

西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、血脂和血压的影响

吕珊珊, 潘天荣, 钟兴, 杜益君, 王秀艳

摘要 目的 观察西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗、血脂和血压等心血管危险因素的影响。方法 选择病史在 5 年以内的 2 型糖尿病患者 60 例, 随机分为 3 组: 西格列汀 (A) 组、二甲双胍 (B) 组、二甲双胍 + 西格列汀 (C) 组。服药前和服药后 12 周分别检测患者体重、身高、空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TCH)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP), 并计算其体重指数 (BMI)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。结果 ① 各组用药前比较, FBG、HbA1c、BMI、TG、TCH、LDL-C、SBP、DBP 均下降 ($P < 0.05$)。C 组 HOMA-IR 用药前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。② 用药后, A 组与 C 组及 B 组与 C 组 FBG、HbA1c、TG、TCH、LDL-C、SBP、DBP 比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组与 B 组及 A 组与 C 组 BMI 比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组与 C 组 BMI 比较差异无统计学意义; 用药后 3 组 HOMA-IR 组间比较差异无统计学意义。结论 西格列汀、二甲双胍对降低血糖、调节血脂、控制血压、减轻胰岛素抵抗均有作用。二者联合用药后其降糖、调脂、降压、减轻胰岛素抵抗作用较单独用药效果更好。
关键词 2 型糖尿病; 西格列汀; 二甲双胍; 血脂; 血压
中图分类号 R 977.1+5; R 544; R 589.2
文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)01-0107-03

西格列汀是目前应用较多的一种二肽基肽酶-IV (DPP-4) 抑制剂, 具有有效控制血糖、较低的低血糖和体重增加发生率等优势, 使人们逐渐开始接受这种新型制剂。有研究^[1]显示, 肠促胰素在控制血糖的同时, 可以改善体重、调节血脂及血压, 通过改善血管内皮功能提高氧化应激来发挥血管保护作用。二甲双胍也是公认的 2 型糖尿病一线用药。一般认为, 二甲双胍在降血糖同时有改善血压和血脂的作用。但是关于西格列汀能否改善血压、血脂等心血管危险因素及其与二甲双胍联用时是否存在累

加效应, 国内报道较少。因此, 该研究主要观察二甲双胍与西格列汀单独用药与联合用药在降血糖、降血压、调节血脂等方面的作用。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集 2011 年 1 月~2013 年 1 月安徽医科大学第二附属医院内分泌科住院部及门诊 2 型糖尿病患者 60 例, 其中男 41 例, 女 19 例, 年龄 30~64 (47.47 ± 8.01) 岁, 糖尿病平均病程 (1.21 ± 1.65) 年, 体重指数 (BMI) (27.02 ± 2.49) kg/m^2 , 入选标准如下: 均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 糖尿病病史 5 年以内, 未出现明显并发症表现, 空腹血糖 (FBG) ≤ 11.1 mmol/L , 糖化血红蛋白 (HbA1c) 6.5%~10%, 年龄 18~75 岁。排除标准如下: 合并糖尿病急性并发症、感染、应激、严重肝肾功能损害、心功能不全者。

1.2 治疗方法 将 60 例患者随机均分为 3 组: 西格列汀 (A) 组, 二甲双胍 (B) 组, 二甲双胍 + 西格列汀 (C) 组。A 组患者口服西格列汀 100 mg/d (规格: 100 $\text{mg}/\text{片}$, 默沙东公司), B 组患者口服二甲双胍 1 500 mg/d (规格: 500 $\text{mg}/\text{片}$, 施贵宝公司), C 组口服西格列汀 100 mg/d + 二甲双胍 1 500 mg/d 。观察期间不使用其他降糖、降脂药物, 鼓励患者饮食控制、运动锻炼, 若患者不能耐受, 立即退出观察组。

