

# 磷酸西格列汀联合二甲双胍对 T2DM 伴轻度肥胖患者胰岛 $\beta$ 细胞功能及脂代谢的影响<sup>\*</sup>

高原 姚婷 万明 王家丽 孙秋

(成都医学院第二附属医院·核工业四一六医院内分泌科,四川 成都 610000)

**【摘要】** **目的** 探讨磷酸西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病(T2DM)伴轻度肥胖患者的临床效果及对患者胰岛  $\beta$  细胞功能的影响。**方法** 纳入我院 2018 年 7 月—2022 年 4 月收治的 184 例 T2DM 伴轻度肥胖患者,采用随机数字表法分为 A 组(61 例,二甲双胍治疗)、B 组(61 例,西格列汀治疗)和 C 组(62 例,二甲双胍与西格列汀联合治疗),3 组疗程均为 3 个月,比较 3 组治疗后血糖、血脂、脂肪因子、胰岛  $\beta$  细胞功能等指标变化以及不良反应发生情况。**结果** 治疗后 3 组患者空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)以及低密度脂蛋白(LDL-C)均明显降低( $P < 0.05$ ),且 C 组 FBG、2hPG、HbA1c、TG、TC 及 LDL-C 低于 A 组和 B 组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );3 组空腹胰岛素(FIns)和胰岛  $\beta$  细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )明显升高,稳态模型胰岛素抵抗(HOMA-IR)明显降低(均  $P < 0.05$ ),且 A 组 FIns 低于 B 组和 C 组,C 组 HOMA- $\beta$  高于 A 组和 B 组,HOMA-IR 低于 A 组和 B 组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ );3 组瘦素和抵抗素明显降低,脂联素明显升高,且 C 组瘦素及抵抗素水平低于 A 组和 B 组,脂联素水平高于 A 组和 B 组(均  $P < 0.05$ );3 组治疗期间体质指数(BMI)变化及不良反应发生情况未见明显差异( $P > 0.05$ )。**结论** 磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗轻度肥胖 T2DM 患者可有效降低血糖、血脂及脂肪因子水平,改善患者胰岛  $\beta$  细胞功能。

**【关键词】** 2 型糖尿病;轻度肥胖;磷酸西格列汀;二甲双胍;胰岛  $\beta$  细胞

**【中图分类号】** R587.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.017

## Influence of sitagliptin phosphate combined with metformin on islet $\beta$ cell function and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and mild obesity

GAO Yuan, YAO Ting, WAN Ming, WANG Jiali, SUN Qiu

(Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Chengdu Medical College,  
Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu 610000, China)

**【Abstract】** **Objective** To study the clinical effects of sitagliptin phosphate combined with metformin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated mild obesity and its influence on islet  $\beta$  cell function. **Methods** 184 patients with T2DM complicated with mild obesity in the hospital from July 2018 to April 2022 were divided into group A ( $n=61$ , metformin), group B ( $n=61$ , sitagliptin) and group C ( $n=62$ , combined treatment) according to the random number table method. The three groups were treated for 3 months. The changes of blood glucose, blood lipids, adipokines and islet  $\beta$  cell function and the occurrence of adverse reactions were compared among the three groups after treatment. **Results** After treatment, the fasting blood glucose (FBG), 2h postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were significantly decreased in the three groups ( $P < 0.05$ ), and the FBG, 2hPG, HbA1c, TG, TC and LDL-C in group C were lower than those in groups A and B ( $P < 0.05$ ). The fasting insulin (FIns) and islet  $\beta$  cell function index (HOMA- $\beta$ ) were significantly increased in the three groups ( $P < 0.05$ ) while the homeostasis model assessment of insu-

基金项目:四川省医学(青年创新)科研课题(S20083)

