

· 论 著 ·

二甲双胍联合西格列汀治疗对2型糖尿病患者骨代谢、颈动脉弹性的影响

冯娟娟¹ 任鹤民²

鹤壁市人民医院 1 药学部, 2 内分泌科, 河南省鹤壁市 458030

【摘要】 目的 分析二甲双胍联合西格列汀治疗对2型糖尿病(T2DM)患者骨代谢与颈动脉弹性的影响。**方法** 选取我院2019年5月至2020年5月期间收治的89例T2DM患者为研究对象,随机将其分为两组,其中对照组($n=44$)予以二甲双胍治疗,观察组($n=45$)在对照组治疗的基础上予以西格列汀治疗,两组均连续治疗12个月。比较两组患者治疗前、治疗12个月后的血糖水平、稳态模型评估-胰岛素抵抗(HOMA-IR)指数、稳态模型评估B细胞功能(HOMA- β)指数、可溶性类肿瘤坏死因子细胞凋亡弱诱导剂(sTWEAK)、肿瘤坏死因子(TNF- α),以及血浆25-羟基维生素D₃[25(OH)D₃]、I型胶原羧基端肽 β 特殊序列(β -CTx)、骨钙素(OCN)、总I型胶原氨基端延长肽(tPINP)水平与压力应变弹性系数(Ep)、动脉顺应性(AC)、僵化系数、颈动脉内膜中层厚度(CIMT)。**结果** 治疗后,两组患者的空腹血糖、餐后2h血糖水平均降低,且观察组低于对照组(均 $P<0.05$);两组HOMA-IR指数均降低,HOMA- β 指数均升高,且观察组HOMA-IR指数低于对照组,HOMA- β 指数高于对照组(均 $P<0.05$);两组sTWEAK水平均升高,TNF- α 水平均降低,且观察组sTWEAK水平高于对照组,TNF- α 水平低于对照组(均 $P<0.05$);两组血浆25(OH)D₃、OCN水平均升高,且观察组高于对照组(均 $P<0.05$);两组Ep、AC、僵化系数、CIMT数值均降低,且观察组低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 二甲双胍联合西格列汀治疗T2DM患者,能有效地调节胰岛素敏感性和炎症因子水平,控制血糖,进而改善骨代谢和颈动脉弹性。

【关键词】 2型糖尿病;西格列汀;二甲双胍;骨代谢;颈动脉弹性

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1673-7768(2022)03-0277-05

DOI:10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2022.03.08

Effects of metformin combined with sitagliptin on bone metabolism and carotid artery elasticity in patients with type 2 diabetes mellitus

FENG Juanjuan¹, REN Hemin²

1 Department of Pharmacy, 2 Department of Endocrinology, The People's Hospital of Hebi, Hebi 458030, Henan Province, China

【Abstract】 Objective To analyze the effects of metformin combined with sitagliptin on bone metabolism and carotid artery elasticity in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** A total of 89 T2DM patients treated in our hospital from May 2019 to May 2020 were selected as research objects and randomly divided into two groups, among which the control group ($n=44$) was treated with metformin, based on which the observation group ($n=45$) was treated with sitagliptin additionally, and both groups were treated for 12 consecutive months. The following indices were compared between the two groups of patients before and 12 months after the treatment, including the blood glucose level, the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index, homeostasis model assessment of β -cell function (HOMA- β) index, soluble tumor necrosis factor (TNF)-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK), TNF- α , plasma 25 hydroxyvitamin D₃ [25(OH)D₃], β -isomer of carboxyl-terminal telopeptide of type I collagen (β -CTx), osteocalcin (OCN), and total type I procollagen amino-terminal propeptide (tPINP) levels, as well as pressure-strain elastic modulus (Ep), arterial compliance (AC), rigid coefficient, and carotid intima-media thickness (CIMT). **Results** After the treatment, the following indices increased in the two groups, including the HOMA- β index, sTWEAK, plasma 25 [OH] D₃, and OCN levels, and they were higher in the observation group than in the control group; the other indices decreased in the two groups, including the fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, TNF- α levels and HOMA-IR index, as well

as the Ep, AC, rigid coefficient, and CIMT, and they were lower in the observation group than in the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** The combined treatment of metformin and sitagliptin in T2DM patients can effectively adjust their insulin sensitivity and inflammatory factors levels, control their blood glucose, and improve their bone metabolism and carotid artery elasticity.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Sitagliptin; Metformin; Bone metabolism; Carotid artery elasticity

