

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2013.01.008

艾塞那肽联合甘精胰岛素治疗肥胖 2 型糖尿病临床观察

丁韶峰^{1,2} 杨星林² 孙凤娟²

(¹ 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; ² 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

摘要 目的 探讨短期艾塞那肽联合甘精胰岛素治疗新诊断肥胖 2 型糖尿病(T2DM)的临床疗效。**方法** 对 30 例新诊断但未治疗的肥胖 T2DM 患者给予艾塞那肽联合甘精胰岛素治疗 24 周,采用自身前后对照的方法,观察患者血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 肽、血压、血脂及体重指数(BMI)等指标的变化情况。**结果** 治疗后空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)、HbA1c、BMI、收缩压(SBP)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL-C)水平均显著下降,而空腹 C 肽(F-CP)、2h C 肽(2h-CP)明显高于治疗前($P<0.01$)。**结论** 艾塞那肽联合甘精胰岛素可有效控制新诊断肥胖 T2DM 患者的血糖水平,改善胰岛 β 细胞功能,降低体重。

关键词 2 型糖尿病;艾塞那肽;甘精胰岛素;肥胖

中图分类号:R587.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-9760(2013)02-031-03

Efficacy of exenatide combined with insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetes patients with obesity

DING Shao-feng, YANG Xing-lin, SUN Feng-juan

(College of Life Science and Medicine, Jinan University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of exenatide combined with insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetes patients with obesity. **Methods** 30 cases of newly diagnosed T2DM patients with obesity were treated with exenatide and insulin glargine for 24 weeks. Self-control study was used to evaluate the changes in blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), C peptide, blood pressure, lipids and body mass index (BMI). **Results** Levels of fasting plasma glucose (FPG), postprandial 2h plasma glucose (2hPG), HbA1c, BMI, systolic blood pressure (SBP), triglycerides (TG), total cholesterol (TC) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly decreased. On the other hand, the fasting C-peptide (F-CP), 2h postprandial C-peptide (2h-CP) was increased obviously ($P<0.01$). **Conclusion** The therapy with exenatide and insulin glargine insulin could effectively control blood glucose, significantly improve β -cell function and reduce weight in newly diagnosed T2DM patients with obesity.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Exenatide; Insulin glargine; Obesity

肥胖是 T2DM 独立的高危因素,80%~90% 的 T2DM 患者伴有超重或肥胖,肥胖人群中 T2DM 的发病风险比正常体重人群上升 2.6 倍^[1]。T2DM 患者 3/4 死于心血管疾病,而肥胖本身是引起心血管疾病的危险因素。因此在控制血糖的同时减轻体重,可有效降低总死亡率并减少心血管疾病的发生。与传统降糖药物相比,胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂艾塞那肽不仅能够持续有效地控制血糖,改善 β 细胞功能,还能减轻患者体重^[2-3],是除二甲双胍以外不增加体重的

又一类降糖药物。本研究对新诊断的肥胖 2 型糖尿病患者采用艾塞那肽联合甘精胰岛素治疗,探讨其疗效及安全性,以期临床治疗提供良好的方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 9 月至 2012 年 6 月在我院内分泌科住院的 30 例新诊断 2 型糖尿病患者为研究对象,入选标准:符合 1999 年世界卫生组织(WHO)

糖尿病诊断标准和 2000 年亚太地区肥胖诊断标准,年龄 30~60 岁, BMI $>25\text{kg}/\text{m}^2$,腰围:男性 $>90\text{cm}$ 、女性 $>85\text{cm}$, HbA1C $>7.5\%$,无降糖药物治疗史。排除标准:孕妇、哺乳期;严重感染;酮症或酮症酸中毒;肿瘤;存在严重心脏病及血液系统或其他全身性疾病;肝、肾功能损害;服用皮质激素类药物。患者均知情同意。

