

# 达格列净联合利拉鲁肽在新诊断超重或肥胖2型糖尿病患者中的应用

范文华<sup>1</sup>, 吴建华<sup>2</sup>, 胡玥<sup>1</sup>, 包娜娜<sup>1</sup>, 陈华峰<sup>1</sup>, 师悦<sup>1</sup>

1. 安徽省军区合肥第二离职干部休养所, 合肥 230061; 2. 安徽省军区合肥第四离职干部休养所

**【摘要】 目的** 探讨达格列净联合利拉鲁肽对新诊断肥胖2型糖尿病患者糖脂代谢及体重的影响。**方法** 选取2021年1月1日至2022年12月31日在某干休所就诊的肥胖2型糖尿病(T2DM)患者164例,按照随机数字表法将患者分为2组:达格列净联合利拉鲁肽组(观察组,78例)及基础-餐时胰岛素组(对照组,76例),共观察12周。收集所有患者一般资料,并计算体重指数(BMI)、腰臀比(WHR),治疗前及治疗后分别采集晨血检测空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)等指标,另抽血测餐后2h血糖(P2hBG)。**结果** 治疗前,2组之间FBG、P2hBG、BMI、WHR、TG及TC等指标之间均差异无统计学意义。治疗后2组FBG、P2hBG、HbA1c均较治疗前下降,差异均有统计学意义( $P$ 值均 $<0.01$ )。观察组治疗后TG、TC、BMI、WHR、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)均较治疗前下降,差异有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ ),且组间差异有统计学意义( $P$ 值均 $<0.05$ )。治疗12周末,观察组无低血糖事件发生,对照组有4例(5%)发生10次轻度低血糖事件。观察组3例(3.6%)发生泌尿系感染,对照组无泌尿系感染事件发生;观察组共有6例(7.1%)出现胃肠道反应,对照组均无胃肠道反应。**结论** 对新诊断的肥胖T2DM患者,达格列净联合利拉鲁肽治疗的疗效与基础-餐时胰岛素强化治疗疗效相似,同时还具有减轻体重、调脂、降低血压、减少低血糖风险的优势。

**【关键词】** 糖尿病,2型;超重;肥胖症;达格列净;利拉鲁肽

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.04.017

## Clinical application of dapagliflozin combined with liraglutide in newly diagnosed overweight/obese type 2 diabetes patients

Fan Wenhua\*, Wu Jianhua, Hu Yue, Bao Na'na, Chen Huafeng, Shi Yue

\* Anhui Provincial Military Region Hefei Second Retired Cadre Rest Center, Hefei 230061, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of dapagliflozin combined with liraglutide on glucose and lipid metabolism and body weight in newly diagnosed overweight or obese patients with type 2 diabetes. **Methods** One hundred and sixty-four obese type 2 diabetes (T2DM) patients who visited a cadre rest center from January 1, 2021 to December 31, 2022 were divided into two groups according to random number table: dapagliflozin combined with liraglutide group (observation group,  $n=84$ ) and basic-meal insulin group (control group,  $n=80$ ) with a total of 12 weeks of observation. General information from all patients was collected and body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR) were calculated, fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (P2hBG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), triglycerides (TG), and cholesterol (TC) were tested. **Results** Before treatment, there were no significant differences in FBG, P2hBG, BMI, WHR, TG, and TC between the two groups. After treatment, FBG, P2hBG, and HbA1c were all significantly decreased in both groups when compared with before treatment ( $P < 0.01$ ). After treatment, TG, TC, BMI, WHR, systolic blood pressure (SBP), and diastolic blood pressure (DBP) ( $P < 0.05$ ) were all significantly decreased in the observation group when compared with before treatment, and the differences between two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 12 weeks of treatment, there were no hypoglycemic events in the observation group, while 4 cases (5%) had 10 mild hypoglycemic events in control group. 3 cases (3.6%) developed urinary tract infections in observation group, while no urinary tract infections occurred in control group. A total of 6 cases (7.1%) experienced gastrointestinal reactions in observation group, while no gastrointestinal reactions were observed in control group. **Conclusions** The efficacy of dapagliflozin combined with liraglutide treatment is similar to that of basal-meal insulin intensive therapy in newly diagnosed overweight or obese T2DM patients, which has many advantages in reducing weight, adjusting fat, lowering blood pressure, and reducing the risk of hypoglycemia.