1.3 观察指标 服药前和服药后 12 周, 分别检测患者体重 (W)、身高 (H)、FBG、空腹胰岛素 (FINS)、HbA1c、三酰甘油 (TG)、胆固醇 (TCH)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP), 并计算其 BMI: $\text{BMI} = W/H \cdot H$ 、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR): $\text{HOMA-IR} = \text{FBG} \cdot \text{FINS}/22.5$ 。观察患者用药后 HOMA-IR 及血脂、血压变化。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 治疗前后采用配对 t 检验, 3 组间比较采用单因素方差分析, HOMA-IR 属偏态分布, 经对数转换后进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 治疗前患者基本情况的比较 3 组患者治疗

2013-10-16 接收

基金项目: 安徽医科大学校科研基金 (编号: 2011xkj055)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院内分泌科, 合肥 230601

作者简介: 吕珊珊, 女, 硕士研究生;

潘天荣, 男, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail:

ptr1968@163.com

前基本资料比较差异无统计学意义,年龄、病程、BMI、FBG、HbA1c 及 HOMA-IR 组间比较差异无统计学意义 3 组 TG、TCH、LDL-C、SBP 及 DBP 差异亦无统计学意义,见表 1。

表 1 3 组一般资料比较(n = 20, $\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组	C 组	P 值
年龄(岁)	46.85 ± 7.81	48.70 ± 8.62	46.85 ± 7.86	0.708
病程(年)	1.25 ± 1.45	1.05 ± 1.84	1.33 ± 1.70	0.866
BMI(kg/m ²)	27.14 ± 2.64	26.77 ± 2.34	27.17 ± 2.58	0.854
FBG(mmol/L)	7.98 ± 0.93	7.94 ± 0.76	8.30 ± 1.11	0.410
FINS(mU/L)	66.38 ± 21.56	66.69 ± 22.13	69.19 ± 30.09	0.903
HbA1c(%)	7.34 ± 0.66	7.37 ± 0.73	7.59 ± 0.73	0.481
HOMA-IR	1.17 ± 0.37	1.18 ± 0.52	1.21 ± 0.45	0.779
TG(mmol/L)	2.33 ± 0.41	2.28 ± 0.29	2.55 ± 0.87	0.319
TCH(mmol/L)	5.37 ± 0.88	5.35 ± 0.73	5.35 ± 1.17	0.998
LDL-C(mmol/L)	3.08 ± 0.30	3.05 ± 0.42	3.02 ± 0.62	0.913
SBP(kPa)	19.19 ± 1.05	19.05 ± 0.70	19.65 ± 1.14	0.133
DBP(kPa)	12.05 ± 0.60	11.85 ± 0.72	12.00 ± 0.91	0.683

2.2 3 组治疗前后 HOMA-IR 及血压水平的比较

治疗过程中,B 组及 C 组因胃肠道不良反应无法耐受各退出 1 例,其余 58 例完成全部随访。治疗 12 周后 3 组 BMI、FBG、HbA1c、SBP、DBP 均较治疗前明显下降 (P < 0.05)。C 组用药前后 HOMA-IR 比较差异有统计学意义(P < 0.05),A、B 组 HOMA-IR 比较差异无统计学意义。治疗后组间两两比较,C 组与 A 组比较、C 组与 B 组比较,FBG、HbA1c、SBP、DBP 均显著下降(P < 0.05)。3 组间 HOMA-IR 比较差异无统计学意义;B 组与 A 组、C 组与 A 组 BMI 比较差异有统计学意义(P < 0.05),B 组与

C 组比较差异无统计学意义,见表 2。

2.3 3 组治疗前后血脂水平的比较 治疗 12 周后 3 组 TG、TCH、LDL-C 均较治疗前明显下降(P < 0.05)。治疗后组间比较,与 A、B 组比较,C 组 TG、TCH、LDL-C 均显著下降(P < 0.05),B 组与 A 组血脂各项指标比较差异无统计学意义,见表 3。

