

【临床评价】

维格列汀联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病伴腹型肥胖患者的疗效及对血清 kisspeptin 的影响

张晓娟, 张 洁, 娄萍萍, 秦 静, 周亚茹, 庞建华

河北医科大学第三医院 内分泌一科, 河北 石家庄 050051

摘要: **目的** 探讨维格列汀联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病伴腹型肥胖的疗效及对血清吻素(kisspeptin)水平的影响。**方法** 按前瞻性、随机、开放、对照、单中心临床研究设计。选取2020年1月—2020年12月在河北医科大学第三医院门诊诊治的初诊2型糖尿病伴腹型肥胖患者,通过简便估算样本量方法,共计纳入80例患者为研究对象,按照随机数字表法将80例患者随机分为对照组和试验组,每组40例。对照组患者服用盐酸二甲双胍片,每次1片,每天3次;试验组在对照组基础上加用维格列汀,每次1片,每天2次,两组疗程均为3个月。比较两组患者治疗前后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、腰围、臀围、腰臀比(WHR)、体质量、体质量指数(BMI)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)、糖化血红蛋白A_{1c}(HbA_{1c})、餐后2h血糖(2hPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和血清kisspeptin水平,观察两组临床疗效及治疗期间不良反应的发生情况。**结果** 治疗前,对照组和试验组各项糖脂代谢相关指标比较,组间差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者SBP、DBP、腰围、臀围、WHR、体质量、BMI、FPG、2hPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C、kisspeptin均较治疗前有所下降($P<0.05$),且FINS、HOMA- β 较治疗前有所升高($P<0.05$)。治疗后,试验组在改善腰围、臀围、BMI、FPG、FINS、2hPG、TG、kisspeptin和HOMA- β 等指标方面,效果优于对照组($P<0.05$)。治疗后,试验组的总有效率为97.5%,对照组的总有效率为82.5%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,对照组患者发生的不良反应为恶心呕吐2例次,头疼头晕1例次;试验组患者发生的不良反应为恶心呕吐1例次,头疼头晕1例次,两组的总不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 维格列汀联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病伴腹型肥胖临床安全有效,患者无体质量增加的风险,两药联用可以显著降低血糖水平,改善胰岛 β 细胞功能,减轻胰岛素抵抗,改善脂代谢水平,降低血清kisspeptin水平,不增加药物不良反应发生率,值得推广。

关键词: 2型糖尿病;腹型肥胖;维格列汀;二甲双胍;吻素;糖脂代谢

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)07-1355-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.07.017

Efficacy of vigliptin combined with metformin in treatment of newly diagnosed abdominal obesity type 2 diabetes mellitus and its effect on serum level of kisspeptin

ZHANG Xiaojuan, ZHANG Jie, LOU Pingping, QIN Jing, ZHOU Yaru, PANG Jianhua

Department of Endocrinology, The Third hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of vigliptin combined with metformin in treatment of newly diagnosed abdominal obese type 2 diabetes mellitus and its effect on serum level of kisspeptin. **Methods** A prospective, randomized, open, controlled, single center clinical study was conducted. A total of 80 patients with newly diagnosed abdominal obesity type 2 diabetes mellitus were selected and randomly divided into control group and experimental group. Patients in the control group took Metformin Hydrochloride Tablets, one tablet each time, three times a day. On the basis of the control group, patients in the experimental group were treated with vigliptin, one tablet each time, twice a day. The course of treatment of both groups was three months. Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), waist circumference, hip circumference, waist hip ratio (WHR), body mass,

收稿日期: 2022-03-30

基金项目: 河北省卫生厅指令性项目(20160149)

