

睡前加服吡格列酮/二甲双胍片可改善预混胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者黎明现象^{*}

吴秋霞 向鹏月 罗朝阳 刘婷 李庆 牟云娥 张华^{*}, 湖北荆门 448000

荆门市第二人民医院(荆楚理工学院附属中心医院)内分泌科

摘要 目的:比较吡格列酮/二甲双胍复方片剂与单药二甲双胍片对预混胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者黎明现象的影响。方法:选择 2019 年 1-12 月在荆门市第二人民医院住院的使用预混胰岛素治疗后行末梢血糖监测仍存在黎明现象的 2 型糖尿病患者 54 例,随机分为 2 组:吡格列酮/二甲双胍组(A 组)28 例、二甲双胍组(B 组)26 例。A 组睡前加服吡格列酮/二甲双胍(吡格列酮 15 mg、二甲双胍 500 mg),B 组睡前仅加服二甲双胍 500 mg,动态监测血糖,根据情况适时减少胰岛素用量,治疗 1 周,比较 2 组治疗前、后空腹血糖及黎明现象严重程度(Δ 黎明)。结果:治疗 1 周后,2 组空腹血糖和 Δ 黎明较治疗前下降(P 均 <0.05);且 A 组下降更显著(P 均 <0.05)。结论:使用预混胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者,睡前加服吡格列酮/二甲双胍片较二甲双胍单药能更有效改善黎明现象。

关键词 2 型糖尿病;黎明现象;吡格列酮;二甲双胍

中图分类号 R587.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210406

Pioglitazone/metformin before bedtime can improve the dawn phenomenon in patients with type 2 diabetes mellitus treated with premixed insulin WU Qiu-xia, XIANG Peng-yue, LUO Chao-yang, LIU Ting, LI Qing, MOU Yun-e, ZHANG Hua^{*}. Department of Endocrinology, Second People's Hospital of Jingmen (Jingchu University of Technology Affiliated Central Hospital), Jingmen 448000, China

Corresponding author: ZHANG Hua, E-mail: zhanghua1019@126.com

Abstract Objective: To compare the effects of pioglitazone/metformin combination and metformin alone on the dawn phenomenon in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with premixed insulin. Methods: A total of 54 patients who were hospitalized in Jingmen Second People's Hospital from January to December in 2019 with T2DM treated with pre-mixed insulin were confirmed with the dawn phenomenon by self-monitoring of blood glucose and were randomly divided into two groups: pioglitazone/metformin combination group ($n=28$); metformin group ($n=26$). In pioglitazone/metformin combination group, pioglitazone/metformin (pioglitazone 15 mg, metformin 500 mg) was administered before bedtime. In metformin group, metformin (500 mg) was given before bedtime. Blood glucose was monitored dynamically, and the amount of insulin was reduced appropriately if the blood glucose was low. After one week of treatment, the two groups were compared by the differences in the fasting glucose and Δ dawn before and after treatment. Results: After one week of treatment, the fasting glucose and the Δ dawn in both groups decreased as compared with those before treatment ($P<0.05$). Compared to the metformin group, the fasting blood glucose and the Δ dawn were significantly reduced in pioglitazone/metformin combination group ($P<0.05$). Conclusion: Combined use of pioglitazone/metformin before bedtime was more effective than metformin alone on improving the dawn phenomenon in T2DM treated with premixed insulin.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Dawn phenomenon; Pioglitazone; Metformin

“黎明现象”是指糖尿病患者在夜间血糖控制良好,且无低血糖的情况下,于黎明时分(约 4:00 ~ 8:00)出现高血糖或胰岛素需求量增加的情况。Monnier 等^[1]研究表明,发生黎明现象将使得糖化

血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平升高约 0.4%,24 h 平均血糖浓度升高 12.4 mg/dL。如果未能及时有效控制“黎明现象”,会进入高糖毒性的恶性循环,不利于糖尿病的治疗及其并发症的

^{*}基金项目:荆门科技计划项目(No:2019YDKY017)

