

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.32.008

西格列汀对需要大剂量胰岛素治疗的老年 T2DM 患者 胰岛素抵抗及血糖波动的影响*

李英昭,郭向阳,尹洪涛,张秋萍,张素梅

(河南省信阳市中心医院内分泌科 464000)

[摘要] **目的** 观察西格列汀对需要大剂量胰岛素治疗的老年 2 型糖尿病(T2DM)患者胰岛素抵抗及血糖波动的影响。**方法** 100 例需要大剂量胰岛素治疗的老年 T2DM 患者分成两组:西格列汀组应用磷酸西格列汀片,每次 100 mg,1 次/天,口服;吡格列酮组应用盐酸吡格列酮片,每次 15 mg,1 次/天,口服。两组均同时应用胰岛素,疗程均为 12 周。比较两组患者治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、24 h 葡萄糖曲线下面积(AUC)、血糖变异系数(CV)、空腹 C 肽(FCP)、餐后 2 h C 肽(2hPCP)、空腹胰高血糖素(PGG)、餐后 2 h 胰高血糖素(2hPGG)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、日胰岛素用量(DID)、体质量指数(BMI)、血清 CA19-9 及尿酸(BUA)、低血糖发生的频次及药物的不良反应。**结果** 治疗 12 周后,西格列汀组患者的 FPG、2hPG、HbA1c、AUC、CV、PGG、2hPGG、TC、TG、SBP、DBP、DID 及 BMI 均较治疗前明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);吡格列酮组患者的 FPG、2hPG、HbA1c、AUC、CV 及 BUA 均较治疗前明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);西格列汀组患者治疗后的 2hPG、HbA1c、AUC、CV、PGG、2hPGG、TC、TG、SBP、DBP、DID 及 BMI 均低于吡格列酮组(均 $P < 0.05$),西格列汀组患者治疗后的 FCP 及 2hPCP 均高于吡格列酮组($P < 0.01$);西格列汀组的低血糖发生率低于吡格列酮组($P = 0.045$)。西格列汀组的不良反应发生率低于对照组($P = 0.043$)。**结论** 与吡格列酮相比,对需要大剂量胰岛素治疗的老年 T2DM 患者应用西格列汀可以减轻胰岛素抵抗,减少胰岛素剂量,降低低血糖发生率。

[关键词] 西格列汀;糖尿病,2 型;老年人;胰岛素抵抗;血糖波动**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)32-4492-05

Effect of sitagliptin on insulin resistance and glucose variability in elderly patients with type 2 diabetes mellitus requiring high-dose insulin therapy*

