

## 口服降糖药联合地特胰岛素及餐前一次门冬胰岛素的治疗达标临床观察

丘红梅, 沈国清, 刘开平, 李 薇, 周晓芳, 姚纪瑜  
(昆明医科大学第六附属医院内分泌科, 云南 玉溪 653100)

**[摘要]** **目的** 观察 2 型糖尿病 (T2DM) 患者经口服降糖药联合地特胰岛素治疗仍未达标时, 于餐前增加 1 次门冬胰岛素的有效性、安全性和可行性。 **方法** 采用自身治疗前后对照的方法。 30 例经口服降糖药联合地特胰岛素治疗而糖化血红蛋白 (HbA1c) > 6.5% 但 < 9% 的患者, 于主餐前加用门冬胰岛素治疗 12 周。 **结果** 12 周后, 患者 HbA1c 由治疗前的 (7.96 ± 0.57) % 降至 (6.83 ± 0.46) % ( $P < 0.001$ ), 其中 7 例 (23.33%) 达到 ≤ 6.5%, 22 例 (73.33%) 达到 < 7.0%。 不同餐前注射门冬胰岛素组餐后血糖均较前明显降低, HbA1c 分别为 (6.93 ± 0.41) %、 (6.84 ± 0.35) % 和 (6.52 ± 0.61) %。 患者低血糖发生率低, 无夜间低血糖和严重低血糖事件发生。 患者平均体重及体重指数均明显下降。 **结论** 对于口服降糖药联合地特胰岛素治疗血糖控制欠佳的 T2DM 患者, 于主餐前增加 1 次门冬胰岛素可以有效、安全地降低患者血糖, 提高达标率, 可减少体重增加, 而且有较高的可行性。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 地特胰岛素; 门冬胰岛素; 联合治疗

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 04 - 0133 - 05

## Efficacy of the Addition of a Single Bolus of Insulin Aspart in Combination with Basal Insulin Detemir and Oral Antidiabetic Drugs

QIU Hong - mei, SHEN Guo - qing, LIU Kai - ping, LI Wei, ZHOU Xiao - fang, YAO Ji - yu  
(Dept. of Endocrinology, The Sixth Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yuxi Yunnan 653100, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the efficacy, safety and feasibility of the addition of a single bolus of insulin aspart before meal, in combination with basal insulin detemir and oral antidiabetic drugs (OADs) in the treatment of patients with type 2 diabetes. **Methods** 30 patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled (HbA1c 6.5% - 9.0%) on their previous detemir and OADs regimen were included in this 12 weeks, self-control study before and after treatment. A single injection of aspart was added, at main mealtime, to their existing therapy. **Results** HbA1c was decreased from (7.96 ± 0.57) % to (6.83 ± 0.46) % after 12 weeks ( $P < 0.001$ ). 7 patients (23.33%) obtained the target of HbA1c ≤ 6.5%, 22 patients (73.33%) obtained the target of HbA1c < 7.0%. Aspart given at breakfast, lunch or dinner was equally effective in controlling plasma glucose level, and the HbA1c was (6.93 ± 0.41) %, (6.84 ± 0.35) %, (6.52 ± 0.61) % separately. The prevalence of hypoglycemia was lower, and no nocturnal hypoglycemia and serious hypoglycemia was reported. Body weight and body mass index were decreased compared with base line. **Conclusion** A single main mealtime bolus of aspart, added to detemir and OADs, is proved to be a practicable regimen which can significantly improve HbA1c levels and decrease body weight.

