

## 甘精胰岛素联合那格列奈在门诊 2 型糖尿病中的应用

胡利东 栾晓军 陈劲松

**摘要** :目的 观察来得时(甘精胰岛素)与那格列奈联合应用治疗门诊 2 型糖尿病的临床疗效。方法 选择符合诊断标准的 2 型糖尿病患者 68 例,给予睡前注射来得时并三餐前口服那格列奈,观察 12 周,分别检测治疗前、后空腹血糖(FBG)、餐后 2h 血糖(PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)。结果 治疗后 1、2、4、8、12 周的 FBG、PBG、HbA1c 均较治疗前显著降低( $P<0.05$ ),低血糖的发生率低。结论 来得时联合应用那格列奈可更好的模拟生理性胰岛素分泌,有效降低血糖,不良反应少,病人依从性好。

**关键词** 来得时;那格列奈;2 型糖尿病

**中图分类号** R587.1 **文献标识码** B **文章编号** :1009-9727(2011)11-1398-02

**Effect of insulin glargine in combination with nateginide on type 2 diabetes.** HU Li-dong, LUAN Xiao-jun, CHEN Jin-song. (Foshan Municipal First People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong, P. R. China)

**Abstract Objective** To observe the clinical efficacy of Lantus (insulin glargine) combined with nateginide on type 2 diabetes cases. **Methods** Sixty-eight type 2 diabetes cases meeting the diagnostic criteria of type 2 diabetes were injected with Lantus bedtime and administered nateginide orally before 3 meals and observed for 12 weeks. The levels of fasting blood sugar (FBG), glycated hemoglobin (HbA1c) and Postprandial Blood Glucose (PBG) were measured before and after treatment 2 hours after treatment. **Results** 1, 2, 4, 8, 12 weeks after treatment the FBG, PBG, HbA1c were significantly lower than that before treatment ( $P<0.05$ ) with a low incidence of hypoglycemia. **Conclusion** The effect of combination of Lantus and nateginide can better simulate the physiological insulin secretion and reduce blood sugar. And the adverse reactions were mild and the patient compliance was good.

**Key words:** Lantus; Nateginide; Type 2 diabetes

2 型糖尿病在诊断时患者的胰岛  $\beta$  细胞功能已经下降 50%,而糖尿病是一个进展性疾病,UKPDS 的研究显示,未经治疗的 2 型糖尿病患者每年丧失约 4%的  $\beta$  细胞功能,无论采取何种口服药物,都无法阻止  $\beta$  细胞功能的衰退,为了达到长期良好的血糖控制,与胰岛素联合应用是较好的治疗方案。来得时作为一种新型的长效胰岛素,无明显峰值,每天只需用药一次,控制空腹血糖较好。那格列奈是一种新型的餐时血糖调节剂,控制餐后血糖较好,低血糖反应少。我们在门诊联合应用二者治疗 2 型糖尿病,观察其疗效及安全性,现报告如下。

### 1 对象与方法

1.1 对象 选择符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准的门诊 2 型糖尿病病人 68 例,其中男 42 例,女 26 例,患者年龄为 32~74 岁,所有病人均无严重急性并发症及肝、肾功能不全,无急性糖代谢紊乱。

1.2 方法 全部病例均在合理控制饮食、适当运动的基础上,

停用所有其他口服降血糖药物,在治疗开始给予来得时 0.2U/kg/d,睡前皮下注射,以  $FBG<7.0\text{mmol/L}$  为目标,每隔 3d 调整剂量 2~4U;给予那格列奈起始剂量 0.12mg/次,三餐前 5min 口服,以  $PBG<10\text{mmol/L}$  为目标,每隔 3d 调整剂量,最大每餐剂量 0.24mg,如治疗过程中发生低血糖,则根据低血糖发生时间减少药物剂量。观察治疗前及治疗后 1、2、4、8、12 周的 FBG、PBG 水平情况,治疗前及治疗后的 HbA1c。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,HbA1c 测定用高效液相分析法。

