

西格列汀与瑞格列奈在糖尿病肠病患者中的应用效果

徐娜, 杨雅如, 金文波

背景资料
随着人民生活水平的提高, 我国糖尿病的发病率呈逐年升高趋势。糖尿病胃肠病变是糖尿病的常见并发症, 由于其症状不明显, 发病初期阶段容易被忽视或误诊。目前, 糖尿病胃肠病变的发病机制仍未明确, 但近年来的研究表明, 胃肠激素在糖尿病结肠功能紊乱的发生、发展中起着重要作用, 观察降糖药物对糖尿病肠病患者胃肠激素水平的影响, 有助于延缓糖尿病并发症的进展, 提高患者的生活质量。

徐娜, 杨雅如, 金文波, 南阳市中心医院内分泌科 河南省南阳市 473000

徐娜, 副主任医师, 主要从事糖尿病与胃肠激素的相关研究。
作者贡献分布: 此课题由徐娜设计; 研究过程由徐娜、杨雅如及金文波共同完成; 所用试剂由杨雅如提供; 数据测定与分析由徐娜与杨雅如完成; 论文写作由徐娜完成。

通讯作者: 徐娜, 副主任医师, 473000, 河南省南阳市宛城区工农路312号, 南阳市中心医院内分泌科。

changkai197703@163.com

收稿日期: 2014-05-13 修回日期: 2014-06-11

接受日期: 2014-06-19 在线出版日期: 2014-08-18

Clinical effects of sitagliptin and repaglinide in glycemic control and gastrointestinal hormone regulation in patients with diabetic enteropathy

Na Xu, Ya-Ru Yang, Wen-Bo Jin

Na Xu, Ya-Ru Yang, Wen-Bo Jin, Department of Endocrinology, Central Hospital of Nanyang, Nanyang 473000, Henan Province, China

Correspondence to: Na Xu, Associate Chief Physician, Department of Endocrinology, Central Hospital of Nanyang, 312 Gongnong Road, Wancheng District, Nanyang 473000, Henan Province, China. changkai197703@163.com

Received: 2014-05-13 Revised: 2014-06-11

Accepted: 2014-06-19 Published online: 2014-08-18

Abstract

AIM: To observe the effects of sitagliptin and repaglinide in glycemic control and gastrointestinal hormone regulation in patients with diabetic enteropathy.

METHODS: Thirty diabetic enteropathy outpatients were randomly divided into either a repaglinide group or a sitagliptin group, with 15 cases in each group. The sitagliptin group was given sitagliptin phosphate orally 100 mg per day, and the repaglinide group was given repaglinide 0.5 mg, three times a day. Glycemic control effects and gastrointestinal hormone levels were determined before and after drug administration.

RESULTS: In both the sitagliptin group and repaglinide group, HbA1c, fasting plasma glucose,

2 h postprandial glucose (2 h PBG) were significantly lower after treatment than before treatment ($P < 0.05$). Serum levels of motilin (MTL), gastrin (GAS), and somatostatin (SS) were also significantly lower after treatment than before treatment in both groups, while glucagon-like peptide-1 (GLP-1) was significantly higher after treatment than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, serum levels of MTL and GAS were significantly lower, and GLP-1 was significantly higher in the sitagliptin group than in the repaglinide group ($P < 0.05$).

CONCLUSION: Sitagliptin and repaglinide have good effects in glycemic control and modulating gastrointestinal function. Ruigeliating has a better effect in regulating gastrointestinal hormones.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Sitagliptin; Repaglinide; Diabetic enteropathy; Gastrointestinal hormones

Xu N, Yang YR, Jin WB. Clinical effects of sitagliptin and repaglinide in glycemic control and gastrointestinal hormone regulation in patients with diabetic enteropathy. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(23): 3536-3540
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3536.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i23.3536>

摘要

目的: 观察西格列汀与瑞格列奈对2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)肠病患者血糖控制和胃肠激素的调节作用效果。

方法: 将30例门诊糖尿病肠病患者随机分为西格列汀组和瑞格列奈组, 每组15例。西格列汀组给予口服磷酸西格列汀100 mg, 1次/d, 瑞格列奈组给予瑞格列奈片0.5 mg, 3次/d, 比较服药前后血糖控制效果和胃肠激素水平变化情况。

