

西格列汀对胰岛素应用导致的2型糖尿病肥胖患者的干预效果和机制

赵丹青^{1,2} 鲁一兵² 左志华¹ 张冲¹

(1.南京医科大学附属江宁医院内分泌科, 南京 211100; 2.南京医科大学第二附属医院内分泌科, 南京 210000)

[摘要] 目的: 研究西格列汀对胰岛素应用导致的2型糖尿病肥胖患者的干预效果和机制。方法: 连续选择胰岛素应用导致的糖尿病肥胖患者共90例, 随机分为三组即对照组(C组)、二甲双胍组(M组)和西格列汀组(S组)各30例, C组采用更改胰岛素种类或剂量治疗, M组联合二甲双胍治疗, S组联合西格列汀治疗, 随访6个月, 对比临床效果。结果: M组和S组治疗后体质量指数(BMI)值较前降低, 而C组增加, S组低血糖发生率少于其他两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。S组治疗后空腹胰岛素(FINS)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显低于其他两组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。S组治疗后血清脂联素水平提高, 瘦素和内脏素水平降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 西格列汀可以降低胰岛素应用导致的糖尿病肥胖患者BMI值, 减少低血糖发生, 其机制可能与降低HOMA-IR、瘦素和内脏素水平, 升高脂联素水平有关。

[关键词] 西格列汀; 胰岛素; 糖尿病肥胖; 胰岛素抵抗指数; 瘦素; 内脏素; 脂联素

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 2095-5200(2017)05-066-03

DOI: 10.11876/mimt201705027

糖尿病是我国患病率、致残率和致死率较高的慢性疾病, 2型糖尿病以胰岛素抵抗为主要机制, 临床治疗包括口服降糖药和胰岛素应用。首次确诊糖尿病多推荐采用胰岛素治疗, 可缩短疗程, 提高血糖达标率和稳定率, 降低低血糖风险^[1]。但随访发现^[2], 胰岛素应用可能增加肥胖发生率, 30%~50%患者应用胰岛素后平均3.5年发生肥胖, 降糖效果降低, 并发症增加。考虑原因与胰岛素干扰了机体血糖和血脂代谢, 增加了胰岛素抵抗, 影响了多种内分泌活性物质如脂联素、瘦素和内脏素的分泌等有关^[3]。西格列汀是一种二肽基肽酶-4(DPP-4), 通过选择性抑制DPP-4对内源性肠促胰岛素的降解, 提高胰岛血糖素样肽(GLP-1)浓度, 促进 β 细胞释放胰岛素, 抑制 α 细胞分泌胰岛血糖素, 达到降低血糖的作用^[4], 而对体重影响较小^[5]。该研究分析西格列汀对胰岛素应用导致的糖尿病肥胖患者的干预效果。

1 对象与方法

1.1 对象资料

连续选择2016年06月至2017年06月我院确诊为胰岛素治疗导致的2型糖尿病肥胖患者共90例, 纳入标准: 1) 胰岛素治疗前无肥胖; 2) 确诊糖尿病后首选胰岛素治疗, 未联合其他口服降糖药; 3) 胰岛素治疗可以控制血糖至正常范围, 无低血糖和并发症发生; 4) 胰岛素治疗1年内BMI $\geq 24.0\text{kg/m}^2$; 5) 取得知情同意权, 依从性好, 临床资料完善。排除标准: 1) 严重的糖尿病并发症, 合并基

础疾病如心、肝、肺、肾、脑等脏器功能障碍, 自身免疫性疾病等; 2) 不能耐受二甲双胍或西格列汀联合胰岛素治疗; 3) 自愿退出研究, 同时参与其他研究等。

随机将患者分为对照组(C组)、二甲双胍组(M组)和西格列汀组(S组)各30例, 3组患者的胰岛素应用时间、血糖、血脂等基线资料具有可比性。

1.2 研究方法

C组采用更改胰岛素种类或剂量方法, M组胰岛素联合二甲双胍(0.85g/d, 1次/d)治疗, S组胰岛素联合西格列汀(100mg/d, 1次/d)治疗, 随访6个月, 比较BMI值和低血糖发生率, 空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)和胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, HOMA-IR), 血清脂联素、瘦素和内脏素水平, 血清FBG、HbA1C、TC、TG和LDL水平。

1.3 统计学方法

采用SPSS20.0软件, 计量资料组间比较采用单因素ANOVA分析, 两两比较采用LSD-t法检验, 组内比较采用配对t检验, 计数资料组间比较用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组间BMI值和低血糖发生率的比较

