

· 论著 · 一次研究 ·

西格列汀二甲双胍联合唑来膦酸对糖尿病合并骨质疏松患者糖脂代谢及骨代谢水平的影响研究



陈璐¹, 黄晔¹, 高培林¹, 黄玲丽¹, 丁蓉²

1. 南通市康复医院(南通市第二人民医院)内分泌科(江苏南通 226002)

2. 岳阳市人民医院内分泌科(湖南岳阳 414000)

【摘要】目的 探讨西格列汀二甲双胍联合唑来膦酸治疗 2 型糖尿病(T2DM)合并骨质疏松症(OP)对患者糖脂代谢及骨代谢水平的影响。**方法** 选择 2021 年 1 月—2024 年 1 月南通市第二人民医院收治的 T2DM 合并 OP 患者为研究对象,随机分为联合组(西格列汀二甲双胍联合唑来膦酸)和对照组(单用唑来膦酸),治疗 6 个月后比较 2 组临床疗效和不良反应发生情况,以及治疗前后 2 组患者糖脂代谢指标[空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、骨代谢指标[骨保护素(OPG)、骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(OC)]水平与骨密度的变化。**结果** 共纳入 120 例患者,2 组各 60 例。治疗后,联合组总有效率为 93.33%,明显高于对照组的 73.33%($P < 0.05$)。2 组 FBG、2hPG、HbA1c 及 TC、TG、LDL-C 水平均较治疗前明显降低,HDL-C、OPG、BALP、OC 水平及股骨颈、腰椎骨密度则较治疗前明显升高($P < 0.05$);且联合组各项指标均优于对照组($P < 0.05$)。2 组不良反应总发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 西格列汀二甲双胍联合唑来膦酸治疗 T2DM 合并 OP,较单用唑来膦酸更能有效调节患者糖脂代谢及骨代谢水平,增加骨密度,提高治疗效果,且安全性较好。

【关键词】 2 型糖尿病;骨质疏松症;西格列汀二甲双胍;唑来膦酸;糖脂代谢;骨代谢

【中图分类号】 R 977.1+5

【文献标识码】 A

Study on the effects of sitagliptin and metformin combined with zoledronic acid on glycolipid metabolism and bone metabolism levels in patients with diabetes mellitus complicated with osteoporosis

CHEN Lu¹, HUANG Ye¹, GAO Peilin¹, HUANG Lingli¹, DING Rong²

1. Department of Endocrinology, Nantong Rehabilitation Hospital (Nantong Second People's Hospital), Nantong 226002, Jiangsu Province, China

2. Endocrinology Department of Yueyang People's Hospital, Yueyang 414000, Hunan Province, China

Corresponding author: DING Rong, Email: 870152258@qq.com

【Abstract】Objective To explore the effect of sitagliptin and metformin combined with zoledronic acid in the treatment of type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with osteoporosis (OP) on the levels of glucose and lipid metabolism and bone metabolism in patients.

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202505098

基金项目: 南通市科技计划项目(JCZ19072)

通信作者: 丁蓉, 副主任医师, Email: 870152258@qq.com

Methods Patients with T2DM combined with OP admitted to Nantong Second People's Hospital from January 2021 to January 2024 were selected as the research subjects and randomly divided into the combined group (sitagliptin and metformin combined with zoledronic acid) and the control group (zoledronic acid only). After 6 months of treatment, the clinical efficacy, glucose and lipid metabolism indicators [fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial blood glucose (2hPG), glycated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)], bone metabolism indicators [osteoprotegerin (OPG), bone-specific alkaline phosphatase (BALP), osteocalcin (OC)] levels, changes in bone density, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** A total of 120 patients were included, with 60 patients in each group. After treatment, the total effective rate of the combination group was 93.33%, significantly higher than the control group's 73.33% ($P<0.05$). The levels of FBG, 2hPG, HbA1c, TC, TG, and LDL-C in two groups were significantly lower than those before treatment, while the levels of HDL-C, OPG, BALP, OC, and bone density in the femoral neck and lumbar spine were significantly higher than before treatment ($P<0.05$); and all indicators of the combined group were better than those of the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Sitagliptin and metformin combined with zoledronic acid in the treatment of patients with T2DM complicated with OP is more effective in regulating their glycolipid metabolism and bone metabolism levels, increasing bone density, improving therapeutic effects, and it has better safety than zoledronic acid alone.