通讯作者:姚婷,E-mail:yt416301@163.com

引用本文:高原,姚婷,万明,等.磷酸西格列汀联合二甲双胍对 T2DM 伴轻度肥胖患者胰岛  $\beta$  细胞功能及脂代谢的影响[J].西部医学,2023,

35(10):1501-1505. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.10.017

lin resistance (HOMA-IR) was significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the fasting insulin in group A was lower than that in groups B and C, and the HOMA- $\beta$  in group C was higher than that in groups A and B while the HOMA-IR was lower than that in groups A and B ( $P < 0.05$ ). The levels of leptin and resistin were significantly decreased in the three groups ( $P < 0.05$ ) while the adiponectin level was significantly increased ( $P < 0.05$ ), and the levels of leptin and resistin in group C were lower than those in groups A and B while the level of adiponectin was higher than that in groups A and B ( $P < 0.05$ ). There were no significant differences in body mass index (BMI) changes and adverse reactions during treatment among the three groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Sitagliptin phosphate combined with metformin for patients with mild obesity and T2DM can effectively reduce blood glucose, blood lipids and adipokines levels, and improve islet  $\beta$  cell function.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus; Mild obesity; Sitagliptin phosphate; Metformin; Islet  $\beta$  cell

2 型糖尿病 (Type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是糖尿病 (DM) 主要类型, 在全部 DM 患者中占比达 90% 以上, 且好发于 35~40 岁以上中老年人群, 患者虽具有一定胰岛素分泌功能, 但常存在不同程度胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR) 和相对缺乏<sup>[1-3]</sup>。目前 DM 主要治疗目标为控制血糖水平, 减少或防止相关并发症发生, 从而改善患者预后, 但 T2DM 发病机制复杂, 合理选择降糖药及控糖膳食<sup>[4]</sup>是提高治疗效果的关键因素, 随着病情进展, 患者胰岛  $\beta$  细胞结构和功能可进行性受损。既往研究<sup>[5-6]</sup>表明西格列汀在降低血糖水平的同时还可有效保护 T2DM 患者胰岛  $\beta$  细胞功能, 对防止病情恶化具有重要意义。T2DM 常与肥胖合并存在, 杨帆等<sup>[7]</sup>研究显示 T2DM 患病风险随着肥胖程度增加明显升高, 且测量体质量指数 (BMI) 可为评估 T2DM 发病风险提供参考信息。肥胖对 T2DM 的影响主要与胰岛素抵抗有关, 文献<sup>[8-10]</sup>报道肥胖患者因脂质沉积可引起机体慢性炎症反应, 不仅导致 T2DM 发病风险增加, 对血糖控制也造成不利影响。本文探讨磷酸西格列汀联合二甲双胍对 T2DM 伴轻度肥胖患者临床效果并观察其对胰岛  $\beta$  细胞功能的影响, 现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2018 年 7 月—2022 年 4 月收治的 T2DM 伴轻度肥胖患者 184 例, 采用随机数字表法分为 A 组 (61 例)、B 组 (61 例)、C 组 (62 例)。纳入标准: ①符合 T2DM 诊断标准, 空腹血糖 (FBG)  $\geq 7.0$  mmol/L, 或口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 后 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L, 或随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L<sup>[11]</sup>。②血浆糖化血红蛋白 (HbA1c)  $< 9.0\%$ 。③BMI  $28 \sim 32$  kg/m<sup>2</sup>。④年龄 18~80 岁。⑤入组前 1 个月内未接收降糖或减重等针对性治疗。⑥患者及家属知晓本研究并签署同意书。排除标准: ①伴胰腺损伤、手术或严重疾病。②伴心、肝、肾功能不全及其它心肺疾病。③伴严重高血压且未获有效控制。④妊娠期、哺乳期或计划妊娠患者。⑤伴二甲双胍或

西格列汀相关禁忌症。⑥酒精依赖或曾应用烟酸、激素等药物者。⑦伴严重感染或贫血。⑧伴甲状腺功能障碍或 T2DM 严重并发症。

1.2 治疗方法 3 组均进行糖尿病健康知识教育和生活方式干预, 嘱患者严格控制饮食并保持适量运动, 在此基础上 A 组给予二甲双胍缓释片 (石家庄市华新药业有限责任公司, 国药准字 H20060164, 0.5 g) 口服 0.5 g/次, 2 次/d; B 组给予磷酸西格列汀 (Merck Sharp & Dohme Ltd, 注册证号 H20140384, 50 mg) 口服 100 mg/次, 1 次/d; C 组则采用二甲双胍缓释片联合西格列汀治疗, 剂量同前; 疗程 3 个月, 治疗期间避免服用其它降糖药物, 监测患者 FBG 变化并定期复查肝肾功能。