第一作者: 张晓娟, 博士, 主治医师, 研究方向为内分泌与代谢疾病的诊治。E-mail: huhuquan86@163.com

body mass index (BMI), fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) and islet β cell function index (HOMA- β), glycosylated hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and serum kisspeptin levels were observed to observe the clinical efficacy of the two groups and the occurrence of adverse reactions during treatment. **Results** Before treatment, there was no significant difference between the control group and the experimental group ($P > 0.05$). After treatment, SBP, DBP, waist circumference, hip circumference, WHR, body mass, BMI, FPG, 2hPG, HOMA-IR, HbA_{1c}, TG, TC, LDL-C and kisspeptin in the two groups decreased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and FINS and HOMA- β were higher than that before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the experimental group improved waist circumference, hip circumference, BMI, FPG, FINS, 2hPG, TG, kisspeptin and HOMA- β , and the effect of these indexes was better than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total effective rate was 97.5% in the experimental group and 82.5% in the control group. There was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions in the control group were nausea and vomiting in 2 cases, headache and dizziness in 1 case. The adverse reactions of the patients in the experimental group were nausea and vomiting for 1 case and headache and dizziness for 1 case. There was no significant difference in the total adverse reaction rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The combination of vilaglipitin and metformin is safe and effective in the treatment of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with abdominal obesity. The patients have no risk of increasing body mass. The combination of the two drugs can significantly reduce the blood glucose level and improve the islet of langerhans β cell function, reduce insulin resistance, improve the level of lipid metabolism, reduce the level of serum kisspeptin, and do not increase the incidence of adverse drug reactions. It is worth promoting.

Key words: type 2 diabetes; abdominal obesity; vilaglipitin; metformin; kisspeptin; glycolipid metabolism

肥胖与2型糖尿病的发生、发展关系密切,2型糖尿病合并腹型肥胖患者的胰岛素抵抗尤为明显^[1-2]。腹型肥胖是2型糖尿病发生心血管系统不良事件的高危因素,常规降糖治疗中伴体质量增加可能导致心血管不良事件风险的加剧。2016年版《二甲双胍临床应用专家共识》中推荐初诊2型糖尿病患者的首选口服药物为二甲双胍^[3],但单一使用时效果有限。维格列汀作为新型二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂,能够抑制胰高血糖素升高、促胰岛素分泌、改善糖代谢^[4],而且其引发低血糖和导致体质量增加的风险较低。动物实验表明吻素(kisspeptin)是胰岛 β 细胞功能的调控者,与葡萄糖诱导的胰岛素分泌密切相关^[5-6],与2型糖尿病的发生发展关系密切。目前临床已经证实维格列汀或二甲双胍的临床疗效,但二者联合应用对腹型肥胖2型糖尿病患者治疗效果的研究较少^[7]。本研究探讨维格列汀联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病伴腹型肥胖的疗效及其对患者血清kisspeptin的影响,旨在评价维格列汀联合二甲双胍治疗新诊断2型糖尿病伴腹型肥胖的临床疗效,为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究按前瞻性、随机、开放、对照、单中心临床研究设计。选取2020年1月—2020年12月在河北医科大学第三医院门诊诊治的初诊2型糖尿病伴腹型肥胖患者,通过简便估算样本量方法,共

计纳入80例患者为研究对象,男性40例,女性40例;平均年龄(51.3 ± 9.7)岁,病程(5.73 ± 1.92)年。根据随机数字表法将80例患者随机分为对照组和试验组,每组各40例。本研究经河北医科大学第三医院伦理委员会批准通过(科2020-014-1),所有患者均获得研究知情并签署同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①所有受试者均为初次诊断,既往未接受任何糖尿病饮食、运动、药物治疗方案;②受试者及家属均对本研究知情同意;③患者年龄20~70岁;④符合2型糖尿病诊断标准^[8], $7.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1} \leq \text{空腹血糖} \leq 15.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$,餐后2 h血糖(2hPG) $\geq 11.1 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, $6.5\% < \text{糖化血红蛋白} (\text{HbA}_{1c}) < 9.0\%$;⑤男性腰围 $\geq 90 \text{ cm}$,女性腰围 $\geq 85 \text{ cm}$ ^[9]。

1.2.2 排除标准 ①近3个月存在使用影响糖脂代谢药物使用史;②1型糖尿病、妊娠及哺乳期妇女,继发性肥胖者;③合并高血糖高渗状态、乳酸酸中毒、酮症酸中毒等糖尿病严重并发症者;④患有急性炎症性疾病者;⑤合并恶性肿瘤、胰腺器质性病变者;⑥合并严重肝肾不全者;⑦家族性肥胖或继发性肥胖者;⑧对本研究药物过敏者。

1.3 治疗方法

所有患者均给予个体化、规范化糖尿病饮食、运动指导。治疗期间,对照组患者服用盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字

