

· 临床研究 ·

来得时联合拜唐苹和诺和锐30治疗口服降糖药疗效不佳的高龄2型糖尿病患者的临床观察

邵 莉, 滕丽莉, 牛宪萍, 李明珠, 葛剑力, 江 华*

(同济大学附属东方医院老年医学科, 上海 200120)

【摘要】目的 探讨来得时联合拜唐苹和诺和锐30治疗高龄(80岁以上)2型糖尿病(T2DM)患者血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)变化, 低血糖事件发生率及临床意义。**方法** 将120例口服降糖药物疗效较差的高龄T2DM患者随机分为来得时联合拜唐苹组和诺和锐30组(每组60例)。来得时联合拜唐苹组每日早餐前注射1次来得时加三餐中口服拜唐苹, 诺和锐30组早晚餐前各皮下注射1次, 共16周, 比较两组患者空腹血糖(FBG)及餐后2小时血糖(2hPBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、HbA1c的下降情况, 低血糖事件发生率。**结果** 两组治疗前后血糖、TG、TC、LDL-C、HbA1c下降明显, 其中来得时联合拜唐苹组HbA1c从($8.8\% \pm 2.0\%$)下降至($7.1\% \pm 1.2\%$); 诺和锐30组HbA1c从($8.9\% \pm 2.4\%$)下降到($7.0\% \pm 1.2\%$); 治疗后两组之间差异无统计学意义($P > 0.05$); 来得时联合拜唐苹组低血糖事件发生率明显低于诺和锐30组(3.3% vs 13.3% , $P < 0.01$)。**结论** 来得时联合拜唐苹组和诺和锐30组都具有明显降低FBG、2hPBG、TG、TC、LDL-C、HbA1c的作用, 来得时联合拜唐苹组低血糖事件发生率明显低于诺和锐30组。

【关键词】 来得时; 诺和锐30; 拜唐苹; 糖尿病, 2型; 老年人, 80以上**【中图分类号】** R592; R587.1**【文献标识码】** A**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2013.00127

Lantus with glucobay vs Novomix 30 in treatment of very old patients with type 2 diabetes poorly controlled by oral hypoglycemic drugs

SHAO Li, TENG Li-Li, NIU Xian-Ping, LI Ming-Zhu, GE Jian-Li, JIANG Hua*

(Department of Geriatrics, Shanghai East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

【Abstract】 Objective To investigate the changes of blood glucose, HbA1c, and incidence of hypoglycemia in the very old patients (over 80 years) with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after the treatment of lantus with glucobay or Novomix 30, and the clinical significance. **Methods** A total of 120 very old T2DM patients poorly controlled with oral hypoglycemic drugs admitted in our department from July 2011 to June 2012 were subjected in this study. They were randomly divided into lantus with glucobay group and Novomix 30 group ($n = 60$ in each group). Lantus was injected before breakfast, and glucobay was taken with meals, while Novomix 30 was injected before morning and evening meals for total 16 weeks. Fasting blood glucose (FBG) and 2-hour postprandial blood glucose (2hPBG), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), the decrease of HbA1c, and the incidence of hypoglycemia were compared between the two groups. **Results** After the treatment, blood glucose, TG, TC, LDL-C and HbA1c were decreased in the two groups though without significant difference ($P > 0.05$). HbA1c was decreased from ($8.8\% \pm 2.0\%$) to ($7.1\% \pm 1.2\%$) in the glucobay group, and from ($8.9\% \pm 2.4\%$) to ($7.0\% \pm 1.2\%$) in Novomix 30 group, with no significant difference between them ($P > 0.05$). The incidence of hypoglycemia was significantly lower in glucobay group than in Novomix 30 group (3.3% vs 13.3% , $P < 0.01$). **Conclusion** Lantus combined with glucobay and Novomix 30 have the similar improvement in FBG, 2hPBG, TG, TC, LDL-C and HbA1c. But the combination with glucobay has significantly lower incidence of hypoglycemia.

