

利拉鲁肽联合持续性胰岛素治疗对肥胖2型糖尿病患者的疗效

曹梅, 桂莉, 李伟*

云南省第三人民医院内分泌科, 云南昆明 650011

摘要: **目的** 探讨利拉鲁肽联合胰岛素治疗肥胖2型糖尿病患者的临床疗效。**方法** 选取云南省第三人民医院2017年1月—2017年6月收治的肥胖2型糖尿病患者95例,按治疗方法分为对照组47例、观察组48例。对照组在口服药物不变的基础上使用胰岛素治疗,观察组在口服药物不变的基础上使用原胰岛素剂量暂减1/3,联合使用利拉鲁肽进行治疗。两组患者均治疗3个月,每周电话随访一次指导胰岛素剂量调整。比较两组治疗前后血糖、血脂、胰岛功能相关指标的变化,比较两组治疗期间不良反应的发生情况。**结果** 两组治疗前空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)间无显著差异,治疗后两组FBG、2hPG、HbA1c均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前空腹C肽(FCP)、餐后2h C肽(PCP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)无显著差异;治疗后两组FCP、PCP、HOMA-IR均较治疗前显著降低($P < 0.05$)、HOMA- β 均较治疗前显著升高($P < 0.05$);且观察组比对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗前总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)无显著差异,治疗后两组TC、TG、LDL-C均显著降低($P < 0.05$)、HDL-C均显著升高($P < 0.05$);且观察组比对照组更明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、观察组患者的不良反应发生率分别是14.89%、12.5%,两组不良反应的发生率间无统计学差异。**结论** 利拉鲁肽联合胰岛素治疗肥胖2型糖尿病是安全有效的,可显著控制血糖、血脂,改善胰岛功能,值得临床应用推广。

关键词: 肥胖2型糖尿病;胰岛素;利拉鲁肽

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2018)12-2303-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.034

Efficacy of liraglutide in combination with sustained insulin therapy on type 2 diabetes mellitus in obese patients

CAO Mei, GUI Li, LI Wei

Endocrinology Department, The Third Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of liraglutide combined with insulin in the treatment of obese type 2 diabetic patients. **Methods** Selected 95 patients with type 2 diabetes mellitus in our hospital from January 2017 to June 2017. All patients were divided into control group and observation group by treatment methods, each of group of 47, 48 cases. The control group was treated with insulin on the basis of unchanged oral drug. The observation group used 1/3 insulin on the basis of unchanged oral drug, combined with liraglutide for treatment. The changes of related indexes of blood glucose, blood lipid, insulin function were compared between the two groups. The incidences of adverse reactions of the two groups were compared. **Results** There was no significant difference between FBG, 2hPG and HbA1c before treatment in both groups. After treatment, the relevant indicators of blood glucose in both groups were significantly lower ($P < 0.05$), and the observation group was more obvious than the control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in FCP, PCP, HOMA-IR and HOMA- β between the two groups before treatment. The levels of FCP, PCP and HOMA-IR in the two groups were significantly increased ($P < 0.05$) and HOMA- β significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), and the observation group was more obvious than the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in TC, TG, HDL-C and LDL-C between the two groups before treatment. The levels of TC, TG and LDL-C in the two groups were significantly lower ($P < 0.05$) and HDL-C significantly increased after treatment ($P < 0.05$), and the observation group was more obvious than the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the control group and observation group

收稿日期: 2018-05-23

第一作者: 曹梅(1974—),女,硕士,副主任医师,研究方向为内分泌代谢疾病治疗进展。E-mail: caomei_7405@163.com

*通信作者: 李伟(1978—),男,湖北武汉人,本科,主治医师,研究方向为内分泌代谢疾病进展。E-mail: liwei_7810@163.com

were 14.89 and 12.5% respectively. There was no significant difference between the two groups in the incidence of adverse reactions.

Conclusions Liraglutide combined with insulin in the treatment of obese T2DM is safe and effective, can significantly control blood glucose, blood lipids, improve pancreatic islet function, it is worth promoting the clinical application.