**[Key words]** Type 2 diabetes mellitus; Insulin detemir; Insulin aspart; Combination therapy

---

**[作者简介]** 丘红梅 (1966~), 女, 广东梅县人, 医学学士, 主任医师, 主要从事内分泌代谢性疾病临床工作。

DCCT 及 UKPDS 等研究结果证实, 强化控制血糖可以降低 2 型糖尿病患者的微血管及大血管并发症<sup>[1,2]</sup>。但是, 研究显示无论是生活方式干预或者口服降糖药 (OADs) 联合治疗均不能延缓  $\beta$  细胞进行性衰退的进程, 难以维持血糖的长期达标<sup>[3]</sup>。因此, 美国糖尿病协会 (ADA) 糖尿病诊疗标准及我国 2 型糖尿病治疗指南中指出, 在单纯生活方式干预和 OADs 治疗失效时应尽早启动基础胰岛素治疗, 以达到对患者血糖的良好控制<sup>[4]</sup>。对于经基础胰岛素和 OADs 治疗仍不能达标的患者, ADA 和欧洲糖尿病研究学会 (EASD) 的共识推荐: 可逐次增加餐时胰岛素控制餐时血糖<sup>[5]</sup>, 这体现了基础-餐时个体化治疗理念。对于基础胰岛素加 1 次餐时胰岛素 (简称“1+1”) 的治疗方案, 国外已经有 OADs 联合谷赖胰岛素及来得时达标研究 (orals plus apidra and LANTUS, OPAL) 结果的报道<sup>[6]</sup>, 此方案调整简便灵活, 适合不同的生活及运动方式, 一些患者不必一定进入“3+1”强化治疗模式即可安全达标。目前国内尚缺乏“1+1”治疗方案的研究, 有必要验证此治疗方案对国人的疗效和安全性。本研究在 OADs 联合地特胰岛素仍未达标时, 酌情于餐前增加 1 次门冬胰岛素, 观察此方案的有效性、安全性和可行性。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选自昆明医科大学第六附属医院内分泌科门诊 2012 年 1 月至 2013 年 1 月 2 型糖尿病患者 30 例。DM 采用 1999 年 WHO 诊断标准。年龄 34 ~ 65 岁, 使用地特胰岛素 3 个月以上, 且至少联用 2 种 OADs 并稳定 1 个月以上 (治疗方案不变且空腹血糖前后变化  $\leq 2$  mmol/L); HbA1c  $> 6.5\%$  但  $< 9\%$ ; 空腹血糖  $< 8.0$  mmol/L, 且至少有 1 餐餐后血糖  $> 8.0$  mmol/L; 无严重心、肝、肾疾患。

有以下情况之一者不能纳入本研究: 1 型糖尿病; 孕妇、拟妊娠或哺乳期妇女; 肝功能异常、谷丙转氨酶 (ALT) 为正常上限 2 倍以上者; 有明显肾脏疾病或肌酐  $\geq 133$  mmol/L 者; 有明显影响血糖的各种疾病 (如甲状腺功能亢进症、皮质醇增多症等); 接受类固醇激素等影响血糖的药物患者。

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 治疗方案调整期 (0 ~ 4 周)** 选择 3 餐中餐后血糖最高的 1 餐, 于该餐前加用门冬胰岛素。门冬胰岛素建议 4 U 起始, 根据餐后血糖的情况, 每 7 d 调整 2 ~ 4 U, 力争使该餐后血糖  $\leq 8.0$

mmol/L。原地特胰岛素剂量可根据空腹血糖酌情调整, 使其达标或维持达标。但地特胰岛素的剂量只能维持或减少而不能增加。在加用餐时胰岛素之后, 只能维持或减少而不能增加 OADs 的种类和剂量, 以便观察餐时胰岛素的作用。加用门冬胰岛素的 1 餐前应停用短效胰岛素促泌剂。每周监测空腹及 3 餐后 2 h 血糖、睡前血糖。

**1.2.2 治疗方案稳定期 (5 ~ 12 周)** 治疗方案维持稳定 8 周, 原则上治疗方案维持不变, 但如果因为病情需要微调, 地特胰岛素的剂量以及 OADs 的种类和剂量只能减少而不能增加, 而餐时胰岛素的剂量可以酌情加减。第 8 周监测空腹及 3 餐后 2 h 血糖、睡前血糖。第 12 周末监测空腹血糖、餐前及餐后 2 h 血糖、睡前、3:00 am 血糖, 同时测定 HbA1c。力求 HbA1c  $< 7.0\%$ 。

