

降糖联合他汀降脂疗法对混合型血脂异常的2型糖尿病患者血脂的影响

潘文杰*, 陈良苗#, 孙维文, 黄鹏(温州医科大学附属第三医院, 浙江瑞安 325200)

中图分类号 R541.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)32-4557-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.32.33

摘要 目的:探讨降糖联合他汀降脂疗法对甘油三酯(TG)水平介于2.3~4.5 mmol/L的混合型血脂异常的2型糖尿病(T2DM)患者血脂的影响。方法:将80例TG介于2.3~4.5 mmol/L的混合型血脂异常的T2DM住院患者,根据年龄、糖尿病慢性并发症情况以及预期寿命等,确定相应的降糖目标值,再根据相应目标值给予降糖(胰岛素联合口服降糖药物或者单用口服降糖药物)治疗,同时给予他汀类药物调脂治疗。治疗前测定糖化血红蛋白(HbA_{1c})、TG、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平并计算患者的体质量指数(BMI)。治疗2周后复查血脂情况,比较治疗前后的差异性。结果:80例患者降糖达到相应目标值且联合他汀类药物治疗2周后,平均TG、TC、LDL-C水平较治疗前分别下降了50.28%、42.91%、44.37%,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$)。在降糖方案的选择上,选择胰岛素联合口服降糖药物治疗可以更好地降低TG水平,与单用口服降糖药物比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:对于TG介于2.3~4.5 mmol/L的混合型血脂异常的T2DM患者,给予降糖联合他汀类药物降脂治疗,可以显著降低TG、TC、LDL-C水平,并使TG水平降至2.3 mmol/L以下,甚至可以降至正常值。选择胰岛素联合口服降糖药物治疗与单用口服降糖药物相比,TG的达标率更高。

关键词 降糖;他汀类药物;混合型血脂异常;2型糖尿病

Influence of Hypoglycemic Combined with Lipid-lowering Statin Therapy on Lipid Profile of Mixed Dyslipidemia Patients with T2DM

PAN Wen-jie, CHEN Liang-miao, SUN Wei-wen, HUANG Peng(The Third Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang Ruian 325200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the influence of hypoglycemic combined with lipid-lowering statin therapy on lipid profile of mixed dyslipidemia patients with T2DM and TG in 2.3-4.5 mmol/L. METHODS: In total of 80 patients with T2DM and mixed dyslipidemia of TG in 2.3-4.5 mmol/L in our hospital was determined according to the patient's age, chronic complications of diabetes and life expectancy. Hypoglycemic (insulin joint oral hypoglycemic drugs, or oral antidiabetic drug alone) treatment was given according to corresponding target, meanwhile statin lipid-lowering therapy was also given. HbA_{1c}, TG, TC, HDL-C and LDL-C were determined and BMI was calculated before treatment. Alipid was reviewed after two weeks, then the difference was compared. RESULTS: Compared with before treatment, TG, TC and LDL-C were decreased by 50.28%, 42.91% and 44.37% after hypoglycemic combined with lipid-lowering statin therapy, with significant difference ($P<0.01$). Insulin was the better choice to reduce the level of TG, there was significant difference between insulin treatment and oral hypoglycemic drugs alone ($P<0.05$). CONCLUSIONS: For T2DM patients with mixed dyslipidemia of TG between 2.3-4.5 mmol/L, hypoglycemic combined with lipid-lowering statin therapy can not only significantly reduce the levels of TG, TC, LDL-C and TG to 2.3 mmol/L or less, and even normal. Compared with oral hypoglycemic drugs alone, the compliance rate of TG was higher in the combination of insulin and oral hypoglycemic drugs.

KEYWORDS Hypoglycemic; Statins; Mixed dyslipidemia; Type 2 diabetes mellitus

- [9] Zhao YF, Ma XQ, Wang R, *et al.* Epidemiology of functional constipation and comparison with constipation-predominant irritable bowel syndrome: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC)[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 34(8): 1 020.
- [10] 熊理守, 王艺霖, 陈旻湖. 慢性便秘的定义和流行病学[J]. *临床消化病杂志*, 2013, 25(4): 230.
- [11] 楚慧款, 侯晓华. 慢性便秘的病因及病理生理[J]. *中华消化杂志*, 2012, 32(5): 289.
- [12] 刘巍, 刘晓红, 方秀才, 等. 北京地区门诊慢性便秘患者多

中心流行病学调查[J]. *胃肠病学*, 2010, 15(2): 95.

