

意大利甘精胰岛素作为 1 型糖尿病患者基础胰岛素的实际经验
Italian experience trail for the implementation of insulin glargine
in basal-bolus regimen in patients with type 1 diabet

P. Brunetti, M. Muggeo, L. Catitin, A. Arcangeli, P. Pozzilli,
V. Provenzano, A. Francesconi, P. Calatola, F. Santeusano

EASD 2007 poster

摘要

背景和目的: 每日一次 (OD) 基础甘精胰岛素 (甘精胰岛素) 可作为 1 型糖尿病 (T1DM) 患者每日多次注射方案的一部分。这项随机、多中心研究比较了每日一次甘精胰岛素 (GLA) + 餐时常规人胰岛素 (RHI) 与每日一次甘精胰岛素+餐时赖脯胰岛素 (LIS) 治疗在研究终点时对严重的夜间低血糖发生率的降低作用。

材料和方法: 以前使用基础-餐时注射方案 (中性鱼精蛋白锌胰岛素+常规人胰岛素或赖脯胰岛素) 的 1 型糖尿病患者 (n=489) 换用每日一次甘精胰岛素作为基础胰岛素。随机化前, 递增每日一次甘精胰岛素的日用量 (空腹血糖[FBG]=5.0-6.7mmol/L[90-120mg/dL]) 共 8 周 (导入期); 患者继续使用他们以前的餐时胰岛素。患者 (n=395) 被随机分配接受赖脯胰岛素 (n=193) 或常规人胰岛素 (202) 治疗 16 周。数据是均数±标准差。

结果: 每日一次甘精胰岛素+常规人胰岛素和每日一次甘精胰岛素+赖脯胰岛素方案都可使从基线 (中性鱼精蛋白锌胰岛素治疗) 至导入期末的糖化血红蛋白下降 (均 p<0.01), 且终点时结果类似, 虽然赖脯组的值更低些 (表)。

| 糖化血红蛋白 (%) | 常规人胰岛素组 | 赖脯胰岛素组 |
|-------------------|------------------------|------------------------|
| 基线 (中性鱼精蛋白锌胰岛素治疗) | 7.39±0.88 | 7.39±0.97 |
| 甘精胰岛素治疗 8 周 (导入期) | 7.10±0.82 [*] | 7.00±0.88 [*] |
| 甘精胰岛素治疗 16 周 (终点) | 7.10±0.83 [§] | 6.95±0.78 [§] |

^{*}p<0.01; [§]p<0.001, 两者均为与基线相比。

随机时从常规人胰岛素换用赖脯胰岛素的亚组, 终点时糖化血红蛋白额外降低 (-0.14%, p<0.05 与导入期相比)。总之, 每日一次甘精胰岛素+赖脯胰岛素组显示了糖化血红蛋白的较大改善 (-0.41%, 与基线时中性鱼精蛋白锌胰岛素治疗相比, p<0.001)。终点时两组的空腹血糖相似 (常规人胰岛素组=9.1±2.4mmol/L[164.6±42.4mg/dL] vs 赖脯胰岛素组=9.4±2.3mmol/L[169.2±41.8mg/dL]; p=NS)。终点时, 夜间严重低血糖的发生率两组相似 (常规人胰岛素组=0.015±0.009 vs 赖脯胰岛素组=0.016±0.008 次发作/患者/月; p=NS)。

结论: 这些结果提示, 当使用先改变基础胰岛素后改变餐时胰岛素的逐步方案由中性鱼精蛋白锌胰岛素+常规人胰岛素换用时, 每日一次甘精胰岛素+赖脯胰岛素方案在达到良好的血糖控制上更加有效。

介绍

● 尽管过去的 10 年胰岛素治疗有很大的进展, 但是仍然有很大比例的 1 型糖尿病 (T1DM) 患者没有达到足够的血糖控制

● 中性鱼精蛋白锌 (NPH) 胰岛素通常被作为治疗 1 型糖尿病的基础胰岛素。然而, 这可导致这些患者发生夜间低血糖的风险增加

● 长效胰岛素类似物甘精胰岛素具有持续 24 小时的作用时间和药代动力学/药效学 (PK/PD)

谱，可能有助于降低低血糖的风险，特别是夜间低血糖。

研究目的

这项研究的主要目的是，显示在研究终点时降低严重夜间低血糖的发生率甘精胰岛素加用常规胰岛素的安全性不劣于甘精胰岛素加用赖脯胰岛素。

研究设计和方法

研究设计

- 这是一项全国性的、多中心 (n=47)、随机、平行组、开放标签、非劣效试验
- 这项研究持续 28 周 (2 周导入期, 8 周验证期、16 周治疗期和 2 周随访期) (图 1)