**1.2.3 研究药物和使用方法** 地特胰岛素 (诺和平), 每日固定时间皮下注射 1 次。门冬胰岛素 (诺和锐), 餐前皮下注射, 均为诺和诺德公司生产。OADs 种类不限, 生产厂家不限, 按医嘱服用。

**1.2.4 实验室指标及方法** 对所有入组患者测定基线时及治疗后 12 周时糖化血红蛋白 (HbA1c), HbA1c 采用免疫比浊法测定。全部血糖测定均用手指末梢血, 使用美国雅培血糖仪测定。

### 1.3 有效性及安全性评价

测定 OADs+地特胰岛素+1 次门冬胰岛素治疗后, HbA1c 和 3 餐前后血糖谱的变化及达标率。记录研究期间低血糖发生的次数、时间和严重程度。任何时间患者感觉或他人发现有低血糖症状和体征, 或血糖  $\leq 3.9$  mmol/L, 为低血糖反应; 如患者出现昏迷、精神症状或需静注葡萄糖为严重低血糖。记录研究前后的体重变化及其他不良反应。

### 1.4 统计学处理

所有数据均采用 SPSS 统计分析软件包处理, 正态分布资料使用  $(\bar{x} \pm s)$ , 偏态分布使用  $M \pm Q$  表示集中趋势和离散趋势, 数据之间比较使用配对  $t$  检验进行,  $P < 0.05$  为差异有统计意义。

## 2 结果

### 2.1 受试者基线资料

患者年龄  $(49.57 \pm 8.35)$  岁, 男性 18 例, 女性 12 例, 体重  $(67.57 \pm 10.11)$  kg, 体重指数  $(25.07 \pm 2.35)$  kg/m<sup>2</sup>, 病程  $(60 \pm 51)$  个月 (使用中位数加减四分位数间距), HbA1c  $(7.96 \pm 0.57)\%$ , 空腹血糖  $(7.62 \pm 0.37)$  mmol/L。原药物治疗情况: 53.33% (16 例) 联合 2 种口服药物,

46.66% (14例)联合3种口服药物;其中27例(90%)患者使用二甲双胍,29例(96.67%)使用阿卡波糖,18例(60%)使用瑞格列奈。

## 2.2 胰岛素剂量

基线及12周时平均地特胰岛素剂量为 $(14.40 \pm 4.50)$ U/d和 $(13.27 \pm 3.73)$ U/d,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。门冬胰岛素剂量为 $(11.20 \pm 2.80)$ U/d( $6.00 \sim 17.00$ U/d);注射时间:早餐前17例(56.67%),午餐前7例(23.33%),晚餐前6例(20%)。联合OADs情况:23.33%(7例)联合1种口服药物,53.33%(16例)联合2种口服药物,23.33%(7例)联合3种口服药物。

## 2.3 血糖控制情况

与基线血糖相比,治疗后1~12周,患者平均

血糖进行性下降;治疗12周后各时点血糖包括空腹血糖、餐前血糖、3餐后2h血糖及睡前、3:00am血糖均明显降低。空腹血糖下降1.29 mmol/L,早餐后2h血糖下降5.25 mmol/L,午餐后2h血糖下降3.25 mmol/L,晚餐后2h血糖下降2.51 mmol/L,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗12周时HbA1c由治疗前的 $(7.96 \pm 0.57)$ %降至 $(6.83 \pm 0.46)$ %( $P < 0.01$ ),见表1、表2。