- [13] 石振东. 芪蓉润肠口服液联合乳果糖治疗高龄老年功能性便秘的临床疗效观察[J]. *中国药房*, 2013, 24(23): 2 184.
- [14] 张莉芳, 赵小平. 益生菌对功能性便秘的防治进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2012, 20(12): 1 036.
- [15] Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(29): 4 718.
- [16] 孔祥建, 周超. 美常安联合乳果糖治疗成人功能性便秘的疗效评价[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2015, 20(2): 92.

(收稿日期: 2015-05-19 修回日期: 2015-08-17)

(编辑: 胡晓霖)

* 主管药师。研究方向: 临床药学、内分泌相关疾病的药物治疗。电话: 0577-65862021。E-mail: sssywwwi@sina.com

通信作者: 副主任医师, 硕士。研究方向: 内分泌相关疾病的诊治。电话: 0577-65866205。E-mail: chenliangmiao@126.com

2型糖尿病(T2DM)患者血脂异常的发生率明显高于非糖尿病患者,这也是T2DM患者心血管并发症发生率增高的主要危险因素^[1-2]。导致T2DM患者血脂异常的主要原因是胰岛素不足、胰岛素抵抗等^[3],其血脂异常既包括脂蛋白数量和质量的异常,又包括脂蛋白代谢的紊乱,其典型血脂谱表现为高甘油三酯(TG)、轻度升高的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),及较低的高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。从上可以得出,T2DM伴血脂异常以混合型高脂血症常见,表现为高LDL-C、高TG。上述血脂异常共同构成一组致动脉粥样硬化的危险因素^[4]。动脉粥样硬化是全身动脉血管受累的疾病,可以间接反映心脑血管病变的情况^[5]。《中国2型糖尿病合并血脂异常防治专家共识》(2011年)^[6]针对混合型血脂异常,强调首先严格控制血糖,首要目标是降低LDL-C,可首选他汀类调脂药;治疗后如LDL-C已达标、TG仍 ≥ 2.3 mmol/L,改为贝特类或与他汀类合用;如TG > 4.5 mmol/L,首选贝特类降低TG。那么,对于伴有TG介于2.3~4.5 mmol/L混合型血脂异常的T2DM患者而言,给予降糖联合他汀类药物治疗能否使TG顺利降至2.3 mmol/L以下甚至降至正常,以减少住院期间复查血脂的次数?根据胰岛素不足是T2DM引起TG升高的主要原因,对于混合型血脂异常的患者,在降糖治疗方面是否应首选胰岛素治疗?查阅维普知识资源系统(1989—2014),未见有相关报道。有文献报道使用降糖药物或者他汀类药物治疗能使TG下降^[6-7],但未提及是否降至正常。笔者对此进行研究,旨在为临床对TG介于2.3~4.5 mmol/L混合型血脂异常的T2DM患者在降糖方案选择、出院时是否复查血脂水平等方面提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准;(2)入院前患者自述已进行糖尿病2号饮食[日能量共计1 600千卡(1千卡=4 186 J),其中碳水化合物约占60%,脂肪约占30%,蛋白质约占10%]1周以上;(3)年龄 ≥ 18 周岁;(4)空腹血糖(FBG) ≥ 6.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA_{1c})含量 $> 7.0\%$,TG介于2.3~4.5 mmol/L;(5)住院期间因治疗需要使用他汀类药物。

排除标准:(1)既往有胰腺炎病史或家族中有成员曾患胰腺炎者;(2)既往服用过他汀类药物者;(3)既往3个月内服用过贝特类药物或者住院期间因治疗需要使用过贝特类药物者;(4)有精神病患者。

1.2 研究对象

选取2011年6月—2013年1月入住我院内分泌科符合上述条件的T2DM患者80例,均为已经在用药物进行降糖治疗。其中,男性22例,女性58例,平均年龄(59.8 \pm 12.6)岁,平均糖尿病病程(12.3 \pm 5.9)年,平均体质指数(BMI)为(23.8 \pm 5.7)kg/m²。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,