结果: 西格列汀组和瑞格列奈组治疗后糖化血红蛋白(hemoglobin A1c)、空腹血糖、餐后2 h血糖(2 h postprandial blood glucose,

同行评议者
于珮, 主任医师, 天津医科大学代
谢病医院

2 h PBG)均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);西格列汀组和瑞格列奈组治疗后血清胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)、生长抑素(somatostatin, SS)均低于治疗前,胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)高于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后西格列汀组患者MTL和GAS均低于瑞格列奈组, GLP-1高于瑞格列奈组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

结论:西格列汀和瑞格列奈均具有良好的控制血糖和促进胃肠功能的作用,西格列汀调节胃肠激素较瑞格列奈效果明显。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词:西格列汀;瑞格列奈;糖尿病肠病;胃肠激素

核心提示:本文结果表明,瑞格列奈和西格列汀用于糖尿病患者的血糖控制效果良好,但西格列汀对于糖尿病肠病胃肠激素的调节作用更佳,这可能是由于二者的作用机制不同引起的。

徐娜,杨雅如,金文波.西格列汀与瑞格列奈在糖尿病肠病患者中的应用效果.世界华人消化杂志 2014; 22(23): 3536-3540
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/3536.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i23.3536>

0 引言

糖尿病肠病(diabetic enteropathy)是糖尿病的常见并发症之一,临床主要表现为顽固性、无痛性腹泻或出现腹泻与便秘交替现象,少数可有肛门失禁症状^[1],不仅影响患者的生活质量,而且会延缓食物和药物的消化吸收,从而影响糖尿病的治疗效果。西格列汀(sitagliptin)是治疗2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)的一种二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂,可通过抑制肠促胰素胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide-1, GLP-1)的失活,起到促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌的作用,临床疗效确切^[2-5]。瑞格列奈(repaglinide)是一类非磺酰脲类促胰岛素分泌剂,可直接刺激胰岛素释放增加胰岛素水平,进而降低血糖和糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)水平,在中国T2DM患者中的降糖疗效明确^[6-8]。本文旨在比较西格列汀和瑞格列奈的血糖控制效果及对胃肠激素的调节作用。

1 材料和方法

1.1 材料 选取2013-03-01/2014-02-28在南阳市中

心医院门诊就诊既往诊断为T2DM患者中,有反复无痛性腹泻、水样便,或腹泻、便秘交替出现,除外肠道炎症和全身其他疾病所致胃肠病30例,随机分为西格列汀组和瑞格列奈组,每组15例。糖尿病诊断依据为1999年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)制定的2型糖尿病诊断标准,经饮食控制和运动调节未达到血糖良好控制,未接受过胰岛素及DPP-4抑制剂治疗者。排除糖尿病急性并发症、严重心脑血管疾病或肝肾功能障碍、妊娠或哺乳期妇女、严重精神疾病等。研究经伦理委员会批准,患者及家属均签署知情同意书。两组患者在性别构成、糖尿病家族史、平均年龄、平均病程等资料上差异无统计学意义($P>0.05$),组间有可比性。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案:所有患者均接受糖尿病健康教育并制定个体化饮食、运动治疗方案,掌握血糖自我监测常识和方法。(1)西格列汀组:磷酸西格列汀(捷诺维,生产批号:1202025, Merck SharpDohme Italia SPA)100 mg, 1次/d; (2)瑞格列奈组:每餐前15-20 min口服瑞格列奈片(诺和龙,生产批号:D1420202525, 诺和诺德中国制药有限公司)0.5 mg, 3次/d,根据餐后2 h血糖(2 h post-prandial blood glucose, 2 h PBG)水平,每3 d调整1次剂量。两组患者均观察治疗12 wk。

1.2.2 检测指标:(1)血糖控制指标:用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖、2 h PBG(测定采用日立公司7600全自动生化分析仪);HbA1c检测采用阳离子交换HPLC法(使用高效液相色谱法全自动糖化血红蛋白分析仪,购于美国Bio-Rad公司);(2)胃肠激素:采用ELISA法检测胃动素(motilin, MTL)、胃泌素(gastrin, GAS)、生长抑素(somatostatin, SS)、空腹胰高血糖素样肽-1(glucagon-like peptide 1, GLP-1), ELISA试剂盒购于美国R & D公司;(3)胃肠功能改善情况:每周腹泻/便秘次数。

