

DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2024.03.017

引用格式:王素鑫,陈亚东,黄飞.德谷门冬双胰岛素联合达格列净治疗血糖控制不佳 2 型糖尿病患者的临床疗效分析[J].巴楚医学,2024,7(3):91-95.

德谷门冬双胰岛素联合达格列净治疗血糖控制不佳 2 型糖尿病患者的临床疗效分析

王素鑫¹ 陈亚东¹ 黄飞²

(1. 射阳县人民医院 内分泌科, 江苏 射阳 224300; 2. 盐城市第一人民医院 内分泌科, 江苏 盐城 224006)

摘要: **目的:**探讨德谷门冬双胰岛素联合达格列净治疗血糖控制不佳 2 型糖尿病患者的临床疗效。

方法:选取 2023 年 4 月—2023 年 9 月射阳县人民医院内分泌科收治的 60 例血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者,随机分为门冬 30 组(给予门冬胰岛素 30 皮下注射联合口服达格列净治疗)和德谷门冬组(给予德谷门冬双胰岛素皮下注射联合口服达格列净治疗),每组各 30 例。比较两组患者早空腹、午餐前、晚餐前及晚睡前各时间点的血糖水平、平均血糖、血糖标准差、血糖波动幅度、血糖控制达标时间及胰岛素使用剂量。**结果:**两组患者血糖控制达标后,德谷门冬组患者的早空腹血糖[(6.17±1.71) mmol/L vs (6.78±0.23) mmol/L]、血糖标准差[(1.48±0.31) mmol/L vs (1.64±0.28) mmol/L]、血糖波动幅度[(3.04±0.82) mmol/L vs (3.88±0.67) mmol/L]及血糖控制达标时间[(6.00±2.00)天 vs (7.13±1.66)天]均显著低于门冬 30 组患者(均 $P < 0.05$)。

结论:德谷门冬双胰岛素联合达格列净对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者治疗效果较好,值得临床推广应用。

关键词: 德谷门冬双胰岛素; 门冬胰岛素 30; 达格列净; 2 型糖尿病; 血糖控制不佳

中图分类号: R587.1 文献标志码: A 文章编号: 2096-6113(2024)03-0091-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Clinical Efficacy of Insulin Degludec/Insulin Aspart Combined with Dapagliflozin in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Mellitus

Wang Suxin¹ Chen Yadong¹ Huang Fei²

(1. Department of Endocrinology, Sheyang County People's Hospital, Sheyang 224300, China; 2. Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Yancheng, Yancheng 224006, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of insulin degludec and insulin aspart combined with dapagliflozin in the treatment of type 2 diabetics with poor glycemic control. **Methods:** A total of 60 patients with type 2 diabetes mellitus and poor glycemic control admitted to the department of endocrinology in Sheyang County People's Hospital from April 2023 to September 2023 were enrolled. All of the patients were randomly divided into aspartate 30 group (subcutaneous injection of insulin aspartate 30 combined with oral dapagliflozin) and degludec aspartate group (subcutaneous injection of insulin degludec and insulin aspart combined with oral dapagliflozin), with 30 cases in each group. The blood glucose level, average blood glucose, standard deviation of blood glucose, fluctuation range of blood glucose, time to reach the standard of

基金项目:盐城市医学科技发展计划项目(No: YK2021002)

作者简介:王素鑫,男,硕士,主治医师,主要从事内分泌疾病的诊疗和研究。E-mail: docsxw2009@163.com

blood glucose control and insulin dose were compared between the two groups at the time of pre-breakfast, pre-lunch, pre-dinner and pre-bedtime. **Results:** After achieving glycemic control, the fasting blood glucose [(6.17±1.71) mmol/L vs (6.78±0.23) mmol/L], blood glucose standard deviation [(1.48±0.31) mmol/L vs (1.64±0.28) mmol/L] and blood glucose fluctuation range [(3.04±0.82) mmol/L vs (3.88±0.67) mmol/L] and time to achieve glycemic control [(6.00±2.00) days vs (7.13±1.66) days] of degludec aspartate group were significantly lower than those in aspartate 30 group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Insulin degludec and insulin aspart combined with dapagliflozin has a good therapeutic effect on type 2 diabetics with inadequate glycemic control, and it is worthy of clinical application.