【Key words】 lantus; Novomix 30; glucobay; diabetes mellitus, type 2; aged, 80 and over

This work was supported by the Natural Science Foundation of Shanghai (11ZR1429500), the Discipline Leaders Training Program of Pudong New District Health Bureau (PWRd2011-01), the Fund of Pudong New District Commission of Education

收稿日期: 2013-01-08; 修回日期: 2013-04-19

基金项目: 上海市自然科学基金(11ZR1429500); 浦东新区卫生系统学科带头人培养计划(PWRd2011-01); 浦东新区科委(PKJ2012-Y07); 浦东新区卫生系统重点学科群建设(PWZxkq2010-5)

通信作者: 江 华, Tel: 021-58873265, E-mail: Jianghua1965@126.com

(PKJ2012-Y07), and the Key-discipline Group Construction Project of Pudong New District Health Bureau (PWZxkq2010-5).
Corresponding author: JIANG Hua, E-mail: Jianghua1965@126.com

我国目前已经进入老龄化社会, 全国老龄委办公室公布的数据显示, 截至2011年底, 中国60岁及以上老年人口已达1.85亿人, 占总人口的13.7%, 预计到2013年底, 中国老年人口总数将超过2亿, 到2020年, 老年人口总数将超过2.48亿^[1]。而随着人口老龄化进程的加快, 糖尿病的发病率也逐年提高, 在2007至2008年调查中60岁以上老年人糖尿病患病率在20%以上, 在调整其他因素后, 年龄每增加10岁, 糖尿病的患病率增加68%^[2]。本试验中的研究对象为年龄超过80岁的老年人^[3], 对于这部分人群, 一方面糖尿病的发病率很高, 治疗达标率低, 血糖控制不佳加重已有脏器损伤; 另一方面, 血糖控制过度严格又会导致低血糖等严重并发症, 反而增加心血管等不良事件发生率, 如何把握高龄老年人糖尿病的有效治疗十分重要。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2011年7月至2012年6月在同济大学附属东方医院老年医学科住院和门诊的2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者随机选择120例, 均符合1999年WHO糖尿病诊断标准, 糖尿病病史 ≥ 5 年, 年龄80~92岁, 其中男73例, 女47例。入选前使用口服降糖药物 (磺脲类或联合其他口服药物) ≥ 6 个月, 从未使用过胰岛素, 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) ≥ 12 mmol/L, 餐后2小时血糖 (2-hour postprandial blood glucose, 2hPBG) ≥ 16 mmol/L, 糖化血红蛋白 (HbA1c) $\geq 8.5\%$ 。排除标准: 严重肝、肾功能障碍; 糖尿病急性并发症如酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸酸中毒; 严重感染、创伤、手术、心力衰竭等应激状态; 甲状腺功能亢进、重要脏器严重疾患等。研究均在医院伦理委员会批准后, 并获得患者知情同意后进行。

1.2 研究方法

研究对象随机分为来得时联合拜唐苹组和诺和锐30组, 两组各60例。来得时联合拜唐苹组患者每天早餐前皮下注射1次来得时 (赛诺菲公司), 起始剂量为0.2 U/kg, 同时三餐中口服拜唐苹50或100 mg (拜耳公司); 诺和锐30组患者早晚餐前各皮下注射1次诺和锐30 (诺和诺德公司), 起始剂量0.5 U/kg。两组胰岛素用量均根据血糖值每3~4 d调整1次。血糖达标指标: 6 mmol/L < FBG < 8 mmol/L; 6 mmol/L < 2hPBG < 10 mmol/L。≤ 3.5 mmol/L视为低血糖。每天至少监测

FBG及三餐后2hPBG, 每周至少监测1次22:00及凌晨3:00血糖。采用美国强生公司生产的稳豪血糖仪进行手指血糖监测。第0周、17周测FBG、2hPBG、HbA1c、甘油三酯 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、体质指数 (body mass index, BMI) 以及其间低血糖发生率、两组血糖达标时间、胰岛素用量。研究过程嘱患者饮食适度控制, 进行力所能及的运动, 如散步等。HbA1c采用高压液相层析法测定, 血脂检测采用酶法。

1.3 统计学处理

数据采用SPSS13.0软件进行统计学分析。计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后采用配对 t 检验, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用百分率表示, 低血糖发生率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组患者在年龄、BMI、HbA1c、FBG、2hPBG之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1)。表明两组基线资料具有可比性。

