

DOI:10.3724/SP.J.1008.2013.00341

艾塞那肽对高原地区血糖控制不佳 2 型糖尿病患者的疗效

邓永明¹, 李素芝¹, 陈仕迅¹, 李川¹, 邹密¹, 龚运兵¹, 黄勤², 王奇金^{2*}

1. 西藏军区总医院肾脏内分泌科, 拉萨 850000
2. 第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433

[摘要] **目的** 观察艾塞那肽对高原地区血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者的疗效。**方法** 选择二甲双胍、磺脲类药物或胰岛素治疗后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者 18 例, 在原有治疗方案的基础上加用艾塞那肽注射液治疗 3 个月, 监测患者空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、体质量等指标的变化。**结果** 艾塞那肽治疗 3 个月后, 患者 FBG、2hPBG、HbA_{1c}、体质量指数, 血脂 TG、TC、LDL-C 水平均较治疗前降低($P < 0.05$)。**结论** 艾塞那肽能有效控制高原地区 2 型糖尿病患者血糖, 降低患者体质量指数, 并改善血脂水平。

[关键词] 2 型糖尿病; 艾塞那肽; 高海拔; 血糖

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2013)03-0341-03

Efficiency of exenatide in treatment of type 2 diabetes mellitus patients with inadequately controlled blood glucose in plateau area

DENG Yong-ming¹, LI Su-zhi¹, CHEN Shi-xun¹, LI Chuan¹, ZOU Mi¹, GONG Yun-bing¹, HUANG Qin², WANG Qi-jin^{2*}

1. Department of Nephrology and Endocrinology, General Hospital of Tibet Military Area Command, Lhasa 850000, Tibet, China
2. Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To observe the efficiency of exenatide in treatment of type 2 diabetes mellitus patients with inadequately controlled blood glucose in plateau area. **Methods** Eighteen type 2 diabetes mellitus patients whose blood glucose was not well controlled by metformin, sulfonylureas or insulin therapy were selected in this study. Exenatide was added to the original therapy for 3 months, and the changes of fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2hPBG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), blood lipid levels (TG, TC, LDL-C, HDL-C), and body weight were observed. **Results** After 3 months of treatment with exenatide, FBG, 2hPBG, HbA_{1c}, body mass index, and blood lipid levels (TG, TC, LDL-C) were significantly reduced as compared with those before treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Exenatide can effectively control blood glucose, decrease body mass index, and improve the blood lipid level in type 2 diabetes mellitus patients living in plateau area.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; exenatide; altitude; blood glucose

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(3):341-343]

糖尿病是一种慢性进展性疾病, 目前全球共有 2.85 亿成人患者, 预计在未来的 20 年将达到 4.39 亿^[1]。随着经济的发展和水平的提高, 我国高原地区糖尿病的患病率也呈现较高的增长趋势^[2]。目前高原地区糖尿病治疗面临严峻的挑战, 因为高原地区糖尿病健康教育水平相对较低, 而大多数降

糖药治疗 2 型糖尿病可以导致体质量增加和药物敏感性下降, 糖尿病治疗达标率较低^[3]。

艾塞那肽(exenatide)为人胰高血糖素样肽 1 (GLP-1)的类似物, 适用于单用二甲双胍、磺脲类, 以及二甲双胍合用磺脲类, 血糖仍控制不佳的患者。本研究选择高原地区收治的口服降糖药物及胰岛素

[收稿日期] 2012-12-12 **[接受日期]** 2013-01-21

[基金项目] 上海市自然科学基金(09ZR1400700). Supported by Natural Science Foundation of Shanghai (09ZR1400700).

[作者简介] 邓永明, 主治医师. E-mail: dym8557@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161393, E-mail: wangqijin8668601@163.com

治疗后血糖控制欠佳的肥胖 2 型糖尿病患者,监测艾塞那肽治疗前后患者的血糖、血脂和体质量的变化,观察艾塞那肽对高原地区血糖控制不佳 2 型糖尿病患者疗效的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选择 2012 年 4 月至 7 月在拉萨市西藏军区总医院肾脏内分泌科门诊及病房收治的符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准的 2 型糖尿病患者 18 例。其中藏族 12 例、汉族 6 例;男性 12 例、女性 6 例。入选标准:(1)年内新诊断的 2 型糖尿病患者,饮食控制和(或)治疗方案稳定在 2 周以上,血糖控制不佳者;(2)年龄 45~67 岁,性别不限;(3)按照中国人体质量指数(BMI)标准超重,腰围男>90 cm、女>80 cm。排除标准:(1)确诊时已合并严重感染,心、脑、肾衰竭及胃肠疾病者;(2)在半年内合并酮症或酮症酸中毒、高渗昏迷及严重应激状态者;(3)怀孕或哺乳期妇女。

