磺脲类或二甲双胍治疗血糖不佳的 2 型糖尿病患者接受甘精胰岛素或匹格列酮治疗后的血脂变化

Change in lipid variables with insulin glargine versus pioglitazone in T2DM patients inadequately controlled on a sulfonylurea or metformin

I. B. McGill, L. Traylor, A. Dwarakanathan

EASD 2007 poster

摘要

背景和目的：2 型糖尿病（T2DM）的进行性性质经常要求随时间推移而不断地加强治疗，以维持足够的血糖控制。典型的药物治疗一开始为磺酰脲类或者二甲双胍，对于持续性高血糖，加用噻唑烷二酮类或者胰岛素。这项研究的目的是，检查在加用到磺酰脲类或者二甲双胍单药治疗中时，吡格列酮（PIO）vs 甘精胰岛素对患者的影响。这项分析聚焦于脂质谱的改变。

材料和方法：这是一项随机化、多中心、为期 48 周、平行组、开放标签的研究，比较甘精胰岛素（GLAR）（n＝129）vs 吡格列酮（PIO）（n＝130）作为使用≥50％的最大标签标注剂量的磺酰脲类（SU）或者≥1000mg 的二甲双胍（MET）仍然不能得到足够控制的 2 型糖尿病患者的添加治疗的作用。我们通过分层（磺酰脲类 vs 二甲双胍）比较了 48 周的血脂变量，包括游离脂肪酸（FFA）、甘油三酯（TG）和高密度脂蛋白（HDL）的改变。安全性评估，包括低血糖和不良事件，在整个研究过程中都被监测。

结果：在 48 周时，糖化血红蛋白从基线的降低在磺酰脲类层面的甘精胰岛素组显著大于吡格列酮组（p＝0.035）。游离脂肪酸从基线的降低，24 周时在二甲双胍层面的甘精胰岛素组显著大于吡格列酮组（－0.19±0.03mmol/L，p＝0.02），48 周时在磺酰脲类层面的甘精胰岛素组显著大于吡格列酮组（－0.29±0.04mmol/L，p＝0.026）。而甘油三酯的降低在甘精胰岛素组和吡格列酮组有明显差异（24 周从－0.49 至－0.59mmol/L，48 周从－0.42 至－0.67mmol/L），但是在二甲双胍和磺酰脲类层面上差异无显著性。甘精胰岛素和吡格列酮在两个层面上都可以增加高密度脂蛋白水平，但是，在 24 周和 48 周时，在两个层面上，吡格列酮 vs 甘精胰岛素引起较大的高密度脂蛋白增加〔对于甘精胰岛素和吡格列酮，在两个层面均 p＜0.01。从基线到 24 周和 48 周的改变在所有变量都有统计学显著性〔p＜0.05〕，除了甘精胰岛素＋磺酰脲类层面在 48 周时的高密度脂蛋白〔p＝0.09〕。两种治疗都安全，并且被良好耐受，甘精胰岛素组和吡格列酮组之间的不良事件无显著差异。与吡格列酮治疗的患者（19.9％）相比，甘精胰岛素治疗的患者（45.7％）更经常发生低血糖〔血糖＜70mg/dL〕〔（p＜0.001〕。

结论：这项研究显示，当作为磺酰脲类或者二甲双胍的添加治疗时，甘精胰岛素和吡格列酮均可以降低甘油三酯水平，但是，在两个组吡格列酮都可以升高高密度脂蛋白水平至较大的程度。当与磺酰脲类联用时，在 48 周时甘精胰岛素比吡格列酮有显著较大的糖化血红蛋白降低作用。此外，当与二甲双胍（24 周）或者磺酰脲类（48 周）联用时，对游离脂肪酸的降低益处甘精胰岛素组大于吡格列酮组。甘精胰岛素的游离脂肪酸降低作用可能是其对口服降糖药单药治疗失败患者的代谢益处的促进因素。