Li Yingzhao, Guo Xiangyang, Yin Hongtao, Zhang Qiuping, Zhang Sumei

(Department of Endocrinology, Xinyang Central Hospital, Xinyang, Henan 464000, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect of sitagliptin on insulin resistance and glucose variability in elderly patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) requiring high-dose insulin therapy. **Methods** A total of 100 elderly patients with T2DM failing to reach the standard application of large-dose insulin(> 60 U/d) treatment for three months or more [glycosylated hemoglobin(HbA1c) $> 8.0\%$] was randomly divided into sitagliptin group and pioglitazone group. Patients in sitagliptin group(50 cases) were treated with sitagliptin for oral use, 100 mg each time, once a day, and patients in pioglitazone group(50 cases) were treated with pioglitazone for oral use, 15 mg each time, once a day. The insulin dose was adjusted according to the blood glucose level in the two groups. Two groups were treated for 12 weeks. The indicators in both groups were compared, including fasting blood glucose(FBG), 2 hours postprandial glucose(2hPG), glycosylated hemoglobin(HbA1c), 24 hours glucose area under the curve(AUC), blood glucose coefficient of variation(CV), fasting C-peptide(FCP), 2 hours postprandial C-peptide(2hPCP), fasting glucagon(FGG), 2 hours postprandial glucagon(2hFGG), cholesterol(TC), triglyceride(TG), systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure(DBP), blood uric acid(BUA), daily insulin dosage(DID), body mass index(BMI), incidence of hypoglycemia and drug adverse reactions. **Results** After 12 weeks of treatment, the levels of FPG, 2hPG, HbA1c, AUC, CV, FGG, 2hFGG, TC, TG, SBP, DBP, DID and BMI in the sitagliptin group were significantly decreased than those before treatment($P < 0.05$ or $P < 0.01$); The levels of FPG, 2hPG, HbA1c, AUC, CV and BUA in the pioglitazone group were significantly decreased than those before treatment($P < 0.05$ or $P < 0.01$); Compared with the pioglitazone group, the levels of 2hPG, HbA1c, AUC, CV, FGG, 2hFGG, TC, TG, SBP, DBP, DID and BMI were significantly decreased in the sitagliptin group(all $P < 0.05$), and the levels of FCP and 2hPCP in the sitagliptin group were higher than those in the pioglitazone group(all $P < 0.01$). The incidence of hypoglycemia in the sitagliptin group was lower than that in the pioglitazone group($\chi^2 = 4.039, P = 0.045$). The incidence of adverse reactions in the sitagliptin group was lower than that in the pioglitazone group($\chi^2 = 3.979, P = 0.043$). **Conclusion** Sitagliptin combined with insulin is better than insulin combined with pioglitazone in elderly patients with T2DM requiring the application of high-dose insulin therapy, and the combining treatment could decrease insulin resistance, insulin dosage and the incidence of hypoglycemia.

[Key words] sitagliptin; diabetes mellitus, type 2; elderly; insulin resistance; glucose variability

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)进展到后期需要大剂量胰岛素治疗,合并胰岛素抵抗,多是由于出现了慢性胰岛 β 细胞功能衰竭或胰高血糖素抑制不足,细胞功能失调所致。因此,如何改善胰岛素抵抗和保护胰岛 β 细胞功能已成为研究的热点。近年来,基于肠促胰素的新型降糖药二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂应运而生,它以多环节发挥作用的降糖机制、显著的疗效及良好的安全性成为 T2DM 治疗的新亮点^[1]。西格列汀即是国内外首个批准用于临床的 DPP-4 抑制剂,进入临床以来广泛受到临床医师的青睐^[2]。噻唑烷二酮类(如吡格列酮)属胰岛素增敏剂,作用机制与胰岛素的存在有关,可减少外周组织和肝脏的胰岛素抵抗,它不能降低缺乏内源性胰岛素的血糖^[3]。目前胰岛素+西格列汀或者胰岛素+吡格列酮已成为胰岛素抵抗患者的备选方案,但有关两种方案疗效的对比研究报道较少。本研究选取需要大剂量胰岛素治疗 T2DM 患者为研究对象,分为两组后分别采用胰岛素+西格列汀和胰岛素+吡格列酮治疗随访 12 周,观察两组患者治疗前后血糖控制情况、胰岛素分泌功能的变化及其他相关指标,旨在为需要大剂量胰岛素治疗 T2DM 患者进一步治疗选择方案提供循证学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 6 月至 2015 年 12 月在本院内内分泌科门诊选择 T2DM 患者 100 例,纳入标准:(1)年龄 60~85 岁;(2)诊断符合 2013 年中华医学会糖尿病病学分会《糖尿病诊断和分类标准》^[4],空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L 或 75 g 葡萄糖负荷后 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L 或有糖尿病典型症状(包括多饮、多尿和不明原因的体质量下降)加随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L,需重复一次确认。并且血清谷氨酸脱羧酶抗体(抗-GAD)、胰岛细胞胞浆抗体(ICA)均阴性;(3)均应用大剂量胰岛素(>60 U/d)治疗 3 个月以上仍未达标,糖化血红蛋白(HbA1c)>8.0%。(4)所有患者均知情同意。排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠糖尿病或其他特殊类型的糖尿病;(2)曾合并酮症或酮症酸中毒、高渗昏迷;(3)甲状腺疾病,胰腺炎,皮质醇增多症,恶性肿瘤,继发性高血压,伴有严重的心、肺、肝、肾功能不全;(4)感染、外伤等处于应激状态者,长期或正在口服糖皮质激素;(5)胃肠吸收功能不良者;(6)妊娠

