

地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病的临床疗效和安全性观察[△]

蒙光义^{1*}, 彭评志^{1#}, 庞家莲¹, 莫金权², 严浩林², 梁慧³, 张萍³(1.玉林市第一人民医院药学部, 广西玉林 537000; 2.玉林市第一人民医院医务部, 广西玉林 537000; 3.玉林市第一人民医院内分泌科, 广西玉林 537000)

中图分类号 R977.1⁺5; R969.4 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3608-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.18

摘要 目的:观察地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病(T2DM)的临床疗效和安全性,探讨其临床应用价值。方法:将160例T2DM患者随机分为两组,分别应用地特胰岛素联合门冬胰岛素(地特胰岛素组,80例)和甘精胰岛素联合门冬胰岛素(甘精胰岛素组,80例)治疗12周。观察两组治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})的变化水平,计算胰岛B细胞功能(HOMA-B)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),记录胰岛素用量和低血糖发生率等。结果:治疗后两组患者FBG、2hBG和HbA_{1c}与治疗前比较均明显降低($P<0.01$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后HOMA-B较治疗前明显升高($P<0.01$),HOMA-IR明显降低($P<0.01$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);在血糖控制达标时间、胰岛素平均日剂量和低血糖发生率方面组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:地特胰岛素能有效控制血糖水平,明显改善患者胰岛B细胞功能,和甘精胰岛素联合门冬胰岛素疗效和安全性相似。

关键词 地特胰岛素;甘精胰岛素;门冬胰岛素;2型糖尿病;临床疗效;安全性

Clinical Efficacy and Safety of Insulin Detemir Combined with Insulin Aspart in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus

MENG Guang-yi¹, PENG Ping-zhi¹, PANG Jia-lian¹, MO Jin-quan², YAN Hao-lin², LIANG Hui³, ZHANG Ping³
(1. Dept. of Pharmacy, Yulin First People's Hospital, Guangxi Yulin 537000, China; 2. Medical Department, Yulin First People's Hospital, Guangxi Yulin 537000, China; 3. Dept. of Endocrinology, Yulin First People's Hospital, Guangxi Yulin 537000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of insulin detemir combined with insulin aspart in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to evaluate the clinical value of them. METHODS: 160 T2DM patients were randomized into 2 groups, as insulin detemir group (insulin detemir combined with insulin aspart, 80 cases) and insulin glargine group (insulin glargine combined with insulin aspart, 80 cases). Treatment course of 2 groups lasted for 12 weeks. The levels of FBG, 2h postprandial glucose (2hBG) and HbA_{1c} were observed before and after treatment; islet B cell function (HOMA-B) and insulin resistance (HOMA-IR) were also calculated. The insulin dosage and the incidence of hypoglycemia were also recorded. RESULTS: Compared with before treatment, the levels of FBG, 2hBG and HbA_{1c} decreased significantly after treatment ($P<0.01$); there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). HOMA-B was increased significantly ($P<0.01$) while HOMA-IR was decreased significantly ($P<0.01$); there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). The time of blood glucose control, average daily dosage of insulin and the incidence of hypoglycemia had no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Insulin detemir combined with insulin aspart can control the blood glucose effectively and improve the islet B cell function obviously, which is similar to insulin glargine combined with insulin aspart in clinical efficacy and safety.

KEYWORDS Insulin detemir; Insulin glargine; Insulin aspart; Type 2 diabetes mellitus; Clinical efficacy; Safety

地特胰岛素是继甘精胰岛素后的又一种新型长效基础胰岛素类似物,具有模拟生理胰岛素分泌模式、低血糖发生率低等优点,两者有效性和安全性相似^[1-2]。文献报道,地特胰岛素

联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病(T2DM)具有血糖波动小、峰值不明显的优点,可以安全有效地控制血糖水平,促进胰岛B细胞功能的恢复^[3-4]。研究还显示,地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗T2DM,血糖达标率高、低血糖发生率低,对患者胰岛B细胞功能具有一定的改善作用^[5]。但目前国内有关地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗T2DM临床疗效的研究文献,较多集中在血糖水平控制和糖化血红蛋白(HbA_{1c})测定相结合进行观察和评估的方面,而同时增加胰岛B细胞功能和胰岛素抵抗指数对其临床疗效进行评价的文献较少。地特胰岛素自2010

[△] 基金项目:广西玉林市科学研究与技术开发计划项目(No.12067007)

* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学、临床药理学。电话:0775-2673137。E-mail:gxmu-mgy@163.com

通信作者:副主任药师,硕士。研究方向:临床药学、药事管理学。电话:0775-2693002。E-mail:gxylppz@163.com

年进入中国,其在国内临床使用时间较短,病例观察数量有限,不良反应和长期血糖控制效果都有待于进一步观察。因此,本文以甘精胰岛素为对照,通过增加胰岛B细胞功能和胰岛素抵抗指数等观察指标,进一步评价地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗T2DM的临床疗效以及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2012年10月—2013年9月在我院就诊的T2DM住院患者160例,病程<24个月,其临床症状、体征、实验室检查符合1999年世界卫生组织(WHO) T2DM的标准。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者知情同意。将患者按随机数字表法分为地特胰岛素组(80例)和甘精胰岛素组(80例)。两组患者性别、年龄、体质指数(BMI)、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2hBG)和HbA_{1c}差异均无统计学意义($P>0.05$),均排除有严重感染及肝脏、肾脏疾病、心脑血管治病、糖尿病酮症、高渗综合征者以及肿瘤等患者,具有可比性,见表1。

表1 两组患者基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(男/女)	年龄,岁	BMI,kg/m ²	FBG,mmol/L	2hBG,mmol/L	HbA _{1c} ,%
地特胰岛素组	80(42/38)	57.34±13.06	21.91±3.37	12.71±4.15	19.10±5.84	11.83±2.78
甘精胰岛素组	80(39/41)	59.05±12.26	22.23±2.86	12.01±3.97	18.75±5.47	11.28±2.67

1.2 研究方法

两组患者分别给予地特胰岛素、甘精胰岛素治疗,且均予以糖尿病膳食指导及运动指导训练。两组患者均于每天餐前皮下注射门冬胰岛素,起始剂量按0.6 U/(kg·d)计算;于每晚22:00分别皮下注射地特胰岛素、甘精胰岛素,起始剂量按照0.2 U/(kg·d)计算。每2~3 d监测指尖血糖(三餐前、三餐后2 h、夜间3:00),根据三餐后血糖、空腹及夜间血糖水平调整门冬胰岛素、地特胰岛素和甘精胰岛素剂量,直至FBG≤7 mmol/L、2hBG≤10 mmol/L,疗程12周。记录胰岛素用量和低血糖(血糖<3.9 mmol/L)发生情况,收集和监测患者治疗前后的基本资料和FBG、2hBG、HbA_{1c}变化值。采用稳态模型(HOMA)计算胰岛B细胞功能(HOMA-B)和胰岛素抵抗(HOMA-IR),HOMA-B=20×空腹胰岛素/(FBG-3.5),HOMA-IR=FBG×空腹胰岛素/22.5。

1.3 统计学分析

数据资料采用SPSS 13.0软件包统计分析。组间计量资料比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;组间计数资料比较采用 χ^2 检验。对于HOMA-B和HOMA-IR非正态分布取自然对数后进行统计。均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后FBG、2hBG、HbA_{1c}比较

经过12周治疗后,两组患者FBG、2hBG、HbA_{1c}与治疗前比较均有显著性下降($P<0.01$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结果提示地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗T2DM能够有效地降低和控制血糖水平,见表2。

2.2 两组患者HOMA-B和HOMA-IR比较

治疗后两组患者HOMA-B与治疗前比较明显升高($P<0.01$),HOMA-IR与治疗前比较下降($P<0.01$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结果提示地特胰岛素联合门冬胰岛素

治疗T2DM能够有效地改善和促进胰岛B细胞功能的恢复,降低机体胰岛素抵抗,见表3。

表2 两组患者治疗前后FBG、2hBG、HbA_{1c}比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of FBG, 2hBG and HbA_{1c} between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FBG,mmol/L		2hBG,mmol/L		HbA _{1c} ,%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
地特胰岛素组	80	12.71±4.15	7.21±2.03*	19.10±5.84	14.17±5.39*	11.83±2.78	7.14±1.26*
甘精胰岛素组	80	12.01±3.97	7.81±2.31*	18.75±5.47	12.65±4.84*	11.28±2.67	7.27±1.61*
t		1.089	1.747	0.391	1.874	1.275	0.570
P		0.278	0.082	0.696	0.063	0.204	0.569