治疗后M组和S组BMI值较前降低, C组BMI较前增加, S组BMI值低于M组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); S组低血糖发生率低于其他两组, 差异有统计学意义(P

第一作者: 赵丹青, 在读硕士, 主治医师, 研究方向: 内分泌临床, Email: yzdzq1984@163.com。

通讯作者: 鲁一兵, Email: luyibing2004@126.com。

< 0.05)。见表 1。

表 1 组间 BMI 值和低血糖发生率的比较

组别	BMI (kg/m ²)		低血糖 [例 (%)]
	入组前	治疗后	
C 组 (n=30)	26.5 ± 2.4	28.5 ± 3.4 [@]	9 (30.0) [^]
M 组 (n=30)	26.6 ± 2.5	24.2 ± 2.6 ^{@#^}	8 (26.7) [^]
S 组 (n=30)	26.8 ± 2.5	22.6 ± 2.5 [@]	2 (6.7)

注：与入组前比较，[@]*P* < 0.05，与 C 组比较，[#]*P* < 0.05；与 S 组比较，[^]*P* < 0.05

2.2 组间治疗前后 FINS 和 HOMA-IR 水平比较

治疗后 S 组 FINS 和 HOMA-IR 水平较前降低，而其他两组升高，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 组间治疗前后 FINS 和 HOMA-IR 水平的比较

组别	FINS (μU/mL)		HOMA-IR	
	入组前	治疗后	入组前	治疗后
C 组	36.8 ± 5.5	41.2 ± 4.2 ^{@^}	3.5 ± 0.7	3.8 ± 0.9 ^{@^}
M 组	37.2 ± 5.6	38.5 ± 4.6 ^{@#^}	3.6 ± 0.9	3.7 ± 0.8 ^{@^}
S 组	37.5 ± 5.4	26.9 ± 3.5 [@]	3.6 ± 0.8	3.1 ± 0.5 [@]

注：与同组入组前比较，[@]*P* < 0.05；与 C 组比较，[#]*P* < 0.05；与 S 组比较，[^]*P* < 0.05

2.3 组间治疗前后血清脂联素、瘦素和内脏素水平的比较

S 组治疗后血清脂联素水平提高，瘦素和内脏素水平降低，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；而其他两组无明显变化 (*P* > 0.05)。见表 3。

表 3 组间治疗前后血清脂联素、瘦素和内脏素水平的比较 (ng/mL)

组别	脂联素		瘦素	
	入组前	治疗后	入组前	治疗后
C 组	16.5 ± 3.6	16.2 ± 3.3 [^]	6.5 ± 1.4	6.3 ± 1.6 [^]
M 组	15.8 ± 3.7	15.4 ± 3.5 [^]	6.8 ± 1.5	6.9 ± 1.8 [^]
S 组	15.7 ± 3.2	18.2 ± 3.5 [@]	6.6 ± 1.3	4.5 ± 1.2 [@]

组别	内脏素	
	入组前	治疗后
C 组	45.6 ± 12.3	47.6 ± 14.5 [^]
M 组	48.7 ± 12.6	50.2 ± 15.2 [^]
S 组	51.2 ± 13.3	32.3 ± 10.5 [@]

注：与同组入组前比较，[@]*P* < 0.05；与 S 组比较，[^]*P* < 0.05

2.4 血糖、血脂水平的比较

3 组治疗后血清 FBG、HbA1C、TC、TG 和 LDL 水平比较，差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 4

表 4 血清 FBG、HbA1C、TC、TG 和 LDL 水平的比较

组别	FBG (mmol/L)	HbA1C (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL (mmol/L)
C 组	6.3 ± 1.2	6.7 ± 0.6	6.3 ± 1.2	1.3 ± 0.5	4.4 ± 0.8
M 组	6.2 ± 1.3	6.8 ± 0.7	6.2 ± 1.3	1.4 ± 0.6	4.5 ± 0.7
S 组	6.4 ± 1.3	6.6 ± 0.8	6.4 ± 1.5	1.2 ± 0.4	4.3 ± 0.6

3 讨论

多项试验已证实西格列汀单药或联合治疗的安全性和

有效性。如 Mohan V 等^[6] 针对西格列汀和安慰药设计的临床大样本、随机、双盲研究；Aschner P 等^[7] 比较了西格列汀和二甲双胍的单药治疗；Williams HD 等^[8] 在 18 个国家 140 个中心的临床双盲、安慰药研究，共纳入 1091 例糖尿病患者比较了西格列汀联合二甲双胍的治疗效果；Vilsohl T 等^[9] 进行双盲、安慰剂对照研究，共纳入 641 例单用胰岛素或胰岛素联合二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者，证明加用西格列汀的有效性。

