

艾塞那肽改善2型糖尿病患者血脂谱及血脂达标率的临床研究

胡延晋, 徐援, 刘佳, 董雪洁, 王广*

(首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科, 北京 100020)

【摘要】目的: 艾塞那肽是胰高糖素样肽-1受体激动剂,在降糖作用的同时,对血脂等代谢指标也具有潜在的疗效。本试验观察艾塞那肽对初发2型糖尿病患者血糖、体重及血脂谱的治疗效果及血脂的达标率改善情况。**方法:** 对48例初发糖尿病,且体重指数 $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 的患者,给予艾塞那肽治疗12周,观察对患者血糖、非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白B、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛 β 细胞功能(HOMA-B)的治疗效果。**结果:** 艾塞那肽治疗12周后,患者血浆糖化血红蛋白水平与基线相比显著降低 $[(9.81 \pm 2.13) \text{ vs } (6.44 \pm 0.83)]$, $P < 0.01$ 。此外,与治疗前相比,non-HDL-C水平 $[(4.13 \pm 1.31) \text{ vs } (3.44 \pm 0.98)]$, $P < 0.01$ 显著下降,低密度脂蛋白胆固醇水平 $[(3.13 \pm 0.92) \text{ vs } (2.84 \pm 0.87)]$, $P < 0.05$ 显著下降,载脂蛋白B水平 $[(0.92 \pm 0.26) \text{ vs } (0.86 \pm 0.29)]$, $P < 0.05$ 显著下降。经艾塞那肽治疗,患者的LDL-C, non-HDL-C及TG达标率均有提高,其中non-HDL-C (29.2% vs 54.2%, $P < 0.05$)及甘油三酯(33.3% vs 58.3%, $P < 0.05$)在治疗前后达标率存在显著差异。**结论:** 艾塞那肽治疗2型糖尿病除有效控制血糖外,对患者血脂水平也可以发挥一定的调节作用,具有潜在的降低2型糖尿病患者的心血管事件风险。

【关键词】 2型糖尿病; 非高密度脂蛋白胆固醇; 载脂蛋白B; 艾塞那肽

【中图分类号】 R969.4

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)02-0013-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.02.004

Clinical research on exenatide treatment used to improve the lipid metabolism and attainment rate of blood lipid in type 2 diabetes patients

HU Yan-jin, XU Yuan, LIU Jia, DONG Xue-jie, WANG Guang*

(Department of Endocrinology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

【Abstract】 Objective: Exenatide is an anti-diabetes drug of glucagon-like peptide-1 receptor agonist. Besides of the anti-diabetes effect, exenatide also has potential therapeutic effects on lipid metabolism. The purpose of present research was to investigate the effects of exenatide on the metabolism of glucose and lipid in newly diagnosed type 2 diabetes patients. **Methods:** A total of 48 newly diagnosed over weight T2DM patients were recruited from the endocrinology departments of Beijing Chao-yang Hospital. The changes in plasma metabolic parameters of glucose and lipid were measured before and after exenatide treatment. **Results:** After the 12 weeks treatment of exenatide, HbA1C level was significantly lower than baseline $[(9.81 \pm 2.13) \text{ vs } (6.44 \pm 0.83)]$, $P < 0.01$. Non-high density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) level was significantly lower than that before treatment $[(4.13 \pm 1.31) \text{ vs } (3.44 \pm 0.98)]$, $P < 0.01$. Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) $[(3.13 \pm 0.92) \text{ vs } (2.84 \pm 0.87)]$, $P < 0.05$ and Apo B $[(0.92 \pm 0.26) \text{ vs } (0.86 \pm 0.29)]$, $P < 0.05$ were significantly lower than that before treatment. After the treatment, the attainment rate of LDL-C, non-HDL-C and triglyceride (TG) were elevated. The difference of non-HDL-C (29.2% vs 54.2%, $P < 0.05$) and TG (33.3% vs 58.3%, $P < 0.05$) were significant before and after treatment. **Conclusion:** Exenatide could be used to control plasma glucose and decrease body weight effectively, and to improve lipid metabolism of type 2 diabetic patients at the same time. The effects may protect patients from cardio-vascular events.

