

临床研究

DOI: 10.11699/cyxb20130834

胰岛素类似物联合口服降糖药治疗 2 型糖尿病

周泽华¹, 肖蓉¹, 何煦³, 瞿文娟², 杨刚毅³, 李伶⁴, 李志勇²(1. 重庆市涪陵区中心医院内分泌科, 重庆 408000; 2. 重庆医科大学附属永川医院内分泌科, 重庆 402160;
3. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科, 重庆 400010; 4. 重庆医科大学检验系临床生化教研室, 重庆 400016)

【摘要】目的:评估 3 种胰岛素类似物(地特胰岛素、甘精胰岛素、双相门冬胰岛素 30)联合口服降糖药用于治疗血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者的有效性及安全性。**方法:**73 例血糖控制不达标的 2 型糖尿病患者被分为 3 组:每日睡前 1 次地特胰岛素组($n=23$),每日睡前 1 次甘精胰岛素组($n=27$)和每日早晚餐前各 1 次双相门冬胰岛素 30 组($n=23$),各组均联合使用口服降糖药,共治疗 16 周。分析比较 3 组患者治疗前后糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后血糖(postprandial blood glucose, PBG)、体质指数(body mass index, BMI)的变化。评估 3 组间 HbA1c、FBG、PBG 下降幅度、HbA1c 达标率($<7\%$)和低血糖事件的发生率。**结果:**治疗前 3 组 HbA1c、FBG、PBG 均无显著差异。经 16 周治疗,3 组 HbA1c、FBG、PBG 均较治疗前显著下降($P<0.01$),但组间比较无显著差异($P>0.05$)。各组治疗前后 BMI 均无显著变化($P>0.05$)。地特胰岛素组、甘精胰岛素组、双相门冬胰岛素 30 组 HbA1c 达标率($<7\%$)分别为 43%、59%、52%,组间比较无显著差异($P>0.05$)。地特胰岛素组、甘精胰岛素组、双相门冬胰岛素 30 组分别发生 3 例(13%)、2 例(7%)、5 例(22%)轻度低血糖,均无严重低血糖事件发生,各组间低血糖发生率无显著差异($P>0.05$)。**结论:**在本研究人群中,有效控制 FBG 是 HbA1c 降低及达标的有效手段,3 种胰岛素类似物联合口服降糖药治疗 2 型糖尿病,可达到同样的降糖效果,并且体质量无明显增加、低血糖发生率较低。

【关键词】胰岛素类似物;甘精胰岛素;地特胰岛素;双相门冬胰岛素 30;2 型糖尿病**【中国图书分类法分类号】**R543.1**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-06-21

Insulin analogs combined with oral antidiabetic drugs in treating patients with type 2 diabetes mellitus

ZHOU Zehua¹, XIAO Rong¹, HE Xu³, QU Wenjuan², YANG Gangyi³, LI Ling⁴, LI Zhiyong²

(1. Department of Endocrinology, Central Hospital of Fuling District; 2. Department of Endocrinology, the Affiliated Yongchuan Hospital, Chongqing Medical University; 3. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University; 4. Teaching and Research Section of Clinical Biochemistry, Department of Laboratory Science, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the efficacy and safety of insulin analogs (Insulin detemir, Insulin glargine, Biphasic insulin aspart 30) combined with oral antidiabetic drugs (OADs) in treating type 2 diabetic mellitus patients whose blood glucose is insufficiently controlled. **Methods:** Seventy-three type 2 diabetic mellitus patients with insufficiently controlled blood glucose were assigned to three groups: group treated with Insulin detemir once daily before bedtime (Insulin detemir group, $n=23$), group treated with Insulin glargine once daily before bedtime (Insulin glargine group, $n=27$), group treated with Biphasic insulin aspart 30 twice daily before breakfast and dinner (BIAsp30 group, $n=23$). All patients were treated with OADs for 16 weeks. Hemoglobin A1c (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), body mass index (BMI) were measured pre-treatment and after-treatment. Reductions of HbA1c, FBG and postprandial blood glucose (PBG), compliance rates of HbA1c ($<7\%$) and incidences of hypoglycemia were compared. **Results:** There was no significant differences among three groups in HbA1c, FBG and PBG levels before the therapy. At the end of 16 weeks, HbA1c, FBG, PBG were decreased significantly in three groups ($P<0.01$), and there was no difference in reduction of HbA1c, FBG, PBG among three groups ($P>0.05$). BMI did not change significantly pre-treatment and after-treatment in all groups. Compliance rates of HbA1c $<7\%$ were 43%, 59%, 52% in Insulin detemir group, Insulin glargine group and BIAsp 30 group respectively. There was no difference in compliance rate of HbA1c $<7\%$ among three groups ($P>0.05$). 3 patients (13%), 2 patients (7%), 5 patients (22%) had mild hypoglycemia in three groups respectively, but the incidence of hypoglycemia was not significantly different among three groups ($P>0.05$). No severe hypoglycemia happened in all groups. **Conclusions:** Effective control of FBG is important in decreasing HbA1c for type 2 diabetic mellitus patients whose blood glucose is insufficiently controlled. All three kinds of insulin analogs combined with OADs can decrease blood

