

口服降糖药联合胰岛素对糖尿病患者胰岛 β 细胞功能、骨代谢的影响

宁江颖¹, 刘星君², 张渭涛^{1*}

1. 西安市第一医院 肾脏内分泌科, 陕西 西安 710002

2. 西安交通大学医学院第一附属医院 内分泌科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 探讨不同口服降糖药联合胰岛素对糖尿病患者胰岛 β 细胞功能、骨代谢和成本效果的影响, 为临床治疗提供参考依据。**方法** 选取西安市第一医院2015年3月—2018年3月收治100例糖尿病患者, 根据入院先后顺序随机分为观察组和对照组, 每组50例, 两组患者于每晚睡觉前皮下注射胰岛素, 起始剂量为0.2 U/(kg·d), 并停用其他降糖药物。观察组患者在此基础上, 口服沙格列汀片5 mg/次, 1次/d。对照组患者口服格列美脲片1 mg/次, 1次/d, 两组均连续治疗12周。对比两种不同口服降糖药物对糖尿病患者胰岛 β 细胞功能、骨代谢和成本的影响。**结果** 两组患者治疗前胰岛 β 细胞(Homa β)、修正胰岛 β 细胞分泌指数(MBCI)、早期胰岛素分泌指数(EISI)、血糖曲线下面积(AUC_{glu})、胰岛素曲线下面积(AUC_{ins})和C肽曲线下面积(AUC_{cp})对比无显著性差异; 治疗后, 两组的Homa β 、MBCI、EISI、AUC_{ins}和AUC_{cp}水平在治疗后显著升高, 而AUC_{glu}水平治疗后显著降低, 同组治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组治疗后Homa β 、MBCI、EISI、AUC_{ins}和AUC_{cp}水平显著高于对照组, 而AUC_{glu}水平显著低于对照组, 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者经不同用药方案治疗后的骨密度均明显改善, 与同组治疗前相比具有统计学差异($P < 0.05$), 而与对照组相比, 观察组患者的骨密度改善程度更加明显, 组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后血糖的控制情况空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2h PG)和糖化血红蛋白(HbA_{1c})比治疗前均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 且观察组治疗后FPG、2h PG和HbA_{1c}均显著低于对照组治疗后($P < 0.05$)。观察组患者降糖药物成本低于对照组, 但两种治疗方案药物成本对比无统计学差异。**结论** 糖尿病患者采取口服沙格列汀降糖药物联合胰岛素治疗方案是可行的, 可结合患者具体特点, 在早期应用药物, 改善患者的胰岛 β 细胞功能, 改善骨代谢, 控制血糖水平, 延缓糖尿病进展, 经济效果较佳, 可减轻患者的经济负担。

关键词: 沙格列汀; 格列美脲; 胰岛素; 胰岛 β 细胞功能; 骨代谢; 成本效果

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)11-2056-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.024

Effects of different oral hypoglycemic agents combined with insulin on islet beta cell function, bone metabolism and cost in diabetic patients

NING Jiangying¹, LIU Xingjun², ZHANG Weitao¹

1. Nephroendocrinology, Xi'an No.1 Hospital, Xi'an 710002, China

2. Endocrinology Department, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: **Objective** To investigate the effects of different oral hypoglycemic drugs combined with insulin on islet beta cell function, bone metabolism and cost-effectiveness in diabetic patients, and to provide reference for clinical treatment. **Methods** 100 patients with diabetes mellitus were randomly divided into study group and control group according to the order of admission, 50 patients in each group were treated with insulin. On this basis, the study group was treated with sagretine and the control group was treated with glimepiride. The effects of two different oral hypoglycemic drugs on islet beta cell function, bone metabolism and cost in diabetic patients were compared. **Results** There was no significant difference in Homa beta, MBCI, EISI, AUC_{glu}, AUC_{ins} and AUC_{cp} between the two groups before treatment. After treatment, the indexes of the study group were significantly better than those of the control group ($P < 0.05$). The bone mineral density of the two groups were significantly improved after treatment with different drug regimens, compared with before treatment. The bone mineral density of the study group improved more significantly

收稿日期: 2018-04-17

第一作者: 宁江颖(1982—), 女, 研究生, 主治医师, 研究方向为内分泌。E-mail: ningjiangying_1982@papmedhos.top

