

论 著

(临床研究)

胰岛素强化序贯利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并肥胖患者的疗效观察

阮 园, 查 敏, 叶丽芳, 张 舒, 贾 佳, 王丽娟, 徐巍龙, 周静波, 余 旭, 余江毅

【摘要】 目的 探讨胰岛素强化序贯利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病伴有肥胖症状患者的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2017 年 1 月至 2019 年 12 月江苏省中医院内分泌科收治的 80 例 2 型糖尿病合并肥胖患者的临床资料,按治疗方法不同分为 2 组,每组 40 例,对照组给予胰岛素强化治疗联合二甲双胍序贯甘精胰岛素治疗,利拉鲁肽组给予胰岛素强化治疗联合二甲双胍序贯利拉鲁肽治疗,疗程 12 周。对比分析 2 组患者治疗前后的体重指数 (BMI)、血糖相关指标 (FPG、2hPG、HbA1c)、血脂相关指标 (TC、TG、HDL-C、LDL-C)、炎症相关指标 (IL-6、TNF- α) 水平的变化情况。**结果** 治疗前,2 组 BMI、血糖相关指标、血脂相关指标、炎症相关指标相比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后,利拉鲁肽组 BMI [(26.40 \pm 1.60) kg/m²]、FPG [(6.95 \pm 0.82) mmol/L]、2hPG [(7.49 \pm 0.95) mmol/L]、HbA1c [(7.02 \pm 0.82) %] 水平低于对照组 [(28.7 \pm 1.9) kg/m²、(7.02 \pm 1.01) mmol/L、(8.92 \pm 1.01) mmol/L、(7.56 \pm 0.84) %] ; TC [(4.60 \pm 1.09) mmol/L]、TG [(0.90 \pm 0.79) mmol/L]、HDL-C [(1.60 \pm 0.24) mmol/L]、LDL-C [(2.60 \pm 0.78) mmol/L] 水平低于对照组 [(6.10 \pm 0.96) mmol/L、(1.50 \pm 0.57) mmol/L、(1.30 \pm 0.32) mmol/L、(3.00 \pm 0.45) mmol/L] ; IL-6 [(9.64 \pm 1.05) ng/L]、TNF- α [(28.85 \pm 5.32) ng/L] 水平低于对照组 [(12.34 \pm 1.83) ng/L、(36.08 \pm 5.17) ng/L], 差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。**结论** 胰岛素强化序贯利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并肥胖患者能够有效地控制血糖、体重,改善血脂代谢,减轻炎症反应,具有较高的临床应用价值。

【关键词】 利拉鲁肽; 胰岛素; 肥胖症; 2 型糖尿病; 脂代谢障碍**【中图分类号】** R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2021)02-0122-04**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.02.003

Effect of liraglutide treatment after intensive insulin therapy on type 2 diabetes with obesity

RUAN Yuan, ZHA Min, YE Li-fang, ZHANG Shu, JIA Jia, WANG Li-juan, XU Wei-long, ZHOU Jing-bo, YU Xu, YU Jiang-yi

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Province Hospital of TCM, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of insulin - enhanced sequential liraglutide in the treatment of type 2 diabetes mellitus with obesity. **Methods** The clinical data of 80 patients with type 2 diabetes and obesity were retrospectively analyzed. They were divided into two groups according to different treatment methods, each with 40 cases. The control group had glargine therapy after intensive insulin therapy combined with metformin, and the observation had liraglutide therapy after intensive insulin therapy combined with metformin for 12 weeks. The indexes of BMI, FPG, 2hPG, HbA1c, TC, TG, HDL-C, LDL-C, IL-6, TNF- α were analyzed. **Results** Before treatment, there were no statistically significant differences of BMI, FPG, 2hPG, HbA1c, TC, TG, HDL-C,

