

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.21.013

文章编号: 1005-8982(2017)21-0071-04

新进展研究·论著

谷赖胰岛素与门冬胰岛素治疗胰岛 β 细胞功能衰竭 2 型糖尿病的疗效与安全性比较

王爱平, 陈琰, 郑雪菲, 苏静, 石雪, 王彦君
(吉林大学第二医院 内分泌科, 吉林 长春 130021)

摘要:目的 探讨谷赖胰岛素与门冬胰岛素联合甘精胰岛素在治疗胰岛 β 细胞功能衰竭 2 型糖尿病的疗效与安全性差异。**方法** 选取 2015 年 12 月 -2016 年 6 月于吉林大学第二医院内分泌科住院及门诊治疗的胰岛 β 细胞功能衰竭的 2 型糖尿病患者 68 例。所有入选患者进行糖尿病宣传教育、饮食及运动控制, 监测每日空腹、餐前、三餐后 2 h 及睡前血糖。入选患者随机分为两组, 实验组给予谷赖胰岛素联合甘精胰岛素皮下注射降糖治疗, 对照组给予门冬胰岛素联合甘精胰岛素皮下注射降糖治疗, 比较两组在治疗前后空腹、餐前、三餐后 2 h 睡前血糖变化、日需胰岛素剂量、糖化血红蛋白(HbA1c)变化及低血糖发生次数。**结果** ①经过 3 个月的治疗随访观察, 两组在空腹、餐前、三餐后 2 h、睡前血糖及糖化血红蛋白上均较治疗前有下降($P < 0.05$); ②两组在控制血糖达标所需日胰岛素剂量比较差异无统计学($P > 0.05$); ③对照组在餐前及夜间血糖控制上优于实验组($P < 0.05$); ④实验组在控制餐后 2 h 血糖上优于对照组($P < 0.05$); ⑤两组在糖化血红蛋白控制上差异无统计学($P > 0.05$); ⑥实验组的低血糖次数少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 谷赖胰岛素联合甘精胰岛素较门冬胰岛素联合甘精胰岛素能更好控制胰岛 β 细胞功能衰竭 2 型糖尿病的血糖, 耐受好、低血糖发生次数少及降低血糖波动, 减少或延缓糖尿病的各种急慢性并发症发生。

关键词: 谷赖胰岛素; 门冬胰岛素; 甘精胰岛素; 胰岛 β 细胞功能; 2 型糖尿病

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Comparison of efficacy and safety of insulin glulisine and insulin aspart in treatment of islet beta cell dysfunction in type 2 diabetes patients

Ai-ping Wang, Yan Chen, Xue-fei Zheng, Jing Su, Xue Shi, Yan-jun Wang
(Department of Endocrinology, the Second Hospital of Jilin University,
Changchun, Jilin 130021, China)

Abstract: Objective To discuss the differences in curative effect and safety between insulin glulisine with insulin glargine and insulin aspart with insulin glargine when treating islet beta cell dysfunction in type 2 diabetes. **Methods** Sixty-eight type 2 diabetes patients with islet beta cell dysfunction who were hospitalized in the Endocrinology Department of the Second Hospital of Jilin University or received outpatient treatment from December 2015 to June 2016 were selected and randomly divided into the experimental group administered with a glucose-lowering treatment through subcutaneous injection of insulin glulisine with insulin glargine and the control group administered with a glucose-lowering treatment through subcutaneous injection of insulin aspart with insulin glargine. All the cases received publicity and education of diabetes, and diet and exercise management. The changes of blood glucose of fasting, before meal, 2 hours after three meals and bedtime, daily insulin dose, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and frequency of hypoglycemia were compared

收稿日期: 2017-03-21

[通信作者] 王彦君, E-mail: jdeywj1966@126.com; Tel: 13843088777

before and after treatment. **Results** Through three months of follow-up, there was a significant decline in both groups in terms of glucose of fasting, before meal, 2 hours after three meals and bedtime, and HbA1c compared with the counterparts before treatment ($P < 0.01$). There was no significant difference in daily insulin dose to target level to control the glucose between the groups ($P > 0.05$). The control group was better than the experimental group in terms of glucose control before meal and during nighttime ($P < 0.05$). The experimental group was better than the control group in terms of controlling the glucose 2 hours after meal ($P < 0.05$). There was no significant difference in controlling the glycosylated hemoglobin between the groups ($P > 0.05$). The experimental group evidently had a lower frequency of hypoglycemia than the control group did, which was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Insulin glulisine combined with insulin glargine is better in controlling the glucose of patients with islet beta cell dysfunction in type 2 diabetes than insulin aspart combined with insulin glargine, performing a better tolerance and a lower frequency of hypoglycemia, lowering the glucose fluctuation and reducing or delaying the occurrence of various acute and chronic complications of diabetes.

