

· 临床研究 ·

使用不同胰岛素类似物治疗老年 2 型糖尿病

郁秀琴¹, 瓦热斯江·衣不拉音², 努尔古丽·阿不都热西提³

(¹新疆医科大学第一附属医院干部病房内二科, 乌鲁木齐 830054; 新疆医科大学附属肿瘤医院: ²胸外科, ³综合医疗科, 乌鲁木齐 830011)

【摘要】目的 用动态血糖监测方法评价两种预混胰岛素类似物治疗 2 型糖尿病 (T2DM) 时血糖漂移和低血糖发生率的差异, 为临床使用提供参考。**方法** 选取一般情况匹配且需要胰岛素治疗的老年 2 型糖尿病患者 64 例, 随机分为 2 组, 分别使用门冬胰岛素 30 注射液和赖脯胰岛素 25 注射液进行治疗。在血糖达标前提下, 采用动态血糖监测的方法, 评价两组患者血糖漂移和低血糖发生率的差异。**结果** 两组患者血糖达标时, 胰岛素总量无统计学差异[(38.0 ± 6.2) vs (40.0 ± 5.1) U/d, $P > 0.05$]。两组平均血糖漂移幅度[(6.32 ± 1.43) vs (6.86 ± 1.51) mmol/L, $P > 0.05$]及血糖漂移系数[(1.35 ± 0.22) vs (1.41 ± 0.13), $P > 0.05$]均无统计学差异。赖脯胰岛素 25 注射液低血糖事件少于门冬胰岛素 30 组, 但差异无统计学意义(12% vs 8%, $P > 0.05$)。**结论** 门冬胰岛素 30 注射液和赖脯胰岛素 25 注射液治疗老年 2 型糖尿病, 在血糖控制良好时, 胰岛素总量、血糖漂移及低血糖发生率相当。

【关键词】 门冬胰岛素 30; 赖脯胰岛素 25; 血糖漂移; 低血糖事件

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00108

Different premixed insulin for type 2 diabetes mellitus in the elderly

YU Xiuqin, IBULAYIN Waresijiang, ABUDUREXITI Nuerguli

(¹Second Division, Cadre's Wards, First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; ²Department of Thoracic Surgery, ³Department of Comprehensive Diagnosis and Therapy, Affiliated Tumor Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

【Abstract】Objective To compare the degree of glycemia variability(GV) and hypoglycemia incidence by dynamic glucose monitoring in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who were treated with different premixed insulin. **Methods** A total of 64 patients (≥60years) with type 2 diabetes were included. The general data were matched, and all patients required insulin treatment. The patients were randomly divided into two groups, and treated with biphasic insulin aspart 30 or insulin lispro mix 25 respectively. Predicating the blood glucose concentrations within normal range, difference in GV and hypoglycemia incidence between the two groups were analyzed by dynamic glucose monitoring. **Results** When patients had normal level of blood glucose, there was no significant difference in total insulin between two groups [(38.0 ± 6.2) vs (40.0 ± 5.1) U/d, $P > 0.05$]. There was no statistical difference found in the mean blood glucose drift rate [(6.32 ± 1.43) vs (6.86 ± 1.51) mmol/L, $P > 0.05$] or glucose drift coefficient [(1.35 ± 0.22) vs (1.41 ± 0.13), $P > 0.05$]. Injection events in insulin lispro mix 25 hypoglycemic were less than that in insulin aspart 30 group, but the difference was not statistically significant (12% vs 8%, $P > 0.05$). **Conclusion** When the blood glucose was under good control, insulin aspart 30 and insulin lispro mix 25 have similar effects for elderly patients with type 2 diabetes, including the total amount of insulin, glucose rate of drift and the incidence of hypoglycemia.

【Key words】 biphasic insulin aspart 70/30; lispro mix 25 insulin; glycemia variability; hypoglycemia incidence

预防和治疗糖尿病慢性并发症是糖尿病治疗的主要目的。近年来, 血糖波动在糖尿病慢性并发症发生、发展中的作用日益受到重视, 慢性持续高血糖和血糖波动可以导致血管内皮损伤, 是慢性并发症的主要原因之一^[1]。门冬胰岛素 30 注射液(商品名: 诺和锐 30)和赖脯胰岛素 25(商品名: 优泌乐 25)注射液是目前临床常用的两种预混胰岛素类似

