

利拉鲁肽联合胰岛素对控制不佳的 2 型糖尿病疗效的回顾性分析

叶正华¹ 叶晖²

1.武汉市第一医院内分泌科, 武汉, 430022

2.北京大学第一医院中西医结合科, 北京, 100034

摘要: 目的初步分析利拉鲁肽联合胰岛素治疗 2 型糖尿病的疗效和作用特点。方法回顾性收集 2017 年 1 月至 2017 年 12 月武汉市第一医院内分泌科因血糖控制不佳入院且采用利拉鲁肽+胰岛素或胰岛素治疗的患者, 比较两组治疗前后空腹及三餐后血糖水平。结果利拉鲁肽+胰岛素组平均住院日 9.77±1.99 天, 空腹血糖由 10.13±3.77mmol/L 下降至 7.32±1.51mmol/L, 早餐后血糖由 14.33±3.7mmol/L 下降至 8.19±2.10 mmol/L, 午餐后血糖由 13.97±4.44mmol/L 下降至 9.12±2.45 mmol/L, 晚餐后血糖由 12.80±3.20mmol/L 下降至 8.65±2.11 mmol/L, 治疗前后均有统计学差异; 胰岛素组空腹血糖由 9.70±3.23mmol/L 下降至 7.31±2.08mmol/L, 早餐后血糖由 15.79±3.88mmol/L 下降至 9.76±3.96mmol/L, 午餐后血糖由 12.98±5.05mmol/L 下降至 10.84±3.12mmol/L, 晚餐后血糖由 12.30±4.12mmol/L 下降至 9.59±3.79mmol/L。结论在相同的住院时间内, 利拉鲁肽联合胰岛素更为有效地控制餐后血糖水平。

关键词: 利拉鲁肽; 胰岛素; 2 型糖尿病; 回顾性研究

我国糖尿病患病率达 10.4%, 且以 2 型糖尿病 (T2DM) 为主^[1]。维持良好的血糖控制水平是预防 T2DM 并发症的基石^[2], 而为达到这一目标, 诸多 T2DM 患者最终需要胰岛素治疗, 并需要面对低血糖及体重增加的风险^[3]。胰高血糖素样肽-1 (GLP1) 受体激动剂具有延迟胃排空、增强葡萄糖依赖的胰岛素释放、减少胰高血糖素分泌, 以及增加饱腹感等多种作用^[4-5], 且单独使用时并不增加低血糖发生风险, 因而被推荐用于 T2DM 单药治疗以及同口服药物或基础胰岛素联合治疗^[6]。诸多研究报道了 GLP1 的远期疗效及其对患者体重控制的作用。本研究采用回顾性设计, 以血糖控制不佳的 T2DM 住院患

2 结果

2.1 一般资料

共计纳入利拉鲁肽联合胰岛素治疗患者 65 例, 其中男性 37 例, 女性 28 例, 平均年龄 49.04±14.57 岁 (21-81 岁); 胰岛素治疗患者 73 例, 其中男性 45 例, 女性 28 例, 平均年龄 55.13±11.17 岁 (30-78 岁)。两组患者性别比例、年龄均无统计学差异 (P=0.79, P=0.09)。

2.2 基线资料

患者入院时空腹血糖、三餐后 2h 血糖均无统计学差异, 基线具有可比性 (表 1)。

表 1 基线血糖水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	FBG	早餐 PBG	中餐 PBG	晚餐 PBG
利拉鲁肽+胰岛素	65	10.13±3.77	14.33±3.79	13.97±4.44	12.80±3.20
胰岛素	73	9.70±3.23	15.79±3.88	12.98±5.05	12.30±4.12
t 值		0.46	-1.41	0.77	0.50
P 值		0.18	0.81	0.48	0.40

者为研究对象, 分析 GLP1 受体激动剂代表药物利拉鲁肽联合胰岛素在住院患者中对血糖控制的短期疗效, 以期能够为临床应用提供一定的数据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2016 年 1 月 1 日至 2018 年 9 月 30 日武汉市第一医院内分泌科住院的血糖控制不佳 T2DM 患者。