*通信作者: 张渭涛(1981—), 男, 研究生, 主治医师, 研究方向为内分泌。E-mail: zhangweitao_1981@papmedhos.top

than that of the control group ($P < 0.05$). The control of blood glucose after treatment in both groups was significantly lower than that of FPG, 2h PG and HbA_{1c} after treatment ($P < 0.05$). FPG, 2h PG and HbA_{1c} were significantly lower in the study group than in the control group ($P < 0.05$). The cost of hypoglycemic drugs in the study group was lower than that of the control group, but there was no statistical difference in the cost of the two treatment regimens. **Conclusion** It is feasible for diabetic patients to take oral saglitine hypoglycemic drugs combined with insulin therapy, which can improve the function of islet beta cells, improve bone metabolism, Control blood sugar levels, delay the progress of diabetes mellitus. The economic effect is better and can be reduced. The economic burden of patients.

Key words: saglitine; glimepiride; insulin; islet beta cell function; bone metabolism; cost effectiveness

糖尿病是一种常见疾病,其复杂的发病过程,至今未找到根治方法,患者迫切需要长期有效的糖尿病管理,以稳定血糖水平,减缓、预防糖尿病并发症的发生与发展^[1-2]。血糖不稳定,人体组织器官代谢适应性不稳固,血糖波动峰值期会严重损害机体各系统脏器,导致并发症恶化,给患者的生命和经济都带来了一定负担^[3-4]。当前,关于糖尿病的临床治疗研究较多,但是缺少不同口服降糖药物联合胰岛素对糖尿病患者胰岛素功能、骨代谢及成本效果的相关研究^[5]。本课题就此问题,对糖尿病患者在胰岛素治疗基础上,联合不同口服降糖药物,探讨糖尿病最佳治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取100例糖尿病患者,病例来源于西安市第一医院2015年3月—2018年3月,根据入院先后顺序,按照随机原则,将其分为观察组($n = 50$)和对照组($n = 50$)。纳入标准:符合糖尿病的诊断标准;病程>3年;空腹血糖(FPG)大于11.1 mmol/L;餐后2 h血糖值(2h PG)大于14 mmol/L;入院前未使用胰岛素或降糖类药物;配合治疗。排除标准:排除糖尿病急性并发症、严重感染、心功能不全者;严重认知功能障碍者;不配合者。患者均签署知情同意书,并获得我院伦理委员会同意。两组的一般资料见表1。组间对比数据无统计学差异,具有对比价值。

1.2 治疗方法

入选患者入院后,均予以常规治疗和护理,包括心理干预、健康宣教、科学运动、规范饮食等,在

整个治疗期间,统一标准营养餐。两组患者于每晚睡觉前皮下注射胰岛素,起始剂量为0.2 U/(kg·d),并停用其他降糖药物。对照组患者在此基础上,口服格列美脲片(重庆康刻尔制药有限公司,国药准字H20030800,规格2 mg,产品批号140604、150102、160401、170302),1 mg/次,1次/d,连续治疗12周。观察组患者在常规治疗基础上,口服沙格列汀片(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20160069,规格5 mg,生产批号:1404041、1501184、1606207、17100163),5 mg/次,1次/d,连续服用12周。

1.3 评价标准

(1)根据标准馒头餐试验,采取稳态模型,计算胰岛β细胞分泌指数(Homaβ)、修正胰岛β细胞分泌指数(MBCI)、早期胰岛素分泌指数(EISI)、血糖曲线下面积(AUC_{glu})、胰岛素曲线下面积(AUC_{ins})和C肽曲线下面积(AUC_{cp})^[6]。

(2)采取双能X线骨密度检测仪检测患者腰椎L1~4,测定两组患者治疗前后的骨密度。

(3)血糖控制情况的指标:两组患者治疗前和治疗12周后空腹8 h后,清晨采取空腹静脉血5 mL,进行检测空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白(HbA_{1c}),在空腹取血5 min后,口服75 g葡萄糖溶液250 mL,2 h后取静脉血3 mL,建检测餐后2 h血糖(2hPG)。上述的血液均在3 000 r/min离心10 min,采用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司,型号AU680),葡萄糖氧化酶试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,型号BC0695)检测FPG和2hPG水平,采用HbA_{1c}分析仪(上海寰熙医疗器械

