

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.19.023

西格列汀对早期 2 型糖尿病肾病患者肾功能的影响 *

杨腾舜¹ 李大勇² 赵晋晋¹ 刘罗坤¹ 胡 丽¹

(1 长沙市第一医院内分泌科 长沙 湖南 410005; 2 长沙市第一医院肾内科 长沙 湖南 410005)

摘要 目的:研究西格列汀对早期 2 型糖尿病肾病患者肾小球、肾小管标志性蛋白/酶的影响。**方法:**早期 2 型糖尿病肾病患者 72 例,随机数字表分为对照组 36 例、治疗组 36 例;两组均采用糖尿病饮食管理、运动治疗,在控制血糖、血脂、血压的基础上,治疗组给予磷酸西格列汀 100 mg 1 粒/次,1 次/天,持续服药 6 月。观察治疗前、后两组血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、空腹血糖(FBG)、餐后 2 小时血糖(2 h PBG)、血清胱抑素-C(Cys-C)及 24 h 尿微量白蛋白(24 h UAE)、尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿 β₂-微球蛋白(β₂-MG)的变化。**结果:**治疗后,治疗组血脂、HbA1c、FBG、2 h PBG 较对照组明显下降,差异有显著性(P<0.05)。两组患者 24 h UAE、NAG、β₂-MG 和 Cys-C 较治疗前均下降,差异有显著性(P<0.05);两组治疗后相比,差异具有统计学意义(P<0.05)。**结论:**西格列汀可以有效控制早期 DN 患者的血糖水平,减少血清 Cys-C、尿微量白蛋白水平,减轻肾小管损伤,有利于延缓 DN 的病程和进展。

关键词:西格列汀;早期 2 型糖尿病肾病;肾小球;肾小管

中图分类号:R587.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)19-3690-04

Effects of Sitagliptin on Renal Function in Patients with Early Type 2 Diabetic Nephropathy*

YANG Teng-shun¹, LI Da-yong², ZHAO Jin-jin¹, LIU Luo-kun¹, HU Li¹

(1 Department of Endocrinology, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan, 410005, China;

2 Department of Nephrology, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan, 410005, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Sitagliptin on glomerular and tubular iconic protein/enzyme in patients with early type 2 diabetic nephropathy. **Methods:** Seventy-two patients with early type 2 diabetic nephropathy were randomly divided into treatment group (n=36) and control group (n=36). Both groups adopted the diabetic diet, exercise programs. On the base of their blood glucose, lipids and blood pressure control, patients in the treatment group were treated with Sitagliptin 100 mg per day, while patients in the control group received placebo. The levels of serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), glycosylated hemoglobin(HbA1c), lipids, fasting blood glucose(FBG), 2-hour postprandial blood glucose(2 h PBG), blood Cystatin C(Cys-C), and 24-hour urinary albumin excretion (24 h UAE), N-acetyl-β-D-amino-glucosidase (NAG), β₂-microglobulin (β₂-MG) before and after the treatment were determined and compared. **Results:** After treatment, the levels of lipids, HbA1c, FBG and 2 h PBG in Sitagliptin treatment group were significantly lower than those of the control group (P<0.05), 24 h UAE, NAG, β₂-MG and Cys-C were significantly decreased in two group patients after treatment (P<0.05), and it was decreased more significantly in the treatment group than that of control group (P<0.05). **Conclusions:** Sitagliptin can effectively control the blood glucose, decrease the levels of blood Cys-C and urinary albumin excretion, reduce the damage of renal tubular in early DN patients, and slow down the progression of DN.

