文章编号:1000-5404(2014)22-2331-02

经验交流

二甲双胍对2型糖尿病合并心力衰竭患者心功能的改善作用

苏 瑶,刘 娅,唐金国,何红红,廖礼强 (401120 重庆,重庆市渝北区人民医院心血管内科)

[关键词] 二甲双胍;糖化血红蛋白;2型糖尿病;心力衰竭

[中图法分类号] R977.15 [文献标志码] B

糖尿病是心力衰竭(heart failure,HF)发生、发展过程中独立、重要的危险因素[1]。临床上2型糖尿病合并HF的病死率是非糖尿病的4~8倍。二甲双胍能降低2型糖尿病患者的全因病死率及心血管疾病相关病死率[2]。因此,二甲双胍在治疗2型糖尿病尤其是合并心血管疾病的地位变得尤为突出。本课题研究在用诺和锐30治疗2型糖尿病合并心力衰竭患者的基础上,加用口服二甲双胍,观察其对心功能及血糖水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年10月至2013年10月在渝北区人民医院心血管内科住院的慢性收缩性心力衰竭合并2型糖尿病患者48例,所有入选者均排除急性心功能不全、急性冠脉综合征、瓣膜性心脏病、肥厚型心肌病、甲亢、糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖状态、严重贫血、严重肝肾功能不全以及不能耐受二甲双胍的患者。诊断标准:①慢性收缩性心力衰竭诊断标准符合2009年ACC/AHA成人心衰诊断治疗指南的诊断标准。心功能分级选用1994年重新修订的美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级方案判定。②2型糖尿病相关诊断标准采用世界卫生组织(WHO)专家委员会1999年修订的国际诊断标准和分型。

1.2 方法

48例患者均采取慢性心衰常规治疗,常规应用利尿剂、洋地黄、血管紧张素转换酶抑制剂和β受体阻滞剂等治疗基础上,将其分为2组:①诺和锐30组(A组,$n=23$),男性10例,女性13例,年龄(58.8±14.6)岁,T2DM病程(2.2±1.3)年,心功能Ⅱ级14例、Ⅲ级9例;②诺和锐30+二甲双胍组(B组,$n=25$),男性13例,女性12例,年龄(60.4±12.8)岁,T2DM病程(2.5±1.1)年,心功能Ⅱ级10例、Ⅲ级15例。患者均停用原有降糖治疗方案,给予二甲双胍0.5 g,口服3次/d,及诺和锐30,2次/d注射,初次诺和锐30剂量按0.4 U/kg计算,以后根据血糖水平调整诺和锐30剂量。治疗12、24周后分别测定空腹血浆血糖(FPG)、三餐后2 h血糖(PPG早、中、晚)、糖化血红蛋白(HbA1c)。监测左室舒张末内径(LVEDd)、左室射血分数(LVEF)、脑钠肽前体氨末端(NT-proBNP)、6 min步行距离等指标。

1.3 统计学方法

使用SPSS11.5统计软件进行分析。数据用$\bar{x}\pm s$表示,2组间比较用t检验,多组间比较采用单因素方差分析。两样本率间的比较用χ^2检验。

2 结果

2.1 2组治疗前后FPG、三餐后2 h血糖和HbA1c的变化

治疗后24周,B组FPG、三餐后2 h血糖(PPG早、中、晚)及HbA1c水平显著低于A组($P<0.05$),见表1。

2.2 2组治疗前后心功能情况比较

2组治疗后12、24周NT-proBNP及LVEDd水平与治疗前比较均降低($P<0.05$);LVEF及6 min步行距离较治疗前升高($P<0.05$)。见表2。

