

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170713

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患者的疗效观察

孟 琼¹, 黄 昊¹, 傅晓东²

1. 上海市第三康复医院内科, 上海 200436

2. 复旦大学附属华山医院中西医结合科, 上海 200040

[摘要] **目的:**探讨西格列汀与格列吡嗪治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的疗效, 分析 2 种药物对患者血糖及肝功能的影响。**方法:**选取 2015 年 6 月至 2017 年 4 月上海市第三康复医院收治的 112 例 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者, 采用数字表法随机分为西格列汀组和格列吡嗪组, 各 56 例。西格列汀组患者给予二甲双胍联合西格列汀治疗, 格列吡嗪组患者给予二甲双胍联合格列吡嗪治疗。对比两组患者的脂肪肝疗效, 并比较两组患者治疗前后的血糖、肝功能、血脂及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标。**结果:**西格列汀组患者的总有效率为 94.6%(53/56), 高于格列吡嗪组(75.0%, 42/56; $P<0.05$)。两组患者的血糖、血脂指标较治疗前均显著改善, 但两组间差异无统计学意义; 两组患者的肝功能(AST、ALT、GGT)及 HOMA-IR 较治疗前显著改善, 西格列汀组改善程度显著优于格列吡嗪组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。西格列汀组总体不良反应发生率为 19.6%(11/56), 格列吡嗪组总体不良反应发生率为 17.9%(10/56), 两组差异无统计学意义。**结论:**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能够提高脂肪肝的治疗效果, 与格列吡嗪相比能够更有效地改善患者的肝功能及 HOMA-IR, 值得临床推广。

[关键词] 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪肝; 西格列汀; 格列吡嗪

[中图分类号] R 587.1

[文献标志码] A

Curative effects of sitagliptin combined with metformin on type 2 diabetic patients complicated with nonalcoholic fatty liver disease

MENG Qiong¹, HUANG Hao¹, FU Xiao-dong²

1. Department of Internal Medicine, the Third Rehabilitation Hospital in Shanghai, Shanghai 200436, China

2. Department of Integrated TCM and Western Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

[Abstract] **Objective:** To compare the curative effects of sitagliptin and glipizide on patients of type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease, and to analyze their effects on blood glucose and liver function. **Methods:** A total of 112 patients of type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver in the Third Rehabilitation Hospital in Shanghai from June 2015 to April 2017 were randomized into sitagliptin group ($n=56$) treated with metformin combined with sitagliptin and glipizide group ($n=56$) treated with metformin combined with glipizide. The efficacy on fatty liver was compared between two groups, the blood glucose, liver function, blood lipid and insulin resistance index (HOMA-IR) were compared between two groups before and after treatment. **Results:** The total effective rate was 94.6% (53/56) in sitagliptin group, significantly higher than that in glipizide group (75.0%, 42/56, $P<0.05$). The blood glucose and blood lipid were significantly improved after treatment in both group, with no significantly difference between two groups. The liver function indexes (AST, ALT, GGT) and HOMA-IR were all significantly improved after treatment in both groups, being significantly better in sitagliptin group compared with those in glipizide group ($P<0.05$). The overall adverse reaction rate was 19.6% (11/56) in sitagliptin group and 17.9% (10/56) in glipizide group, with no statistical difference. **Conclusions:** Sitagliptin combined with metformin can improve the therapeutic effect on fatty liver in patients of type 2 diabetes complicated with nonalcoholic fatty liver. Compared with glipizide, sitagliptin can more effectively improve the liver function and HOMA-IR, worthy to be popularized.

[Key Words] type 2 diabetes; nonalcoholic fatty liver disease; sitagliptin; glipizide

