

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.014
文章编号: 1005-8982(2020)16-0072-05

利拉鲁肽联合达格列净治疗超重及肥胖2型糖尿病患者 的疗效及对胰岛功能的影响

韩荣凤, 李俊峰, 刘英, 王伟, 江霞

(天津市第一中心医院 内分泌科, 天津 300192)

摘要: 目的 探究利拉鲁肽联合达格列净治疗超重和肥胖2型糖尿病(T2DM)患者的疗效, 以及对患者胰岛功能的影响。**方法** 选取2018年2月—2019年10月在天津市第一中心医院初治的超重或肥胖T2DM患者96例, 随机分为对照组与观察组, 每组48例。对照组用利拉鲁肽治疗, 观察组在对照组基础上加用达格列净。所有患者连续治疗12周。记录患者治疗前后体质指数(BMI)、腰围、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血浆血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、舒张压(DBP)、收缩压(SBP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹胰岛素(FINS)、餐后2h胰岛素(2hINS)、稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)、稳态胰岛β细胞分泌功能指数(HOMA-β)、胰岛敏感指数(ISI), 以及治疗期间不良反应发生情况。**结果** 观察组治疗前后BMI、腰围、HbA1c、FPG及2hPG的差值高于对照组($P < 0.05$); 观察组治疗前后DBP、SBP、TG、TC、HDL-C及LDL-C的差值高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后FINS、2hINS、HOMA-IR、HOMA-β及ISI的差值高于对照组($P < 0.05$)。对照组与观察组治疗期间不良反应总发生率分别为27.08%和29.17%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 利拉鲁肽联合达格列净治疗超重和肥胖T2DM患者, 能够有效降低患者血糖和BMI, 解除患者体内高血糖毒性作用, 调节糖脂代谢, 保护胰岛功能且安全性好; 对于降低超重和肥胖T2DM患者的体重, 提高疗效有重要意义。

关键词: 糖尿病, 2型; 肥胖症, 病态; 超重; 治疗结果

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Efficacy of liraglutide combined with dapagliflozin in the treatment of overweight and obese patients with type II diabetes mellitus and its effects on pancreatic islet function

Rong-Feng Han, Jun-feng Li, Ying Liu, Wei Wang, Xia Jiang

(Department of Endocrinology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of liraglutide combined with dapagliflozin in the treatment of overweight and obese patients with type II diabetes mellitus (T2DM) and its effects on pancreatic islet function of the patients. **Methods** A total of 96 overweight or obese T2DM patients who were treated in our hospital from February 2018 to October 2019 were selected, and the patients were randomly divided into the control group ($n = 48$) and the observation group ($n = 48$). The control group was treated with liraglutide, while the observation group was additionally treated with dapagliflozin on the basis of the control group. All patients were treated continuously for

12 weeks. Body mass index (BMI), waist circumference, glycated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), 2h plasma glucose (2hPG), diastolic blood pressure (DBP), systolic blood pressure (SBP), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting insulin (FINS), 2-hour insulin (2 hINS), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), homeostasis model assessment of β -cell function (HOMA- β), insulin sensitivity index (ISI) were recorded before and after treatment, and occurrence of adverse reactions during treatment were recorded. **Results** The alterations of BMI, waist circumference, HbA1c, FPG and 2hPG before and after treatment in the observation group were significantly greater than those in the control group ($P < 0.05$), and similar differences were seen in the alterations of DBP, SBP, TG, TC, HDL-C and LDL-C before and after treatment between the two groups ($P < 0.05$). The differences between the two groups in FINS, 2 hINS, HOMA-IR, HOMA- β and ISI before and after the treatment were statistically significant ($P < 0.05$) as well, with those of observation group being greater. Besides, there was no difference in incidence of adverse reactions between the two groups during the treatment ($P > 0.05$). **Conclusions** Liraglutide combined with dapagliflozin in the treatment of overweight and obese T2DM patients can effectively and safely reduce blood glucose and BMI of patients, relieve hyperglycemic toxicity in patients, regulate glycolipid metabolism, and protect pancreatic islet function, which is of great significance to reduce the weight and therefore to improve efficacy of the treatment for overweight and obesity T2DM patients.