表1 两组患者一般资料对比

Table 1 Comparison on general information between two groups of patients

组别	n/例	男/女	平均年龄/岁	平均病程/年	BMI(kg·m ⁻²)	2h PG(mmol·L ⁻¹)	FPG(mmol·L ⁻¹)	HbA _{1c} /%
对照组	50	27/23	48.18±5.19	6.9±3.2	24.57±1.51	19.61±2.90	13.38±2.31	9.31±1.11
观察组	50	28/22	48.24±5.23	6.7±3.1	24.51±1.53	19.57±2.83	13.41±2.24	9.28±1.02

有限公司,型号 YH30),高效液相色谱法检测 HbA_{1c} 水平。严格按照仪器和试剂盒的说明书操作进行。

(4) 药物成本:成本是指在一特定治疗方案所消耗的资源价值,包括直接、间接及隐形成本,但是间接成本和隐形成本具有很多不确定因素,为便于统计,本研究只计算治疗过程中的直接药物成本,药物以本院零售价格为基准^[7]。

1.4 统计学方法

将上述数据录入 SPSS19.0 软件中,实施统计学处理分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后胰岛β细胞功能改善对比

治疗前,两组的 Homaβ、MBCI、EISI、AUCins 和 AUCcp 水平无统计学差异;治疗后,两组的 Homaβ、MBCI、EISI、AUCins 和 AUCcp 水平在治疗后显著升高,而 AUCglu 水平治疗后显著降低,同组治疗前后比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);且观察组治疗后 Homaβ、MBCI、EISI、AUCins 和 AUCcp 水平显著高于对照组,而 AUCglu 水平显著低于对照组,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后骨密度对比

治疗前,两组骨密度差异无统计学意义;两组患者经不同用药方案治疗后的骨密度均明显优于治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P <$

0.05);但治疗后两组患者骨密度指标对比具有统计学差异($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者血糖控制情况对比

治疗前,两组患者 FPG、2h PG 和 HbA_{1c} 无统计学差异;治疗后,两组患者 FPG、2h PG 和 HbA_{1c} 均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组治疗后 FPG、2h PG 和 HbA_{1c} 均显著低于对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两种治疗方案的治疗成本对比

观察组患者降糖药物成本低于对照组,但是差异不具有统计学意义,见表 5。

3 讨论

糖尿病是一种常见糖代谢性疾病,目前,随着经济的快速发展,人们生活水平不断提高,饮食结构也随之发生改变,糖尿病发病率逐年升高,是危害人类公众健康的公共卫生问题。糖尿病患者病情严重,病情发展迅速,主要是因为血糖水平不稳定,组织细胞无法耐受高血糖环境,严重损害机体组织细胞,加剧并发症的发生与发展^[8-9]。临床治疗原则是降低血糖水平,遏制并发症发展,以争取长久稳定预后。格列美脲系是一种磺脲类降糖剂,促使胰岛素分泌,降低胰岛素抵抗力。沙格列汀是一种 DPP-4 抑制剂,抑制 DPP-4 酶生理生化活性,提高机体活性 GLP-1(胰升血糖素样肽-1)和 GIP(抑胃肽)浓度,刺激胰岛β细胞,增加胰岛素释放量,降低

表 2 两组患者前后胰岛β细胞功能改善对比

Table 2 Comparison on islet β-cell function improvement between two groups

组别	n/例	时间	Homaβ	MBCI	EISI	AUCglu/(mmo l·L ⁻¹)	AUCins/(mU· L ⁻¹)	AUCcp/(mU· L ⁻¹)
对照	50	治疗前	15.71±4.11	1.60±0.78	0.98±0.56	61.50±7.31	37.19±17.93	3.12±1.12
		治疗后	109.71±32.85*	2.19±1.09*	2.65±3.27*	50.19±9.12*	79.12±40.13*	3.83±2.85*
观察	50	治疗前	15.63±4.09	1.53±0.73	0.93±0.54	61.47±7.23	36.23±18.24	3.11±1.02
		治疗后	157.75±42.12**	2.79±1.12**	3.34±3.56**	43.12±9.34**	96.12±40.16**	5.19±2.91**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组患者治疗前后骨密度对比

Table 3 Comparison on bone mineral density before and after treatment between two groups of patients

组别	n/例	骨密度/(g·cm ⁻²)	
		治疗前	治疗后
对照组	50	0.683±0.014	0.821±0.034*
观察组	50	0.685±0.013	0.917±0.028**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组患者血糖控制情况对比

