

磷酸西格列汀对2型糖尿病患者 Apelin 水平的影响

杜强 王艳军 杨生 周密 邵洋 刘峰

【摘要】 目的 观察2型糖尿病患者应用磷酸西格列汀后血清 Apelin 水平的变化及磷酸西格列汀对2型糖尿病患者的治疗作用。方法 46例糖尿病患者随机分为A组(二甲双胍组)及B组(二甲双胍联合西格列汀组),采用放免法检测血清 Apelin 水平,空腹及餐后血糖、糖化血红蛋白,空腹胰岛素,以稳态模型方法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),计算体重指数(BMI),观察低血糖及胃肠道不适反应。结果 AB两组治疗前 Apelin 水平相比较差异无统计学意义[(277.3±48.4) ng/L vs. (279.8±55.3) ng/L, $P>0.05$]; B组治疗后 Apelin 水平低于A组治疗后 Apelin 水平[(231.9±50.6) ng/L vs. (244.0±46.2) ng/L, $P<0.05$]。B组治疗后空腹血糖低于A组治疗后空腹血糖[(6.64±1.63) mmol/L vs. (7.09±1.58) mmol/L, $P<0.05$]。B组治疗后餐后血糖低于A组治疗后餐后血糖[(9.05±2.91) mmol/L vs. (9.32±3.01) mmol/L, $P<0.05$]。B组治疗后糖化血红蛋白低于A组治疗后糖化血红蛋白[(6.8±0.6)% vs. (7.2±0.7)% , $P<0.05$]。B组治疗后空腹胰岛素低于A组治疗后空腹胰岛素[(12.36±4.18) mU/L vs. (13.29±4.71) mU/L, $P<0.05$]。B组治疗后体重指数与A组治疗后体重指数相比较差异无统计学意义[(26.95±3.30) kg/m² vs. (26.98±3.44) kg/m², $P>0.05$]。结论 应用西格列汀可以降低2型糖尿病患者的 Apelin 水平。

【关键词】 糖尿病, 2型; Apelin; 西格列汀; 胰岛素抵抗

Efficacy of sitagliptin phosphate on Apelin in patients with type 2 diabetes mellitus DU Qiang, WANG Yan-jun, YANG Sheng, ZHOU Mi, SHAO Yang, LIU Feng. Department of Endocrinology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China

Corresponding author: WANG Yan-jun, Email: kobe9903@hotmail.com

【Abstract】 Objective To assess the effect of sitagliptin phosphate on fasting serum Apelin in type 2 diabetes mellitus(T2DM) patients and the efficacy of sitagliptin phosphate in patients with T2DM. **Methods** 46 patients with T2DM were divided into two groups randomly, group A (metformin mono-therapy group) and group B(metformin-sitagliptin combination therapy group). We tested fasting serum Apelin, fasting blood glucose, postprandial blood glucose, glycosylated hemoglobin and fasting insulin by radioimmunoassay and calculated insulin resistance index HOMA-IR by homeostasis model and body mass index(BMI). We also recorded adverse events of hypoglycemia and gastrointestinal discomfort. **Results** Before treatment group A and group B had no significant difference in fasting serum Apelin[(277.3±48.4) ng/L vs. (279.8±55.3) ng/L, $P>0.05$]. After treatment fasting serum Apelin of group B was lower than group A[(231.9±50.6) ng/L vs. (244.0±46.2) ng/L, $P<0.05$]. After treatment fasting blood glucose of group B was lower than group A[(6.64±1.63) mmol/L vs.(7.09±1.58) mmol/L, $P<0.05$]. After treatment postprandial blood glucose of group B was lower than group A[(9.05±2.91) mmol/L vs.(9.32±3.01) mmol/L, $P<0.05$]. After treatment glycosylated hemoglobin of group B was lower than group A[(6.8±0.6)% vs.(7.2±0.7)% , $P<0.05$]. After treatment fasting insulin of group B was lower than group A[(12.36±4.18) mU/L vs. (13.29±4.71) mU/L, $P<0.05$]. After treatment group B and group A had no significant difference in BMI[(26.95±3.30) kg/m² vs. (26.98±3.44) kg/m², $P<0.05$]. **Conclusion** Sitagliptin phosphate was associated with a reduction in fasting serum Apelin in T2DM patients.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Apelin; Sitagliptin; Insulin resistance