Keywords: Type II diabetes mellitus; liraglutide; dapagliflozin; pancreatic islet function

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种以持续性高血糖为主要特征的代谢性疾病。T2DM 患者除了糖代谢紊乱之外, 持续性的高血糖还会对视网膜、心脏、肾脏等组织器官造成慢性损害, 严重威胁患者生命健康^[1]。而超重和肥胖会影响糖脂代谢, 加重胰岛素抵抗, 是 T2DM 重要的危险因素。因此, 对于超重和肥胖 T2DM 患者的治疗应该在降低血糖的同时, 注意加强体重的控制^[2]。但部分肥胖患者在使用胰岛素和部分传统降糖药物治疗过程中, 常伴随胰岛细胞功能进行性损伤、诱导体重增加等副作用, 无法达到理想的临床疗效^[3]。利拉鲁肽作为胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 的类似物, 与天然 GLP-1 的同源性高达 97%, 在体内可以促进胰岛 β 细胞分化和胰岛素分泌, 抑制 α 细胞分泌胰高血糖素, 控制患者能量摄入并延长胃排空时间, 有效降低患者血糖^[4]。达格列净是一种不依赖胰岛素的新糖尿病治疗药物, 通过抑制肾小管近端上皮的钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2), 减少尿糖重吸收, 达到降低血糖的目的; 同时具有减重和控制血压等优势^[5]。本研究采用利拉鲁肽联合达格列净治疗超重及肥胖 T2DM 患者, 探究其疗效及对患者胰岛功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 2 月—2019 年 10 月在天津市第一

中心医院初治的超重及肥胖 T2DM 患者 96 例。随机分为对照组和观察组, 每组 48 例。对照组男性 26 例, 女性 22 例; 平均年龄 (53.64 ± 10.26) 岁; 平均体重指数 (BMI) (27.19 ± 3.63) kg/m^2 。观察组男性 25 例, 女性 23 例; 平均年龄 (52.68 ± 9.89) 岁; 平均 BMI (27.68 ± 4.05) kg/m^2 。纳入标准: ①符合 T2DM 诊断标准^[6]; ② BMI ≥ 24 kg/m^2 。排除标准: ①入组前使用降糖药物; ②合并严重心、肺、肝、肾功能不全; ③合并脑卒中等急性脑血管病变。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属签署知情同意书。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 研究方法

所有患者入院后由营养师给予糖尿病饮食指导, 培训指尖血糖监测、血压监测、利拉鲁肽注射技术, 以及不良反应的识别、处理和运动指导, 并进行正确记录。对照组用利拉鲁肽注射液 [天津诺和诺德 (中国) 制药有限公司, 国药准字 J20160037] 治疗, 1 次/d, 于早餐前腹部皮下注射。起始剂量为 0.6 mg/d, 治疗 1 周后, 剂量相应增加至 1.8 mg/d。观察组在对照组基础上加用达格列净 (无锡阿斯利康制药有限公司, 国药准字 J20170040) 口服, 10 mg/次, 1 次/d, 于早餐前口服。所有患者连续治疗 12 周。

1.3 观察指标

所有患者治疗前后测量身高、体重、腰围并计

算 BMI, 记录糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血浆血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、舒张压 (DBP)、收缩压 (SBP)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹胰岛素 (FINS)、餐后 2 h 胰岛素 (2 hINS)。计算稳态胰岛素评价指数 (HOMA-IR) [HOMA-IR=FPG (mmol/L) × FINS (ng/ml) / 22.5]、稳态胰岛 β 细胞分泌功能指数 (HOMA-β) [HOMA-β = 20 × FINS / (FPG - 3.5)] 及胰岛素敏感指数 (ISI) (ISI = 1 / log FPG + log FINS)。记录治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资