LDL-C, IL-6, TNF- α between the two groups ($P>0.05$). After treatment, BMI [(26.40 \pm 1.60) kg/m²], FPG [(6.95 \pm 0.82) mmol/L], 2hPG [(7.49 \pm 0.95) mmol/L], HbA1c [(7.02 \pm 0.82) %] were lower in the observation group than that in the control group [(28.70 \pm 1.90) kg/m², (7.02 \pm 1.01) mmol/L, (8.92 \pm 1.01) mmol/L, (7.56 \pm 0.84) %].**基金项目:**国家自然科学基金(81704022);江苏省第十四批“六大人才高峰”高层次人才选拔培养项目(WSN-088)**作者单位:**210029 南京,南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)内分泌科(阮 园、查 敏、叶丽芳、张 舒、贾 佳、王丽娟、徐巍龙、周静波、余 旭、余江毅)**通信作者:**查 敏, E-mail: zhamin16@163.com

TC [(4.60±1.09) mmol/L], TG [(0.90±0.79) mmol/L], HDL-C [(1.60±0.24) mmol/L], LDL-C [(2.60±0.78) mmol/L] were lower in the observation group than that in the control group [(6.10±0.96) mmol/L, (1.50±0.57) mmol/L, (1.30±0.32) mmol/L, (3.00±0.45) mmol/L]. IL-6 [(9.64±1.05) ng/L], TNF- α [(28.85±5.32) ng/L] were lower in the observation group than that in the control group [(12.34±1.83) ng/L, (36.08±5.17) ng/L] ($P<0.01$). **Conclusion** Liraglutide treatment after intensive glycemic control with insulin therapy for patients with type 2 diabetes and obesity is effective in controlling blood sugar, lowering body weight, regulating blood lipid metabolism, reducing inflammatory response, which has high value of clinical application.

[Key words] liraglutide; insulin; obesity; type 2 diabetes; lipid metabolism disorders

0 引言

2 型糖尿病是临床常见的内分泌代谢疾病,约 50% 的 2 型糖尿病患者伴有不同程度的肥胖。长期肥胖容易导致脂质代谢异常,心脑血管意外的发生率增加,严重危及患者的生活质量。对于 2 型糖尿病患者,早期开始强化胰岛素治疗不仅可以尽快控制血糖,改善胰岛 β 细胞功能,还可以改善脂质代谢,预防或延缓糖尿病相关并发症的发展。然而,与非肥胖患者相比,2 型糖尿病合并肥胖患者具有更强的胰岛素抵抗,这削弱了胰岛素强化治疗的效果。因此,在治疗这类患者时,不仅要控制血糖,还要控制患者的体重^[1-3]。利拉鲁肽是胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 的类似物,不仅能控制血糖,保护胰岛 β 细胞,还能减轻患者体重,改善胰岛素抵抗,纠正脂代谢紊乱^[4-5]。本研究采用胰岛素强化序贯利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并肥胖患者,探讨其临床疗效,为临床诊治措施的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 1 月至 2019 年 12 月江苏省中医院内分泌科收治的 80 例 2 型糖尿病合并肥胖患者临床资料,其中男 48 例,女 32 例,年龄 42~75 岁。按照治疗方法的不同分为对照组和利拉鲁肽组,每组各 40 例。对照组给予胰岛素强化治疗联合二甲双胍序贯甘精胰岛素治疗,利拉鲁肽组给予胰岛素强化治疗联合二甲双胍序贯利拉鲁肽治疗。纳入标准:①符合 2013 版中国 2 型糖尿病防治指南的诊断标准:患者的空腹血糖在 7 mmol/L 以上或者患者 1 d 内的随机血糖值在 11.1 mmol/L 以上的,并伴有糖尿病的明显症状,或血糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L;②体重指数 ≥ 28 kg/m²。排除标准:①治疗依从性差;②肝肾功能障碍患者;③哺乳期或妊娠期妇女;④精神病患者^[6]。

1.2 方法 每组患者均接受为期 7 d 的强化胰岛

素治疗,胰岛素泵用于持续皮下输注,二甲双胍口服,每次 0.5 g,每天 3 次。血糖在 7 d 内达到标准并维持在标准水平。7 d 后,停止强化胰岛素泵治疗,改为序贯治疗 12 周。序贯治疗方案:对照组患者接受甘精胰岛素注射,起始剂量为前期胰岛素泵的基础量,每晚 1 次,并根据血糖水平调整剂量,同时二甲双胍继续服用;利拉鲁肽组患者接受利拉鲁肽注射,继续服用二甲双胍,利拉鲁肽初始用量为 0.6 mg/d,如果 1 周后无明显的胃肠道不良反应增加到 1.2 mg/d,最大剂量可增至 1.8 mg/d。

