# DPP4 抑制剂沙格列汀对 2 型糖尿病患者体质量影响的临床观察

张 瑞,童 强,管凌志 (第三军医大学新桥医院内分泌科,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 观察二肽基肽酶-4(DPP4)抑制剂沙格列汀对 2 型糖尿病患者体质量的影响,筛选 2 型糖尿病患者更佳的降糖方案。**方法** 采用随机、格列美脲平行对照的方法,将 49 例患者随机分为格列美脲组和沙格列汀组,观察 12 周后 2 组患者体质量、糖化血红蛋白的变化以及低血糖发生次数。**结果** 2 组患者在性别、年龄、体质量等基线指标比较无统计学差异($P>0.05$)。经过 12 周治疗,格列美脲组和沙格列汀组体质量分别平均增加 0.4 kg 和降低 0.4 kg,组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$),且分别与本组治疗前体质量相比也具有统计学差异($P<0.05$)。2 组治疗后的糖化血红蛋白平均变化值比较无统计学差异($P>0.05$)。且格列美脲组出现低血糖事件次数 4 次,沙格列汀组未出现低血糖事件。**结论** DPP4 抑制剂沙格列汀与格列美脲相比,在有效降糖的同时,具有不增加 2 型糖尿病患者体质量,且降低低血糖发生率的优点。

[关键词] DPP4 抑制剂;沙格列汀;体质量;2 型糖尿病
[中图分类号] R573.7 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2015)02-0160-03

## DPP4 inhibitor saxagliptin impact the body weight of patients with type 2 diabetes clinical observation

ZHANG Rui, TONG Qiang, GUAN Ling-zhi (Department of Endocrinology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 40037, China)

**Abstract: Objective** To observe the impact of DPP4 inhibitor Saxagliptin on body weight of type 2 diabetes patients. **Methods** In this randomized and parallel study, 50 patients were given either Saxagliptin ($n=25$) or Glimepiride ($n=24$). The changes of body weight, HbA1c and hypoglycemic events were observated in 12 weeks. **Results** There were no significant difference in gender, age and body weight between 2 groups ($P>0.05$). After 12 weeks treatment, body weight has significant changed in both group, and the weight changes were significant differet in two groups: an average of 0.4 kg weight was increased in Glimepiride group and 0.4 kg weight was decreased in Saxagliptin group ($P<0.05$). The change of HbA1c level has no statistical difference in two groups ($P>0.05$). Hypoglycemia event was happened four times in Glimepiride group, while no hypoglycemia event was happened in Saxagliptin group. **Conclusion** Compared with Glimepiride, Saxagliptin provides similar hypoglycemic action with less hypoglycemia, at the same time, Saxagliptin yields better results in lowering weight.

**Keywords**: DPP4 inhibitor; Saxagliptin; body weight; type 2 diabetes

2 型糖尿病患者体质量增加不仅会加重胰岛素抵抗从而影响血糖的良好控制,还会增加 2 型糖尿病患者罹患心血管疾病的风险[1]。因此,2 型糖尿病患者所选降糖药物在降糖过程中对其体质量的影响也受到大家的广泛关注[2]。有大量临床研究表明不同的降糖药物在降糖过程中对 2 型糖尿病患者体质量的影响不尽相同,例如 Phung 等[3]研究发现胰岛素和噻唑烷二酮类降糖药物可以增加 2 型糖尿病患者的体质量;Sugihara 等[4]研究发现 α-葡萄糖苷酶抑制剂在降糖的同时却能够降低 2 型糖尿病患者体质量;而 VilsbØll 等[5]研究发现基于肠促胰素治疗的 GLP-1 受体激动剂在降糖同时,也具有降低 2 型糖尿病患者体质量的作用。近年来临床中逐渐广泛使用的新型降糖药物二肽基肽酶-4(DPP4)抑制剂沙格列汀同样基于肠促胰素治疗控制血糖,其对 2 型糖尿病患者体质量的影响鲜有研究。本临床研究旨在观察新型降糖药物 DPP4 抑制剂沙格列汀对 2 型糖尿病患者体质量的影响,以期为 2 型糖尿病患者选择合适的降糖方案。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取我院门诊新诊断的符合世界卫生组织诊断标准(WHO,1999)的 2 型糖尿病患者 49 例。纳入主要标准:①糖化血红蛋白(HbA1c)6.5% ~10.0%;②空腹血糖在 9.0 mmol/L 以内;③依从性较好的患者。排除标准:①妊娠期糖尿病;②可能会在研究中使用到影响临床观察结果药物(如 β 受体阻滞剂、激素等)的患者;③有肝肾损害等严重慢性疾病的 2 型糖尿病患者。在取得医学伦理委员会同意和患者知情同意的前提下,采取随机、开放标签、平行对照的方式,按 1∶1 的比例将患者随机分为对照组和观察组。其中格列美脲组 24 例,男 11 例,女 13 例,平均年龄(55.7 ± 6.7)岁,平均体质量(62.3 ± 8.3)kg,平均糖化血红蛋白(8.2 ± 1.4)%;沙格列汀组 25 例,男 11 例,女 14 例,平均年龄(53.2 ± 6.1)岁,平均体质量