料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 BMI、腰围和糖代谢指标变化的差值比较

两组治疗前后 BMI、腰围、HbA1c、FPG 及 2 hPG 的差值比较, 经独立样本 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 1。

2.2 两组治疗前后血压、脂代谢水平变化的差值比较

两组治疗前后 DBP、SBP、TG、TC、HDL-C 及 LDL-C 的差值比较, 经独立样本 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 2。

表 1 两组治疗前后 BMI、腰围和糖代谢指标变化的差值比较 ($n=48, \bar{x} \pm s$)

组别	BMI / (kg/m ²)	腰围 /cm	HbA1c/%	FPG / (mmol/L)	2 hPG / (mmol/L)
对照组	0.96 ± 0.23	6.44 ± 2.07	2.00 ± 0.72	1.60 ± 0.37	4.95 ± 1.16
观察组	2.20 ± 0.87	13.88 ± 3.74	3.38 ± 1.05	2.55 ± 0.89	6.09 ± 1.28
<i>t</i> 值	3.087	4.993	4.452	4.901	4.612
<i>P</i> 值	0.032	0.009	0.015	0.010	0.012

表 2 两组治疗前后血压、脂代谢水平变化的差值比较 ($n=48, \bar{x} \pm s$)

组别	DBP/mmHg	SBP/mmHg	TG / (mmol/L)	TC / (mmol/L)	HDL-C / (mmol/L)	LDL-C / (mmol/L)
对照组	3.78 ± 1.07	4.36 ± 1.27	0.36 ± 0.13	1.22 ± 0.28	0.42 ± 0.08	0.59 ± 0.09
观察组	6.40 ± 2.13	7.70 ± 2.83	0.76 ± 0.18	2.04 ± 0.52	0.70 ± 0.11	1.16 ± 0.17
<i>t</i> 值	4.615	4.415	4.793	4.619	3.243	3.089
<i>P</i> 值	0.012	0.015	0.010	0.012	0.027	0.028

2.3 两组治疗前后胰岛功能指标的差值比较

两组治疗前后 FINS、2 hINS、HOMA-IR、HOMA-β 及 ISI 的差值比较, 经独立样本 *t* 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组高于对照组。见表 3。

2.4 两组治疗期间不良反应发生情况

两组治疗期间不良反应总发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.052, P=0.824$)。见表 4。

表 3 两组治疗前后胰岛功能指标的差值比较 ($n=48, \bar{x} \pm s$)

组别	FINS / (μU/L)	2 hINS / (μU/L)	HOMA-IR	HOMA-β	ISI
对照组	3.54 ± 1.28	8.57 ± 2.63	1.56 ± 0.62	12.68 ± 2.37	0.11 ± 0.03
观察组	5.88 ± 1.57	14.52 ± 4.18	2.48 ± 0.95	15.52 ± 3.46	0.26 ± 0.08
<i>t</i> 值	4.867	5.347	4.679	4.708	3.723
<i>P</i> 值	0.009	0.003	0.011	0.010	0.021

表 4 两组治疗期间不良反应总发生率比较 (n=48)

组别	低血糖 / 例	头疼 / 例	恶心 / 例	呕吐 / 例	总发生率 例 (%)
对照组	6	2	2	3	13 (27.08)
观察组	8	1	3	2	14 (29.17)

3 讨论

T2DM 是临床常见的内分泌代谢性疾病。肥胖与 T2DM 的关系密切, 是诱导胰岛素抵抗、导致 T2DM 发病的危险因素^[7]。超重和肥胖 T2DM 患者在使用胰岛素、部分降糖药物治疗过程中, 常伴随胰岛素抵抗加重、诱导体重增加及低血糖等风险, 而体重增加、血脂代谢紊乱会进一步加重胰岛 β 细胞功能衰退, 抵消患者降糖获益, 加速病情进展, 形成恶性循环^[8-9]。因此, 在治疗超重和肥胖 T2DM 患者过程中所选择的治疗药物, 除了能够有效降低血糖外, 还需要兼顾控制患者体重、保护胰岛素 β 细胞功能等多个方面。