统计学处理 数据分析采用SPSS16.0统计软件包完成,计量资料采用mean±SD表示,组间比较采用独立 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料采用Fisher确切概率法,等级资料采用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 如表1所示,两组患者在性别构成、糖尿病家族史、平均年龄、平均病程等

研发前沿
2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)导致的神经病变会导致胃肠运动异常,而胃肠运动障碍、胃排空延迟会反过来影响口服降糖药物的吸收,容易造成血糖控制不佳。胃肠激素是调节胃肠动力障碍的重要因素,对胃肠激素进行有效的调节有助于保持降糖药物药效的稳定性。

相关报道
朱惠等报道早期2型糖尿病患者血浆生长抑素水平降低、胰高血糖素样肽1水平升高有助于延缓并发症的发生。

创新盘点
关于西格列汀对糖尿病肠病患者胃肠激素的影响研究在临床上甚少见到相关报道, 本文可提供参考。

表 1 两组患者一般资料 (mean ± SD)

分组	西格列汀组	瑞格列奈组	t值	P值
性别(男/女)	11/4	10/5	-	>0.05
家族史(有/无)	5/10	6/9	-	>0.05
体质量指数(kg/m ²)	24.9 ± 3.1	25.0 ± 3.3	1.159	>0.05
年龄(岁)	55.7 ± 7.8	56.2 ± 5.1	1.001	>0.05
病程(年)	8.7 ± 2.1	8.5 ± 2.7	0.915	>0.05

表 2 药物治疗前后血糖控制情况 (mean ± SD)

分组	糖化血红蛋白(%)	空腹血糖(mmol/L)	餐后2 h血糖(mmol/L)
西格列汀组			
治疗前	8.56 ± 1.53	9.33 ± 1.24	12.66 ± 3.01
治疗后	7.44 ± 1.42 ^a	7.29 ± 1.33 ^a	9.08 ± 2.16 ^a
瑞格列奈组			
治疗前	8.70 ± 2.11	9.41 ± 2.08	12.59 ± 2.58
治疗后	7.39 ± 1.91 ^a	7.32 ± 1.86 ^a	9.12 ± 1.77 ^a

^aP<0.05 vs 治疗前。

表 3 药物治疗前后胃肠道症状改善情况 [n = 15, n(%)]

分组	无变化	好转	明显好转
西格列汀组	2(13.3)	7(46.7)	6(40.0)
瑞格列奈组	3(20.0)	6(40.0)	6(40.0)

好转: 严重者每周腹泻次数比原来减少2-3次; 明显好转: 每腹泻次数减少到原来一半或2-3次/wk或消失。

资料上差异无统计学意义($P>0.05$), 组间有可比性。

2.2 治疗后血糖控制情况 治疗前两组患者血清HbA1c、空腹血糖、2 h PBG等组间差异无统计学意义($P>0.05$)。西格列汀组治疗后HbA1c、空腹血糖、2 h PBG均低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$)。瑞格列奈组治疗后HbA1c、空腹血糖、2 h PBG均低于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者血清HbA1c、空腹血糖、2h PBG等组间差异无统计学意义($P>0.05$)(表2)。

2.3 胃肠道症状改善情况 治疗后西格列汀组与瑞格列奈组患者胃肠道症状好转率分别为86.7%(13/15)和80.0%(12/15), 差异无统计学意义(表3)。

2.4 治疗后胃肠激素水平 治疗前两组患者MTL、GAS、SS和GLP-1组间差异无统计

学意义($P>0.05$)。西格列汀组治疗后MTL、GAS、SS均低于治疗前, GLP-1高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$)。瑞格列奈组治疗后MTL、GAS、SS均低于治疗前, GLP-1高于治疗前, 差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后西格列汀组患者MTL和GAS均低于瑞格列奈组, GLP-1高于瑞格列奈组, 差异有统计学意义($P<0.05$)(表4)。