Key words: Obese type 2 diabetes mellitus; Insulin; Liraglutide

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)在糖尿病患者中的占比超过90%,是继心脑血管系统疾病、癌症之后第三位威胁人类健康的非传染性疾病,其发病机制是胰岛β细胞功能缺陷、胰岛素分泌减少、作用降低,临床中主要表现出慢性进展性高血糖^[1]。随着人们生活习惯、饮食结构的改变, T2DM患者中肥胖的患者也在逐年增加,而肥胖是T2DM、动脉粥样硬化、脂代谢紊乱、高血压等心血管系统疾病的高度危险因素^[2],临床研究显示^[3],肥胖T2DM患者较非肥胖患者胰岛素抵抗更突出、血糖控制更难达标,病情进展相对较快,另外也有研究显示^[4], T2DM患者在控制血糖的同时减轻体重可有效减少心血管系统疾病的发生。T2DM患者早期胰岛素治疗,可改善胰岛B细胞功能、胰岛素抵抗,但随着病情进展,会出现体质量增加、低血糖风险增加等问题,且对于肥胖T2DM患者来说通过饮食、运动、口服普通降糖药物仍不能使血糖得到良好控制^[5],故临床中联合应用胰岛素降糖方案。云南省第三人民医院对肥胖T2DM患者使用新型降糖药利拉鲁肽联合持续性胰岛素治疗取得较好效果。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取云南省第三人民医院2017年1月—2017年6月收治的肥胖2型糖尿病患者95例,按治疗方法分为对照组47例、观察组48例。两组一般资料比较无显著差异,见表1。本研究已通过本院伦理委员会审核和批准。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	男/女	年龄/岁	病程/年	BMI/(kg·m ⁻²)
对照	47	28/19	51.8±7.5	6.1±2.7	29.3±2.4
观察	48	31/17	49.6±8.7	5.8±3.2	28.7±2.2

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合诊断标准^[6];②体质量指数(BMI)≥25.0 kg/m²;③腰围(WC)男≥90 cm,女≥85 cm;④糖化血红蛋白(HbA1c)7%~12%;⑤已签

知情同意书。排除标准:①1型或继发性等其他类型糖尿病;②合并重大器官疾病者;③合并内分泌、血液系统、免疫系统、感染性疾病者;④合并恶性肿瘤、慢性消耗性疾病者;⑤经3个月服用过减肥药物者;⑥经6个月内计划妊娠、处于妊娠期、哺乳期妇女。

1.3 方法

所有患者在治疗期间维持原有的降压、调脂、饮食、运动疗法。对照组在口服药物不变的基础上根据血糖水平调整胰岛素(诺和诺德公司,国药准字S20153001,规格3 mL:300 U,生产批号2017063442)用量,每次增加1~4 U,直至血糖达标。观察组在口服药物不变的基础上使原胰岛素剂量暂减1/3,于早餐前注射利拉鲁肽(诺和诺德公司,国药准字J20160037,规格3 mL:18 mg/支,生产批号GP52152-1)0.6 mg/次,1次/d,1周后调为1.2 mg/次,1次/d,最大剂量1.8 mg,根据血糖监测结果调整胰岛素用量。两组患者均治疗3个月,每周电话随访1次指导胰岛素剂量调整。

1.4 观察指标

1.4.1 血糖相关指标 于治疗前后清晨抽取患者空腹静脉血,测定空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c),其中FBG、2hPG使用葡萄糖氧化酶法测定,HbA1c使用高压液相法测定。

1.4.2 胰岛素功能相关指标 比较两组治疗前后空腹C肽(FCP)、餐后2 h C肽(PCP)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)的变化,其中FCP、PCP使用酶免疫磁分离法测定, $HOMA-IR = FBG \times FIns / 22.5$, $HOMA-\beta = 20 \times FIns / (FBG \times 3.5)$ 。

1.4.3 血脂相关指标 比较两组治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的变化,以上血脂相关指标使用酶联免疫法(ELISA)测定。

1.4.4 不良反应 记录治疗期间两组患者出现恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应、无症状低血糖(无典型低血糖症状但末梢血糖<3.9 mmol/L)、有症状低

血糖(典型低血糖症状伴末梢血糖 < 3.9 mmol/L, 可采用进食的方法缓解)、严重低血糖(出现低血糖昏迷、精神症状或需静脉注射葡萄糖)。

1.5 统计学分析

用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行 *t* 检验, 计数资料以 [n(%)] 表示, 进行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖相关指标的比较

两组治疗前 FBG、2hPG、HbA1c 间无显著差异, 治疗后两组血糖相关指标均较治疗前显著降低 ($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 两组治疗前后胰岛功能相关指标的比较

两组治疗前 FCP、PCP、HOMA-IR、HOMA- β 间无显著差异; 治疗后两组 FCP、PCP、HOMA-IR 均显著降低 ($P < 0.05$)、HOMA- β 均显著升高 ($P < 0.05$); 且观察组比对照组更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.3 两组治疗前后血脂相关指标的比较

两组治疗前 TC、TG、HDL-C、LDL-C 间无显著差异; 治疗后两组 TC、TG、LDL-C 均显著降低 ($P < 0.05$)、HDL-C 均显著升高 ($P < 0.05$); 且观察组比对照组更明显, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 2 两组治疗前后血糖相关指标的比较

