

· 临床研究 ·

甘精胰岛素与诺和灵 N 治疗初诊 2 型糖尿病的疗效和安全性比较

尹 冬

(重庆市铜梁县中医院内二科 402560)

摘要:目的 比较甘精胰岛素与诺和灵 N 治疗初诊 2 型糖尿病的有效性和安全性。方法 选择本院 2008 年 1 月至 2009 年 1 月初诊 2 型糖尿病患者 60 例,随机分为甘精胰岛素组(睡前皮下注射甘精胰岛素 $0.20 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,1 次/d)与诺和灵 N 组(睡前皮下注射诺和灵 N $0.10 \sim 0.15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,1 次/d),患者均在餐前给予瑞格列奈 0.5 mg ,3 次/d。治疗 3 个月后比较 2 组患者空腹血糖(FPG)、餐后血糖(PPG)、糖基化血红蛋白(HbA1c)、低血糖发生率、治疗结束时胰岛素剂量、体质量、肝功能及肾功能。结果 治疗 3 个月后两组患者的 FPG、PPG 和 HbA1c 均有明显下降($P < 0.05$);与诺和灵 N 组比较,甘精胰岛素组低血糖的发生率较低,治疗结束时胰岛素剂量较小($P < 0.05$);治疗前后组内比较,患者体质量、肝、肾功能无明显差异($P > 0.05$)。结论 甘精胰岛素与诺和灵 N 均能有效控制血糖,甘精胰岛素在避免低血糖发生、血糖控制以及减少胰岛素剂量方面优于诺和灵 N。

关键词:糖尿病,2 型;胰岛素;治疗,临床研究性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.18.018

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)18-1810-02

Comparison of therapeutic effects and safety of insulin glargine and novolin N in treatment of newly-diagnosed type 2 diabetes

Yin Dong

(Second Department of Internal Medicine, Tongliang Hospital of Traditional Chinese Medicine of Chongqing, Chongqing 402560, China)

Abstract: **Objective** To compare therapeutic effects and safety of insulin glargine and novolin N in treatment of newly-diagnosed type 2 diabetes. **Methods** Sixty patients newly diagnosed with type 2 diabetes from January 2008 to January 2009 in our hospital were divided randomly into a insulin glargine group (insulin glargine $0.20 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ subcutaneous injection once daily at bedtime) and a novolin N group (novolin N $0.10 \sim 0.15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ subcutaneous injection once daily at bedtime), which were all administrated with repaglinide 0.5 mg thrice daily before meals. After three months treatment, comparisons were conducted between the two groups and between before and after treatment in fasting plasma glucose (FPG), postchallenge plasma glucose (PPG), glycated hemoglobin A1c (HbA1c), hypoglycemia, insulin doses at the end of treatment, body mass, liver function and renal function. **Results** FPG, PPG and HbA1c of patients in two groups reduced markedly after 3 months treatment ($P < 0.05$). Compared with novolin N group, insulin glargine group showed lower incidence of hypoglycemia and smaller insulin dose at end of treatment ($P < 0.05$). There were no significant differences between before and after treatment in two groups in patients' body mass, liver and renal function. **Conclusion** Insulin glargine and novolin N can both effectively control blood glucose, insulin glargine is superior to novolin N in preventing hypoglycemia, blood glucose controlling and reducing insulin dose.

Key words: diabetes mellitus, type 2; insulin; therapies, investigational

糖尿病是危害人们健康的慢性疾病之一。据一项最新糖尿病流行病学调查显示,20 岁以上成人的糖尿病发病率为 9.7%,糖尿病患者已逾 9 240 万^[1]。目前主要的治疗手段是控制血糖,包括调整生活方式及使用降糖药。本研究对初诊 2 型糖尿病患者采用甘精胰岛素注射液(商品名:来得时)与精蛋白生物合成人胰岛素注射液(商品名:诺和灵 N)分别联合瑞格列奈(商品名:诺和龙)治疗,比较两种治疗方案的疗效和安全性,以供临床医师参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院门诊 2008 年 1 月至 2009 年 6 月初诊 2 型糖尿病患者 60 例,其中男 32 例,女 28 例;平均年龄(52 ± 16.5)岁。符合 WHO(1999)糖尿病诊断标准,入选患者愿意遵从医生处方的治疗方案,能进行糖尿病饮食控制和规律的运动,有较好的依从性。除外以下情况:(1)妊娠或哺乳;(2)合并糖尿病急性并发症;(3)合并感染、应激及手术等;(4)已有严重的慢性并发症;(5)伴有心、肝、肾等重要脏器严重病变或合并肿瘤;(6)合并疾病需要使用糖皮质激素等影响糖代谢的药物;(7)对甘精胰岛素、诺和灵 N 及瑞格列奈药物及制剂

