

地特胰岛素与 NPH 胰岛素治疗口服降糖药控制不佳的 2 型糖尿病 临床比较研究

杨架林 李雪松 沈春芳 张 钰 范晓方 任凤东

(上海瑞金医院集团闵行区中心医院内分泌科 上海 201100)

摘要 目的:观察口服降糖药控制不佳的 2 型糖尿病患者分别加用地特胰岛素和 NPH 胰岛素治疗 24 周的有效性和安全性。方法:63 例口服降糖药物控制不佳($HbA1c > 7\%$)的 2 型糖尿病患者随机加用地特胰岛素或鱼精蛋白锌(NPH)胰岛素作为基础胰岛素,每日 1 次治疗 24 周,比较两组治疗前后糖化血红蛋白、体重、血脂的变化及低血糖的发生率。结果:两组的糖化血红蛋白、空腹血糖与基线比较均有显著下降,治疗后组间无差异。与 NPH 胰岛素组比较地特胰岛素组体重增加明显减少,差异有统计学意义。地特胰岛素组治疗期间全部低血糖次数较 NPH 胰岛素组减少 54.69%($P < 0.01$)。结论:地特胰岛素与 NPH 胰岛素相比,在有效控制血糖的同时可降低低血糖发生风险,而且有减少体重增加的优势。

关键词:2 型糖尿病;地特胰岛素;NPH 胰岛素

中图分类号:R587.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2011)21-4109-04

A Randomized, Parallel Study Comparing Insulin Detemir with NPH Insulin as Add-on Therapy for Type 2 Diabetes

YANG Jia-lin, LI Xue-song, SHEN Chun-fang, ZHANG Yu, FAN Xiao-fang, Feng-dong, REN feng-dong

(Department of Endocrinology, Minhang Central Hospital, Shanghai, 201100, China)

ABSTRACT Objective: To assess efficacy and safety of insulin detemir or NPH insulin added to oral therapy for type 2 diabetes.

Methods: Individuals ($n=63$) with $HbA1c$ exceed 7% were randomized to addition of once-daily insulin detemir or NPH insulin in a parallel-group trial. Outcomes assessed included $HbA1c$, body weight, triglyceride, total cholesterol, LDL-C, HDL-C and risk of hypoglycemia. **Result:** After 24 weeks treatment, FPG and $HbA1c$ were both decreased than baseline, but no significantly different between two groups. Weight gain was less in detemir insulin group. Compared with NPH insulin, the risk for all hypoglycemia with insulin detemir was reduced by 54.69% ($P < 0.01$). **Conclusion:** Insulin detemir compared with NPH insulin achieves same glycaemic control with reduced hypoglycemia and less weight gain.

Key Words: Type 2 diabetes; Insulin detemir; Insulin NPH

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)21-4109-04

使用口服降糖药物血糖控制不佳的 2 型糖尿病 (T2DM)患者可通过胰岛素治疗降低血糖水平。在口服降糖药基础上加用基础胰岛素是起始胰岛素治疗的常用方法之一^[1]。但是,在临床实践中却面临一个难题:以皮下注射为主的胰岛素给药方式如何能最大程度地模拟基础胰岛素分泌。地特胰岛素(insulin detemir)是第一个通过酰化反应将脂肪酸与胰岛素分子结合而获得的长效胰岛素类似物,注射后可在皮下形成双六聚体。这种聚合过程使地特胰岛素的作用延迟从而减慢其在皮下组织的扩散和吸收速度。此外,皮下注射地特胰岛素后,它能与组织间液中的白蛋白结合,当进入血液循环后,超过 98%的地特胰岛素与血浆白蛋白可逆性结合^[2],进一步减慢胰岛素吸收速度。本研究为一项开放、随机的临床研究,旨在比较我院口服药物治疗不佳的 2 型糖尿病患者起始增加地特胰岛素或 NPH 胰岛素治疗的有效性,安全性和对体重增加的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2010 年 4 月至 2010 年 6 月期间在我院就诊的 63 例符合 1999 年 WHO 诊断标准的 2 型糖尿病患者。入选标准:18 岁及以上;口服一种或两种降糖药物(二甲双胍,胰岛素促泌剂, α 糖苷酶抑制剂),用量至少是最大推荐剂量的 50%,治疗方案至少 3 个月未改变, $HbA1c > 7\%$ 。排除标准:同时使用会影响糖代谢的其他药物(例如,全身用糖皮质激素、非选择性 β 阻滞剂),且在研究过程中可能改变用药方案或剂量;曾经使用过或正在使用会影响脂代谢的药物,如降脂药;有严重心、肝、肺、肾及胃肠道疾病;妊娠、哺乳、计划妊娠、或未采取足够避孕措施;存在无意识性低血糖病史;存在急性并发症。退出标准:研究期间对每日一次地特胰岛素或 NPH 胰岛素治疗方案进行改变者。