【Keywords】 Type 2 diabetes; Non-high density lipoprotein cholesterol; Apo B; Exenatide

[收稿日期] 2015-09-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目: (81270369); 首都临床特色基金: (Z131107002213024); 北京市自然科学基金 (1142001);

[作者简介] 胡延晋, 男, 主治医师; 研究方向: 糖尿病血管病变; Tel: (010)85231710; E-mail: huyanjin163.com.

[通信作者] *王广, 男, 主任医师; 研究方向: 糖尿病大血管病变, 甲状腺疾病; Tel: (010)85231708; E-mail: drwg6688@aliyun.com

2型糖尿病(T2DM)是以胰岛素抵抗和胰岛β细胞进行性功能减退为主要机制的疾病。T2DM合并肥胖的患者的多伴有严重的胰岛素抵抗^[1],引起甘油三酯(TG)水平升高,而高甘油三酯血症时小而密的低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL)颗粒增多,而血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平升高可能并不显著^[2-3],而前者具有更强的致动脉粥样硬化和心脑血管并发症的风险。载脂蛋白B(Apo B)代表血浆致粥样硬化脂蛋白颗粒总和,预示动脉粥样硬化风险优于LDL-C^[4]。另外除LDL-C外,其他脂蛋白如极低密度脂蛋白(VLDL)等的致病作用日益受到重视,因此美国胆固醇教育计划成人治疗专家组第三版报告(ATPIII)提出将非高密度脂蛋白胆固醇(non-HDL-C)作为降脂治疗的第二目标^[5],我国2014年中国胆固醇教育计划同样将Non-HDL-C及LDL-C列为降脂目标^[6]。

艾塞那肽作为新型降糖药物胰高血糖素样肽-1受体激动剂,具有血糖依赖的促胰岛素β细胞分泌,增加胰岛素β细胞增殖并抑制凋亡的作用,另外除直接降低血糖外,艾塞那肽可以延缓胃排空、抑制食欲、减低体重并改善胰岛素抵抗;并可以明显改善患者的血脂代谢异常^[7-9],具有潜在的心血管保护作用^[10]。目前针对艾塞那肽对non-HDL-C及Apo B的改善研究较少,本试验通过观察艾塞那肽治疗对肥胖2型糖尿病患者的治疗效果,重点评估该药对患者血脂指标non-HDL-C、LDL-C及Apo B等的改善作用及对血脂谱达标率的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2013—2015年在北京朝阳医院内分泌科门诊就诊的初发T2DM合并超重患者共52例为研究对象,48例最终完成随访,其中男34例,女14例,平均年龄为(43.4±12.1)岁。诊断标准为1999年国际卫生组织定义的糖尿病诊断标准。超重诊断标准为体质指数[体重(kg)/身高(m²)]≥24 kg/m²。

入选标准:年龄>18岁;体质指数≥24 kg/m²;首次确诊为2型糖尿病的糖尿病患者。

排除标准:合并糖尿病急性并发症患者;冠心病患者、脑卒中患者感染性疾病或炎症性疾病;肝、肾功能不全、心功能不全、恶性肿瘤、免疫性疾病、血液系统疾病;高脂血症和高血压病接受过

药物降压、降脂治疗。研究对象均签署知情同意书,该研究通过了医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

所有研究对象在生活方式干预的基础上给予艾塞那肽(百泌达,礼来公司)治疗12周,第1~4周给予艾塞那肽5 μg 每日2次皮下注射治疗,第5~12周给予艾塞那肽10 μg 每日2次皮下注射治疗。在随访的12周内避免应用他汀类、贝特类、烟酸类等降血脂药物。

