

司美格鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖型 T2DM 的效果及其对胰岛素抵抗和体质量的影响

杨娇¹, 孙丽莎¹, 雷星星¹, 袁俊²

(1. 成都中医药大学附属医院内分泌科; 2. 成都中医药大学, 四川 成都 610075)

【摘要】目的：司美格鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖型 2 型糖尿病 (T2DM) 的效果及对胰岛素抵抗和体质量的影响。**方法：**选取 124 例肥胖型 T2DM 患者为研究对象, 按照治疗方法不同分为对照组和研究组, 每组各 62 例。对照组患者给予二甲双胍治疗; 研究组患者给予司美格鲁肽联合二甲双胍治疗, 疗程均为 3 个月。比较两组患者血糖指标 [空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平]、胰岛素抵抗指标 [空腹胰岛素 (FINS)、胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)]、减重效果 [腰围、体质量、体质量指数 (BMI)] 及脂联素水平、血脂指标 [低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平]。**结果：**治疗后, 两组患者 FPG、2hPG 及 HbA1c 水平均降低 ($P < 0.05$), 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$); HOMA- β 均升高 ($P < 0.05$), 且研究组高于对照组 ($P < 0.05$); FINS、HOMA-IR 均降低 ($P < 0.05$), 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$); 腰围、体质量、BMI 均降低, 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$); 脂联素水平均升高 ($P < 0.05$), 且研究组高于对照组 ($P < 0.05$); 血清 TC、TG、LDL-C 水平均下降 ($P < 0.05$), 且研究组低于对照组 ($P < 0.05$); HDL-C 水平均升高 ($P < 0.05$), 且研究组高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论：**司美格鲁肽联合二甲双胍治疗, 能更有效控制肥胖型 T2DM 患者血糖水平, 改善胰岛素抵抗, 减轻体重, 调节脂联素与脂代谢水平。

【关键词】 肥胖型 2 型糖尿病; 司美格鲁肽; 二甲双胍; 血糖; 胰岛素抵抗; 体质量

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Effect of semaglutide combined with metformin in the treatment of obese T2DM and its impact on insulin resistance and body mass

YANG Jiao¹, SUN Li-sha¹, LEI Xing-xing¹, YUAN Jun²

(1. Department of Endocrinology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine; 2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the effect of semaglutide combined with metformin in the treatment of obese type 2 diabetes (T2DM) and its impact on insulin resistance and body mass. **Methods:** 124 obese T2DM patients were included and divided into two groups based on different treatment methods, with 62 cases in each group. The control group was treated with metformin alone, while the study group received additional treatment with semaglutide on top of the control group, both groups were treated for 3 months. The blood glucose indicators [fasting blood glucose (FPG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycated hemoglobin (HbA1c) levels], insulin resistance indicators [fasting insulin (FINS), pancreatic beta cell function index (HOMA- β), insulin resistance index (HOMA-IR)], weight loss effects [waist circumference, body mass, body mass index (BMI)], adiponectin levels, and blood lipid indicators [low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels] were compared between the two groups. **Results:** After treatment, the levels of FPG, 2hPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, waist circumference, body mass, BMI, and serum levels of TC, TG, and LDL-C in both groups decreased ($P < 0.05$), and the study group were lower than the control group ($P < 0.05$). The HOMA- β , adiponectin, and HDL-C levels increased in both groups ($P < 0.05$), and the study group were higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination therapy of semaglutide and metformin can more effectively control blood glucose in obese T2DM patients, improve insulin resistance, enhance weight loss, and regulate adiponectin and lipid metabolism levels.