1.2 研究方法

1.2.1 分组 所有患者原口服药治疗方案不变,按 1:1 随机分配到地特胰岛素组与 NPH 胰岛素组。基线时两组临床特征,血糖水平及生化指标比较见表 1 (Table 1)。差异无统计学意义($P > 0.05$)。

作者简介:杨架林(1963-),博士,主任医师,研究方向:擅长内分泌代谢病,尤其是糖尿病、甲状腺疾病的诊治。

科室电话:021-64923400. Email: jia_jial@126.com

(收稿日期:2011-06-12 接受日期:2011-07-05)

05)。

1.2.2 胰岛素调整方法 两组患者均一天一次睡前加用胰岛素(地特胰岛素或NPH胰岛素)。均为丹麦诺和诺德公司生产。起始剂量为10U/d,如空腹血糖<7mmol/L,则起始剂量改为0.1-0.2U/(kg.d)或6U/d。根据平均3次早餐前自我监测空腹血糖水平(SMBG)调整胰岛素剂量。直至空腹血糖水平达到4.4-6.1mmol/L。具体剂量调整方案:SMBG在6.1-8.0mmol/L,胰岛素剂量增加2U/d;SMBG在8.1-9.0mmol/L,胰岛素剂量增加4U/d;SMBG在9.1-10.0mmol/L,胰岛素剂量增加6U/d;SMBG>10mmol/L,胰岛素剂量增加10U/d;一次SMBG在3.1-4.0mmol/L,胰岛素剂量减少2U/d;一次SMBG在<3.1mmol/L,胰岛素剂量减少4U/d;

1.2.3 观察指标 低血糖症状:有症状,无血糖值或毛细血管血糖>3.9mmol/L。轻度低血糖:有症状且毛细血管血糖<3.9mmol/L。严重低血糖:有症状且不能自行处理,和或毛细血管血糖低于2.9mmol/L。监测基线时及治疗24周后BMI、WHR、FPG、2hPG、HbA1c、肝功能、血脂。治疗12周时加测一次HbA1c。自我血糖监测(SMBG)采用罗氏优越型血糖仪。糖化血红蛋白(HbA1c)采用高效液相色谱法测定(Bio-Rad的VARIANT离子交换高效液相仪)。

1.2.4 统计学方法 应用SPSS 13.0统计软件对结果进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。两组间比较运用t检验。治疗前后不同治疗组间比较采用方差分析(ANOVA),计数资料采用卡方检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

24周随访结束时,全部63例患者均完成临床观察,脱落

率为0。

2.1 地特胰岛素组与NPH胰岛素组患者一般临床特征及生化参数比较

(表1,Table 1):地特胰岛素组纳入患者32例,NPH胰岛素组纳入患者31例。治疗前患者性别、年龄、病程、体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c),甘油三脂(TG),胆固醇(TC),高密度脂蛋白(HDL-C),低密度脂蛋白(LDL-C),丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)差异均无统计学意义(P>0.05)。治疗24周后两组HbA1c均较基线时明显下降,差异有统计学意义(P<0.01),但两组间比较差异无统计学意义(见图1, Fig.1)。治疗24周后两组甘油三脂与总胆固醇均较基线时下降,地特胰岛素组相对明显,但组间差异无统计学意义。

2.2 地特胰岛素组与NPH胰岛素组患者治疗24周后体重变化比较

两组治疗后体重均较基线时增加。地特胰岛素组体重增加1.3±0.3kg,NPH胰岛素组体重增加2.9±0.5kg。地特胰岛素组体重增加明显减少,差异有统计学意义(P<0.05)(图2, Fig.2)。

2.3 低血糖事件发生情况

随访期间,NPH组有2例轻度低血糖发生,其余事件均为低血糖症状。全部患者均无严重低血糖及其他严重不良反应发生。治疗第4周至8周时低血糖症状发生率最高(NPH胰岛素组32次,地特胰岛素组11次)。NPH胰岛素组治疗期间全部低血糖发生次数为128次,地特胰岛素组治疗期间全部低血糖发生次数为50次,较NPH胰岛素组减少54.69%(P<0.01)。(图3, Fig.3)

