

文章编号: 1005-8982(2015)M20150397-CZ

二甲双胍联合西格列汀或格列美脲对 2 型糖尿病 血糖波动和氧化应激的影响

刘福平, 张星光, 陈彬

(北京军区总医院 内分泌科, 北京 100700)

摘要: **目的** 探讨 2 型糖尿病用二甲双胍控制不佳时分别联合西格列汀或格列美脲治疗对血糖波动和氧化应激的影响。**方法** 46 例经二甲双胍片治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者, 随机联合西格列汀(S 组)或格列美脲(G 组)继续治疗 12 周。观察治疗后 2 组以及 2 组间的血糖水平、血糖波动, 氧化应激和安全性。**结果** 两组治疗后 HbA1c、FBG、2 h PG 均显著下降($P < 0.05$), 两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组治疗后血糖波动幅度和 3-NT 水平均显著下降($P < 0.05$), S 组的血糖波动幅度和 3-NT 水平显著低于 G 组($P < 0.05$)。治疗后仅 S 组 CRP 水平显著下降($P < 0.05$), S 组体重指数和总体不良反应也显著低于 G 组($P < 0.05$)。**结论** 单用二甲双胍控制不佳的 2 型糖尿病患者, 联合西格列汀比联合格列美脲能更有效地降低血糖波动, 降低氧化应激和炎症因子水平, 减少不良反应。

关键词: 2 型糖尿病; 西格列汀; 格列美脲; 血糖波动; 氧化应激

中图分类号: R587.1

文献标识码:

Effect of metformin combined with sitagliptin or glimepiride on blood glucose variability and changes in blood inflammatory and oxidative stress markers in the patients with type 2 diabetes mellitus

Fu-ping LIU, Xing-guang ZHANG, Bin CHEN

(Department of Endocrinology, General Hospital of Beijing Military Command,
Beijing 100700, P.R. China)

Abstract: **[Objective]** To evaluate the efficacy of sitagliptin or glimepiride on glucose fluctuations and changes in blood inflammatory and oxidative stress markers for the patients with type 2 diabetes mellitus of inadequate glycaemic control on metformin monotherapy. **[Methods]** A total of 46 patients with type 2 diabetes mellitus were randomized to receive sitagliptin (S group) or glimepiride (G group) for 12 weeks. HbA1c, FBG, 2 h PG, glucose fluctuations, 3-NT, CRP and safety in two groups and between groups after treatment were assessed. **[Results]** The levels of HbA1c, FBG, 2 h PG after treatment were remarkably decreased in two groups ($P < 0.05$), and were not different between groups ($P > 0.05$). The glucose fluctuations and level of 3-NT were significantly reduced in two groups after therapy ($P < 0.05$), and those in S group were lower than those in G group ($P < 0.05$). The level of CRP was markedly lessened only in S group after therapy ($P < 0.05$). The incidence of total adverse reactions and BMI in S group were lower than those in G group ($P < 0.05$). **[Conclusions]** These results suggest that the efficacy of metformin combined with sitagliptin on glucose fluctuations, changes in blood inflammatory and oxidative stress markers and safety is superior to the efficacy of metformin combined with glimepiride.

Key words: type 2 diabetes mellitus; sitagliptin; glimepiride; glucose fluctuation; oxidative stress

糖尿病治疗的主要目标是防治微血管和大血管的各种慢性并发症。糖尿病慢性并发症的发生发展与血糖、血脂、血压、凝血功能异常等多种危险因素的作用有关^[1]。血糖的危害包括持续高血糖水平和血糖水平波动的影响。血糖波动导致糖尿病慢性并发症发生的重要机理是启动氧化应激反应^[2]。有随机双盲多中心临床研究证实单用盐酸二甲双胍控制不佳的2型糖尿病患者,联合西格列汀或格列美脲,2组降低血糖的作用类似^[3],但是两种不同的联合方案对血糖波动和氧化应激水平的作用是否一致有待探讨。本研究将观察盐酸二甲双胍联合西格列汀或格列美脲对2型糖尿病血糖波动和氧化应激的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院2013年5月-2014年6月就诊的2型糖尿病患者。①研究对象入选标准:根据1999年WHO制定的糖尿病诊断标准确诊的2型糖尿病患者。糖化血红蛋白值在7.0%~9.0%之间,一周内空腹血糖值在8.0~11.0 mmol/L之间者,试验前已使用二甲双胍片0.5 mg,3次/d,病情稳定至少1个月。②排除标准:有严重糖尿病并发症以及已知对观察药物有过敏或禁忌症者。

1.2 方法

采取随机、开放、平行对照研究。46例符合入组条件的2型糖尿病患者,按1:1的比例随机分配在西格列汀组(S组)和格列美脲组(G组)观察治疗12周,两组观察前所用盐酸二甲双胍于试验中继续使用,剂量、用法保持不变。S组每日加服磷酸西格列汀100 mg。G组每日加服格列美脲2~6 mg,空腹血糖9.0 mmol/L以下患者格列美脲起始剂量每日1 mg,空腹血糖9.0 mmol/L以上起始剂量每日2 mg;患者用强生血糖仪监测血糖,每周调整1次格列美脲用量,空腹血糖仍然在7.0 mmol/L以上者增加格列美脲1~2 mg,如果出现低血糖即时减少格列美脲1~2 mg,格列美脲用量在3周内调整稳定。治疗前后检测患者体重、糖化血红蛋白(HbA1c),血3-

