

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.19.021

达格列净联合利拉鲁肽治疗肥胖2型糖尿病疗效及安全性评价*

阿克拜尔·乌普,叶婷,岳薇薇,陈茜[△]

(新疆医科大学附属中医医院内分泌科,新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要:目的 探讨钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂联合胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂治疗肥胖2型糖尿病(T2DM)的临床疗效。方法 选择医院2017年5月至2019年1月确诊的肥胖T2DM患者72例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各36例。对照组患者给予二甲双胍联合GLP-1受体激动剂(利拉鲁肽)治疗,观察组患者给予SGLT-2抑制剂(达格列净)联合利拉鲁肽治疗,两组患者均治疗12周。结果 与治疗前比较,两组患者治疗后的体质量、血糖、血脂、胰岛素抵抗指数均显著下降($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);两组患者均无严重低血糖发生,不良反应发生率相当($P > 0.05$)。结论 SGLT-2抑制剂联合GLP-1受体激动剂治疗肥胖T2DM的降糖、调脂、降低体质量作用显著,且安全可靠。

关键词:SGLT-2抑制剂;GLP-1受体激动剂;肥胖;2型糖尿病;临床疗效

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)19-0072-03

SGLT-2 Inhibitors Combined with GLP-1 Receptor Agonist in the Treatment of Obese Type 2 Diabetes Mellitus

Akebaier WUPU, YE Ting, YUE Weiwei, CHEN Qian

(Department of Endocrinology, Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830001)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of sodium-glucose cotransporter-2(SGLT-2) inhibitors combined with glucagon-like peptide 1(GLP-1) receptor agonist in the treatment of obese type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A total of 72 newly diagnosed obese patients with T2DM from May 2017 to January 2019 were selected and divided into the control group and observation group by random number table method, 36 cases in each group. The control group was treated with metformin and GLP-1 receptor agonist(liraglutide), while the observation group were treated with SGLT-2 inhibitor(daglien) and liraglutide. Both groups were treated for 12 weeks. **Results** Compared with before treatment, the body weight, blood sugar, blood lipid and insulin resistance index of the two groups decreased after treatment($P < 0.05$), and the indexes of the observation group were significantly lower than those of the control group($P < 0.05$); there was no serious hypoglycemia in the two groups, and there was no difference in the occurrence of various adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** SGLT-2 inhibitor combined with GLP-1 receptor agonist has significant effect on reducing blood sugar, lipid and body weight in obese T2DM patients, and it's safe and reliable.

Key words: SGLT-2 inhibitor; GLP-1 receptor agonist; obesity; type 2 diabetes mellitus; clinical efficacy

随着人口老年化及生活方式的改变,肥胖2型糖尿病(T2DM)的患病率增长迅速^[1]。T2DM患者需同时降糖和减轻体质量^[2]。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)

抑制剂(达格列净)和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂(利拉鲁肽)为近年被国家批准上市用于治疗T2DM的药物^[3-4]。目前,采用二甲双胍单用及联合利拉

*基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金[2017D01C161]。

第一作者:阿克拜尔·乌普,大学本科,主治医师,研究方向为糖尿病及相关并发症,(电子信箱)sweetwords2001@163.com。

[△]通信作者:陈茜,硕士研究生,主任医师,研究方向为内分泌疾病的中西医结合诊治,(电子信箱)13999901666@163.com。

- [6] 龙晓燕. 灰绿黄堇总生物碱的抗炎镇痛作用及毒性观察[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(3): 599-600.
- [7] 马国中. 灰绿黄堇总生物碱对实验性溃疡性结肠炎的作用研究[J]. 中国实用医药, 2008, 3(29): 8-10.
- [8] 夏新华, 王宪楷. 紫堇属植物生物碱成分的研究[J]. 中国药杂志, 1992, 27(8): 460-464.
- [9] 张经硕, 周巧霞, 徐丽华, 等. 苦地丁提取物中原阿片碱和延胡索乙素的HPLC分析[J]. 中草药, 2003, 34(12): 1100-1101.
- [10] 陈芳, 李倩, 李学英. 高效液相色谱法测定复方夏天无片中原阿片碱和苯甲酰乌头原碱含量[J]. 中国药业, 2020,

29(5): 130-132.

