

# 西格列汀对胰岛素抵抗的 2 型糖尿病患者 HOMA-IR 影响的真实世界研究

叶尧瑶<sup>1</sup>, 曹 琴<sup>2</sup>, 阮泓寅<sup>3</sup>

(1.合肥市第八人民医院内分泌科,安徽 合肥 238000;

2.合肥市第八人民医院病案管理科,安徽 合肥 238000;

3.石河子大学医学院,新疆 石河子 832003)

**摘要:**目的 观察临床实践中西格列汀单一或联合治疗对存在胰岛素抵抗的 2 型糖尿病 (T2DM) 稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 的影响。方法 选取 2018 年 3 月~2019 年 10 月在合肥市第八人民医院就诊的 T2DM 患者 99 例,采用随机数字表法分为 A 组 (51 例) 和 B 组 (48 例)。A 组采用西格列汀单一或联合其他口服降糖药或甘精胰岛素治疗,B 组采用非西格列汀治疗,比较两组治疗前后的 HOMA-IR、HbA1c、体重、血脂、HbA1c $\leq 7\%$  达标率、胰岛素使用率及低血糖事件发生率。结果 两组治疗前后 HbA1c、甘油三酯比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); A 组治疗前后体重、HOMA-IR 比较,差异有统计学意义 ( $P \leq 0.05$ ), B 组治疗前后体重、HOMA-IR 比较,差异无统计学意义 ( $P \geq 0.05$ ); 组间比较显示:治疗后两组 HbA1c 和体重比较,差异无统计学意义 ( $P \geq 0.05$ ), 但 A 组 HbA1c 和体重的下降幅度优于 B 组; 治疗后两组甘油三酯和 HOMA-IR 比较,差异有统计学意义 ( $P \leq 0.05$ )。相关分析显示,HOMA-IR 改善与体重下降和甘油三酯下降呈正相关 ( $r = 0.631, P = 0.000; r = 0.451, P = 0.030$ ), 与 HbA1c 的下降无相关性 ( $r = 0.061, P = 0.671$ )。结论 西格列汀可改善胰岛素抵抗的 T2DM 患者的 HOMA-IR, 这种作用与体重的下降和甘油三酯改善有关, 与 HbA1c 的下降无关。

**关键词:**西格列汀; HOMA-IR; 2 型糖尿病

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2020.17.025

文章编号: 1006-1959(2020)17-0089-04

## A Real-world Study of the Effect of Sitagliptin on HOMA-IR in Insulin-resistant Type 2 Diabetic Patients

YE Yao-yao<sup>1</sup>, CAO Qin<sup>2</sup>, RUAN Hong-yin<sup>3</sup>

(1.Department of Endocrinology,Hefei Eighth People's Hospital,Hefei 238000,Anhui,China;

2.Department of Medical Record Management,Hefei Eighth People's Hospital,Hefei 238000,Anhui,China;

3.School of Medicine,Shihezi University,Shihezi 832003,Xinjiang,China)

**Abstract:** Objective To observe the effect of sitagliptin single or combined treatment in clinical practice on the insulin resistance index (HOMA-IR) of type 2 diabetes (T2DM) homeostasis model with insulin resistance. Methods A total of 99 patients with T2DM who were treated at Hefei Eighth People's Hospital from March 2018 to October 2019 were selected and divided into group A (51 cases) and group B (48 cases) by random number table. Group A was treated with sitagliptin alone or in combination with other oral hypoglycemic drugs or insulin glargine, and group B was treated with non-sitagliptin. The HOMA-IR, HbA1c, body weight, blood lipids, HbA1c $\leq 7\%$  compliance rate, insulin usage rate and incidence of hypoglycemia events. Results The comparison of HbA1c and triglycerides before and after treatment between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the differences in body weight and HOMA-IR before and after treatment in group A were statistically significant ( $P \leq 0.05$ ). There was no statistically significant difference in body weight and HOMA-IR of group B before and after treatment ( $P \geq 0.05$ ); comparison between groups showed that there was no significant difference in HbA1c and body weight between the two groups after treatment ( $P \geq 0.05$ ), but group A the reduction of HbA1c and body weight was better than that of group B; after treatment, the difference in triglyceride and HOMA-IR between the two groups was statistically significant ( $P \leq 0.05$ ). Correlation analysis showed that HOMA-IR improvement was positively correlated with weight loss and triglyceride reduction ( $r = 0.631, P = 0.000; r = 0.451, P = 0.030$ ), no correlated with HbA1c reduction ( $r = 0.061, P = 0.671$ ). Conclusion Sitagliptin could improve HOMA-IR in patients with insulin resistance and T2MD. This effect was related to weight loss and triglyceride improvement, was not related to the decrease of HbA1c.