1.3 观察指标 ①血糖水平变化: 采用德国 BIOSEN 血糖分析仪 (葡萄糖氧化酶法) 检测 3 组患者治疗前后 FBG 及餐后 2 h 血糖 (2 hPG) 水平, 采用 HA-8180 全自动 HbA1c 分析仪 (高效液相色谱法) 检测 HbA1c 水平。②胰岛  $\beta$  细胞功能: 采用瑞士 Cobas-6000 生化仪 (放射免疫法) 检测 3 组治疗前后空腹胰岛素 (FIns) 水平, 计算稳态模型 IR (HOMA-IR) = (FIns  $\times$  FBG / 22.5) 及胰岛  $\beta$  细胞功能功能指数 (HOMA- $\beta$ ) =  $20 \times$  FIns / (FBG - 3.5)。③血脂变化: 采用 Olympus AU 2700 全自动生化仪检测 3 组患者治疗前后三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL-C) 及低密度脂蛋白 (LDL-C) 水平。④脂肪因子水平: 采用 ELISA 法检测血清瘦素 (试剂盒由美国 ADL 公司生产)、抵抗素及脂联素 (试剂盒由美国 Linco 公司提供) 水平。⑤安全性评价: 3 组患者治疗期间定期检查肝肾功能、体重并随访低血糖及其他相关不良反应发生情况。

1.4 统计学分析 数据分析使用 SPSS 23.0 软件, 计数资料以率 (%) 形式表示, 组间比较进行  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验, 计量资料符合正态者分布以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组比较采用独立样本  $t$  检验, 组内治疗前后比较

采用配对样本  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组患者基线资料比较 3 组患者性别、年龄、BMI 和腰围等基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

2.2 3 组患者治疗前后血糖水平变化 治疗后 3 组患者 FBG、2 hPG 及 HbA1c 均明显降低( $P < 0.05$ ),且 C 组 FBG、2 hPG 及 HbA1c 水平低于 A 组和 B

表 1 3 组患者基线资料比较 [ $n(\times 10^{-2}, \bar{x} \pm s)$ ]

Table 1 Comparison of baseline data among the three groups

组别	n	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	腰围(cm)
		男	女			
A 组	61	35(57.38)	26(42.62)	52.13±8.94	30.71±0.98	85.04±3.25
B 组	61	31(50.82)	30(49.18)	51.76±9.23	30.64±0.93	84.79±3.16
C 组	62	34(54.84)	28(45.16)	51.62±9.08	30.92±0.87	85.31±2.98
F/ $\chi^2$		0.538		0.052	1.513	0.423
P		0.764		0.950	0.223	0.656

组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 3 组患者治疗前后血糖水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Changes of blood glucose indicators before and after treatment in the three groups

组别	n	FBG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)		HbA1c( $\times 10^{-2}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	61	8.76±1.24	6.73±0.92 <sup>①</sup>	12.75±1.80	10.23±1.48 <sup>①</sup>	8.24±0.86	6.71±0.68 <sup>①</sup>
B 组	61	8.91±1.29	6.82±0.94 <sup>①</sup>	12.49±1.74	10.42±1.53 <sup>①</sup>	8.07±0.84	6.59±0.72 <sup>①</sup>
C 组	62	8.79±1.18	6.25±0.83 <sup>①②③</sup>	12.58±1.87	9.34±1.36 <sup>①②③</sup>	8.13±0.85	6.14±0.47 <sup>①②③</sup>
F		0.252	7.143	0.329	9.587	0.631	13.828
P		0.777	0.001	0.720	<0.001	0.533	<0.001