目前在世界及我国范围内, 糖尿病患病率越来越高^[1-3], 根据欧美^[4-5]及中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)^[6], 推荐应用二甲双胍作为 2 型糖尿病患者控制高血糖的一线首选用药, 并作为联合用药中的基础用药。而近年来上市的口服降糖药物二肽基肽酶抑制剂-IV (DPP-IV 抑制剂) 磷酸西格列汀, 与二甲双胍在改善胰岛素抵抗治疗糖尿病方面作用相似, 治疗糖尿病疗效确切有效。Apelin 作为一种脂肪因子, 在胰岛素抵抗、肥胖及糖脂代谢的发病基础起到了一定的作用^[7-8]。有研究发现, 2 型糖尿病患者相对于正常代谢人群存在着更高水平的 Apelin 浓度, 因此 Apelin 可能成为糖脂代谢紊乱及肥胖人群治疗的药物新靶点^[9-10]。而目前临床上有关报道磷酸西格列汀对 Apelin 作用的研究很少, 缺乏观察应用磷酸西格列汀后 Apelin 水平的报道, 因此本研究采用磷酸西格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者进行治疗, 观察其对于 2 型糖尿病 Apelin 水平的影响, 及其对糖尿病治疗的有效性和安全性, 现总结如下。

资料与方法

1. 一般资料: 选择 2012 年 5 月至 2013 年 8 月我科收治的 2 型糖尿病患者(按照 WHO 1999 年诊断标准) 46 例, 其中男 25 例, 女 21 例, 年龄 22~61 岁, 平均(48.6±10.7)岁, BMI (28.18±3.20) kg/m², 入选患者空腹血糖>7.0 mmol/L, 糖化血红蛋白>6.5%。所有患者入组前均未进行系统饮食控制和运动干预。治疗前两组一般资料比较, 差异无统计学意义(P>0.05), 见表 1。

排除标准: (1) 1 型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病; (2) 患者有糖尿病急性并发症; (3) 心脑血管等严重慢性并发症, 肝肾功能异常; (4) 既往有胰腺炎病史。

2. 方法: 明确诊断的 2 型糖尿病患者经过医护人员系统糖尿病知识宣传教育, 制定糖尿病食谱及运动计划, 系统监测血糖, 采用计算机软件随机分为 A、B 两组, 分别予药物降糖治疗。A 组 22 例, 其中男 12 例, 女 10 例, 年龄 24~61 岁, 平均(49.1±11.3)岁; B 组 24 例, 其中男 13 例, 女 11 例, 年龄 22~59 岁, 平均(48.3±9.9)岁。A 组给予盐酸二甲双胍 0.5 g,

每日三次口服(商品名: 格华止, 中美上海施贵宝制药有限公司, 每片 0.5 g, 批准文号: 国药准字 H20023370), B 组给予盐酸二甲双胍 0.5 g, 每日三次口服(来源同 A 组), 并加用磷酸西格列汀 100 mg, 每日一次口服(商品名: 捷诺维, 默沙东制药有限公司, 每片 100 mg, 批准文号: 进口药品注册证号 H20090834), 疗程 12 周, 见表 1。

观察指标: 主要指标为 Apelin; 次要指标包括空腹及餐后 2 h 血糖, 糖化血红蛋白, 空腹胰岛素, 稳态模型 HOMA-IR (HOMA-IR=FPG×FINS/22.5), 体重指数 BMI, 低血糖及胃肠道不良反应的发生例数。

患者分别于治疗前基线及治疗 12 周后, 晨起空腹采血分离血清, 生化指标检测采用美国雅培公司 C16000 生化仪, 血清 Apelin36 应用美国 Rapidbio 公司试剂盒, 用放免法测定(最低可测浓度 10 ng/L, 批内 CV<5.0%, 批间 CV<15%)。

3. 统计学方法: 应用 SPSS 18.0 软件进行数据分析, 以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示数据, 对组内资料治疗前后空腹血糖水平作配对 t 检验, 对组间达标率的比较采用 χ^2 检验, P<0.05 为差异有统计学意义。