glucose without weight gain and hypoglycemia episode increase.

【Key words】insulin analogs; insulin detemir; insulin glargine; Biphasic insulin aspart 30; type 2 diabetes mellitus

作者介绍: 周泽华, Email: 44856579@qq.com,

研究方向: 内分泌代谢性疾病。

通信作者: 李志勇, Email: Lzy-333529@sohu.com。

2型糖尿病是一种进行性恶化的代谢性疾病,随着病程的延长,单纯依靠饮食运动及口服降糖药已无法达到血糖控制的目标。此时胰岛素的补充治疗就成为糖尿病患者血糖达标的重要手段。然而传统胰岛素存在低血糖、体质量增加、餐前 0.5 h 注射^[1-3]等问题,病人往往不能积极配合医生治疗,以致血糖控制不理想。本研究选取口服降糖药治疗后血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者,采用胰岛素类似物(地特胰岛素、甘精胰岛素、双相门冬胰岛素 30)联合口服药治疗,并评价其有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取内分泌科门诊就诊的 2 型糖尿病患者,共 73 例(男性 40 例,女性 33 例),均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准。入选标准:18~75 岁的 2 型糖尿病患者,既往接受口服降糖药治疗 3 个月以上,血糖控制欠佳,糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c) $\geq 7.0\%$,空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) ≥ 6.1 mmol/L,体质指数(body mass index BMI) ≤ 40.0 kg/m²。排除标准:①肝功能和(或)肾功能受损而禁用口服降糖药者,例如:转氨酶(谷丙转氨酶和(或)谷草转氨酶) $\geq$ 正常值上限 2.5 倍;②有严重的糖尿病慢性并发症存在;③有糖尿病急性并发症;④怀孕或哺乳期妇女;⑤严重的心肺功能不全;⑥对胰岛素过敏者。

1.2 方法

73 例入选者,被分为 3 组:每日睡前 1 次地特胰岛素组($n=23$),每日睡前 1 次甘精胰岛素组($n=27$)和每日早晚餐前各 1 次双相门冬胰岛素 30 组($n=23$)。各组受试者年龄、性别、收缩压、舒张压、FBG、餐后血糖(postprandial blood glucose, PBG)、HbA1c 等均无显著差异($P>0.05$)(表 1)。胰岛素起始剂量均由 0.1~0.2 U/kg 起始。基础胰岛素组口服降糖药与入组前 1 d 相同,预混胰岛素组停用二甲双胍以外的口服降糖药。在 16 周的治疗期中,依据血糖值调整胰岛素使用剂量,直到 FBG 达到目标值(<6.1 mmol/L)。所有受试者均进行标

准化的糖尿病教育。

1.3 观察指标

3 组患者均在治疗前后测量 FBG、PBG、HbA1c、体质量,并计算 FBG、PBG、HbA1c 下降幅度及 HbA1c 达标率($<7\%$)。另嘱患者记录低血糖发生的时间、发作时是否有症状、发作是否与运动有关、受试者是否能自行处理、发作时自测血糖值。

