

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.17.019

DPP-4 抑制剂对胰岛素治疗 2 型糖尿病患者血糖波动的影响*

黄汉伟¹,黎健南²,蔡雪¹,刘裕¹

(1. 广东医科大学附属中山医院/中山市陈星海医院内分泌科, 广东中山 528400;

2. 广东医科大学, 广东湛江 524000)

[摘要] **目的** 探讨西格列汀对门冬胰岛素 30 控制不佳的 2 型糖尿病(T2DM)患者血糖波动性的影响。**方法** 选择广东医科大学附属中山医院 2014 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日门冬胰岛素 30 控制不佳的 2 型糖尿病患者 90 例,随机分为三组:单纯持续皮下胰岛素注射治疗组(CSII 组),阿卡波糖联合 CSII 组(CSII+Aca 组),西格列汀联合 CSII 组(CSII+Sig 组)。每组各 30 例,强化治疗 2 周,最后 3 d 行 72 h 动态血糖监测(CGMS),观察 24 h 内平均血糖(24 h MBG)、最大血糖波动幅度(LAGE)、1 日内平均血糖波动幅度(MAGE)、餐后血糖尖峰峰值(PGS)、餐后血糖达峰时间(Δt)、餐后血糖漂移幅度(PPGE)、餐后血糖漂移时间(T 总)。治疗结束时比较胰岛素用量之差(Δ 胰岛素)、低血糖发生率、血糖达标率、血糖谱。**结果** 治疗 2 周后,CSII+Sig 组和 CSII+Aca 组的日内血糖波动指标(24 h MBG、LAGE 及 MAGE)及餐后血糖波动指标(PGS、 Δt 、PPGE、T 总)均显著低于 CSII 组($P < 0.05$);而 CSII+Sig 组与 CSII+Aca 组之间血糖波动指标的差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后比较 3 组 Δ 胰岛素、低血糖发生率、血糖达标率,CSII+Sig 组均偏低($P < 0.05$)。**结论** 短期 CSII 治疗联合应用西格列汀,其降糖效果不低於联合应用阿卡波糖,能平稳降糖,减轻该类患者全天血糖波动,有效减少 Δ 胰岛素,低血糖发生率更低。

[关键词] 糖尿病,2 型;DPP-4 抑制剂;西格列汀;阿卡波糖;血糖波动**[中图分类号]** R58**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)17-2365-04**Effect of DPP-4 inhibitor on glucose fluctuation in patients with type 2 diabetes mellitus treated by insulin***Huang Hanwei¹, Li Jiannan², Cai Xue¹, Liu Yu¹

(1. Department of Endocrinology, Affiliated Zhongshan Hospital/Guangdong Medical College, Zhongshan, Guangdong 528400, China; 2. Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong 524000, China)

[Abstract] **Objective** To probe into the effect of sitagliptin on blood glucose fluctuation of the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) and poor control by insulin aspart 30. **Methods** Ninety cases of T2DM and poor control by insulin aspart 30 in affiliated Zhongshan hospital from January 1, 2014 to December 31, 2014 were selected and randomly divided into three groups: simply continuous subcutaneous insulin injection(CSII), acarbose combined CSII group(CSII + Aca) and sitagliptin combined CSII group(CSII + Sig), 30 cases in each group. Three groups received the intensive treatment for 2 weeks, and 72-h continuous glucose monitoring was performed on last 3 d. The 24 h mean blood glucose(24 hMBG), largest amplitude of glycemic fluctuation(LAGE), mean amplitude of glycemic excursion(MAGE) within 1 d, postprandial blood glucose spike(PGS), postprandial glucose peak time(Δt), postprandial glucose excursion(PPGE) and total T were observed within 24 h. The difference of insulin dose(Δ insulin), hypoglycemia incidence, glucose-target rate, blood glucose profiles were compared at the end of treatment. **Results** After two-week treatment, intraday blood glucose variation indicators(24 hMBG, LAGE and MAGE) and postprandial blood glucose variation indicators(PGS, Δt , PPGE and total T) in the CSII+Sig and CSII+Aca groups were significantly lower than those in the CSII group($P < 0.05$), while the differences in blood glucose variation indicators between the CSII+Sig group and CSII+Aca group were not statistical significant($P > 0.05$). In the comparison after treatment, Δ insulin, hypoglycemia incidence and glucose-target rate in the CSII + Sig group were lower($P < 0.05$). **Conclusion** The combined application of short-term CSII and sitagliptin will achieve a better effect than the combination with acarbose, can smoothly and steadily reduces the blood glucose level, relieves the whole day glucose fluctuations, effectively reduces Δ insulin, and has lower hypoglycemia occurrence rate.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; DPP 4 inhibitor; sitagliptin; acarbose; glucose fluctuations

