

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.18.022
文章编号: 1005-8982 (2019) 18-0108-05

达格列净联合胰岛素泵短期强化治疗初诊 2型糖尿病高血糖的疗效观察

涂晶晶, 唐建东, 张维, 张媛媛, 王景红, 马泽立

(郑州大学附属郑州中心医院高新院区 内分泌科, 河南 郑州 450007)

摘要: **目的** 评价达格列净联合胰岛素泵强化治疗初诊2型糖尿病(T2DM)高血糖的疗效。**方法** 选取2017年6月—2018年9月于郑州大学附属郑州中心医院高新院区内分泌科住院的T2DM高血糖患者38例。19例患者单用胰岛素泵治疗作为对照组, 19例患者予达格列净联合胰岛素泵治疗作为实验组。入院后行口服葡萄糖耐量试验, 完成检查后给予胰岛素泵治疗, 血糖达标维持1周后复查相关指标, 包括Cederholm的胰岛素敏感性指数、稳态模型胰岛素对抗指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌指数、早时相胰岛素分泌指数、胰岛素二相分泌的OGTT胰岛素曲线下面积及 β 细胞功能评定指数。**结果** 对照组治疗后血糖达标时间、初次达标时胰岛素用量及停泵时胰岛素用量均高于实验组($P < 0.05$); 两组患者治疗后HOMA-IR较治疗前下降($P < 0.05$), 同时Cederholm胰岛素敏感性指数、胰岛素分泌指数、早时相胰岛素分泌指数、胰岛素二相分泌的OGTT胰岛素曲线下面积、 β 细胞功能评定指数、胰岛素分泌指数/HOMA-IR、早时相胰岛素分泌指数/HOMA-IR、胰岛素二相分泌的OGTT胰岛素曲线下面积/HOMA-IR及 β 细胞功能评定指数/HOMA-IR较治疗前升高($P < 0.05$)。**结论** 达格列净联合胰岛素泵治疗初诊T2DM高血糖患者, 在达标时间、胰岛素总剂量及强化治疗后胰岛素用量方面均可获益, 并可改善患者的胰岛功能, 增强胰岛素敏感性。

关键词: 糖尿病, 2型; 高血糖症; 胰岛素输注系统

中图分类号: R589

文献标识码: A

Effects of dapagliflozin combined with insulin pump in hyperglycaemia patients with newly diagnosed type 2 diabetes

Jing-jing Tu, Jian-dong Tang, Wei Zhang, Yuan-yuan Zhang, Jing-hong Wang, Ze-li Ma

(Department of Endocrinology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450007, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of dapagliflozin combined with medtronic insulin pump in newly diagnosed type 2 diabetic patients. **Methods** A total of 38 cases of newly diagnosed diabetic patients between June 2017 and September 2018 were recruited and randomized to receive either of two therapies: Medtronic 712 insulin pump alone group (group A, 19 cases) or Medtronic 712 insulin pump combination with dapagliflozin (group B, 19 cases). Oral glucose tolerance tests (OGTT) was carried out on these patients. After that, all patients received treatment of Medtronic 712 insulin pump or Medtronic 712 insulin pump combination with dapagliflozin. The treatment continued for 1 week after blood glucose had reached the standard. All the indicators were reviewed. β -cell function was measured by HOMA- β , AUC Ins and MBCI, and insulin resistance was evaluated by HOMA-IR

and ISIced. **Results** After treatment, the time of reaching target of glucose and the total insulin dosage in reaching target of glucose and at the end of insulin pump treatment in the group B were more higher than those in the A group ($P < 0.05$); after treatment, the level of HOMA-IR was lower ($P < 0.05$), meanwhile ISIced, HOMA- β , $\Delta I30/\Delta G30$, AUC Ins, MBCI, HOMA- β /HOMA-IR, $\Delta I30/\Delta G30$ /HOMA-IR, AUC Ins/HOMA-IR and MBCI/HOMA-IR were higher ($P < 0.05$). **Conclusions** The effects of dapagliflozin combined with Medtronic insulin pump in newly diagnosed type 2 diabetic patients will benefit from the time of reaching target of glucose, the total insulin dosage in reaching target of Glucose, the total insulin dosage at the end of insulin pump treatment and improve their β cell function and insulin sensitivity.

