

西格列汀治疗脆性糖尿病的有效性及安全性观察

刘丹, 吴红艳

(长江大学附属第一医院内分泌科, 湖北 荆州 434000)

摘要:目的 评价西格列汀在每日多次胰岛素注射 (MDI) 治疗血糖控制不良的脆性糖尿病中的有效性和安全性。方法 27 例 MDI 治疗血糖控制不良的脆性糖尿病患者, 在原方案基础上加用西格列汀 $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗 12 周, 观察治疗前后患者的糖化血红蛋白 ($\text{HbA}_{1\text{C}}$)、1,5-脱水葡萄糖醇 (1,5-AG)、血糖水平标准差 (SDBG)、平均血糖波动幅度 (MAGE)、体质量指数 (BMI) 和胰岛素剂量等指标的变化。结果 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 从基线时的 $(8.4 \pm 1.2)\%$ 下降到 12 周时的 $(7.3 \pm 2.5)\%$ ($P < 0.05$), 三餐前和三餐后 2 h 血糖均较基线下降, 全天胰岛素剂量较基线减少 ($P < 0.05$)。1,5-AG 从基线时的 $(7.3 \pm 3.3) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 上升到 12 周时的 $(9.8 \pm 4.5) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.05$), SDBG 和 MAGE 均较基线下降 ($P < 0.05$)。BMI 没有变化, 低血糖事件减少。基线 BMI 与 $\text{HbA}_{1\text{C}}$ 变化值呈正相关。年龄与 1,5-AG 变化值呈正相关, 与 SDBG 和 MAGE 变化值呈负相关。结论 西格列汀改善 MDI 治疗血糖控制不良的脆性糖尿病的血糖控制和血糖波动, 减少低血糖事件, 不增加体质量。

关键词: 西格列汀; 脆性糖尿病; 血糖波动

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.045

Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of fragile diabetes

LIU Dan, WU Hongyan

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of fragile diabetes with poor glycemic control by multiple insulin injections (MDI) daily. **Methods** Twenty-seven patients with fragile diabetes mellitus treated with MDI with poor glycemic control on the basis of original plan were treated with sitagliptin $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for 12 weeks. $\text{HbA}_{1\text{C}}$, 1,5-dehydration Glucose alcohol (1,5-AG), standard deviation of blood glucose level (SDBG), average blood glucose volatility (MAGE), body mass index (BMI), insulin dosage and other indicators were observed before and after treatment. **Results** The $\text{HbA}_{1\text{C}}$ decreased from $(8.4 \pm 1.2)\%$ at baseline to $(7.3 \pm 2.5)\%$ at 12 weeks ($P < 0.05$), and blood glucose levels before three meals and two hours after meals, insulin dose were decreased compare with baseline ($P < 0.05$). 1,5-AG increased from $(7.3 \pm 3.3) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ at baseline to $(9.8 \pm 4.5) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ at 12 weeks ($P < 0.05$). Both SDBG and MAGE decreased compared with baseline ($P < 0.05$). There was no change in BMI and hypoglycemic events decreased. The baseline BMI was positively correlated with the $\text{HbA}_{1\text{C}}$ change. Age was positively correlated with the change in 1,5-AG and negatively correlated with changes in SDBG and MAGE. **Conclusions** Sitagliptin improves blood glucose control and blood glucose fluctuations in fragile diabetes with poor blood glucose control by MDI, reduces hypoglycemic events, and does not increase body mass.