治疗前仅2例 $< 7.0\%$ ,治疗后7例(23.33%)达到 $\leq 6.5\%$ ,22例(73.33%)达到 $< 7.0\%$ 。第12周时,早餐前、午餐前、晚餐前注射门冬胰岛素组空腹及3餐后血糖均较前明显下降,HbA1c也明显下降,分别为 $(6.93 \pm 0.41)$ %、 $(6.84 \pm 0.35)$ %和 $(6.52 \pm 0.61)$ % ,见表3、表4。

表1 患者基线时及12周时全天血糖谱的变化(mmol/L)及HbA1c(%)比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of glucose spectrum and HbA1c (%) between at baseline and at week 12 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血糖				HbA1c
	空腹	早餐后	午餐前	午餐后	
基线	$7.62 \pm 0.37$	$12.56 \pm 3.24$	$8.58 \pm 1.83$	$10.83 \pm 2.12$	$7.96 \pm 0.57$
12周	$6.33 \pm 0.28^{**}$	$7.31 \pm 1.28^{**}$	$5.49 \pm 0.54^{**}$	$7.58 \pm 0.45^{**}$	$6.83 \pm 0.46^{**}$

与基线比较, \*\* $P < 0.01$ 。

表2 患者基线时及12周时全天血糖谱的变化(mmol/L)及HbA1c(%)比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of glucose spectrum and HbA1c (%) between at baseline and at week 12 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血糖				HbA1c
	晚餐前	晚餐后	晚前	3点	
基线	$7.58 \pm 0.85$	$10.01 \pm 2.37$	$7.49 \pm 0.65$	$7.26 \pm 0.51$	$7.96 \pm 0.57$
12周	$5.44 \pm 0.53^{**}$	$7.5 \pm 0.94^{**}$	$6.04 \pm 0.5^{**}$	$6.13 \pm 0.62^{**}$	$6.83 \pm 0.46^{**}$

与基线比较, \*\* $P < 0.01$ 。

表3 不同餐前门冬胰岛素注射组基线与12周时HbA1c及血糖情况比较[mmol/L, ( $\bar{x} \pm s$ )]

Tab. 4 Comparison of glucose spectrum and HbA1c (%) in different preprandial of Aspart between at baseline and at week 12 [mmol/L, ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	血糖				HbA1c
	空腹	早餐后	午餐前	午餐后	
早餐前组					
基线	$7.8 \pm 0.26$	$15.21 \pm 0.99$	$9.88 \pm 1.30$	$10.37 \pm 0.64$	$8.1 \pm 0.53$
12周	$6.38 \pm 0.26^{**}$	$7.31 \pm 1.47^{**}$	$5.58 \pm 0.61^{**}$	$7.61 \pm 0.32^{**}$	$6.93 \pm 0.41^{**}$
午餐前组					
基线	$7.44 \pm 0.28$	$9.06 \pm 1.15$	$6.99 \pm 0.66$	$14 \pm 0.6$	$7.87 \pm 0.42$
12周	$6.11 \pm 0.27^{**}$	$7.14 \pm 0.7^{**}$	$5.49 \pm 0.45^{**}$	$7.79 \pm 0.38^{**}$	$6.84 \pm 0.35^{**}$
晚餐前组					
基线	$7.32 \pm 0.44$	$9.12 \pm 0.82$	$6.78 \pm 0.55$	$8.42 \pm 1.6$	$7.67 \pm 0.76$
12周	$6.42 \pm 0.25^{**}$	$7.5 \pm 1.38$	$5.23 \pm 0.4^{*}$	$7.27 \pm 0.7$	$6.52 \pm 0.61^{**}$

与基线比较, \*\* $P < 0.01$ 。

表 4 不同餐前门冬胰岛素注射组基线与 12 周时 HbA1c 及血糖情况比较 [mmol/L, ( $\bar{x} \pm s$ )]Tab. 4 Comparison of glucose spectrum and HbA1c (%) in different preprandial of Aspart between at baseline and at week 12 [mmol/L, ( $\bar{x} \pm s$ )]