Key words: Sitagliptin; Early type 2 diabetic nephropathy; Glomerular; Tubular

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)19-3690-04

前言

近 30 年来,我国糖尿病患病率显著增加,2010 年中国国家疾病预防控制中心和中华医学会内分泌学分会调查了中国 18 岁以上人群糖尿病的患病情况,应用 WHO1999 年的诊断标准显示糖尿病患病率为 9.7%^[1]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 2 型糖尿病常见而难治的慢性微血管并发症之一,2009

至 2012 年我国 2 型糖尿病患者的 DN 患病率在社区患者中为 30%~50%^[2,3],在住院患者中为 40%左右^[4]。无论在发达国家或是发展中国家, DN 已成为成人终末期肾功能衰竭的主要原因^[5]。DN 患者早期往往缺乏明显的临床症状而被患者忽视,一旦出现下肢浮肿等明显症状时,多数病情已进入不可逆蛋白尿阶段,其肾损害往往难以逆转,最终会进展为终末期肾衰竭,因此积极早期干预治疗就显得非常重要。有临床研究显示,2 型糖

* 基金项目:湖南省科技厅科学研究项目(2007FJ4135)

作者简介:杨腾舜,男,硕士,副主任医师,主要研究方向:糖尿病及慢性并发症,电话:13874800888,0731-84667672(办),

E-mail: yangts0077@163.com

(收稿日期:2015-01-16 接受日期:2015-02-10)

尿病患者加用西格列汀治疗后,患者尿微量白蛋白明显下降^[68],而对早期 DN 患者肾小管功能变化报道不多。本研究旨在观察口服降糖药西格列汀联合格列美脲对早期 DN 患者肾小球、肾小管标志蛋白/酶的影响,探讨其在早期 DN 患者肾脏保护方面的作用。

1 资料及方法

1.1 临床资料

选取湖南省长沙市第一医院 2011 年 1 月至 2014 年 3 月收治的早期 DN 患者 72 例为研究对象,其中男性 38 例,女性 34 例,年龄 45~70 岁,平均年龄 58.3 ± 5.4 岁,病程 2~8 年,平均病程 3.9 ± 1.4 年。入选患者根据随机数字表分为对照组 36 例、治疗组 36 例。纳入标准:糖尿病诊断采用中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)标准。DN 分期参考 Mogensen 的 DN 五期分类,早期糖尿病肾病诊断标准:糖尿病病史 5~10 年,持续性微量白蛋白尿,尿白蛋白排泄率 $30 \sim 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$,肾功能正常。1 型糖尿病患者,已合有糖尿病急性并发症、感染、自身免疫系统性疾病、原发性肾脏疾病、近期接受过手术治疗及心、肝、肾功能不全的患者均排除在本研究之外。本研究得到了湖南省长沙市第一医院伦理委员会的批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均进行糖尿病饮食管理、运动治疗,采用口服格列美脲 2 mg,1 次/天,降血糖,肠溶阿司匹林 100 mg,1 次/天,抗凝,瑞舒伐他汀 10 mg 1 次/天,调脂及控制血压等基础治疗,患者空腹血糖控制在 7.0 mmol/L 以下,餐后血糖控制在 10.0 mmol/L 以下,血压控制在 $140/80 \text{ mmHg}$ 以下。治疗组在此

基础上给予早餐前加服磷酸西格列汀(默沙东制药有限公司,规格:每片 100 mg,批准文号:进口药品注册证号 H20090834) 100 mg 1 次/天,疗程均为 6 个月。

1.3 指标评价

1.3.1 血生化指标检测 分别于治疗前,治疗 6 个月后测定;清晨空腹 10 小时抽取静脉血液测定血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、糖化血红蛋白(HbA1C)、血脂、空腹血(FBG)、餐后 2 小时血糖(2 h PBG)、血清胱抑素-C(Cystatin C, Cys-C)。

1.3.2 尿液检测 24 h 尿微量白蛋白(24 h UAE):留尿前 24 小时和留尿过程中避免剧烈运动,禁止高蛋白饮食,并留取晨尿测 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG),留随机尿测定 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)。

1.4 统计学分析方法

统计学处理统计分析均在计算机上用 SPSS16.0 软件包完成。检验各组变量正态分布情况,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间计量资料比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前一般情况比较

如表 1 所示,治疗组 36 例:男性 16 例,女性 20 例,平均年龄(51.37 ± 10.93)岁;对照组 36 例:男性 19 例,女性 17 例,平均年龄(52.12 ± 9.56)岁。两组患者年龄、病程、体质指数(BMI)、血压(SBP、DBP)、肾功能、HbA1C、血脂、FBG、2 h PBG、24 h UAE、尿 NAG、尿 β_2 -MG 等客观指标方面差异无明