**Key words:** Sitagliptin; HOMA-IR; Type 2 diabetes

西格列汀是一种二肽基肽酶 4 (DDP-IV) 抑制剂,上市已十余年,安全性和耐受性已得到广泛地认证<sup>[1]</sup>,其降低糖化血红蛋白 (HbA1c) 和血糖的作用得到肯定。胰岛素抵抗和  $\beta$  细胞衰退是 2 型糖尿病 (T2DM) 病理基础。研究显示<sup>[2]</sup>,新发 2 型糖尿病患者使用西格列汀治疗后可改善胰岛素抵抗。真实世界为了血糖控制达标患者常多种降糖药或抗高血糖的药物联合应用,病情的复杂化和治疗方案的多样

化与随机对照试验中患者变化因素可控性存在较大差异。本研究从临床实际应用角度探讨西格列汀对存在胰岛素抵抗的 T2DM 患者 HOMA-IR 的影响,旨在为该病的临床治疗提供参考,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2018 年 3 月~2019 年 10 月在合肥市第八人民医院内分泌科就诊的 T2DM 患者 99 例为研究对象。纳入标准:血糖控制未达标 (HbA1c $> 7\%$ ),稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) $\geq 2.70$ ;排除标准:①糖尿病酮症、急性胰腺炎病史;②合

作者简介:叶尧瑶 (1988.12-),女,安徽合肥人,本科,主治医师,主要从事内分泌疾病的诊治工作

并中重度肾功能不全[肌酐清除率( $\text{CrCl}$ ) $<45 \text{ ml/dl}$ ]或肝功能不全(CTP 评分 $\geq 10$ 分);③纽约心功能 IV 级、妊娠<sup>[3]</sup>;④恶性肿瘤患者。采用随机数字表法分为 A 组(西格列汀治疗组)51 例和 B 组(非西格列汀治疗的对照组)48 例。

**1.2 方法** 所有入选患者均住院进行糖尿病教育、测量体重(kg),根据《中国成人血脂防治指南-2016 修订版》调整他汀类药物;甘油三酯(TG) $\geq 5.00 \text{ mmol/L}$ 时短期联用贝特类药物使 TG $<5.00 \text{ mmol/L}$ ,然后指导患者进行生活方式干预。所有患者均行胰岛素强化治疗(甘精胰岛素+门冬胰岛素)1~2 周,当指尖空腹血糖(FBS) $\leq 6.00 \text{ mmol/L}$ 和餐后 2h 血糖(PG 2h) $\leq 10.00 \text{ mmol/L}$ 持续 3 d,停止强化并测定患者血浆 FBS 和空腹胰岛素(FINS)水平,计算 HOMA-IR( $\text{FBS} \times \text{FINS} / 22.50 \text{ mU/L} \times \text{mmol/L}$ )。根据《2018 年 ADA/EASD2 型糖尿病治疗共识》提供的 T2DM 治疗路径,两组均改为口服降糖药物。A 组应用西格列汀单一或联合其他类型降糖药物(双胍类、 $\alpha$  糖苷酶抑制剂、胰岛素增敏剂、磺脲类或非磺脲类胰岛素促泌剂)治疗,B 组应用除西格列汀之外的其他类型降糖药物单一或联合治疗,使 FBS $\leq 7.00 \text{ mmol/L}$ ,PG 2h $\leq 10.00 \text{ mmol/L}$ 。所有入组患者均在门诊随访 12 个月。随访期间患者自我血糖检测,每 3 个月我院门诊检测 1 次 HbA1c,根据自我检测的血糖记录和 HbA1c 调整口服药物的剂量和种类,尽可能使 HbA1c $<7\%$ 。9 个月后两组中 HbA1c 仍 $\geq 9\%$ 的患者,加用甘精胰岛素治疗。第 12 个月在门诊再次行 FBS、FINS、大生化检测、HbA1c 测定,测量体重。随访期间根据患者自我检测记录和自我病史汇报结果