2.2 两组患者治疗前后生化指标、BMI、胰岛素用量及血糖达标时间比较

表2结果表明, 两组患者治疗后较治疗前FBG、2hPBG、HbA1c、TG、TC、LDL-C明显下降 ($P < 0.05$), HDL-C、BMI治疗前后差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。来得时联合拜唐苹组所用血糖达标时间较诺和锐30组短 [(9.44 ± 2.32) vs (12.24 ± 2.48) d, $P < 0.05$]; 来得时联合拜唐苹组胰岛素用量明显少于诺和锐30组 [(18.0 ± 4.4) vs (30.0 ± 4.2) U, $P < 0.01$]。

2.3 两组患者低血糖事件发生率比较

来得时联合拜唐苹组2例2次发生低血糖事件, 发生率为3.3%; 诺和锐30组7例8次发生低血糖事件, 发生率为13.3%, 两组低血糖发生率之间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨论

随着我国人口老龄化步伐的加速, 我国老年T2DM患者不断增加^[4], 老年糖尿病患者由于应激机

表1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of the baseline data between the two groups

(n = 60, $\bar{x} \pm s$)

Group	Age(years)	BMI(kg/m ²)	HbA1c(%)	FBG(mmol/L)	2hPBG(mmol/L)
Lantus with glucobay	83 ± 3	24.6 ± 3.4	8.9 ± 2.1	13.7 ± 6.8	18.50 ± 3.8
Novomix 30	84 ± 4	25.3 ± 3.0	8.8 ± 2.4	14.1 ± 5.7	17.9 ± 4.6

BMI: body mass index; HbA1c: glycosylated forms of hemoglobin; FBG: fasting blood glucose; 2hPBG: 2-hour postprandial blood glucose

表2 两组治疗前后生化指标、BMI及胰岛素用量比较

Table 2 Comparison of blood glucose, lipids, BMI and insulin dosage between the two groups

(n = 60, $\bar{x} \pm s$)

Index	Lantus with glucobay		Novomix 30	
	pre-treatment	post-treatment	pre-treatment	post-treatment
FBG(mmol/L)	15.64 ± 5.10	6.89 ± 1.12*	16.22 ± 4.88	6.54 ± 1.16*
2hPBG(mmol/L)	20.56 ± 5.80	9.65 ± 1.64*	19.98 ± 6.21	9.04 ± 2.04*
TG(mmol/L)	2.49 ± 2.03	1.85 ± 1.23*	2.55 ± 1.98	1.92 ± 1.54*
TC(mmol/L)	4.86 ± 1.10	3.76 ± 1.42*	4.70 ± 1.14	3.82 ± 1.26*
LDL-C(mmol/L)	2.68 ± 1.20	2.21 ± 1.02*	2.74 ± 1.36	2.12 ± 1.26*
HDL-C(mmol/L)	0.96 ± 0.26	0.94 ± 0.31	0.98 ± 0.31	1.02 ± 0.26
HbA1c(%)	8.8 ± 2.0	7.1 ± 1.2*	8.9 ± 2.4	7.0 ± 1.2*
BMI(kg/m ²)	24.5 ± 3.3	26.4 ± 3.6	25.1 ± 3.1	24.9 ± 3.0

FBG: fasting blood glucose; 2hPBG: 2-hour postprandial blood glucose; TG: triglycerides; TC: total cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; BMI: body mass index. Compared with pre-treatment (in same group), *P < 0.05

制障碍, 自主神经病变, 治疗中无症状性低血糖发生率高, 常诱发心脑血管疾病, 病死率高^[5]。此外, 对于病程相对较长, 已经出现心脑血管并发症的老年患者, 他们从严格血糖控制中的获益并不理想, ACCORD等试验的结果也证实了这一点^[6-8]。如此一来, 对于老年糖尿病患者而言, 如何既能控制好血糖, 减少并发症, 同时又能减少低血糖事件的发生成为治疗的关键所在。

甘精胰岛素是利用基因重组技术合成的长效胰岛素类似物, 通过甘氨酸代替人胰岛素A21天门冬氨酸, 并在B30加上2个精氨酸而形成。皮下注射后形成微沉淀, 机体吸收延缓, 作用平缓、持久, 作为基础胰岛素替代治疗更符合生理性基础胰岛素分泌^[9]。国外相关研究资料也提示, 长效胰岛素低血糖事件发生率较预混胰岛素类似物低, 后者由于比例固定, 调整难度大, 这与本研究结论一致^[10]。此外, 对于80岁以上高龄患者, 1天1次的注射方式相对于传统的2次注射, 在接受程度上也更高一些。