3 讨论

西格列汀通过促进胰岛素分泌和抑制胰高血糖素不适当分泌达到降糖效果^[2-3],并有减轻胰岛素抵抗、延缓疾病进程的长期效果,对磺脲类降糖药继发性失效的 2 型糖尿病亦有效。本研究中西格列汀与二甲双胍单独用药均可使 FBG、HbA1c 下降,但是联合用药对 FBG、HbA1c 的作用更强。Monami et al^[4]相关研究也证实,西格列汀与二甲双胍、格列美脲、胰岛素等无论单用或联合应用,均可有效控制 HbA1c、FBG 水平。

糖尿病患者常伴有肥胖、胰岛素抵抗。本研究 60 例患者使用西格列汀及二甲双胍 12 周后,BMI、HOMA-IR 在用药后均有改善,但西格列汀减重效果不明显,二甲双胍则有明显减轻体重作用,联合用药后体重减轻考虑与二甲双胍作用密切。有研究^[5]显示,西格列汀对体重的减轻得益于腹部及皮下脂肪的减少。Charbonnel et al^[6]使用西格列汀治疗 2 型糖尿病患者 24 周,发现西格列汀与安慰剂相比可增加胰岛素水平,显著改善 HOMA-IR,本研究结果与之相似。但本研究中治疗后 3 组 HOMA-IR 组间比较差异无统计学意义,说明西格列汀与二甲双胍

表 2 3 组治疗前与治疗 12 周后各项指标变化($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组(n = 20)		B 组(n = 19)		C 组(n = 19)		P 值	F 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
BMI(kg/m ²)	27.14 ± 2.64	27.03 ± 2.50* #	26.77 ± 2.34	25.48 ± 2.11*	27.17 ± 2.58	25.47 ± 2.48*	0.065	2.873
FBG(mmol/L)	7.98 ± 0.93	6.72 ± 0.58* #	7.94 ± 0.76	6.75 ± 0.50* #	8.30 ± 1.11	6.18 ± 0.64*	0.004	6.214
HbA1c(%)	7.34 ± 0.66	6.58 ± 0.52* #	7.37 ± 0.73	6.51 ± 0.64* #	7.59 ± 0.73	6.08 ± 0.47*	0.010	4.964
HOMA-IR	1.17 ± 0.37	1.08 ± 0.24	1.18 ± 0.52	1.06 ± 0.30	1.21 ± 0.45	1.06 ± 0.27*	0.831	0.186
SBP(kPa)	19.19 ± 1.05	18.21 ± 0.56* #	19.05 ± 0.70	18.17 ± 0.75* #	19.65 ± 1.14	16.67 ± 0.80*	0.033	3.635
DBP(kPa)	12.05 ± 0.60	11.42 ± 0.52* #	11.85 ± 0.72	11.31 ± 0.39* #	12.00 ± 0.91	10.91 ± 0.71*	0.013	4.724

与治疗前比较: * P < 0.05; 与 C 组比较: # P < 0.05

表 3 3 组治疗前与治疗 12 周后血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组(n = 20)		B 组(n = 19)		C 组(n = 19)		P 值	F 值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后		
TG(mmol/L)	2.33 ± 0.41	1.81 ± 0.41* #	2.28 ± 0.29	1.83 ± 0.15* #	2.55 ± 0.87	1.53 ± 0.57*	0.045	3.275
TCH(mmol/L)	5.37 ± 0.88	4.75 ± 0.90* #	5.35 ± 0.73	4.78 ± 0.61* #	5.35 ± 1.17	4.14 ± 1.07*	0.042	3.356
LDL-C(mmol/L)	3.08 ± 0.30	2.58 ± 0.29* #	3.05 ± 0.42	2.57 ± 0.43* #	3.02 ± 0.62	2.29 ± 0.47*	0.043	3.328