3 讨论

随着国民生活水平的提高, 方式的改变和人口老龄化的加重, 我国糖尿病的发病率呈逐年升高趋势, 糖尿病和糖尿病前期患病率分别高达9.7%和15.5%^[9]。糖尿病胃肠病变是糖尿病的常见并发症, 也是糖尿病继发神经病变的特征表现之一, 发病率较高^[10]。由于其症状不典型, 常以顽固性腹泻或者便秘、腹泻交替为特点, 起始阶段容易被忽视或误诊。目前, 糖尿病胃肠功能紊乱的发病机制仍无统一论, 既往研究推断其可能与代谢异常、胃肠激素分泌异常、自主神经病变或胃肠道平滑肌变性等因素有关^[11,12]。近年来研究表明, 胃肠激素在糖尿病结肠功能紊乱的发生、发展中起着重要作用, 胃肠激素是调节胃肠运动的重要因素^[13,14]。糖尿病可导致局部微血管病变, 从而造成胃肠壁平滑肌局部缺血, 糖尿病导致的神经病变也会加速平滑肌

表 4 药物治疗前后胃肠激素水平(mean ± SD, pg/mL)

分组	胃动素	胃泌素	生长抑素	胰高血糖素样肽-1
西格列汀组				
治疗前	401.31 ± 29.35	128.65 ± 19.57	33.6 ± 5.8	5.02 ± 1.42
治疗后	342.87 ± 21.01 ^a	76.00 ± 16.52 ^a	22.4 ± 4.9 ^a	6.13 ± 1.38 ^a
瑞格列奈组				
治疗前	398.17 ± 21.05	130.18 ± 22.46	33.8 ± 5.1	4.91 ± 1.22
治疗后	366.12 ± 17.23 ^{ac}	80.21 ± 18.11 ^{ac}	22.3 ± 2.7 ^a	5.33 ± 1.30 ^{ac}

^a*P* < 0.05 vs 治疗前; ^c*P* < 0.05 vs 西格列汀组。

的病理改变, 导致胃肠运动异常。血清促胃液素会随血糖的变化而变化, 血糖高且病程长, 促胃液素水平升高, 若伴有神经病变时更加显著, 可促进胃动素分泌。胰高血糖素可抑制胃动力, 即可抑制胃肠蠕动, 还会引起胃电生理节律紊乱, 从而使胃排空时间延长^[14]。与此同时由于血药浓度高峰的迟滞又可能引起低血糖, 造成血糖不稳定, 影响降糖药的疗效, 所以对胃肠动力障碍进行研究显得十分重要^[15]。

磷酸西格列汀是用于治疗T2DM的DPP-4抑制剂, 他通过选择性的抑制DPP-4酶的活性, 从而增加内源性GLP-1和葡萄糖依赖性促胰岛素分泌抑胃肽(gastric inhibitory polypeptide, GIP)水平, 起到血糖调节的作用^[16,17]。进食后, GLP-1即时分泌, 刺激胰岛素分泌, 同时抑制胰高血糖素的分泌。Nonaka等^[13]和Fonseca等^[14]将其已用于临床, 均取得较好疗效。本研究也发现西格列汀具有良好的降糖效果, 经治疗后, 西格列汀组的HbA1c、空腹血糖、2 h PBG均明显低于治疗前, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。瑞格列奈是经欧洲药物评审委员会认定的肾功能不全的T2DM患者唯一可安全服用的口服降糖药物。他通过与胰岛β细胞膜上的特异性受体结合, 促进胰岛素分泌。餐前15 min内服用可快速经胃肠道吸收, 其胰岛素释放作用会随着血浆葡萄糖浓度的升高而增强, 不会增加基础胰岛素的分泌, 在降血糖的同时可有效的保护胰岛β细胞, 保证餐后血药浓度^[17]。本研究结果可见, 瑞格列奈可有效控制患者的空腹血糖和2 h PBG, 对胃肠道症状的改善情况与西格列汀组相比无明显差异(*P* > 0.05); 治疗后西格列汀组患者MTL和GAS水平均低于瑞格列奈组, GLP-1水平高于瑞格列奈组, 比较差异有统计学意义(*P* < 0.05), 表明瑞格列奈对胃肠激素的

调节作用明显不如西格列汀。

总之, 瑞格列奈和西格列汀用于控制糖尿病患者的血糖效果良好, 但对于糖尿病肠病后者的效果更佳, 主要表现在对MTL、GAS和GLP-1 3种胃肠激素的调节作用, 推测主要是由于二者的作用机制不同引起。本研究受样本例数所限, 结果探讨尚浅, 有关西格列汀对胃肠激素的调节机制尚有待于进行深入研究。