随着社会环境和饮食习惯的改变,营养过剩所致的肥胖人数逐渐增多,脂肪肝的患病率也随之上升。脂肪肝可能导致肝脏功能异常,促进肝纤维化发展,如果不及时控制甚至会进展为肝硬化及肝癌。非酒精性脂肪肝(NAFLD)对其他代谢性疾病的影响也逐渐引起临床重视。有研究^[1]显示,胰岛素抵抗可能是导致 NAFLD 发生的一个重要因素;Ohki 等^[2]的研究也证实,2 型糖尿病患者并发 NAFLD 的概率高于其他人群。西格列汀与格列吡嗪均有治疗胰岛素抵抗及 NAFLD 的作用,但两种药物的疗效对比目前尚存在争议^[3-4]。本研究就西格列汀与格列吡嗪对 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者血糖及肝功能的影响进行对比观察,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 6 月至 2017 年 4 月上海市第三康复医院收治的 112 例 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者,采用数字表法随机分为西格列汀组和格列吡嗪组,每组 56 例。西格列汀组中,男性 33 例,女性 23 例;年龄 36~65 岁,平均(52.4±7.9)岁;体质指数(BMI)平均(26.4±3.1) kg/m²。格列吡嗪组中,男性 34 例,女性 22 例;年龄 35~64 岁,平均(52.1±7.5)岁;BMI 平均(26.7±3.2) kg/m²。两组患者年龄、性别、BMI 差异无统计学意义。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准及 NAFLD 诊断标准;(2)年龄≥18 岁;(3)本次治疗前未应用保肝药物;(4)血清转氨酶不超过 3 倍正常上限(AST<111 U/L,ALT<120 U/L,GGT<150 U/L)。排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠糖尿病患者;(2)病毒性肝炎、自身免疫性肝炎患者;(3)每周乙醇摄入量>40 g 者;(4)合并其他代谢性疾病及糖尿病急性并发症患者;(5)有西格列汀、格列吡嗪及二甲双胍的使用禁忌证;

(6)血清转氨酶超过 3 倍正常上限(AST≥111 U/L,ALT≥120 U/L,GGT≥150 U/L)并持续 2 周以上。本研究获得医院伦理委员会批准,患者知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法 两组患者均采用综合治疗,在医护人员指导下进行饮食、运动,二甲双胍(上海信谊天平药业有限公司,国药准字:H31020246)服用 2 周(0.5 g/次,3 次/d)。西格列汀组患者在基础治疗上给予西格列汀(杭州默沙东制药有限公司,国药准字:J20120057),0.1 g/(次·d),口服;格列吡嗪组患者在基础治疗上给予格列吡嗪(上海新黄河制药有限公司,国药准字:H10930211),5 mg/次,3 次/d,口服。治疗期间如血糖控制不佳[空腹血糖≥7.0 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖≥11.1 mmol/L或糖化血红蛋白(HbA1c)≥7%]可适当增加二甲双胍剂量,两组患者均连续治疗 12 周。

1.4 评价方法 对比两组患者的脂肪肝疗效,并对比两组患者治疗前后的血糖、肝功能、血脂及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标。脂肪肝疗效判定参照指南^[5],显效:治疗后患者肝功能(AST、ALT、GGT)水平恢复正常,B 超检查显示脂肪肝治愈;有效:治疗后 AST、ALT、GGT 水平较治疗前改善 50%以上,B 超检查显示肝回声改善超过 1 个等级;无效:未能达到以上 2 种标准或加重。总有效率=显效率+有效率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 两组脂肪肝疗效比较 西格列汀组患者脂肪肝治疗的总有效率为 94.6%(53/56),格列吡嗪组患者脂肪肝治疗的总有效率为 75.0%(42/56);西格列汀组疗效显著高于格列吡嗪组($P<0.05$,表 1)。

表 1 两组患者临床疗效的比较

N=56, n(%)				
组 别	显效率	有效率	无效率	总有效率
西格列汀组	25(44.6)	28(50.0)	3(5.4)	53(94.6)*
格列吡嗪组	16(28.6)	26(46.4)	14(25.0)	42(75.0)