Table 4 Comparison on blood glucose control between two groups

组别	n/例	时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbA _{1c} /%
对照	50	治疗前	13.38±2.31	19.61±2.90	9.31±1.11
		治疗后	8.45±1.56*	8.34±0.78*	8.23±1.15*
观察	50	治疗前	13.41±2.24	19.57±2.83	9.28±1.02
		治疗后	6.35±1.23**	6.12±0.74**	7.36±1.45**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两种治疗方案的治疗成本对比

Table 5 Comparison of treatment costs between the two treatment options

组别	n/例	药品成本/元	平均每天药品成本/元	治疗成本/元	住院成本/元
对照	50	1 598.91±390.1	223.17±90.12	803.18±452.11	6 098.3±1398.9
观察	50	1 539.87±387.4	213.71±93.38	794.19±456.28	6 103.2±1402.2

血糖, 遏制胰岛素过度作用, 稳定体内血糖水平。甘精胰岛素接近胰岛素自然分泌, 可降低血糖, 减轻低血糖风险, 治疗糖尿病效果明显, 保障降糖药物和胰岛素联合治疗的稳定性。

糖尿病自然发展过程中, 胰岛 β 细胞功能衰退, 则逐渐加重糖尿病病情。高浓度葡萄糖可促使胰岛细胞凋亡, 降低胰岛素原生物合成, 抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 增加胰岛素抵抗, 加重胰岛 β 细胞负担, 促使胰岛 β 细胞功能衰竭^[10]。据国内外诸多研究表明, 早期给予糖尿病患者降糖治疗, 促使自身胰岛素 β 细胞处于休息状态, 改善胰岛 β 细胞, 增强胰岛素敏感性, 进而改善疾病自然病情^[11]。从本研究结果显示, 观察组患者的胰岛 β 细胞功能改善明显优于对照组, 就该结果探讨分析, 观察组治疗方案可在短时间内控制血糖水平, 促使高血糖毒性逆转, 促使胰岛 β 细胞休息, 进而改善胰岛 β 细胞功能。

糖尿病多发于老年人群, 机体功能衰退, 骨代谢减弱, 再加上血糖代谢紊乱, 容易并发骨质疏松, 骨密度降低, 骨骼疼痛, 容易发生骨折, 影响患者日常生活。临床上对糖尿病患者采取降糖药物治疗, 发现降糖药物可控制血液中糖浓度, 改善机体内糖代谢, 改善骨密度, 由此提示降糖药物可有效改善糖尿病患者骨密度^[12-14]。本研究中显示, 两种降糖药物都可以改善患者的血糖, 但是观察组患者治疗前后的骨密度的改善程度明显优于对照组, 这可能是沙格列汀片降糖药物联合胰岛素后, 可增强血糖控制效果, 避免高血糖引起骨损害, 进而改善骨代谢^[15]。

FPG、2h PG 和 HbA_{1c} 是反映血糖水平的重要指标, 常用于临床检测糖尿病患者^[16]。FPG 是首选的检查指标, FPG ≥ 7.0 mmol/L 判定为糖尿病, 但是灵敏度不高。2h PG ≥ 11.1 mmol/L 为诊断的标准, 得到了临床医生充分的认可。HbA_{1c} 水平主要是随着血糖水平的升高而升高, 同时随着红细胞的消亡而消失。近年来, 临床在筛选糖尿病、控制血糖、评估疗效的过程中, 在临床得到了日益广泛的应用^[17]。本研究, 两组患者血糖水平, 与治疗前相比, 两组患者治疗后 FPG、2h PG 和 HbA_{1c} 均显著降低, 观察组治疗后 FPG、2h PG 和 HbA_{1c} 均显著低于对照组治疗后, 说明口服沙格列汀片降糖药物联合胰岛素后, 可以显著的降低血糖水平。提示沙格列汀能竞争性抑制 DPP-4, 降低肠促胰岛素的失活速率, 增高其血液浓度, 从而以葡萄糖依赖的方式减少 FPG、2h PG 浓度, 进而减少 HbA_{1c}^[18], 有研究显示沙格列汀片口服后有利于血糖的控制和改善, 对于胰岛细胞功能恢复有积极意义^[14]。

