

## 基础胰岛素与固定联合口服降糖药治疗的 2 型糖尿病患者的血糖波动——初步研究结果

### *Glycemic variability in patients with type 2 diabetes on basal insulin and fixed combination oral antidiabetic treatment——results of a pilot study*

G. De. Mattia, O. Laurenti, A. Moretti, M. R. Mollica

ADA 2007 poster

**摘要：**2 型糖尿病是一种进行性疾病，当单用口服降糖药无法控制血糖时可能最终需要胰岛素治疗。每日一次甘精胰岛素治疗可保证 2 型糖尿病患者 24 小时基础胰岛素的替代量，使全天血糖波动幅度下降。本研究为随机、单中心、交叉研究，在 HbA<sub>1c</sub>>8~≤11% 的 2 型糖尿病患者中比较了甘精胰岛素联合口服降糖药治疗（格列本脲 2.5mg+二甲双胍 400mg）与低精蛋白锌胰岛素联合口服降糖药治疗的疗效。本研究评估了空腹血糖（通过自我血糖监测）与餐后血糖（通过餐后 0', 30', 60', 120' 静脉采血或持续血糖监测 CGMS）的变异系数。交叉治疗期间，20 例口服降糖药治疗的 2 型糖尿病患者接受睡前低精蛋白锌胰岛素或晚餐后甘精胰岛素治疗 12 周；同时继续口服降糖药治疗。两个治疗组空腹血糖（均数±变异系数）的下降值均有差异；甘精胰岛素组为 103.7±16.7mg/dL vs. 低精蛋白锌胰岛素组为 103.2±15.2mg/dL（两者均为 P<0.01）。而每日注射的总量，甘精胰岛素组比精蛋白锌胰岛素组为 28.8 U vs. 34.7U。在甘精胰岛素和精蛋白锌胰岛素注射后的第二天下午 1 点予以含 350 千卡混合食物（55%碳水化合物、26%脂类化合物、19%蛋白质）的标准餐试验。根据静脉血样画出的血糖曲线下面积显示，甘精胰岛素组餐后血糖的控制（146.4±6.7mg/dL）比精蛋白锌胰岛素组（171.2±24.7mg/dL）更佳，疗效有显著差异（-24.7mg/dL, p=0.02）。根据 CGMS 的记录，与精蛋白锌胰岛素组相比，甘精胰岛素组标准餐试验开始后的最初 5 个小时的餐后血糖控制较好，标准餐试验结束后的 8 小时延长试验中，餐后血糖值也控制较好，且有显著的统计学差异。低血糖（<72 mg/dL）发生率甘精胰岛素组较精蛋白锌胰岛素组低（1.02 vs. 2.12 次/患者/月）。结果表明，口服降糖药治疗的基础上加入甘精胰岛素比加入精蛋白锌胰岛素能更有效地减少日间餐后血糖的波动。

## 引言

- 2 型糖尿病是一个进行性疾病，良好的血糖控制是预防和延缓大血管、微血管并发症发生的基础<sup>1</sup>。
- 最初推荐饮食和运动改善血糖控制，然而，随着时间推移，这一方案往往不足以维持良好的血糖，因而口服降糖药的使用成为必需<sup>2</sup>。
- 随着疾病进展，仅使用口服降糖药控制血糖越来越困难，因而需要增加胰岛素治疗<sup>3</sup>。
- 甘精胰岛素（来得时）是长效人胰岛素类似物，平稳无峰<sup>4</sup>，是覆盖 24 小时的拟态外源性基础胰岛素。
- 与精蛋白锌胰岛素<sup>5</sup>和预混胰岛素<sup>6</sup>相比，甘精胰岛素与较低的低血糖发生率相关。
- 在此，我们报道一项初步研究的结果，该研究在双交叉研究中对甘精胰岛素与精蛋白锌胰岛素联用口服降糖药的疗效进行了比较，目的是观察治疗 12 周后对血糖波动的影响。