1.4 统计学处理

统计数据用 SPSS 18.0 软件处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以率表示。3 组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 法。治疗前后采用配对 t 检验,计数资料及率的比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

经 16 周治疗后,3 组受试者 HbA1c、FBG、PBG 均较治疗前显著下降,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组间 HbA1c 达标率(HbA1c $<7\%$)差异无统计学意义($P=0.375$)(图 1)。治疗前各组 BMI 比较有一定的差异,但是治疗前后 3 组人群 BMI 的变化差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2)。

16 周治疗期结束后,共有 10 人发生低血糖事件(2.8~3.9 mmol/L),其中地特胰岛素组 3 例(13%)、甘精胰岛素组 2 例(7%)、双相门冬胰岛素 30 组 5 例(22%),均为轻度低血糖事件,3 组受试者均无重度低血糖事件发生。各组间在轻度低血糖事件发生率上无统计学差异($P=0.213$)(图 2)。

3 讨论

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,血糖持续高水平或长期血糖控制欠佳,可引起人体多系统的损害,导致心、肾、神经、视网膜等组织或器官的损伤性改变。大量研究显示血糖增高与糖尿病血管并发症发生风险的增高相关,并且高血糖是糖尿病血管并发症的独立危险因素。大量研究证实严格控制血糖是降低糖尿病并发症死亡风险的重要因素。

表 1 3 组受试者治疗前临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of clinical characteristics among three groups($\bar{x} \pm s$)

	地特胰岛素组	甘精胰岛素组	双相门冬胰岛素 30 组	3组间比较 P 值
性别(男/女)	13/10	15/12	12/11	0.952
年龄(岁)	56.75 $\pm$ 10.35	56.96 $\pm$ 11.84	54.51 $\pm$ 8.57	0.671
BMI(kg/m ²)	23.89 $\pm$ 3.38	22.33 $\pm$ 2.31	26.23 $\pm$ 2.26	0.000
SBP(mmHg)	128.56 $\pm$ 19.45	130.87 $\pm$ 8.93	129.97 $\pm$ 17.40	0.881
DBP(mmHg)	80.67 $\pm$ 10.23	79.85 $\pm$ 6.48	77.93 $\pm$ 6.74	0.628
HbA1c(%)	9.16 $\pm$ 1.24	8.61 $\pm$ 0.68	8.91 $\pm$ 0.88	0.133
FBG(mmol/L)	11.30 $\pm$ 3.52	9.91 $\pm$ 2.54	10.64 $\pm$ 3.11	0.278
PBG(mmol/L)	15.12 $\pm$ 4.37	13.74 $\pm$ 3.34	12.59 $\pm$ 5.32	0.151

表 2 3 组受试者治疗前后 HbA1c、FBG、PBG、BMI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of HbA1c, FBG, PBG and BMI among three groups ($\bar{x} \pm s$)

		地特胰岛素组	甘精胰岛素组	双相门冬胰岛素 30 组	F 值	3 组间比较 P' 值
HbA1c (%)	治疗前	9.16 ± 1.24	8.61 ± 0.68	8.91 ± 0.88	2.074	0.133
	治疗后	7.06 ± 0.96	6.66 ± 0.79	6.58 ± 0.70		
	差值	2.12 ± 1.21	2.00 ± 1.00	2.33 ± 1.28	0.599	0.552
	t 值	6.945	10.311	9.392		
	P 值	0.000	0.000	0.000		
FBG (mmol/L)	治疗前	11.30 ± 3.52	9.91 ± 2.54	10.64 ± 3.11	1.303	0.278
	治疗后	6.87 ± 1.07	6.34 ± 0.63	6.13 ± 1.96		
	差值	4.44 ± 3.59	3.56 ± 2.50	4.51 ± 3.59	0.688	0.506
	t 值	5.925	7.406	6.025		
	P 值	0.000	0.000	0.000		
PBG (mmol/L)	治疗前	15.12 ± 4.37	13.74 ± 3.34	12.59 ± 5.32	1.943	0.151
	治疗后	9.55 ± 2.13	8.70 ± 1.47	7.17 ± 2.06		
	差值	5.58 ± 4.67	5.04 ± 3.79	5.41 ± 5.20	0.092	0.912
	t 值	5.700	6.914	4.996		
	P 值	0.000	0.000	0.000		
BMI (kg/m ²)	治疗前	23.89 ± 3.38	22.33 ± 2.31	26.22 ± 2.27	—	—
	治疗后	23.90 ± 3.01	22.16 ± 2.23	25.89 ± 2.61		
	差值	-0.01 ± 1.02	0.16 ± 0.43	0.33 ± 1.27	—	—
	t 值	-0.037	7.546	1.282		
	P 值	0.971	0.061	0.213		

