

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.03.013

利拉鲁肽与甘精胰岛素配合强化管理对2型糖尿病患者氧化应激相关指标的影响*

郝伟芳

(河北北方学院附属第一医院内分泌科, 河北 张家口 075000)

摘要:目的 探讨利拉鲁肽联合甘精胰岛素及二甲双胍对2型糖尿病患者氧化应激相关指标的影响。方法 选取医院2016年1月至2017年6月收治的2型糖尿病患者176例,随机分为观察组(利拉鲁肽+二甲双胍+甘精胰岛素+强化管理)与对照组(甘精胰岛素+强化管理),各86例。结果 与治疗前比较,治疗后两组患者的空腹血糖(FBG)与糖化血红蛋白(HbA_{1c})表达水平均降低($P < 0.05$),组间比较无明显差异($P > 0.05$);两组患者总胆固醇(TC)与三酰甘油(TG)表达水平均降低($P < 0.05$),观察组患者低于对照组($P < 0.05$);两组患者丙二醛(MDA)表达降低,超氧化物歧化酶(SOD)表达升高,且观察组优于对照组($P < 0.05$)。结论 利拉鲁肽与甘精胰岛素、二甲双胍配合强化管理治疗2型糖尿病的降糖效果与单用甘精胰岛素相似,但调脂及减轻氧化应激状态效果更佳,安全性更好。

关键词:利拉鲁肽;二甲双胍;甘精胰岛素;2型糖尿病;强化管理;血糖;血脂;氧化应激

中图分类号:R969.4;R977.1+5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)03-0041-03

Effect of Liraglutide and Insulin Glargine Combined with Reinforcement Management on Related Indexes of Oxidative Stress in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Hao Weifang

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei, China 075000)

Abstract: Objective To observe the effect of liraglutide combined with insulin glargine and metformin on related indexes of oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Totally 176 patients with T2DM admitted to our hospital from January 2016 to June 2017 were randomly divided into the observation group(liraglutide + insulin glargine + metformin + reinforcement management) and the control group(insulin glargine + reinforcement management), 86 cases in each group. **Results** After treatment, the expression of FBG and HbA_{1c} were decreased in the two groups($P < 0.05$), and there was no significant difference between the two groups($P > 0.05$). The levels of TC and TG were decreased than before treatment in the two groups($P < 0.05$), and those in the observation group were lower than those in the control group($P < 0.05$). The expression of MDA was decreased and the expression of SOD was increased in the two groups, and those in the observation group were better than those in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** The effect of liraglutide, insulin glargine, metformin combined with reinforcement management in the treatment of T2DM similar to that of insulin glargine, but it is better for patients to reduce lipid and oxidative stress, and it has better safety.

Key words: liraglutide; metformin; insulin glargine; type 2 diabetes mellitus; reinforcement management; blood glucose; blood lipid; oxidative stress

目前,我国城镇人口糖尿病患病率约为9.7%,患者达9240万人,其中2型糖尿病(T2DM)的比例超过90%^[1]。2型糖尿病主要是指胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足所致血糖水平异常,胰岛素分泌不足与β细胞功能缺陷有关^[2]。引发胰岛β细胞功能缺陷的机制复杂,目前认为机体氧化应激水平与β细胞功能密切相关^[3]。利拉鲁肽于2010年批准上市,是由基因重组技术合成的胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,通过干预胰岛β细胞的GLP-1与受体结合发挥生物学作用^[4]。利拉鲁肽可干预体内氧化应激反应,抑制胰岛α细胞分泌

胰升糖素,维持血糖稳定,对肥胖型、胰岛素抵抗型2型糖尿病均有较好疗效^[5]。本研究选取我院内分泌科收治的2型糖尿病患者176例,观察利拉鲁肽联合二甲双胍对其血糖的控制作用,以及对氧化应激相关指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准^[6]:参考世界卫生组织(WHO)2型糖尿病诊断标准^[4];空腹血糖(FBG)≥126 mg/dL;餐后2 h血糖(2 hPG)≥200 mg/dL;糖化血红蛋白(HbA_{1c})≥6.5%。

*基金项目:河北省卫生厅2015年科研基金项目[20150475]。

第一作者:郝伟芳(1985-),女,大学本科,主管护师,主要从事临床护理工作,(电子信箱)912747529@qq.com。

表1 两组患者一般资料比较($n=86$)

