

西格列汀联合二甲双胍对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效及安全性

胡田颖, 郭伟

渭南市中心医院内分泌科, 陕西 渭南 714000

摘要: **目的** 探究西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)的临床效果及安全性。**方法** 选择2012年6月—2015年6月渭南市中心医院收治的65例2型糖尿病合并NAFLD患者,随机分为观察组32例和对照组33例。对照组患者予以单纯二甲双胍治疗,观察组患者在对照组基础上加用西格列汀治疗,均持续治疗16周。观察两组患者治疗前及治疗后的糖代谢相关指标,包括体质指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)以及胰岛素抵抗指标(HOMA-IR)和肝功能相关指标,包括天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)以及肝脏彩超的变化,比较分析两组的治疗有效率及安全性。**结果** 治疗后,两组患者的HOMA-IR、FPG、2hPG以及HbA1c均有明显改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);同时,观察组患者的HOMA-IR与HbA1c显著优于对照组,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者的肝功能相关指标均有显著性改善,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组的AST、ALT、GGT及TG均明显优于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,观察组的脂肪肝治疗总有效率为90.9%,显著高于对照组的42.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。用药期间,观察组的总不良反应发生率为15.6%,对照组为9.1%,两组比较差异无统计学意义。**结论** 西格列汀联合二甲双胍对2型糖尿病合并NAFLD患者的代谢综合征及肝功能改善作用明显,治疗有效率高且安全性好。

关键词: 2型糖尿病;非酒精性脂肪肝;西格列汀;二甲双胍

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)06-0844-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.06.024

Clinical efficacy and safety of sitagliptin combined with metformin in treating patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver

HU Tian-ying, GUO Wei

Department of Endocrinology, Weinan Central Hospital, Weinan 714000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of sitagliptin combined with metformin in treating patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** Sixty-five patients with type 2 diabetes with non-alcoholic fatty liver admitted into our hospital from June 2012 to June 2015 were randomly divided into two groups. Thirty-three patients in control group were treated with metformin only, and thirty-two patients in observation were treated with sitagliptin combined with metformin. The changes in body mass index (BMI), fasting plasma glucose (FPG), 2-hour postprandial glucose (2hPG), Hemoglobin A1c (HbA1c), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), and liver function index including that aminopherase of alanine acid (ALT), aminopherase of aspartic acid (AST), gamma-glutamyl transterase (GGT), triglyceride (TG), and total cholesterol (TC) were detected before and after 16 weeks of treatment. And the total effective rate and safety were analyzed and compared. **Results** After treatment, HOMA-IR, FPG, 2hPG, HbA1c, ALT, AST, GGT, TG, and TC were remarkable improvement ($P < 0.05$), and HOMA-IR, HbA1c, AST, ALT, GGT, and TG were significantly better than those of control ($P < 0.05$). Additionally, the total effective rate in observation group with 90.9% was significantly higher than that of control group with 42.4% ($P < 0.05$). And difference in incidences of adverse effect between observation group with 15.6% and control group with 9.1% were not significant. **Conclusion** Sitagliptin combined with metformin treatment had a good ability on treating patients with type 2 diabetes with NAFLD by improvement of metabolic syndrome and liver function.

Key words: type 2 diabetes; non-alcoholic fatty liver; sitagliptin; metformin

收稿日期: 2016-10-25

作者简介: 胡田颖(1973—),女,陕西渭南人,汉族,本科,副主任医师,研究方向为糖尿病及甲状腺疾病。

Tel: 15319099556 E-mail: hutianying_1973@medicinepaper.com.cn

近年来,随着我国经济社会的不断发展,人们的生活方式逐步趋于西方化,而因此引起的超重和肥胖人群的比例逐年攀升^[1]。而非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病多集中于肥胖和超重人群,发病率高达90%^[2]。此外,世界范围内2型糖尿病已逐步成为发病率增速极快的疾病之一,而该病转化发展成为NAFLD的概率已高达70%^[3]。目前,对于2型糖尿病合并NAFLD的治疗除了适当控制饮食、加强运动等基本措施外,有报道称改善胰岛素抵抗方面的药物如吡格列酮、二甲双胍均有一定的治疗作用^[4]。此外, Yang 等^[5]研究显示 NAFLD 患者血清中的 DPP-4 的水平较高,并进一步揭示 DPP-4 抑制剂可改善患者的肝功能,并一定程度上抑制肝纤维化的进程。因此,本文拟探究分析西格列汀联合二甲双胍对2型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)的临床疗效及用药安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2012年6月—2015年6月渭南市中心医院内分泌科收治的65例2型糖尿病合并NAFLD患者,所有患者均符合1999年WHO对糖尿病诊断的标准以及2010年中华医学会肝脏病分会撰写的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》对NAFLD的诊断标准,并排除有心、脑、肝、肾等严重疾患,易过敏体质、妊娠和酒精摄入量>40 g/周以及有糖尿病既往病史者。所有患者均知情本次研究并签署知情同意书。将患者随机分为对照组和观察组,其中对照组33例,男性患者18例,女性患者15例,平均年龄(57.2±10.5)岁;观察组32例,男性患者17例,女性患者15例,平均年龄(58.4±11.2)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者在给药之前均进行饮食以及适当运动的健康指导,并要求受治者长期坚持。在此基础上,对照组患者给予二甲双胍片(深圳市中联制药有限公司,规格0.25 g,批号120115)2片/次,3次/d,随餐服用。观察组患者在此基础上加服磷酸西格列汀片(杭州默沙东制药有限公司,规格0.1 g,批号120326)0.1 g/次,1次/d,晨服。上述药物均根据患者的血糖水平进行必要调整,持续治疗16周。