1.3 观察指标 对比分析 2 组患者治疗前后的体重指数 (BMI)、血糖相关指标、血脂相关指标、炎症相关指标水平的变化情况。分别在治疗前和治疗后 12 周,患者清晨空腹采集静脉血,通过 Olympus 全自动生化检测仪检测患者的血糖相关指标:空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c});血脂相关指标:总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C);应用酶联免疫吸附法检测炎症相关指标:白细胞介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。所有患者的血糖控制目标参照 2013 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》,空腹血糖 (FBG) 范围为 4.4~7.0 mmol/L,2hPG ≤ 10.0 mmol/L。低血糖事件的判断:血糖 ≤ 3.9 mmol/L^[6]。并观察 2 组患者在治疗过程中的不良反应。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件对数据进行整理和分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前,2 组患者 BMI、血糖相关指标 (FPG、2hPG、HbA_{1c})、血脂相关指标 (TC、TG、HDL-C、LDL-C)、炎症相关指标 (IL-6、TNF- α) 水平比较差异均无

统计学意义 ($P>0.05$); 而治疗 12 周后, 2 组患者 BMI、血糖相关指标、血脂相关指标、炎症相关指标均低于治疗前, 其中利拉鲁肽组患者的各指标降低程度均优于对照组, 差异均有统计学意义 ($P<0.01$); 见表 1-表 3。在治疗过程中, 对照组发生胃肠道反应 1 例、低血糖 2 例, 利拉鲁肽组发生胃肠道反应 2 例、低血糖 2 例。

表 1 入组 2 型糖尿病合并肥胖患者治疗前后 BMI 及血糖相关指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 ($n=40$)		利拉鲁肽组 ($n=40$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BMI (kg/m^2)	28.90 \pm 1.80	28.70 \pm 1.90*	28.80 \pm 1.90	26.40 \pm 1.60*#
FPG (mmol/L)	12.21 \pm 1.27	7.02 \pm 1.01*	12.19 \pm 1.42	6.95 \pm 0.82*#
2hPG (mmol/L)	16.18 \pm 1.72	8.92 \pm 0.93*	16.09 \pm 1.83	7.49 \pm 0.95*#
HbA1c (%)	8.15 \pm 0.58	7.56 \pm 0.84*	8.22 \pm 0.87	7.02 \pm 0.82*#

与同组治疗前比较, * $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, # $P<0.01$

表 2 入组 2 型糖尿病合并肥胖患者治疗前后血脂相关指标的比较 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

指标	对照组 ($n=40$)		利拉鲁肽组 ($n=40$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TC	7.48 \pm 1.19	6.10 \pm 0.96*	7.52 \pm 1.05	4.60 \pm 1.09*#
TG	2.80 \pm 0.28	1.50 \pm 0.57*	2.70 \pm 1.01	0.90 \pm 0.79*#
HDL-C	1.00 \pm 0.23	1.30 \pm 0.32*	1.00 \pm 0.15	1.60 \pm 0.24*#
LDL-C	3.80 \pm 0.31	3.00 \pm 0.45*	3.80 \pm 0.54	2.60 \pm 0.78*#

与同组治疗前比较, * $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, # $P<0.01$

表 3 入组 2 型糖尿病合并肥胖患者治疗前后炎症相关指标的比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/L)

指标	对照组 ($n=40$)		利拉鲁肽组 ($n=40$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6	15.40 \pm 1.15	12.34 \pm 1.83*	15.38 \pm 1.63	9.64 \pm 1.05*#
TNF- α	52.48 \pm 6.12	36.08 \pm 5.17*	51.99 \pm 7.84	28.85 \pm 5.32*#

