

二甲双胍联合利拉鲁肽干预糖尿病前期的中期效果观察[△]

郭智慧^{1*}, 李 会², 董 钊¹, 金思彤¹, 周艳茹¹, 杨春伟¹, 王彩宁¹ (1. 开滦总医院内分泌科, 河北 唐山 063000; 2. 唐山市人民医院内分泌科, 河北 唐山 063000)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)07-0839-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.07.017

摘要 目的:探讨二甲双胍联合利拉鲁肽对糖尿病前期患者疾病转归的影响。方法:抽取2018年开滦总医院收治的空腹血糖受损(IFG)或糖耐量减低(IGT)的糖尿病前期患者180例,随机分为A组(生活方式干预)、B组(生活方式干预+二甲双胍)、C组(生活方式干预+二甲双胍+利拉鲁肽),每组60例,IFG、IGT和IFG+IGT每个亚组各20例。三组患者干预后每6个月进行1次随访,检测空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})和血清总胆固醇(TC)水平,计算体重指数(BMI)。确诊糖尿病为观察终点。记录不良反应发生情况。结果:共175例患者完成随访,平均随访(28.56±4.03)个月。末次随访时,A组IGT亚组患者的2hBG水平低于干预前,差异有统计学意义($P<0.05$)。B组和C组中IFG、IFG+IGT亚组患者的FBG水平低于干预前,IGT、IFG+IGT亚组患者的2hBG水平低于干预前,且均低于A组对应亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。C组中IFG亚组患者的FBG水平和IFG+IGT亚组患者的2hBG水平低于B组对应亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。A组中IFG亚组患者的HbA_{1c}水平高于干预前,其余组的HbA_{1c}水平均低于干预前,但干预前后和组间的差异无统计学意义($P>0.05$)。B组和C组各亚组患者的TC水平低于A组,C组各亚组患者的BMI低于A组,C组IGT和IFG+IGT亚组患者的BMI低于B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。A组患者的2型糖尿病进展率为18.97%(11/58),B组为6.78%(4/59),C组为0%(0/58),B组低于A组,C组低于A组、B组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。B组、C组患者的不良反应发生率分别为10.17%(6/59)、17.24%(10/58),组间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:与单纯生活方式干预比较,二甲双胍和二甲双胍联合利拉鲁肽治疗均能改善患者的IFG和IGT情况,降低糖尿病前期人群进展为糖尿病的风险。二甲双胍联合利拉鲁肽的应用效果更佳。

关键词 糖尿病前期;生活方式;二甲双胍;利拉鲁肽;胰高血糖素样肽-1受体激动剂

Mid-Term Effects of Metformin Combined with Liraglutide in the Intervention of Prediabetes[△]

GUO Zhihui¹, LI Hui², DONG Zhao¹, JIN Sitong¹, ZHOU Yanru¹, YANG Chunwei¹, WANG Caining¹ (1. Dept. of Endocrine, Kailuan General Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Dept. of Endocrine, Tangshan People's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of metformin combined with liraglutide on the prognosis of prediabetes. **METHODS:** Totally 180 patients with prediabetes of impaired fasting glucose (IFG) or impaired glucose tolerance (IGT) admitted into Kailuan General Hospital in 2018 were selected to be randomly divided into group A (lifestyle intervention), group B (lifestyle intervention and metformin) and group C (lifestyle and metformin combined with liraglutide), with 60 cases in each group, and 20 cases in each subgroup of IFG, IGT and IFG+IGT. Follow-up was conducted every 6 months after intervention, fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hBG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), serum total cholesterol (TC) levels and body mass index (BMI) were measured. Diagnosis of diabetes was the observation endpoint. And the incidences of adverse drug reactions were recorded. **RESULTS:** Totally 175 cases were followed up for an average of (28.56±4.03) months. At the last follow-up, the 2 hBG level of IGT subgroup in group A was lower than that before the intervention, with statistically significant difference ($P<0.05$). The FBG levels of IFG and IFG + IGT subgroups in group B and group C were lower than those before the intervention, and the 2 hBG levels of IGT and IFG + IGT subgroups were lower than those before the intervention, which were all lower than the same subgroups in group A, with statistically significant differences ($P<0.05$). The FBG level of IFG subgroup and 2 hBG level of IFG + IGT subgroup in group C were lower than those of the corresponding subgroup in group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). The HbA_{1c} levels of IFG subgroup in group A were higher than those before the intervention, and the HbA_{1c} levels of the remaining groups were lower than those before the intervention, but there were no statistically significant differences before and after intervention and between groups ($P>0.05$). the TC levels of each subgroup in group B and group C were lower than those in group A, the BMI of each subgroup in group C was lower than that in group A, the BMI of IGT and IFG+IGT subgroups in group C were lower than those in group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). The progression rate of type 2 diabetes was 18.97% (11/58) in group A, 6.78% (4/59) in group B