**【Keywords】** Diabetes mellitus, type 2; Overweight; Obesity; Dapagliflozin; Liraglutide

肥胖是糖尿病、高血压及心脑血管疾病等多种疾病的重要危险因素。我国约60%的2型糖尿病(T2DM)患者合并肥胖,而肥胖会加重胰岛素抵抗,给血糖的控制带来不利影响,两者之间形成恶性循环。T2DM患者的血糖管理策略,除平稳控糖外,尚需对体重、血脂、血压等因素进行综合管理。钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂是目前临床认为具有减重效果的降糖药物,但两者联合应用于新诊断的肥胖T2DM患者,其临床效果及安全性目前不十分明确。本研究拟将SGLT-2及GLP-1受体激动剂联合应用于新诊断肥胖T2DM患者,以探讨其临床效果及安全性。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2021年1月1日至2022年12月31日在某干休所就诊的T2DM患者164例,均符合1999年世界卫生组织糖尿病诊断和分型标准。纳入标准:年龄18~60岁;体重指数(BMI)≥25 kg/m<sup>2</sup>;空腹血糖(FBG)≥11.1 mmol/L或糖化血红蛋白(HbA1c)≥9.0%;未使用任何降糖药的新诊断T2DM患者。排除标准:合并糖尿病酮症或酮症酸中毒者;丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶大于正常上限2.5倍;既往有急性胰腺炎者、泌尿系生殖系统感染者、甲状腺髓样癌患者;三酰甘油≥5.6 mmol/L者。按照随机数字表法将患者分为达格列净联合利拉鲁肽组(观察组)78例,年龄(54.1±5.9)岁,基础-餐食胰岛素组(对照组)76例,年龄(53.8±6.1)岁;所有患者观察至12周末。本研究方案经安徽省军区合肥第二离职干部休养所批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法 对照组甘精胰岛素[赛诺菲(北京)制药有限公司生产]睡前应用联合赖脯胰岛素(礼来苏州制药有限公司生产)三餐前应用,根据血糖情况,调整胰岛素剂量。观察组达格列净(阿斯利康制药有限公司,10 mg/片)10 mg/d应用,联合利拉鲁肽[丹麦诺和诺德公司生产,3 mL:18 mg]每日早餐前皮下注射,0.6 mg/d起始,1周后若无胃肠道反应,且血糖控制不达标,加量至1.2 mg/d,最大剂量1.8 mg/d。所有患者入院后每日监测FBG、三餐后血糖及睡前指尖血糖。FBG控制目标为4.4~7.0 mmol/L,P2hBG控制目标为5.0~10.0 mmol/L。

若患者住院2周后血糖仍不达标,则调整降糖方案,并退出本研究。

1.3 观察指标 记录所有受试人员的性别、年龄、身高、体重、腰围、臀围、收缩压(SBP)、舒张压(DBP),计算BMI、腰臀比(WHR)。所有患者均隔夜空腹8 h以上,次晨抽取静脉血测定FBG和HbA1c,另抽血测P2hBG。

1.4 不良事件定义 ①低血糖事件:轻度低血糖事件指患者有低血糖症状,血糖值<3.9 mmol/L,自行进食后症状缓解。严重低血糖事件指患者出现中枢神经系统症状且需他人协助处理。②胃肠道反应:恶心、呕吐、腹泻等。③生殖、泌尿系统感染:尿频、尿急、尿痛等。

1.5 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内行配对 $t$ 检验,组间行独立样本 $t$ 检验;计数资料以例数及百分比表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组治疗前各指标组间比较 治疗前观察组和对照组性别、年龄、BMI、WHR、FBG、PBG、TG及TC等指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。

2.2 观察组治疗前后各指标比较 观察组治疗后FBG、P2hBG、HbA1c均较治疗前下降,差异均有统计学意义( $P$ 值均<0.01),且治疗后BMI、WHR、SBP、DBP、TG、TC均较治疗前下降,差异有统计学意义( $P$ 值均<0.05)。见表1。

