

德谷门冬双胰岛素与甘精胰岛素治疗口服降糖药 控制不佳2型糖尿病的临床疗效

单秋妹

(天津市武清区人民医院内分泌科,天津 301700)

摘要:目的 探究德谷门冬双胰岛素(IDegAsp)与甘精胰岛素(IGlar)治疗口服降糖药控制不佳2型糖尿病(T2DM)的临床疗效。方法 以2020年3月-2022年3月天津市武清区人民医院收治的84例口服降糖药控制不佳T2DM患者为研究对象,采用随机数字表法分为IDegAsp组(42例)和IGlar组(42例),IDegAsp组应用德谷门冬双胰岛素治疗,IGlar组给予甘精胰岛素治疗,比较两组血糖指标[糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2 hPBG)]、血糖波动情况[最大血糖波动幅度(LAGE)、餐后血糖波动幅度(PPGE)]、胰岛功能[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、体重指数、日平均胰岛素剂量、不良反应。结果 两组治疗后HbA1c、FPG、2 hPBG水平低于治疗前,且IDegAsp组低于IGlar组($P<0.05$);IDegAsp组LAGE、PPGE小于IGlar组($P<0.05$);IDegAsp组FINS高于IGlar组,HOMA-IR低于IGlar组($P<0.05$);两组治疗后体重指数均大于治疗前,但IDegAsp组体重指数小于IGlar组,且日平均胰岛素剂量少于IGlar组($P<0.05$);IDegAsp组不良反应发生率低于IGlar组($P<0.05$)。结论 IDegAsp与IGlar对口服降糖药控制不佳T2DM患者均具有确切降糖作用,但IDegAsp的降糖效果更为显著,其用药剂量更少,可减少胰岛素治疗引起的血糖波动及体重变化,改善胰岛功能,降低低血糖等发生风险。

关键词:2型糖尿病;口服降糖药控制不佳;德谷门冬双胰岛素;甘精胰岛素;低血糖

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.11.023

文章编号:1006-1959(2023)11-0117-04

Clinical Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus with Poor Control of Oral Hypoglycemic Drugs

SHAN Qiu-mei

(Department of Endocrinology, Wuqing District People's Hospital, Tianjin 301700, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) and insulin glargine (IGlar) in the treatment of type 2 diabetes mellitus with poor control of oral hypoglycemic drugs. **Methods** A total of 84 T2DM patients with poor control of oral hypoglycemic drugs admitted to Tianjin Wuqing District People's Hospital from March 2020 to March 2022 were selected as the research objects. They were divided into IDegAsp group (42 patients) and IGlar group (42 patients) by random number table method. IDegAsp group was treated with insulin degludec/insulin aspart, and IGlar group was treated with insulin glargine. The blood glucose indexes [glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPBG)], blood glucose fluctuation [largest amplitude of glycemic excursion (LAGE), postprandial glucose fluctuation (PPGE)], islet function [fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR)], body mass index, daily average insulin dose and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of HbA1c, FPG and 2 hPBG in the two groups were lower than those before treatment, and those in the IDegAsp group were lower than those in the IGlar group ($P<0.05$). LAGE and PPGE in IDegAsp group were lower than those in IGlar group ($P<0.05$). FINS in IDegAsp group was higher than that in IGlar group, and HOMA-IR was lower than that in IGlar group ($P<0.05$). The body mass index of the two groups after treatment was higher than that before treatment, but the body mass index of the IDegAsp group was lower than that of the IGlar group, and the daily average insulin dose was less than that of the IGlar group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the IDegAsp group was lower than that in the IGlar group ($P<0.05$). **Conclusion** IDegAsp and IGlar have definite hypoglycemic effects on T2DM patients with poor control of oral hypoglycemic drugs, but the hypoglycemic effect of IDegAsp is more significant, and its dosage is less, which can reduce the blood glucose fluctuation and weight change caused by insulin treatment, improve islet function and reduce the risk of hypoglycemia.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Poor control of oral hypoglycemic drugs; insulin degludec/insulin aspart; Insulin glargine; Hypoglycemia