判断低血糖事件。

**1.3 观察指标** 比较两组治疗前后的 HOMA-IR、HbA1c、体重、血脂、HbA1c 达标率( $\leq 7.0\%$ )、胰岛素使用率及低血糖事件发生率。低血糖判断标准:轻度:血糖 $\leq 3.90 \text{ mmol/L}$ ,无低血糖症状;中度:血糖 $\leq 3.90 \text{ mmol/L}$ 有低血糖症状未经处理或自我处理后消失;重度:血糖 $\leq 2.80 \text{ mmol/L}$ ,或需要他人帮助的低血糖。

**1.4 统计学方法** 所有数据均使用 IBM-SPSS 14.0 版本统计软件进行分析处理,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采取单因素方差分析,组内治疗前后比较采用配对样本  $t$  检验。计数资料以(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。相关分析应用 Spearman 检验, $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组随访情况比较** 最初入选患者分别为 60 例,A 组失访 5 例,1 例因肾功能恶化( $\text{CrCl}$ ) $<45 \text{ ml/dl}$ 退出,1 例因急腹症、血淀粉酶升高疑为急性胰腺炎退出,2 例因心肌梗死退出,最终完成观察患者 51 例;B 组失访 3 例,3 例因肾功能恶化退出,2 例因脑卒中退出,3 例因纽约心功能分级 IV 级退出,1 例因心肌梗死退出,最终完成观察患者 48 例。

**2.2 两组一般资料及治疗情况比较** 两组年龄、性别、病程、 $\text{CrCl}$ 、合并症和治疗后 HbA1c 达标率、低血糖事件及不良事件发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组的单药治疗率、非胰岛素促泌剂和胰岛素促泌剂使用率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );B 组需要胰岛素治疗率高于 A 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般资料和治疗情况比较( $\bar{x} \pm s$ ,  $n(\%)$ )

项目	A 组( $n=51$ )	B 组( $n=48$ )	统计值	$P$
病程(年)	8.75 $\pm$ 6.54	7.55 $\pm$ 6.74	$F=0.777$	$>0.05$
年龄(岁)	51.51 $\pm$ 15.26	55.85 $\pm$ 13.98	$F=2.173$	$>0.05$
$\text{CrCl}(\text{ml/dl})$	68.94 $\pm$ 13.46	70.13 $\pm$ 15.45	$F=0.985$	$>0.05$
性别				
男	32(62.75)	33(68.75)	$\chi^2=0.395$	$>0.05$
女	19(37.25)	15(31.25)		
合并症及并发症占比				
1 种	15(29.41)	10(20.83)	$\chi^2=4.677$	$>0.05$
2 种	14(27.45)	9(18.75)		
3 种及以上	10(19.61)	8(16.67)		
联合用药情况				
单一	11(21.57)	4(8.33)	$\chi^2=3.369$	$>0.05$
非促泌剂	21(41.18)	15(31.25)	$\chi^2=1.053$	$>0.05$
促泌剂	17(33.33)	21(43.75)	$\chi^2=1.134$	$>0.05$
胰岛素	2(3.92)	8(16.67)	$\chi^2=4.423$	$\leq 0.05$
HbA1c 达标	41(80.40)	36(75.00)	$\chi^2=0.416$	$>0.05$
低血糖事件				
轻度	4(15.40)	8(30.82)	$\chi^2=0.502$	$>0.05$
中度	2(7.71)	8(30.80)		
重度	1(3.80)	3(11.52)		
其他不良事件	5(9.80)	7(14.58)	$\chi^2=0.530$	$>0.05$