^{*}通信作者:张华,E-mail:zhanghua1019@126.com,湖北省荆门市象山大道 39 号

防治,因此应重视“黎明现象”的发生。

临床工作中发现 2 型糖尿病患者使用预混胰岛素降糖治疗后仍可能存在“黎明现象”,而且晚餐前增加预混胰岛素用量还可能导致晚餐后血糖偏低甚至低血糖。在预混胰岛素基础上,若睡前再加用基础胰岛素控制“黎明现象”,会增加患者经济负担和夜间低血糖风险。因此,睡前加用口服药物来控制“黎明现象”更易被患者接受。吡格列酮/二甲双胍片是噻唑烷二酮类药物和双胍类药物的复方制剂,能明显改善胰岛素抵抗,还能保护胰岛 β 细胞。本文观察加服吡格列酮/二甲双胍复方制剂与二甲双胍单药对预混胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者“黎明现象”的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 纳入 2019 年 1-12 月在荆门市第二人民医院内分泌科住院治疗的 2 型糖尿病患者 72 例,均经预混胰岛素两针方案治疗仍存在空腹高血糖(≥ 8.0 mmol/L),其中 18 例未能坚持完成试验而排除。所有研究对象无糖尿病急性并发症和心、脑、肾等慢性严重并发症;无骨质疏松;无肝肾功能异常。共入组 54 例(男 33,女 21),年龄 36~72 岁,平均(52.7 ± 8.3)岁,病程 1~20 年。将 54 例患者随机双盲分为 2 组:A 组吡格列酮/二甲双胍组,28 例;B 组二甲双胍组,26 例。

方法 所有受试者均制定糖尿病食谱,定时定量进餐,同时予门冬胰岛素 30 早、晚餐前皮下注射降糖治疗,动态监测三餐前、后血糖,必要时调整胰岛素用量,若餐后 2 h 血糖 ≤ 12 mmol/L 而空腹血糖(fasting blood glucose,FBG) > 8.0 mmol/L,加测夜间血糖(睡前、凌晨 1 点、3 点),连续 2 d,并嘱患者注意是否有低血糖的临床表现(心慌、手抖、出冷汗等不适),注意排除低血糖后高血糖现象。如空腹血糖与夜间末梢最低血糖数值之差大于 10 mg/dL,且 Δ 黎明(mg/dL) $= 0.557 \times$ 空腹血糖 $- 0.065 \times$ 中餐前血糖 $- 0.164 \times$ 晚餐前血糖 $- 20.894 > 0^{[2]}$,即提示黎明现象的存在。A 组睡前加服吡格列酮/二甲双胍片 15 mg/500 mg(杭州中美华东制药有限公司,190359/中美上海施贵宝制药有限公司,ABC2145);B 组睡前加服二甲双胍片 500 mg,2 组患者均维持原预混胰岛素降糖治疗,动态监测全天 9 个时间点血糖(三餐前后、睡前、凌晨 1 点、3 点),如有血糖偏低适当减少胰岛素用量,但血糖仍偏高不再增加胰岛素用量,治疗 1 周,观察 2 组血糖及 Δ 黎明变化。

统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,同组服药前、后比较采用配对 t 检验,2 组间比较采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

空腹血糖和黎明现象程度 治疗前,2 组年龄、病程、体重指数(body mess index,BMI)、治疗前空腹血糖及 Δ 黎明差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。治疗后,2 组空腹血糖及 Δ 黎明均下降(P 均 < 0.05);且 A 组下降得更显著(P 均 < 0.05),见表 1~3。

表 1 2 组间一般资料

组别	例	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)
A 组	28	53.1 $\pm$ 9.2	10.1 $\pm$ 4.3	26.61 $\pm$ 2.39
B 组	26	52.4 $\pm$ 7.5	9.8 $\pm$ 4.3	26.3 $\pm$ 3.9

表 2 2 组间空腹血糖比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后	治疗前-治疗后
A 组	28	9.71 $\pm$ 0.84	7.11 $\pm$ 0.95 ^{*#}	2.60 $\pm$ 1.04 [#]
B 组	26	10.24 $\pm$ 1.48	8.62 $\pm$ 1.74 [*]	1.61 $\pm$ 0.99

注:FBG:空腹血糖;与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与 B 组比较,[#] $P < 0.05$

表 3 2 组间黎明现象比较(mg/dL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后	治疗前-治疗后
A 组	28	37.05 $\pm$ 12.61	15.26 $\pm$ 10.57 ^{*#}	21.88 $\pm$ 11.14 [#]
B 组	26	40.90 $\pm$ 14.82	27.25 $\pm$ 16.56 [*]	12.84 $\pm$ 9.27

注:与同组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与 B 组比较,[#] $P < 0.05$

治疗后,A 组中有 12 例患者晚餐前胰岛素用量减少 2~3 单位;B 组中有 5 例患者晚餐前胰岛素用量减少 2 单位,但 2 组治疗前、后胰岛素用量无统计学差异(P 均 > 0.05)。

讨 论

文献报导约有 54% 的 1 型糖尿病患者、55% 的 2 型糖尿病患者和 50% 以上的老年患者发生“黎明现象”^[3,4]。“黎明现象”被认为是 2 型糖尿病自然病程进展最早期的表现之一,之后 HbA1c 水平将升高约为 0.4%^[1]。流行病学研究表明,HbA1c 每增加 1% 可能导致心血管并发症风险增加 15%~20%^[5]。控制“黎明现象”将有利于心血管疾病防范。

动态血糖监测系统(continuous blood glucose monitoring system,CGMS)是目前公认的研究黎明现象的有利工具,但因价格昂贵难以普及。2017 年吴雯等^[2]通过 CGMS 同时行末梢血糖监测并行多变量线性回归分析,发现早餐前、中餐前及晚餐前血糖

(下转第 298 页)

- 5 Maiden MJ, Otto S, Brealey JK, et al. Structure and function of the kidney in septic shock. A prospective controlled experimental study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(6): 692-700.
- 6 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014) [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(6): 557-581.
- 7 Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) [J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): 204.
- 8 Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012 [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(2): 165-228.
- 9 Wang K, Xie S, Xiao K, et al. Biomarkers of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 18(4): 6937947.
- 10 Leedahl DD, Frazee EN, Schramm GE, et al. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(7): 1168-1174.

