

引用本文:曹邓晗,王志宏.阿卡波糖治疗2型糖尿病及对血清炎性因子、抑胃肽、胰升血糖素样肽-1、空腹C肽的影响[J].安徽医药,2021,25(1):140-143.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.035.

◇ 药物与临床 ◇



## 阿卡波糖治疗2型糖尿病及对血清炎性因子、抑胃肽、胰升血糖素样肽-1、空腹C肽的影响

曹邓晗,王志宏

作者单位:郑州市第一人民医院内分泌科,河南 郑州 450004

基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191005)

**摘要:** 目的 研究阿卡波糖治疗2型糖尿病(T2DM)及对血清炎性因子、抑胃肽(GIP)、胰升血糖素样肽-1(GLP-1)、空腹C肽(C-P)的影响。方法 选择郑州市第一人民医院2014年7月至2018年6月收治的T2DM病人238例,按照随机数字表法分为阿卡波糖组与对照组,各119例。对照组给予甘精胰岛素治疗,阿卡波糖组在对照组基础上给予阿卡波糖治疗。观察两组血清空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)及糖化血红蛋白(HbA1c)等指标治疗前后的差异,观察GIP、GLP-1、C-P、白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)等治疗前后水平的变化及两组间的不良反应。结果 治疗后,阿卡波糖组FPG( $5.07\pm 0.52$ )mmol/L、2hPG( $7.58\pm 0.77$ )mmol/L、HbA1c( $6.07\pm 0.62$ )%、GIP( $1\ 203.58\pm 123.83$ ) $\mu$ g/L、IL-6( $2.08\pm 0.22$ )ng/L水平低于对照组( $6.22\pm 0.63$ )mmol/L、( $9.71\pm 0.99$ )mmol/L、( $7.18\pm 0.73$ )%、( $1\ 394.38\pm 142.55$ ) $\mu$ g/L、( $2.67\pm 0.28$ )ng/L水平,IL-4( $4.60\pm 0.48$ )ng/L、IL-10( $1.43\pm 0.16$ )ng/L、GLP-1( $26.85\pm 2.67$ )pmol/L、C-P( $2.48\pm 0.26$ ) $\mu$ g/L水平均高于对照组( $4.14\pm 0.44$ )ng/L、( $1.18\pm 0.13$ )ng/L、( $23.64\pm 2.46$ )pmol/L、( $2.21\pm 0.24$ ) $\mu$ g/L( $P < 0.05$ )。阿卡波糖组不良反应发生率(10.92%)与对照组(5.04%)差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 阿卡波糖可有效降低T2DM病人血糖水平,抑制炎症反应,改善GIP、GLP-1、C-P水平,安全可靠。**关键词:** 糖尿病,2型; 阿卡波糖; 炎性因子; 抑胃肽; 胰升血糖素样肽-1; C肽

## Effects of acarbose on type 2 diabetes mellitus and serum inflammatory factor, gastric inhibitory peptide, glucagon-like peptide-1 and fasting C-Peptide

CAO Denghan, WANG Zhihong

Author Affiliation: Department of Endocrinology, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450004, China

