

## 临床研究

## · 综述 ·

## 肠促胰素类降糖药物对体重的作用

周欢欢 徐书杭 刘超 楼青青

**【摘要】** 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂和二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂是新型的 2 型糖尿病治疗药物。普遍认为, GLP-1 受体激动剂可显著减轻患者体重, DPP-4 抑制剂对体重的作用为中性。然而, 这两类药物与不同药物联用, 患者体重可不同程度增加, 尤其是与磺脲类或噻唑烷二酮类药物联用时。临床医师应了解 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂对体重的影响, 为 2 型糖尿病患者制定更合理、安全和有效的治疗方案。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 二肽基肽酶-4 抑制剂; 体重

**Effects of incretin drugs on body weight** Zhou Huanhuan\*, Xu Shuhang, Liu Chao, Lou Qingqing.

\* College of Nursing, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China

Corresponding author: Lou Qingqing, Email: lqq188@yahoo.com

**【Abstract】** Incretins including glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and dipeptidyl peptidase IV (DPP-4) inhibitors are a new type of anti-hyperglycemic drugs. Generally speaking, GLP-1 analogues are associated with significant weight loss, and DPP-4 inhibitors have a neutral effect on body weight. However, they still cause weight gain, particularly when combined with sulfonylureas or thiazolidinedione. Clinicians should be aware of the influence on body weight of GLP-1 analogues and DPP-4 inhibitors, which can lay the foundation for developing more rational, safe and effective treatments for patients with type 2 diabetes.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Glucagon-like peptide 1 receptor agonists; Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors; Body weight

磺脲类等传统糖尿病治疗药物能降低血糖, 但同时也是引起体重增加常见的原因。而随着体重增加, 总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白-胆固醇水平逐渐升高。因此, 对于 2 型糖尿病 (T2DM) 患者而言, 体重管理是非常重要的一个环节, 它不仅能改善血糖管理、降低血压, 而且能改善血脂代谢异常<sup>[1]</sup>。作为治疗糖尿病的一类新药物, 胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂和二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂等肠促胰素类药物已在临床得到使用, 其对体重的影响也一直很受关注。本文就肠促胰素类降糖药物对体重作用的效果作一综述。

## 1 GLP-1 受体激动剂对体重的影响

**1.1 艾塞那肽** 艾塞那肽是一种肠促胰岛素类似物, 具有类似哺乳动物的激素 GLP-1 调节葡萄糖的作用, 通过结合胰 GLP-1 受体增强其葡萄糖依赖性

胰岛素分泌, 抑制不适当的高胰高血糖素分泌, 延缓胃排空时间, 增加饱腹感, 降低食欲, 从而减少能量摄入, 达到减轻体重的作用<sup>[2]</sup>。Moretto 等<sup>[3]</sup> 研究证实, 对生活干预血糖控制不佳的 T2DM 患者, 加用艾塞那肽 5  $\mu$ g、10  $\mu$ g 24 周后, 各组患者体重, 与基线相比, 分别减轻 (2.8  $\pm$  0.3) kg, (3.1  $\pm$  0.3) kg, 均显著高于对照组的 (1.4  $\pm$  0.3) kg。恶心、呕吐等胃肠道不良反应是体重减轻的重要原因之一, 而 Liutkus 等<sup>[4]</sup> 认为, 与艾塞那肽治疗相关的体重减轻是独立于恶心和呕吐的。这可能与恶心等大多发生在药物干预的初期, 而体重是在 30 周内渐进性减轻有关<sup>[2]</sup>。磺脲类药物是 T2DM 患者体重增加的常见原因, Buse 等<sup>[2]</sup> 和 Kendall 等<sup>[5]</sup> 在研究中发现, 对单用磺脲类或磺脲类联合二甲双胍血糖控制不良的 T2DM 患者, 加用艾塞那肽 5  $\mu$ g、10  $\mu$ g, 30 周后各组患者体重减轻, 与基线相比, 均高于对照组, 显示艾塞那肽与磺脲类联用时, 可使体重减轻; 同时, 10  $\mu$ g 组的减重作用显著高于 5  $\mu$ g 组, 提示艾塞那肽减轻体重的作用具有剂量依赖性<sup>[2]</sup>。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.03.007