利拉鲁肽作为 GLP-1 的类似物, 在体内半衰期相比 GLP-1 延长, 可达 13 h, 可以作用于胰腺 β 细胞和 α 细胞、胃肠道、中枢神经系统等多个部位, 有效降低体内血糖水平, 促进胰岛 β 细胞分化, 抑制细胞凋亡、减轻细胞损伤, 直接保护胰岛 β 细胞功能^[10]。达格列净是高度选择性的 SGLT2 抑制剂, 通过抑制肾小管近端上皮的 SGLT2, 减少尿糖重吸收达到降低血糖的目的; 同时还具有降低血压和体重的优势^[11]。

本研究中, 观察组患者治疗后 BMI、腰围及糖代谢改善情况优于对照组。BMI 和腰围是监测患者是否超重及中心性肥胖容易获取的指标。利拉鲁肽通过提高下丘脑弓状核 CART mRNA 水平, 有效减缓胃排空速率, 患者饱腹感增强, 从而形成机体良性循环, 有利于患者 BMI 的降低^[12]。而达格列净的降糖机制几乎不依赖于胰岛细胞功能, 可以有效地排出已经被患者吸收入血的葡萄糖, 减少糖类利用, 限制患者能量摄入, 有利于患者体重的减轻与中心性肥胖的改善^[13]。利拉鲁肽联合达格列净治疗 T2DM 在有效控制血糖的同时, 能够明显减少胰岛素用量和降低 BMI, 有效规避心血管等疾病发生风险, 有利于超重和肥胖患者的维持治疗^[14]。本研究还显示, 观察组患者血压、脂代谢水平变化明显优于对照组。利拉鲁肽联合达格列净治疗所引起的血脂水平改变可能与多种因素相关, 最主要的因素是患者血糖得以良好的控制; 其次是减轻

了患者肝脏脂肪堆积^[15]。另外还有研究发现, 脂联素的生成与 SGLT 受体抑制有关, 而达格列净的降糖机制可能对脂肪代谢过程产生影响^[16]。

超重和肥胖 T2DM 患者长期处于高血糖、高血脂的状态中, 容易造成胰岛 β 细胞损伤, 增加胰岛素抵抗, 降低传统降糖药物的疗效, 而高血脂的环境可以增加肝脏负担, 更加不利于糖脂代谢调节^[17-18]。因此, 患者在治疗前期需要及时纠正对胰岛功能的损伤, 并对血糖、血脂进行有效控制。本研究结果显示, 观察组患者治疗前后胰岛功能指标 HOMA-IR、HOMA- β 及 ISI 的差值高于对照组。说明利拉鲁肽联合达格列净在对血糖起到良好控制的同时, 达到“胰岛素节约效应”, 减少胰岛素抵抗, 提高对胰岛素的敏感性, 在一定程度上逆转了胰岛功能损伤的恶性循环, 有利于患者病情的控制和转归^[19-20]。本研究中, 两组不良反应发生率比较无明显差异。提示利拉鲁肽联合达格列净对 T2DM 的治疗安全有效, 与其他研究结果一致^[21]。

综上所述, 利拉鲁肽联合达格列净治疗超重和肥胖 T2DM 患者, 能够有效地降低患者血糖和 BMI, 解除患者体内高血糖毒性作用, 调节糖脂代谢, 保护胰岛功能且安全性好。对于改善超重和肥胖 T2DM 患者的体重和疗效有重要意义。

参考文献:

- [1] SHEU W, CHAN S P, MATAWARAN B J, et al. Use of SGLT-2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and abdominal obesity: an asian perspective and expert recommendations[J]. *Diabetes Metab J*, 2020, 44(1): 11-32.
- [2] SHIM K, BEGUM R, YANG C, et al. Complement activation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2020, 11(1): 1-12.
- [3] 莫帅帅, 孙立娟. 超重 / 肥胖 2 型糖尿病患者腹部脂肪分布与胰岛素抵抗的相关性 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(1): 57-59.
- [4] HARRIS S, ABRAHAMSON M J, CERIELLO A, et al. Clinical considerations when initiating and titrating Insulin Degludec/Liraglutide (IdegLira) in people with type 2 diabetes[J]. *Drugs*, 2020, 80(2): 147-165.
- [5] 魏伟, 曹旭, 牛瑶, 等. 达格列净与二甲双胍联合对 2 型糖尿病患者体脂成分的影响 [J]. *云南医药*, 2020, 41(1): 99-100.
- [6] 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]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [7] MALONE J I, HANSEN B C. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite[J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(1): 5-9.
- [8] VOLACO A, CAVALCANTI A M, FILHO R P, et al. Socioeconomic status: the missing link between obesity and

- diabetes mellitus[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2018, 14(4): 321-326.
- [9] 陈玲. 腹型肥胖与 2 型糖尿病糖代谢的关联性研究 [J]. *吉林医学*, 2020, 41(2): 271-273.
- [10] 罗颖, 曾晓, 任碧池, 等. 利拉鲁肽注射液对超重及肥胖的 2 型糖尿病伴微量白蛋白尿患者的肾功能及胰岛功能的影响分析 [J]. *医学理论与实践*, 2020, 33(2): 229-231.
- [11] CHILTON R J. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the cardiovascular and renal complications of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(1): 16-29.
- [12] GORGOJO-MARTINEZ J J, FEO-ORTEGA G, SERRANO-MORENO C. Effectiveness and tolerability of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity after bariatric surgery[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12(10): 1856-1863.
- [13] 李洁, 黄春, 许淑贤, 等. 达格列净对中心肥胖型新诊断 T2MD 患者临床效果及脂代谢紊乱分析 [J]. *医学理论与实践*, 2019, 32(24): 3980-3981.
- [14] SHARMA A, VERMA S. Mechanisms by which glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce cardiovascular risk in adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *Can J Diabetes*, 2020, 44(1): 93-102.
- [15] TERAUCHI Y, FUJIWARA H, KURIHARA Y, et al. Long-term safety and efficacy of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, tofogliflozin, added on glucagon-like peptide-1 receptor agonist in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 52-week open-label, multicenter, post-marketing clinical study[J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(6): 1518-1526.
- [16] ZHAO Y, GAO P, SUN F, et al. Sodium intake regulates glucose homeostasis through the ppar δ /adiponectin-mediated sglt2 pathway[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4): 699-711.
- [17] TAJIK S, MIRZABABAEI A, GHAEDI E, et al. Risk of type 2 diabetes in metabolically healthy people in different categories of body mass index: an updated network meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2019, 11(4): 254-263.
- [18] 吴爱芹, 徐铁岩. 利拉鲁肽治疗肥胖 2 型糖尿病患者的临床效果 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26(36): 117-119.
- [19] LAJARA R. Combination therapy with SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists as complementary agents that address multi-organ defects in type 2 diabetes[J]. *Postgrad Med*, 2019, 131(8): 555-565.
- [20] CARRETERO G J, AREVALO L J, GOMEZ H R, et al. Combination therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in older patients with type 2 diabetes: a real-world evidence study[J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(3): 186-192.
- [21] CONSOLI A, FORMOSO G, BALDASSARRE M, et al. A comparative safety review between GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for diabetes treatment[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(3): 293-302.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 韩荣凤, 李俊峰, 刘英, 等. 利拉鲁肽联合达格列净治疗超重及肥胖 2 型糖尿病患者的疗效及对胰岛功能的影响性 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(16): 72-76.