Keywords: insulin glulisine; insulin aspart; insulin glargine; islet beta cell function; type 2 diabetes mellitus

2 型糖尿病是由于胰岛素分泌相对不足和(或)胰岛素抵抗致慢性血糖增高而引起组织、器官功能紊乱及其结构异常的一组代谢性疾病。其治疗是一项长期乃至终生的管理过程,随着病程进展还需不断调整治疗方案。但不论采取何种治疗方案,如果葡萄糖波动较大且持续时间较长,则胰岛 β 细胞长期暴露于超生理剂量的葡萄糖所致的非生理性的不可逆的胰岛 β 细胞损害,常伴有因胰岛素基因表达减少而引起的胰岛素合成和分泌的降低^[1-3],最终可致胰岛素分泌完全或近乎完全缺陷。对于糖尿病病程较长且胰岛功能完全衰竭的患者,停用一切促胰岛素分泌剂,采用胰岛素替代治疗,类似于 1 型糖尿病患者,但因患者 β 细胞功能完全丧失,缺乏来自内源性的血糖依赖性胰岛素分泌,为使血糖控制平稳且减少低血糖的发生,多采用多次皮下注射胰岛素或胰岛素泵强化治疗控制血糖。由于该阶段的患者胰岛功能差,血糖波动性大,往往易致各种严重的慢性并发症,因此,需积极控制并发症的发生^[4]。谷赖胰岛素^[4]作为一种在人胰岛素分子 B 链第 3 位中性、疏水的天冬酰胺被碱性、亲水的赖氨酸替代,同时 B 链第 29 位碱性的赖氨酸被酸性、亲水的谷氨酸所替代而得到的一种新型、速效胰岛素类似物,其独特的无锌结构和缓冲体系中包含聚山梨酯-20,使谷赖胰岛素更快的解离为单体,更少的二聚体、六聚体生成,吸收更快,发挥作用快,持续时间短。临床研究证实,谷赖胰岛素吸收快、起效快的机制可降低 1 型糖尿病患者血糖水平。本文将谷赖胰岛素和门冬胰岛素用于胰岛 β 细胞功能衰竭的 2 型糖尿病治疗,

比较其安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月 -2016 年 6 月于吉林大学第二医院内分泌科住院及门诊治疗的胰岛 β 细胞功能衰竭 2 型糖尿病患者 68 例。入选标准:①符合世界卫生组织(WHO)(1999)的 2 型糖尿病诊断标准;②病程均 >5 年的 50 ~ 70 岁的 2 型糖尿病患者;③胰岛 β 细胞功能为零或接近零;④糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)均 $>8.0\%$;⑤排除糖尿病的各种急性并发症或严重肝、肾功能受损及严重心肺功能不全患者。并按照随机分为两组,实验组和对照组,每组 34 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

所有入选患者进行糖尿病宣传教育、饮食及运动控制,监测每日三餐前、三餐后 2 h 及睡前血糖变化情况。实验组给予谷赖胰岛素联合甘精胰岛素皮下注射降糖治疗,对照组给予门冬胰岛素联合甘精胰岛素皮下注射降糖治疗,在治疗过程中密切监测血糖变化,及时调整胰岛素用量。回顾性分析比较两组在治疗前与治疗中空腹、餐前、三餐后 2 h 及睡前血糖、糖化血红蛋白,并计算日需胰岛素剂量,监测低血糖发生次数等。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验,计数资料以率($\%$)表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

经过 3 个月的治疗观察发现,两组患者空腹、餐前、三餐后 2 h 及睡前的血糖、糖化血红蛋白较治疗前均有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组在控制餐后 2 h 血糖上优于对照组,差异有统计学

意义($P < 0.05$),对照组在三餐前及夜间的血糖控制上优于实验组,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组在糖化血红蛋白下降幅度比较差异无统计学意义($P > 0.05$),两组血糖控制平稳情况下,日所需胰岛素剂量差异无统计学意义($P > 0.05$),实验组较对照组发生低血糖次数少,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1、2。