## 2.3 两组治疗前后血液指标及体重比较

**2.3.1 组内比较** 两组治疗前后 HbA1c、甘油三酯比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ); A 组治疗前后体重、HOMA-IR 比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), B 组治疗前后体重、HOMA-IR 比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 两组治疗前后总胆固醇、低密度脂蛋白比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

**2.3.2 组间比较** 治疗前两组 HbA1c、体重、HOMA-IR、血脂谱比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ); 治疗

后两组 HbA1c、体重、总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白(LDL-C)比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 两组 TG、HOMA-R 比较, 差异有统计学意义, 见表 2; 治疗后 A 组 HbA1c 下降了  $(-3.11\pm2.07)\%$ , B 组下降了  $(-2.32\pm1.46)\%$ , 两组比较, 差异有统计学意义 ( $P=0.031$ ), 见图 1; A 组体重下降  $(-2.91\pm3.75)\text{kg}$ , B 组体重下降  $(0.38\pm4.06)\text{kg}$ , 差异有统计学意义 ( $P=0.000$ ), 见图 2。

表 2 两组治疗前后血液指标及体重比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

指标	A 组 ( $n=51$ )		B 组 ( $n=48$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HbA1c (%)	9.81 $\pm$ 2.24	6.70 $\pm$ 0.49 <sup>△</sup>	9.16 $\pm$ 1.78	6.85 $\pm$ 0.44 <sup>△</sup>
体重 (kg)	71.13 $\pm$ 13.02	68.22 $\pm$ 10.33 <sup>△</sup>	68.10 $\pm$ 13.62	68.48 $\pm$ 11.09
HOMA-IR	5.00 $\pm$ 2.45	2.81 $\pm$ 1.35 <sup>△</sup>	5.24 $\pm$ 2.21	4.68 $\pm$ 2.70 <sup>△</sup>
TG (mmol/L)	2.76 $\pm$ 1.33	1.42 $\pm$ 0.43 <sup>△</sup>	2.40 $\pm$ 1.30	1.81 $\pm$ 0.58 <sup>△</sup>
LDL-C (mmol/L)	2.24 $\pm$ 0.79	2.15 $\pm$ 0.98	2.36 $\pm$ 0.65	2.27 $\pm$ 0.87
TC (mmol/L)	4.53 $\pm$ 1.30	4.67 $\pm$ 1.20	4.70 $\pm$ 1.04	4.59 $\pm$ 1.43

注: 组内比较, <sup>△</sup> $P\leq 0.05$ ; 组间比较, <sup>△</sup> $P\leq 0.05$

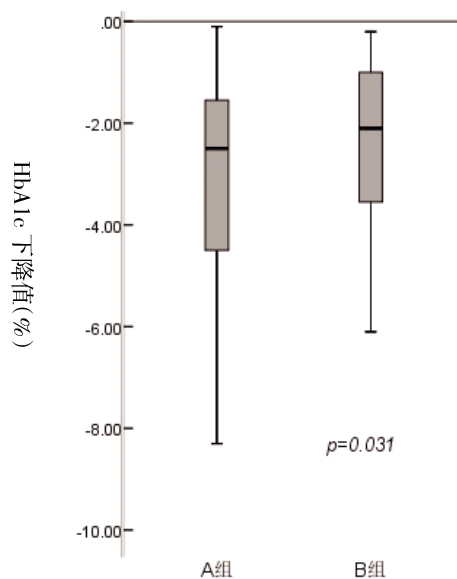


图 1 治疗后两组 HbA1c 下降平均值比较

**2.4 HOMA-IR 与体重及 TG 的相关分析** HOMA-IR 改善与体重下降和 TG 下降呈正相关性 ( $r=0.631$ ,  $P=0.000$ ;  $r=0.451$ ,  $P=0.030$ ), 与 HbA1c 的下降无相关性 ( $r=0.061$ ,  $P=0.671$ )。

