

西格列汀联合胰岛素治疗对稳定晚期糖尿病肾病患者空腹血糖的效果

蒲 素

(四川大学望江医院 内分泌科, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的: 观察西格列汀对稳定晚期糖尿病肾病(DN)空腹血糖的疗效及安全性。方法: 68例晚期DN患者随机分为对照组和联合治疗组, 两组DN患者维持慢性肾衰中原有治疗方案, 对照组使用甘精胰岛素, 联合治疗组在甘精胰岛素基础上加用西格列汀(100 mg/d)控制空腹血糖, 于治疗前和治疗3月时采集两组患者空腹静脉血并分离血清, 采用酶法检测空腹血糖(FPG)及血肌酐(Cr)、散射比浊法测定CRP水平、离子交换液相层析法检测糖基化血红蛋白(HbA1c), 计算肾小球滤过率(eGFR); 记录两组DN患者甘精胰岛素用量及低血糖发生率。结果: 与治疗前比较, 治疗后两组患者FPG、HbA1c均有所降低, 但仅联合治疗组差异有统计学意义($P < 0.05$); 与治疗前比较, eGFR、Cr及CRP水平差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 联合治疗组eGFR和Cr水平虽表现出一定程度改善的趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 对照组CRP水平变化不明显($P > 0.05$), 联合治疗组降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 联合治疗组甘精胰岛素的用量低于对照组($P < 0.05$); 对照组低血糖发生率(17.65%)高于联合治疗组(5.88%, $P < 0.05$)。结论: 西格列汀联合甘精胰岛素控制晚期DN患者空腹血糖效果优于单一甘精胰岛素, 其机制可能与患者炎症状态有关。

[关键词] 糖尿病肾病; 西格列汀; 血糖, 空腹; C反应蛋白; 炎症反应

[中图分类号] R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2016)11-1358-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.11.029

Clinical Efficacy of sitagliptin Combined with Insulin Glargine in Stabilizing Blood Glucose of Patients with Late Diabetic Nephropathy

PU Su

(Endocrine Department, Wangjiang Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy and safety of sitagliptin in stabilizing blood glucose of patients with late diabetes nephropathy (DN). **Methods:** 68 cases of patients with late DN were randomly divided into control group (34 cases) and treatment group (34 cases). On the basis of original chronic renal failure treatment, the control group were given insulin glargine and the treatment group were given sitagliptin (100 mg, once a day) combined with insulin glargine. Before and three months after treatment, fasting blood glucose and serum creatinine (Cr) were detected by enzyme method, C-reactive protein (CRP) level was determined by scattering turbidimetric method, glycosylated hemoglobin (HbA1c) level was detected by ion-exchange liquid chromatography, glomerular filtration rate (eGFR) was calculated, insulin glargine dosage and the incidence of hypoglycemia were recorded. **Results:** After treatment, both the two groups showed lower levels of FPG and HbA1c, but only the change of treatment group had statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the treatment group showed the improvements of eGFR and Cr, but the change had no statistical significance ($P > 0.05$). The change of CRP in control group had no statistical significance ($P > 0.05$), while the

treatment group had lower level of CRP and the change had statistical significance ($P < 0.05$). Compared with control group, the treatment group had lower the dosage of insulin glargine and hypoglycemia incidence ($P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy of sitagliptin combined with insulin glargine in the treatment of late diabetic nephropathy is more effective than single insulin, the possible mechanism is related to decrease of inflammatory reaction level.

