

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.34.019

## 胰岛素类似物在治疗血糖不达标 2 型糖尿病患者中的疗效观察

何 煦<sup>1</sup>, 李洪焱<sup>2△</sup>, 罗 燕<sup>2</sup>

(1. 成都医学院临床医学院临床医学实验教学中心, 成都 610500; 2. 重庆市南川区人民医院消化内科 408400)

**[摘要]** **目的** 比较每日晚饭前 1 次双相门冬胰岛素 30 联合口服降糖药(OADs)和每日睡前 1 次地特胰岛素联合 OADs 方案治疗口服降糖药失败的 2 型糖尿病(T2DM)的疗效和安全性。**方法** 收集 2013 年 12 月至 2015 年 6 月南川区人民医院 50 例口服降糖药失败的 T2DM 患者,被随机分为两组:每日晚饭前 1 次双相门冬胰岛素 30 联合 OADs 组(双相门冬胰岛素 30 组,  $n=20$ )和每日睡前 1 次地特胰岛素联合 OADs 组(地特胰岛素组,  $n=30$ ),共治疗 24 周。比较两组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、体质指数(BMI)、血脂的变化和低血糖事件的发生率及 HbA1c 达标率( $<7\%$ )。**结果** 经 24 周治疗后,两组 HbA1c、FBG 均较前显著下降( $P<0.01$ ),但两者的下降幅度差异无统计学意义( $P>0.05$ ),两组 HbA1c 的达标率( $<7\%$ )差异无统计学意义( $P=0.236$ )。双相门冬胰岛素 30 组低密度脂蛋白(LDL-C)较治疗前有显著下降( $P<0.05$ )。两组 BMI 均较入组前差异无统计学意义( $P>0.05$ )。双相门冬胰岛素 30 组发生 10 例(50%)轻度低血糖事件,地特胰岛素组发生 3 例(10%)轻度低血糖事件,两组均未发生严重低血糖事件,但双相门冬胰岛素 30 组轻度低血糖发生率显著高于地特胰岛素组( $P=0.002$ )。**结论** 每日晚饭前 1 次双相门冬胰岛素 30 联合 OADs 和每日睡前 1 次地特胰岛素联合 OADs 均能有效降低口服降糖药失败的 2 型糖尿病患者血糖,但前者的低血糖发生风险较大。

**[关键词]** 糖尿病, 2 型; 低血糖症; 双相门冬胰岛素 30; 地特胰岛素**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)34-4811-03

## Clinical effects of insulin analogue once daily in blood sugar control substandard patients with type 2 diabetes

He Xu<sup>1</sup>, Li Hongyan<sup>2△</sup>, Luo Yan<sup>2</sup>

(1. Clinical Medical Experimental Teaching Center, School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China; 2. Digestive Internal Medicine, The People's Hospital of Nanchuan, Chongqing 408400, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of the biphasic insulin aspart 30 once daily before dinner combination with oral antidiabetic drugs(OADs) vs. insulin detemir once daily before bedtime combination with OADs in type 2 diabetic mellitus (T2DM) who insufficiently controlled with OADs. **Methods** Fifty T2DM patients with insufficiently with OADs (Dec, 2013 to Jun, 2015) were randomly assigned to a group treated with biphasic insulin aspart 30 once daily before dinner combination with OADs (BIAsp30 group,  $n=20$ ) and a group with insulin detemir once daily before bedtime combination with OADs (insulin detemir group,  $n=30$ ) for 24 weeks. Fasting blood glucose (FBG), Glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), Body mass index (BMI), lipid were measured pre-treatment and after-treatment. The rate of HbA1c targets of  $<7\%$  and rate of hypoglycemia were obtained. **Results** At the end of 24 weeks, FBG, HbA1c had declined significantly in the two treatment groups ( $P<0.01$ ), but with no significant difference in the reduction of HbA1c, FBG between two groups ( $P>0.05$ ), and there was no significant difference in rate of HbA1c goal attainment ( $<7\%$  between the two groups also ( $P=0.236$ )). The level of Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was significantly decreased in group of BIAsp30 at the end of the study ( $P<0.01$ ). There was no significant difference of BMI between the two groups comparison with pre-treatment ( $P>0.05$ ). 10 patients(50%) and 3 patients(10%) had mild hypoglycemia separately in BIAsp30 group and insulin detemir group, no severe hypoglycemia happened in both therapies. But the frequency of hypoglycemia episodes was significantly higher with BIAsp30 group ( $P=0.002$ ). **Conclusion** Joint BIAsp30-OADs and joint insulin detemir-OADs treatment can effectively control hyperglycemia level and the effects were comparable in T2DM who insufficiently controlled with OADs, but the risk of hypoglycemia was higher in the former method.