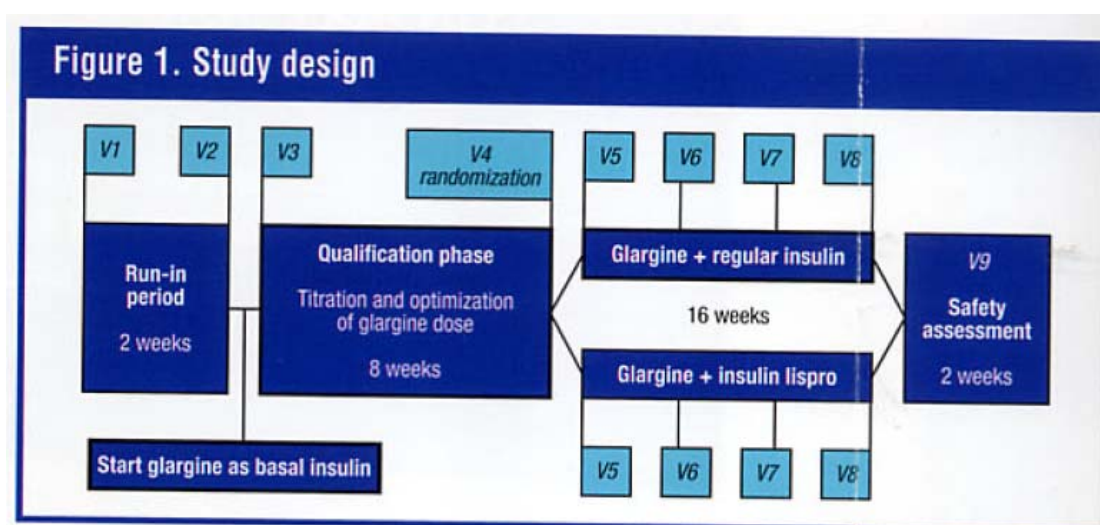
研究人群

- 主要入选标准:
 - 年龄为 18-60 岁、患有 1 型糖尿病 3 年以上的男性或者女性受试者
 - 受试者在使用每日多次胰岛素注射, 以中性鱼精蛋白锌胰岛素 (每日注射 1-4 次) 作为基础胰岛素
 - 糖化血红蛋白 $\leq 9\%$
 - 空腹 C 肽 $\leq 0.1\text{nmol/L}$, 伴有空腹血糖 (FBG) $> 6.9\text{mmol/L}$ ($> 126\text{mg/dL}$)
 - 能够 and 愿意进行自我血糖监测 (SMBG)

