

网络出版时间: 2019-1-11 14:07 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20190109.1117.029.html>

## 新诊断超重/肥胖 2 型糖尿病在短期胰岛素强化治疗后 转换不同降糖方案的临床疗效和安全性研究

徐礼五<sup>1</sup>, 钟兴<sup>2</sup>, 齐晓玲<sup>1</sup>, 李晓蕾<sup>1</sup>, 陈斌<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨新诊断超重/肥胖 2 型糖尿病在短期胰岛素强化治疗后转换不同治疗模式的临床有效性和安全性。方法 98 例新诊断超重肥胖 2 型糖尿病患者均符合糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>) ≥ 9.0% 或空腹血糖(FPG) ≥ 11.1 mmol/L, 住院进行短期胰岛素强化治疗 1 周后, 随机纳入基础胰岛素联合口服药物组(A 组)、单口服降糖药组(B 组)、利拉鲁肽联合口服降糖药组(C 组), 观察 12 周, 比较不同方案临床疗效和安全性。结果 ① 三组患者 HbA<sub>1c</sub> 达标率(HbA<sub>1c</sub> ≤ 7.0%) 分别为 69%、68%、90% ( $P > 0.05$ ); ② 三组患者低血糖发生率分别为 47%、19%、10% ( $P < 0.01$ ); ③ 三组患者稳态模型胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β) 均较治疗前明显升高( $P < 0.05$ ) 稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) 均较治疗前显著减少( $P < 0.01$ ), 与 A 组治疗后相比, B 组和 C 组治疗后 HOMA-IR 明显减少( $P < 0.05$ ); ④ 各组血清总胆固醇(TC) 均显著下降( $P < 0.01$ ); ⑤ A 组体质指数(BMI) ( $P < 0.01$ ) 和腰围( $P < 0.05$ ) 较治疗前均增加, C 组 BMI ( $P < 0.01$ ) 和腰围( $P < 0.05$ ) 较治疗前均减少。结论 新诊断超重/肥胖 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗后选用胰高血糖素样肽(GLP-1) 受体激动剂联合二甲双胍治疗不仅能维持血糖稳定, 而且能减轻体质量和腰围、减少低血糖风险。

**关键词** 新诊断 2 型糖尿病; 超重; 肥胖; 胰岛素强化治疗; 利拉鲁肽

中图分类号 R 589.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)02-0303-04  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.02.029

我国糖尿病患病率正在快速增长<sup>[1]</sup>, 超重/肥胖是中国 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM) 人群一个显著的特征<sup>[2]</sup>。对于血糖较高新诊断的 T2DM 患者多采取短期胰岛素强化治疗以提高胰岛 β 细胞功能并能较长时间维持血糖达标<sup>[3]</sup>, 且临床报道较多。针对新诊断超重/肥胖 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗后, 转换为不同的序贯治疗模式的比较性研究报道较少。该研究拟以严重高血糖的新诊断超重/肥胖 T2DM 患者为研究对象, 进行短期胰岛素强化治疗后, 转换为不同的序贯降糖治疗模式, 探讨其临床有效性和安全性。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 98 例新诊断 T2DM 患者系本院住院的患者, 均符合 1999 年 WHO 诊断标准。其中男 56 例, 女 42 例, 年龄 21~70(47 ± 11) 岁, 均排除急性并发症、感染、肿瘤、妊娠、昏迷、外伤及脏器功能衰竭等严重应激状态。所有患者符合体质指数(body mass index, BMI) ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> 和(或)腰围 ≥ 90 cm(男性)、85 cm(女性), 糖化血红蛋白(glyco-

2018-12-03 接收

基金项目: 安徽省高校自然科学研究重点项目(编号: KJ2017A174);  
蚌埠医学院院基金(编号: Byky1292NF)