1.2 研究方法 在原有饮食控制、活动锻炼和治疗方案基础上,应用艾塞那肽注射液(美国礼来制药有限公司,批号:A922322)治疗。疗程一般每例患者使用 3 个月,第 1 个月先用 5 U 腹部皮下注射,每日 2 次,早晚餐前 1 h 使用。如果患者反应不大,第 2 个月起使用 10 U,每日 2 次。

1.3 观察指标 观察艾塞那肽治疗前后各指标的变化,包括体质量、腰围、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})和血脂水平等,同时观察用药后的不良反应。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 16.0 软件进行统计分析,艾塞那肽治疗前后各项指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异的比较采用 *t* 检验,检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 FBG、2hPBG 及 HbA_{1c} 变化 除个别患者外,糖尿病患者在原有基础治疗加艾塞那肽注射液治疗 3 个月后,患者 FBG、2hPBG 及 HbA_{1c} 水平均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。其中藏族和汉族患者治疗后 FBG、2hPBG 及 HbA_{1c} 均显著下降,两组之间各项指标差异无统计学意义;男性患者与女性患者之间各指标差异也无统计学意义(数据未显示)。

2.2 血脂变化 艾塞那肽注射液治疗 3 个月后,糖尿病患者三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂

蛋白胆固醇(LDL-C)水平低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平在治疗前后无明显变化(表 1)。藏族与汉族、男性与女性患者组间血脂下降程度均无明显差异(数据未显示)。

表 1 糖尿病患者艾塞那肽治疗前后
血糖、血脂及体质量指标变化

指标	<i>n</i> =18, $\bar{x} \pm s$	
	治疗前	治疗后
FBG <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	11.81±2.42	7.92±1.44*
2hPBG <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	13.95±2.71	9.63±1.86*
HbA _{1c} (%)	10.62±1.55	7.67±1.38*
TG <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	2.84±0.63	1.85±0.54*
TC <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	8.93±2.70	6.12±1.81*
LDL-C <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	4.78±0.82	3.57±0.63*
HDL-C <i>c_B</i> /(mmol · L ⁻¹)	1.15±0.57	1.26±0.48
体质量 <i>m</i> /kg	77.4±16.5	72.5±15.7
腰围 <i>l</i> /cm	115.3±16.7	102.9±18.8
BMI (kg · m ⁻²)	32.4±3.9	28.6±3.6*

FBG: 空腹血糖;2hPBG: 餐后 2 h 血糖;HbA_{1c}: 糖化血红蛋白;TG: 三酰甘油;TC: 总胆固醇;LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇;BMI: 体质量指数. * $P < 0.05$ 与治疗前比较

2.3 体质量指标变化 艾塞那肽注射液治疗 3 个月,糖尿病患者体质量较治疗前平均减轻(4.9±1.8) kg,腰围减少(12.4±3.7) cm,但差异无统计学意义。而治疗后体质量指数与治疗前相比明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体见表 1。

2.4 不良反应 艾塞那肽注射液治疗期间,1 例患者(男性、汉族)出现 2 例次低血糖事件,无重大低血糖事件发生。5 例患者(3 例藏族,2 例汉族)出现轻度消化道症状,如恶心、食欲减退,一般 5~7 d 后缓解。未出现因严重不良反应而停药的情况。

3 讨论

2 型糖尿病病理特点包括胰岛 B 细胞功能障碍和(或)胰岛素抵抗、胰岛素相对不足和缺陷等,发病机制与肠促胰岛素激素(如 GLP-1)的生理性应答反应失调相关^[4-5]。GLP-1 是肠道分泌的肠促胰岛素,进入循环后能迅速被二肽基肽酶-IV(DPP-IV)降解,其血液半衰期仅为约 2 min,从而限制其临床应用潜力。DPP-IV 抑制剂或抗 DPP-IV 的 GLP-1 类药物可以满足 2 型糖尿病的治疗需要,发挥改善血糖控制、不增加低血糖风险和减少体质量的作用^[6]。国外学