成分过敏。

1.2 治疗方法 将入选患者随机分为甘精胰岛素组与诺和灵 N 组,每组 30 例。甘精胰岛素组以甘精胰岛素 $0.20 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 作为初始剂量,临睡前皮下注射 1 次,1 次/d;诺和灵 N 组以诺和灵 N $0.10 \sim 0.15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 作为初始剂量,临睡前皮下注射 1 次,1 次/d。同时,两组均在餐前 15 min 内口服胰岛素促泌剂瑞格列奈,瑞格列奈的初始剂量为 0.5 mg ,3 次/d。

1.3 检测指标 随访指尖血糖,并适时调整胰岛素及瑞格列奈的剂量,控制目标为空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) $4.4 \sim 6.0 \text{ mmol/L}$,餐后血糖(postchallenge plasma glucose, PPG) $4.4 \sim 8.0 \text{ mmol/L}$ 。治疗前及治疗 3 个月后进行 FPG、PPG、糖基化血红蛋白 A1c (glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、血脂、肝功能及肾功能等检测;测量身高、体质量、腰臀围;记录治疗过程中出现的低血糖(症状性/无症状性)。治疗中出现饥饿感、心慌、乏力及出汗等症状,血糖低于 3.0 mmol/L 定义为低血糖症。

1.4 统计学处理 运用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量

表 1 两组治疗方案的疗效比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)		PPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
甘精胰岛素组	30	9.0±1.2	6.1±0.8*	15.2±2.1	7.6±1.2*	8.8±1.4	7.5±1.0*
诺和灵 N 组	30	9.4±2.2	5.9±2.8*	17.2±4.1	7.0±2.2*	8.8±2.3	8.1±1.3*△

*: $P<0.05$, 与治疗前比较; △: $P<0.05$, 与甘精胰岛素组比较。

表 2 两组治疗方案的安全性比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	体质量(kg)	胰岛素 [△] (U·kg ⁻¹ ·d ⁻¹)	低血糖/夜间 低血糖(n/n)	尿素氮 (mmol/L)	血清肌酐 (μmol/L)	ALT (U)	AST (U)
甘精胰岛素组							
治疗前	63.0±6.4	—	—	6.5±1.2	82.2±9.1	35.0±5.0	32.0±4.0
治疗后	64.0±10.2	0.25±0.4	4/1	6.4±1.5	78.0±8.1	28.0±10.0	30.0±8.0
诺和灵 N 组							
治疗前	65.0±8.4	—	—	5.9±2.2	80.2±10.1	29.0±4.0	28.0±4.0
治疗后	67.0±13.2	0.33±0.6*	12/7*	7.0±3.5	84.0±13.1	25.0±5.0	31.0±8.0

*: $P<0.05$, 与甘精胰岛素组比较; △: 为治疗结束时胰岛素的剂量; —: 表示此项无数据。

资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组内及组间比较采用 t 检验, 低血糖发生率的比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者年龄、性别等一般人口学资料没有明显差异。甘精胰岛素组与诺和灵 N 组的疗效比较见表 1, 两组患者治疗后, FPG、PPG 及 HbA1c 均较治疗前有明显下降($P<0.05$)。治疗 3 个月后两组患者体质量较治疗前有增加的趋势, 但差异无统计学意义, 组间比较亦无明显差异($P>0.05$)。甘精胰岛素组低血糖发生 4 例, 其中夜间低血糖 1 例; 诺和灵 N 组低血糖 12 例, 其中夜间低血糖 7 例, 组间比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。诺和灵 N 组治疗结束时胰岛素剂量大于甘精胰岛素组($P<0.05$)。治疗前后组内比较, 肝、肾功能差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