doi:10.11659/jjssx.01E014060
[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81401601)
[收稿日期] 2015-01-23 [修回日期] 2015-02-18

(62.0 ± 8.4) kg,平均糖化血红蛋白(8.3 ± 1.3)%。2 组 2 型糖尿病患者性别构成、平均年龄、体质量、糖化血红蛋白等比较均无显著性差异($P > 0.05$)。

### 1.2 方法

对照组服用格列美脲,剂量为 2 mg,每日 1 次,最大剂量不超过 4 mg;观察组服用沙格列汀,剂量为 5 mg,每日 1 次。整个临床试验观察时间为 12 周,所有患者均签署药物临床试验知情同意书。

### 1.3 观察指标

主要观察指标为:①对照组和观察组 12 周后体质量的变化;②对照组和观察组 12 周后的糖化血红蛋白的变化;③2 组低血糖发生情况(包括无症状和有症状的低血糖反应)。

### 1.4 统计分析

数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,使用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析,组内治疗前后差异采用配对 $t$ 检验,2 组间治疗后的变化采用独立样本 $t$ 检验。以 $P < 0.05$ 表示具有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 患者体质量变化

经过 12 周的降糖治疗后,格列美脲组 2 型糖尿病患者体质量平均增加 0.4 kg,沙格列汀组体质量平均降低 0.4 kg,2 组差异具有统计学意义($P < 0.05$),且分别与本组治疗前体质量相比也具有统计学差异($P < 0.05$),这提示沙格列汀与格列美脲相比,不会增加 2 型糖尿病患者体质量(表 1)。

### 2.2 糖化血红蛋白变化

经过 12 周治疗后,格列美脲对照组糖化血红蛋白由 8.2% 降至 7.3%,沙格列汀观察组由 8.3% 降至 7.5%,2 组的降幅分别为 0.9% 与 0.8%,2 组患者治疗后的糖化血红蛋白平均变化值比较并无统计学差异($P > 0.05$),提示沙格列汀与格列美脲降糖效果相当(表 1)。

### 2.3 低血糖反应发生情况

格列美脲对照组有 4 例患者发生低血糖反应,经药物剂量调整后未再出现低血糖反应;沙格列汀观察组未有患者出现低血糖反应。

**表 1 2 组患者临床观察指标变化情况($\bar{x} \pm s$)**

| 分组 | $n$ | 体质量(kg) | | HbA1c(%) | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| 格列美脲组 | 24 | 62.3 ± 8.3 | 62.7 ± 8.4* | 8.2 ± 1.4 | 7.3 ± 1.4 |
| 沙格列汀组 | 25 | 62.0 ± 8.4 | 61.6 ± 8.5*# | 8.3 ± 1.3 | 7.5 ± 1.2 |

*:与治疗前比较,$P < 0.05$;#:与格列美脲组比较,$P < 0.05$

## 3 讨论

由于体质量增加和胰岛素敏感性降低,与加重胰岛素抵抗呈正相关[6],这成为 2 型糖尿病患者血糖良好控制的重要障碍之一。因此,降糖药物在降糖治疗的同时对 2 型糖尿病患者体质量的影响引起大家关注。目前,随着新型降糖药物 DPP4 抑制剂在临床中广泛应用,其在降糖治疗过程中对 2 型糖尿病患者体质量的影响也开始受到重视。