Keywords: sitagliptin; fragile diabetes; glucose fluctuations

脆性糖尿病是指在固定进食量、运动量以及胰岛素等降糖药物剂量和用法的基础上, 仍然出现无法解释的剧烈血糖波动, 主要见于 1 型糖尿病和一些胰岛 β 细胞功能接近衰竭的晚期 2 型糖尿病患者^[1]。由于患者完全依赖外源性胰岛素控制血糖, 而外源性胰岛素的药代学特点与生理性胰岛素分泌存在明显区别, 再加上自身缺乏有效的辅助调节能力, 因此很容易出现血糖忽高忽低、大幅波动, 极易发生低血糖和糖尿病酮症酸中毒。

“双激素异常假说”认为: 糖尿病患者血糖升高与胰岛素和胰高血糖素的双重异常相关, 胰岛素绝对或相对缺乏的主要后果是葡萄糖的利用障碍, 而胰高血糖素绝对或相对过量则导致葡萄糖生成过多^[2]。Pörksen 等^[3]的研究发现 1 型糖尿病患者胰高血糖素水平与餐后血糖水平呈高度正相关, 血糖每升高 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 胰高血糖素升高 20%。由于胰高血糖素过量可能在脆性糖尿病的血糖波动中起重要作用, 而单纯的胰岛素替代治疗往往不能达到平稳降糖的目的, 此时抑制内源性胰高血糖素的合成和释放就成了临床医生关注的焦点。

西格列汀是一种二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制

剂,它通过抑制 DPP-4 活性减少胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)失活,在生理范围内增加体内活性 GLP-1 水平,以葡萄糖浓度依赖性方式促进胰岛素释放,同时降低胰高糖素水平,从而降低糖化血红蛋白 (HbA₁C)、空腹血糖和餐后血糖。从理论上来说,西格列汀十分适合脆性糖尿病的血糖控制。

本研究在每日多次胰岛素注射 (MDI) 基础上加用西格列汀治疗血糖控制不良的脆性糖尿病,取得了令人满意的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月至 2015 年 10 月长江大学附属第一医院内分泌科住院的脆性糖尿病患者 27 例(表 1),其中 1 型糖尿病 8 例,2 型糖尿病 19 例。所有患者均符合《实用内分泌学》第 2 版脆性糖尿病的诊断标准^[4],即连续数月保持恒定进食量、运动量及胰岛素剂量和注射方法不变,如果患者仍同时出现以下 5 种情况:(1)反复测定每天早上空腹血糖日差变动 >5.55 mmol · L⁻¹,变动百分率呈 V 形曲线者;(2)每日间尿糖排出量在 >30 g 范围内波动;(3)不能预期的低血糖发作;(4)频繁出现尿酮体阳性;(5)血糖日内变动幅度 >11.1 mmol · L⁻¹,而且无明确原因可查(但须除外 Somogyi 效应及黎明现象)。所有患者无感染、酮症酸中毒,无严重的心脑肝肾损害。所有患者均接受 MDI 至少 6 个月,HbA₁C >7 %。本研究已经得到我院医院伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

表 1 27 例患者的一般资料

项目	值
性别/例(男/女)	15/12
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	49.4 ± 8.1
病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	9.2 ± 4.4
MDI 时间/(年, $\bar{x} \pm s$)	5.3 ± 4.2
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	131.4 ± 28.3
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	76.3 ± 15.6
C 肽/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	0.8(0.4~0.9)
肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)	65.2 ± 20.2
餐时胰岛素/例	
诺和锐	19
优泌乐	8
基础胰岛素/例	
甘精胰岛素	14
地特胰岛素	8
中效胰岛素	5

1.2 治疗方法 受试者在原方案基础上加用西格

列汀(捷诺维,默沙东制药有限公司,批号:L044544)100 mg · d⁻¹,治疗 12 周。患者进行自我血糖监测,如血糖过低,减少胰岛素剂量。于治疗后第 12 周随访,其余时间根据血糖监测情况随时电话或门诊复诊与医生沟通。