与同组治疗前比较, * $P<0.01$; 与对照组治疗后比较, # $P<0.01$

3 讨 论

2 型糖尿病的特征是胰岛素抵抗、胰岛素分泌受损及肝糖原异常增生^[6]。研究表明, 肥胖是 2 型糖尿病的危险因素之一。由于肥胖患者脂肪较多, 对胰岛素的敏感性降低, 葡萄糖利用率也降低, 导致异常的糖耐量。因此, 2 型糖尿病合并肥胖患者的高血糖和高胰岛素血症比非肥胖 2 型糖尿病患者更严重, 且糖尿病并发症的发生率高于非肥胖 2 型糖尿病患者。因此, 一旦确诊为 2 型糖尿病合并肥胖, 应尽快给予有效治疗^[7], 胰岛素强化治疗是

常用的治疗 2 型糖尿病方法, 其作用原理为胰岛素分子与肌肉和脂肪细胞中的胰岛素受体结合, 增加了体内血糖的摄取和转化, 并减少肝脏葡萄糖的输出, 改善胰岛素功能, 以达到降低血糖的效果。然而, 由于 2 型糖尿病合并肥胖患者具有较强的胰岛素抵抗, 单一的胰岛素强化治疗方案不能达到理想的效果, 因此有必要结合能够控制患者体重的治疗方案^[8]。另外, 二甲双胍作为临床治疗 2 型糖尿病的首选药物, 通过增加肝糖原合成和减少肠道葡萄糖吸收来控制血糖水平, 具有降糖、减轻体重、保护心血管和改善胰岛素抵抗等特点。然而, 有研究表明, 部分患者服用二甲双胍不能很好地控制血糖和改善胰岛 β 细胞功能, 因此常与其他降糖药物联合使用^[8-10]。

利拉鲁肽是一种人胰高糖素样肽-1 类似物, 属于内源性长促胰岛素激素, 能促进胰腺 β 细胞分泌胰岛素, 减少胰高血糖素的分泌, 抑制食欲中枢, 减缓胃排空, 达到控制血糖和体重的目的^[10-11]。本研究表明, 在治疗 12 周后, 利拉鲁肽组患者的 BMI 和血糖相关指标 (FPG、2hPG、HbA1c) 水平明显低于对照组, 说明胰岛素强化序贯利拉鲁肽治疗的降糖作用比胰岛素强化序贯甘精胰岛素治疗的降糖效果更强, 分析其原因主要是因为 2 组治疗方案中的药物均具有降血糖作用, 而利拉鲁肽半衰期长, 发挥降糖作用时间较长, 可使血糖得到更进一步的控制, 同时利拉鲁肽使患者在较长一段时间内伴有饱腹感, 减少进食, 从而达到控制患者体重的目的。

2 型糖尿病合并肥胖患者通常伴有脂质代谢紊乱, 在本研究中, 2 组患者的血脂相关指标均高于正常值, 说明 2 组患者均存在脂代谢紊乱, 2 组患者在治疗后血脂相关指标 (TC、TG、HDL-C、LDL-C) 均较治疗前有改善, 其中利拉鲁肽组患者的血脂相关指标改善程度优于对照组, 分析其原因可能是因为利拉鲁肽具有改善脂质代谢紊乱, 降低患者体重的作用, 因此血脂相关指标改善得更好^[12-13]。

有研究表明, 2 型糖尿病是一种免疫介导的炎症疾病, 患者体内不断增高的血糖, 引起机体单核巨噬细胞合成异常, 分泌释放紊乱, 在体内形成炎症状态, 损害多器官功能^[14-15]。TNF- α 和 IL-6 的主要在单核细胞分泌释放, 上述两种因子可作用于内皮细胞, 增加黏附因子和趋化蛋白的合成, 是炎症级联反应的