显统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者治疗前一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of general information between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Information	Control group	Treatment group	t value	P value
Age (year)	52.12 $\pm$ 9.56	51.37 $\pm$ 10.93	0.496	0.615
Course of disease (year)	6.34 $\pm$ 2.03	6.82 $\pm$ 1.88	0.752	0.584
BMI(kg/m ²)	23.34 $\pm$ 1.24	23.58 $\pm$ 1.36	1.035	0.259
SBP (mmHg)	134.47 $\pm$ 11.32	135.73 $\pm$ 10.87	0.956	0.558
DBP(mmHg)	76.34 $\pm$ 5.06	75.28 $\pm$ 6.52	0.837	0.186
BUN(mmol/L)	5.95 $\pm$ 1.68	6.13 $\pm$ 1.52	0.639	0.637
Scr($\mu\text{mol/L}$)	63.45 $\pm$ 13.62	64.78 $\pm$ 12.38	0.298	0.609
TC(mmol/L)	6.85 $\pm$ 2.01	6.73 $\pm$ 2.13	0.674	0.585
TG(mmol/L)	3.54 $\pm$ 1.08	3.66 $\pm$ 1.10	0.485	0.669
HbA1C(%)	7.69 $\pm$ 0.92	7.83 $\pm$ 0.91	0.632	0.524
FBG(mmol/L)	7.67 $\pm$ 1.36	7.73 $\pm$ 1.28	0.546	0.838
2hPBG(mmol/L)	11.74 $\pm$ 0.68	11.25 $\pm$ 0.79	0.562	0.676
Cys-C(mg/L)	2.51 $\pm$ 0.32	2.36 $\pm$ 0.38	0.628	0.639
NAG(U/L)	21.15 $\pm$ 7.97	20.23 $\pm$ 7.86	0.369	0.746
β_2 -MG(mg/L)	0.62 $\pm$ 0.14	0.65 $\pm$ 0.13	0.724	0.421
24 hUAE(mg/24 h)	115.52 $\pm$ 20.35	113.97 $\pm$ 21.18	0.349	0.890

2.2 两组患者治疗前、后血生化指标变化

如表 2 所示,两组治疗后血脂中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、HbA1c、FBG、2 h PBG 较治疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗前后 BUN、Scr 无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,治疗组血脂、HbA1c、FBG、2 h PBG 较对照组明显下

降,差异有显著性($P < 0.05$)。

2.3 两组患者治疗前、后肾功能指标变化

如表 3 所示,治疗后,两组患者 24 hUAE、NAG、 β_2 -MG 和 Cys-C 较治疗前均下降,差异有显著性($P < 0.05$);同时,两组治疗后相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前、后生化指标变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the blood biochemistry changes before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Treatment Time	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HbA1C (%)	FBG (mmol/L)	2 hPBG (mmol/L)
Treatment group	Before Treatment	6.13 $\pm$ 1.52	64.78 $\pm$ 12.38	6.73 $\pm$ 2.13	3.66 $\pm$ 1.10	7.83 $\pm$ 0.91	7.73 $\pm$ 1.28	11.25 $\pm$ 0.79
	After treatment	5.89 $\pm$ 1.36	62.83 $\pm$ 11.84	4.83 $\pm$ 0.86 ^{ab}	1.15 $\pm$ 0.34 ^{ab}	6.75 $\pm$ 0.26 ^{ab}	6.78 $\pm$ 0.65 ^{ab}	8.62 $\pm$ 0.75 ^{ab}
Control group	Before Treatment	5.95 $\pm$ 1.68	63.45 $\pm$ 13.62	6.85 $\pm$ 2.01	3.54 $\pm$ 1.08	7.69 $\pm$ 0.92	7.67 $\pm$ 1.36	11.74 $\pm$ 0.68
	After treatment	5.77 $\pm$ 1.42	64.10 $\pm$ 11.26	5.32 $\pm$ 1.01 ^a	1.38 $\pm$ 0.53 ^a	6.67 $\pm$ 0.30 ^a	7.12 $\pm$ 0.89 ^a	9.85 $\pm$ 0.96 ^a

Note: Compared with before treatment, aP < 0.05; Compared with the control group after treatment, bP < 0.05.