1.3 观察指标 比较基线与治疗 12 周后的 HbA₁C、1,5-脱水葡萄糖醇(1,5-AG)、体质量指数(BMI)、胰岛素剂量和 6 点血糖谱(早餐前,早餐后 2 h,中餐前,中餐后 2 h,晚餐前,晚餐后 2 h)。对 6 点血糖谱进行分析计算得出血糖水平标准差(SDBG)和平均血糖波动幅度(MAGE)作为血糖波动的指标^[5]。低血糖定义为出现低血糖症状,且自我血糖监测血糖值低于 3.9 mmol · L⁻¹;严重低血糖事件定义为任何需要他人帮助的有症状事件^[6]。使用酶联免疫吸附法测定 1,5-AG。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计学软件包进行数据处理。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗后与基线指标的比较采用配对 *t* 检验,非正态分布资料以中位数表示。使用 Pearson 相关系数评价 HbA₁C 获益与基线特征之间、血糖波动指标变化值(1,5-AG,SDBG 和 MAGE)与基线特征之间的相关性。以 *P* <0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖控制 治疗 12 周后,HbA₁C 从基线时的(8.4 ± 1.2)%下降到 12 周时的(7.3 ± 2.5)%(*P* <0.05),三餐前和三餐后 2 h 血糖均较基线下降,胰岛素剂量较基线减少(表 2、图 1)。

表 2 治疗前后 HbA₁C、BMI、胰岛素剂量和低血糖事件的比较(*n* = 27, $\bar{x} \pm s$)

项目	基线	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
HbA ₁ C/%	8.4 ± 1.2	7.3 ± 2.5	2.06	0.04
BMI/kg · m ⁻²	24.1 ± 2.3	23.9 ± 2.0	0.34	0.74
胰岛素剂量/U/ · kg ⁻¹ · d ⁻¹	0.65 ± 0.26	0.52 ± 0.14	2.29	0.03
低血糖事件/(次/人年)	7.2 ± 5.2	3.4 ± 5.3	2.66	0.01

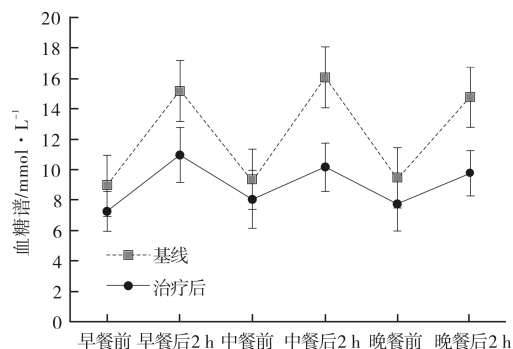


图 1 治疗前后 6 点血糖谱的比较(*n* = 27)

2.2 血糖波动 治疗 12 周后,1,5-AG 从基线时的(7.3 ± 3.3) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 下降到 12 周时的(9.8 ± 4.5) $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$,SDBG 和 MAGE 均较基线下降(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 治疗前后血糖波动指标的比较($n=27, \bar{x} \pm s$)

项目	基线	治疗后	t 值	P 值
1,5-AG/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	7.3 ± 3.3	9.8 ± 4.5	2.33	0.02
SDBG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	2.4 ± 0.4	1.9 ± 0.6	3.60	0.0007
MAGE/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	5.1 ± 1.6	3.9 ± 0.4	3.78	0.0004

2.3 基线特征与治疗后 HbA₁C 变化和血糖波动指标变化之间的相关性 基线 BMI 与 HbA₁C 变化值呈正相关。年龄与 1,5-AG 变化值呈正相关,与 SDBG 和 MAGE 变价值呈负相关。

2.4 安全性 低血糖事件减少($P < 0.05$),见表 2。没有严重低血糖事件。BMI 没有变化($P > 0.05$),见表 2。其它不良事件:便秘(4 例),腹胀(3 例),恶心(4 例)。大多数不良事件都是轻微的,无一例受试者因为不良事件退出试验。

3 讨论

1934 年 Woodyatt^[7]首次用“脆性糖尿病”这一术语描述糖尿病患者无法解释的剧烈血糖波动。由于血糖值的严重不稳定,患者长期受到代谢紊乱的伤害,频繁发生不可预测的低血糖和/或糖尿病酮症酸中毒。脆性糖尿病的病理生理特点与 1 型糖尿病相似,此类患者完全依赖外源性胰岛素替代治疗。目前脆性糖尿病的治疗多采用 MDI 方案,但是血糖控制仍然不尽如人意。