与治疗前比较: * $P<0.01$

vs. before treatment: * $P<0.01$

表3 两组患者治疗前后HOMA-B和HOMA-IR比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of HOMA-B and HOMA-IR between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	HOMA-B		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
地特胰岛素组	80	11.70±5.06	76.63±24.53*	6.63±2.56	2.50±1.47*
甘精胰岛素组	80	12.41±4.79	74.91±23.08*	6.49±2.92	2.38±1.35*
t		-0.217	-2.02	-0.246	0.707
P		0.830	0.841	0.808	0.485

与治疗前比较: * $P<0.01$

vs. before treatment: * $P<0.01$

2.3 两组患者血糖控制达标时间、胰岛素用量、低血糖发生率比较

两组患者治疗后血糖控制达标时间在6~13 d,胰岛素日剂量在8~18 U,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗过程中低血糖发生率较低,地特胰岛素组和甘精胰岛素组分别有1例和2例发生症状性低血糖,无夜间低血糖发生,两组患者未发生胰岛素过敏现象,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表4。

表4 两组患者血糖达标时间、胰岛素用量、低血糖发生率比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of the time of blood glucose control, insulin dosage and incidence of hypoglycemia between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	达标时间,d	胰岛素用量,U	低血糖发生率(例)
地特胰岛素组	80	9.51±3.14	13.01±4.59	1.25%(1/80)
甘精胰岛素组	80	9.97±3.63	13.44±4.85	2.50%(2/80)
t/χ^2		-0.368	-0.395	0.340
P		0.716	0.696	0.560

3 讨论

地特胰岛素是美国FDA继甘精胰岛素后推出的又一种新型长效胰岛素类似物,具有体内作用变异性小、药动学曲线平缓、持续时间长、夜间低血糖的发生率较低等优势,能够持久平稳地发挥降糖作用^[6-7]。本研究表明,地特胰岛素和甘精胰岛素联合门冬胰岛素在控制血糖水平、胰岛素用量和血糖达标时间以及低血糖发生率等方面均无显著性差异,与文献报道的两药疗效和安全性^[8-10]基本一致。

金都^[11]分别采用地特胰岛素和甘精胰岛素治疗30例和38例T2DM患者,治疗后两组FBG、2hBG和HbA_{1c}均较治疗前明显改善,其中治疗后两组2hBG分别为8.9 mmol/L和10.2 mmol/L,组间比较差异有统计学意义($P<0.05$),提示两种胰

胰岛素均可有效控制血糖水平,但地特胰岛素对血糖控制效果更显著。鲁平等^[12]分别使用地特胰岛素和甘精胰岛素联合短效胰岛素治疗90例T2DM患者,结果显示与甘精胰岛素相比,地特胰岛素治疗新诊断的T2DM疗效更好,低血糖发生率较低,具有更佳的有效性和安全性。王红梅^[13]比较地特胰岛素和甘精胰岛素治疗T2DM肥胖及非肥胖患者24周后对血糖的影响,结果显示地特胰岛素对FBG、2hBG和HbA_{1c}的控制效果明显优于甘精胰岛素,且低血糖发生率更低。这与笔者的研究结果不一致,可能与各自试验研究方案或给药剂量不同等因素有关。但笔者研究发现,虽然两组治疗后的血糖控制达标时间、胰岛素用量和低血糖发生率组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但地特胰岛素组的血糖控制达标时间、胰岛素用量和低血糖发生率均小于甘精胰岛素组,提示地特胰岛素治疗T2DM在有效性和安全性方面可能比甘精胰岛素更具优势。

胰岛B细胞分泌功能受损和胰岛素抵抗是T2DM的发生发展的两大病理生理基础,研究显示早期胰岛素强化治疗有助于促进胰岛B细胞功能的恢复,对减缓病情的进展和改善病情后期血糖水平具有重要的意义^[14]。本研究显示,与治疗前相比,地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗后HOMA-B明显升高($P<0.01$),HOMA-IR明显降低($P<0.01$)。表明地特胰岛素能够有效改善和促进胰岛B细胞功能的恢复,降低胰岛素抵抗,这与文献研究结果^[15-16]基本一致。李文华等^[15]采用地特胰岛素联合门冬胰岛素强化治疗126例T2DM患者2周,治疗后HOMA-B为 75.62 ± 32.8 ,较治疗前的 11.45 ± 6.29 明显升高($P<0.01$),HOMA-IR为 2.25 ± 1.63 ,较治疗前的 6.21 ± 1.5 显著降低($P<0.01$),表明地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗T2DM能够有效改善胰岛素抵抗,促进和保护胰岛B细胞功能的恢复。同样,张翼鸿等^[16]使用地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗初发T2DM能够有效地控制血糖水平,明显改善胰岛B细胞功能,增加和促进胰岛素分泌。

