

利拉鲁肽简化肥胖 2 型糖尿病患者降糖治疗方案的临床观察

黄蓉 黄建青 陈彤

【摘要】 目的 评价利拉鲁肽简化肥胖 2 型糖尿病患者降糖治疗方案的效果。**方法** 选取 52 例接受复杂降糖治疗方案（口服格列吡嗪、二甲双胍缓释片、吡格列酮及阿卡波糖）后仍难以控制血糖的肥胖 2 型糖尿病患者为研究对象，在原有治疗方案的基础上，于每日睡前皮下注射利拉鲁肽半年，随访观察 1 年，分别比较加用利拉鲁肽治疗前、治疗半年后、停用利拉鲁肽半年后各项代谢指标、稳态模型评估的胰岛素分泌指数（HOMA- β ）、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）的变化及降糖治疗方案的变化情况。**结果** 加用利拉鲁肽治疗半年后复查 52 例的空腹血糖、餐后 2 h 血糖、GHbA_{1c}、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、尿酸、收缩压均较治疗前降低（ P 均 <0.017 ），腰围、体质量及 BMI 也较治疗前下降（ P 均 <0.017 ），空腹 C 肽水平及 HOMA- β 较治疗前升高、HOMA-IR 较治疗前降低（ P 均 <0.017 ）；停用利拉鲁肽半年后与停药时相比，除了收缩压和空腹 C 肽外，52 例其余上述各项指标仍有进一步的改善（ P 均 <0.017 ）。加用利拉鲁肽治疗半年后及停用利拉鲁肽半年后分别有 61.5% 及 76.9% 的患者调整为 1~3 种药物联合治疗方案。**结论** 利拉鲁肽有助于改善肥胖 2 型糖尿病患者各项代谢指标，改善胰岛素抵抗，保护胰岛 β 细胞功能，能有效简化降糖治疗方案。

【关键词】 利拉鲁肽；肥胖；2 型糖尿病；血糖

Effect of liraglutide on simplifying the therapeutic scheme for obese patients with type 2 diabetes mellitus

Huang Rong, Huang Jianqing, Chen Tong. Department of Endocrinology, the First Hospital of Longyan Affiliated to Fujian Medical University, Longyan 364000, China

Corresponding author, Chen Tong, E-mail: nfbct@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effect of liraglutide upon simplifying the therapeutic scheme for obese patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Fifty two obese patients with type 2 diabetes mellitus, whose glucose levels were uncontrolled by oral use of four hypoglycemic agents (glipizide, extended-release metformin tablet, pioglitazone and acarbose), were recruited in this study. On the basis of original therapeutic scheme, subcutaneous injection of liraglutide was administered daily before the bedtime for half a year. During 1-year follow up, the changes in each metabolic parameter, homeostatic model assessment of the insulin secretion index (HOMA- β), insulin resistance index (HOMA-IR) and therapeutic scheme were statistically compared before, after 6-month use of liraglutide and 6 months after the discontinuation of liraglutide use. **Results** After supplementary use of liraglutide for 6 months, fasting plasma glucose, 2 h postprandial blood glucose, GHbA_{1c}, triglyceride, total cholesterol LDL-C, uric acid level and systolic blood pressure were significantly decreased (all $P < 0.017$), and the waist circumference, body weight and body mass index (BMI) were also dramatically declined (all $P < 0.017$), fasting C-peptide and the HOMA- β were significantly increased, whereas the HOMA-IR was considerably decreased (all $P < 0.017$). At 6 months after discontinuing the use of liraglutide, these parameters (except fasting C-peptide and systolic blood pressure) in all patients were further improved (all $P < 0.017$). Upon the completion of 6-month treatment, 61.5% of patients were adjusted to receive therapy of 1 to 3 types of agents, and 76.9% of patients at 6 months after discontinuing use of liraglutide. **Conclusions** Application of liraglutide can significantly improve the metabolic indexes, improve insulin

resistance, protect islet β cell function and effectively simplify the therapeutic scheme for obese patients with type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Liraglutide; Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Blood glucose

随着社会生活水平的逐年提高,我国糖尿病患者超质量和肥胖的比例也不断攀升^[1-2]。对许多肥胖 2 型糖尿病患者来说,生活方式干预难奏效,采用传统降糖药物治疗时也常需联用多药,导致治疗方案复杂化^[3]。有报道显示,新型降糖药物胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物可有效控制初诊及血糖控制不佳的肥胖 2 型糖尿病患者的血糖,并可降低其体重质量,但笔者发现对该药是否可简化降糖治疗方案的报道较少^[4-5]。2012 年 5 月至 2015 年 3 月,我们应用利拉鲁肽治疗了 52 例曾接受复杂降糖治疗方案的肥胖 2 型糖尿病患者,现将结果报告如下。

