

• 论 著 •

基础胰岛素联合口服降糖药治疗 2 型糖尿病的临床疗效观察

周春来¹, 丘霞¹, 何煦^{2△}

(1. 重庆市南川区人民医院内分泌科, 重庆南川 408400; 2. 成都医学院, 四川成都 610500)

摘要:目的 评估基础胰岛素联合口服降糖药(OADs)用于治疗以预混胰岛素联合或不联合 OADs 为降糖方案的血糖控制欠佳的 2 型糖尿病(T2DM)患者的有效性及安全性。方法 32 例预混胰岛素联合或不联合 OADs 治疗血糖控制欠佳的 T2DM 患者, 停止正在使用的预混胰岛素, 改用甘精胰岛素联合 OADs 治疗 16 周, 比较受试者治疗前后糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)、体质量指数(BMI)和胰岛素剂量, 并记录低血糖事件发生情况。结果 32 例患者均完成研究, 经甘精胰岛素治疗 16 周后, 受试者 HbA1c、FBG、BMI 均较治疗前明显下降($P<0.01$)。甘精胰岛素使用剂量较入组时预混胰岛素剂量显著减少($P<0.01$)。治疗期间有 2 例(6.2%)受试者发生低血糖事件 2 次, 均为一般性低血糖。结论 每日 1 次基础胰岛素能有效改善预混胰岛素加或不加 OADs 治疗失败的 T2DM 患者的糖代谢, 并且不增加体质量。

关键词: 预混胰岛素类; 基础胰岛素; 甘精胰岛素; 2 型糖尿病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.07.040

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)07-0956-03

Effect observation of basal insulin combined with oral antidiabetic drugs in treating type 2 diabetes mellitus

Zhou Chunlai¹, Qiu Xia¹, He Xu^{2△}

(1. Department of Endocrinology, Nanchuan District People's Hospital, Chongqing 408400, China;

2. Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500; China)

Abstract: Objective To observe the effectiveness and safety of basal insulin plus oral antidiabetic drugs (OADs) in treating the patients with type 2 diabetic mellitus (T2DM), who were poor blood sugar control by premixed insulin with or without OADs. **Methods** 32 cases of T2DM and poor blood sugar control by premixed insulin combined with or without OADs stopped the premixed insulin therapy and changed to insulin glargine plus OADs for 16 weeks. Glycosylated haemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (PBG), body mass index (BMI) and mean daily insulin dose were compared among patients. And the episodes of hypoglycemia events were recorded. **Results** After 16-week treatment, HbA1c, FBG, PBG and BMI were all significantly decreased compared with before treatment ($P<0.01$). The mean insulin glargine daily dose was significantly decreased compared with the premixed insulin dose at admission. 2 cases (6%) appeared twice hypoglycemia episodes during the treatment period, all were general hypoglycemia. **Conclusion** Basal insulin once daily can effectively improve the sugar metabolism in T2DM patients failed by premixed insulin with or without OADs, moreover the body mass is not increased.

Key words: premixed insulin; basal Insulin; insulin glargine; Type 2 diabetes mellitus

在临床中, 比较常用的胰岛素为预混胰岛素, 通常需每日注射两次, 分别在早餐前及午餐前。据统计, 全世界有超过 40% 的 2 型糖尿病(T2DM)患者使用预混胰岛素^[1]。但有研究表明使用预混胰岛素血糖波动较大, 增加低血糖风险, 进而增加糖尿病患者心、血管事件的发生率; 预混胰岛素中中效胰岛素及短效胰岛素比例固定, 调整欠灵活; 糖尿病患者大多年纪较大, 使用 2 针或 3 针胰岛素较困难, 依从性降低。总的来说, 预混胰岛素并不能最大限度的模拟生理胰岛素分泌以及并不能使大部分患者血糖得到最佳控制^[2-3]。因此, 本研究将使用预混胰岛素加或不加 OADs 血糖控制不佳的 T2DM 患者纳入本研究, 入组后停用预混胰岛素, 改为甘精胰岛素加用口服降糖药治疗。