## 研究对象

本研究最初的对象是为了评估空腹血糖的变异系数，空腹血糖值以在第 3 次随访（第 1 次治疗结束）和第 4 次随访（第 2 次治疗结束）前最后的 4 周自我监测的空腹血糖值进行计算。

## 研究设计和方法

### 实验设计

这是一项为期 24 周的、非盲法、全国性，单中心的、随机对照、双交叉的探索研究。

## 研究人群

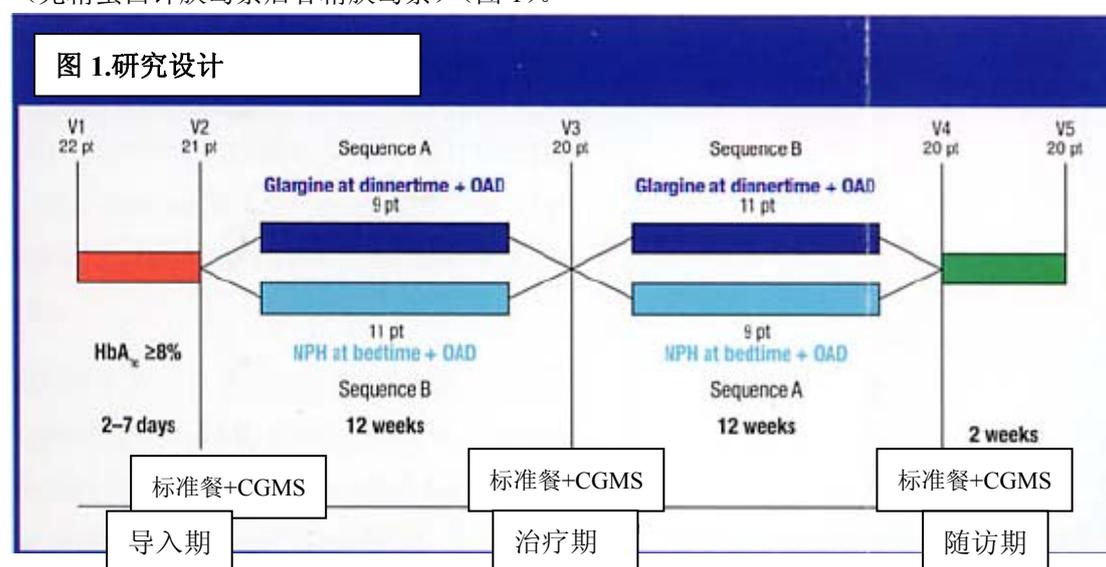
主要入组标准:

- 大于 45 岁的男性或女性 2 型糖尿病患者，病程 $\geq 5$  年
- 在过去的 3 月里固定口服降糖药恒定剂量治疗（格列本脲 2.5mg+二甲双胍 400mg； 每日 2-3 片）
- HbA<sub>1c</sub> $\geq 8$  且 $\leq 11\%$
- BMI $>27$  且 $<35\text{kg/m}^2$
- 愿意也有条件注射胰岛素，进行自我血糖监测

## 协议

在标准临床评估（随访 1）结束后，确定合适的研究对象，整个研究期间给予患者标准饮食的指导。

随访 2（基线）时，将患者随机分配如序列 A（先甘精胰岛素后精蛋白锌胰岛素）或序列 B（先精蛋白锌胰岛素后甘精胰岛素）（图 1）。



pt—患者      days---天      weeks---- 周      sequence----序列

at dinnertime---晚餐时      at bedtime-----睡时

CGMS=持续血糖监测系统； glargine=甘精胰岛素； NPH=精蛋白锌胰岛素； OAD=口服降糖药； pt=患者； V=随访

- 治疗 12 周后研究药物交叉（随访 3），接着是第二次治疗循环结束后的第 4 次随访，整个治疗周期为 24 周。在第 2 个治疗周期结束后的 2 周进行最后一次随访 5。
- 甘精胰岛素和精蛋白锌胰岛素的起始剂量为 10U/天，根据 SMBG 水平每 3 天调整一次（目标 FBG:  $<100\text{mg/dL}$ ）。胰岛素在晚餐时注射。