【Keywords】 Type 2 diabetes mellitus; Osteoporosis; Sitagliptin and metformin; Zoledronic acid; Glucose and lipid metabolism; Bone metabolism

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种多发的慢性代谢性疾病, 其在所有糖尿病患者中占比 90% 以上, 以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能逐渐下降为主要特征, 危害性较大^[1]。由于 T2DM 患者长时间处于高血糖状态, 易引发其他慢性疾病, 导致机体器官功能受损, 严重者会导致肾衰竭甚至截肢, 大大提高了致残率和致死率^[2]。骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是 T2DM 常见的并发症之一, 属于代谢性骨病, 主要特征是骨量减少和骨微结构破坏, 导致骨骼脆弱和易发生骨折^[3]。T2DM 患者由于胰岛素抵抗和高血糖状态, 骨骼代谢受到影响, 导致骨量减少、骨微结构破坏, 骨代谢过程受到影响, 从而增加了 OP 风险^[4]。

双膦酸盐类药物已广泛应用于临床治疗 OP 等疾病, 唑来膦酸作为一种高效的双膦酸盐类药物, 主要通过抑制破骨细胞的活性, 从而减少骨吸收, 最终达到治疗目的^[5]。但有研究^[6]发现, 使用唑来膦酸单药治疗 T2DM 合并 OP 患者, 其骨代谢改善效果可能逊于未合并糖尿病的 OP 患者, 主要是由于 T2DM 相关的慢性炎症、高糖毒

性、胰岛素抵抗及晚期糖基化终末产物积累等病理环境, 可能干扰了骨重塑过程, 影响药物的骨保护效力。西格列汀二甲双胍是一种复方制剂, 包含西格列汀和二甲双胍两种降糖药物成分, 在降低血糖治疗中占有重要地位^[7]。然而, 关于西格列汀二甲双胍与唑来膦酸联用, 针对 T2DM 合并 OP 患者的治疗方案, 其临床效果, 特别是对糖脂代谢和骨代谢影响的研究目前非常有限。因此, 本研究采用前瞻性随机对照试验, 观察西格列汀二甲双胍联合唑来膦酸对 T2DM 合并 OP 患者糖脂代谢及骨代谢水平的影响, 以期为临床治疗提供新的参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组

选择 2021 年 1 月—2024 年 1 月南通市第二人民医院收治的 T2DM 合并 OP 患者为研究对象, 均为门诊患者。

1.1.1 样本量计算

基于预试验结果, 按照公式 $N=Z^2 \times [P \times (1-P)] \div E^2$ (式中 N 为样本量; Z 为统计量,

检验水准 $\alpha=0.05$, 检验效能 $1-\beta=0.8$, 95%CI 时, $Z=1.96$; E 为误差值, $E=10\%$; P 为预期有效率, $P=64\%$, 计算出样本量为 89 例, 考虑可能存在脱落病例, 因此本研究设定的样本量为 120 例。

1.1.2 纳入排除标准

纳入标准: ①符合 T2DM 诊断标准^[8]; ②符合 OP 诊断标准^[9], 且通过 X 线骨密度仪检测显示骨密度 T 值 ≤ -2.5 个标准差; ③年龄 45~75 岁, 均为初诊患者; ④患者基本资料无缺失。

排除标准: ①重要脏器功能存在明显异常; ②伴有其他急性并发症; ③对研究药物过敏; ④合并高脂血症、心脑血管疾病、免疫系统疾病或甲亢等疾病; ⑤患有严重认知障碍或依从性差。

