调查研究 文章编号:0253-3626(2010)10-1560-03

预混胰岛素转换为甘精胰岛素治疗的疗效分析

龙 健,龚莉玲,李启富
(重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

【摘 要】目的:明确预混胰岛素联合口服药治疗失败的 2 型糖尿病患者转换为甘精胰岛素联合口服药治疗后能否提高血糖达标率。方法:将预混胰岛素联合口服药治疗但血糖控制不达标的 2 型糖尿病患者转换为甘精胰岛素联合口服药治疗,分析转换前后血糖的达标情况。结果:转换为甘精胰岛素联合口服药治疗后,空腹血糖达标率为 80.77%,餐后 2 h 血糖达标率为 72%,糖化血红蛋白小于 7%的达标率为 15.38%,糖化血红蛋白 <7.5%的达标为 46.15%的患者。糖化血红蛋白较转换前平均下降 0.6%。结论:对于 2 型糖尿病患者,如预混胰岛素联合口服药治疗不达标者可以转换为甘精胰岛素联合口服药治疗,转换后可进一步促使血糖下降,增加血糖达标比率,且转换后胰岛素使用剂量较前明显减少。

【关键词】2 型糖尿病;预混胰岛素;甘精胰岛素;达标率
【中国图书分类法分类号】R745.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-03-30

Efficacy of glargine on type2 diabetic patients whose treatment fail with premixed insulin

LONG Jian, et al
(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical Universety*)

【Abstract】*Objective*: To identify the glucose control rates of treatment with glargine combined with oral drugs in type 2 diabetes mellitus patients whose treatment were failed with premixed insulin combined with oral drugs. *Methods*: Type 2 diabetes mellitus patients whose treatment were failed with premixed insulin combined with oral drugs were switched to treatment with glargine combined with oral drugs; control rates were analyzed after switching. *Results*: After switching, 80.77% of the patients achieved fast glucose control; 72% of the patients achieved postprandial glucose control; 15.38% of the patients achieved an HbA1c level of 7%, and 46.15% achieved 7.5% .The mean reduction of HbA1c was 0.6%. Total mean insulin use was decreased. *Conclusion*: Type 2 diabetes mellitus patients whose treatment were failed with premixed insulin combined with oral drugs can be switched to treatment with glargine combined with oral drugs. After the switch, serum glucose level in patients' blood will decrease; glucose control rates will increase, and total mean insulin use will decrease.

【Key words】Type 2 diabetes mellitus; Premixed insulin; Glargine; Control rate

2 型糖尿病的发病率逐年增加,但治疗达标率仍不理想[1]。胰岛素是血糖达标的理想武器,目前胰岛素种类繁多、治疗方案多变,其中预混胰岛素在门诊使用最为广泛,但预混胰岛素治疗仍不能保证所有患者达标[2]。对于预混胰岛素联合口服药治疗不达标的患者在临床上常建议其改为胰岛素强化治疗,但强化治疗需每日注射 4 次,患者痛苦增加,难以长期坚持,依从性差,故对于预混胰岛素联合口服药治疗不达标的患者其后续治疗方案难以选择。甘精胰岛素是近年来新上市的基础胰岛素,其使用方便,应用广泛[3,4]。对于预混胰岛素联合口服药治疗不达标的 2 型糖尿病患者能否改成甘精胰岛素联合口服药治疗,更改后其达标率是否能提高?本观察就此进行分析。

作者介绍:龙 健(1977-),女,主治医师,硕士,
研究方向:2 型糖尿病的发病机理。
通讯作者:李启富,男,教授,E-mail: liqifu@yeah.net。

1 资料与方法

1.1 病例选择

从我院 2008 年 4 月 ~2009 年 2 月门诊病例中选取 2 型糖尿病患者 26 例,均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,应用预混胰岛素联合口服药治疗 3 个月以上糖化血红蛋白不达标者,将其治疗改为甘精胰岛素联合口服药治疗,随访 4 月。其中男性 11 例,女性 15 例。患者基线情况:平均病程:(7.85 ± 2.66)年;平均年龄:(58.65 ± 7.04)岁;转换前平均糖化血红蛋白:8.37% ± 0.57%;并发症及合并症情况:糖尿病周围神经病变史共 6 例;糖尿病视网膜病变病史共 5 例;糖尿病肾病病史共 1 例;高血压病共 16 例;冠心病病史共 1