[△] 基金项目:河北省2021年度医学科学研究课题计划项目(No. 20211121)

* 主治医师。研究方向:糖尿病。E-mail: 15373586903@sina.cn

and 0% (0/58) in group C, group B was lower than group A, group C was lower than groups A and B, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions in groups B and group C was 10.17% (6/59) and 17.24% (10/58), respectively, with no statistically significant differences between groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Compared with lifestyle intervention alone, both metformin alone and metformin combined with liraglutide can improve impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance, and reduce the risk of progression to diabetes in prediabetic populations. The application of metformin combined with liraglutide is better. **KEYWORDS** Prediabetes; Lifestyle; Metformin; Liraglutide; Glucagon like peptide-1 receptor agonist

糖尿病流行病学横断面调查结果显示,我国成年人总糖尿病加权患病率为 11.2%^[1]。我国糖尿病以 2 型糖尿病为主^[2]。通过持续的监测和有效的控制干预,可以降低 2 型糖尿病的发生风险^[3]。《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[4]提出三级预防目标,对于糖尿病前期人群应采取适当的干预,以预防或延迟 2 型糖尿病的发生。根据不同的诊断切点值,我国糖尿病前期患病率为 15.5%~35.2%,该人群较糖尿病患者数量更为庞大^[5]。除生活方式干预外,对于无法严格遵守生活方式者和有经济条件者可考虑在生活方式干预的同时启动药物干预,对于生活方式干预后高血糖进展者 also 需进行药物干预。对于糖尿病前期,阿卡波糖和二甲双胍是目前国内应用较多的干预药物。国外的一项前瞻性研究比较了采用二甲双胍、吡格列酮、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂和生活方式疗法,与二甲双胍、吡格列酮和生活方式疗法分别干预糖尿病前期的效果,平均随访 32.09 个月后,联合 GLP-1 受体激动剂组无 1 例进展为 2 型糖尿病,效果明显优于未使用 GLP-1 受体激动剂组^[6]。基于此,为观察联合应用 GLP-1 受体激动剂在我国糖尿病前期人群中的干预效果,本研究比较了在生活方式干预基础上采用二甲双胍联合利拉鲁肽治疗与二甲双胍单药治疗对糖尿病前期转归的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

从 2018 年于开滦总医院(以下简称“我院”)进行糖尿病筛查人群中抽取空腹血糖受损(IFG)或糖耐量减低(IGT)的糖尿病前期患者 180 例。诊断标准:根据《中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识》^[7],空腹血糖(FBG) ≥ 6.1 mmol/L 但 <7.0 mmol/L,糖负荷后 2 h 血糖 <7.8 mmol/L 为 IFG;糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 但 <11.1 mmol/L 为 IGT;FBG <7.0 mmol/L,糖负荷后 2 h 血糖 >7.8 mmol/L 但 <11.1 mmol/L 为 IFG+IGT。纳入标准:符合上述诊断标准;年龄 >40 岁;既往未进行过降糖治疗;了解研究内容并签署同意书。排除标准:肝肾功能异常、甲状腺功能异常者;妊娠期及哺乳期妇女;合并恶性肿瘤者。采用完全随机化分组法,通过软件产生随机数进行随机化,软件调整使分组后各组例数相等。分为 A 组(生活方式干预)、B 组(生活方式干预+二甲双胍)和 C 组(生活方式干预+二甲双胍+利拉鲁肽),每组 60 例,IFG、IGT 和 IFG+IGT 每个亚组各 20 例。研究经我院伦理委员会批准(受理号:2017-11-121)。