2 结果

Table 1 不同治疗组基线时与治疗24周后临床特征及生化参数比较
Table 1 Clinical characteristics and laboratory parameters of two groups baseline and after 24 weeks

参数	Detemir 组	NPH 组	P 值	Detemir 组	NPH 组	P 值
	基线 Baseline			24 周后 After 24 weeks		
N(M/F)	32(17/15)	31(16/15)	>0.05			
Age(year)	63.97± 7.14	62.91± 7.96	>0.05			
Course of disease (year)	9.8± 5.5	10.0± 7.4	>0.05			
BMI(kg/m²)	24.93± 2.85	24.96± 2.32	>0.05	25.12± 1.16	26.11± 2.13	>0.05
WHR	0.92± 0.05	0.93± 0.18	>0.05	0.92± 1.05	0.93± 0.57	>0.05
FPG(mmol/L)	8.81± 5.43	8.06± 4.43	>0.05	5.51± 2.23	5.79± 2.14	>0.05
HbA1C(%)	8.30± 1.56	8.22± 1.73	>0.05	6.55± 0.51	6.91± 0.83	>0.05
TG(mmol/L)	2.36± 1.15	2.12± 1.49	>0.05	1.98± 1.67	1.88± 1.19	>0.05
TC(mmol/L)	4.55± 0.78	4.92± 1.1	>0.05	4.11± 0.92	4.79± 0.78	>0.05
HDL-C(mmol/L)	1.21± 0.35	1.14± 0.30	>0.05	1.30± 0.46	1.06± 0.57	>0.05
LDL-C(mmol/L)	3.61± 0.66	3.49± 1.18	>0.05	3.48± 1.29	3.21± 0.97	>0.05
ALT(mmol/L)	31.90± 9.11	27.17± 12.04	>0.05	35.56± 7.45	30.30± 9.16	>0.05
AST(mmol/L)	27.17± 17.15	30.71± 18.83	>0.05	28.17± 11.34	30.56± 11.47	>0.05

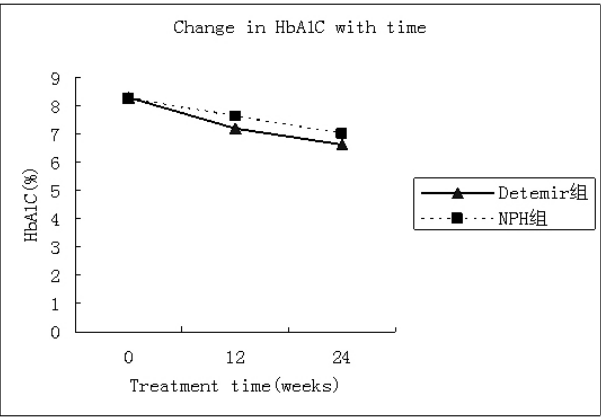


图1 不同治疗组糖化血红蛋白比较

Fig.1 HbA1c changes in type 2 diabetic patients treated with insulin Detemir or insulin NPH group

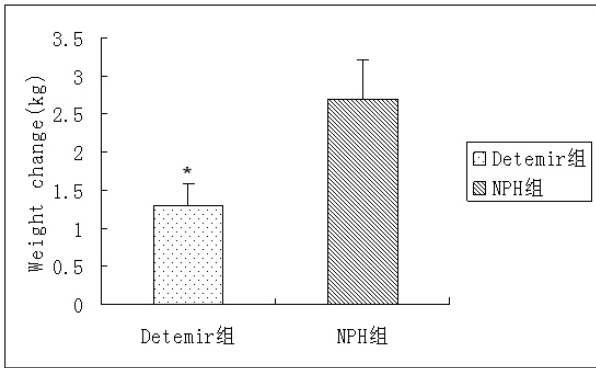


图2 不同治疗组 24 周随访结束时体重比较

Fig.2 Weight change of two groups (P<0.05)

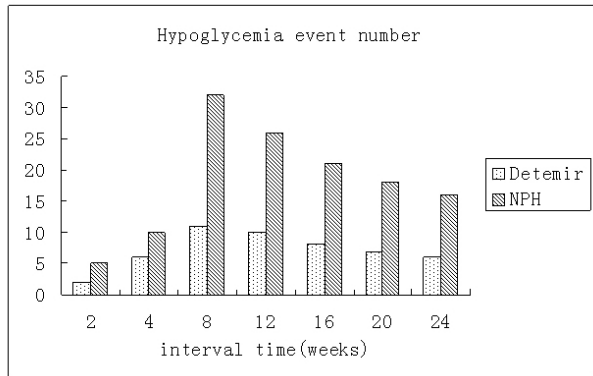


图3 不同治疗组低血糖事件分析。

Fig.3 Hypoglycemia event number in type 2 diabetic patients treated with insulin Detemir or insulin NPH.(all reported events including symptoms only)