## 研究终点

### 主要终点

- FBG 通过 SMBG 结果计算，餐后血糖由静脉血样或 CGMS（Glucoday, A.Menarino Diagnostics, Florence, Italy）测量。

## 次要终点

- HbA<sub>1c</sub>、FBG、胰岛素和 C 肽
- 第 1 和第 2 个研究阶段结束时，患者在下午 1 点进食含 350 千卡的混合食物（55%碳水化合物，26%脂类化合物，19%蛋白质）标准餐试验，分别在餐前、餐后 0'，30'，60'，120' 静脉采血。
- SMBG 由患者在任何时间通过血糖试纸测试完成。随访 2、3、4 结束后的 48 小时由 CGMS 监测血糖。
- 患者每次随访时应向研究者报告低血糖发生的频率，一般的安全性和所有的副作用。
- 整个治疗过程中，体重的改变和最终胰岛素的用量均被记录。

## 结果

### 基线特征

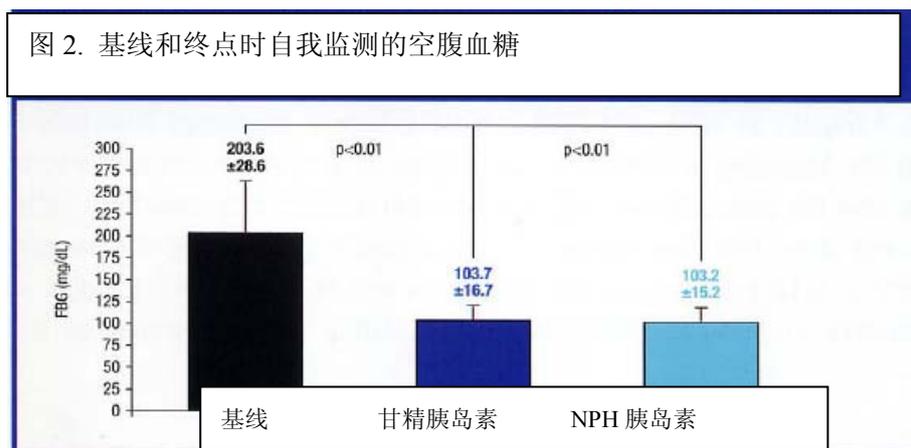
- 20 名 2 型糖尿病患者入组，其中 9 名随机分配至序列 A，11 名至序列 B；他们的基线特征见表 1。

特征	
男性/女性 (n [%])	14 (70%) / 6 (30%)
年龄 (岁)	59.4 ± 8.2
体重 (kg)	82.7 ± 8.7
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	29.5 ± 2.0
HbA <sub>1c</sub> (%)	9.2 ± 1.5
空腹血糖 (mg/dL)	203.6 ± 58.3