1.1.3 分组方法

采用随机数字表法, 由独立统计师生成分配序列, 密封于不透光信封中, 患者入组后拆封分配至联合组或对照组。

由于唑来膦酸注射液输液操作的特殊性 & 西格列汀二甲双胍片需长期口服的临床实际, 对受试者和干预实施者设盲存在操作困难, 为减少偏倚, 设定干预实施者 (负责给药) 知晓分组信息, 而结局评估者 (负责指标检测与疗效判定) 不参与治疗过程且对分组信息不知情, 独立统计师负责随机分配。

本研究已通过南通市康复医院 (南通市第二人民医院) 伦理委员会审核批准 [南通市康复医院基地 (伦) 审第 (2020112209) 号], 所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均于每晚睡前皮下注射精蛋白生物合成人胰岛素注射液 [诺和诺德 (中国) 制药有限公司, 批号: 2018124832, 规格: 300 IU: 3 mL], 剂量为 $0.1\sim 0.15\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}$; 并口服碳酸钙 D₃ 片 [赫力昂 (苏州) 制药有限公司, 批号: 921361200202, 规格: 每片含钙 600 mg/ 维生素 D₃ 125 IU] 1 片, qd。

对照组患者给予唑来膦酸注射液 [河北仁合益康药业有限公司, 批号: ZH20233205A, 规格: 100 mL: 5 mg (按 $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2$ 计)] 5 mg 溶于 0.9% 氯化钠注射液 500 mL, ivd (滴注时间 $\geq 15\text{ min}$), 每年 1 次。

联合组患者在对照组治疗基础上加用西格列汀二甲双胍片 (II) [浙江华海药业股份有限公

司, 批号: 211025C, 规格: 每片含磷酸西格列汀 50 mg, 盐酸二甲双胍 850 mg] 1 片, bid。

2 组患者治疗期间通过门诊复诊 (每月 1 次) 和电话随访 (每 2 周 1 次) 进行随访观察, 治疗 6 个月后评估疗效^[10]。

1.3 结局指标

1.3.1 一般资料

收集 2 组患者年龄、性别、病程、体质量指数、吸烟史、饮酒史、钙摄入量、维生素 D 摄入量、钠摄入量、有氧运动时间。其中钙及维生素 D 摄入量采用 3 d 24 h 膳食回顾法 (包含 2 个工作日和 1 个休息日), 由 trained dietitians 使用标准化食物模型辅助患者回忆, 通过华西医科大学营养分析软件 (V3.0) 计算营养摄入量, 该方法参考中国居民膳食指南 (2016) 评估标准^[11]; 钠摄入量通过 24 h 尿钠排泄测定法计算。

1.3.2 临床疗效

治疗 6 个月后, 评估 2 组临床疗效。疗效评定标准: 显效, 治疗后患者临床症状基本消失, 血糖水平恢复正常或空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖 (2h postprandial blood glucose, 2hPG) 水平降低 $> 20\%$; 有效, 治疗后患者临床症状显著缓解, FBG、2hPG 水平降低 $10\%\sim 20\%$; 无效, 治疗后患者临床症状无变化, 血糖水平未达标^[12]。总有效率 = (显效 + 有效) 例数 / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 糖脂代谢指标

治疗前及治疗 6 个月后, 清晨采集患者 3 mL 空腹静脉血, 离心分离血清, 保存至 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱。采用葡萄糖氧化酶法检测 FBG、2hPG 水平, 试剂盒来自北京利德曼生化股份有限公司; 采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) 水平, 试剂盒来自济南爱来宝仪器设备有限公司。采用 BK-400 全自动生化分析仪 (山东博浩生物科技有限公司) 检测总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平。

1.3.4 骨代谢指标

治疗前及治疗 6 个月后, 采用电化学发光免疫法检测骨保护素 (osteoprotegerin, OPG)、骨

钙素 (osteocalcin, OC) 水平, 试剂盒来自罗氏诊断有限公司; 采用贝克曼酶法检测骨特异性碱性磷酸酶 (bone-specific alkaline phosphatase, BALP) 水平, 试剂盒来自美国贝克曼库尔特有限公司。

