

双时相门冬胰岛素不同给药方案对血糖控制不佳2型糖尿病患者相关指标的影响

张玲晓^{1*}, 吴文俊², 詹伟彬¹(1.浙江青田县人民医院内科, 浙江 青田 323900; 2.温州医学院附属第一医院内分泌科, 浙江 温州 325000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4644-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.13

摘要 目的:探讨双时相门冬胰岛素不同给药方案对血糖控制不佳2型糖尿病(T2DM)患者相关指标的影响。方法:70例血糖控制不佳T2DM患者随机均分为A组和B组。所有患者均给予二甲双胍,并停用其他降糖药物;在此基础上,A组患者给予双时相门冬胰岛素注射液,按0.5 U/(kg·d)计算总用量,分别于早、晚餐前皮下注射;B组患者给予双时相门冬胰岛素注射液,按0.5 U/(kg·d)计算总用量,午餐前皮下注射6~10 U,其余剂量分别于早、晚餐前皮下注射。两组患者疗程均为12周。观察两组患者血糖达标率、达标所用时间,治疗前后的血糖指标、血糖每日波动幅度,低血糖发生率及不良反应发生情况。结果:B组患者血糖达标率显著高于A组,血糖达标所用时间显著短于A组,低血糖发生率显著低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者血糖指标水平、血糖每日波动幅度均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。结论:与每日2次的给药方案比较,双时相门冬胰岛素每日3次给药方案治疗血糖控制不佳T2DM,可有效提高血糖控制达标率,改善血糖水平,安全性较好。

关键词 双时相门冬胰岛素;2型糖尿病;疗效;安全性

Effects of Dual-phase Insulin Aspart with Different Dosing Regimens on the Related Indicators of Type 2 Diabetic Patients with Poor Glycemic Control

ZHANG Ling-xiao¹, WU Wen-jun², ZHAN Wei-bin¹(1.Dept. of Internal Medicine, Qingtian People's Hospital, Zhejiang Qingtian 323900, China; 2.Dept. of Endocrine, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore the effects of dual-phase insulin aspart with different dosing regimens on the related indicators of type 2 diabetic (T2DM) patients with poor glycemic control. **METHODS:** 70 T2DM patients with poor glycemic control were randomly divided into group A and group B. All patients were given metformin and stopped other antidiabetic drugs; based on it, group A was additionally given Dual-phase insulin aspart injection, 0.5 U/(kg·d), in the morning and evening before a meal by subcutaneous injection; group B was given Dual-phase insulin aspart injection, 0.5 U/(kg·d), once before lunch time for 6-10 U and other twice in the morning and evening before a meal by subcutaneous injection. Both groups were treated for 12 weeks. Glucose control rate, glucose control time, and glucose indicators, daily fluctuations of glucose before and after treatment and incidences of hypoglycemia and adverse reactions in 2 groups were observed. **RESULTS:** Glucose control rate in group B was significantly higher than group A, glucose control time was significantly shorter than group A, incidence of hypoglycemia was significantly lower than group A ($P<0.05$). After treatment, glucose indicators and daily fluctuations of glucose in 2 groups were significantly lower than before, and group B was lower than group A ($P<0.05$). There were no obvious adverse reactions during treatment. **CONCLUSIONS:** Compared with 2 times a day, Dual-phase insulin aspart with 3 times a day for administration can effectively improve the glucose control rate and glucose levels in the treatment of T2DM patients with poor glycemic control, with good safety.

KEYWORDS Dual-phase insulin aspart; Type 2 diabetics; Efficacy; Safety

2型糖尿病(T2DM)是一类以血糖水平持续异常增高为主要特征的临床常见内分泌系统慢性疾病。部分患者接受生活干预和口服降糖药物后血糖控制效果仍欠佳,需及时给予胰岛素以延缓病情进展,改善预后^[1]。目前,以双时相门冬胰岛素为代表的胰岛素类似物因在控制血糖水平、稳定血糖波动方面效果明显优于重组人胰岛素,已成为临床首选的胰岛素类型^[2];但采用何种方式给予胰岛素类似物仍存在一定争议。

为此,在本研究中笔者探讨了双时相门冬胰岛素不同给药方案对血糖控制不佳T2DM患者相关指标的影响,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择2011年3月—2014年6月浙江青田县人民医院收治的70例血糖控制不佳T2DM患者。纳入标准:(1)均符合1999年世界卫生组织(WHO)颁布的T2DM临床诊断标准^[3];(2)口服两种降糖药物3个月,空腹血糖(FPG)水平 >12 mmol/L。