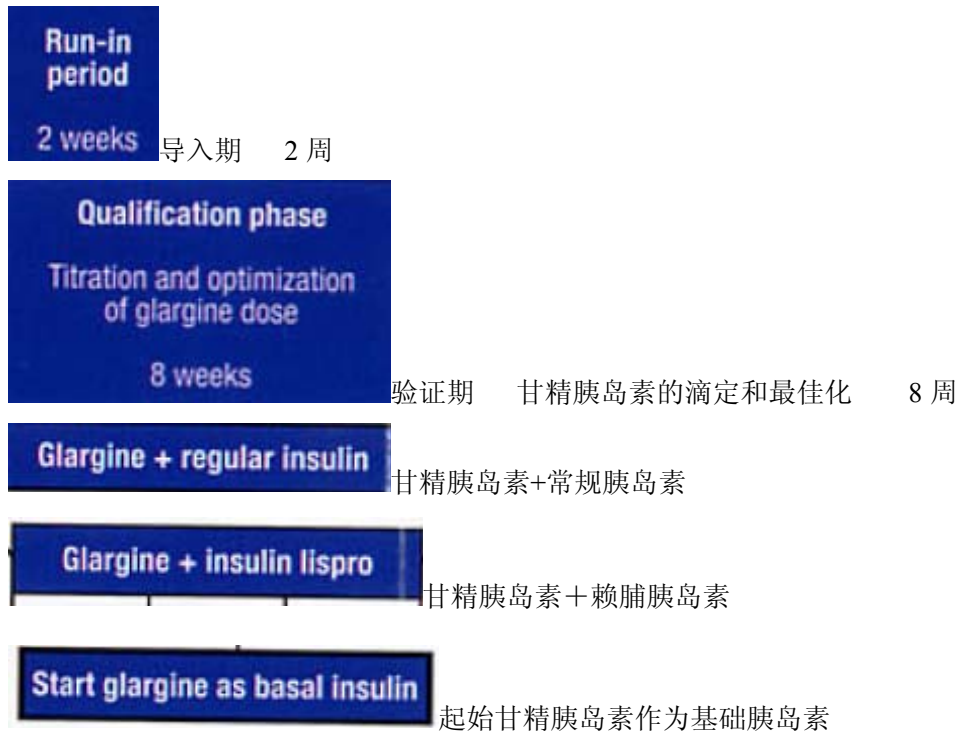
方案

- 在筛选就诊 (V1) 之后, 在导入期中 (2 周) 接受标准的临床评估, 并且获取知情同意书。患者的个体胰岛素治疗被最佳化, 患者被教育使用新的血糖仪
- 在导入期 (V1-V2) 结束时, 对患者起始验证期 (V2-V4), 以便滴定甘精胰岛素, 同时使用以前的餐时胰岛素
- 在验证期结束时, 患者被随机分配 (V4) 在午餐时接受甘精胰岛素以及在餐时加用常规胰岛素或者赖脯胰岛素
- 16 周治疗期 (V5-V8) 随后是 2 周安全性随访期 (V9) (请见图 1)

图 1。研究设计



Glargine = 甘精胰岛素; V = 就诊



研究终点

主要终点

- 主要终点是严重夜间低血糖的发生率

次级终点

- 其他低血糖
- 血糖控制，包括糖化血红蛋白、平均每日血糖（MDBG）和平均血糖偏差幅度（MAGE）
- 总的每日基础胰岛素剂量
- 生活质量（自我管理患者的调查文卷）
- 体重的维持
- 通过实验室数据和不良事件评估安全性

结果

基线特点

- 共有 489 例患者被筛选，395 例被随机化；202 被分配到常规胰岛素组，193 例被分配到赖脯胰岛素组。他们的基线特征被列在表 1 中

| | 筛选 (V1) (n=489) | 筛选 (V1) 方案 人群 (n=395) | 随机化 (V4) | |
|-----------|--------------------|--------------------------------|----------------|------------------|
| | | | 常规胰岛素 (202) | 赖脯胰岛素 (n=193) |
| 性别 (n[%]) | | | | |
| 男性 | 287 (58.7) | 242 (61.3) | 117 (57.9) | 125 (64.8) |
| 女性 | 202 (41.3) | 153 (38.7) | 85 (42.1) | 68 (35.2) |

| | | | | |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|
| 年龄 (岁) | 35.4±10.4 | 35.2±10.2 | 35.2±10.5 | 35.3±9.9 |
| 体重 (公斤) | 69.0±11.1 | 69.5±11.0 | 69.1±10.8 | 70.0±11.1 |
| 体重指数 (公斤/m ²) | 23.8±2.6 | 23.8±2.5 | 23.8±2.5 | 23.7±2.6 |
| 糖化血红蛋白 (%) | 7.61±1.13 | 7.39±0.88 | 7.10±0.82 | 7.00±0.88 |
| 空腹血糖 (mmol/L) | 10.3±2.9 | 9.4±2.6 | 9.5±2.6 | 9.4±2.6 |
| (mg/dL) | 184.8±52.9 | 170.1±46.4 | 170.6±46.5 | 169.7±46.3 |

