

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.03.009

# 沙格列汀与达格列净分别联合阿法骨化醇对 T2DM 性骨质疏松症患者疗效和 25- 羟维生素 D 水平, 骨代谢指标的影响 \*

吴 静 姜 惠 王 丽 束燕雯 孙 璐

(江苏大学附属人民医院内分泌科 江苏 镇江 212002)

**摘要 目的:** 对比研究沙格列汀与达格列净分别联合阿法骨化醇对 T2DM 性骨质疏松症(DOP)患者疗效、25- 羟维生素 D[25(OH)D]及骨代谢指标的影响。**方法:** 选入 2021.4~2024.4 收治的 DOP 患者 84 例,分为沙格列汀组(42 例)和达格列净组(42 例),两组均联合阿法骨化醇治疗。比较临床疗效、25(OH)D 水平及骨代谢指标。**结果:** (1)两组治疗后 FPG、2hPG、HbA1c 降低( $P<0.05$ ),组间比较无差异( $P>0.05$ )。(2)两组治疗后 BMD、血清 25(OH)D 和 OC 升高, PINP 降低( $P<0.05$ ),而沙格列汀组升高/降低幅度明显大于达格列净组( $P<0.05$ );(3)沙格列汀组治疗总有效率显著高于达格列净组(95.24% vs. 76.19%,  $P<0.05$ )。(4)两组均未见明显不良反应。**结论:** 沙格列汀与达格列净均可有效控制血糖水平,而前者在增加 BMD、改善骨代谢指标、提高 DOP 整体疗法方面更具优势。

**关键词:** 沙格列汀;达格列净;阿法骨化醇;T2DM;骨质疏松症;疗效;25(OH)D;骨代谢指标

**中图分类号:** R3; R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2025)03-468-06

## The Efficacy of Saxagliptin and Dapagliflozin Combined with Alfacalcidol in Patients with T2DM Induced Osteoporosis and Their Effects on 25 Hydroxyvitamin D Levels and Bone Metabolism Indicators\*

WU Jing, JIANG Hui, WANG Li, SHU Yan-wen, SUN Lu

\* 基金项目: 江苏省老年健康科研项目(LKM2022081); 镇江市科技计划项目(SH2022045);

镇江市重点研发计划(社会发展)项目(FZ2022092)

作者简介: 吴静(1981-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病, 骨质疏松, 高脂血症等内分泌代谢疾病, E-mail: 15862973015@163.com

(收稿日期: 2024-11-21)

(Department of Endocrinology, People's Hospital Affiliated to Jiangsu University,  
Zhenjiang, Jiangsu, 212002, China)

**ABSTRACT Objective:** To compare the therapeutic effects of saxagliptin and dapagliflozin combined with alfacalcidol on patients with type 2 diabetes induced osteoporosis (DOP), as well as their effects on 25 hydroxyvitamin D [25 (OH) D] and bone metabolism indicators. **Methods:** 84 DOP patients admitted from 2021.4 to 2024.4 were divided into saxagliptin (42) and dagliflozin (42). Both groups were combined with alfacaxiol. Clinical efficacy, 25 (OH) D level, and bone metabolism parameters were compared. **Results:** (1) FPG, 2 hPG, and HbA<sub>1c</sub> decreased after the two treatment groups ( $P<0.05$ ), and there was no difference between the groups ( $P>0.05$ ). (2) BMD, serum 25 (OH) D and OC increased, and PINP decreased ( $P<0.05$ ), while the increase / decrease in saxagliptin group was greater than that in dagagliflozin group ( $P<0.05$ ); (3) The total effective rate of the saxagliptin group was significantly higher than that of the dapagliflozin group (95.24% vs. 76.19%,  $P<0.05$ ). (4) No significant adverse reactions were observed in both groups. **Conclusion:** Both saxagliptin and dapagliflozin can effectively control blood glucose levels, with the former having more advantages in increasing BMD, improving bone metabolism indicators, and enhancing overall DOP therapy.

