

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.16.022

肠促胰素类降糖药物对2型糖尿病患者骨质代谢的影响

任凤东, 杨架林[△]

(上海市闵行区中心医院内分泌科, 上海 201199)

摘要:目的 探讨肠促胰素类降糖药物对2型糖尿病患者骨质代谢的影响。方法 回顾性分析医院101例2型糖尿病患者的临床资料,根据其治疗方案的不同进行分组,其中行二甲双胍+二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂(西格列汀片)治疗的为A组(34例),进行二甲双胍+胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂治疗的为B组(31例),进行二甲双胍+甘精胰岛素治疗的为C组(36例)。结果 3组患者治疗前的性别、年龄、糖尿病病程、体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血糖(FBG)比较均无显著差异($P>0.05$);治疗后,A组体质量明显大于B组与C组($P<0.05$),骨密度(BMD)、血清钙离子(Ca^{2+})浓度、磷酸盐和碱性磷酸酶(ALP)水平均明显高于B组与C组($P<0.05$);B组BMD、血清 Ca^{2+} 、磷酸盐和ALP水平与C组比较均无显著性差异($P>0.05$)。结论 DPP-4抑制剂与二甲双胍联合治疗2型糖尿病疗效显著,且对BMD和血清骨代谢标志物水平有更好的改善作用。

关键词:2型糖尿病;二肽基肽酶4抑制剂;胰高血糖素样肽-1受体激动剂;骨质代谢

中图分类号:R969.4;R977.1+5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)16-0067-03

Effect of Incretin-Like Hypoglycemic Drugs on Bone Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Ren Fengdong, Yang Jialin

(Department of Endocrinology, Central Hospital of Shanghai Minxing District, Shanghai, China 201199)

Abstract:Objective To investigate the effect of incretin-like hypoglycemic drugs on bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). Methods The clinical data of 101 patients with T2DM in our hospital were retrospectively analyzed. The patients were divided into 3 groups according to their treatment regimens: Group A(34 cases) was treated with metformin and DPP-4 inhibitor (Sitagliptin Tablets), group B(31 cases) was treated with metformin and GLP-1 receptor agonist, group C(36 cases) was treated with metformin and insulin glargine. Results There was no significant difference in the gender, age, duration of diabetes, BMI, HbA_{1c} and FBG among the three groups before treatment($P>0.05$). After treatment, the body weight in group A was significantly higher than those in group B and group C($P<0.05$). After treatment, the levels of bone mineral density(BMD), serum Ca^{2+} concentration, phosphate and alkaline phosphatase in group A were significantly higher than those group B and group C($P<0.05$), but there was no significant difference in the above indexes between group B and group C($P>0.05$). Conclusion DPP-4 inhibitor combined with metformin is effective in the treatment of T2DM, and it has a good improvement effect on the BMD and serum bone metabolism markers.

Key words:type 2 diabetes mellitus; DPP-4 inhibitor; GLP-1 receptor agonist; bone metabolism

截至2010年,我国成人糖尿病患病率已增至11.6%,总患病人数已达1.139亿^[1]。有研究表明,糖尿病与骨质疏松(OP)及骨折风险增高存在联系,2型糖尿病(T2DM)患者相比于非糖尿病患者存在骨代谢异常表现,而骨密度(BMD)升高可保护骨骼^[2-3]。胰高血糖素样肽1受体激动剂(GLP-1 RA)及二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂作为新型降糖药物,近年来受到越来越多的关注。GLP-1 RA是GLP-1的类似物,与其作用相似;DPP-4抑制剂可通过抑制DPP-4水解生理性GLP-1,达到延长GLP-1作用时间的效果^[4-5]。近

年来,有些研究关注了肠促胰岛素类药物与骨代谢之间的联系,但多集中在基础研究,以探寻可能的作用机制。本研究中观察了采用DPP-4抑制剂及GLP-1受体激动剂对2型糖尿病患者BMD、血清钙离子(Ca^{2+})浓度、磷酸盐及碱性磷酸酶(ALP)的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:符合1999年世界卫生组织(WHO)制订的T2DM诊断标准^[6]。

纳入标准:符合诊断标准;年龄大于18岁;糖尿病

第一作者:任凤东,女,大学本科,副主任医师,研究方向为糖尿病伴骨代谢障碍的治疗,(电话)021-64923400(电子信箱)lindastarry@163.com。

