

西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并代谢综合征的临床观察^Δ

张 坤*,任巧华,吴 韜,杜俊文(石家庄市第一医院内分泌科,石家庄 050000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)17-2364-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.17.20

摘要 目的:观察西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并代谢综合征的临床疗效及安全性。方法:80例2型糖尿病合并代谢综合征的患者按照单纯随机抽样法分为观察组和对照组,各40例。两组患者均给予同样的饮食和运动方案,在此基础上,对照组患者口服二甲双胍,每次0.5 g,tid;观察组患者在对照组治疗基础上加服西格列汀,每次100 mg,qd。两组疗程均为12周。检测两组患者的腰围(WC)、体质指数(BMI)、血糖、血脂、空腹胰岛素(FINS)、脂联素等指标水平,计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和总体胰岛素敏感指数(WBISI),并观察不良反应发生情况。结果:治疗前,两组患者的WC、BMI、收缩压、舒张压、三酰甘油、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、餐后2 h血糖、FINS、HOMA-IR、WBISI和脂联素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的上述各指标均较治疗前明显改善,且观察组改善程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组和观察组分别有2、3例患者因发生不良反应而退出研究。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并代谢综合征的临床疗效显著,其机制可能与减轻胰岛素抵抗、增强胰岛素敏感性、减轻患者体质量及升高血清脂联素水平有关。

关键词 2型糖尿病;代谢综合征;西格列汀;二甲双胍;血清脂联素;胰岛素抵抗

Clinical Observation of Sitagliptin Combined with Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes Complicating with Metabolic Syndrome

ZHANG Kun, REN Qiaohua, WU Tao, DU Junwen (Dept. of Endocrinology, Shijiazhuang Municipal First Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe clinical efficacy and safety of sitagliptin combined with metformin in the treatment of type 2 diabetes complicating with metabolic syndrome. **METHODS:** Totally 80 patients with type 2 diabetes complicating with metabolic syndrome were divided into the observation group and control group with 40 cases in each group according to simple random sampling method. Both groups were given same diet and exercise plan; control group was additionally given metformin orally, 0.5 g each time, tid; observation group was additionally given sitagliptin, 100 mg each time, qd, on the basis of control group. Treatment course of 2 groups lasted for 12 weeks. The waist circumference (WC), body mass index (BMI), blood glucose, blood lipid, fasting insulin (FINS) and serum adiponectin were detected in 2 groups, and steady-state model insulin resistance index (HOMA-IR) and whole body insulin sensitivity index (WBISI) were calculated. The occurrence of ADR was observed. **RESULTS:** Before treatment, there were no statistically significant differences between 2 groups in WC, BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, triglycerides, cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, fasting plasma glucose, 2 h postprandial blood glucose, FINS, HOMA-IR, WBISI and serum adiponectin ($P>0.05$). After treatment, the above indexes of 2 groups were obviously improved, and the improvement of observation group was significantly better than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). 2 cases and 3 cases were withdraw from the study in control group and observation group because of ADR, respectively. There was no statistically significant difference in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Sitagliptin combined with metformin shows significant clinical efficacy in the treatment of type 2 diabetes complicating with metabolic syndrome. Its mechanism may be related to reducing insulin resistance, enhancing insulin sensitivity, decreasing patients' body weight and up-regulating serum adiponectin level.

KEYWORDS Type 2 diabetes; Metabolic syndrome; Sitagliptin; Metformin; Serum adiponectin; Insulin resistance

糖尿病与代谢综合征关系密切,随着2型糖尿病发病率的逐年攀升,代谢综合征对人类健康的影响尤为突出。两者共同的发病机制与胰岛素抵抗密切相关^[1]。因二甲双胍可增强

Δ 基金项目:石家庄市科学技术研究与发展指导计划资助课题(No.131462423)

* 主治医师,硕士。研究方向:糖尿病临床及基础研究。电话:0311-86919353。E-mail:1981153582@qq.com

胰岛素敏感性,所以临床常常采用二甲双胍治疗2型糖尿病合并代谢综合征,但其疗效仍未完全令人满意。西格列汀是一种二肽基肽酶(DPP)4抑制剂,其不但能有效控制血糖,而且在患者的血脂、体质量、血压控制方面均有优势^[2],但目前应用西格列汀治疗2型糖尿病合并代谢综合征的相关研究较少。鉴于此,本研究采用西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并代谢综合征,并与单用二甲双胍进行比较,以为临床提