数据为平均数±标准差，除非另外说明；V=就诊

低血糖

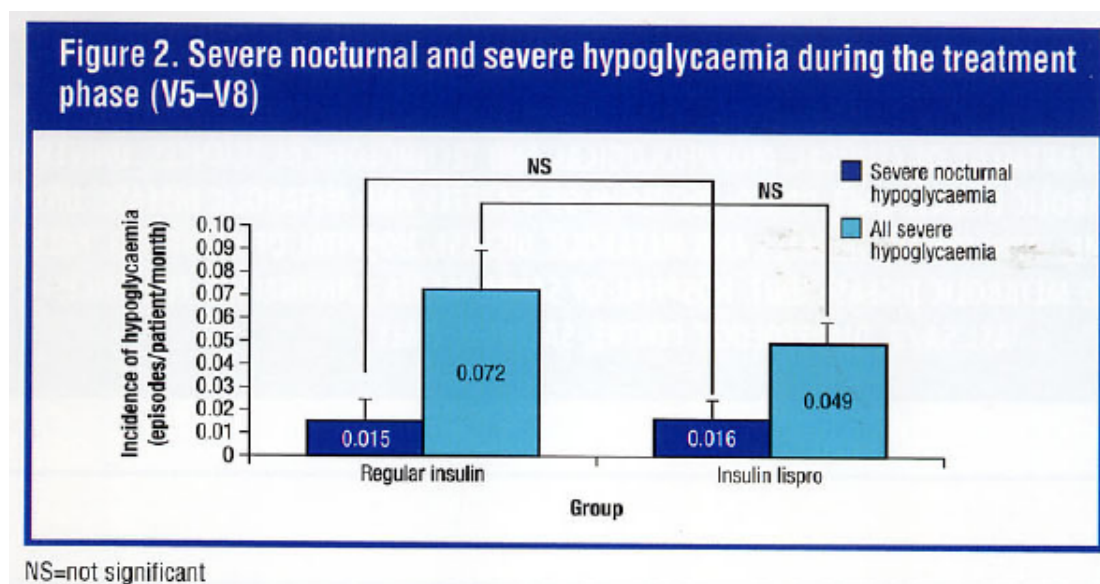
严重夜间低血糖

- 在治疗期 (V5-V8) 有严重夜间低血糖的患者数目在常规胰岛素组是 8 (4.0%) 例，在赖脯胰岛素组是 9 (4.8%) 例 (p=0.924) (图 2)
- 在治疗期的最后 4 周，在常规胰岛素组 (n=3; 发生率: 1.55%) 和赖脯胰岛素组 (n=2; 发生率: 1.11%) 都有很少的严重夜间低血糖发生，平均差异为 0.44% (95% 可信区间[CI]: -1.77, 2.21)，显示常规胰岛素不劣于赖脯胰岛素。

严重低血糖

- 治疗期 (V5-V8) 发生严重低血糖的患者数目在常规胰岛素组为 19 (9.4%) 例，在赖脯胰岛素组为 15 (8.0%) 例 (p=0.749)。治疗期严重低血糖的总发生率分别是 0.072vs0.049 次/患者/月 (p=0.498) (图 2)

图 2. 治疗期 (V5-V8) 严重夜间和严重低血糖



NS=无显著性

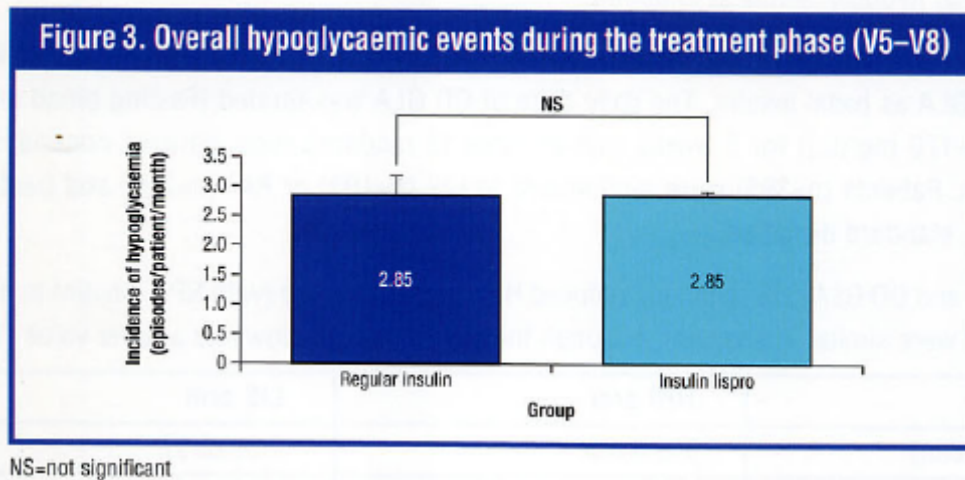
Other hypoglycaemia

- A total of 152 (75.2%) patients in the regular insulin group and 143 (76.1%) in the insulin lispro group reported any episode of hypoglycaemia during the treatment phase ($p=0.945$)
- There was no difference in the incidence of overall hypoglycaemia between the two groups (2.85 vs 2.85 episodes/patient/month, respectively, $p=0.992$) (Figure 3)

其他低血糖

- 在常规胰岛素组共有 152 (75.2%) 例患者，在赖脯胰岛素组共有 143 (76.1%) 例患者报告在治疗期间有任何低血糖 ($p=0.945$)
- 总的低血糖发生率在两组之间无差异 (分别为 2.85 vs 2.85 次/患者/月, $p=0.992$) (图 3)

