

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.10.019

利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖新诊断2型糖尿病临床观察*

赵晓南¹, 王 琴²

(1. 辽宁省沈阳市第五人民医院内分泌科, 辽宁 沈阳 110026; 2. 沈阳医学院附属第三医院内分泌科, 辽宁 沈阳 110026)

摘要:目的 探讨利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖新诊断(<2年)2型糖尿病的疗效,以及对胰岛素抵抗和脂肪细胞因子的影响。方法 选取沈阳市第五人民医院2017年6月至2019年6月收治的肥胖新诊断2型糖尿病患者148例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各74例。两组患者均予常规治疗,并口服盐酸二甲双胍片,观察组患者加用利拉鲁肽注射液皮下注射,均治疗16周。结果 观察组患者治疗后的空腹血糖、餐后2h血糖、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数,损伤性脂肪细胞因子内脂素、趋化素、瘦素,肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素6、血清淀粉样蛋白A水平均显著低于对照组,胰岛B细胞功能指数,保护性脂肪细胞因子网膜素-1、饱食分子水平均显著高于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当($P > 0.05$)。结论 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖新诊断2型糖尿病有一定疗效,可调节脂肪细胞因子,减轻胰岛素抵抗,血糖控制效果较好,炎症反应较轻。

关键词:利拉鲁肽;二甲双胍;2型糖尿病;肥胖;胰岛素抵抗;脂肪细胞因子

中图分类号:R969.4;R971*.5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)10-0072-03

Clinical Observation of Liraglutide Combined with Metformin in the Treatment of Obese Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

ZHAO Xiaonan¹, WANG Qin²

(1. Department of Endocrinology, Shenyang Fifth People's Hospital, Shenyang, Liaoning, China 110026; 2. Department of Endocrinology, The Third Affiliated Hospital of Shenyang Medical College, Shenyang, Liaoning, China 110026)

Abstract:Objective To investigate the efficacy of liraglutide combined with metformin in the treatment of obese patients with newly (less than two years) diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its effect on insulin resistance and adipocytokines. **Methods** A total of 148 obese patients with T2DM admitted to the Shenyang Fifth People's Hospital from June 2017 to June 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 74 cases in each group. The patients in the two groups were given routine treatment and Metformin Hydrochloride Tablets, on this basis, the patients in the observation group were given subcutaneous injection of Liraglutide Injection. Both groups were treated for six weeks. **Results** After treatment, the levels of fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2 hPG) and fasting serum insulin (FINS), the Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), the levels of visfatin, chemerin and leptin in traumatic adipocytokines, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and serum amyloid protein A (SAA) in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The HOMA- β , the levels of protective adipocytokines human omentin-1 and nesfatin-1 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was similar between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Liraglutide combined with metformin in the treatment of obese patients with newly diagnosed T2DM can regulate adipocytokines and reduce insulin resistance with good blood glucose control effect and mild inflammatory reaction.

Key words: liraglutide; metformin; type 2 diabetes mellitus; obese; insulin resistance; adipocytokines

*基金项目:辽宁省自然科学基金[2018020285]。

第一作者:赵晓南,女,大学本科,主治医师,研究方向为内分泌疾病的诊疗,(电子信箱)zhaon1133@163.com。

参考文献

- [1] 单 敏,郑方晔,李锋武. RP-HPLC法测定复方倍他米松注射液有关物质[J]. 药物分析杂志,2008,28(4):624-626.
- [2] 孙 艳,姜娟娟,李 乔. 复方倍他米松注射液肌肉注射致过敏性休克一例[J]. 实用皮肤病学杂志,2018,11(4):253-254.
- [3] 朱鑫鑫,沈金明. 玻璃酸钠联合复方倍他米松注射液治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效观察[J]. 中国现代医生,2018,56(6):90-93.
- [4] 沈丹丹,肖 波,姜学美,等. 高效液相色谱法同时测定复方倍他米松注射液两主成分含量[J]. 中国药业,2017,26(21):25-29.

