

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.07.015

二甲双胍联合西格列汀治疗2型糖尿病伴代谢综合征疗效评价

肖康¹, 冯其乡²

(1. 中国药科大学, 江苏 南京 210009; 2. 山东省沂南县大庄中心卫生院, 山东 临沂 276305)

摘要:目的 探讨二甲双胍联合二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂对2型糖尿病(T2DM)伴代谢综合征(MS)患者机体糖脂代谢、微炎症反应的影响。方法 选择医院2016年1月至2017年1月收治的T2DM伴MS患者186例,随机分为对照组(二甲双胍)和观察组(二甲双胍+西格列汀),各93例。结果 治疗后,观察组空腹胰岛素(FPI)、空腹血糖(FBG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平均低于对照组($t=15.375, 20.391, 21.637, P<0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)高于对照组,总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)均低于对照组($t=19.287, 8.545, 8.728, P<0.05$);观察组C反应蛋白、白细胞介素6、肿瘤坏死因子- α 水平均低于对照组($t=44.889, 14.280, 17.291, P<0.05$);生活质量评价量表(SF-36)4项内容评分均高于对照组($P<0.05$);观察组低血糖发生率为1.08%,低于对照组的9.68%($\chi^2=6.763, P<0.05$)。结论 二甲双胍联合DPP-4抑制剂治疗T2DM伴MS,可使患者的糖脂代谢得到更大程度改善,减轻其机体炎症反应,有效提高生活质量。

关键词: 2型糖尿病;代谢综合征;炎症因子;二肽基肽酶4抑制剂;二甲双胍;西格列汀

中图分类号:R969.4;R977.1+5

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)07-0047-03

Clinical Evaluation on Metformin Combined with Glipetidine in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome

Xiao Kang¹, Feng Qixiang²

(1. China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, China 210009; 2. Dazhuang Center Hospital of Yinan County, Linyi, Shandong, China 276305)

Abstract: Objective To investigate the effect of metformin combined with dipeptidyl peptidase-4(DPP-4) inhibitor on glycolipid metabolism and micro inflammatory response in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and metabolic syndrome(MS). Methods Totally 186 patients with T2DM and MS admitted to our hospital from January 2016 to January 2017 were selected and randomly divided into the control group(metformin) and the observation group(metformin combined with glipetidine), 93 cases in each group. Results After treatment, the levels of FPI, FBG and HOMA-IR in the observation group were lower than those in the control group($t=15.375, 20.391, 21.637, P<0.05$), the level of HDL-C in the observation group was higher than that in the control group, the levels of TC and TG in the observation group were lower than those in the control group($t=19.287, 8.545, 8.728, P<0.05$). After treatment, the levels of CRP, IL-6, TNF- α in the observation group were lower than those in the control group($t=44.889, 14.280, 17.291, P<0.05$), the scores of 4 items of SF-36 in the observation group were higher than those of the control group($P<0.05$). The incidence rate of hypoglycemia in the observation group was 1.08%, which was lower than 9.68% in the control group($\chi^2=6.763, P<0.05$). Conclusion Metformin combined with DPP-4 inhibitor for treating T2DM and MS can significantly improve the glycolipid metabolism of the patients, reduce the inflammatory response and effectively improve the quality of life.

Key words: type 2 diabetes mellitus; metabolic syndrome; inflammatory factors; dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; metformin; glipetidine

2型糖尿病(T2DM)为多发内分泌疾病,当患者机体糖脂代谢出现严重异常时往往并发代谢综合征(MS),T2DM伴MS病情更复杂,血糖控制难度更大,内环境更难调节至平稳状态。改善机体糖脂代谢,减轻炎症反应,对于提高T2DM伴MS患者的预后具有重要意义。现阶段,临床主要给予T2DM伴MS患者单种降糖药物治疗,可有效控制血糖水平,但T2DM伴MS患者多个系统均存在代谢紊乱,故较难取得理想效果^[1]。因此,越来越多研究者从联合用药角度探讨更有效、安全的治疗方法。本研究中主要探讨了二甲双胍联合二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂治疗T2DM伴MS患者的临床效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合T2DM伴MS诊断标准^[2];首次确诊,尚未服用过任何药物或接受过任何系统治疗;签署知情同意书;临床诊治资料完整且有效。