* 副主任医师。研究方向:内科。电话:0578-6807191。E-mail: qtzlx072@163.com

排除标准:(1)严重心、脑、肝、肾功能障碍;(2)糖尿病急性并发症;(3)入组前6个月使用过胰岛素、有手术史及脑血管意外史;(4)临床资料不全。按随机数字表法将所有患者均分为A组和B组。A组患者男性16例、女性19例,年龄(58.13±6.46)岁,病程(7.54±2.14)年,体质量指数为(25.74±4.45)kg/m²;B组患者男性14例、女性21例,年龄(58.30±6.50)岁,病程(7.62±2.16)年,体质量指数为(25.81±4.48)kg/m²。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经该院医学伦理委员会批准,所有患者或家属均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均给予二甲双胍,并停用其他降糖药物;在此基础上,A组患者给予双时相门冬胰岛素(商品名:诺和锐30注射液,丹麦诺和诺德制药有限公司,规格:100 U/ml),按0.5 U/(kg·d)计算总用量,分别于早、晚餐前皮下注射;B组患者给予双时相门冬胰岛素注射液,按0.5 U/(kg·d)计算总用量,午餐前皮下注射6~10 U,其余剂量分别于早、晚餐前皮下注射。两组患者疗程均为12周。治疗过程中两组患者均根据血糖水平调整胰岛素用量。

1.3 观察指标

观察两组患者血糖达标率、达标所用时间,治疗前后的血糖指标[FPG,餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})]、血糖每日波动幅度,低血糖发生率及不良反应发生情况。血糖达标:FPG为4~6 mmol/L,2 h PG为6~8 mmol/L^[4]。低血糖判定标准:血糖≤3.3 mmol/L,低血糖症状持续存在^[6]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖达标率、达标所用时间比较

B组患者血糖达标率显著高于A组,达标所用时间显著短于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者血糖达标率、达标时间比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of glucose control rates and time between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血糖达标率,例(%)	血糖达标所用时间,d
A组	35	26(74.29)	13.12±3.02
B组	35	34(97.14)	10.27±2.54

2.2 两组患者治疗前后血糖指标比较

治疗前,两组患者血糖指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血糖指标均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者治疗前后血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of glucose levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

指标	A组(<i>n</i> =35)		B组(<i>n</i> =35)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FPG,mmo/L	15.37±4.25	6.99±1.30*	15.42±4.27	5.71±1.22**
2 h PG,mmo/L	20.70±6.49	11.21±3.16*	20.55±6.41	9.11±1.73**
HbA _{1c} ,%	8.34±1.92	7.55±1.79*	8.44±1.97	7.03±1.70**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. group A,** $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血糖每日波动幅度比较

治疗前,两组患者血糖每日波动幅度比较,差异均无统计

学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血糖每日波动幅度均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表3。

表3 两组患者治疗前后血糖每日波动幅度比较($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

Tab 3 Comparison of daily fluctuations of glucose between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
A组	35	11.32±3.50	3.72±0.95*
B组	35	11.26±3.47	2.44±0.72**

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与A组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment,* $P<0.05$; vs. group A,** $P<0.05$

2.4 两组患者低血糖发生率比较

A组患者有15例发生低血糖,低血糖发生率为42.86%;B组患者有6例发生低血糖,低血糖发生率为17.14%;B组显著低于A组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 不良反应

两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3 讨论

双时相门冬胰岛素是一种由30%门冬胰岛素和70%精蛋白构成的门冬胰岛素混合物,具有补充餐时胰岛素和基础胰岛素的双重作用,即在保证速效胰岛素类似物起效快和模拟早相分泌优势、提高餐后血糖控制效果的同时,还能够维持基础胰岛素水平稳定,改善FPG^[6]。T2DM患者均具有早相分泌异常现象,这一现象可诱发胰高血糖素分泌及升糖作用紊乱,进而导致餐后血糖水平异常上升。国内外学者已将早相分泌异常作为引起餐后血糖升高的根本原因^[7]。而有效重建T2DM患者早相分泌模式,降低血糖波动幅度对于改善临床疗效及转归作用确切。

本研究结果显示,B组患者血糖达标率显著高于A组,血糖达标所用时间显著短于A组;治疗后,两组患者血糖指标水平均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,差异均有统计学意义。这提示,双时相门冬胰岛素每日3次给药方案可提高血糖控制效果,原因如下:双时相门冬胰岛素每日2次给药方案可较好地控制早、晚餐后血糖水平,但易导致午餐前和夜间低血糖以及餐后高血糖发生,血糖波动水平明显增加;而双时相门冬胰岛素每日3次给药方案在3餐前模拟早相胰岛素分泌模式,有效降低肝糖原分解输出和胰高血糖素分泌水平,对于稳定3餐后血糖水平,降低夜间低血糖发生具有重要意义^[8]。B组患者低血糖发生率显著低于A组,差异均有统计学意义。这表明,双时相门冬胰岛素可降低低血糖发生风险。目前,血糖波动已成为治疗糖尿病的新方向,有研究显示,餐后血糖和一日内血糖最大波动被认为是导致T2DM患者血管内皮细胞损伤的重要独立危险因素,且不受血糖水平影响^[9]。本研究中,治疗后,两组患者血糖每日波动幅度均显著低于同组治疗前,且B组低于A组,差异均有统计学意义。这说明,每日3次使用双时相门冬胰岛素可降低血糖每日波动幅度。安全性方面,两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。这说明,每日2次和3次使用双时相门冬胰岛素安全性均较好。

