



Expert opinion on the clinical use of biphasic insulin aspart 50

门冬胰岛素50临床应用专家意见

母义明¹ 苏本利² 焦凯³ 朴莲善⁴ 李青菊⁵

¹解放军总医院内分泌科；²大连医科大学附属第二医院内分泌科；³第四军医大学附属唐都医院内分泌科；⁴延边大学医学院附属医院内分泌科；

⁵郑州大学第二附属医院内分泌科

中图分类号 R587.1 文献标识码 A 文章编号 1672-2809(2015)23-0006-04

糖尿病及其并发症的高患病率，给居民造成严重的家庭和社会负担，已经成为严重威胁公共卫生健康的社会问题。中华医学会糖尿病学分会(Chinese Diabetes Society, CDS)组织的流行病学调查数据显示，以口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)测定的空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)和餐后2h血糖(2-hours postprandial glucose, 2hPG)值为诊断标准，推测我国20岁以上人群糖尿病患病率约为9.7%^[1]。2013年发表的流行病学调查数据以糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA_{1c})水平<7.0%为血糖控制标准，估测我国2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)总体患病率约11.6%、患病人数约1.139亿人^[2]。

较胰岛素敏感性下降程度，我国T2DM患者胰岛β细胞功能减退更显著，致使胰岛素(尤其是早时相)分泌受损，因此更易出现餐后高血糖。流行病学调查^[1]也显示，餐后血糖(postprandial plasma glucose, PPG)升高是我国T2DM患者最常见的临床表现。对于我国T2DM患者，应尽早纠正高血糖状态、保护β细胞功能。在起始胰岛素治疗时，应兼顾空腹血糖和餐后血糖水平，同时应尽可能减少低血糖、体重增加等风险。与FPG相比，PPG水平与心血管(cardiovascular, CV)事件风险和长期预后的关系更为密切，也更易被忽视^[3]。我国T2DM患者血糖达标率低，PPG控制情况也并不乐观。

胰岛素自1921年被发现以来，应用于临床已近百年，一直是控制高血糖不可或缺的重要手段，从最初的动物源性胰岛素到人胰岛素以及近年被广泛应用的胰岛素类似物。尽管如此，我国T2DM患者在起始胰岛素时仍存在治疗不及时、患者依从性差和方案调整不合理等问题。门冬胰岛素50是一种含有基础胰岛素和餐时胰岛素成分的新型预混胰岛素类似物制剂，同时兼顾空腹血糖和餐后血糖水平，更符合中国糖尿病人群的血糖特点。其进入中国临床

以来，逐渐被临床医生所熟悉和接受，应用不断增加。本文汇总专家应用门冬胰岛素50的临床经验和证据，以探讨其进一步的临床应用并提出针对性专家建议。

门冬胰岛素50控制血糖有效、安全

门冬胰岛素50由50%门冬胰岛素和50%精蛋白门冬胰岛素组成。药效学和药动学研究^[4]显示，较人胰岛素50R，门冬胰岛素50达峰迅速，可紧邻餐前、餐中或餐后马上注射，简化了用药方案；作用峰值较人胰岛素50R更高，对PPG控制更有效；速效胰岛素部分峰作用消退更快，与中效胰岛素作用时间重叠更少，减少了低血糖事件风险。针对我国和亚洲人群的临床研究证据^[5,6]显示，门冬胰岛素50可有效促进血糖达标，并显示出更好的用药安全性和依从性。

日本一项多中心、随机、开放、平行组研究^[5]纳入81例既往行BHI 30、BIAsp 30或赖脯胰岛素25 bid治疗的T2DM患者，调整方案后，比较每日2次BIAsp 50或BHI 50不联用口服降糖药的有效性和安全性。患者入组标准为：年龄≥20岁、HbA_{1c}水平<11.0%、体质指数(body mass index, BMI)<30.0kg/m²、能够实施自我血糖监测(self-monitoring of blood glucose, SMBG)，每日进食3次主餐。随访16周结果显示，两组HbA_{1c}水平控制相似，BIAsp 50组患者早、晚餐后血糖均有降低趋势，且患者夜间低血糖风险显著降低达73%。

我国王绘等^[6]开展的一项随机对照试验纳入50例口服降糖药血糖控制不佳、既往未使用过胰岛素的T2DM患者，随机分为门冬胰岛素50(BIAsp 50)组和人胰岛素50R(BHI 50)组，比较两组联用二甲双胍的血糖达标情况和安全性。治疗12周后，BIAsp 50组HbA_{1c}和2hPG较BHI 50组下降更明显(均P<0.05)；在降低FPG方面两组无显著差异