Keywords insulin degludec and insulin aspart; insulin aspartate 30; dapagliflozin; type 2 diabetes; inadequate glycemic control

2型糖尿病是一种以高血糖为特征的慢性疾病,其主要病因为胰岛素分泌不足和胰岛素作用缺陷^[1]。长时间血糖控制不佳,患者可能出现心脏、血管、眼及肾脏等重要器官损伤和功能缺陷^[2]。糖尿病慢性并发症治疗周期长、费用高,严重影响患者生活质量,危害生命健康^[3-4]。第十版全球糖尿病地图显示^[5],截止2021年,全球约有5.37亿糖尿病患者,中国糖尿病患者多达1.4亿,预计2030年将增加至1.64亿,2045年将增加至1.75亿。由此可见,目前糖尿病的防治形势严峻。随着糖尿病病程的进展,胰岛 β 细胞功能逐渐衰退,需使用胰岛素及其他多种药物降糖治疗。

德谷门冬双胰岛素是由70%德谷胰岛素和30%门冬胰岛素组成的新型胰岛素制剂,两种成分独立存在,稳定性好,作用时间长^[6]。达格列净通过抑制肾脏近端小管葡萄糖重吸收并增加尿糖排泄,从而起到降糖作用,降糖效果较好,近年来临床广泛使用^[7]。但二者联合应用的相关报道较为少见,本研究旨在探讨德谷门冬双胰岛素联合达格列净对血糖控制不佳的2型糖尿病患者的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年4月—2023年9月于射阳县人民医院内分泌科住院治疗的血糖控制不佳的2型糖尿病患者共60例,随机分为门冬30组和德谷门冬组,每组各30例,本研究经医院伦理委员会审核通过(No: 2023007)。

纳入标准:符合WHO 1999糖尿病诊断标准,患者既往血糖控制不佳,糖化血红蛋白大于7%。

排除标准:①1型糖尿病患者;②合并有严重心、肝及肾功能不全者;③严重感染者;④合并有糖尿病急性并发症者;⑤合并有泌尿道感染者。

1.2 治疗方法

门冬30组患者给予门冬胰岛素30(锐秀霖30,甘李药业)皮下注射治疗,起始剂量0.4 U/kg,按1:1分配至早晚餐前,随患者血糖调整,同时加用达格列净(阿斯利康公司)10 mg/d,1次/天。

德谷门冬组患者给予德谷门冬双胰岛素(诺和诺德公司)皮下注射治疗,起始剂量0.4 U/kg,按1:1分配至早晚餐前,随患者血糖调整,同时加用达格列净10 mg/d,1次/天。两组患者均给予糖尿病饮食及运动指导。

血糖控制达标标准:早空腹血糖 ≤ 7.0 mmol/L,非空腹(午餐前、晚餐前及晚睡前) ≤ 10.0 mmol/L。

1.3 观察指标

记录两组患者的性别、年龄、病程、身体质量指数(body mass index, BMI)、腰围、收缩压及舒张压。入院第二天空腹抽静脉血,检测患者的甘油三酯、胆固醇及糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)。使用罗氏金采血糖仪每日监测患者各时间点血糖(早空腹、午餐前、晚餐前及晚睡前),平均血糖[(早空腹血糖+午餐前血糖+晚餐前血糖+晚睡前血糖)/4]、血糖标准差及血糖波动幅度。治疗前血糖波动幅度以治疗前一日内血糖最高值与最低值的差值表示,治疗后血糖波动幅度以血糖达标后当日血糖最高值与最低值的差值表示^[7]。记录治疗期间两组患者低血糖及严重低血糖的发生率,血糖 ≤ 3.9 mmol/L为低血糖,血糖 ≤ 2.8 mmol/L为严重低血糖。记录开始治疗至血糖控制达标当日所用时间为血糖达标所用时间,以天为单位。

1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

本研究共纳入 60 例血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者, 门冬 30 组患者中男性占 43.33%, 平均年龄为

