

## 药物减重对肥胖型 2 型糖尿病的治疗作用

吴 坚<sup>1</sup>, 竺春玲<sup>1</sup>, 王黎霞<sup>1</sup>, 邵筱宏<sup>1</sup>, 邹大进<sup>2\*</sup>

(1. 上海市中西医结合医院内分泌科, 上海 200082; 2. 第二军医大学长海医院内分泌科, 上海 200433)

**[摘要]** **目的:** 评估减肥药物西布曲明治疗肥胖型 2 型糖尿病患者的有效性和耐受性。**方法:** 采用随机、对照研究, 选择 40 例口服降糖药疗效差的肥胖型 2 型糖尿病患者, 体质量指数(BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, 随机分为西布曲明组及对照组, 每组 20 例。两组均予低热量饮食(低于每天平均摄入热量的 1 045~2 090 kJ)并维持原治疗方案, 在此基础上西布曲明组加用西布曲明 15 mg/d 治疗 12 周。在治疗前后分别测 BMI、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC), 用稳态模式胰岛素指数(HOMA-IR)评价胰岛素抵抗。**结果:** 治疗后西布曲明组 BMI、FBG、HbA<sub>1c</sub>、TG、FINS、HOMA-IR 较前明显下降( $P < 0.01$ ); 平均体质量下降的百分率与血糖及 TG 下降的程度呈正相关( $P$  均  $< 0.01$ ), 治疗后体质量下降  $\geq 5\%$  者 4 例, 其 HbA<sub>1c</sub> 和 TG 也下降明显; 不良反应轻微。而对照组治疗前后上述指标均无显著变化。**结论:** 在低热量饮食的基础上, 西布曲明不仅可以降低肥胖型 2 型糖尿病患者的体质量, 而且可以改善其代谢控制状况及胰岛素敏感性, 耐受性好, 且无明显不良反应。

**[关键词]** 西布曲明; 糖尿病, 2 型; 治疗结果

**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)05-0531-04

### Pharmacotherapeutic weight loss in treatment of overweight type 2 diabetes patients

WU Jian<sup>1</sup>, ZHU Chun-ling<sup>1</sup>, WANG Li-xia<sup>1</sup>, SHAO Xiao-hong<sup>1</sup>, ZOU Da-jin<sup>2\*</sup> (1. Department of Endocrinology, Shanghai TCM-integrated Hospital, Shanghai 200082, China; 2. Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To assess the efficacy and tolerability of sibutramine as a weight reduction agent in treatment of overweight patients with type 2 diabetes. **Methods:** Forty overweight patients (body mass index  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) with type 2 diabetes were randomized into sibutramine treatment group and control group ( $n=20$ ). Both groups received a reduced-calorie diet (deficit of 1 045-2 090 kJ/d from an average daily intake) and continued their original treatment; sibutramine treatment group was also given sibutramine 15 mg once daily for 12 weeks. Before and after sibutramine treatment, body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), fasting serum insulin (FINS), hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>), and serum lipids were measured in the patients. Homeostasis model assessment (HOMA) was applied to assess the status of insulin resistance (IR). **Results:** After treatment, BMI, FBG, HbA<sub>1c</sub>, TG, FINS and HOMA-IR all decreased ( $P < 0.01$ ) in sibutramine treatment group. Also in sibutramine treatment group the changes in FBG and TG were correlated with percentage change in body weight ( $P < 0.01$ ). Four patients in sibutramine treatment group had a  $\geq 5\%$  weight loss and great decreases in HbA<sub>1c</sub> and TG. Mild adverse events were noticed. Control group had no significant difference in every measurement before and after treatment. **Conclusion:** Sibutramine can produce significant weight loss in overweight type 2 diabetes patients when used with a reduced-calorie diet; this weight loss is associated with improvement of metabolic control and insulin sensibility. Meanwhile, sibutramine is well tolerated and has less adverse reaction.