## 3 讨论

“糖毒性”是指高血糖状态下胰岛  $\beta$  细胞去分化和凋亡增加, 从而影响  $\beta$  细胞功能, 导致血糖进一步恶化的一种恶性循环。本研究在入组之前应用速效人胰岛素类似物联合甘精胰岛素对血糖未达标患者进行为期 1~2 周的强化治疗, 旨在尽可能地降低“糖毒性”的影响。外源胰岛素与内源性胰岛素具有相同的免疫原性, 影响实验室检测结果从而影响

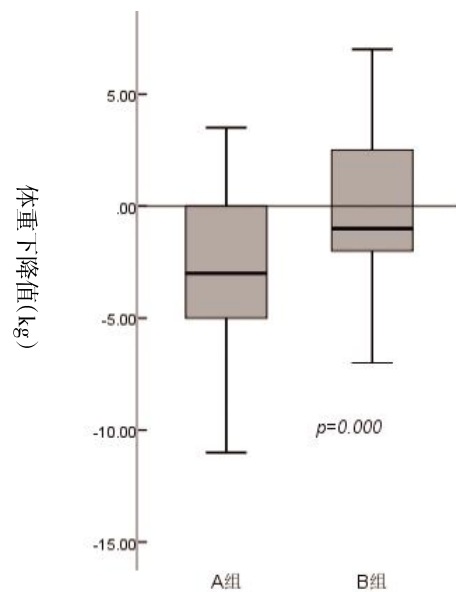


图 2 治疗后两组体重下降平均值比较

稳态模型的评估。本研究中应用速效胰岛素控制餐后血糖, 因其半衰期短 (4~6 h) 经 5 个半衰期后血药浓度基本清除, 尽可能减少对实验室产生影响。甘精胰岛素虽然半衰期长, 但有研究报道其并不影响胰岛素的实验室检测结果<sup>[9]</sup>。本研究中选择门冬胰岛素类似物和甘精胰岛素类似物旨在尽可能地避免外源性胰岛素对稳态模型的影响。

本研究中两组经过药物治疗 1 年后 HbA1c 达标率 ( $\leq 7.0\%$ ) 相似, 分别为 80.41% 和 75.00%, 高于国内外的文献报道<sup>[9]</sup>。其可能原因为一方面本研究纳入的研究对象均为胰岛素抵抗患者, 不同作用机制的药物联合应用可改善其胰岛素抵抗和胰岛素相

对分泌不足的缺陷,从病理生理机制上纠正了糖的代谢异常;另一方面在治疗过程中强化教育督导和自我血糖监测,这两种措施均有助于患者血糖控制达标。

正常人群中肠促胰岛素效应占胰岛素分泌总量的 70%左右,其中 90%源自胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)和葡萄糖依赖性促胰岛素样肽(GIP)的生物作用。2 型糖尿病这一效应明显减弱或丧失<sup>[6]</sup>。西格列汀通过抑制 DDP-IV 酶对 GLP-1 的降解,使血液循环中 GLP-1 浓度升高,改善 2 型糖尿病患者的肠促胰岛素效应。观察结束时两组 HbA1c 达标率和 HbA1c 浓度比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但 A 组的 HbA1c 下降幅度高于 B 组,提示西格列汀与不同作用机制的药物联用进一步优化患者的血糖控制。

“双激素模型”理论认为胰岛素的作用和分泌缺陷、胰高血糖素不当分泌是 T2DM 血糖升高两个主要原因,胰高血糖素对餐后和空腹血糖贡献率为 50%。GLP-1 生理作用除促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素外,还直接抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素<sup>[7]</sup>,另外 GLP-1 通过促进胰岛 D 细胞分泌生长抑素间接抑制胰岛  $\alpha$  细胞分泌胰高血糖素。GLP-1 的这种抑制作用仅在血糖超出正常空腹水平时明显,血糖浓度低于正常空腹水平时抑制作用消失。研究发现<sup>[8]</sup>,DDP-IV 抑制剂还通过促进肠内其他物质的释放间接抑制胰高血糖素分泌(如 GIP)糖化血红蛋白浓度取决于血糖的平均值和血糖波动两方面情况。本研究中两组治疗后 HbA1c 比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但西格列汀治疗的患者总低血糖发生次数和中度低血糖发生次数低于对照组,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且糖化血红蛋白下降幅度高于对照组,提示西格列汀治疗组患者血糖波动幅度相对较小,这一结果可能的解释是与上述机制有关。