注:与同组治疗前相比,① $P < 0.05$ ;与 A 组相比,② $P < 0.05$ ;与 B 组相比,③ $P < 0.05$ 。

2.3 3 组患者治疗前后胰岛  $\beta$  细胞功能比较 治疗后 3 组患者 FIns、HOMA- $\beta$  明显升高,HOMA-IR 明显降低(均  $P < 0.05$ ),且 A 组 FIns 低于 B、C 两组,C

组 HOMA- $\beta$  高于 A、B 两组,HOMA-IR 低于 A、B 两组,差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 3 组患者治疗前后胰岛  $\beta$  细胞功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison of islet  $\beta$  cell function before and after treatment among the three groups

组别	n	FIns(U/L)		HOMA-IR		HOMA- $\beta$	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	61	9.62±1.06	10.85±1.24 <sup>①</sup>	3.27±0.91	2.71±0.43 <sup>①</sup>	42.76±8.02	54.39±10.68 <sup>①</sup>
B 组	61	9.47±0.98	11.59±1.30 <sup>②</sup>	3.32±0.94	2.64±0.39 <sup>①</sup>	42.56±7.95	67.13±12.43 <sup>①②</sup>
C 组	62	9.73±1.14	11.78±1.36 <sup>①②</sup>	3.18±0.89	2.38±0.36 <sup>①②③</sup>	43.12±8.07	71.26±15.74 <sup>①②③</sup>
F		0.926	8.750	0.370	11.923	0.077	27.560
P		0.398	<0.001	0.691	<0.001	0.926	<0.001

注:与同组治疗前相比,① $P < 0.05$ ;与 A 组相比,② $P < 0.05$ ;与 B 组相比,③ $P < 0.05$ 。

2.4 3 组患者治疗前后血脂水平变化 治疗后 3 组患者 TG、TC 及 LDL-C 均明显降低( $P < 0.05$ ),且 C

组 TG、TC 及 LDL-C 低于 A、B 两组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 4 3 组患者治疗前后血脂水平变化 ( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$ )

Table 4 Changes of blood lipids levels in the three groups before and after treatment

组别	n	TG		TC		HDL-C		LDL-C	
		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	61	2.41±0.39	2.04±0.32 <sup>①</sup>	5.37±0.94	4.75±0.86 <sup>①</sup>	1.36±0.27	1.43±0.29	3.12±0.34	2.65±0.27 <sup>①</sup>
B 组	61	2.36±0.37	1.98±0.31 <sup>①</sup>	5.46±0.89	4.67±0.84 <sup>①</sup>	1.32±0.26	1.38±0.27	3.07±0.32	2.58±0.26 <sup>①</sup>
C 组	62	2.45±0.42	1.73±0.28 <sup>①②③</sup>	5.28±1.03	4.23±0.78 <sup>①②③</sup>	1.38±0.28	1.46±0.28	3.16±0.35	2.37±0.24 <sup>①②③</sup>
F		0.804	17.965	0.545	7.025	0.785	1.277	1.099	19.724
P		0.449	<0.001	0.581	0.001	0.458	0.281	0.335	<0.001

注:与同组治疗前相比,① $P < 0.05$ ;与 A 组相比,② $P < 0.05$ ;与 B 组相比,③ $P < 0.05$ 。

2.5 3 组患者治疗前后脂肪因子水平比较 治疗后 3 组患者瘦素、抵抗素水平明显降低,脂联素明显升高(均  $P < 0.05$ ),且 C 组瘦素、抵抗素水平低于 A 组和 B 组,脂联素水平高于 A 组和 B 组,差异有统计学意

义(均  $P < 0.05$ ),见表 5。

2.6 3 组患者不良反应比较 3 组患者治疗期间 BMI 变化及不良反应发生情况未见明显差异( $P > 0.05$ ),给予对症处理后均未影响后续治疗,见表 6。

表 5 3 组患者治疗前后脂肪因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Comparison of adipokines levels before and after treatment among the three groups