作者单位: 210023 南京中医药大学护理学院 (周欢欢); 210028 江苏省中医药研究院, 南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌代谢病区 (徐书杭, 刘超), 健康教育科 (楼青青)

通信作者: 楼青青, Email: lqq188@yahoo.com

1.2 利拉鲁肽 GLP-1 是由大肠和小肠黏膜 L 细胞分泌。进餐后,体内释放 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP),相反地以葡萄糖依赖性的方式刺激胰岛素和胰高血糖素抑制释放,延迟胃排空,并增加饱足感以减少食物的摄入量。但是,人 GLP-1 的稳定性较差,体内 DPP-4 可使其迅速失去活性,因而限制其在临床的广泛应用。利拉鲁肽是一种长效人 GLP-1 类似物,不会被 DPP-4 迅速灭活,在体内起到增加饱腹感、延缓胃排空时间,降低食欲,从而减少能量摄入达到减轻体重的作用<sup>[6-7]</sup>。Vilsboll 等<sup>[6]</sup>对生活方式干预或药物干预血糖控制不良的 T2DM 患者,加用利拉鲁肽,与基线相比,1.90 mg 利拉鲁肽组体重减轻 2.99 kg,与对照组相比,体重下降 1.21 kg。全球性的利拉鲁肽对糖尿病的疗效与作用(LEAD)系列研究项目之一 LEAD-6 证明,利拉鲁肽减轻体重的机制与艾塞那肽一致。该研究对 464 例单用二甲双胍/磺脲类或二甲双胍联合磺脲类血糖控制不良的 T2DM 患者,分别加用艾塞那肽与利拉鲁肽,与基线相比,利拉鲁肽组体重减轻( $3.34 \pm 0.33$ )kg,艾塞那肽组减轻( $2.87 \pm 0.33$ )kg,利拉鲁肽组比艾塞那肽组多减轻 0.38 kg,但差异无统计学意义<sup>[7]</sup>。而在 LEAD-1 中,对 1 041 例单用格列美脲血糖控制不良的 T2DM 患者分别加用 0.6, 1.2, 1.8 mg 利拉鲁肽和 4 mg 罗格列酮;与基线相比,罗格列酮组(罗格列酮 + 格列美脲)体重增加 2.1 kg, 1.8 mg 利拉鲁肽组(利拉鲁肽 + 格列美脲)体重减轻 0.2 kg, 0.6 mg、1.2 mg 利拉鲁肽组体重分别增加 0.7 kg、0.3 kg;与罗格列酮组相比,二者之间存在显著差异( $P < 0.000 1$ ),但与对照组(安慰剂 + 格列美脲)的 0.1 kg 相比,差异无统计学意义,这可能与样本人群的体重指数值基线低有关<sup>[8]</sup>。为了进一步观察利拉鲁肽减轻体重的作用,2012 年 Astrup 等<sup>[9]</sup>对 564 例 T2DM 患者进行 2 年的药物干预,在饮食和运动干预的辅助下,1 年后,与对照组相比,剂量增加至 3 mg 利拉鲁肽组体重减轻 5.8 kg,与奥利司他组相比,利拉鲁肽组体重下降 3.8 kg;其后,维持利拉鲁肽组剂量 2.4~3.0 mg,2 年后,利拉鲁肽组体重共减轻 7.8 kg,比奥利司他组多下降 3.0 kg。这一结果表明,利拉鲁肽减轻体重的作用不仅具有剂量依赖性,而且在饮食和运动干预辅助下效果更佳。