表。基线时、24 周时和 48 周时二甲双胍/磺酰脲类组患者的糖化血红蛋白，游离脂肪酸，甘油三酯和高密度脂蛋白值						
	二甲双胍			磺酰脲类		
	甘精胰岛素 平均值 * ±SE	吡格列酮 平均值 * ±SE	P 值	甘精胰岛素 平均值 * ±SE	吡格列酮 平均值 * ±SE	P 值
糖化血红蛋白（%）§						
基线	9.28 ± 0.12	9.40 ± 0.14	0.04	9.45 ± 0.14	9.37 ± 0.14	0.62
24 周	6.96 ± 0.12	7.21 ± 0.12	0.15	6.86 ± 0.12	7.05 ± 0.12	0.22
48 周	6.73 ± 0.11	6.97 ± 0.13	0.19	6.54 ± 0.16	6.97 ± 0.16	0.035
游离脂肪酸（mmol/L）§						
基线	0.56 ± 0.02	0.55 ± 0.02	0.96	0.62 ± 0.03	0.59 ± 0.02	0.24
24 周	0.37 ± 0.03	0.45 ± 0.04	0.0021	0.43 ± 0.04	0.41 ± 0.04	0.997
48 周	0.38 ± 0.04	0.42 ± 0.06	0.140	0.33 ± 0.04	0.41 ± 0.005	0.026
甘油三酯（mmol/L）§						
基线	2.29 ± 0.16	2.14 ± 0.12	0.10	2.26 ± 0.21	2.24 ± 0.16	0.22
24 周	1.80 ± 0.08	1.63 ± 0.07	0.62	1.75 ± 0.08	1.65 ± 0.07	0.52
48 周	1.79 ± 0.09	1.72 ± 0.11	0.75	1.59 ± 0.09	1.59 ± 0.11	0.90
高密度脂蛋白(mmol/L）§						
基线	1.13 ± 0.03	1.11 ± 0.03	0.89	1.12 ± 0.03	1.09 ± 0.03	0.33
24 周	1.17 ± 0.02	1.26 ± 0.02	0.003	1.18 ± 0.03	1.28 ± 0.03	0.005
48 周	1.19 ± 0.02	1.28 ± 0.03	0.004	1.18 ± 0.05	1.34 ± 0.05	0.007

＊平均值是由基线对每个变量调整后的；§糖化血红蛋白：在 24 周：甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝64；吡格列酮＋二甲双胍，n＝66；甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝57；吡格列酮＋磺酰脲类，n＝59；在 48 周，甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝54；吡格列酮＋二甲双胍，n＝42；对甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝39；吡格列酮＋磺酰脲类，n＝40；§游离脂肪酸，甘油三酯和高密度脂蛋白：在 24 周时，甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝70；吡格列酮＋二甲双胍，n＝76；甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝59；吡格列酮＋磺酰脲类，n＝64；在 48 周：甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝54；吡格列酮＋二甲双胍，n＝43；甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝39；吡格列酮＋磺酰脲类，n＝40