笔者研究发现,虽然治疗12周后两组患者的HbA_{1c}水平组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),但均比治疗前呈现明显下降趋势,且地特胰岛素组下降了4.69%,大于甘精胰岛素组的4.01%,再次说明了地特胰岛素在控制血糖总体水平方面可能优于甘精胰岛素。但同时观察到两组患者的HbA_{1c}均未达到目标值(HbA_{1c} $\leq 6.5\%$),提示两组胰岛素治疗方案的远期临床疗效尚有待于进一步观察。

综上所述,地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗T2DM可以有效降低和控制血糖总体水平与低血糖发生率,能够明显地改善和促进胰岛细胞功能的恢复,降低胰岛素抵抗。但由于本次研究病例样本数较少和观察时间较短等因素的影响,尚不能充分评估地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗T2DM的远期临床疗效和安全性,以及其改善胰岛B细胞功能和降低胰岛素抵抗等机制如何,都有待于进一步的深入研究。

参考文献

[1] 谭世平,黄碧梧.地特胰岛素与甘精胰岛素控制2型糖尿病患者的疗效比较[J].中国医院药学杂志,2010,30(17):1474.

[2] Heise T, Eckers U, Kanc K, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different formulations of biphasic insulin aspart: a randomized, glucose clamp, crossover study[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2008, 10(6): 479.

[3] 张丽,古丽阿依木·阿不力孜,卢雪玲.门冬胰岛素联合地特胰岛素与胰岛素泵对2型糖尿病强化治疗对比的研究[J].中国糖尿病杂志,2012,20(10):789.

[4] 杜鹏飞,马晓洁,韩安群,等.地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病60例[J].中国新药与临床杂志,2013,32(7):569.

[5] 余卫清,李青.地特胰岛素联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病临床观察[J].海峡药学,2013,25(5):142.

[6] Retnakaran R, Qi Y, Opsteen C, et al. Initial short-term intensive insulin therapy as a strategy for evaluating the preservation of beta-cell function with oral antidiabetic medications: a pilot study with sitagliptin[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(10):909.

[7] Kato T, Tokubuchi I, Muraishi K, et al. Distinct pharmacodynamics of insulin glargine and insulin detemir: crossover comparison in type 1 and type 2 diabetic patients on basal-bolus regimen[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 90(3):64.

[8] 李薇.甘精胰岛素与地特胰岛素控制2型糖尿病的临床疗效比较[J].昆明医学院学报,2012,33(1):115.

[9] 甄月巧,马运芝.地特胰岛素或甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病疗效和安全性的观察[J].中国糖尿病杂志,2012,20(6):435.

[10] 庞家莲,蒙光义,张萍,等.地特胰岛素和甘精胰岛素治疗2型糖尿病成本-效果分析[J].广西医学,2013,35(10):1329.

[11] 金都.地特胰岛素和甘精胰岛素分别联合门冬胰岛素治疗2型糖尿病疗效分析[J].中国医师进修杂志,2013,36(18):50.

[12] 鲁平,阚全娥,袁举.地特胰岛素、甘精胰岛素与中性鱼精蛋白锌胰岛素联合短效胰岛素治疗2型糖尿病的疗效观察[J].中国糖尿病杂志,2011,19(7):516.

[13] 王红梅.地特胰岛素、甘精胰岛素联合亚莫利对2型糖尿病肥胖及非肥胖患者血糖及体质量的影响[J].中国医药导报,2012,9(14):65.

[14] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].13版.北京:人民卫生出版社,2009:1028.

[15] 李文华,林梅,刘永健.地特胰岛素联合门冬胰岛素强化治疗2型糖尿病疗效和安全性观察[J].中国糖尿病杂志,2012,20(11):836.

[16] 张翼鸿,梅艳,谢晓滨.地特胰岛素联合门冬胰岛素与胰岛素泵对初发2型糖尿病胰岛功能影响的比较[J].黑龙江医学,2011,35(7):493.

(收稿日期:2013-12-14 修回日期:2014-03-06)