

2 型糖尿病口服降糖药物失效后启用基础胰岛素与预混胰岛素疗效比较

夏朝霞¹, 路伟¹, 汪代杰¹, 席殿梅¹, 张雪梅¹, 姜宁²

1. 泸州市人民医院内分泌科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学药学院, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 比较 2 型糖尿病患者口服降糖药物失效后启用基础胰岛素与预混胰岛素的安全性和有效性。**方法** 将 2012 年 1 月至 2014 年 2 月 200 例口服药物失效 2 型糖尿病患者随机分为基础胰岛素组(基础组)及预混人胰岛素组(预混组),基础胰岛素组继续继口服降糖药物并加用甘精胰岛素(来得时),根据血糖情况调整胰岛素剂量及口服药物;预混组停用口服药物,改为精蛋白生物合成人胰岛素[预混 30R(诺和灵 30R)]治疗。连续治疗 24 周并定期随访,观察两组治疗的安全性和有效性。**结果** 治疗 24 周后,与预混组比较,基础组的依从性明显高于预混组(87.0% vs 75.0%, $P < 0.05$);有症状、有依据性低血糖事件,基础组明显低于预混组(9.2% vs 20.0%, $P < 0.05$);基础组的糖化血红蛋白(HbA1c)达标率高于预混组(81.6% vs 66.7%, $P < 0.05$);预混组的体重大于基础组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);基础组的 HbA1c 明显低于预混组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);两组均无严重不良事件发生。**结论** 基础组与预混组均能有效降低 HbA1c,但基础组的治疗依从性及 HbA1c 达标率明显高于预混组,低血糖事件发生率明显低于预混组。

关键词: 2 型糖尿病; 甘精胰岛素; 预混人胰岛素; 糖化血红蛋白

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)09-1192-03

胰岛素用于治疗糖尿病已有悠久的历史,是抗击高血糖最有效的利器,在治疗糖尿病过程中有着不可替代的地位。美国内分泌学会(AACE)推荐,经短期生活方式干预后,糖化血红蛋白(HbA1c)水平仍 $> 9\%$,可以直接使用胰岛素开始治疗^[1]。随着胰岛素种类不断增多,给治疗糖尿病提供了更多的选择。不同种类胰岛素各有优劣,指定合适的胰岛素治疗方案,是内分泌科医生的基本技能。口服降糖药物失效分为原发性失效和继发性失效,原发性失效的发生率约 5%,继发性失效的发生率每年为 5%~15%,应用胰岛素促泌剂治疗 5 年,将有大约 30%~40% 的病人发生继发性失效,胰岛细胞功能减退是导致口服药物失效的主要原因。2 型糖尿病患者 in 生活方式联合口服降糖药(至少包括一种中等以上剂量二甲双胍和/或磺脲类药物)治疗的基础上,如果血糖仍不能达标,即可启用胰岛素治疗。每种胰岛素具有不同的药理效果,对特定的患者启用何种胰岛素,相关指南无明确要求,对不同胰岛素治疗方案的安全性、有效性、依从性,医务人员有不同认识,在具体选择胰岛

素时随意性较大,特别是对口服药物失效的患者,胰岛素选用混乱。鉴于以上情况,选择泸州市人民医院 2012 年 1 月至 2014 年 12 月口服降糖药物失效的 2 型糖尿病患者 200 例随机分为两组,分别启用基础胰岛素与预混人胰岛素进行治疗,对两种治疗方案的安全性、有效性及依从性进行评价,给胰岛素治疗方案选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 按随机化原则分为两组。基础组 100 例,男 59 例,女 41 例;年龄 27~75 岁,平均 59.76 岁;糖尿病病程 6 个月~20 年,平均 5.90 年;平均体重 61.70 kg;平均 HbA1c 10.35%;平均空腹血糖(FBG)9.75 mmol/L。预混组 100 例,男 62 例,女 38 例;年龄 29~78 岁,平均 58.60 岁;糖尿病病程 6 个月~22 年,平均 6.34 年;平均体重 59.71 kg;平均 HbA1c 9.96%;平均 FBG 10.16 mmol/L。两组基线资料无明显差异(P 均 > 0.05)。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 入选标准 根据 1999 年 WHO 标准^[2],诊断为 2 型糖尿病患者;糖尿病病程在 6 个月以上;年龄 27~78 岁;FBG 7.0~16.9 mmol/L, HbA1c $> 7.0\%$;规律口服降糖药治疗,至少包括一种中等剂量以上双胍类和(或)磺脲类促泌剂治疗 3 个月;未合并严重