背景

●2 型糖尿病（T2DM）的进行性性质；需要随时间推移而不断地加强治疗以控制血糖

－但是，抗糖尿病药物不同联合的比较效果还没有被很好地研究过

●还有，2 型糖尿病经常以血脂异常为特征，包括血清游离脂肪酸（FFA）、甘油三酯、低密度脂蛋白（LDL）水平升高，以及血清高密度脂蛋白（HDL）水平降低

●据估计，76－97％的糖尿病患者有血脂异常，这可以引起心血管事件风险增加

●噻唑烷二酮类（TZDs）曾经显示可以改善富甘油三酯的脂蛋白的代谢，降低血浆游离脂肪酸水平以及增加胰岛素的敏感性

－吡格列酮和罗格列酮对甘油三酯水平影响的评估显示，vs 罗格列酮治疗，使用吡格列酮可以引起较大的血脂降低

● 胰岛素治疗已经被显示可以改善整个血脂谱

－特别是，胰岛素已经显示可以抑制游离脂肪酸和葡萄糖生成，改善高密度脂蛋白和载脂蛋白 A1 水平

－此外，与口服抗糖尿病药物相比，胰岛素没有最大的有效性（即，可能糖化血红蛋白降低的上限）

－尽管它的有效性，由于担心低血糖和患者不愿意进行自我注射，胰岛素治疗经常被延迟

目的

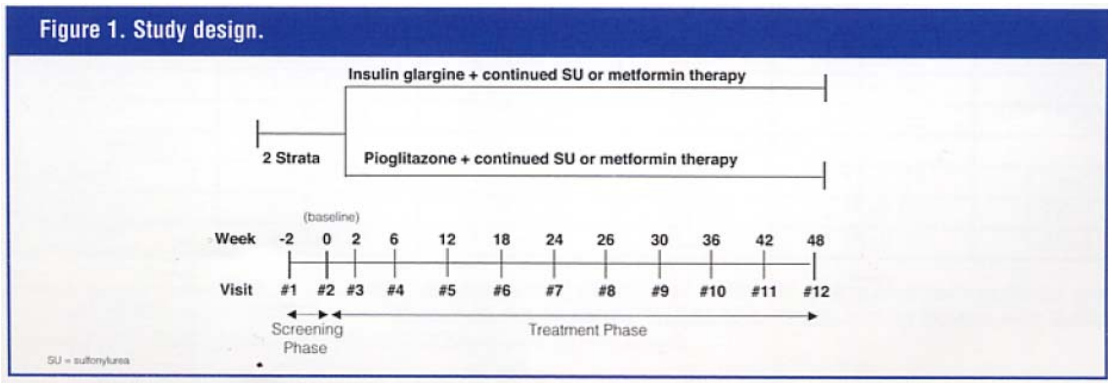
● 这项亚分析比较了甘精胰岛素 vs 吡格列酮作为使用磺酰脲类或者二甲双胍单药治疗不能得到足够控制的 2 型糖尿病患者的添加治疗引起的血脂谱改变

方法

研究设计

● 这是在美国进行的一项随机化、平行组、两组（n＝353）、开放标签、多中心研究（图 1），有 2 周筛选期和 48 周的治疗期
● 这项研究一开始被设计为一项为期 24 周的研究，但是由于方案修改，允许使用更强力的胰岛素给药方式（受到在这项研究进行期间获取的其他研究的试验数据的支持），所以被延长至 48 周
● 比较 48 周中现有治疗（磺酰脲类 vs 二甲双胍）引起的血脂改变，聚焦于游离脂肪酸、甘油三酯和高密度脂蛋白的改变
● 基线时，患者被随机以一比一的比例分配在就寝时皮下注射甘精胰岛素或者使用吡格列酮

图 1。研究设计



患者

- 年龄为 18－79 岁的男性或者女性
- 在研究入组前被诊断为 2 型糖尿病至少 6 个月，并且使用二甲双胍或者磺酰脲类单药治疗未得到足够的控制
- 筛选时糖化血红蛋白≥8.0％，但是≤12.0％

用药

- 筛选之前，患者持续使用他们现有的口服二甲双胍或者磺酰脲类单药方案至少 3 个月（或者稳定的 1－2.5 克二甲双胍剂量，或者磺酰脲类标签标注的最大剂量的至少一半）
- 甘精胰岛素的初始剂量是每日 10 个国际单位，就寝时使用共 7 天，然而根据患者的自我监测空腹血糖（SMBG）水平，每 7 天调整一次剂量
- 在 0 至 24 周期间，甘精胰岛素被滴定，达到自我监测空腹血糖为 72－120mg/dL，在第 26 至 48 周期间，达到自我监测空腹血糖为 70－94mg/dL（表 1A 和 1B）

表 1。 0-24 周（A）和 26-48 周（B）甘精胰岛素的剂量调整

A	
SMBG 靶标：SMBG≤100mg/dL 和≥72mg/dL	甘精胰岛素剂量（起始于 10 国际单位/天）
≥180mg/dL	＋8 个国际单位
≥160mg/dL 和＜180mg/dL	＋6 个国际单位
SMBG≥140mg/dL 和＜160mg/dL	＋4 个国际单位
≥120mg/dL 和＜140mg/dL	＋2 个国际单位
≥100mg/dL 和＜120mg/dL	＋0－2 个国际单位