结果

1. 主要指标: A 组(二甲双胍组)治疗后 Apelin 水平较治疗前 Apelin 水平下降[(244.0±46.2) ng/L vs. (277.3±48.4) ng/L, P<0.05]; B 组(二甲双胍联合西格列汀组)治疗后较治疗前 Apelin 水平下降[(231.9±50.6) ng/L vs. (279.8±55.3) ng/L, P<0.05]。两组间治疗前 Apelin 水平相比较, 差异无统计学意义[(277.3±48.4) ng/L vs. (279.8±55.3) ng/L, P>0.05]; 两组间治疗后 Apelin 水平相比较, 差异有统计学意义[(244.0±46.2) ng/L vs. (231.9±50.6) ng/L, P<0.05]。本研究结果提示, 应用二甲双胍治疗后可以降低 2 型糖尿病患者 Apelin 水平, 而且联合应用西格列汀后, 患者 Apelin 水平下降更加明显, 见表 2。

2. 次要指标: A 组治疗后较治疗前空腹血糖下降[(7.09±1.58) mmol/L vs. (8.25±1.71) mmol/L, P<0.05]; B 组治疗后较治疗前空腹血糖下降[(6.64±1.63) mmol/L vs. (8.29±1.88) mmol/L, P<0.05]。两组间治疗前空腹血糖相比较, 差异无统计学意义

表 1 二甲双胍组、二甲双胍联合西格列汀组的一般临床资料

组别	例数	男/女	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	治疗方法	胃肠道反应(例)	低血糖(例)
A 组(二甲双胍组)	22	12/10	49.1±11.3	二甲双胍 0.5 g, 每日三次口服	4	1
B 组(二甲双胍联合西格列汀组)	24	13/11	48.3±9.9	二甲双胍 0.5 g, 每日三次口服; 西格列汀 100 mg, 每日一次口服	4	1

表2 二甲双胍组、二甲双胍联合西格列汀组治疗前后观察指标对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前后	Apelin (ng/L)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后2h血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	空腹胰岛素 FINS(mU/L)	HOMA-IR	BMI(kg/m ²)
A组(二甲双胍组)	基线	277.3±48.4	8.25±1.71	10.98±2.82	9.3±1.1	15.34±5.33	5.29±1.92	28.17±3.12
	治疗后	244.0±46.2	7.09±1.58	9.32±3.01	7.2±0.7	13.29±4.71	3.94±1.77	26.98±3.44
B组(二甲双胍联合西格列汀组)	基线	279.8±55.3	8.29±1.88	11.14±2.74	9.4±1.2	15.88±6.05	5.57±2.06	28.21±3.03
	治疗后	231.9±50.6	6.64±1.63	9.05±2.91	6.8±0.6	12.36±4.18	3.43±1.58	26.95±3.30

[(8.25±1.71) mmol/L vs. (8.29±1.88) mmol/L, $P>0.05$]; 两组间治疗后空腹血糖相比较, 差异有统计学意义[(7.09±1.58) mmol/L vs. (6.64±1.63) mmol/L, $P<0.05$]。本研究结果提示, 应用二甲双胍治疗后2型糖尿病患者空腹血糖下降, 而且联合应用西格列汀后, 患者空腹血糖水平下降更加明显, 见表2。

A组治疗后较治疗前餐后2h血糖下降[(9.32±3.01) mmol/L vs. (10.98±2.82) mmol/L, $P<0.05$]; B组治疗后较治疗前餐后2h血糖下降[(9.05±2.91) mmol/L vs. (11.14±2.74) mmol/L, $P<0.05$]。两组间治疗前餐后2h血糖相比较, 差异无统计学意义[(10.98±2.82) mmol/L vs. (11.14±2.74) mmol/L, $P>0.05$]; 两组间治疗后餐后2h血糖相比较, 差异有统计学意义[(9.32±3.01) mmol/L vs. (9.05±2.91) mmol/L, $P<0.05$]。本研究结果提示, 应用二甲双胍治疗后2型糖尿病患者餐后2h血糖下降, 而且联合应用西格列汀后, 患者餐后2h血糖下降更加明显, 见表2。

A组治疗后较治疗前糖化血红蛋白下降[(7.2±0.7) % vs. (9.3±1.1) % , $P<0.05$]; B组治疗后较治疗前糖化血红蛋白下降[(6.8±0.6) % vs. (9.4±1.2) % , $P<0.05$]。两组间治疗前糖化血红蛋白相比较, 差异无统计学意义[(9.3±1.1) % vs. (9.4±1.2) % , $P>0.05$]; 两组间治疗后糖化血红蛋白相比较, 差异有统计学意义[(7.2±0.7) % vs. (6.8±0.6) % , $P<0.05$]。本研究结果提示, 应用二甲双胍治疗后2型糖尿病患者糖化血红蛋白下降, 而且联合应用西格列汀后, 患者糖化血红蛋白下降更加明显, 见表2。