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.09.012

基金项目: 四川省科技厅-泸州市-四川医科大学联合项目 [2015LZCYD-S04 (7/15)]; 泸州市科技局项目 [2014-s-48 (2/6)]

通讯作者: 汪代杰, E-mail: 598893793@qq.com

表 1 入选患者基线特征 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	病程(年)	年龄(岁)	体重(kg)	HbA1c(%)	FBG(mmol/L)
基础组	100	5.90 ± 1.94	59.76 ± 7.00	61.70 ± 8.17	10.35 ± 1.48	9.75 ± 2.48
预混组	100	6.34 ± 2.35	58.60 ± 7.65	59.71 ± 8.35	9.96 ± 1.68	10.16 ± 2.47
<i>t</i> 值		1.419	1.084	0.002	1.672	0.261
<i>P</i> 值		0.158	0.280	0.998	0.096	0.795

并发症,预期寿命 > 5 年。

1.2.2 排除标准 孕妇、哺乳者及准备妊娠者;有手术及其他应激情况者;丙氨酰转氨酶高于正常上限 2 倍者,肌酐超过正常上限者,肾小球率过滤 < 60%;长期或反复全身使用糖皮质激素治疗者;患者不愿或不能准确地进行自我血糖监测者;有精神疾患或其他药品滥用者;严重心脏病或心功能不全者;预期寿命 < 5 年患者;对胰岛素或其中任何成分过敏者;由研究者判断不适合该两种治疗方案者。

1.2.3 药品来源 甘精胰岛素(来得时):100 U/ml,3 ml 笔芯,由赛诺菲安万特公司生产提供。精蛋白生物合成人胰岛素[预混 30R(诺和灵 30R)]:100U/ml,3 ml 笔芯,由诺和诺德公司生产提供。

1.3 治疗方法 两组均接受 1 周导入治疗,由内分泌科专科医师和糖尿病专科护士对患者进行糖尿病饮食运动指导,制定饮食运动处方,教授患者胰岛素注射方法、血糖监测技巧及注意事项。基础组继续口服降糖药物并加用甘精胰岛素,根据血糖情况调整胰岛素剂量及口服药物;预混组停用口服药物,改为诺和灵 30R 治疗。连续治疗 24 周。两组降糖方案均由科研团队内分泌科专科医师根据临床经验制定。基础胰岛素组建议病员睡前一次性皮下注射,预混胰岛素组建议患者早晚餐前 30 min 皮下注射,要求患者随访前一天必须监测 7 点血糖,若有不适随时检测血糖,医师根据血糖情况调节胰岛素及口服药物,每 4 周对患者进行门诊随访一次,包括自觉症状、体重、血压、心率、空腹血糖及餐后 2 h 血糖,第 24 周 HbA1c,病员有任何不适时及时检测血糖及与医师联系。

1.4 观察指标 用药 24 周后,检测两组的体重及 HbA1c,HbA1c < 7% 为达标,观察两组的治疗依从性及低血糖发生率。

1.5 统计学方法 采用 SAS 8.2 软件进行统计学分析,所有的统计数据均采用双侧检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料用频数和百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗后 HbA1c 控制及体重变化 用药 24 周后预混组的体重大于基础组,但差异无统计学意义(*P* > 0.05);基础组的 HbA1c 低于预混组,差异亦无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