**Abstract:** **Objective** To study the effects of acarbose on Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and serum Inflammatory factors, gastric inhibitory peptide (GIP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and fasting C-Peptide (C-P). **Methods** A total of 238 T2DM patients admitted to Zhengzhou First People's Hospital from July 2014 to June 2018 were selected and divided into acarbose group and control group according to the random number table method, with 119 cases in each group. The control group was treated with insulin glargine and the Acarbose group was treated with acarbose on the basis of the control group. The differences of serum fasting plasma glucose (FPG), 2h postprandial glucose (2hPG) and glycated hemoglobin (HbA1c) between the two groups before and after treatment were observed. The differences of serum GIP, GLP-1, C-P, IL-4, IL-6 and IL-10 between the two groups before and after treatment, and adverse reactions were observed. **Results** After treatment, the levels of FPG ( $5.07\pm 0.52$ ) mmol/L, 2h PG ( $7.58\pm 0.77$ ) mmol/L, HbA1c ( $6.07\pm 0.62$ )%, GIP ( $1\ 203.58\pm 123.83$ ) $\mu$ g/L, IL-6 ( $2.08\pm 0.22$ ) ng/L in the acarbose group were lower than those in the control group FPG ( $6.22\pm 0.63$ )mmol/L, 2h PG ( $9.71\pm 0.99$ )mmol/L, HbA1c ( $7.18\pm 0.73$ )%, GIP ( $1\ 394.38\pm 142.55$ ) $\mu$ g/L, IL-6 ( $2.67\pm 0.28$ )ng/L, and the levels of IL-4 ( $4.60\pm 0.48$ ) ng/L, IL-10 ( $1.43\pm 0.16$ )ng/L, GLP-1 ( $26.85\pm 2.67$ )pmol/L, C-P ( $2.48\pm 0.26$ ) $\mu$ g/L were all higher than those in the control group IL-4 ( $4.14\pm 0.44$ )ng/L, IL-10 ( $1.18\pm 0.13$ )ng/L, GLP-1 ( $23.64\pm 2.46$ )pmol/L, C-P ( $2.21\pm 0.24$ ) $\mu$ g/L ( $P < 0.05$ ). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the acarbose group (10.92%) and the control group (5.04%) ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Acarbose can effectively reduce the blood glucose level in patients with T2DM, inhibit inflammatory response, promote recovery of GIP, GLP-1 and C-P, which is safe and reliable.

**Key words:** Diabetes mellitus, type 2; Acarbose; Inflammatory factor; Gastric inhibitory peptides; Glucagon like peptide-1; C-peptide

2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)为临床常见代谢性疾病,其临床特点为持续性血糖升高、胰岛素抵抗及胰岛 $\beta$ 细胞进行性功能障碍等<sup>[1]</sup>。T2DM病因复杂,若病人不能获得有效治疗,常易引发多种并发症<sup>[2]</sup>。目前,尽管临床治疗T2DM的药物类型较多,但均难以彻底纠正病因,使病人长期受益<sup>[3]</sup>。炎症因子、抑胃肽、胰升血糖素样肽-1、空腹C肽在T2DM发病进程中具有重要作用,改善其水平对于控制病人血糖具有积极意义<sup>[4]</sup>。郑州市第一人民医院将阿卡波糖应用于T2DM病人的临床治疗,在观察其疗效的同时评价其对血清炎症因子、抑胃肽(Gastric inhibitory peptides, GIP)、胰升血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide -1, GLP-1)、空腹C肽(C-Peptide, C-P)的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择郑州市第一人民医院2014年7月至2018年6月收治的T2DM病人238例,男112例(47.06%),女126例(52.94%),年龄范围为26~75岁,年龄(52.63±5.42)岁,病程范围为1~5年,病程(2.63±0.28)年;体质量指数范围为21.75~26.92 kg/m<sup>2</sup>,体质量指数(24.76±2.64)kg/m<sup>2</sup>。

纳入标准:符合2010年中华医学会糖尿病学会T2DM诊断标准<sup>[5]</sup>;病程≤5年;病人知情同意。

排除标准:治疗前4周使用 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、胰岛素促泌剂及肠促胰岛素、胰岛素增敏剂病人;其他重症内科疾病病人;家族性糖尿病史病人;1型糖尿病病人;急性感染期或感染性疾病病人;恶性肿瘤病人;其他药物治疗病人;依从性差病人;妊娠期、哺乳期病人;其他内分泌疾病病人;本研究药物过敏或不耐受病人。

按照随机数字表法将上述T2DM病人分为阿卡波糖组与对照组,各119例,两组基线资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。本研究病人或其近亲属均签署知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

