

口服药控制不佳的 2 型糖尿病患者加用地特胰岛素治疗的有效性和安全性观察

梁泽容, 廖 勤[△], 屈春梅(重庆市江北区第一人民医院内二科 400020)

【摘要】目的 观察口服药控制不佳的 2 型糖尿病患者加用 1 天 1 次地特胰岛素治疗的有效性和安全性。**方法** 选取使用 2 种或 2 种以上口服药物治疗至少 3 个月, 每种药物剂量达到最大剂量的一半时, 糖化血红蛋白(HbA1c)水平仍大于 7.0% 的 2 型糖尿病患者 30 例, 保持原有口服药方案不变, 加用每天睡前 1 次地特胰岛素注射, 起始剂量每天 0.2 U/kg, 然后根据 2~3 次平均空腹血糖(FPG)值每周调整一次地特胰岛素剂量, 直至 FPG 达到 4.4~6.1 mmol/L。治疗期为 12 周, 观察治疗前后 FPG、HbA1c、体质量的变化及低血糖事件发生率。**结果** 治疗后 HbA1c 下降 2.6%, FPG 下降 4.4 mmol/L, 与治疗前相比差异有统计学意义($P < 0.01$); 而体质量较治疗前增加 0.6 kg, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗期间出现 1 例轻度低血糖, 无严重不良反应发生。**结论** 口服药物治疗不佳的 2 型糖尿病患者加用 1 天 1 次地特胰岛素治疗, 不仅能够有效降低血糖, 而且低血糖发生风险小、体质量增加少。

【关键词】 长效胰岛素; 降血糖药; 2 型糖尿病; 给药, 口服; 给药, 皮肤

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.01.013 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)01-0027-02

Study on efficacy and safety of adding insulin detemir in poorly controlled type 2 diabetes patients LIANG Ze-rong, LIAO Qin[△], QU Chun-mei (Second Department of Internal Medicine, Jiangbei District the First People's Hospital, Chongqing 400020, China)

【Abstract】Objective To study the efficacy and safety of adding once-daily insulin detemir in the patients with poorly controlled type 2 diabetes. **Methods** 30 cases of type 2 diabetes with poor glycemic control by oral antidiabetic drugs were treated with once-daily insulin detemir added to previous drugs for 12 weeks. Fasting plasma glucose (FPG), HbA1c and weight were measured before and after treatment, and hypoglycemia was also noted. **Results** After 12-week treatment, FPG and HbA1c were both significantly decreased than before (the decreased value of FPG and HbA1c 4.4–6.1 mmol/L and 2.6%, $P < 0.01$). Weight was increased by 0.6 kg, but no statistical difference existed compared to before ($P > 0.05$). During treatment, only 1 hypoglycemia event was observed, and no severe adverse events were noted. **Conclusion** The treatment of once-daily insulin detemir added to oral antidiabetic drugs in the patients with poorly controlled type 2 diabetes is not only effective in the glycemic control, but also is low in the risk of hypoglycemia and little in the weight gain.

【Key words】 insulin, long-acting; hypoglycemic agents; diabetes mellitus, type 2; administration, oral; administration, cutaneous

2 型糖尿病患者发病初期可以通过控制饮食、增加运动或联合使用 2 种或 2 种以上口服药物以达到良好的血糖控制。然而随着 2 型糖尿病自然进程的发展和胰岛 β 细胞功能的逐渐降低, 需要在口服药物的基础上联合胰岛素进行治疗。美国糖尿病学会(ADA)、国际糖尿病联盟(IDF)等众多指南推荐, 对口服降糖药物治疗效果不佳的 2 型糖尿病患者, 应适时、尽早启用胰岛素治疗以达到良好的血糖控制。然而, 很多患者和医生由于对注射疼痛、低血糖和体质量增加等不良反应的担心而延迟胰岛素起始治疗, 并且迄今为止尚无解决胰岛素治疗障碍的最佳方案。近年来, 在口服降糖药基础上增加基础胰岛素进行治疗, 是 2 型糖尿病患者广泛选择的一种起始胰岛素治疗方案^[1]。地特胰岛素(诺和平)是 2009 年国内新上市的一种基础胰岛素类似物。国外研究报道, 同中性鱼精蛋白锌胰岛素(NPH)相比, 它具有作用时间长(达 24 h)、无峰值、低血糖发生风险小、血糖体内变异小、可以减少患者体质量增加并且能够有效改善和控制血糖的优越性^[2-8]。本研究就旨在观察口服药控制不佳的 2 型糖尿病患者起始加用 1 天 1 次地特胰岛素治疗的有效性、安全性及对体质量增加的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取本院符合 1999 年 WHO 诊断标准的 2 型糖尿病患者 30 例。