## 2 DPP-4 抑制剂对体重的影响

2.1 西格列汀 西格列汀是第一个批准用于治疗 T2DM 的 DPP-4 抑制剂。Aschner 等<sup>[10]</sup>选取 741 例口

服降糖药血糖控制不良的 T2DM 患者,分别加用 100 mg、200 mg 西格列汀,24 周后,100 mg 西格列汀组体重下降 0.2 kg,200 mg 西格列汀组下降 0.1 kg,低于对照组的 1.1 kg。Bergental 等<sup>[11]</sup>和 Pratley 等<sup>[12]</sup>研究表明,西格列汀减重效果没有艾塞那肽和利拉鲁肽明显。一项单盲、安慰剂对照的试验中,对格列美脲或格列美脲联合二甲双胍血糖控制不良的 T2DM 患者,加用西格列汀 100 mg,24 周后,西格列汀组(西格列汀 + 格列美脲 ± 二甲双胍)体重增加 0.8 kg,显著高于对照组(安慰剂 + 格列美脲 ± 二甲双胍, 0.4 kg)<sup>[13]</sup>。这一结果表明,西格列汀与磺脲类联用时,体重增加。

2.2 维格列汀 GIP 和 GLP-1 是维持体内葡萄糖浓度的重要激素,都具有肠促胰岛素作用。2 型糖尿病患者 GIP 的促胰岛素分泌作用受损,仅有 GLP-1 能发挥促胰岛素分泌作用,它通过作用于胰岛  $\beta$  细胞膜上的受体,促进胰岛素的分泌。维格列汀通过与 DPP-4 结合形成 DPP-4 复合物而抑制该酶的活性,提高 GLP-1 浓度,对体重无明显影响<sup>[14]</sup>。一项双盲、安慰剂对照的平行试验中,对血糖控制不良的日本 T2DM 患者加用 10, 25, 50 mg 维格列汀,12 周后,各组体重未明显减轻,这可能与受试者体重指数基线在 25 左右有关<sup>[14]</sup>。Rosenstock 等<sup>[15]</sup>对 786 例血糖控制不佳的 T2DM 患者分别加用 100 mg 维格列汀、8 mg 罗格列酮,24 周后,维格列汀组体重下降( $0.3 \pm 0.2$ )kg,罗格列酮组增加( $1.6 \pm 0.3$ )kg,二者相比,维格列汀组体重多减轻( $1.9 \pm 0.3$ )kg( $P < 0.001$ ),可能与高体重指数基线值有关。一项为期 52 周随机、双盲、多中心研究,对 2 789 例单用二甲双胍血糖控制不良的患者分别加用 100 mg 维格列汀、6 mg 格列美脲,维格列汀组体重减轻( $0.23 \pm 0.11$ )kg,比格列美脲组多减轻 1.79 kg( $P < 0.001$ )<sup>[16]</sup>。以上研究结果表明,维格列汀不论是单用时还是与二甲双胍联用时,对体重均有轻微的减轻作用。

2.3 沙格列汀 沙格列汀是一种高效 DPP-4 抑制剂,通过选择性抑制 DPP-4,升高内源性 GLP-1 和 GIP 水平,从而调节血糖,不增加体重<sup>[17]</sup>。Hollander 等<sup>[17]</sup>研究发现,对 565 例单用噻唑烷二酮血糖控制不良的患者分别加用 2.5 mg、5 mg 沙格列汀,76 周后沙格列汀组(沙格列汀组 + 噻唑烷二酮)体重分别增加 2.0 kg、2.2 kg,均高于对照组(安慰剂 + 噻唑烷二酮)的 1.6 kg,体重增加大多发生在前 24 周

