

2 型糖尿病患者利拉鲁肽替代预混胰岛素治疗的有效性和安全性分析

刘璠 张趁儒 周慧敏 杜丽娜 杨爱格 康岩 王丽娜

【摘要】 目的 评价应用预混胰岛素治疗效果欠佳的 2 型糖尿病患者转为利拉鲁肽治疗的有效性和安全性。**方法** 选取河北医科大学第一医院内分泌科应用预混胰岛素治疗血糖欠佳的 2 型糖尿病患者 80 例随机分为利拉鲁肽组($n=40$)及预混胰岛素组($n=40$),利拉鲁肽组再根据 HbA1c 是否 $\leq 8\%$ 且预混胰岛素量是否 ≤ 40 U/d 分为 4 个亚组,分别给予利拉鲁肽($1.2 \sim 1.8$ mg/d)及预混胰岛素治疗,疗程 24 周。分别于试验第 0、12、24 周时测空腹血糖、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c);试验第 0 周和 24 周测体重指数,进行患者满意度调查;全程记录低血糖事件的发生情况。**结果** 第 24 周时,利拉鲁肽组 HbA1c[(6.82 ± 0.42)% vs. (7.07 ± 0.44)%],HbA1c 达标率[76.9% vs. 47.4%]、体重指数[23.04 ± 1.47 vs. 24.85 ± 2.45]、低血糖发生率[2.6% vs. 26.3%]及患者满意度[(6.44 ± 1.50) vs. (4.77 ± 1.72), (6.97 ± 1.68) vs. (4.82 ± 1.85), (6.85 ± 1.68) vs. (4.62 ± 1.73), (6.31 ± 2.15) vs. (5.05 ± 1.76)]显著优于预混胰岛素组(P 均 <0.05)。利拉鲁肽组中试验前预混胰岛素用量 ≤ 40 U/d 且 HbA1c $\leq 8\%$ 的患者 HbA1c 达标率(100% vs. 80%, 72.7%, 55.6%)显著高于其他亚组($P<0.01$)。**结论** 应用预混胰岛素治疗效果欠佳的 2 型糖尿病患者转为利拉鲁肽治疗后获得良好的降糖效果及安全性。

【关键词】 2 型糖尿病;利拉鲁肽;预混胰岛素;糖化血红蛋白;低血糖

Efficacy and safety of liraglutide switched from premixed insulin in patients with type 2 diabetes mellitus Liu Fan, Zhang Chenru, Zhou Huimin, Du Lina, Yang Aige, Kang Yan, Wang Lina. Department of Endocrinology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China
Corresponding author: Zhou Huimin, Email: liufan8130@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of liraglutide switched from premixed insulin in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) inadequately controlled by premixed insulin. **Methods** Overall, 80 patients who visited the Department of Endocrinology of the First Hospital of Hebei Medical University with T2DM inadequately controlled by premixed insulin were randomized into liraglutide group ($n=40$) and premixed insulin group ($n=40$), and the liraglutide group was divided into four subgroups according to the level of hemoglobin A1c (HbA1c) and premixed insulin dose. During the 2-week run-in period and the 22-week treatment period, patients in the liraglutide group transferred to liraglutide from premixed insulin, and patients in the premixed insulin group continued the premixed insulin treatment. At week 0, 12, and 24 of the clinic trial, fast blood glucose, 2 hour postprandial blood glucose and HbA1c were measured. Patient satisfaction was investigated and body mass index was measured at week 0 and 24, with all hypoglycemic events during the trial recorded as well. **Results** The HbA1c level[(6.82 ± 0.42)% vs. (7.07 ± 0.44)%], percentage of patients achieving HbA1c $<7\%$ (76.9% vs. 47.4%), body mass index [(23.04 ± 1.47) vs. (24.85 ± 2.45)], incidence of hypoglycemia (2.6% vs. 26.3%) and the patient satisfaction [(6.44 ± 1.50) vs. (4.77 ± 1.72), (6.97 ± 1.68) vs. (4.82 ± 1.85), (6.85 ± 1.68) vs. (4.62 ± 1.73), (6.31 ± 2.15) vs. (5.05 ± 1.76)] at week 24 of the clinic trial in the liraglutide group were all improved compared with those in premixed group (all $P<0.05$). In the liraglutide group, the percentage of patients achieving HbA1c $<7\%$ in patients with premixed insulin dose ≤ 40 U/d and HbA1c level $\leq 8\%$ (100% vs. 80%, 72.7%, 55.6%) was the highest among all subgroups ($P<0.01$). **Conclusion** Switching from premixed insulin to liraglutide is effective and safe in patients with T2DM inadequately controlled by premixed insulin.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Liraglutide; Premixed insulin; Hemoglobin A1c; Hypoglycemia
(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 237-240)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.006