1.2 方法

(1)A 组患者入组后接受糖尿病健康教育;根据患者情况制定个体化饮食方案,以优质蛋白质为主,配合新鲜蔬菜、谷类,少油少盐;每日进行 20~40 min 的规律运动,运动强

度 $\geq$ 运动后心率+年龄-170^[8]。鼓励戒烟、限酒。课题组成员定时督促。(2)B 组患者口服盐酸二甲双胍片(规格:0.5 g),1 次 0.5 g,1 日 2 次;同时,生活方式干预方法同 A 组。(3)C 组患者腹部或上臂皮下注射利拉鲁肽注射液(规格,3 mL:18 mg),1 次 0.6 mg,1 日 1 次,1 周后增加剂量至 1 次 1.2 mg,1 日 1 次;其他干预方式与 B 组相同。

1.3 观察指标

干预后每 6 个月进行 1 次随访,检测患者 FBG、餐后 2 h 血糖(2 hBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})和血清总胆固醇(TC)水平,计算体重指数(BMI)。如果在随访时发现进展为糖尿病,则 2 周后复查 2 hBG,确诊糖尿病为观察终点。记录不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行处理,转归情况、不良反应等计数资料以率(%)表示,进行 χ^2 检验;血糖指标、TC 等计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用 ANOVA 方差分析,两两比较采用配对 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者一般资料比较

A 组 2 例患者未完成随访,剔除出本研究,B 组 1 例患者失访,C 组 2 例患者失访,共 175 例患者完成随访,平均随访(28.56 $\pm$ 4.03)个月。三组患者年龄、BMI 和血压等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 三组患者一般资料比较
Tab 1 Comparison of general information among three groups

指标	A 组($n=58$)	B 组($n=59$)	C 组($n=58$)
性别(男/女)/例	32/26	27/31	34/24
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	49.53 $\pm$ 6.41	51.09 $\pm$ 5.82	51.32 $\pm$ 7.75
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.67 $\pm$ 3.18	24.87 $\pm$ 3.22	25.60 $\pm$ 2.99
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	130.49 $\pm$ 13.25	128.56 $\pm$ 11.98	127.71 $\pm$ 12.83
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	80.06 $\pm$ 8.49	81.22 $\pm$ 8.63	80.34 $\pm$ 9.13
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.86 $\pm$ 1.78	4.69 $\pm$ 1.81	5.07 $\pm$ 1.92

注:1 mm Hg=0.133 kPa
Note 1 mm Hg=0.133 kPa

2.2 三组患者干预前及末次随访血糖水平比较

干预前,三组中 IFG、IGT 和 IFG+IGT 3 个亚组患者的 FBG、2 hBG 和 HbA_{1c} 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。末次随访时,A 组中 IGT 亚组患者的 2 hBG 水平低于干预前,差异有统计学意义($P<0.05$);B 组和 C 组中 IFG、IFG+IGT 亚组患者的 FBG 水平低于干预前,IGT、IFG+IGT 亚组患者的 2 hBG 水平低于干预前,且均低于 A 组的对应亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$);B 组中 IGT 亚组患者的 2 hBG 水平低于干预前,C 组中 IGT 亚组患者的 2 hBG 水平低

于干预前和 A 组的 IGT 亚组,C 组中 IFG 亚组患者的 FBG 水平和 IFG+IGT 亚组患者的 2 hBG 水平低于 B 组的对应亚组,差异均有统计学意义($P<0.05$);除了 A 组中 IFG 亚组患者