单纯的指尖血糖达标已远远不能满足人们的要求,随着动态血糖监测系统(CGMS)的广泛应用,糖尿病患者血糖波动逐渐为人们所重视:在空腹血糖及餐后血糖达标的同时还要求血糖曲线更符合正常的生理特点^[1-2]。研究表明,血糖波动越大,糖尿病慢性并发症发生概率越高^[3-4],由此可得在 2 型糖尿病(T2DM)患者中即使总体血糖控制较为理想,也需要采取有效

措施降低血糖波动。T2DM 患者治疗首先采取生活方式干预联合口服降糖药物控制血糖,随着病情的进展,部分患者需要单独或联合使用胰岛素控制血糖。目前有相当一部分每日多次皮下注射大剂量预混胰岛素的患者,由于仍无法良好控制血糖及慢性波动性高血糖,不仅降低了胰岛素治疗的疗效性、安全性及患者的依从性,亦因此导致糖尿病各种急慢性并发症,

* 基金项目:广东省中山市科技计划项目(2015B1154)。 作者简介:黄汉伟(1969—),硕士,副主任医师,主要从事内分泌代谢病诊疗方面研究。

表 1 3 组干预前一般情况及主要生化指标对比

| 测量项目 | CSII 组 | CSII+Aca 组 | CSII+Sig 组 | F/ χ^2 | P |
|---|--------------------|--------------------|--------------------|-------------|------|
| 性别(男/女, n/n) | 10/16 | 13/14 | 12/15 | 0.51 | 0.77 |
| 年龄($\bar{x}\pm s$, 岁) | 50.51 \pm 10.47 | 55.65 \pm 9.25 | 55.22 \pm 11.08 | 1.33 | 0.32 |
| HbA1c($\bar{x}\pm s$, %) | 8.42 \pm 2.10 | 8.75 \pm 2.53 | 8.09 \pm 1.76 | 1.39 | 0.25 |
| 病程($\bar{x}\pm s$, 年) | 6.60 \pm 6.70 | 6.70 \pm 4.70 | 6.20 \pm 5.20 | 0.73 | 0.26 |
| BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²) | 23.99 \pm 7.63 | 24.07 \pm 4.98 | 24.91 \pm 6.92 | 1.07 | 0.35 |
| SBP($\bar{x}\pm s$, mm Hg) | 118.50 \pm 28.74 | 119.96 \pm 28.65 | 117.74 \pm 20.20 | 1.33 | 0.27 |
| DBP($\bar{x}\pm s$, mm Hg) | 69.62 \pm 16.09 | 70.33 \pm 24.54 | 69.18 \pm 15.70 | 0.48 | 0.62 |
| FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L) | 11.35 \pm 7.29 | 10.60 \pm 7.69 | 11.73 \pm 9.27 | 0.53 | 0.59 |
| 2 h PG($\bar{x}\pm s$, mmol/L) | 16.46 \pm 7.82 | 16.47 \pm 9.18 | 16.97 \pm 6.65 | 0.22 | 0.81 |
| 预混胰岛素用量($\bar{x}\pm s$, U) | 40.09 \pm 5.74 | 40.00 \pm 5.75 | 40.17 \pm 5.84 | 0.04 | 0.96 |