或哺乳期妇女;(7)对试验药物过敏。100 例患者分成两组,西格列汀组 50 例,失访 3 例,交通事故死亡 1 例,完成 46 例;吡格列酮组 50 例,中途改变治疗方案退出 4 例,完成 46 例。两组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、病程、伴发疾病、不良嗜好及合并用药等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1、2。西格列汀组和吡格列酮组各 50 例。本研究符合医院医学伦理委员会所制定的伦理学标准并得到该委员会的批准。

1.2 治疗方法 两组患者均接受糖尿病防治常识针对性的健康教育,指导并严格监管糖尿病饮食及适当运动,并针对伴发疾病采取相应的治疗措施。在维持原胰岛素治疗(每日 2 次预混胰岛素-精蛋白生物合成人胰岛素注射液,丹麦诺和诺德制药股份有限公司生产,国药准字 J20100040)的基础上,西格列汀组患者给予磷酸西格列汀片(捷诺维,杭州默沙东制药有限公司生产,国药准字 J20140095),每次 100 mg,1 次/天,口服;吡格列酮组给予盐酸吡格列酮片(重庆科瑞制药集团有限公司,国药准字 H20080217),每次 15 mg,1 次/天,口服。两组疗程均为 12 周。治疗期间严密监测血糖,每周门诊随访 1 次,根据空腹(5.0~7.0 mmol/L)和餐后血糖(5.0~11.0 mmol/L)调整胰岛素剂量。

1.3 观察指标 在治疗前和治疗后 12 周,两组患者分别于早晨空腹和口服 75 g 葡萄糖 2 h 后采集肘静脉血,检测两组患者的下列指标:(1)空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPG)采用葡萄糖氧化酶法检测,72 h 动态血糖监测应用美国敦力动态血糖监测仪;HbA1c 采用高效液相色谱(HPLC)法检测,应用美国 BIO-RAD 公司生产的 Variant II HbA1c 分析仪。(2)24 h 葡萄糖曲线下面积(AUC)参照 Matthews 方法计算,血糖变异系数(CV)=[$n \times \sum SG^2 - (\sum SG)^2$]/[$n \times (n-1)$]],其中 SG 代表动态血糖仪测得的血糖值,n 表示有效检测得到的每 5 分钟一个的动态血糖仪监测的血糖值总个数。(3)空腹 C 肽(FCP)、餐后 2 h C 肽(2hPCP)采用电化学发光免疫法检测,应用 Roche 公司试剂盒。(4)空腹胰高血糖素(PGG)、餐后 2 h 胰高血糖素(2hPGG)采用放射非平衡法检测,应用北京市曼哈顿生物医学技术有限公司生产的 Glucagon 放射 RIA 试剂盒。(5)血清糖链抗原(CA19-9)采用化学发光微粒子免疫分析(CMIA)

表 1 两组患者基线资料比较(n=46)

| 组别 | 男性 (n) | 年龄 (年, $\bar{x} \pm s$) | BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$) | 病程 (年, $\bar{x} \pm s$) | 高血压 (n) | 高脂血症 (n) | 肥胖 (n) | 吸烟 (n) | 饮酒 (n) |
|------------|-----------|-----------------------------|---|-----------------------------|------------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| 西格列汀组 | 34 | 68.74±5.25 | 24.55±2.59 | 14.67±7.54 | 12 | 37 | 33 | 31 | 19 |
| 吡格列酮组 | 31 | 69.57±4.89 | 23.88±2.38 | 13.62±6.15 | 15 | 40 | 29 | 27 | 22 |
| χ^2/t | 0.472 | -0.793 | 1.308 | 0.733 | 0.472 | 0.717 | 0.791 | 0.746 | 0.396 |
| P | 0.492 | 0.430 | 0.194 | 0.466 | 0.492 | 0.397 | 0.374 | 0.388 | 0.529 |