**[KEY WORDS]** sibutramin; diabetes mellitus, type 2; treatment outcome

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(5): 531-534]

研究发现减轻体质量 5%~10% 可以改善肥胖型 2 型糖尿病患者的血糖控制, 且能降低患者的死亡率<sup>[1]</sup>。对于血糖控制差的肥胖型 2 型糖尿病患者给予减肥药西布曲明, 能够改善血糖代谢情况<sup>[2,3]</sup>。本研究选择口服降糖药疗效差的肥胖型 2 型糖尿病患者, 在低热量饮食及维持原治疗方案的基础上, 加用西布曲明治疗, 观察在减轻体质量的同时, 是否可以改善其血糖等代谢控制状况及胰岛素敏感性, 并评估其耐受性。

### 1 材料和方法

1.1 临床资料 采用随机、对照研究, 选择 40 例内分泌门诊和住院部的口服降糖药疗效差的肥胖型 2 型糖尿病患者, 体质量指数(BMI) 均  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, 病

[作者简介] 吴 坚, 硕士, 副主任医师。

\* Corresponding author. E-mail: zwjdz@yahoo.com.cn

程≥6个月,均符合WHO1999年糖尿病诊断标准。空腹血糖在7~12 mmol/L,接受磺脲类和双胍类降血糖药物治疗≥3个月,磺脲类及双胍类药物至少稳定剂量分别为≥1个月和≥2个月。血压≤130/80 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),原降压治疗方案不变。受试期间禁用食欲抑制药物、影响代谢速率的药物、超过3 d的全身性使用糖皮质激素、单胺氧化酶抑制剂。所有患者均排除肝肾功能障碍、严重的糖尿病急慢性并发症、严重的心脑血管疾病、妊娠和哺乳。将40例患者随机分为西布曲明组及对照组,西布曲明组:20例(男9,女11),年龄41~65岁,平均为(56.55±7.17)岁,病程(4.16±2.18)年,BMI(28.20±3.18) kg/m<sup>2</sup>,空腹血糖(10.43±1.54) mmol/L;对照组:20例(男10,女10),年龄42~65岁,平均为(55.30±7.36)岁,病程(4.08±2.05)年,BMI(28.67±2.63) kg/m<sup>2</sup>,空腹血糖(10.30±1.51) mmol/L。两组的年龄、性别、病程相比较差异无统计学意义。

1.2 研究方法 西布曲明组及对照组均予低热量饮食(低于每天平均摄入热量的1 045~2 090 kJ),原糖尿病的治疗方案不变,西布曲明组加用西布曲明(太极集团四川太极制药有限公司生产,商品名为曲美)15 mg/d,疗程12周。每2~4周随访血糖、血

压、脉搏,在12周治疗前后分别测定BMI、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC),评价药物的有效性;同时测定安全性指标血压(BP)、脉搏(P)、心电图(EKG),用安全性指标及药物的不良反应来评价药物的安全性和耐受性。分别采用葡萄糖氧化酶法、化学发光法放免法、层析柱法、酶法、速率法检查血糖、胰岛素、HbA<sub>1c</sub>、血脂,计算稳态模式胰岛素指数(HOMA-IR=FBG×FINS/22.5)。

1.3 统计学处理 应用SPSS 10.0软件分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用配对t检验,相关性分析采用直线回归。非正态分布者进行自然对数转换。

## 2 结果

2.1 BMI、糖代谢指标及胰岛素敏感性的比较 由表1可见,治疗前,两组的BMI、FBG、FINS、HbA<sub>1c</sub>、HOMA-IR相比较差异无统计学意义。治疗后,西布曲明组BMI、FBG、HbA<sub>1c</sub>下降,与治疗前比较有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明治疗后体质量减轻,糖代谢指标好转,FINS、HOMA-IR也较前明显下降,胰岛素抵抗有所改善( $P < 0.01$ )。而对照组的上述指标治疗前后比较差异无统计学意义。

表1 两组治疗前后指标变化情况

Tab 1 Comparison of indices before and after treatment in 2 groups

(n=20,  $\bar{x} \pm s$ )

Index	Sibutramine		Control	
	Pre-treatment	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment
BMI(kg · m <sup>-2</sup> )	28.20±3.18	27.41±1.98**	28.67±2.63	28.51±2.34
FBG(c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	10.43±1.54	10.00±1.32**	10.30±1.51	11.11±2.48
HbA <sub>1c</sub> (%)	8.52±1.13	8.26±1.34**	8.47±1.62	8.55±1.24
FINS(z/μIU · ml <sup>-1</sup> )	16.33±8.40	13.39±5.17**	15.86±7.48	16.47±6.35
HOMA-IR	7.44±1.28	6.53±1.49**	7.35±1.61	8.26±2.45
TC(c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	5.13±1.27	5.10±1.24	5.16±0.76	5.15±0.88
TG(c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	2.81±0.62	2.44±0.27**	2.79±0.53	2.78±0.45
LDL-C(c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	3.14±0.53	3.12±0.48	3.17±0.46	3.18±0.61
HDL-C(c <sub>B</sub> /mmol · L <sup>-1</sup> )	1.14±0.12	1.17±0.25	1.12±0.21	1.09±0.13