B	
SMBG 靶标：SMBG≤94mg/dL 和≥72mg/dL	甘精胰岛素剂量（起始于 10 国际单位/天）
≥180mg/dL	＋8 个国际单位
≥140mg/dL 和＜180mg/dL	＋6 个国际单位
≥120mg/dL 和＜139mg/dL	＋4 个国际单位
≥95mg/dL 和＜119mg/dL	＋2 个国际单位

SMBG＝自我监测血糖

- 吡格列酮的初始剂量是一个 15mg 片剂每日使用，如果必要的话，在第 6 周增加至每日 30mg，在 12 或者 18 周时增加至最大剂量每日 45mg，达到靶标自我监测血糖 72－100mg/dL。在吡格列酮组，靶标自我监测血糖水平不变

评估

●在所有研究就诊时（除了第 49 周的随访），采集血样测量糖化血红蛋白 A1C（A1C）和空腹血浆糖（FPG），

●在筛选（第 2 周）、基线（0 周）、以及 6、12、18、24、30、36、42 和 48 或者研究中断时，抽取血样测量血清脂质，包括游离脂肪酸、甘油三酯和高密度脂蛋白

●在整个研究中都进行安全性评估〔包括不良事件，低血糖[＜70mg/dL]〕和监测严重低血糖〔血糖值＜36 mg/dL，并且需要口服碳水化合物、静脉注射葡萄糖和/或者使用高血糖素〕

统计学分析

- 在 24 和 48 周时，血清脂从基线的平均改变的统计学分析使用方差分析（ANCOVA）模型进行，这个模型包括各自的基线值、治疗的主要作用、二甲双胍和磺酰脲类分层以及治疗与二甲双胍和磺酰脲类分层之间的相互作用。在分析时脂质变量是对数转化的，但是结果以它们原有的数值范围表示。
- 对有血脂读数的所有受试者进行分析

结果

患者人口统计学

- 共纳入的 353 例男性和女性
- 对改良的意向－治疗（mITT）的人口统计学特征：受试者被随机分配接受至少一个剂量的甘精胰岛素或者吡格列酮，除了基线测量人群被列出以外，还有至少一个可变的测量值（表 2）

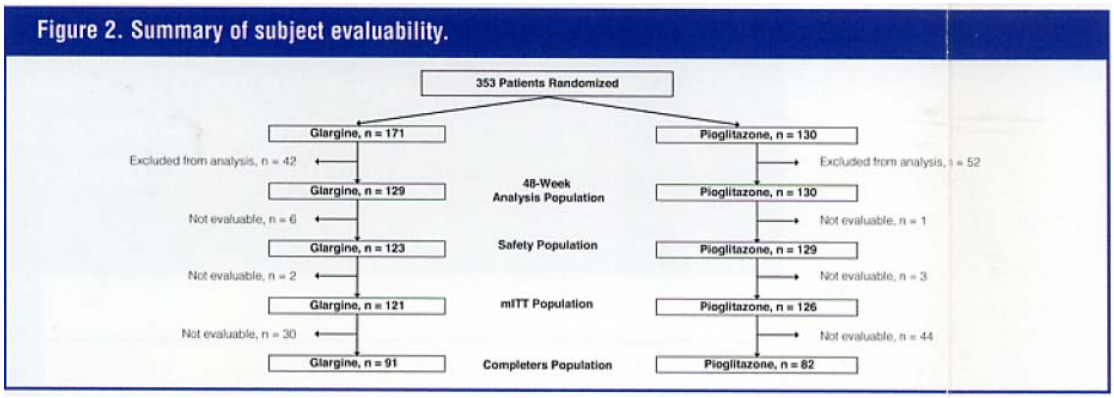
表 2。mITT 人群的人口统计学

参数	甘精胰岛素	吡格列酮
患者数目	121	126
年龄，岁	52，9（10.63）	51.8（9.8）
性别，n（％） 男性	 58（47.9） 63（52.5）	 62（49.2） 64（50.8）
人种，n（％） 白种人 黑人 亚裔 西班牙裔 土著美国人 其他	 77（63.6） 25（20.7） 1（0.8） 17（14.0） 0（0） 0	 82（65.1） 23（18.3） 1（0.8） 19（15.1） 1（0.8） 0
体重指数，kg/m2	33.69（6.94）	33.54（7.07）
持续时间，年	6.5（4.89）	5.8（4.26）
发病年龄，岁	47.0（11.04）	46.5（10.42）
基线糖化血红蛋白，％	9.43（1.18）	9.49（1.38）
基线空腹血糖，mg/dL	225.1（63.87）	223.3（62.29）

