation group was relatively high ($P < 0.05$). **Conclusion** Insulin degludec combined with saxagliptin in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes has therapeutic efficacy and good security, and the compliance and satisfaction were higher.

Key words Insulin degludec; Saxagliptin; Type 2 diabetes; Elderly

随着人口老龄化程度迅速增加,我国老年2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者数量显著增长。老年糖尿病患者由于自身生理特点,对低血糖的

感知和反应能力下降,低血糖发生风险高,因此降糖治疗与血糖控制目标应个体化^[1]。研究表明,老年T2DM发病的主要原因为胰岛β细胞功能的逐渐衰退,所以选择治疗药物不仅要考虑药物的有效性、安全性及依从性,也要兼顾对胰岛β细胞功能的影响^[2,3]。德谷胰岛素是一种新型可溶性、超长效基础胰岛素类似物,作用时间长达42h,具有血药浓度平

基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2017CPB736)

作者单位:434020 荆州市中心医院内分泌科

通讯作者:薛君力,电子邮箱:302474717@qq.com

稳、更低的低血糖风险、给药时间灵活等优点^[4]。沙格列汀作为一种高选择性的二肽基肽酶 VI (DPP - IV) 抑制剂,有效降糖的同时可改善胰岛 β 细胞功能^[5]。目前关于德谷胰岛素与沙格列汀联用缺乏相关临床资料数据。本研究笔者采用德谷胰岛素联合沙格列汀治疗口服降糖药疗效不佳的老年 T2DM 患者取得了较为满意的效果,现报道如下。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2018 年 1 月 ~ 2019 年 1 月荆州市中心医院内分泌科门诊或住院部收治的老年 T2DM 患者 82 例。纳入标准:①符合中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) 诊断标准,病程 1 ~ 10 年;②年龄 ≥ 60 岁;③口服两种或两种以上口服降糖药血糖控制不佳,空腹血糖 (FBG) ≥ 8.0 mmol/L,餐后 2h 血糖 (2hBG) ≥ 11.0 mmol/L,糖化血红蛋白 (HbA1c) 7.5% ~ 11.0%;④既往未使用过皮下注射胰岛素及 DPP - 4 抑制剂^[6]。排除标准:①1 型糖尿病、妊娠期糖尿病及特殊类型糖尿病;②合并糖尿病急性并发症;③对胰岛素、DPP - 4 药物及类似成分过敏;④严重心脏、肝脏、肾脏功能不全的患者;⑤无自主行为能力。采用数字表法对所有患者进行随机分配,观察组 41 例,其中男性 22 例,女性 19 例,患者年龄 60 ~ 80 岁,平均年龄 69.5 ± 5.7 岁,平均病程 5.8 ± 2.7 年。对照组 41 例,其中男性 21 例,女性 20 例,患者年龄 60 ~ 81 岁,平均年龄 68.9 ± 5.6 岁,平均病程 5.6 ± 2.6 年。两组患者间的性别、年龄、糖尿病病程等一般资料比较差异无统计学意义。所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:两组患者均接受糖尿病健康饮食及运动指导,停用本研究之前的所有降糖药物。观察组给予德谷胰岛素 (商品名:诺和达,批号:J20171096,丹麦诺和诺德制药有限公司,规格:300IU/支,笔者医院价格:191.44 元/支) 治疗,起始剂量 10IU/(kg · d),每日 1 次,每晚睡前皮下注射,根据空腹血糖 (指尖血) 调整胰岛素剂量,直至血糖达标,并联合沙格列汀 (商品名:安立泽,批号:J20110029,阿斯利康制药有限公司,规格:5mg × 7 片,笔者医院价格:56.23 元/盒) 5mg,每日 1 次,早餐前口服。对照组给予门冬胰岛素 30 (商品名:诺和锐 30,批号:JS20100074,丹麦诺和诺德制药有限公司,规格:300IU/支,笔者医院价格:69.86 元/支) 于早、晚餐前 5min 皮下注射,起始剂量 0.2 ~ 0.4IU/(kg · d),根据空腹及三餐前后指尖血糖,每 3 天调整胰岛素剂量 2 ~ 4IU,直至血糖达

标。指尖血糖测定采用博士医生血糖仪。两组患者血糖目标为 FBG 4.5 ~ 7.0 mmol/L、2hBG 7.0 ~ 10.0 mmol/L、HbA1c $\leq 7.0\%$,以 FBG ≤ 3.9 mmol/L 为低血糖标准。血糖稳定后每 2 周门诊或电话指导随访 1 次。疗程 12 周。