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是我国常见的非传染性慢性病,胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足导致血糖水平升高是该病最主要的病理机制。近年来 T2DM 的发病率呈逐年上升趋势,因高血糖导致的多种并发症的发生率也逐年上升,增加了我国的医疗负担,故积极有效地控制血糖水平对于稳定患者病情具有重要的意义。二甲双胍因具有可增加周围组织对胰岛素的敏感性与非胰岛素依赖的组织对葡萄糖的利用等作用,成为了临床治疗 T2DM 的一线药物^[1-2]。但即便予以 T2DM 患者二甲双胍治疗,患者的血糖控制仍不能达到令人满意的效果,且该药远期降血糖效果较差^[3]。西格列汀为二肽基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP-4) 抑制剂,可通过增加活性肠促胰岛素水平而改善血糖水平,提高降糖效果。本研究探讨二甲双胍联合西格列汀治疗对 T2DM 患者骨代谢与颈动脉弹性的影响,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2019 年 5 月至 2020 年 5 月收治的 89 例初诊 T2DM 患者为研究对象,利用随机数字表法将患者分为对照组 ($n = 44$) 和观察组 ($n = 45$)。纳入标准:(1)符合 T2DM 的诊断标准^[4];(2)初次确诊 T2DM;(3)入院前无降糖类药物服用史;(4)患者及其家属均了解本研究内容,并签署知情同意书。排除标准:(1)对本研究用药物过敏者;(2)合并甲亢或其他内分泌系统疾病者;(3)伴有肝肾等重要脏器疾病者。对照组患者中男性 23 例、女性 21 例,年龄 55 ~ 70 (61.37 ± 3.61) 岁,体质指数 (body mass index, BMI) 22 ~ 27 (24.32 ± 2.15) kg/m^2 ; 观察组患者中男性 24 例、女性 21 例,年龄 55 ~ 70 (61.10 ± 3.45) 岁, BMI 22 ~ 27 (24.30 ± 2.12) kg/m^2 。两组患者的性别、年龄、BMI 等资料比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),具有可比性。本研究已获得我院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法 入院后两组患者均予以饮食、运动与健康教育等常规指导。对照组患者予以二甲双胍片 (中美上海施贵宝制药有限公司, 0.25 g/片) 口服,

1 片/次, 3 次/d。观察组在对照组患者治疗的基础上予以磷酸西格列汀片 (Merck Sharp & Dohme Italia SPA, 100 mg/片) 口服, 1 片/次, 1 次/d。两组患者均持续服用药物 12 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 血糖水平 治疗前与治疗 12 个月后,用采血针采取指尖末梢血,利用罗氏卓越血糖仪检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 和餐后 2h 血糖 (2-hour postprandial blood glucose, 2hPBG) 水平。

1.3.2 胰岛素敏感性 治疗前、治疗 12 个月后抽取患者空腹静脉血 3 mL,运用全自动免疫分析仪 (雷度米特医疗设备,型号 AQT90) 检测空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 水平,计算稳态模型评估 - 胰岛素抵抗 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 指数 = $(\text{FINS} \times \text{FBG}) / 22.5$; 稳态模型评估 B 细胞功能 (homeostasis model assessment of β -cell function, HOMA- β) 指数 = $20 \times \text{FINS} / (\text{FBG} - 3.5)$ 。

1.3.3 炎症因子水平 治疗前、治疗 12 个月后抽取患者空腹静脉血 5 mL,运用全自动生化分析仪 (迈瑞 BS-280) 检测可溶性类肿瘤坏死因子细胞凋亡弱诱导剂 (soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, sTWEAK)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α 水平。