- [5] 沈丹丹,吴 群,张 涛. 复方倍他米松注射液混悬液溶出度方法的开发和验证[J]. 中国新药杂志,2017,26(14):1712-1717.
- [6] JX20070074,复方倍他米松注射液进口注册标准[S].
- [7] YBH01252015,复方倍他米松注射液标准[S].
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:145-147.
- [9] The United States Pharmacopoeial Convention. The United States Pharmacopoeia 42th Edition <429> Light Diffraction Measurement of Particle Size[M]. Rockville MD: the United States Pharmacopoeial Convention,2018:6624.

(收稿日期:2020-10-31)

2 型糖尿病的发病与进食过多、运动较少导致的肥胖相关^[1],临床多采用口服降糖药物治疗,常致低血糖及肥胖等药品不良反应。二甲双胍为临床常用降糖药,可减少肝糖原异生,提高肌肉组织对糖的利用率,降低胰岛素抵抗,从而降低血糖水平^[2]。利拉鲁肽为胰高血糖素样肽 1 类似物,可促进胰岛 B 细胞功能恢复,抑制胰高血糖素分泌,调节血脂,减轻患者的体质量^[3]。2 型糖尿病肥胖患者体质量指数(BMI)多高于 27 kg/m²。本研究中探讨了利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖(BMI 为 27.5~32.5 kg/m²)新诊断 2 型糖尿病患者的疗效,以及对患者胰岛素抵抗和脂肪细胞因子的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国 2 型糖尿病防治指南》诊断标准^[4]并确诊;肥胖(BMI 27.5~32.5 kg/m²);病程短于 2 年;糖化血红蛋白(HbA_{1c})<7%。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:合并肝肾功能障碍、代谢性疾病,恶性肿瘤,严重心脑血管疾病、糖尿病并发症;1 型糖尿病;妊娠期或哺乳期;甲状腺功能障碍导致肥胖;对利拉鲁肽或二甲双胍有禁忌证。

病例选择与分组:选取沈阳市第五人民医院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月收治的肥胖新诊断 2 型糖尿病患者 148 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 74 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($n=74$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=74$)

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	BMI($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	病程($\bar{X} \pm s$,月)
对照组	41/33	47.24 ± 11.71	29.76 ± 0.86	12.31 ± 5.88
观察组	40/34	48.32 ± 10.95	29.98 ± 0.91	12.62 ± 6.44
χ^2/t 值	0.027	0.723	1.406	0.306
P 值	0.869	0.466	0.162	0.760

1.2 方法

两组患者均予常规饮食干预、运动干预及健康教育,并予盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370,规格为每片 0.5 g)口服,每次 0.5 g,每日 3 次。观察组患者加用利拉鲁肽注射液(诺和诺德<中国>制药有限公司,国药准字 J20160037,规格为每支 3 mL:18 mg)皮下注射,第 1 周剂量每次 0.6 mg,每日 1 次,第 2 周开始予维持剂量(每次 0.6 mg,每日 2 次),并根据患者血糖水平调整剂量,最高不超过 1.8 mg/d。两组患者均治疗 16 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:1)血糖相关指标。抽取患者清晨空腹及

餐后 2 h 静脉血,3 000 r/min 离心 10 min,得血清,−80 ℃ 保存,以放射免疫法检测空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、空腹胰岛素(FINS)水平,试剂盒均购自上海信帆生物科技有限公司,按说明书操作。计算胰岛 B 细胞功能指数(HOMA-β)及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-\beta=20 \times FINS / (FBG - 3.5) \times 100\%$, $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$ 。2)脂肪细胞因子水平。采用酶联免疫吸附法检测保护性脂肪细胞因子人网膜素-1(omentin-1)、饱食分子(nesfatin-1),损伤性脂肪细胞因子内脂素(visfatin)、趋化素(chemerin)、瘦素(leptin)水平,试剂盒均购自上海博湖生物科技有限公司,按说明书操作。3)炎症因子。取患者空腹静脉血,采用酶联免疫吸附法检测肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素 6(IL-6)、血清淀粉样蛋白 A(SAA)水平,试剂盒均购自上海博湖生物科技有限公司,按说明书操作。