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)为内分泌科常见病,以胰岛素分泌不足及胰岛素抵抗为主要特征,可累及多个器官组织,易引发心脑血管

疾病及肾功能不全等并发症^[1,2]。现阶段,口服降糖药为T2DM首选治疗方式,但随着病情进展,患者胰岛β细胞功能呈进行性下降,经口服降糖药后血糖控制不佳情况日益增多^[3]。对此,需及时给予胰岛素治疗,以控制体内血糖波动,降低糖尿病并发症风险。目前,甘精胰岛素(insulinglargine, IGlar)与德谷门冬双胰岛素(insulin degludec/insulin aspart, IDegAsp)

作者简介:单秋妹(1980.8-),女,河北沧州人,硕士,副主任医师,主要从事内分泌科疾病的诊治工作

gAsp)均为临床常用胰岛素种类,前者为基础长效胰岛素类药物,可利用脂肪酸链增加疏水性,使胰岛素注入后形成稳定六聚体结构,通过缓慢释放入血,发挥长效降糖作用^[4,5];后者是由德谷胰岛素(insulin degludec, IDeg)与门冬胰岛素(insulin aspart, IAsp)组合而成的双胰岛素复方制剂,二者以稳定且分离的形式存在,可兼顾 IDeg 的长效降糖作用及 IAsp 的峰值降糖优势^[6,7]。随着 IDegAsp 在我国批准上市,关于该药与传统 IGlars 的临床研究逐渐增多,但目前为止,针对 IDegAsp 与 IGlars 对口服降糖药控制不佳 T2DM 患者的报道尚不多见。基于此,本研究结合 2020 年 3 月-2022 年 3 月天津市武清区人民医院收治的 84 例口服降糖药控制不佳 T2DM 患者资料,观察 IDegAsp 与 IGlars 治疗口服降糖药控制不佳 T2DM 的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2020 年 3 月-2022 年 3 月天津市武清区人民医院收治的 84 例口服降糖药控制不佳 T2DM 患者为研究对象,采用随机数字表法分为 IDegAsp 组(42 例)和 IGlars 组(42 例)。IDegAsp 组男 25 例,女 17 例;年龄 43~72 岁,平均年龄(56.74 ± 5.33)岁;病程 3~11 年,平均病程(5.62 ± 3.12)年;体重指数 $20 \sim 35 \text{ kg/m}^2$,平均体重指数(26.50 ± 4.02) kg/m^2 。IGlars 组男 23 例,女 19 例;年龄 44~72 岁,平均年龄(56.80 ± 5.41)岁;病程 3~11 年,平均病程(5.70 ± 3.25)年;体重指数 $20 \sim 35 \text{ kg/m}^2$,平均体重指数(26.41 ± 4.10) kg/m^2 。两组性别、年龄、病程、体重指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医学伦理委员会审批,患者及家属均知情且自愿参与并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①符合 T2DM 诊断标准^[8];②口服降糖药控制不佳(口服降糖药种类>1

种,用药时间>12 周,糖化血红蛋白仍 $\geq 7.0\%$);③无药物禁忌。排除标准:①1 型糖尿病患者;②心、肝、肾功能异常者;③免疫系统异常者;④3 个月内出现过低血糖、糖尿病酮症及急性感染的患者;⑤同期接受其他降血糖治疗者。

1.3 方法

1.3.1 IDegAsp 组 于主餐前给予德谷门冬双胰岛素注射液[诺和诺德(中国)制药有限公司,国药准字 J20190017,规格:3 ml:300 U]皮下注射,起始用量 $0.2 \sim 0.3 \text{ U/kg}$,后续依据患者血糖情况进行调整,1 次/d,疗程 3 个月。

1.3.2 IGlars 组 于睡前给予甘精胰岛素注射液[赛诺菲安万特(北京)制药有限公司,批准文号 S20060062,规格:3 ml:300 U]皮下注射,起始剂量 $0.2 \sim 0.3 \text{ U/kg}$,后续依据患者血糖情况进行调整,1 次/d,疗程 3 个月。