所有研究对象在治疗前和治疗12周时进行体格检查,包含身高,体重,血压。并测定总胆固醇(TC),低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),甘油三酯(TG),载脂蛋白B(Apo B),空腹血糖(FPG),糖化血红蛋白(HbA1C),空腹胰岛素(FINS),天冬氨酸氨基转移酶(AST)及丙氨酸氨基转移酶(ALT)。生化指标采用德国Dade-Behring Dimension RXL全自动生化分析仪测定,糖化血红蛋白采用日本HLC-723G7分析仪高相色谱法测定,胰岛素采用美国Beckman Access 2测定。体质指数(BMI)=体重(kg)/身高(m²),稳态模型胰岛素指数(HOMA-IR)=FPG(mmol/L)×FINS(mU/L),稳态模型胰岛β细胞功能(HOMA-B)=20×FINS(mU/L)/[FPG(mmol/L)-3.5]^[9],non-HDL-C=TC(mmol/L)-HDL-C(mmol/L)^[11]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析,符合正态分布计量资料以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用两配对样本t检验,非正态分布样本采用中位数(四分位数)表示,治疗前后比较采用非参数检验(wilcoxon检验)。率的比较采用χ²检验。定义P<0.05为具有统计学意义。

2 结果

2.1 艾塞那肽治疗前后体格检查及糖代谢资料比较

艾塞那肽治疗12周后,患者体重、BMI、FPG、糖化血红蛋白及HOMA-IR水平均较治疗前明显下降。HOMA-B水平明显上升,差异均有统计学意义(P<0.05)空腹胰岛素水平升高治疗前后差异无统计学意义(P>0.05),P=0.057,但差异未达显著,见表1。治疗过程中患者均无不适主诉以及由之引起的治疗剂量减少。

2.2 艾塞那肽治疗前后血脂谱资料比较

艾塞那肽治疗前后血脂资料的比较,见表2。艾塞那肽治疗12周后,患者 non-HDL-C、LDL-C、TC、Apo B 及 TG 明显下降差异均有统计学意义 ($P>0.05$), HDL-C 治疗前后差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.3 艾塞那肽治疗前后血脂达标率资料比较

按照2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议,对于无动脉粥样硬化性心血管疾病的高危患者,LDL-C 和 non-HDL-C 控制指标分别为 LDL-C <2.6 mmol/L 及 non-HDL-C <3.4 mmol/L, TG 控制指标为 TG <1.7 mmol/L,本研究对艾塞那肽治疗前后血脂的达标率进行研究(表3),结果提示

表1 艾塞那肽治疗前后体格检查及糖代谢资料比较. $n=48$, $\bar{x} \pm s$

项目	治疗前	治疗后
体重(kg)	92.54 \pm 19.56	85.29 \pm 19.50 ³⁾
体质指数(kg/m ²)	31.76 \pm 5.32	29.21 \pm 5.40 ³⁾
天冬氨酸氨基转氨酶(U/L)	27.37 \pm 13.72	20.94 \pm 6.75 ³⁾
丙氨酸氨基转氨酶(U/L)	30.00 (23.25, 50.50)	22.50 (19.00, 30.75) ³⁾
糖化血红蛋白(%)	9.81 \pm 2.13	6.44 \pm 0.83 ³⁾
空腹血糖(mmol/L)	9.68 \pm 3.98	6.45 \pm 1.08 ³⁾
空腹胰岛素(mU/L)	7.77 (4.95, 11.87)	99 (6.74, 13.07) ¹⁾
稳态模型胰岛素抵抗指数	3.17 (2.16, 4.99)	2.40 (1.72, 4.13) ²⁾
稳态模型胰岛 β 细胞功能	33.32 (19.45, 52.19)	79.27 (46.62, 106.31) ³⁾

注: 与治疗前相比, ¹⁾ $P>0.05$, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

表2 艾塞那肽治疗前后血脂谱资料比较. $n=48$, $\bar{x} \pm s$

项目	治疗前	治疗后
总胆固醇(mmol/L)	5.25 \pm 1.25	4.59 \pm 1.05 ³⁾
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.11 \pm 0.42	1.15 \pm 0.24 ¹⁾
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.13 \pm 0.92	2.84 \pm 0.87 ²⁾
非高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	4.13 \pm 1.31	3.44 \pm 0.98 ³⁾
甘油三酯(mmol/L)	2.16 (1.27, 3.96)	1.33 (1.02, 2.72) ³⁾
载脂蛋白B(g/L)	0.92 \pm 0.26	0.86 \pm 0.29 ²⁾