作者单位: <sup>1</sup> 安徽理工大学第一附属医院内分泌科, 淮南 232007

<sup>2</sup> 安徽医科大学第二附属医院内分泌科, 合肥 230601

作者简介: 徐礼五, 男, 硕士, 副主任医师, 责任作者, E-mail: xl-wzyx1998@126.com

group. **Results** The main reasons for colonoscopy of 105 cases were hematochezia and abdominal pain. The cecal intubation rate (CIR) was 79.8%. 70 cases were detected to have colorectal lesions, and the major lesions were polyps and inflammatory bowel disease. The detection rate of polyps in the 0~6 years group was highest among all the groups. Juvenile polyps and adenomatous polyps were the main pathological manifestations. The detection rates of adenomatous polyps and polyps with low grade intraepithelial neoplasia in 0~6 years group were higher than those in the other two groups. **Conclusion** Hematochezia and abdominal pain are the main causes of colonoscopy for minors. Polyps and inflammatory bowel disease are the most common colorectal lesions in all age groups. The detection rate of adenomatous polyps and polyps with low grade intraepithelial neoplasia are the highest in the 0~6 years group.

**Key words** minor; colonoscopy; colonic polyps; low grade intraepithelial neoplasia; colorectal lesions

sylated hemoglobin A<sub>1c</sub> ,HbA<sub>1c</sub>) ≥9.0 % 和 (或) 空腹血糖 (fasting plasma glucose ,FPG) ≥11.1 mmol/L。

1.2 研究方法 符合入组条件的住院患者进行 1 周短期胰岛素强化治疗后 ,采用数字表法随机纳入甘精胰岛素治疗组 (A 组) 36 例 ,采用甘精胰岛素 (赛诺菲 - 安万特公司 ,批号 :J20140053) 联合二甲双胍 (口服剂量为 0.5 g、tid ,上海信谊 ,批号 :H31020246) + / - 阿卡波糖 (口服剂量为 50 mg、tid ,拜耳公司 ,批号 :H19990205) 治疗 ;单纯口服降糖药物 (除外 DPP-4 抑制剂) 治疗组 (B 组) 32 例 ,采用二甲双胍 + 阿卡波糖 ,剂量同前 ,根据血糖情况酌情联合格列美脲 (口服剂量 2 mg、qd ,重庆康刻尔公司 ,批号 :H20030800) ;利拉鲁肽联合口服降糖药治疗组 (C 组) 30 例 ,采用利拉鲁肽 (丹麦诺和诺德公司 ,批号 S20160004) 0.6 mg、qd ,皮下注射 ,1 周后改为 1.2 mg、qd ,联合二甲双胍 + / - 阿卡波糖 ,剂量同前。各组均根据血糖监测调整药物剂量直至血糖达标。观察期 12 周 ,观察各组血糖达标率、低血糖等不良反应发生率、治疗前后 BMI、腰围、血脂及其它生化、稳态模型胰岛 β 细胞功能指数 (homeostasis model assessment for islet β-cell function ,HOMA-β) 及胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment for insulin resistance ,HOMA-IR) 等指标变化。入组患者均进行糖尿病健康宣教 ,告知饮食和运动治疗益处和必要性并督促其落实。研究方案以及知情同意书均通过安徽理工大学第一附属医院伦理委员会批准 ,所有患者签署书面知情同意书。

受试者禁食 12 h ,晨起空腹采静脉血分离血清检测。HbA<sub>1c</sub> 采用西门子医学诊断产品公司提供的 HbA<sub>1c</sub> 测定试剂盒 (免疫比浊法) 测定。FPG、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、总胆固醇 (total cholesterol ,TC)、三酰甘油 (trilaurate glycerin ,TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol ,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol ,LDL-C)、血肌酐 (serum creatinine ,Scr)、谷丙转氨酶 (alanine transaminase ,ALT) 用美国德灵公司产 RxL2Max 全自动生化分析仪测定。空腹胰岛素 (fasting insulin ,FIns) 采用电化学发光法 (罗氏化学发光分析仪) 测定 ,HOMA-β = 20 × FIns / (FPG - 3.5) ,HOMA-IR = FPG × FIns / 22.5。血糖达标率以治疗后 HbA<sub>1c</sub> ≤ 7.0 % 为标准 ,FPG 达标标准是 ≤ 6.0 mmol/L、2hPG 达标标准是 ≤ 8.0 mmol/L。血糖达标时间以 FPG、2hPG 皆达标的时间为准。低血糖发生率计算以发生 1 次及以上低血糖人数占总人