表 2 两组患者合并用药情况比较(n=46)

| 组别 | 双胍类 | 硝酸酯类 | 他汀类 | 阿司匹林 | CCB | ACEI | ARB |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 西格列汀组 | 5 | 11 | 31 | 12 | 5 | 4 | 3 |
| 吡格列酮组 | 7 | 8 | 34 | 10 | 3 | 6 | 5 |
| t | 0.383 | 0.597 | 0.472 | 0.239 | 0.137 | 0.499 | 0.137 |
| P | 0.536 | 0.440 | 0.492 | 0.625 | 0.711 | 0.503 | 0.711 |

CCB:钙通道阻滞剂;ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素 II 受体拮抗剂

表 3 两组患者治疗前后临床指标的比较($\bar{x} \pm s, n=46$)

| 项目 | 西格列汀组 | | | | 吡格列酮组 | | | |
|-------------------------|--------------------|---------------------------------|----------|----------|--------------------|--------------------|----------|----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> | 治疗前 | 治疗后 | <i>t</i> | <i>P</i> |
| FPG(mmol/L) | 9.85±1.64 | 6.83±1.44 | 10.720 | 0.000 | 9.79±1.58 | 6.95±1.47 | 10.513 | 0.000 |
| 2hPG(mmol/L) | 13.87±5.16 | 9.31±3.42 ^a | 4.889 | 0.000 | 13.46±4.83 | 11.32±4.10 | 2.335 | 0.024 |
| HbA1c(%) | 8.80±0.87 | 6.73±0.56 ^a | 12.597 | 0.000 | 8.75±0.83 | 7.11±0.82 | 24.368 | 0.000 |
| AUC(mmol/L) | 14 429.00±4 025.00 | 11 190.00±3 162.00 ^a | 2.032 | 0.001 | 14 317.00±3 860.00 | 12 554.00±3 725.00 | 2.485 | 0.017 |
| CV | 6.44±2.20 | 4.36±1.54 ^a | 6.690 | 0.000 | 6.39±2.18 | 5.21±1.65 | 5.059 | 0.000 |
| FCP(μg/L) | 0.62±0.16 | 0.79±0.15 ^b | -3.881 | 0.000 | 0.63±0.17 | 0.60±0.16 | 0.231 | 0.819 |
| 2hPCP(μg/L) | 1.43±0.35 | 2.17±0.41 ^b | -9.493 | 0.000 | 1.45±0.33 | 1.42±0.39 | 0.929 | 0.358 |
| PGG(ng/L) | 95.73±26.88 | 80.36±24.72 ^a | 2.823 | 0.007 | 96.47±27.53 | 94.74±25.90 | 0.017 | 0.987 |
| 2hPGG(ng/L) | 145.74±39.81 | 113.46±25.78 ^a | 4.752 | 0.000 | 143.65±40.22 | 139.63±27.08 | 0.312 | 0.757 |
| TC(mmol/L) | 5.73±1.20 | 5.11±1.14 ^a | 2.595 | 0.013 | 5.68±1.17 | 5.59±1.12 | 0.757 | 0.453 |
| TG(mmol/L) | 2.47±0.86 | 2.12±0.73 ^a | 2.690 | 0.012 | 2.53±0.79 | 2.45±0.71 | 0.970 | 0.337 |
| SBP(mm Hg) | 134.56±16.75 | 123.20±13.71 ^a | 2.436 | 0.019 | 132.84±17.13 | 134.30±15.65 | 0.926 | 0.360 |
| DBP(mm Hg) | 84.35±7.61 | 80.52±9.07 ^a | 2.574 | 0.013 | 84.94±7.52 | 85.36±7.81 | 0.999 | 0.323 |
| DID(U/d) | 71.58±5.24 | 53.64±6.67 ^a | 14.222 | 0.000 | 69.83±4.75 | 58.39±5.76 | 10.172 | 0.000 |
| BMI(kg/m ²) | 27.31±2.57 | 26.94±2.39 ^a | 2.583 | 0.013 | 26.86±2.43 | 27.14±2.52 | 0.480 | 0.634 |
| CA19-9(kU/L) | 29.84±12.36 | 28.96±12.50 | 0.658 | 0.514 | 31.25±14.18 | 30.10±13.26 | 0.202 | 0.841 |
| BUA(μmol/L) | 420.15±64.73 | 397.58±60.35 ^b | 0.779 | 0.440 | 416.72±67.39 | 361.97±58.43 | 4.590 | 0.000 |
| NT-proBNP(ng/L) | 143.64±41.85 | 147.05±37.29 | 0.140 | 0.889 | 142.16±38.94 | 325.86±56.27 | 18.221 | 0.000 |