例；入组前用药情况：诺和灵 30R 占 34.62%；优泌林 70/30 占 19.23%；甘舒霖 30R 占 0.077%；诺和锐 30 占 38.46%；84.62%患者使用二甲双胍者；19.23%使用阿卡波糖；0.077%使用瑞格列奈。

1.2 治疗方案

转换前：预混胰岛素联合口服药，转换后：甘精胰岛素联合口服药。患者入组后停止使用预混胰岛素，改为甘精胰岛素联合原有口服药治疗。甘精胰岛素初始剂量为预混胰岛素总量×70%×80%。第 1～4 周依据空腹血糖调节甘精胰岛素剂量，使空腹血糖 <6 mmol/L。第 5～8 周同时调节甘精胰岛素及口服药剂量使空腹血糖 <6 mmol/L，餐后血糖 <10 mmol/L。第 8 周开始同时调节甘精胰岛素剂量、口服药剂量及种类。

1.3 疗效判断

转换前及转换后 4 月测糖化血红蛋白、肝功、肾功，平时监测血糖，每日≥1 次/d。空腹血糖为试验结束前 1 周平均空腹血糖值，餐后 2 h 血糖为试验结束前 1 周平均餐后 2 h 血糖值。以空腹血糖≤6 mmol/L，餐后 2 h 血糖≤10 mmol/L，糖化血红蛋白 <7.5%为达标。以血糖水平 <3.9 mmol/L 为低血糖。

1.4 统计学处理

本文对观察数据以均数 ± 标准差表示，采用方差分析，用 SPSS13 统计软件进行分析。

2 结 果

2.1 疗效分析

2.1.1 血糖控制情况 转换后平均空腹血糖水平为(5.47 ± 0.67) mmol/L，平均餐后 2 h 血糖水平为(9.64 ± 0.87) mmol/L，转换后空腹血糖较转换前明显下降，差异有统计学意义。转换后空腹血糖达标率为 80.77%，餐后 2 h 血糖达标率为 72%。

2.1.2 糖化血红蛋白 甘精胰岛素治疗 4 月后平均糖化血红蛋白为 7.78% ± 0.95%，较转换前平均下降 0.6%。有 46.15%的患者糖化血红蛋白 <7.5%，15.38%的糖化血红蛋白小于 7%。

2.2 副作用情况

2.2.1 体重 转化后患者体重从(65.54 ± 8.98) kg 降至(64.71 ± 9.49) kg，患者体重平均下降 0.83 kg，P 为 0.748，转换前后比较差异无统计学意义。

2.2.2 低血糖情况 在甘精胰岛素治疗 4 个月期间共有 37 例次低血糖发生，没有严重低血糖发生，最低血糖值为 3.1 mmol/L。

2.2.3 甘精胰岛素治疗期间未见过敏及其他副作用。

2.3 转换前后其他指标比较

2.3.1 胰岛素剂量与口服药 胰岛素使用剂量从转换前的(32.38 ± 9.42) IU/d 减少至转换后的(26.46 ± 10.75) IU/d，转换后胰岛素使用剂量减少 5.92 IU/d，差异有统计学意义。转换后口服药种类明显增加，从(1.15 ± 0.37)种增至(1.62 ± 0.64)种。转换后 57.69%的患者使用 1 种口服降糖药物，38.46%的患者使用 2 种，0.038%使用 3 种，其中 88.46%的患者使用二甲双胍，53.85%使用阿卡波糖，11.54%使用瑞格列奈。

2.3.2 胰岛功能 换后空腹 C 肽为(1.14 ± 0.85) ng/dl，低于转换前，有统计学差异。餐后 2 h C 肽前后比较差异无统计学意义。

2.4 达标患者与未达标患者比较

鉴于转换后部分患者血糖指标未达标，为分析哪些患者更适合于甘精胰岛素治疗，故依糖化血红蛋白水平将患者分为达标组和未达标组，比较其基线情况。因治疗时间较短(仅 4 月)糖化血红蛋白≤7.0%人数较少，故选取糖化血红蛋白≤7.5%为达标值。

达标患者与未达标患者在年龄、病程、体重指数(Body mass index，BMI)、体重、糖化血红蛋白、转换前 C 肽水平和血糖水平方面差异无统计学意义。

3 讨 论

糖尿病的治疗方案众多，各有优缺点，每个方案均不能保证患者血糖水平百分百达标，故患者在治疗过程中常进行治疗方案的转换，如口服药治疗不达标的患者转换为基础胰岛素治疗，预混胰岛素治疗不达标转换为强化胰岛素治疗等。甘精胰岛素是近年来新上市的长效胰岛素，每天注射 1

