

## · 药物与临床 ·

# 西格列汀联合预混胰岛素治疗脆性糖尿病伴高脂血症疗效和安全性的回顾性研究

薛梅萍, 郑茹萍, 林惠娥, 甘惠贞 (解放军 180 医院药学科, 福建 泉州 362000)

**[摘要]** **目的** 探讨西格列汀联合预混胰岛素治疗脆性糖尿病伴高脂血症的疗效和安全性。**方法** 采用回顾性分析法, 收集解放军 180 医院内分泌科门诊脆性糖尿病伴高脂血症患者 158 例, 其中, 单用预混胰岛素治疗的 78 例为对照组, 西格列汀联合预混胰岛素治疗的 80 例为治疗组, 随访时间为 36 周。比较两组治疗前后糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、空腹血糖(FPG)、餐后血糖(PPG)、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽, 每日血糖谷峰浓度均差( $\Delta$ TP)、血脂水平变化及低血糖发生率。**结果** 治疗后联合组 FPG、PPG、 $\Delta$ TP、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)较治疗前均有明显下降( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 且均低于对照组( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 联合组空腹 C 肽和餐后 2 h C 肽较治疗前显著升高( $P < 0.01$ ), 且均高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 西格列汀联合预混胰岛素治疗脆性糖尿病伴高脂血症可显著改善患者血糖和血脂水平, 且不良反应更少。

**[关键词]** 脆性糖尿病; 西格列汀; 预混胰岛素; 疗效; 安全性

**[中图分类号]** R977.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)05-0468-03

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.05.020

## Retrospective study on efficacy and safety of combination therapy of sitagliptin and premixed insulin in the treatment of brittle diabetes with hyperlipidemia

XUE Meiping, ZHENG Ruping, LIN Huie, GAN Huizhen (Department of Pharmacy, No.180 Hospital of PLA, Quanzhou 362000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy and safety of combination therapy with sitagliptin and premixed insulin in the treatment of brittle diabetes with hyperlipidemia. **Methods** 158 patients treated at endocrinology clinic in our hospital for brittle diabetes with hyperlipidemia were selected for the retrospective analysis. 78 patients received insulin alone were served as the control group while 80 patients treated with sitagliptin and premixed insulin as the treatment group. The follow-up time was 36 weeks. The levels of HbA<sub>1c</sub>, FPG, PPG, fasting C peptide, postprandial 2 h C peptide, average difference of daily trough and peak blood glucose level ( $\Delta$ TP), blood lipid level and hypoglycemia incidences were compared before and after treatment between two groups. **Results** After treatment, the levels of FPG, PPG,  $\Delta$ TP, TC, TG and LDL-C in the combination therapy group were significantly lower than the level before treatment ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). Those values in the treated group were also lower than the control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The fasting C peptide and postprandial 2 h C peptide in the combination therapy group were significantly higher than level before treatment ( $P < 0.01$ ). Those values were higher in the treated group compared to the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Combination therapy of sitagliptin and premixed insulin for the treatment of brittle diabetes with hyperlipidemia can significantly improve patients' blood glucose and lipid levels with less adverse reactions.

**[Key words]** brittle diabetes; sitagliptin; premixed insulin; efficacy; safety

脆性糖尿病(brittle diabetes)又称为不稳定型糖尿病, 常见于 1 型糖尿病和一些胰岛功能几乎衰竭的晚期 2 型糖尿病患者, 具有血糖波动大、病情极不稳定、血糖不易控制, 且容易发生酮症酸中毒和低血糖两极分化现象的特点<sup>[1]</sup>。糖尿病患者常伴有慢

性并发症, 其中高脂血症最常见, 主要表现为患者体内脂质代谢紊乱, 以血浆总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)的增高为主<sup>[2]</sup>。

西格列汀(sitagliptin)是一种选择性的二肽基肽酶(dipeptidyl peptidase, DPP)-4 抑制剂, 能抑制内源性胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP)的活性, 使后者在人体内迅速被 DPP-4 降解, 而发挥降糖作

**[作者简介]** 薛梅萍, 函授本科, 药师, Email: 598506011@qq.com

**[通讯作者]** 甘惠贞, 学士, 主管药师, Email: 13599220436@139.com

用<sup>[3,4]</sup>。研究显示,西格列汀具有葡萄糖依赖性降糖作用,可促进β细胞增生和修复、抑制其凋亡以及改善α细胞的功能,发生低血糖的风险低,且对体重影响较小,已成为研究热点<sup>[5]</sup>。