本临床研究发现格列美脲可以增加 2 型糖尿病患者体质量,这与 Weitgasser 等[7]的研究结论一致,可能与胰岛素促泌剂类降糖药物促进胰岛素分泌,从而引起体质量升高有关。而 DPP4 抑制剂沙格列汀却不增加 2 型糖尿病患者体质量,这与先前 Seck 等[8]研究结论相似,他们发现 DPP4 抑制剂西格列汀也不增加2 型糖尿病患者体质量。DPP4 抑制剂之所以不增加 2 型糖尿病患者体质量,可能与 DPP4 抑制剂对肠促胰素 GLP-1(胰高血糖素样肽-1)的影响有关。因为 DPP4 抑制剂通过抑制 DPP4 来提高体内 GLP-1 的生理浓度,而 GLP-1 可以通过中枢神经系统抑制胃肠运动,增加其饱腹感,从而发挥 GLP-1 的降体质量作用[9]。尽管目前大家都注重 DPP4 通过 GLP-1 对体质量产生影响,但也有研究表明 DPP4 本身与体质量可能存在正相关[10-12]。Kos 等[13]研究发现 DPP4 广泛存在于脂肪组织里面,DPP4 抑制剂可以通过抑制 DPP4 提高神经肽 Y 刺激棕色脂肪产热,从而降低 2 型糖尿病患者的体质量。且 Lamers 等[14]研究发现 DPP4 在肥胖者体内的水平较偏瘦者体内的水平高,因此 DPP4 水平与体质量密切相关。Reinehr 等[15]研究发现肥胖的患者体质量减轻后,其体内 DPP4 也随之减少。因此我们推测 DPP4 抑制剂沙格列汀在本临床研究中不增加 2 型糖尿病患者的体质量,不仅是通过肠促胰素 GLP-1 影响体质量,还可能直接通过 DPP4 影响 2 型糖尿病患者的体质量。在 12 周的降糖治疗后,格列美脲组和 DPP4 抑制剂沙格列汀组的 HbA1c 均出现了不同程度下降,且无统计学差异,因此我们不难推断出 2 种降糖药物的控制血糖效果相当。同时,DPP4 抑制剂沙格列汀组无患者发生低血糖反应,而格列美脲组却有 4 例患者发生低血糖反应,这提示 2 型糖尿病患者使用 DPP4 抑制剂沙格列汀可能会具有更好的临床安全性,但这一结论需要大样本量临床研究并进一步用统计学分析加以验证。

本临床研究存在以下局限性:①该临床研究是一项未采取双盲、小样本量、开放标签的临床研究;②我们的平行对照组选择了可以增加 2 型糖尿病患者体质量的胰岛素促泌剂进行分析,这可能会影响数据的可靠性;③我们未单独对肥胖的 2 型糖尿病患者进行研究,也许 DPP4 抑制剂沙格列汀对这类患者体质量的影响更需要我们重视。本临床研究发现 DPP4 抑制剂

# 超高龄人群颅内外动脉狭窄的发生特点及危险因素分析

**王峻峰**[1],**郁 可**[1],**周华东**[1],**彭 艳**[2] (1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经内科,重庆 400042;2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肾内科,重庆 400042)