基金项目: 河北省卫生厅医学科学研究重点课题计划项目
(20130265)

作者单位: 050031 石家庄, 河北医科大学第一医院内分泌科

通信作者: 周慧敏, Email: zhouhuimindocor@163.com

利拉鲁肽是一种基于肠促胰素的新型降糖药物,研究表明对于胰岛素治疗效果欠佳的 2 型糖尿病患者,与继续增加胰岛素剂量的方案相比,加用利拉鲁肽的方案可获得类似降糖效果,且降低了胰岛素的剂量、低血糖发生率以及患者的体重和腰围^[1]。利拉鲁肽能否成为预混胰岛素治疗效果欠佳的 2 型糖尿病患者的备选治疗,目前相关研究并不多见。本研究旨在通过比较预混胰岛素治疗效果欠佳的 2 型糖尿病患者转为利拉鲁肽治疗与继续接受预混胰岛素治疗的疗效、安全性及其对患者满意度的影响,评价应用预混胰岛素血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者转为利拉鲁肽治疗的有效性及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本试验是一项开放、随机的平行对照临床研究。从 2012 年 1 月—2013 年 4 月就诊于河北医科大学第一医院内分泌科的 2 型糖尿病患者中选取 80 例符合标准的患者进入研究,按随机数字表法随机分入利拉鲁肽组($n=40$)和预混胰岛素组($n=40$),利拉鲁肽组根据糖化血红蛋白(HbA1c)水平和预混胰岛素日使用剂量分为 4 个亚组:A 组($\text{HbA1c} \leq 8\%$ 且预混胰岛素量 $\leq 40 \text{ U/d}$, $n=9$)、B 组($\text{HbA1c} \leq 8\%$ 且预混胰岛素量 $>40 \text{ U/d}$, $n=10$)、C 组($\text{HbA1c} > 8\%$ 且预混胰岛素量 $\leq 40 \text{ U/d}$, $n=11$)、D 组($\text{HbA1c} > 8\%$ 且预混胰岛素量 $>40 \text{ U/d}$, $n=9$)。各组进入导入期(2 周)及随后的治疗维持期(22 周)。研究结束时,利拉鲁肽组 39 例完成试验,1 例因违反治疗方案退出试验;预混胰岛素组 38 例完成试验,2 例因违反治疗方案退出试验。入选标准:(1)符合 1999 年世界卫生组织制定的 2 型糖尿病诊断标准。(2)年龄 18~75 岁(含 18 和 75 岁)。(3) $7\% \leq \text{HbA1c} \leq 10\%$ 。(4)既往单独应用预混胰岛素治疗且胰岛素日使用剂量 $\leq 60 \text{ U/d}$ 。排除标准:(1)1 型糖尿病患者(包括成人隐匿性自身免疫性糖尿病)。(2)伴有心血管、脑、肝、肾、甲状腺、垂体、肾上腺等疾病的糖尿病患者。(3)伴有糖尿病急性或慢性并发症的患者。(4)伴有其他内分泌代谢性疾病、新近发现肿瘤、自身免疫性疾病的糖尿病患者。(5)目前暂时应用胰岛素的患者(如围手术期的患者)及同时应用口服降糖药的患者。(6)妊娠及口服避孕药、哺乳期的女性糖尿病患者。(7)禁忌使用利拉鲁肽的患者。(8)同时或 3 个月内参加过其他研究或观察性研究者。退出标准:(1)研究期间出现心、脑、肝、肾、甲状腺、垂体、肾上腺等疾病或肿瘤、自身免疫性疾病的患者。(2)研究期间出现糖尿病并发症的患者。(3)不能耐受利拉鲁