核心因子。TNF- α 可通过以下途径影响糖尿病的发展:①TNF- α 可直接作用于胰岛 β 细胞,引起胰岛 β 细胞受损,导致胰岛素抵抗;②TNF- α 可刺激人体中性粒细胞产生超氧化物,从而影响机体的脂质及糖代谢;③TNF- α 的毒性作用还会损伤肾小球细胞、系膜细胞及上皮细胞。然而患者体内的 IL-6 含量达到一定浓度的时候能够破坏胰岛素 β 细胞,导致胰岛素合成功能紊乱,使患者体内的胰岛素功能减低,而胰岛素不足又反过来促进炎症反应,导致体内 IL-6 水平升高,形成一个恶性循环,促进糖尿病的发展,加重病情^[15-16]。本研究显示,2 型糖尿病患者血清中炎症相关指标(IL-6、TNF- α)的含量较高,证实其炎症状态。而在治疗 12 周后,利拉鲁肽组患者的炎症相关指标(IL-6、TNF- α)水平改善情况优于对照组,提示利拉鲁肽能够有效纠正 2 型糖尿病合并肥胖患者体内的炎症反应状况。

在观察治疗中发生的不良反应时发现,2 组的不良反应发生率低,说明胰岛素强化序贯利拉鲁肽治疗具有较高的安全性。当然,本研究也存在不足之处,如研究病例较少,观察时间较短,提供证据等级有限,后续还有待更进一步的大样本量研究来支持。

综上所述,与胰岛素强化序贯甘精胰岛素治疗相比,胰岛素强化序贯利拉鲁肽治疗 2 型糖尿病合并肥胖能够更有效地控制血糖、体重,改善脂代谢,减轻炎症反应,具有良好的安全性,近期疗效确切,远期疗效还需要更进一步观察,具有较高的临床应用价值。

【参考文献】

- [1] Bae JP, Lage MJ, Mo D, *et al.* Obesity and glycemic control in patients with diabetes mellitus: analysis of physician electronic health records in the US from 2009-2011[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(2): 212-220.
- [2] 陈俊秀,孙中帅,郑周琴,等. 2 型糖尿病患者血糖波动与体重指数相关性研究[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(8): 835-838.
- [3] Kenkre J, Tan T, Bloom S. Treating the obese diabetic[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2013, 6(2): 171-183.
- [4] Home P, Riddle M, Cefalu WT, *et al.* Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? [J] *Diabetes Care*, 2014, 37(6): 1499-1508.
- [5] Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, *et al.* NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical Trial [J]. *JAMA*, 2015, 314(7): 687-699.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498.
- [7] 周翔海. 肥胖合并 II 型糖尿病患者的特征分析-基于患者的临床研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(6): 575-576.
- [8] Halawi H, Khemani D, Eckert D, *et al.* Effect of liraglutide on weight, satiation, and gastric functions in obesity: a randomised, placebo controlled pilot trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017, 2(12): 890-899.
- [9] 王春华,苏建彬,王雪琴. 不同 HbA1c 水平 2 型糖尿病患者的胰岛细胞功能比较[J]. *东南国防医药*, 2020, 22(2): 156-160.
- [10] Bajaj HS, Venn K, Ye C, *et al.* Lowest glucose variability and hypoglycemia are observed with the combination of a GLP-1 receptor agonist and basal insulin (VARIATION study) [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(2): 194-200.
- [11] Rawshani A, Rawshani A, Franzen S, *et al.* Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 633-644.
- [12] Ostergaard L, Frandsen CS, Madsbad S. Treatment potential of the GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus: a review. *Expert Rev Clin Pharmacol* [J]. 2016, 9(2): 241-265.
- [13] Kochar IS, Sethi A. Efficacy and safety of liraglutide in Indian adolescents with obesity [J]. *Obes Sci Pract*, 2019, 5(3): 251-257.
- [14] Kaneko S, Nishijima K, Bosch-Traberger H, *et al.* Efficacy and Safety of Adding Liraglutide to Existing Insulin Regimens in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Post-Hoc Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. *J Diabetes Investig*, 2018, 9(4): 840-849.
- [15] Overbeek JA, Heintjes EM, Huisman EL, *et al.* Clinical Effectiveness of Liraglutide vs Basal Insulin in a Real-World Setting: Evidence of Improved Glycaemic and Weight Control in Obese People With Type 2 Diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(9): 2093-2102.
- [16] Ahmann A, Rodbard HW, Rosenstock J, *et al.* Efficacy and safety of liraglutide versus placebo added to basal insulin analogues (with or without metformin) in patients with type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17(11): 1056-1064.

(收稿日期:2020-08-08; 修回日期:2020-09-08)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:朱一超)