

奥利司他胶囊联合西格列汀二甲双胍片治疗肥胖型2型糖尿病的临床研究

闵洁¹, 谢天^{2*}

1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 内分泌科, 湖北 武汉 430022

2. 华中科技大学同济医学院附属协和医院 心内科, 湖北 武汉 430022

摘要: **目的** 探讨奥利司他胶囊联合西格列汀二甲双胍片治疗肥胖型2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取2016年3月—2017年3月华中科技大学同济医学院附属协和医院收治的141例患者, 随机分为对照组(70例)和治疗组(71例)。对照组患者口服西格列汀二甲双胍片, 1片/次, 2次/d。治疗组在对照组的治疗基础上口服奥利司他胶囊, 1粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗12周。观察两组患者的临床疗效, 比较两组患者治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和稳态模型胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为84.29%、95.77%。两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组患者的FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、体质量指数水平均较治疗前显著降低($P<0.05$), HDL-C、HOMA-β水平升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组患者FPG、2hPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、HOMA-IR、体质量指数低于对照组, HDL-C、HOMA-β水平高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 奥利司他胶囊联合西格列汀二甲双胍片治疗肥胖型2型糖尿病具有较好的临床疗效, 可显著改善患者血糖水平, 安全性较高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 奥利司他胶囊; 西格列汀二甲双胍片; 肥胖型2型糖尿病; 空腹血糖; 餐后2h血糖; 糖化血红蛋白; 总胆固醇; 三酰甘油; 低密度脂蛋白胆固醇; 高密度脂蛋白胆固醇; 稳态模型胰岛素抵抗指数; 稳态模型胰岛β细胞功能指数

中图分类号: R977

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2018)05-1130-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.028

Clinical study of Orlistat Capsules combined with Sitagliptin Phosphate/metformin Hydrochloride Tablets in treatment of obesity type 2 diabetes

MIN Jie¹, XIE Tian²

1. Department of Endocrinology, Tongji Medical College Affiliated Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

2. Department of Cardiology, Tongji Medical College Affiliated Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Orlistat Capsules combined with Sitagliptin Phosphate/metformin Hydrochloride Tablets in treatment of obesity type 2 diabetes. **Methods** Patients (141 cases) with obesity type 2 diabetes in Tongji Medical College Affiliated Union Hospital of Huazhong University of Science and Technology from March 2016 to March 2017 were randomly divided into control (70 cases) and treatment (71 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Sitagliptin Phosphate/metformin Hydrochloride Tablets, 1 tablet/time, twice daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Orlistat Capsules on the basis of the control group, 1 grain/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the FPG, 2 h PG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, HDL-C, HOMA-IR, and HOMA-β in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group were 84.29% and 95.77%, and there were differences between two groups ($P<0.05$). After treatment, FPG, 2 h PG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, HOMA-IR, and body mass index in two groups were significantly decreased, but HDL-C, HOMA-β were significantly increased, and

收稿日期: 2018-01-23

作者简介: 闵洁, 主治医师, 主要从事内分泌代谢临床及科研工作。E-mail: 370135989@qq.com

*通信作者 谢天, 主治医师, 从事心血管代谢疾病、心力衰竭的免疫机制和干预措施相关研究。E-mail: xt_email@126.com

there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, FPG, 2 h PG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, HOMA-IR, and body mass index in the treatment group were lower than those in the control group, but HDL-C, HOMA- β in the treatment group were higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Orlistat Capsules combined with Sitagliptin Phosphate/metformin Hydrochloride Tablets has significant clinical effect in treatment of obesity type 2 diabetes, and can significantly improve the blood glucose level with high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Orlistat Capsules; Sitagliptin Phosphate/metformin Hydrochloride Tablets; obesity type 2 diabetes; FPG; 2 h PG; HbA1c; TC; TG; LDL-C; HDL-C; HOMA-IR; HOMA- β