【Key words】 Obese type 2 diabetes mellitus; Semaglutide; Metformin; Blood glucose; Insulin resistance; Body mass

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 是一种常见 的代谢性疾病, 因遗传、不良饮食习惯等因素引起胰

胰岛素降糖作用受损或分泌缺陷而发病,主要表现为血糖水平升高,而长期的高血糖也易引发多种并发症^[1]。长期的肥胖易使人体发生胰岛素抵抗,若不及时干预则易进展成 T2DM, T2DM 又会加重患者的脂代谢紊乱情况,因此肥胖型 T2DM 患者病情更加复杂严重,治疗难度也更高,其脂质代谢与糖代谢紊乱还会使心脑血管疾病发生风险增加^[2]。目前治疗 T2DM 主要通过使用降糖药物(如二甲双胍等)降低血糖,但肥胖型 T2DM 会加重胰岛素抵抗程度与血糖控制难度,治疗也存在一定挑战^[3]。司美格鲁肽为胰高血糖素样肽 1 受体激动剂类药物,具有优秀的降血糖效果,并能弥补其他降糖药物的劣势,如规避低血糖风险,同时还有研究发现其能发挥一定的减肥作用^[4-5]。司美格鲁肽目前已在我国批准上市,但目前关于其与二甲双胍联合治疗肥胖型 T2DM 患者的研究鲜见,且较少观察其减肥效果。本研究旨在探讨司美格鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖型 2 型糖尿病(T2DM)的效果和对胰岛素抵抗及体质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月成都中医药大学附属医院收治的 124 例肥胖型 T2DM 患者为研究对象,按照治疗方法不同分为对照组和研究组,每组各 62 例。本研究经医院医学伦理委员审批,患者知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。纳入标准:(1)符合 T2DM 诊断标准^[6],且满足糖化血红蛋白(HbA1c) $< 9\%$;(2)体质量指数(BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$;(3)年龄 > 18 岁。排除标准:(1)患其他类型糖尿病者;(2)患急性并发症或严重并发症者;(3)对本研究所用药物过敏或无法耐受者;(4)合并恶性肿瘤、心脏等重要器官功能障碍者;(5)妊娠期或哺乳期患者;(6)入组前 3 个月内使用过胰岛素或 GLP-1 类似物治疗。脱落标准:(1)未严格遵医嘱用药或擅自更改用药方案者;(2)因自身原因中途退出研究者。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

资料	对照组($n=62$)	研究组($n=62$)	t/χ^2 值	P 值
性别			0.130	0.718
男	35(56.45)	33(53.23)		
女	27(43.55)	29(46.77)		
年龄(岁)	57.29 $\pm$ 8.84	56.83 $\pm$ 8.06	0.303	0.763
糖尿病病程(年)	5.67 $\pm$ 1.15	5.35 $\pm$ 1.07	1.604	0.111
BMI(kg/m^2)	30.14 $\pm$ 0.95	29.97 $\pm$ 0.92	1.012	0.314
有高血压史	17(27.42)	18(29.03)	0.040	0.842
有心脏病史	12(19.35)	14(22.58)	0.195	0.659
有吸烟史	22(35.48)	25(40.32)	0.308	0.579

1.2 方法

对患者均行常规健康宣教,给予患者饮食、饮水与生活习惯指导,并鼓励患者适当锻炼,3 ~ 5 次/周,30 ~ 45 min/次,于餐后 1.5 h 后进行。对照组患者给予二甲双胍治疗:盐酸二甲双胍缓释片(石家庄市华新药业责任有限公司)口服,500 mg/次,2 次/d。研究组患者给予二甲双胍联合司美格鲁肽治疗:二甲双胍用法与对照组相同。司美格鲁肽注射液(丹麦诺和诺德制药有限公司)皮下注射,4 周内 1 次/周,0.25 mg/次;4 周后注射量调整为 0.5 mg。两组患者均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

(1)血糖指标:治疗前及治疗 3 个月后采集患者空腹外周静脉血 3 mL,检测空腹血糖(FPG)水平;餐后 2 h 再采集其外周静脉血 2 mL,检测餐后 2 h 血糖(2hPG)、HbA1c 水平。(2)胰岛素抵抗指标^[7]:治疗前及治疗 3 个月后检测患者空腹胰岛素(FINS)水平,计算稳态模型胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)与稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。HOMA-IR = $[FPG \times FINS]/22.5$;HOMA- β = $20 \times FINS/(FPG-3.5)$ 。(3)减重效果与脂联素水平:治疗前及治疗 3 个月后测量患者体质量、腰围,计算 BMI,检测血清中脂联素水平。(4)脂代谢指标:包括治疗前及治疗 3 个月后血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖指标比较