表1 2型糖尿病238例基线资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	病程/(年, $\bar{x}\pm s$ )
对照组	119	60/59	52.95±5.46	24.55±2.61	2.61±0.26
阿卡波糖组	119	52/67	52.58±5.39	24.90±2.68	2.66±0.30
$t(\chi^2)$ 值		(1.075)	0.526	1.021	1.374
$P$ 值		0.300	0.599	0.309	0.171

注: BMI为体质量指数。

## 1.2 方法

**1.2.1 对照组** 对照组给予甘精胰岛素治疗。甘

精胰岛素:起始剂量10单位/次,1次/日,睡前注射,30 d为1疗程,治疗2个疗程。根据空腹血糖调整甘精胰岛素用量。

**1.2.2 阿卡波糖组** 阿卡波糖组在对照组基础上给予阿卡波糖治疗。阿卡波糖口服,起始剂量每次50 mg,3次/日,以空腹血糖4.4~7.0 mmol/L、餐后血糖4.4~10.0 mmol/L为血糖控制目标,依据病人血糖实际情况每7天对阿卡波糖用量进行调整,剂量逐渐增加至每次0.1 g,3次/日,30 d为1个疗程,治疗2疗程。所有病人阿卡波糖用量最后均调整为每次100 mg,3次/日,调整时间范围为3~6周,调整时间(4.03±0.42)周。

**1.3 观察指标** 观察两组治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(2 h PG)及糖化血红蛋白(HbA1c)等血糖控制指标;血清GIP、GLP-1、C-P水平;白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)等炎症因子;不良反应。血糖控制指标以全自动生化分析仪检测;以双抗体夹心法检测GIP;以ELISA法检测GLP-1、C-P;以酶联免疫吸附法检测IL-4、IL-6、IL-10。为保证检测结果的稳定性,检测严格按照试剂盒说明书规定的检测流程进行操作。

**1.4 统计学方法** 数据以SPSS 19.0统计软件分析。定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述,组内比较行配对 $t$ 检验,组间比较行独立样本 $t$ 检验。定性资料以例(%)表示,组间比较行 $\chi^2$ 检验。检验水准 $\alpha$ 为0.05。

## 2 结果

**2.1 两组血糖控制指标** 治疗前,两组FPG、2 h PG及HbA1c水平均差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后,两组FPG、2hPG及HbA1c水平均降低,阿卡波糖组FPG、2hPG及HbA1c水平低于对照组( $P<0.05$ )。见表2。

表2 2型糖尿病238例血糖控制指标比较/ $\bar{x}\pm s$

组别	例数	FPG/(mmol/L)	2 h PG/(mmol/L)	HbA1c/%
对照组	119			
治疗前		8.94±0.90	13.55±1.49	8.88±0.89
治疗后		6.22±0.63	9.71±0.99	7.18±0.73
$t$ 值		27.009	23.416	16.111
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001
阿卡波糖组	119			
治疗前		8.97±0.93	13.58±1.52	8.90±0.91
治疗后		5.07±0.52	7.58±0.77	6.07±0.62
$t$ 值		39.929	38.413	28.036
$P$ 值		<0.001	<0.001	<0.001
两组比较 $t, P$ 值				
治疗前		0.253, 0.801	0.154, 0.878	0.171, 0.864
治疗后		15.357, <0.001	18.526, <0.001	12.643, <0.001