硝基酪氨酸(3-Nitrotyrosine,3-NT),C-反应蛋白(CRP);每四周测定1次空腹血糖(FBG)和餐后2h血糖(2h PG),分别于治疗前和治疗后用美敦力CGMS监测血糖,用CGMS Software 3.0专用分析软件处理相关数据,以平均血糖波动(MAGE)作为血糖波动水平的参数。采用全自动生化分析仪Beckman-CX4测定血糖和血生化,用Multiskan Ascent ELLSA方法测定3-NT和CRP,DCA 2000测定仪检测HbA1c。

1.3 统计学方法

采用SPSS 15.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,基线状况和不良反应按全分析集(FAS)进行统计学处理。组间比较用独立t检验;计数资料以百分率(%)表示,两组间比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前基线状况比较

2组患者性别、年龄、病程以及合并症等方面基本匹配。治疗前2组体质指数、HbA1c、FBG、血糖波幅、2h PG,以及3-NT和CRP等基线状况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。磷酸西格列汀组22例完成观察,格列美脲组21例完成观察,患者平均每日格列美脲用量为2.5 mg。

2.2 两组治疗前后以及治疗后组间血糖水平、血糖波动幅和氧化应激比较

两组治疗12周前后以及治疗后两组间的疗效比较。符合方案集纳入统计学分析的S组有22例,G组有21例。2组治疗后HbA1c、FBG、2h PG均呈现明显下降,但治疗后2组间比较HbA1c、FBG、2h PG的变化差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。

2组治疗后血糖波动幅度较治疗前均显著下降,而且治疗后S组的血糖波动幅度显著低于G组($P = 0.0011$)。3-NT水平治疗后2组均显著下降,但S组的下降幅度显著优于G组,差异有统计学意义($P = 0.0327$)。治疗前后比较仅S组CRP显著下降,与G组相比较治疗后S组CRP的下降呈明显差异($P = 0.0304$),见表3。

表1 两组患者治疗前基线状况比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 年龄/岁 | 病程/年 | 体重指数/(kg/m ²) | HbA1c/% | FBG/(mmol/L) | MAGE/(mmol/L) | 2hPG/(mmol/L) | 3-NT/(nmol/L) | CRP/(mg/L) |
|----------|----------|---------|---------------------------|---------|--------------|---------------|---------------|---------------|------------|
| S组(n=23) | 57.6±9.8 | 6.1±4.2 | 27.4±3.6 | 7.6±0.8 | 8.3±1.9 | 3.76±1.21 | 13.4±4.4 | 112.4±10.8 | 4.47±1.76 |
| G组(n=23) | 57.2±9.3 | 6.1±4.3 | 27.6±3.9 | 7.6±0.7 | 8.2±2.1 | 3.72±1.23 | 13.3±4.2 | 111.9±11.1 | 4.39±1.83 |

2.3 2 组治疗 12 周后的安全性比较

治疗 12 周后 S 组有 1 例有上腹不适, 恶心, 1 例共发生 2 次低血糖, 无严重低血糖发生, 体质量指数较治疗前有所降低, 但差异无统计学意义 ($P=0.273$), 自然脱落 1 例, 无 1 例因不良反应退出。G 组 1 例过敏性皮疹, 1 例头痛, 2 例上腹不适, 4 例共发

生 7 次低血糖, 其中 1 例因低血糖退出, 自然脱落 1 例。治疗后 S 组低血糖发生率低于 G 组 ($P>0.05$), G 组体质量指数有所增加而 S 组略有降低, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 但治疗后 2 组间比较体质量指数 ($P=0.037$) 和总体不良反应率有明显差异 ($P=0.032$), 见表 4。

表 2 2 组治疗前后以及治疗后组间血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
|----------------|----------------|-----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| S 组 ($n=22$) | 7.6 ± 0.79 | 7.04 ± 0.73 | 8.3 ± 1.8 | 7.2 ± 1.5 | 13.5 ± 4.4 | 8.3 ± 2.2 |
| 前后比较 | $P=0.019$ | | $P=0.033$ | | $P=0.000$ | |
| G 组 ($n=21$) | 7.6 ± 0.77 | 6.83 ± 0.87 | 8.2 ± 2.0 | 6.8 ± 1.6 | 13.3 ± 4.6 | 9.1 ± 3.1 |
| 前后比较 | $P=0.006$ | | $P=0.016$ | | $P=0.001$ | |
| 治疗后组间比较 | $P=0.395$ | | $P=0.402$ | | $P=0.340$ | |