4 参考文献

- 1 罗昭珍, 敖华, 聂成刚, 廖喜阳, 李慧琼. 中西医结合治疗22例糖尿病肠病临床分析. 社区医学杂志 2008; 6: 53-54
- 2 Drucker DJ. Therapeutic potential of dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12: 87-100 [PMID: 12517256 DOI: 10.1097/MJT.0b013e3180ed]
- 3 Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359: 824-830 [PMID: 11897280 DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07952-7]
- 4 李玲, 韩萍. 磷酸西格列汀对2型糖尿病降糖效果及对胰岛功能的保护作用. 实用药物与临床 2013; 16: 496-498
- 5 万里燕, 张策, 郭伟宏, 崔建, 李红梅. 西格列汀治疗2型糖尿病疗效和安全性的Meta分析. 药物不良反应杂志 2013; 15: 306-313
- 6 李光伟, 贾伟平, 潘长玉, 郭晓蕙, 邹大进, 鲁瑾, 吴红花, 田慧, 包玉倩, 帅瑛, 李春霖, 张锋, 杨兆军, 王薇, 吴捷. 瑞格列奈联合二甲双胍治疗口服降糖药控制不良的2型糖尿病患者的有效性和安全性. 中华内分泌代谢杂志 2008; 24: 50-54
- 7 蔡晓凌, 周灵丽, 罗樱樱, 韩学尧, 纪立农. 瑞格列奈在中国2型糖尿病患者中疗效及安全性的荟萃分析. 中国糖尿病杂志 2013; 21: 907-912
- 8 王娟, 李静. 瑞格列奈应用于2型糖尿病治疗的临床疗效及安全性评估. 中国老年学杂志 2013; 33: 5120-5121
- 9 Yang W, Lu J, Weng J, Jia W, Ji L, Xiao J, Shan Z, Liu J, Tian H, Ji Q, Zhu D, Ge J, Lin L, Chen L, Guo X, Zhao Z, Li Q, Zhou Z, Shan G, He J. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl*

应用要点
明确降糖药物对糖尿病患者胃肠激素水平的影响, 有助于减缓T2DM的进展, 延缓并发症的发生。

同行评价

本文对瑞格列奈和西格列汀用于糖尿病肠病患者胃肠激素的影响进行了比较分析,对临床用药有一定的指导意义。符合临床需要,有一定的实用价值。

- J Med* 2010; 362: 1090-1101 [PMID: 20335585 DOI: 10.1056/NEJMoa0908292]
- 10 Carr RD, Larsen MO, Jelic K, Lindgren O, Vikman J, Holst JJ, Deacon CF, Ahrén B. Secretion and dipeptidyl peptidase-4-mediated metabolism of incretin hormones after a mixed meal or glucose ingestion in obese compared to lean, nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 872-878 [PMID: 20008019 DOI: 10.1210/jc.2009-2054]
- 11 Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD006423 [PMID: 21975753 DOI: 10.1002/14651858]
- 12 朱惠, 马莉敏, 夏芳珍, 陈奕, 余娇, 李影, 李艳香, 张惠新, 陆颖理. 早期2型糖尿病患者血浆生长抑素、胰高血糖素样肽1和胰升糖素水平的变化. *上海交通大学学报* 2012; 32: 340-343
- 13 Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, Okuyama K, Fujimoto G, Kato N, Suzuki H, Hirayama Y, Ahmed T, Davies MJ, Stein PP. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79: 291-298 [PMID: 17933414 DOI: 10.1016/j.diabres.2007.08.021]
- 14 Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D, Baron MA, Chang I, Dejager S. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148-1155 [PMID: 17387446 DOI: 10.1007/S00125-007-0633-0]
- 15 贺海东, 徐旭东. 糖尿病肾病患者胃肠激素测定及其临床意义. *东南大学学报(医学版)* 2013; 32: 64-66
- 16 余筱燕, 赵廷启. 西格列汀或瑞格列奈联合甘精胰岛素治疗2型糖尿病的临床研究. *中国糖尿病杂志* 2013; 21: 336-338
- 17 魏爱生, 王甫能, 陈苹, 鄧敏, 陈发胜, 郎江明. 甘精胰岛素联合格列美脲及阿卡波糖治疗2型糖尿病患者24小时动态血糖变化. *中华内分泌代谢杂志* 2006; 22: 325-326

编辑 田滢 电编 都珍珍