2.3 对照组治疗前后各指标比较 对照组治疗后FBG、P2hBG、HbA1c均较治疗前下降,差异均有统计学意义( $P$ 值均<0.01)。BMI较治疗前有下降趋势,但差异无统计学意义。SBP、DBP较治疗前有下降趋势,但差异无统计学意义;TG、TC较治疗前稍有下降,差异无统计学意义。见表1。

2.4 2组治疗后各指标组间比较 治疗后2组FBG、P2hBG、HbA1c各指标之间比较,差异无统计学意义( $P$ 值均>0.05)。观察组治疗后BMI、WHR较对照组降低,差异有统计学意义( $P$ 值均<0.05)。观察组SBP、DBP、TG、TC各指标较对照组降低,差异有统计学意义( $P$ 值均<0.05)。见表1。

表1 2组治疗前后各指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	BMI(kg/m <sup>2</sup> )		WHR		SBP(mmHg)		DBP(mmHg)		FBG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	78	28.1 ± 1.6	22.3 ± 2.9 <sup>a</sup>	0.92 ± 0.26	0.86 ± 0.21 <sup>a</sup>	131.4 ± 11.6	128.5 ± 10.3 <sup>a</sup>	80.9 ± 7.5	78.4 ± 7.2 <sup>a</sup>	12.34 ± 1.66	6.12 ± 0.83 <sup>a</sup>
对照组	76	28.5 ± 2.3	26.7 ± 4.5	0.91 ± 0.23	0.90 ± 0.19	132.3 ± 10.8	131.7 ± 9.6	80.7 ± 8.0	80.3 ± 7.7	12.47 ± 1.59	6.01 ± 0.45 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		2.054	13.268	-3.017	3.646	2.653	12.579	-1.212	11.834	1.568	-1.426
<i>P</i> 值		0.063	0.009	0.075	0.045	0.378	0.029	0.264	0.031	0.451	0.732

  

组别	例数	P2hBG(mmol/L)		HbA1c(%)		TG(mmol/L)		TC(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	78	21.93 ± 3.58	9.65 ± 1.38 <sup>a</sup>	10.4 ± 0.30	7.45 ± 0.39 <sup>a</sup>	2.06 ± 0.71	1.94 ± 0.42 <sup>a</sup>	5.49 ± 0.62	5.16 ± 0.53 <sup>a</sup>
对照组	76	21.06 ± 3.47	9.13 ± 1.70 <sup>a</sup>	10.5 ± 0.28	7.39 ± 0.46 <sup>a</sup>	2.05 ± 0.69	1.99 ± 0.67	5.51 ± 0.64	5.47 ± 0.71
<i>t</i> 值		-1.469	-1.547	1.467	-1.021	-1.243	2.039	1.168	3.525
<i>P</i> 值		0.392	0.182	0.236	0.236	0.657	0.045	0.931	0.037

注: BMI 为体重指数; WHR 为腰臀比; SBP 为收缩压; DBP 为舒张压; FBG 为空腹血糖; P2hBG 为餐后 2 h 血糖; HbA1c 为糖化血红蛋白; TG 为三酰甘油; TC 为总胆固醇; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与组内治疗前比较, <sup>a</sup>*P* < 0.05。

2.5 2组安全性比较 治疗 12 周末, 观察组无低血糖事件发生, 对照组有 4 例(5%) 发生 10 次轻度低血糖事件, 均退出本研究。观察组 3 例(3.6%) 发生泌尿系感染, 予以停用达格列净, 退出本研究, 对照组无泌尿系感染事件发生; 观察组共有 6 例(7.1%) 出现胃肠道反应, 其中 3 例仅有恶心, 随时间延长, 症状自行缓解, 另 3 例伴有呕吐, 予以停药并退出本研究, 给予对症处理后症状好转。对照组无胃肠道不良事件发生。