[△]通信作者:杨架林,女,博士研究生,主任医师,研究方向为内分泌代谢疾病的诊治,(电子信箱)jialinyang2002@163.com。

表1 3组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	糖尿病病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	BMI ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	HbA _{1c} ($\bar{X} \pm s$,%)	FBG ($\bar{X} \pm s$,mmol/L)
A组($n=34$)	18/16	63.3 $\pm$ 4.8	5.1 $\pm$ 1.7	29.9 $\pm$ 1.5	7.6 $\pm$ 0.8	9.1 $\pm$ 1.4
B组($n=31$)	16/15	63.1 $\pm$ 4.7	5.5 $\pm$ 1.6	30.1 $\pm$ 1.5	7.6 $\pm$ 0.4	9.2 $\pm$ 1.3
C组($n=36$)	17/19	63.6 $\pm$ 4.7	5.4 $\pm$ 1.8	30.4 $\pm$ 1.7	7.5 $\pm$ 0.6	8.9 $\pm$ 1.2
χ^2/t 值	0.251	0.098	0.508	0.923	0.304	0.482
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

病程超过4年;入院前经二甲双胍治疗效果不佳;无相关药物过敏史;患者对研究知情同意;符合医学实验伦理学原则,并通过我院医学伦理委员会审批。

排除标准:合并严重实质性器官病变;临床资料不完整;1型糖尿病;合并T2DM急性并发症。

病例选择与分组:选取2016年6月在我院内分泌科复诊的二甲双胍疗效不佳的T2DM患者101例,根据其治疗方案的不同进行分组,其中以二甲双胍+DPP-4抑制剂治疗的为A组(34例),以二甲双胍+GLP-1受体激动剂治疗的为B组(31例),以二甲双胍+甘精胰岛素治疗的为C组(36例)。3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

A组口服二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370,规格为每片0.5g)每次0.5g,每日3次;口服西格列汀片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20140095,规格为每片100mg)每次100mg,每日1次。B组:二甲双胍用法同上,利拉鲁肽注射液(丹麦诺和诺德公司,国药准字J20160037,规格每支3mL:18mg)皮下注射,每次0.6mg,每日2次。C组:二甲双胍用法同上,甘精胰岛素(赛诺菲安万特<北京>制药有限公司,国药准字J20120021,规格为每支3mL:300U)皮下注射,0.2U/kg,每日1次。

1.3 观察指标

记录3组患者治疗前后体质量。检测3组患者治疗前后BMD、血清Ca²⁺、磷酸盐及ALP水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示, t 检验;计数资料以例或百分率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。3组患者治疗过程中耐受性均良好,均未发生骨折和严重低血糖事件。

3 讨论

既往研究证实,体质量下降可引起骨量下降及骨重

吸收增加并引起BMD下降^[7-8]。本研究结果显示,A组患者BMD和血清骨代谢标志物水平改善较B组和C组更明显;利拉鲁肽联合二甲双胍对BMD及血清骨代谢标志物无明显影响。此外,二甲双胍与甘精胰岛素共同作用改善血糖水平,也对骨质代谢有积极影响。B组患者体质量下降与GLP-1RA控制食欲有关。体质量的下降对BMD及骨骼代谢会有负向影响,但该组患者BMD和血清骨代谢标志物并未下降,且与C组相比无明显差异,说明在减轻体质量带来对骨代谢负向影响的同时,GLP-1RA能引起正向的改善骨代谢的作用。对GLP-1RA与骨质代谢关系的既往研究显示,包括利拉鲁肽与艾塞那肽在内的GLP-1RA能通过影响多种基因表达(如硬化蛋白RNA)而减少骨吸收,且促进成骨细胞的合成,进而促进骨形成^[9-11]。但与上述基础试验所得结果不同的是,一些临床试验并未观察到艾塞那肽能降低骨折风险和增高BMD^[12-14]。这与本研究结果类似。故结合既往基础及临床研究可以推断,GLP-1RA与骨骼代谢存在复杂的联系,临床试验与基础研究结果不同,这可能与临床观察中能量代谢对骨骼代谢也存在影响有关,还需要进一步明确GLP-1RA对于2型糖尿病患者的骨折风险及其他骨代谢标志物的联系。

有研究发现,DPP-4抑制剂能够促进小鼠骨皮质的再生,增加其骨骼强度,抑制骨吸收^[15]。T2DM患者荟萃分析提示,DPP-4抑制剂可以降低T2DM患者的骨折风险^[16]。以上研究结果与本试验结果相互验证,提示DPP-4抑制剂存在对骨代谢的正向作用。

综上所述,相比于甘精胰岛素联合二甲双胍治疗T2DM,DPP-4抑制剂联合二甲双胍治疗在BMD和血

表2 3组患者体质量比较($\bar{X} \pm s$,kg)

时间	A组($n=34$)	B组($n=31$)	C组($n=36$)
治疗前	82.3 $\pm$ 4.7	81.7 $\pm$ 5.4	82.1 $\pm$ 5.2
治疗后	85.6 $\pm$ 5.1	82.9 $\pm$ 4.6*	83.3 $\pm$ 4.3*
t 值	2.774	0.942	1.067
P 值	0.007	0.350	0.290