**Key words:** Saxagliptin; Dapagliflozin; Alfacalcitriol; T2DM; Osteoporosis; Therapeutic effect; 25 (OH)D; Bone metabolism indicators

**Chinese Library Classification(CLC):** R3; R587.1 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2025)03-468-06

## 前言

T2DM 是一种以血糖升高、胰岛素缺陷为特征的全身慢性代谢性疾病<sup>[1]</sup>。由于胰岛素是重要的骨生长调节因子,参与骨矿化效应,其缺乏易引起骨矿物质丢失,抑制骨形成,同时高血糖及其相关的高渗也抑制与成骨细胞成熟相关基因的表达<sup>[2]</sup>,使得糖尿病(diabetes mellitus, DM)性骨质疏松症(diabetes osteoporosis, DOP)的发生风险增加。Mohsin S 等<sup>[3]</sup>研究表明,与非 DM 患者相比,DM 患者的骨质疏松症(osteoporosis, OP)患病率高 4~5 倍。DOP 是 T2DM 患者在骨骼系统的重要并发症之一,是继发性 OP 的一种,不仅给患者带来长期的骨骼疼痛和功能障碍,相关骨折还会增加并发症发生率和死亡率<sup>[4,5]</sup>,严

重影响患者的生活质量。目前,DOP 的治疗方法包括限制饮食、加强体育锻炼、降糖药与抗 OP 药联合使用等,其中降糖药包括二甲双胍、SGLT-2 抑制剂(代表药物达格列净)、DPP-4 抑制剂(代表药物沙格列汀)等<sup>[6,7]</sup>,抗 OP 药包括阿法骨化醇、双膦酸盐等<sup>[8,9]</sup>,但何种组合可同时实现骨代谢和葡萄糖稳定的双重益处,一直是临床研究的热点。基于此,我们对比研究了沙格列汀与达格列净分别联合阿法骨化醇对 DOP 患者疗效、25(OH)D 及骨代谢指标的影响。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选入我院 2021.4~2024.4 收治的 DOP 患者 84 例,分为沙格列汀组和达格列净组,各 42

例。沙格列汀组:男 17 例,女 25 例;平均年龄( $61.44 \pm 4.79$ )岁;平均 T2DM 病程( $6.07 \pm 2.01$ )年;体重指数(body mass index, BMI)  $19.5 \sim 29.0 \text{ kg/m}^2$ , 平均( $24.37 \pm 2.41$ ) $\text{kg/m}^2$ ;OP 程度:轻度(T 值  $\leq -2.5$ )34 例,重度(T 值  $\leq -2.5$  同时有 1 次脆性骨折史)8 例。达格列净组:男 19 例,女 23 例;平均年龄( $61.28 \pm 4.83$ )岁;平均 T2DM 病程( $6.12 \pm 1.96$ )年;BMI 值  $19.0 \sim 29.5 \text{ kg/m}^2$ , 平均( $24.44 \pm 2.35$ ) $\text{kg/m}^2$ ;OP 程度:轻度 33 例,重度 9 例。两组一般资料无明显差异( $P > 0.05$ )。

## 1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合 T2DM 与 OP 的诊断标准,且病情处于稳定期,非骨折患者;(2)年龄 40~75 岁并且有独立行为能力;(3)近两周内未服用治疗 OP 的药物;(4)有固定居所满足随访要求;(5)患者及家属知情同意,自愿接受并积极配合本研究治疗方案。

排除标准:(1)存在除 T2DM 外可影响骨代谢的各类疾病,如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、肾上腺或甲状腺疾病等;(2)合并影响维生素 D、钙和磷吸收及调节的肾脏及消化道疾病;(3)已知对本研究药物过敏;(4)精神异常、依从性差、病例资料不全等影响疗效判定者。

## 1.3 治疗方法

两组均予以常规基础治疗,包括维持原有降糖方案、DM 饮食、DOP 相关知识宣教、养成良好的生活习惯(包括适度体育锻炼和阳光日照、保持积极乐观的心态、戒烟戒酒等)等,同时给予阿法骨化醇口服治疗,  $0.5 \mu\text{g/次}$ ,  $1 \text{ 次/d}$ , 空腹服用,服药后 30 min 内禁止进食或平卧。在此基础上,沙格列汀组:加服沙格列汀,  $5 \text{ mg/次}$ ,  $1 \text{ 次/d}$ , 早餐前口服;达格列净组:加服达格列净,  $10 \text{ mg/次}$ ,  $1 \text{ 次/d}$ , 早餐前口服。两组均持续用药 6 个月。

## 1.4 观察指标

(1)血糖水平 分别于治疗前后测定 FPG、2hPG 和 HbA1c 水平。

(2)骨密度(bone mineral density, BMD) 采用双能 X 线吸收测定仪分别测定第 1~4 腰椎(L1~L4)处 BMD 值,连续测 2 次,取平均值。

(3)血清 25(OH)D 及骨代谢指标检测 分别于治疗前后采集外周空腹静脉血,离心分离血清后采用全自动生化分析仪检测 25(OH)D、OC 和 PINP 水平。