3. 观察指标:治疗前和治疗 12 周后,分别检测两组患者的 FBG、2hBG、HbA1c、空腹 C 肽 (FC - P)、餐后 2hC 肽 (2hC - P)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL - C)、高密度脂蛋白 (HDL - C)、体重指数 (BMI) 变化,记录治疗期间低血糖发生情况,比较两组患者的依从性、满意度,同时以 2018 年笔者医院药房药品零售价为依据,按 12 周实际降糖药物使用剂量计算治疗总费用。

4. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间的比较采用成组 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 血糖指标的比较:治疗前,两组患者的 FBG、2hBG、HbA1c、FC - P、2hC - P 比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周后,与治疗前比较,两组的 FBG、2hBG、HbA1c 均显著下降,FC - P、2hC - P 均显著升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组治疗后的 FBG、HbA1c 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$),而 2hBG、FC - P、2hC - P 水平与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组治疗前后血糖指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

血糖指标	观察组 ($n=41$)	对照组 ($n=41$)	t	P
治疗前				
FBG (mmol/L)	9.82 \pm 1.22	9.78 \pm 0.98	0.169	0.867
2hBG (mmol/L)	14.19 \pm 1.07	13.87 \pm 1.15	1.534	0.133
HbA1c (%)	9.13 \pm 0.67	9.09 \pm 0.55	0.302	0.764
FC - P (ng/ml)	1.64 \pm 0.66	1.72 \pm 0.83	0.419	0.677
2hC - P (ng/ml)	4.52 \pm 1.14	4.45 \pm 1.39	0.263	0.794
治疗后				
FBG (mmol/L)	6.41 \pm 0.52 ^{*#}	6.72 \pm 0.43 [*]	2.773	0.008
2hBG (mmol/L)	8.89 \pm 0.82 [*]	8.47 \pm 0.98 [*]	1.976	0.055
HbA1c (%)	6.52 \pm 0.71 ^{*#}	6.88 \pm 0.73 [*]	2.223	0.032
FC - P (ng/ml)	2.71 \pm 0.87 [*]	2.53 \pm 0.97 [*]	0.866	0.392
2hC - P (ng/ml)	6.61 \pm 1.12 [*]	6.35 \pm 1.38 [*]	0.947	0.349

与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与同期对照组比较,[#] $P < 0.05$

2. 血脂与 BMI 的比较:治疗前,两组患者的 TC、TG、LDL - C、HDL - C、BMI 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 12 周后,两组的 TC、TG、LDL - C

均较治疗前下降, HDL - C 较治疗前升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但观察组更为显著 ($P < 0.05$)。观察组治疗 12 周后, BMI 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$), 对照组 BMI 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且观察组 BMI 水平显著低于对照组 ($P < 0.05$), 详见表 2。

表 2 两组治疗前后血脂、BMI 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

血脂与 BMI	观察组 (n=41)	对照组 (n=41)	t	P
治疗前				
TC (mmol/L)	5.57 ± 0.84	5.41 ± 0.73	0.917	0.365
TG (mmol/L)	2.08 ± 0.61	2.02 ± 0.56	0.393	0.697
LDL - C (mmol/L)	3.01 ± 0.53	2.97 ± 0.64	0.322	0.749
HDL - C (mmol/L)	1.21 ± 0.43	1.26 ± 0.45	0.510	0.613
BMI (kg/m ²)	24.86 ± 2.65	24.39 ± 2.42	0.864	0.393
治疗后				
TC (mmol/L)	4.26 ± 0.68 ^{*#}	4.68 ± 0.87 [*]	2.436	0.019
TG (mmol/L)	1.45 ± 0.38 ^{*#}	1.71 ± 0.44 [*]	3.032	0.004
LDL - C (mmol/L)	2.29 ± 0.43 ^{*#}	2.57 ± 0.59 [*]	2.205	0.033
HDL - C (mmol/L)	2.08 ± 0.40 ^{*#}	1.87 ± 0.45 [*]	2.343	0.024
BMI (kg/m ²)	24.03 ± 2.35 ^{*#}	24.95 ± 1.97 [*]	2.090	0.043

与同组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与同期对照组比较, # $P < 0.05$

2. 安全性、依从性、满意度、治疗费用的比较: 治疗 12 周期间两组均未发生胃肠道反应及肝、肾功能不全的病例。对照组中有 2 例患者进餐前忘记注射胰岛素, 1 例患者因出差有 3 次未注射胰岛素, 而观察组患者每日按时规律用药, 观察组治疗依从性较对照组更好, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组发生 7 例低血糖反应, 其中有 1 例患者因严重低血糖反应和 4 例患者因多次出现低血糖反应表示对治疗方案的不满。观察组发生轻微低血糖反应 1 例, 有 1 例患者因治疗费用表示对治疗方案的不满, 患者的满意度较对照组更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 12 周, 观察组的降糖药物总费用与对照组比较相对较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