- [11] 胡佳, 何涛, 郭冬军. 夏天无和延胡索高效液相指纹图谱研究[J]. 中国药业, 2013, 22(22): 42-43.
- [12] 顾孝红, 唐平, 靳祖英. 反相高效液相色谱法测定夏天无中原阿片碱的含量[J]. 时珍国医国药, 2002, 5(10): 608-609.
- [13] 龙晓燕. HPLC法测定灰绿黄堇中延胡索乙素的含量[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 5(9): 163-164.
- [14] 毕福钧, 林彤. RP-HPLC法同时测定醋延胡索配方颗粒中7种生物碱[J]. 中草药, 2016, 47(6): 606-609.

(收稿日期: 2020-03-26)

鲁肽治疗肥胖 T2DM 在临床较常见,在降低血糖的同时也可一定程度减轻患者体质量^[5]。本研究中探讨了 2 种联合用药方案治疗肥胖 T2DM 患者的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:T2DM 诊断符合世界卫生组织(WHO)制订的诊断与分型标准^[6];符合 2013 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》中腹型肥胖诊断标准^[7];年龄 29~76 岁;患者的家属对研究知情并同意;以往未进行过糖尿病和减重治疗。研究方案经新疆医科大学附属中医医院医学伦理委员会审批。

排除标准:肝、肾、心功能严重异常;家族性或继发性肥胖;急性感染;恶性肿瘤;急慢性代谢性酸中毒;孕妇、哺乳期。

病例选择与分组:选取我院 2017 年 5 月至 2019 年 1 月确诊的肥胖 T2DM 患者 72 例。按随机数字表法分为对照组和观察组,各 36 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n=36$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	WC ($\bar{X} \pm s$,cm)	HbA _{1c} ($\bar{X} \pm s$,%)
观察组	22/14	55.31±12.12	29.72±2.56	110.64±9.83	9.68±1.86
对照组	20/16	54.78±11.85	29.56±2.63	110.42±9.39	9.72±1.78
t/χ^2 值	0.053	0.064	0.041	0.037	0.022
P 值	0.572	0.428	0.635	0.729	0.838

注:BMI 为体质量指数,WC 为腰围,HbA_{1c} 为糖化血红蛋白。

1.2 方法

对照组患者给予二甲双胍片(商品名格华止,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370,批号为 160107,规格为每片 500mg)口服治疗,初始 1000mg/d,分 2 次于餐时或餐后服用,若无严重胃肠道不适,治疗 1~2 周后每日用药剂量适当加至 2000 mg,每日 2 次。利拉鲁肽(商品名诺和力,丹麦诺和诺德公司,国药准字 J20110026,批号为 AP51813,规格为每支 3 mL:18 mg)于第 1 周每日晨起餐前皮下注射,每次 0.6 mg,后续加至每次 1.2 mg。观察组患者给予达格列净片(商品名安达唐,阿斯利康制药有限公司,国药准字 J20170040,批号为 20160312,规格为每片 10 mg)晨起口服,初始每日 5 mg,每日 1 次,若可耐受且病情需要可改为每日 10 mg,每日 1 次。利拉鲁肽用药剂量及方法同对照组。患者治疗期间采用罗氏血糖仪自检空腹血糖(FBG),每日 1 次,每 4 周到门诊进行 1 次随访检测,便于监控病情和调整治疗方案。两组均治疗 12 周。