\*\*  $P < 0.01$  vs pre-treatment

2.2 脂代谢指标的比较 由表1可见,治疗前两组的TG、TC、LDL-C和HDL-C无明显差异。治疗后西布曲明组TG有所下降,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),但TC、LDL-C、HDL-C治疗前后比较差异无统计学意义,说明治疗后TG好转。而对照组的上述指标治疗前后比较差异均无统计学意义。

2.3 体质量下降与血糖、血脂的关系 西布曲明组

平均体质量下降为2.18 kg,与治疗前相比差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),而对照组平均体质量下降为0.32 kg,与治疗前比较差异无统计学意义。西布曲明组平均体质量下降的百分率与血糖及TG下降的程度呈正相关(与FBG:  $r_A = 0.7164$ ,与TG:  $r_A = 0.5839$ , $P$ 均 $< 0.01$ ),对照组平均体质量下降的百分率与血糖及TG下降的程度无相关性(与FBG:  $r_B = 0.2153$ ,与TG:  $r_B = 0.1487$ , $P$ 均 $> 0.05$ )。西布曲

明组中体质量下降 $\geq 5\%$ 者有4例(占西布曲明组20%,西布曲明组体质量下降平均约2.8%),对照组无;此4例患者的FBG下降平均约1.59 mmol/L(西布曲明组FBG下降平均约0.43 mmol/L);HbA<sub>1c</sub>下降平均约0.84%(西布曲明组HbA<sub>1c</sub>下降平均约0.26%);TG下降平均约0.52 mmol/L(西布曲明组TG下降平均约0.37 mmol/L)。从上述各项指标的变化可以看出体质量下降明显者,血糖、TG及HbA<sub>1c</sub>也降低明显。

2.4 不良反应及安全性 西布曲明组发生不良反应的患者有3例,恶心1例、便秘1例、口干及失眠1例,程度均轻微,患者能耐受,不需采取任何措施。治疗前后监测安全性指标血压、心率及心电图,西布曲明组及对照组均无明显异常。

### 3 讨论

流行病学资料<sup>[4]</sup>表明2型糖尿病的发病率在逐年增长,目前全球为1.5~1.7亿,专家预测2025年将达3亿。2型糖尿病中有80%有肥胖,而肥胖者发生糖尿病的危险性是正常人的3倍,约50%的肥胖者将来会患上糖尿病,可见肥胖与糖尿病密切相关。肥胖型2型糖尿病往往合并高血压、高脂血症、高尿酸血症、脂肪肝等,即代谢综合征,其病理基础为胰岛素抵抗,这些人群极易并发心脑血管疾病,致死率及致残率相当高。减重是治疗肥胖型2型糖尿病患者重要的措施<sup>[5,6]</sup>。如果用单纯的控制饮食及运动治疗减重,疗效很差;近年来有许多研究证实药物减重不仅可以成功地减轻体质量,而且可以改善肥胖型2型糖尿病患者的血糖控制及增强胰岛素敏感性<sup>[7,8]</sup>。

本研究选择口服降糖药疗效差的肥胖型2型糖尿病患者,在低热量饮食的基础上,予减肥药物西布曲明治疗。西布曲明为作用于中枢的一种减肥药,是去甲肾上腺素和5-羟色胺的重摄取抑制剂,主要通过其2种代谢产物(伯胺和仲胺)发挥生物活性。本实验表明用西布曲明治疗12周后,西布曲明组的BMI下降明显,故证明西布曲明为一有效的减肥药。同其他非糖尿病的肥胖患者<sup>[9,10]</sup>相比,BMI的下降程度略低,可能与一些糖尿病患者使用磺脲类药物有关<sup>[11]</sup>。本试验表明在减轻体质量的同时,西布曲明组血糖、TG及HbA<sub>1c</sub>降低,胰岛素的敏感性增强,而对照组上述指标无明显改变;西布曲明组平均体质量下降与血糖下降、TG下降呈正相关,西布曲明组中体质量下降 $\geq 5\%$ 者即体质量下降明显者,血糖、TG及HbA<sub>1c</sub>也降低明显,说明糖代谢和部分脂