表 3 两组安全性、依从性、满意度、治疗费用的比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	n	低血糖发生率	依从性	满意度	治疗 12 周总费用(元)
对照组	41	7(17.1)	38(92.7)	36(87.8)	848.54 ± 181.21
观察组	41	1(2.4) [*]	41(100.0) [*]	40(97.6) [*]	1403.17 ± 172.40 [*]

与对照组比较, * $P < 0.05$

讨 论

糖尿病及其并发症严重影响老年患者的身心健

康和生活质量。老年 2 型糖尿病患者口服两种或两种以上降糖药血糖仍未达标情况下需启用胰岛素治疗, 但是患者对胰岛素的不良反应——低血糖的顾虑导致了胰岛素治疗的不坚持性。因此, 选择低血糖风险小的药物需求已越来越迫切。

德谷胰岛素是新一代长效人胰岛素类似物, 去掉了人胰岛素 B 链第 30 位的苏氨酸, 在 B29 位的赖氨酸上通过一个 L - γ - 谷氨酸连接子与脂肪二酸侧链相连, 皮下注射后以稳定的多六聚体的形式存在, 缓慢释放胰岛素单体入血。德谷胰岛素具有非常稳定的药效学特点^[7]。Koehler 等^[8]研究表明, 其降血糖的效应均匀分布在用药后的 24h, 在 2 型糖尿病患者中的总降糖效果随用药剂量呈线性增加^[9]。Ghosal 等^[10]选用德谷胰岛素和甘精胰岛素治疗口服两种或两种以上降糖药失效的 T2DM 患者, 德谷胰岛素组和甘精胰岛素组连续治疗 24 周后, 德谷胰岛素组和甘精胰岛素组的 FBG 分别下降了 4.2mmol/L 和 4.0mmol/L, HbA1c 分别下降了 1.45% 和 1.09%, 且德谷胰岛素组低血糖发生率更低。另外一项关于研究不同长效胰岛素对 T2DM 患者 FBG、HbA1c 影响的临床观察中, 德谷胰岛素治疗 24 周后 HbA1c 下降了 1.6%, FBG 明显低于对照组, 患者的焦虑和满意度也显著改善^[11]。Shih 等^[12]研究发现, DPP - 4 抑制剂能显著降低老年 T2DM 患者(年龄 ≥ 65 岁)的心血管事件风险及病死率。新型、高效的 DPP - 4 抑制剂沙格列汀不管是单独使用还是联合用药, 在治疗老年 T2DM 患者中均表现出极佳的安全性、有效性以及依从性^[5,13]。

本研究采用德谷胰岛素联合沙格列汀治疗口服降糖药治疗不佳的老年 T2DM 患者, 并与门冬胰岛素 30 治疗进行比较, 两组患者 FBG、2hBG、HbA1c 较治疗前均明显下降, FC - P、2hC - P 较治疗前升高, 观察组治疗 12 周后 FBG、HbA1c 水平明显低于对照组。说明两种治疗方案均能显著降低血糖, 减轻高血糖毒性, 改善胰岛 β 细胞功能, 而德谷胰岛素联合沙格列汀治疗控制 FBG、HbA1c 水平更具有优势。预混胰岛素类似物由于模拟生理胰岛素的分泌, 能更好地控制餐后血糖^[14]。本研究中对对照组 2hBG 水平确实较观察组低, 但差异无统计学意义, 这可能与样本量较少有关, 今后有待于扩大样本量进一步研究。

在血脂和体重方面, 本研究结果显示观察组和对照组治疗后血脂水平均得以改善, 观察组更为显著。且观察组能显著减轻患者体重, 而对照组患者体重较

治疗前上升,差异有统计学意义。这可能与观察组患者更好地接受了健康教育指导有关,同时观察组中沙格列汀可减慢胃排空,抑制食欲,减少餐后胰高血糖素分泌和胰岛素用量,也有助于体重的改善^[15]。关于药物的安全性,本研究中观察组发生低血糖概率较对照组更低,安全性更高,说明德谷胰岛素联合沙格列汀治疗并不增加低血糖的风险。一项多中心回顾性研究也证实由其他基础胰岛素转为德谷胰岛素治疗,可显著减少低血糖发生的风险^[16]。