注: 与治疗前相比, ¹⁾ $P>0.05$, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$ 。

表3 治疗前后按中国国家胆固醇教育计划建议血脂目标值的达标情况比较

项目	治疗前	治疗后
低密度脂蛋白胆固醇 <2.6 mmol/L (%)	29.2	37.5 ¹⁾
非高密度脂蛋白胆固醇 <3.4 mmol/L (%)	29.2	54.2 ²⁾
甘油三酯 <1.7 mmol/L (%)	33.3	58.3 ²⁾

注: 与治疗前达标率相比, ¹⁾ $P>0.05$, ²⁾ $P<0.05$ 。

LDL-C、non-HDL-C 及 TG 控制达标率均有提高,其中 non-HDL-C (29.2% vs 54.2%, $P<0.05$) 和 TG (33.3% vs 58.3%, $P<0.05$) 达标率较治疗前达显著差异。

3 讨论

本试验中,2型糖尿病合并肥胖的患者经艾塞那肽治疗后血糖和体重、胰岛素抵抗指数显著下降,而胰岛 β 细胞功能显著恢复。目前就艾塞那肽的对血糖的良好控制已达成广泛共识^[12]。除此之外,患者血脂水平较治疗前有明显的改善,治疗后患者 TG 明显降低这与之前文献报道的结果一致^[13-14],其原因可能与艾塞那肽治疗后体重减轻,胰岛素抵抗的改善有关,而治疗后 LDL-C 的降低与以往研究中观点也一致^[14-16],而在本研究中进行的艾塞那肽治疗后 non-HDL-C 及 Apo B 的降低,目前报道少见,此结果为 GLP-1 类药物的除降糖效果外对脂代谢的改善提供了依据。

本试验发现,艾塞那肽可明显降低血浆 Apo B 和 non-HDL-C 的含量,其机制可能与艾塞那肽的抑制摄食中枢,减轻体重有关。而 non-HDL-C 在艾塞那肽治疗后同样明显降低。2型糖尿病患者血脂代谢的异常的特点为高 TG 血症,血胆固醇轻度升高,LDL-C 降低和 sdLDL 增加。而在高 TG 血症时由于 TG 的升高, sdLDL 升高, LDL-C 可正常,但致动脉粥样硬化 sdLDL 颗粒不少,此时采用 LDL-C 作为评价血脂正常与否可能并不能客观反映致动脉粥样硬化及心血管并发症的风险^[2]。故艾塞那肽减轻胰岛素抵抗、降低血 TG 水平时,单纯 LDL-C 的改善对心血管风险的评估尚显不足。同时高 TG 血症时,极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL)水平升高,后者同样有致动脉粥样硬化的作用,因此选取其他参数作为血脂评估的指标是适宜的。其中 non-HDL-C 和 Apo B 都被认为较 LDL-C 预测心血管风险效能更佳。每个 LDL-C、中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-C)及 VLDL 各含有一个 Apo B 分子,故目前有研究认为 Apo B 涵盖了所有致动脉粥样硬化脂蛋白的颗粒总数,而 non-HDL-C 代表了除 HDL-C 外所有脂蛋白胆固醇的总和,在评估血脂风险时优于传统的 LDL-C。ATPIII 建议 non-HDL-C 可作为 LDL-C 达标后的第二治疗标准^[5],尤其适用于高 TG 血症的患者,而在高 TG 血症

的患者中, Apo B 和 non-HDL-C 的水平较为一致^[17]。美国糖尿病学会联合美国心脏病学会(ADA/ACC)提出对于糖尿病患者必须测定 LDL-C、non-HDL-C 和 Apo B 3 项指标联合作为治疗目标^[18]。而针对糖尿病治疗中的血脂异常的研究目前针对 TC、LDL-C 等传统血脂指标改善较多,而对其他指标的研究相对缺乏。本研究发现艾塞那肽可明显降低 LDL-C, non-HDL-C 和 ApoB 水平,从而降低了糖尿病患者的心血管事件的风险。另外本研究没有发现 HDL-C 治疗前后的变化,其原因可能与本研究观察病例数较少,疗程短有关。