在药物经济学研究中, 不同药物治疗方案无统计学差异情况下, 采取最小成本分析法。从成本效果上看, 两种用药方案都可以将血糖控制在一定范围内, 而观察组治疗方案的经济效果更优。本研究结果显示, 观察组患者的药品成本低于对照组, 经济效果相对较好。本次研究中所纳入的研究数据比较少, 也可能对统计结果造成偏差, 同时还需要临床相同领域学者深化研究, 完善该项学术空白。

综上所述, 糖尿病患者采取口服沙格列汀降糖药物联合胰岛素治疗方案是可行的, 可结合患者具体特点, 在早期应用药物, 改善患者的胰岛 β 细胞功

能,改善骨代谢,控制血糖水平,延缓糖尿病进展,经济效果较佳,可减轻患者的经济负担。

参考文献

- [1] Thrailkill K M, Clay B R, Nyman J S, et al. SGLT2 inhibitor therapy improves blood glucose but does not prevent diabetic bone disease in diabetic DBA/2J male mice [J]. Bone, 2016, 82: 101-107.
- [2] 张茹,谷巍,耿建林,等.不同胰岛素皮下注射方案对不同病程2型糖尿病患者血糖及糖化血红蛋白水平影响[J].山西医药杂志,2017,46(9):1025-1028.
- [3] 王秀艳,潘天荣,钟兴,等.西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效及对胰岛功能的影响[J].中华糖尿病杂志,2014,6(6):382-385.
- [4] 曾理,汤伟,李小宁.曲格列汀联合甘精胰岛素对血糖控制不佳的T2DM患者胰岛 β 细胞功能和血糖波动的影响[J].四川医学,2017,38(10):1171-1175.
- [5] 卢健坤,吴钧俊,温世宁,等.地特胰岛素治疗2型糖尿病患者的疗效及对胰岛 β 细胞功能的影响[J].疑难病杂志,2016,15(11):1131-1134.
- [6] 戴强,李红,钱科威,等.预混胰岛素和基础胰岛素对2型糖尿病患者血糖及胰岛B细胞功能的影响[J].解放军医药杂志,2016,28(5):70-74.
- [7] 张映,柯正华.甘精胰岛素对比地特胰岛素治疗中国2型糖尿病的系统评价[J].中国糖尿病杂志,2016,24(6):517-523.
- [8] Watts N B, Bilezikian J P, Usiskin K, et al. Effects of canagliflozin on fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101: 157-166.
- [9] 李法宁,陈原,匡平,等.2种口服降糖药物联合胰岛素治疗初诊2型糖尿病的临床对比研究[J].中国医院药学杂志,2017,37(3):270-272.
- [10] 谈晓娅,童强.格列美脲联合二甲双胍对初诊2型糖尿病患者糖脂代谢、胰岛功能及血清miR-126表达的影响[J].中国药房,2018,29(4):505-508.
- [11] 李凤,翟晨辉,侯志梅.格列美脲对2型糖尿病患者代谢水平及血清IL-1 β 的影响[J].医学综述,2018,24(1):184-188.
- [12] 赵珊珊,张焱,刘阔,等.沙格列汀联合二甲双胍对比阿卡波糖联合二甲双胍治疗2型糖尿病的Meta分析[J].临床药物治疗杂志,2017,15(2):61-66.
- [13] 陈海静,孙海燕,刘红丹.西格列汀与格列美脲分别联合二甲双胍治疗初发2型糖尿病的疗效观察比较[J].中国现代药物应用,2017,11(2):4-6.
- [14] 赵金英,陈波,彭晓东.沙格列汀治疗老年2型糖尿病患者对胰岛 β 细胞功能及微炎症状态的影响[J].海南医学院学报,2016,22(12):1254-1257.
- [15] 陈光明,胡艳飞,楼雪勇.单用二甲双胍控制不佳的2型糖尿病患者联用沙格列汀或格列美脲的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2015,31(19):1910-1912.
- [16] 吴利华.空腹血糖、餐后2h血糖、糖化血红蛋白检测在糖尿病诊断中的临床价值分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(21):165-165.
- [17] 张艳.空腹血糖、餐后2h血糖及糖化血红蛋白在糖尿病及糖调节受损诊断中的应用[J].首都食品与医药,2015,22(12):42-42.
- [18] 陈珺秋,余润芬.沙格列汀单药治疗2型糖尿病的疗效观察[J].中外医学研究,2016,14(15):128-129.