表1 2组慢性收缩性心力衰竭合并2型糖尿病患者治疗前后FPG、HbA1c、FINS比较(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	FPG	HbA1c	PPG早	PPG中	PPG晚
诺和锐30组	23					
治疗前		10.3±1.2	8.3±1.5	14.3±3.4	15.0±2.7	13.8±3.1
治疗后12周		7.6±0.7[a]	7.5±0.9[a]	9.3±1.4[a]	9.5±1.9[a]	9.0±0.8[a]
治疗后24周		6.8±0.4[a]	7.2±0.8[a]	8.8±1.1[a]	9.0±1.4[a]	8.1±1.2[a]
诺和锐30+二甲双胍组	25					
治疗前		9.8±1.3	8.9±2.6	13.9±2.5	15.7±3.4	14.2±4.1
治疗后12周		6.9±0.9[a]	7.0±0.6[a]	9.7±1.8[a]	9.2±0.9[a]	10.1±0.5[a]
治疗后24周		5.7±0.7[ab]	6.3±0.5[ab]	7.5±1.2[ab]	7.8±1.1[ab]	7.2±0.9[ab]

a:$P<0.05$,与治疗前比较;b:$P<0.05$,与诺和锐30组比较

表2 2组慢性收缩性心力竭合并2型糖尿病患者治疗前后心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	NT-proBNP(pg/mL)	LVEDd(mm)	LVEF(%)	6 min步行距离(m)
诺和锐30组	23				
治疗前		628.1±119.2	62.4±9.5	36.1±13.6	331.2±47.3
治疗后12周		606.5±121.5[a]	58.5±7.3[a]	38.4±10.3[a]	385.1±45.2[a]
治疗后24周		546.8±108.4[a]	52.7±8.8[a]	42.7±8.5[a]	445.3±42.4[a]
诺和锐30+二甲双胍组	25				
治疗前		614.3±132.7	63.2±12.3	34.5±12.3	335.4±50.8
治疗后12周		523.5±99.8[a]	55.7±5.4[a]	39.4±10.9[a]	455.8±40.6[a]
治疗后24周		404.3±102.4[a]	47.2±7.9[a]	47.6±10.5[a]	552.7±48.7[a]

a:$P<0.05$,与治疗前比较

[通信作者] 刘 娅,E-mail:suyao2005@qq.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140918.1047.013.html(2014-09-18)

2.3 2组治疗24周后不同糖化血红蛋白水平对心功能的影响

在HbA1c <6.5 mmol/L水平:B组NT-proBNP及LVEDd水平较A组降低($P<0.05$),LVEF及6 min步行距离较A组升高($P<0.05$);在HbA1c≥6.5 mmol/L水平:B组NT-proBNP及LVEDd水平较A组降低($P<0.05$),LVEF及6 min步行距离较A组升高($P<0.05$);无论在A组还是B组,在糖化血红蛋白<6.5 mmol/L其NT-proBNP及LVEDd水平较≥6.5 mmol/L降低($P<0.05$),LVEF及6 min步行距离水平较≥6.5 mmol/L降低($P<0.05$)。见表3。

表3 治疗24周后不同HbA1c水平对心功能的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	HbA1c (mmol/L)	n	NT-proBNP (pg/mL)	LVEDd (mm)	LVEF (%)	6 min步行距离(m)
诺和锐30组	<6.5	10	485.3±108.4^{ab}	51.3±5.2^{ab}	45.3±8.5^{ab}	503.4±48.3^{ab}
	≥6.5	13	596.2±113.2^{a}	60.2±7.6^{a}	40.1±5.6^{a}	395.4±50.7^{a}
诺和锐30+二甲双胍组	<6.5	16	384.5±125.3^{b}	41.4±6.9^{b}	52.4±7.9^{b}	596.5±45.2^{b}
	≥6.5	9	467.9±99.8	50.6±7.8	43.7±4.2	438.5±41.6

a:$P<0.05$,与诺和锐30+二甲双胍组比较;b:$P<0.05$,与对应组内≥6.5 mmol/L HbA1c患者比较

2.4 2组患者低血糖发生率比较

治疗期间,A组出现低血糖4例(17.4%),B组出现低血糖5例(20.0%),虽然B组低血糖发生率略高于A组,但2组低血糖发生率差异并无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