^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$, 与吡格列酮组比较; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压

法检测,应用美国雅培公司生产的发光检测系统 Architect 及其配套试剂盒;胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、尿酸(BUA)及肝功能采用日本日立公司 7600-210 型全自动生化分析仪检测。(6)血清氨基末端 B 型钠尿肽原(NT-proBNP)应用瑞莱生物工程有限公司生产的 SSJ-2 型多功能免疫检测仪及配套试剂定量检测。(7)测定身高、体质量,计算 BMI; BMI=体质量/身高²(kg/m²)。(8)统计日胰岛素用量(DID),随访治疗 12 周内药物不良反应。记录治疗过程中的低血糖发生次数及低血糖累计时间。有典型低血糖症状(心悸、出汗、无力、饥饿感、手抖等)或血糖小于 3.9 mmol/L,供糖后低血糖症状迅速缓解,定义为低血糖事件。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件处理,计量资料均符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,自身前后比较用配对 *t* 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标比较 治疗前两组患者的临床指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 12 周后,西格列汀组患者的 2hPG、HbA1c、AUC、CV、PGG、2hPGG、TC、TG、SBP、DBP、DID 及 BMI 均低于吡格列酮组($t = 2.553, 2.596, 2.587, 2.554, 2.535, 2.208, 2.037, 2.198, 2.492, 2.615, 2.614, 2.031, P < 0.05$),西格列汀组患者的 FCP 及 2hPCP 均高于吡格列酮组($t = 5.878, 8.989, P < 0.01$),西格列汀组患者的 NT-proBNP 低于吡格列酮组($t = 19.943, P < 0.01$);但吡格列酮组的 BUA 低于西格列汀组($t = 2.875, P < 0.01$),也低于本组治疗前($t = 4.163, P < 0.01$),见表 3。

2.2 低血糖发生率比较 西格列汀组发生低血糖 4 例(4/46,

8.70%),累计时间 23.0 min;吡格列酮组发生低血糖 11 例(11/46,23.91%),累计时间 59.0 min。西格列汀组的低血糖发生率低于吡格列酮组($\chi^2 = 3.903, P = 0.045$),累计时间短于吡格列酮组。

2.3 不良反应比较 西格列汀组出现腹胀、食欲减低 6 例,低血糖 4 例;吡格列酮组出现头痛、头晕 2 例,恶心、呕吐 2 例,水肿 4 例,低血糖 11 例。西格列汀组的不良反应发生率低于对照组($\chi^2 = 4.079, P = 0.043$)。两组患者的不良反应均较轻微经对症治疗后缓解,未影响继续用药。

3 讨论

T2DM 是一种复杂的慢性进展性疾病,随着病程的延长,β 细胞逐步凋亡,进展到后期会出现胰岛 β 细胞功能衰竭,常需要应用大剂量的胰岛素治疗也难以达标^[5]。尤其对于老年患者血糖波动幅度变大会增加低血糖事件的发生;其次,血糖的波动也加剧了血管内的氧化应激反应,进一步加重糖尿病微血管并发症的进展。目前,T2DM 治疗药物主要包括胰岛素及口服降糖药,对于用大剂量胰岛素血糖控制不达标老年 T2DM 患者,就需要多种治疗措施联合应用^[6],如胰岛素加用口服降糖药物,但要注意药物的不良反应。磺脲类通过促进胰岛素分泌剂而降低血糖,但会增加体质量和低血糖的发生率^[7];非磺脲类的胰岛素促泌剂格列奈类通过促进胰岛素的早期分泌而降低血糖,但也会发生低血糖,但发生频率和程度较磺脲类药物轻;双胍类通过减少肝脏葡萄糖的输出而降低血糖,单用不会发生低血糖,并能降低体质量,但会引起胃肠道反应,甚至诱发乳酸酸中毒^[8];糖苷酶抑制剂通过抑制碳水化合物在小肠上部的吸收而降低餐后血糖,并能降低体质量,但也有胃肠道反应^[9];噻唑烷二酮类通过促进靶细胞对胰岛素的反应而提高胰