随着我国老龄化进程的加速以及生活方式的转变,我国糖尿病的发病率快速上升,且出现年轻化趋势,已成为非传染性疾病中继肿瘤、心血管疾病之后另一个严重危害公共卫生健康的重要疾病^[1]。根据国际糖尿病联盟统计,2011年全球糖尿病患者高达3.7亿人次,预计到2030年全球糖尿病患者将达到5.5亿,不仅给患者的身心健康带来严重危害,而且给个人家庭、社会均造成了沉重的经济负担^[2]。西格列汀二甲双胍片是一种复方制剂,是由二肽基肽酶4抑制剂西格列汀与降糖药二甲双胍组成,具有高效降糖、降脂的作用,对肥胖型2型糖尿病具有显著疗效^[3]。奥利司他胶囊是一种常用的减肥药,具有减轻体质量、降低脏器内脂肪水平的疗效,对于肥胖或者超重引起的糖尿病、高脂血症有显著的辅助治疗作用^[4]。笔者根据多年临床经验,并结合国内外大量研究文献将奥利司他胶囊与西格列汀二甲双胍片联合应用于肥胖型2型糖尿病患者的治疗,取得了较满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年3月—2017年3月华中科技大学同济医学院附属协和医院门诊收治的141例患者作为研究对象,其中男性患者88例,女性患者53例;年龄在34~73岁,平均年龄(54.29 ± 9.16)岁;糖尿病病程1~17年,平均病程(7.34 ± 3.15)年;体质量指数 $28 \sim 35 \text{ kg/m}^2$,平均体质量指数(33.13 ± 3.86) kg/m^2 。

纳入标准 (1)所有患者均符合中华医学会糖尿病学分会制订的《中国2型糖尿病防治指南》中对肥胖型2型糖尿病的诊断^[5]; (2)患者年龄30~75岁; (3)患者空腹血糖值 $\geq 8.0 \text{ mmol/L}$; (4)所有患者均签订了医院伦理委员会的知情同意书,并自愿配合进行治疗。

排除标准 (1)患者合并有严重的肝肾功能不全; (2)患者处于妊娠期或哺乳期妇女; (3)患者合并有胃肠道疾病; (4)奥利司他胶囊或者西格列

汀二甲双胍片使用禁忌者。

1.2 药物

奥利司他胶囊由山东新时代药业有限公司生产;规格120 mg/粒,产品批号085150607;西格列汀二甲双胍片由MSD Pharma (Singapore) Pte. Ltd生产,每片含磷酸西格列汀50 mg(以游离碱计)和盐酸二甲双胍850 mg,产品批号L030972。

1.3 分组和治疗方法

141例患者采用随机数字表分成对照组(70例)和治疗组(71例)。对照组中男性患者43例,女性患者27例;平均年龄(54.46 ± 9.20)岁;平均病程(7.28 ± 3.10)年;平均体质量指数(33.04 ± 3.74)。治疗组男性患者45例,女性患者26例;平均年龄(54.03 ± 9.12)岁;平均病程(7.45 ± 3.17)年;平均体质量指数(33.25 ± 3.93)。两组患者在性别组成、年龄、病程及体质量指数等一般资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者口服西格列汀二甲双胍片,1片/次,2次/d,于餐中温水送服。治疗组在对照组的治療基础上口服奥利司他胶囊,于餐中温水送服,若未进食则可省略服用,1粒/次,3次/d。两组患者均规律治疗12周后对各指标进行评价。

1.4 临床疗效评价标准^[6]

显效:患者空腹血糖及餐后血糖均降至正常范围内,且临床症状完全消失,糖化血红蛋白水平也降至6.2%以下; **有效:**患者空腹血糖及餐后血糖均相对于治疗前下降20%以上,且临床症状显著改善,糖化血红蛋白水平较治疗前下降10%以上; **无效:**患者临床症状改善不明显或者加重,且空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白水平较治疗前未下降或者下降未达到有效标准。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

(1)空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG):采取患者指尖血使用强生稳豪倍优型血糖仪[强生(上海)医疗器材有限公司]测定治疗前后患者清晨

空腹和餐后2 h 血糖；(2)糖化血红蛋白(HbA1c):采用HbA1c检测试剂盒(广东优尼德生物科技有限公司),使用酶联免疫吸附法对患者治疗前后的HbA1c值进行检测；(3)总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C):所有患者于治疗前后采用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪[贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司]对TC、TG、LDL-C以及HDL-C水平进行检测；(4)稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和稳态模型胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)水平:采用胰岛素测定试剂盒(新昌县美迪生物科技有限公司)对患者治疗前后的空腹胰岛素进行检测,结合空腹血糖值计算HOMA-IR和HOMA-β水平；(5)体质指数:对所有患者治疗前后的体质指数进行测定。