1.3.5 骨密度

治疗前及治疗 6 个月后, 采用 LM-LUX 双能 X 射线骨密度仪 (莱福医疗设备有限公司) 测量患者股骨颈、腰椎骨密度水平。

1.3.6 药品不良反应

治疗期间, 观察并记录 2 组不良反应发生情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnov 法检验正态性, 正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间和组内治疗前后比较分别采用独立、配对样本 t 检验; 计数资料以 n (%) 表示, 比较采用 χ^2 或连续性校正 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 120 例患者, 每组各 60 例。2 组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具

有可比性。见表 1。

2.2 临床疗效比较

治疗 6 个月后, 联合组总有效率为 93.33%, 明显高于对照组的 73.33% ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 糖脂代谢指标比较

治疗前, 2 组各项糖脂代谢指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组 FBG、2hPG、HbA1c 及 TC、TG、LDL-C 等指标较治疗前明显降低, HDL-C 水平则较前明显增加 ($P < 0.05$); 且联合组各项指标均明显优于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 骨代谢指标比较

治疗前, 2 组各项骨代谢指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组的 OPG、BALP、OC 水平均较治疗前显著升高 ($P < 0.05$); 且联合组各项指标均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 骨密度水平比较

治疗前 2 组骨密度各项指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 2 组各项骨密度水平均较治疗前明显提高 ($P < 0.05$); 且联合组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

表1 两组患者一般资料比较[$n, \bar{x} \pm s, n$ (%), $n=60$]

Table 1. Comparison of general data between the two groups [$n, \bar{x} \pm s, n$ (%), $n=60$]

指标	联合组	对照组	t/χ^2	P
年龄 (岁)	59.88 $\pm$ 9.33	60.21 $\pm$ 9.17	0.195	0.845
性别			0.135	0.714
男	34 (56.67)	32 (53.33)		
女	26 (43.33)	28 (46.67)		
病程 (年)	2.21 $\pm$ 1.02	2.17 $\pm$ 1.05	0.212	0.833
身体质量指数 ($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)	23.62 $\pm$ 2.24	23.48 $\pm$ 2.31	0.337	0.737
吸烟史	26 (43.33)	22 (36.67)	0.556	0.456
饮酒史	20 (33.33)	17 (28.33)	0.352	0.553
钙摄入量 ($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	1 050.33 $\pm$ 106.41	1 037.82 $\pm$ 112.55	0.626	0.533
维生素 D 摄入量 ($\text{IU} \cdot \text{d}^{-1}$)	612.72 $\pm$ 83.56	620.05 $\pm$ 80.17	0.490	0.625
钠摄入量 ($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	2 001.51 $\pm$ 187.34	2 015.46 $\pm$ 180.29	0.416	0.679
有氧运动时间 (分钟/周)	125.26 $\pm$ 22.74	121.17 $\pm$ 23.68	0.965	0.337

表2 2组患者临床疗效比较[n (%), $n=60$]

Table 2. Comparison of clinical efficacy between the two groups [n (%), $n=60$]

组别	显效	有效	无效	总有效率
联合组	34 (56.67)	22 (36.66)	4 (6.67)	56 (93.33)
对照组	25 (41.67)	19 (31.66)	16 (26.67)	44 (73.33)
连续性校正 χ^2				7.260
P				0.007

表3 2组患者治疗前后糖脂代谢指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)Table 3. Comparison of changes in glycolipid metabolism indicators of the two groups of patients before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