胰岛素敏感性来降低血糖,单用时不会发生低血糖,但与胰岛素或胰岛素促泌剂合用时会增加低血糖的发生率,并会导致体液潴留、水肿,可加重心力衰竭,增加体质量^[10]。

本文观察的西格列汀是一种新型降糖药,为 DPP-4 抑制剂,通过抑制 DPP-4 减少体内 GLP-1 的分解失活而增加胰高糖素样肽-1(GLP-1)浓度,而 GLP-1 可作用于血糖生成代谢的多个靶点来发挥独特的降糖效应^[11]。健康人在进食后胃肠道细胞会分泌一种能调节胰岛素分泌的肠促胰岛素,包括葡萄糖依赖性促胰岛素释放多肽(GIP)和 GLP-1。其中 GLP-1 的降糖作用较强。(1)在餐后血糖升高时,GLP-1 作用于胰岛细胞,通过与其受体结合促进胰岛素的合成与分泌,以减少餐后血糖的波动。此作用不同于磺酰脲类药,其降糖作用呈葡萄糖浓度依赖性,即只有在血糖水平升高时,GLP-1 才发挥降糖作用,而在血糖水平正常时,则不会使其进一步降低,故不易发生低血糖^[12];(2)GLP-1 促进 β 细胞再生和修复,抑制 β 细胞凋亡,增加胰岛 β 细胞数量,保护胰岛 β 细胞功能^[13];(3)抑制细胞增生及 PGG 分泌及释放,抑制肝脏的糖异生,减少肝糖输出,协同胰岛素降糖^[14];(4)GLP-1 作用于胰岛 δ 细胞,促进生长抑素的分泌,生长抑素又可作为旁分泌激素参与抑制 PGG 的分泌^[15];(5)GLP-1 抑制下丘脑摄食中枢的病理性亢进,作用神经介质,延迟胃排空,增加饱腹感,抑制食欲,减轻胃肠蠕动,减少食物的摄入,从而减轻体质量^[16];(6)提高外周组织对胰岛素的敏感性,促进外周组织对葡萄糖的摄取及利用^[17];(7)GLP-1 可调节脂肪动员及脂肪酸氧化过程中重要酶的基因表达,促进脂肪代谢,发挥降脂作用^[18]。但内源性活性 GLP-1 半衰期仅为 1.5~2.0 min,非常短暂,其氨基末端前两个氨基酸可被 DPP-4 迅速分解而失去活性,导致内源性活性 GLP-1 不能在体内积聚到有效治疗浓度。而且,与健康人群相比,T2DM 患者肠促胰岛素分泌明显减少^[19]。西格列汀是一种高效 DPP-4 抑制剂,可选择性地抑制 DPP-4,从而延长内源性活性 GLP-1 在体内的活性时间,使之在体内积聚到有效浓度,引起 GLP-1 和 GIP 的水平升高,最终控制血糖^[20]。