供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入、排除与退出标准

纳入标准:符合2004年中华医学会糖尿病学分会制定的代谢综合征诊断标准^[9],即具备以下4项内容中的3项或全部者,且必须具备第2项——(1)超重和/或肥胖:体质量指数(BMI)≥25.0 kg/m²; (2)高血糖:空腹血糖(FPG)≥7 mmol/L (110 mg/dl)和/或餐后2 h血糖(2 h PG)≥11.1 mmol/L (140 mg/dl)和/或已确诊为糖尿病(符合1999年世界卫生组织糖尿病诊断标准); (3)高血压:收缩压(SBP)/舒张压(DBP)≥140/90 mmHg(1 mm Hg=0.133 kPa)和/或已确诊为高血压并已接受治疗; (4)血脂紊乱:空腹三酰甘油(TG)≥1.7 mmol/L (110 mg/dl)和/或空腹高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 0.9 mmol/L (35 mg/dl)(男)或 < 1.0 mmol/L (39 mg/dl)(女)。

排除标准: (1)合并严重心脑血管疾病者; (2)严重肝肾功能不全者; (3)合并急性感染或甲状腺疾病者; (4)妊娠或哺乳期妇女; (5)病理性肥胖(包括库欣综合征、长期应用外源性糖皮质激素等)的患者; (6)手术等应激状态下的患者; (7)精神疾患不能配合完成治疗者。

退出标准: (1)治疗依从性差者; (2)因发生不良反应而无法继续进行本研究者。

1.2 研究对象

选取2013年1月—2014年6月于我院内分泌科门诊或住院治疗的2型糖尿病合并代谢综合征患者80例,糖尿病病史均在5年以内,无糖尿病并发症表现,年龄30~70岁,未应用药物控制血糖,糖化血红蛋白(HbA_{1c})含量为7%~9%。采用单纯随机抽样法将其分为观察组和对照组,各40例。其中,观察组男性24例,女性16例,年龄33~68岁,平均年龄(48.4±12.2)岁;对照组男性23例,女性17例,年龄32~69岁,平均年龄(49.1±13.9)岁。两组患者的年龄、性别、BMI、FPG、2 h PG等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者均给予同样的饮食和运动方案;在此基础上,对照组患者予以二甲双胍缓释片(商品名:格华止,美国Bristol-Myers Squibb Company,批准文号:国药准字J20120010,规格:0.5 g/片)口服,每次0.5 g, tid;观察组患者在对照组治疗基础上予以磷酸西格列汀片(商品名:捷诺维,英国Merck Sharp & Dohme Ltd.,注册证号:国药准字J20140093,规格:100 mg/片)口服,每次100 mg, qd。两组疗程均为12周。

1.4 检测指标

1.4.1 常规检测指标 ①由专人对患者测身高、体质量、腰围(WC)、SBP、DBP,各测2次,取平均值。其中,WC指肋骨下缘与骨盆上缘连线中点处距离^[10]; BMI(kg/m²)=体质量/身高²。②血压:患者静坐10 min以上,使用袖带水银血压计测量血压,共测量3次,每次间隔3 min,取平均值。

1.4.2 实验室检查指标 ①患者禁食禁水8 h以上,清晨抽空腹静脉血,采用雅培AEROSET全自动生化分析仪测定TG、总胆固醇(TC)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的水平。

②行口服葡萄糖耐量试验,以葡萄糖氧化酶法测定患者口服葡萄糖后0、30、60、90、120、180 min时的血糖水平,同时采用化学发光法测定以上6个时刻的胰岛素水平。③采用酶联免疫吸附双抗体夹心(ELISA)法测定患者体内脂联素含量。

1.4.3 稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和总体胰岛素敏感指数(WBISI) ①HOMA-IR=(FPG×FINS)/22.5(FINS:空腹胰岛素),正常值为1,胰岛素抵抗越严重,HOMA-IR数值越大。②WBISI=10 000/(FPG×FINS)×(平均血糖×平均胰岛素),胰岛素抵抗越严重,WBISI数值越小^[9]。

1.5 统计学方法

采用SPSS 16.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后各项临床指标比较

治疗前,两组患者各项临床指标(包括WC、BMI、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FPG、2 h PG、FINS、HOMA-IR、WBISI和脂联素)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者各项临床指标均较治疗前明显改善,差异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组患者的各项临床指标改善程度明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者治疗前后各项临床指标比较见表1。