表 3 两组患者治疗前、后肾功能指标变化比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the renal function changes before and after the treatment($\bar{x} \pm s$)

Groups	Treatment Time	24hUAE (mg/24h)	NAG (U/L)	β_2 -MG (mg/L)	Cys-C (mg/L)
Treatment	Before treatment	113.97 $\pm$ 21.18	20.23 $\pm$ 7.86	0.65 $\pm$ 0.13	2.36 $\pm$ 0.38
	After treatment	68.43 $\pm$ 17.36 ^{ab}	13.25 $\pm$ 5.78 ^{ab}	0.32 $\pm$ 0.12 ^{ab}	1.08 $\pm$ 0.14 ^{ab}
Control	Before treatment	115.52 $\pm$ 20.35	21.15 $\pm$ 7.97	0.62 $\pm$ 0.14	2.51 $\pm$ 0.32
	After treatment	90.53 $\pm$ 19.65 ^a	17.64 $\pm$ 6.85 ^a	0.48 $\pm$ 0.13 ^a	1.68 $\pm$ 0.17 ^a

Note: Compared with before treatment, aP < 0.05; Compared with the control group after treatment, bP < 0.05.

3 讨论

DN 是糖尿病主要的微血管并发症之一,也是糖尿病的主要死亡原因之一^[9],糖尿病患者诊断时已有 5%~10%患者伴有 DN。英国糖尿病前瞻性研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)统计表明,糖尿病患者诊断 10 年后的微量白蛋白尿发病率达 25%^[10]。在糖尿病肾病的发生过程中,高糖状态发挥着关键作用。高血糖可通过活化多元醇及己糖胺途径,激活蛋白激酶 c 通路及增加晚期糖基化终末产物的形成而促进微血管并发症的发生,最终导致糖尿病肾病。大多数学者认为 DN 蛋白尿由肾小球受损引起膜通透性增加所致,而 DN 早期的微量白蛋白尿也一直被认为是早期肾小球损害的指标^[10-12]。近年来,随着研究的深入,人们认识到 DN 除了累及肾脏小血管及肾小球外,也存在肾小管间质的损害^[13]。近端肾小管损伤促进早期 DN 的发生与血糖升高、脂质过氧化、氧化应激等因素引起肾小管内皮损伤和毛细血管通透性增强,进而出现近端肾小管局部缺血、基质蛋白沉积和肾小管硬化有关。DN 进展与肾小管受损和间质纤维化密切相关^[14]。肾小管损害可加速 DN 的发生、发展。

西格列汀是一种二肽基肽酶 4 (Dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂,通过高选择性地抑制体内 DPP-4 的活性,减少胰高血糖素样肽-1(Glucagon-like peptide-1, GLP-1)的降解,提高体内肠促胰素水平,进而增加胰岛素的合成与分泌,降低胰高血糖素水平,增加 β 细胞数量,延缓餐后胃排空,促进糖原合成,从而使患者血糖达标。多项试验提示西格列汀与磺脲类药物降血糖疗效相当,但低血糖发生频率和对体重的控制优于磺脲类药物^[15,16]。在国内临床注册试验中,与二甲双胍和磺脲类药物联合的 HbA1c 降幅为 0.68%^[17]。本研究在口服格列美脲降血糖的基础上加用西格列汀后,治疗组的降糖效果(HbA1c、FBG、2 hPBG)与对照组相比,具有明显差异性。