1.3 统计学方法 所有数据以均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )来表示,治疗前后疗效分析比较用配对  $t$  检验。

### 2 结果

68 例 2 型糖尿病患者治疗 12 周后,FBG、PBG、HbA1c 均较治疗前明显下降( $P<0.05$ ),低血糖发生 2 次,无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗前后结果见表 1。

表 1 治疗前后血糖的变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	治疗前	治疗后				
		1 周	2 周	4 周	8 周	12 周
FBG (mmol/L)	10.12 $\pm$ 3.34	8.13 $\pm$ 1.91*	8.01 $\pm$ 2.78*	7.52 $\pm$ 1.61*	7.46 $\pm$ 2.01*	6.44 $\pm$ 2.35*
PBG (mmol/L)	15.76 $\pm$ 5.48	12.41 $\pm$ 3.02*	11.13 $\pm$ 2.82*	9.58 $\pm$ 2.29*	8.83 $\pm$ 2.52*	8.79 $\pm$ 2.09*
HbA1c (%)	10.3 $\pm$ 1.5					6.7 $\pm$ 1.4*

注:与治疗前比较,\* $P<0.05$

作者单位:佛山市第一人民医院内分泌科 广东 佛山 528000

### 3 讨论

2 型糖尿病的发病机制是胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷,尤其后者是我们中国糖尿病发生发展的关键。在 2 型糖尿病的早期  $\beta$  细胞处于“葡萄糖失敏感性阶段”,其分泌胰岛素功能暂时性地受到抑制,当血糖得到良好控制后,其分泌胰岛素的能力可获得部分恢复<sup>[1]</sup>。研究表明,新诊断的 2 型糖尿病  $\beta$  细胞功能已减低一半,而当 FBG>7.8mmol/L 时  $\beta$  细胞功能已丧失 75%。血糖 <5mmol/L 时,对  $\beta$  细胞无刺激,当血糖  $\geq$  8mmol/L 时,对  $\beta$  细胞刺激最大,当血糖 >17mmol/L 时能明显抑制  $\beta$  细胞分泌胰岛素<sup>[2]</sup>。另有研究提示胰岛素  $\beta$  细胞功能衰竭导致高血糖,脂毒性进一步促使  $\beta$  细胞凋亡,形成恶性循环<sup>[3]</sup>。许多学者认为在糖尿病早期  $\beta$  细胞功能损害是可逆的,要防止和延缓  $\beta$  细胞衰竭就必须尽早控制血糖,逆转高血糖时胰岛素对胰岛  $\beta$  细胞的毒性损害作用<sup>[4]</sup>。糖尿病病人在初诊时血糖较高,存在明显的高糖毒性,自身胰岛素分泌受到抑制,难以用口服降糖药物使其尽快血糖达标。患者 HbA1c 明显升高,FBG 和餐后血糖对 HbA1c 均有影响,但当 HbA1c 较高时 FPG 对其影响更大。在治疗上如果能使 FPG 降至正常,则餐后血糖就会较好控制。基础胰岛素通过抑制肝脏葡萄糖的产生和释放入血,使空腹、餐间及夜间血糖保持稳定,进而降低整体血糖水平。基础胰岛素不足不仅导致空腹血糖升高,而且造成餐后血糖在此基础上进一步升高,即水涨船高,因此补充基础胰岛素是控制空腹血糖的重要措施,是糖尿病治疗达标的核心。

来得时(甘精胰岛素)是一种新型的利用基因重组技术合成的长效胰岛素类似物,它与人胰岛素相比,有三个氨基酸的差异,使之皮下注射后机体吸收延缓,能够稳定释放 24h,降血糖作用比较平缓,无明显的作用高峰时间,血糖波动幅度较小,有助于降低夜间低血糖的风险<sup>[5]</sup>。有研究结果表明,甘精胰岛素比中效胰岛素能更有效地控制空腹血糖,且低血糖发生率低,临床应用方便,每天只需注射一次,时间不限,病人容易接受,有很好的依从性。但是单纯应用对餐后血糖的控制不理想,可导致随后的全天的血糖控制不佳。研究证明餐后高血糖与整体血糖控制不良及随后发生的糖尿病并发症密切相关。DECODE(糖尿病流行病学-欧洲诊断标准共同分析)研究资料显示口服葡萄糖耐量试验中 2h 的高血糖状态可增加冠心病、中风及全因死亡的危险<sup>[6]</sup>。餐后血糖控制有助于糖化血红蛋白的达标,有助于积极控制高血糖相关的并发症。因此应用甘精胰岛素时往往需要加用口服降糖药物治疗。