肽不良反应的患者。(4)不能坚持随诊或要求退出试验的患者。本研究经过伦理委员会审批通过。研究开始前告知受试者试验性质、目的及可能的不良反应并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 基线资料(0 周) 记录患者年龄、性别、病程、身高、体重、胰岛素日使用剂量,计算体重指数,并采用统一评分表对所有入选患者进行满意度调查。研究对象空腹(隔夜 12 h)肘正中静脉采静脉血,测定空腹血糖、HbA1c;按照患者入组前的预混胰岛素方案给予治疗后口服 75 g 无水葡萄糖,并于 2 h 后再次采集静脉血,测定餐后 2 h 血糖(2 h PG)。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法(Beckman LX20 全自动生化分析仪);HbA1c 测定采用免疫凝集法(美国 BAYER 公司 DCA2000+ HbA1c 测定仪及 HbA1c 试剂盒)。以上检测均由专人严格按照说明书完成。

1.2.2 治疗方案 导入期(第 0~2 周):应用强生血糖仪监测 3 餐前及餐后 2 h、睡前(21:00)血糖,预混胰岛素组必要时加测凌晨 0:00 及 3:00 血糖,以空腹血糖 $\leq 7.0 \text{ mmol/L}$,2 h PG $\leq 10.0 \text{ mmol/L}$ 为治疗目标调整用药剂量。期间辅以严格控制饮食、适量餐后活动、心理干预、健康教育等干预措施。利拉鲁肽组停用预混胰岛素,改用利拉鲁肽治疗:起始剂量 0.6 mg/d,7 d 后调整剂量为 1.2 mg/d,血糖仍未达目标范围者,调整为最大剂量 1.8 mg/d。预混胰岛素组继续给予预混胰岛素治疗,每 3 天根据患者血糖谱调整预混胰岛素剂量,至达标或导入期结束。治疗维持期(第 3~24 周):各组继续接受导入期药物治疗,每周复诊,测空腹血糖和 2 h PG,根据血糖监测结果和低血糖发生情况调整利拉鲁肽或预混胰岛素剂量,记录治疗过程中所有不良事件,出现低血糖症状时,加测当时血糖值。

1.3 结果评估

1.3.1 有效性指标 在第 0 周、第 12 周及第 24 周分别检测 HbA1c、空腹血糖及 2 h PG(方法同前),计算并比较治疗结束时两组 HbA1c $<7\%$ 达标率。同时计算各亚组治疗结束时 HbA1c $<7\%$ 的达标率。

1.3.2 安全性指标 治疗期间记录所有低血糖事件,低血糖事件定义为:血糖 $\leq 3.9 \text{ mmol/L}$,无论有无症状均视为低血糖。第 0 周及 24 周时测量患者体重,并计算体重指数。

1.3.3 患者满意度评分 所有患者在第 0 周及 24 周时均需填写满意度评分表进行满意度调查,该表包含 4 个问题:(1)对现在的治疗满意度如何?(2)是

否觉得治疗方便? (3)是否觉得治疗很灵活? (4)是否愿意继续这种治疗? 各题设 1~10 分共 10 个等级,分数越高代表满意度越高。

1.4 统计学处理 所有数据均使用 SPSS 19.0 统计软件处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,对所测定结果进行正态性及方差齐性检验。两组间均数比较采用 t 检验,多组间均数比较采用方差分析;率的比较采用 χ^2 检验或非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线(0 周时)指标比较 利拉鲁肽组男性 21 例,女性 18 例,年龄(50.15 ± 7.68)岁,病程(5.21 ± 2.46)年,胰岛素日使用剂量(39.50 ± 8.99)U/d;预混胰岛素组男性 17 例,女性 21 例,年龄(49.45 ± 8.11)岁,病程(4.98 ± 2.94)年,胰岛素日使用剂量(39.58 ± 8.66)U/d。两组性别、年龄、病程、胰岛素日使用剂量、体重指数、患者满意度各项评分、空腹血糖、2hPG、HbA1c 差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1,2。