Keywords: diabetes mellitus, type 2; hyperglycaemia; insulin infusion systems

胰岛素泵即持续胰岛素皮下输注 (continuous subcutaneous insulin infusion, CS II) 是采用人工智能控制胰岛素输注装置, 符合生理模式的胰岛素给药方式, 已广泛应用于临床^[1]。胰岛素强化治疗是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 高血糖患者首选治疗方法。达格列净是钠-葡萄糖转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂, 通过减少肾小管对葡萄糖和钠的重吸收, 从而降低血糖^[2]。本研究采用单用胰岛素泵或达格列净联合胰岛素泵治疗初诊 T2DM 高血糖患者, 以观察两者疗效的差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月—2018 年 9 月于郑州大学附属郑州中心医院高新院区内内分泌科住院的 T2DM 高血糖患者 38 例。其中, 男性 21 例, 女性 17 例, 年龄 18 ~ 65 岁, 病程 0 ~ 1 年。纳入标准: ①符合 1999 年世界卫生组织诊断标准^[3]; ②未服用任何降糖药物、降压药物; ③糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) $\geq 9.0\%$ 或空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) ≥ 11.1 mmol/L; ④能够利用血糖仪进行自我血糖监测。排除标准: ①胰岛素过敏者; ②入院前 3 个月内有严重的急性并发症 (急性感染、糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态及糖尿病乳酸性酸中毒); ③有严重心、肾、肝及脑等重要脏器病变 (要求血清肌酐正常, 谷丙转氨酶、谷草转氨酶较正常值上限高出 2 倍以下, 排除心力衰竭和 / 或不稳定心绞痛或过去 12 个月发生过心肌梗死, 排除急性脑梗死、脑出血等急性脑血管病变)。本研究经本院伦理委员会批准, 研究对象均知情同意。

1.2 方法

纳入患者均在入院后由营养师给予糖尿病饮食指导, 随机分为单用美敦力 712 胰岛素泵治疗患者作为对照组, 胰岛素泵联合达格列净治疗患者作为实验组, 各 19 例。要求患者相对固定三餐时间、主食量和日常运动量; 所有患者于入院第 2 天行口服葡萄糖耐量试验 (oral glucose tolerance test, OGTT) 及胰岛素释放试验。胰岛素泵中均使用门冬胰岛素治疗 (丹麦诺和诺德公司), 胰岛素泵起始剂量按 0.5 u/(kg · d), 总量的 50% 作为基础量, 全天分为 3 ~ 6 个时间段, 50% 为餐前大剂量, 按 4 : 3 : 3 的比例分配于三餐前。根据血糖监测值调整胰岛素泵的剂量, 血糖控制目标: FBG 及餐前血糖、夜间血糖 ≥ 4.4 mmol/L 且 < 6.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2-hour post-meal blood glucose, 2 hPG) < 8.0 mmol/L, 任何一点的血糖不低于 3.9 mmol/L, < 3.9 mmol/L 认定为低血糖。实验组除胰岛素泵之外给予达格列净 10 mg (英国阿斯利康公司), 口服, 1 次/d。所有患者在佩戴胰岛素泵后给予血糖监测, 7 次/d, 即监测三餐前后及夜间 1 点血糖, 7 次血糖中有 6 次血糖在上述控制目标范围内认为血糖达标, 血糖达标维持 1 周后的第 2 天停用胰岛素泵, 并再次复查 OGTT 及胰岛素释放试验。

1.3 观察指标

一般指标: 血糖达标时间, 血糖初达标时胰岛素用量, 停泵时胰岛素用量, 住院总费用, 住院时间, 低血糖发生次数, 其他不良反应 (泌尿系感染、新发糖尿病酮症), 治疗后停药比例 (停药标准: 仅靠饮食运动, 不使用任何降糖药物, FBG ≤ 7 mmol/L, 2 hPG ≤ 10 mmol/L)。其他指标: ① Cederhol 的胰岛素敏感性指数 = 平均葡萄糖清除率 / Log 平均血清胰岛素, 平均葡萄糖清除率 = OGTT 葡萄糖负荷量与