数比率 ,严重低血糖事件另行记录。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析 ,计量资料采用 K-S 法进行正态性检验 ,符合正态分布的数据用  $\bar{x} \pm s$  表示 ,采用 *t* 检验 ,不符合正态分布的用中位数 (四分位数间距) 表示 ,采用秩和检验 ;组间计数资料比较采用  $\chi^2$  检验 ,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组间基线资料和 HbA<sub>1c</sub> 达标率比较 ① 治疗前 3 组患者年龄、BMI、腰围、FPG、2hPG、HbA<sub>1c</sub> 比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05) ,具有可比性 ,见表 1 ~ 2 ;② 3 组 HbA<sub>1c</sub> 达标率分别为 69%、68%、90% ,差异无统计学意义 (*P* > 0.05) ,见表 1。

表 1 各组间不同指标的比较

项目	A 组	B 组	C 组	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
例数 (男/女 <i>n</i> )	36 (22/14)	32 (19/13)	30 (15/15)		
年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$ )	49.0 ± 11.9	44.4 ± 11.2	47.2 ± 11.0		
HbA <sub>1c</sub> 达标率 (%)	69	68	90	1.915	0.097
低血糖发生率 (%)	47 (17/36)	19 (6/32) *	10 (3/30) **	8.033	0.008

与 A 组比较 : \* *P* < 0.05 , \*\* *P* < 0.01

2.2 各组治疗前后各项指标比较 ① 3 组患者治疗后 HbA<sub>1c</sub>、FPG、2hPG 较治疗前均显著减少 (*P* < 0.01) ;治疗后 3 组 HbA<sub>1c</sub> 降低幅度相似 ,但是 A 组 FPG 下降幅度优于 B 和 C 组 ,C 组 2hPG 下降优于 A 和 B 组 ;② 3 组患者 HOMA-β 指数治疗后均较治疗前明显升高 (*P* < 0.05) ,HOMA-IR 治疗后均较治疗前显著减少 (*P* < 0.01) ,与 A 组治疗后比较 ,B 组、C 组治疗后 HOMA-IR 明显减少 (*P* < 0.05) ;③ A 组 BMI (*P* < 0.01) 和腰围 (*P* < 0.05) 较治疗前均增加 ;C 组 BMI (*P* < 0.01)、腰围 (*P* < 0.05) 较治疗前均减少。治疗后 ,C 组 BMI 和腰围较 B 和 A 组明显下降 (*P* < 0.05) ;④ 各组血清 TC 均显著下降 (*P* < 0.01) ,B 组血清 TG (*P* < 0.01)、HDL - C (*P* < 0.05) 均有不同程度下降 ;⑤ B 组和 C 组 ALT 较治疗前均显著下降 (*P* < 0.05) 。见表 2。

2.3 各组治疗前后安全性评价 3 组患者低血糖发生率分别为 47%、19%、10% ,差异有统计学意义 (*P* < 0.01) ;与 A 组比较 ,B 组 (*P* < 0.05) 及 C 组 (*P* < 0.01) 低血糖发生率明显减少 ,见表 1。各组均未发生严重低血糖事件。3 组均出现了不同程度恶心、腹泻、腹胀等胃肠道反应病例 ,其中 A 组 3 例、B 组 2 例、C 组 4 例 ,差异无统计学意义 (*P* > 0.05) ,

表2 各组治疗前后临床和实验室检查指标的比较 [ $\bar{x} \pm s$ , 中位数(四分位数间距)]