($P>0.05$)。治疗结束时BIAsp 50组的胰岛素日剂量较BHI 50组更少(32IU/d vs 39IU/d, $P<0.05$)。此外,两组均无严重低血糖发生,但BIAsp 50组低血糖发生率明显低于BHI 50组(均 $P<0.05$)。由此可见,作为起始胰岛素方案,门冬胰岛素50能更好地控制血糖,且低血糖风险更低、平均注射剂量更少。

2015年郭晓蕙等^[7]在中华医学会内分泌学分会年会上报告了一项随机、开放、2组、2阶段交叉设计试验,头对头比较了BIAsp 50和BHI 50联用二甲双胍的疗效和安全性。结果发现,BIAsp 50组2hPG增幅和夜间低血糖发生率均显著低于BHI 50组。因此提示,门冬胰岛素50显著改善餐后血糖控制且耐受性良好。

我国一项多中心、随机、开放、平行组研究^[8]纳入441例既往每日2次预混人胰岛素(BHI 30或BHI 50)联合二甲双胍控制不佳的T2DM患者,给予门冬胰岛素50强化治疗方案治疗16周后,HbA_{1c}水平降低1.81%、65.3%的患者达到HbA_{1c}<7%的血糖控制目标、早餐后2hPG降幅显著达2.97mmol/L,同时患者重度低血糖风险低。低血糖事件频率和体重增加无统计学差异。该研究为门冬胰岛素50在胰岛素强化治疗中的应用提供了证据。

综上所述,门冬胰岛素50提供了高配比的预混胰岛素类似物选择,可有效降低餐后血糖,且低血糖风险显著降低,具有安全、简便等特点。

门冬胰岛素50适用人群

上述的临床证据已明确门冬胰岛素50的疗效与安全性。根据临床经验和上述证据,推荐以下人群使用门冬胰岛素50:

1. 使用人胰岛素50R血糖不达标或依从性差的患者

目前我国T2DM患者应用高预混胰岛素总体比例较低,而在高预混方案中人胰岛素50R的应用比例约占3/4。大剂量应用人胰岛素不仅产生更高的峰值效应,而且短效胰岛素成分降糖持续时间较长,与中效胰岛素降糖效应产生叠加和累积效应,增加低血糖风险^[9]。此外,其餐前30min注射的给药方法也给患者带来不便,降低了患者依从性,而胰岛素类似物门冬胰岛素50克服了这一局限性。循证医学证据显示,由人胰岛素50R转为门冬胰岛素50则增强了对餐后血糖的控制作用,且低血糖风险

显著降低,而餐前即刻注射则改善了患者的生活质量,提高了依从性。

2. 需要起始胰岛素治疗且餐后血糖显著升高的患者

对多种口服降糖药治疗血糖控制仍不理想者,需适时起始胰岛素治疗。HbA_{1c}越接近正常值,PPG对整体血糖的贡献度越大。因此,想要使血糖全面达标,需同时控制PPG和FPG水平。我国T2DM患者的 β 细胞功能减退更显著,且膳食多以主食(碳水化合物)为主,致使PPG升高更为显著。对于PPG显著升高的患者,根据患者临床情况,如餐后血糖控制不佳,可考虑起始含有更高比例餐时胰岛素的门冬胰岛素50治疗,以使得患者血糖全面达标,且并不增加低血糖风险。

3. 使用基础胰岛素不达标的患者

基础胰岛素是胰岛素起始治疗的常用方案之一。如使用基础胰岛素治疗3个月后,FPG控制理想但HbA_{1c}或PPG不达标,应考虑调整胰岛素治疗方案。此时可以考虑调整为门冬胰岛素50治疗以使PPG尽快达标。

4. 使用低预混胰岛素不达标的患者

低预混胰岛素也是我国T2DM患者常用的胰岛素起始方案之一,但一小部分患者使用低预混胰岛素经充分优化调整后(每日2~3次滴定至最大剂量,且联合口服降糖药治疗),PPG仍然高于目标值,伴或不伴有低血糖的发生。此时,这一部分患者可考虑给予含有更高比例餐时胰岛素的门冬胰岛素50治疗。

5. 接受强化胰岛素治疗后需调整方案的住院患者

住院时使用胰岛素泵或基础-餐时胰岛素4针强化治疗方案的T2DM患者,出院后坚持原治疗方案难度较大、依从性不佳,不利于血糖长期平稳控制。针对这部分患者,如需加强对PPG水平的控制,门冬胰岛素50方案是更为简便的替换和出院带药方案。

6. 特殊人群

我国老年T2DM患者的饮食中碳水化合物比例较高,造成PPG水平升高更显著,但FPG水平可能不高,且老年患者对低血糖感知能力更差。因此,老年T2DM患者倾向于使用对PPG控制更有力且安全性更高的胰岛素。