疗效判定:临床症状消失或明显改善,FBG 和 2hPG 恢复至正常范围(FBG 3.8~6.2 mmol/L,2hPG<7.8 mmol/L),为显效;临床症状有一定改善,血糖水平有所下降但未恢复至正常水平,为有效;临床症状无明显改善,血糖水平无明显下降,为无效。总有效=显效+有效。

安全性:统计患者治疗期间的低血糖、体质量增加及胃肠道反应等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 6。

3 讨论

二甲双胍、磺酰脲类降糖药物对胰岛 B 细胞功能

表 2 两组患者治疗后血糖相关指标水平比较($\bar{X} \pm s$, $n=74$)

Tab. 2 Comparison of blood glucose-related indexes between the two groups after the treatment($\bar{X} \pm s$, $n=74$)

组别	FBG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-β	HOMA-IR
对照组	6.43 ± 0.77	9.04 ± 0.92	13.96 ± 2.78	2.42 ± 0.61	5.24 ± 0.97
观察组	5.28 ± 0.74	8.43 ± 0.87	10.95 ± 3.56	3.18 ± 0.65	4.43 ± 0.82
t 值	9.263	4.144	5.733	7.334	5.486
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 两组患者治疗后脂肪细胞因子水平比较($\bar{X} \pm s$,ng/mL, $n=74$)

Tab. 3 Comparison of adipocytokine levels between the two groups after the treatment($\bar{X} \pm s$,ng/mL, $n=74$)

组别	omentin-1	nesfatin-1	visfatin	chemerin	leptin
对照组	17.86 ± 5.24	0.82 ± 0.31	9.78 ± 2.61	3.82 ± 0.81	13.72 ± 2.46
观察组	22.71 ± 4.92	1.11 ± 0.33	7.94 ± 1.74	3.34 ± 0.79	10.03 ± 2.94
t 值	5.804	5.510	5.046	3.649	8.033
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组患者治疗后微炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 74$)
Tab. 4 Comparison of inflammatory factors levels in the two groups after the treatment($\bar{X} \pm s, n = 74$)

组别	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/mL)	SAA(ng/mL)
对照组	15.24 $\pm$ 3.64	7.35 $\pm$ 2.37	15.23 $\pm$ 3.89
观察组	13.48 $\pm$ 2.77	6.54 $\pm$ 1.56	12.86 $\pm$ 3.42
t 值	3.310	2.456	3.936
P 值	0.001	0.015	<0.001

表5 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 74$]
Tab. 5 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 74$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	30(40.54)	30(40.54)	14(18.92)	60(81.08)
观察组	39(52.70)	33(44.59)	2(2.70)	72(97.30)
χ^2 值				10.091
P 值				0.001

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 74$]
Tab. 6 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups [case(%), $n = 74$]

组别	低血糖	体质量增加	胃肠道反应
对照组	7(9.46)	3(4.05)	2(2.70)
观察组	3(4.05)	0(0)	3(4.05)
χ^2 值	1.716	3.062	0.207
P 值	0.190	0.080	0.649

恢复效果较差,且无法阻止胰岛B细胞的受损^[5]。二甲双胍通过增加肌肉组织对肝糖原的利用率及减少肝糖原异生而起到减轻胰岛素抵抗、降低血糖的作用,但不良反应较多^[6]。利拉鲁肽为人胰高血糖素样肽1的受体激动剂,可促进胰岛B细胞生长、分化,修复胰岛B细胞损伤,恢复胰岛功能,从而起到降低血糖的作用^[7]。本研究结果显示,与对照组比较,观察组患者治疗后的FBG,2hPG,FINS,HOMA-IR均更低,HOMA- β 更高,表明利拉鲁肽联合二甲双胍治疗新诊断肥胖2型糖尿病患者可减轻胰岛素抵抗,胰岛B细胞功能恢复更好,血糖降低效果更显著。王雅清^[8]的研究结果与本研究一致,且发现两药联用可降低患者的收缩压。有研究表明,omentin-1可促进脂肪细胞对胰岛素介导的葡萄糖摄取,并具有抗炎作用^[9];nesfatin-1可抑制摄食,从而降低患者体质量^[10];visfatin可诱导脂肪细胞分化,促进葡萄糖转化为脂肪沉积在患者体内^[11];chemerin参与胰岛素抵抗的进展,与糖尿病患者肥胖的发生相关^[12];leptin可导致病态肥胖,且人血浆leptin水平与人体脂肪质量呈正相关^[13]。本研究结果显示,观察组患者保护性脂肪细胞因子(omentin-1,nesfatin-1)水平更高,损伤性脂肪细胞因子(visfatin,chemerin,leptin)水平更低,表明利拉鲁肽可调节脂肪细胞因子的分泌,改善患者的肥胖状态,减轻体质量。观察组患者炎症因子水平更低,表明利