[**摘 要**] **目的** 探讨 90 岁以上超高龄人群颅内外动脉狭窄的发生特点及危险因素。**方法** 选择 2009 年 7 月至 2014 年 7 月在本院住院的年龄超过 90 岁,已行头颈部 CTA 检查的患者 92 例,对其颅内外动脉狭窄的 CTA 影像形态特点进行分析,并记录其病史及住院期间体重指数(BMI)、血压、血糖、血脂、尿酸、胱抑素等检查结果,分析以上因素与颅内外动脉狭窄发生的关系。**结果** 发现患者中单纯型颅内动脉狭窄发生率为 34.8%,颅外动脉狭窄发生率为 8.7%,颅内外混合型狭窄发生率为 19.6%。其中颅内动脉狭窄发生率(86.2%)高于颅外动脉(44.8%),颅内动脉狭窄最常见受累部位为大脑中动脉(43.1%)与大脑后动脉(43.1%);颅外动脉狭窄最常见受累部位为椎动脉颅外段(32.8%)。单因素分析中发现脑动脉狭窄组患者年龄、BMI、收缩压、舒张压、空腹血糖均高于非狭窄组($P < 0.05$),且多因素 Logistic 回归分析显示 BMI 是颅内外动脉狭窄发生的独立危险因素($\beta = 1.326$, $OR = 3.765$, $P < 0.05$)。**结论** 90 岁以上超高龄人群颅内外动脉狭窄发生率较高,BMI 是其独立危险因素,积极控制体质量可能预防和减少颅内外动脉狭窄以及缺血性脑卒中的发生。

doi:10.11659/jjssx.12E014011

[**基金项目**] 重庆市重点课题(cstc2010AB5106)

[**收稿日期**] 2014-12-29 [**修回日期**] 2015-01-17

沙格列汀与格列美脲相比,具有降糖效果相似,但不增加 2 型糖尿病患者体质量,且较少发生低血糖不良事件的优点。因此 2 型糖尿病患者选用 DPP4 抑制剂沙格列汀控制血糖较格列美脲临床安全性更佳。但是由于该临床研究仅是小样本研究,且存在一定限制,该研究结果需谨慎看待,我们仍需大样本量临床研究加以证实,以期为 2 型糖尿病患者选择临床安全性更佳的降糖药物提供客观参考。

## [参考文献]

[1] Anderson JW, Kendall CWC, Jenkins DJA. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta analysis of clinical studies [J]. J Am Coll Nutr, 2003, 22(5): 331 – 339.

[2] Mitri J, Hamdy O. Diabetes medications and body weight [J]. Expert Opin Drug Saf, 2009, 8(5): 573 – 584.

[3] Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes [J]. JAMA, 2010, 303(14): 1410 – 1418.

[4] Sugihara H, Nagao M, Harada T, et al. Comparison of three α-glucosidase inhibitors for glycemic control and bodyweight reduction in Japanese patients with obese type 2 diabetes [J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(2): 206 – 212.

[5] VilsbØll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta – analyses of randomised controlled trials [J]. BMJ, 2012, 344: d7771.

[6] Everson SA, Goldberg DE, Helmrich SP, et al. Weight gain and the risk of developing insulin resistance syndrome [J]. Diabetes Care, 1998, 21(10): 1637 – 1643.

[7] Weitgasser R, Lechleitner M, Luger A, et al. Effects of glimepiride on HbA(1c) and body weight in type 2 diabetes: results of a 1.5-year follow-up study [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2003, 61(1): 13 – 19.

[8] Seck TL, Engel SS, Williams-Herman DE, et al. Sitagliptin more effectively achieves a composite endpoint for A1C reduction, lack of hypoglycemia and no body weight gain compared with glipizide [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(1): e15 – 17.

[9] Trujillo JM, Nuffer W. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents [J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(11): 1174 – 1186.

[10] Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2011, 60(7): 1917 – 1925.

[11] Kirino Y, Sei M, Kawazoe K, et al. Plasma dipeptidyl peptidase 4 activity correlates with body mass index and the plasma adiponectin concentration in healthy young people [J]. Endocr J, 2012, 59(10): 949 – 953.

[12] Sell H, Blüher M, Klöting N, et al. Adipose dipeptidyl peptidase-4 and obesity: correlation with insulin resistance and depot-specific release from adipose tissue in vivo and in vitro [J]. Diabetes Care, 2013, 36(12): 4083 – 4090.

[13] Kos K, Baker AR, Jernas M, et al. DPP-IV inhibition enhances the antilipolytic action of NPY in human adipose tissue [J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(4): 285 – 292.

[14] Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome [J]. Diabetes, 2011, 60(7): 1917 – 1925.

[15] Reinehr T, Roth CL, Enriori PJ, et al. Changes of dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) in obese children with weight loss: relationships to peptide YY, pancreatic peptide, and insulin sensitivity [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(1 – 2): 101 – 108.

(编辑:周小林)