$$\text{HOMA-IR} = \text{空腹血糖值} \times \text{空腹胰岛素值} / 22.5$$

$$\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{空腹胰岛素值} / (\text{空腹血糖值} - 3.5)$$

$$\text{体质指数 (kg/m}^2\text{)} = \text{体重} / \text{身高}^2$$

1.6 不良反应

统计患者治疗期间发生的药物不良反应包括鼻炎、恶心、呕吐、低血糖、腹泻等,计算两组的药物不良反应发生率。

1.7 统计学处理

所有数据均采用SPSS 19.0统计学软件处理,计数资料用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效34例,有效25例,无效11例,总有效率为84.29%;治疗组显效39例,有效29例,无效3例,总有效率95.77%。两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组FPG、2 h PG及HbA1c比较

治疗后,两组患者的FPG、2 h PG及HbA1c水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者FPG、2 h PG、HbA1c低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组血脂水平比较

治疗后,两组患者TC、TG、LDL-C水平均显著降低,但HDL-C水平升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者TC、TG、LDL-C水平低于对照组,HDL-C高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组HOMA-IR、HOMA-β和体质指数比较

治疗后,两组HOMA-IR、体质指数均较治疗前显著性降低,而HOMA-β水平较治疗前显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组HOMA-IR水平、体质指数低于对照组,HOMA-β水平高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	70	34	25	11	84.29
治疗	71	39	29	3	95.77*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组FPG、2 h PG及HbA1c比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on FPG, 2 h PG, and HbA1c between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	2 h PG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%
对照	70	治疗前	8.58 ± 1.29	10.55 ± 1.79	8.74 ± 1.61
		治疗后	6.87 ± 1.14*	8.49 ± 1.43*	6.59 ± 1.14*
治疗	71	治疗前	8.79 ± 1.36	10.69 ± 1.84	8.63 ± 1.56
		治疗后	5.88 ± 1.03*▲	7.69 ± 1.35*▲	5.83 ± 0.94*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血脂水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on blood lipid levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
对照	70	治疗前	6.79±2.03	2.62±0.74	3.33±0.97	0.79±0.12
		治疗后	6.32±1.90*	2.27±0.71*	2.88±0.83*	1.09±0.21*
治疗	71	治疗前	6.83±1.97	2.57±0.79	3.27±1.08	0.83±0.14
		治疗后	5.79±1.81*▲	1.93±0.62*▲	2.37±0.73*▲	1.43±0.26*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组 HOMA-IR、HOMA- β 及体质指数之间的比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on HOMA-IR, HOMA- β and body mass index between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	HOMA-IR	HOMA- β	体质指数/(kg·m ⁻²)
对照	70	治疗前	2.78±0.75	36.65±10.48	33.06±3.91
		治疗后	1.93±0.62*	53.28±15.06*	31.76±3.72*
治疗	71	治疗前	2.71±0.71	36.70±10.52	33.19±3.84
		治疗后	1.53±0.42*▲	67.98±19.73*▲	27.31±3.20*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应比较

治疗期间两组患者均出现了一系列的药物不良反应, 对照组发生鼻咽炎 3 例, 恶心呕吐 3 例, 低血糖 2 例, 腹泻 1 例, 不良反应发生率为 12.86%; 治疗组发生鼻咽炎 2 例, 恶心呕吐 2 例, 低血糖 1 例, 腹泻 1 例, 不良反应发生率为 8.45%, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

糖尿病是一种常见的临床内分泌科疾病之一, 根据其发病原因可将其分成 1 型和 2 型糖尿病。1 型糖尿病的发病与免疫、化学以及物理因素等造成胰岛细胞受损, 进而难以合成出足量的胰岛素有关, 因此 1 型糖尿病一般先采用饮食与运动疗法进行干预, 若效果不明显则需要注射胰岛素补充性治疗, 一般均能够取得较好的治疗效果^[7-8]。而 2 型糖尿病发病原因主要是机体对胰岛素敏感性降低, 同时肥胖患者胰岛素抵抗相对于体质正常者更为显著, 因此临床上对于肥胖型 2 型糖尿病的治疗更为复杂, 往往需要联合多种降糖药物进行治疗, 同时还需要对患者的体质因素进行控制^[9]。西格列汀二甲双胍片是一种复方制剂, 其中西格列汀是一种新型的 DPP-4 抑制剂, 具有选择性抑制二肽基肽酶 4 抑制剂酶的活性, 进而阻止胰高血糖素样肽-1 的裂解失活, 提升患者血浆胰高血糖素样肽-1 的水平, 同时还能够降低胰高血糖素水平, 从