2.2 两组依从性及 HbA1c 达标率与低血糖发生率比较 用药 24 周后,基础组的依从性(87.0%)明显高于预混组(75.0%),差异有统计学意义(*P* < 0.05);基础组的 HbA1c 达标率(81.6%)明显优于预混组 HbA1c 达标率(66.7%),差异有统计学意义(*P* < 0.05)。基础组有症状、有依据性低血糖事件发生率(9.2%)低于预混组(20.0%),差异有统计学意义(*P* < 0.05)。两组均无严重不良事件发生。见表 3。

表 2 两组 HbA1c 控制及体重变化 ($n = 100, \bar{x} \pm s$)

组别	时段	HbA1c(%)	体重(kg)
基础组	入组时	10.35 ± 1.48	61.70 ± 8.17
	第 24 周	6.95 ± 1.37	62.36 ± 7.81
预混组	入组时	9.96 ± 1.68	59.71 ± 8.35
	第 24 周	7.10 ± 1.56	63.94 ± 6.39

表 3 两组依从性及 HbA1c 达标率与低血糖发生率比较例(%)

组别	例数	脱落	依从	HbA1c 达标	低血糖发生
基础组	100	13(13.0)	87(87.0)	71(81.6)	8(9.2)
预混组	100	25(25.0)	75(75.0)	50(66.7)	15(20.0)
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

美国糖尿病患者死亡率大幅度下降,减少了糖尿病和非糖尿病成年患者之间的绝对差值,这得利于糖尿病循证医学推荐的管理策略和指导意见被落实和执行^[3]。我国成人糖尿病发病率高达 9.7%,中国成人糖尿病总数达 9 240 万^[4]。亚裔人群胰岛细胞功能相对较差,继发性口服药物失效的比例高,需要胰岛素治疗的绝对人数多。随着科技的进步,胰岛素种类也不断发展壮大,但不同种类胰岛素各有利弊^[5]。基础胰岛素与预混胰岛素是口服药物失效后的备选的两种有效药物,基础胰岛素包括中效胰岛素与长效胰岛素类似物,当使用来得时时,保留原口服降糖药物,不必停用胰岛素促泌剂,每天只注射 1 次。

预混胰岛素包括预混人胰岛素和预混胰岛素类似物, 可选用每日 2 次注射方案, 当使用每日 2 次注射方案时, 一般应停用胰岛素促泌剂, 根据血糖情况加用胰岛素增敏剂、糖苷酶抑制剂、二肽基肽酶 IV (DPP-IV) 抑制剂等。目前 2 型糖尿病的治疗理念发生了重大的改变, 由过去的单纯控制血糖为主转变为现在的全方位防治心脑血管疾病危险因素, 以预防 2 型糖尿病、降低心脑血管事件发生率或病死、病残率为总目标^[6]。针对不同糖尿病患者, 治疗方案的选择应与病员共同制定, 尽可能用较少的药物种类及用药次数, 符合患者的生活方式, 提高患者治疗依从性, 从而提高血糖达标率。在控制血糖的各种治疗方案中, 避免低血糖的发生和血糖满意达标是临床医生面临的重大难题之一。一次低血糖的发生可能抵消数十年控制血糖所带来的获益, 多次发生低血糖不仅增加了血糖的波动性, 同时降低了患者的依从性, 增加了糖尿病患者死亡风险^[7-8]。体重增加是糖尿病患者死亡的独立危险因素, 在控制血糖的过程中, 避免体重增加有举足轻重的作用。在 2 型糖尿病的治疗中, 要针对其发病机制, 以改善患者的胰岛素抵抗, 增加胰岛素的敏感性为核心, 采用生活方式干预和二甲双胍作为基础治疗, 尽早启用胰岛素替代治疗, 减少糖毒性和脂毒性, 最大限度地保护 β 细胞的功能^[9-10]。同时兼顾降压、调脂、抗凝等综合治疗措施, 全面防治糖尿病并发症的发生与发展。但目前据统计有超过 2/3 的糖尿病患者 HbA1c 不达标, 血糖、血脂、血压均达标者不足 10%^[11-13]。