2 h PG:餐后 2 h 血糖。

严重影响糖尿病患者的生存治疗。以西格列汀为代表的 DPP-4 抑制剂作为葡萄糖依赖性肠促胰岛素控制血糖的一类治疗 T2DM 新型药物,它通过对 α , β 细胞激素的双重调节作用,具有极少引起低血糖、增加体质量等不良反应的优点,是近年来治疗 T2DM 的新热点^[5-7]。由于西格列汀与传统口服降糖药在降低血糖波动幅度效力方面的比较研究在国内尚缺乏数据,故本研究以阿卡波糖及单用胰岛素治疗方案为对照比较评估西格列汀对多次皮下注射预混胰岛素血糖控制不佳的 T2DM 患者的血糖波动性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择广东医科大学附属中山医院 2014 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日 T2DM 患者 90 例,其中男 41 例,女 49 例,平均年龄(55.26 \pm 10.14)岁。纳入标准:(1)符合 1999 年 WHO 关于 T2DM 的诊断标准^[8];(2)年龄 20~70 岁,男女不限;(3)体质量指数(BMI)19~35 kg/m²;(4)入选前 1 个月未使用口服降糖药、内固醇激素、抗精神抑郁药物、水杨酸制剂及四环素类等药物;(5)经饮食控制、运动治疗+皮下胰岛素注射(门冬胰岛素 30,每日注射 2 次或以上)控制血糖,用量稳定 6 个月以上,空腹血糖(FPG)值 7.5~16.0 mmol/L,或糖化血红蛋白(HbA1c)7.0%~10.0%;(6)了解试验全过程,自愿参加并签署知情同意书。排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠糖尿病及糖尿病合并妊娠;(2)疾病应激状态;(3)其他内分泌系统疾病及抑郁症等精神性疾病;(4)严重并发症如增殖性或激光治疗的视网膜病变,引起疼痛的神经病变,严重感染,严重的肝肾功能损害或大血管病变;(5)不能合作。将 90 个受试者按随机区组设计均分为 3 组:胰岛素泵(CSII)组,采用单纯 CSII 治疗(诺和锐,规格:300 U/支);CSII+Aca(阿卡波糖)组,采用 CSII 联合联合阿卡波糖(拜唐苹,规格:50 mg/片),50 mg 3 次/天,餐时嚼服;CSII+Sig(西格列汀)组,采用 CSII 联合西格列汀(捷诺维磷酸西格列汀片,规格:100 mg/片),100 mg 1 次/天,口服。最终有 80 例完成,退出 10 例。其中 CSII 组 4 例,CSII+Aca 组 3 例,CSII+Sig 组 3 例未完成研究,中途退出者均是自动退出或不能配合医务人员。3 组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

1.2.1 屏蔽期 所有入选者进行为期 2 周的屏蔽期,停用影响血糖波动的药物,比如调脂药物和降血压药物。所有受试者依据情况给予相应的每日热量供给。门诊进行屏蔽期最后 3 d

住院。

1.2.2 糖尿病宣教 所有 T2DM 患者入组前进行糖尿病宣教,并按照营养师设计的表格进行饮食治疗,要求每位受试者每日进行 30 min 中等体力运动。

1.2.3 治疗方法 入院后 3 组均采用 CSII 治疗,根据血糖情况调整胰岛素用量,CSII+Aca 组加用阿卡波糖,CSII+Sig 组加入西格列汀。胰岛素泵(美敦力 712 型胰岛素泵)初始设定及调节按照美敦力卡所示:以患者体质量(kg) \times (0.4~0.8) U 为全天总量,全天量的 50%以基础量输入,50%作为负荷量在三餐前分别输入。基础率按照 6 段法分段,餐食剂量追加按照胰岛素敏感系数 1800 法则调节。每日晚餐前调整胰岛素基础率一次,使点血糖尽量达标:FPG 3.9~7.0 mmol/L,2 h FPG 3.9~10.0 mmol/L。强化治疗 2 周最后 3 d 使用 CGMS(美敦力公司生产 MMT-7102W 型)连续监测血糖 72 h。血糖达标参照《中国 2 型糖尿病防治指南》(2013 年版)。

1.2.4 监测指标 反映血糖波动控制参数 24 h 内平均血糖(24 h MBG)、最大血糖波动幅度(LAGE)、1 d 内平均血糖波动幅度(MAGE)、餐后血糖尖峰值(PGS)、餐后血糖达峰时间(Δt)、餐后血糖漂移幅度(PPGE)、餐后血糖漂移时间(T 总)。其中 MAGE 是目前评估 1 d 内血糖波动的“金标准”,先根据所有幅度小于或等于 1 SD 的血糖波动,统计患者 24 h 漂移幅度(AGE),以漂移峰值到谷值的方向计算其漂移幅度,MAGE 为所有血糖漂移幅度的平均值^[9]。24 h MBG、LAGE、PGS、 Δt 、T 总可由 CGMS 软件直接得出;MAGE、PPGE 可通过 CGMS 分析计算软件得出。

