

二甲双胍联合利格列汀 治疗新诊断2型糖尿病的疗效及其对体脂分布的影响

邓韵, 邓国宝, 刘苑清

韶关市第一人民医院内分泌科, 广东 韶关 512000

【摘要】 目的 探讨二甲双胍联合利格列汀治疗新诊断2型糖尿病(T2DM)的疗效及其对体脂分布的影响。方法 将2017年6月至2018年10月韶关市第一人民医院收治的76例新诊断T2DM患者根据随机数表法分为二甲双胍治疗组25例(A组)、利格列汀治疗组25例(B组)以及二甲双胍+利格列汀联合治疗组26例(C组)。所有患者均治疗12周,比较三组患者治疗前后的血糖指标[空腹血糖(FPG)、糖负荷后2 h血糖(2 hPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖负荷后2 h胰岛素(PINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、体脂指标[BMI、腰臀比(WHR)、体内脂肪百分比]的差异。结果 C组患者治疗后的FPG、2 hPG、HbA1c分别为(7.68±2.01) mmol/L、(12.03±1.95) mmol/L、(7.89±1.88)%,明显低于B组的(6.01±1.89) mmol/L、(10.03±1.57) mmol/L、(5.02±1.68)%和A组的(4.72±1.08) mmol/L、(8.25±1.01) mmol/L、(5.02±1.68)%,差异均有统计学意义($P<0.05$);C组患者治疗后的FINS、PINS分别为(6.32±1.25) MU/L和(26.21±6.98) MU/L,明显高于B组的(7.89±1.38) MU/L、(35.20±7.58) MU/L和A组的(9.02±2.35) MU/L、(42.35±9.65) MU/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);C组患者治疗后的BMI、WHR、体内脂肪百分比分别为24.01±3.02、0.90±0.31、(22.01±2.65)%,明显低于B组的23.85±2.69、0.85±0.29、(23.15±2.77)%和A组的22.10±2.01、0.71±0.21、(22.01±2.65)%,差异均有统计学意义($P<0.05$);A、B、C三组患者的不良反应发生率分别为8.00%、4.00%、3.85%,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 二甲双胍联合利格列汀治疗新诊断2型糖尿病效果优于单独二甲双胍和利格列汀,且可明显减少体内脂肪,控制体重。

【关键词】 二甲双胍;利格列汀;2型糖尿病;体脂分布;血糖;胰岛素

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)13-1667-03

Efficacy of metformin combined with ligliptin in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and its effect on body fat distribution. DENG Yun, DENG Guo-bao, LIU Yuan-qing. Department of Endocrinology, Shaoguan First People's Hospital, Shaoguan 512000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of metformin combined with ligliptin in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its effect on body fat distribution. **Methods** A total of 76 patients with newly diagnosed T2DM admitted to Shaoguan First People's Hospital from June 2017 to October 2018 were randomly divided into metformin treatment group (group A, 25 cases), ligliptin treatment group (group B, 25 cases) and combination of metformin & ligliptin treatment group (group C, 26 cases). All patients were treated for 12 weeks. The differences of blood glucose indexes and body fat indexes were compared between the three groups before and after treatment. The blood glucose indexes included fasting blood glucose (FPG), 2 h postload plasma glucose (2 h PG), fasting insulin (FINS), 2 h post-prandial insulin (2 h PINS), and glycosylated hemoglobin (HbA1c); the body fat indexes included BMI, waist-hip ratio (WHR), and body fat percentage. **Results** After treatment, the FPG, 2 h PG and HbA1c in group C were respectively (7.68±2.01) mmol/L, (12.03±1.95) mmol/L, and (7.89±1.88)%, which were significantly lower than corresponding (6.01±1.89) mmol/L, (10.03±1.57) mmol/L, (5.02±1.68)% in group B, and (4.72±1.08) mmol/L, (8.25±1.01) mmol/L, (5.02±1.68)% in group A; all differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the FINS and PINS in group C were respectively (6.32±1.25) MU/L and (26.21±6.98) MU/L, which were significantly higher than corresponding (7.89±1.38) MU/L and (35.20±7.58) MU/L in group B, (9.02±2.35) MU/L and (42.35±9.65) MU/L in group A; all differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the BMI, WHR and body fat percentage in group C were respectively 24.01±3.02, 0.90±0.31, (22.01±2.65)%, which were significantly lower than corresponding 23.85±2.69, 0.85±0.29, (23.15±2.77)% in group B, and 22.10±2.01, 0.71±0.21, (22.01±2.65)% in group A; all differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in group A, B and C were 8.00%, 4.00% and 3.85%, respectively ($P>0.05$). **Conclusion** The efficacy of metformin combined with ligliptin is better than that of metformin or ligliptin alone in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. It also can significantly reduce the body fat and control body weight.