1.3.4 骨代谢指标 治疗前、治疗 12 个月后抽取患者空腹静脉血 3 mL,运用全自动免疫分析仪 (罗氏 Elecsys 2010) 采用电化学发光法检测血浆 25-羟基维生素 D_3 [$25(\text{OH})\text{D}_3$]、I 型胶原羧基端肽 β 特殊序列 (β -isomer carboxyl-terminal telopeptide of type I collagen, β -CTx)、骨钙素 (osteocalcin, OCN)、总 I 型胶原氨基端延长肽 (total type I procollagen amino-terminal propeptide, tPINP) 水平。

1.3.5 颈动脉弹性参数 运用颈动脉超声系统 (北京坤泰德医疗,型号: C9) 检测血管压力应变弹性系数 (pressure-strain elastic modulus, Ep)、动脉顺应性 (arterial compliance, AC)、僵化系数,以及颈动脉内

膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖水平的比较 治疗前,两组患者的 FBG、2hPBG 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,两组 FBG、2hPBG 水平均降低,且观察组低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的血糖水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	n	FBG		2hPBG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	9.84 ± 1.35	6.01 ± 1.27*	14.04 ± 2.43	7.25 ± 1.15*
对照组	44	9.87 ± 1.33	8.03 ± 1.24*	14.41 ± 2.35	9.36 ± 1.74*
t		0.106	7.592	0.730	6.733
P		0.916	<0.001	0.467	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者胰岛素敏感性的比较 治疗前,两组患者的 HOMA-IR 指数和 HOMA- β 指数比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,两组

HOMA-IR 指数均降低,HOMA- β 指数均升高,且观察组 HOMA-IR 指数低于对照组,HOMA- β 指数高于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者胰岛素敏感性的比较 ($\bar{x} \pm s$, %)

组别	n	HOMA-IR 指数		HOMA- β 指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	4.23 ± 1.20	3.21 ± 0.20*	35.31 ± 11.55	74.62 ± 14.27*
对照组	44	4.28 ± 1.22	3.85 ± 0.86*	35.54 ± 12.08	51.56 ± 12.56*
t		0.195	4.811	0.092	8.097
P		0.846	<0.001	0.927	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者炎症因子水平的比较 治疗前,两组 sTWEAK 和 TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,两组 sTWEAK 水平均升高,

TNF- α 水平均降低,且观察组 sTWEAK 水平高于对照组,TNF- α 水平低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者炎症因子水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	sTWEAK		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	183.54 ± 12.57	278.69 ± 22.64*	42.78 ± 9.31	26.37 ± 5.24*
对照组	44	184.24 ± 12.68	215.91 ± 20.57*	43.01 ± 9.62	34.91 ± 6.59*
t		0.262	13.697	0.115	6.757
P		0.794	<0.001	0.909	<0.001

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者骨代谢指标的比较 治疗前,两组血浆 25(OH)D₃、 β -CTx、OCN、iPINP 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,两组血浆

25(OH)D₃、OCN 水平均升高,且观察组均高于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者的骨代谢指标的比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	25(OH)D ₃		β -CTx	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	14.61 ± 5.71	19.27 ± 6.20*	0.35 ± 0.16	0.48 ± 0.19*
对照组	44	14.62 ± 5.73	16.18 ± 5.91*	0.37 ± 0.18	0.39 ± 0.15
t		0.008	2.407	0.554	2.483
P		0.993	0.018	0.581	0.015

续表 4

组别	n	OCN		tPINP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	14.12 ± 4.10	17.98 ± 4.94 *	35.31 ± 12.18	41.89 ± 13.88 *
对照组	44	14.17 ± 4.09	15.86 ± 4.21 *	35.35 ± 12.20	35.78 ± 13.01
t		0.058	2.181	0.015	2.143
P		0.954	0.032	0.988	0.035