排除标准:过敏体质,对研究所用药物过敏;伴有甲状腺功能减退症、甲状腺功能亢进症等内分泌疾病;伴有严重全身感染或自身免疫性疾病;恶性肿瘤。

病例选择与分组:选取我院2016年1月至2017年1月收治的T2DM伴MS患者186例,按随机数字表法分为两组,各93例。两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。

表1 两组患者一般资料比较($n=93$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄(岁)		病程(年)		FBG (mmol/L)	FPI (mU/L)
		范围	均值($\bar{X} \pm s$)	范围	均值($\bar{X} \pm s$)		
对照组	48/45	42~75	59.5 ± 3.2	1~7	5.3 ± 1.3	13.30 ± 2.10	10.29 ± 1.42
观察组	49/44	40~77	58.9 ± 3.4	1~6	5.4 ± 1.1	13.37 ± 2.04	10.34 ± 1.38
χ^2/t 值	0.021		1.239		0.566	0.243	0.230
P 值	0.883		0.371		0.642	0.785	0.890

注:FBG为空腹血糖,FPI为空腹胰岛素。

1.2 方法

两组患者均给予规范糖尿病管理,干预措施包括疾病知识讲解、饮食及运动指导、生活方式干预、心理疏导等。对照组患者在此基础上给予二甲双胍片(北京京丰制药有限公司,国药准字H11021518,规格为每片0.25 g)治疗,每次0.5 g,每日3次。观察组患者在对照组基础上加用磷酸西格列汀片(商品名捷诺维,英国Merck Sharp & Dohme Ltd.,国药准字J20140095,规格为每片100 mg)口服,每次100 mg,每日1次。两组均以12周为1个疗程。

1.3 观察指标

糖脂代谢改善评估:于治疗前后抽取患者空腹肘静脉血3~5 mL,通过全自动生化分析仪检测糖代谢指标,测定FBG、FPI、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。同时,检测脂代谢指标水平,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

炎症反应改善评估:于治疗前后抽取患者外周血

1 mL,通过酶联免疫吸附法检测,包括C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

生活质量改善评估:选用生活质量评价量表(SF-36)^[3]评估,包括躯体、心理、社会功能及健康状况。总分为100分,评分越高表示生活质量越好。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件包进行数据分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料行 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。对照组和观察组患者分别出现9例(9.68%)和1例(1.08%)低血糖,观察组发生率低于对照组($\chi^2=6.763, P=0.009$);分别出现4例(4.30%)、5例(5.38%)胃肠道不良反应,组间比较无明显差异($\chi^2=0.116, P=0.732$)。

3 讨论

目前,T2DM患者数量不断增加,T2DM伴MS发

表2 两组患者各糖脂代谢指标水平比较($\bar{X} \pm s, n=93$)

组别	时间	FPI(mU/L)	FBG(mmol/L)	HOMA-IR	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
对照组	治疗前	10.29 ± 1.42	13.30 ± 2.10	6.45 ± 0.51	5.95 ± 0.45	2.53 ± 0.24	1.16 ± 0.11
观察组	治疗前	10.34 ± 1.38	13.37 ± 2.04	6.47 ± 0.46	5.96 ± 0.38	2.52 ± 0.31	1.15 ± 0.14
t 值		0.243	0.230	0.280	0.163	0.245	0.541
P 值		0.785	0.890	0.828	0.944	0.861	0.568
对照组	治疗后	8.20 ± 0.86	9.78 ± 1.00	5.50 ± 0.54	5.20 ± 0.65	2.19 ± 0.31	1.30 ± 0.12
观察组	治疗后	6.50 ± 0.63	7.00 ± 0.56	4.20 ± 0.21	4.55 ± 0.34	1.87 ± 0.17	1.70 ± 0.16
t 值		15.375	20.391	21.637	8.545	8.728	19.287
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表3 两组患者血清炎症因子水平及SF-36评分比较($\bar{X} \pm s, n=93$)