**[Key words]** diabetes, type 2; hypoglycemia; Biphasic insulin aspart 30; insulin detemir

随着社会发展和生活方式的改变,糖尿病的患病率迅猛增长,据国际糖尿病联盟(IDF)2015 年最新公布的数据显示目前全球成年人(20~79 岁)中约有 4.15 亿人患糖尿病,预计到 2040 年将会增长至 6.42 亿人,而我国糖尿病患者人数高达 1.1 亿<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病是糖尿病最主要的类型,指南提示 2 型糖尿病的治疗通常以口服降糖药(OADs)方案开始。但是 2 型糖尿病是一种进行性恶化的代谢性疾病,随着病情发展,胰岛  $\beta$  细胞功能进行性衰退,此前因使用 OADs 降低的血糖可能会再次升高,此时就需要胰岛素的补充治疗。2 型糖尿病患者血

糖控制不佳时,胰岛素起始治疗有多种方案可选择,包括基础胰岛素(类似物或人胰岛素)每天 1 次联合或不联合 OADs、预混胰岛素(类似物或人胰岛素)每天 2 次联合或不联合 OADs 等方案。随着时代的发展,科技的进步,胰岛素已经经过 2 次飞跃,进入胰岛素类似物降糖时代。胰岛素类似物的出现,除了更好的控制血糖<sup>[2]</sup>,同时也关注了低血糖、依从性等问题<sup>[3-4]</sup>。本临床研究纳入使用 OADs 失败的 2 型糖尿病患者,替换为每日晚饭前 1 次双相门冬胰岛素 30 或每日睡前 1 次地特胰岛素,均联合 OADs,评估其有效性及安全性。

表 1 两组治疗前、后受试者临床指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	时间	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
双相门冬胰岛素 30 组	20	治疗前	24.7±2.7	127±17	77±8	8.3±0.8	8.8±1.5	2.2±1.5	4.8±1.1	2.9±0.9	1.4±0.4
		治疗后	24.8±2.6	121±13	77±6	7.3±0.8 <sup>b</sup>	6.5±1.1 <sup>b</sup>	2.3±1.8	4.8±1.1	2.5±0.6 <sup>c</sup>	1.5±0.4
地特胰岛素组	30	治疗前	23.7±3.4	128±19	80±9	10.3±2.3 <sup>a</sup>	11.5±2.9 <sup>a</sup>	2.1±1.5	5.2±1.0	2.8±0.8	1.6±0.5
		治疗后	23.8±3.2	126±16	78±9	8.5±1.9 <sup>b</sup>	7.8±2.1 <sup>b</sup>	1.7±0.8	5.0±0.6	2.6±1.0	1.6±0.5

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与双相门冬胰岛素 30 组治疗前比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.01$ ; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与同组治疗前比较。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2013 年 12 月至 2015 年 6 月在南川区人民医院内分泌科门诊及住院部就诊的 2 型糖尿病患者,既往接受 OADs 治疗,血糖控制不佳,共 50 例(男 27 例,女 23 例),平均年龄(58±7)岁。入选标准:年龄 18~75 岁,已接受超过 6 个月的 OADs 治疗,其中二甲双胍至少 1 500 mg,维持每日剂量不变至少 2 个月,HbA1c $\geq$ 7.0%及 FPG $\geq$ 6.1 mmol/L,BMI $\leq$ 40.0 kg/m<sup>2</sup>。排除标准:(1)存在糖尿病急性并发症或严重糖尿病慢性并发症者;(2)慢性肝功能和(或)肾功能受损而禁用 OADs 者;(3)怀孕或哺乳期妇女;(4)对胰岛素类似物过敏者。所有患者事先告知并签署知情同意书,且通过医学伦理委员会审查。

**1.2 方法** 符合入选标准的 T2DM 患者,用简单随机化疗法分配到双相门冬胰岛素 30 组及地特胰岛素组。双相门冬胰岛素 30 组停用除二甲双胍以外的 OADs,于每日晚饭前腹部皮下注射 1 次双相门冬胰岛素 30。地特胰岛素组继续保持原有的 OADs 降糖方案,于每日睡前腹部皮下注射地特胰岛素 1 次。胰岛素起始剂量均由 0.1~0.2 U/kg 起始,所有受试者均进行标准化的糖尿病教育,并指导患者进行监测血糖及记录,同时要求患者记录任何形式的低血糖事件。在 24 周的治疗期中,初始每周随访 1 次,8 周后每 2 周随访 1 次,16 周后每 4 周随访 1 次,根据血糖情况调整胰岛素剂量,OADs 保持不变,直到空腹血糖达到目标值(4.4~6.1 mmol/L)。