本研究采用回顾性分析方法,比较脆性糖尿病伴高脂血症患者单用预混胰岛素治疗与西格列汀联合胰岛素治疗的疗效和安全性。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取解放军180医院2015年1月—2017年1月内分泌科门诊收治的158例脆性糖尿病伴高脂血症患者。脆性糖尿病的诊断符合美国糖尿病协会(ADA)及《实用内分泌学(第2版)》脆性糖尿病诊断的标准<sup>[6]</sup>。高脂血症诊断标准<sup>[7]</sup>:血浆TC>5.17 mmol/L;血浆TG>2.3 mmol/L。并排除严重的肝、肾器质性病变者。158例患者中,男87例,女71例;年龄25~70(55.37±10.41)岁,病程为(8.79±2.41)年。根据治疗方案不同分为对照组( $n=78$ )和联合组( $n=80$ )。两组患者的一般资料比较(包括性别、年龄、病程等),差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 研究方法

对照组78例患者采用精蛋白锌生物合成人胰岛素注射液(诺和灵30R,诺和诺德公司,规格为3 ml:300 IU,批号:2014040392、2015061152、2016061902),根据血糖水平调整至最适剂量;联合组80例患者在对照组基础上加用磷酸西格列汀片(捷诺维,默沙东

公司,规格:100 mg/片,批号:L035033、K020701、N002063)100 mg,po,qd。随访时间为36周。

### 1.3 检查指标

治疗前后HbA1c、FPG、PPG、空腹C肽、餐后2 h C肽,每日血糖谷峰浓度均差( $\Delta$ TP)、血脂水平变化。

### 1.4 血糖监测

每周至少监测空腹血糖(FPG)3~5次,以及餐后2 h血糖(PPG)7~10次,并记录治疗期间发生的不良反应和低血糖的情况。

### 1.5 统计学分析

应用SPSS 20.0软件进行统计分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,治疗前后的比较采用配对 $t$ 检验,两组治疗前后差值间的比较采用独立 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验进行比较。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后两组患者血糖的变化

两组治疗后FPG、PPG、HbA1c、空腹C肽、餐后2 h C肽和 $\Delta$ TP均较治疗前明显降低,差异有统计学意义( $P<0.05$ , $P<0.01$ );且联合组对FPG、PPG、HbA1c和 $\Delta$ TP的降低作用强于对照组( $P<0.05$ , $P<0.01$ )。治疗后,两组空腹C肽和餐后2 h C肽均明显高于治疗前( $P<0.01$ ),且联合组的升高作用强于对照组( $P<0.01$ ),详见表1。治疗后对照组HbA1c达标( $<6.5\%$ )人数为56人,达标率为72%,而联合组HbA1c达标人数为61人,达标率为76%,差异无显著意义( $P>0.05$ )。

表1 治疗前后两组患者血糖指标的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	FPG (CB/mmol·L <sup>-1</sup> )	PPG (CB/mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1c (%)	空腹C肽 (PB/ng·ml <sup>-1</sup> )	餐后2 h C肽 (PB/ng·ml <sup>-1</sup> )	$\Delta$ TP (CB/mmol·L <sup>-1</sup> )
对照组( $n=78$ )						
治疗前	7.96±0.19	11.61±0.91	8.01±0.18	0.82±0.26	1.29±0.49	4.90±0.55
治疗后	7.15±0.25*	10.22±1.20**	7.07±0.25**	1.06±0.18**	1.75±0.30**	4.11±0.23**
变化值	-0.81±0.34	-1.39±1.53	-0.94±0.27	0.23±0.34	0.46±0.49	-0.79±0.45
联合组( $n=80$ )						
治疗前	8.03±0.18	11.91±0.73	8.17±0.15	0.70±0.26	1.17±0.34	4.81±0.48
治疗后	6.98±0.30*	9.90±1.00**	6.72±0.15**	1.26±1.19**	2.27±0.21**	2.95±0.18**
变化值	-1.05±0.36#	-2.02±1.23#	-1.45±0.20##	0.56±0.28##	1.10±0.44##	-1.85±0.43##

\*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ ,与治疗前比较;#  $P<0.05$ ,##  $P<0.01$ ,与对照组比较

### 2.2 治疗前后两组血脂水平比较

对照组治疗后TC、TG、LDL-C较治疗前升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ , $P<0.01$ );而联合组治疗后TC、TG、LDL-C较治疗前降低,差异有统计

学意义( $P<0.01$ )。对照组治疗后HDL-C与治疗前相似,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),而联合组治疗后HDL-C较治疗前升高,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),详见表2。

表2 治疗前后两组患者血脂水平的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TC ( $\text{CB}/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	TG ( $\text{CB}/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	HDL-C ( $\text{CB}/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	LDL-C ( $\text{CB}/\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )
对照组 ( $n=78$ )				
治疗前	6.29±0.45	3.21±0.10	0.99±0.02	4.25±0.70
治疗后	6.81±0.13**	3.61±0.08**	1.05±0.04	4.52±1.06*
变化值	0.53±0.47	0.40±0.15	0.06±0.04	0.27±1.17
联合组 ( $n=80$ )				
治疗前	6.60±0.06	3.25±0.07	1.00±0.02	4.17±0.60
治疗后	5.61±0.38**	2.25±0.40**	1.18±0.07**	3.91±0.43**
变化值	-0.99±0.37##	-1.01±0.38##	1.17±0.07##	-0.25±0.73##