组别	性别 (男/女,例)	平均年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	病程(年)		BMI ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)
			范围	平均($\bar{X} \pm s$)	
观察组	48/38	65.34 ± 5.23	1~12	5.21 ± 1.15	23.18 ± 3.29
对照组	46/40	64.99 ± 6.43	1~15	5.49 ± 2.48	23.43 ± 4.01

注: BMI 为体质质量指数。

纳入标准:符合诊断标准;本研究方案经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书,能配合完成试验;基础用药方案血糖控制不佳。

排除标准:妊娠糖尿病;合并严重并发症,眼底病变,肝、肾功能损伤,陈旧性脑梗死、心肌梗死病史;肝酶异常,超出正常标准3倍。

病例选择与分组:选取我院内分泌科2016年1月至2017年6月收治的2型糖尿病血糖控制不佳患者176例,采用电脑生成数字法随机分为观察组与对照组,各86例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有具可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者在入组前均接受糖尿病教育宣讲,内容包括科学合理用药、长期坚持正确生活方式、定期随访等。对照组患者给予注射用甘精胰岛素(商品名诺和诺德,国药准字J20050019,规格为每支3 mL)皮下注射,根据血糖情况调整胰岛素注射剂量。同时,配合强化管理,建立健康档案,下发糖尿病监测日记,教育手册,饮食、运动、药物治疗等指导手册。住院期间,每周进行1次健康教育;出院随访期间,以电话随访或微信群等形式进行健康教育宣教,内容包括健康饮食指导、运动指导、戒烟限酒、情绪缓解指导;电话随访用药依从性及血糖控制情况,对于长期血糖控制不佳患者指导其及时就诊,调整药物。每个随访周期均由护理人员提前1周提醒患者回院复查时间。观察组患者在对照组基础上给予二甲双胍,同时配合皮下注射利拉鲁肽(商品名诺和诺德,国药准字J20110026,规格为每支3 mL:18 mg),初始剂量为0.6 mg/d,用药7 d记录不良反应,若无严重不良反应可增加剂量至1.2 mg/d,可耐受14 d后调整至1.8 mg/d,调药过程中若出现难以耐受的不良反应则可调整剂量至下一剂量水平,3周后维持剂量1.8 mg/d,治疗16周。

1.3 观察指标

采用全自动生化分析仪检测两组患者治疗前后FBG、HbA_{1c}、总胆固醇(TC)和三酰甘油(TG)水平;血清氧化应激相关指标,采用硫代巴比妥酸比色法检测丙二醛(MDA),采用羟胺法检测超氧化物歧化酶(SOD);记录两组患者用药过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。两组患者在治疗期间均未出现肝、肾功能异常,胃肠道不良反应可控,无患者退出试验。

表2 两组患者血糖水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=86$)

组别	FBG(mmol/L)		HbA _{1c} (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	8.89 ± 1.01	5.43 ± 0.98*	8.72 ± 1.21	5.53 ± 0.89*
对照组	8.91 ± 1.22	5.49 ± 1.08*	8.70 ± 1.30	5.62 ± 0.94*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表3 两组患者血脂水平比较($\bar{X} \pm s$, mmol/L, $n=86$)

组别	TG		TC	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	3.40 ± 0.80	2.50 ± 0.69**	6.33 ± 0.83	5.58 ± 0.79**
对照组	3.41 ± 1.02	2.86 ± 0.79*	6.36 ± 0.90	5.99 ± 1.04*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。表4同。

表4 两组患者氧化应激相关指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=86$)

组别	MDA(mmol/L)		SOD(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	4.88 ± 0.91	3.67 ± 0.46**	80.58 ± 9.89	89.05 ± 10.05**
对照组	4.90 ± 0.89	3.90 ± 0.51*	81.01 ± 10.03	84.48 ± 11.38*

3 讨论

2005年至2015年,我国2型糖尿病的患病率显著上升,很大程度上与生活习惯和饮食习惯改变相关^[7]。据WHO统计,中国由于糖尿病及相关心血管疾病导致的直接经济损失达5577亿美元,为国家公共卫生及患者家庭带来沉重的经济负担^[8]。2型糖尿病的特征为高血糖、胰岛素抵抗和胰岛素分泌相对受损,而血糖升高可导致胰岛 β 细胞功能受损,加重胰岛素抵抗,高血糖恶性循环使代谢状态恶化^[9]。血糖控制不佳的患者常合并其他病情,包括高血压、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)升高,同时加速了患者