(4)记录不良反应情况。

## 1.5 疗效判定<sup>[10]</sup>

显效:腰背疼痛等临床症状及体征基本消失,血糖指标恢复正常,BMD 及骨代谢指标明显改善;好转:症状明显改善,血糖及骨代谢有改善,但未达到正常值;无效:改善未达上述标准或无变化。显效 + 有效 = 总有效率。

## 1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0,检验标准  $\alpha=0.05$ ;计量资料为"平均数  $\pm$  标准差",t 检验;计数资料为例数(百分比), $\chi^2$  检验。

# 2 结果

## 2.1 血糖指标比较

两组治疗后 FPG、2hPG、HbA1c 均降低( $P < 0.05$ ),但两组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

## 2.2 两组 BMD、血清 25(OH)D 及骨代谢指标比较

与治疗前相比,两组治疗后 BMD、血清 25(OH)D 和 OC 升高,PINP 降低,沙格列汀组升高/降低幅度较达格列净组大( $P < 0.05$ ),见表 2。

## 2.3 两组临床疗效比较

沙格列汀组治疗总有效率高于达格列净组( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 两组血糖指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 1 Comparison of blood glucose indexes between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| Groups                   | FPG (mmol/L) |                          | 2hPG (mmol/L) |                          | HbA1c (%)    |                          |
|--------------------------|--------------|--------------------------|---------------|--------------------------|--------------|--------------------------|
|                          | Pretherapy   | Post-treatment           | Pretherapy    | Post-treatment           | Pretherapy   | Post-treatment           |
| Sagliptin group (n=42)   | 9.19 ± 1.95  | 6.28 ± 1.44 <sup>Δ</sup> | 13.52 ± 2.60  | 8.21 ± 2.15 <sup>Δ</sup> | 10.06 ± 1.48 | 6.36 ± 1.23 <sup>Δ</sup> |
| Dagliflozin group (n=42) | 9.24 ± 2.12  | 6.10 ± 1.32 <sup>Δ</sup> | 14.08 ± 2.45  | 7.90 ± 1.78 <sup>Δ</sup> | 9.97 ± 1.44  | 6.34 ± 1.39 <sup>Δ</sup> |
| t                        | 0.112        | 0.597                    | 0.954         | 0.720                    | 0.282        | 0.070                    |
| P                        | 0.911        | 0.552                    | 0.344         | 0.474                    | 0.778        | 0.944                    |

Note: compared with Pretherapy, <sup>Δ</sup>  $P < 0.05$ , the same below.

表 2 BMD、血清 25(OH)D 及骨代谢指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 2 Comparison of BMD, serum 25(OH)D and bone metabolic indexes ( $\bar{x} \pm s$ )

| Index                    |                | Sagliptin group (n=42)    | Dagliflozin group (n=42)  | t      | P       |
|--------------------------|----------------|---------------------------|---------------------------|--------|---------|
| BMD (g/cm <sup>2</sup> ) | Pretherapy     | 0.75 ± 0.07               | 0.76 ± 0.08               | 0.610  | 0.544   |
|                          | Post-treatment | 1.03 ± 0.05 <sup>Δ</sup>  | 0.85 ± 0.06 <sup>Δ</sup>  | 14.936 | < 0.001 |
| 25(OH)D (ng/mL)          | Pretherapy     | 23.07 ± 2.20              | 22.63 ± 2.11              | 0.878  | 0.383   |
|                          | Post-treatment | 33.06 ± 3.39 <sup>Δ</sup> | 30.40 ± 3.01 <sup>Δ</sup> | 3.570  | 0.001   |
| OC (ng/mL)               | Pretherapy     | 14.54 ± 2.27              | 14.63 ± 2.08              | 0.189  | 0.850   |
|                          | Post-treatment | 22.08 ± 2.19 <sup>Δ</sup> | 17.12 ± 2.99 <sup>Δ</sup> | 8.673  | < 0.001 |
| PINP (ng/mL)             | Pretherapy     | 56.23 ± 7.85              | 54.81 ± 8.40              | 0.751  | 0.455   |
|                          | Post-treatment | 40.71 ± 4.44 <sup>Δ</sup> | 44.06 ± 6.42 <sup>Δ</sup> | 2.611  | 0.011   |

表 3 临床疗效比较 [n(%)]

Table 3 Comparison of the clinical efficacy [n (%)]

| Groups                   | Excellence | Valid      | Invalid    | Total effective rate (%) |
|--------------------------|------------|------------|------------|--------------------------|
| Sagliptin group (n=42)   | 31 (73.81) | 9 (21.43)  | 2 (4.76)   | 40 (95.24)               |
| Dagliflozin group (n=42) | 22 (52.38) | 10 (23.81) | 10 (23.81) | 32 (76.19)               |
| $\chi^2$                 |            |            |            | 6.222                    |
| P                        |            |            |            | 0.013                    |