1 资料和方法

1.1 一般资料 2013 年 4~10 月在重庆市南川区人民医院内分泌科就诊的门诊或住院患者, 既往接受预混胰岛素治疗, 血糖控制不佳, 共 32 例(男 18 例, 女 14 例)。入选标准: 年龄 18~75 岁的 T2DM 患者, 体质量指数(BMI) $\leq 45.0 \text{ kg/m}^2$, 既往接受了至少 3 个月的预混胰岛素治疗(联合或未联合 OADs) 糖化血红蛋白(HbA1c)控制不佳($7.0\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$)。以下情况均不入选: (1) 短暂使用胰岛素治疗, 如妊娠

糖尿病、手术等; (2) 肝功能和/或肾功能受损而禁用 OADs 者; (3) 有糖尿病急性并发症状态或严重并发症存在; (4) 怀孕或哺乳期妇女; (5) 对甘精胰岛素过敏者。

1.2 方法 T2DM 患者停用正在使用的预混胰岛素, 均调整治疗方案为甘精胰岛素+OADs 治疗。OADs 作为伴随用药, 既往 OAD 可以继续使用或研究者自行决定如何使用 OADs。起始甘精胰岛素剂量按照: 甘精胰岛素起始剂量=预混胰岛素总剂量中基础胰岛素用量的 70%~80%。同时指导患者于家中自行监测并记录空腹血糖、餐后 2 h 血糖, 每周至少各 3 次, 空腹血糖定义为隔夜清晨(至少 8 h 未进食)血糖。初始每周随访一次, 8 周后每 4 周随访一次, 治疗期间, 每次随访时依据患者提供的血糖记录结果仅调整胰岛素剂量, OADs 保持不变。甘精胰岛素注射方式要求患者每日睡前腹部皮下注射一次(一般固定时间在 21:00~23:00)。另要求患者记录任何低血糖事件, 分为低血糖: 血糖小于或等于 3.9 mmol/L 及重度低血糖: 血糖水平低于 2.0 mmol/L 或出现意识障碍。

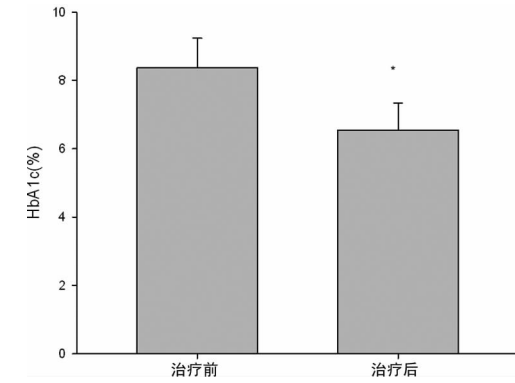
1.3 数据收集 所有受试者均进行一般情况登记包括性别、年龄、身高、体质量、血压等指标, 其中男 18 例, 女 14 例, 各指标均以 $\bar{x} \pm s$, 年龄(56 ± 12)岁, 身高(165.7 ± 5.8)cm, 体质量(61.8 ± 7.4)kg, SBP(135 ± 12)mm Hg, DBP(81 ± 7)mm Hg。

计算体重指数(BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)。HbA1C 测定采用高压液相法(美国 Bio-Rad 药盒)测定。研究前后均需详细记录患者胰岛素使用剂量。记录观察期内低血糖事件发生频次、时间、是否有症状、是否需要他人帮助、实测血糖值、缓解方式、是否与运动、饮食有关。

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 值大于 0.05 时符合正态分布。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,研究前后,数据采用配对检验差异性。 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