3 讨论

随着 2 型糖尿病自然病程的进展和胰岛β 细胞功能的进行性衰退,大多数的患者需要胰岛素治疗来获得良好的血糖控制。众多指南推荐对于口服降糖药物疗效不佳的 2 型糖尿病患者应适时、尽早启用胰岛素治疗。DAWN 研究证实,由于患者对注射感到恐惧,担心发生低血糖和体重增加,导致许多医

疗机构人员处于依从性方面担心而倾向于推迟起始胰岛素的治疗^[3]。

传统的上以鱼精蛋白锌胰岛素 (NPH) 作为基础胰岛素。NPH 是人胰岛素与鱼精蛋白制成的混悬液,注射后在皮下形成微沉淀而缓慢解离和吸收,从而延长作用时间,存在吸收变异大、作用峰值明显、低血糖发生率高缺点。地特胰岛素是一种长效胰岛素类似物,其分子结构变化为去除人胰岛素 B 链 30 位的苏氨酸残基,以共价键将 14 碳的脂肪酸连接到 B 链 29 位的赖氨酸残基的 ε 位上。引入的脂肪酸使其易于自我形成聚合体并能够与白蛋白可逆性结合,通过增强胰岛素的自我聚合能力以及与白蛋白可逆性结合能力,延迟吸收的机制来延长作用时间。注射前,地特胰岛素以六聚体形式保存在无色澄清的中性溶液中,皮下注射后,自联作用可使其形成双六聚体,且与白蛋白可逆性结合,只有缓慢释放出的游离单体才可透过血管内皮吸收进入血液,这是主要的延迟机制。进入血液循环后,98%的地特胰岛素保持与血浆白蛋白可逆性结合,只有 2%以游离单体形式逐渐进入靶组织间液,这起到进一步的延迟作用。并且,地特胰岛素制剂为澄清溶液,注射前不需要重悬,因此不会由于注射浓度差异而造成吸收变异。地特胰岛素的自联作用以及能与白蛋白结合的特征决定了其拥有作用平稳、变异性小的优点^[4]。

国外的一些临床研究表明地特胰岛素与传统 NPH 胰岛素相比,具有良好的血糖控制,较低的低血糖发生率等优势。Hermansen^[5]等针对口服降糖药疗效不佳的患者分别给予地特胰岛素和 NPH 胰岛素每日 2 次注射。两组患者均得到了相似的血糖控制。但地特胰岛素低血糖发生率明显减少,整体低血糖发生风险减少了 47%,夜间低血糖发生风险减少了 55%。进一步的临床研究发现,在口服降糖药物基础上加用地特胰岛素每日 1 次与每日 2 次血糖控制水平相近,每日 2 次组整体低血糖风险和夜间低血糖风险均增加^[6]。本研究中给予患者每日 1 次地特胰岛素,观察 24 周后也得到了与 Hermansen 相似的结果,同时低血糖风险明显减少。

胰岛素治疗引起 2 型糖尿病患者体重增加的副作用一直是专家的共识,同时也是难以避免的。体重增加可能会加重胰岛素抵抗,这也成为尽早启用胰岛素治疗的障碍。PREDICTIVE 研究亚组分析了 2377 例欧洲初发 2 型糖尿病患者应用地特胰岛素 +OAD 方案,随访 14.4 周的结果显示,应用每日一次地特胰岛素联合 OAD 方案可获得更好的血糖控制,发生低血糖的风险低,且对体重无不良影响^[7]。Dornhorst 等将原使用 NPH 或甘精胰岛素的 2 型糖尿病患者改用地特胰岛素作为基础胰岛素治疗。他们发现,改用地特胰岛素治疗 14 周后,FPG 波动幅度明显减小,严重低血糖事件和低血糖发生率降低,体重却较换药前明显下降,NPH 组减轻 0.7kg,甘精组减少 0.5kg^[8]。本研究对地特胰岛素与 NPH 胰岛素的 24 周临床观察也提示地特胰岛素组体重增加明显减少,同时,本研究还发现治疗 24 周后地特胰岛素组与 NPH 组比较甘油三酯与总胆固醇下降明显,但差异无统计学意义。DCCT 研究已经提示胰岛素治疗相关的体重增加可能与血脂谱异常和血压控制不良相关。在 DCCT 研究中,即使轻度的体重增加也会对血脂和收缩压有负