拜唐苹是一种α葡萄糖苷酶抑制剂, 通过竞争性抑制葡萄糖苷水解酶, 与α葡萄糖苷酶可逆结合, 延缓糖类降解, 使糖的吸收相应减缓, 从而抑制餐后血糖的升高, 而且不容易出现下一餐前低血糖, 同时改善高胰岛素血症、高甘油三酯, 减少糖毒性^[11]。二者联用既减少了胰岛素用量和注射次数, 同时弥补了基础胰岛素使用后餐后血糖偏高的缺陷。同时, 高龄患者由于胃肠道功能减退和活动减少, 便秘的发生率很高, 拜唐苹在降低血糖的同时, 还能有效

地改善老年患者的便秘症状, 其本身的不良反应作用于特殊人群, 反而成为有效的治疗作用, 这也与国外报道一致^[12]。

诺和锐30以门冬氨酸代替人胰岛素B28位的赖氨酸, 是30%门冬胰岛素及70%精蛋白结合的结晶门冬胰岛素混合物, 具有起效快、峰值高、使用灵活方便等优点, 其在非高龄人群中降糖疗效较好^[13,14]。在本研究中, 对于高龄患者, 使用诺和锐30低血糖事件发生率仍然较高。

来得时联合拜唐苹组和诺和锐30组都能明显降低口服降糖药物治疗效差的高龄老年T2DM患者的FBG, 2hPBG, HbA1c及血脂, 但来得时联合拜唐苹组低血糖事件发生率明显低于诺和锐30组, 胰岛素用量和血糖达标时间也具优越性, 所以对口服降糖药物治疗效差的高龄患者, 应主张早期使用胰岛素, 在选择方案时, 来得时早餐前皮下注射联合拜唐苹不失为一种较理想的选择。

【参考文献】

- [1] 沈 悌. 21世纪我国老年医学发展方向[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(1): 6-7.
- [2] 全国糖尿病研究协作组调查研究组. 全国14省市30万人口中糖尿病调查报告[J]. 中华内科杂志, 1981, 20(11): 678-683.
- [3] 李法琦, 司良毅. 老年医学[M]. 第2版. 北京: 科学出版社, 2008: 1.
- [4] Shi Z. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2425-2426.

- [5] Bramlage P, Gitt AK, Binz C, *et al.* Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11: 122.
- [6] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, *et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial[J]. Lancet, 2010, 376(9739): 419–430.
- [7] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, *et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2560–2572.
- [8] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, *et al.* Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2009, 360(2): 129–139.
- [9] Khunti K, Srinivasan BT, Shutler S, *et al.* Effect of insulin glargine on glycaemic control and weight in obese and non-obese people with type 2 diabetes: data from the AT.LANTUS trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(8): 683–688.
- [10] Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT, *et al.* Once-daily initiation with biphasic Novomix 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT[J]. Curr Med Res Opin, 2009, 25(12): 2887–2894.
- [11] Su JB, Wang XQ, Chen JF, *et al.* Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose[J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(1): 144–147.
- [12] Ron Y, Wainstein J, Leibovitz A, *et al.* The effect of acarbose on the colonic transit time of elderly long-term care patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2002, 57(2): M111–M114.
- [13] Brod M, Valensi P, Shaban JA, *et al.* Patient treatment satisfaction after switching to NovoMix® 30 (BIAsp 30) in the IMPROVE™ study: an analysis of the influence of prior and current treatment factors[J]. Qual Life Res, 2010, 19(9): 1285–1293.
- [14] Lee KH, Seo SJ, Smith-Palmer J, *et al.* Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart 30 from human insulin in patients with poorly controlled type 2 diabetes in South Korea[J]. Value Health, 2009, 12 (Suppl 3): S55–S61.
- (编辑: 周宇红)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,解放军总医院老年心血管病研究所

电话: 010-66936756

传真: 010-66936756

电子邮箱: zhldnqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>