患心血管疾病的风险。尽管临床降糖药物种类繁多,但多数2型糖尿病患者仍未达到推荐的血糖控制目标。我国已确诊2型糖尿病患者中疾病控制率仅占33.33%,66.67%的患者药物干预后HbA_{1c}仍大于7%。目前,对于2型糖尿病的标准治疗,二甲双胍仍为首选药物。美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)和欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)2006年的共识声明提议,患者确诊糖尿病后,应在生活方式干预的同时开始二甲双胍治疗,口服药物血糖控制不佳时可转为胰岛素注射治疗^[10]。但二甲双胍在临床应用中导致的低血糖和体质量增加,应用受限^[11]。利拉鲁肽是一种新的人工合成的GLP-1类似物,与天然的GLP-1有97%的同源性,GLP-1由小肠L细胞的胰高血糖素原合成,与特异性GLP-1受体结合,该受体表达于多种组织中,包括胰岛β细胞、胰管、胃黏膜、肾、肺、心脏、皮肤、免疫细胞和下丘脑^[12]。

本研究结果显示,两组患者血糖指标FBG与HbA_{1c}表达水平相当,表明2种药物方案在空腹时均能较好地改善和控制血糖;观察组患者治疗后的TG和TC表达水平均低于对照组。TG水平降低与患者体质量降低有关,利拉鲁肽对体质量的控制使患者在治疗后TG水平呈下降趋势。利拉鲁肽能调节糖尿病患者的脂肪代谢异常,作用途径与调节肠道淋巴液流动和抑制TG在肠道的吸收有关^[13-14]。治疗后,观察组患者血清SOD表达高于对照组,MDA表达低于对照组,表明观察组患者加用利拉鲁肽可减轻体内氧化应激状态。MDA是过氧化脂质降解产物,能反映氧自由基对机体细胞的损伤程度,SOD是消除生物体在新陈代谢过程中产生的有害物质的“清道夫”,能特异性地清除氧自由基,恢复细胞功能^[15]。

综上所述,GLP-1类似物利拉鲁肽与甘精胰岛素及二甲双胍配合强化管理治疗2型糖尿病的降糖效果与单用甘精胰岛素相似,但对于调脂及减轻氧化应激状态效果更佳,且安全性较好。但本研究样本量较小,后续研究还需扩大样本量。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(1): 1-36.
- [2] 弓弦,张超,伊利亚斯·艾萨,等. 2型糖尿病易感候选基因在世界不同人群中的多样性比较分析[J]. 遗传,2016,38(6): 543-559.
- [3] Koliaki C, Doupis J. Incretin-based therapy: a powerful and promising weapon in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Ther,2011,2(2): 101-121.
- [4] Lee YS, Jun HS. Anti-diabetic actions of glucagon-like peptide-1 on pancreatic beta-cells[J]. Metabolism, 2014, 63(1): 9-19.
- [5] Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Type 2 diabetes-therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors[J]. Biochim Biophys Acta, 2005,1751(1): 33-34.
- [6] Scheen AJ, Charpentier G, Östgren CJ, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Res Rev,2010,26(7): 540-549.
- [7] 刘福平,张星光,陈彬,等. 二甲双胍联合西格列汀或格列美脲对2型糖尿病血糖波动和氧化应激的影响[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(33): 71-74.
- [8] 宋媛,李虹,闫海震,等. Keap1-Nrf2-ARE信号通路与2型糖尿病氧化应激相关性研究进展[J]. 中国老年学杂志,2015,35(10): 2878-2879.
- [9] Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2007,298(2): 194-206.
- [10] Muhlestein JB, May HT, Jensen JR, et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia: the DIACOR(Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) study[J]. J Am Coll Cardiol,2006,48(2): 396-401.
- [11] 鞠礼,张明宇. 血脂代谢紊乱对2型糖尿病患者氧化应激反应的影响[J]. 哈尔滨医科大学学报,2014,48(3): 215-217.
- [12] 梁超,周玲. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗2型糖尿病的临床疗效[J]. 中国生化药物杂志,2012,33(5): 656-658.
- [13] Solomon DH, Massarotti E, Garg R, et al. Association between disease-modifying antirheumatic drugs and diabetes risk in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis[J]. JAMA,2011,305(24): 2525-2531.
- [14] Morioka T, Asilmaz E, Hu J, et al. Disruption of leptin receptor expression in the pancreas directly affects beta cell growth and function in mice[J]. J Clin Invest, 2007,117(10): 2860-2868.
- [15] Maida A, Lamont BJ, Cao X, et al. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-α in mice[J]. Diabetologia,2011,54(2): 339-349.

(收稿日期:2017-10-09)