【Key words】 Metformin; Ligliptin; Type 2 diabetes mellitus; Body fat distribution; Blood sugar; Insulin

糖尿病是最常见的代谢性疾病,表现为胰岛素相对或绝对不足所引起的血糖水平升高,药物治疗是糖尿病最重要的治疗方法。二甲双胍作为糖尿病治疗

的一线药物,可以改善胰岛素抵抗,适用于绝大多数糖尿病患者。利格列汀是一种新型降糖药,可有效控制血糖且不引发低血糖,与二甲双胍联合应用可提高

基金项目:广东省韶关市卫生计生科研计划项目(编号:Y18111)

通讯作者:邓韵,E-mail:yduensx2@163.com

临床疗效^[1]。本研究拟进一步探讨二甲双胍联合利格列汀治疗新诊断2型糖尿病的疗效,并观察其对患者体脂分布的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:符合2013年版中国2型糖尿病防治指南中T2DM诊断标准^[2];初次诊断为2型糖尿病(T2DM);病程<3个月^[3];体质量指数(BMI)20~30 kg/m²;未接受过降糖治疗;近期末服用调脂药物。排除标准:1型糖尿病;感染性疾病、恶性肿瘤、血

液疾病、其他内分泌疾病;心、肝、肾功能衰竭;长期服用激素、免疫抑制剂;无严重糖尿病并发症患者。依据纳入和排除标准,纳入自2017年6月至2018年10月韶关市第一人民医院内分泌科收治的76例新诊断T2DM患者,按照随机数表法分为A组(25例)、B组(25例)和C组(26例),三组患者的基线资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》,向所有患者及其家属介绍研究目的,并均签署知情同意书。

表1 三组患者的基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	WHR	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)
A组	25	18/7	46.25±2.59	26.20±3.41	0.94±0.35	9.82±2.19	9.51±3.63	15.76±6.01
B组	25	19/6	45.01±2.69	26.15±3.52	0.93±0.34	9.95±2.63	9.49±3.36	15.66±5.98
C组	26	20/6	46.85±2.85	26.30±2.67	0.96±0.38	9.79±2.58	9.63±3.72	15.63±5.02
F值			1.652	0.985	1.587	1.685	1.357	1.952
P值			0.237	0.752	0.375	0.261	0.695	0.106

注:WHR,腰臀比;HbA1c,糖化血红蛋白;FPG,空腹血糖;2 hPG,糖负荷后2 h血糖。

1.2 治疗方法 所有患者均门诊治疗,定期随访,给予糖尿病饮食指导,加强运动锻炼、生活方式干预指导,A组患者使用二甲双胍片(商品名:格华止,规格0.5 g/片,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H200233700) 0.5 g口服,3次/d。B组患者使用利格列汀片(商品名:欧唐宁,国药准字J20171087,上海勃林格殷格翰药业有限公司) 5 mg口服,1次/d;C组患者使用二甲双胍片联用利格列汀片口服治疗,方法同上。三组患者均不使用其他药物,共治疗12周。

1.3 观察指标 分别于治疗前、治疗12周时比较以下指标:①测量患者身高(m)、体质量(kg)、腰围、臀围,并计算体质量指数(BMI)=kg/m²和腰臀比(WHR)=腰围/臀围,TBF-410体脂分析仪测定体内脂肪百分比。②治疗前后分别采集清晨空腹静脉血,高效液相法测定HbA1c,试剂盒为美国Bio-Rad产品;葡萄糖氧化酶法测定FPG和2 hPG(方法:口服75 g无水葡萄糖);放射免疫法测定空腹胰岛素(FINS)和糖负荷