1.2.5 其他指标 比较 3 组患者治疗结束时与起始治疗时的胰岛素用量之差(Δ 胰岛素)、血糖达标情况及治疗期间 8 点血糖反应的低血糖发生情况,并记录其他不良事件的发生。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,符合正态分布计量资料的数据均用 $\bar{x}\pm s$ 表示。组间差异采用独立样本 t 检验,多组均数比较采用单因素方差分析;计数的等级资料的比较用秩和检验,一般应用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验进行,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义;当 3 组之间两两比较时 P 值检验水准校正为: $P'=2\alpha/(K(K-1))=0.0167$,当 $P<P'$ 时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组治疗后 CGMS 各指标的比较 CSII+Sig 组和 CSII+Aca 组的日内血糖波动指标(24 hMBG、LAGE 及

MAGE)及餐后血糖波动指标(PGS、 Δt 、PPGE、T 总)均显著低于 CSII 组;而 CSII+Sig 组的血糖波动指标比较 CSII+Aca 组,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2、3。

2.2 治疗后 3 组血糖控制情况、胰岛素用量比较 CSII+Aca 组和 CSII+Sig 组规律治疗 2 周后 FPG、2 h PG、治疗后胰岛素总量分别比 CSII 组有明显下降($P<0.05$),见表 4。

2.3 治疗后 3 组每日 8 次平均血糖谱比较 治疗后 CSII+Sig 组和 CSII+Aca 组较 CSII 组的空腹、中餐后 2 h、晚餐后 2 h 血糖、睡前、凌晨 3 点血糖有下降($P<0.05$)。而 CSII+Sig 组的早餐后 2 h 血糖比 CSII+Aca 组及 CSII 组下降更明显($P<0.05$),其余均差异无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 2 3 组治疗后日内血糖波动各指标比较($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

| 组别 | n | 24 h MBG | LAGE | MAGE |
|------------|----|------------------------|------------------------|------------------------|
| CSII 组 | 26 | 8.06±1.03 | 8.80±2.43 | 5.33±2.18 |
| CSII+Aca 组 | 27 | 7.20±0.82 ^a | 7.56±2.53 ^a | 3.46±2.52 ^a |
| CSII+Sig 组 | 27 | 7.17±1.10 ^a | 7.38±1.46 ^a | 3.13±1.99 ^a |
| F | | 6.85 | 7.86 | 18.74 |
| P | | 0.001 | 0.001 | 0.000 |

^a: $P<0.05$,与 CSII 组比较。

表 3 3 组治疗后 CGMS 显示的餐后血糖波动各指标比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | PGS(mmol/L) | Δt (min) | PPGE(mmol/L) | T 总(min) |
|------------|----|------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------------|
| CSII 组 | 26 | 10.63±3.04 | 68.37±27.16 | 4.06±2.64 | 189.34±21.65 |
| CSII+Aca 组 | 27 | 9.78±2.12 ^a | 58.13±20.13 ^a | 3.16±2.25 ^a | 170.48±19.78 ^a |
| CSII+Sig 组 | 27 | 9.59±2.70 ^a | 57.70±20.03 ^a | 3.08±2.02 ^a | 170.12±21.90 ^a |
| F | | 3.31 | 43.91 | 11.53 | 154.50 |
| P | | 0.04 | 0.00 | 0.00 | 0.00 |

^a: $P<0.05$,与 CSII 组比较。

表 4 治疗后 3 组血糖控制情况、胰岛素用量比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | Δ FPG(mmol/L) | Δ 2 h PG(mmol/L) | 起始胰岛素用量(U) | 治疗后胰岛素用量(U) |
|------------|----|-------------------------|-------------------------|------------|--------------------------|
| CSII 组 | 26 | -4.30±3.06 | -7.29±1.97 | 22.69±4.86 | 49.38±17.77 |
| CSII+Aca 组 | 27 | -4.87±3.35 ^a | -8.80±1.64 ^a | 23.00±6.01 | 39.30±16.99 ^a |
| CSII+Sig 组 | 27 | -4.97±3.02 ^a | -8.99±1.39 ^a | 22.80±5.27 | 40.11±14.41 ^a |
| F | | 0.36 | 14.34 | 0.41 | 50.51 |
| P | | 0.07 | 0.00 | 0.66 | 0.00 |

