

## 度拉糖肽和利拉鲁肽联合二甲双胍治疗超重及肥胖2型糖尿病的比较研究

武艳丽<sup>1</sup>, 刘俊芳<sup>2</sup>, 杨永歆<sup>1</sup>

1. 天津市第二医院, 天津 300150

2. 天津市公安交通管理局, 天津 300040

**摘要:** **目的** 比较度拉糖肽注射液和利拉鲁肽注射液联合盐酸二甲双胍片治疗超重及肥胖2型糖尿病患者的临床疗效。**方法** 选择2019年8月—2020年8月就诊于天津市第二医院门诊的68例超重及肥胖2型糖尿病患者, 采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各34例。所有患者口服盐酸二甲双胍片, 1 500 mg/d。对照组给予利拉鲁肽注射液, 起始剂量为每日7:00皮下注射0.6 mg, 根据血糖水平和患者的反应逐步增加剂量, 最大剂量为1.8 mg/d。治疗组给予度拉糖肽注射液, 起始剂量为每10天于7:00皮下注射度拉糖肽注射液1.5 mg, 根据血糖和患者的耐受情况逐步调整为每周固定一天7:00皮下注射度拉糖肽注射液1.5 mg。两组患者连续治疗24周。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患者治疗前后的血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、体质量指数(BMI)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的变化。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为94.12%、97.06%, 治疗组总有效率高于对照组, 但两组总有效率比较差异无统计学意义。治疗后, 两组空腹血糖(FPG)、餐后2小时血糖(2 h PPG)、HbA1c、BMI均显著低于治疗前( $P < 0.05$ ); 治疗后两组FPG、2 h PPG、HbA1c、BMI比较差异无统计学意义。治疗后, 两组HOMA-IR均低于治疗前, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后两组HOMA-IR比较差异无统计学意义。两组间HOMA-IR下降值比较无统计学差异。**结论** 度拉糖肽注射液和利拉鲁肽注射液联合盐酸二甲双胍片治疗超重及肥胖2型糖尿病的疗效显著, 降糖同时减重, 改善胰岛素抵抗, 值得推广。

**关键词:** 度拉糖肽注射液; 利拉鲁肽注射液; 盐酸二甲双胍片; 超重及肥胖2型糖尿病; 临床指标; 胰岛素抵抗

**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2021)05-0957-04

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.05.019

## Comparative study on dulaglutide and liraglutide combined with metformin in treatment of overweight and obesity type 2 diabetes mellitus

WU Yan-li<sup>1</sup>, LIU Jun-fang<sup>2</sup>, YANG Yong-xin<sup>1</sup>

1. Tianjin Second Hospital, Tianjin 300150, China

2. Tianjin Traffic Management Bureau, Tianjin 300040, China

**Abstract: Objective** To compare the efficacy of Dulaglutide Injection and Liraglutide Injection combined with Metformin Hydrochloride Tablets in treatment of overweight and obesity type 2 diabetes mellitus. **Methods** Patients (68 cases) with overweight and obesity type 2 diabetes mellitus in Tianjin Second Hospital from August 2019 to August 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 34 cases. All patients were *po* administered with Metformin Hydrochloride Tablets, 1 500 mg/d. Patients in the control group were given Liraglutide Injection, the initial dose was subcutaneous injection of 0.6 mg at 7:00 daily, the dose was gradually increased according to the blood glucose level and the patient's reaction, and the maximum dose was 1.8 mg/d. Patients in the treatment group were given Dulaglutide Injection, and the initial dose was subcutaneous injection of 1.5 mg at 7:00 every 10 days. According to the blood glucose and tolerance of patients, it was gradually adjusted to subcutaneous injection of 1.5 mg at 7:00 every week. Patients in two groups were treated for 24 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of blood glucose, HbA1c, BMI, and HOMA-IR were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rates of the control group and the treatment group were 94.12% and 97.06%, respectively, and there was no significant difference between the two groups. After treatment, the FPG, 2 h PPG, HbA1c, and BMI of two groups were significantly lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in FPG, 2 h PPG, HbA1c, and BMI

收稿日期: 2021-02-04

作者简介: 武艳丽(1980—), 女, 副主任医师, 硕士, 研究方向为糖尿病及慢性并发症。E-mail: wyllyw2629@126.com

between two groups after treatment. After treatment, the HOMA-IR of two groups was lower than before treatment, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in HOMA-IR between two groups after treatment. There was no significant difference in the decrease of HOMA-IR between two groups. **Conclusion** Dulaglutide Injection and Liraglutide Injection combined with Metformin Hydrochloride Tablets has clinical effect in treatment of overweight and obesity type 2 diabetes mellitus, can reduce blood sugar and weight, improve insulin resistance, which is worthy of promotion.