组别	时间	炎症因子			SF-36评分(分)			
		CRP(mg/L)	IL-6(ng/mL)	TNF- α (ng/L)	躯体功能	心理功能	社会功能	健康状况
对照组	治疗前	7.20 ± 0.84	4.29 ± 0.42	13.30 ± 1.64	10.11 ± 3.74	33.13 ± 9.51	42.41 ± 9.31	22.41 ± 9.11
观察组	治疗前	7.22 ± 0.81	4.27 ± 0.38	13.28 ± 1.74	10.16 ± 3.63	34.35 ± 9.35	42.73 ± 9.83	22.62 ± 9.15
t 值		0.165	0.340	0.080	0.092	0.882	0.227	0.156
P 值		0.945	0.768	1.042	1.014	0.229	0.881	0.961
对照组	治疗后	5.10 ± 0.36	3.80 ± 0.37	10.16 ± 1.63	25.21 ± 5.22	38.21 ± 11.32	45.31 ± 8.73	31.48 ± 6.33
观察组	治疗后	3.16 ± 0.21	3.17 ± 0.21	7.00 ± 0.67	36.56 ± 5.15	45.68 ± 12.64	56.48 ± 8.23	41.76 ± 6.11
t 值		44.889	14.280	17.291	14.926	4.245	8.978	11.268
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

生率也逐年递增^[4]。T2DM 伴 MS 大大增加了并发症的发生风险,明显影响患者生活质量。本研究中采用二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂治疗该疾病,在糖脂代谢改善、炎症反应控制、生活质量改善等方面均取得了良好效果。

二甲双胍为临床应用最普遍的降糖药物,可使胰岛素敏感性得到有效改善,促进胰岛素抵抗性降低,使葡萄糖摄取和利用均可得到有效增加^[5-6]。DPP-4 抑制剂为一类新型降糖药物,其代表性药物为西格列汀^[7-8]。其应用于 T2DM 伴 MS 治疗的作用机制为:对 DPP-4 产生有效抑制,促进胰升糖素样肽 1 活性降低,可使损伤血管得到更好修复,保护心血管,口服用药吸收快,药效不受饮食影响^[9-10]。T2DM 伴 MS 患者典型病理改变之一表现为糖脂代谢异常,因此治疗过程中必须高度重视糖脂代谢的调节^[11]。

本研究中选用联合用药方案治疗 T2DM 伴 MS,患者血糖水平得到明显降低,提高了胰岛素敏感性,同时减少了脂质蓄积,患者机体脂质代谢能力有效提高,发挥良好糖脂代谢异常调节作用。机体长时间处于高脂、高糖状态可导致血管内皮遭受损伤,诱发炎症因子释放,进而引发微炎症反应^[6]。微炎症状态会大大增加 T2DM 伴 MS 患者心血管不良事件发生风险^[12]。因此, T2DM 伴 MS 治疗过程中还须高度重视抗微炎症反应。IL-1, CRP, TNF- α 均是与机体微炎症状态关系密切的炎症因子,可对 pi3k 信号转导通路产生抑制作用,引起胰岛素受体后抵抗,且脂肪组织局部浸润炎症细胞可通过旁分泌机制损伤胰岛素敏感性,引起全身胰岛素抵抗^[13-14]。在 T2DM 及 MS 发生、进展过程中,胰岛素敏感性下降、胰岛素抵抗均处于核心地位。胰岛素抵抗与肥胖互相影响,胰岛素抵抗不断加重可加快脂肪组织细胞堆积速度,引起胰岛素受体相对不足,进而使糖脂代谢异常,导致全身代谢紊乱不断加剧^[15-16]。本研究中,观察组患者血清 CRP, IL-6, TNF- α 炎症因子水平均明显下降,患者生活质量明显高于对照组。可知,加用 DPP-4 抑制剂治疗 T2DM 伴 MS,可对患者机体微炎症状态产生有效抑制,减轻炎症反应,从而使患者生活质量得到更大程度改善,联合 2 种药物治疗在抑制机体微炎症状态、提升胰岛素敏感性等方面均有优势。本研究中,两组患者胃肠道不良反应发生比较率无明显差异,表明二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂治疗 T2DM 伴 MS 可降低低血糖发生率,不会增加药品不良反应。