(56.10 ± 10.26) 岁; 德谷门冬组患者中男性占 53.33%, 平均年龄为 (59.17 ± 11.46) 岁。两组患者在性别、年龄、病程、BMI、腰围、血压、甘油三酯、胆固醇及糖化血红蛋白等比较无明显差异(均 $P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	门冬 30 组 ($n=30$)	德谷门冬组 ($n=30$)	t/χ^2	P
男性	13(43.33)	16(53.33)	0.601	0.438
年龄(岁)	56.10 ± 10.26	59.17 ± 11.46	-1.092	0.279
病程(年)	10.39 ± 7.66	13.70 ± 8.07	-1.672	0.109
BMI(kg/m ²)	26.76 ± 4.62	26.91 ± 3.26	-0.147	0.884
腰围(cm)	95.63 ± 11.28	96.77 ± 8.06	-0.448	0.656
收缩压(mmHg)	129.47 ± 14.21	130.93 ± 13.46	-0.410	0.683
舒张压(mmHg)	81.07 ± 9.70	79.40 ± 9.84	0.661	0.511
甘油三酯(mmol/L)	3.14 ± 2.61	3.26 ± 3.31	-0.157	0.876
胆固醇(mmol/L)	4.53 ± 1.01	4.27 ± 1.22	0.888	0.378
糖化血红蛋白(%)	10.51 ± 2.43	9.74 ± 2.56	1.199	0.235

注: BMI: 身体质量指数

2.2 两组患者治疗前后各时间点血糖比较

治疗前两组患者各时间点的血糖值比较均无明显差异(均 $P > 0.05$), 治疗后两组患者各时间点的血糖值较治疗前均明显降低(均 $P < 0.001$)。治疗后, 德谷门冬组患者的早空腹血糖控制优于门冬 30 组 [(6.17 ± 1.71) mmol/L vs (6.78 ± 0.23) mmol/L, $P < 0.001$], 见表 2。

表 2 两组患者治疗前后不同时间点血糖比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

项目	门冬 30 组 ($n=30$)	德谷门冬组 ($n=30$)	t	P
早空腹血糖	治疗前 10.67 ± 2.82 治疗后 6.78 ± 0.23 ^a	10.33 ± 3.17 6.17 ± 1.71 ^a	0.430 4.265	0.669 <0.001
午餐前血糖	治疗前 15.61 ± 4.03 治疗后 9.01 ± 1.29 ^a	15.29 ± 4.78 8.74 ± 1.20 ^a	0.286 0.849	0.776 0.399
晚餐前血糖	治疗前 14.44 ± 5.54 治疗后 8.45 ± 2.70 ^a	16.47 ± 4.95 8.84 ± 1.23 ^a	-1.500 -1.785	0.139 0.086
晚睡前血糖	治疗前 15.06 ± 4.60 治疗后 8.80 ± 1.66 ^a	16.05 ± 4.52 8.93 ± 1.30 ^a	-0.845 -0.616	0.402 0.742

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.001$

2.3 两组患者治疗前后血糖波动情况比较

治疗前两组患者的平均血糖、血糖标准差及血糖波动幅度均无明显差异(均 $P > 0.05$), 治疗后两组患者平均血糖、血糖标准差及波动幅度较治疗前均明显降低(均 $P < 0.05$)。治疗后, 两组平均血糖相比, 无明显差异, 但德谷门冬组血糖标准差、血糖波动幅度

均低于门冬 30 组(均 $P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者治疗前后血糖波动情况比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

项目	门冬 30 组 ($n=30$)	德谷门冬组 ($n=30$)	t	P
平均血糖	治疗前 13.94 ± 2.91 治疗后 8.11 ± 0.79 ^a	14.54 ± 2.76 8.26 ± 0.54 ^a	-0.807 -0.837	0.423 0.878
血糖标准差	治疗前 3.95 ± 1.76 治疗后 1.64 ± 0.28 ^a	4.43 ± 1.94 1.48 ± 0.31 ^a	-1.015 2.725	0.314 0.008
血糖波动幅度	治疗前 8.74 ± 3.80 治疗后 3.88 ± 0.67 ^a	9.93 ± 4.32 3.04 ± 0.82 ^a	-1.133 3.179	0.262 0.002

注: 与同组治疗前比较, ^a $P < 0.001$

2.4 两组患者血糖达标时间及胰岛素用量比较

治疗后, 德谷门冬组患者血糖控制达标时间较门冬 30 组明显缩短 [(6.00 ± 2.00) 天 vs (7.13 ± 1.66) 天, $P < 0.05$], 两组患者胰岛素总用量无明显差异 ($P > 0.05$), 见表 4。