对象与方法

一、研究对象

2012 年 5 月至 2015 年 3 月在我院内分泌科接受治疗的 52 例肥胖 2 型糖尿病患者为研究对象,其中男 27 例、女 25 例,年龄 (45.3 ± 8.1) 岁,病程 $4.5(1.5 \sim 10.2)$ 年。所有患者均符合以下纳入及排除标准。纳入标准:符合 2 型糖尿病诊断标准;接受至少 3 个月的 4 种口服药物联合降糖方案治疗(二肽基肽酶 IV 抑制剂除外),血糖仍控制不佳,4 种用药包括格列吡嗪(迪沙)10 mg、3 次/日,二甲双胍缓释片(麦克罗辛)1 g、2 次/日,吡格列酮(艾克拓)45 mg、1 次/日,阿卡波糖(拜糖平)100 mg、3 次/日;BMI ≥ 28 kg/m²;男性腰围 ≥ 85 cm,女性腰围 ≥ 80 cm;血糖控制不佳(空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L);GHbA_{1c} $\geq 9.0\%$;自愿接受利拉鲁肽治疗,并签署药物治疗知情同意书。排除标准:合并感染性疾病;中重度肝、肾功能异常;严重的心脑血管疾病;增殖期糖尿病性视网膜病变;既往有急性胰腺炎史;经常出现低血糖。

二、方 法

1. 治疗方法

所有患者在整个研究期间均定期接受糖尿病护理专员个体化的糖尿病饮食及运动指导,大致定量每日的食物总热量及运动量。在维持原有治疗方案的基础上,加用利拉鲁肽(诺和力)睡前皮下注射,1 次/日,第 1 周用量 0.6 mg,第 2 周用量改为 1.2 mg,如血糖仍控制不理想,第 3~4 周用量

改为 1.8 mg,利拉鲁肽持续治疗半年。

2. 调整血糖控制目标

血糖控制目标为空腹血糖 ≤ 7.2 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2hPG)及睡前血糖 4.4~10 mmol/L。随机血糖 ≤ 3.9 mmol/L 为低血糖。应用强生(稳豪型)血糖仪定期监测空腹血糖、2hPG 及睡前血糖,根据血糖情况逐步调整原有治疗方案及口服降糖药物用量。

3. 检测项目

共随访观察 1 年,分别比较患者加用利拉鲁肽治疗前、治疗半年后、停用利拉鲁肽半年后各项代谢指标、稳态模型评估的胰岛素分泌指数(HOMA- β)、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的变化情况及治疗方案的变化情况。HOMA- $\beta = 20 \times$ 空腹胰岛素/(空腹血糖-3.5);HOMA-IR = 空腹血糖 \times 空腹胰岛素/22.5。并统计不良反应(胃肠道反应及低血糖等)的发生率。

三、统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件处理数据,所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,利拉鲁肽治疗前、治疗半年后及停用利拉鲁肽半年后各时间点指标比较先采用单组重复测量方差分析,再进行两两配对 t 检验(采用 Bonferroni 法校正检验水准, $\alpha' = 0.05/3$);利拉鲁肽治疗前、后各时间点治疗方案的比较采用配对 χ^2 检验。 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

一、加用利拉鲁肽治疗前、后各项指标变化情况

52 例加用利拉鲁肽治疗前、治疗半年后及停用利拉鲁肽半年后各项指标不同时间点间的比较差异均有统计学意义(P 均 <0.001);加用利拉鲁肽治疗半年后复查空腹血糖、2hPG、GHbA_{1c}、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、尿酸、收缩压均较治疗前降低($P < 0.017$),腰围、体质量及 BMI 也较治疗前减少($P < 0.017$),空腹 C 肽水平及 HOMA- β 较治疗前升高、HOMA-IR 较治疗前降低($P < 0.017$);停用利拉鲁肽半年后再随访,发现相比停药时,除了收缩压和空腹 C 肽外,患者其余上述各项指标仍有进一步的改善($P < 0.017$),见表 1。

