

利拉鲁肽联合二甲双胍在伴胰岛素抵抗 2 型糖尿病患者中的应用观察

赵敏 魏翠艳

(河南省永城市人民医院内分泌一科 永城 476600)

摘要:目的:分析利拉鲁肽联合二甲双胍在伴胰岛素抵抗 2 型糖尿病患者中的应用效果。方法:选取 2018 年 5 月~2019 年 10 月收治的 91 例伴胰岛素抵抗 2 型糖尿病患者,以随机数字表法分为对照组 45 例和研究组 46 例,均予以基础干预,对照组接受二甲双胍治疗,研究组接受利拉鲁肽联合二甲双胍治疗。比较两组治疗前后糖代谢指标、脂代谢指标、体质量指数、血管内皮功能指标。结果:治疗后研究组空腹血糖、糖化血红蛋白均低于对照组($P<0.05$);治疗后研究组血清低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇水平均低于对照组,体质量指数低于对照组($P<0.05$);治疗后研究组血清内皮素-1 水平低于对照组,血清一氧化氮水平高于对照组($P<0.05$)。结论:利拉鲁肽联合二甲双胍治疗伴胰岛素抵抗 2 型糖尿病患者,可有效改善胰岛素抵抗,提高胰岛 β 细胞功能,控制患者糖脂代谢,提高血管内皮功能。

关键词:2 型糖尿病;利拉鲁肽;二甲双胍;胰岛素抵抗;体质量指数;血管内皮功能

中图分类号:R587.1

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2021.05.010

2 型糖尿病(T₂DM)属于慢性进展性代谢紊乱综合征,病理基础是胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能障碍。胰岛素抵抗伴随着 T₂DM 发病始终,患者确诊时胰岛 β 细胞减退便已达 1/2 以上,而明显伴胰岛素抵抗的 T₂DM 患者多为肥胖人群,常规治疗后胰岛素抵抗状态、脂代谢水平等仍未达到期望水平,探寻一种更为有效的方案对伴胰岛素抵抗 T₂DM 患者病情控制有重要意义^[1]。二甲双胍是临床治疗 T₂DM 患者的一线药物,可增加肝脏对胰岛素敏感性,有效控制血糖,但改善胰岛 β 细胞功能较弱,常需联合其他药物共同起效。利拉鲁肽是临床新药,属于胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)类似物,具有改善胰岛素抵抗、降低血糖、减轻体质量等优点^[2]。本研究将利拉鲁肽与二甲双胍联合应用于伴胰岛素抵抗 T₂DM 患者治疗中,旨在探讨其疗效。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月~2019 年 10 月我院收治的 91 例伴胰岛素抵抗 T₂DM 患者,以随机数字表法分为对照组 45 例和研究组 46 例。研究组男 25 例,女 21 例;年龄 42~61 岁,平均(50.81±4.38)岁;病程 2~12 年,平均(6.79±2.37)年。对照组男 26 例,女 19 例;年龄 41~63 岁,平均(51.89±5.43)岁;病程 2~11 年,平均(6.42±2.13)年。两组一般资料均衡可比($P>0.05$)。

1.2 入组标准 (1)纳入标准:符合伴胰岛素抵抗 T₂DM 的诊断标准,任意 2 次空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 或任意 2 次糖耐量试验餐后 2 h 血糖(2 h PG)≥11.1 mmol/L,经饮食与常规药物治疗后体质量指数(BMI)仍≥28 kg/m²;近 6 个月未使用减肥药;已签署知情同意书。(2)排除标准:1 型糖尿病患者;认知功能障碍者;对本研究药物过敏者;甲状腺

功能低下等所致肥胖者;肾性糖尿、应激性糖尿者。

1.3 治疗方法 两组均予以 T₂DM 健康教育、饮食管理、科学运动等基础干预。对照组予以盐酸二甲双胍片(国药准字 H20174087)治疗,口服,1 g/次,2 次/d。研究组给予利拉鲁肽注射液(注册证号 S20160004)联合二甲双胍治疗,利拉鲁肽皮下注射,0.6 mg/次,1 次/d,持续 1 周后,增加剂量至 1.2 mg/次,1 次/d,并以此剂量持续用药;二甲双胍用药方法同对照组。两组均接受 12 周的治疗,若治疗期间出现低血糖,适当遵医嘱降低药物剂量。

1.4 观察指标 (1)糖代谢指标:FPG、糖化血红蛋白(HbA_{1c})。(2)脂代谢指标:抽取患者 3 ml 外周静脉血,取血清,生化分析仪测定血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)水平。(3)BMI。(4)血管内皮功能:采集患者空腹外周静脉血 3 ml,3 000 r/min 离心 10 min,-20℃下待测,使用放射免疫法检测血清内皮素-1(ET-1),改良硝酸盐还原法检测患者血清一氧化氮(NO)水平。

1.5 统计学分析 研究数据分析均采用 SPSS22.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组糖代谢指标比较 治疗前两组 FPG、HbA_{1c} 比较,无显著差异($P>0.05$);治疗后研究组 FPG、HbA_{1c} 均低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组糖代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG (mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46	9.04±1.52	6.13±0.93	9.27±1.13	7.01±0.78
对照组	45	8.97±1.19	7.02±1.01	9.02±0.97	7.85±0.82
t		0.244	4.374	1.131	5.008
P		0.808	<0.001	0.261	<0.001