表1 两组患者治疗前后各项临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of clinical indicators between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组(n=37)				对照组(n=38)			
	治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
WC,cm	93.27±3.98	82.62±3.32 [*]	2.984	0.033	93.10±3.08	86.01±3.08	2.745	0.043
BMI,kg/m ²	28.37±1.53	25.40±1.12 [*]	3.375	0.014	28.28±1.34	26.28±1.34	3.422	0.027
SBP,mm Hg	139.40±7.78	129.45±7.23 [*]	3.408	0.022	138.21±7.35	133.26±7.23	3.412	0.031
DBP,mm Hg	89.46±6.48	79.49±6.23 [*]	3.495	0.011	88.29±6.77	84.40±6.07	3.481	0.019
TG,mmol/L	3.32±1.22	1.54±0.67 [*]	3.457	0.023	3.40±1.03	2.40±1.20	3.845	0.013
TC,mmol/L	4.96±0.46	4.16±0.44 [*]	2.096	0.042	4.93±0.43	4.48±0.56	2.194	0.036
HDL-C,mmol/L	0.74±0.14	1.10±0.24 [*]	4.033	0.009	0.75±0.15	0.91±0.21	3.034	0.030
LDL-C,mmol/L	2.65±0.62	2.13±0.42 [*]	3.486	0.020	2.69±0.64	2.40±0.40	3.444	0.023
FPG,mmol/L	7.85±0.63	6.48±0.61 [*]	3.755	0.008	7.80±0.65	6.86±0.60	3.696	0.018
2 h PG,mmol/L	12.63±1.63	9.47±1.51 [*]	3.595	0.013	12.39±1.79	10.89±1.54	3.844	0.028
FINS,mIU/L	15.75±4.33	9.68±3.52 [*]	2.744	0.039	15.64±4.62	11.24±3.61	2.745	0.039
HOMA-IR	5.39±2.17	2.79±1.72 [*]	3.986	0.014	5.40±2.31	3.45±1.42	3.994	0.018
WBISI	12.64±4.85	24.64±4.58 [*]	4.008	0.009	12.73±4.92	19.63±5.28	4.052	0.011
脂联素,mg/L	2.75±0.92	5.56±1.28 [*]	3.482	0.015	2.78±0.94	4.39±1.04	3.458	0.022

注:与对照组比较:^{*} $P<0.05$

Note: vs. control group, ^{*} $P<0.05$

2.2 不良反应

在本研究过程中,对照组患者有2例因腹泻、恶心等胃肠道反应退出研究,观察组患者有3例因胃肠道反应退出研究。两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

以肥胖、高血糖、高血压、高血脂等多种代谢紊乱的病理状态聚集于同一个体的临床症候群,称为代谢综合征。其中,每一病理状态均为心血管疾病的独立危险因素,各状态相互

叠加,更加大了代谢综合征的相对危险性。

腹型肥胖及胰岛素抵抗可能是代谢综合征病理生理机制的核心^[1]。WC是目前公认的腹部脂肪蓄积程度的最实用简单的指标,也是临床评价脂肪分布的最常用指标^[4]。《中国2型糖尿病防治指南》(2010版)制订了腹型肥胖的标准,即男性WC>90 cm,女性WC>85 cm^[6]。本研究中,治疗后观察组患者的WC、BMI较对照组下降得更明显,提示西格列汀对体质量的改善大有益处。胰岛素抵抗的直接表现为高胰岛素血症,虽然高胰岛素钳夹试验是检测胰岛素抵抗的金标准,但因其操作烦琐,临床上难以实施。目前,临床上多采用HOMA-IR法检测胰岛素抵抗。Sun S等^[7]研究发现,血糖升高的代谢综合征患者,其血清FINS水平和HOMA-IR均明显高于健康人群,而WBISI则明显低于健康人群。本研究中,两组患者的FINS、HOMA-IR、WBISI均较治疗前有所改善,且观察组患者的改善程度较对照组明显,提示西格列汀可有效改善胰岛素抵抗。

二甲双胍能通过调节能量代谢因子磷酸腺苷活化蛋白激酶(AMPK)的水平而降低脂肪合成、增强脂肪酸氧化^[8],从而改善血脂代谢;西格列汀可通过调节肠道黏膜载脂蛋白ApoB48的分泌减少TG的吸收^[2];两者联合作用,可使脂肪合成明显减少。本研究中,两组患者的血脂水平均较治疗前明显改善,且观察组疗效更佳,说明二者联用更有利于代谢综合征患者的血脂达标。