对所有参数都列出了平均值（SD）；
mITT＝改良的意向-治疗；BMI＝体重指数；FPG＝空腹血浆糖

● 可被用于评估的受试者列于图 2（图 2）

图 2。受试者可评估性总结



糖化血红蛋白从基线的改变
● 在第 24 周和 48 周时，在所有的治疗组，糖化血红蛋白均比基线显著降低〔p＜0.0001〕
● 与吡格列酮组相比，二甲双胍层面的甘精胰岛素组患者，在 24 周时（p＝0.05）和 48 周时（p＝0.02），糖化血红蛋白降低至显著较大的程度（表 3）
● 在二甲双胍或者磺酰脲类层面上，糖化血红蛋白降低在 24 周和 48 周之间没有统计学显著性差异

表 3。二甲双胍/磺酰脲类层面的患者在基线、24 周和 48 周时的糖化血红蛋白值						
	二甲双胍			磺酰脲类		
	甘精胰岛素（平均值＊±SE）	吡格列酮（平均值＊±SE）	P 值	甘精胰岛素（平均值＊±SE）	吡格列酮（平均值＊±SE）	P 值
糖化血红蛋白（%）§						
基线	9.44±0.13	9.46±0.13	0.93	9.25±0.13	9.29±0.15	0.85
24 周	6.81±0.11	7.12±0.11	0.05	7.07±0.14	7.17±0.13	0.57
48 周	6.56±0.12	6.98±0.13	0.02	6.79±0.15	6.96±0.16	0.44

＊通过基线，治疗组，分层，以及治疗和分层之间的相互作用调整后的平均值
§糖化血红蛋白：第 24 周：对甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝73；对吡格列酮＋二甲双胍，n＝73； 对甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝48；对吡格列酮＋磺酰脲类，n＝52。
第 48 周：对甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝55；对吡格列酮＋二甲双胍，n＝51；对甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝38；对吡格列酮＋磺酰脲类，n＝31。

血清脂质谱从基线的改变
游离脂肪酸

- 在二甲双胍及其亚分层；在 24 周时甘精胰岛素组和吡格列酮组患者，以及 48 周时甘精胰岛素组均可观察到游离脂肪酸从基线的显著降低〔p＜0.01〕。在 48 周时，吡格列酮＋二甲双胍组也有游离脂肪酸从基线的显著降低〔p＜0.0001〕，但是吡格列酮＋磺酰脲类组无这种显著降低（p＝0.15）〔数据未被显示〕
- 在磺酰脲类层面，在 24 周（p＝0.05）和 48 周（p＝0.3），甘精胰岛素组比吡格列酮组有显著较大的游离脂肪酸降低（表 4 和图 3）
- 从基线至 48 周的最大降低见于二甲双胍层面的甘精胰岛素组（－0.5mmol/L）