图 3. 治疗期间 (V5-V8) 的总低血糖事件



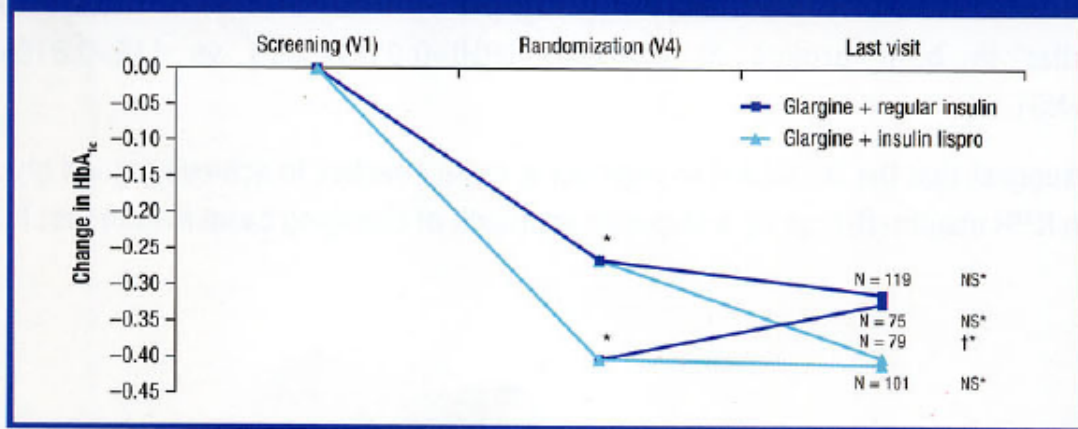
NS=无显著性

糖化血红蛋白

- 两个治疗组从 V1 (常规胰岛素: $7.39 \pm 0.88\%$; 赖脯胰岛素: $7.39 \pm 0.97\%$) 至随机化 V4 (常规胰岛素: $7.10 \pm 0.82\%$; 赖脯胰岛素: $7.00 \pm 0.88\%$, 两者均 $p < 0.001$) 以及至治疗期末 (常规胰岛素: $7.10 \pm 0.83\%$; 赖脯胰岛素: $6.95 \pm 0.78\%$, 两者均 $p < 0.001$) 都有糖化血红蛋白显著降低。在治疗之间未观察到显著差异 ($p > 0.05$) (图 4)

图 4. 随机化时 (V4) 和末次就诊 vs 筛选时 (V1) 的糖化血红蛋白改变

Figure 4. Change in HbA_{1c} levels at randomization (V4) and at the last visit versus screening (V1)



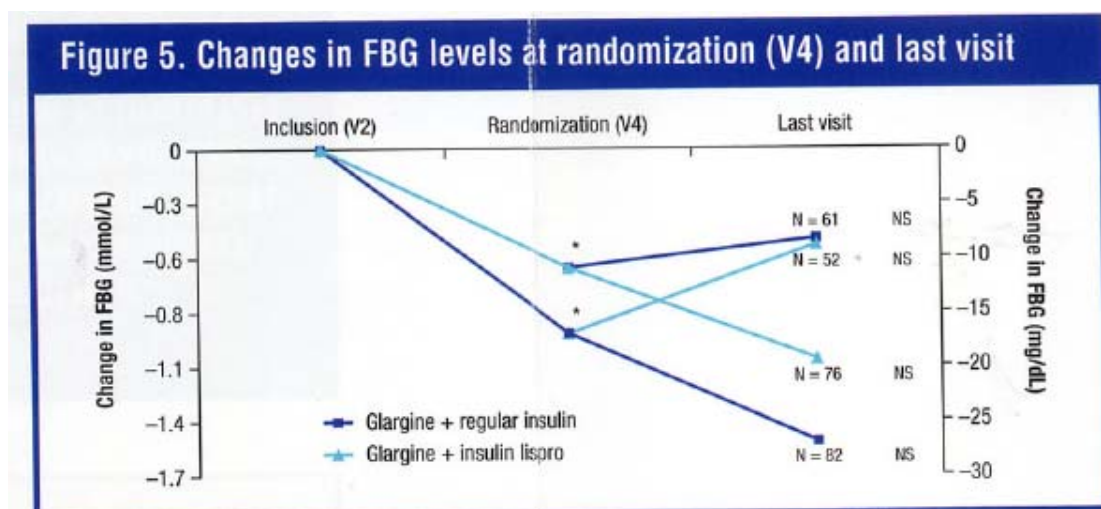
Glargine=insulin glargine; NS=not significant vs randomization; *p<0.01 vs screening; †p<0.05 vs randomization; V=Visit

