

西格列汀联合二甲双胍治疗超重及肥胖型2型糖尿病的临床效果

任建, 徐婷, 宰国田

南通大学附属南京江北医院内分泌科, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 探讨西格列汀联合二甲双胍在超重、肥胖2型糖尿病患者治疗中的应用效果。**方法** 选取南京江北医院2017年4月至2020年3月收治的超重、肥胖型2型糖尿病患者109例为研究对象,采用随机数字表法分为观察组($n=57$)与对照组($n=52$),两组均进行常规饮食、运动干预,对照组患者予以二甲双胍治疗,观察组患者予以二甲双胍联合西格列汀治疗。对比两组患者治疗前和治疗16周后的临床疗效和血液指标[空腹血糖(FBG)、餐后2小时血糖(2hPG)及糖化血红蛋白(HbA1c)、BMI、同型半胱氨酸(Hcy)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平及不良反应。**结果** 治疗16周后,观察组患者临床总有效率高高于对照组(89.47% vs 67.31%, $P<0.01$);FBG、2hPG及HbA1c水平均低于对照组($P<0.01$);BMI、Hcy、TC、TG及LDL-C水平均低于对照组,而HDL-C水平高于对照组($P<0.01$);观察组患者总不良反应率低于对照组(5.26% vs 19.23%, $P<0.05$)。**结论** 对于超重、肥胖2型糖尿病患者,西格列汀联合二甲双胍治疗不仅可明显降低血糖、血脂水平,还可明显降低BMI、Hcy,同时不良反应少,安全性高。

关键词: 西格列汀; 二甲双胍; 超重; 肥胖; 2型糖尿病; 不良反应

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)03-0364-05

Sitagliptin combined with metformin in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus

REN Jian, XU Ting, ZAI Guo-tian

Department of Endocrine, Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Corresponding author: ZAI Guo-tian, E-mail: zaiguotian@sina.com

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of sitagliptin combined with metformin in the treatment of overweight and obese type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** From April 2017 to March 2020 in Nanjing Jiangbei Hospital, 109 cases of overweight and obese patients with T2DM were selected and divided into observation group ($n=57$) and control group ($n=52$) randomly. Diet and exercise intervention were given in both groups, and the control group was treated with metformin, while the observation group was treated with sitagliptin and metformin. The clinical effects blood indexes levels and adverse reactions of the two groups were compared before treatment and 16 weeks after treatment, and a foresaid blood indexes including fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), body mass index (BMI), homocysteine (Hcy), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high density protein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). **Results** After 16 weeks of treatment, the total clinical effective rate in the observation group was higher than that in the control group (89.47% vs 67.31%, $P<0.01$). The levels of FBG, 2hPG, HbA1c, BMI, Hcy, TC, TG and LDL-C in the observation group were lower than those in the control group, while the level of HDL-C was higher than that in the control group ($P<0.01$). The total adverse reaction rate in the observation group was lower than that in the control group (5.26% vs 19.23%, $P<0.05$). **Conclusion** For overweight and obese patients with T2DM, the combination of sitagliptin and metformin can reduce blood sugar and blood lipid levels, and also reduce BMI and Hcy, with less adverse reactions and higher safety.

Keywords: Sitagliptin; Metformin; Overweight; Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Adverse reaction

近年来,2型糖尿病患病率呈明显上升趋势^[1],其中2型糖尿病患者合并超重、肥胖的比率亦明显升高^[2]。长期慢性高血糖状态可导致糖尿病大血管和微血管并发症^[3-4],从而危害患者的生命和生活质量。控制血糖是治疗2型糖尿病及改善并发症的关键^[5],双胍类药物的主要药理作用是通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖^[1],主要用于控制超重或肥胖型2型糖尿病患者的血糖,由于2型糖尿病发病机制比较复杂,部分患者单独使用二甲双胍控制血糖效果欠佳。既往研究显示,二甲双胍可作为联合治疗的基础药物,使治疗效果最大化^[6]。二肽基肽酶IV抑制剂(DPP-4i)通过抑制二肽基肽酶IV(DPP-4)而减少胰高糖素样肽(GLP)-1在体内的失活,使内源性GLP-1水平升高。GLP-1以葡萄糖浓度依赖的方式增加胰岛素分泌,抑制胰高糖素分泌^[1]。研究表明,二甲双胍单药治疗不达标者,联合DPP-4i可显著降低患者血糖,且不增加低血糖发生率,尤其在BMI≥25患者中更显著^[7]。本研究探讨西格列汀联合二甲双胍治疗超重、肥胖的2型糖尿病临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南京江北医院2017年4月至2020年3月收治的超重、肥胖2型糖尿病患者109例为研究对象,采用随机数字表法将其分为观察组($n=57$)与对照组($n=52$)。对照组患者予以二甲双胍治疗,观察组患者予西格列汀二甲双胍片治疗。两组超重、肥胖2型糖尿病患者基础资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