注:与A组治疗后比较, $t=2.233,2.004$,* $P=0.029,0.045<0.05$ 。

表3 3组患者BMD、血清钙离子浓度、磷酸盐和碱性磷酸酶比较($\bar{X} \pm s$)

组别	BMD(g/cm ²)		血清Ca ²⁺ (mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组(n=34)	1.185 ± 0.003	1.203 ± 0.017	2.33 ± 0.07	2.44 ± 0.12
B组(n=31)	1.186 ± 0.011	1.193 ± 0.016	2.32 ± 0.07	2.36 ± 0.10
C组(n=36)	1.187 ± 0.015	1.194 ± 0.016	2.31 ± 0.06	2.37 ± 0.11
t ₁ 值/P ₁ 值(A组与B组)	0.510/0.612	2.436/0.018	0.575/0.567	2.904/0.005
t ₂ 值/P ₂ 值(A组与C组)	0.763/0.448	2.282/0.026	1.256/0.203	2.546/0.013
t ₃ 值/P ₃ 值(B组与C组)	0.307/0.760	0.255/0.800	0.630/0.531	0.387/0.700

组别	血清磷酸盐(mmol/L)		ALP(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组(n=34)	1.18 ± 0.06	1.26 ± 0.09	2.38 ± 0.05	2.46 ± 0.09
B组(n=31)	1.17 ± 0.07	1.21 ± 0.10	2.37 ± 0.05	2.36 ± 0.08
C组(n=36)	1.16 ± 0.08	1.22 ± 0.09	2.36 ± 0.04	2.40 ± 0.11
t ₁ 值/P ₁ 值(A组与B组)	0.620/0.538	2.122/0.038	0.805/0.424	4.716/0.000
t ₂ 值/P ₂ 值(A组与C组)	1.178/0.243	1.858/0.067	1.853/0.068	2.489/0.015
t ₃ 值/P ₃ 值(B组与C组)	0.540/0.591	0.431/0.668	0.909/0.367	1.678/0.098

清骨代谢标志物水平上有更好的改善作用, GLP-1RA联合二甲双胍治疗在BMD和血清骨代谢标志物水平上与甘精胰岛素联合二甲双胍治疗无明显差异。但考虑到骨质代谢过程的复杂性及其与能量代谢、药物作用的内在联系, 还需要更多的试验去探究该类新药对T2DM患者骨代谢的影响。

参考文献:

[1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.

[2] Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes[J]. JAMA, 2011, 305(21): 2184-2192.

[3] Khazai NB, Beck GR Jr, Umpierrez GE. Diabetes and fractures: an overshadowed association[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2009, 16(6): 435-445.

[4] 蔡倩, 刘蕾. 新型降糖药物二肽基肽酶-4抑制剂的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2014, 23(3): 302-307.

[5] 杨苗苗, 李彩娜, 白国良, 等. 长效GLP-1类似物HYHN抗糖尿病药理作用评价[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(10): 1051.

[6] 潘盼, 赵芳雅, 张磊, 等. 2型糖尿病患者肾功能指标对外周血管病变的评估价值[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 6(10): 712-716.

[7] Jensen LB, Kollerup G, Quaade F, et al. Bone mineral changes in obese women during a moderate weight loss with and without calcium supplementation[J]. J Bone Miner Res, 2001, 16(1): 141-147.

[8] Riedt CS, Cifuentes M, Stahl T, et al. Overweight postmenopausal women lost bone with moderate weight reduction and 1 g/day calcium intake[J]. J Bone Miner Res, 2005, 20(3): 455-463.

[9] Ma X, Meng J, Jia M, et al. Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, prevents osteopenia by promoting bone formation and suppressing bone resorption in aged ovariectomized rats[J]. J Bone Miner Res, 2013, 28(7): 1641-1652.

[10] Kim JY, Lee SK, Jo KJ, et al. Exendin-4 increases bone mineral density in type 2 diabetic OLETF rats potentially through the down regulation of SOST/sclerostin in osteocytes[J]. Life Sci, 2013, 92(10): 533-540.

[11] 王婷, 董进. 胰高血糖素样肽-1类似物对人成骨细胞Wnt信号通路相关基因表达的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(6): 580-583.

[12] Su B, Sheng H, Zhang M, et al. Risk of bone fractures associated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists' treatment: a meta-analysis of randomized control trials[J]. Endocrine, 2015, 48(1): 107-115.

[13] Bunck MC, Eliasson B, Corner A, et al. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(4): 374-377.

[14] Mabileau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. J Diabetes, 2014, 6(3): 260-266.

[15] Glorie L, Behets GJ, Baerts L, et al. DPP IV inhibitor treatment attenuates bone loss and improves mechanical bone strength in male diabetes rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2014, 307(5): E447-E455.

[16] Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. Dipeptidyl-1 peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Diabetes Care, 2011, 34(11): 2474-2476.

(收稿日期: 2017-12-28)