组别	n	瘦素( $\mu\text{g/L}$ )		抵抗素( $\text{mg/L}$ )		脂联素( $\mu\text{g/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	61	41.76 $\pm$ 8.26	35.64 $\pm$ 7.21 <sup>①</sup>	32.47 $\pm$ 6.83	24.73 $\pm$ 5.04 <sup>①</sup>	3.61 $\pm$ 0.84	5.13 $\pm$ 0.97 <sup>①</sup>
B 组	61	42.03 $\pm$ 8.19	35.27 $\pm$ 7.06 <sup>①</sup>	32.91 $\pm$ 6.75	25.39 $\pm$ 4.96 <sup>①</sup>	3.47 $\pm$ 0.85	5.24 $\pm$ 0.92 <sup>①</sup>
C 组	62	41.72 $\pm$ 8.05	31.49 $\pm$ 6.58 <sup>①②③</sup>	32.08 $\pm$ 6.92	21.24 $\pm$ 4.13 <sup>①②③</sup>	3.72 $\pm$ 0.78	5.83 $\pm$ 1.09 <sup>①②③</sup>
F		0.026	6.688	0.226	13.646	1.419	8.764
P		0.974	0.002	0.798	<0.001	0.245	<0.001

注:与同组治疗前相比,① $P < 0.05$ ;与 A 组相比,② $P < 0.05$ ;与 B 组相比,③ $P < 0.05$ 。

表 6 3 组患者治疗不良反应比较 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 6 Comparison of adverse reactions among the three groups

组别	n	上呼吸道感染	消化道不适	头痛	低血糖症	合计
A 组	61	2(3.28)	4(6.56)	0(0.00)	3(4.92)	9(14.75)
B 组	61	0(0.00)	2(3.28)	4(6.56)	2(3.28)	8(13.11)
C 组	62	1(1.61)	3(4.84)	2(3.23)	5(8.06)	11(17.74)
$\chi^2$		—	—	—	—	0.525
P		0.548 <sup>①</sup>	0.776 <sup>①</sup>	0.127 <sup>①</sup>	0.610 <sup>①</sup>	0.769

注:①为 Fisher 精确检验。

### 3 讨论

随着社会发展和生活习惯改变,DM 和肥胖患者患病率均呈快速上升趋势,预计到 2030 年全球患者总数量将超过 5 亿,其中我国年龄>20 岁人群 DM 标化患病率为 9.7%,其中大部分患者未及及时获得有效干预<sup>[12]</sup>。此外有调查<sup>[13]</sup>显示 2020 年我国 18 岁以上人群平均体重达 69.6 kg,且超重/肥胖患病率率超过 50%。由于病因尚未完全清楚,T2DM 合并肥胖患者治疗难度较大,随着  $\beta$  细胞功能逐渐减退,患者血糖控制效果逐渐降低,血管并发症和降糖治疗所致严重低血糖事件发生风险显著升高。

二甲双胍是目前国内外 T2DM 治疗指南推荐用药,其降糖原理包括延缓肠道葡萄糖摄取、减少肝糖输出及提高胰岛素敏感性等,可减少糖原异生,促进葡萄糖利用,从而降低血糖水平,但二甲双胍单用降糖效果有限,常需联合应用磺脲类或其它降糖药物以提升临床疗效<sup>[14-15]</sup>。西格列汀是二肽基肽酶-4(Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂,可通过抑制 DPP-4 活性来提高胰高糖素样多肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)浓度,从而促进胰岛素分泌<sup>[16]</sup>。Fukuda 等<sup>[17]</sup>报道老年 T2DM 患者采用西格列汀治疗具有良好效果和安全性,但与胰岛素或磺胺类药物联合治疗可能导致低血糖发生风险升高。王锋等<sup>[18]</sup>研究认为磷酸西格列汀与二甲双胍联合用药治疗肥胖型 DM 有利于改善胰岛功能,同时降低心外膜脂肪组织厚度。本研究中 3 组轻度肥胖 T2DM 初诊患者治疗 3 个月后 FBG、2hPG 及 HbA1c 明显降低,且联合治疗患者 FBG、2hPG 及 HbA1c 低于两组单药治疗者,其原因与西格列汀和二甲双胍的降血糖机制不同