与治疗前比较: * P < 0.05; 与 C 组比较: # P < 0.05

对改善 HOMA-IR 作用相似,二者联用无明显累加作用,这可能与观察例数过少、观察时间较短有关。

从糖尿病慢性并发症角度看,血脂、血压异常在糖尿病血管病变的发生发展中起重要作用,不仅促进其提前出现,也是糖尿病患者急性心脑血管事件致死的重要原因。12 周临床观察显示,西格列汀可降低 TG、TCH、LDL-C、SBP、DBP,对轻度血脂血压异常、未服用降脂降压药物的糖尿病患者,与二甲双胍联合应用可显著加强降压、调脂作用,与沈晓霞等^[7]的研究结果一致。说明两药联用适用于肥胖伴有心血管危险因素的患者,不仅减重、降压、调脂,减低 HOMA-IR,改善血管内皮功能,还可间接降低动脉粥样硬化、心肌梗死等心脑血管危险事件的发生率,与 Buse et al^[8] 研究结果相似。Tremblay et al^[9] 的研究亦证实,西格列汀能够改善 2 型糖尿病患者的脂蛋白水平,降低动脉粥样硬化的发生率。

参考文献

- [1] Sivertsen J, Rosenmeier J, Holst J J, et al. The effect of glucagon-like peptide-1 on cardio-vascular risk [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2012, 9(4): 209–22.
- [2] Mu J, Woods J, Zhou Y P, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic β -cell

- mass and function in a rodent model of type 2 diabetes [J]. *Diabetes* 2006, 55(6): 1695–1704.
- [3] Flock C, Baggio L L, Longuet C, et al. Incretin receptors for glucagon-like peptide 1 and glucose-dependent insulinotropic polypeptide are essential for the sustained metabolism of vildagliptin in mice [J]. *J Diabetes*, 2007, 56(4): 3006–13.
- [4] Monami M, Lacomellil, Marchionni N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, 20(4): 224–35.
- [5] Jendle J, Nauck M A, Matthews D R, et al. Weight loss with liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue for type 2 diabetes treatment as monotherapy or added to metformin, is primarily as a result of a reduction in fat tissue [J]. *Diabetes Obes Metab* 2009, 11(12): 1163–72.
- [6] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone [J]. *Diabetes Care* 2006, 29(12): 2638–43.
- [7] 沈晓霞,李光伟. DPP-4 抑制剂的多中心临床试验研究进展 [J]. *药品评价* 2009, 6(1): 24–5.
- [8] Buse J B, Polonsky K S, Burant C F, et al. Type 2 diabetes mellitus in 2010: individualizing treatment targets in diabetes care [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(2): 67–8.
- [9] Tremblay A J, Lamarche B, Lemelin N, et al. Effect of sitagliptin therapy on postprandial lipoprotein level in patient with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab* 2011, 13(4): 366–73.

Effects of sitagliptin and metformin on insulin resistance, blood lipid and blood pressure in patients with type 2 diabetes

Lü Shanshan, Pan Tianrong, Zhong Xing, et al

(Dept of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To assess the effects of sitagliptin and metformin on insulin resistance, blood lipid and blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 60 patients with T2DM, a history of less than 5 years, were randomly divided into three groups: the sitagliptin group (A), the metformin group (B), the metformin + sitagliptin group (C). Before taking into the measurement, patients should be tested in weight, height, fasting blood glucose, fasting insulin, HbA1c, TG, TCH, LDL-C, SBP, DBP, and calculating body mass index (BMI), the insulin resistance index (HOMA-IR). After 12 weeks of medication, all the data were retested. **Results** ① After treatment compared with before, FBG, HbA1c, BMI, TG, TCH, LDL-C, SBP, DBP decreased ($P < 0.05$). There was statistically significant difference between pre-therapy and post-treatment in group C. ② Group A compared with group C, group B compared with group C, the levels of FBG, HbA1c, TG, TCH, LDL-C, SBP, DBP were statistically significant ($P < 0.05$). Group A and group B were not statistically significant. There was no statistical significance between the three groups in BMI and HOMA-IR. **Conclusion** Sitagliptin and metformin have the effects in lowering glucose, improving lipids, reducing insulin resistance, and combination therapy is better than single drug effect.

Key words type 2 diabetes mellitus; sitagliptin; metformin; blood lipid; blood pressure