肥胖是胰岛素抵抗的独立因素之一。空腹高胰高血糖素与肥胖紧密相关(肝脏- $\alpha$  细胞轴),是胰岛素抵抗患者空腹血糖难以控制的主要原因<sup>[9]</sup>,有文献报道认为胰高血糖素与 HOMA-IR 呈正性相关<sup>[9]</sup>。西格列汀对胰高血糖素的抑制作用是其降低空腹血糖的主要机制<sup>[10]</sup>,因此,理论上西格列汀可改善 HOMA-IR。本研究中与对照组和治疗前比较,西格列汀治疗后患者 HOMA-IR 得到明显改善。西格列汀对体重的影响报道不一,多数研究认为是中性,本研究相关分析显示 HOMA-IR 改善与体重下降呈正相关。治疗后两组体重比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但西格列汀治疗的患者体重下降幅度高于对

照组,可能与两组所联合应用的药物类别差异有关。长期胰岛素治疗可使体重增加,本研究中对照组胰岛素使用率高于西格列汀治疗组,提示西格列汀与非胰岛素联合应用能有效减轻体重。“脂毒性”理论认为循环中游离脂肪酸浓度增高是胰岛素抵抗的另一重要因素。脂肪组织在释放游离脂肪酸的同时释放甘油三酯,故血浆中甘油三酯水平可反应游离脂肪酸的浓度,是间接反映 HOMA-IR 指标之一。动物实验显示西格列汀明显改善肥胖大鼠 HOMA-IR 和甘油三酯水平<sup>[11]</sup>。本研究中两者治疗后甘油三酯均有明显改善,但西格列汀治疗的患者甘油三酯下降水平明显高于对照组,且相关分析显示 HOMA-IR 改善与甘油三酯下降呈正相关。

综上所述,西格列汀可改善胰岛素抵抗患者的 HOMA-IR,这一效应可能与患者体重的下降和甘油三酯的改善有关。

#### 参考文献:

- [1]Scott LJ.Sitagliptin:A Review in Type 2 Diabetes [J].Drugs, 2017,77(2):209-224.
- [2]周焰,韩亮.磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗初发型 2 型糖尿病患者的疗效[J].安徽医学,2017,38(4):476-478.
- [3]邢小燕,杨文英,杨兆军.胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用 [J]. 中华糖尿病杂志,2004,12(3):182-186.
- [4]卢英,雍永宏,丁娇,等.皮下注射甘精胰岛素对初次诊断的 2 型糖尿病患者糖脂代谢、胰岛素测定的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2011,31(6):864-866.
- [5]朱大龙,起家军,苏青,等.中国成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020(1):1-12.
- [6]Knop FK.EJE PRIZE 2018: A gut feeling about glucagon[J]. Eur J Endocrinol,2018,178(6):R267-R280.
- [7]蔡春沉,贾红卫,李艳霞,等.二肽基肽酶 4 抑制剂西格列汀对胰岛基质细胞衍生因子 1 $\alpha$  降解及胰岛  $\beta$  细胞再生的影响 [J].中国糖尿病杂志,2017,25(5):458-461.
- [8]Gromada J,Chabosseau P,Rutter GA.The  $\alpha$ -cell in diabetes mellitus[J].Nat Rev Endocrinol, 2018;14(12):694-704.
- [9]张甜,苏悦,孙丽荣,等.不同体质指数 2 型糖尿病患者胰高血糖素水平的变化研究[J].中国全科医学,2015,26(18):3158-3161.
- [10]Ba J,Han P,Yuan G,et al.Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin[J].J Diabetes,2017,9(7):667-676.
- [11]夏莉,胡红琳,戚仁娟,等.西格列汀对肥胖大鼠血清内脏脂肪素水平的影响研究[J].安徽医学,2016,37(3):262-265.

收稿日期:2020-06-21;修回日期:2020-08-11

编辑/肖婷婷