**Key words:** Dulaglutide Injection; Liraglutide Injection; Metformin Hydrochloride Tablets; overweight and obesity type 2 diabetes mellitus; clinical indicators; insulin resistance

2020 版《中国 2 型糖尿病防治指南》强调了超重和肥胖成人 2 型糖尿病患者的管理目标为减轻体重 5%~10%。2019 年美国糖尿病学会在糖尿病诊疗标准中建议有减重需求的 2 型糖尿病患者启动注射治疗优先考虑胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物<sup>[1]</sup>。二甲双胍为降血糖药,可降低 2 型糖尿病患者空腹和餐后高血糖。利拉鲁肽是 GLP-1 类似物日制剂,度拉糖肽是新上市的 GLP-1 类似物周制剂。本研究对比了就诊于天津市第二医院门诊的超重及肥胖 2 型糖尿病患者使用度拉糖肽注射液、利拉鲁肽注射液分别联合盐酸二甲双胍片的临床疗效。

## 1 对象和方法

### 1.1 一般资料

选择 2019 年 8 月—2020 年 8 月就诊于天津市第二医院门诊的超重及肥胖 2 型糖尿病患者,共纳入 2 型糖尿病患者 68 例。其中男 41 例,女 27 例;年龄 30~62 岁,平均(42.68±6.41)岁;病程 4~13 年,平均(7.02±2.83)年。试验前将研究目的和可能产生的不良反应充分告知研究对象,并签订知情同意书。

### 1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:年龄 18~65 岁;所有患者均符合中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)中的相关诊断标准<sup>[2]</sup>:空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L,餐后 2 小时血糖(2 h PPG)≥11.1 mmol/L,糖化血红蛋白(HbA1c)≥7%;超重和肥胖标准符合《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》中的标准<sup>[3]</sup>:体质指数(BMI)在 24~28 kg/m<sup>2</sup> 为超重,BMI≥28 kg/m<sup>2</sup> 为肥胖。

排除标准:1 型糖尿病;糖尿病酮症;合并急性感染;严重的心、脑、肝、肾等重要脏器病变;存在治疗禁忌或药物过敏;妊娠及哺乳期妇女。

### 1.3 分组方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 34 例。其中对照组中男 19 例,女 15 例;年龄 32~61 岁,平均(43.12±6.65)岁;糖尿

病病程 4~12 年,平均病程(6.98±2.81)年;BMI: 25.05~29.87 kg/m<sup>2</sup>,平均(27.35±2.17) kg/m<sup>2</sup>。治疗组中男 22 例,女 12 例;年龄 30~62 岁,平均年龄(41.33±6.23)岁;糖尿病病程 5~13 年,平均(7.17±2.19)年;BMI: 25.13~29.98 kg/m<sup>2</sup>,平均(27.81±2.82) kg/m<sup>2</sup>。两组患者的年龄、病程、BMI 的差异均无统计学意义,有临床可比性。

### 1.4 治疗方法

指导患者合理饮食,均口服盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药公司生产,规格 500 mg/片,产品批号 ABE4986、ABL5903、ABP0134),1 500 mg/d。对照组给予利拉鲁肽注射液[丹麦诺和诺德公司生产,规格 3 mL:18 mg(预填充注射笔),产品批号 JVGT862-1、JVGW309-1、KAB0074-1],起始剂量为每日 7:00 皮下注射 0.6 mg,根据血糖水平和患者的反应逐步增加剂量,最大剂量为 1.8 mg/d。治疗组给予度拉糖肽注射液[美国礼来公司生产,规格 0.5 mL:1.5 mg(预填充注射笔),产品批号 D085415、D096286、D162504],起始剂量为每 10 天于 7:00 皮下注射度拉糖肽注射液 1.5 mg,根据血糖和患者的耐受情况逐步调整为每周固定一天 7:00 皮下注射度拉糖肽注射液 1.5 mg。两组患者连续治疗 24 周。