1.4 观察指标 比较两组血糖指标[糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPBG)]、血糖波动情况[最大血糖波动幅度(LAGE)、餐后血糖波动幅度(PPGE)]、胰岛功能[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]、体重指数、日平均胰岛素剂量、不良反应(低血糖、一过性视力障碍、脂肪营养不良、注射部位肿胀等)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验,计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血糖指标比较 两组治疗后 HbA1c、FPG、2 hPBG 水平低于治疗前,且 IDegAsp 组 HbA1c、FPG、2 hPBG 水平低于 IGlars 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HbA1c(%)		FPG(mmol/L)		2 hPBG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IDegAsp 组	42	8.22±0.79	6.65±0.69*	9.11±1.33	7.38±1.03*	15.76±2.35	10.32±1.77*
IGlars 组	42	8.19±0.82	6.98±0.66*	9.16±1.26	7.85±1.07*	15.80±2.47	11.20±2.01*
t		0.171	2.240	0.177	2.051	0.076	2.129
P		0.865	0.028	0.860	0.044	0.940	0.036

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

2.2 两组血糖波动情况比较 IDegAsp 组 LAGE、PPGE 小于 IGl原因组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组血糖波动情况比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	n	LAGE	PPGE
IDegAsp 组	42	3.98±0.95	2.74±0.88
IGlar 组	42	4.76±1.04	3.18±0.79
t		3.589	2.411
P		0.001	0.018

2.3 两组胰岛功能指标比较 两组治疗后 FINS 高于治疗前,HOMA-IR 低于治疗前,且 IDegAsp 组 FINS

表3 两组胰岛功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FINS(μ U/ml)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IDegAsp 组	42	8.69±1.13	9.86±1.38*	7.55±1.50	3.75±1.22*
IGlar 组	42	8.66±1.18	9.22±1.40*	7.50±1.46	5.14±1.19*
t		0.119	2.110	0.155	5.286
P		0.906	0.038	0.877	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

高于 IGl原因组,HOMA-IR 低于 IGl原因组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 两组体重指数、日平均胰岛素剂量比较 两组治疗后体重指数均大于治疗前,但 IDegAsp 组体重指数小于 IGl原因组,且日平均胰岛素剂量少于 IGl原因组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 两组不良反应比较 IDegAsp 组不良反应发生率小于 IGl原因组,差异有统计学意义($\chi^2=4.097$, $P=0.043$),见表5。

表4 两组体重指数、日平均胰岛素剂量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	体重指数(kg/m ²)		日平均胰岛素剂量(U)
		治疗前	治疗后	
IDegAsp 组	42	26.50±4.02	27.58±2.88*	13.15±2.74
IGlar 组	42	26.41±4.10	28.89±3.04*	14.36±2.80
t		0.102	2.027	2.002
P		0.919	0.046	0.049

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

表5 两组不良反应比较[n(%)]

组别	n	低血糖	一过性视力障碍	脂肪营养不良	注射部位肿胀	发生率
IDegAsp 组	42	1(2.38)	1(2.38)	0	0	2(4.76)
IGlar 组	42	3(7.14)	1(2.38)	1(2.38)	1(2.38)	6(14.29)

3 讨论

胰岛素是控制高血糖的最有效手段,其作用机制主要为调节血糖、抑制糖异生、糖原分解等^[9],对口服药物血糖控制不佳 T2DM 患者具有重要治疗作用。目前常用胰岛素种类包括 IGl原因与 IDegAsp 等,为临床降糖方案提供了丰富选择。IGlar 为当前常用的基础长效胰岛素类型,是将转基因大肠杆菌分泌的甘精胰岛素前体经蛋白复性后制取的胰岛素药物,经皮下注射后,可形成稳定六聚体沉淀物,具有长效稳定等降糖优势^[10,11]。研究显示^[12,13],IGlar 药效时间约 24 h,可有效模拟人胰岛素的分泌,其过程无明显浓度峰及聚集现象,体内代谢平缓,作用稳定。IDegAsp 则属于新型可溶性双胰岛素联合复方制剂,是由 IDeg 与 IAsp 按固定配比(7:3)构成,经锌与苯酚溶解后形成的预混胰岛素^[14,15]。其中,IDeg 为超长效胰岛素,以高度稳定双六聚体形式存在,IAsp 为速效胰岛素,以单六聚体形式存在,二者均保持稳定可溶状态,且相互独立,完整保留了 IDeg