糖脂代谢指标	时间段	联合组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
FBG (mmol · L ⁻¹)	治疗前	10.75 ± 1.63	11.05 ± 1.15	1.165	0.246
	治疗后	7.56 ± 0.91 ^a	8.23 ± 0.99 ^a	3.859	<0.001
2hPG (mmol · L ⁻¹)	治疗前	13.68 ± 2.16	13.15 ± 2.27	1.310	0.193
	治疗后	8.71 ± 1.22 ^a	9.64 ± 1.58 ^a	3.609	0.001
HbA1c (%)	治疗前	8.52 ± 1.55	8.89 ± 1.81	1.203	0.232
	治疗后	6.27 ± 0.94 ^a	7.13 ± 1.16 ^a	4.462	<0.001
TC (mmol · L ⁻¹)	治疗前	6.29 ± 1.04	6.38 ± 1.09	0.463	0.644
	治疗后	3.85 ± 0.66 ^a	4.72 ± 0.78 ^a	6.595	<0.001
TG (mmol · L ⁻¹)	治疗前	2.18 ± 0.48	2.12 ± 0.51	0.664	0.508
	治疗后	1.46 ± 0.19 ^a	1.67 ± 0.28 ^a	4.807	<0.001
HDL-C (mmol · L ⁻¹)	治疗前	1.28 ± 0.38	1.26 ± 0.36	0.296	0.768
	治疗后	1.95 ± 0.55 ^a	1.61 ± 0.43 ^a	3.772	0.003
LDL-C (mmol · L ⁻¹)	治疗前	3.46 ± 0.57	3.51 ± 0.51	0.506	0.614
	治疗后	2.31 ± 0.22 ^a	2.65 ± 0.34 ^a	6.503	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a*P* < 0.05。表4 2组患者治疗前后骨代谢指标变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)Table 4. Comparison of changes in bone metabolism indicators before and after treatment in the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$, $n=60$)

骨代谢指标	时间段	联合组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
OPG (ng · L ⁻¹)	治疗前	290.63 ± 30.22	293.27 ± 30.67	0.475	0.636
	治疗后	330.58 ± 35.11 ^a	316.61 ± 32.73 ^a	2.254	0.026
BALP (U · L ⁻¹)	治疗前	12.57 ± 2.02	13.04 ± 2.21	1.216	0.226
	治疗后	21.82 ± 3.34 ^a	17.55 ± 2.92 ^a	7.455	<0.001
OC (μg · L ⁻¹)	治疗前	14.46 ± 2.17	14.19 ± 2.10	0.693	0.490
	治疗后	20.54 ± 3.23 ^a	16.88 ± 2.66 ^a	6.775	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a*P* < 0.05。表5 2组患者治疗前后骨密度水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$, $g \cdot cm^{-2}$, $n=60$)Table 5. Comparison of bone mineral density changes before and after treatment in the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$, $g \cdot cm^{-2}$, $n=60$)

骨密度指标	时间段	联合组	对照组	<i>t</i>	<i>P</i>
股骨颈	治疗前	0.58 ± 0.05	0.59 ± 0.07	0.900	0.370
	治疗后	0.84 ± 0.10 ^a	0.72 ± 0.09 ^a	6.909	<0.001
腰椎	治疗前	0.61 ± 0.07	0.62 ± 0.08	0.729	0.468
	治疗后	0.90 ± 0.13 ^a	0.79 ± 0.11 ^a	5.003	<0.001

注: 与本组治疗前比较, ^a*P* < 0.05。

2.6 药品不良反应比较

治疗期间, 联合组共发生 9 例不良反应, 其中 4 例发热, 3 例恶心, 2 例头晕, 不良反应总发生率为 15.00%; 对照组共发生 6 例不良反应, 包括 5 例发热, 1 例肌痛, 总发生率为 10.00%。2 组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.686$, $P=0.408$)。

3 讨论

当前, 临床有关 T2DM 合并 OP 的发病机制

尚未明确, 多认为与胰岛素抵抗、高渗性利尿、糖脂代谢异常、激素水平失衡等对骨代谢产生影响密切相关^[13]。既往研究发现, 长期的高血糖状态会导致微血管病变, 影响骨骼的血液供应, 进而影响骨细胞的代谢和骨质的形成, 同时胰岛素抵抗会导致骨形成减少, 骨吸收增加, 从而易形成 OP, 而血糖控制不佳会加重 OP, 危及患者健康^[14]。因此, 如何有效安全的控制血糖水平, 并重视其对骨代谢的影响, 对改善 T2DM 合并 OP 患者预后有着重要的现实意义。