**1.3 数据收集** 所有入组者均进行一般情况登记,性别、年龄,并测量身高、体质量、血压等身体指标,检测血脂指标,并记录患者本次随访自行测量的血糖数值及低血糖发生次数及严重程度;体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

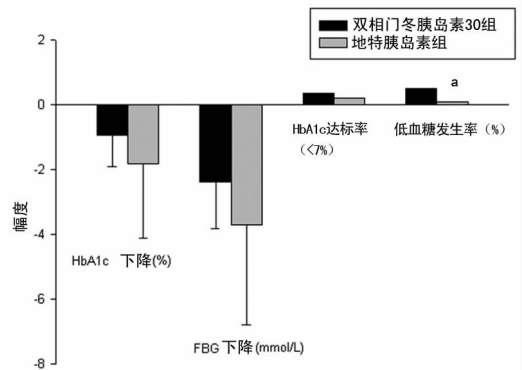
**1.4 统计学处理** 统计数据用 SPSS18.0 软件处理。正态性检验采用 k-s 检验, $P > 0.05$  时符合正态分布。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,研究前后,数据采用配对  $t$  检验。计数资料用率表示,采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 双相门冬胰岛素 30 组和地特胰岛素组受试者一般指标及生化指标比较** 双相门冬胰岛素 30 组平均年龄(57±6)岁,地特胰岛素组平均年龄(55±10)岁,性别、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。地特胰岛素组 FBG、HbA1c 显著高于双相门冬胰岛素 30 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),见表 1。

**2.2 FBG、HbA1c、血脂变化** 经 24 周治疗后,两组受试者 HbA1c、FBG 均较治疗前显著下降( $P < 0.01$ )。两组 HbA1c、FBG 下降幅度差异无统计学意义,两组 HbA1c $<$ 7%达标率亦差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。双相门冬胰岛素 30 组 LDL-C 较治疗前显著下降( $P < 0.05$ ),其余血脂指标无显著变化(表

1,图 1)。



<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与双相门冬胰岛素 30 组比较。

图 1 两组 FBG、HbA1c 及低血糖情况

**2.3 其余指标的变化** 经 24 周治疗后,两组受试者治疗前后 BMI、SBP、DBP 均无显著改变( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.4 低血糖事件** 治疗期结束,共有 13 例发生轻度低血糖事件(2.8~3.9 mmol/L),其中双相门冬胰岛素 30 组 10 例(50%),地特胰岛素组 3 例(10%),两组均无重度低血糖事件。两组轻度低血糖事件发生率差异有统计学意义( $P = 0.002$ ),见图 1。

## 3 讨论

随着 2 型糖尿病的发生发展,部分患者使用的 OADs 已难以维持糖化血红蛋白在目标范围,此时胰岛素的加入能有效地控制 2 型糖尿病患者的血糖,使血糖达标从而减少糖尿病慢性并发症的发生。目前强化胰岛素治疗方案因为调整方便,血糖能快速达标而被广大医师所接受,而大多数 2 型糖尿病患者更喜欢较少的日注射次数。有研究发现,较少次数的日胰岛素治疗可以达到与强化治疗相似的血糖控制<sup>[5]</sup>;同时亦有研究发现 OADs 失效的亚洲 2 型糖尿病患者每日注射一次双相门冬胰岛素 30 联合 OADs 治疗,血糖水平可显著改善,且优于甘精胰岛素<sup>[6]</sup>。

本研究发现,经过 24 周治疗后双相门冬胰岛素 30 组糖化 HbA1c 由入组时 8.3%±0.8%降至 7.3%±0.8%,降幅为 1.0%,类似于 Kilo 等<sup>[7]</sup>中每日晚饭前一次双相门冬胰岛素 30 联合二甲双胍治疗组的糖化血红蛋白下降幅度(1.3%)。地特胰岛素组 HbA1c 由入组时 10.3%±2.3%降至 8.5%±1.9%,下降幅度与 Fajardo Montanana 等<sup>[8]</sup>中结果相似。对两组 HbA1c 的下降幅度进行比较,差异无统计学意义,说明两种治疗方案的治疗效果类似。在对 FBG 的下降幅度研究中,两组研究结果类似,说明晚饭前注射双相门冬胰岛素 30 可达到与长效胰岛素相似的控制 FBG 的效果<sup>[9]</sup>。另外本研究发现双相门冬胰岛素 30 组糖化血红蛋白达标率( $<$ 7.0%)为 35%,与 Garber 等<sup>[10]</sup>研究中每日 1 次双相门冬胰岛素 30 糖化血