我们的研究显示在 MDI 基础上加用西格列汀改善脆性糖尿病患者的 HbA₁C 和血糖波动,减少胰岛素剂量和低血糖事件,不增加体质量。本研究结果与国外多个研究结果相一致。Ellis 等^[8]进行了一项小规模随机对照研究,观察 20 例 1 型糖尿病患者,在胰岛素治疗的基础上加用西格列汀,研究结果表明西格列汀显著全面改善成人 1 型糖尿病患者的血糖控制,包括餐后血糖和 24 h 血糖控制,同时显著减少餐时胰岛素剂量。Kutuh^[9]观察了 3 例血糖控制不佳的胰岛素绝对缺乏的糖尿病患者(1 型糖尿病和 2 型糖尿病各 1 例,兼具 1 型糖尿病和 2 型糖尿病特征者 1 例),他们原本接受胰岛素强化治疗,同时联合某些口服降糖药,但是血糖仍然控制不良,加用西格列汀治疗 24 周后,HbA₁C 显著下降,胰岛素或者口服降糖药剂量减少。

在 2 型糖尿病患者中 DPP-4 抑制剂所致的

MAGE 减少与 DPP-4 抑制剂所致的胰高糖素减少相关^[10],本研究中西格列汀在脆性糖尿病患者中的作用可能也与此相关。2013 年刘巍等^[11]首次报道了 1 例国内应用西格列汀成功治疗脆性糖尿病的病例,推测其机制与西格列汀抑制胰岛 α 细胞的胰高血糖素分泌有关。2015 年罗娜等^[6]完成了一项小样本随机对照研究,把 30 例脆性糖尿病患者随机分为西格列汀联合胰岛素组和安慰剂联合胰岛素组,治疗 12 周,研究结果表明加用西格列汀后能够更好地控制血糖并降低血糖波动的幅度,同时发现西格列汀可能是通过降低餐后胰高血糖素水平来稳定脆性糖尿病患者的血糖水平。

研究表明西格列汀的获益主要是降低餐后血糖^[12],然而一些作者报道在长效胰岛素或双相胰岛素的基础上加用西格列汀不仅显著降低餐后血糖,也降低餐前血糖^[13-14]。我们的结果与这些报道一致,也就是说,联合治疗可以同时降低餐前和餐后血糖。

血糖波动^[15-16]和低血糖事件^[17]均与心血管事件相关。在本研究中,西格列汀降低 1,5-AG、SDBG 和 MAGE。此外,加用西格列汀后低血糖事件减少。因此,本研究表明西格列汀对于患有心血管疾病的脆性糖尿病患者是有效和安全的。

西格列汀的另一个优点是不增加体质量^[18]。体质量增加是胰岛素治疗中的主要副作用之一。在本研究中,BMI 在 12 周内没有变化。这一结果支持西格列汀在肥胖患者中的使用。

我们的研究显示 BMI 越低,西格列汀治疗后的 HbA₁C 获益越大,本结果与国外多个在 2 型糖尿病中进行的研究结果相一致^[19-20]。此外,我们还发现年龄越大,1,5-AG、SDBG 和 MAGE 的获益越大。本研究的这些发现表明 BMI 和年龄分别是接受西格列汀治疗的脆性糖尿病患者 HbA₁C 获益和血糖波动指标获益的预测因子。以前的研究证明老年 2 型糖尿病患者比年轻患者更倾向于发生餐后高血糖^[21]并具有更高的胰高糖素水平^[22]。尽管在本研究中没有评价胰高糖素水平,由于我们的研究表明血糖波动的改善与年龄增加相关,因此老年脆性糖尿病患者可能从西格列汀治疗中获益更多。

本研究还存在一些不足。首先,受试者样本量较小且没有对照组。其次,仅采用了自我血糖监测的血糖记录值评估患者血糖波动情况,没有使用动态血糖监测。第三,没有对胰高糖素、GLP-1、葡萄糖依赖性胰岛素肽和 C 肽进行评价。因此,下一步需要应用动态血糖监测设计大样本前瞻性对照研