胰岛素导致肥胖不仅增加了降糖难度，同时增加了糖尿病心脑血管等靶器官损害风险和胰岛素的低血糖或高血糖等不良反应^[10]。目前关于此类患者如何管理还没有统一认识，通过该研究得出：单用西格列汀不会增加体重和低血糖发生风险，但针对明显的胰岛素抵抗和肥胖患者则可以降低体重，西格列汀降低肥胖患者体重同时，不增加低血糖发生率，效果优于二甲双胍。S 组治疗后 FINS 和 HOMA-IR 明显低于其他两组，差异有统计学意义。FINS 和 HOMA-IR 均是胰岛素抵抗的客观指标^[12]，提示西格列汀的作用可能与胰岛素抵抗程度有关^[11]。S 组治疗后血清脂联素水平提高，瘦素和内脏素水平降低，差异有统计学意义。脂联素、瘦素和内脏素均是脂肪细胞分泌的活性成分，脂联素和瘦素是一对相互拮抗，共同调控机体血脂、血糖和蛋白质代谢^[13]。提示西格列汀改善肥胖症状可能与改善机体多种内分泌活性物质有关。胰岛素抵抗时，脂联素水平降低，瘦素水平升高。内脏素是前 B 细胞克隆增强因子，在免疫功能调节方面发挥重要作用，也与肥胖发生相关^[14]。此外，内脏素主要由内脏脂肪组织分泌，与皮下脂肪关系较弱；具有降糖作用，呈剂量依赖性，其降血糖机制能独立于调节胰岛素作用^[15]。3 组血清 FBG、HbA1C、TC、TG 和 LDL 水平比较无差异，提示西格列汀控制体重可能与血糖和血脂代谢无关。

综上所述 西格列汀对胰岛素应用导致的糖尿病肥胖患者可以降低 BMI 值，减少低血糖发生，可能与降低 HOMA-IR、瘦素和内脏素水平，升高脂联素水平有关。

参 考 文 献

- [1] 胡爱明. 三餐前短效胰岛素加甘精胰岛素和胰岛素泵短期强化治疗对 2 型糖尿病疗效对比 [J]. 海南医学院学报, 2012, 18(12): 1736-1738.
- [2] 牛颜丽, 吴国富, 袁靖. 胰岛素治疗的肥胖 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽的临床疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(1): 56-60.
- [3] 汪学军, 姜志胜, 黄佳克. 2 型糖尿病合并肥胖患者脂联素水平与胰岛素抵抗的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(7): 535-538.
- [4] 胡洁, 安富荣. 西格列汀治疗 2 型糖尿病的临床研究进展 [J]. 医药导报, 2013, 32(6): 760-764.
- [5] 叶潇, 张倩, 曹瑛, 等. 西格列汀与阿卡波糖治疗新诊断 2 型糖尿病患者的疗效比较 [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(8): 619-621.
- [6] MOHAN V, YANG W, SON HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in

(下转第 75 页)

中的应激反应,因而血流动力学波动大。而C组患者以合适的速度输注,可达到合适的血药浓度,可抑制插管应激反应,对患者血流动力学影响小,且A、C组患者肌阵挛的发生率较B、D组低,表明靶控输注和适当降低输注速度,均可降低肌阵挛的发生率,这可能和二者均可维持适当血浆药物浓度,减低了黑质及纹状体等部位的依托咪酯,进而减少了多巴胺受体的抑制有关^[16]。

综上所述,靶控输注依托咪酯和以适当速度恒速输注依托咪酯均可保证患者麻醉诱导期血流动力学的平稳并减少肌阵挛的发生,其中 $0.45\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 的输注速度与靶控输注方式效果相当。