注: FBG为空腹血糖,2 h PG为餐后2 h血糖, HbA1c为糖化血红蛋白。

**2.2 两组血清 GIP、GLP-1、C-P 比较** 治疗前, 两组血清 GIP、GLP-1、C-P 水平均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组血清 GIP 水平均降低, GLP-1、C-P 均升高, 阿卡波糖组血清 GIP 水平低于对照组, GLP-1、C-P 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 2 型糖尿病 238 例血清 GIP、GLP-1、C-P 比较  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	GIP/( $\mu\text{g/L}$ )	GLP-1/( $\text{pmol/L}$ )	C-P/( $\mu\text{g/L}$ )
对照组	119			
治疗前		1 689.80 $\pm$ 170.26	19.60 $\pm$ 2.06	2.07 $\pm$ 0.23
治疗后		1 394.38 $\pm$ 142.55	23.64 $\pm$ 2.46	2.21 $\pm$ 0.24
<i>t</i> 值		14.513	13.735	4.594
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
阿卡波糖组	119			
治疗前		1 678.77 $\pm$ 170.21	19.57 $\pm$ 2.04	2.05 $\pm$ 0.22
治疗后		1 203.58 $\pm$ 123.83	26.85 $\pm$ 2.67	2.48 $\pm$ 0.26
<i>t</i> 值		24.627	23.635	13.773
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
两组比较 <i>t</i> , <i>P</i> 值				
治疗前		0.500, 0.618	0.113, 0.910	0.686, 0.494
治疗后		11.023, <0.001	9.645, <0.001	8.324, <0.001

注: GIP 为抑胃肽, GLP-1 为胰升血糖素样肽-1, C-P 为空腹 C 肽。

**2.3 两组炎症因子比较** 治疗前, 两组血清 IL-4、IL-6、IL-10 水平均差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组血清 IL-4、IL-10 水平均升高, IL-6 水平均降低, 阿卡波糖组 IL-4、IL-10 水平均高于对照组, IL-6 水平低于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 2 型糖尿病 238 例炎症因子比较  $\bar{x} \pm s$

组别	例数	IL-4/( $\text{ng/L}$ )	IL-6/( $\text{ng/L}$ )	IL-10/( $\text{ng/L}$ )
对照组	119			
治疗前		3.76 $\pm$ 0.41	4.36 $\pm$ 0.45	0.70 $\pm$ 0.09
治疗后		4.14 $\pm$ 0.44	2.67 $\pm$ 0.28	1.18 $\pm$ 0.13
<i>t</i> 值		6.893	34.784	33.117
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
阿卡波糖组	119			
治疗前		3.73 $\pm$ 0.39	4.40 $\pm$ 0.47	0.69 $\pm$ 0.08
治疗后		4.60 $\pm$ 0.48	2.08 $\pm$ 0.22	1.43 $\pm$ 0.16
<i>t</i> 值		15.345	48.769	45.126
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001
两组比较 <i>t</i> , <i>P</i> 值				
治疗前		0.578, 0.564	0.671, 0.503	0.906, 13.229
治疗后		7.706, <0.001	18.075, <0.001	0.366, <0.001

注: IL-4 为白介素-4, IL-6 为白介素-6, IL-10 为白介素-10。

**2.4 两组不良反应比较** 阿卡波糖组患者中出现胃肠道反应、低血糖各 7 例, 不良反应发生率为 10.92%, 对照组病人中出现胃肠道反应 1 例, 低血糖

5 例, 不良反应发生率为 5.04%, 两组不良反应发生率差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 3.494, P = 0.06$ )。

### 3 讨论

阿卡波糖是临床治疗 T2DM 的重要药物<sup>[6]</sup>。阿卡波糖可竞争性抑制  $\alpha$  糖苷酶, 导致蔗糖、淀粉等糖类物质降解障碍, 从而降低肠道葡萄糖水平, 减缓葡萄糖吸收, 降低餐后血糖<sup>[7]</sup>。阿卡波糖可促进分泌胆囊收缩素, 抑制食欲, 减少糖类摄入, 发挥协同降血糖作用<sup>[8]</sup>。在本研究中, 治疗前两组病人 FPG、2hPG 及 HbA1c 水平均显著高于常规, 提示病人处于高水平血糖状态, 治疗后两组 FPG、2hPG 及 HbA1c 水平均降低, 且阿卡波糖组降低幅度高于对照组, 提示阿卡波糖可有效降低 T2DM 病人血糖, 缓解病情。