注: P 值为治疗前后比较; P' 值为 3 组间比较; P < 0.05 或 P' < 0.05 表示差异有统计学意义; —, 没有数据

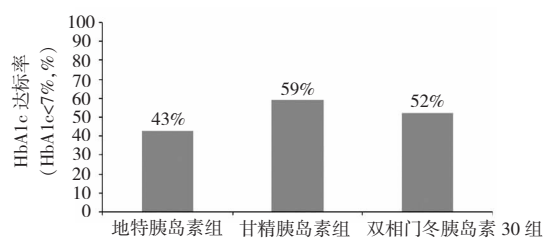


图 1 3 组 HbA1c (<7%) 的达标率
Fig.1 Target rate of HbA1c (<7%) among three groups

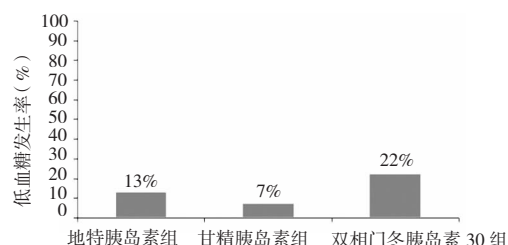


图 2 3 组低血糖的发生率
Fig.2 Incidences of hypoglycemia among three groups

有研究证明, FBG 高意味着 PBG 及全天血糖控制欠佳, FBG 控制欠佳对 HbA1c 贡献作用超过 50%。1 项纳入 262 例初诊 2 型糖尿病患者研究发现 HbA1c 与 FBG 的联系更显著^[4]。因此, FBG 的控制已成为血糖控制的初始目标。2009 年美国糖尿病协会及欧洲糖尿病研究协会共同发表了关于 2 型糖

尿病启动治疗及调整治疗的共同声明^[5], 该声明特别强调实现血糖达标至关重要, 其中要求 HbA1c 水平需 <7.0%。随着 2 型糖尿病病程的延长, 大部分患者使用的降糖方案已难以维持 HbA1c 在目标值内, 因此美国糖尿病协会以及国际糖尿病联合会强调当 2 型糖尿病不能再维持在目标值内时需积极调整降糖方案。

本研究发现经 16 周治疗, 地特胰岛素组、甘精胰岛素组、双相门冬胰岛素 30 组 FBG、PBG、HbA1c 均较入组前显著下降, 进一步分析 FBG、PBG、HbA1c 下降幅度, 各组间下降幅度均无统计学意义。3 组 HbA1c 达标率 (HbA1c < 7.0%) 分别为 43%、59%、52%, 各组间达标率无统计学差异。该结果提示在血糖控制不佳的该部分 2 型糖尿病人群中, 地特胰岛素、甘精胰岛素、双相门冬胰岛素 30 均有相似的改善糖代谢作用。

低血糖是启动胰岛素治疗的最大障碍^[6], 大多数糖尿病患者因恐惧低血糖的发生而不愿意使用胰岛素, 导致胰岛素启用的延迟。16 周治疗过程中, 地特胰岛素组、甘精胰岛素组、双相门冬胰岛素 30 组分别发生轻度低血糖事件 3 例 (13%)、2 例 (7%)、5 例 (22%), 比较 3 组间低血糖发生率提示无统计

短篇报道

DOI: 10.11699/cyxb20130835

高强度聚焦超声治疗骨巨细胞瘤 1 例

刘 刚, 谢 飞, 郭书权, 蒋电明

(重庆医科大学附属第一医院骨科, 重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R738.1; R730.262