结果以均值±标准差来表示

### 空腹血糖

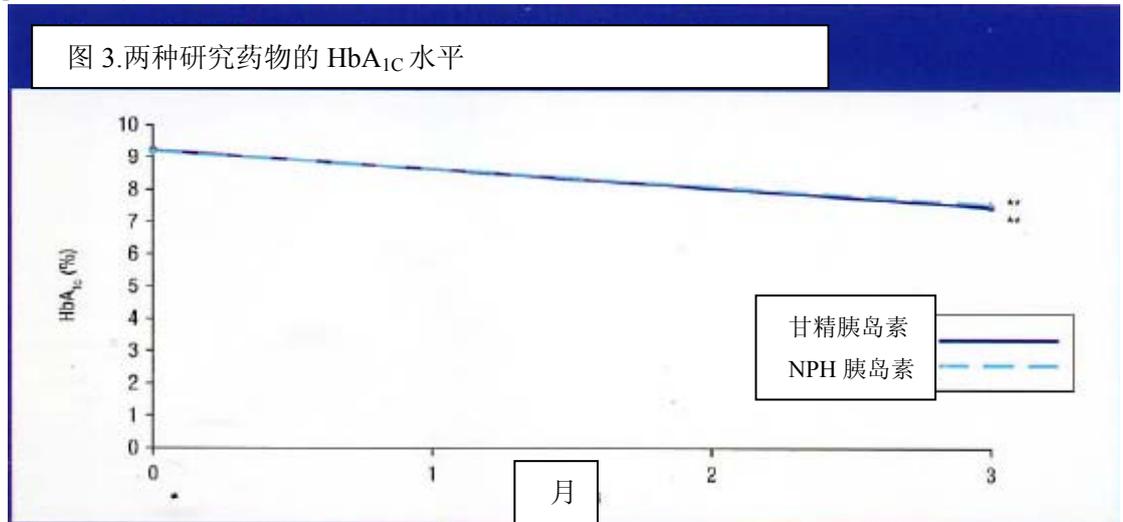
- 研究期间，两治疗组空腹血糖的下降值均有差异(两者均为  $p < 0.0001$ )；两组间的差异无统计学差异 ( $p = 0.95$ ) (图 2)。



结果以均数±变异系数来表示；FBG=空腹血糖

## HbA<sub>1c</sub>

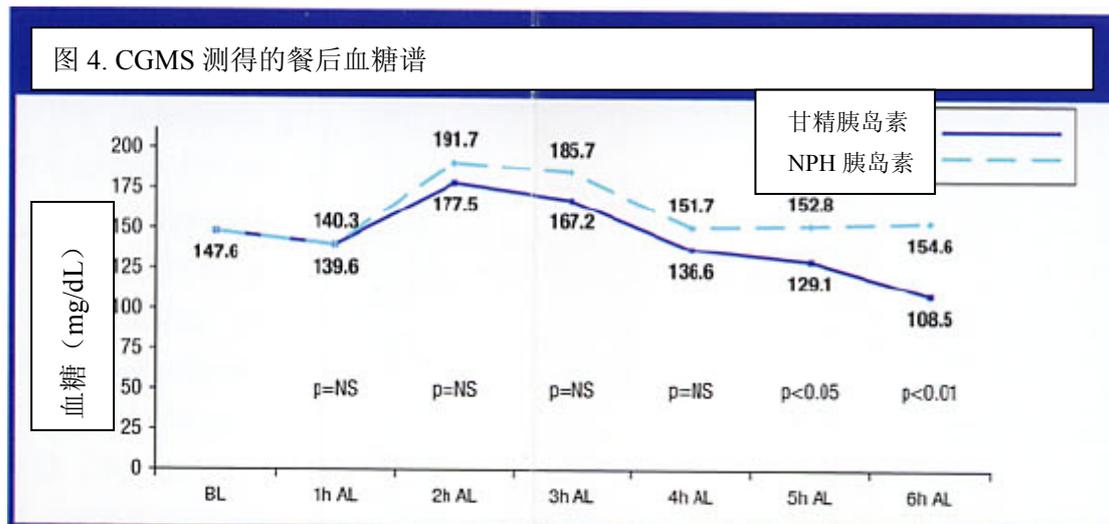
- 与基线相比，甘精胰岛素组和精蛋白锌胰岛素组的 HbA<sub>1c</sub> 的降低均有明显差异(两者均为  $p < 0.0001$ )。(图 3)