^a: $P<0.05$,与 CSII 组比较, Δ = 治疗后水平-基线水平。

表 5 治疗后 3 组 8 次平均血糖谱的比较($\bar{x}\pm s$)

| 时间 | CSII 组 | CSII+Aca 组 | CSII+Sig 组 | F | P |
|---------|------------|------------------------|-------------------------|-------|------|
| 空腹 | 6.64±1.06 | 6.00±0.98 ^a | 6.01±1.45 ^a | 3.06 | 0.05 |
| 早餐后 2 h | 8.63±0.84 | 8.35±1.59 | 7.79±0.99 ^{ab} | 4.24 | 0.02 |
| 中餐前 | 7.10±1.39 | 6.77±0.67 | 6.67±1.18 ^a | 1.21 | 0.30 |
| 中餐后 2 h | 10.20±0.78 | 9.33±0.68 ^a | 9.18±0.92 ^a | 10.02 | 0.00 |
| 晚餐前 | 7.33±1.33 | 6.86±0.98 | 6.97±1.28 | 1.31 | 0.28 |
| 晚餐后 2 h | 10.49±1.31 | 9.34±0.68 ^a | 9.20±0.68 ^a | 14.85 | 0.00 |
| 睡前 | 7.24±0.66 | 6.70±1.25 ^a | 6.73±0.52 ^a | 2.88 | 0.06 |
| 凌晨 3 点 | 6.85±0.61 | 6.31±0.93 ^a | 6.34±0.71 ^a | 3.17 | 0.04 |

^a: $P<0.05$,与 CSII 组比较;^b: $P<0.05$,与 CSII+Aca 组比较。

表 6 治疗后两组低血糖发生率、血糖达标率比较[n(%)]

| 组别 | n | 低血糖发生率 | 血糖达标率 |
|------------|----|---------------------|-----------------------|
| CSII 组 | 26 | 4(15.4) | 18(69.2) |
| CSII+Aca 组 | 27 | 1(3.7) | 23(85.2) |
| CSII+Sig 组 | 27 | 0(0.0) ^a | 25(92.6) ^a |
| χ^2 | | 5.80 | 5.11 |
| P | | 0.06 | 0.07 |

^a: $P<0.05$,与 CSII 组比较。

2.4 治疗后 3 组低血糖发生率、血糖达标率比较 CSII+Sig 组的低血糖发生率较 CSII 组低($P<0.05$),CSII+Sig 组的血糖达标率较 CSII 组高($P<0.05$),见表 6。

3 讨论

健康人血糖亦呈波动性变化,由于胰岛功能健全,外周组织对胰岛素敏感,在神经、内分泌和肝脏等调节下,血糖变化幅度小、频率高^[10]。T2DM 患者表现为血糖的过度偏移并持续较长时间,同时伴有血糖尖峰的延迟^[11]。造成血糖波动的原因主要有两个,最主要的原因是餐后血糖的升高,餐后高血糖对血管的损害明显大于稳定、持续的高血糖;其次是胰岛素和口服降药使用不当引发的低血糖。由此,作者对这些已经采用每日多次预混胰岛素注射治疗,而血糖控制不佳的患者进行了日内、日间、餐后血糖漂移及低血糖情况的分析。

目前常用的评估日内 AGE 的参数主要有 MAGE、血糖的 SD 及 LAGE 等。其中血糖的 SD 反映所有血糖测定值的离散程度,但无法区分主要的和细微的血糖波动^[9]。血糖最高、最低值的差值主要观察单一的血糖波动,反映日内血糖最大波动的幅度^[9]。而 MAGE 则评估受试者大于 1 个 SD、主要与进餐相关的 AGE,真正反映血糖波动,而不仅仅是统计学意义上的离散特征^[9]。作者根据 CGMS 所提供的数据显示,西格列汀

或阿卡波糖联合应用胰岛素泵强化治疗,能显著降低 24 h MBG、LAGE 及 MAGE,提示西格列汀或阿卡波糖联合胰岛素泵强化治疗可减少日内血糖波动。

本研究结果显示,CSII 组治疗后能有效降低餐后高血糖及 FPG 水平,但不能很好降低 PPGE,从指尖血糖谱可以看出,CSII 组对降低餐后高血糖及 FPG 水平效果不如 CIIS+Sig 组和 CSII+Aca 组。为了评估西格列汀或阿卡波糖联合 CSII 治疗对 PPGE 的改善,本研究对餐后血糖波动漂移的相关指标进行分析,显示以上指标均较单用 CSII 治疗明显下降($P < 0.05$),提示西格列汀或阿卡波糖明显改善餐后高血糖状态。