1.1.1 入选标准 (1) 年龄 18 岁及其以上; (2) 既往未使用过胰岛素治疗; (3) 经严格饮食控制、运动及联合使用 2 种或 2 种以上口服药至少 3 个月, 当每种口服药物的剂量达最大剂量一半、而 HbA1c 仍大于 7.0% 时。

1.1.2 排除标准 (1) 已知或可能对地特胰岛素或其辅料过敏; (2) 妊娠、哺乳或计划未来 6 个月内妊娠妇女; (3) 有急性并发症; (4) 有严重心、肝、肺、肾及胃肠道疾患; (5) 胰腺炎。

1.1.3 退出标准: (1) 研究期间对每日 1 次地特胰岛素方案进行改变者; (2) 研究期间出现妊娠或计划妊娠妇女。

1.2 研究方法 所有受试者均经严格饮食和运动, 保持原有口服药治疗方案不变, 增加每天睡前(22:00)1 次地特胰岛素皮下注射, 起始剂量为 0.2 U/(kg·d); 每周自测 2~3 次 FPG, 然后根据平均自测 FPG(SMPG)值每周调整 1 次地特胰岛素剂量, 直至 FPG 水平达 4.4~6.1 mmol/L。具体剂量调整方案为: 当 SMPG > 6.1 mmol/L, 地特胰岛素剂量加 3 U; 当

SMPG 4.4~6.1 mmol/L, 胰岛素剂量不变; 当 SMPG < 4.4 mmol/L, 胰岛素剂量减 3 U^[9]。共治疗 12 周。治疗期间要求受试者在有低血糖症状时及时监测血糖, 并且记录低血糖、严重低血糖及其他不良反应的发生情况。其严重低血糖定义为: 有症状, 血糖低于 3.1 mmol/L, 且不能自行处理时。其观察指标为治疗前、后 HbA1c、FPG、体质量及低血糖发生例数。全部患者在治疗前均进行血糖测试技术及胰岛素注射技术的培训。地特胰岛素由丹麦诺和诺德公司提供, 规格为每支 3 mL, 100 U/mL; 血糖仪由罗氏公司提供; HbA1c 采用高效液相色谱法测定。

1.3 统计学方法 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验。全部资料输入 SPSS13.0 统计软件进行统计分析, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

30 例患者全部完成 12 周临床观察, 脱落率为 0。治疗前后各项指标变化见表 1。

表 1 地特胰岛素联合口服降糖药治疗 12 周前后 HbA1c、FPG、体质量变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

对比项目	治疗前	治疗后	<i>P</i>
HbA1c(%)	9.6 ± 1.6	7.0 ± 1.3	<0.01
FPG(mmol/L)	10.7 ± 3.2	6.3 ± 1.7	<0.01
体质量(kg)	55.6 ± 10.5	56.2 ± 10.3	>0.05

所有患者经过 12 周口服药物联合每天 1 次睡前地特胰岛素治疗后, HbA1c 下降 2.6%, FPG 下降 4.4 mmol/L, 与治疗前相比差异具有统计学意义 (*P* < 0.01); 而体质量较治疗前增加 0.6 kg, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。治疗期间出现 1 例轻度低血糖, 无严重低血糖及其他严重不良反应发生。表明口服药物控制不佳的 2 型糖尿病患者起始加用每天 1 次地特胰岛素治疗能有效控制血糖, 且低血糖发生风险小, 体质量增加少。

3 讨 论

糖尿病的危害主要在于并发症, 糖尿病及其并发症不仅影响患者的生活质量, 而且给个人、家庭和社会带来沉重的经济负担。糖尿病控制及并发症研究 (DCCT) 和英国糖尿病前瞻性研究 (UKPDS) 表明, 早期严格控制血糖有利于减少或延缓糖尿病大血管和微血管并发症的发生。因此, 糖尿病管理的主要目标在于控制血糖。糖尿病治疗对 HbA1c 要求极为严格, IDF 和 ADA 分别推荐 HbA1c 应低于 6.5% 和 7.0%。对口服降糖药治疗效果欠佳的 2 型糖尿病患者, 胰岛素治疗是糖尿病管理的基石, 而加用基础胰岛素治疗是胰岛素起始治疗的一种有效选择。