脂联素是由白色脂肪组织分泌的具有生物活性的细胞因子,具有多种生物学功能,如增加胰岛素敏感性、降低血糖及TG水平、参与免疫反应、调节血管活性物质的生成等。有研究认为,脂联素下降是导致代谢综合征的重要发病因素之一^[9]。脂联素与胰岛素抵抗密切相关,其对内脏的脂肪堆积起重要作用。Kim JW等^[9]研究显示,血糖升高的代谢综合征患者,其脂联素水平低于健康人群。本研究中,两组患者血清脂联素水平均较治疗前明显升高,且观察组患者的升高幅度较对照组更为显著。

二甲双胍因其可减重、提高血清脂联素水平、增加胰岛素敏感性和减轻胰岛素抵抗,使其在治疗代谢综合征中占有一席之地。但针对2型糖尿病合并代谢综合征的患者,仅靠二甲双胍,血糖、血脂和血压等指标往往难于达标,因此选择一种更加有效的降糖药物具有重要的临床意义。西格列汀作为DPP-4抑制剂的代表,在我国已上市5年,它通过阻止肠促胰岛素被DPP-4水解,从而升高胰高血糖素样多肽1(GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素样多肽(GIP)的浓度。GLP-1可促进胰岛B细胞增殖及分化,抑制A细胞增生及胰高血糖素释放,调节A及B细胞比例,从而抑制肝糖输出及糖异生。另外,西格列汀可减缓患者胃排空速度,增加饱腹感,对下丘脑摄食也有抑制作用^[2],从而可有效控制体质量。西格列汀和二甲双胍联合应用对GLP-1浓度有叠加效应,可更有效地改善胰岛素的敏感性、抑制肝糖输出,从而使血糖控制更加有效、减重作用更加明显。DPP-4抑制剂在目前的很多临床试验中均表现出对2型糖尿病患者血脂的有效调节作用^[10],而其降压作用可能与升高GLP-1浓度和增加GLP-1受体表达有关。GLP-1可

通过上调一氧化氮(NO)的浓度起到保护血管内皮、降压的作用^[11]。本研究结果显示,采用西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并代谢综合征的患者在改善体质量、血糖、血压、血脂、胰岛素抵抗等方面均明显优于仅应用二甲双胍治疗的对照组患者。

综上所述,西格列汀联合二甲双胍在治疗2型糖尿病合并代谢综合征中有良好的应用前景,但其具体作用机制尚待进一步研究。本研究由于观察时间较短、例数较少,对于2型糖尿病合并代谢综合征患者应用二甲双胍联合西格列汀治疗的长期安全性仍有待研究。由于代谢综合征是需要长期控制的代谢性疾病,因此该治疗方案的远期获益还需长期追踪随访、不断优化。

参考文献

- [1] 姚崇华,胡以松,翟凤英,等.我国2002年代谢综合征的流行情况[J].中国糖尿病杂志,2007,15(6):332.
- [2] Sakamoto Y, Oyama JI, Ikeda H, *et al.* Effects of sitagliptin beyond glycemic control: focus on quality of life [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013,12(8):900.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组.中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J].中国糖尿病杂志,2004,12(3):156.
- [4] 王传海,王新江,田慧,等.老年人腹部脂肪(CT测量)分布与体质指数及代谢综合征的关系[J].中华医学杂志,2014,94(12):908.
- [5] Boyraz M, Cekmez F, Karaoglu A, *et al.* Relationship of adipokines (adiponectin, resistin and RBP4) with metabolic syndrome components in pubertal obese children[J]. *Biomark Med*, 2013,7(3):423.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2010版[J].中国糖尿病杂志,2012,20(1):S2.
- [7] Sun S, Wu H, Zhang Q, *et al.* Subnormal peripheral blood leukocyte counts are related to the lowest prevalence and incidence of metabolic syndrome: Tianjin chronic low-grade systemic inflammation and health cohort study [J]. *Mediat Inflamm*, 2014,4(6):386.
- [8] 严婷,李玲玲,王怀明,等.2型糖尿病患者脂肪细胞因子与代谢综合征的关系[J].南方医科大学学报,2014,34(2):275.
- [9] Kim JW, Kang KM, Yoon TK, *et al.* Study of circulating hepcidin in association with iron excess, metabolic syndrome, and BMP-6 expression in granulosa cells in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2014,6(5):26.
- [10] 徐晓菲,吴玉波,吴禹蒙.西格列汀对2型糖尿病患者血脂水平影响的系统评价[J].中国药房,2015,26(6):784.
- [11] 邢晓敏,苏乐群.二肽基肽酶IV抑制剂治疗2型糖尿病肥胖患者的临床研究进展[J].中国药房,2015,26(5):715.

(收稿日期:2015-08-09 修回日期:2015-11-27)

(编辑:胡晓霖)