蛋白达标率(41%)相似,地特胰岛素组达标率 20%,两组达标率差异无统计学意义。以上结果均提示每日晚饭前 1 次双相门冬胰岛素 30 联合二甲双胍和每日睡前 1 次地特胰岛素联合 OADs 两种治疗方案均可显著改善糖代谢。

更严格的血糖控制通常会伴随低血糖发生率的增加,Raskin 等<sup>[11]</sup>的研究发现预混胰岛素降低 HbA1c 的作用较基础胰岛素强的同时,其低血糖的发生次数显著高于基础胰岛素组。同样本研究发现地特胰岛素组低血糖的发生率为 10%,而双相门冬胰岛素 30 组低血糖发生率为 50%,比较两组间低血糖发生率提示差异有统计学意义。低血糖是启动胰岛素治疗及胰岛素规范治疗的最大障碍,在对 T2DM 患者低血糖发生的研究中发现短效胰岛素是其独立危险因素<sup>[12]</sup>。本研究中预混胰岛素低血糖发生率相对较高,可能与药物本身的峰值有关,但地特胰岛素组亦有低血糖发生,因此对所有启用胰岛素治疗的患者都必须帮助他们认识、管理及避免低血糖发作。

体质量的增加是使用胰岛素治疗的主要不良反应之一,而频繁的低血糖发生后患者必定会进食,进而加大体质量的增加的可能,体质量的增加反过来会导致血糖不易控制。有研究发现,经过 1 年的治疗,预混胰岛素组与地特胰岛素组 HbA1c 的下降幅度差异无统计学意义,预混胰岛素组有显著的体质量增加,这可能与该组低血糖发生率增高相关<sup>[13]</sup>。本研究发现,地特胰岛素组及双相门冬胰岛素 30 组受试者体质量较入组前均无明显增加,可能与双相门冬胰岛素 30 组加用二甲双胍相关。

本研究还对患者入组前后血脂进行研究,经过 24 周的治疗后发现,双相门冬胰岛素 30 组 LDL-C 较入组前有显著降低。糖代谢异常常伴有脂代谢异常,但糖代谢的改善不能解释 LDL-C 的降低。既往有研究发现二甲双胍对脂代谢有直接改善作用<sup>[14]</sup>,所以本研究考虑双相门冬胰岛素 30 组低密度脂蛋白的改善可能与持续使用二甲双胍有关。

总的来说,本研究进一步证实了 OADs 失败的 T2DM 患者,改为每日一次双相门冬胰岛素 30 联合 OADs 及每日一次地特胰岛素联合口服降糖药方案的可行性,有效性,为日常的临床实践提供简单的治疗模式。但本研究样本量相对较少,入组前未进行导入,对口服药生产厂家未进行统一,未进行两组胰岛素使用的剂量的对比。

## 参考文献

- [1] International Diabetes Federation. The 7th Edition of the IDF Diabetes Atlas[C]. Brussels; International Diabetes Federation, 2015.
- [2] Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers; results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(11): 2673-2679.
- [3] Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly

controlled type 2 diabetes[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(10): 1569-1581.

- [4] 郭立新. 中比例预混胰岛素类似物在胰岛素治疗中的地位[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(2): 189-192.
- [5] Masuda H1, Sakamoto M, Irie J, et al. Comparison of twice-daily injections of biphasic insulin lispro and basal-bolus therapy: glycaemic control and quality-of-life of insulin-naïve type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(12): 1261-1265.
- [6] Kalra S, Plata-Que T, Kumar D, et al. Initiation with once-daily BIAsp 30 results in superior outcome compared to insulin glargine in Asians with type 2 diabetes inadequately controlled by oral anti-diabetic drugs[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 88(2): 282-288.
- [7] Kilo C, Mezitis N, Jain R, et al. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin[J]. *J Diabetes Complications*, 2003, 17(6): 307-313.
- [8] Fajardo Montanana C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight type 2 diabetes patients; the PREDICTIVE BMI clinical trial[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(8): 916-923.
- [9] 卜石, 邢小艳, 王娜, 等. 长效胰岛素联合口服降糖药治疗 2 型糖尿病的疗效与安全性[J]. *中国循证医学杂志*, 2004, 4(7): 464-467.
- [10] Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(1): 58-66.
- [11] Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes; a comparison of biphasic and basal insulin analogs[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(2): 260-265.
- [12] 田勇. 2 型糖尿病患者发生药物性低血糖的影响因素研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(27): 3813-3816.
- [13] Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17): 1716-1730.
- [14] Maziere JC, Maziere C, Mora L, et al. The antidiabetic drug metformin decreases cholesterol metabolism in cultured human fibroblasts [J]. *Atherosclerosis*, 1988, 71(1): 27-33.

(收稿日期: 2016-07-18 修回日期: 2016-09-06)