综上所述,双时相门冬胰岛素每日3次给药方案治疗血糖控制不佳T2DM,可有效提高血糖控制达标率,改善血糖水平,安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小,此结论有待大样本、多中心研究进一步验证。

米氮平治疗伴有睡眠障碍围绝经期综合症的临床观察

管琼峰*, 范伟女, 陈昭英, 王佳佳(宁波市第二医院神经内科, 浙江 宁波 315010)

中图分类号 R711.51;R749.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)33-4646-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.33.14

摘要 目的:观察米氮平治疗伴有睡眠障碍围绝经期综合症的疗效和安全性。方法:100例围绝经期患者随机分为研究组(52例)和对照组(48例)。研究组患者给予米氮平片起始剂量15 mg,睡前1~2 h服用,每日1次,1周后增加剂量并维持至30 mg;对照组患者给予谷维素片10 mg,饭后服用,每日3次。两组患者疗程均为8周。观察两组患者治疗前后汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17)评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分,并据此评价睡眠疗效和抑郁疗效,观察2组的不良反应发生情况。结果:治疗后,研究组患者HAMD-17评分、PSQI评分均显著低于同组治疗前及对照组,且8周末<4周末<2周末,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。研究组患者抑郁、睡眠总有效率显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。但研究组患者不良反应发生率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:米氮平治疗改善围绝经期综合症的抑郁焦虑症状疗效显著,可改善睡眠,起效快速,但不良反应有待进一步观察。

关键词 围绝经期综合征;米氮平;睡眠障碍;疗效

Clinical Observation of Mirtazapine in the Treatment of Perimenopausal Syndrome with Sleep Disorders

GUAN Qiong-feng, FAN Wei-nyu, CHEN Zhao-ying, WANG Jia-jia (Dept. of Neurology, Ningbo No.2 Hospital, Zhejiang Ningbo 315010, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of mirtazapine in the treatment of perimenopausal syndrome with sleep disorders. METHODS: 100 perimenopausal patients with sleep disorders were randomly divided into study group (52 cases) and control group (48 cases). Study group was given Mirtazapine tablet with initial dose of 15 mg, once a day, taking 1-2 hours before going to bed, increased and maintained to 30 mg after 1 week. The control group was given Oryzanol tablet 10 mg after meals, 3 times a day. Both groups were treated for 8 weeks. Scores of HAMD-17 and PSQI before and after treatment were observed, efficacy of depression and sleep were evaluated and incidence of adverse reactions in 2 groups was observed. RESULTS: After treatment, HAMD-17 scores and PSQI scores in 2 groups were significantly lower than before, and study group was lower than control group, 8 weeks<4 weeks<2 weeks, the differences were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). Total effective rates of depression and sleep in study group were significantly higher than control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Mirtazapine can improve the sleep disorders of perimenopausal syndrome with rapid onset, but the adverse reactions need further observation.

KEYWORDS Perimenopausal syndrome; Mirtazapine; Sleep disorder; Efficacy

参考文献

- [1] Shi Z. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(25): 2 425.
- [2] 鞠海兵, 舒子正, 李丽凤, 等. 2型糖尿病患者不同时间血糖与糖化血红蛋白的相关性及其贡献[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(1): 32.
- [3] 景明勇, 张晓春, 蒋成霞, 等. 胰岛素3种强化治疗方案的疗效及安全性比较[J]. *中国药业*, 2013, 22(13): 96.
- [4] Su JB, Wang XQ, Chen JF, et al. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose [J]. *Chin Med J; Engl*, 2011, 124(1): 144.
- [5] Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9 739): 419.
- [6] 杨国庆. 基础和预混胰岛素类似物治疗方案的临床试验[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(1): 94.
- [7] 云鹏, 孙晓顺, 龚婷. 地特胰岛素与预混胰岛素在老年糖尿病患者起始胰岛素治疗中的观察[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(11): 1 021.
- [8] 卜石, 杨文英, 陆菊明, 等. 一种口服降糖药物治疗血糖控制不佳的2型糖尿病患者加用基础胰岛素或第二种口服降糖药的疗效和安全性[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(2): 90.
- [9] 彭永德, 陈兵, 庄晓明, 等. 人胰岛素血糖控制不佳患者改用双时相冬胰岛素30的治疗结果: A1chieve国际多中心观察性研究中国亚组结果[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(9): 740.

* 主治医师, 硕士研究生。研究方向: 脑血管疾病及肌张力障碍疾病。电话: 0574-83870227。E-mail: guanqiongfen@163.com

(收稿日期: 2015-05-20 修回日期: 2015-09-22)
(编辑: 陈 宏)