HbA_{1c} 水平高于干预前之外,其余组患者的 HbA_{1c} 水平均低于干预前,但干预前后和组间的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 2 三组患者干预前及末次随访血糖指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of blood glucose among three groups before the intervention and the last follow-up($\bar{x}\pm s$)						
组别	FBG/(mmol/L)		2 hBG/(mmol/L)		HbA _{1c} /%	
	干预前	末次随访	干预前	末次随访	干预前	末次随访
A 组						
IFG 亚组($n=20$)	6.72±0.26	6.59±0.31	7.46±0.31	7.65±0.54	5.54±0.21	5.57±0.31
IGT 亚组($n=19$)	5.57±0.42	5.51±0.62	9.65±0.72	8.41±0.67 [*]	5.48±0.25	5.43±0.26
IFG+IGT 亚组($n=19$)	6.60±0.38	6.34±0.45	8.93±0.86	8.79±0.86	5.60±0.22	5.56±0.28
B 组						
IFG 亚组($n=20$)	6.58±0.29	5.71±0.46 ^{*#}	7.37±0.36	7.12±0.39	5.37±0.29	5.26±0.27
IGT 亚组($n=19$)	5.64±0.35	5.18±0.55	8.91±0.84	7.88±0.64 [*]	5.46±0.27	5.35±0.25
IFG+IGT 亚组($n=20$)	6.69±0.29	5.43±0.57 ^{*#}	9.46±0.67	8.02±0.78 ^{*#}	5.49±0.28	5.33±0.29
C 组						
IFG 亚组($n=19$)	6.63±0.30	4.42±0.39 ^{*#@}	7.31±0.42	7.05±0.33	5.50±0.28	5.18±0.28
IGT 亚组($n=20$)	5.49±0.44	4.85±0.40	9.14±0.77	7.21±0.28 ^{*#}	5.44±0.26	5.21±0.29
IFG+IGT 亚组($n=19$)	6.71±0.24	5.06±0.43 ^{*#}	10.02±0.62	7.06±0.29 ^{*#@}	5.62±0.30	5.31±0.23

注:与干预前比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组比较,[#] $P<0.05$;与 B 组比较,[@] $P<0.05$
Note:rs. before intervention, ^{*} $P<0.05$; rs. the group A, [#] $P<0.05$; rs. the group B, [@] $P<0.05$

2.3 三组患者干预前及末次随访 TC、BMI 水平比较

干预前,三组各亚组患者的 TC 和 BMI 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。末次随访时,B 组和 C 组各亚组患者的 TC 水平、C 组各亚组患者的 BMI 水平低于干预前和 A 组,C 组中 IGT 和 IFG+IGT 亚组患者的 BMI 水平低于 B 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 三组患者干预前及末次随访 TC、BMI 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Tab 3 Comparison of TC and BMI levels among three groups before the intervention and the last follow-up ($\bar{x}\pm s$)

组别	TC/(mmol/L)		BMI/(kg/m ²)	
	干预前	末次随访	干预前	末次随访
A 组				
IFG 亚组($n=20$)	4.64±1.80	5.02±1.77	25.83±3.36	25.51±3.72
IGT 亚组($n=19$)	4.81±1.69	4.73±1.85	24.91±3.55	25.11±3.56
IFG+IGT 亚组($n=19$)	4.97±1.52	5.26±1.90	25.48±3.67	25.54±3.18
B 组				
IFG 亚组($n=20$)	4.76±1.73	3.62±1.28 ^{*#}	24.89±3.12	24.47±3.26
IGT 亚组($n=19$)	4.47±1.68	3.58±0.93 ^{*#}	25.21±3.49	25.13±3.53
IFG+IGT 亚组($n=20$)	4.92±1.86	3.71±1.37 ^{*#}	24.63±3.52	24.60±3.64
C 组				
IFG 亚组($n=19$)	5.16±1.72	3.47±0.98 ^{*#}	25.74±2.86	23.82±3.75 ^{*#}
IGT 亚组($n=20$)	4.73±1.81	3.63±1.14 ^{*#}	25.28±3.41	23.16±3.32 ^{*#@}
IFG+IGT 亚组($n=19$)	4.95±1.86	3.61±1.07 ^{*#}	25.66±3.23	23.07±3.69 ^{*#@}