Table 2 Comparison of blood glucose related indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	FBG/(mmol·L ⁻¹)		2hPG/(mmol·L ⁻¹)		HbA1c/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	47	9.16±1.25	7.54±0.5*	18.53±4.27	14.48±3.53*	9.53±0.83	8.47±0.76*
观察	48	9.21±1.36	6.37±0.4*#	18.61±3.78	12.23±3.35*#	9.47±0.95	6.74±0.93*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组治疗前后胰岛功能相关指标的比较

Table 3 Comparison on islet function related indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	FCP/(pmol·L ⁻¹)	PCP/(pmol·L ⁻¹)	HOMA-IR	HOMA- β /%
对照	47	治疗前	757.64±21.57	2216.5±86.8	2.08±0.43	38.63±8.34
		治疗后	721.56±17.44*	1642.4±69.7*	1.7±0.32*	61.4±9.66*
观察	48	治疗前	762.25±24.66	2231.5±79.24	2.13±0.53	39.32±8.9
		治疗后	658.88±14.38*#	1428.66±78.05*#	1.57±0.34*#	75.84±9.38*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组治疗前后血脂相关指标的比较

Table 4 Comparison of blood lipid related indexes between two groups before and after treatment

组别	n/例	时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	47	治疗前	5.13±1.14	3.12±0.74	0.84±0.08	3.03±0.92
		治疗后	4.32±0.83*	2.55±0.58*	1.15±0.11*	2.51±0.09*
观察	48	治疗前	5.21±1.35	3.15±0.68	0.85±0.09	3.05±0.97
		治疗后	3.44±0.92*#	1.64±0.74*#	2.10±0.09*#	1.96±0.08*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组不良反应的发生情况

两组均未出现严重低血糖症状, 治疗期间对照组出现 4 例有症状低血糖、3 例胃肠道反应, 观察组出现 2 例有症状低血糖、4 例胃肠道反应, 上述患者

均在进食或者治疗短期内缓解, 且无需药物治疗。对照组、观察组患者的不良反应发生率分别是 14.89%、12.5%, 两组不良反应的发生率间无统计学差异 ($\chi^2=0.115, P=0.734$)。

3 讨论

随着科技的进步与医学的发展, T2DM 的发病机制进一步清晰, 目前明确的机制有: 胰岛 β 细胞功能异常, 胰岛素分泌减少; 机体利用葡萄糖缺陷, 肝脏及外周组织胰岛素抵抗; 脂肪、蛋白质分解增强, 出现脂毒性等^[7-8]。有研究^[9-10]显示, 当 BMI < 18.5 kg/m² 时, 糖尿病患病率为 4.5%, BMI > 30 kg/m² 时, 患病率可升至 18.5%, 肥胖程度越高, 患糖尿病概率越大, 临床上超过 60% 在诊断 T2DM 的同时合并有肥胖, 肥胖是 T2DM 最常见的共患疾病, 另外肥胖还是心血管系统疾病的独立危险因素, 故临床中控制血糖和肥胖是治疗 T2DM 并预防心血管并发症的发生中的重要内容。

目前, 临床中对于 T2DM 的治疗药物主要包括双胍类、磺脲类、噻唑烷二酮类、格列奈类、 α -糖苷酶抑制剂及胰岛素等, 以补充胰岛素分泌的不足, 对于控制患者的血糖具有积极作用, 但使用胰岛素促泌剂、胰岛素等传统药物治疗后, 多数患者会出现不同程度的体质量增加、低血糖发生率升高等现象, 且随着病情的发展, 患者 β 细胞功能进一步下降, 胰岛素抵抗加重, 不利于后期治疗^[11-12]。胰高血糖素样肽 1 (GLP-1) 也称肠促胰素, 是人体内一种肠源性激素, 由胃肠道黏膜 L 细胞分泌, 具有血糖控制、保护 β 细胞功能的作用^[13]。利拉鲁肽是 GLP-1 类似物, 与天然 GLP-1 具有 97% 的同源性, 是一种通过人工合成技术在 GLP 的基础上合成和提取的促胰岛素分泌物, 既保留了天然 GLP-1 功效, 有具有半衰期长的优点, 对于治疗 T2DM 是一种新的选择^[14]。本研究结果显示, 对照组治疗后血糖、胰岛素功能、血脂相关指标均明显改善, 说明传统药物胰岛素对 T2DM 在控制血糖方面的作用显著, 但考虑肥胖 T2DM 患者的病情控制需要有更优的选择, 且胰岛素治疗可能会出现体重增加、低血糖现象及心血管等并发症的发生, 观察组联合应用新型药物-利拉鲁肽治疗, 治疗后上述各个指标的改善情况均优于对照组, 说明两者联合的应用效果优于单纯使用胰岛素治疗。