3 讨 论

胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要发病机制。在 2 型糖尿病早期, 胰岛 β 细胞已经出现功能障碍, 胰岛素分泌明显减少, 这一特点在亚洲人群尤为突出。随着患者病情的进展, 胰岛 β 细胞功能进一步衰竭。不少研究结果提示在糖尿病初期可以启动胰岛素治疗, 基础胰岛素联合口服降糖药可作为 2 型糖尿病的初始治疗方案。目前临床使用的基础胰岛素包括甘精胰岛素、精蛋白生物合成人胰岛素以及地特胰岛素(商品名: 诺和平)。甘精胰岛素是长效胰岛素类似物, 结构上, 甘氨酸在胰岛素 A 链 21 位取代门冬氨酸, B 链 30a 和 30b 位各增加一个精氨酸, 它具有注射后作用持续时间长达 24 h 且无明显峰值的特点, 能有效且平稳地降低血糖, 而低血糖发生率^[2-3]。诺和灵 N 是传统的中、长效胰岛素, 其作用持续时间为 10~12 h, 峰值存在于注射后的 4~6 h, 睡前注射易在凌晨 2:00~3:00 出现低血糖。瑞格列奈是一种非磺脲类促胰岛素分泌剂, 在胰岛 β 细胞膜上具有其高亲和力的位点, 结合与解离速度均较快, 被称为餐时血糖调节剂, 进餐时服用可拮抗餐后高血糖, 起效快、作用时间短^[4]。

本研究比较了甘精胰岛素与诺和灵 N 分别联合瑞格列奈方案应用于初诊 2 型糖尿病治疗的疗效与安全性, 证实这两种方案均能有效控制血糖, 甘精胰岛素组在避免低血糖发生、血糖控制以及减少胰岛素剂量方面优于诺和灵 N 组。国内外不

少研究提示甘精胰岛素的血糖控制优于诺和灵 N, 且低血糖发生少, 尤其是夜间低血糖^[5-10]。成本效果分析提示甘精胰岛素并不会增加糖尿病治疗费用。本研究与以国内人群为对象的其他研究结果类似^[11-15]。综上所述, 甘精胰岛素联合瑞格列奈是一种安全、有效的糖尿病治疗方案, 值得临床推广应用。

参考文献:

[1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362 (12): 1090-1101.

[2] Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28(4): 950-955.

[3] Home PD, Fritsche A, Schinzel S, et al. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine[J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(9): 772-779.

[4] 王德全, 孟继海. 新一类口服降糖药——诺和龙[J]. 山东医药, 1999, 39(21): 48-49.

[5] Pan CY, Sinnassamy P, Chung KD, et al. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(1): 111-118.

[6] Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, et al. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine[J]. Health Technol Assess, 2004, 8(45): 1-57.

[7] Brandle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2011, 49(3): 217-230.

[8] Rhoads GG, Dain MP, Zhang Q, et al. Two-year glycaemic control and healthcare expenditures following initiation of insulin glargine vs. NPH insulin in type(下转第 1814 页)

素;大环内酯类药物包括红霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素及交沙霉素;喹诺酮类药物包括环丙沙星、左氧氟沙星、氧氟沙星及司帕沙星。对 870 例支原体培养阳性的药敏结果进行分析显示:Uu 对四环素、强力霉素、交沙霉素、美满霉素和克拉霉素敏感性较高,分别为 84.51%、93.62%、93.75%、93.88%和 84.77%,表明 Uu 单独感染对四环素类药物高度敏感,这与赵彩萍和周茂亮^[13]的结果相一致;而对部分大环内酯类药物敏感,推测由于红霉素、阿奇霉素及罗红霉素常用于治疗肺炎支原体感染,导致支原体对该类药物产生耐药^[14];对喹诺酮类药物则普遍不敏感,耐药性高,与文献报道的基本一致^[15],可能是由于此类药物被广泛使用而致耐药株出现。Mh 对四环素、强力霉素、交沙霉素、美满霉素仍有较高的敏感性,但和 Uu 单独感染相比,其敏感性明显下降($P<0.05$),而对克拉霉素的敏感性很低,只有 32.14%,主要表现为中介(64.29%)。Uu 与 Mh 合并感染对交沙霉素、强力霉素的敏感性比 Uu 单独感染者还高,均为 97.3%,对四环素和美满霉素仍敏感,但与 Uu 单独感染相比有所下降,对克拉霉素的敏感性进一步降低,仅为 14.86%。提示 Mh 单独感染与 Uu 合并 Mh 感染增加了支原体对药物的耐药性,扩大了耐药范围。这一结果与多数国内、外的报道不太一致^[8,10],这可能与不同地区感染的不同病原体及用药情况不同有关。