表 4 两组患者血糖控制达标时间及胰岛素用量比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	门冬 30 组 ($n=30$)	德谷门冬组 ($n=30$)	t	P
血糖达标所用时间(d)	7.13 ± 1.66	6.00 ± 2.00	2.391	0.020
胰岛素总用量(U)	40.47 ± 8.91	44.97 ± 13.75	-1.504	0.138

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

门冬 30 组有 3 例 (10.00%) 患者发生低血糖, 德

谷门冬组有 1 例(3.33%)患者发生低血糖,两组患者均未发生严重低血糖事件。

3 讨论

胰岛素是治疗糖尿病的重要手段,能够有效地降低血糖,以解除糖毒性,从而延缓糖尿病慢性并发症的发生^[8]。目前临床常用胰岛素有预混人胰岛素、预混胰岛素类似物及基础胰岛素类似物等,预混人胰岛素使用前需摇匀,注射后需等待 20~30 分钟,使用方便性较差,患者依从性亦较差,临床应用逐渐减少^[9]。以门冬胰岛素 30 为代表的预混胰岛素类似物近年来逐渐广泛应用,但研究表明^[10],使用门冬胰岛素 30 的患者空腹血糖控制不佳。而德谷门冬双胰岛素能够较好地控制 2 型糖尿病患者的血糖,且低血糖的发生风险低^[11]。由于德谷门冬双胰岛素作用时间长,可以每日一次起始治疗^[12]。本研究选取的患者血糖水平均较高,故起始治疗以早晚餐前每日 2 次使用。与既往研究结果相似^[13-14],本研究中德谷门冬组患者治疗后早空腹血糖控制优于门冬 30 组。

德谷门冬双胰岛素为可溶性胰岛素制剂,德谷、门冬两种胰岛素独立存在,互不干扰,皮下注射后,两种成分独立起作用,德谷胰岛素缓慢解离,作用时间长,而门冬胰岛素进入人体后可迅速解离,快速起效。研究表明^[15-16],两种胰岛素预混后作用效果较各自独立状态时差,作用效果不稳定。而德谷门冬双胰岛素因其独特的药理特性,两种成分均能稳定发挥作用,能较好地控制患者血糖^[17]。本研究中,德谷门冬双胰岛素联合达格列净治疗,血糖达标时间明显短于门冬 30 组,这说明德谷门冬双胰岛素联合达格列净可在较短时间内平稳控制血糖,有助于在基层医疗机构推广应用。

研究发现^[18-19],急剧的血糖波动可促进氧化应激,加剧炎症反应,导致内皮损伤等,患者容易发生心脑血管疾病。与门冬胰岛素 30 相比,德谷胰岛素半衰期长,能够持续平稳降糖^[20]。本研究中,治疗后德谷门冬组患者的血糖标准差、血糖波动幅度均低于门冬 30 组,表明德谷门冬双胰岛素控制血糖更为平稳。低血糖是胰岛素治疗过程中难以避免的不良反应,严重低血糖可导致患者昏迷,损伤脑细胞,影响认知功能甚至导致死亡^[21-22]。本研究中,两组均无严重低血糖发生,提示两种治疗方案均较为安全。

达格列净通过抑制肾脏对原尿中葡萄糖的重吸收,增加尿糖排泄从而达到降糖作用^[23]。其降糖机制不依赖胰岛素,与胰岛素联合应用,可减少胰岛素

用量。达格列净降糖作用有血糖依赖性,即血糖越高降糖作用越明显,血糖处于较低水平时作用效果明显减弱^[24]。除降糖外,达格列净还有减重、保护心脏、降尿蛋白、保护肾脏及改善认知功能等疗效,可使患者多重获益^[25-29]。本研究对象既往血糖控制不佳,糖化血红蛋白基本均大于 9%,治疗前平均空腹血糖约为 10 mmol/L,需在短期内平稳控制血糖,故在使用胰岛素的基础上联合应用达格列净,以期尽快控制血糖水平。

本研究存在一定局限性,纳入研究的患者鲜有订购糖尿病餐,且患者三餐进食时间差异较大,采集患者餐后 2 小时血糖较为困难,故而监测午餐前、晚餐前血糖以间接观察患者非空腹血糖。总而言之,德谷门冬双胰岛素联合达格列净这一治疗方案可在较短时间内有效平稳降低既往血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者血糖水平,使患者获益,适宜在临床推广应用。