目前,糖尿病合并心力衰竭患者糖化血红蛋白的合理控制水平仍缺乏大规模的临床试验证据支持,其血糖水平控制目标仍有争议。Shi等[3]指出:HbA1c≥7%是糖尿病伴有慢性心力衰竭患者不良预后的独立危险因素。但Benhalima等[4]建议确诊糖尿病患者HbA1c理想控制水平在7%~7.5%。上述研究结果显然不完全一致,对于合并心衰的糖尿病患者,其理想的糖化血红蛋白水平目前并无定论,但可以肯定的是,血糖并非越高越好,也并非越低越好。就本研究结果而言,2型糖尿病合并心衰患者在使用诺和锐30治疗的基础上加用二甲双胍,在治疗24周后不仅能有效改善血糖及心功能情况,且B组患者平均HbA1c水平为(6.3±0.5)%,与A组[(7.2±0.8)%]相比,改善更为明显($P<0.05$),且不增加低血糖发生率。

二甲双胍作为治疗2型糖尿病的一线药物,不仅能通过降低食物吸收及糖原异生、促进组织吸收摄取葡萄糖,达到理想的降糖作用,而且具有一定的心血管保护效应。同其他降糖药物相比,二甲双胍能够安全有效的应用于心力衰竭患者[5],而且是唯一能够降低糖尿病患者全因死亡和心血管死亡危险的药物,这种生存获益可能超过10年[6]。Evans等[2]报道在2型糖尿病合并心力衰竭患者的治疗方案中,二甲双胍不仅降低了病死率,并且因心力衰竭加重的再住院率也有降低。二甲双胍改善心功能的可能机制为:一方面可改善胰岛素敏感性及血脂[7],另一方面,激活腺苷酸活化的蛋白激酶(AMPK)信号通路在二甲双胍的心血管保护作用中起着至关重要的作用[8]。在糖尿病合并心力衰竭的实验动物模型中[9],二甲双胍可增加左室射血分数,改善左室舒张末期压力并延缓心肌重构和凋亡,可明显抑制心衰大鼠心功能的恶化。

参考文献:

[1] Voors A A, van-der-Horst I C. Diabetes: a driver for heart failure[J]. Heart, 2011, 97(9): 774-780.

[2] Evans J M, Doney A S, AlZadjali M A, *et al*. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2010, 106(7): 1006-1010.

[3] Shi C, Wang L J, Hu D F, *et al*. Prevalence, clinical characteristics and outcome in patients with chronic heart failure and diabetes[J]. Chin Med J (Engl), 2010, 123(6): 646-650.

[4] Benhalima K, Standl E, Mathieu C. The importance of glycemic control: how low should we go with HbA1c? Start early, go safe, go low[J]. J Diabetes Complications, 2011, 25(3): 202-207.

[5] Romero S P, Andrey J L, Garcia-Egido A, *et al*. Metformin therapy and prognosis of patients with heart failure and new-onset diabetes mellitus. A propensity-matched study in the community[J]. Int J Cardiol, 2013, 166(2): 404-412.

[6] Holman R R, Paul S K, Bethel M A, *et al*. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15): 1577-1589.

[7] Robinson A C, Burke J, Robinson S, *et al*. The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control[J]. Diabetes Care, 1998, 21(5): 701-705.

[8] Russell R R 3rd, Li J, Coven D L, *et al*. AMP-activated protein kinase mediates ischemic glucose uptake and prevents postischemic cardiac dysfunction, apoptosis, and injury[J]. J Clin Invest, 2004, 114(5): 495-503.

[9] Xie Z, Lau K, Eby B, *et al*. Improvement of cardiac function by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice[J]. Diabetes, 2011, 60(6): 1770-1778.

(**收稿**:2014-05-04;**修回**:2014-07-04)

(编辑 栾 嘉)