拉鲁肽可进一步减轻炎症反应。观察组总有效率高于对照组,与贾真等^[14]的研究结果一致,表明利拉鲁肽与二甲双胍的协同作用较好。且两组不良反应发生率相当,表明加用利拉鲁肽不会明显增加不良反应。

综上所述,利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖新诊断2型糖尿病协同作用较好,可调节脂肪细胞因子,减少脂肪沉积,减轻体质量,改善肥胖状态,同时可减轻胰岛素抵抗,促进胰岛B细胞生长、分化,恢复胰岛B细胞功能,血糖控制效果较好,且炎症反应较轻。

参考文献

- [1] 姜天,张楠,左旭阳,等.艾塞那肽可改善肥胖2型糖尿病患者饮食习惯[J].中华糖尿病杂志,2017,9(1):37-40.
- [2] 纪立农,刘静,杨静,等.二甲双胍缓释片和速释片治疗中国南北方2型糖尿病患者的疗效与安全性比较[J].中国糖尿病杂志,2019,27(5):369-374.
- [3] 肖强,刘红艳.利拉鲁肽和西格列汀在治疗2型糖尿病中的长期益处对比[J].中国医院药学杂志,2018,38(11):1207-1211.
- [4] 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].中华内分泌代谢杂志,2014,30(8):893-942.
- [5] 张敏.维格列汀联合二甲双胍对比单用二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效和安全性[J].中国临床研究,2018,31(6):763-766.
- [6] 王齐兵,唐世琪.影响二甲双胍初治2型糖尿病效果因素分析[J].安徽医药,2018,22(1):78-80.
- [7] 陆春丽,胡东辉,褚加成,等.利拉鲁肽对糖尿病前期小鼠胰岛功能及胰岛微血管内皮细胞作用的研究[J].中国糖尿病杂志,2018,26(5):66-70.
- [8] 王雅清.利拉鲁肽联合二甲双胍治疗2型糖尿病临床疗效和安全性评估分析[J].河北医药,2019,41(3):73-76.
- [9] MONTAZERIFAR F,BAKHSIPOUR AR,KARAJIBANI M,et al. Serum omentin-1,vaspin,and apelin levels and central obesity in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J].J Res Med Sci,2017,22(1):70.
- [10] 朱亭,邓月珍,李正香,等.利拉鲁肽对初诊肥胖2型糖尿病患者血清 nesfatin-1 和炎症指标的影响[J].国际内分泌代谢杂志,2018,38(6):366-369.
- [11] MELLICK PF,FEGER BJ,OBERLIN DJ,et al. High-Intensity Exercise and Carbohydrate Supplementation do not Alter Plasma Visfatin[J].Journal of Sports Science & Medicine,2017,16(1):69-76.
- [12] 何永正,王俊平,王秀菊.2型糖尿病及2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清 chemerin 水平的变化[J].检验医学与临床,2017,14(2):188-189.
- [13] FARIMANI AR,HARIRI M,AZIMI-NEZHAD M,et al. The effect of n-3 PUFAs on circulating adiponectin and leptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].Acta Diabetologica,2018,55(1):641-643.
- [14] 贾真,何旺,张渭涛,等.利拉鲁肽联合二甲双胍在2型糖尿病患者中的防治效果及对机体免疫的影响研究[J].陕西医学杂志,2018,47(1):114-116.

(收稿日期:2020-07-23;修回日期:2020-12-05)