2.2 有效性评价

2.2.1 与第 0 周相比,两组第 12 周及 24 周时空腹血糖、2hPG、HbA1c 均显著下降($P < 0.01$),利拉鲁肽组的 HbA1c 水平均显著低于预混胰岛素组($P < 0.01$),见表 1。

2.2.2 第 24 周时利拉鲁肽组的 HbA1c $< 7\%$ 达标率显著高于预混胰岛素组[76.9% (30/39) vs. 47.4%

(18/38), $P < 0.05$]。利拉鲁肽组各亚组的 HbA1c $< 7\%$ 达标率分别为 A 组 100% (9/9)、B 组 80% (8/10)、C 组 72.7% (8/11)、D 组 55.6% (5/9),A 组显著高于其他亚组(P 均 < 0.01),B 组显著高于 D 组($P < 0.05$)。

2.3 安全性评价 试验期间,利拉鲁肽组中 26% (1/39) 的患者发生低血糖事件,显著低于预混胰岛素组的 26.3% (10/38), $P < 0.01$ 。与第 0 周相比,第 24 周时利拉鲁肽组体重指数显著下降($P < 0.05$),而预混胰岛素组体重指数无显著变化;第 24 周利拉鲁肽组的体重指数显著低于预混胰岛素组($P < 0.01$),见表 2。

2.4 满意度评分 与治疗前相比,利拉鲁肽组治疗第 24 周时患者针对 4 个满意度问题的评分均显著升高(P 均 < 0.01),而预混胰岛素组的各项评分则无显著变化。治疗第 24 周时利拉鲁肽组各项满意度评分均高于预混胰岛素组(P 均 < 0.05),见表 2。

3 讨论

目前我国糖尿病患病率已达 11.6%,接受治疗者中仅 39.7% 获得理想的血糖控制^[2]。随着糖尿病治疗的不断强化,低血糖的发生风险也逐渐增加。因此优化糖尿病治疗策略、提高患者的降糖达标率、延缓糖尿病并发症的发生、发展成为目前所面临的现状和挑战。

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 作为肠促胰素的一种,在人体正常的胰岛素反应中发挥重要作用,利拉鲁肽是人 GLP-1 长效类似物。LEAD-3 研究显示,饮

表 1 两组治疗前、后有效性指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(n)	FPG (mmo/L)	2 h PG (mmol/L)	HbA1c (%)
利拉鲁肽组	0 周	39	8.42 ± 0.70	15.95 ± 3.30	8.27 ± 0.71
	12 周	39	6.48 ± 0.97^a	9.62 ± 1.54^a	7.14 ± 0.61^a
	24 周	39	6.24 ± 0.95^{ab}	9.79 ± 1.91^a	6.82 ± 0.42^{ac}
预混胰岛素组	0 周	38	8.46 ± 0.78	15.72 ± 3.16	8.55 ± 0.74
	12 周	38	6.75 ± 0.96^a	10.43 ± 1.34^a	7.53 ± 0.59^{al}
	24 周	38	6.42 ± 0.93^{ab}	10.66 ± 1.75^a	7.07 ± 0.44^{adl}

注:FPG:空腹血糖;2 h PG:餐后 2 h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;与 0 周相比,^a $P < 0.01$;与同组第 12 周相比,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;与同时点利拉鲁肽组相比,^d $P < 0.01$