1.2 病例纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合《中国2型糖尿病防治指南(2020版)》中糖尿病诊断标准^[1],年龄>18岁;(2)BMI>24^[8];(3)无肾、肝功能不全者;(4)非病理性肥胖者;(5)自愿配合者。排除标准:(1)无法规律服药者;(2)治疗后有严重不良反应无法耐受者;(3)对本研究药物过敏者;(4)伴

恶性肿瘤者;(5)合并严重贫血者;(6)合并心肌梗死、急性脑血管病者;(7)严重营养不良者。本次研究经伦理委员会批准同意且患者知情并签署同意书。

1.3 方法 两组患者均进行常规饮食和运动干预等基础治疗。对照组:予二甲双胍(中美上海施贵宝制药,0.85g×20片,H20023371),0.85g/次,2次/d,每天的最大剂量不超过2g;观察组:西格列汀二甲双胍片(杭州默沙东制药,50mg/850mg×28片,J20171012),1片/次,2次/d。饭后半小时服用,均连续治疗16周。

1.4 观察指标 (1)血液指标:取外周空腹静脉血4ml,经离心处理后,置于-20℃待检。空腹静脉血糖(FBG)、餐后2小时血糖(2hPG)采用葡萄糖氧化酶法检测,糖化血红蛋白(HbA1c)采用微柱层析法检测;同型半胱氨酸(Hcy)采用酶联免疫吸附法检测;总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用双试剂酶法检测。(2)BMI:根据患者身高、体质量变化来进行检测。(3)记录两组患者治疗后不良反应的发生情况。

1.5 临床疗效 治疗后16周和基线水平相比较,空腹血糖(FPG)降幅范围>30%或糖化血红蛋白(HbA1c)下降范围>1%为显效;FPG下降10%~30%或HbA1c下降0.5%~1%为有效;FPG降幅范围<10%或者HbA1c下降范围<0.5%为无效^[9]。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 选用SPSS 19.0软件包。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较选用独立样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较选用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效对比 治疗16周后,观察组临床总有效率(89.47%)高于对照组(67.31%),差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

表1 两组患者基础资料对比

Tab. 1 Comparison of basic data between the two groups

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年, $\bar{x}\pm s$)	体重(kg, $\bar{x}\pm s$)	合并疾病(例)		
		男/女					高血压	高脂血症	冠心病
观察组	57	34/23		68.24±7.74	5.59±0.63	63.19±7.83	4	7	3
对照组	52	33/19		67.89±7.58	5.76±0.68	62.95±7.71	3	5	2
χ^2/t 值		0.167		0.238	1.355	0.161	0.016	0.197	0.011
P 值		0.683		0.812	0.178	0.872	0.900	0.657	0.916

2.2 BMI、Hcy 水平对比 治疗前,两组患者 BMI、Hcy 水平对比差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 16 周后,观察组患者 BMI、Hcy 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3 血糖指标对比 治疗前,两组患者 FBG、2hPG 及 HbA1c 水平对比差异均无统计意义($P>0.05$);治疗 16 周后,观察组患者 FBG、2hPG 及 HbA1c 水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 血脂水平对比 治疗前,两组患者血脂水平对比差异无统计学意义($P>0.05$);治疗 16 周后,观察组患者 TC、TG 及 LDL-C 水平均低于对照组,而 HDL-C 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5 不良反应发生情况对比 治疗 16 周后,观察组患者出现 1 例头痛,1 例恶心,1 例腹泻;对照组患者出现 3 例头痛,5 例恶心,2 例腹泻,两组均无低血糖反应,观察组总不良反应率 5.26% (3/57) 低于对照

组总不良反应率 19.23% (10/52),差异有统计学意义($\chi^2=5.051, P=0.025$)。

表 2 两组治疗临床疗效对比 [例(%)]
Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	例数	显效	好转	较差	总有效率
观察组	57	30(52.63)	21(36.84)	6(10.53)	51(89.47)
对照组	52	13(25.00)	22(42.31)	17(32.69)	35(67.31)
Z 值		3.399			
P 值		0.001			