组别	血糖				HbA1c
	晚餐前	晚餐后	睡前	3 点	
早餐前组					
基线	7.58 ± 0.5	8.76 ± 1.37	7.25 ± 0.65	7.16 ± 0.52	8.1 ± 0.53
12 周	5.32 ± 0.38**	7.5 ± 0.94**	6.05 ± 0.52**	6.04 ± 0.65**	6.93 ± 0.41**
午餐前组					
基线	8.47 ± 0.82	9.53 ± 0.91	7.4 ± 0.23	7.36 ± 0.65	7.87 ± 0.42
12 周	5.7 ± 0.51**	7.84 ± 1.17**	6.1 ± 0.52**	6.49 ± 0.41**	6.84 ± 0.35**
晚餐前组					
基线	6.57 ± 0.51	14.08 ± 0.47	8.27 ± 0.37	7.43 ± 0.27	7.67 ± 0.76
12 周	5.47 ± 0.85	7.08 ± 0.52**	5.92 ± 0.49**	6 ± 0.63**	6.52 ± 0.61**

与基线比较, \*\* $P < 0.01$ .

## 2.4 不良反应

研究期间共发生低血糖 6 例次, 血糖值 3.5 ~ 3.9 mmol/L. 无夜间低血糖、严重低血糖事件发生. 无其他明显不良反应发生. 与基线时数据比较, 治疗 12 周后, 患者的平均体重下降 3.58 kg, 体重指数下降 1.48 kg/m<sup>2</sup> ( $P < 0.01$ ), 见表 5.

表 5 基线时及 12 周时体重及体重指数变化情况 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 5 Comparison of body weight and body mass index between base line and 12 weeks ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	体重 (kg)	体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )
基线	67.57 ± 10.11	25.07 ± 2.35
12 周	63.92 ± 8.81**	23.59 ± 0.36**

与基线比较, \*\* $P < 0.01$ .

## 3 讨论

糖尿病控制与并发症试验 (DCCT) 及英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 不仅证实了强化血糖控制对患者微血管并发症的益处, 而且证实了在糖尿病早期进行强化血糖控制可使患者的大血管明显受益, 并具有长期良好的“代谢记忆效应”<sup>[1,2,7]</sup>. 但是, 研究显示无论是生活方式干预或者 OADs 联合治疗均不能延缓  $\beta$  细胞进行性衰退的进程, 难以维持血糖的长期达标<sup>[3]</sup>. 我国 2007 年《中国 2 型糖尿病防治指南》建议: 基础胰岛素应作为 OADs 失效时 OADs 联合胰岛素治疗的首选用药<sup>[4]</sup>. 而 2009 年 ADA 和欧洲糖尿病研究学会 (EASD) 的共识中也指出, 生活方式加二甲双胍控制不佳的基础上, 首选基础胰岛素治疗, 在基础胰岛素控制基础血糖的前提下, 根据餐前血糖的情况, 分别依次在餐前

加用餐时胰岛素<sup>[5]</sup>. 这种治疗模式符合生理胰岛素分泌模式. 但基础胰岛素联合 3 餐前速效胰岛素即“3+1”强化治疗模式具有低依从性、低血糖风险高及体重明显增加的缺点, 难以广泛开展, 不利于患者达标. 因此, 寻找新的简单灵活的基础-餐时胰岛素联合治疗模式具有重要意义.