H20023370,规格:每片0.5 g,批号ABL5980),每次1片,每天3次;试验组在对照组基础上加用维格列汀片(Novartis Farmaceutica S. A.,国药准字HJ20181103,规格:每片50 mg,批号BY103),每次1片,每天2次,疗程均为3个月。治疗期间要求所有受试者按规定服药,漏服、调整剂量者均视为退出。治疗期间,对照组、试验组均完成试验。试验期间患者每5天监测指尖末梢血糖及是否出现低血糖不良事件。

1.4 观察指标与疗效判定

由同1位检测者记录每位受试者的一般资料及入组前后的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、腰围、臀围、体质指数(BMI)等。每位受试者均于治疗前后空腹10 h以上,于次日清晨收集空腹静脉血,于室温状态下 $3\,000\text{ rmin}^{-1}$ 离心10 min,提取并分装血清。其中一部分用全自动生化分析仪(日立7600)测定受试者空腹血糖(FPG)、HbA_{1c}、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);用自动生化免疫分析仪测定空腹胰岛素水平(FINS),并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR, $\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$)和胰岛 β 细胞功能指数[HOMA- β , $\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5)$];另一部分血清应用酶联免疫吸附测定试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)测定血清kisspeptin水平。治疗前后均在患者餐后测量2hPG。

治疗期间,密切观察并记录两组患者的药物不良反应发生情况,记录低血糖发生例数,详细记录两组出现严重头晕、头痛、腹泻、恶心、皮疹等不良反应事件。临床疗效判定^[10]:显效:FPG和2hPG降至正常水平或较治疗前下降 $\geq 40\%$;有效:FPG和2hPG较治疗前下降 $\geq 20\%$;无效:FPG和2hPG没有降至有效范围内。

总有效率=(显效+有效)例数/总例数

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0统计软件进行统计学分析。计

数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料

本研究中全部受试者均完成试验,无脱落病例。两组患者的性别、年龄、病程、SBP、DBP、腰臀比(WHR)、BMI一般资料比较,差异均无统计学差异($P > 0.05$),见表1。

表1 治疗前两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups before treatment

资料	对照组($n=40$)	试验组($n=40$)
年龄/岁	51.0 $\pm$ 9.4	51.3 $\pm$ 9.7
病程/年	5.75 $\pm$ 1.99	5.72 $\pm$ 1.81
男/例	19	21
SBP/mm Hg	144.2 $\pm$ 10.0	143.1 $\pm$ 9.1
DBP/mm Hg	85.5 $\pm$ 10.5	85.1 $\pm$ 8.6
WHR	0.895 $\pm$ 0.021	0.894 $\pm$ 0.023
BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	26.21 $\pm$ 1.47	26.21 $\pm$ 1.62

1 mm Hg=133 Pa

2.2 两组患者治疗前后糖脂代谢指标及血清kisspeptin水平比较

治疗前,对照组和试验组各项糖脂代谢相关指标比较,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者SBP、DBP、腰围、臀围、WHR、体质量、BMI、FPG、2hPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C、kisspeptin均较治疗前有所下降($P < 0.05$),且FINS、HOMA- β 较治疗前有所升高($P < 0.05$)。治疗后,试验组在改善腰围、臀围、BMI、FPG、FINS、2hPG、TG、kisspeptin和HOMA- β 方面优于对照组($P < 0.05$),见表2~4。

表2 治疗后两组一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on general data between two groups after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	n /例	时间	SBP/mm Hg	DBP/mm Hg	腰围/cm	臀围/cm	WHR	体质量/kg	BMI/($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
对照	40	治疗前	144.2 $\pm$ 10.0	85.5 $\pm$ 10.5	91.0 $\pm$ 3.1	101.5 $\pm$ 3.5	0.895 $\pm$ 0.021	72.8 $\pm$ 6.0	26.21 $\pm$ 1.46
		治疗后	141.2 $\pm$ 6.0*	84.8 $\pm$ 8.1*	90.2 $\pm$ 3.4*	101.1 $\pm$ 3.1*	0.891 $\pm$ 0.020*	72.3 $\pm$ 5.5*	26.04 $\pm$ 1.29*
试验	40	治疗前	143.1 $\pm$ 9.1	85.1 $\pm$ 8.6	91.1 $\pm$ 3.9	101.9 $\pm$ 4.0	0.894 $\pm$ 0.023	73.2 $\pm$ 7.2	26.21 $\pm$ 1.62
		治疗后	140.8 $\pm$ 6.6*	84.1 $\pm$ 6.7*	89.0 $\pm$ 3.4* [#]	100.2 $\pm$ 3.2* [#]	0.888 $\pm$ 0.023*	71.6 $\pm$ 6.9*	25.72 $\pm$ 1.51* [#]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [#] $P < 0.05$, 1 mm Hg=133 Pa

