

· 临床研究 ·

## 双时相门冬胰岛素联合二甲双胍对2型糖尿病患者的疗效和安全性研究

胡广云,马向华

南京医科大学第一附属医院内分泌科,江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的:比较每天2次注射双时相门冬胰岛素50(BIA<sub>sp</sub> 50)和双时相门冬胰岛素30(BIA<sub>sp</sub> 30)联合二甲双胍治疗方案治疗2型糖尿病(T2DM)的疗效和安全性。方法:选取50例预混人胰岛素控制不佳的T2DM,研究周期共16周,包括4周导入期和12周治疗期。受试者在导入期内继续之前的胰岛素治疗,将原用的口服抗糖尿病药物改为二甲双胍,导入期结束后,随机分组至BIA<sub>sp</sub> 50组或BIA<sub>sp</sub> 30组,治疗12周。结果:治疗12周后两组空腹血糖、餐后2 h血糖、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)均较基线水平明显下降;治疗12周后BIA<sub>sp</sub> 50组餐后2 h血糖较BIA<sub>sp</sub> 30组降低更明显,其中早餐后及晚餐后血糖水平比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而两组空腹血糖、HbA<sub>1c</sub>水平差异无统计学意义。两组低血糖的事件数均很少,均无严重低血糖发生。胰岛素应用剂量相似,差异无统计学意义。结论:BIA<sub>sp</sub> 50较BIA<sub>sp</sub> 30改善HbA<sub>1c</sub>和餐后血糖效果更佳,显著减少血糖波动。

**[关键词]** 2型糖尿病;双时相门冬胰岛素50;血糖波动

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)06-919-03

**doi:**10.7655/NYDXBNS20190626

自从1921年Banting和Best成功发现胰岛素,人们对于胰岛素的研发就从未停止,从最初的动物源性胰岛素到人胰岛素以及近年被广泛应用的胰岛素类似物,一直是临床血糖管理的有效手段。国内外糖尿病管理指南均强调“以患者为中心”制定治疗策略,因此胰岛素治疗方案需以患者病理生理特点为基础,结合临床实际需求。相对于西方患者,东方2型糖尿病(T2DM)患者具有胰岛 $\beta$ 细胞功能受损、早相分泌缺失显著、临床表现以餐后血糖升高为主等特点,同时控制餐后血糖和空腹血糖是达到最佳血糖控制的重要策略<sup>[1]</sup>。我国2017版T2DM防治指南也建议,临床随访时须同时关注空腹血糖与餐后血糖<sup>[2]</sup>。预混胰岛素由一定比例的餐时胰岛素与基础胰岛素预混而成(如25%/75%、30%/70%、50%/50%),不仅提供每日基础胰岛素需求,也给予餐时胰岛素补充,从而更好地控制餐后血糖,使血糖达标,在总体血糖控制的基础上,作为降低餐后血糖的可选方案。

双时相门冬胰岛素30(BIA<sub>sp</sub> 30)是较常用的一种预混胰岛素类似物,与双时相人胰岛素30(BHI 30)相比,其吸收更快,达峰更高<sup>[3]</sup>。BIA<sub>sp</sub> 30比BHI 30能够更好地控制患者的餐后血糖,同时可减

少低血糖的发生<sup>[4]</sup>。双时相门冬胰岛素50(BIA<sub>sp</sub> 50)是一种新型的高预混门冬胰岛素制剂,相比预混人胰岛素50R,BIA<sub>sp</sub> 50起效更快,峰浓度回落更迅速<sup>[5]</sup>。血糖波动可预测心血管不良事件和死亡风险,低血糖事件和餐后高血糖是影响血糖波动的重点因素<sup>[6]</sup>。对于高预混胰岛素,在发挥控制餐后高血糖的同时减少低血糖,进而减少血糖波动,势必会带来临床相应获益。本研究旨在比较T2DM患者每天2次注射BIA<sub>sp</sub> 50和注射BIA<sub>sp</sub> 30联合二甲双胍方案的疗效和安全性。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取2015年6月—2017年6月于南京医科大学第一附属医院就诊的50例预混人胰岛素控制不佳的T2DM患者为研究对象,均符合1999年WHO糖尿病诊断标准。患者均为应用1 d 2次预混人胰岛素联合或者不联合口服药治疗3个月后血糖控制不佳。纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁,体重指数(BMI)23~40 kg/m<sup>2</sup>;目前使用预混人胰岛素联合或不联合口服降糖药物至少3个月;糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)7.0%~12.0%,且静脉血浆空腹血糖 $> 7.0$  mmol/L者。排除

标准:本项试验开始前6个月中,曾使用噻唑烷二酮(TZDs)超过1个月者;有肝肾功能损害者;过去1年内有心血管疾病史者;有需要紧急治疗的视网膜病变或黄斑病变者;筛选前2个月内使用类固醇激素者。