出现以上结果, 分析原因可能存在以下几点: ① GLP-1 可与相应受体结合, 产生激动后效应, 即促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素、抑制胰岛 α 细胞分泌胰高血糖素, 还可促进胰岛 β 细胞增殖、抑制胰岛 β 细胞凋亡^[15], 利拉鲁肽与 GLP-1 具有高度同源性, 可充分保留其功效; ② 天然 GLP-1 具有半衰期仅有 1~2 min, 而利拉鲁肽的半衰期可达 12~14 h, 通过

皮下给药的方式作用可达 24 h, 通过抑制胃肠道蠕动、消化液分泌, 引起患者食欲下降, 可减少患者食物摄取、胃肠排空, 对于肥胖患者的体重减轻作用明显^[16]; ③ 利拉鲁肽可减少肝糖输出, 增加外周组织对葡萄糖的利用^[17]; ④ 利拉鲁肽可减少内脏脂肪, 还具有降低心脑血管疾病的发生率的作用^[18]。本研究中, 两组患者在治疗期间不良反应的发生率间无显著差异, 且没有发生严重的不良事件, 说明利拉鲁肽用于肥胖 T2DM 的治疗是安全的。

综上所述, 利拉鲁肽联合胰岛素治疗肥胖 T2DM 是安全有效的, 可显著控制血糖、血脂, 改善胰岛功能, 值得临床应用推广。

参考文献

- [1] Switzer N J, Prasad S, Debru E, et al. Sleeve gastrectomy and type 2 diabetes mellitus: a systematic review of long-term outcomes [J]. Obesity Surgery, 2016, 26(7): 1616-1621.
- [2] Leung M, Xie M, Durmush E, et al. Weight loss with sleeve gastrectomy in obese type 2 diabetes mellitus: impact on cardiac function [J]. Obesity Surgery, 2016, 26(2): 321-326.
- [3] 张萍, 潘天荣, 钟兴, 等. 利拉鲁肽联合胰岛素治疗新诊断肥胖 2 型糖尿病的临床疗效及安全性观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(11): 974-977.
- [4] Reinehr T, Woelfle J, Wiegand S, et al. Leptin but not adiponectin is related to type 2 diabetes mellitus in obese adolescents [J]. Pediatric Diabetes, 2016, 17(4): 281-288.
- [5] Yan Y, Sha Y, Yao G, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus medical treatment for type 2 diabetes mellitus in obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine, 2016, 95(17): e3462.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2010 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(2): 1-56.
- [7] Fox C S, Hill G S, Cheryl A, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association [J]. Diabetes Care, 2015, 38(9): 1777-1803.
- [8] 郭阳阳, 陶晓燕, 潘天荣, 等. 利拉鲁肽对超重及肥胖 2 型糖尿病患者体质量和胰岛素抵抗的影响 [J]. 安徽医学, 2017, 38(2): 162-165.
- [9] Yoon S, Cho H, Kim J, et al. Brain changes in overweight/obese and normal-weight adults with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetologia, 2017, 60(7): 1207-1217.
- [10] Katsuta H, Ozawa S, Suzuki K, et al. The association

- between impaired proinsulin processing and type 2 diabetes mellitus in non-obese Japanese individuals [J]. *Endocr J*, 2015, 62(6): 485-492.
- [11] 拾莉, 梁军, 田垒, 等. 二甲双胍联合利拉鲁肽和地特胰岛素治疗2型糖尿病疗效评价 [J]. *徐州医学院学报*, 2016, 36(6): 382-384.
- [12] Moran C, Beare R, Phan T G, et al. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration [J]. *Neurology*, 2015, 85(13): 1123-1130.
- [13] Petit J M, Cercueil J P, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD Study [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2017, 102(2): 407-415.
- [14] 贺美芳, 冯希云, 梁文芳, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖2型糖尿病患者临床疗效观察 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16(4): 579-581.
- [15] Lavernia F, Adkins S E, Shubrook J H. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals [J]. *Postgrad Med*, 2015, 127(8): 808-817.
- [16] 牛颜丽, 吴国富, 袁靖. 胰岛素治疗的肥胖2型糖尿病患者加用利拉鲁肽的临床疗效研究 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(1): 56-60.
- [17] 刘雯. 胰岛素联合利拉鲁肽治疗肥胖2型糖尿病的疗效及安全性 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(10): 1085-1087.
- [18] Vanderheiden A, Harrison L, Warshauer J, et al. Effect of adding liraglutide vs placebo to a high-dose insulin regimen in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Int Med*, 2016, 176(7): 939-947.