项目	A 组			B 组			C 组		
	治疗前	治疗后	t/Z 值	治疗前	治疗后	t/Z 值	治疗前	治疗后	t/Z 值
HbA <sub>1c</sub> (%)	11.2±1.0	6.6±0.6**	15.001	10.5±0.7	6.6±0.8**	29.162	11.2±1.3	6.3±0.6**	27.920
FPG(mmol/L)	14.6±3.2	6.2±1.4**	8.680	13.5±2.8	6.8±0.8**	17.278	14.7±3.1	6.8±0.9**	19.391
2hPG(mmol/L)	22.5±5.1	9.6±2.0**	11.236	20.4±3.7	9.1±1.8**	21.265	22.9±4.7	8.8±1.9**	21.265
TC(mmol/L)	6.1±1.6	5.0±0.8**	3.400	5.3±1.0	4.7±0.9**	3.866	5.6±1.5	4.5±0.9**	2.996
LDL-C(mmol/L)	3.3±1.3	2.9±0.7	1.489	2.6±1.2	2.5±0.8	0.215	3.3±0.9	2.6±0.9*	1.654
HDL-C(mmol/L)	1.4±0.2	1.3±0.2	3.089	1.3±0.3	1.2±0.2*	2.337	1.4±0.2	1.3±0.2	1.569
TG(mmol/L)	3.2±3.0	1.7±0.8	1.895	3.4±3.0	1.8±1.2*	3.112	2.1±2.0	1.3±0.5	1.764
ALT(mmol/L)	62±50	40±13	1.997	49±25	39±22*	2.763	45±29	32±9*	2.225
Scr(mmol/L)	83±21	85±12	-0.487	68±16	66±17	0.792	71±20	78±26	-1.217
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.3±1.9	28.2±2.0**	-5.107	27.9±2.4	27.1±2.7	1.777	27.4±3.1	24.3±2.8* <sup>△</sup>	1.439
腰围(cm)	91.0±6.7	94.1±6.6*	-2.181	94.9±5.0	94.9±6.8	0.051	92.4±7.2	86.8±7.6* <sup>△</sup> ▲	1.052
HOMA-IR	6.9±2.2	4.3±2.2**	2.325	6.3±4.8	2.9±0.9** <sup>△</sup>	3.572	6.6±3.3	2.4±0.6** <sup>△</sup>	3.825
HOMA-β	27.2(13.5~65.2)	36.0(22.1~71.1)*	-1.814	27.4(8.9~90.0)	35.8(20.0~58.1)*	-1.764	29.7(9.2~65.4)	39.7(20.4~52.1)*	-2.050

与同组治疗前比较: \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与 A 组比较: <sup>△</sup>  $P < 0.05$ ; 与 B 组比较: <sup>▲</sup>  $P < 0.05$

且症状均在 1 周内缓解。

### 3 讨论

多个国家流行病学调查显示 T2DM 以超重肥胖者居多<sup>[1,4-5]</sup>。糖尿病是动脉粥样硬化性心脑血管病(ASCVD)独立危险因素之一,而一定幅度的体质量下降且长时间维持对超重肥胖 T2DM 患者 ASCVD 预防很重要<sup>[6]</sup>。为此针对超重肥胖 T2DM 患者选择合适的降糖方案时需考虑体质量影响因素<sup>[7]</sup>。

对于严重高血糖(HbA<sub>1c</sub> > 9.0%)的新诊断 T2DM 患者,应启用短期胰岛素强化治疗<sup>[8]</sup>。T2DM 早期启用胰岛素治疗不仅能带来血糖良好控制,改善胰岛 β 细胞功能,而且会改善脂质代谢紊乱并阻止或延缓糖尿病相关的并发症发展<sup>[9]</sup>。而由于大部分 T2DM 患者存在超重或肥胖,T2DM 的 BMI 与胰岛素抵抗呈正相关性<sup>[10]</sup>。胰岛素治疗带来的体质量增加及由此带来的胰岛素抵抗加剧使临床医师不愿选择胰岛素起始治疗及强化治疗<sup>[9]</sup>。因此新诊断超重或肥胖 T2DM 患者,在良好的血糖控制与体质量增加和胰岛素抵抗之间存在矛盾,促使本课题组探讨短期胰岛素强化治疗后,转换为不同治疗方案的临床疗效和安全性比较。