表 1 转换前后比较

指标	转换前	转换后	P
糖化血红蛋白(%)	8.37 ± 0.57	7.78 ± 0.95	0.01*
腰围(cm)	88.73 ± 8.75	87.92 ± 8.18	0.73
体重(kg)	65.54 ± 8.98	64.71 ± 9.49	0.75
体重指数(kg/m²)	25.37 ± 3.27	25.16 ± 3.34	0.83
胰岛素剂量(IU/d)	32.38 ± 9.42	26.46 ± 10.75	0.04*
口服药种类	1.15 ± 0.37	1.62 ± 0.64	0*
空腹血糖(mmol/L)	10.03 ± 2.84	5.47 ± 0.67	0*
餐后血糖(mmol/L)	15.02 ± 0.65	9.64 ± 0.87	0*
C 肽(0 min)	1.76 ± 0.78	1.14 ± 0.85	0.01*
C 肽(2 h)	4.38 ± 2.02	4.09 ± 2.04	0.67

*P<0.05

表 2 达标患者与未达标患者比较

指标	糖化血红蛋白达标者(≤7.5%)	糖化血红蛋白未达标者	P
年龄(年)	58.08 ± 7.40	59.14 ± 6.96	0.71
病程(年)	7.33 ± 3.45	8.29 ± 1.77	0.96
BMI	24.4 ± 2.64	26.19 ± 3.62	0.17
体重(kg)	65.79 ± 9.16	65.32 ± 9.16	0.90
转换前平均糖化血红蛋白	8.3 ± 0.56	8.44 ± 0.59	0.56
转换前 C 肽(0 min)	1.77 ± 0.89	1.76 ± 0.71	0.98
转换前 C 肽(2 h)	4.96 ± 2.64	3.88 ± 1.17	0.18
转换前空腹血糖	9.86 ± 2.49	10.18 ± 3.20	0.78
转换前餐后 2 h 血糖	17.95 ± 2.65	18.54 ± 2.63	0.57

次，使用方便，在美国糖尿病协会 2 型糖尿病治疗共识中作为二甲双胍治疗失败的后续基础胰岛素治疗[5]。但对已使用预混胰岛素血糖不能达标的 2 型糖尿病患者能否改为长效胰岛素—甘精胰岛素联合口服药治疗呢？甘精胰岛素联合口服药治疗能否进一步提高血糖的达标率呢？本研究对此进行了短期观察。

研究显示：预混胰岛素联合口服药治疗不达标的 2 型糖尿病患者换为甘精胰岛素联合口服药治疗后，空腹血糖达标率为 80.77%，餐后血糖达标率为 72%，糖化血红蛋白 <7.5% 的达标为 46.15%，糖化血红蛋白较转换前平均下降 0.6%。说明对于 2 型糖尿病患者如预混胰岛素联合口服药治疗不达标者可以转换为甘精胰岛素治疗，转换后可进一步促使血糖下降，增加血糖达标比率。这与国外相关研究结果一致，国外 Hammer 研究也显示将预混胰岛素治疗控制不佳的患者转换为甘精胰岛素治疗，12 周后糖化血红蛋白下降 1.1%，而 Peter Sharplin 等进行的研究结果显示治疗转换 12 月后糖化血红蛋白下降 0.53%[6,7]。同时我们观察发现转换为甘精胰岛素治疗后，患者体重在短期内有轻度减轻，使用的胰岛素剂量明显减少，这有利于减轻胰岛素抵抗及减轻体内高胰岛素血症，但甘精胰岛素治疗需联合更多的口服药物。

在本观察中我们发现转换为甘精胰岛素治疗后患者的空腹 C 肽水平低于预混胰岛素治疗时，两者差异有统计学意义。我们分析这不是因为胰岛功能减退，而是甘精胰岛素减轻自身胰岛负担，保护 β 细胞的一种表现。在行 C 肽释放试验前一晚均未停止注射胰岛素，因甘精胰岛素治疗后空腹血糖很好达标，避免空腹时自身胰岛超负荷分泌，故空腹 C 肽水平低，而预混胰岛素治疗时空腹血糖控制不佳，需要自身胰岛加速分泌，故 C 肽水平高，但长久可能加重胰岛负担。因此我们认为甘精胰岛素良好控制血糖可减轻自身胰岛负担，保护 β 细胞。