表 1 两组治疗前后血糖及糖化血红蛋白的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	空腹血糖 / (mmol/L)	早餐后 2 h 血糖 / (mmol/L)	午餐前血糖 / (mmol/L)	午餐后 2 h 血糖 / (mmol/L)	晚餐前血糖 / (mmol/L)	晚餐后 2 h 血糖 / (mmol/L)	睡前血糖 / (mmol/L)	糖化血红蛋白 (mmol/L)
对照组								
治疗前	10.71 \pm 1.08	13.90 \pm 1.35	12.97 \pm 1.48	12.45 \pm 1.74	12.50 \pm 1.58	12.43 \pm 1.29	10.58 \pm 1.06	10.01 \pm 1.23
治疗后	6.89 \pm 1.65 ¹⁾	11.52 \pm 1.34 ¹⁾	9.15 \pm 1.34 ¹⁾	10.51 \pm 1.19 ¹⁾	9.73 \pm 1.20 ¹⁾	10.58 \pm 1.60 ¹⁾	7.51 \pm 1.64 ¹⁾	8.96 \pm 1.17 ¹⁾
t 值	11.681 ¹⁾	9.438 ¹⁾	11.266 ¹⁾	6.302 ¹⁾	8.271 ¹⁾	5.538 ¹⁾	9.222 ¹⁾	3.999 ¹⁾
P 值	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾	0.000 ¹⁾
实验组								
治疗前	10.74 \pm 0.98	14.05 \pm 1.28	13.00 \pm 1.25	12.41 \pm 1.43	12.58 \pm 1.32	12.36 \pm 1.26	10.42 \pm 1.22	10.19 \pm 1.65
治疗后	8.03 \pm 0.77 ¹⁾²⁾	9.89 \pm 1.09 ¹⁾²⁾	10.31 \pm 1.25 ¹⁾²⁾	9.56 \pm 1.15 ¹⁾²⁾	10.58 \pm 1.26 ¹⁾²⁾	9.34 \pm 1.43 ¹⁾²⁾	8.37 \pm 1.70 ¹⁾²⁾	8.81 \pm 1.23 ¹⁾
t 值	12.888 ¹⁾ , 3.831 ²⁾	20.382 ¹⁾ , -5.331 ²⁾	8.207 ¹⁾ , 3.198 ²⁾	11.642 ¹⁾ , -3.351 ²⁾	8.793 ¹⁾ , 2.513 ²⁾	10.634 ¹⁾ , -3.705 ²⁾	6.193 ¹⁾ , 2.364 ²⁾	4.207 ¹⁾ , -0.481
P 值	0.000 ¹⁾ , 0.001 ²⁾	0.000 ¹⁾ , 0.000 ²⁾	0.000 ¹⁾ , 0.003 ²⁾	0.000 ¹⁾ , 0.002 ²⁾	0.000 ¹⁾ , 0.017 ²⁾	0.000 ¹⁾ , 0.001 ²⁾	0.000 ¹⁾ , 0.024 ²⁾	0.000 ¹⁾ , 0.634

注:1)与治疗前比较, $P < 0.01$; 2)与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表 2 两组日需胰岛素剂量及低血糖次数上的比较

组别	例数	日需胰岛素剂量 / (u, $\bar{x} \pm s$)	低血糖次数 / 次 (%)
对照组	34	34.44 \pm 4.43	11 (32.35)
实验组	34	34.94 \pm 5.62	3 (8.82)
χ^2/t 值		0.448	4.407
P 值		0.657	0.036

3 讨论

2 型糖尿病已成为发展中国家最常见的慢性病,据美国医学协会杂志一项数据显示,中国糖尿病患者人数已达 1.14 亿,约占全球糖尿病患者人数的 1/3。由于治疗不规范,持续高血糖或血糖波动,致胰岛 β 细胞功能进行性衰减,甚至完全衰竭,需完全依赖外源性胰岛素治疗,近似于 1 型糖尿病。有研究表明,低血糖风险常常是达到接近正常血糖水平的限制因素。胰岛 β 细胞功能完全或近乎完全衰竭的 2 型糖尿病患者,由于完全性胰岛素分泌缺失,使血糖波动度大,易发生低血糖,增加糖尿病远期并发症的风险。因此,规范胰岛素治疗,达到良好血糖控制,减少血糖波动,降低低血糖发生和糖尿病并发症的风险,对提高胰岛 β 细胞功能衰竭的 2 型糖尿

病患者生活质量,延长寿命具有重大意义。

低血糖是被糖尿病患者经常忽视的问题,轻度低血糖可导致生活质量下降,严重低血糖可危及生命,主要导致心脑血管等不良事件发生^[5-6]。研究表明^[6],糖尿病患者中 6 倍的死亡率归因于严重的低血糖导致的机体反馈调节机制损害引起的无症状低血糖的增加。尤其胰岛 β 细胞功能衰竭,需完全依赖外源性胰岛素糖尿病患者其胰岛脆性增加,对胰岛素敏感,使血糖波动大,极易发生低血糖,引起不良心血管事件发生。