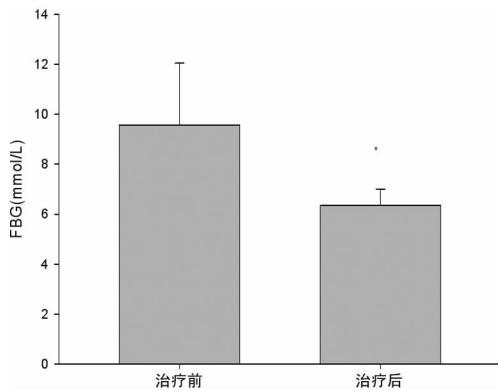
2 结果

2.1 血糖、糖化血红蛋白的变化 16 周观察期结束后,患者糖化血红蛋白较入组前显著下降($P < 0.01$),空腹血糖亦较入组前显著降低($P < 0.01$),见图 1、2。



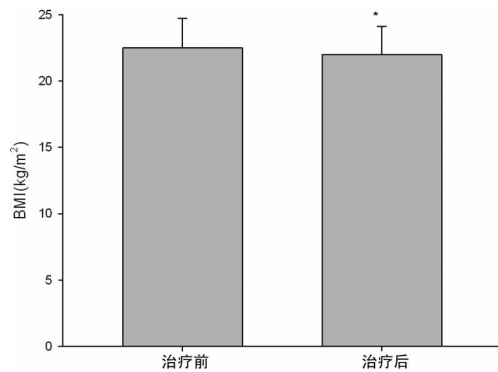
*: $P < 0.01$, 与治疗前比较。

图 1 治疗前后 HbA1c 水平的变化



*: $P < 0.01$, 与治疗前比较。

图 2 治疗前后 FBG 水平的变化



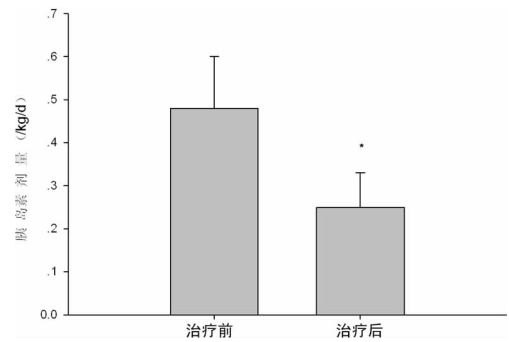
*: $P < 0.01$, 与治疗前比较。

图 3 治疗前后 BMI 水平的变化

2.2 观察前后 BMI 的变化 T2DM 患者经甘精胰岛素加或不加口服降糖药治疗 16 周后, BMI 较入组前降低, 差异有统

计学意义($P < 0.01$), 见图 3。

2.3 观察前后使用胰岛素剂量的变化 经过 16 周甘精胰岛素加或不加口服降糖药治疗后, T2DM 患者胰岛素使用剂量较入组前明显降低($P < 0.01$), 见图 4。



*: $P < 0.01$, 与治疗前比较。

图 4 治疗前后胰岛素剂量的变化

2.4 低血糖事件 16 周观察期中, 仅有 2 例患者分别发生一次轻度低血糖事件, 均发生于早餐前, 血糖分别为 3.8 mmol/L、3.6 mmol/L, 轻度低血糖发生率为 6%。16 周观察期中无夜间低血糖及重度低血糖事件发生。

3 讨论

甘精胰岛素(来得时)是 2000 年 4 月由美国糖尿病协会批准上市的第一个长效人胰岛素类似物, 注射前不需要混匀, 注射后没有明显的高峰, 并且作用可持续 20~24 h。因此, 每日只需注射一次, 并且于皮下稳定缓慢的释放胰岛素从而更高效地控制血糖以及降低血糖风险。

本研究为一项非干预、非随机的观察性研究。本研究发现, 预混胰岛素治疗血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者, 转化为甘精胰岛素加口服降糖药治疗, 经 16 周观察期后发现, 其空腹血糖、糖化血红蛋白均有显著降低, 更重要的是, 16 周观察期结束后, 患者的体重较入组前减轻, 且差异具有显著性。此研究结果与近期的一个纳入 5 045 例 2 型糖尿病的大型观察性研究结果类似。