表 2 两组治疗前、后体重指数及满意度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数(n)	体重指数 (kg/m ²)	患者满意度评分			
				问题 1	问题 2	问题 3	问题 4
利拉鲁肽组	0 周	39	25.21 ± 3.29	5.23 ± 1.94	5.21 ± 1.91	5.03 ± 1.48	5.05 ± 1.63
	24 周	39	23.04 ± 1.47^{ac}	6.44 ± 1.50^{ac}	6.97 ± 1.68^{ac}	6.85 ± 1.68^{ac}	6.31 ± 2.15^{ab}
预混胰岛素组	0 周	38	25.29 ± 3.24	4.64 ± 1.84	4.74 ± 1.86	4.69 ± 1.79	4.74 ± 1.80
	24 周	38	24.85 ± 2.45	4.77 ± 1.72	4.82 ± 1.85	4.62 ± 1.73	5.05 ± 1.76

注:与 0 周相比,^a $P < 0.01$;与预混胰岛素组相比,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$

食、运动干预或单一口服药物治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者单独使用 1.2、1.8 mg 利拉鲁肽使 HbA_{1c} 分别降低 0.84% 和 1.14%，降糖效果显著优于格列美脲($P < 0.01$)，并可减轻体重和低血糖发生率，治疗耐受性好^[3]。利拉鲁肽与一种或两种口服降糖药物联合使用，亦可显著改善血糖水平、体重控制以及低血糖的发生风险，患者耐受性好^[4-7]。与艾塞那肽相比，利拉鲁肽使 HbA_{1c} 水平降低更显著(分别为 -1.12%，-0.79%； $P < 0.0001$)，更多患者实现 HbA_{1c} $< 7\%$ (分别为 54% 和 43%， $P = 0.0015$)，其轻度低血糖发作更少，不良反应亦更少，与安慰剂相当^[8]。LEAD-5 研究进一步证实利拉鲁肽降低空腹血糖的速度和程度均与甘精胰岛素相当，其餐后血糖控制更佳^[7]。此外，利拉鲁肽可显著增加 β 细胞功能、减少收缩压^[4,6,8]。2010 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》中将 GLP-1 受体激动剂作为三线降糖药物的备选方案^[9]。

本研究显示利拉鲁肽组患者在治疗结束时 HbA_{1c}、血糖、体重指数均较治疗前显著下降，且无 1 例因利拉鲁肽不耐受退出试验，与文献报道一致。同时，试验结束时利拉鲁肽组的 HbA_{1c}、HbA_{1c} 达标率、体重指数、低血糖发生率及患者满意度显著优于预混胰岛素组，提示应用预混胰岛素血糖控制欠佳的 2 型糖尿病患者转为利拉鲁肽治疗，可以更好地控制血糖、减轻体重、降低低血糖发生率，且无需调整药物剂量，一天一次使用方便，患者满意度高，其为 2 型糖尿病患者现有治疗方案提供了安全有效的选择。

为分析哪些患者更适合从预混胰岛素转为利拉鲁肽治疗，本研究对利拉鲁肽组患者进行了分层研究。结果显示，HbA_{1c} $\leq 8\%$ 且预混胰岛素用量 ≤ 40 U/d 的患者改为利拉鲁肽治疗后血糖达标率为 100%，显著高于其他亚组，提示 HbA_{1c} $\leq 8\%$ 且预混胰岛素用量 ≤ 40 U/d 的 2 型糖尿病患者更适合转为利拉鲁肽治疗。

本研究的局限性在于样本量有限，观察时间较短，仍需日后大规模的临床研究进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Li CJ, Li J, Zhang QM, et al. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11:142.
- [2] Xu Y, Wang LM, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9):948-958.
- [3] Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial[J]. Lancet, 2009, 373(9662):473-481.
- [4] Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU)[J]. Diabet Med, 2009, 26(3):268-278.
- [5] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the Lead (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(1):84-90.
- [6] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD)[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7):1224-1230.
- [7] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 Met+SU): a randomised controlled trial[J]. Diabetologia, 2009, 52(10):2046-2055.
- [8] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6)[J]. Lancet, 2009, 374(9683):39-47.
- [9] 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1):后插 1-后插 36.

(收稿日期:2014-03-03)

《国际内分泌代谢杂志》

中文核心期刊、中文科技核心期刊

欢迎投稿 欢迎订阅