－在二甲双胍层面的甘精胰岛素组，在 24 小时与 48 小时之间，游离脂肪酸有统计学显著性（p＝0.02）降低（－0.6mmol/L）

表 4。二甲双胍/磺酰脲类层面的患者在基线、24 周和 48 周时的游离脂肪酸、甘油三酯和高密度脂蛋白值

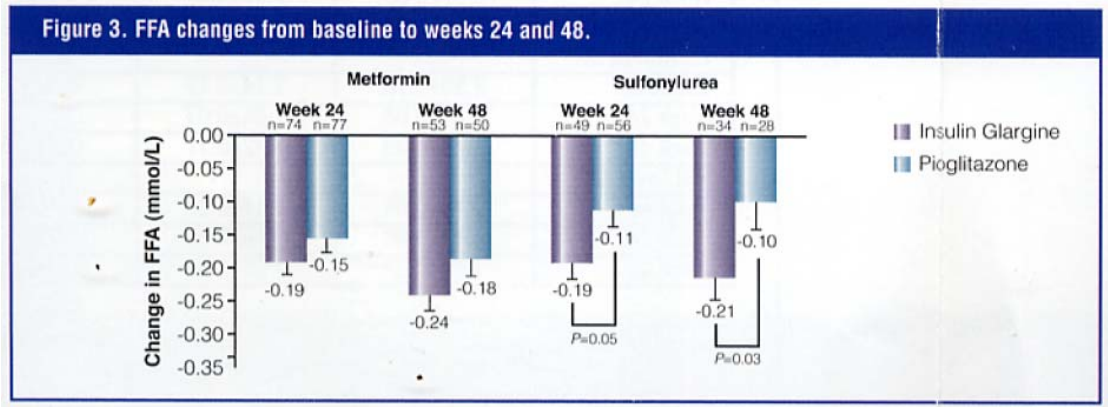
	二甲双胍			磺酰脲类		
	甘精胰岛素（平均数＊±SE）	吡格列酮（平均数＊±SE）	P 值	甘精胰岛素（平均数＊±SE）	吡格列酮（平均数＊±SE）	P 值
游离脂肪酸（mmol/L）§						
基线	0.58 ± 0.02	0.60 ± 0.02	0.95	0.58 ± 0.03	0.54 ± 0.03	0.31
24 周	0.40 ± 0.02	0.43 ± 0.02	0.23	0.39 ± 0.02	0.46 ± 0.03	0.05
48 周	0.34 ± 0.02	0.39 ± 0.03	0.10	0.36 ± 0.03	0.46 ± 0.04	0.03
甘油三酯（mmol/L）§						
基线	2.29 ± 0.18	2.25 ± 0.15	0.87	2.26 ± 0.18	2.10 ± 0.13	0.47
24 周	1.67 ± 0.08	1.70 ± 0.08	0.78	1.84 ± 0.10	1.63 ± 0.08	0.10
48 周	1.56 ± 0.08	1.67 ± 0.09	0.36	1.86 ± 0.12	1.72 ± 0.12	0.41
高密度脂蛋白（mmol/L）§						
基线	1.11 ± 0.03	1.08 ± 0.03	0.33	1.14 ± 0.03	1.14 ± 0.03	0.89
24 周	1.17 ± 0.02	1.30 ± 0.03	0.0002	1.16 ± 0.03	1.26 ± 0.03	0.01
48 周	1.23 ± 0.03	1.39 ± 0.04	0.001	1.20 ± 0.04	1.33 ± 0.05	0.03

＊通过基线，治疗组，分层，以及治疗和分层之间的相互作用调整后的平均值

§游离脂肪酸：第 24 周时：对甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝74；对吡格列酮＋二甲双胍，n＝77； 对甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝49；对吡格列酮＋磺酰脲类，n＝56。
第 48 周时：对甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝53；对吡格列酮＋二甲双胍，n＝50；对甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝34；对吡格列酮＋磺酰脲类，n＝28。

§甘油三酯和高密度脂蛋白
第 24 周时：对甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝75；对吡格列酮＋二甲双胍，n＝80； 对甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝54；对吡格列酮＋磺酰脲类，n＝60。
第 48 周时：对甘精胰岛素＋二甲双胍，n＝55；对吡格列酮＋二甲双胍，n＝52；对甘精胰岛素＋磺酰脲类，n＝38；对吡格列酮＋磺酰脲类，n＝31。
SU＝磺酰脲类；FFA＝游离脂肪酸；TG＝甘油三酯；HDL＝高密度脂蛋白；