表 1	52 例肥胖 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽治疗前、后各项指标的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)				
指 标	加用利拉鲁肽治疗前	治疗半年后	停用利拉鲁肽半年后	F 值	P 值
空腹血糖 (mmol/L)	13.16 \pm 2.86	8.14 \pm 1.08 ^a	6.84 \pm 0.73 ^{ab}	307.189	<0.001
2hPG (mmol/L)	20.16 \pm 3.45	11.86 \pm 1.32 ^a	9.05 \pm 1.17 ^{ab}	47.186	<0.001
GHbA _{1c} (%)	11.8 \pm 2.8	8.2 \pm 1.4 ^a	6.9 \pm 0.8 ^{ab}	193.601	<0.001
甘油三酯 (mmol/L)	2.86 \pm 1.34	2.25 \pm 0.63 ^a	1.70 \pm 0.56 ^{ab}	8.181	0.007
总胆固醇 (mmol/L)	6.36 \pm 1.80	5.04 \pm 0.78 ^a	4.47 \pm 0.56 ^{ab}	55.578	<0.001
LDL-C (mmol/L)	4.25 \pm 1.26	3.84 \pm 0.56 ^a	2.25 \pm 0.32 ^{ab}	58.333	<0.001
尿酸 (μ mol/L)	568.5 \pm 15.2	463.8 \pm 12.6 ^a	420.1 \pm 18.3 ^{ab}	56.593	<0.001
收缩压 (mm Hg)	146 \pm 12	138 \pm 10 ^a	136 \pm 14 ^a	24.813	<0.001
腰围 (cm)	105.2 \pm 8.4	101.3 \pm 7.6 ^a	95.7 \pm 8.3 ^{ab}	225.222	<0.001
体质量 (kg)	78.8 \pm 12.8	74.3 \pm 6.9 ^a	72.1 \pm 5.3 ^{ab}	43.558	<0.001
BMI (kg/m ²)	30.2 \pm 1.5	27.7 \pm 2.6 ^a	25.3 \pm 0.8 ^{ab}	21.742	<0.001
空腹 C 肽 (nmol/L)	0.65 \pm 0.19	0.86 \pm 0.23 ^a	0.88 \pm 0.14 ^a	134.318	<0.001
HOMA- β	39.40 \pm 6.18	45.65 \pm 5.83 ^a	66.70 \pm 4.82 ^{ab}	15.515	0.001
HOMA-IR	19.02 \pm 0.81	12.52 \pm 0.55 ^a	9.23 \pm 0.74 ^{ab}	160.882	<0.001

与治疗前比较,^a $P < 0.017$; 与治疗半年后比较,^b $P < 0.017$

二、加用利拉鲁肽治疗前、后降糖治疗方案的对比

所有患者在治疗前均接受 4 种降糖药物联合降糖治疗方案,在治疗过程中,随着血糖的改善,逐渐减量口服降糖药物的剂量及种类,治疗半年后

44.2% (23/52) 的患者停用了格列吡嗪,61.5% (32/52) 的患者调整为 1~3 种药物联合治疗方案;停用利拉鲁肽半年后,76.9% (40/52) 的患者调整为 1~3 种药物联合治疗方案,见表 2~4。

表 2	52 例肥胖 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽治疗前、后降糖治疗方案的变化情况			例
治疗方案	加用利拉鲁肽治疗前	加用利拉鲁肽治疗半年后	停用利拉鲁肽半年后	
二甲双胍缓释片	0	2	3	
吡格列酮	0	3	5	
二甲双胍缓释片 + 吡格列酮	0	5	6	
二甲双胍缓释片 + 阿卡波糖	0	5	6	
二甲双胍缓释片 + 格列吡嗪	0	9	10	
(A): 二甲双胍缓释片 + 吡格列酮 + 阿卡波糖	0	8	10	
(B): 格列吡嗪 + (A)	52	20	12	

表 3	52 例肥胖 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽治疗前及治疗半年后降糖治疗方案变化的统计学分析			例
加用利拉鲁肽治疗前	加用利拉鲁肽治疗半年后		χ^2 值	P 值
	1~3 种药物联合治疗者	4 种药物联合治疗者		
1~3 种药物联合治疗者	0	20	14.222	<0.001
4 种药物联合治疗者	52	32		