A组治疗后较治疗前空腹胰岛素下降[(13.29±4.71) mU/L vs. (15.34±5.33) mU/L, $P<0.05$]; B组治疗后较治疗前空腹胰岛素下降[(12.36±4.18) mU/L vs. (15.88±6.05) mU/L, $P<0.05$]。两组间治疗前空腹胰岛素相比较, 差异无统计学意义[(15.34±5.33) mU/L vs. (15.88±6.05) mU/L, $P>0.05$]; 两组间治疗后空腹胰岛素相比较, 差异有统计学意义[(13.29±4.71) mU/L vs. (12.36±4.18) mU/L, $P<0.05$], 见表2。本研究结果提示, 应用二甲双胍治疗后2型糖尿病患者空腹胰岛素下降, 而且联合应用西格列汀后, 患者空腹胰岛素下降更加明显, 见表2。

A组治疗后较治疗前HOMA-IR下降(3.94±1.77 vs. 5.29±1.92, $P<0.05$); B组治疗后较治疗前HOMA-IR下降(3.43±1.58 vs. 5.57±2.06, $P<0.05$)。两组间治疗前HOMA-IR相比较, 由于两组间治疗前HOMA-IR(5.29±1.92 vs. 5.57±2.06, $P>0.05$) 差异无统计学意义, 不具有可比性, 因此未对治疗后HOMA-IR结果加以比较, 见表2。

A组治疗后较治疗前BMI下降[(26.98±3.44) kg/m² vs. (28.17±3.12) kg/m², $P<0.05$]; B组治疗后较治疗前BMI下降[(26.95±3.30) kg/m² vs. (28.21±3.03) kg/m², $P<0.05$]。两组间治疗前BMI相比较, 差异无统计学意义[(28.17±3.12) kg/m² vs. (28.21±3.03) kg/m², $P>0.05$]; 两组间治疗后BMI相比较, 差异无统计学意义[(26.98±3.44) kg/m² vs. (26.95±3.30) kg/m², $P>0.05$], 见表2。

两组发生胃肠道反应的例数分别为: A组4例, B组3例。两组出现低血糖的例数均为1例, 见表1。

讨 论

西格列汀是二肽基肽酶抑制剂-IV (DPP-IV抑制剂) 的一种, 通过防止DPP-IV抑制剂水解肠促胰岛素, 增加了活性形式的内源性胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 的血浆浓度, 进一步发挥其生物学作用^[11-13]。西格列汀作为一种治疗糖尿病的新药, 降糖效果明确, 对空腹及餐后血糖都有血糖浓度依赖性降糖作用, 不易发生低血糖, 胃肠道反应小, 不增加患者体重, 更重要的是西格列汀能改善糖尿病患者的胰岛素抵抗^[14], 这些治疗特点对于糖尿病患者是有益的。

Tatemoto等^[15-16]于1998年提取了血管活性肽Apelin。Apelin作为一种脂肪因子, 其受体是G蛋白偶联受体-血管紧张素II1型受体相关的受体蛋白APJ。人Apelin主要在心、脑、肾、肺以及血管内皮细胞中高度表达, 其具有降压、抗动脉硬化、改善内皮细胞功能及增强心肌收缩力等多种生物学作用, Apelin影响着糖尿病肾病的进展^[17-18]。更重要的是, 在内分泌代谢疾病的发生发展中, Apelin对于抗氧化应激、胰岛素抵抗、糖脂代谢及肥胖的病理生理发展基础起到了一定的作用^[7-10,19]。