1.2 治疗方法

入选患者于早晚餐前 30min 皮下注射艾塞那肽(百泌达,美国礼来公司),睡前固定时间皮下注射甘精胰岛素(来得时,赛诺菲—安万特公司)。甘精胰岛素起始剂量为 $0.2\text{U}/\text{kg} \cdot \text{d}$,以 FPG $4.5 \sim 6.5\text{mmol}/\text{L}$ 为目标值,每超过目标值 $1.0\text{mmol}/\text{L}$ 甘精胰岛素增加 1U ,出现低血糖($<3.9\text{mmol}/\text{L}$),则减少 $2 \sim 4\text{U}$,每 $3 \sim 4$ 天调整 1 次剂量,空腹血糖达标后,维持甘精胰岛素剂量。艾塞那肽起始剂量为 $5\mu\text{g}$,每日 2 次,4 周后剂量增加至 $10\mu\text{g}$,每日 2 次。治疗期间所有患者均以糖尿病标准热卡饮食、运动为基础治疗。

1.3 检测方法

于基线、24 周时分别测定患者体质量、血压、

检测 HbA1c、血脂、肝、肾功能等指标,并行口服糖耐量试验(OGTT):晚餐后禁食 10h,次日清晨口服 75g 葡萄糖,测定空腹及 2h 后血糖、胰岛素和 C 肽水平。治疗期间均采用拜耳血糖仪监测患者三餐前、三餐后 2h 和睡前血糖,记录不良事件,有明显低血糖症状或血糖 $<3.9\text{mmol}/\text{L}$ 定义为低血糖。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件处理数据。

2 结果

2.1 治疗前后血糖、HbA1c 和 C 肽水平的比较

治疗 24 周后,患者 FPG、2hPG、HbA1c 均有不同程度下降,F-CP、2h-CP 较前升高,治疗前后的变化差异均具有统计学意义($P<0.01$),结果见表 1。

2.2 治疗前后其他代谢指标的比较

治疗 24 周后,患者体质量、血压及血脂谱较前均有明显改善,尤其是 BMI、SBP、TG、TC 和 LDL-C 较前相比显著降低,差异有统计学意义($P<0.01$),结果见表 2。

表 1 T2DM 患者治疗前后血糖、HbA1c 及 C 肽水平的比较($\bar{x} \pm s$)

时间	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1c(%)	F-CP(nmol/L)	2h-CP(nmol/L)
治疗前	10.90 ± 2.19	17.81 ± 2.82	9.82 ± 1.32	0.71 ± 0.11	1.72 ± 0.47
治疗后	5.91 ± 0.86	7.67 ± 1.19	6.70 ± 0.78	1.03 ± 1.60	3.15 ± 0.90
<i>t</i>	11.63	18.15	11.14	-9.21	-7.74
<i>P</i>	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

表 2 T2DM 患者治疗前后其他代谢指标的比较($\bar{x} \pm s$)

时间	BMI (kg/m^2)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
治疗前	29.02 ± 1.51	144.97 ± 11.21	84.63 ± 9.58	7.07 ± 1.51	4.76 ± 1.37	1.23 ± 0.28	3.65 ± 1.03
治疗后	26.00 ± 1.27	131.17 ± 8.14	81.80 ± 5.59	5.80 ± 1.10	2.26 ± 1.12	1.29 ± 0.24	2.60 ± 0.71
<i>t</i>	8.37	5.45	1.40	3.70	7.76	-0.99	5.02
<i>P</i>	0.00	0.00	0.17	0.00	0.00	0.33	0.00

2.3 安全性分析

治疗过程中有 8 例患者出现恶心、腹胀等轻度胃肠道不良反应,多在治疗开始时发生,呈剂量依赖性,并随治疗时间的延长而好转,可以耐受;4 例患者发生低血糖,在进食后自行缓解,未见伴意识障碍的严重低血糖事件。

3 讨论

进行性 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的核心缺陷,高血糖就是由于 β 细胞分泌的胰岛素不能充分代偿外周组织的胰岛素抵抗^[4]。早期应用胰岛素不仅可以使血糖尽早达标,减轻高血糖毒性,还能使胰岛细胞功能得到保护和修复,

有效延缓糖尿病慢性并发症的发生。而 T2DM 治疗过程中体重增加是注射胰岛素的患者最常见副作用,胰岛素可通过促进脂肪储存、防止脂肪分解而增加体重。且肥胖 T2DM 患者饮食治疗的依从性差,为对抗超标摄入热量所致的高血糖而增加胰岛素剂量,造成人为高胰岛素血症,导致体重进一步增加,加重胰岛素抵抗和糖、脂代谢紊乱,形成恶性循环。