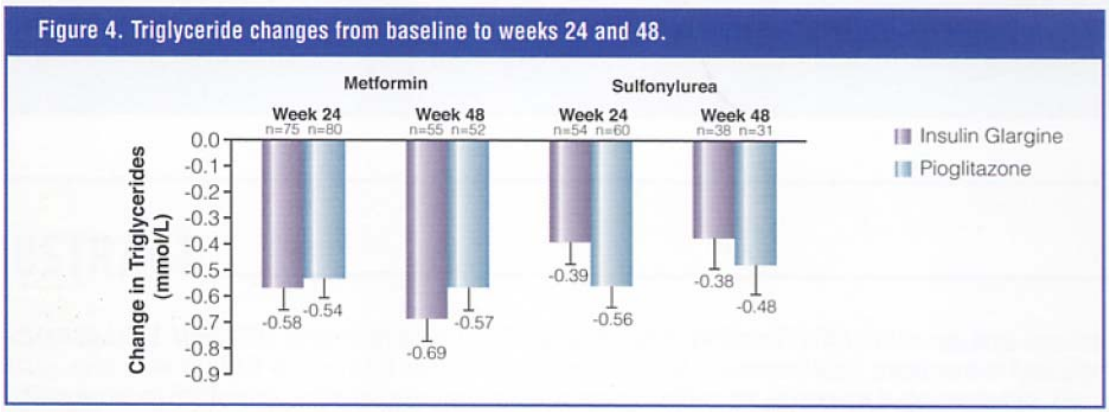
图 3。24 周和 48 周时游离脂肪酸自基线的变化



甘油三酯

- 在甘精胰岛素和吡格列酮组，在 24 周和 48 周时，均可观察到甘油三酯水平从基线的统计学显著性降低（图 4）
- 虽然甘油三酯水平的绝对降低在二甲双胍层面的甘精胰岛素组和磺酰脲类层面的吡格列酮组较大，但是在 24 周或者 48 周时，甘油三酯的降低在磺酰脲类或者二甲双胍层面的甘精胰岛素组和吡格列酮组之间没有统计学显著性差异
- 48 周时在甘精胰岛素组和吡格列酮组观察到的最大甘油三酯水平降低是在二甲双胍层面上（分别为－0.69±0.08mmol/L 和－0.58±0.08mmol/L）

图 4。24 周和 48 周时甘油三酯自基线的变化



高密度脂蛋白

- 到 24 周和 48 周，在二甲双胍层面的甘精胰岛素组和吡格列酮组高密度脂蛋白从基线显著增加〔p＜0.02〕。
- 在磺酰脲类层面内，在 24 周和 48 周时吡格列酮组患者以及 24 周时甘精胰岛素组患者，高密度脂蛋白显著增加。高密度脂蛋白增加也见于 28 周时的甘精胰岛素组，但是这种增加无统计学显著性
- 在 24 周和 48 周时，在二甲双胍和磺酰脲类层面，吡格列酮组比甘精胰岛素组有显著较大的高密度脂蛋白增加（图 5）

安全性评估

- 两种治疗安全并且被良好耐受，不良事件在甘精胰岛素组与吡格列酮组之间无差异
- 与研究药物相关的最常见的不良事件是感染、神经系统疾患、肌肉骨骼和结缔组织疾病、全身性疾病和用药部位疾病，以及胃肠道疾病
- 总之，低血糖和严重低血糖在甘精胰岛素治疗的患者（45.7％和 4.3％）比吡格列酮组患者（19.9％和 0.6％）更加常见；分别为 p＝0.0001 和 p＝0.024
- 甘精胰岛素组只有 1 例患者因为低血糖撤出这项研究

－在吡格列酮组没有患者因为低血糖撤出这项研究

结论

- 作为对现有二甲双胍方案的添加治疗，与吡格列酮相比，甘精胰岛素在 48 周后降低 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白的程度显著较大
- 当加入现有的口服治疗时，甘精胰岛素和吡格列酮引起 2 型糖尿病患者血脂谱改善

－甘精胰岛素在磺酰脲类和二甲双胍层面上，在 24 周和 48 周时，显著降低血清游离脂肪酸水平。与吡格列酮相比，甘精胰岛素显示显著较大的游离脂肪酸降低作用

－甘精胰岛素和吡格列酮均可以有效地降低甘油三酯水平

－甘精胰岛素和吡格列酮均可以提高高密度脂蛋白水平，虽然可以观察到吡格列酮组有较大地增加高密度脂蛋白的作用

- 这项研究的结果表明，除了血糖控制以外，胰岛素与口服降糖药联合使用可以为 2 型糖尿病患者的血脂谱提供益处