2 h 后血糖池中糖量的差值 / 平均血糖 ; 平均血糖 = $(G_0 + G_{30} + G_{60} + G_{120}) / 4$; 平均血清胰岛素 = $(I_0 + I_{30} + I_{60} + I_{120}) / 4$; OGTT 葡萄糖负荷量与 2 h 后血糖池中糖量的差值 = $625 + (G_0 - G_{120}) \times 0.328 \times \text{体重}$; ② 稳态模型胰岛素抵抗指数 (homeostasis modeall assessment of insulin resistance index, HOMA-IR) = $\text{FBG} \times \text{Fins} / 22.5$; ③ 胰岛素分泌指数 = $20 \times \text{FINS} / (\text{FBG} - 3.5)$; ④ 早时相胰岛素分泌指数 = $(I_{30} - I_0) / (G_{30} - G_0)$; ⑤ 胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积 = $(\text{FINS} + 2 \times \text{INS}_{30} + 3 \times \text{INS}_{60} + 4 \times \text{INS}_{120} + 2 \times \text{INS}_{180}) / 4$; ⑥ β 细胞功能评定指数 = $(\text{FBG} \times \text{FINS}) / (G_{60} + G_{30} - 2 \times \text{FBG})$; ⑦ 将 ③、④、⑤ 及 ⑥ 各胰岛 β 细胞功能指标分别除以 HOMA-IR 得到调整胰岛素抵抗影响后的胰岛 β 细胞功能指标。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以

均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 或中位数和四分位数间距 M (P_{25}, P_{75}) 表示, 比较用 t 检验、配对 t 检验或秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者年龄、性别、文化程度、BMI、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、FBG、HbA1c 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗后临床指标比较

两组患者治疗后血糖达标时间、初次达标时胰岛素用量及停泵时胰岛素用量比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组均高于实验组。见表 2。

表 1 两组患者基线资料比较 ($n = 19$)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男例 (%)	文化程度大学以上例 (%)	BMI / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	SBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	38.9 \pm 9.6	11 (19)	8 (19)	25.6 \pm 2.7	131 \pm 17	77 \pm 10
实验组	39.3 \pm 8.5	10 (19)	7 (19)	26.4 \pm 3.1	129 \pm 19	74 \pm 13
t/χ^2 值	-0.945	0.106	0.110	1.319	-1.873	-0.918
P 值	0.430	0.744	0.740	0.198	0.827	0.536

组别	FBG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c / (% , $\bar{x} \pm s$)	总胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	甘油三酯 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白胆固醇 / 高密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	12.5 \pm 4.7	12.7 \pm 2.6	5.34 \pm 0.73	2.72 \pm 0.41	3.16 \pm 0.74	1.15 \pm 0.27
实验组	12.9 \pm 4.5	13.3 \pm 3.0	5.38 \pm 0.69	2.69 \pm 0.53	3.19 \pm 0.78	1.14 \pm 0.23
t 值	1.273	1.684	0.262	0.602	0.911	0.873
P 值	0.327	0.083	0.793	0.570	0.421	0.487

表 2 两组患者治疗后临床指标比较 ($n = 19$)

组别	血糖达标时间 / (d, $\bar{x} \pm s$)	初次达标时胰岛素用量 / (u, $\bar{x} \pm s$)	停泵时胰岛素用量 / (u, $\bar{x} \pm s$)	住院时间 / (d, $\bar{x} \pm s$)	住院费用 / (元, $\bar{x} \pm s$)	低血糖发生次数	治疗后的停药比例 / %
对照组	6.5 \pm 2.7	52.7 \pm 13.6	30.4 \pm 10.4	14.9 \pm 3.5	9 876 \pm 1 104	3	36.84
实验组	4.8 \pm 2.9	43.5 \pm 14.3	23.9 \pm 9.6	13.8 \pm 3.2	10 024 \pm 1 247	4	36.84
t/χ^2 值	2.976	1.876	3.014	-0.062	0.911	0.175	0.000
P 值	0.018	0.031	0.014	0.950	0.421	0.676	1.000

2.3 两组患者胰岛素泵强化治疗前后各胰岛功能指标比较

治疗后, 两组患者 Cederholm 胰岛素敏感性指数、HOMA-IR、胰岛素分泌指数、早时相胰岛素分泌指

数、胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积、 β 细胞功能评定指数、 β 细胞功能评定指数 / HOMA-IR、早时相胰岛素分泌指数 / HOMA-IR、胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积 / HOMA-IR 及 β 细