1.3 观察指标

观察治疗期间出现的不良反应,治疗前和治疗 12 周后对患者各指标进行检测。1)肥胖指标:由同一检测者采用相同方法对患者体质量指数(BMI)、腰围(WC)进行重复测量,取 3 次均值。2)血脂及血糖指标:抽取患者空腹(禁食 8~10 h)晨血及 75 g 葡萄糖口服 2 h 后外周血送检,用层析法检测糖化血红蛋白(HbA_{1c}),用葡萄糖氧化酶法检测 FBG 和餐后 2 h 血糖(2 hPG),用酶比色法检测总胆固醇(TC),用氧化酶法检测三酰甘油(TG),配套仪器为奥林巴斯 AU400 型全自动生化分析仪,试剂由北京中生生物工程高技术公司提供。3)胰岛素指标:增强化学发光法检测胰岛素(FINS),以 FINS 和 FBG 值代入稳态模型法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 5。两组患者发生的不良反应以胃肠道不适为主,无严重低血糖发生,不良反应发生率相当($P > 0.05$)。各种不良反应情况作对症处理后均消失或好转。

表 2 两组患者治疗前后的肥胖指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=36$)

组别	BMI(kg/m ²)		WC(cm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	29.72±2.56	24.26±1.49	110.64±9.83	92.56±6.49
对照组	29.56±2.63	27.43±1.58	110.42±9.39	101.27±7.61
t 值	0.041	6.037	0.037	12.634
P 值	0.635	0.008	0.729	0.000

表 3 两组患者治疗前后血糖指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=36$)

组别	HbA _{1c} (%)		FBG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	9.68±1.86	5.32±0.77	10.12±1.65	5.59±0.73	15.96±2.75	7.71±1.25
对照组	9.72±1.78	6.53±0.86	9.96±1.73	7.38±0.85	16.14±2.53	9.46±1.46
t 值	0.022	4.026	0.051	5.103	0.064	4.972
P 值	0.838	0.028	0.624	0.017	0.622	0.018

表 4 两组患者治疗前后血脂和胰岛素指标比较($\bar{X} \pm s$, $n=36$)

组别	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.46±1.13	4.08±0.96	3.21±1.18	1.75±0.83	3.57±0.54	1.94±0.32
对照组	6.51±1.06	5.27±0.84	3.16±1.23	2.43±0.95	3.63±0.51	2.72±0.36
t 值	0.027	3.739	0.032	1.992	0.037	2.731
P 值	0.835	0.032	0.829	0.049	0.818	0.041

3 讨论

糖尿病和肥胖在我国的发病率较高,已成为严重的

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=36]

组别	低血糖	胃肠道不适	头晕	皮疹
观察组	0(0)	14(38.89)	1(2.78)	1(2.78)
对照组	2(5.56)	15(41.67)	2(5.56)	2(5.56)
χ^2 值	1.631	1.178	1.251	1.237
P 值	0.204	0.312	0.308	0.308

社会公共卫生问题。肥胖与糖尿病紧密关联,相互影响,其治疗面临多种挑战。目前,治疗糖尿病的常用药物有多种,因作用机制不同,对血糖和体质量的影响也有一定的差异^[8]。

二甲双胍多用于 T2DM 患者单纯饮食控制不佳的治疗,其主要是通过减少肝糖生成和肠吸收,增加外周糖摄取和利用,提升胰岛素的敏感性,以发挥降糖作用,其单独或联用不但具有较好的降血糖效果,还可减轻体质量,已被多个国家列为 T2DM 治疗一线药物^[9]。SGLT-2 抑制剂主要是通过降低肾脏对糖的吸收,导致直接从尿中排糖来发挥降糖作用,可能是通过减少脂肪含量和内脏脂肪来改善体质量和 WC,其具体机制尚需进一步深入研究^[10-11]。GLP-1 受体激动剂主要是通过与其受体结合来抑制胰高糖分泌,同时促进胰岛素分泌,进而促使血糖趋于正常水平,另外还可抑制中枢食欲,减少食物摄入量,帮助患者控制体质量^[12-13]。达格列净和利拉鲁肽均为近年研发的治疗糖尿病的新药物,但关于两者联用的报道较少,本研究中比较了达格列净联合利拉鲁肽与常规二甲双胍联合利拉鲁肽治疗肥胖 T2DM 的疗效及安全性。