老年糖尿病患者常会因为记忆力差、用药数较多、用药的复杂性导致依从性降低^[13]。本研究的观察组是“一针一片”,对照组是“一天两针”,而结果显示观察组的依从性和满意度均高于对照组,差异有统计学意义,说明观察组“一针一片”的治疗方案更优。多项药物经济学研究亦表明,在中国 T2DM 患者中,与其他基础胰岛素比较,德谷胰岛素是成本更低、效用更高的治疗方案^[4,17]。虽然观察组治疗 12 周总费用相对高于对照组,但是本研究只是观察了两组患者降糖药物成本,未比较门诊就诊费、检查费以及与疾病相关的慢性并发症所产生的治疗费等,需要开展进一步研究。

综上所述,德谷胰岛素联合沙格列汀治疗老年 2 型糖尿病患者能显著降低血糖,调节血脂代谢,改善胰岛细胞功能,同时低血糖发生风险低,不增加体重,且患者服药方便,依从性好和满意度高,值得临床推广。

参考文献

- 1 Gómez - huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, *et al.* Treatment of type 2 diabetes mellitus in elderly patients[J]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*,2018,53(2):89 - 99
- 2 Yang W, Lu J, Weng J, *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*,2010,36(2):1090 - 1101
- 3 Mitrakou AI, Katsiki N, Lalic NM. Type 2 diabetes mellitus and the elderly: an update on drugs used to treat glycaemia[J]. *Curr Vasc Pharmacol*,2017,15(1):19 - 29
- 4 Ni BY, Wei GX, Zhu HE, *et al.* A short - term cost - utility analysis of insulin degludec in type 2 diabetes mellitus patients with initiation insulin therapy in China[J]. *Clin Med J*,2019,17(7):8 - 12
- 5 钟雯,李又空,曾姣娥,等.沙格列汀联合阿卡波糖治疗初诊老年 2

- 型糖尿病的疗效[J]. *实用医学杂志*,2015,31(4):649 - 651
- 6 Chinese Diabetes Society. China Guideline for type 2 Diabetes(2017) [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*,2018,10(1):4 - 67
- 7 Heise T, Nosek L, Roepstorff C. Distinct prandial and basal glucose - lowering effects of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) at steady state in subjects with type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Ther*, 2014,5(1):255 - 265
- 8 Koehler G, Heller S, Korsatko S, *et al.* Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double - blind randomised crossover study [J]. *Diabetologia*,2014,57(1):40 - 49
- 9 Heise T, Nosek L, Böttcher SG, *et al.* Ultra - long - acting insulin degludec has a flat and stable glucose - lowering effect in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*,2012,14(10):944 - 950
- 10 Ghosal S, Sinha B, Gangopadhyay KK. Insulin glargine versus insulin degludec in patients failing on oral therapy in type 2 diabetes: a retrospective real world comparative data from India [J]. *Diabetes Metab Syndr*,2016,10(3):161 - 165
- 11 Aso Y, Suzuki K, Chiba Y, *et al.* Effect of insulin degludec versus insulin glargine on glycemic control and daily fasting blood glucose variability in insulin - naïve Japanese patients with type 2 diabetes: I'D GOT trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2017,130:237 - 243
- 12 Shih CJ, Chen HT, Kuo SC, *et al.* Cardiovascular outcomes of dipeptidyl peptidase - 4 inhibitors in elderly patients with type 2 diabetes: a nationwide study [J]. *J Am Med Dir Assoc*,2016,17(1):59 - 64
- 13 晁文晗,陈玲,马媛媛,等.老年糖尿病患者的临床特点及综合管理[J]. *老年医学与保健*,2019,25(4):547 - 549
- 14 Lei Q, Lihong XU, Wang X, *et al.* Early insulin secretion failure leads to diabetes in Chinese subjects with impaired glucose regulation [J]. *Diabetes Metab Res Rev*,2009,25(2):144 - 149
- 15 Lee YS, Jun HS. Anti - diabetic actions of glucagon - like peptide - 1 on pancreatic beta - cells [J]. *Metabolism*,2014,63(1):9 - 19
- 16 Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, *et al.* A European, multicentre, retrospective, non - interventional study (EU - TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*,2018,20(3):689 - 697
- 17 Wang FX, Tao LB. Cost - utility analysis of insulin degludec versus insulin glargine U100 in basal - bolus regimens for type 2 diabetes in China [J]. *China J Pharmaceut Economics*,2019,14(7):9 - 13

(收稿日期:2020 - 02 - 22)

(修回日期:2020 - 03 - 05)

欢迎订阅

欢迎赐稿