有研究表明,谷赖胰岛素作为最新的一种胰岛素类似物,其无锌而缓冲体系中包含聚山梨酯-20 的独特结构,使其有更少的二聚体、六聚体生成,以更多的单体分子存在,可从注射部位更快吸收,在 57 min 达到最高浓度,刚好与餐后血糖峰值相等,能更好模拟人正常生理状态下胰岛素分泌^[7],且其注射时间灵活,餐后 10~15 min 或餐后 20 min 内给药均可,使餐后血糖控制更佳,且由于其半衰期短,其全部吸收入血及降糖作用结束均不超过 4.5 h,故低血糖发生更少,但在餐前及夜间血糖控制相对较差。

本研究结果发现,谷赖胰岛素联合甘精胰岛素

较门冬胰岛素联合甘精胰岛素能更好的控制糖尿病病史长、血糖波动性大导致胰岛 β 细胞功能衰竭的 2 型糖尿病患者餐后血糖,改善血糖控制,减少低血糖发生次数,从而降低平均血糖波动幅度,且日需胰岛素剂量无增加。有研究显示,餐后高血糖是导致远期并发症的一个独立因素^[9],在糖化血红蛋白控制水平无差异情况下,餐后高血糖的糖尿病患者发生微血管及大血管并发症越多,降低餐后高血糖可降低微血管及大血管并发症的发生^[9-10]。谷赖胰岛素通过其重组 DNA 技术形成的独特的无锌结构,可更快解离为单体,快速吸收入血发挥降糖作用,降低餐后高血糖,减少高血糖对血管内皮细胞的功能损害,减少微血管及大血管并发症的发生。此外,较大血糖波动幅度亦为远期并发症的重要因素,血糖波动较长期高血糖更易增加血管内皮细胞的氧化应激,导致糖尿病血管并发症的发生、发展^[9]。故本研究推测谷赖胰岛素较门冬胰岛素比较,由于在体内发挥作用更快,持续时间更短,能降低餐后高血糖,低血糖发生更少,血糖波动幅度更小,其发生远期并发症相对减少或较晚。

综上所述,谷赖胰岛素的稳定、吸收快、起效快及变异性低的药代动力学和药效学特征,是其在胰岛 β 细胞功能衰竭的 2 型糖尿病患者基础 - 餐时胰岛素治疗方案中具有安全、有效的优势,为该类患者更好控制血糖,减少或延缓远期并发症发生、发展提供新的治疗选择。

参 考 文 献:

- [1] 陆祖谦,丁维. 胰岛 β 细胞功能衰竭在 2 型糖尿病发病机理中的作用及降糖药物的选择[J]. 药学与临床研究, 2012, 20(5): 385-390.
- [2] 宋海燕. 胰岛功能衰竭期 2 型糖尿病药物干预的研究及临床实施[J]. 实用糖尿病杂志, 2011(5): 6-7.
- [3] RAALTE D H V, DIAMANT M. Glucolipototoxicity and beta cells in type 2 diabetes mellitus: target for durable therapy[J]. Diabetes Research and Clinical Practice, 2011, 93(2): s37-46.
- [4] 朱大龙,张红. 谷赖胰岛素:一种新型速效人胰岛素类似物[J]. 新药介绍, 2012, 9(22): 47-49.
- [5] KALRA S, MUKHERJEE J J, VENKATARAMAN S, et al. Hypoglycemia: the neglected complication [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2013, 17(5): 819-834.
- [6] SEAQUIST E R, ANDERSON J, CHILDS B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the american diabetes association and the endocrine society[J]. Scientific Statement, 2013, 36(5): 1384-1395.
- [7] URAKAMI T, KUWABARA R, HABU M, et al. Efficacy and safety of switching to insulin glulisine from other rapid-acting insulin analogs in children with type 1 diabetes [J]. J Diabetes Invest, 2015, 6(1): 87-90.
- [8] DZYGAO K, SZYPOWSKA A. Impact of insulins glulisine and aspart on postprandial glycemia after a high-glycemic index meal in children with type 1 diabetes [J]. European Journal of Endocrinology, 2014, 170(4): 539-545.
- [9] RAVE K, KLEIN O, FRICK A D, et al. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes [J]. Diabetes Care, 2006, 29(8): 1812-1817.
- [10] 成淑英,李楠,张利红. 血糖波动幅度与 2 型糖尿病大血管病变的相关性分析[J]. 临床内科杂志, 2014, 31(8): 559-561.