Glargine=甘精胰岛素; NS=vs 随机化无显著性差异; * vs 筛选 $p < 0.01$; † vs 随机化 $p < 0.05$; V=就诊

空腹血糖

- 两个治疗组从 V2（常规胰岛素：186.9±55.5mg/dL；赖脯胰岛素：182.6±50.2mg/dL）至 V4（常规胰岛素 170.6±46.5mg/dL；赖脯胰岛素：169.7±46.3mg/dL，两者均 $p < 0.001$ ）以及至治疗期末（常规胰岛素：164.7±42.6mg/dL；赖脯胰岛素：169.1±40.8mg/dL，两者均 $p = 0.001$ ）都有空腹血糖的显著降低。在治疗之间未观察到显著差异（图 5）
- 赖脯胰岛素组从 V4 至末次就诊未观察到显著差异（ $p = 0.776$ ）。常规胰岛素治疗组从 V4 至末次就诊可观察到边际显著性差异（ $p = 0.049$ ）

图 5。从随机化（V4）到末次就诊的空腹血糖改变



FBG=fasting blood glucose; Glargine=insulin glargine; NS=not significant vs randomization; *p<0.01 vs inclusion; V=Visit

FBG=空腹血糖; Glargine=甘精胰岛素; NS=vs 随机化无显著性; * vs 入组时 $p < 0.01$; V=就诊

8 点血糖谱和平均血糖偏差幅度

- 使用 8 点血糖谱计算平均血糖偏差幅度 (请见图 6)
- 两个治疗组从 V2 至治疗期末平均血糖偏差程度均降低 (图 7)。两个组从 V4 至末次就诊未观察到显著差异 (两组均 $p > 0.05$)

图 6. 随机化时 (V4) 和末次就诊时的 8 点血糖谱

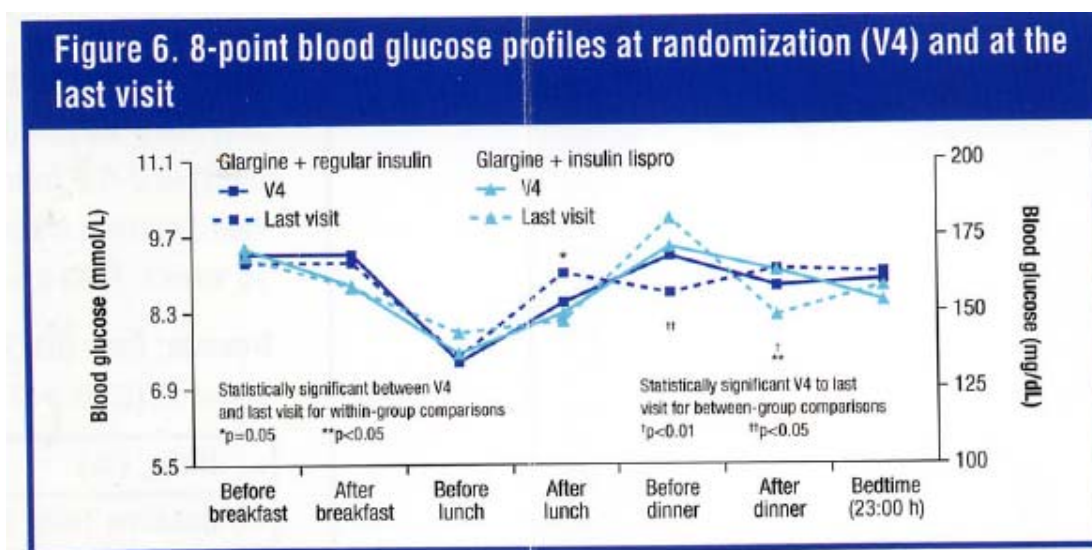
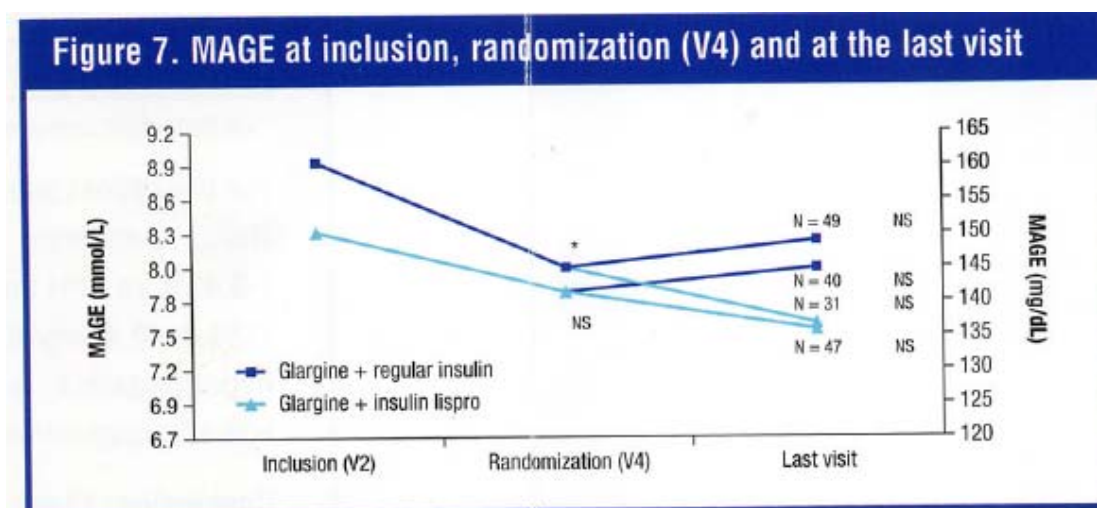