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者颈动脉弹性参数的比较 治疗前,两组 E_p 、AC、僵化系数、CIMT 数值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后,两组 E_p 、AC、僵化系

数、CIMT 均降低,且观察组均低于对照组(均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 5 两组患者的颈动脉弹性参数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	E_p (kPa)		AC(mm^2/kP)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	135.94 ± 15.85	120.64 ± 9.87 *	0.71 ± 0.14	0.64 ± 0.12 *
对照组	44	136.54 ± 16.01	125.64 ± 10.27 *	0.75 ± 0.12	0.70 ± 0.14 *
t		0.178	2.341	0.448	2.169
P		0.859	0.022	0.151	0.033

续表 5

组别	n	僵化系数		CIMT(mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	10.58 ± 1.24	8.74 ± 1.01 *	0.87 ± 0.13	0.47 ± 0.10 *
对照组	44	10.67 ± 1.21	9.51 ± 1.10 *	0.90 ± 0.10	0.62 ± 0.21 *
t		0.347	3.438	1.222	4.287
P		0.730	<0.001	0.225	<0.001

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

3 讨论

T2DM 是以胰岛 B 细胞功能减退或胰岛素分泌相对或绝对不足为主要发病原因,血糖水平持续性上升为主要特点的慢性疾病,降低血糖水平是临床治疗该病的主要措施,而二甲双胍是治疗该疾病的一线药物^[5]。但周莉桢等^[6]研究发现,单用二甲双胍治疗 T2DM 患者的临床效果不够理想。西格列汀是一种高度选择性 DPP-4 抑制剂,可通过增加肠促胰岛素的活性而达到控制血糖水平的目的,其与二甲双胍联用可发挥更好的降血糖效果。

肠促胰岛素是胃肠道分泌的类似胰岛素的激素,主要包括抑胃肽(gastric inhibitory peptide, GIP)和胰高血糖素样肽(glucagon-like peptide, GLP)-1,是参与葡萄糖内环境稳态调控的内源性系统的一部分,可通过相应细胞内信号途径刺激胰岛 B 细胞合成并释放胰岛素,从而对血糖水平进行调控,但 T2DM 患者存

在 GLP-1 紊乱的状况,使其降血糖的作用减弱^[7]。本研究中,治疗后观察组患者的 FBG、2hPBG 水平和 HOMA-IR 指数均低于对照组,HOMA- β 指数高于对照组,提示二甲双胍联合西格列汀可通过改善胰岛素敏感性降低 T2DM 患者血糖水平。分析其机制可能为:二甲双胍通过增加机体周围各个组织对胰岛素的敏感性,提高胰岛素介导的葡萄糖利用,促进外周组织的葡萄糖代谢,并抑制肝糖原的异生作用,降低肝糖输出,从而有效地控制血糖水平;西格列汀通过降低胃肠对降血糖相关激素的灭活作用,达到降低血糖的目的;两药联合具有作用机制互补、协同增效的优点^[8]。

T2DM 患者的典型临床表现为三多一少,即多尿、烦渴、多食,以及体重减轻,长期进食多、运动少会导致机体营养物质过剩,并且持续高糖和高脂状态激活 Toll 样受体,致使机体分泌过多的炎症因子,从而激活巨噬细胞,引起巨噬细胞在肝脏、脂肪组织和胰

岛周围聚集,导致出现胰岛素抵抗,进而引起高血糖症,即高血糖导致炎症;同时增多的炎症因子通过受体、细胞器、激酶通路和基因表达等多种途径影响血糖代谢,从而破坏血糖稳态,形成炎症进而影响血糖水平,炎症和血糖两者之间相互影响。TNF- α 主要由巨噬细胞和脂肪细胞分泌,具有调控免疫、参与感染与炎症反应的作用;sTWEAK 是 TNF 中的另一个分类,通过与特异性受体结合而诱导细胞凋亡,促进血管生成,进而发挥促进细胞因子生成与分泌的功能,其水平对 T2DM 发病具有预测价值^[9]。本研究中,治疗后观察组 sTWEAK 水平高于对照组,TNF- α 水平低于对照组,这提示二甲双胍联合西格列汀治疗,可以调节 T2DM 患者的炎症水平状态。可能的原因是:二甲双胍通过抑制肝糖原输出,增加外周肌肉组织对胰岛素的敏感性,进而降低血糖水平;西格列汀通过增加肠促胰岛素水平,改善 GLP-1 紊乱状况,促进胰岛素的生物合成与释放,进一步降低血糖水平,从而使 Toll 样受体的激活被抑制,减少炎症因子释放。