与传统降糖药物的重要区别在于,艾塞那肽的降糖机制针对了胰岛 β 细胞等 T2DM 的生理基础,以葡萄糖依赖的方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,抑制胰岛 α 细胞分泌餐后不恰当的胰高血糖素,同时延迟胃排空及减少肠蠕动,激活下丘脑核团产生饱感,抑制食欲,限制能量摄入,降低体重,改善胰岛素敏感性。因此,从理论上讲艾塞那肽非常适用于肥胖且胰岛 β 细胞功能尚存的 T2DM 患者。甘精胰岛素作为一种新型的长效基础胰岛素类似物,其降糖效果与胰岛素相似,能弥补人体生理性胰岛素的分泌缺陷,安全、稳定而持久的控制空腹血糖,减少低血糖发生率。Robert 等^[5]在血糖控制欠佳的 T2DM 患者分别加用艾塞那肽和甘精胰岛素治疗效果比较的随机试验中发现,艾塞那肽和甘精胰岛素治疗组的 HbA_{1c} 水平均下降了 1.11%,艾塞那肽降低餐后血糖波动的效果大于甘精胰岛素,而甘精胰岛素降低空腹血糖浓度的效果大于艾塞那肽,艾塞那肽治疗组患者体重减少 2.3kg,而甘精胰岛素治疗组则增加 1.8kg。

艾塞那肽和甘精胰岛素在降糖方面各有优势,如果将两者联合应用可以取长补短,在控制血糖良好的同时又不以体重增加为牺牲代价。因此我们设计了本研究,采用艾塞那肽联合甘精胰岛素方

案对 30 例新诊断的肥胖 T2DM 患者进行治疗,结果显示治疗后患者空腹血糖、餐后血糖、HbA_{1c} 均得到有效控制,且伴有胰岛 β 细胞功能的改善,HOMA- β 显著升高。早期保护患者残存的胰岛功能对病人以后的血糖水平稳定具有长远意义,从而延缓 T2DM 的进程。本研究还发现在血糖得到良好控制的同时,患者体质量、血压、血脂水平也出现不同程度下降,改善了肥胖人群由于代谢紊乱所导致的胰岛素抵抗状态,并减少心血管事件的风险。艾塞那肽联合甘精胰岛素弥补了传统降糖方案的不足,对肥胖 T2DM 的远期预后具有积极意义。

参考文献:

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362: 1090-1101.
- [2] Horton ES, Silberman C, Davis KL, et al. Weight loss, glycaemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database[J]. Diabetes Care, 2010, 33: 1759-1765.
- [3] Glass LC, Qu Y, Lenox S, et al. Effects of exenatide versus insulin analogues on weight change in subjects with type 2 diabetes: a pooled post-hoc analysis[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24: 639-644.
- [4] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Invest, 1999, 104: 787-794.
- [5] Robert J, Luc F, Don Johns, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes[J]. Ann Intern Med, 2005, 143: 559-569.

(收稿日期 2012-12-05)

(上接第 30 页)

- [2] Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: The Euro Heart Survey on diabetes and the heart[J]. Eur Heart J, 2004, 25: 1880-1890.
- [3] Hu DY, Pan CY, Yu JM, For the China Heart Survey Group. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey[J]. Eur Heart J, 2006, 27: 2573-2579.
- [4] Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction[J]. Eur Heart J, 2004, 25: 1990-1997.
- [5] 金文胜, 潘长玉, 陆菊明, 等. 葡萄糖耐量减低与动脉粥样硬

化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20: 136.

- [6] Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial[J]. JAMA, 2003, 290: 486-494.
- [7] Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, et al. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2000, 23(2): B54-B64.
- [8] 陆宗良, 杜保民, 陈祚, 等. 中国冠心病二级预防研究-对合并糖尿病患者的干预结果分析[J]. 中华血管病杂志, 2005, 12(33): 1067-070.

(收稿日期 2012-12-01)