有关,因此联合用药可获得协同效果,能同时促进胰岛素分泌并提高胰岛素敏感性,从而达到有效控制 T2DM 患者血糖水平的效果。

IR 可造成肌肉、脂肪等外周组织对葡萄糖摄取和利用障碍,是导致 T2DM 和机体代谢障碍的主要因素,且贯穿于 T2DM 整个病程,并增加心脑血管等各器官系统并发症发生风险,肥胖患者腹部脂肪尤其是内脏脂肪堆积可因游离脂肪酸(FFA)及脂肪因子释放增加,促使 IR 进展和加重,进而造成血糖和血脂水平紊乱<sup>[19-21]</sup>。本研究结果显示,西格列汀对保护胰岛  $\beta$  细胞功能和促进胰岛素分泌的作用较二甲双胍具有明显优势,其机制为 GLP-1 可增加功能性胰岛  $\beta$  细胞数量,从而缓解或修复胰岛  $\beta$  细胞功能损伤,而联合治疗患者 HOMA- $\beta$  和 HOMA-IR 改善效果显著优于单药治疗,表明两种药物可以优势互补,提升保护胰岛  $\beta$  细胞功能和降血糖效果,从而防止 T2DM 病情恶化,改善患者预后<sup>[22-23]</sup>。此外本研究结果显示,3 组患者治疗后 TG、TC 及 LDL-C 均明显降低,表明治疗后患者血脂代谢获得有效改善,且联合治疗组血脂水平改善更显著,其可能是患者葡萄糖利用情况好转,进而改善机体脂质代谢,或者西格列汀和二甲双胍通过改善 IR 或其它信号通路直接产生降血脂效果,具体情况还有待后续研究进行分析。

肥胖、IR 及 T2DM 之间关系密切,且许多降糖药物可直接或间接造成患者体重增加,瘦素、抵抗素和脂联素等因子均由脂肪组织分泌,其中瘦素可调节体内分泌和能量代谢等;脂联素可有效保护胰岛  $\beta$  细胞功能并增加胰岛素敏感性;抵抗素则可能造成 IR 发生和加重,肥胖患者常存在瘦素、抵抗素水平升高,脂联素水平降低现象,从而增加 T2DM 发病风险<sup>[24-26]</sup>。本研究中 3 组患者治疗后瘦素、抵抗素水平明显降低且脂联素明显升高,可能与血糖和血脂水平获得有效控制有关,但 3 组患者 BMI 未见明显变化,故而其具体机制尚需进一步研究和讨论。另外本研究比较 3 种治疗方案不良反应显示,磷酸西格列汀与二甲双胍联合用药未见严重低血糖发生,整体不良反

应发生率与单药治疗未见明显差异,表明联合方法可安全有效地降低轻度肥胖 T2DM 患者血糖水平。

#### 4 结论

磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗轻度肥胖 T2DM 患者可有效降低血糖和血脂水平,改善患者胰岛  $\beta$  细胞功能。