胞功能评定指数/HOMA-IR 比较, 差异无统计学意义 ($Z = -0.187, -0.101, 0.181, 0.197, -0.099, 0.077, 0.117, -0.131, 0.100$ 和 $-0.110, P = 0.983, 0.890, 0.740, 0.930, 0.970, 0.971, 0.890, 0.947, 0.920$ 和 0.950)。对照组和实验组胰岛素泵强化治疗前后各胰岛功能指标组内比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组治疗后 HOMA-IR 较治疗前下降 ($P < 0.05$), 同

时, Cederholm 的胰岛素敏感性指数、胰岛素分泌指数、早时相胰岛素分泌指数、胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积、 β 细胞功能评定指数、胰岛素分泌指数/HOMA-IR、早时相胰岛素分泌指数/HOMA-IR、胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积/HOMA-IR 及 β 细胞功能评定指数/HOMA-IR 较治疗前升高 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者胰岛素泵强化治疗前后各胰岛功能指标比较 [$n = 19, M (P_{25}, P_{75})$]

组别	Cederholm 胰岛素敏感性指数				HOMA-IR			
	治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	5.79 (4.31, 7.36)	9.68 (8.25, 11.73)	-6.014	0.001	1.54 (1.03, 2.51)	0.96 (0.68, 1.83)	3.728	0.003
实验组	5.81 (4.27, 7.41)	9.73 (8.31, 11.79)	-6.105	0.001	1.56 (1.05, 2.53)	0.94 (0.65, 1.73)	-3.895	0.003
组别	胰岛素分泌指数				早时相胰岛素分泌指数			
	治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	6.89 (4.4, 14.73)	21.3 (12.1, 43.2)	-8.170	0.000	0.19 (0.10, 1.03)	1.68 (0.59, 3.43)	-6.737	0.001
实验组	6.87 (4.38, 14.69)	22.1 (12.9, 44.1)	-8.453	0.000	0.18 (0.10, 1.01)	1.73 (0.61, 3.49)	-7.210	0.000
组别	胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积				β 细胞功能评定指数			
	治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	27.60 (12.31, 62.51)	76.96 (45.68, 121.83)	-7.281	0.000	0.89 (0.72, 1.73)	1.13 (0.75, 2.15)	-1.230	0.045
实验组	27.56 (12.035, 65.53)	77.94 (46.65, 122.73)	-7.450	0.000	0.87 (0.71, 1.74)	1.15 (0.76, 2.18)	-1.471	0.038
组别	β 细胞功能评定指数/HOMA-IR				早时相胰岛素分泌指数/HOMA-IR			
	治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	4.85 (2.65, 9.61)	20.68 (12.59, 31.43)	-8.32	0.000	0.16 (0.10, 0.39)	1.16 (0.51, 2.83)	-7.013	0.000
实验组	4.87 (2.67, 9.73)	21.73 (12.61, 33.49)	-8.473	0.000	0.17 (0.10, 0.40)	1.19 (0.52, 2.91)	-7.120	0.000
组别	胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积/HOMA-IR				β 细胞功能评定指数/HOMA-IR			
	治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	17.19 (10.11, 35.03)	64.18 (47.59, 93.43)	-7.873	0.000	0.79 (0.55, 0.95)	1.17 (1.01, 1.34)	-7.436	0.000
实验组	17.18 (10.16, 36.01)	65.23 (48.61, 95.26)	-7.942	0.000	0.77 (0.53, 0.93)	1.19 (1.09, 1.37)	-7.510	0.000

3 讨论

CS II 是符合生理模式的胰岛素给药方式, 既可提供基础胰岛素分泌, 又可模拟餐后胰岛素增加来控制血糖, 并能减少血糖波动^[1]。对于 T2DM 高血糖患者, 使用 CS II 可使大部分患者获得一定时间病情缓解^[3]。

肾脏葡萄糖重吸收主要通过 SGLT2 来实现^[4]。达格列净是 SGLT-2 抑制剂, 通过减少肾小管对葡萄糖和钠的重吸收, 以降低血糖^[2]。这种降糖与胰岛素分泌和组织对胰岛素敏感性无关, 因而可以和胰岛素、其他口服药物联合使用^[5]。达格列净不仅降低血糖、