[**Key words**] diabetic nephropathy; sitagliptin; blood sugar, fasting; C-reactive protein; inflammatory reaction

糖尿病肾病(DN)在西方发达国家已成为导致终末期肾病的最主要原因,近年来我国的流行病学资料也显示 DN 的发病率呈上升趋势,成为终末期肾脏病的第二位病因^[1-2]。研究认为 DN 是一种炎症性疾病,DN 患者因血中 C 反应蛋白(CRP)等炎症因子的升高干扰了糖代谢而导致患者空腹血糖升高,对血糖水平的稳定造成影响^[3];临床常采用长效胰岛素控制 DN 患者空腹血糖,但因晚期 DN 患者肾脏对胰岛素的降解能力减弱,单纯使用长效胰岛素会使患者血循环中胰岛素半衰期延长,导致患者出现低血糖,不利于肾功能的保护。本研究采用西格列汀联合长效胰岛素治疗空腹血糖升高的晚期 DN 患者,观察其空腹血糖、糖化血红蛋白、胰岛素用量、低血糖事件、血清 CRP 水平及部分肾功能指标,探讨西格列汀联合长效胰岛素控制晚期 DN 患者空腹血糖的安全性、有效性及可能机制。

1 对象与方法

1.1 对象

2014 年 8 月~2015 年 6 月门诊及住院治疗的晚期 DN 患者 68 人,所有患者诊断标准均符合 1999 年 WHO 的 2 型糖尿病诊断标准和《中国糖尿病指南》中关于晚期 DN 的分期诊断标准,所有晚期 DN 患者的肾小球滤过率($eGFR$) < 60 mL/($\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$)。所有病例排除感染性疾病、肝功异常、急性心脑血管并发症、急性糖尿病并发症、恶性肿瘤、结缔组织病及创伤等,所有患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 分组 68 例患者随机分为甘精胰岛素组(对照组)34 例和西格列汀联合甘精胰岛素组(联合治疗组)34 例。对照组,男 25 例,女 9 例,平均(68.3 ± 2.3)岁,病程(14.8 ± 2.6)年;联合治疗

组,男 24 例,女 10 例,平均(67.7 ± 3.4)岁,病程(15.1 ± 2.4)年;两组患者的年龄、性别、病程等一般情况均具有可比性。

1.2.2 方法 两组患者在给予低盐、低脂、低蛋白及优质蛋白、糖尿病饮食、糖尿病教育、降压治疗及维持原来慢性肾衰竭药物治疗基础上,对照组继续使用甘精胰岛素(赛诺菲-安万特公司),睡前注射(1 次/d);联合治疗组在对照组的基础上联合西格列汀【默沙东(中国)制药有限公司】早餐后服用(100 mg/d)。两组患者都根据空腹血糖水平调整甘精胰岛素用量。

1.3 观察指标

于治疗前和治疗 3 月时,所有 DN 患者禁食 12 h,并于次日早晨采集空腹静脉血分离血清,使用 OLYMPUS 全自动生化仪,采用酶法检测空腹血糖(FPG)及血肌酐(Cr);使用 NephstarPLUS 三通道蛋白分析仪,采用散射比浊法测定 CRP,使用奥康 AC6601 糖化血红蛋白分析仪,采用离子交换液相层析法检测糖基化血红蛋白(HbA1c),采用北大医院 2006 年 MDRD 公式的中国人群校正公式计算 $eGFR$;同时记录两组 DN 患者甘精胰岛素用量及低血糖发生率;血糖 < 3.9 mmol/L 为低血糖, < 2.8 mmol/L 为严重低血糖。

1.4 统计学方法

统计学分析使用 SPSS 13.0 软件,计量数据采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内和组间比较采用 t 检验;计数资料数据采用例数(%)表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FPG 和 HbA1c

与治疗前比较,治疗后两组患者 FPG、HbA1c 均有所降低,但仅联合治疗组差异具有统计学意义($P < 0.05$);说明联合治疗组治疗后患者情况优于

对照组,见表 1。

表 1 两组 DN 患者治疗前后 FPG
及 HbA1c 比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of FPG and HbA1c before and
after treatments in two groups

组别	FPG (mmol/L)		HbA1c (%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	8.81 ± 1.52	8.52 ± 1.41	8.05 ± 1.52	7.93 ± 0.47
联合治疗组	9.04 ± 1.73	7.25 ± 1.39 ⁽¹⁾⁽²⁾	8.17 ± 1.64	7.16 ± 1.34 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