物, 临床疗效相似, 但是, 两种药物在血糖监测达标时, 患者的血糖波动是否存在差异尚不明确。动态血糖监测可以准确地反映血糖波动情况。本研究通过 72h 动态血糖监测, 观察诺和锐 30 和优泌乐 25 注射液治疗 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 时患者的血糖波动及低血糖事件的差异, 旨在探讨两种药物治疗在血糖稳定性方面是否存在差异。

1 对象与方法

1.1 对象

选择符合1999年WHO糖尿病诊断标准^[2]、病史超过1年、2009年6月~2010年6月新疆医科大学第一附属医院收治的老年糖尿病患者64例,主要纳入标准:(1)使用1种口服降糖药物联合饮食、运动治疗,血糖控制不佳者;(2)年龄60~77岁;(3)体质指数(body mass index, BMI)20~27.4 kg/m²,糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)7.3%~11.2%;(4)空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)7~15 mmol/L。排除标准:严重心、肝、肺、肾等重要脏器功能障碍及1型糖尿病;严重感染、手术等应激情况;正在服用糖皮质激素等影响血糖药物者及内分泌代谢病。据住院时间顺序随机分为诺和锐30组和优泌乐25治疗组。

1.2 药品与仪器

诺和锐30由丹麦诺和诺德公司生产,100IU/ml,3ml/支;优泌乐25由美国礼来公司生产,100IU/ml,3ml/支。动态血糖监测系统(continuous glucose monitoring system, CGMS)由美敦力公司生产。

1.3 治疗方法

两组患者均采用早、晚餐前胰岛素皮下注射法治疗, BMI ≥ 25 kg/m²者联合口服二甲双胍0.5g, 3次/d, 以FPG 4.0~7.0 mmol/L、餐后2h血糖(2 hours plasma glucose, 2hPG)4.0~8.0 mmol/L为血糖达标。指尖血监测血糖达标后, 给予动态血糖监测, 按操

作规程佩戴, 监测72h血糖, 每日用血糖仪(罗氏乐康全II型血糖仪)测定4次及以上的指血血糖, 并记入记录器进行校正, 记录所有不良反应, 有明显低血糖症状或血糖 < 4.0 mmol/L定义为低血糖事件。出现低血糖症状时尽量在加餐前测定当时血糖值。监测数据采用专用软件分析系统(CGMS3.0)进行分析, 计算平均血糖、平均血糖漂移幅度、血糖漂移 > 7.8 mmol/L例数和血糖漂移系数。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。计量资料数据以均数 \pm 标准差表示, 采用方差分析和 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料

两组患者性别、年龄、糖尿病病程、BMI和HbA1c差异均无统计学意义($P > 0.05$)。血糖达标所用胰岛素日均总量诺和锐30组38U, 优泌乐25组40U, 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$; 表1)。

2.2 两组患者血糖漂移情况及低血糖发生率的比较

两组患者平均血糖水平、日内最高值和最低值差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组间日内血糖漂移平均幅度和血糖漂移系数相似, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 监测过程中, 诺和锐30组发生低血糖事件3例, 优泌乐25组发生低血糖事件2例, 差异无统计学意义($P > 0.05$; 表2)。

表1 两组患者一般资料及达标所需日均胰岛素量比较
Table 1 Comparison of general data and average amount of insulin between two groups ($n=32, \bar{x} \pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	HbA1c(%)	BMI(kg/m ²)	胰岛素量(U/d)
诺和锐30	32(18/14)	63 \pm 6.3	6.1 \pm 1.7	9.3 \pm 0.43	23.6 \pm 0.78	38.0 \pm 6.2
优泌乐25	32(17/15)	64 \pm 7.1	6.9 \pm 2.1	8.9 \pm 0.51	24.2 \pm 0.42	40.0 \pm 5.1

注: BMI: 体质指数

表2 两组患者平均血糖水平及血糖漂移情况的比较
Table 2 Comparison of average blood glucose and glucose excursions between two groups ($n=32, \bar{x} \pm s$)

组别	血糖最高值 (mmol/L)	血糖最低值 (mmol/L)	平均血糖 (mmol/L)	平均血糖漂移幅度 (mmol/L)	血糖漂移 > 7.8 mmol/L [n(%)]	血糖漂 移系数	低血糖发生率 (%)
诺和锐30	10.4 \pm 1.53	3.8 \pm 1.3	6.8 \pm 0.73	6.32 \pm 1.43	8(32)	1.35 \pm 0.22	12
优泌乐25	11.2 \pm 0.93	3.9 \pm 0.81	7.2 \pm 0.33	6.86 \pm 1.51	9(36)	1.41 \pm 0.13	8