### 3 讨论

达格列净是临床广为应用的 SGLT-2 抑制剂, 通过选择性抑制 SGLT2, 阻断肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加尿葡萄糖排泄, 从而降低血糖。达格列净在降低血糖的同时可显著降低体重<sup>[1-2]</sup>。有研究<sup>[3]</sup> 将患者按不同的 BMI 进行分层, 发现达格列净在不同 BMI 类别中持续以相似的相对量降低体重, 且 BMI 越高, 应用达格列净后因心力衰竭住院和心房颤动或扑动在内的肥胖相关结果的绝对风险得到更大程度降低。利拉鲁肽是一种长效 GLP-1 类似物, 每天皮下注射 1 次。临床研究<sup>[4-5]</sup> 证实无论是否合并糖尿病, GLP-1 类似物均可显著降低应用者体重。一项随机、双盲的临床研究<sup>[6]</sup> 发现, 利拉鲁肽可降低体重 5% ~ 10%, 应用 56 周后, 其 BMI 和体重的下降幅度显著大于安慰剂组。本研究发现, 达格列净联合利拉鲁肽治疗在与基础 - 餐时胰岛素类似降糖作用下, 显著降低肥胖 T2DM 患者的 BMI 和 WHR,

减重效果明确。达格列净的减重机制可能与尿糖排泄增加的同时伴随的热量损失以及尿液的排出有关<sup>[7]</sup>。利拉鲁肽减重机制与其抑制食欲, 延缓胃排空和胃肠蠕动, 减少摄食有关, 其次, 利拉鲁肽还可以通过增加能量消耗, 促进内脏白色脂肪向棕色脂肪转化, 并促进棕色脂肪产热等方式减重<sup>[8]</sup>。由于两者降糖和减重机制不同, 两者联用可能会起到减重的叠加效应, 但尚需进一步临床研究证实。

T2DM 患者常合并血脂代谢紊乱<sup>[9]</sup>, 尤其体重超重/肥胖者。本研究发现, 观察组患者三酰甘油及胆固醇水平均较治疗前显著下降。利拉鲁肽和达格列净两者可能对血脂均有有益作用。达格列净可抑制高脂喂养大鼠的脂质积聚, 尤其是肠系膜的脂质积聚, 降低脂肪组织中的脂肪酸含量, 同时可以抑制肝脏中参与脂肪生成的脂肪生成酶 mRNA 表达<sup>[10]</sup>。利拉鲁肽可通过分泌成纤维细胞生长因子 21 和以自分泌模式调节 AMP 依赖性蛋白激酶 (AMPK) 途径来调节 TG 合成<sup>[11]</sup>。此外利拉鲁肽可通过调节 miR-27b 诱导白色脂肪褐变也与其调脂作用有关<sup>[12]</sup>。

本研究发现, 观察组患者收缩压及舒张压均较治疗前显著下降。达格列净促进尿糖排泄的同时引起渗透性利尿作用致使体重下降, 尿钠排泄增加, 亦可引起血压下降; 其次体重减轻和交感神经活动减少均可致血压下降<sup>[13]</sup>。此外, SGLT-2 抑制剂对动脉硬化的有益作用可能会影响血压<sup>[14]</sup>。利拉鲁肽

的降压机制除与体重降低有关外,其还可能通过改善内皮功能来降低血压<sup>[15-16]</sup>,且其降压作用与剂量无关<sup>[17]</sup>。本研究 12 周末多数患者利拉鲁肽剂量为 1.2 mg/d,未达分层统计的样本数量,故未能明确其降压作用是否与剂量相关。

达格列净目前无低血糖、低血压等不良事件报道,其最常见的不良反应主要为尿路感染、生殖器感染。本研究显示观察组有 3 例发生泌尿系感染,发生率为 3.6%,症状均较轻,经过抗感染治疗后好转。达格列净引起尿路感染发生的机制和高糖环境有利于细菌繁殖有关,因此应用该药建议患者需适量多饮水,以避免发生尿路感染。利拉鲁肽对胰岛素和胰高血糖素分泌的影响具有葡萄糖浓度依赖性,因此极少引起低血糖,同时因其可以抑制食欲、增加饱腹感,因而可以出现恶心、呕吐等胃肠道反应,一般程度较轻,多发生在治疗的最初几天内,很少导致治疗中断。本研究中,观察组 7.1% 的患者存在胃肠道不良事件,较对照组显著增加,但多为轻度,随应用时间延长,症状可自行缓解。