图 7. 筛选时、随机化时 (V4) 和末次就诊时的血糖偏差幅度



Glargine=insulin glargine; MAGE=mean amplitude of glucose excursion; NS=not significant vs previous visit; * $p < 0.05$ vs inclusion; V=Visit

Glargine=甘精胰岛素; MAGE=平均血糖偏差幅度; NS=vs 以前的就诊无显著性差异; * vs 入组时 $p < 0.05$; V=就诊

胰岛素剂量

- 每日甘精胰岛素剂量（图 8a）和总的每日胰岛素剂量（基础+餐时）在赖脯胰岛素组在任何时间点都趋向于较高，并且从 V5 至 V8 之间整个时间在赖脯胰岛素组都显著较高，平均剂量在常规胰岛素为 38.3 ± 15.4 单位/天，在赖脯胰岛素组为 42.3 ± 17.1 单位/天（ $p=0.028$ ）（图 8b）

体重

- 在两个治疗组在任何时间点都未观察到显著性改变（ $p=0.05$ ）。每次就诊时体重改变在两组之间未观察到差异

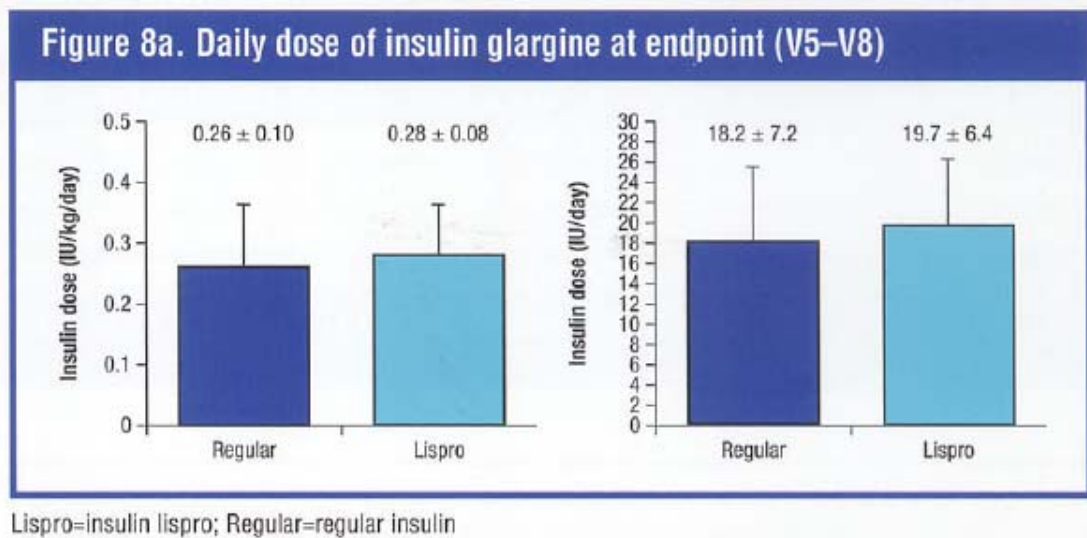
生活质量

- 在每个组在生活质量的任何域（影响、满意度、总的担忧和糖尿病相关的担忧），从 V2 至末次就诊都未观察到显著性差异（ $p=0.05$ ）。在两组之间未观察到显著性差异（ $p < 0.05$ ）（图 9）