2.2 eGFR、Crea 及 CRP 水平

与治疗前比较,两组患者治疗后 eGFR 和 Cr 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),联合治疗组治疗后 eGFR 和 Cr 水平表现出一定程度改善的趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组 DN 患者治疗前后 eGFR 和
Crea 变化比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of eGFR and Cr before and
after treatments in two groups

组别	eGFR [mL/(min · 1.73 m ²)]		Cr (μmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52.28 ± 2.24	53.43 ± 2.09	130.1 ± 5.2	132.3 ± 4.3
联合治疗组	52.57 ± 1.76	56.12 ± 1.47	132.5 ± 6.1	123.4 ± 3.8

2.3 CRP 水平

治疗前,两组患者 CRP 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,对照组患者 CRP 水平变化不明显($P > 0.05$),联合治疗组降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组 DN 患者治疗前后 CRP
水平比较($\bar{x} \pm s, g/L$)

Tab. 3 Comparison of CRP levels before and
after treatments in two groups

组别	CRP	
	治疗前	治疗后
对照组	15.24 ± 1.21	14.45 ± 2.12
联合治疗组	15.19 ± 1.32	12.05 ± 1.27 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾ 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾ 与对照组比较, $P < 0.05$

2.4 胰岛素用量及低血糖

联合治疗组甘精胰岛素的用量为 (10.8 ± 1.4) U 低于对照组的 (18.4 ± 2.3) U,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组发生 5 例低血糖及 1 例严重低血糖,低血糖发生率为 17.65%;联合治

疗组发生低血糖 2 例,低血糖发生率为 5.88%;两组低血糖发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

目前 2 型糖尿病治疗使用的传统降糖药物在控制血糖的同时还表现出体重增加、低血糖、乳酸中毒、水肿等副作用,造成病人的不耐受或导致病人依从性下降。目前研究,显示传统的降糖药物无保护胰岛 β 细胞功能和促其新生的作用,糖尿病患者胰岛 β 细胞功能进行性丧失。二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂是一类基于肠促胰素的新型口服降糖药,通过增加内源性活性胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 及葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (GIP) 水平,改善 α 及 β 细胞功能障碍,于 2010 年经美国 FDA 批准用于治疗成人型 2 型糖尿病。临床资料显示,以西格列汀为代表的 DPP-4 抑制剂可以增加葡萄糖耐量,降低血糖水平,有效性和耐受性均良好,无低血糖和体重增长等不良反应,并可延缓 2 型糖尿病发展进程^[4]。较传统降糖药,目前上市的以西格列汀为代表的 DPP-4 抑制剂在治疗方面有明显的优越性,单用和联用都能有效降糖,已得到国内外临床指南的认可。

晚期 DN 患者由于肾功能下降,降糖药物使用受到很大的限制,空腹血糖不易控制,而西格列汀由于自身药代动力学特点,可以用于肾功能不全的患者。本研究在肾功能中度受损 [eGFR 在 50 ~ 60 mL/(min · 1.73 m²)] 的传统降糖药物使用受限的晚期 DN 患者使用西格列汀联合甘精胰岛素治疗其升高的空腹血糖,结果显示患者空腹血糖及糖化血红蛋白的改善优于单独使用甘精胰岛素,且胰岛素的用量和低血糖事件的发生也更少;使用后肾功能情况稳定,并表现出一定程度改善的趋势。结果显示这些患者从使用西格列汀的治疗中获益,与国内外研究者的研究结果一致^[5-6]。目前研究认为 DPP-4 抑制剂对糖尿病的肾脏保护作用除了降低血糖,改善机体由于高血糖所激活的糖胺及多元醇途径,减少晚期糖基化终末产物的形成从而保护肾脏功能外,可能还存在除降糖作用外的机制^[7]。CRP 是公认的代表体内炎症反应的标志物,其水平的升高与 2 型糖尿病血管并发症的发生和发展具有显著相关性^[8]。本研究结果显示,使用西格列汀的晚期 DN 患者血中 CRP 水平下