且所有入组的T2DM患者事先认真阅读并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

80例患者根据年龄、糖尿病慢性并发症情况以及预期寿命等,确定相应的降糖目标值,再根据相应目标值给予降糖(胰岛素联合口服降糖药物或单独使用口服降糖药物)治疗,同时给予他汀类药物调脂治疗,2周后复查血脂。采用氧化酶法检测胆固醇(TC)、TG、LDL-C、HDL-C,检测仪器为日立7600-020生化分析仪。所有患者均给予糖尿病2号饮食,饮食结构与院外类似,可排除饮食因素对血脂的影响,并进行正确的糖尿病生活方式宣教。

1.4 统计学方法

采用SPSS 11.0软件对数据进行统计学分析。治疗前后平均TG、TC、LDL-C水平比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 降糖方案的选择及不同降糖方案对TG的影响

80例患者中,58例(占72.50%)患者给予胰岛素联合口服降糖药物治疗,22例(占27.50%)患者给予单用口服降糖药物治疗。

在58例使用胰岛素联合口服降糖药物治疗的患者中,有37例(占63.79%)的TG水平降至正常值1.7 mmol/L以下,有19例(占32.76%)的TG水平介于2.3~1.7 mmol/L,有2例(占3.45%)的TG水平未降至2.3 mmol/L以下。

在22例单用口服降糖药物治疗的患者中,有5例(占22.73%)的TG水平降至正常值1.7 mmol/L以下,有13例(占59.09%)的TG水平介于2.3~1.7 mmol/L,有4例(占18.18%)的TG水平未降至2.3 mmol/L以下。

有文献报道,糖尿病患者经不同降糖方案治疗前后的TG水平比较,差异有统计学意义^[6]。从本研究看出,选择胰岛素联合口服降糖药物治疗可以更好地降低TG水平,与单用口服降糖药物比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 治疗前后血糖水平比较

80例患者经降糖治疗后,血糖均达到相应目标值,符合本研究要求的血糖值。其中,35例(占43.75%)患者经过2周治疗后FBG控制在4.4~6.1 mmol/L,餐后2 h血糖(2 hPBG)控制在4.4~7.8 mmol/L。

2.3 他汀类药物选择种类及剂量

80例患者中,50例(占62.50%)患者给予阿托伐他汀钙片20 mg治疗,5例(占6.25%)患者给予阿托伐他汀钙片40 mg治疗,18例(占22.50%)患者给予辛伐他汀片20 mg治疗,7例(占8.75%)患者给予瑞舒伐他汀片10 mg治疗。

2.4 治疗前后血脂水平比较

80例患者降糖达到相应目标值且联合他汀药物治疗2周后,平均TG、TC、LDL-C水平较治疗前分别下降了50.28%、42.91%、44.37%,与治疗前比较差异有统计学意义($P <$

0.01)。其中,TG平均值治疗前为3.42 mmol/L,治疗后为1.70 mmol/L;有74例(占92.50%)患者治疗后TG水平降至2.3 mmol/L以下。在这74例患者中,有42例(占56.75%)TG水平降至正常值1.7 mmol/L以下。两组患者治疗前后血脂水平比较见表1。

表1 两组患者治疗前后血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s, n=80$)

Tab 1 Comparison of serum lipid levels before and after treatment(mmol/L, $\bar{x} \pm s, n=80$)

治疗前后	TG	TC	LDL-C
治疗前	3.42 ± 0.70	7.16 ± 2.16	4.13 ± 1.69
治疗2周后	1.70 ± 0.42*	4.09 ± 1.32*	2.30 ± 1.07*