那格列奈为非磺脲类胰岛素促泌剂,是 D- 苯丙氨酸的衍生物,能迅速关闭钾离子通道,有效增加患者进餐后第一时相胰岛素的分泌,改善第二时相高峰延迟,起效快,半衰期短,仅为 1.5h,可较好地控制餐后血糖,由于它作用的产生是快速的,所以特异性地针对餐后血糖。它的使用方法方便灵活,于进餐前服用,而不必餐前 30min 服用,使其容易为患者所接受。与其

他降糖药物比较,那格列奈降糖作用具有葡萄糖依赖性,低血糖发生率低<sup>[7]</sup>。那格列奈促胰岛素释放作用时间短暂,可避免持续刺激胰岛素分泌而减轻  $\beta$  细胞的负荷。尽管那格列奈与甘精胰岛素合用的降糖效果等同于格列苯脲合用二甲双胍,但后者低血糖的发生率是前者的 8 倍,快速胰岛素促泌剂那格列奈较磺脲类药物不容易引起低血糖。最新研究发现,在初发的病程短的糖尿病患者中,那格列奈单独使用可使大多数患者糖化血红蛋白达标(<7%),如与甘精胰岛素合用可以维持糖化血红蛋白 <7%达 2 年以上,而低血糖的发生率很小<sup>[8]</sup>。我们的研究中也很少低血糖的发生,这无疑为门诊糖尿病患者提供了更佳的治疗选择。本组资料表明,甘精胰岛素合用那格列奈在门诊 2 型糖尿病患者中可有效地控制血糖,既可以提供基础胰岛素,降低空腹血糖,又可有效降低餐后血糖,从而保证全天血糖控制达标,而且低血糖发生率低,耐受性好。

综上所述,来得时联合使用那格列奈是一种新的治疗选择,尤其对门诊 2 型糖尿病患者,该治疗方案有效、灵活、安全,患者容易接受,依从性好,值得临床推广。

### 参考文献:

- [1] Purrello F, Rabuzzao AM. Metabolic factors that effect beta-cell function and survival[J]. Diabet NutrMetab, 2000, 13(2): 84-91.
- [2] 胡笔衡. 高血糖状态对 2 型糖尿病患者  $\beta$  细胞功能的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(4): 235-237.
- [3] Amoah AG, Owusu SK, Schuster DP et al. Pathogenic mechanism of type 2 diabetes in Chanaia—the importance of beta-cell secretion, Insulin sensitivity and glucose effectiveness [J]. Afr Med, 2002, 92(5): 377-384.
- [4] 祝方, 纪立农, 韩学尧, 等. 短期胰岛素强化治疗诱导初诊 2 型糖尿病患者血糖长期良好控制的临床试验 [J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(1): 5-9.
- [5] Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine.NPH insulin and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of ins[J]. Diabetes, 2000, 49(12): 2142-2148.
- [6] Decode Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria [J]. Arch Intern Med, 2001, 161(3): 397-405.
- [7] Hu S. Interaction of nateglinide with K<sup>+</sup> (ATP) channel in betacells underlies its unique insulinotropic action [J]. Eur J Pharmacol, 2002, 442(1): 163-171.
- [8] Dashora UK, Sibal L, Ashwell SG et al. Insulin glargine in combination with nateglinide in people with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial[J]. Diabet Med, 2007, 24(4): 344-349.

收稿日期: 2011-09-25 编辑: 吴中菲