综上所述,达格列净联合利拉鲁肽用于 T2DM 患者,具有降糖效果优、安全性高、低血糖风险低的特点,在显著降低体重的同时,尚具有一定的调脂、降压作用,尤其是合并超重/肥胖的 T2DM 患者。

参 考 文 献

[1] JOURDAN T, GODLEWSKI G, KUNOS G. Endocannabinoid regulation of  $\beta$ -cell functions: implications for glycemic control and diabetes [J]. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2016, 18 (6): 549-557.

[2] HUSSAIN M, ATIF M, BABAR M, et al. Comparison of efficacy and safety profile of empagliflozin versus dapagliflozin as add on therapy in type 2 diabetic patients[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2021, 33(4): 593-597.

[3] HUSSAIN M, ELAHI A, IQBAL J, et al. Comparison of efficacy and safety profile of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as add-on therapy in patients with type 2 diabetes [J/OL]. *Cureus*, 2021, 13 (4): e14268. DOI:10.7759/cureus.14268.

[4] MUBASHIR M, AHMED M, ATIQUE H, et al. Randomized clinical trial on efficacy of empagliflozin versus sitagliptin, in addition to metformin in type 2 diabetic patients [J/OL]. *Cureus*, 2022, 14 (11): e31699. DOI:10.7759/cureus.31699.

[5] OYAMA K, RAZ I, CAHN A, et al. Obesity and effects of dapagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus in the DECLARE-TIMI 58 trial [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43 (31): 2958-2967.

[6] ASTRUP A, RÖSSNER S, VAN GAAL L, et al. Effects of liraglu-

tide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9701): 1606-1616.

[7] RUBINO D M, GREENWAY F L, KHALID U, et al. Effect of weekly subcutaneous semaglutide vs daily liraglutide on body weight in adults with overweight or obesity without diabetes: the STEP 8 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 327 (2): 138-150.

[8] KELLY A S, AUERBACH P, BARRIENTOS-PEREZ M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (22): 2117-2128.

[9] SCHOLTES R A, MUSKIET M, VAN BAAR M, et al. The adaptive renal response for volume homeostasis during 2 weeks of dapagliflozin treatment in people with type 2 diabetes and preserved renal function on a sodium-controlled diet [J]. *Kidney Int Rep*, 2022, 7 (5): 1084-1092.

[10] NEELAND I J, MARSO S P, AYERS C R, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double-blind, placebo-controlled, clinical trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021, 9 (9): 595-605.

[11] DUKÁT A, FÁBRYOVÁ L, ORAVEC S, et al. Lipids and the size of lipoprotein particles in newly diagnosed and untreated patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Vnitr Lek*, 2013, 59 (6): 450-452.

[12] SATO D, NAKAMURA T, AMARUME J, et al. Effects of dapagliflozin on adipose and liver fatty acid composition and mRNA expression involved in lipid metabolism in high-fat-fed rats [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2022, 22 (9): 944-953.

[13] ZHANG N, LIU C, ZHANG Y, et al. Liraglutide regulates lipid metabolism via FGF21-LKB1-AMPK-ACC1 pathway in white adipose tissues and macrophage of type 2 diabetic mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 548: 120-126.

[14] WANG X, CHEN S, LV D, et al. Liraglutide suppresses obesity and promotes browning of white fat via miR-27b in vivo and in vitro [J/OL]. *J Int Med Res*, 2021, 49 (11): 3000605211055059. DOI:10.1177/03000605211055059.

[15] VAN BAAR M, VAN RUITEN C C, MUSKIET M, et al. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41 (8): 1543-1556.

[16] WEI R, WANG W, PAN Q, et al. Effects of SGLT-2 inhibitors on vascular endothelial function and arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 826604.

[17] DAI Y, MEHTA J L, CHEN M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelin-1 in endothelial cell by repressing nuclear factor-kappa B activation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27 (5): 371-380.

(收稿日期:2023-05-26)