Ep、AC、僵化系数、CIMT 是临床评价心脑血管疾病的重要指标。长期的高血糖是诱发心脑血管疾病的危险因素,因此控制血糖水平稳定对于降低 T2DM 患者心脑血管疾病的发病率具有重大意义。糖尿病和骨质疏松之间的关系密切,其原因主要是一方面高血糖不利于钙吸收,并且可导致钙质流失,另一方面不合理的饮食会影响钙质吸收,进而影响骨代谢,导致骨质疏松。本研究中,治疗后观察组血浆 25(OH)D₃、 β -CTx、OCN、tPINP 水平均高于对照组,观察组 Ep、AC、僵化系数、CIMT 均低于对照组(均 $P < 0.05$),提示二甲双胍联合西格列汀治疗 T2DM 患者可以改善其骨代谢指标和颈动脉弹性参数。刘曙艳等^[10]的研究表明,二甲双胍降糖效果不明显时加用沙格列汀可取得更好的降糖效果,调节骨代谢和颈动脉弹性的作用更明显。

综上所述,二甲双胍联合西格列汀治疗 T2DM 患者,可通过调节胰岛素敏感性和炎症因子水平,有效地控制血糖,进而改善骨代谢和颈动脉弹性。

参 考 文 献

- [1] 葛方升,金美玲,金高升.二甲双胍对老年2型糖尿病患者肠道菌群及血糖血脂的影响[J].中国微生态学杂志,2021,33(5):564-568.
- [2] 申甜,雷涛,陈琳,等.西格列汀对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病外周血单个核细胞肿瘤坏死因子- α 白细胞介素-6 及白细胞介素-10 mRNA 表达的影响[J].山西医药杂志,2021,50(12):1907-1911.
- [3] 杜婧.沙格列汀联合二甲双胍对老年糖尿病患者血糖及胰岛素敏感性的影响[J].糖尿病新世界,2018,21(14):79-81.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2007年版)[J].中华医学杂志,2008,88(18):1227-1245.
- [5] 董晓芬.2型糖尿病病人颈动脉弹性、内中膜厚度变化与糖化血红蛋白相关性及其联合降糖干预作用探究[J].蚌埠医学院学报,2021,46(3):352-356.
- [6] 周莉桢,郭杏花,郑仲萍.二甲双胍联合降糖药物对2型糖尿病病人血糖控制率、血糖相关指标及胰岛 β 细胞功能指标的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(8):1233-1235.
- [7] 李朝晖,刘彩娟,伍翠娴,等.二甲双胍片联合格列吡嗪或西格列汀治疗2型糖尿病的临床效果[J].岭南急诊医学杂志,2021,26(3):251-253.
- [8] 陆菊明.沙格列汀和二甲双胍缓释片治疗2型糖尿病的研究进展[J].中国糖尿病杂志,2017,25(1):91-94.
- [9] 苏晓星,霍敏俐,翟芬芬,等.西格列汀联合胰岛素对2型糖尿病患者HOMA- β 、HOMA-IR水平的影响[J].黑龙江医药,2021,34(2):374-376.
- [10] 刘曙艳,周雪红,李勇峰.沙格列汀联合二甲双胍对新诊断2型糖尿病患者血清炎症因子及胰岛 β 细胞功能的影响分析[J].中南医学科学杂志,2019,47(5):496-498,541.

(收稿日期:2022-03-09 修回日期:2022-05-20)

(本文责任编辑 杨光)