## 2.4 不良反应情况

治疗期间,两组均未出现明显不良反应,少数患者有轻度胃肠道反应,但继续服药后均自行缓解。

## 3 讨论

DOP 是 T2DM 患者常见且严重的并发症之一,发病率占总 DM 的 50% 以上<sup>[11]</sup>,主要是由于

胰岛素分泌不足,糖、脂肪、蛋白质和电解质代谢紊乱,使得骨吸收多于骨形成而引起<sup>[12,13]</sup>。DOP 的主要临床表现是 BMD 减少、骨组织微观结构破坏、小梁连接减少、骨皮质变薄和易骨折等<sup>[14]</sup>。而不同研究表明<sup>[15,16]</sup>,OP 相关骨折不仅降低患者的生活质量、增加医疗保健成本,还会进一步增加 T2DM 的死亡率。因此,做好 DOP

的防治尤为重要。

阿法骨化醇是治疗 OP 的常用药物,属于合成活性维生素 D,口服后由肠道迅速吸收,经肝内 25-羟基化酶作用生成 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>,提高钙(Ca)、磷(P)在肠道内的吸收程度及肾小管对 Ca、P 的重吸收,降低 Ca、P 消耗,增加血 Ca、P 水平,又促进钙化<sup>[17,18]</sup>;同时,1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>可刺激成骨细胞分泌胶原等,促进骨的生成,还可以抑制甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)的产生,降低血液中 PTH 含量,使骨骼内的破骨活动减弱,进一步改善 OP 症状<sup>[19,20]</sup>。但由于 DOP 是在 T2DM 的背景下发生的,单纯抗 OP 疗效有限,严格控制血糖是防治本病的关键,因此,降糖药与抗 OP 药联合是临床推荐的 DOP 用药方案<sup>[21,22]</sup>。

沙格列汀和达格列净是两类新型的降糖药物,在控制血糖、降低体重等方面显示出良好的作用。其中,沙格列汀可抑制 DPP-4 酶,减少 GLP-1 降解,进而增加内源性 GLP-1 水平,调节血糖水平<sup>[23]</sup>。而达格列净作为一种高效、可逆和高选择性的 SGLT2i,在进入人体后主要通过选择性抑制肾脏近曲小管 S1 和 S2 段的 SGLT2,使其暂时失去转运葡萄糖的能力,从而阻断肾脏对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖从尿中排泄,实现降低血糖的目的<sup>[24]</sup>;由于其独立于胰岛素发挥降糖作用,可与其他降糖药联用,低血糖风险最小。

本研究对比了沙格列汀与达格列净分别联合阿法骨化醇对 DOP 的疗效,结果显示,两组治疗后 FPG、2hPG、HbA<sub>1c</sub> 较治疗前明显降低( $P<0.05$ ),但两组之间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。说明沙格列汀与达格列净均具有良好的控制血糖效果。同时,与治疗前相比,两组治疗后 BMD、血清 25(OH)D 和 OC 明显升高, PINP 显著降低( $P<0.05$ ),而沙格列汀组升高/降低幅度明显大于达格列净组( $P<0.05$ )。说

明,沙格列汀更有利于 DOP 患者 BMD、血清 25(OH)D 及骨代谢指标的改善,究其原因:达格列净通过促进尿糖的排泄,达到降糖的作用,而这一过程也可增加肾小管对 P 的重吸收,进而影响 Ca、P 代谢,升高血 P,刺激 PTH 分泌、下调 1,25-(OH)<sub>2</sub>D,导致骨吸收增强,影响 BMD 及骨代谢指标;而沙格列汀通过减少 GLP-1 的降解,增加 GLP-1 的浓度,而 GLP-1 不仅直接参与血糖调控,还能通过调节成骨细胞 Wnt 通路,促进骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化,改善骨代谢。随之,沙格列汀组治疗总有效率显著高于达格列净组(95.24% vs. 76.19%,  $P<0.05$ ),且无严重不良反应。