### 1.5 临床疗效评价标准

参照《中药新药临床研究指导原则》中的糖尿病的疗效判定标准<sup>[4]</sup>。显效:FPG、2 h PPG 下降至正常范围或下降超过治疗前的 40%,HbA1c 下降至正常或下降超过治疗前的 30%;有效:FPG、2 h PPG 下降超过治疗前的 20%,HbA1c 下降超过治疗前的 10%,但未达到显效标准;无效:FPG、2 h PPG、HbA1c 无下降或下降未达到有效标准。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.6 观察指标

**1.6.1 临床指标** 观察所有患者治疗前后 BMI、FPG、2 h PPG、HbA1c 的变化。治疗前后由专业护士测量体质量和身高,计算 BMI。采集末梢血,膜

电极法测定 2 h PPG, 抽静脉血高效液相色谱法测定 HbA1c, 葡萄糖氧化酶法测定 FPG, 化学发光微粒子免疫检测法测定空腹胰岛素 (FINS)。

**1.6.2 胰岛素抵抗指标** 稳态模型评估中的胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 用于评价机体的胰岛素抵抗程度<sup>[5]</sup>, 利用 FPG 和 FINS 数值计算,  $HOMA-IR = FPG (mmol/L) \times FINS (\mu U/mL) / 22.5$ , 正常个体该指数为 1, 数值越高代表胰岛素抵抗程度越重。

### 1.7 不良反应观察

观察整个治疗期间患者有无低血糖以及恶心、呕吐、食欲下降、腹胀、腹泻等胃肠道反应。

### 1.8 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用成组资料的  $t$  检验, 治疗前后比较用配对  $t$  检验。总有效率比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 19 例, 有效 13 例, 总有

效率为 94.12%; 治疗组显效 21 例, 有效 12 例, 总有效率为 97.06%。治疗组总有效率高于对照组, 但两组总有效率比较差异无统计学意义, 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	34	19	13	2	94.12
治疗	34	21	12	1	97.06

### 2.2 两组临床指标比较

治疗后, 两组 FPG、2 h PPG、HbA1c、BMI 均显著低于治疗前 ( $P < 0.05$ ); 治疗后两组患者 FPG、2 h PPG、HbA1c、BMI 比较差异无统计学意义, 见表 2。

### 2.3 两组胰岛素抵抗指标比较

治疗后, 两组 HOMA-IR 均低于治疗前, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 治疗后两组 HOMA-IR 比较差异无统计学意义。两组间 HOMA-IR 下降值比较无统计学差异, 见表 3。

表 2 两组临床指标比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 34$ )

Table 2 Comparison on clinical indicators between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 34$ )

组别	观察时间	FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	2 h PPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HbA1c/%	BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )
对照	治疗前	9.17 ± 0.67	14.87 ± 2.13	8.22 ± 0.81	27.35 ± 2.17
	治疗后	6.88 ± 0.53*	8.19 ± 0.71*	7.08 ± 0.48*	26.11 ± 1.98*
治疗	治疗前	9.21 ± 0.86	14.71 ± 2.24	8.27 ± 0.91	27.81 ± 2.82
	治疗后	6.79 ± 0.51*	8.08 ± 0.68*	7.13 ± 0.59*	26.23 ± 1.91*

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment

表 3 两组 HOMA-IR 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 34$ )

Table 3 Comparison on HOMA-IR between two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 34$ )

组别	n/例	HOMA-IR		HOMA-IR 下降值
		治疗前	治疗后	
对照	34	4.08 ± 0.52	3.21 ± 0.42*	1.20 ± 0.22
治疗	34	4.62 ± 0.46	3.56 ± 0.55*	1.23 ± 0.24

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment

### 2.4 两组不良反应比较

治疗期间未出现日间、夜间和严重低血糖, 胃肠道不适是本观察中最常见的不良反应, 共有 11 例 (其中对照组 5 例, 治疗组 6 例) 出现恶心、呕吐、食欲下降、排便次数增加等轻微反应, 均发生

在治疗开始的 1~3 周内, 随着治疗时间的延长以及减缓增加药物剂量, 以上胃肠道反应均自行缓解。

## 3 讨论

肥胖症已成为一种严重威胁健康的全球流行病, 肥胖是产生胰岛素抵抗的重要因素, 脂肪分布不同对胰岛素作用的影响不同, 其中腹型肥胖影响最大。临床上可看到许多 2 型糖尿病患者存在腹型肥胖, 腹型肥胖者存在基础、餐后高胰岛素血症, 通过负反馈下调胰岛素受体基因, 减少胰岛素受体蛋白的合成, 减少与受体的结合, 影响胰岛素信号传导。因此对超重及肥胖的 2 型糖尿病患者, 选择一种治疗方案在降糖的同时可以减重以改善胰岛素抵抗很重要。

