

利拉鲁肽联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并冠心病的临床观察

刘英^{1*}, 陈欣^{2#}, 江霞¹(1.天津医科大学一中心临床学院内分泌科,天津 300192;2.天津医科大学一中心临床学院心血管内科,天津 300192)

中图分类号 R587.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1642-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.22

摘要 目的:观察利拉鲁肽联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并冠心病的疗效和安全性。方法:选取我院内分泌科和心血管内科的2型糖尿病合并冠心病患者60例,随机均分为观察组和对照组。对照组患者给予利拉鲁肽,每日1次、皮下注射,起始剂量1.2 mg,视情况逐渐加量至1.8 mg并维持。观察组患者给予利拉鲁肽,每日1次、皮下注射,剂量1.2 mg;并每日2次服用二甲双胍,起始剂量500 mg,逐渐加量直至血糖水平达标。观察患者治疗前及治疗24周后的餐后2 h血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、体质量指数(BMI)、C反应蛋白(CRP)、左心室舒张末期径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)及舒张早期/舒张晚期二尖瓣血流速度的比值(E/A),并记录用药期间的不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗24周后,两组患者BMI、TG、TC、LDL-C、SBP、DBP、CRP、2 h PG、HbA_{1c}和LVEDD均较治疗前显著下降,LVEF和E/A则较治疗前显著上升,且观察组TG、TC、LDL-C、CRP、LVEDD、LVEF和E/A的改善程度均显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者一过性厌食及恶心呕吐的发生率显著低于对照组($P<0.05$)。结论:利拉鲁肽联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并冠心病比单用利拉鲁肽能更有效地降低患者心血管危险因素的风险,且安全性也相对更好。

关键词 利拉鲁肽;二甲双胍;2型糖尿病;冠心病;疗效;安全性

Clinical Observation of Liraglutide Combined with Metformin in Treatment of Patients with Type 2 Diabetes Complicated with Coronary Heart Disease

LIU Ying¹, CHEN Xin², JIANG Xia¹(1.Dept. of Endocrinology, the First Clinical College Center of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2.Dept. of Cardiovascular Medicine, the First Clinical College Center of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of liraglutide combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes complicated with coronary heart disease. METHODS: 60 patients with type 2 diabetes complicated with coronary heart disease from endocrinology and cardiology departments in our hospital were collected and randomly divided into observation group and control group. Patients in control group were given liraglutide, sc, once a day, first 1.2 mg and gradually increased to 1.8 mg and maintained. Patients in observation group were given liraglutide 1.2 mg, sc, once a day; metformin twice a day, first 500 mg and gradually increased until the blood sugar reached the standard. The clinic data was observed, including 2 h postprandial glucose (2 h PG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), body mass index (BMI), C reactive protein (CRP), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular ejection fraction (LVEF) and the ratio of mitral flow velocity early diastolic/late diastolic (E/A) before and after 24 weeks treatment. The incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: Before treatment, there were no significant differences among the indexes in 2 groups ($P>0.05$); after 24 weeks treatment, the BMI, TG, TC, LDL-C, SBP, DBP, CRP, 2 h PG, HbA_{1c} and LVEDD in 2 groups were significantly decreased, LVEF and E/A were significantly increased, and the improvement of TG, TC, LDL-C, LVEDD, CRP, LVEF and E/A in observation group were significantly higher than control group, with significant difference ($P<0.05$). The incidence of transient anorexia, nausea and vomiting of patients in observation group was significantly lower than control group ($P<0.05$). CONCLUSIONS: Liraglutide combined with metformin can more effectively reduce the risk of cardiovascular risk factors than only liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes complicated with coronary heart disease with better safety.

KEYWORDS Liraglutide; Metformin; Type 2 diabetes; Coronary heart disease; Efficacy; Safety

2型糖尿病患者是心血管疾病的高发人群,且发病早、进

* 主治医师。研究方向:内分泌。电话:022-23156529。E-mail: liuyingchristing@163.com

通信作者:主任医师,教授,博士。研究方向:心血管内科学。电话:022-23626503

展快。据统计,糖尿病合并心血管系统并发症引起的病死率占糖尿病总病死率的70%以上,是非糖尿病合并心血管系统疾病病死率的2~3倍^[1]。研究表明,年龄、腹围、体质量指数(BMI)、餐后2 h血糖(2 h PG)、胰岛素抵抗指数、甘油三酯(TG)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等因素在血管损害监测