后2 h胰岛素(PINS),试剂盒为购自Abcam公司。③观察三组治疗过程中不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 应用SPSS22.0软件进行数据分析,BMI、WHR、PFG等计量资料采用Kolmogorov-Smirnov(K-S)检验符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 t 检验,性别以率(%)表示采用 χ^2 检验。所有统计均采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者治疗前后的血糖指标比较 三组患者治疗前FPG、2 hPG、FINS、PINS、HbA1c指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后FPG、2 hPG、HbA1c明显下降,FINS、PINS明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$);C组治疗后FPG、2 hPG、FINS、PINS、HbA1c指标均优于A和B组,B组优于A组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 三组患者治疗前后的血糖指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)		2 hPG (mmol/L)		FINS (MU/L)		PINS (MU/L)		HbA1c (%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	25	9.51±3.63	7.68±2.01 ^c	15.76±2.01	12.03±1.95 ^c	5.21±1.24	6.32±1.25 ^c	16.25±5.32	26.21±6.98 ^c	9.82±2.19	7.89±1.88 ^c
B组	25	9.49±3.36	6.01±1.89 ^{ac}	15.66±1.98	10.03±1.57 ^{ac}	5.19±1.36	7.89±1.38 ^{ac}	16.02±5.98	35.20±7.58 ^{ac}	9.95±2.63 ^a	6.32±1.84 ^{ac}
C组	26	9.63±3.72	4.72±1.08 ^{abc}	15.63±2.02	8.25±1.01 ^{abc}	5.20±1.39	9.02±2.35 ^{abc}	16.35±5.87	42.35±9.65 ^{abc}	9.79±2.58 ^{ab}	5.02±1.68 ^{abc}
F值		1.357	8.569	1.952	10.527	1.524	7.541	0.584	13.524	0.825	5.987
P值		0.695	<0.05	0.106	<0.05	0.231	<0.05	0.731	<0.05	0.621	<0.05

注:与A组比较,^a $P<0.05$;与B组比较,^b $P<0.05$;与治疗前比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 三组患者治疗前后的体脂分布比较 三组患者治疗前BMI、WHR、体内脂肪百分比比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后C组患者的BMI、WHR、体内脂肪百分比均出现降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),而A组和B组治疗前后的WHR比较差异均无统计学意义($P>0.05$),A组患者体内脂肪百分

比治疗前后比较差异亦无统计学意义($P>0.05$),但B组患者体内脂肪百分比下降明显,与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$);C组患者BMI、WHR、体内脂肪百分比低于B组和A组,B组体内脂肪百分比低于A组,差异均有统计学意义($P<0.05$),而BMI、WHR与A组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 三组患者治疗前后的BMI、WHR和体内脂肪分布比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)		WHR		体内脂肪百分比(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	25	26.20±3.41	24.01±3.02	0.94±0.35	0.90±0.31	26.35±3.69	25.01±3.11
B组	25	26.15±3.52	23.85±2.69	0.93±0.34	0.85±0.29	26.57±3.57	23.15±2.77 ^a
C组	26	26.30±2.67	22.10±2.01 ^{abc}	0.96±0.38	0.71±0.21 ^{abc}	26.85±3.91	22.01±2.65 ^{abc}
F值		0.985	6.235	1.587	5.984	1.685	7.261
P值		0.752	<0.05	0.375	<0.05	0.261	<0.05

注:与A组比较,^a $P<0.05$;与B组比较,^b $P<0.05$;与治疗前比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 三组患者的不良反应比较 三组患者均无严重肝肾功能损害,低血糖等严重不良反应,A组2例胃肠道反应,B组1例胃肠道反应,C组1例胃肠道反应,三组不良反应发生率分别为8.0%、4.0%、3.8%,组间比较差异无统计学意义($\chi^2=0.560, P=0.756$)。

3 讨论

新确诊T2DM患者胰岛 β 细胞功能开始出现明显下降,因此糖尿病早期规范治疗,可发挥剩余胰岛 β 细胞功能,达到较好血糖控制水平,有效预防或延缓糖尿病慢性并发症的发生和发展,进而减少伤残和死亡率,改善预后^[4-5]。二甲双胍主要通过提高外周靶组织葡萄糖摄取利用来达到降糖效果,并可明显提高胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗^[6-7]。但二甲双胍往往需联合其他降糖药物达到2型糖尿病降糖效果^[8]。内源性胰高血糖素肽-1 (GLP-1)是小肠降糖药物作用靶点,可刺激胰岛 β 细胞增殖,增加胰岛素敏感性。利格列汀通过竞争性抑制二肽基肽酶4 (DPP-4),减少DPP-4对GLP-1的水解作用,维持稳定的GLP-1水平,促进促胰岛素释放,增加胰岛 β 细胞数量,发挥降糖效果^[9-10]。长期使用利格列汀无低血糖风险,且不增加体重,同时利格列汀具有抗氧化、减少内皮损伤、保护心肌作用,还可减少心血管事件发生风险。有研究认为利格列汀可作为一线治疗药物与二甲双胍联用^[11-12]。利格列汀是通过胆汁和肠道排泄,无肝肾毒性,适用于严重肾功能不全患者。本研究B组患者治疗12周后FPG、2 hPG、HbA1c低于A组,FINS、PINS高于A组,提示B组患者血糖水平控制效果更为满意,胰岛素功能恢复更为明显。其次本研究B组患者治疗后体内脂肪百分比均低于A组,说明B组患者体内脂肪含量明显降低,分析原因为利格列汀降糖作用具有葡萄糖水平依赖性,药物活性随着血糖水平下降而减弱,可调动靶器官组织对葡萄糖摄取和利用,控制体质量。