本文结果显示,治疗 12 周后两组较治疗前均能降低 FPG、2hPG、HbA1c、AUC、CV、PGG、2hPGG,均有改善胰岛素抵抗作用。但西格列汀组的 2hPG、HbA1c、AUC、CV、PGG、2hPGG、TC、TG、DID 及 BMI 均低于吡咯列酮组,显示了西格列汀比吡咯列酮降糖疗效更佳,同时降低了 PGG、2hPGG、TC、TG 水平,减小了血糖波动幅度,减少了低血糖的发生,且安全性好。(1)西格列汀组 2hPG 下降更为明显可能与肠促胰岛素效应占了餐后胰岛素分泌的 70% 有关,从而减少餐后血糖漂移^[21]。(2)西格列汀组患者收缩压、舒张压均有降低,可能是因为:①DPP-4 抑制剂使 GLP-1 的水平升高,GLP-1 提高肾小管尿钠排出率,减少血容量^[22];②GLP-1 通过环磷酸腺苷/蛋白激酶 A 通路增强一氧化氮合酶磷酸化效能促进 NO 产生,并可增加循环中内皮前体细胞数量,使内皮依赖的血管舒张功能得到改善,从而使外周血管扩张、外周阻力减小^[23];③胰岛素可刺激内皮细胞合成内皮素,增强肾小管对钠水重吸收引起血容量增加,高胰岛素血症时交感及肾素系统兴奋性增加,这些因素均可升高血压,大剂量胰岛素加用西格列汀后胰岛素用量减少,从而减轻胰岛素升压作用^[23]。西格列汀组患者体质量指数下降,可能与 GLP-1 抑制摄食中枢、延缓胃排空引起食欲下降及胰岛素用量减少有关。(3)西格列汀组患者胰岛素用量减少,可能机制为:①西格列汀多靶点协同降糖作

用^[12];②GLP-1 通过激活磷酸酰肌醇 3 激酶途径,强化胰岛素刺激的葡萄糖摄取,提高外周组织对胰岛素的敏感性,使胰岛素日用量减少^[24];③GLP-1 可与 β 细胞的 G 蛋白耦联受体结合,提高胞内环磷酸腺苷水平,继而提高细胞内钙离子水平,促进胰岛素出胞;④GLP-1 通过环磷酸腺苷介导可提高 β 细胞内胰岛素 mRNA 表达,继而增加自身胰岛素分泌量,从而减少外用胰岛素量^[25]。(4)CA19-9 为胰腺癌的肿瘤标志物,T2DM 患者的 CA19-9 常有轻度升高,反映轻度胰岛细胞炎症反应,本文中两组患者治疗前后 CA19-9 无明显变化,说明西格列汀和吡咯列酮治疗对 CA19-9 无明显影响,短期观察二者均无明显致癌作用。西格列汀治疗前后 NT-proBNP 无明显变化,说明西格列汀无加重心力衰竭的作用。而吡咯列酮治疗后 NT-proBNP 水平较治疗前明显升高,机制不详,说明吡咯列酮可能会出现或加重心力衰竭,服用本品期间应密切观察。如出现水肿、体质量突然增加和心力衰竭症状/体征(呼吸急促、心悸、心胸比增大,胸腔积液等),应采取停药。

综上所述,西格列汀能较全面地作用于糖尿病的病理生理机制,多靶点保护胰岛细胞功能,从新的降糖途径上降低空腹及餐后血糖、PGG 及 2hPG,减少血糖波动幅度,减少低血糖事件,减少胰岛素日用量,还可以抑制食欲,减轻体质量,降低血脂和血压,具有潜在的心血管保护作用^[26],其不良反应轻微。这与国外的研究相一致^[27-28],可作为与胰岛素联合用药治疗老年 T2DM 胰岛素抵抗患者的一个更佳选择。西格列汀已成为 2010 年版中国 T2DM 防治指南中推荐的二线药物,但作为新药,其长期疗效及安全性有待进一步观察。

参考文献

- [1] 王绵,张力辉,苏胜偶. 2015 年内分泌代谢疾病主要进展[J]. 临床荟萃,2016,31(2):162-167.
- [2] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3):232-242.
- [3] García Díaz E, Guagnozzi D, Gutiérrez V, et al. Effect of incretin therapies compared to pioglitazone and gliclazide in non-alcoholic fatty liver disease in diabetic patients not controlled on metformin alone: An observational, pilot study[J]. Endocrinol Nutr, 2016, 63(5):194-201.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7):447-498.
- [5] Singh AK, Singh R. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors or sodium glucose co-transporter-2 inhibitors as an add-on to insulin therapy: A comparative review[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(1):32-42.
- [6] Singh AK, Singh R. Combination therapy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: rationale and evidences[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2016, 9(2):229-240.
- [7] Foroutan N, Muratov S, Levine M. Safety and efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs sulfonyleurea in metformin-based combination therapy for type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis[J]. Clin Invest Med, 2016, 39(2):48-62.
- [8] Alanazi AS. Systematic review and meta-analysis of effica-