注:与治疗前比较,* $P < 0.01$

Note: vs. before treatment, * $P < 0.01$

3 讨论

血脂异常是心血管系统最重要的危险因素之一^[8]。在T2DM患者中,TG升高和HDL-C降低是构成心血管剩留风险的主要血脂异常表现^[9]。高TG血症是T2DM患者中最常见的血脂异常,主要因为糖尿病患者的胰岛素作用不足,使脂蛋白脂酶活性下降,进而引起血液中TG水平升高。T2DM患者无论是以胰岛素抵抗为主还是以胰岛素分泌缺陷为主,均存在明显的胰岛素作用不足,因此对于T2DM患者而言,给予降糖治疗、改善机体内胰岛素作用不足、增加脂蛋白脂酶的活性,可以达到降低血液中TG水平的目的。因此,不急于使用贝特类调脂药物降TG,既可以减少药品不良反应的发生,同时可以节约医疗费用。Qaseem MD等^[10]和陈国河等^[11]指出,大多数口服降糖药物对血脂水平有轻到中度的影响,可使TG下降,主要原因在于糖代谢的改善,进而引起脂代谢的改善,但TG未降至正常水平。同时,有文献报道,他汀类药物同样可以降低TG水平,但降幅较弱^[7]。本研究在降糖治疗的同时联合他汀类药物进行降脂治疗,观察了对TG的影响程度。

由本研究可知,通过2周的降糖联合他汀类药物治疗,对于伴有TG介于2.3~4.5 mmol/L混合型血脂异常的T2DM患者而言,可以很好地降低TG水平至2.3 mmol/L以下,甚至能够降至正常值以下。因此,类似患者在出院时,不必特意复查血脂水平以明确TG是否降至正常,可以根据《中国2型糖尿病合并血脂异常防治专家共识》(2011年)给予调脂药物治疗,初始干预4周后再监测血脂水平,以明确TC以及LDL-C水平是否已达标。本研究还观察到,在降糖方案选择方面,80例患者中,不论是使用胰岛素联合口服降糖药物治疗还是单用口服降糖药物治疗,都能将TG降至2.3 mmol/L以下,但加用胰岛素治疗可以更多的将TG降至正常值以下,与单用口服降糖药物相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,对于住院的伴有TG介于2.3~4.5 mmol/L混合型血脂异常的T2DM患者而言,使用胰岛素治疗不仅能保护胰岛B细胞功能,还可以降低TG水平。而对于血糖的控制而言,从本研究可以看出,只要血糖控制水平达到其相应目标值,不用严格控制血糖至正常水平

也能达到降低TG的目的。

综上所述,伴有TG介于2.3~4.5 mmol/L混合型血脂异常的T2DM患者,给予降糖联合他汀类药物治疗,在控制血糖、TC、LDL-C达标的同时,可以很好地降低TG水平,患者出院时不用特意复查血脂水平,从而可以减少患者住院期间复查血脂水平的次数。但是,基于本研究样本数量有限,对于降糖和他汀类药物与TG下降水平的相关性还需大规模、前瞻性的研究证实。

参考文献

- [1] Mottillo BSC, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(14): 1113.
- [2] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes[J]. *JAMA*, 2004, 292(20): 2495.
- [3] 中华医学会内分泌学分会.中国2型糖尿病合并血脂异常防治专家共识:2011年[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(9):700.
- [4] 杨文英.2型糖尿病伴血脂异常的诊治进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(16):1233.
- [5] Miyamoto M, Kotani K, Okada K, et al. The correlation of common carotid arterial diameter with atherosclerosis and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(1):63.
- [6] 段本彦.对糖尿病患者采取不同降糖方案进行治疗的疗效分析[J]. *当代医药论丛*, 2014, 12(7):230.
- [7] 李晚泉,方长庚,曾小茹,等.阿托伐他汀联合非诺贝特治疗合并甘油三酯升高的ACS患者的疗效观察[J]. *新医学*, 2014, 45(5):308.
- [8] 中华医学会心血管病学分会循证医学评论专家组.甘油三酯增高的血脂异常防治中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(9):793.
- [9] Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2008, 5(4):319.
- [10] Qaseem MD, Humphrey LL, Sweet DE, et al. Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline from the American College of Physicians[J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(3):218.
- [11] 陈国河,陈慧芬,刘素玲,等.控制高甘油三酯对2型糖尿病患者血管内皮细胞功能及血糖的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2009, 15(20):26.

(收稿日期:2014-11-13 修回日期:2015-01-16)

(编辑:胡晓霖)