## 1.2 方法

### 1.2.1 治疗方案

研究周期共16周,包括4周导入期和12周治疗期。受试者在导入期内继续之前的胰岛素治疗,将原用的口服抗糖尿病药物改为二甲双胍(1~3次/d),在导入期内最低以500 mg/d为起始剂量,每周递增500 mg/d,直到最大耐受剂量为1 500 mg/d或2 000 mg/d。在导入期和治疗期内二甲双胍的剂量须保持在1 000~2 000 mg/d。导入期结束后,受试者按1:1随机分至BIAsp 50组或BIAsp 30组,每组各25例。双时相门冬胰岛素分别选择诺和锐50和诺和锐30(丹麦诺和诺德公司),起始剂量为受试者进行随机化前1 d总的胰岛素用量,早、晚餐前剂量按1:1进行分配。在整个治疗期,依照说明书剂量调整方案及患者个体化情况,调整胰岛素剂量,以达到餐前血糖控制目标 $\leq 6.1$  mmol/L。

### 1.2.2 观察指标

主要疗效指标为治疗后HbA1c的水平;次要疗效指标为治疗12周后空腹、三餐后2 h血糖水平,治疗后受试者达到HbA1c $< 7.0\%$ 的人数百分比。安全性指标为低血糖事件,即血糖水平 $\leq 3.9$  mmol/L或严重低血糖,另外观察每日胰岛素总量。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS22.0统计软件进行分析,结果符合正态分布数据,以平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计量资料的比较采用配对 $t$ 检验,计数资料比较用配对卡方检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

50例患者全部完成12周的治疗,脱失为0。两组患者治疗前年龄、病程、BMI、静脉血浆空腹血糖、餐后2 h平均血糖、HbA1c比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ,表1)。

治疗12周后两组空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA1c均较基线水平明显下降;治疗12周后BIAsp 50组早餐后及晚餐后2 h血糖较BIAsp 30组降低更明显,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2),同时,全天血糖控制更平稳。而两组空腹血糖和HbA1c水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。HbA1c达标率分别为59%和56%。在血糖水平得到改善的同时,

在低血糖发生方面,两组低血糖事件数均很少,且均无严重低血糖发生,未进行统计学分析。胰岛素应用剂量相似,差异无统计学意义。

表1 两组治疗前临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	BIAsp 50组	BIAsp 30组	P值
年龄(岁)	58.0 $\pm$ 12.1	59.4 $\pm$ 9.4	0.683
病程(年)	6.2 $\pm$ 2.2	5.8 $\pm$ 2.4	0.518
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.1 $\pm$ 2.3	25.4 $\pm$ 2.8	0.734
空腹血糖(mmol/L)	7.6 $\pm$ 0.4	7.7 $\pm$ 0.5	0.316
三餐2 h血糖均值(mmol/L)	11.2 $\pm$ 1.8	11.1 $\pm$ 1.8	0.862
HbA1c(%)	8.6 $\pm$ 1.0	8.6 $\pm$ 0.9	0.565

表2 两组治疗12周后相关指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	BIAsp 50组	BIAsp 30组	P值
空腹血糖(mmol/L)	6.6 $\pm$ 0.6	6.7 $\pm$ 0.2	0.166
早餐后2 h血糖(mmol/L)	7.7 $\pm$ 0.5	8.0 $\pm$ 0.4	0.016
午餐前血糖(mmol/L)	6.6 $\pm$ 0.4	6.8 $\pm$ 0.4	0.068
午餐后2 h血糖(mmol/L)	7.9 $\pm$ 0.7	8.0 $\pm$ 0.4	0.447
晚餐前血糖(mmol/L)	6.7 $\pm$ 0.6	7.0 $\pm$ 0.5	0.064
晚餐后2 h血糖(mmol/L)	7.5 $\pm$ 0.6	7.9 $\pm$ 0.4	0.011
HbA1c(%)	6.6 $\pm$ 0.7	6.9 $\pm$ 0.7	0.071
胰岛素剂量(U)	47.3 $\pm$ 4.2	47.7 $\pm$ 4.7	0.791

## 3 讨论

既往大量研究显示餐后高血糖导致心血管疾病死亡风险增加。随着空腹血糖水平升高,全因死亡和心血管死亡风险无明显改变;而随着餐后2 h血糖水平升高,全因死亡和心血管死亡风险均呈线性增加<sup>[7]</sup>。对于血糖控制的另一个指标——血糖波动也日益引起临床关注<sup>[8]</sup>。血糖波动,也称血糖变异性(blood glucose variability)、血糖漂移(blood glucose fluctuations),是血糖水平在峰值与谷值之间震荡的非稳定状态,既包括1 d之内的血糖变化,也包括在较长一段时间内比较显著的血糖变化<sup>[9]</sup>。