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment, 1 mm Hg=133 Pa

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

组别	n/例	时间	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	kisspeptin/(nmol·L ⁻¹)
对照	40	治疗前	1.93±0.38	5.53±0.48	1.31±0.25	3.13±0.36	3.351±0.638
		治疗后	1.68±0.25*	5.26±0.35*	1.33±0.25	3.06±0.43*	3.210±0.537*
试验	40	治疗前	1.85±0.46	5.48±0.73	1.30±0.26	3.16±0.46	3.349±0.510
		治疗后	1.52±0.35**	5.13±0.58*	1.32±0.31	2.99±0.42*	2.949±0.571**

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 两组血糖相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of blood glucose related indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	时间	HbA _{1c} /%	FPG/(mmol·L ⁻¹)	FINS/(mU·L ⁻¹)	2hPG/(mmol·L ⁻¹)	HOMA-IR	HOMA-β
对照	40	治疗前	7.8±0.6	9.05±1.91	11.61±3.87	15.07±2.01	5.49±1.39	47.63±23.64
		治疗后	7.3±0.5*	8.40±1.29*	12.26±2.81*	12.45±1.75*	4.76±1.18*	54.01±18.27*
试验	40	治疗前	7.8±0.6	9.23±2.27	11.86±4.48	15.20±3.35	5.47±2.02	47.42±24.70
		治疗后	7.0±0.7*	7.35±1.03**	13.96±2.71**	10.90±1.73**	4.47±1.04*	77.27±28.57**

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

2.3 临床疗效评价

治疗后,试验组的总有效率为97.5%,对照组的总有效率为82.5%,两组比较差异显著($P < 0.05$),见表5。

2.4 两组不良反应发生率的比较

治疗期间,对照组患者发生的不良反应为恶心呕吐2例次,头疼头晕1例次;试验组患者发生的不良反应为恶心呕吐1例次,头疼头晕1例次。两组的总不良反应发生率差异无统计学差异($P > 0.05$)。见表6。两组均未发生低血糖不良反应事件。

表5 两组临床疗效比较

Table 5 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	13	20	7	82.5
试验	40	22	17	1	97.5*

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

表6 两组患者不良反应发生率比较

Table 6 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	咳嗽/例	恶心呕吐/例	头疼头晕/例	低血糖/例	总发生率/%
对照	40	0	2	1	0	7.5
试验	40	0	1	1	0	5.0

3 讨论

2型糖尿病是一种以持续高血糖为主要特征的内分泌代谢性疾病,胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能减退是其重要的发病机制。发病初期除高血糖外,多同时伴有血脂、血压、体质量的异常。二甲双胍可以抑制糖原异生,降低肝糖输出,提高周围组织利用胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗,并具有一定降低体质量的作用,是临床新确诊2型糖尿病患者的一线首选及全程用药,但对部分患者而言,单一药物治疗的效果欠佳。初诊2型糖尿病患者,尤其是腹部肥胖患者,胰岛素抵抗会削弱单一疗法的效果^[11]。2型糖尿病患者体内升高的DDP-4能够抑制胰高血糖素样肽-1(GLP-1)表达,进而影响胰岛β细胞功能。近年来联合用药的理念越来越被认可,有学者主张多种药物联用可从不同角度缓解胰岛素抵抗、保护胰岛β细胞,改善糖代谢,进而达到控制血糖的功效^[12]。维格列汀是一种新型DPP-4抑制剂,可以提高体内GLP-1活性和葡萄糖依赖性胰岛素分泌多肽(GLP)水平,增加胰岛激素水平、发挥胰岛素分泌调节作用,进而降低血糖。临床已有单用二甲双胍血糖控制不佳患者加用维格列汀的研究,但有关二者联合用于初诊2型糖尿病合并腹型肥胖患者的研究较少。因此,本研究通过探讨维格列汀联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病伴腹型肥胖患者的疗效及对血清kisspeptin的影响,旨在为临床用药提供依据。