* $P<0.05$ 与格列吡嗪组相比

2.2 两组血糖、血脂、肝功能等指标比较 两组患者的血糖、血脂指标较治疗前均显著改善,但两组间差异无统计学意义;两组患者的 AST、ALT、

GGT 及 HOMA-IR 较治疗前显著改善,西格列汀组改善程度优于格列吡嗪组,差异有统计学意义($P<0.05$,表 2)。

表2 两组患者的血糖、血脂、肝功能等指标的比较

指 标	西格列汀组		格列吡嗪组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ALT $\bar{x}_B/(U \cdot L^{-1})$	55.6 $\pm$ 11.4	36.5 $\pm$ 7.9* Δ	55.5 $\pm$ 10.9	46.1 $\pm$ 6.2*
AST $\bar{x}_B/(U \cdot L^{-1})$	64.3 $\pm$ 12.2	35.4 $\pm$ 4.4* Δ	64.3 $\pm$ 11.9	48.3 $\pm$ 7.5*
GGT $\bar{x}_B/(U \cdot L^{-1})$	59.1 $\pm$ 6.9	33.1 $\pm$ 3.5* Δ	58.8 $\pm$ 6.3	56.2 $\pm$ 4.3*
FPG $\bar{x}_B/(mmol \cdot L^{-1})$	7.8 $\pm$ 2.5	5.8 $\pm$ 0.9*	7.9 $\pm$ 2.4	6.8 $\pm$ 1.3*
2 h FPG $\bar{x}_B/(mmol \cdot L^{-1})$	12.9 $\pm$ 2.6	8.6 $\pm$ 1.5	12.6 $\pm$ 3.1	9.0 $\pm$ 2.3*
HbA1c /%	8.5 $\pm$ 1.1	6.9 $\pm$ 1.0*	8.4 $\pm$ 1.2	7.2 $\pm$ 1.5*
TC $\bar{x}_B/(mmol \cdot L^{-1})$	5.6 $\pm$ 1.2	4.2 $\pm$ 0.4*	5.5 $\pm$ 0.9	4.1 $\pm$ 1.2*
TG $\bar{x}_B/(mmol \cdot L^{-1})$	2.6 $\pm$ 0.6	1.5 $\pm$ 0.3*	2.5 $\pm$ 0.5	1.7 $\pm$ 0.4*
HOMA-IR	2.7 $\pm$ 0.5	1.8 $\pm$ 0.6* Δ	2.7 $\pm$ 0.6	1.9 $\pm$ 0.5*

* $P<0.05$ 与治疗前相比; $\Delta P<0.05$ 与格列吡嗪组治疗后相比

2.3 两组安全性比较 两组患者治疗期间均未发生严重不良反应。西格列汀组 9 例患者表现轻度恶心呕吐、腹胀等胃肠道反应,2 例一过性低热,总体不良反应发生率为 19.6%;格列吡嗪组患者发生 7 例恶心呕吐,2 例皮疹,1 例轻度低血糖,总体不良反应发生率 17.9%。两组间差异无统计学意义。

3 讨 论

流行病学调查^[6]显示,近年来 2 型糖尿病合并 NAFLD 的患者逐渐增多。研究^[7]表明,肥胖与胰岛素抵抗对 2 型糖尿病合并 NAFLD 有重要影响,使肝脏游离脂肪酸应用率下降,过氧化反应增强是导致脂肪沉积的主要原因,导致脂肪肝的发生。胰岛素抵抗时内脏组织动员脂肪酸明显多于皮下脂肪,因此脂肪酸会从门静脉进入肝脏,而代谢异常时脂肪酸不能及时排出,在肝细胞内过多堆积引发脂肪肝。此外,高胰岛素血症会加速糖代谢,这会加速脂肪酸的合成,脂肪酸的毒性会影响肝细胞线粒体功能,最终导致肝细胞的凋亡^[8]。因此,胰岛素抵抗的调节也是治疗脂肪肝的一个重要环节。

西格列汀与格列吡嗪都是治疗 2 型糖尿病合并 NAFLD 的常用药物。2 种药物都能够调节胰岛细胞功能,改善体质量,但在作用途径上有所差异。西格列汀属于二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂,能够通过减少硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1(SCD-1)的表达,

从而减轻肝脏脂肪堆积。SCD-1 是三酰甘油(TG)合成的关键酶,有动物实验^[9]表明,敲除 SCD-1 基因的小鼠不会发生脂肪肝。西格列汀还能促进脂肪酸在线粒体内进行氧化,同时增加内质网及过氧化物酶体对脂肪酸的氧化作用,从而改善肝脏脂肪酸堆积。格列吡嗪则主要通过促进胰岛素分泌和合成来实现血糖调控。有研究^[10]表明,格列吡嗪能够通过刺激胰岛素分泌来实现胰高血糖素样肽-1(GLP-1)调控,不但能减轻胰岛素抵抗,还可减轻体质量,逆转脂肪肝病变。Williams 等^[11]的研究显示,GLP-1 能够调节肝细胞的信号转导通路,可通过激活腺苷活化蛋白激酶(AMPK)通路来抑制脂肪酸的合成。动物实验^[12]表明,格列吡嗪能够下调脂肪肝大鼠促纤维因子和炎症因子表达,从而改善脂肪肝大鼠的胰岛素抵抗,减少脂肪在肝脏的沉积,逆转肝脏纤维化进程。