内。在另一项双盲、安慰剂对照的研究中,对743例单用二甲双胍血糖控制不良的T2DM患者加用2.5, 5, 10 mg沙格列汀,干预24周后,沙格列汀组与基线相比,体重分别减轻1.43, 0.87, 0.53 kg,只有2.5 mg沙格列汀组减去的体重多于对照组的0.92 kg,这可能与二甲双胍本身具有减轻体重作用有关<sup>[18]</sup>。在某种条件下血糖控制得到改善,尿糖减少,表现为体重增加,Chacra等<sup>[19]</sup>的研究说明了这一点,该研究对单用7.5 mg格列本脲血糖控制不良的T2DM患者分别加用2.5 mg、5 mg沙格列汀,对照组(安慰剂+格列本脲)的格列本脲剂量增至10 mg,24周后与对照组相比,2.5 mg沙格列汀组(沙格列汀+格列本脲)体重增加0.7 kg ( $P=0.0120$ ),5 mg沙格列汀组增加0.3 kg;总之,沙格列汀组与对照组相比,体重增加0.7 kg ( $P=0.0381$ )。有研究表明,沙格列汀与二甲双胍和磺脲类药物联用时,对体重有轻微的增加作用。一项双盲、安慰剂对照的研究中,对257例二甲双胍联合磺脲类血糖控制不良的T2DM患者加用5 mg沙格列汀,24周后沙格列汀组(沙格列汀+二甲双胍+磺脲类)体重增加( $2.2 \pm 0.2$ ) kg,低于对照组(安慰剂+二甲双胍+磺脲类)减轻的( $0.6 \pm 0.21$ ) kg ( $P=0.027$ )<sup>[20]</sup>。

**2.4 利格列汀** 利格列汀是一种新型的黄嘌呤基DPP-4抑制剂,具有特别长的持续作用时间(>80%的DPP-4抑制,给药24 h后)<sup>[21]</sup>。2011年,Taskinen等<sup>[21]</sup>对二甲双胍血糖控制不良的患者加用5 mg利格列汀,24周后,利格列汀组(利格列汀+二甲双胍)体重减轻0.4 kg,与对照组(安慰剂+二甲双胍)的-0.5 kg相近。同年,在另一项双盲、安慰剂平行对照研究中,对二甲双胍联合磺脲类血糖控制不良的患者加用5 mg利格列汀,24周后,利格列汀组(利格列汀+二甲双胍+磺脲类)体重增加( $0.27 \pm 0.09$ ) kg,高于对照组(安慰剂+二甲双胍+磺脲类)的( $0.16 \pm 0.06$ ) kg<sup>[22]</sup>。在一项为期24周的研究中,对单用匹格列酮血糖控制不良的T2DM患者加用5 mg利格列汀,结果发现,利格列汀组(利格列汀+匹格列酮)体重增加2.3 kg,高于对照组(安慰剂+匹格列酮)的1.1 kg,两组相比,体重相差1.1 kg<sup>[23]</sup>。以上研究表明,利格列汀联合治疗时减轻的体重可能因所联合药物的不同出现差异。为进一步观察利格列汀对体重的作用,Yki-Järvinen等<sup>[24]</sup>对单用胰岛素血糖控制不良的

T2DM患者加用5 mg利格列汀,24周后,利格列汀组(利格列汀+胰岛素)体重减轻( $0.16 \pm 0.12$ ) kg,对照组(安慰剂+胰岛素)增加( $0.12 \pm 0.11$ ) kg,52周后,利格列汀组体重变化不大,减轻( $0.18 \pm 0.04$ ) kg,对照组减轻( $0.30 \pm 0.19$ ) kg。

综上所述,GLP-1受体激动剂、DPP-4抑制剂单药使用时体重分别减轻2.80~3.24 kg、0.10~0.45 kg,与《中国T2DM防治指南》推荐相一致。与二甲双胍联合用药时,GLP-1受体激动剂体重减轻1.2~2.9 kg,DPP-4抑制剂则减轻0.23~1.43 kg;而与磺脲类药物联用时GLP-1受体激动剂体重增加0.3~0.7 kg,DPP-4抑制剂增加0.27~0.8 kg,体重轻微增加;与噻唑烷二酮联合用药时,GLP-1受体激动剂体重减轻1.4 kg,而DPP-4抑制剂则增加2.00~2.31 kg,体重显著增加。