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , 与治疗前比较; ##  $P < 0.01$ , 与对照组比较

### 2.3 治疗期间两组发生低血糖情况

治疗期间,对照组发生低血糖的人数为42人,显著高于联合组的27人( $P < 0.05$ )。

### 3 讨论

西格列汀是国内首个获批上市的DPP-4抑制剂,其作用机制独特,通过抑制DPP-4的活性,使活性GLP-1(7-36)激素脱去2个N端氨基酸生成无活性的GLP-1(9-36)降解产物的过程受限,从而延迟GLP-1作用时间,促进葡萄糖依赖性胰岛素分泌,改善胰岛 $\alpha$ 和 $\beta$ 细胞功能,不易发生低血糖<sup>[8]</sup>。有文献<sup>[9]</sup>报道,西格列汀不仅具有降血糖作用,在降血脂方面也发挥重要作用,可明显降低糖尿病患者血液中的TC、TG和LDL-C的水平,从而降低大血管和微血管疾病的发生率。

由于胰岛素控制血糖较为生硬,患者易频发低血糖和引起体重增加,特别是脆性糖尿病患者,使用胰岛素治疗时血糖波动增大。故联合西格列汀与胰岛素可促使脆性糖尿病患者血糖控制更平稳,减少低血糖的发生,且西格列汀还能降低胰岛素的剂量,减轻对体重的影响<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示,脆性糖尿病伴高脂血症患者使用西格列汀联合预混胰岛素治疗后,患者的FPG、PPG、HbA1c和 $\Delta TP$ 均较治疗前降低,且降低作用强于单用胰岛素,说明加用西格列汀使血糖降低更多,波动更小。联合组空腹C肽及餐后2h C肽的升高幅度大于对照组,说明加用西格列汀能有效保护胰岛 $\beta$ 细胞功能。联合组治疗后TC、TG、LDL-C较治疗前降低而对照组较治疗前升高,且联合组治疗后HDL-C较治疗前升高而对照组治疗后HDL-C与治疗前相似,说明加用西格列汀能有效调节脂质代谢、降低血脂水平。安全性方面,治疗期间联合组低血糖发生率低于对照组,说明西格列汀使

血糖控制更平稳,有效减少低血糖的发生。两组患者治疗后均未发生其他严重的不良反应。西格列汀联合预混胰岛素治疗脆性糖尿病伴高脂血症的疗效确切、安全性高。

### 【参考文献】

- [1] VANTYGHM MC, PRESS M. Management strategies for brittle diabetes [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2006, 67 (4): 287-296.
- [2] AMETOV AS, KULIDZHANIAN NK. Diabetes mellitus is an independent risk factor for cardiovascular disease [J]. Ter Arkh, 2012, 84: 91-94.
- [3] KIM D, WANG L, BECONI M, et al. (2R)-4-oxo-4-triazolo [4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl-1-(2,4,5-trifluorophenyl) butan-2-amine; a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes [J]. J Med Chem, 2005, 48(6): 141-151.
- [4] DRUKER DJ, NAUCK MA. GLP-1R agonists (incretin mimetics) and DPP-4 inhibitors (incretin enhancers) for the treatment of type 2 diabetes [J]. Lancet, 2006, 368 (3): 1696-1705.
- [5] DRUCKER DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2003, 26 (10): 2929-2940.
- [6] LIU XM. Special complication of diabetes [M] // LIU Xin-min. Practical endocrinology. 2nd ed. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 1997: 356-358.
- [7] 郭慧, 刘良专, 刘江华. 降脂通络软胶囊联合瑞舒伐他汀对2型糖尿病合并高脂血症患者效果观察[J]. 重庆医学, 2015, 44(24): 3348-3349.
- [8] HOLST JJ. Therapy of type 2 diabetes mellitus based on the actions of glucagon-like peptide 1 [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2002, 18(6): 430-441.
- [9] 徐晓菲, 吴玉波, 吴禹蒙. 西格列汀对2型糖尿病患者血脂水平影响的系统评价[J]. 中国药房, 2015, 26(6): 784-787.
- [10] 罗娜, 朱妍, 张真稳, 等. 西格列汀联合胰岛素治疗脆性糖尿病的临床观察[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40(10): 1089-1095.

[收稿日期] 2017-12-19 [修回日期] 2018-03-05

[本文编辑] 陈盛新