糖化血红蛋白是血糖和血红蛋白的结合物, 结合反应不可逆转, 并且可保持 120 天左右, 故糖化血红蛋白可反应测试前 8~12 周的血糖情况, 是评价血糖控制情况的重要指标。大量的欧洲及美国的临床研究显示甘精胰岛素能有效地降低 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白^[4-5]。本研究发现, 16 周观察期结束时, 患者的糖化水平显著下降, 与治疗前相比显著下降 1.1%, 且 $< 7.0\%$ 的比例为 62%, 这与 M. C. Riddle 等的 TTT 研究结果相类似。本研究过程中仅有 1 例患者有低血糖发生, 发生时间在清晨, 低血糖发生率低。整个研究过程无严重低血糖事件的发生。

胰岛素是 2 型糖尿病患者控制血糖最有效的方法。然而, 胰岛素治疗过程中体质量的增加是降糖过程中的较大障碍。对于 2 型糖尿病患者来说, 体质量的增加无疑是心理及身体的严重负担, 远期将会导致糖尿病致死致残率的增加^[6-8]。有研究表明伴随着体质量增加, 胰岛素剂量越大, 同时体质量增加也会越多^[9]。因此, 在胰岛素使用的初期应该积极应对体质量可能增加的问题。改善饮食及生活习惯、加用二甲双胍等中性治疗将有利于因胰岛素治疗带来的体质量增加的负面影响。一项来得时与地特胰岛素的荟萃研究发现, 口服降糖药物效果不佳的患者在使用甘精胰岛素治疗后体质量有显著增加, 但体质量的增加在可以接受的范围之内。本研究入选患者为预混

胰岛素加或不加口服降糖药血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者,改用甘精胰岛素(来得时)加口服降糖药降糖治疗 16 周后,与治疗前相比体重质量有显著下降,提示口服降糖药的加入有利于抵消胰岛素带来的体重质量增加的不利影响,进一步说明对其他类型胰岛素治疗后体重质量显著增加的 2 型糖尿病患者可考虑使用该降糖方案。

本研究入组前,T2DM 患者预混胰岛素剂量(0.48 ± 0.12) $\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,转化治疗方案为基础胰岛素加(或不加)口服降糖药治疗后,使得 $\text{HbA1c}<7.0\%$ 的甘精胰岛素剂量为(0.25 ± 0.08) $\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,即是说经过 16 周甘精胰岛素联合口服降糖药物治疗后,基础胰岛素日剂量为 $0.25\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 可使得 62% 的患者 HbA1c 达标,此结果显著低于 Riddle 等^[10]的研究结果。这可能与本研究口服降糖药作为伴随用药调整较灵活相关。另外本研究中较低的胰岛素日剂量可能是 16 周观察结束后患者体重显著降低的原因之一。

本研究为观察性研究,未纳入对照组进行研究,我们所观察到的一些改进,可能与治疗方案的更改并无关系,仅仅是观察的结果,因此需更大样本量的临床对照研究进一步证实。

参考文献

[1] Koivisto VA, Tuominen JA, Ebeling P. Lispro Mix25 insulin as premeal therapy in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 1999,22(3):459-462.

[2] UK Prospective Diabetes Study Group . Diabetes Study (UKPDS) Group;Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. Lancet,1998,352(8):837-853.

(上接第 955 页)

蛋白-39 拟可用于评估 pSS 等自身免疫性疾病病情、糖尿病等慢性炎症疾病和各种感染性疾病的活动度。因此,人软骨糖蛋白-39 水平表明 pSS 病情并无特异性,需综合其他指标判断患者的病情。

综上所述,人软骨糖蛋白-39 可作为判断 pSS 疾病活动度的指标,其水平明显升高还可提示患者可能发生并发症,为较客观、全面地反映 pSS 病情的指标,可广泛应用于临床。

参考文献

[1] 张虹,范宏涛,和芳,等. 原发干燥综合征并发神经系统损害的临床研究[J]. 中国现代医学杂志,2012,22(1):69-71.