经过 24 周规律治疗后, 本研究基础组 (来得时) 和预混组 (诺和灵 30R) 的 HbA1c 均较基线明显下降, 但 HbA1c 下降无显著差异。总的来讲, 在使用来得时作为基础胰岛素治疗时, 其优点是空腹血糖下降充分时低血糖相对发生少, 这与来得时“消峰去谷”作用特点密切相关。而预混胰岛素治疗虽 HbA1c < 7% 的患者接近来得时治疗组, 但低血糖发生也相对多, 这与预混人胰岛素制剂中短效、中效胰岛素比例固定, 药效学不符合生理需要, 难以进行个体化调整有关^[14]。国外的一项研究比较既往未用过胰岛素的 2 型糖尿病患者应用来得时加格列美脲与二甲双胍联合治疗或预混胰岛素不加口服降糖药治疗 24 周, 前者血糖控制和安全性都优于后者^[15-16]。因此使用基础胰岛素, 尤其是来得时加口服阿卡波糖治疗使 HbA1c 下降满意, 低血糖发生率低^[17]。该研究组 HbA1c 达标率高, 明显高于既往统计的 1/3 达标率, 考虑与该研究组所选择病员依从性高, 规律自我血糖监测及门诊指导有关。本研究的观察例数有限, 观察

时间较短, 今后需要设计大样本、观察治疗时间更长、监测指标更完善的随机对照临床试验来修正或验证本研究的结论, 并为患者制订个体化的、获益更大的胰岛素治疗方案提供参考。

本研究结果提示, 基础组与预混组均能有效降低糖化血红蛋白。基础组治疗依从性、HbA1c 达标率明显高于预混组。基础组有症状、有依据性低血糖低于预混组, 安全性高。基础组与预混组体重变化无统计学差异。基础胰岛素联合口服降糖药可考虑作为 2 型糖尿病患者口服药物失效后的优选治疗方案。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(20): 1524.
- [2] 王吉耀. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 972.
- [3] 纪立农. 征服糖尿病的信心和力量[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(1): 1-2.
- [4] 谷磊, 赵家胜, 宣森. 不同磺脲受体基因对格列齐特治疗 II 型糖尿病的效果影响[J]. 西部医学, 2015, 27(4): 526-528.
- [5] Guariguata L, Whiting D, Weil C, et al. The International Diabetes Federation diabetes atlas methodology for estimating global and national prevalence of diabetes in adults[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(3): 322-332.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): S1-S7.
- [7] 周赞, 陈利群. 糖尿病病人治疗依从性的研究进展[J]. 全科护理, 2010, 8(18): 1669-1671.
- [8] 候桂梅, 张晓. 老年糖尿病低血糖症的发病特点与预防[J]. 中国全科医学, 2005, 8(8): 666-667.
- [9] 王晓梅, 刘国良. 高糖毒性对胰岛 β 细胞的影响及其临床对策[J]. 实验糖尿病杂志, 2014, 10(6): 15-16.
- [10] 夏朝霞, 郭有学, 汪代杰, 等. 弥可保与前列地尔联合治疗糖尿病神经病变的疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(2): 207.
- [11] 王丽敏, 张春玲, 袁慧娟. 甘精胰岛素与预混胰岛素治疗 2 型糖尿病的比较[J]. 河南医学研究, 2012, 21(1): 83-85.
- [12] 金世鑫. 糖尿病综合治疗的疗效评估[J]. 国际医学内分泌学分册, 2005, 25(1): 10-12.
- [13] 林敏, 杨明, 王钧慷, 等. 2 型糖尿病患者血糖达标现状调查[J]. 四川医学, 2012, 33(7): 1277-1279.
- [14] 王叶菊, 刘红丽. 甘精胰岛素联合格列美脲与预混胰岛素治疗 2 型糖尿病疗效比较[J]. 陕西医学杂志, 2010, 39(11): 1522.
- [15] 周丽丽, 马骏捷, 马爱霞. 预混赖脯胰岛素与甘精胰岛素比较治疗 2 型糖尿病效果的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(12): 1467-1475.
- [16] Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M, et al. Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(11): 967-975.
- [17] 李柏龄, 李素霞, 张晓凡. 甘精胰岛素与预混胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效与安全性比较[J]. 吉林医学, 2013, 34(25): 5181.