参 考 文 献

- [1] NOORACI N, SOLHPOUR A, MOHAJERANI SA. Priming with atracurium efficiently suppresses etomidate-induced myoclonus[J]. Acta Anaesthesiol Taiwan. 2013,51(4):145-148.
- [2] ISITEMIZ I, UZMAN S, TOPTAS M, et al. Prevention of etomidate-induced myoclonus: which is superior: fentanyl, midazolam, or a combination? A retrospective comparative study[J]. Med Sci Monit. 2014,16(20):262-267.
- [3] HE L, DING Y, CHEN H, et al. Dezocine pretreatment prevents myoclonus induced by etomidate: a randomized, double-blinded controlled trial[J]. J Anesth, 2015,29(1):143-145.
- [4] SHEN XC, AO X, CAO Y, et al. Etomidate-remifentanyl is more suitable for monitored anesthesia care during gastroscopy in older patients than propofol-remifentanyl [J]. Med Sci Monit, 2015,1(21):1-8.
- [5] LUAN HF, ZHAO ZB, FENG JY, et al. Prevention of etomidate-induced myoclonus during anesthetic induction by pretreatment with dexmedetomidine[J]. Braz J Med Biol Res, 2015,48(2):186-190.
- [6] YU D, CHAI W, SUN X. Emergence agitation in adults: risk factors in 2000 patients[J]. Can J Anaesth, 2010,(9):843-848.
- [7] GULTOP F, AKKAYA T, BEDIRLI N, et al. Lidocaine pretreatment reduces the frequency and severity of myoclonus induced by etomidate[J]. J Anesth, 2010,24(2):300-302.
- [8] NYMAN Y, VON HK, RITZMO C, et al. effect of a small priming dose on myoclonic movements after intravenous anaesthesia induction with etomidate-lipuro in children[J]. Br J Anaesth, 2011,107(2):225-228.
- [9] UN B, CEYHAN D, YELKEN B. Prevention of etomidate-related myoclonus in anesthetic induction by pretreatment with magnesium[J]. J Res Med Sci, 2011,16(11):1490-1494.
- [10] RI HS, SHIN SW, KIM TK, et al. The proper effect site concentration of remifentanyl for prevention of myoclonus after etomidate injection[J]. Korean J Anesthesiol, 2013,64(1):12-18.
- [11] HE L, DING Y, CHEN H, et al. Butorpranol pretreatment prevents myoclonus induced by etomidate: a randomized, double-blind, controlled clinical trial[J]. Swiss MED wkl, 2014,15(144):140-142.
- [12] HE L, DING Y, CHEN H, et al. Dezocine pretreatment prevents myoclonus induced by etomidate: a randomized, double-blinded controlled trial[J]. J Anesth, 2015,29(1):143-145.
- [13] LU Z, FANG J, ZHU J, et al. Intravenous dezocine pretreatment reduces the incidence and intensity of myoclonus induced by etomidate[J]. J Anesth, 2014,28(6):113-119.
- [14] ISITEMIZ I, UZMAN S, TOPTAC M, et al. Prevention of etomidate induced myoclonus: which is superior: fentanyl, midazolam, or a combination? A retrospective comparative study[J]. Med Sci Monit, 2014, 20(2):262-267.
- [15] FIYNN, G, SHEHABI Y. Procon debate: is etomidate safe in hemodynamically unstable critically ill patients[J]. Crit Care, 2012,16(6):227-232.
- [16] RI HS, SHIN SW, KIM TK, et al. The proper effect site concentration of remifentanyl for prevention of myoclonus after etomidate injection[J]. Korean J, 2011,61(3):127-132.

(上接第67页)

- [1] China, India, and Korea[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009,83(1): 106-116.
- [7] ASCHNER P, KATZEFF HL, GUO H. Sitagliptin Study 049 Group. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2010,12(3): 252-261.
- [8] WILLIAMS-HERMAN D, JOHNSON J, TENG R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2010,12(5):442-451.
- [9] VILSBØLL T, ROSENSTOCK J, YKI-JÄRVINEN H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2010,12(2): 167-177.
- [10] 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):302-308.
- [11] 曹国颖, 李晓翠, 赵楠, 等. 二肽基肽酶IV抑制剂在治疗 2 型糖尿病的临床研究进展[J]. 中国新药杂志, 2011,20(6):497-502.
- [12] SHAUM M. KABAD, 刘隆健, 邹强, 等. 肥胖和维生素 D 缺乏在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病中的联合作用研究[J]. 成都医学院学报, 2013,8(2):142-148.
- [13] 邵挥戈, 黄干. 2 型糖尿病患者血清内脂素、脂联素和瘦素水平的变化[J]. 实用预防医学, 2010,17(2):220-222.
- [14] 刘军, 查英, 王芳, 等. 2 型糖尿病患者内脏素水平与胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能之间的关系[J]. 临床内科杂志, 2008,25(5):333-335.
- [15] 祝尔建, 丁百静, 朴云峰, 等. 内脏素基因多态性与 2 型糖尿病的关系[J]. 山东医药, 2008,48(7):27-29.