2.2 两组脂代谢指标及 BMI 比较 治疗前两组脂代谢指标及 BMI 比较,无显著差异($P>0.05$);治疗

后研究组血清 LDL-C、TC 水平均低于对照组,BMI 低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组脂代谢指标及 BMI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LDL-C (mmol/L)		TC (mmol/L)		BMI (kg/m ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46	3.73± 0.32	2.78± 0.30	5.72± 0.68	4.34± 0.39	30.34± 1.15	26.14± 1.02
对照组	45	3.69± 0.38	3.20± 0.29	5.66± 0.71	5.15± 0.45	29.95± 1.27	27.33± 0.95
t		0.544	6.788	0.412	9.182	1.536	5.756
P		0.288	<0.001	0.682	<0.001	0.128	<0.001

2.3 两组血管内皮功能比较 治疗前两组血清 ET-1、NO 水平比较,无显著差异($P>0.05$);治疗后研究组血清 ET-1 水平低于对照组,血清 NO 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血管内皮功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ET-1 (mg/L)		NO (μmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	46	105.24± 8.10	58.14± 5.94	47.58± 4.52	65.23± 5.16
对照组	45	103.12± 7.65	70.23± 6.87	48.26± 5.01	58.75± 6.01
t		1.283	8.986	0.680	5.523
P		0.203	<0.001	0.498	<0.001

3 讨论

T₂DM 胰岛素抵抗是胰岛素效应器官(肝脏、脂肪组织等)对正常水平胰岛素作用产生低于正常生理效应的病理状态,患者血糖等内分泌指标难控,而研究发现胰岛素抵抗还与体质量过高存在密切联系^[9]。因此,寻找一种既能有效控制血糖,改善胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能,又不会增加体质量的治疗方案,对控制患者病情至关重要。

二甲双胍作为治疗 T₂DM 的一线药物,可通过减少肝糖输出,增加周围组织对胰岛素敏感性,提高非胰岛素依赖组织对机体葡萄糖利用,抑制肠壁细胞摄取葡萄糖,从而改善胰岛素抵抗,调节血糖水平,并可作用约 8 h,效果确切^[4-5]。但对于伴胰岛素抵抗 T₂DM 患者,单纯用药并不能发挥理想治疗效果,需在此基础上配合其他药物控制患者体质量等相关指标。利拉鲁肽与天然酰化 GLP-1 类似物的同源性达 97%,在体内高糖环境下可提高细胞内 cAMP 水平,开放 Ca²⁺ 通道,关闭 K⁺ 通道,营造细胞内高钙,进而促进胰岛素合成、释放,提高组织细胞对胰岛素敏感性。且利拉鲁肽皮下给药后,有较长半衰期,延长发挥作用时间,进而延长患者饱腹感,持续控制机体血糖处于较低水平,改善胰岛 β 细胞功能^[6-8]。本研究结果显示,治疗后研究组 FPG、HbA1c 低于对照组($P<0.05$),提示利拉鲁肽与二甲双胍联合使用后,可发挥协同调节机体糖代谢的作用,改善患者胰岛素抵抗状态,提高胰岛 β 细胞功能,进而

有效降低 FPG、HbA1c。此外,治疗后研究组血清 LDL-C、TC 水平均低于对照组,BMI 低于对照组($P<0.05$),说明利拉鲁肽与二甲双胍联合还可调节脂代谢指标,降低 BMI。利拉鲁肽与二甲双胍联合可增加胰岛素敏感性,调节血脂水平,其中利拉鲁肽能减少胰高血糖素分泌,进而延迟胃排空,抑制患者食欲,从而减轻体质量。

随着糖尿病患者病情进展,微炎症与血脂水平逐渐破坏患者血管内皮功能,患者外周血 ET-1 水平升高,NO 水平降低。本研究结果显示,治疗后研究组血清 ET-1 水平低于对照组,血清 NO 水平高于对照组($P<0.05$),说明利拉鲁肽与二甲双胍联合还可改善伴胰岛素抵抗 T₂DM 患者血管内皮功能。利拉鲁肽能抑制高糖诱导的细胞内活性氧簇升高与内皮细胞凋亡,还可降低机体炎症反应,故而可提高患者血管内皮功能。

综上所述,利拉鲁肽联合二甲双胍应用于伴胰岛素抵抗 T₂DM 患者,可明显改善胰岛素抵抗状态,提高胰岛 β 细胞功能,调节患者糖脂代谢指标,改善血管内皮功能,促进疾病转归。

参考文献

[1]杨大伟,王民登,吴标良,等.胰岛素抵抗的研究进展[J].右江医学,2019,47(6):472-475.
[2]崔红,赵龙,张颖,等.利拉鲁肽对 2 型糖尿病合并脑血栓患者高敏 C 反应蛋白和血脂及颈动脉粥样硬化斑块的影响探究[J].血栓与止血学,2019,25(3):441-443.
[3]郭阳阳.利拉鲁肽对超重及肥胖 2 型糖尿病患者体质量和胰岛素抵抗及性激素的影响[D].合肥:安徽医科大学,2018.
[4]韩平元.利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效[J].中国医药指南,2019,17(17):143-144.
[5]罗勇,刘耀辉.利拉鲁肽联合二甲双胍片治疗腹型肥胖合并糖尿病的疗效观察[J].世界临床医学,2019,13(4):122,124.
[6]王冬晓,蒙光义,王缉义,等.利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病的疗效和药物经济学的研究进展[J].西北药学杂志,2019,34(1):134-138.
[7]常盼,张晓萌,王西辉,等.利拉鲁肽对老年 2 型糖尿病合并高脂血症患者内皮功能和免疫功能的影响[J].河北医学,2020,26(3):433-437.
[8]姚爱红.利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病效果及对患者血脂、颈动脉内膜中层厚度的影响[J].陕西医学杂志,2019,48(4):518-520.

(收稿日期: 2020-09-13)