研究证明, 炎症反应是 T2DM 及并发症发生的重要因素<sup>[9]</sup>。炎症反应不但可抑制胰岛  $\beta$  细胞功能并促进其凋亡, 还可激活 NF- $\kappa$ B 通道, 介导氧化应激, 诱导 T2DM 病人多种并发症的发生<sup>[10]</sup>。IL-4 为活化 T 细胞分泌的抗炎因子, 可经干预 T 细胞、B 细胞增殖, 刺激巨噬细胞提呈抗原等路径发挥免疫调节功能; IL-4 可降低单核细胞活性, 抑制生成 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎性因子, 缓解炎症反应<sup>[11-12]</sup>。IL-6 可介导 MCP-1 等多种炎性因子, 导致血管内皮损伤, 还可经激活、趋化淋巴细胞等引发免疫损伤。血糖升高可刺激 IL-6 生成, IL-6 可过度激活 B 细胞, 刺激生成杀伤性 T 细胞, 导致胰岛  $\beta$  细胞凋亡<sup>[13-14]</sup>。IL-10 可有效抑制促炎性因子及前炎性因子, 促进肥大细胞、B 细胞增殖, 发挥抗炎功能<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 治疗前两组病人炎症反应水平相对较高, 提示机体处于较强的炎症反应状态, 治疗后阿卡波糖组 IL-4、IL-10 水平均高于对照组, IL-6 水平低于对照组, 究其原因, 是因为除通过缓解肠道吸收葡萄糖作用外, 阿卡波糖可为肠道益生菌创造高水平碳水化合物环境, 促进其生长、增殖, 提高 T2DM 病人肠道内益生菌水平, 促进降解内毒素, 缓解机体炎症反应<sup>[16]</sup>。

GIP、GLP-1 均为肠促胰岛素<sup>[17]</sup>。GIP 可经蛋白耦联受体促进  $\text{Ca}^{2+}$  内流, 提高环磷酸腺苷水平及提高胰岛  $\beta$  细胞活性等路径促进胰岛素生成; GIP 还可促进分泌胰高血糖素, 加强糖异生及糖原分解, 提高血糖水平<sup>[18-19]</sup>。GLP-1 可保护胰岛  $\beta$  细胞, 促进分泌胰岛素, 抑制胰岛  $\alpha$  细胞释放胰高血糖素, 维持机体血糖水平; GLP-1 对胰岛素分泌的促进作用成葡萄糖水平依赖性, 只在高水平血糖情况下才发挥降糖作用, 从而有效避免低血糖的发生<sup>[20-21]</sup>。C-P 是

评价胰岛功能的重要指标;C-P与胰岛素共同来源于胰岛 $\beta$ 细胞,在酶切作用下,一分子胰岛素原分解为一分子C-P及一分子胰岛素,故C-P可准确反映机体胰岛素水平<sup>[22]</sup>。本研究中,治疗前两组病人血清GIP水平均相对较高,GLP-1、C-P均相对较低,说明T2DM病人机体血清GIP、GLP-1、C-P水平处于紊乱状态,治疗后两组血清GIP水平均降低,GLP-1、C-P均升高,阿卡波糖组血清GIP水平低于对照组,GLP-1、C-P水平高于对照组,说明阿卡波糖可有效控制T2DM病人血糖水平,改善胰岛功能,促进GIP、GLP-1、C-P水平恢复。此外,本研究两组不良反应发生率差异无统计学意义,且均相对较低,说明阿卡波糖治疗T2DM具有较高的安全性。