1.3 观察指标

治疗前后,测定所有受试者的糖代谢相关指标,包括体质指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2hPG)以及糖化血红蛋白(HbA1c);肝功能相关指标,包括天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)以及肝脏彩超。此外,胰岛素抵抗指标(HOMA-IR)计算依照公式: $HOMA-IR = [空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(\mu IU/mL)] / 22.5$ 。治疗16周后,复查上述所有检测指标,并记录不良反应的发生情况。

1.4 临床疗效的判定

显效:治疗后,食欲不振、肝区隐痛、腹胀等自觉症状消退,AST、ALT及GGT水平恢复正常,肝脏超声表明脂肪肝形态学转为正常;有效:治疗后,食欲不振、肝区隐痛及腹胀等自觉症状大幅减轻,AST、ALT、GGT水平出现下降,为治疗前的2/3以下,肝脏超声表明肝回声衰减好转;无效:治疗好,自觉症状无变化或严重,AST、ALT、GGT水平未变化或下降未超过治疗前的2/3,肝脏超声表明肝回声无变化甚至增强。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 统计学分析

采用SPSS20.0处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗前后两组糖代谢相关指标的比较分析

与治疗前比较,两组患者的BMI无明显变化,但HOMA-IR、FPG、2hPG以及HbA1c均有显著性改善,同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);同时,观察组患者的HOMA-IR与HbA1c明显优于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 治疗前后两组患者肝功能相关指标比较

治疗后,两组患者的肝功能相关指标均有显著性改善,与同组治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);同时,观察组的AST、ALT、GGT及TG明显优于对照组,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

2.3 治疗后两组的脂肪肝疗效比较

观察组的脂肪肝治疗总有效率为90.9%,明显高于对照组42.4%,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表1 治疗前后两组患者糖代谢相关指标的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)Table 1 Changes of glucose metabolism related indexes in two groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	BMI/ ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	HOMA-IR	FPG/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	2hPG/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HbA1c/%
对照	33	治疗前	26.1±2.1	3.8±1.7	8.2±1.9	14.5±2.3	9.0±2.6
		治疗后	24.4±1.9*	2.6±1.8*	5.7±1.7*	9.1±1.7*	7.4±1.9*
观察	32	治疗前	25.8±1.9	3.7±1.6	8.1±2.0	14.6±2.1	8.9±3.1
		治疗后	24.5±1.7*	1.8±1.5*▲	6.7±1.9*	8.7±2.0*	6.2±2.3*▲

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2 治疗前后两组患者肝功能相关指标的变化情况 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Changes of liver function indexes of two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	AST/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	ALT/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	GGT/ ($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	TC/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	TG/ ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	33	治疗前	65.1±10.2	57.3±13.6	60.2±7.1	5.6±1.3	3.5±1.4
		治疗后	47.6±7.4*	44.9±7.1*	58.3±6.9*	4.5±0.9*	2.7±1.1*
观察	32	治疗前	63.7±9.9	58.7±14.1	61.5±7.0	5.5±1.5	3.7±1.5
		治疗后	34.9±6.5*▲	35.3±7.4*▲	33.5±5.6*▲	4.4±0.8*	1.8±1.2*▲

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 治疗后两组患者的脂肪肝疗效

Table 3 Effect of fatty liver in two groups after treatment

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	33	6	8	19	42.4
观察	32	18	12	3	90.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.4 安全性

用药期间, 观察组的总不良反应发生率为15.6%, 包括腹痛2例, 上感1例, 便秘2例; 对照组总不良反应发生率为9.1%, 包括1例腹痛, 1例上感, 1例便秘。组间不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