DN 早期,尿微量白蛋白作为评估 DN 风险及其分级指标

已得到广泛应用,它是肾小球微血管病变早期损伤的重要标志,是反映肾小球功能受损的敏感指标;近年来大量研究发现,血清 Cys-C 也是一种理想的反映肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)变化的内源性标志物^[18]。除了白蛋白外,还含有大量的低分子量肾小管性蛋白尿,包括 β_2 -MG、视黄醇结合蛋白(Retinol-Binding Protein, RBP)、 β_2 糖蛋白等,也反映近端肾小管的重吸收功能^[19]。另外,还有肾小管上皮细胞分泌的溶酶体酶,研究最多的是 NAG,它在肾小管上皮细胞变性坏死时明显升高,也是检测肾小管功能异常敏感的指标^[19]。因此,对 24 h UAE、NAG、 β_2 -MG 和 Cys-C 联合检测,对 DN 早诊断及其肾功能损害程度的判断具有可靠的价值^[20]。本研究中发现早期 DN 阶段,肾小球、肾小管标志性蛋白/酶中,24 h UAE、尿 NAG、尿 β_2 -MG 以及血清 Cys-C 已明显高于正常,提示在 DN 早期阶段除了有肾小球功能受损外,还存在肾小管受损。加服西格列汀患者,24 h UAE、尿 NAG、尿 β_2 -MG 和血清 Cys-C 较治疗均有所下降,且低于对照组患者。

西格列汀的肾保护机制可能:1)在糖尿病肾病发病过程中,高血糖是中心环节,其引起的葡萄糖代谢障碍及肾脏局部血流动力学改变是肾脏病变的基础。而通过与胰腺组织中胰高血糖素样肽-1受体(GLP-1R)结合,GLP-1 可刺激 β 细胞释放胰岛素,并抑制 α 细胞胰高血糖素的分泌,从而降低血糖水平,减轻高糖对肾脏的损伤。本研究在基础治疗上加用西格列汀后,血糖、HbA1c 均明显好于对照组。2)抗炎作用。研究发现, DPP-4 抑制剂降低糖尿病动物模型体内炎症因子如 C 反应蛋白、白细胞介素-1 β 的表达^[21],长期的治疗可抑制单核细胞的激活和趋化,从而降低炎症反应的作用^[22]; Tagore 等^[23]发现, DPP-4 对肾脏中的 meprin B (一种位于肾近端小管刷状缘膜上的金属内肽酶,具有激活促炎性反应细胞因子的作用)具有调节作用, DPP-4 抑制剂在 DN 中的肾脏保护作用也可能与 meprin B 的减少部分相关。3)保护血管内皮功能。DN 是属于微血管病变,而内皮功能受损是糖尿病血管病变发生的始动环

节,DPP-4 抑制剂通过抑制炎症因子的表达调节微血管内皮细胞的生长, 还可通过酪氨酸激酶 Src- 蛋白激酶 B 内皮型一氧化氮合酶通路引起一氧化氮释放, 继而诱导血管扩张并改善内皮功能^[24], 从而减轻 DN 患者的尿蛋白水平。4) 减少缺血 - 再灌注损伤。已经证实, DPP-4 抑制剂对心肺的缺血 - 再灌注损伤有保护作用, Glorie 等^[25] 在缺血 - 再灌注肾损伤模型中发现 DPP-4 抑制剂呈剂量依赖性显著降低血清肌酐水平。5) 改善脂代谢。Derosa 等^[26] 发现西格列汀可明显改善患者的 TG、TC, 与本研究一致。

综上所述, 西格列汀是一类具有多种作用机制的新型降血糖药物, 不仅可以有效控制 2 型糖尿病患者的血糖水平, 可以延缓 DN 的病程, 在一定程度上还可以改善高血脂状态, 可减少早期 DN 患者血清 Cys-C、尿微量白蛋白水平, 减轻肾小管损伤, 从而在一定程度上保护患者的肾功能, 有效延缓 DN 疾病进展, 值得进一步推广和更深入的研究。

参考文献(References)