究对本研究的结果进行验证。

总之,本研究结果表明西格列汀可以有效改善MDI治疗血糖控制不良的脆性糖尿病的血糖控制和血糖波动,减少低血糖事件,不增加体质量。BMI较低者的HbA_{1c}获益更大,老年人治疗后的血糖波动获益更多。

参考文献

- [1] VANTYGHM MC, Press M. Management strategies for brittle diabetes[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2006, 67(4): 287-296.
- [2] UNGER RH, ORCI L. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus[J]. *Lancet*, 1975, 1(7897): 14-16.
- [3] PÖRKSEN S, NIELSEN, KAAS A, et al. Meal-stimulated glucagon release is associated with postprandial blood glucose level and does not interfere with glycemic control in children and adolescents with new-onset type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(8): 2910-2916.
- [4] 刘新民. 实用内分泌学[M]. 2版. 北京: 人民军医出版社, 1997: 356-358.
- [5] 徐芬娟, 沈飞霞. 血糖波动的研究进展[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(9): 852-855.
- [6] 罗娜, 朱妍, 张真稳, 等. 西格列汀联合胰岛素治疗脆性糖尿病的临床观察[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(10): 1089-1095.
- [7] WOODYATT RT. Diabetes mellitus [M]. In *A Textbook of Medicine*, 3rd ed, Ceil RL, ED. Philadelphia: B. Saunders Company, 1934: 638.
- [8] ELLIS SL, MOSER EG, SNELL-BERGEON JK, et al. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial[J]. *Diabetic Medicine*, 2011, 28(10): 1176-1181.
- [9] KUTOH E. Sitagliptin is effective and safe as add-on to insulin in patients with absolute insulin deficiency: a case series[J]. *J Med Case Rep*, 2011(5): 117.
- [10] RIZZO MR, BARBIERI M, MARFELLA R, et al. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes: role of dipeptidyl peptidase-IV inhibition[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2076-2082.
- [11] 刘巍, 陈适, 肖新华, 等. 西格列汀治疗脆性糖尿病一例并文献复习[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013(16): 7436-7439.
- [12] FRAVEL MA, MCDANEL DL, ROSS MB, et al. Special considerations for treatment of type 2 diabetes mellitus in the elderly[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68(6): 500-509.
- [13] VILSBØLL T, ROSENSTOCK J, YKI-JÄRVINEN H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(2): 167-177.
- [14] MORI Y, TANIGUCHI Y, MIYAZAKI S, et al. Effects of Add-On treatment with sitagliptin on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(3): 237-240.
- [15] SU G, MI S, TAO H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 19.
- [16] MI SH, SU G, LI Z, et al. Comparison of glycemic variability and glycated hemoglobin as risk factors of coronary artery disease in patients with undiagnosed diabetes[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(1): 38-43.
- [17] JOHNSTON SS, CONNER C, AAGREN M, et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1164-1170.
- [18] DEROSA G, D'ANGELO A, Maffioli P. Sitagliptin in type 2 diabetes mellitus: Efficacy after five years of therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2015, 100: 127-134.
- [19] MAEDA H, KUBOTA A, KANAMORI A, et al. Long-term efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of Japanese Type 2 diabetes (ASSET-K1) to a target of HbA_{1c} < 7% [J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(8): 568-573.
- [20] OHMURA H, MITA T, TANEDA Y, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Med Res*, 2015, 7(4): 211-219.
- [21] WAHL PW, SAVAGE PJ, PSATY BM, et al. Diabetes in older adults: comparison of 1997 American Diabetes Association classification of diabetes mellitus with 1985 WHO classification[J]. *Lancet*, 1998, 352(9133): 1012-1015.
- [22] BASU R, BREDA E, OBERG AL, et al. Mechanisms of the age-associated deterioration in glucose tolerance -Contribution of alterations in insulin secretion, action, and clearance [J]. *Diabetes*, 2003, 52(7): 1738-1748.

(收稿日期:2016-07-09,修回日期:2017-01-22)