注:与干预前比较,^{*} $P<0.05$;与 A 组比较,[#] $P<0.05$;与 B 组比较,[@] $P<0.05$
Note:rs. before intervention, ^{*} $P<0.05$; rs. the group A, [#] $P<0.05$; rs. the group B, [@] $P<0.05$

2.4 三组患者转归情况比较

A 组、B 组和 C 组患者的 2 型糖尿病进展率分别为 18.97%(11/58)、6.78%(4/59)和 0%(0/58);B 组患者低于 A 组,差异有统计学意义($\chi^2=3.885,P=0.048$);C 组患者低于 A 组和 B 组,差异均有统计学意义(与 A 组比较, $\chi^2=12.152,P=0.000$;与 B 组比较, $\chi^2=4.071,P=0.043$),见表 4。

2.5 三组患者不良反应发生情况比较

A 组患者无不良反应发生;B 组中 6 例患者有轻微恶心呕吐、轻度腹胀等胃肠道反应;C 组中 2 例患者治疗初期出现厌食,随着治疗时间的延长明显缓解,8 例患者出现恶心、腹泻、腹胀和消化不良症状。B 组、C 组患者的不良反应发生率分别为 10.17%(6/59)、17.24%(10/58),组间的差异无统计学意

表 4 三组患者转归情况比较[例(%)]
Tab 4 Comparison of patients' outcomes among three groups [cases (%)]

组别	正常血糖	糖尿病前期	2 型糖尿病
A 组($n=58$)	1 (1.72)	46 (79.31)	11 (18.97)
B 组($n=59$)	1 (1.69)	54 (91.53)	4 (6.78 [#])
C 组($n=58$)	2 (3.45)	56 (96.55 [#])	0 (0 ^{##})

注:与 A 组比较,[#] $P<0.05$;与 B 组比较,[@] $P<0.05$
Note:rs. group A, [#] $P<0.05$; rs. group B, [@] $P<0.05$

义($\chi^2=1.239,P=0.265$)。

3 讨论

早期发现糖尿病前期人群并进行有效的干预是降低糖尿病患病率的重点^[9-10]。Meta 分析结果显示,IGT、IFG 与脑卒中、冠心病等心脑血管疾病风险增加相关^[11]。糖尿病前期与痴呆、抑郁以及视网膜等微血管病变的发病均相关^[12-14]。说明高血糖的损害在进展为糖尿病之前就已经发生。糖尿病前期个体的干预目标是逆转高血糖为正常血糖,如无法逆转,则至少维持在糖尿病前期,延缓进展为糖尿病的进程。

二甲双胍为治疗 2 型糖尿病的一线用药^[15]。糖尿病前期患者应用二甲双胍干预后,可降低进展率^[16-17]。本研究结果亦显示,与单纯生活方式干预组比较,二甲双胍组患者的平均 FBG、2 hBG 水平改善效果更好,进展为 2 型糖尿病的概率更低。控制饮食、规律运动需要长期坚持。更为困难的是,现代人工作时间延长,频繁差旅甚至酒桌应酬,在客观上限制了运动饮食等健康生活方式的执行,故二甲双胍等药物干预是更为可行和有效的干预手段。

本研究中,二甲双胍联合利拉鲁肽的药物干预效果优于二甲双胍单药。利拉鲁肽为长效 GLP-1 受体激动剂。GLP-1 可抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素,进而降低血糖。GLP-1 受体不仅分布于胰岛的 α 、 β 细胞,还分布于心脏、胃、肠、肝、垂体、下丘脑、中枢神经系统以及迷走神经传入神经节^[18]。多靶点干预可能是联合应用利拉鲁肽干预糖尿病前期的效果优于单用二甲双胍的原因之一。此外,本研究对糖尿病前期的亚组比

(下转第 846 页)