三、不良反应

52 例患者的不良反应主要为胃肠道不适,均在治疗的初期发生,6 例在加用利拉鲁肽治疗 1 个月

月内出现较为明显的恶心、食欲差、胀气,1 例有呕吐、腹泻症状,经对症处理后均好转,均能耐受后续的治疗。52 例于治疗期间均未发生急性胰腺

表 4 52 例肥胖 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽治疗前及停用利拉鲁肽半年后降糖治疗方案变化的统计学分析

例

加用利拉鲁肽治疗前	停用利拉鲁肽半年后		χ^2 值	P 值
	1~3 种药物联合治疗者	4 种药物联合治疗者		
1~3 种药物联合治疗者	0	12	25.000	<0.001
4 种药物联合治疗者	52	40		

炎，无出现严重低血糖，仅 3 例（5.8%）在加用利拉鲁肽治疗 2~3 个月后出现轻度低血糖，末梢血糖最低至 2.9 mmol/L，在进食及调整治疗方案后均未再发生低血糖。

讨 论

2 型糖尿病复杂的病理生理学特点和肥胖发病率的快速上升给治疗带来巨大的挑战，尤其是腹型肥胖者，内脏脂肪堆积往往引发高胰岛素血症和胰岛素抵抗，同时伴随 β 细胞功能受损^[6-7]。临床医师在制定降糖方案时，一般先采用双胍类、噻唑烷二酮类药物改善胰岛素抵抗，随着病程的进展，胰岛 β 细胞功能进行性衰竭，采用单药或双药降糖效果有限，常需再加用 α -糖苷酶抑制剂、促胰岛素分泌剂、二肽基肽酶 IV 抑制剂甚至胰岛素强化治疗等，即便如此，部分肥胖患者的血糖仍难以控制。复杂的降糖治疗方案一方面给患者带来沉重的经济负担，也弱化了患者对治疗方案的依从性，部分患者难以坚持，使治疗变得更为困难；另一方面，部分降糖药物不可避免地加重了高胰岛素血症，如促泌剂、胰岛素，进一步增加患者的体质量，甚至增加患者低血糖事件的发生率，不仅对全面控制血糖带来障碍，也可能增加 CAD、脑卒中等的发生风险，与综合治疗目的背道而驰^[8]。

因此，相比非肥胖的糖尿病患者，肥胖的 2 型糖尿病患者全面控制血糖的难度更大。幸运的是，新治疗药物的出现为临床治疗提供了更大的机遇，如利拉鲁肽、艾塞那肽等能使此类患者获得更有针对性的治疗，满足其治疗的全面需求^[9-11]。本研究结果显示，加用利拉鲁肽治疗半年后，患者空腹血糖、2hPG、GHbA_{1c}、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、尿酸、收缩压均较治疗前好转，腰围、体质量及 BMI 也较治疗前减少，腰围是内脏肥胖的标志，因此腰围的下降也伴随着胰岛素抵抗的减轻，另外患者的 HOMA- β 在治疗后也得到改善^[12]。停用利拉鲁肽半年后再随访，除了收缩压和空腹 C 肽外，患者其余各项指标仍有进一步的改善，可见利拉鲁肽在有效控糖的同时，也能有效纠正代谢紊乱，改

善胰岛素抵抗、改善胰岛 β 细胞功能，避免体质量的增加，带来减少体质量、腰围等额外的获益。由于利拉鲁肽具有血糖依赖性的促胰岛素分泌作用，故部分患者可停用格列吡嗪。国内外也有研究显示利拉鲁肽联合胰岛素治疗时，可减少胰岛素用量^[13-14]。因此加用利拉鲁肽后，大部分患者的治疗方案得到简化，治疗半年后 61.5% 的患者调整为 1~3 种药物联合治疗方案；甚至在停药半年后，仍有部分患者调整为 1~3 种药物联合治疗方案。本研究中的患者能获得较好的治疗结局，可能与患者的病程短、基础空腹 C 肽水平较好有关^[15]。有关利拉鲁肽的不良反应，除了治疗初期的胃肠道反应外，低血糖事件发生率低，也无发生其它严重不良反应，可见该药的安全性高。

但笔者发现利拉鲁肽治疗糖尿病仍存在许多障碍，首先，该药的费用较高，目前尚未在医保目录内，增加了患者的治疗成本，常限于经济条件好的患者，因此影响了本研究中患者使用利拉鲁肽的时间，导致不能延长观察时间、收集更多的入组患者作出更具说服力的评估；其次，利拉鲁肽只能通过皮下注射给药治疗，增加了部分患者的思想顾虑，降低了依从性；再者，利拉鲁肽所致的胃肠道不良反应会给部分患者带来不适，为使患者坚持治疗，临床医师应加强与患者的沟通，告知其采用剂量递增方案或进食时觉得饱腹即应停止进餐，宜少吃多餐，避免高脂饮食^[16-17]。