本研究观察了 OADs 联合地特胰岛素仍未达标时, 酌情于餐前增加 1 次门冬胰岛素的有效性、安全性和可行性. 结果证实, 增加 1 次餐前速效胰岛素注射后, 患者血糖进行性下降, 于治疗 12 周后各时点血糖包括空腹血糖、餐前和 3 餐后 2 h 血糖及睡前、3:00am 血糖均明显降低, 最终 HbA1c 达标率显著提高. 治疗前 HbA1c 仅 2 例  $< 7.0\%$ , 治疗后 7 例 (23.33%) 达到  $\leq 6.5\%$ , 22 例 (73.33%) 达到  $< 7.0\%$ . 另外, 本组研究发现基础胰岛素剂量基线与 12 周时比较, 平均地特胰岛素剂量为 (14.40 ± 4.50) U/d 和 (13.27 ± 3.73) U/d, 差别有统计学意义 ( $P < 0.01$ ). 12 周时部分患者地特胰岛素剂量减少, 还有部分患者餐时血糖调节剂 (瑞格列奈) 减量或停用.

而且本研究还显示, 不管是早餐前、午餐前或晚餐前注射门冬胰岛素, 各组 3 餐后血糖均较前明显下降, HbA1c 也明显下降. 本研究结果与 OPAL 研究结果类似<sup>[6]</sup>. 因此, 对于不进食早餐或者存在明显主餐的患者, 可于主餐时增加 1 次餐前速效胰岛素注射, 既增加了达标率, 又降低了“3+1”强化治疗模式的低血糖风险, 增加了依从性.

此外, 胰岛素治疗主要的不良反应是低血糖和体重增加. 本组研究无夜间低血糖、严重低血糖事件发生, 患者的体重及体重指数也明显下降. PREDICTIVETM (糖尿病强化治疗和控制达标

的可预测性结果和经验:一项国际变异性评价)研究<sup>[8]</sup>,地特胰岛素显著降低了患者的平均体重,并且随着基线 BMI 的升高,其体重优势更为明显.地特胰岛素减轻体重增加的可能机制:首先,由于地特胰岛素的药动学曲线更加平缓,作用更加持久,减少了低血糖风险,因此,减少了由防御性进食引起的体重增加;其次,地特胰岛素更接近于生理状态下的胰岛素特征,改变了胰岛素在肝脏和外周组织的分布,减轻外周组织的“过度胰岛素化”,进而减少外周组织的脂肪合成;最后,地特胰岛素独特的脂肪酸侧链,增加了自身的脂溶性,更容易透过血脑屏障,在下丘脑及大脑皮层组织,其比人胰岛素更能有效地在大脑中发挥作用,增加大脑中胰岛素的应答,从而有效地发挥胰岛素在下丘脑处抑制食欲的作用,引起食欲减退、摄食减少,体重减轻<sup>[9,10]</sup>.此外,也可能与研究期间加强了对患者生活方式干预的教育和指导,饮食和运动治疗落实的更好有一定的关系.

因此,本研究证实,对于 OADs 联合地特胰岛素仍不达标时,于主餐前增加 1 次门冬胰岛素可以有效、安全地降低患者血糖,提高 HbA1c 达标率,可减少体重增加,而且具有较高的可行性.

#### [参考文献]

- [1] The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(9):977-986.
- [2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):837-853.
- [3] WRIGHT A, BURDEN A C, PAISEY R B, 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(2):330-336.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 [M]. 北京:北京大学医学出版社, 2007:12-13.
- [5] NATHAN D M, BUSE J B, DAVIDSON M B, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(1):17-30.
- [6] LANKISCH M R, FERLINZ K C, LEAHY J L. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes. A comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs [J]. *Diabetes Obesity Metab*, 2008, 10(10):1178-1185.
- [7] 评论. 谢云, 陈家伟. 代谢记忆效应—连接代谢水平与糖尿病血管并发症的桥梁 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(3):166-168.
- [8] DORNHORST A, LUDDEKE H J, SREENAN S, et al. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: subgroup analysis From the PREDICTIVE study [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, 62(5):659-665.
- [9] 陆菊明. 回到基础—地特胰岛素的安全性评价 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(增刊):5-7.
- [10] 沈洁. 地特胰岛素减少体重增加的可能机制与临床应用 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(增刊):35-37.

(2014-01-03 收稿)