\*\*  $p < 0.01$  与基线相比

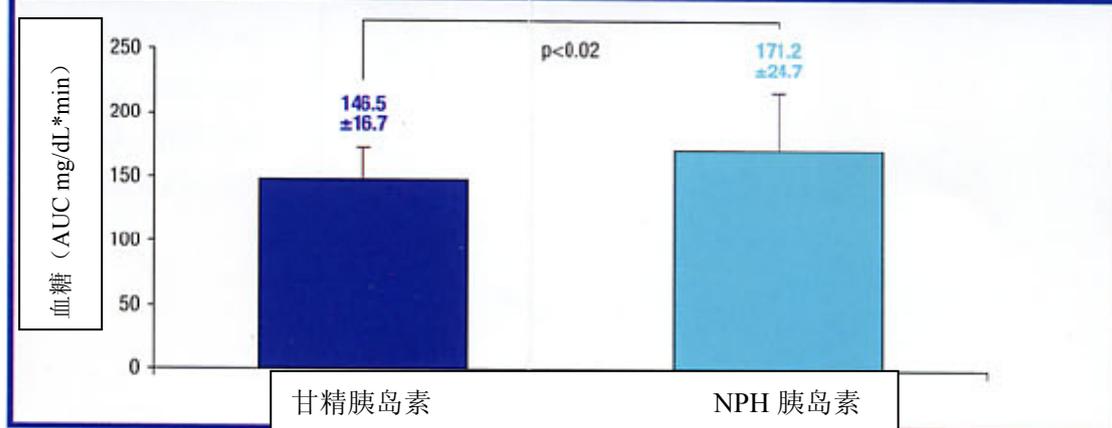
## 标准餐试验

- 标准餐试验后，由 CGMS 测得的血糖数据提示，甘精胰岛素组比精蛋白锌胰岛素组血糖波动小；餐后 5 小时  $p < 0.05$ ，餐后 6 小时  $p < 0.01$  (图 4)
- 适应标准餐试验，在甘精胰岛素组餐后血糖的控制总体比精蛋白锌胰岛素组好，终点时曲线下面积明显较小 ( $p = 0.02$ )。(图 5)
- 终点时，血浆胰岛素曲线下面积甘精胰岛素组比精蛋白锌胰岛素组小 ( $p = NS$ ；图 6)。
- 血浆胰高血糖素水平的曲线下面积，甘精胰岛素组与精蛋白锌胰岛素组相似  $148.7 \pm 12.6$  vs.  $153.5 \pm 12.4 \mu\text{g/L} \cdot \text{min}$ ； $p = 0.3682$ )，与基线相比无变化 ( $146.4 \pm 12.3$ ；两组均  $p > 0.05$ )。
- 血浆 C 肽的曲线下面积甘精胰岛素组比精蛋白锌胰岛素组大 ( $p = NS$ ；图 7)。