面作用。强化治疗通常与血浆 TG、TC、LDL-C 水平的降低相关,然而,当按照体重增加进一步分层比较时,那些体重增加在最高的 1/4 层的患者比那些处于较低或更低的 1/4 层的患者具有更高的 TG、TC、LDL-C 和收缩压水平,也具有较低的 HDL-C 水平^[9]。

虽然已有数个临床研究证实地特胰岛素与 NPH 胰岛素或甘精胰岛素相比有明显的减少体重增加效应,但其具体尚未明确。糖尿病患者皮下注射胰岛素并非完全符合胰岛素的生理状态。皮下注射胰岛素后,肝脏的胰岛素浓度与外周循环的胰岛素浓度相比是非生理性的。外周组织的胰岛素浓度过高,也就是所谓的外周组织的过度胰岛素化,脂肪分解被不适当抑制而导致体重增加。地特胰岛素能够与白蛋白可逆性地结合,与白蛋白结合的地特胰岛素不能穿越毛细血管内皮细胞,从而推迟了地特胰岛素由体循环转移至外周靶组织。然而无论游离的还是与白蛋白结合的地特胰岛素均能穿越肝窦血管内皮并暴露于肝细胞,使肝细胞处于较高浓度的地特胰岛素微环境中,从而减少了地特胰岛素其对外周靶器官脂肪和骨骼肌的作用。Hordern^[10]利用葡萄糖钳夹实验比较了地特胰岛素和 NPH 对健康人体肝脏葡萄糖输出的作用,发现低浓度和高浓度的地特胰岛素均可显著降低肝脏的葡萄糖输出率,即可抑制肝糖输出。最近的研究提示,地特胰岛素比甘精胰岛素有更强的减少游离非酰化脂肪酸 (NEFA) 的作用,同时增强肝脏物质代谢作用^[11]。提示地特胰岛素对肝脏代谢的影响有待于进一步研究。

综上所述,本研究提示地特胰岛素与传统的鱼精蛋白锌 (NPH) 胰岛素相比,在有效控制血糖的同时可降低低血糖发生风险,而且有减少体重增加优势。同时,本研究还发现治疗 24 周后地特胰岛素组甘油三酯与总胆固醇下降明显,但差异无统计学意义。地特胰岛素是否有改善血脂谱的作用,还有待于进一步的研究证实。

参考文献(References)

[1] Wright A, Burden AC, Paisey EB, et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57)[J]. Diabetes Care, 2002, 25: 330-336

[2] Soran H, Younis N. Insulin detemir; a new basal insulin analogue[J]. Diabetes Obes Metab, 2006, 8: 26-30

[3] Philis-Tsimikas A. Tolerability, safety and adherence to treatment with insulin detemir injection in the treatment of type 2 diabetes[J]. Patient Preference and Adherence, 2008, 2: 323-332

[4] Kurtzhals P. Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue: the pharmacology of insulin detemir [J]. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004, 28 Suppl 2: S23-28

[5] Hermansen K, Clauson P, Davies M, et al. A 26-Week, Randomized, Parallel, Treat-to-Target Trial Comparing Insulin Detemir With NPH Insulin as Add-On Therapy to Oral Glucose-Lowering Drugs in Insulin-Naïve People With Type 2 Diabetes [J]. Diabetes Care, 2006, 29: 1269-1274

[6] J. Rosenstock, M. Davies, P. D. Home, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2008, 51: 408-416

[7] Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naïve or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study [J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9: 418-427

[8] Dornhorst A, Luddeke HJ, Koenen C, et al. Transferring to insulin detemir from NPH insulin or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow up data from Predictive [J]. Diabetes Obes Metab, 2008, 10: 75-81

[9] The DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial [J]. Am J Cardiol, 1995, 75: 894-903

[10] Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, et al. Hordern SV, Wright JE, Umpleby AM, et al. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h glycaemic clamp[J]. Diabetologia, 2005, 48: 420-426

[11] Moore MC, Smith MS, Turney MK, et al. Comparison of insulins detemir and glargine: effects on glucose disposal, hepatic glucose release and the central nervous system[J]. Diabetes Obes Metab, 2011 May 6. DOI: 10.1111/j. [Epub ahead of print]