本研究同时研究了经艾塞那肽治疗 12 周后依据中国胆固醇教育计划血脂控制指标的达标率情况, LDL-C, non-HDL-C, TG 控制达标率均有上升,其中 non-HDL-C 和 TG 达标率存在显著差异。表明艾塞那肽对血脂的改善效果是明显的,但本研究同时表明,在单用艾塞那肽的情况下,仍有 41.7%~62.5% 的患者存在血脂控制不达标,可能与本研究持续时间较短有关,亦可能提示单用艾塞那肽对血脂的控制并不能满意,联合应用其他降脂药物可能会达到更好的血脂控制水平。

本试验的不足之处在于用药观察时间不长,入选病例较少,另外研究发现 AST、ALT 的下降没有进行肝脏的影像学和病理学的评估,更长的用药观察和艾塞那肽对患者非酒精性脂肪肝的治疗效果需要进一步研究证实。

综上所述, GLP-1 受体激动剂艾塞那肽除有效控制血糖、改善肥胖外,同时可以改善患者的血脂代谢异常,降低 non-HDL-C、LDL-C、Apo B 等多种致动脉粥样硬化因子,提高 non-HDL 及 TG 的达标率,可能降低 T2DM 患者的潜在的动脉粥样硬化及心血管事件的风险。

【参考文献】

- [1] Hayashino Y, Jackson J L, Fukumori N, et al. Effects of supervised exercise on lipid profiles and blood pressure control in people with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98(3): 349-360.
- [2] Miller M, Stone N J, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease[J]. Circulation, 2011, 123(20): 2292-2333.
- [3] Vekic J, Zeljkovic A, Jelic-Ivanovic Z, et al. Small, dense LDL cholesterol and apolipoprotein B: relationship with serum lipids and LDL size[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(2): 496-501.
- [4] Barter P J, Ballantyne C M, Carmena R, et al. Apo B versus cholesterol in estimating cardiovascular risk and in guiding therapy report of the thirty-person/ten-country panel[J]. J Intern Med, 2006, 259(3): 247-258.
- [5] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)[J]. JAMA, 2001, 285(19): 2486-2497.
- [6] 2014 年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(8): 633-636.
- [7] Buse J B, Henry R R, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(11): 2628-2635.
- [8] 蔡玉立, 文重远, 黄兵. 艾塞那肽治疗 2 型糖尿病对患者血脂影响的系统评价 [J]. 医学研究杂志, 2012, 41(10), 116-120.
- [9] 曹筱佩, 阳池娇. 人胰高血糖素样肽 -1 类似物的临床疗效及不良反应 [J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11(1), 45-48.
- [10] 张雪松, 秦明照. GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂对心血管系统的保护作用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 7 (11): 42-46.
- [11] Matthews D R, Hosker J P, Rudenski A S, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man [J]. Diabetologia, 1995, 28 (7): 412-419.
- [12] Handelsman Y, Bloomgarden Z T, Grunberger G, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015[J]. Endocr Pract, 2015, 21(suppl 1): 1-87.
- [13] Kadowaki T, Namba M, Yamamura A, et al. Exenatide exhibits dose-dependent effects on glycemic control over 12 weeks in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes[J]. Endocr J, 2009, 56(3): 415-424.
- [14] Klonoff D C, Buse J B, Nielsen L L, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years[J]. Curr Med Res Opin, 2008, 24(1); 275-286.
- [15] Moretto T J, Milton D R, Ridge T D, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. Clin Ther, 2008, 30(8): 1448-1460.
- [16] Kadowaki T, Namba M, Imaoka T, et al. Improved glycemic control and reduced bodyweight with exenatide: A double-blind, randomized, phase 3 study in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes over 24 weeks[J]. J Diabetes Investig, 2011, 2(3): 210-217.
- [17] 董雪洁, 潘清蓉, 徐援, 等. 载脂蛋白 B 和非高密度脂蛋白胆固醇在 2 型糖尿病患者血脂风险评估中一致性分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(7): 442-446.
- [18] Brunzell J D, Davidson M, Furberg C D, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation[J]. Diabetes Care, 2008, 31(4): 811-822.