实验室参数

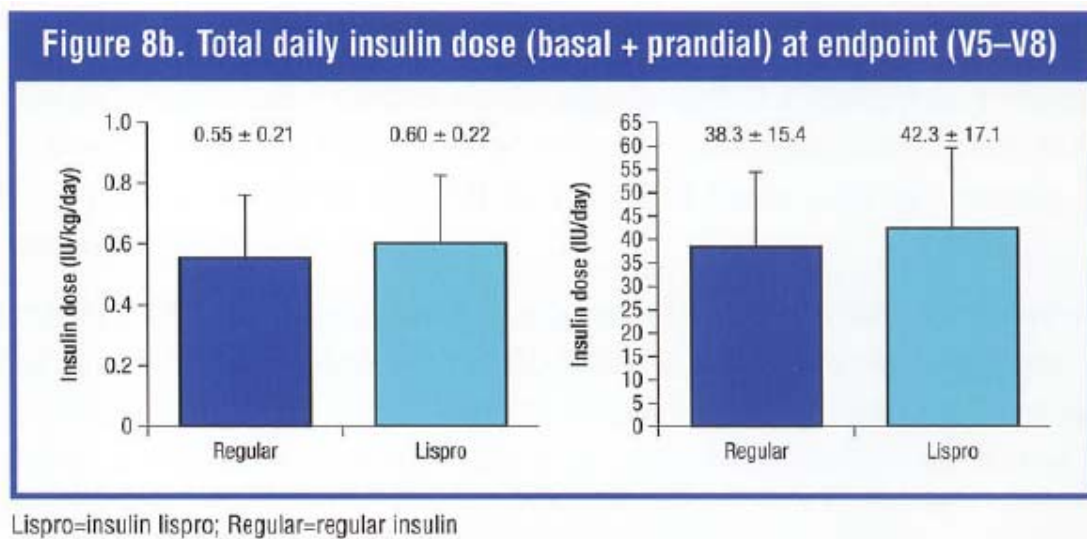
- 未显示任何参数呈临床显著性改变的证据

图 8a. 终点时（V5–V8）甘精胰岛素的每日剂量



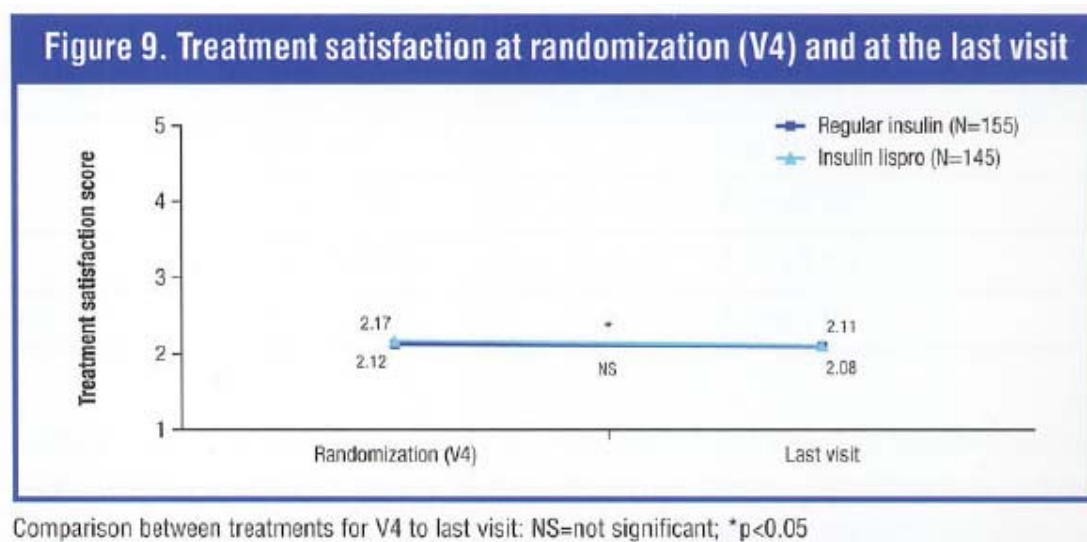
Lispro = 赖脯胰岛素； Regular = 常规胰岛素

图 8b. 终点时（V5–V8）总的每日胰岛素剂量（基础+餐时）



Lispro=赖脯胰岛素；Regular=常规胰岛素

图 9。随机化时（V4）和末次就诊时的治疗满意度



从 V4 至末次就诊的治疗之间比较：NS=无显著性，* p<0.05

结论

- 本研究显示两个治疗组都与严重夜间低血糖的低发生率相关，就严重夜间低血糖而言，甘精胰岛素加常规胰岛素不劣于甘精胰岛素加赖脯胰岛素。
- 通过使用首先改变和最佳化基础胰岛素（甘精胰岛素），随后改变和最佳化餐时胰岛素的逐步方案，可以达到良好的血糖控制
- 作为餐时胰岛素，赖脯胰岛素引起的血糖控制改善大于常规胰岛素

参考文献

本研究得到赛诺非-安万特公司的支持