二甲双胍是传统口服降糖药, 国内外指南均推

荐其为一线药物。GLP-1 类似物是新型抗糖药物，作用于胰岛  $\beta$  细胞促进分泌胰岛素和抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素，发挥葡萄糖浓度相关性的降糖作用；胰外作用包括抑制食欲中枢，增加饱腹感，延缓胃排空，抑制分泌胃酸和胃泌素，减少摄食，减轻体质量，减少血糖波动<sup>[6]</sup>。根据作用时间分为短效、长效，长效包括日制剂和周制剂。利拉鲁肽于 2011 年 10 月在我国上市，2014 年 12 月美国食品药品监督管理局批准其治疗慢性肥胖，是日制剂，97% 氨基酸与人 GLP-1 同源，给药后 8~12 h 达峰，半衰期约为 13 h，每天注射 1 次，无进餐受限，可降糖、减重<sup>[7]</sup>。度拉糖肽于 2019 年 6 月在我国上市，是周制剂，与人 GLP-1 有 90% 的同源性，是基因融合蛋白，相对分子质量较大，延缓了在肾脏清除的时间，48 h 达峰，半衰期 4.7 d，因此可每周注射 1 次，用药后 2~4 周达到稳态，可有效降糖，抑制食欲及降低体质量<sup>[8]</sup>。

大型的 AWARD-6 研究显示观察 26 周后，度拉糖肽的降糖疗效、安全性不劣于利拉鲁肽<sup>[9]</sup>。而一项美国的真实世界研究显示随访 6 个月和 1 年时，度拉糖肽的降糖疗效均显著优于利拉鲁肽<sup>[10]</sup>。本研究表明，治疗 24 周，度拉糖肽与利拉鲁肽联合二甲双胍治疗超重及肥胖的 2 型糖尿病患者的总有效率均较高，不良反应低。两组患者临床指标（FPG、2 h PPG、HbA1c、BMI）、胰岛素抵抗指标（HOMA-IR）较治疗前均下降，提示 GLP-1 类似物与二甲双胍在治疗超重及肥胖 2 型糖尿病中机制互补，协同降糖、减重、改善胰岛素抵抗，推测胰岛素抵抗的改善得益于体质量的减轻。但是两组间的临床疗效无差异，可能与研究的样本量较小、观察时间不够长有关，本研究会继续随访，比较两者长期的临床疗效和安全性。对于超重及肥胖的 2 型糖尿病患者，度拉糖肽与利拉鲁肽联合二甲双胍均可有效降糖、减重、减轻胰岛素抵抗，可根据患者的生活方式进行选择。

综上所述，度拉糖肽注射液和利拉鲁肽注射液联合盐酸二甲双胍片治疗超重及肥胖 2 型糖尿病的疗效显著，降糖同时减重，改善胰岛素抵抗，值得推广。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2019 [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(Suppl. 1): S71-S80.
- [2] 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.
- [3] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 236-237.
- [5] Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E, et al. Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(2): 362-365.
- [6] Dahiya L, Kaur R, Kumar R, et al. GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus [J]. *Current Diabetes reviews*, 2020, 16(4): 279-292.
- [7] Lorenz M, Pfeiffer C, Steinstrasser A, et al. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes-relationship to postprandial glycemia [J]. *Regul Pept*, 2013, 185: 1-8.
- [8] Sandrini A. Dulaglutide efficacy [J]. *Aust Prescr*, 2019, 42(2): 50.
- [9] Dungan K M, Povedano S T, Forst T. 在接受二甲双胍治疗的 2 型糖尿病患者中比较每周一次度拉糖肽和每日一次利拉鲁肽(AWARD-6): 一项随机、开放标记、III 期、非劣效性试验 [J]. *世界临床医学: 柳叶刀中文版*, 2014, 8(11): 775-784.
- [10] Mody R, Huang Q, Yu M, et al. Comparative glycemic effectiveness of dulaglutide vs. liraglutide and exenatide QW in a U. S. real-world setting [J]. *Diabetes*, 2018, 67: A284.

【责任编辑 解学星】