UKPDS 表明,通过强化血糖控制能够降低 T2DM 大血管和微血管病变的发生风险^[4]。然而,随后大量的临床研究发现强化疗法却增加了心血管并发症的风险和病死率,因为强化疗法可导致低血糖和增加体质量^[12-13]。本研究对 3 组患者的低血糖发生事件进行记录,研究发现 CSII+Sig 组无人发生低血糖事件,CSII+Aca 组只有 1 例,而 CSII 组有 4 例;并且 CSII+Sig 组的低血糖发生率显著比 CSII 组低($P < 0.05$)。本研究还发现西格列汀或阿卡波糖联合 CSII 治疗后胰岛素总用量显著少于单纯使用 CSII 治疗;在血糖达标情况,CSII+Sig 组的血糖达标率最高,其次为 CSII+Aca 组,最后 CSII 组。由此认为,西格列汀或阿卡波糖联合 CSII 治疗可通过减少胰岛素用量,降低低血糖危险,从而提高血糖达标率。而加用西格列汀达标率最高,低血糖发生风险最低。

总而言之,西格列汀或阿卡波糖联合 CSII 治疗能显著控制血糖波动,这种作用主要归因于西格列汀和阿卡波糖都能够降低餐后血糖高峰及填补下一餐前血糖谷,达到消峰去谷的作用,减少血糖波动。尽管试验得出西格列汀与阿卡波糖联合 CSII 治疗在血糖波动控制方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但是加用西格列汀治疗后的血糖波动漂移的平均值比加用阿卡波糖小。作者认为这主要与两种口服降糖药作用机制不同有关,但不能排除样本量少所造成的误差。DPP-4 抑制剂通过增加内源性 GLP-1 活性,以葡萄糖依赖性方式刺激胰岛素分泌同时有效抑制胰高血糖素分泌,这种双重机制可以有效降低 HbA1c 并降低 FPG、餐后血糖水平及血糖波动^[14]。与其不同,阿卡波糖主要是通过小肠上皮竞争抑制碳水化合物水解酶使葡萄糖生成速度减慢,延缓胃肠排空,从而降低餐后葡萄糖峰值^[15]。因此,DPP-4 抑制剂的降糖作用更加体现血糖水平自身的调控。这大概是西格列汀减少血糖波动性的效果又略优于阿卡波糖的原因。由此可得西格列汀联合 CSII 治疗比单纯 CSII 治疗可以更好减轻患者全天血糖波动,减少胰岛素用量,低血糖发生风险低。

参考文献

[1] Kovatchev BP. Diabetes technology: markers, monitoring, assessment, and control of blood glucose fluctuations in diabetes[J]. *Scientifica*, 2012, 2012(6107): 283821.

[2] Liebl A, Henrichs HR, Heinemann L, et al. Continuous glucose monitoring: evidence and consensus statement for clinical use[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2013, 7(2): 500-519.

[3] Diabetes Control and Complications Trial Research Group,

Nathan DM, Genuth S, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 977-986.

- [4] UK prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type-2 diabetes (UKPDS33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853.
- [5] Neumiller JJ, Campbell RK. Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, 67(18): 1515-1525.
- [6] Tamez-Pérez HE, Grupo de Estudio SUMER. Efficacy and safety of initial treatment with glimepiride versus sitagliptin in type 2 diabetes[J]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 2015, 53(2): 142-148.
- [7] Hou L, Zhao T, Liu Y, et al. Efficacy and safety of sitagliptin compared with sulfonylurea therapy in patients with type 2 diabetes showing inadequately controlled glycosylated hemoglobin with metformin monotherapy: a meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(4): 1528-1536.
- [8] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of provisional [J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7): 539-953.
- [9] 周健, 喻明, 贾伟平, 等. 应用动态血糖监测系统评估 2 型糖尿病患者日内及日间血糖波动幅度[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22(3): 286-288.
- [10] 郁新迪, 翻斌斌, 陶小军, 等. 降糖药物对血糖波动影响的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(14): 2606-2608.
- [11] Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes; implications for therapy[J]. *Diabetes*, 2010, 59(11): 2697-2707.
- [12] Gerstein HC, Miller ME. Effects of intensive glycaemic control on ischaemic heart disease—Authors' reply[J]. *Lancet*, 2015, 385(9974): 1180-1181.
- [13] Potenza MA, Nacci C, Gagliardi S, et al. Cardiovascular complications in diabetes: lessons from animal models [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(12): 1806-1819.
- [14] Kaneto H, Matsuoka TA. Role of pancreatic transcription factors in maintenance of mature β -cell function[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(3): 6281-6297.
- [15] Kusunoki Y, Katsuno T, Myojin M, et al. Effect of additional administration of acarbose on blood glucose fluctuations and postprandial hyperglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus under treatment with alogliptin [J]. *Endocr J*, 2013, 60(4): 431-439.