表 3 两组治疗前后 BMI、Hcy 水平对比 ($\bar{x}\pm s$)
Tab. 3 Comparison of BMI and Hcy levels between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BMI		Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	57	31.22 \pm 4.57	27.14 \pm 3.49	18.42 \pm 2.64	7.47 \pm 0.85
对照组	52	30.85 \pm 4.46	30.34 \pm 4.53	18.39 \pm 2.57	10.44 \pm 2.23
t 值		0.427	4.152	0.060	9.342
P 值		0.670	<0.001	0.952	<0.001

表 4 两组治疗前后血糖指标对比 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Comparison of blood glucose indexes between the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)		2hPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	57	9.21 \pm 1.33	5.57 \pm 0.68	14.31 \pm 2.54	8.11 \pm 0.93	8.15 \pm 0.95	6.15 \pm 0.74
对照组	52	9.19 \pm 1.25	7.03 \pm 0.82	14.27 \pm 2.47	10.83 \pm 2.14	8.21 \pm 0.97	7.37 \pm 0.84
t 值		0.081	10.151	0.083	8.737	0.326	8.061
P 值		0.936	<0.001	0.934	<0.001	0.745	<0.001

表 5 两组治疗前后血脂水平对比 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 5 Comparison of blood lipid levels between the two groups before and after treatment (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TC		TG		HDL-C		LDL-C	
		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	57	5.71 \pm 0.64	4.18 \pm 0.55	2.44 \pm 0.37	1.15 \pm 0.24	1.25 \pm 0.23	1.68 \pm 0.28	3.21 \pm 0.48	2.37 \pm 0.38
对照组	52	5.65 \pm 0.62	4.87 \pm 0.58	2.39 \pm 0.35	1.67 \pm 0.27	1.28 \pm 0.25	1.45 \pm 0.26	3.19 \pm 0.46	2.81 \pm 0.41
t 值		0.496	6.374	0.723	10.645	0.653	4.431	0.222	5.815
P 值		0.621	<0.001	0.471	<0.001	0.516	<0.001	0.825	<0.001

3 讨论

2 型糖尿病和肥胖具有共同的病理基础,2 型糖尿病的发展和发生与胰岛素抵抗有关,而机体内部分脂肪因子可促进胰岛素抵抗的发展^[9-10],故改善脂代谢指标对治疗超重、肥胖 2 型糖尿病患者也至关重要。

众多实践表明,参与糖代谢调节药物包括胰岛素、肠源性激素、二肽基肽酶抑制剂、胰高血糖素等^[11]。其中 GLP 可增加胰岛素分泌,具有对胰高血糖素释放的抑制功能,通过不断改善胰岛素抵抗,使 β 细胞组织加速增殖,最终抑制 β 细胞凋亡;二肽基肽酶抑制剂可降解 GLP,使其活性延长和胰岛素分泌增

加,最终达到降低血糖等目的。二甲双胍是临床常用的双胍类降糖药物^[12]。研究显示,二甲双胍单一应用于 2 型糖尿病患者的治疗中,难以达到控制血糖水平及改善胰岛素的双重目的,需配合其他药物联合治疗,效果更为确切^[13]。磷酸西格列汀可通过促进 β 细胞新生,使 β 细胞加速分泌胰岛素,从而有效改善 β 细胞功能及降低 α 细胞功能并且降低血糖。此外,有关研究显示,磷酸西格列汀还适用于磺脲类药物失效的患者,可控制一定的饮食需求^[14]。

本研究结果显示,观察组临床总有效率 (89.47%) 高于对照组患者 (67.31%);FBG、2hPG 及 HbA1c 水平均低于对照组患者;总不良反应率

(5.26%) 低于对照组患者的 19.23%。提示与单一的二甲双胍治疗效果对比,二甲双胍联合磷酸西格列汀治疗伴超重、肥胖 2 型糖尿病患者血糖控制的效果更显著、安全性更高。

此外,Hcy 是导致糖尿病的发生与发展的危险因素^[15],其衍生物可损伤中枢神经系统及心脏动脉血管内皮细胞,从而诱发动脉血管平滑肌细胞增殖、内皮细胞功能异常等,而高水平的 Hcy 可加重糖尿病患者动脉粥样硬化,因此治疗中控制其水平至关重要。从本研究结果来看,磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗患者 BMI、Hcy、TC、TG 及 LDL-C 水平均低于单一二甲双胍治疗者,而 HDL-C 水平高于单一二甲双胍治疗者。由此可见联合治疗效果更佳。

综上所述,对于超重、肥胖 2 型糖尿病患者,磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗可提高临床疗效,明显降低血糖、血脂、BMI 及 Hcy 水平,同时不良反应少,安全性高。