在本观察中我们还发现并不是所有患者转换为甘精胰岛素治疗后糖化血红蛋白均能达标，故我们将糖化血红蛋白达标与不达标者的基本情况进行了对比分析。发现 2 组患者在病程、年龄、入组前糖化血红蛋白和 C 肽水平上没有差异。但从胰岛功能上看，达标组餐后 2 h C 肽水平似乎高于未达标组，但差异无统计学意义，这可能与本观察患者例数较少有关。从机理上看，甘精胰岛素主要降低空腹血糖，更适合于餐后胰岛功能较好的患者，在临床上我们也发现餐后血糖不是很高的患者使用甘精胰岛素能更好达标。故可在以后观察中入选更多病例，希望能发现哪些病人更适合于转换为甘精胰岛素治疗，为临床病例选择提供依据。

本方案中存在的问题：从结果看来，4 个月治疗结束后，空腹血糖及餐后血糖均有较高的达标率，但糖化血红蛋白的达标率只有 46.15%，同时糖化血红蛋白的下降也低于国外 Hammer 研究。我们分析可能与以下几点有关：①血糖目标值的选择：我们以空腹血糖≤6 mmol/L，餐后 2 h 血糖≤10 mmol/L 为血糖达标，其餐后血糖值偏高，如以餐后 2 h 血糖≤8 mmol/L 为血糖达标，进一步加强餐后血糖的控制可能能进一步增加糖化血红蛋白的达标率。②治疗方案：治疗方案规定第 1 至 4 周依据空腹血糖调节甘精胰岛素剂量，使空腹血糖 <6 mmol/L。第 5 至 8 周同时调节甘精胰岛素及口服药剂量使空腹血糖 <6 mmol/L，餐后血糖 <10 mmol/L。前 2 月都不能调节口服药种类，致使餐后血糖很难达标，也致使空腹血糖在前 2 月难以稳定达标。而我们知道糖化血红蛋白受前 2 月血糖影响最大[8]，致使糖化血红蛋白受头 2 月血糖影响而达标率较低，如能继续进行试验，在延长 2 月，第 6 月测定糖化血红蛋白，可能有更多患者达标。

4 结 论

对使用预混胰岛素治疗不达标的 2 型糖尿病患者如经济条件许可可改为甘精胰岛素联合口服药治疗，可进一步提高患者血糖达标率，但在治疗中应注意同时调节空腹和餐后血糖促使糖化血红蛋白及早达标。

参 考 文 献

[1] Bi Y, Yan J H, Liao Z H, et al. Inadequate glycaemic control and antidiabetic therapy among inpatients with type 2 diabetes in Guangdong Province of China[J]. Chinese Medical Journal, 2008, 121(8): 677-681.

[2] Turner H E; Matthews D R. The use of fixed-mixture insulins in clinical practice[J]. European Journal Of Clinical Pharmacology, 2000, 56(1): 19-25.

[3] Goykhman S, Drincic A, Desmangles J C, et al. Insulin Glargine: a review 8 years after its introduction[J]. Expert Opinion On Pharmacotherapy, 2009, 10(4): 705-718.

[4] Reinhart L, Panning C A. Insulin glargine: a new long-acting insulin product [J]. American Journal of Health-System Pharmacy, 2002, 59(7): 643-649.

[5] Nathan D M, Buse J B, Davidson M B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 Diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American diabetes association and the european Association for the study of diabetes [J]. Diabetes Care, 2008, 32(1): 173-175.

[6] Hammer H, Klinge A. Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on premixed insulin: effect of initiating insulin glargine plus oral antidiabetic agents on glycaemic control in daily practice[J]. Int J Clin Pract, 2007, 61(12): 2009-2018.

[7] Sharplin P, Gordon J, Peters J R, et al. Switching from premixed insulin to glargine-based insulin regimen improves glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes: a retrospective primary care-based analysis[J]. Cardiovascular Diabetology, 2009, 16(8): 9.

[8] Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, glycated albumin, and fructosamine and analysis of their weight functions against preceding plasma glucose level[J]. Diabetes Care, 1995, 18(4): 440-447.

（责任编辑：张学颖）