表 3 2 组治疗前后以及治疗后组间血糖波动幅和氧化应激比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 观察指标 | MAGE/(mmol/L) | | 3-NT/(nmol/L) | | CRP/(mg/L) | |
|----------------|-----------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 | 治疗前 | 治疗后 |
| S 组 ($n=22$) | 3.72 ± 1.20 | 2.35 ± 0.43 | 111.4 ± 10.3 | 98.7 ± 8.9 | 4.46 ± 1.72 | 3.18 ± 1.13 |
| 前后比较 | $P=0.000$ | | $P=0.000$ | | $P=0.006$ | |
| G 组 ($n=21$) | 3.69 ± 1.25 | 2.86 ± 0.52 | 111.7 ± 10.2 | 104.8 ± 9.2 | 4.38 ± 1.82 | 3.97 ± 1.18 |
| 前后比较 | $P=0.008$ | | $P=0.027$ | | $P=0.391$ | |
| 治疗后组间比较 | $P=0.001$ | | $P=0.033$ | | $P=0.030$ | |

表 4 治疗后组间的安全性比较 ($\%, \bar{x} \pm s$)

| 观察指标 | 体质量指数 | | 低血糖发生率/% | 总体不良反应/% |
|----------------|----------------|----------------|-----------|----------|
| | 治疗前 | 治疗后 | | |
| S 组 ($n=23$) | 27.4 ± 3.6 | 26.3 ± 3.1 | 4.3 | 8.7 |
| 前后比较 | $P=0.273$ | | | |
| G 组 ($n=23$) | 27.6 ± 3.9 | 28.3 ± 4.2 | 17.4 | 34.8 |
| 前后比较 | $P=0.432$ | | | |
| 治疗后组间比较 | $P=0.037$ | $P=0.149$ | $P=0.032$ | |

3 讨论

2 型糖尿病血管病变的发生除与血糖水平相关外, 血糖波动可能是更重要的危险因素^[4]。因此, 临床选择降血糖治疗方案时不仅要看控制血糖水平的效果, 还要考虑对血糖波动的调节作用。2 型糖尿病患者随着病程的进展多数需要多种药物联合治疗。磷酸西格列汀是最早在中国临床应用的 DPP-4 抑制剂, 具有血糖依赖性胰岛 α 和 β 细胞调节作用。临床研究发现, 盐酸二甲双胍联合磷酸西格列汀控制血糖水平的疗效与联合磺脲类药物如格列美脲和格列吡嗪类似, 并且低血糖等不良反应更低^[9]。本研究结果与报道一致, 对于单用盐酸二甲双胍控制不

佳, $HbA1c < 8\%$ 的 2 型糖尿病患者, 联合磷酸西格列汀控制血糖水平的效果与联合格列美脲相比较差异无统计学意义, 但是本研究进一步发现联合磷酸西格列汀降低血糖波动幅度显著优于联合格列美脲, 而且低血糖反应, 体重增加和总体不良反应也低于后者。

氧化应激和炎症反应是 2 型糖尿病各种血管并发症发生和发展的重要机制之一。然而血糖波动对于诱发氧化应激和炎症反应的作用比持续高血糖的作用更大^[4]。3-NT 是反映体内氧化应激状态重要的标记物之一, 在高血糖的环境中, $ONOO^-$ 、 H_2O_2 、 $\cdot OH$ 以及一氧化氮 NO 等物质的生成明显增多, 进而促使体内 3-NT 的生成明显增多, 而增多的 3-NT 可以直接引起细胞内蛋白质及酶变性, 并使体内多种炎症因子产生增加^[9]。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^[6]。本研究结果显示, S 组与 G 组控制血糖水平无明显差异, 但 S 组减少血糖波动幅度显著优于 G 组, 同时显现在降低氧化应激因子 3-NT 和炎症反应标志物 CRP 的效应也优于 G 组, 进一步证实减少血糖波动的重要性。本研究

结果表明,对于单用盐酸二甲双胍控制不佳,HbA1c<8%的2型糖尿病患者,联合磷酸西格列汀比联合格列美脲能更加全面的控制血糖,降低血管并发症危险因素氧化应激物质和炎症因子的水平。

参 考 文 献:

- [1] STRATTON IM, ADKER AI, NEIL HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. BMJ, 2000, 321(7258): 405-412.
- [2] MONNIER L, MAS E, GINET C, et al. Activation of oxidative stress by acute fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. JAMA, 2006, 295(14): 1681-1687.
- [3] ARECHAVALETA R, SECK T, CHEN Y, et al. Efficacy and safety of treatment with sitagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy: a randomized, double-blind, non-inferiority trial[J]. Diabetes, Obesity and metabolism, 2011, 13(2): 160-168.
- [4] CHEN XM, ZHANG Y, SHEN XP, et al. Correlation between glucose fluctuations and carotid intima-media thickness in type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 90(1): 95-99.
- [5] CERIELLO A. The Hyperglycemia-induced "Metabolory": The New Challenge for the Prevention of CVD in Diabetes[J]. Rev Esp Cardiol, 2008, 8(Suppl C): 11-17.
- [6] PRAVENEK M, KAJIYA T, Z?DEK V, et al. Effects of human C-reactive protein on pathogenesis of features of the metabolic syndrome[J]. Hypertension, 2011, 57(4): 731-737.