本药敏结果表明在十堰地区,支原体感染对四环素、强力霉素、交沙霉素及美满霉素普遍有效。研究发现 2004~2009 年,各类感染对这几类药物的敏感性无明显变化(结果未显示),可能是因为这几种药物使用较少,因而耐药株少。由于四环素的不良反应较大,因此,可选择强力霉素、交沙霉素及美满霉素作为十堰地区支原体感染的首选药物。

参考文献:

- [1] Domingues D, Nogueira F, Tavira L, et al. Mycoplasmas: what is the role in human infections[J]. *Acta Med Port*, 2005, 18(5):377-383.
- [2] Short VL, Jensen JS, Nelson DB, et al. Mycoplasma genitalium among young, urban pregnant women[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2010(2010):984760.
- [3] 孙开胜,李艳,李从荣,等.非淋菌性尿道炎患者支原体感染及药敏分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(24):4036-4037.
- [4] Namiki K, Goodison S, Porvasnik S, et al. Persistent exposure to Mycoplasma induces malignant transformation of human prostate cells[J]. *PLoS One*, 2009, 4(9):e6872.
- [5] 柯丹,刁庆春,代详安,等.100 例解脲脲原体耐药性监测分析[J]. *重庆医学*, 2008, 37(12):1294-1295.
- [6] Karabay O, Topcuoglu A, Kocoglu E, et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of genital Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in a university hospital in Turkey[J]. *Clin Exp Obstet Gynecol*, 2006, 33(1):36-38.
- [7] 黄丽.泌尿生殖道支原体感染及耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(19):3066-3067.
- [8] 左成忻,黄进华,陈静,等.长沙地区女性泌尿生殖道支原体感染状况及药敏分析[J]. *南方医科大学学报*, 2006, 26(6):831-832.
- [9] 唐梅,黄健.女性生殖道支原体感染及其耐药情况分析[J]. *中国热带医学*, 2009, 9(12):2288-2289.
- [10] 郭绪平,蒋栋能.妇女泌尿生殖道支原体检测和耐药性分析[J]. *重庆医学*, 2006, 35(3):238-239.
- [11] 陈铭,艾彪,何瀚,等.泌尿生殖道感染病例中支原体检出率及其耐药性分析[J]. *中国热带医学*, 2009, 9(12):2293.
- [12] Krausse R, Schubert S. In-vitro activities of tetracyclines, macrolides, fluoroquinolones and clindamycin against Mycoplasma hominis and Ureaplasma ssp. isolated in Germany over 20 years[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2010, 16(11):1649-1655.
- [13] 赵彩萍,周茂亮.334 名孕妇生殖道支原体感染及药敏分析[J]. *浙江预防医学*, 2009, 21(6):54-55.
- [14] 魏献英.泌尿生殖道解脲支原体检测及药敏结果分析[J]. *临床医学*, 2009, 29(9):81-82.
- [15] 詹汇文,李锡兵.4 097 例女性支原体检测及药物敏感性分析[J]. *中国卫生检验杂志*, 2010, 20(5):1169-1170.

(收稿日期:2010-12-18 修回日期:2011-04-08)

(上接第 1811 页)

- [2] diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, Mar 16.
- [9] Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride[J]. *Arch Med Res*, 2006, 37(4):495-501.
- [10] Clissold R, Clissold S. Insulin glargine in the management of diabetes mellitus: an evidence-based assessment of its clinical efficacy and economic value[J]. *Core Evid*, 2007, 2(2):89-110.
- [11] 郑凤鸣,吴佳丽,俞娉,等.格列美脲联用甘精胰岛素或中性鱼精蛋白锌胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性[J]. *浙江临床医学*, 2008, 10(2):165-166.
- [12] 姜文蓉,靖红.甘精胰岛素和重组人胰岛素 NPH 低血糖事件的比较[J]. *新疆医学*, 2009, 38(8):59-60.
- [13] 陈超,莫尉林,邢学农,等.甘精胰岛素、NPH 胰岛素联合口服降糖药在 2 型糖尿病患者中的应用[J]. *安徽医学*, 2006, 27(4):262-264.
- [14] 余晓霞,朱丹平.甘精胰岛素联合瑞格列奈在 2 型糖尿病中的应用[J]. *重庆医学*, 2008, 37(10):1102-1103.
- [15] 杨晓芹.甘精胰岛素与中效人胰岛素诺和灵 N 短期强化治疗 2 型糖尿病疗效比较[J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(16):1989-1990.

(收稿日期:2010-12-14 修回日期:2011-04-13)