1.2 纳入标准

①年龄大于 18 岁, 小于 70 岁; ②符合 1999 年世界卫生组织 T2DM 诊断标准; ③患者均处于药物治疗阶段大于 3 个月, 且血糖控制不佳, 空腹血糖 (FPG) >9.0mmol/L 或 (且) 餐后 2h 血糖 >11.0mmol/L; ④住院期间接受利拉鲁肽联合胰岛素或胰岛素治疗, 利拉鲁肽剂量为 0.6mg 皮下注射, 1 次/d, 胰岛素治疗方案不限。

1.3 排除标准

①合并严重心、肾等脏器疾病和其他内分泌疾病; ②既往有应用 GLP-1 药物史。

1.4 研究方法

采用回顾性分析, 收集符合上述标准的患者, 采集年龄、性别, 入院时空腹 (FBG) 及三餐后血糖 (PBG), 出院时空腹及三餐后血糖, 比较入院及出院时上述指标变化及血糖改变幅度, 比较住院时间。

1.5 统计学方法

计量资料以均数±标准差表示, 符合正太分布数据组内前后比较采用配对样本的单因素方差分析, 组间比较采用独立样本单因素方差分析; 不符合正太分布的数据采用非参数检验。计数资料采用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2.3 疗效

经治疗, 利拉鲁肽联合胰岛素组出院时空腹及三餐后血糖分别为 7.32±1.51mmol/L、8.19±2.10mmol/L、9.12±2.45mmol/L、8.65±2.11mmol/L, 均较入院时下降且具有统计学差异; 胰岛素组出院时空腹及三餐后血糖分别为 7.31±2.08mmol/L、9.76±3.96mmol/L、10.84±3.12mmol/L、9.59±3.79mmol/L, 其中午餐后 2h 血糖较治疗前无统计学差异, 空腹、早晚餐后 2h 血糖较入院时有统计学差异 (表 2-4)。

表 2 出入院空腹血糖水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

	n	空腹血糖		统计值	
		入院时	出院时	t 值	P 值
利拉鲁肽+胰岛素	65	10.13±3.77	7.32±1.51	3.85	0.001
胰岛素	73	9.70±3.23	7.31±2.08*	4.82	0.001

较利拉鲁肽组相比, $t=0.03$, $*P=0.185$

表 3 出入院早餐后血糖水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

	n	早餐后血糖		统计值	
		入院时	出院时	t 值	P 值
利拉鲁肽+胰岛素	65	14.33±3.79	8.19±2.10	8.57	<0.001
胰岛素	73	15.79±3.88	9.76±3.96*	6.02	0.001

较利拉鲁肽组相比, $t=-1.80$, $*P=0.006$

表 4 出入院午餐后血糖水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

n	午餐后血糖		统计值		
	入院时	出院时	t 值	P 值	
利拉鲁肽+胰岛素	65	13.97±4.44	9.12±2.45	6.50	<0.001
胰岛素	73	12.98±5.05	10.84±3.12*	1.75	0.091

较利拉鲁肽组相比, $t=-2.26$, $*P=0.031$

表 5 出入院晚餐后血糖水平 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

n	晚餐后血糖		统计值		
	入院时	出院时	t 值	P 值	
利拉鲁肽+胰岛素	65	12.80±3.20	8.65±2.11	6.54	<0.001
胰岛素	73	12.30±4.12	9.59±3.79*	3.15	0.004

较利拉鲁肽组相比, $t=-1.128$, $*P=0.008$

平均住院时间利拉鲁肽联合胰岛素组为 9.77 ± 1.99 天, 胰岛素组为 9.93 ± 3.46 天, 无统计学差异 ($P=0.84$)。

3 讨论

我国成人 T2DM 患病率呈持续增加趋势。尽管生活方式是干预糖尿病的基石, 但作为一种进展性疾病, T2DM 患者在自然病程中对外源性的血糖控制手段的依赖逐渐增大。T2DM 患者所需要的不仅仅是控制血糖水平, 而是需要综合控制一个或多个临床表现和风险。尤其对于既往已应用多种口服降糖药物甚至胰岛素仍难以达到满意血糖控制水平的患者, 安全性高而且具有多重保护作用的药物不失为良好的选择。利拉鲁肽作为人 GLP-1 高度同源类似物, 相较于天然 GLP-1, 其 34 位赖氨酸被精氨酸取代, 并于第 26 位赖氨酸上增加了一个由谷氨酸介导的 16 碳棕榈脂肪酸侧链, 从而在获得了更长效应的同时克服了易被 DPP-4 降解的缺点^[7]。其既能够临床证据显示, 利拉鲁肽发生低血糖风险更低^[8], 在控制血糖之外能够促进体重持续减轻^[9], 降低 T2DM 患者的心血管事件及肾脏并发症风险^[10], 不合并肥胖症的 T2DM 患者同样能够获益。