者在高脂喂养的肥胖动物模型和2型糖尿病患者试验研究中也发现, GLP-1及其类似物具有降低血糖和提高胰岛素敏感性的作用^[7-8]。艾塞那肽属于抗DPP-IV的GLP-1受体激动剂, 临床试验研究证明艾塞那肽对于2型糖尿病患者表现出显著的控制血糖疗效, 并且能够减轻患者的体质量^[9], 还具有潜在的治疗肥胖症的疗效^[10]。

在本研究中, 考虑到高原地区糖尿病患者血液黏稠度高、体质量偏高的特点, 将血糖水平、血脂水平和体质量指标作为重要的疗效判定指标。结果发现, 接受艾塞那肽治疗3个月后, 口服降糖药和胰岛素治疗血糖控制不佳的肥胖2型糖尿病患者FBG、2hPBG及HbA_{1c}水平除个别患者外, 均得到明显缓解。2010年中国2型糖尿病防治指南中制定的糖尿病控制范围是空腹血糖<7.2 mmol/L, 非空腹血糖<10 mmol/L, HbA_{1c}<7%。本组病例经艾塞那肽治疗后, 2hPBG基本达到控制标准水平, 而FBG、HbA_{1c}接近血糖控制标准。

典型的2型糖尿病患者血脂表现为三酰甘油、极低密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和其他动脉粥样硬化脂蛋白升高, 以及高密度脂蛋白胆固醇降低。本研究发现经艾塞那肽治疗后, 糖尿病患者三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平与治疗前相比降低, 提示艾塞那肽治疗有助于糖尿病患者血脂降低, 从而减少心血管疾病发生的危险。

从体质量指标来看, 艾塞那肽注射液治疗3个月后, 糖尿病患者与治疗前相比体质量平均减轻(4.9±1.8) kg, 腰围减少(12.4±3.7) cm, 体质量指数与治疗前相比降低。国外研究也报道, 艾塞那肽能促进葡萄糖依赖性增强胰岛素的分泌, 减缓胃排空, 减少食物的摄入, 通常伴有体质量减轻^[11]。

此外, 本研究还发现, 艾塞那肽控制血糖、降低血脂和减低体质量的效应, 在藏族与汉族、男性与女性患者间的差异未见统计学意义, 但因研究病例数较少, 尚需进一步验证。同时, 艾塞那肽治疗的不良反应比较轻微, 患者对艾塞那肽的耐受性良好, 未见因严重不良反应停用该药者。因此, 艾塞那肽作为新型的降糖药物, 可以应用于高原地区2型糖尿病的治疗, 对于改善糖尿病患者的生活质量具有重要的意义。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Shaw J E, Sicree R A, Zimmet P Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87: 4-14.
- [2] 张惠莉, 高继东, 代青湘, 马明福, 李 军, 吴志春. 青海部分地区糖尿病患病情况的研究[J]. *高原医学杂志*, 2009, 19: 11-13.
- [3] 冯学祯, 张琳钧, 郭小春. 高原2 107例糖化血红蛋白测定临床分析[J]. *高原医学杂志*, 2009, 19: 60.
- [4] Nauck M A, Baller B, Meier J J. Gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1 in the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2004, 53 (Suppl 3): S190-S196.
- [5] Vilsbøll T, Holst J J. Incretins, insulin secretion and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2004, 47: 357-366.
- [6] Hinnen D, Nielsen L L, Waninger A, Kushner P. Incretin mimetics and DPP-IV inhibitors: new paradigms for the treatment of type 2 diabetes[J]. *J Am Board Fam Med*, 2006, 19: 612-620.
- [7] Green B D, Lavery K S, Irwin N, O'harte F P, Harriott P, Greer B, et al. Novel glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog (Val8) GLP-1 results in significant improvements of glucose tolerance and pancreatic beta-cell function after 3-week daily administration in obese diabetic (ob/ob) mice[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318: 914-921.
- [8] Zander M, Madsbad S, Madsen J L, Holst J J. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study[J]. *Lancet*, 2002, 359: 824-830.
- [9] Monami M, Marchionni M, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160: 909-917.
- [10] Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2009, 374: 1606-1616.
- [11] Drucker D J, Sherman S I, Gorelick F S, Bergenstal R M, Sherwin R S, Buse J B. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 428-433.

[本文编辑] 孙 岩