本研究表明,治疗后,两组患者SBP、DBP、腰围、臀围、WHR、体质量、BMI、FPG、2hPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C、kisspeptin均较治疗前有所下降,FINS、HOMA- β 较治疗前有所升高($P<0.05$)。试验组在改善腰围、臀围、BMI、FPG、FINS、2hPG、TG、kisspeptin和HOMA- β 方面优于对照组($P<0.05$)。进一步对比两组疗效及不良反应发生率,试验组总有效率(97.5%)显著优于对照组(82.5%),不良反应率(5.0%)低于对照组(7.5%)。本研究结果维格列汀联合二甲双胍可以有效控制初诊2型糖尿病伴腹型肥胖患者的肥胖、血糖、血脂指标,且效果优于单用二甲双胍对照组,联合用药组能够有效缓解胰岛素抵抗,改善胰岛 β 细胞功能,临床治疗安全、有效。

治疗前,两组患者的腰围、臀围、WHR、体质量、BMI比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组患者的腰围、臀围、WHR、体质量、BMI下降幅度均高于对照组,其在改善腰围、臀围、BMI方面具有统计学意义($P<0.05$)。有研究证实,DPP-4与二甲双胍可以联合应用于糖尿病伴肥胖患者,不仅可以降糖、降压、调脂,改善HOMA-IR,还可以减轻BMI,进而降低心血管不良事件的发生率^[13]。维格列汀通过拮抗DPP-4,活化GLP-1,刺激机体分泌胰岛素,降低胰高血糖素水平,实现降低血糖的作用。研究证实,GLP-1在保护胰岛 β 细胞、抑制凋亡并促进其增殖的同时,可以抑制胃部排空,增加患者饱腹感^[14]。本研究发现,试验组和对照组经12周规律降糖治疗后,糖脂代谢均得到改善,同步改善了胰岛素抵抗和胰岛功能,并进一步降低了体质量,且维格列汀联合二甲双胍组效果更显著,提示这可能与维格列汀的药物机制有关。维格列汀刺激胰岛 β 细胞,改善患者FPG、2hPG;二甲双胍增强外周组织对胰岛素敏感性,二者联合治疗能够更好地调节血糖波动,改善血糖代谢。本研究提示,DPP-4抑制剂对于血糖不达标或其他口服药不耐受患者可以作为安全、有效的备选用药。

kisspeptin是由KISS1基因编码的一种神经肽,与受体KISS1R结合进而激活磷脂酶C信号通路发挥生物学效能^[15]。kisspeptin在糖尿病的病理进展过程中发挥着重要作用,敲除雌性小鼠的KISS1R基因后,该类小鼠表现为糖代谢异常^[16]。kisspeptin能够影响高糖环境下的胰岛素分泌^[17],研究证实,糖尿病小鼠及2型糖尿病患者中,血清kisspeptin的表达均明显增高^[17],并且与血糖和胰岛素水平相

关。给予大鼠DPP-4抑制剂降糖治疗后,kisspeptin水平随之下降,提示DPP-4抑制剂治疗糖尿病可能与kisspeptin有关^[18]。本研究发现,治疗后,试验组和对照组血清kisspeptin水平明显低于治疗前($P<0.05$),试验组血清kisspeptin水平明显低于对照组($P<0.05$),表明维格列汀联合二甲双胍可以有效降低血清kisspeptin水平。

本研究结果表明,维格列汀联合二甲双胍治疗初诊2型糖尿病伴腹型肥胖安全有效,无体质量增加的风险,可以显著降低血糖水平,改善胰岛 β 细胞功能,减轻胰岛素抵抗,改善脂代谢水平,降低血清kisspeptin水平,不增加药物不良反应的发生率,值得临床推广并进行更深入的研究,以使更多患者受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Geloneze B, de Oliveira Lima M M, Pareja J C, et al. Association of insulin resistance and GLP-2 secretion in obesity: A pilot study [J]. Arquivos Brasileiros De Endocrinol E Metabol, 2013, 57(8): 632-635.
- [2] Rådholm K, Tengblad A, Dahlén E, et al. The impact of using sagittal abdominal diameter to predict major cardiovascular events in European patients with type 2 diabetes [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017, 27(5): 418-422.
- [3] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10): 5-18. Mu Y M, Ji L N, Ning G, et al. Chinese Experts Consensus Statement on Metformin in the Clinical Practice: 2016 Updated [J]. Chin J Diabetes, 2016, 24(10): 5-18.
- [4] 吴文俊, 陈雄, 沈飞霞, 等. 利格列汀对新诊断的2型糖尿病患者糖代谢及胰岛功能的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(4): 263-266. Wu W J, Chen X, Shen F X, et al. Effects of linagliptin treatment on hyperglycemia and islet function in newly-diagnosed type 2 diabetic patients [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2014, 33(4): 263-266.
- [5] Izzi-Engbeaya C, Hill T G, Bowe J E. Kisspeptin and glucose homeostasis [J]. Semin Reprod Med, 2019, 37(3): 141-146.
- [6] Izzi-Engbeaya C, Comninou A N, Clarke S A, et al. The effects of kisspeptin on β -cell function, serum metabolites and appetite in humans [J]. Diabetes Obesity Metabolism, 2018, 20(12): 2800-2810.
- [7] 陈茂胜, 田浩明. 二甲双胍联合维格列汀治疗肥胖型2