针对于NAFLD的治疗主要以适当控制饮食、加强运动等基本干预措施为主, 但多数患者难以长久坚持, 而致使该病的治疗往往疗效未能达到预期^[6]。近年来, 善胰岛素抵抗方面的药物如吡格列酮、二甲双胍等药物的出现, 为NAFLD的治疗带来了新的方式。刘秀玲等^[7]和赵文芬^[8]的研究表明, 二甲双胍可通过减轻NAFLD的胰岛素抵抗、调节血脂, 而一定程度上达到治疗NAFLD的效果。然而, 二甲双胍单一用药的治疗效果仍有限, 对于2型糖尿病合并NAFLD的治疗也难以令人满意^[9]。西格列汀是一种新型DPP-4抑制剂, 可通过抑制其活性

而增加胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的作用时间, 进而达到降低血糖的目的^[10]。此外, 其可调节患者体内的脂代谢紊乱改善IR, 进而逆转脂肪肝的病变, 而IR是2型糖尿病合并NAFLD发病的关键因素^[11]。西格列汀及二甲双胍均能提高机体胰岛素的敏感性, 并且可以互相作用而改善IR, 从而缓解肝细胞内脂质的沉积, 达到降糖和脂肪肝改善的双重目的^[12]。

鉴于此, 本文探究分析了西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并NAFLD的临床效果及安全性。结果表明, 治疗后两组患者的HOMA-IR、FPG、2hPG、HbA1c、AST、ALT、GGT、TC及TG均有显著性改善 ($P < 0.05$); 同时, 观察组患者的HOMA-IR、HbA1c、AST、ALT、GGT及TG显著优于对照组 ($P < 0.05$), 该结果与宋秀霞等^[13]研究结果一致, 说明西格列汀联合二甲双胍治疗2型糖尿病合并NAFLD的代谢综合征及肝功能均有较好的改善能力。此外, 观察组的脂肪肝治疗总有效率

为 30 (90.9%), 显著高于对照组的 14 (42.4%) ($P<0.05$); 用药期间, 观察组总体的不良反应发生率为 5 例 (15.6%), 对照组则为 3 例 (9.1%), 比较差异无统计学意义, 表明该种方式治疗 2 型糖尿病合并 NAFLD 有效率高, 且安全性好。

综上所述, 西格列汀联合二甲双胍对代谢综合征及肝功能改善作用明显, 治疗有效率高且安全性好, 可作为一种针对于 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的有效治疗方法。

参考文献

- [1] 王增武, 郝光, 王馨, 等. 我国中年人群超重/肥胖现状及心血管病危险因素聚集分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(4): 354-358.
- [2] Smith B W, Adams L A. Non-alcoholic fatty liver disease [J]. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2011, 48(3): 97-113.
- [3] Targher G, Pichiri I, Zoppini G, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 1 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. J Endocrinol Invest, 2012, 23(4): 403-9.
- [4] 杨璐, 宋美情, 张秋玲, 等. 吡格列酮、二甲双胍对 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清视黄醇结合蛋白 4、脂联素水平的影响比较 [J]. 中国医学科学院学报, 2014, 36(3): 309-312.
- [5] Yang G, Yao Y, Zhou J, et al. Effects of icotinib, a novel epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. Oncol Rep, 2012, 27(6): 2066-72.
- [6] 翁洋, 王吉魁, 宋雨凌, 等. 阿格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝的疗效和安全性分析 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(6): 713-715.
- [7] 刘秀玲, 项岫秀, 李伟娟, 等. 二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝临床疗效观察 [J]. 中国综合临床, 2009, 25(5): 478-479.
- [8] 赵文芬. 二甲双胍治疗非酒精性脂肪肝的临床观察 [J]. 山西医药杂志, 2007, 36(14): 499-500.
- [9] 沈英娣, 刘波, 田海荣. 罗格列酮联合二甲双胍治疗合并 2 型糖尿病的非酒精性脂肪肝疗效观察 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(7): 1269-1271.
- [10] 邢颖, 郑策, 甄健存. 二肽基肽酶 DPP-4 抑制剂—西格列汀治疗 2 型糖尿病的安全性国内外文献分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(6): 480-481.
- [11] 金阳, 刘治军. 二肽基肽酶-4 抑制剂西格列汀相关的药物相互作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(13): 1085-1088.
- [12] 刘香兰, 胡朝晖, 刘加和. 西格列汀联合二甲双胍治疗新诊断 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝的疗效观察 [J]. 现代实用医学, 2016, 28(7): 894-895.
- [13] 宋秀霞, 姜涛, 康慨, 等. DPP-4 抑制剂联合二甲双胍治疗初发 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝疗效观察 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23(2): 215-218.