中发挥着重要作用^[2]。

二甲双胍是临床上广泛应用的治疗2型糖尿病的一线药物,其通过降低食物吸收及糖原异生、促进组织摄取葡萄糖达到降低血糖目的;且近年来的研究不断证实二甲双胍还同时具有保护心血管等作用。随着对胰高血糖素样肽1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)的深入研究发现, GLP-1类似物具有保护β细胞、血糖浓度依赖性降糖、减轻体质量及降低多项心血管危险因素风险的作用,这些特点使GLP-1类似物成为2型糖尿病治疗的新希望。但是,任何一种糖尿病治疗药物都不能满足所有患者的需要,所以依据个体化治疗原则,应当从众多药物中选择最适合的来单独或联合使用。本研究通过对比GLP-1类似物利拉鲁肽单用和联合应用二甲双胍治疗2型糖尿病合并冠心病的疗效和安全性,以为临床有效治疗该病提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2012年4月—2013年9月我院内分泌科和心血管内科的2型糖尿病合并冠心病患者60例。所有患者均符合美国糖尿病学会(ADA)2005年公布的糖尿病诊疗标准^[3]及2006年欧洲冠心病年会公布的冠心病诊断标准。排除标准:(1)1型糖尿病或其他特殊类型糖尿病患者;(2)怀孕、哺乳期、有妊娠计划的妇女;(3)半年内曾有减肥药物应用史者;(4)肝、肾功能检查异常者,24 h尿微量白蛋白>1.5 g;(5)既往发作过急、慢性胰腺炎者;(6)有肿瘤病史及其他各种严重疾病,被认为不宜入选者。所有患者根据随机数字表法均分为观察组和对照组。其中,观察组男性17例,女性13例,年龄为(57±14)岁,病程为(9±6)年;对照组男性16例,女性14例,年龄为(58±16)岁,病程为(8±5)年。两组患者性别、年龄、病程以及血糖、血脂指标等临床基本资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者给予利拉鲁肽注射液[丹麦诺和诺德公司生产,规格:3 ml:18 mg(预填充注射笔)],每日1次、皮下注射,起始剂量1.2 mg,7 d后监测空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L或2 h PG≥11.1 mmol/L者加量至1.8 mg并维持。观察组患者给予利拉鲁肽、每日1次、皮下注射,剂量1.2 mg;并分别于每日早、晚餐前服用二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司生产,规格:每片0.5 g),起始剂量500 mg,每2 d调整1次剂量,直至监测FPG<7.0 mmol/L、2 h PG<11.1 mmol/L,用药最大剂量为2 000 mg/d。

1.3 观察指标

分别于治疗前和治疗24周后检测患者2 h PG、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、BMI、TG、总胆固

醇(TC)、LDL-C、C反应蛋白(CRP)、左心室舒张末期径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)及舒张早期/舒张晚期二尖瓣血流速度的比值(E/A)等指标。

1.4 不良反应评价

对用药期间出现的一过性厌食及恶心呕吐、腹泻、低血糖和注射部位皮肤硬结等不良反应症状,分别进行记录。

1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后各项指标比较

治疗前,两组患者各指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗24周后,两组患者BMI、TG、TC、LDL-C、SBP、DBP、CRP、2 h PG、HbA_{1c}和LVEDD均较治疗前显著下降,LVEF和E/A则较治疗前显著上升,且观察组TG、TC、LDL-C、CRP、LVEDD、LVEF和E/A的改善程度均显著优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);而BMI、2 h PG、HbA_{1c}、SBP和DBP的改善程度两组间差异无统计学意义($P>0.05$),详见表1(1 mm Hg=0.133 kPa)。

表1 两组患者治疗前后各项指标比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of indicators between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

检测指标	观察组(n=30)			对照组(n=30)		
	治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
BMI, kg/m ²	29.66±1.78	28.42±1.74 [*]	1.21±0.21	29.78±1.85	28.65±1.77 [*]	1.13±0.16
TG, mmol/L	2.9±0.8	2.4±0.5 [*]	0.5±0.2 [#]	2.8±0.6	2.5±0.4 [*]	0.3±0.3
TC, mmol/L	6.3±0.7	5.3±0.6 [*]	0.9±0.4 [#]	6.4±0.8	5.7±0.7 [*]	0.7±0.3
LDL-C, mmol/L	4.2±0.7	3.4±0.6 [*]	0.8±0.4 [#]	4.3±0.8	3.7±0.7 [*]	0.5±0.3
2 h PG, mmol/L	13.6±5.3	7.7±3.2 [*]	5.7±1.6	13.8±4.9	7.9±3.4 [*]	5.4±1.5
HbA _{1c} , %	9.4±1.2	6.7±0.7 [*]	2.8±0.5	9.3±1.3	6.8±0.9 [*]	2.6±0.4
SBP, mm Hg	144±8	132±8 [*]	12±4	146±7	135±7 [*]	11±3
DBP, mm Hg	93±7	86±5 [*]	7±4	94±8	87±6 [*]	6±3
CRP, mg/L	9.7±2.4	5.2±1.3 [*]	4.8±1.0 [#]	9.5±2.2	5.5±1.6 [*]	4.1±0.8
LVEDD, mm	58±9	48±7 [*]	10±4 [#]	59±7	52±8 [*]	8±3
LVEF, %	47±4	54±6 [*]	7±3 [#]	46±5	52±5 [*]	5±2
E/A	0.75±0.77	0.93±0.09 [*]	0.18±0.04 [#]	0.73±0.06	0.88±0.08 [*]	0.14±0.02