本研究结果显示,两组患者的 AST、ALT、GGT 及 HOMA-IR 改善差异有统计学意义($P<0.05$),说明西格列汀组患者的肝功能得到了更好的改善,从而更有效地解除了脂肪肝症状,或因脂肪肝症状的解除而更好地改善了肝功能;西格列汀组患者的脂肪肝总有效率高于格列吡嗪组($P<0.05$),说明西格列汀能够更有效地改善患者的脂肪肝进程,提高疗效。西格列汀与格列吡嗪虽然都能够通过调节体内代谢紊乱、解除糖毒性来改善肝

脏病理进程,但前者能够更好地逆转肝脏病变,与机体自调机制相辅相成,最终形成良性循环。

本研究,两组患者不良反应均轻微,且总体发生率相当。需要指出的是,西格列汀组未出现低血糖现象,格列吡嗪组患者则有 1 例低血糖现象出现。虽然两组不良反应差异无统计学意义,但本次样本量较小,结果可能有偏倚,因此尚需进一步对比观察。此外,二甲双胍本身就有改善胰岛素抵抗的作用,能降糖调脂,西格列汀或格列吡嗪与二甲双胍联合应用可能起到了协同增效的作用。

综上所述,西格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并 NAFLD 能够提高脂肪肝的治疗效果,较格列吡嗪能够更有效地改善患者的肝脏功能及 HOMA-IR,值得在临床上推广和应用。

参考文献

[1] PROMRAT K, KLEINER D E, NIEMEIER H M, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Hepatology*,2010,51(1): 121-129.

[2] OHKI T, ISOGAWA A, IWAMOTO M, et al. The effectiveness of liralutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone[J]. *Sci World J*,2012,46(1):446-453.

[3] SATHYANARAYANA P, JOGI M, MUTHUPILLAI R, et al. Effects of combined exenatide and pioglitazone therapy on hepatic fat content in type 2 diabetes[J]. *Obesity*,2011,19(12):2310-2315.

[4] GUPTA NA, MELLIS J, DUNHAM R M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis *in vitro* by

modulating elements of the insulin signaling pathway[J]. *Hepatology*,2010,51(5):1584-1592.

- [5] 中华医学会肝病病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010,18(3): 163-166.
- [6] YILMAZ Y, ATUG O, YONAL O, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors; therapeutic potential in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Med Sci Monit*,2009,15(4):1-5.
- [7] ITOU M, KAWAGUCHI T, TANIGUCHI E, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor improves insulin resistance and steatosis in a refractory nonalcoholic fatty liver disease patient; a case report [J]. *Gastroenterology*, 2012, 6(2): 538-544.
- [8] VIOLLET B, GUIGAS B, LECLERC J, et al. AMP-activated protein kinase in the regulation of hepatic energy metabolism; from physiology to therapeutic perspectives[J]. *Acta Physiol*,2009,196(1):81-98.
- [9] GRAIF M, YANUKA M, BARAZ M, et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images; correlation with histology in diffuse liver disease[J]. *Invest Radiol*,2000,35(5):319-324.
- [10] NEUSCHWANDER-TETRI B A, CALDWELL S H. Nonalcoholic steatohepatitis; summary of an AASLD single topic conference[J]. *Hepatology*,2003,37(5):1202-1219.
- [11] WILLIAMS C D, STENGEL J, ASIKE M I, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy; a prospective study[J]. *Gastroenterology*,2011,140(1):124-131.
- [12] IBRAHIM M A, KELLEN M, GEDDAWY A. Nonalcoholic fatty liver disease; current and potential therapies[J]. *Life Sci*,2013,92(2):114-118.

[本文编辑] 叶 婷