本文在临床上进行了加用西格列汀观察其 Apelin 影响的研究,通过本研究 46 例患者治疗前后指标对比观察到,经过二甲双胍及二甲双胍联合西格列汀的治疗后,2 型糖尿病患者的 Apelin 水平下降,其中联合使用西格列汀治疗的患者,其 Apelin 水平下降更多。另外,本研究发现,联合应用西格列汀后,在糖尿病的治疗中,患者的空腹及餐后血糖、糖化血红蛋白、空腹胰岛素均下降更多。同时观察到加用西格列汀后患者的体重无明显变化。另外在本研究中,联合应用西格列汀后,患者的胃肠道反应及低血糖不良事件的发生并未增加。但在胰岛素敏感性 HOMA-IR 的研究中,由于经过公式计算,治疗前两组 HOMA-IR 比较差异无统计学意义,两组基线资料不具有可比性,因此未对治疗后 HOMA-IR 结果加以比较,未能观察到加用西格列汀对糖尿病患者胰岛素敏感性的影响。通过研究结果可见,西格列汀能在不增加体重的前提下降低患者的血糖(包括空腹及餐后),降低患者的空腹胰岛素水平,而且能在二甲双胍的基础上进一步降低 Apelin 的水平,而高水平的 Apelin 得到降低后,对于糖尿病患者是有益的^[20]。目前,Apelin 在人体糖脂代谢等相关方面研究仍然不多,且结果存在一定争议^[9-10,20-21]。Apelin 与 GLP-1、DPP-IV 抑制剂等肠促胰岛素之间的相互作用及影响尚不完全能阐述清楚,因此本文研究结果仍然有待进行动物或者细胞试验的基础研究。深入研究西格列汀与 Apelin 的关系,有助于进一步揭示西格列汀对糖尿病治疗的作用机制,有助于我们对糖尿病的肠促胰岛素与脂肪因子之间的关系进行探索,并有可能在未来对相关新药物的靶向开发提供理论支持。

参 考 文 献

- [1] Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8: 228-236.
- [2] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87: 4-14.
- [3] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1090-1101.
- [4] Scherthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ, et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia*, 2010, 53: 1258-1269.
- [5] 吴菁, 谷卫. 糖尿病诊治新进展——解读美国糖尿病学会(2010 年版糖尿病诊疗指南). *中华全科医师杂志*, 2010, 9: 668-671.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版). *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27: S1-S36.
- [7] Xu S, Tsao PS, Yue P. Apelin and insulin resistance: another arrow for the quiver? *J Diabetes*, 2011, 3: 225-231.
- [8] Kasai A. Apelin-APJ system: from discovery to therapeutic target. *Nihon Yakurigaku Zasshi*, 2012, 139: 198-202.
- [9] Cavallo MG, Sentinelli F, Barchetta I, et al. Altered glucose homeostasis is associated with increased serum apelin levels in type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*, 2012, 7: e51236.
- [10] Sawane M, Kajiya K, Kidoya H, et al. Apelin inhibits diet-induced obesity by enhancing lymphatic and blood vessel integrity. *Diabetes*, 2013, 62: 1970-1980.
- [11] Erlich DR, Slawson DC, Shaughnessy A. Diabetes update: new drugs to manage type 2 diabetes. *FP Essent*, 2013, 408: 20-24.
- [12] Namba M, Katsuno T, Kusunoki Y, et al. New strategy for the treatment of type 2 diabetes mellitus with incretin-based therapy. *Clin Exp Nephrol*, 2013, 17: 10-15.
- [13] 王凯亮. DPP-IV 抑制剂西格列汀的作用机制及临床应用[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 17: 5209-5211.
- [14] Derosa G, Ragonesi PD, Fogari E, et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation. *Fundam Clin Pharmacol*, 2012.
- [15] Habata Y, Fujii R, Hosoya M, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1452: 25-35.
- [16] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251: 471-476.
- [17] Day RT, Cavaglieri RC, Feliers D. Apelin retards the progression of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013, 304: F788-800.
- [18] Zhang BH, Wang W, Wang H, et al. Promoting effects of the adipokine, apelin, on diabetic nephropathy. *PLoS One*, 2013, 8: e60457.
- [19] Castan-Laurell I, Dray C, Knauf C, et al. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23: 234-241.
- [20] Reinehr T, Woelfle J, Roth CL. Lack of association between apelin, insulin resistance, cardiovascular risk factors, and obesity in children: a longitudinal analysis. *Metabolism*, 2011, 60: 1349-1354.
- [21] 魏丽, 贾伟平, 吴海娅, 等. 肥胖及 2 型糖尿病患者血清 Apelin 水平及其相关因素分析. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23: 130-133.

(收稿日期: 2013-10-08)

(本文编辑: 戚红丹)

杜强, 王艳军, 杨生, 等. 磷酸西格列汀对 2 型糖尿病患者 Apelin 水平的影响 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7 (22): 10021-10024.