综上,阿卡波糖治疗T2DM可有效降低血糖,抑制炎症反应,促进GIP、GLP-1、C-P水平恢复,安全可靠,值得推荐于T2DM的临床治疗。

### 参考文献

- [1] WOLLNY A, ALTINER A, DAUBMANN A, et al. Patient-centered communication and shared decision making to reduce HbA1c levels of patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus - results of the cluster-randomized controlled DEBATE trial[J]. BMC Fam Pract, 2019, 20(1): 87.
- [2] OLT S, ÖZNAS O, BAÇIŞ H, et al. Chemerin rs17173608 gene polymorphism is not associated with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. Folia Med (Plovdiv), 2019, 61(1): 69-75.
- [3] HERNANDO VU, PABLO FJ. Efficacy and safety of the second generation basal insulin analogs in type 2 diabetes mellitus: a critical appraisal[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(3): 2126-2141.
- [4] GHAFURI S, GHADERI E, FAHAMI Y, et al. Epidemiologic study of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in rural population of kurdistan province, Iran, in 2011-2017[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(3): 1689-1697.
- [5] 中华医学学会糖尿病分会. 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.
- [6] WANG RR, LV ZM, DAN YP, et al. Effects of acarbose and siglitine on blood glucose fluctuation and islet  $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(2): 365-374.
- [7] YANG HK, LEE SH, SHIN J, et al. Acarbose add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with metformin and sitagliptin failure: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Diabetes Metab J, 2019, 43(3): 287-301.
- [8] HSU PF, SUNG SH, CHENG HM, et al. Cardiovascular benefits of acarbose vs sulfonylureas in patients with type 2 diabetes treated with metformin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(10): 3611-3619.
- [9] RANDERIA SN, THOMSON G, NELL TA, et al. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 72.
- [10] KOZAKOVA M, MORIZZO C, GONCALVES I, et al. Cardiovascular organ damage in type 2 diabetes mellitus: the role of lipids and inflammation [J]. Cardiovasc Diabetol, 2019, 18(1): 61.
- [11] ALI R, EL-SAID A, EL-BAZ H, et al. Ethnic variation of IL-4 intron 3 VNTR gene polymorphism; its association with type 2 diabetes mellitus and its complication (neuropathy) in Egyptian subjects [J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2018, 177(7): 635-640.
- [12] BADR E, ASSAR M, ELSHAYEB EI, et al. A preliminary study of the relation between IL-4 and hypertension in type II diabetes mellitus [J]. Mol Biol Rep, 2018, 45(6): 1967-1972.
- [13] LEHRSKOV LL, CHRISTENSEN RH. The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism [J]. Semin Immunopathol, 2019, 41(4): 491-499.
- [14] ADAM S, LIU Y, SIAHMANSUR T, et al. Bariatric surgery as a model to explore the basis and consequences of the Reaven hypothesis: Small, dense low-density lipoprotein and interleukin-6 [J]. Diab Vasc Dis Res, 2019, 16(2): 144-152.
- [15] NAING C, HTET NH, BASAVARAJ AK, et al. An association between IL-10 promoter polymorphisms and diabetic nephropathy: a meta-analysis of case-control studies [J]. J Diabetes Metab Disord, 2018, 17(2): 333-343.
- [16] HOLMAN RR, COLEMAN RL, CHAN JCN, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(11): 877-886.
- [17] SCHRÖNER Z, ULIČIANSKY V. The role of GLP-1 receptor agonists and their fixed combination with insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus [J]. Vnitr Lek, 2019, 65(4): 284-288.
- [18] WEBER KS, STRABBURGER K, FRITSCH M, et al. Meal-derived glucagon responses are related to lower hepatic phosphate concentrations in obesity and type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab, 2018, 44(5): 444-448.
- [19] DE JESÚS GARDUNO-GARCIA J, GASTALDELLI A, DEFRONZO RA, et al. Older subjects with  $\beta$ -cell dysfunction have an accentuated incretin release [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(7): 2613-2619.
- [20] BOYE KS, STEIN D, MATZA LS, et al. Timing of GLP-1 receptor agonist initiation for treatment of type 2 diabetes in the UK [J]. Drugs R D, 2019, 19(2): 213-225.
- [21] KANT R, MUNIR KM, KAUR A, et al. Prevention of macrovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: Review of cardiovascular safety and efficacy of newer diabetes medications [J]. World J Diabetes, 2019, 10(6): 324-332.
- [22] BITKER L, CUTULI SL, CIOCCARI L, et al. Sepsis uncouples serum C-peptide and insulin levels in critically ill patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Crit Care Resusc, 2019, 21(2): 87-95.

(收稿日期:2019-07-08,修回日期:2019-09-05)