还可减轻体重, 减少腰围及改善多种代谢指标, 从而降低 T2DM 心血管事件风险^[6-7]。

本研究结果显示, 达格列净联合胰岛素泵能有效控制初诊 T2DM 高血糖, 达标时间、达标时胰岛素剂量及强化治疗后胰岛素剂量均优于单用胰岛素泵, 胰岛素总剂量减少约 20% 左右。达格列净通过尿液排糖, 极少发生低血糖事件^[8]。与胰岛素泵联合治疗效果良好, 显示出不同机制降糖药物的协同效应, 在加用达格列净后胰岛素基础量下降 50%, 总体不良事件 (低血糖、泌尿生殖感染) 与安慰剂相似, 且未发生严重低血糖,

这与 WILDING 等^[9] 研究相似。

两组住院费用、住院时间、及治疗后的停药比例比较, 差异无统计学意义, 考虑可能与应用时间短有关, 短时间内达格列净对解除高糖毒性有益。

此外, 本研究采用 Cederholm 的胰岛素敏感性指数、HOMA-IR 反映胰岛素抵抗、胰岛素分泌指数、早时相胰岛素分泌指数、胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积及 β 细胞功能评定指数反映胰岛 β 细胞功能, 为了避免胰岛素抵抗影响, 指标均除以 HOMA-IR 来反映胰岛 β 细胞功能。发现两组患者治疗后 HOMA-IR 较治疗前下降, 胰岛素分泌指数、早时相胰岛素分泌指数、胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积、 β 细胞功能评定指数、胰岛素分泌指数/HOMA-IR、早时相胰岛素分泌指数/HOMA-IR、胰岛素二相分泌的 OGTT 胰岛素曲线下面积/HOMA-IR、胰岛素分泌指数/HOMA-IR 较治疗前均升高。本研究综合目前国内外较为权威的临床指标来全面评估胰岛素敏感性及胰岛 β 细胞功能, 在调整胰岛素抵抗的影响后结果不变, 进一步证实早期胰岛素强化治疗对初诊 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能的全方位改善。

综上所述, 达格列净联合胰岛素泵治疗初诊 T2DM 高血糖患者, 在达标时间, 达标时胰岛素总剂量及强化治疗后胰岛素用量方面可获益, 并改善的患者的胰岛功能, 增强胰岛素敏感性。对于初诊的 T2DM 高血糖患者, 达格列净联合胰岛素泵治疗不失为一个比较好的治疗方法。

参 考 文 献:

- [1] 徐有伟. 胰岛素泵强化治疗不同病程初诊 2 型糖尿病的临床观察及随访研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(18): 68-74.
- [2] 纪立农. 洞悉恩格列净心血管结局 [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 92-94.
- [3] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 第 9 版. 人民卫生出版社. 2018: 725
- [4] 杨兆军, 张波, 陈燕燕, 等. 短期胰岛素泵强化治疗对新诊断 2 型糖尿病患者胰岛素分泌和敏感性的影响 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24(2): 126-128.
- [5] DEFRONZO R A, DAVIDSON J A, DEL PRATO S. The role of the kidneys in glucose homeostasis: a new path towards normalizing glycaemia[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(1): 5-14.
- [6] MISRA M. SGLT2 inhibitors: a promising new therapeutic option for treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Pharmacology, 2013, 65(3): 317-327.
- [7] BOLINDER J, LJUNGGREN O, JOHANSSON L, et al. Dapagliflozin maintains glycaemic control while reducing weight and body fat mass over 2 years in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin diabetes[J]. Obesity and Metabolism, 2014, 16(2): 159-169.
- [8] SONESSON C, JOHANSSON P A, JOHNSON E, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories:a meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, 15: 37-44.
- [9] 饶志方, 王婉钢, 程振玲. 等. 达格列净和沙格列汀复方制剂治疗 2 型糖尿病研究进展 [J]. 药物流行病学杂志, 2017, 26(12): 845-848.
- [10] WILDING J P, NORWOOD P, T'JOEN C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment[J]. Diabetes Care, 2009, 32(9): 1656-1662.

(李科 编辑)