总的来说,在临床中具有以下血糖特点的患者,门冬胰岛素50也是治疗选择之一:血糖波动较大、PPG水平显著升高;下一餐前易发生低血糖或夜间低血糖风险高;对

餐时胰岛素需求较大,但对基础胰岛素需求较低;对低血糖感知较差的患者。

门冬胰岛素50的临床应用指导意见

胰岛素的剂量起始及调整至关重要。美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)/欧洲糖尿病研究学会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)联合声明指出,胰岛素是最有效的降糖药物,通过调整到合适剂量后,可将任何水平的HbA_{1c}降到或接近治疗目标。《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[10]建议,根据患者的血糖监测情况个体化调整胰岛素剂量。

基于既往研究证据和指南,门冬胰岛素50临床具体应用建议如下:

(1)起始门冬胰岛素50方案的患者,建议每日2次,紧邻早、晚餐前注射,必要时可以餐中或餐后即刻注射。剂量从0.2~0.4IU/(kg·d)起始,早、晚餐按1~2:1比例分配,此后根据每日末梢血糖检测结果,逐步调整门冬胰岛素50用量。根据睡前及空腹血糖水平调整晚餐前用量,根据中餐及晚餐前血糖水平调整早餐前用量^[5]。FPG控制在4~6mmol/L,PPG<10mmol/L。

(2)应用其他胰岛素方案血糖控制不佳者,包括人胰岛素50R血糖控制不达标者;经基础胰岛素治疗后,FPG已达标,但PPG仍显著升高的患者,均可采用相同日剂量转换为门冬胰岛素50每日2次方案,日剂量按1:1分配于早、晚餐前^[7]。随后根据血糖水平调整剂量,直至血糖达标。

(3)接受胰岛素泵或基础-餐时胰岛素强化治疗的住院患者,若出院后餐时胰岛素剂量:基础胰岛素剂量≥1:1,可调整为门冬胰岛素50每日2次治疗,剂量为原总剂量的70%~80%,按1~2:1分配与早、晚餐前。根据血糖水平酌情调整剂量,每次剂量调整1~4IU,直至血糖达标。

(4)若每日2次门冬胰岛素50方案剂量经充分优化后,午餐后血糖仍不达标者可加用二甲双胍、α-糖苷酶抑制剂等;或加用一次门冬胰岛素50(4~6IU);或按早、晚餐前各占2/5,午餐前占1/5分配剂量,并根据末梢血糖检测结果相应调整各餐前的剂量,直至血糖达标。

(5)联用口服降糖药方案。建议停用胰岛素促泌剂;

可联合使用二甲双胍、α-糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂。加用二甲双胍时须加测夜间2点血糖,并结合睡前血糖酌情适量增减门冬胰岛素50剂量,每次调整剂量为1~4IU。

结 语

临床实践中应根据患者具体情况,制定个体化血糖控制目标,选择适合的胰岛素和剂量调整方案。PPG控制不佳的患者,可考虑选择高预混的门冬胰岛素50。对于既往口服降糖药或人胰岛素方案血糖控制不佳的T2DM患者,联用或换用门冬胰岛素50方案可有效促使HbA_{1c}和PPG达标,且显著减少低血糖风险并改善患者依从性。相信进一步的研究和实践将为门冬胰岛素50在我国T2DM个体化管理方案中的运用提供更有有力支持。

参考文献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [2] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958.
- [3] Yang W, Weng J. Early therapy for type 2 diabetes in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(12): 992-1002.
- [4] Ma Z, Parkner T, Frystyk J, et al. A comparison of pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin aspart, biphasic insulin aspart 70, biphasic insulin aspart 50, and human insulin: a randomized, quadruple crossover study[J]. Diabetes Technol Ther, 2012, 14(7): 589-595.
- [5] 岩本安彦,清见文明,加来浩平. 2型糖尿病患者における中間型混合ヒトインスリン製剤を対照薬とした二相性インスリンアスパルト. 50の安全性および有効性の検討116週間投与,多施設共同,無作為割り付け,非盲検,並行群間比較試験-国内第m相臨床試験成績-[J]. Diagnosis and Treatment, 2010, 98(165): 521-530.
- [6] 王绘,万丽丽. 双时相门冬胰岛素50与双时相人胰岛素50治疗2型糖尿病的临床对比研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(5): 299-302.
- [7] 郭晓蕙,边芳,董玉梅,等. 随机试验显示: 双时相门冬胰岛素50较人胰岛素50显著降低餐后血糖增幅且安全性良好[A]. 南京: 中华医学会内分泌学分会, 2015, PO-104.
- [8] 高妍,郭晓蕙,周智广,等. 每日三次注射双时相门冬胰岛素(BIAsp 50-50-30)与每日两次注射双时相门冬胰岛素30均联合二甲双胍对2型糖尿病患者的疗效和安全性比较的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 4(9): 686-691.
- [9] Kurtzhals P, Schaffer L, Sørensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use[J]. Diabetes, 2000, 49(6): 999-1005.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.