[2] Li Y,Zhang K,Chen H,et al. A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjogren's syndrome at 7q11.23[J]. Nature genetics,2013,6(1):34-36.

[3] 颜淑敏,张文,李梦涛,等. 原发性干燥综合征 573 例临床分析[J]. 中华风湿病学杂志,2010,7(2):223-227.

[4] Segal B M,Pogatchnik B,Holker E,et al. Primary Sjogren's syndrome;cognitive symptoms,mood,and cognitive performance[J]. Acta Neurologica Scandinavica,2012,125(4):272-278.

[5] Hofauer B,Bas M,Manour N,et al. Liposomal local therapy as treatment for sicca symptoms in patients with primary Sjogren's syndrome[J]. HNO,2013,61(11):921-927.

[6] 李凤翱,韩红玲,贾红蔚,等. 原发性干燥综合征合并肾小管酸中毒并发骨质疏松症的临床特征及诊治[J]. 中国全科医学,2012,15(11):1212-1215.

[7] 莫汉有,王丽芳,许佳,等. 环磷酰胺对原发性干燥综合征伴肺间质病变患者细胞因子的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34

[3] Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus[J]. Drugs,2006,66(1):31-49.

[4] Hammer H,Klinge A. Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on premixed insulin:effect of initiating insulin glargine plus oral antidiabetic agents on glycaemic control in daily practice [J]. Int J Clin Pract,2007,61(12):2009-2018.

[5] Schiel R,Muller UA. Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2007,115(10):627-633.

[6] Russell-Jones D,Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes-causes, effects and coping strategies[J]. Diabetes Obes Metab, 2007,9(6):799-812.

[7] Davies M,Khunti K. Insulin management in overweight or obese type 2 diabetes patients;the role of insulin glargine[J]. Diabetes Obes Metab,2008,10(Suppl 2):42-49.

[8] Hummel J,Kuhner C,Kopf D,et al. Psychosocial barriers to starting insulin therapy in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract,2008,82(1):e25-26.

[9] Yki-Järvinen H,Ryysy L,Kaupilla M,et al. Effect of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. Clin Endocrinol Metab,1997,82(12):4037-4043.

[10] Riddle M,Rosenstock J,Gerich J. The treat-to-target trial:randomized addition of dargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care,2003,11(26):3080-3086.

(收稿日期:2014-11-28)

(7):495-499.

[8] Ohno S,Yu H,Dickinson D,et al. Epigallocatechin-3-gallate modulates antioxidant and DNA repair-related proteins in exocrine glands of a primary Sjogren's syndrome mouse model prior to disease onset[J]. Autoimmunity,2012,45(7):540-546.

[9] Chai J, Logigian EL. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome[J]. Current opinion in neurology,2010,23(5):509-513.

[10] 林玲,王红,刘布骏,等. 青少年原发性干燥综合征 23 例临床分析[J]. 安徽医药,2012,16(8):1108-1109.

[11] Mavragani CP,Crow MK. Activation of the type I interferon pathway in primary Sjogren's syndrome[J]. J Autoimmun,2010,35(3):225-231.

[12] Nordmark G,Eloranta ML,Ronnblom L. Primary Sjogren's syndrome and the type I interferon system[J]. Curr Pharmac Biote, 2012,13(10):2054-2062.

[13] Landewé RB,Houbiers JG, Van den Bosch F,et al. Intranasal administration of recombinant human cartilage glycoprotein-39 as a treatment for rheumatoid arthritis;a phase II, multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding trial[J]. Ann Rheum Dis,2010,69(9):1655-1659.

[14] Nordmark G,Eloranta ML,Eriksson P,et al. Genetic variation in the NCR3 locus is associated with anti-SSA/SSB positive primary sjogren's syndrome in scandinavian samples [J]. Arthritis and Rheumatism,2012,64(2):228-230.

(收稿日期:2014-11-18)