本研究中对照组与研究组分别脱落 2 例、4 例。治疗 3 个月后,两组患者 FPG、2hPG、HbA1c 水平均降低($P < 0.05$),且研究组低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者胰岛素抵抗指标比较

治疗 3 个月后,两组患者 FINS 水平及 HOMA-IR 均降低($P < 0.05$),且研究组低于对照组($P < 0.05$);HOMA- β 均升高($P < 0.05$),且研究组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者减重效果与脂联素水平比较

治疗 3 个月后,两组患者体质量、腰围与 BMI

均降低 ($P < 0.05$),且研究组低于对照组 ($P <$ 于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。
0.05);脂联素水平均升高 ($P < 0.05$),且研究组高

表 2 两组患者血糖指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
研究组 ($n = 58$)	9.36 $\pm$ 1.65	6.27 $\pm$ 1.16 ^①	12.15 $\pm$ 2.04	8.53 $\pm$ 1.86 ^①	8.34 $\pm$ 1.25	6.15 $\pm$ 1.04 ^①
对照组 ($n = 60$)	9.11 $\pm$ 1.48	7.25 $\pm$ 1.63 ^①	12.32 $\pm$ 2.15	10.39 $\pm$ 2.07 ^①	8.21 $\pm$ 1.19	6.76 $\pm$ 1.16 ^①
t 值	0.867	3.265	0.440	5.128	0.579	3.004
P 值	0.388	<0.001	0.661	<0.001	0.564	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 3 两组患者胰岛素抵抗指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FINS (mIU/L)		HOMA- β		HOMA-IR	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
研究组 ($n = 58$)	36.73 $\pm$ 6.98	26.49 $\pm$ 5.21 ^①	125.36 $\pm$ 15.39	191.26 $\pm$ 25.18 ^①	15.28 $\pm$ 3.06	7.38 $\pm$ 1.74 ^①
对照组 ($n = 60$)	36.26 $\pm$ 6.24	30.96 $\pm$ 5.34 ^①	129.27 $\pm$ 14.54	165.12 $\pm$ 22.65 ^①	14.68 $\pm$ 3.20	9.98 $\pm$ 2.08 ^①
t 值	0.386	4.601	1.419	5.933	1.040	7.352
P 值	0.700	<0.001	0.159	<0.001	0.300	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

表 4 两组患者减重效果与脂联素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	体质量 (kg)		腰围 (cm)		BMI (kg/m ²)		脂联素 (mg/L)	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
研究组 ($n = 58$)	85.18 $\pm$ 2.66	74.34 $\pm$ 5.28 ^①	98.89 $\pm$ 4.38	90.24 $\pm$ 3.36 ^①	30.18 $\pm$ 0.94	26.34 $\pm$ 1.87 ^①	3.49 $\pm$ 1.15	6.17 $\pm$ 1.46 ^①
对照组 ($n = 60$)	85.84 $\pm$ 2.75	79.26 $\pm$ 4.63 ^①	99.65 $\pm$ 4.57	93.87 $\pm$ 3.85 ^①	30.06 $\pm$ 0.98	27.75 $\pm$ 1.62 ^①	3.58 $\pm$ 1.21	4.62 $\pm$ 1.32 ^①
t 值	1.324	5.387	0.922	5.449	0.678	4.382	0.414	6.053
P 值	0.188	<0.001	0.359	<0.001	0.499	<0.001	0.680	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

2.4 两组患者脂代谢指标比较

治疗 3 个月后,两组患者血清 TC、TG、LDL-C 均降低 ($P < 0.05$),且研究组低于对照组 ($P < 0.05$);