本研究表明,联合组总有效率显著高于对照组,疗效更佳。且联合组 FBG、2hPG、HbA1c 及 TC、TG、LDL-C、HDL-C 等糖脂代谢指标在治疗后有明显改善,均优于对照组。表明西格列汀二甲双胍联合唑来膦酸可有效改善糖脂代谢。唑来膦酸通过抑制破骨细胞活性,减少了骨骼中钙离子的释放,从而稳定钙离子水平,改善胰岛素敏感性,降低血糖水平,还能通过调节脂肪组织中的脂联素水平来改善糖脂代谢,同时唑来膦酸能够抑制破骨细胞释放的炎症因子,从而减轻炎症反应,间接改善糖脂代谢水平^[15]。西格列汀二甲双胍片内含西格列汀和二甲双胍两种降糖成分,具有双重作用机制,西格列汀是一种二肽基肽酶-4 抑制剂,能够增强内源性胰岛素分泌,同时抑制胰高血糖素的释放,从而有效降低血糖水平;而二甲双胍则通过减少肝脏的糖原分解和糖异生,增加外周组织对葡萄糖的利用,进一步降低血糖^[16]。此外,二甲双胍能够降低 TG 和 LDL-C 水平,同时提高 HDL-C 水平;而西格列汀则通过改善胰岛素敏感性,间接促进脂质代谢的正常化,进而共同改善患者的脂质代谢^[17]。西格列汀二甲双胍与唑来膦酸联用,能更好地调节 T2DM 合并 OP 患者糖脂代谢水平,提高治疗效果。

骨代谢是指骨骼的形成和吸收过程,而骨密度则是衡量骨骼强度和健康的重要指标,在 T2DM 患者中,高血糖环境能促进破骨细胞生成,抑制成骨细胞的活性,减少骨基质的合成,降低骨密度和 OPG、BALP、OC 水平,减少骨细胞数,增加 OP 风险^[18-19]。本研究结果显示,治疗后联合组 OPG、BALP、OC 水平较前明显改善,且均优于对照组,股骨颈、腰椎骨密度水平也有显著改善,并优于对照组。提示西格列汀二甲双胍联合唑来膦酸能骨代谢水平,增加骨密度。原因是西格列汀能够增强内源性肠促胰岛素激素(如胰高血糖素样肽-1)的活性,而胰高血糖素样肽-1 能够刺激胰岛素样生长因子-1 的分泌,后者是骨骼生长和修复的重要调节因子,其表达增加有助于促进骨形成,减少骨吸收,从而增加骨密度^[20]。同时,二甲双胍被认为具有直接的骨保护作用,能够促进成骨细胞的活性,抑制破骨细胞的生成,从而增加骨密度,并通过降低炎症因子来减轻炎症对骨代谢的负面影响^[21]。

本研究中联合组不良反应以发热及胃肠道不适为主,与唑来膦酸的急性期反应及二甲双胍的不良反应特征相符。2 组不良反应总发生率差异无统计学意义,提示联合用药未显著增加风险。