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, [#] $P<0.05$

2.2 两组患者不良反应比较

治疗24周后,两组部分患者均出现了不同程度的不良反应,其中观察组患者一过性厌食及恶心呕吐的发生率显著低于对照组($P<0.05$),而一过性腹泻、低血糖及注射部位皮肤硬结的发生率与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。两组患者出现不良反应后均未采取任何处理措施,自行恢复。

3 讨论

表2 两组患者不良反应比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of adverse reaction between 2 groups [case(%)]

组别	n	一过性厌食及 恶心呕吐	一过性 腹泻	一过性 低血糖	注射部位 皮肤硬结
观察组	30	6(20.0)	3(10.0)	4(13.3)	1(3.3)
对照组	30	14(46.7)	1(3.3)	3(10.0)	2(6.7)
χ^2		4.80	1.07	0.16	0.35
P		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

GLP-1是Bayliss和Stling于1902年发现的,是由餐后肠道L型细胞分泌的肠激素相关肽。其通过调节胰岛素和胰高血糖素的分泌,促进胰腺 β 细胞的增生、增殖并抑制其凋亡,并通过抑制胃的排空以及食物的摄入来调节血糖稳态^[4-5]。利拉鲁肽作为GLP-1类似物的代表,目前被广泛应用于2型糖尿病的临床治疗。2型糖尿病存在的各种心血管疾病危险因素均可导致内皮细胞的损伤及功能障碍,从而引起动脉硬化。随着近年对GLP-1类似物及其受体的不断深入研究,还发现其对心血管系统具有良好的保护作用。Sokos GG等^[6]在对严重心力衰竭患者(心功能Ⅲ~Ⅳ级)的研究中发现,无论是否合并糖尿病,在给予标准的抗心衰治疗外,再给予GLP-1类似物持续5周均能显著增加患者的LVEF、心肌耗氧量、6 min步行距离,并改善心衰患者的生活质量评分。同样,本研究也证实了GLP-1类似物除可降低血糖、血脂水平外,还可改善患者心肌舒张功能,增加LVEF,提高心肌最大氧耗量。

但是,随着GLP-1类似物剂量的不断提升,患者的不良反应也越发明显。有关文献指出,GLP-1类似物可以刺激胰腺导管细胞增殖从而可能诱发胰腺炎或胰腺癌,而二甲双胍可以减弱胰腺导管细胞增殖,从而降低发生胰腺癌的风险^[7]。此外,二甲双胍在心血管方面具有一定的保护作用,英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)显示,二甲双胍可降低糖尿病患者心血管事件死亡的危险性及急性心肌梗死的发生率^[8]。Eurich DT等^[9]的荟萃研究结果也表明,二甲双胍可降低糖尿病心力衰竭患者全因死亡率。2013年,ADA提出了新的三联方案:将GLP-1类似物与二甲双胍、吡格列酮联合应用,通过临床观察发现其可获得更多降糖及降糖以外的受益。而本研究结果也显示,利拉鲁肽联合二甲双胍除降糖受益外,在改善患者TG、TC、LDL-C、CRP、LVEDD、LVEF和E/A方面更优于单独使用利拉鲁肽,并且较单用能更有效地降低一过性厌食及恶心呕吐的发生率。

综上所述,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并冠心病比单用利拉鲁肽能更有效地降低患者心血管危险因素

风险,且安全性也相对更好。由于本研究纳入观察的样本量较小,所得结论尚待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update[J]. *Hypertension*, 2001, 37(4): 1 053.
- [2] Zheng Y, Zhang D, Zhang L, et al. Variants of NLRP3 gene Are associated with insulin resistance in Chinese Han population with type-2 diabetes[J]. *Gene*, 2013, 530(1): 151.
- [3] 国外医学内分泌学分册编辑部. 糖尿病诊疗标准: 一: 美国糖尿病学会(ADA)2005年公布[J]. 国外医学内分泌学分册, 2005, 25(6): 436.
- [4] Perry T, Greig NH. Enhancing central nervous system endogenous GLP-1 receptor pathways for intervention in Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2005, 2(3): 377.
- [5] Greig NH, Mattson MP, Perry T, et al. New therapeutic strategies and drug candidates for neurodegenerative diseases: p53 and TNF-alpha inhibitors, and GLP-1 receptor agonists[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1 035: 290.
- [6] Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction anti functional status in patients with chronic heart failure[J]. *J Card Fail*, 2006, 12(9): 694.
- [7] Samson SL, Garber A. GLP-1R agonist therapy for diabetes: benefits and potential risks[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(2): 87.
- [8] No authors listed. Effect of intensive blood-glucose control with metformin complications in overweight patient with type 2 diabetes(UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study(UKPDS) Group[J]. *Lancet*, 1998, 352(9 131): 854.
- [9] Eurich DT, Majumdar SR, Mcalister FA, et al. Improved clinical outcome associated with metformin in patients with diabetes and heart failure[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(10): 2 345.

(收稿日期: 2014-07-23 修回日期: 2015-03-07)

(编辑: 周 箐)

《中国药房》杂志——RCCSE 中国核心学术期刊, 欢迎投稿、订阅