参 考 文 献

[1] Lao XQ, Ma WJ, Sobko T, Zhang YH, Xu YJ, Xu XJ, Yu DM, Nie SP, Cai QM, Xia L, Thomas GN, Griffiths SM. Overall obesity is leveling-off while abdominal obesity continues to rise in a Chinese population experiencing rapid economic development: analysis of serial cross-sectional health survey data 2002-2010. *Int J Obes (Lond)*, 2015, 39 (2): 288-294.

[2] 郭矩旋, 朱凯星, 庄晓霞, 甘标, 于海波, 潘捷云, 张政, 王国玲. 2010 年广州市珠海区 15 岁及以上居民糖尿病流行特征及危险因素分析. *中国慢性病预防与控制*, 2014, 22 (6): 697-700.

[3] 邹大进, 吴鸿. 严重肥胖性糖尿病的管理策略. *上海医学*, 2014, 37 (9): 729-734.

- [4] Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skj th TV, Andreasen AH, Jensen CB, DeFronzo RA; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA*, 2015, 314 (7): 687-699.
- [5] Feng P, Yu DM, Chen LM, Chang BC, Ji QD, Li SY, Zhu M, Ding SH, Zhang BZ, Wang SL, Li HT, Lin JN, Wang MJ, Guo JC, Liu J, Liu ZD, Wu ST, Yang JH. Liraglutide reduces the body weight and waist circumference in Chinese overweight and obese type 2 diabetic patients. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36 (2): 200-208.
- [6] 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会. 中国肥胖和 2 型糖尿病外科治疗指南 (2014). *中国实用外科杂志*, 2014, 34 (11): 1005-1010.
- [7] 谢良骏, 程木华. 糖尿病患者体脂变化及其危害. *新医学*, 2012, 43 (1): 59-61, 64.
- [8] Zhang PY. Cardiovascular disease in diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (15): 2205-2214.
- [9] 陆菊明. 2 型糖尿病体重管理的重要性及利拉鲁肽的应用优势. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22 (11): 1054-1056.
- [10] Ghuman NK, Saadah LM, Al Najjar MS, Shaheen DY, Am SI, Al Ali MM. Effectiveness of liraglutide in type ii diabetes mellitus management: Experience in emirati patients. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2015, 8: 67-72.
- [11] Kaku K, Kiyosue A, Ono Y, Shiraiwa T, Kaneko S, Nishijima K, Bosch-Traberg H, Seino Y. Liraglutide is effective and well tolerated in combination with an oral antidiabetic drug in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, 52-week, open-label, parallel-group trial. *J Diabetes Investig*, 2016, 7 (1): 76-84.
- [12] Feng P, Yu DM, Chen LM, Chang BC, Ji QD, Li SY, Zhu M, Ding SH, Zhang BZ, Wang SL, Li HT, Lin JN, Wang MJ, Guo JC, Liu J, Liu ZD, Wu ST, Yang JH. Liraglutide reduces the body weight and waist circumference in Chinese overweight and obese type 2 diabetic patients. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2015, 36: 200-208.
- [13] de Wit HM, Vervoort GM, Jansen HJ, de Grauw WJ, de Galan BE, Tack CJ. Liraglutide reverses pronounced insulin-associated weight gain, improves glycaemic control and decreases insulin dose in patients with type 2 diabetes: a 26 week, randomised clinical trial (ELEGANT). *Diabetologia*, 2014, 57 (9): 1812-1819.
- [14] Li CJ, Li J, Zhang QM, Lv L, Chen R, Lv CF, Yu P, Yu DM. Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 142.
- [15] Iwao T, Sakai K, Sata M. Postprandial serum C-peptide is a useful parameter in the prediction of successful switching to liraglutide monotherapy from complex insulin therapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2013, 27 (1): 87-91.
- [16] Freeman JS. Optimizing outcomes for GLP-1 agonists. *J Am Osteopath Assoc*, 2011, 111 (2 Suppl 1): eS15-eS20.
- [17] Unger JR, Parkin CG. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists: differentiating the new medications. *Diabetes Ther*, 2011, 2 (1): 29-39.

(收稿日期: 2016-03-15)

(本文编辑: 洪悦民)