本研究显示,严重血糖升高的新诊断的超重/肥胖 T2DM 存在明显的胰岛素抵抗,采用胰岛素短期强化治疗后,转换为 3 种不同降糖方案治疗进行比较 3 个月后 3 组 HbA<sub>1c</sub> 达标率无显著差别。本研究显示在改善胰岛素抵抗和胰岛功能方面,3 个月后均较治疗前明显改善,但是利拉鲁肽组优于甘精

胰岛素和口服药物组。LEAD 系列研究<sup>[11]</sup>显示,利拉鲁肽无论是单药还是与其他口服药物联合治疗,其降糖效果更优,可改善胰岛功能和胰岛素抵抗。

有效的体质量管理有助于血糖控制,降低心血管事件的发生风险。本研究显示在随访 3 个月后,甘精胰岛素组 BMI 和腰围较治疗前增加,口服药物组无明显变化,而利拉鲁肽组较治疗前明显下降。本研究结果与一项针对亚洲人群的随机对照研究<sup>[12]</sup>类似,比较在二甲双胍基础上加用利拉鲁肽或格列美脲,显示利拉鲁肽组 16 周治疗体质量下降 1.8~2.4 kg,而格列美脲组体质量增加 0.1 kg。本课题组既往研究<sup>[13]</sup>显示在新诊断 T2DM 患者中使用利拉鲁肽联合胰岛素治疗,显著减少胰岛素用量和降低体质量。GLP-1 受体激动剂降低体质量的作用机制主要包括抑制中枢神经系统食欲及摄食,抑制胃肠蠕动和胃液分泌从而延缓胃排空。

在安全性方面,利拉鲁肽组低血糖发生率明显低于其它两组,可能与利拉鲁肽是葡萄糖浓度依赖性的降低血糖有关。另外口服药治疗组和利拉鲁肽治疗组治疗后 ALT 均较治疗前明显下降,可能与超重肥胖 T2DM 体质量腰围的改善带来不同程度脂肪肝改善有关。有报道<sup>[14]</sup>显示 GLP-1 受体激动剂能显示改善 T2DM 合并非酒精性脂肪肝。

### 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版) [J]. 中国糖尿病杂志 2014, 22(8): 2-42.
- [2] Yu H, Xie L F, Chen K et al. Initiating characteristics of early-onset type 2 diabetes mellitus in Chinese patients [J]. Chin Med J (Engl) 2016, 129(7): 778-84.