综上所述,沙格列汀与达格列净均可有效控制血糖水平,而前者在增加 BMD、改善骨代谢指标、提高 DOP 整体疗法方面更具优势。

## 参 考 文 献(References)

- [1] Lu X, Xie Q, Pan X, et al. Type 2 diabetes mellitus in adults: pathogenesis, prevention and therapy [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 262.
- [2] 史婷婷,李婷,黄友鹏,等. 2 型糖尿病患者合并骨质疏松风险预测模型的范围综述[J]. 护理学报, 2024, 31(1): 52-57.
- [3] Mohsin S, Baniyas MM, AlDarmaki RS, et al. An update on therapies for the treatment of diabetes-induced osteoporosis [J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(9): 937-948.
- [4] Palacios S. Medical treatment of osteoporosis [J]. Climacteric, 2022, 25(1): 43-49.
- [5] Li SS, He SH, Xie PY, et al. Recent Progresses in the Treatment of Osteoporosis [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 717065.
- [6] Ebeling PR, Nguyen HH, Aleksova J, et al. Secondary Osteoporosis [J]. Endocr Rev, 2022, 43(2): 240-313.
- [7] Yan X, Li X, Liu B, et al. Combination therapy

- with saxagliptin and vitamin D for the preservation of  $\beta$ -cell function in adult-onset type 1 diabetes: a multi-center, randomized, controlled trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 158.
- [8] Zhou J, Liu B, Qin MZ, et al. Fall Prevention and Anti-Osteoporosis in Osteopenia Patients of 80 Years of Age and Older: A Randomized Controlled Study [J]. *Orthop Surg*, 2020, 12(3): 890-899.
- [9] Sahota O, Narayanasamy M, Bastounis A, et al. Bisphosphonate alternative regimens for the prevention of osteoporotic fragility fractures: BLAST-OFF, a mixed-methods study [J]. *Health Technol Assess*, 2024, 28(21): 1-169.
- [10] 常俊杰, 解强, 高俊, 等. 骨质疏松症, 膝关节炎症与 2 型糖尿病的共病机制 [J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2023, 16(4): 338-344.
- [11] 邴学震, 金智生. 糖尿病性骨质疏松的中医认识及临床治疗现状 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(11): 1623-1626.
- [12] Wu EL, Cheng M, Zhang XJ, et al. The role of non-coding RNAs in diabetes-induced osteoporosis [J]. *Differentiation*, 2023, 133: 98-108.
- [13] Kalra S, Joshi A, Kapoor N. Osteoporosis and diabetes: The dual pandemics [J]. *J Pak Med Assoc*, 2022, 72(8): 1663-1664.
- [14] Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis [J]. *Lancet*, 2019, 393(10169): 364-376.
- [15] Mitchell PJ, Chan DD, Lee JK, et al. The global burden of fragility fractures - what are the differences, and where are the gaps [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2022, 36(3): 101777.
- [16] Tebé C, Martínez-Laguna D, Carbonell-Abella C, et al. The association between type 2 diabetes mellitus, hip fracture, and post-hip fracture mortality: a multi-state cohort analysis [J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(12): 2407-2415.
- [17] 胡玲, 邹艺, 尹晓玲, 等. 阿法骨化醇联合唑来膦酸对骨质疏松症患者骨密度及 OPG、BMP-2 的影响 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(1): 93-96.
- [18] 黄美松, 李国臣, 张友娥, 等. 续断补肾汤联合阿法骨化醇软胶囊对 T2DM 并发骨质疏松患者血清 LCN2, BMP4 表达的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(7): 72-75.
- [19] Monney M, Jornayvaz FR, Gariani K. GLP-1 receptor agonists effect on cognitive function in patients with and without type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab*, 2023, 49(5): 101470.
- [20] Lyu H, Zhao SS, Zhang L, et al. Denosumab and incidence of type 2 diabetes among adults with osteoporosis: population based cohort study [J]. *BMJ*, 2023, 381: e073435.
- [21] Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. *Arch Osteoporos*, 2022, 17(1): 58.
- [22] Wang Q, Xie X, Zhang D, et al. Saxagliptin enhances osteogenic differentiation in MC3T3-E1 cells, dependent on the activation of AMP-activated protein kinase  $\alpha$  (AMPK $\alpha$ )/runt-related transcription factor-2 (Runx-2) [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 431-439.
- [23] Dhillon S. Dapagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes [J]. *Drugs*, 2019, 79(10): 1135-1146.
- [24] Son O. Comparison of the effect of Dapagliflozin and Pioglitazone on the risk of osteoporosis in postmenopausal women with Type-2 diabetes [J]. *Pak J Med Sci*, 2023, 39(5): 1238-1242.
- [25] Wang JY, Cheng YZ, Yang SL, et al. Corrigendum: Dapagliflozin Attenuates Hyperglycemia Related Osteoporosis in ZDF Rats by Alleviating Hypercalciuria [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 524.