【文献标志码】B

【收稿日期】2013-01-13

1 病例资料

患者女, 20 岁, 因“右臀包块 2 年, 右髋活动受限 3 月”于 2010 年 2 月 24 日入院。入院前 2 年, 发现右臀部无痛性包块, 右髋关节无活动障碍, 未就诊; 入院前 3 个月, 右臀部包块进行性增大, 出现疼痛, 右髋关节活动受限, 不能行走及长时间站立。入院查体: 右臀肿胀, 局部皮肤未见红斑; 右臀外侧可扪及一大小约 15 cm × 20 cm 的包块, 质地硬, 边界清, 不活动, 与周围无粘连, 压痛明显; 右下肢感觉、反射正常。

入院骨盆 MRI (图 1): 右髂骨、骶骨后部及右骶髂关节不规则肿块影, 最大层面约 16 cm × 21 cm; 肿块向髂窝及臀部生长。骨扫描提示: 右髌臼及右髂骨放射性浓聚、骨质破坏。在 X 线引导下, 经皮穿刺取活检, 病检结果为: 骨巨细胞瘤 Jaffe II 级。

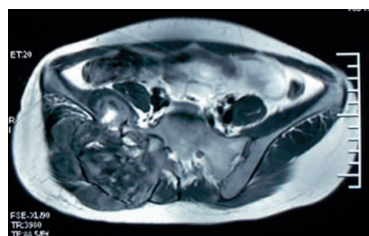
诊断为: 右髂骨、骶骨骨巨细胞瘤 (外科分期 G₀T₂M₀)。

作者简介: 刘 刚, Email: kentbender@163.com,

研究方向: 骨肿瘤。

通信作者: 蒋电明, Email: jdm571026@vip.163.com。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (编号: 81171683/H0604)。



右髂骨、骶骨骨质破坏, 可见软组织病灶, 最大截面约 16 cm × 21 cm

图 1 入院时的骨盆 MRI 平扫

Fig.1 Plain MRI scan of the pelvis when admission

2 治疗方法

因手术难度大, 风险高, 未实施手术。2010 年 3 月 1 日患者在全麻下接受高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 治疗 (仪器为重庆海扶医疗科技股份有限公司生产的海扶 JC-A 型聚焦超声肿瘤治疗系统)。麻醉满意后, 精确定位。治疗范围为病灶周围 2 cm 的正常软组织; 神经、血管处沿病灶边缘进行。治疗参数: 焦距 130 mm, 频率

学差异。该结果提示在双相门冬胰岛素 30、地特胰岛素、甘精胰岛素在本组人群中能达到相似的改善糖代谢作用, 并且比较安全。本研究存在的不足可能与以下因素有关, 如纳入样本量较少; 未纳入 3 组胰岛素的使用的剂量进行对比研究。

综上所述, 本研究证实经口服降糖药治疗血糖控制不达标的 2 型糖尿病患者, 改用胰岛素类似物治疗后血糖得到明显改善。本文结果进一步提示基础胰岛素与预混胰岛素有相似的有效性和安全性, 这可为临床胰岛素的应用提供较多有效模式。

参 考 文 献

- [1] Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002, 26(s3): 18-24.
- [2] Davies M. The reality of glycaemic control in insulin treated diabetes: defining the clinical challenges [J]. Int J Obes Relat Metab Disord,

2004, 28(s2): s14-s22.

- [3] Shah S, Benroubi M, Gumprecht J, et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) when switching from human penmix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month improve observational study [J]. Int J Clin Pract, 2009, 63(4): 574-582.
- [4] Peter R, Luzio S D, Danseath G, et al. Relationship between HbA_{1c} and indices of glucosetolerance derived from a standardized meal test in newly diagnosed treatment naive subjects with type 2 diabetes [J]. Diabet Med, 2006, 23(9): 990-995.
- [5] Nathan D M, Buse J B, Davidson M B, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabetes Care, 2009, 32(1): 193-203.
- [6] Zammitt N N, Frier B M. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities [J]. Diabetes Care, 2005, 28(12): 2948-2961.

(责任编辑: 唐秋姗)