综上所述,二甲双胍联合 DPP-4 抑制剂治疗 T2DM 伴 MS 患者,可有效调节机体糖脂代谢异常,控制机体微炎症反应,有效改善患者生活质量,值得推广。

参考文献:

[1] 蔡晓凌,周灵丽,罗樱樱,等. 瑞格列奈在中国 2 型糖尿病患者

中疗效及安全性的荟萃分析[J]. 中国糖尿病杂志,2013, 21(10):907-908.

[2] Lappas M, Jinks D, Shub A, et al. Postpartum IGF-I and IGF-BP-2 levels are prospectively associated with the development of type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab, 2016, 42(6):442-447.

[3] 李琼,李一梅,谢波,等. 阿卡波糖与二甲双胍治疗糖尿病前期疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2015, 18(3): 304-305.

[4] 戴梦昭. 维格列汀联用二甲双胍治疗 2 型糖尿病疗效和安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学,2013, 16(8B):2714-2715.

[5] 苏永,吕丽芳,李全忠,等. 二肽基肽酶-4 抑制剂治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. 中国糖尿病杂志,2014, 22(10): 886-887.

[6] 马培,徐焱成,胡元,等. 二甲双胍联合 DPP4 抑制剂或磺脲类药物疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 43(10):1688-1689.

[7] Björkström K, Stål P, Hultcrantz R, et al. Histologic Scores for Fat and Fibrosis Associate With Development of Type 2 Diabetes in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(9):1461-1468.

[8] 刘云涛,胡斌,简磊,等. 二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清 vaspin 水平影响的观察[J]. 中国糖尿病杂志,2013, 21(8):705-706.

[9] Wijayarathna SM, Cundy T, Drury PL, et al. Association of type 2 diabetes with prolonged hospital stay and increased rate of readmission in patients with lower limb cellulitis[J]. Intern Med J, 2017, 47(1):82-88.

[10] 李敏. DPP-4 抑制剂联合治疗对 2 型糖尿病临床疗效的系统评价[J]. 中国现代医学杂志,2014, 24(24):44-45.

[11] 陈丽莉,范国洽,韩蕊,等. 二甲双胍降低 2 型糖尿病大鼠主动脉磷酸化丝裂原活化蛋白激酶的蛋白表达[J]. 中国循环杂志,2015, 30(5):487-488.

[12] 陈光明,胡艳飞,楼雪勇. 单用二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者联用沙格列汀或格列美脲的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015, 31(19):1910-1911.

[13] 宋秀霞,姜涛,康慨,等. DPP-4 抑制剂联合二甲双胍治疗初发 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝疗效观察[J]. 中国新药杂志,2014, 23(2):215-216.

[14] 盖克克,段蓉,李正翔. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂和二肽基肽酶-4 抑制剂联用二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效与安全性对比的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(7):633-634.

[15] 王思瑶,李军,曹国磊. 二甲双胍单用或联用二肽基肽酶-4 抑制剂对初发老年 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞的影响[J]. 中国老年学杂志,2017, 37(2):372-373.

[16] 王成剑,黄荣曦,姜英松,等. DPP-4 抑制剂沙格列汀对糖尿病非酒精性脂肪肝的作用研究[J]. 重庆医学,2017, 46(11): 1490-1491.

(收稿日期:2017-11-28;修回日期:2017-12-29)