- 11 赵健斌, 谭宁, 刘勇, 等. 术前胱抑素 C 水平对冠脉介入术后急性肾损伤发生和远期不良预后的预测价值 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(8): 1254-1257.
- 12 Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 299.
- 13 孙晓颖, 邢斌, 罗志建, 等. 超声造影在评价地塞米松改善大鼠肾缺血再灌注损伤中的应用价值 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(7): 1069-1072, 1078.
- 14 Liu N, Zhang Z, Hong Y, et al. Protocol for a prospective observational study on the association of variables obtained by contrast-enhanced ultrasonography and sepsis-associated acute kidney injury [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(7): e023981.
- 15 Kosaka J, Lankadeva YR, May CN, et al. Histopathology of septic acute kidney injury: A systematic review of experimental data [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(9): e897-903.

(2019-09-10 收稿, 2021-03-04 修回)

(上接第 284 页)

与黎明现象程度 (Δ Dawn) 独立且显著相关^[2]。本研究发现吡格列酮二甲双胍的复方制剂较二甲双胍单药更能显著降低预混胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者空腹血糖及 Δ Dawn, 即改善黎明现象更显著。

在黎明时分患者胰岛素敏感性降低, 同时肝葡萄糖生成增加和外周葡萄糖利用减少, 是“黎明现象”的主要原因^[6]。“黎明现象”可能还与胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 水平降低有关, IGF-1 与胰岛素功能类似, 发挥调节血糖的作用, 通过抑制生长激素的分泌, 从而降低血糖^[7]。有报道“黎明现象”和胰高糖素的过度分泌有关, 由于糖尿病患者胰岛分泌功能受损, 胰高糖素分泌增多, 使胰高糖素/胰岛素比值异常升高, 不能有效抑制肝葡萄糖输出, 从而导致“黎明现象”^[8]。吡格列酮二甲双胍片是两种有独立增敏作用的药物, 即噻唑烷二酮类药物和双胍类药物的复方制剂, 不同增敏机制互补, 明显改善胰岛素抵抗, 减少胰岛素使用, 同时还能保护胰岛 β 细胞^[9]。胰岛素治疗后肥胖 2 型糖尿病患者采取低能量饮食干预, 能有效减轻患者的体重, 改善代谢综合征, 且减少降糖药用量, 或许也会对黎明现象的控制有所帮助^[10]。

本研究吡格列酮/二甲双胍组出现胰岛素减量的病例数更多, 但 2 组间胰岛素用量暂未发现统计学差异, 考虑可能与样本量较小和观察时间较短有关, 有待进一步扩大样本量及延长观察时间。

参考文献

- 1 Monnier L, Colette C, Dejager S, et al. Magnitude of the dawn phenomenon and its impact on the overall glucose exposure in type 2 diabetes: is this of concern [J]? *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 4057-4062.
- 2 Wu W, Huang Y, Qiu JYZ, et al. Self-Monitoring of blood glucose to assess dawn phenomenon in Chinese people with type 2 diabetes mellitus [J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 7174958.
- 3 Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy [J]. *Endocr Pract*, 2005, 11(1): 55-64.
- 4 Monnier L, Colette C, Sardinoux M, et al. Frequency and severity of the dawn phenomenon in type 2 diabetes: relationship to age [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(12): 2597-2599.
- 5 Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al. Action to control cardiovascular risk in diabetes investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(5): 983-990.
- 6 Boden G, Chen X, Urbain JL. Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production [J]. *Diabetes*, 1996, 45(8): 1044-1050.
- 7 Cotterill AM, Daly F, Holly JM, et al. The dawn phenomenon in adolescents with insulin dependent diabetes mellitus: possible contribution of insulin-like growth factor binding protein-1 [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1995, 43(5): 567-574.
- 8 窦京涛. 对“黎明现象”的思考 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(1): 60-62.
- 9 Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SA, et al. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60s study [J]. *Metabolism*, 2009, 58(8): 1059-1066.
- 10 蔡新好, 牛晓琳, 曹静. 胰岛素治疗后肥胖 2 型糖尿病患者 1 年期低能量饮食干预的效果 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(4): 303-304.

(2020-04-16 收稿 2021-07-27 修回)