### 3 总结

T2DM患者多伴有血脂代谢异常,而合并血脂异常特别是高胆固醇血症是动脉粥样硬化性心血管疾病的重要危险因素。因此,对于T2DM患者而言,体重管理具有重要临床意义。熟悉并合理选择降糖药物,是合理管理体重的重要方法之一。临床医师应了解GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂对体重的影响,尤其是沙格列汀、利格列汀与噻唑烷二酮类联合用药时体重显著增加,值得警惕。应结合T2DM患者自身体重、体重指数值及对药物的耐受性,为其制定更合理、安全和有效的治疗方案。

### 参 考 文 献

- [1] Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2007, 298(2): 194-206.
- [2] Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27(11): 2628-2635.
- [3] Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, et al. Efficacy and tolerability of exenatide monotherapy over 24 weeks in antidiabetic drug-naïve patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study[J]. Clin Ther, 2008, 30(8): 1448-1460. DOI: 10.1016/j.clinthera.2008.08.006.
- [4] Liutkus J, Rosas Guzman J, Norwood P, et al. A placebo-controlled trial of exenatide twice-daily added to thiazolidinediones alone or in combination with metformin[J]. Diabetes Obes Metab, 2010, 12(12): 1058-1065. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01251.x.

- [5] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5):1083-1091.
- [6] Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(6):1608-1610.
- [7] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6) [J]. *Lancet*, 2009, 374(9683):39-47. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60659-0.
- [8] Marre M, Shaw J, Brändle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU) [J]. *Diabet Med*, 2009, 26(3):268-278. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02666.x.
- [9] Astrup A, Carraro R, Finer N, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2012, 36(6):843-854. DOI: 10.1038/ijo.2011.158.
- [10] Aschner P, Kipnes MS, Luncford JK, et al. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12):2632-2637.
- [11] Bergenstal RM, Wysham C, Macconell L, et al. Efficacy and safety of exenatide once weekly versus sitagliptin or pioglitazone as an adjunct to metformin for treatment of type 2 diabetes (DURATION-2): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9739):431-439. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60590-9.
- [12] Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9724):1447-1456. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60307-8.
- [13] Hermansen K, Kipnes M, Luo E, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(5):733-745.
- [14] Kikuchi M, Abe N, Kato M, et al. Vildagliptin dose-dependently improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(2):233-240. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.10.006.
- [15] Rosenstock J, Baron MA, Dejager S, et al. Comparison of vildagliptin and rosiglitazone monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(2):217-223.
- [16] Ferrannini E, Fonseca V, Zinman B, et al. Fifty-two-week efficacy and safety of vildagliptin vs. glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin monotherapy [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(2):157-166. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00994.x.
- [17] Hollander PL, Li J, Frederich R, et al. Safety and efficacy of saxagliptin added to thiazolidinedione over 76 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2011, 8(2):125-135. DOI: 10.1177/1479164111404575.
- [18] DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9):1649-1655. DOI: 10.2337/dc08-1984.
- [19] Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, et al. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(9):1395-1406. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02143.x.
- [20] Moses RG, Kalra S, Brook D, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin plus a sulphonylurea [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014, 16(5):443-450. DOI: 10.1111/dom.12234.
- [21] Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1):65-74. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01326.x.
- [22] Owens DR, Swallow R, Dugi KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study [J]. *Diabet Med*, 2011, 28(11):1352-1361. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03387.x.
- [23] Gomis R, Espadero RM, Jones R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(7):653-661. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01391.x.
- [24] Yki-Järvinen H, Rosenstock J, Durán-García S, et al. Effects of adding linagliptin to basal insulin regimen for inadequately controlled type 2 diabetes: a  $\geq 52$ -week randomized, double-blind study [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):3875-3881. DOI: 10.2337/dc12-2718.

(收稿日期:2015-05-13)