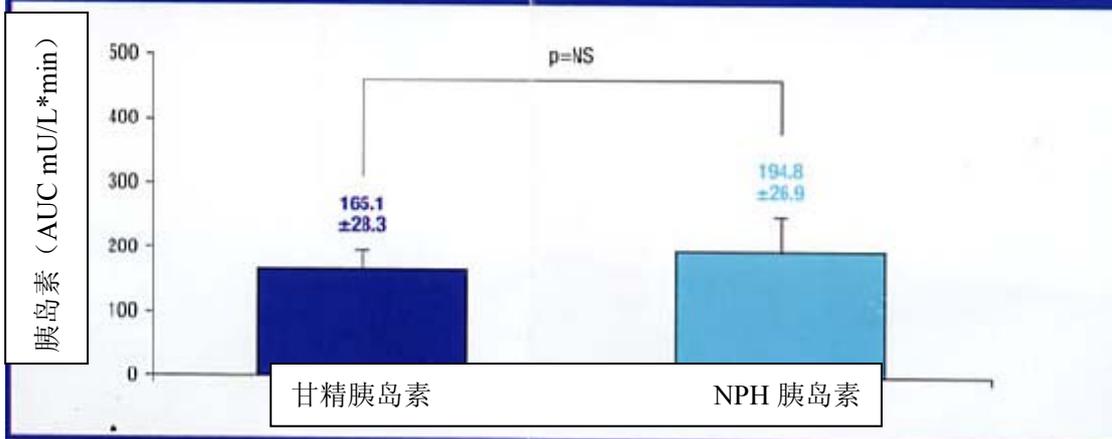
AL=午餐后；BL=午餐前；NS=无显著差异

图 5. 不同治疗后标准餐试验的血糖水平



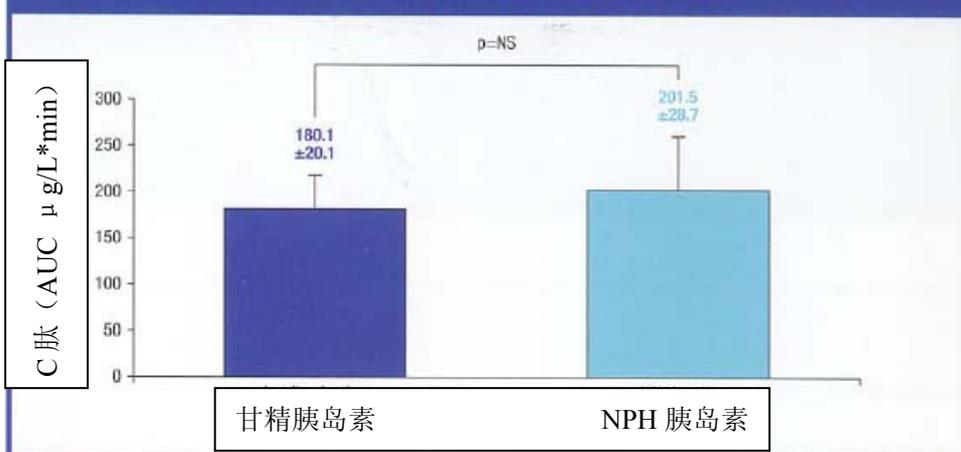
结果以均数±变异系数表示；AUC=曲线下面积

图 6. 标准餐试验的血浆胰岛素水平



结果以均数±变异系数表示；NS=无显著差异；AUC=曲线下面积

图 7. 不同治疗组标准餐试验的血浆 C 肽水平



结果以均数±变异系数表示；NS=无显著差异；AUC=曲线下面积

## 胰岛素治疗

- 终点时，每日注射的胰岛素总量甘精胰岛素组比精蛋白锌胰岛素组为 28.8U vs.34.7U。

## 低血糖和安全性

- 低血糖发生率甘精胰岛素组较精蛋白锌胰岛素组低（1.02 vs.2.12 次/患者/月）。
- 3 名患者在甘精胰岛素治疗期间出现了至少一种副作用。然而没有一种作用是由治疗药物引起的。

## 结论

- 此项初步研究表明，2 型糖尿病患者初期应用胰岛素和口服降糖药联合治疗能有效保持良好的血糖控制。
- 甘精胰岛素联合口服降糖药治疗为 2 型糖尿病患者提供了一个简便、有效、耐受性好的治疗选择，在低血糖发生率较低的情况下改善代谢控制。
- 总之，口服降糖药治疗的基础上加入甘精胰岛素比加入精蛋白锌胰岛素能更有效地减少日间餐后血糖波动，低血糖发生率更低。

## 参考文献

1. Davidson JA. Treatment of the patient with diabetes: importance of maintaining target HbA<sub>1c</sub> levels. *Curr Med Res Opin* 2004; **20**(12): 1919–1927
2. Chehade JM, Mooradian AD. A rational approach to drug therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2000; **60**(1): 95–113
3. Rosenstock J. Basal insulin supplementation in type 2 diabetes; refining the tactics. *Am J Med* 2004; **116**(Suppl 3A): 10S–16S
4. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordini C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; **49**(12): 2142–2148.
5. Riddle MC. The treat-to-target trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; **26**(11): 3080–3086
6. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kleibe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; **28**(2): 254–259