本研究存在如下局限性:①受时间等限制纳入样本量较少;②未采用双盲设计,开放性试验可能因主观因素引入偏倚,未来仍需大样本双盲研究验证结论。

综上所述,相较于单独使用唑来膦酸,西格列汀二甲双胍联合唑来膦酸可改善 T2DM 合并 OP 患者糖脂代谢及骨代谢水平,增加骨密度,提升疗效,且安全性较好。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 高晶晶,高艳虹. 早发 2 型糖尿病流行病学、临床特征及病因机制的研究进展[J]. 内科理论与实践, 2022, 17(4): 344-348. [Gao JJ, Gao YH. Research progress on epidemiology, clinical characteristics and etiological mechanism of early onset type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Internal Medicine Theory and Practice, 2022, 17(4): 344-348.] DOI: [10.16138/j.1673-6087.2022.04.015](https://doi.org/10.16138/j.1673-6087.2022.04.015).
- 2 Zhang J, Chen Y, Zou L, et al. Prognostic nutritional index as a risk factor for diabetic kidney disease and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2023, 60(2): 235-245. DOI: [10.1007/s00592-022-01985-x](https://doi.org/10.1007/s00592-022-01985-x).
- 3 Zhao H, Zheng C, Gan K, et al. High body mass index and triglycerides help protect against osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020: 1517879. DOI: [10.1155/2020/1517879](https://doi.org/10.1155/2020/1517879).
- 4 刘爱云. 阿仑膦酸钠联用唑来膦酸治疗骨质疏松[J]. 医学新知杂志, 2019, 29(4): 448-448, 452. [Liu AY. Alendronate sodium combined with zoledronic acid in the treatment of osteoporosis[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2019, 29(4): 448-448, 452.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-5511.2019.04.033](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-5511.2019.04.033).
- 5 崔孔蛟,张玉发. 唑来膦酸治疗骨质疏松症患者的骨密度与尿酸变化情况及相关性分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2023, 38(5): 546-547. [Cui KJ, Zhang YF. Changes of bone mineral density and uric acid in patients with osteoporosis treated with zoledronic acid and correlation analysis[J]. Chinese Journal of Bone and Joint Injury, 2019, 38(5): 546-547.] DOI: [10.7531/j.issn.1672-9935.2023.05.030](https://doi.org/10.7531/j.issn.1672-9935.2023.05.030).
- 6 麦锦辉,麦燕兴,吴秀芹. 胰岛素与唑来膦酸联合治疗对 2 型糖尿病合并骨质疏松患者骨代谢胰岛 β 细胞影响分析[J]. 河北医学, 2022, 28(11): 1926-1930. [Mai JH, Mai YX, Wu XQ. Analysis of the effects of combined insulin and zoledronic acid therapy on bone metabolism pancreatic β cells in patients