参考文献:

- [1] Rachdaoui N. Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1770.
- [2] Ma C X, Ma X N, Guan C H, et al. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 74.
- [3] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6275.
- [4] Izzo A, Massimino E, Riccardi G, et al. A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors[J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 183.
- [5] Magliano D J, Boyko E J. *IDF Diabetes Atlas*[M]. 10th ed, Brussels: International Diabetes Federation, 2021.
- [6] 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.
- [7] 涂晶晶, 唐建东, 张 维, 等. 达格列净联合甘精胰岛素及门冬胰岛素对 2 型糖尿病血糖控制不佳患者血糖波动的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(10): 2044-2047.
- [8] Sebastian S A, Co E L, Mehendale M, et al. Insulin analogs in the treatment of type II diabetes and future perspectives[J]. *Dis Mon*, 2023, 69(3): 101417.
- [9] 中华医学会《中华全科医师杂志》编辑委员会,《基层 2 型糖尿病胰岛素应用专家共识》编写专家组. 基层 2 型

- 糖尿病胰岛素应用专家共识[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(7): 726-736.
- [10] 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.
- [11] 马利双, 赵晓彤, 许慕蓉, 等. 德谷门冬双胰岛素与基础-餐时胰岛素短期强化治疗对新诊断 2 型糖尿病血糖控制的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(4): 279-283.
- [12] 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]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [13] 刘学荣, 张秋梅. 长病程、血糖波动较大的 2 型糖尿病患者使用德谷门冬双胰岛素一例经验分享[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(Z1): 13-15.
- [14] 章明杰, 沈琦, 黄唯友, 等. 2 型糖尿病患者转换德谷门冬双胰岛素和门冬胰岛素 30 的安全性比较: 一项倾向性评分匹配研究[J]. 中国新药与临床杂志, 2023, 42(3): 185-189.
- [15] 王小楠, 付冉, 李颖, 等. 德谷门冬双胰岛素的临床应用研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(10): 809-813.
- [16] Glastras S J, 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]. J Clin Med, 2020, 9(4): 1091.
- [17] 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.
- [18] Yapanis M, James S, Craig M E, et al. Complications of diabetes and metrics of glycemic management derived from continuous glucose monitoring[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(6): e2221-e2236.
- [19] 林婧格, 白洁. 血糖变异性对糖尿病慢性并发症影响及机制的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(7): 547-550.
- [20] 李玉玲, 唐欢, 唐云辉, 等. 德谷胰岛素在糖尿病治疗中的应用进展[J]. 山东医药, 2020, 60(24): 104-108.
- [21] 张雅文, 张琼月, 陶珺珺, 等. 基于动态血糖监测系统的 2 型糖尿病患者低血糖发作的相关因素[J]. 复旦学报(医学版), 2021, 48(5): 637-647.
- [22] Mattishent K, Loke Y K. Meta-analysis: association between hypoglycemia and serious adverse events in older patients treated with glucose-lowering agents[J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 571568.
- [23] 邓丽萍, 武红梅, 袁唯唯. 维格列汀二甲双胍复方制剂联合达格列净治疗新诊断 2 型糖尿病患者的疗效及安全性观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(2): 116-119.
- [24] 张咪, 梁伟, 许祥. 达格列净和西格列汀治疗超重及肥胖 2 型糖尿病的疗效及安全性对比[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(9): 1182-1186.
- [25] 高芳芳, 张萍, 钟兴, 等. 达格列净对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者血糖波动的影响[J]. 山东医药, 2020, 60(14): 48-50.
- [26] Arow M, Waldman M, Yadin D, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor Dapagliflozin attenuates diabetic cardiomyopathy[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 7.
- [27] Cunningham J W, Vaduganathan M, Claggett B L, et al. Dapagliflozin in patients recently hospitalized with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(14): 1302-1310.
- [28] Provenzano M, Puchades M J, Garofalo C, et al. Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin, eplerenone, and their combination in patients with chronic kidney disease: a randomized crossover clinical trial[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(8): 1569-1580.
- [29] Rizzo M R, Di Meo I, Polito R, et al. Cognitive impairment and type 2 diabetes mellitus: focus of SGLT2 inhibitors treatment [J]. Pharmacol Res, 2022, 176: 106062.

[收稿日期 2023-11-03]