代谢的改善得益于体质量减轻,且两者改善的程度有着良好的相关性。

西布曲明可以增加饱腹感,抑制食欲及减少摄食;还可增加中枢交感传出神经的兴奋性,进而兴奋 $\beta_3$ -肾上腺素能受体,增加脂肪组织的葡萄糖利用及消耗褐色脂肪组织使机体产热增加,从而有效地减轻体质量<sup>[12]</sup>。低热量饮食及体质量减轻后内源性糖异生及脂肪氧化减少,同时改善骨骼肌组织中的糖运输及磷酸化,增加脂肪及肌肉组织中胰岛素刺激的糖摄取及代谢,因此可以降低血糖、血脂,增强了胰岛素的敏感性<sup>[13]</sup>。随着糖脂代谢的改善,胰岛素的敏感性也会进一步加强。另外由于TG与饮食关系密切,使用西布曲明治疗后,食欲被抑制,进食减少,尤其是高脂饮食减少,所以TG降低明显。

在药物的安全性方面,本试验过程中监测血压、心率及心电图,均无明显异常。有3例患者出现恶心、便秘、口干及失眠等不良反应,症状轻微,可以耐受。

本研究结果表明用西布曲明治疗12周后,在减轻体质量的同时,西布曲明组血糖、TG及HbA<sub>1c</sub>降低,胰岛素的敏感性增强,说明西布曲明不仅为一有效的减肥药,也能改变肥胖型2型糖尿病患者的糖代谢和部分脂代谢,增强胰岛素的敏感性,不良反应少,患者可以耐受,安全性好。西布曲明是否可以在肥胖型2型糖尿病患者中长期使用,糖脂代谢及胰岛素敏感性改善程度是否更强,从而更好地控制糖尿病、代谢综合征及其相关并发症,降低致死率及致残率,还有待于大规模的临床研究。

### [参考文献]

- [1] Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individual with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1499-1504.
- [2] Scheen AJ, Lefebvre PJ. Antiobesity pharmacotherapy in the management of type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000, 16: 114-124.
- [3] Gokcel A, Karakose H, Ertorer EM, et al. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control [J]. *Diabetes Care*, 2001, 24: 1957-1960.
- [4] 潘长玉, 金文胜. 2型糖尿病流行病学 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21: 5S1-5S5.
- [5] Franz MJ, Horton ESS, Bantle JP, et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications [J]. *Diabetes Care*, 1994, 17: 490-518.
- [6] American Diabetes Association. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(Suppl 1): S50-S60.

- [7] Manning RM, Jung RT, Leese GP, et al. The comparison of four weight reduction strategies aimed at overweight diabetic patients [J]. *Diabetic Med*, 1995, 12: 409-415.
- [8] National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report [J]. *Obes Res*, 1998, 6(Suppl 2): 51S-209S.
- [9] 吴 坚, 邹大进, 刘保海. 西布曲明对超重及单纯性肥胖患者血浆  $\beta$ -内啡肽水平的影响[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2002, 18: 201-202.
- [10] Bray GA, Ryan DH, Gordon D, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine [J]. *Obes Res*, 1996, 4: 263-270.
- [11] 杨文英. 磺脲类药物应用专家共识[J]. *国外医学·内分泌学分册*, 2004, 24: 255-259.
- [12] Cheetham SC, Viggers JA, Butler SA, et al. [ $^3\text{H}$ ] Nisoxetine-a radioligand for noradrenaline reuptake site: correlation with inhibition of [ $^3\text{H}$ ] noradrenaline uptake and effect of DSP-4 lesioning and antidepressant treatments[J]. *Neuropharmacology*, 1996, 35: 63-70.
- [13] Williams KV, Bertoldo A, Kinahan P, et al. Weight loss-induced plasticity of glucose transport and phosphorylation in the insulin resistance of obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003, 52: 1620-1626.
- [收稿日期] 2005-09-29 [修回日期] 2006-03-15  
[本文编辑] 孙 岩