而有效降低体内血糖水平^[10]; 而二甲双胍也是临床上常用的降糖药物之一, 可以通过抑制胃肠道对糖类化合物的吸收、抑制胰高血糖素的释放以及促进脂肪组织摄取体内游离葡萄糖等机制来达到降低血糖的目的^[11]。西格列汀二甲双胍片对于肥胖型 2 型糖尿病的胰岛素缺乏、胰岛素抵抗和肝糖过度输出均可针对性治疗, 因此降糖作用更强, 作用时间更久^[12]。奥利司他胶囊是临床常用的减重药物之一, 其主要作用就是与胃肠道胰脂酶不可逆的结合, 从而使得饮食中的部分 TG 不被分解吸收, 随粪便一同排出体外, 进而使得能量负平衡达到高效的减重效果^[13]。

HOMA-IR 和 HOMA- β 分别是指稳态模型下的胰岛素抵抗指数和 β 细胞功能指数, 这两个指标对于胰岛素抵抗水平和胰岛 β 细胞的功能状态有着很好的评价作用^[14]。本次研究结果显示, 治疗后两组患者的 HOMA-IR 水平均较治疗前显著性降低, 而 HOMA- β 水平较治疗前显著性升高, 且奥利司他胶囊联合西格列汀二甲双胍片治疗的治疗组患者各指标较西格列汀二甲双胍片单独治疗的对照组患者改善的更为显著, 这也说明两种药物的联合应用能够显著改善患者的胰岛素抵抗以及胰岛功能的恢复, 为改善患者的疾病状态提供了基础。本次研究两组患者的总有效率、血糖、血脂及体质指数等方面均较治疗前有显著改善, 且治疗组改善程度优于对

照组,说明奥利司他胶囊与西格列汀二甲双胍片联合应用不仅能够显著改善患者的血糖水平,而且对患者的血脂、体质量等也有一定的改善作用。另外本次研究的药物不良反应的统计结果显示在西格列汀二甲双胍片治疗肥胖型 2 型糖尿病的基础上,奥利司他胶囊并未增加患者治疗期间的药物不良反应,安全性能得到保证。

综上所述,奥利司他胶囊联合西格列汀二甲双胍片治疗肥胖型 2 型糖尿病具有较好的临床疗效,可显著改善患者血糖水平,安全性较高,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 代庆红,王忠东.中国糖尿病的现状调查[J].中国医药指南,2011,9(13):206-208.
- [2] 张敏,李建香,马文静,等.我国糖尿病流行病学和疾病经济负担研究现状[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(56):176.
- [3] 苏晓燕,吴建珊,林心君,等.西格列汀二甲双胍片治疗 2 型糖尿病的临床研究[J].医药前沿,2014,25(19):161-162.
- [4] 陈应兰,王国村.新型抗肥胖药奥利司他的药理及临床应用[J].中国药房,2001,12(3):184-186.
- [5] 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(8):105-145.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:233-237.
- [7] 梁梦璐,胡永华.1 型糖尿病病因流行病学研究进展[J].中华疾病控制杂志,2013,17(4):349-353.
- [8] 孙会仙,李瑞林,赵尚清.糖尿病药物治疗进展[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(1):94-96.
- [9] 白嘉祥.2 型糖尿病病因的治疗及并发症预防[J].医学综述,2009,15(3):452-454.
- [10] 王凯亮,韩 旸,李洪梅.DPP-IV 抑制剂西格列汀的作用机制及临床应用[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,5(17):5209-5211.
- [11] 潘小康.二甲双胍降糖机制研究进展[J].中国糖尿病杂志,2016,24(7):665-668.
- [12] 吴晓丽,陈大双,张悦玲.西格列汀二甲双胍片(II)治疗 2 型糖尿病的临床研究[J].现代药物与临床,2018,33(2):346-350.
- [13] 杨义生,陈家伦.一种新型减肥药物—奥利司他[J].国际内分泌代谢杂志,2000,20(6):318-320.
- [14] 熊 婷,邱少红,余 蓉.利用 HOMA 指数评价胰岛素抵抗及 β 细胞分泌胰岛素功能[J].湖北中医杂志,2012,34(10):16-17.