HDL-C 水平均升高 ($P < 0.05$),且研究组高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者脂代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	TC		TG		LDL-C		HDL-C	
	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后	治疗前	治疗 3 个月后
研究组 ($n = 58$)	5.48 $\pm$ 1.23	4.02 $\pm$ 0.69 ^①	1.92 $\pm$ 0.61	1.18 $\pm$ 0.32 ^①	3.64 $\pm$ 0.75	2.59 $\pm$ 0.47 ^①	1.01 $\pm$ 0.18	1.43 $\pm$ 0.23 ^①
对照组 ($n = 60$)	5.56 $\pm$ 1.37	4.44 $\pm$ 0.57 ^①	1.88 $\pm$ 0.57	1.36 $\pm$ 0.25 ^①	3.68 $\pm$ 0.69	2.96 $\pm$ 0.34 ^①	0.98 $\pm$ 0.16	1.19 $\pm$ 0.20 ^①
t 值	0.333	3.610	0.368	3.411	0.302	4.912	0.958	6.055
P 值	0.739	0.001	0.713	<0.001	0.764	<0.001	0.340	<0.001

① $P < 0.05$,与同组治疗前比较。

3 讨论

T2DM 患者机体糖代谢紊乱,对葡萄糖利用率下降,血糖水平不断升高^[8]。而肥胖型 T2DM 患者同时面临着减重与降糖两项挑战,T2DM 会加重肥胖患者代谢紊乱,肥胖则会加重 T2DM 患者的胰岛素抵抗,导致患者各种并发症发生风险更大,患者生活质量严重下降,预后也较差^[9]。因此寻找针对肥

胖型 T2DM 更有效的治疗方法至关重要。目前临床中建议采取联合其他减重降糖药物共同治疗^[10]。

本研究选择增加司美格鲁肽治疗,结果显示,研究组患者治疗后各血糖指标水平低于对照组 ($P < 0.05$),提示二甲双胍联合司美格鲁肽治疗肥胖型 T2DM 患者,控制血糖的效果相较于单纯二甲双胍治疗更好。司美格鲁肽是一种以人体内天然 GLP1 分子作为基础改造出的 GLP1 受体激动剂,将第 8

位、第 34 位的丙氨酸与赖氨酸替换为 α -氨基丁酸与精氨酸,同时第 26 位也经过改造,改造后的司美格鲁肽在人体内半衰期显著延长,每周仅需给药 1 次,可明显提升患者治疗依从性,达到理想的治疗与血糖控制效果^[11-12]。

已有多项研究^[13-15]表明,司美格鲁肽对血糖调节效果明显优于卡格列净、利拉鲁肽等常用药物。部分肥胖型 T2DM 患者胰岛素抵抗更为严重,患者血清中脂肪含量越高,肝脏对胰岛素的反应越差,合成更多的葡萄糖,同时脂肪含量的增加提高了机体各器官的代谢压力,尤其是胰腺,导致胰岛 β 细胞的正常功能无法发挥^[16]。本研究结果显示,两组患者治疗后 FINS 水平、HOMA-IR 均下降 ($P < 0.05$),且研究组低于对照组 ($P < 0.05$);HOMA- β 均升高 ($P < 0.05$),且研究组高于对照组 ($P < 0.05$),提示二甲双胍联合司美格鲁肽对调节胰岛功能及改善胰岛素抵抗作用更明显。原因可能在于司美格鲁肽可一定程度上抑制胰高血糖素的分泌,促使胰岛分泌胰岛素^[17]。另外司美格鲁肽具有促进胰岛 β 细胞再生与增殖的作用,阻止胰岛 β 细胞的凋亡,降低其凋亡速度,达到调控胰岛素抵抗的目的^[18-19]。研究组患者治疗后体质量、腰围、BMI、脂联素与脂代谢水平也较对照组改善更明显 ($P < 0.05$)。可能与司美格鲁肽抑制食欲有关。

综上,对肥胖型 T2DM 患者应用司美格鲁肽联合二甲双胍治疗能有效控制血糖,改善胰岛素抵抗,提升减重效果并调节脂联素与脂代谢水平,具有一定临床应用价值。

参考文献

[1] 王玮,韩乔丽.2 型糖尿病合并肺炎患者的预后分析[J].感染、炎症、修复,2023,24(3):180-182,186.