地特胰岛素是 2009 年国内新上市的一种基础胰岛素类似物。国外多中心、随机、开放、对照的多项大型 III 期临床试验结果表明, 2 型糖尿病患者口服药物基础上增加地特胰岛素治疗, 能显著降低 FPG 和 HbA1c 水平, 并且同 NPH 相比, 低血糖发生风险小, 体质量增加少^[2-8]。本研究针对 2 型糖尿病患者在口服药物控制不佳时, 起始加用每天 1 次地特胰岛素睡前注射 12 周后观察到, 患者 HbA1c 下降 2.6%, FBG 下降 4.4 mmol/L, 低血糖事件发生少, 且体质量无明显增加, 进一步证实了地特胰岛素的有效性和安全性。

地特胰岛素是第一个采用化学修饰方法获得的胰岛素类似物, 即将人胰岛素 β 链上天然排列在第 30 位的苏氨酸去掉后, 通过酰化反应, 在第 29 位赖氨酸上结合 1 个 14 碳脂肪酸 (肉豆蔻酸)。一方面, 这个 14 碳脂肪酸侧链可使地特胰岛素在皮下注射后形成双六聚体而延缓吸收, 同时还与皮下组织的清蛋白可逆性结合, 进一步减缓入血速度。另一方面, 地特胰岛素在进入外周血循环后, 98% 与清蛋白可逆性结合, 靶器官分布也延缓。这些特点使地特胰岛素的作用时间长达 24 h, 能模拟生理性胰岛素分泌, 每天只需注射 1 次即可有效降低血糖, 而且作用曲线低平、无峰值, 能够安全、平稳地降低血糖。

胰岛素在进入外周血循环后, 98% 与清蛋白可逆性结合, 靶器官分布也延缓。这些特点使地特胰岛素的作用时间长达 24 h, 能模拟生理性胰岛素分泌, 每天只需注射 1 次即可有效降低血糖, 而且作用曲线低平、无峰值, 能够安全、平稳地降低血糖。

地特胰岛素可减少体质量增加是不寻常的发现, 其机制除与糖尿病患者严格控制饮食和运动有关外, 研究者们还认为与地特胰岛素独特的分子结构和延迟作用有关, 后者可使地特胰岛素在肝脏和外周生理性分布, 并更强、更快地作用于中枢神经系统, 降低低血糖风险, 减少防御性热量摄入, 从而减少体质量增加。

总之, 地特胰岛素作为新一代可溶性长效人胰岛素类似物, 具有独特的优势, 在有效控制血糖的同时降低低血糖发生率, 减少体质量增加, 使用方便 (制剂为澄清溶液, 使用前无需搅动或摇匀), 每天只需注射 1 次。这些优势使地特胰岛素在糖尿病患者使用时依从性高、耐受性好, 因此即将成为糖尿病治疗的又一有力“武器”。

参考文献

- [1] Hirsch IB. Intensifying insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Med, 2005, 118: 21S-26S.
- [2] Hermansen K, Fontain P, Kukulja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2004, 47: 622-629.
- [3] Home P, Bartley P, Russell Jones D, et al. Insulin detemir offers improved glycaemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27: 1081-1087.
- [4] 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: 1569-1581.
- [5] Hermansen K, Davies M, Dereziński T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with 2 diabetes[J]. Care, 2006, 29: 1269-1274.
- [6] Pieber T, Dvaeger E, Kristensen A, et al. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin[J]. Diabetes Med, 2005, 22: 850-857.
- [7] Raslova K, Bogoev M, Raz I, et al. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes[J]. Diab Res Clin Pract, 2004, 66: 193-201.
- [8] Haak T, Tiengo A, Draeger E, et al. Lower within-patient variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2005, 7: 56-64.
- [9] Blonde L, Merilainen M, Karwe V, et al. Obesity and Metabolism[J]. Diabetes, 2009, 11: 623-631.