- 型糖尿病的临床观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29 (5): 503-507.
- Chen M S, Tian H M. Clinical observation of metformin combined with vildagliptin in treatment of type 2 diabetes with obesity [J]. Clin Drugs, 2014, 29(5): 503-507.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2020年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chin J Diabetes Mell, 2021, 13(4): 315-409.
- [9] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (5): 390-419. Joint Committee on the Formulation of Guidelines for the Prevention and Treatment of Dyslipidemia in Adults in China. Chinese guidelines on prevention and treatment of dyslipidemia in adults (no abstract) [J]. Chin J Cardiol, 2007, 35(5): 390-419.
- [10] 魏 晶, 刘婧星, 黄东帅, 等. 西格列汀联合伏格列波糖治疗2型糖尿病的效果及对血清 irisin、Nesfatin-1 的影响 [J]. 河北医科大学学报, 2020, 41(3): 276-281. Wei J, Liu J X, Huang D S, et al. Effects of Sitagliptin combined with voglibose in the treatment of type 2 diabetes mellitus and its expression on serum level of irisin and Nesfatin-1 [J]. J Hebei Med Univ, 2020, 41(3): 276-281.
- [11] Matsushima Y, Takeshita Y, Kita Y, et al. Pleiotropic effects of sitagliptin versus voglibose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled via diet and/or a single oral antihyperglycemic agent: A multicenter, randomized trial [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2016, 4(1): e000190.
- [12] 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. Lu J M. Review on clinical application of Saxagliptin and Metformin Extended-Release (XR) fix-dose combination tablet in type 2 diabetes [J]. Chin J Diabetes, 2017, 25(1): 91-94.
- [13] Buse J B. Type 2 diabetes mellitus in 2010: Individualizing treatment targets in diabetes care [J]. Nat Rev Endocrinol, 2011, 7(2): 67-68.
- [14] 占 美, 吴逢波, 黄 晶, 等. 维格列汀与安慰剂比较治疗2型糖尿病的Meta分析 [J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 1070-1077. Zhan M, Wu F B, Huang J, et al. Vildagliptin versus placebo in treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis [J]. Chin J Evid Based Med, 2011, 11(9): 1070-1077.
- [15] Chen J, Fu R, Cui Y, et al. LIM-homeodomain transcription factor Isl-1 mediates kisspeptin's effect on insulin secretion in mice [J]. Mol Endocrinol, 2014, 28 (8): 1276-1290.
- [16] Tolson K P, Garcia C, Yen S, et al. Impaired kisspeptin signaling decreases metabolism and promotes glucose intolerance and obesity [J]. J Clin Invest, 2014, 124(7): 3075-3079.
- [17] Bowe J E, King A J, Kinsey-Jones J S, et al. Kisspeptin stimulation of insulin secretion: Mechanisms of action in mouse islets and rats [J]. Diabetologia, 2009, 52(5): 855-862.
- [18] 何素梅, 魏群利, 孙晓鸣, 等. 磷酸西格列汀对2型糖尿病大鼠肝脏 KISS1 水平的影响 [J]. 江苏医药, 2017, 43 (16): 1137-1139. He S M, Wei Q L, Sun X M, et al. Effect of sitagliptin on KISS₁ in liver of rats with type 2 diabetes mellitus [J]. Jiangsu Med J, 2017, 43(16): 1137-1139.

[责任编辑 刘东博]