[2] Folli F, Pontiroli AE, Zakaria AS, *et al.* Alanine transferase levels (ALT) and triglyceride-glucose index are risk factors for type 2 diabetes mellitus in obese patients[J]. Acta Diabetologica, 2024, 61(4):435-440.

[3] Yang W, Zhou X, Miao Y, *et al.* Real world study of GLP-1 receptor agonists in overweight or obese type 2 diabetes by using repeated measurement analysis of variance[J]. Medicine, 2024, 103(32):e38879.

[4] Soto-Catalán M, Opazo-Ríos L, Quiceno H, *et al.* Semaglutide improves liver steatosis and de novo lipogenesis markers in obese and type-2-diabetic mice with metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2024, 25(5):2961.

[5] 王卫庆,李玉凤,叶新华,等.司美格鲁肽片单药对比安慰剂治

疗生活方式干预不佳中国 2 型糖尿病患者的有效性及安全性:PIONEER-11 研究亚组分析[J].中华内分泌代谢杂志, 2024, 40(11):932-940.

[6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315409.

[7] 李燕妮,刘红丽,王叶菊,等.司美格鲁肽对超重及肥胖 2 型糖尿病患者的临床疗效及安全性分析[J].河北医学, 2023, 29(4):582-587.

[8] 黄志龙,都渝,赵君. GLP-1 激动剂联合替格瑞洛对 2 型糖尿病合并冠心病患者血清 YKL-40 及 PPAR γ 的影响[J].中南医学科学杂志, 2021, 49(5):559-563.

[9] Inaishi J, Saisho Y. Beta-cell mass in obesity and type 2 diabetes, and its relation to pancreas fat: a mini-review[J]. Nutrients, 2020, 12(12):3846.

[10] Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential[J]. Nature Reviews Endocrinology, 2023, 19(8):460-476.

[11] Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, *et al.* Risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after addition of SGLT2 inhibitors versus sulfonylureas to baseline GLP-1RA therapy[J]. Circulation, 2021, 143(8):770-779.

[12] 李杰,代晶,陈冠吉,等.司美格鲁肽治疗成人超重和肥胖的快速卫生技术评估[J].临床药物治疗杂志, 2023, 21(5):51-55.

[13] Ji L, Dong X, Li Y, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: a 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial[J]. Diabetes, Obesity & Metabolism, 2021, 23(2):404-414.

[14] 张凤丽,赵一楠,孙建武,等.司美格鲁肽联合二甲双胍治疗超重或肥胖 2 型糖尿病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志, 2023, 39(15):2164-2168.

[15] Lin YH, Zhang ZJ, Zhong JQ, *et al.* Semaglutide combined with empagliflozin vs. monotherapy for non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: Study protocol for a randomized clinical trial[J]. PLoS One, 2024, 19(5):e0302155.

[16] Pinto S, Viegas J, Cristelo C, *et al.* Bioengineered nanomedicines targeting the intestinal fc receptor achieve the improved glucoregulatory effect of semaglutide in a type 2 diabetic mice model[J]. ACS Nano, 2024, 18(41):28406-28424.

[17] Khan N. How to 'drug' our way out of the obesity crisis (or not): the roll-out of semaglutide[J]. British Journal of General Practice, 2024, 74(742):218.

[18] Vilella R, Correa R. Semaglutide 2.4 Mg: the latest GLP-1RA approved for obesity[J]. Journal of Investigative Medicine, 2022, 70(1):3-4.

[19] 马竹仙.观察司美格鲁肽和二甲双胍联合治疗肥胖型 2 型糖尿病患者糖脂代谢、体重水平的影响[J].现代诊断与治疗, 2024, 35(13):1946-1948.

(收稿日期:2025-02-16 修回日期:2025-04-29)