#### 【参考文献】

- [1] 崔芳因, 汤欣, 牛红丽, 等. 北京海淀社区 2 型糖尿病患者用药现状调查及情况分析[J]. 中华全科医学, 2022, 20(9):1531-1534.
- [2] 张姬欣. 三种不同降糖方案治疗新诊 2 型糖尿病患者的临床疗效研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(17):2889-2891.
- [3] KAUR P, KOTRU S, SINGH S, *et al.* Role of miRNAs in the pathogenesis of T2DM, insulin secretion, insulin resistance, and  $\beta$  cell dysfunction: the story so far[J]. J Physiol Biochem, 2020, 76(4):485-502.
- [4] 黄小倩, 古远云, 陈光军, 等. 控糖膳治疗 2 型糖尿病的临床研究[J]. 西南医科大学学报, 2021, 44(10):654-658.
- [5] WANG C, LIU Z, ZHANG P, *et al.* The differences in homeostasis model assessment values in type 2 diabetic patients with different lengths of history of diabetes[J]. Arch Endocrinol Metab, 2019, 63(3):222-227.
- [6] YANG L, LIANG H, LIU X, *et al.* Islet Function and Insulin Sensitivity in Latent Autoimmune Diabetes in Adults Taking Sitagliptin: A Randomized Trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(4):1529-1541.
- [7] 杨帆, 崔静, 苑东敏, 等. 中年人群肥胖指标与新诊 2 型糖尿病的关联研究[J]. 现代预防医学, 2019, 46(10):1795-1800.
- [8] BARAZZONI R, GORTAN CAPPELLARI G, RAGNI M, *et al.* Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations[J]. Eat Weight Disord, 2018, 23(2):149-157.
- [9] 孙怡婕, 冯强, 张栩, 等. 消脂方调控 NF- $\kappa$ B 炎症信号通路对高脂饮食诱导肥胖小鼠糖代谢及胰岛素抵抗的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(2):125-132.
- [10] GASMI A, NOOR S, MENZEL A, *et al.* Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(4):800-826.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):292-344.
- [12] 孙子林, 陆军, 徐治, 等. 糖尿病足基层筛查与防治专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(6):401-407.
- [13] 赵健, 苏畅, 孙健, 等. 1991-2015 年中国 9 省份 18~64 岁男性吸烟状况与肥胖风险的关系[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(11):1962-1968.
- [14] VALLIANOU N G, STRATIGOU T, TSAGARAKIS S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes[J]. Hormones (Athens), 2019, 18(2):141-144.
- [15] MATTHEWS D R, PALDANIUS P M, PROOT P, *et al.* Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multi-centre, randomised, double-blind trial[J]. Lancet, 2019, 394(10208):1519-1529.
- [16] 梁焯辉, 刘倩雯, 梁红玉. DDP-4 抑制剂对胰岛素效果不佳 T2DM 患者 GLP-1 水平及代谢指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(12):2886-2889.
- [17] FUKUDA M, DOI K, SUGAWARA M, *et al.* Efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A focus on hypoglycemia[J]. J Diabetes Investig, 2019, 10(2):383-391.
- [18] 王锋, 陈亚新, 巫大伟, 等. 西格列汀联合二甲双胍治疗肥胖型糖尿病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(15):1970-1973.
- [19] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance[J]. Physiol Rev, 2018, 98(4):2133-2223.
- [20] KOUVARI M, PANAGIOTAKOS D B, YANNAKOULIA M, *et al.* Transition from metabolically benign to metabolically unhealthy obesity and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA cohort study[J]. Metabolism, 2019, 93:18-24.
- [21] 徐泽琳, 魏晨敏, 桑苗苗, 等. 中国中老年人群内脏脂肪指数与胰岛素抵抗和糖代谢的关系[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(9):1252-1258.
- [22] KELLY A, SHEIKH S, STEFANOVSKI D, *et al.* Effect of Sitagliptin on Islet Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis With Abnormal Glucose Tolerance[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(9):2617-2634.
- [23] 李萍, 梁琳琅, 王宇, 等. 二甲双胍和西格列汀对胰岛素抵抗糖尿病前期 KKAY 小鼠胰岛  $\beta$  细胞功能的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(6):644-650.
- [24] RUSSO B, MENDUNI M, BORBONI P, *et al.* Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance-The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10):5187.
- [25] MOHAMMADPOUR F, DARMANI-KUHI H, MOHIT A, *et al.* Obesity, insulin resistance, adiponectin, and PPAR- $\gamma$  gene expression in broiler chicks fed diets supplemented with fat and green tea (Camellia sinensis) extract[J]. Domest Anim Endocrinol, 2020, 72:106440.
- [26] BENOMAR Y, TAOUIS M. Molecular Mechanisms Underlying Obesity-Induced Hypothalamic Inflammation and Insulin Resistance: Pivotal Role of Resistin/TLR4 Pathways[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10:140.

(收稿日期:2022-11-17;修回日期:2022-12-09;编辑:王小菊)