本研究结果显示,与治疗前比较,两组患者治疗后的肥胖、血糖、血脂和胰岛素各指标均下降,且观察组均明显低于对照组($P < 0.05$),提示达格列净联合利拉鲁肽治疗肥胖 T2DM 效果明显优于二甲双胍联合利拉鲁肽。可能是达格列净和利拉鲁肽均有较好的减体质量效果,两者联用显著降低了 T2DM 发生的独立危险因素(肥胖),而体质量减轻可改善患者胰岛素抵抗,增加胰岛素分泌,使胰岛素作用发挥正常,减轻机体负担,降低血糖,同时抑制脂肪合成,控制体质量增长,减轻体质量与降糖形成相互效应,可发挥较好的疗效^[14]。观察组患者的血脂调控较好可能是由于降糖、降低体质量对机体脂肪水平有明显影响,且利拉鲁肽对肠运动有抑制作用,减少了肠道对脂质的吸收,导致血脂水平相对较低^[15]。

两组患者的主要不良反

应均为胃肠道不适,均未发生严重低血糖,且两组患者不良反应发生率相当($P > 0.05$)。提示达格列净和利拉鲁肽联合治疗安全可靠。达格列净主要通过尿中排糖,会增加生殖器感染的风险^[16],但本研究中并未发现,可能与纳入患者时排除了严重肾功能不全者有关。此外,达格列净增加食欲和利拉鲁肽抑制食欲的效果相互影响,也可能对降低患者胃肠道不适有一定缓解作用。

综上所述,SGLT-2 抑制剂联合 GLP-1 受体激动剂治疗肥胖 T2DM 的调脂、降低体质量作用显著,且安全可靠。

参考文献:

- [1] FRANK, HU B. 中国肥胖与 2 型糖尿病的发病趋势及其政策的影响[J]. 中华内科杂志,2014,53(1):5-8.
- [2] 胡红琳,王长江. 肥胖 2 型糖尿病患者的治疗[J]. 中国临床保健杂志,2014,17(1):16-20.
- [3] 刘丽梅,杨 艳,包明晶,等. 达格列净治疗初治 2 型糖尿病疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(9):926-927.
- [4] 许美玲,仇雨轩,于俊杰,等. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病的临床研究进展[J]. 现代生物医学进展,2015,15(3):598-600.
- [5] 赵富利,元 民,刘 辉. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病伴肥胖患者疗效及对微炎症状态的影响[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(15):43-46.
- [6] EUROPEAN DIABETES POLICY GROUP. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetmed,1999,16(9):716-730.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,30(8):893-942.
- [8] 施万英,吕 婵. 2 型糖尿病肥胖患者减重相关问题及策略[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(5):419-422.
- [9] 母义明,纪立农,宁 光,等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016 年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(10):871-884.
- [10] 郭彩红,高秀莹. 达格列净对 2 型糖尿病伴代谢综合征患者代谢指标影响[J]. 临床军医杂志,2018,46(5):585-587.
- [11] 刘丽梅,杨 艳,包明晶,等. 达格列净治疗初治 2 型糖尿病疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(9):926-927.
- [12] 朱 亭,董 林,邓月珍. 利拉鲁肽对初诊肥胖 2 型糖尿病患者氧化应激状态的影响[J]. 实用临床医药杂志,2018,22(5):29-31.
- [13] 霍丽梅,费雯婕,宋光耀. 利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并肥胖疗效观察[J]. 中国药师,2017,20(12):2218-2220.
- [14] 陈冯梅,郭志荣,武 鸣,等. 腰围和 BMI 动态变化对 2 型糖尿病发病的影响[J]. 中华预防医学杂志,2015,49(12):1092-1097.
- [15] 李建英. 拉鲁肽对初发 2 型糖尿病患者短期糖脂代谢的影响[J]. 中国临床新医学,2018,11(5):454-456.
- [16] 荆俊丽,王思明,夏晓君. 达格列净安全性的研究进展[J]. 中国药房,2015,26(35):5036-5038.

(收稿日期:2020-01-09;修回日期:2020-03-16)

本栏目

重庆药友制药有限责任公司

协办