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101
- [2] Lu B, Gong W, Yang Z, et al. An evaluation of the diabetic kidney disease definition in Chinese patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus[J]. J Int Med Res, 2009, 37(5): 1493-1500
- [3] 许嵘, 钟一红, 陈波, 等. 上海市郊区 2 型糖尿病患者肾脏疾病及其危险因素研究[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(1): 18-23
Xu Rong, Zhong Yi-hong, Chen Bo, et al. The prevalence and risk factors of kidney disease in type 2 diabetic patients in rural Shanghai [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2012, 51(1): 18-23
- [4] 汪珊珊, 陈冬, 陈明卫, 等. 代谢综合征对 2 型糖尿病患者糖尿病肾病的影响分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011, 19(5): 509-511
Wang Shan-shan, Chen Dong, Chen Ming-wei, et al. Analysis of the Influence of Metabolic Syndrome on Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes [J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2011, 19(5): 509-511
- [5] 赵龙, 关广聚. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(7): 554-558
Zhao Long, Guan Guang-ju. Progress on Pathogenesis of Diabetic Nephropathy [J]. Chinese Journal of Nephrology, 2013, 29 (7): 554-558
- [6] Harashima SI, Ogura M, Tanaka D, et al. Sitagliptin add-on to low dosage sulphonylureas: efficacy and safety of combination therapy on glycaemic control and insulin secretion capacity in type 2 diabetes[J]. Int J Clin Pract, 2012, 66(5): 465-476
- [7] Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, et al. Linagliptin lowers albuminuria on top of recommended standard treatment in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction[J]. Diabetes Care, 2013, 36 (11): 3460-3468
- [8] Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes[J]. Endocr J, 2011, 58(1): 69-73
- [9] 姚建, 陈名道. 糖尿病肾病及其早期防治[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 18(4): 330-331
Yao Jian, Chen Ming-dao. Diabetic nephropathy early prevention[J]. Chinese Journal of Endocrinology and metabolism, 2002, 18 (4): 330-331
- [10] 许曼英. 糖尿病学[M]. 第 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2010, 422
Xu Man-ying. Diabetes Mellitus [M]. The Second Edition. Shanghai: Shanghai science and Technology Press, 2010, 422
- [11] Ziyadeh FN, Goldfarb S. The renal tubulointerstitium in diabetes mellitus[J]. Kidney Int, 1991, 39(3): 464-475
- [12] Ikenaga H, Suzuki H, Ishii N, et al. Enzymuria in non-insulin-dependent diabetic patients: signs of tubular cell dysfunction [J]. Clin Sci (Lond), 1993, 84(4): 469-475
- [13] Phillips AO, Steadman R. Diabetic nephropathy: the central role of renal proximal tubular cells in tubulointerstitial injury [J]. Histology and histopathology, 2002, 17(1): 247-252
- [14] Moresco RN, Sangoi MB, De Carvalho JA, et al. Diabetic nephropathy: traditional to proteomic markers [J]. Clin Chim Acta, 2013, 421(6): 17-30
- [15] 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 Obes Metab, 2011, 13(2): 160-168
- [16] Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, et al. Saxagliptin is non-inferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomized controlled trial [J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(12): 1619-1631
- [17] Heise T, Graefe-Mody EU, Huttner S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11(8): 786-794
- [18] Feriozzi S, Germain DP, Di Vito R, et al. Cystatin C as a marker of early changes of renal function in Fabry nephropathy [J]. J Nephrol, 2007, 20(4): 437-443
- [19] Moriguchi J, Inoue Y, Kamiyama S, et al. N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as the most sensitive marker of tubular dysfunction for monitoring residents in non-polluted areas[J]. Toxicol Lett, 2009, 190(1): 1-8
- [20] Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, et al. Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American Indians with diabetic nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(1): 33-41
- [21] Ferreira L, Teixeira-de-Lemos E, Pinto F, et al. Effects of sitagliptin treatment on dysmetabolism, inflammation, and oxidative stress in an animal model of type 2 diabetes (ZDF rat). Mediators Inflamm, 2010, 2010(6): 592760
- [22] Shah Z, Kampfrath T, Deiluiis JA, et al. Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis [J]. Circulation, 2011, 124(21): 2338-2349
- [23] Tagore DM, Nolte WM, Neveu JM, et al. Peptidase substrates via global peptide profiling[J]. Nat Chem Biol, 2009, 5(1): 23-25
- [24] Shah Z, Pineda C, Kampfrath T, et al. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways [J]. Vascu Pharmacol, 2011, 55(1-3): 2-9
- [25] Glorie LL, Verhulst A, Matheeußen V, et al. DPP-4 inhibition improves functional outcome after renal ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2012, 303(5): F681- F688
- [26] Derosa G, Ragoni PD, Fogari E, et al. Sitagliptin added to previously taken antidiabetic agents on insulin resistance and lipid profile: a 2-year study evaluation [J]. Fundam Clin Pharmacol, 2014, 28(2): 221-229