降,提示患者机体炎症状态的改善,与目前同类研究结果一致^[9-10]。

因此,本研究提示可以使用西格列汀联合甘精胰岛素改善肾功能受损的晚期 DN 患者升高的空腹血糖,使用安全有效,其可能的机制与改善 DN 伴随的炎症状态有关。但是长期获益情况和更确切的机制则需要更进一步的观察和研究。

4 参考文献

- [1] Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETEIC (diabetes mellitus treatment for renal insufficiency consortium) database. [J]. Am J Kidney Dis, 2012(1)75-83.
- [2] 赵劲,李岩,刘芸辉,等.2 型糖尿病合并肾病的临床特点及发病率的影响因素[J]. 吉林医学, 2015(6):1123-1125.
- [3] PM Garcíagarcía, MA Getinómelia, V Domínguezpimentel, et al. Inflammation in diabetic kidney disease. [J] World Journal of Diabetes, 2014(14):431-443.
- [4] Frederich R, McNeill R, Berglund N, et al. The efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial [J]. Diabetol Metab Syndr, 2012(1):36.
- [5] K kanasaki, S shi, M kanasaki, et al. Linagliptin-Mediated DPP-4 Inhibition ameliorates kidney fibrosis in streptozotocin-induced mice by inhibiting endothelial-to-mesenchymal transition. [J]Diabetes, 2014(6):2120-2131.
- [6] Mega C, de Lemos ET, Vala H, et al. Diabetic nephropathy amelioration by a low-dose sitagliptin in an animal model of type 2 diabetes (zucker diabetic fatty rat) [J]. Exp Diabetes Res, 2011(201):162092.
- [7] 杨叶萍,张朝云. 肠促胰岛素对糖尿病肾病的保护作用及机制[J]. 中国糖尿病杂志, 2015(5):331-333.
- [8] Varma V, Varma M, Varma A, et al. Serum total sialic acid and high sensitive C-reactive protein: prognostic marker for the diabetic nephropathy[J]. J Labtor Phsci, 2016(1):25-26.
- [9] Queiroz-Leite GD, Peruzzetto MC, Neri EA, et al. Transcriptional regulation of the Na⁺/H⁺ Exchanger NHE3 by chronic exposure to angiotensin II in renal epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011(4):470-476.
- [10] Liu WJ, Xie SH, Liu YN, et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibitor attenuates kidney injury in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2012(2):248-255. (2016-09-22 收稿, 2016-11-06 修回)

中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 周 凌

正确标注电子资源“[引用日期]”前的标识符号

GB/T 7714—2015 的 10.1.3 示例 2 中有一条著录为“①1SUNSTEIN C R. ...[J/OL]. ...1996,96:903. [2012-01-26]. <http://...>”的文献(“...”是作者所为)。很遗憾,其中“903. [2012-01-26]”中多加了“.”。虽然这里仅是校对错误,但由于编辑同仁未掌握“[出版日期]”[或包括其前的“(更新或修改日期)”]前加或不加“.”的规律,在著录实践中经常可见这一错误。

电子资源的出版项由 6 个要素组成,其著录格式为:“. 出版地:出版者,出版年:引文页码(更新或修改日期)[引用日期].”。由格式可见,“出版项”前的标识符号为“.”,“[引用日期]”前无标识符号,因此,“[引用日期]”与出版项的其他要素相连时,其间不使用任何标识符号,如“引文页码[引用日期]”“出版年[引用日期]”等,而当“[引用日期]”前没有其他要素,即出版项仅有“[引用日期]”1 个要素时,其前应使用“.”。如果出版项仅有“(更新或修改日期)[引用日期]”2 个要素,则这 2 个要素前也应使用“.”。掌握了规律,就不难理解 GB/T 7714—2015 中的众多示例:“2010,38[2013-10-14]”、“2003[2014-04-25]”、“2013-01-12(2)[2013-03-20]”、“2010,48(8):696-715[2013-09-05]”、“[EB/OL]. [2013-03-24]”、“[R/OL]. (2013-04-16)[2014-06-11]”。