参考文献

- [1] 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):315-409.
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 陈赟,何瑶,马维青,等.西格列汀联合二甲双胍治疗腹型肥胖 2 型糖尿病的临床效果及安全性[J].中国医药,2018,13(4):545-549.
Chen Y, He Y, Ma WQ, et al. Clinical efficacy and safety of sitagliptin combined with metformin in treatment of type 2 diabetes mellitus with abdominal obesity [J]. China Med, 2018, 13(4): 545-549.
- [3] Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, et al. The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: bridging association and causality[J]. Cell Metab, 2018, 28(3): 337-352.
- [4] de la Cruz-Ares S, Cardelo MP, Gutiérrez-Mariscal FM, et al. Endothelial dysfunction and advanced glycation end products in patients with newly diagnosed versus established diabetes: from the CORDIOPREV study[J]. Nutrients, 2020, 12(1): 238.
- [5] 徐爱花,黄建胜,何银辉,等.达格列净片治疗 2 型糖尿病血糖控制不佳患者的疗效与低血糖风险观察[J].中华全科医学,2020,18(9):1500-1503,1526.
Xu AH, Huang JS, He YH, et al. Therapeutic effect of dapagliflozin on patients with type 2 diabetes with poor glycemic control and the risk of hypoglycemia[J]. Chinese Journal of General Practice, 2020, 18(9): 1500-1503,1526.
- [6] 王锋,陈亚新,巫大伟,等.西格列汀联合二甲双胍治疗肥胖型糖尿病患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(15):1970-1973.
Wang F, Chen YX, Wu DW, et al. Clinical trial of sitagliptin combined with metformin in the treatment of patients with obese diabetic [J]. Chin J Clin Pharmacol, 2021, 37(15): 1970-1973.
- [7] Gu TW, Ma JH, Zhang Q, et al. Comparative effect of saxagliptin and glimepiride with a composite endpoint of adequate glycaemic control without hypoglycaemia and without weight gain in patients uncontrolled with metformin therapy: results from the SPECIFY study, a 48-week, multi-centre, randomized, controlled trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(4): 939-948.
- [8] Wang C, Huang XL, Xiang SK, et al. The effect of an overall healthy lifestyle on early-onset stroke: a cross-sectional study[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5): 2623-2630.
- [9] 杨志清,张靓,郭玲玲,等.基于数据挖掘与可视化技术的 2 型糖尿病疾病关联性分析[J].中国临床研究,2020,33(11):1490-1494.
Yang ZQ, Zhang L, Guo LL, et al. Association analysis of type 2 diabetes based on data mining and visualization technology[J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(11): 1490-1494.
- [10] Alnasrallah B, Goh TL, Chan LW, et al. Transplantation and diabetes (Transdiab): a pilot randomised controlled trial of metformin in impaired glucose tolerance after kidney transplantation [J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 147.
- [11] 李若青,毛梅,崔元廷,等.代谢综合征患者糖脂代谢和血尿酸水平对血清甲胎蛋白浓度的影响[J].中华全科医学,2021,19(3):413-415,470.
Li RQ, Mao M, Cui YT, et al. Effects of glycolipid metabolism and blood uric acid level on serum alpha-fetoprotein concentration in patients with metabolic syndrome[J]. Chinese Journal of General Practice, 2021, 19(3): 413-415,470.
- [12] Taheri A, Lavasani H, Kasirzadeh S, et al. Changes in CYP2D enzyme activity following induction of type 2 diabetes, and administration of cinnamon and metformin: an experimental animal study[J]. Xenobiotica, 2018, 48(10): 984-989.
- [13] 刘雪丽,徐睿鸿,吴晶.CORE 糖尿病模型预测中国 2 型糖尿病患者应用利拉鲁肽联合二甲双胍的长期健康结果[J].中国新药与临床杂志,2018,37(3):151-155.
Liu XL, Xu RH, Wu J. Long-term health outcomes of liraglutide as add-on to metformin for type 2 diabetes patients in China predicted by CORE diabetes model [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2018, 37(3): 151-155.
- [14] 曾思权.西格列汀联合二甲双胍治疗磺脲类药物失效老年糖尿病患者的临床研究[J].中国实用医药,2015(34):119-120.
Zeng SQ. Clinical study of cicliptin combined with metformin in the treatment of elderly diabetic patients with sulfonylureas failure [J]. China Practical Medical, 2015(34): 119-120.
- [15] 蔡倩,李云程,李伟.2 型糖尿病合并血管并发症患者的同型半胱氨酸与血糖波动的相关性研究[J].中国医药导报,2021,18(15):71-74.
Cai Q, Li YC, Li W. Correlation between homocysteine and blood glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes with vascular complications [J]. China Medical Herald, 2021, 18(15): 71-74.