- cy and safety of combinational therapy with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Saudi Pharm J, 2015,23(6):603-613.
- [9] Suzuki K, Katsura D, Sagara M, et al. Postprandial reactive hypoglycemia treated with a low-dose alpha-glucosidase inhibitor: voglibose may suppress oxidative stress and prevent endothelial dysfunction [J]. Intern Med, 2016,55(8):949-953.
- [10] Jearath V, Vashisht R, Rustagi V, et al. Pioglitazone-induced congestive heart failure and pulmonary edema in a patient with preserved ejection fraction[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2016,7(1):41-43.
- [11] Kalra S, Baruah MP, Sahay RK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future [J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016,20(2):254-267.
- [12] Katzef H L, Williams-Herman D, Xu L, et al. Long-term efficacy of sitagliptin as either monotherapy or add-on therapy to metformin: improvement in glycemic control over 2 years in patients with type 2 diabetes[J]. Curr Med Res Opin, 2015,31(6):1071-1077.
- [13] Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors[J]. Diabetes Obes Metab, 2016,18(3):203-316.
- [14] Singh AK, Singh R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors combination therapy in type 2 diabetes: A systematic review of current evidence[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2016, 20(2): 245-253.
- [15] Vitale C, Rosano GM, Prasad K. Need for streamlined use of DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2016,15(1):55.
- [16] Ueno H, Tsuchimochi W, Wang HW, et al. Effects of miglitol, acarbose, and sitagliptin on plasma insulin and gut peptides in type 2 diabetes mellitus: A crossover study[J]. Diabetes Ther, 2015,6(2):187-196.
- [17] Ou SM, Shih CJ, Chao PW, et al. Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulfonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Intern Med, 2015,163(9):663-672.
- [18] Ahrén B, Foley JE. Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism[J]. Diabetologia, 2016,59(5):907-917.
- [19] Kumar KV, Gupta AK. Clinical audit of patients using DPP4 inhibitors in longstanding type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab Syndr, 2015,9(4):277-279.
- [20] 聂小艳, 孙中华, 裴蕾蕾. 老年糖尿病患者的新选择-西格列汀研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2014,34(4):1140-1141.
- [21] Bonora E, Cigolini M. DPP-4 inhibitors and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. Expectations, observations and perspectives[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016,26(4):273-284.
- [22] Ryan G. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors[J]. Postgrad Med, 2015,127(8):842-854.
- [23] Fukui K, Kawahito H, Wakana N, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin improves pancreatic β -cell function in hypertensive diabetic patients treated with angiotensin receptor blockers[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2015,16(4):1001-1009.
- [24] Barnett AH, Charbonnel B, Moses RG, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Med Res Opin, 2015,31(10):1919-1931.
- [25] Umezawa S, Kubota A, Maeda H, et al. Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: Post hoc analysis of the ASSET-K study[J]. BMC Endocr Disord, 2015,15(2):34.
- [26] Son JW, Kim S. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: A tale of three studies[J]. Diabetes Metab J, 2015,39(5):373-783.
- [27] Yagi S, Aihara K, Akaike M, et al. Predictive factors for efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab J, 2015,39(4):342-347.
- [28] Yang HK, Kang B, Lee SH, et al. Effects of 6-month sitagliptin treatment on insulin and glucagon responses in Korean patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab J, 2015,39(4):335-341.

(收稿日期:2017-04-17 修回日期:2017-08-21)

《重庆医学》对临床研究论文医学伦理学要求

凡投本刊的涉及人的生物医学研究论文,作者应说明所在用的试验程序是否经过伦理审查委员会(单位性的、地区性的或国家性的)评估,注明批准号。涉及患者(受试者)的应签订知情同意书。

《重庆医学》编辑部