多个研究表明,血糖波动导致组织损伤,加速糖尿病并发症的发生发展。其致病机制可能与氧化应激相关。Ceriello等<sup>[10]</sup>以血清3-硝基酪氨酸水平作为氧化应激程度的评级指标,在健康人群和2型糖尿病患者中研究持续高血糖及血糖波动状态下的氧化应激水平。研究发现同慢性持续性高血糖相比,血糖波动所致氧化应激程度更严重。因此在糖尿病的管理中既要关注控制高血糖又要同时减少血糖波动,进而延缓糖尿病并发症的发生发展。

在中国糖尿病患者的胰岛素治疗中,由于预混

胰岛能兼顾空腹和餐后血糖而被广泛应用于临床。但是使用预混人胰岛素治疗患者的现状是总体血糖控制不满意,餐后血糖控制也很差,同时,低血糖发生率比例较高<sup>[11]</sup>。BIAsp 50是新研制的预混人胰岛素类似物,是采用基因技术把人胰岛素中的B链28的脯氨酸用门冬氨酸替代,模拟生理性胰岛素分泌的双时相胰岛素类似物,其中含有50%的可溶性门冬胰岛素和50%精蛋白结晶的门冬胰岛素。可溶性的门冬胰岛素皮下注射后可以被机体很快吸收并发挥作用,满足餐时胰岛素的需求;精蛋白结合的结晶门冬胰岛素释放缓慢,作用时间较长,可以替代基础胰岛素。郭晓蕙等<sup>[12]</sup>在中华医学会内分泌学分会年会上报告了一项随机、开放、2组、2阶段交叉设计试验,头对头比较了BIAsp 50和双时相人胰岛素50(BHI 50)联用二甲双胍的疗效和安全性。结果发现,BIAsp 50组餐后2 h血糖增幅和夜间低血糖发生率均显著低于BHI 50组。因此提示,BIAsp 50显著改善餐后血糖控制且耐受性良好。

本研究通过比较T2DM患者中2次/d注射BIAsp 50和注射BIAsp 30联合二甲双胍方案的疗效和安全性,发现使用预混胰岛素类似物BIAsp 50能够更有效地控制餐后血糖,减少血糖波动,且低血糖的事件数很少,如果结合中国人群的血糖特点,即餐后血糖升高更明显,提示对于中国患者选择预混胰岛素类似物BIAsp 50的治疗方案似乎为更佳选择,当然对于糖尿病管理应该坚持个体化治疗方案,另外BIAsp 50临床应用专家意见也指出一小部分患者使用低预混胰岛素经充分优化调整后(每日2~3次滴定至最大剂量,且联合口服降糖药治疗),餐后血糖仍然高于目标值,伴或不伴有低血糖的发生。此时,这一部分患者可考虑给予含有更高比例餐时胰岛素的BIAsp 50治疗<sup>[5]</sup>。

综上所述,临床实践中应根据患者具体情况,制定个体化血糖控制目标,选择适合的胰岛素和剂量调整方案。BIAsp 50方案可有效促使HbA1c和餐后血糖达标,且显著减少血糖波动。

#### 【参考文献】

[1] 杨文英. 中国新诊断2型糖尿病患者初始治疗方案探讨-MARCH研究解读[J]. 药品评价,2014,11(13):14-

17

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67

[3] Yang W, Ji Q, Zhu D, et al. Biphasic insulin aspart 30 three times daily is more effective than a twice-daily regimen, without increasing hypoglycemia, in Chinese subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes drugs[J]. Diabetes Care,2008,31(5):852-856

[4] Shah S, Benroubi M, Borzi V, et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) when switching from human premix 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

[5] 母义明,苏本利,焦凯,等. 门冬胰岛素50临床应用专家意见[J]. 药品评价,2015,12(23):6-8

[6] Hirakawa Y, Arima H, Zoungas S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial [J]. Diabetes Care, 2014, 37(8):2359-2365

[7] Nakagami T, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin [J]. Diabetologia, 2004, 47(3):385-394

[8] 孔小岑,孙进,李婷,等. 新诊断2型糖尿病患者日内平均血糖波动幅度影响因素分析[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(7):835-839

[9] Suh S, Kim JH. Glycemic variability: how do we measure it and why is it important? [J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(4):273-282

[10] Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients [J]. Diabetes, 2008, 57(5):1349-1354

[11] 彭永德,陈兵,庄晓明,等. 人胰岛素血糖控制不佳患者改用双时相门冬胰岛素30的治疗结果——A1chieve国际多中心观察性研究中国亚组结果[J]. 中华内分泌代谢杂志,2013,29(9):740-745

[12] 郭晓蕙,边芳,董玉梅,等. 双时相门冬胰岛素50较人胰岛素50显著降低餐后血糖增幅且安全性良好[R]. 南京:中华医学会内分泌学分会,2015

【收稿日期】 2018-06-04