- [3] Chon S ,Oh S ,Kim S W ,et al. The effect of early insulin therapy on pancreatic  $\beta$ -cell function and long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients [J]. *Korean J Intern Med* , 2010 ,25 (3) :273 -81.
- [4] Blumentals W A ,Hwu P ,Kobayashi N ,et al. Obesity in hospitalized type 2 diabetes patients: a descriptive study [J]. *Med Sci Monit* 2013 ,19 :359 -65.
- [5] Colosia A D ,Palencia R ,Khan S ,et al. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013 ,6 :327 -38.
- [6] 张雨薇 ,周广举 ,童南伟. 中国成人糖尿病患者动脉粥样硬化心脑血管疾病分级预防指南解读 [J]. *中国实用内科杂志* , 2016 ,36 (6) :453 -7.
- [7] Wilding J P. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Clin Pract* 2014 ,68 (6) :682 -91.
- [8] Garber A J , Abrahamson M J , Barzilay J I ,et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015 [J]. *Endocr Pract* 2015 ,21 (4) :438 -47.
- [9] Sorli C ,Heile M K. Identifying and meeting the challenges of insulin therapy in type 2 diabetes [J]. *J Multidiscip Healthc* 2014 ,7 :267 -82.
- [10] Chung J O ,Cho D H ,Chung D J ,et al. Associations among body mass index , insulin resistance , and pancreatic  $\beta$ -cell function in Korean patients with new-onset type 2 diabetes [J]. *Korean J Intern Med* 2012 ,27 (1) :66 -71.
- [11] 潘长玉. 长效人胰升血糖素样肽-1 类似物利拉鲁肽的安全性回顾 [J]. *中国糖尿病杂志* 2011 ,19 (7) :555 -8.
- [12] Yang W ,Chen L ,Ji Q ,et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China , South Korea and India: a 16-week , randomized , double-blind , active control trial (\* ) [J]. *Diabetes Obes Metab* ,2011 ,13 (1) :81 -8.
- [13] 张萍 ,潘天荣 ,钟兴等. 利拉鲁肽联合胰岛素治疗新诊断肥胖 2 型糖尿病的临床疗效及安全性观察 [J]. *中国糖尿病杂志* 2014 ,22 (11) :974 -7.
- [14] 胡跃霜 ,钟兴 ,潘天荣. 艾塞那肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的疗效观察 [J]. *安徽医科大学学报* , 2017 ,52 (4) :546 -9.

## Clinical efficacy and safety of different hypoglycemic regimens after short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed overweight/obese type 2 diabetes mellitus

Xu Liwu<sup>1</sup> ,Zhong Xing<sup>2</sup> ,Qi Xiaoling<sup>1</sup> ,et al

(<sup>1</sup>Dept of Endocrinology ,The First Affiliated Hospital of Anhui University of Science & Technology ,Huainan 232007 ;<sup>2</sup>Dept of Endocrinology ,The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University ,Hefei 230601)

**Abstract Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of different treatment modalities for newly diagnosed overweight/obese type 2 diabetes mellitus after short-term intensive insulin therapy. **Methods** After one week intensive insulin therapy ,98 patients with newly diagnosed type 2 diabetes were randomly divided into basic insulin combined with oral drug group (group A) , single oral hypoglycemic drug group (group B) and liraglutide combined oral hypoglycemic drug group (group C). Each patient was in line with the characteristics: glycosylated hemoglobin A<sub>1</sub>C (HbA<sub>1</sub>C)  $\geq 9.0\%$  or fasting plasma glucose (FPG)  $\geq 11.1$  mmol/L. The clinical efficacy and safety were compared after 12 weeks treatment of blood glucose controlling measures. **Results** ① The blood glucose compliance rates of three groups (HbA<sub>1</sub>C was less than or equal to 7.0%) were 69% ,68% , and 90% respectively ( $P > 0.05$ ); ② The hypoglycemia occurrence rates of the three groups were 47% ,20% , and 9% respectively ( $P < 0.01$ ); ③ The HOMA- $\beta$  indexes of three groups were obviously higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ) ,while the HOMA-IR indexes were evidently reduced ( $P < 0.01$ ). Compared with group A ,HOMA-IR in group B and group C decreased significantly after treatment ( $P < 0.05$ ); ④ The serum total cholesterol of three groups were evidently decreased after treatment ( $P < 0.01$ ); ⑤ The BMI ( $P < 0.01$ ) and the waistline ( $P < 0.05$ ) of group A was increased compared with that before treatment. BMI ( $P < 0.01$ ) and waist circumference ( $P < 0.05$ ) decreased in group C. **Conclusion** GLP-1 receptor agonists combined with metformin in newly diagnosed overweight or obese type 2 diabetes can not only effectively control hyperglycemia ,but also reduce weight and waist circumference , reduce the risk of hypoglycemia.

**Key words** newly diagnosed type 2 diabetes mellitus; overweight; obesity; intensive therapy; liraglutide