- with type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis[J]. Hebei Medicine, 2022, 28(11): 1926–1930.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-6233.2022.11.034](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6233.2022.11.034).
- 7 Gianchandani RY, Pasquel FJ, Rubin DJ, et al. The efficacy and safety of co-administration of sitagliptin with metformin in patients with type 2 diabetes at hospital discharge[J]. Endocr Pract, 2018, 24(6): 556–564. DOI: [10.4158/EP-2018-0036](https://doi.org/10.4158/EP-2018-0036).
- 8 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4–67. [Diabetes Society of Chinese Medical Association. Guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2018, 10(1): 4–67.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003).
- 9 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2017) [J]. 中国全科医学, 2017, 20(32): 3963–3982. [Osteoporosis and bone mineral salt Disease Branch, Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of primary osteoporosis[J]. Chinese Journal of General Medicine, 2017, 20(32): 3963–3982.] DOI: [10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.118](https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-9572.2017.00.118).
- 10 胥晓明, 李娜, 程晓光. ISCD 和 IOF 关于骨质疏松骨折风险评估 (FRAX) 临床应用的共识 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, (12): 1514–1516. [Xu XM, Li N, Cheng XG. Consensus of ISCD and IOF on the clinical application of osteoporotic fracture risk assessment (FRAX)[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2014, (12): 1514–1516.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2014.12.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2014.12.031).
- 11 杨月欣, 张环美. 《中国居民膳食指南 (2016)》简介[J]. 营养学报, 2016, 38(3): 209–217. [Yang YX, Zhang HM. Introduction to the *Dietary Guidelines for Chinese Residents (2016)*[J]. Chinese Journal of Nutrition, 2016, 38(3): 209–217.] https://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail?id=PeriodicalPaper_yingyxb201603001&dbid=WF_QK.
- 12 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会, 等. 糖尿病患者骨折风险管理的中国专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(7): 535–547. [Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Salt Diseases, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Society of Diabetes, et al. Chinese expert consensus on fracture risk management in diabetic patients[J]. Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism, 2019, 35(7): 535–547.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.07.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2019.07.001).
- 13 裴静英, 董志春, 王璟. 2 型糖尿病患者发生骨质疏松症的危险因素分析 [J]. 中国医师杂志, 2021, 23(9): 1391–1395. [Qiu JY, Dong ZC, Wang J. Risk factors of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Medical Medicine, 2021, 23(9): 1391–1395.] DOI: [10.3760/cma.j.cn431274-20200601-00704](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn431274-20200601-00704).
- 14 徐婉, 肖婧. 老年 2 型糖尿病患者血糖控制状况与合并骨质疏松症的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(10): 755–758. [Xu W, Xiao J. Relationship between blood glucose control and osteoporosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2019, 27(10): 755–758.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-6187.2019.10.008](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-6187.2019.10.008).
- 15 Yanhua M, Shen X, Zhongyue X, et al. Renal safety of zoledronic acid in patients with osteoporosis: a retrospective study[J]. Endocrine. 2024, 83(2): 459–465. DOI: [10.1007/s12020-023-03567-5](https://doi.org/10.1007/s12020-023-03567-5).
- 16 吴晓丽, 陈大双, 张悦玲. 西格列汀二甲双胍片 (II) 治疗 2 型糖尿病的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(2): 346–350. [Wu XL, Chen DS, Zhang YL. Clinical study of sitagliptin metformin tablets (II) in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. Modern Medicine and Clinic, 2018, 33(2): 346–350.] DOI: [10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.031](https://doi.org/10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.031).
- 17 余洋, 王路, 杨丽君, 等. 西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病伴骨质疏松症患者骨代谢的影响 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(8): 1064–1069. [Yu Y, Wang L, Yang LJ, et al. Effects of sitagliptin combined with metformin on bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2018, 24(8): 1064–1069.] DOI: [10.3969/j.issn.1006-7108.2018.08.016](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-7108.2018.08.016).
- 18 兰魁勇, 王伟, 沈俊宏, 等. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者的骨代谢指标变化分析 [J]. 新疆医科大学学报, 2022, 45(1): 70–74. [Lan KY, Wang W, Shen JH, et al. Changes of bone metabolism indexes in patients with type 2 diabetes mellitus combined with osteoporosis[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2022, 45(1): 70–74.] DOI: [10.3639/j.issn.1009-5551.2022.01.013](https://doi.org/10.3639/j.issn.1009-5551.2022.01.013).
- 19 Zhang J, Wang C, Yang Z, et al. Correlations of omentin-1 and leptin with bone metabolism and plasma glucose upon type 2 diabetes mellitus and osteoporosis[J]. Clin Lab, 2023, 69(3): 559–564. DOI: [10.7754/Clin.Lab.2022.220603](https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220603).
- 20 王敏, 王芳, 张海云, 等. 西格列汀二甲双胍片联合唑来膦酸治疗 2 型糖尿病并发骨质疏松症的临床疗效观察 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2018, 10(8): 85–88. [Wang M, Wang F, Zhang HY, et al. Clinical efficacy of sitagliptin and metformin tablets combined with zoledronic acid in the treatment of type 2 diabetes mellitus complicated with osteoporosis[J]. Chinese Journal of Frontiers in Medicine, 2018, 10(8): 85–88.] DOI: [10.12037/YXQY.2018.08-21](https://doi.org/10.12037/YXQY.2018.08-21).
- 21 杨晓彦, 孟振. 西格列汀联合二甲双胍对糖尿病患者的有效性及不良反应发生的影响 [J]. 中国药物与临床, 2020, 20(17): 2893–2895. [Yang XY, Meng Z. Effects of sitagliptin combined with metformin on the efficacy and occurrence of adverse reactions in patients with diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Medicine and Clinic, 2020, 20(17): 2893–2895.] DOI: [10.11655/zgywylc2020.17.031](https://doi.org/10.11655/zgywylc2020.17.031).

收稿日期: 2025 年 05 月 23 日 修回日期: 2025 年 08 月 12 日
本文编辑: 冼静怡 周璐敏