3 讨论

糖尿病慢性并发症的发生和发展不仅与整体血糖水平升高相关, 而且还与血糖水平的过度波动有关, 血糖水平的过度波动对糖尿病并发症危险性的作用可能超过血糖绝对水平^[3]。HbA1c一直是糖尿

病远期控制的金标准, 但由于其代谢动力学缓慢, 反映一段时间内血糖的平均水平, 不能反映短期内的血糖波动和预测急性血糖波动^[4]。HbA1c相似的糖尿病患者, 其血糖波动的幅度可能相差甚远。作为描述血糖波动的指标, 血糖漂移度最近在糖尿病血管并发症防治领域倍受关注。血糖漂移度即血糖

值的标准差,反映样本内各血糖值的变异程度^[5]。血糖漂移作用的主要靶点是血管内皮细胞,血糖漂移过度可以加剧血管内皮细胞的凋亡,减弱血管内皮拮抗葡萄糖毒性的作用。血管内皮功能损伤是糖尿病大血管及微血管病变的始动环节及病理生理基础^[6],血糖控制不稳定(主要是指血糖漂移)对内皮细胞的损伤较持续高血糖状况还要严重,而内皮功能的异常加速了糖尿病及其并发症的进程;另外,血糖漂移度也是重症监护室患者死亡率和住院死亡率的一个显著、独立的预测因子,对重症监护室患者死亡率的预测价值高于平均血糖值。

所以,评价糖尿病治疗方案,不仅仅观察其对血糖及 HbA_{1c} 的控制作用,还应该关注该方案治疗时血糖漂移情况。老年糖尿病患者的治疗目标主要为控制高血糖,避免严重低血糖,所以,应优先选择使 HbA_{1c} 达标,同时血糖漂移较小的治疗方案^[1]。诺和锐 30 和优泌乐 25 是目前常用的两种预混胰岛素类似物,诺和锐 30 含有 30% 门冬氨酸胰岛素和 70% 精蛋白门冬胰岛素,优泌乐 25 由 25% 赖脯胰岛素和 75% 精蛋白赖脯胰岛素组成,由于两者在分子结构和(或)速效胰岛素类似物与精蛋白结晶的胰岛素类似物比例不同,其疗效和低血糖发生率等各方面可能仍存在一定差异^[7]。在糖尿病的治疗过程中发生低血糖是一种常见的现象。老年糖尿病患者对低血糖的反应相对迟钝,在发生低血糖时胰岛素拮抗激素不能及时分泌,因而易出现较严重低血糖现象^[8]。因此,老年糖尿病患者选择胰岛素治疗方案时,应优先选择血糖波动小、低血糖发生率低的方案。

本研究通过动态血糖检测系统,对两种不同预混胰岛素类似物在老年 T2DM 患者中的使用情况进行比较,发现诺和锐 30 和优泌乐 25 在血糖控制、治疗期间的血糖漂移及低血糖事件等方面无明显差异。

【参考文献】

- [1] Eric SK, Alan SR, Stephen LA. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(10): 1901-1903.
- [2] The American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2009[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(1): s13-15.
- [3] 陆菊明. 血糖波动与糖尿病慢性并发症的关联性[J]. *中华糖尿病杂志*, 2009, 1(1): 9-77.
- [4] Marshall SM. Standardization of HbA_{1c}: good or bad[J]? *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(7): 408-411.
- [5] Klaus DK, Petra A, Eckhard Z, *et al.* Glycemic variability correlates strongly with postprandial β -cell dysfunction in a segment of type 2 diabetic patients using oral hypoglycemic agents[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(6): 1058-1062.
- [6] 王平, 祝开思. 动态监测甘精胰岛素与预混胰岛素治疗期间老年 2 型糖尿病患者血糖漂移和低血糖发生率[J]. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18(2): 127-128.
- [7] 刘志勇, 岳花梅, 刘君. 优泌乐 25 和优泌林 70/30 治疗 2 型糖尿病继发性磺脲类药物失效患者疗效观察[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(7): 536-537.
- [8] 郭立新. 老年糖尿病降糖药物选择及安全性评估[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(4): 243-245.

(编辑: 王雪萍)