近来研究显示利格列汀联合二甲双胍可明显降低FPG、HbA1c水平,疗效优于单独使用二甲双胍^[13]。本研究显示C组患者降糖效果最好,C组患者治疗后FPG、2 hPG、HbA1c低于B组和A组,FINS、PINS高于B组和A组,说明二甲双胍联合利格列汀可发挥协同增效作用,增加新诊断T2DM降糖效果。二甲双胍、利格列汀分别针对糖尿病不同的病理生理机制发挥协同降糖作用,同时二甲双胍可提高肠道GLP-1活性,促进分泌,升高血浆GLP-1浓度,并上调胰岛 β 细胞受体表达,增强肠促胰素效应,利格列汀也可抑制

胰岛素抵抗,因此两者联合可发挥协同增效作用。本研究治疗后C组患者BMI、WHR、体内脂肪百分最低,低于B组和A组,说明二甲双胍联合利格列汀均可明显控制患者体重,分析原因为二甲双胍能明显抑制食欲,并降低体内脂肪酸水平,减少内脏脂肪的沉积,提高胰岛素敏感性,增加外周葡萄糖的摄取和利用,最终改善内脏型肥胖,而利格列汀特异葡萄糖浓度依赖性作用可促使胰岛素分泌,减少肝糖原释放,增强胰岛素敏感性,抑制胰高血糖素,因此两者联用可明显降低体重增加风险。

综上所述,本研究结果证实联合二甲双胍、利格列汀可明显提高新诊断2型糖尿病临床疗效,且可明显减少体内脂肪,控制体重,优于单独二甲双胍和利格列汀。

参考文献

- [1] 程靖. 二甲双胍对非酒精性脂肪肝细胞模型脂质沉积、PGC-1 α 表达和氧化应激水平的影响[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): I0002-I0042.
- [3] 张吉平, 惠媛, 王国凤, 等. 短期胰岛素泵强化治疗对不同病程2型糖尿病患者胰岛功能的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(6): 531-533.
- [4] ELDER DA, HERBERS PM, WEIS T, et al. β -cell dysfunction in adolescents and adults with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. J Pediatr, 2012, 160(6): 904-910.
- [5] LU YH, LU JM, WANG SY, et al. Outcome of intensive integrated intervention in participants with impaired glucose regulation in China [J]. Adv Ther, 2011, 28(6): 511-519.
- [6] 朱洁华, 贾伟平, 包玉倩, 等. 二甲双胍对2型糖尿病患者体脂分布及肝脏脂肪含量的影响[J]. 上海医学, 2007, 40(9): 676-679, 封3.
- [7] 邓勋. 2型糖尿病患者基线体重指数与二甲双胍单药控糖效果之间的关系研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [8] 刘淑娟. 沙格列汀联合胰岛素治疗2型糖尿病患者的疗效观察[J]. 中华全科医师杂志, 2017, 16(1): 66-67.
- [9] OWENS DR, SWALLOW R, DUQI KA, et al. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study [J]. Diabet Med, 2011, 28(11): 1352-1361.
- [10] YANG W, PAN CY, TOU C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(2): 217-224.
- [11] 张云娜, 付冬霞, 郭宁宁, 等. 非诺贝特联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(33): 103-106.
- [12] 郭惠萍, 沈丽丹, 刘晓丽. 孕前体脂分布与妊娠糖尿病发病率的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(23): 2356-2358.
- [13] 李尧, 朱利勇, 李鹏洲, 等. 胃旁路术后体脂分布变化与胰岛素抵抗的关系[J]. 国际外科学杂志, 2018, 45(4): 228-233.

(收稿日期:2019-03-20)