与 IAsp 的药效特点,确保了餐时速效胰岛素覆盖,有利于空腹血糖与餐后血糖的同时控制^[16,17]。此外,IDegAsp 注射前无需混悬,经皮下注射后,其 IDeg 与 IAsp 均可随着局部微环境、等电点及构象的改变,以各自方式进行解离,发挥其药效作用,达到长效、平稳、快速的降糖目的^[18,19]。

本研究结果显示,两组治疗后 HbA1c、FPG、2 hPBG 水平低于治疗前,且 IDegAsp 组 HbA1c、FPG、2 hPBG 水平低于 IGl原因组($P<0.05$),提示 IDegAsp 与 IGl原因在口服降糖药控制不佳 T2DM 治疗中均具有确切作用,但 IDegAsp 降糖效果优于 IGl原因。分析认为,IDegAsp 中的 IDeg 半衰期可达 25.1 h,其持续作用时间超过 24 h,而 IAsp 则可在 15 min 内迅速起效,二者联合应用,可同时发挥基础胰岛素与餐时胰岛素的应用优势,有助于患者的血糖管理^[20]。同时,IDegAsp 组 LAGE、PPGE 小于 IGl原因组($P<0.05$),表明 IDegAsp 治疗引起的血糖波动小于 IGl原因,其降糖作用更为稳定。分析原因,

IDegAsp 可更好的模拟生理性胰岛素的分泌模式,且克服了长效与速效胰岛素共存时出现的混合六聚体问题,降低了血糖控制变异率,有利于机体血糖的稳定管控^[21]。治疗后, IDegAsp 组 FINS 高于 IGlax 组, HOMA-IR 低于 IGlax 组 ($P<0.05$), 提示 IDegAsp 可改善患者的胰岛功能, 减少胰岛素抵抗, 促进胰岛素分泌; 同时, 两组体重指数均大于治疗前, 但 IDegAsp 组体重指数小于 IGlax 组, 且日平均胰岛素剂量少于 IGlax 组 ($P<0.05$), 说明与 IGlax 相比, IDegAsp 治疗引起的体重变化相对较小, 且用药剂量明显更少。此外, IDegAsp 组不良反应发生率小于 IGlax 组 ($P<0.05$), 提示 IDegAsp 的胰岛素相关不良风险低于 IGlax。究其原因, 相较于 IGlax, IDegAsp 呈平坦、稳定的基础作用趋势, 其作用时间更为持久, 降糖疗效变异性更低, 因此药物剂量相对更少, 体重增加及低血糖等不良反应风险随之降低。

综上所述, IDegAsp 与 IGlax 对口服降糖药控制不佳 T2DM 患者均具有确切降糖作用, 其中, IDegAsp 的降糖作用更为理想, 其用药剂量更少, 可减少胰岛素治疗引起的血糖波动及体重变化, 改善胰岛功能, 降低低血糖等不良风险。但受限于本次研究的纳入基数及观察时间, 上述结论尚需大样本、长疗程的临床试验进一步验证。

参考文献:

- [1]王艳妮,张逢,胡杰,等.门冬胰岛素30强化治疗2型糖尿病对血糖、血脂、胰岛 β 细胞功能的影响[J].西部医学,2018,30(8):1191-1194.
- [2]姚明言,张靖,王杰,等.利拉鲁肽联合德谷胰岛素对2型糖尿病患者血糖波动的影响[J].天津医药,2022,50(6):663-667.
- [3]Kalkman DN, Woudstra P, Heijer PD, et al. One year clinical outcomes in patients with insulin-treated diabetes mellitus and non-insulin-treated diabetes mellitus compared to non-diabetics after deployment of the bio-engineered COMBO stent[J]. International Journal of Cardiology, 2017, 226(1):60-64.
- [4]卓璐,马雪菲,杨昌伟,等.德谷胰岛素和甘精胰岛素在中国北方1型糖尿病患者中血糖控制方面的差异性研究[J].实用药物与临床,2022,25(3):221-227.
- [5]母义明,郭立新,李玲,等.德谷胰岛素和甘精胰岛素在未经胰岛素治疗的2型糖尿病受试者中的疗效和安全性比较:一项国际多中心随机对照研究的中国亚组结果[J].中华内科杂志,2017,56(9):660-666.
- [6]Glastras SJ, Cohen N, Dover T, et al. The Clinical Role of Insulin Degludec/Insulin Aspart in Type 2 Diabetes: An Empirical Perspective from Experience in Australia [J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(4):1091-1107.
- [7]宋玉莲,薛冀苏,陈慧,等.德谷门冬双胰岛素治疗2型糖尿病的短期疗效观察[J].兰州大学学报(医学版),2022,48(2):37-41.
- [8]中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.
- [9]王昕,杨文英,马建华,等.2型糖尿病患者每日两次德谷门冬双胰岛素或双时相门冬胰岛素30治疗的糖化血红蛋白达标预测因子——德谷门冬双胰岛素中国Ⅲ期临床注册研究事后分析[J].中国糖尿病杂志,2021,29(10):742-748.
- [10]杨华,许学忠,祁平,等.甘精胰岛素注射液联合阿卡波糖片治疗继发性磺脲类药物失效的2型糖尿病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2017,33(3):219-221.
- [11]叶丛丛,姜辉,潘丽琴.甘精胰岛素联合口服降糖药治疗2型糖尿病的临床观察[J].北京医学,2018,40(2):115-117.
- [12]王曹锋,蔡文玮,陈谊,等.阿卡波糖控制不佳的老年2型糖尿病患者联合甘精胰岛素或中效胰岛素对血糖的影响[J].老年医学与保健,2017,23(2):105-108.
- [13]陆锦昆,潘琼华,潘海林,等.甘精胰岛素与门冬胰岛素30对2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及血糖稳定性的影响[J].广西医科大学学报,2019,36(1):27-30.
- [14]Mccrimmon RJ, Sifri SA, Emral R, et al. Advancing therapy with iGlarLixi versus Premix 70/30 in basal insulin-treated type 2 diabetes: Design and baseline characteristics of the SoliMixran-randomised controlled trial [J]. Diabetes Obesity and Metabolism, 2021, 23(6):1221-1231.
- [15]朱四民,徐毅,谢晔,等.德谷门冬双胰岛素注射液治疗2型糖尿病临床效果及安全性观察[J].解放军医药杂志,2022,34(5):61-63.
- [16]赵传志,陈凤玲.德谷胰岛素联合GLP-1 RAs对2型糖尿病患者Omentin-1、VaspinRBP4水平的影响[J].河北医药,2022,44(5):704-707.
- [17]罗琼,周黎,胡明.德谷门冬双胰岛素对比甘精胰岛素联合门冬胰岛素治疗基础胰岛素控制不佳的2型糖尿病患者的短期成本-效果分析[J].药物流行病学杂志,2022,31(7):481-485.
- [18]史雨清,杨昱,王苏,等.德谷门冬双胰岛素对比双相门冬胰岛素30治疗2型糖尿病疗效及安全性评价的荟萃分析[J].东南大学学报(医学版),2022,41(2):176-182.
- [19]朱大龙,赵维纲,匡洪宇,等.德谷门冬双胰岛素临床应用专家指导意见[J].中华糖尿病杂志,2021,13(7):695-701.
- [20]李婷,吕思清,王梦君,等.德谷胰岛素治疗老年2型糖尿病对空腹血糖、体质量指数和血糖波动的影响[J].检验医学与临床,2020,17(19):2891-2892.
- [21]王芳旭,张磊,陶立波.德谷门冬双胰岛素对比甘精胰岛素治疗口服降糖药控制不佳的中国2型糖尿病患者的成本-效果[J].中国药物经济学,2020,15(7):24-30.

收稿日期:2022-08-01;修回日期:2022-08-14

编辑/成森