以上研究结果多为应用利拉鲁肽的远期获益。本研究采用回顾性研究的方法, 尝试分析该药在既往血糖控制不佳、需要住院采用胰岛素治疗的患者中的短期疗效。结果发现, 所有患者空腹及三餐后水平均得到有效控制; 相较于单用胰岛素组, 利拉鲁肽联合胰岛素血糖下降水平更高, 初步表明利拉鲁肽能够促进控制不佳的 T2DM 全天血糖水平控制, 尤以餐后血糖为主。在以往的前瞻性研究中发现, 利拉鲁肽单药即能够降低空腹及三餐后血糖, 并且是通过提高餐后胰岛素水平、延迟餐后 1h 内胃排空而实现的^[11], 而这也同本研究结果趋势一致。此外, 对于应用基长效胰岛素和促泌剂仍不能有效控制餐后血糖的患者, 改用利拉鲁肽后也能够得到血糖控制, 但并非所有患者均能应答, 可能同所需的基础胰岛素剂量和早餐后血糖水平有关^[12], 提示既往血糖控制不佳患者希冀应用利拉鲁肽后短期内得到获益可能受到基础胰岛功能和以往血糖控制水平的影响。

本研究的局限性在于样本来自回顾性病历, 相较于前瞻性随机对照研究, 混杂因素较多。利拉鲁肽给药时间的不同, 胰岛素选择的不同均可能影响结果的观察。但作为以往真实的临床资料, 研究结果也在一定程度上体现了利拉鲁肽短期

效应的特点。通过更过样本量的采集以及数据清洗, 未来或可进一步清晰揭示该药在血糖控制不佳住院患者中的作用特点和优势。

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 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67.

[2] Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, et al. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010 [J]. N Engl J Med, 2013(368):1613-1624.

[3] Peyrot M, Rubin RR, Khunti K. Addressing barriers to initiation of insulin in patients with type 2 diabetes [J]. Prim Care Diabetes, 2010(4):11-18.

[4] Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016(4):525-536.

[5] Pratley RE. Overview of glucagon-like peptide-1 analogs and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for type 2 diabetes [J]. Medscape J Med, 2008(10):171.

[6] Hyun Jin Kim, Seok O Park, Seung-Hyun Ko, et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Position Statement of the Korean Diabetes Association [J]. Diabetes Metab J, 2017(41):423-429.

[7] 张敏, 叶茂, 于静. 利拉鲁肽的分子结构及其药理作用 [J]. 湖北民族学院学报·医学版, 2011, 28(1):67-70.

[8] Kela R, Davies MJ. Treatment evaluation of liraglutide in type 2 diabetes [J]. Expert Opin Biol Ther, 2012(12):1551-1556.

[9] Calvo Gómez C, Gómez-Huelgas R, Lima Ruiz J, et al. Expert consensus on the use of liraglutide in the treatment of diabetes in internal medicine [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(11):880-890.

[10] Guthrie R. Practice pearl: liraglutide and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes [J]. Postgrad Med, 2018, 130(2):154-158.

[11] Flint A, Kapitza C, Hindsberger C, et al. The once-daily human glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analog liraglutide improves postprandial glucose levels in type 2 diabetes patients [J]. Adv Ther, 2011, 28(3):213-226.

[12] Mitsuyoshi Takahara, Toshihiko Shiraiwa, Kentaro Ohtoshi, et al. Efficacy of liraglutide therapy in Japanese type 2 diabetic patients insufficiently controlled with basal-supported oral therapy [J]. J Diabetes Invest, 2012, 3(6):510-516.

作者简介: 通讯作者: 叶正华, 硕士, 主治医师, 研究方向为糖尿病及甲状腺疾病的综合诊疗, E-mail: yezh1987@126.com.