

## 肠促胰素对 1 型糖尿病患者血糖及胰岛功能的影响

王思倩 吴锦丹

**【摘要】** 肠促胰素类药物因其葡萄糖依赖性的降糖作用及对胰岛细胞的保护作用受到广泛关注。近年研究发现,肠促胰素类药物不仅可降低 1 型糖尿病患者的血糖,改善血糖波动,还可以改善患者胰岛功能,减少氧化应激对胰岛细胞的损害,从而有助于患者的整体血糖的控制,延缓并发症的发生。

**【关键词】** GLP-1 类似物;DPP-4 抑制剂;1 型糖尿病;血糖;胰岛功能

**Effects of incretin on blood glucose and islet function in type 1 diabetic patients** Wang Siqian, Wu Jindan. Department of Endocrinology, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: Wu Jindan, Email: wujindandan@sina.com

**【Abstract】** Incretin has obtained more and more attention because of its glucose-dependent blood glucose lowering effects and its islet protection. Recently it is found that incretin-based drugs can lower blood glucose and improve blood glucose fluctuation in patients with type 1 diabetes. It can also improve islet function, and reduce the damage of oxidative stress to islet cells, which are helpful for the long term control of blood glucose and the delay of diabetic complications.

**【Key words】** GLP-1 analogues; DPP-4 inhibitors; Type 1 diabetes mellitus; Blood glucose; Islet cell function

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 196-198)

1 型糖尿病是指由于胰岛 $\beta$  细胞破坏和胰岛素绝对缺乏所导致的糖尿病,同时伴有与葡萄糖浓度无关的异常胰高血糖素升高<sup>[1]</sup>。目前的胰岛素替代疗法不能抑制胰高血糖素升高,以及减缓或阻止胰岛 $\beta$  细胞功能的丧失,患者血糖难以平稳控制,出现微血管病变等并发症的风险较高<sup>[2-3]</sup>。因此,除了胰岛素,还需要其他方法辅助治疗 1 型糖尿病。

胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 可通过调节 $\alpha$  和 $\beta$  细胞的分泌功能、增加饱腹感、抑制肝糖输出等方式控制患者血糖水平。但 GLP-1 分泌后很快会被二肽基肽酶(DPP)-4 分解从而失去活性,因此,人们将视线投向了 GLP-1 类似物及 DPP-4 抑制剂。目前此类药物主要用于 2 型糖尿病的治疗,对 1 型糖尿病患者是否有效尚处于研究阶段。本文对近年来肠促胰素类药物对 1 型糖尿病患者血糖控制及胰岛功能的一些研究进行综述。

### 1 肠促胰素对 1 型糖尿病患者血糖控制的作用

**1.1 对血糖及糖化血红蛋白的影响** 评价一种降糖药物的疗效主要看其降糖效果及能否平稳降糖,为了观察 GLP-1 类似物对 1 型糖尿病患者血糖的影响,对 21 例 1 型糖尿病患者进行了一项回顾性研究,结果显示,使用 GLP-1 类似物联合胰岛素治疗后,患者平均血糖浓度及糖化血红蛋白较单用胰岛素治疗时均有显著降低<sup>[4]</sup>。Traina 等<sup>[5]</sup>的研究结果也得到了同样的结论。一些对 1 型糖尿病患者在胰岛素治疗的基础上加用 DPP-4 抑制剂的安慰剂对照、交叉研究发现,DPP-4 抑制剂不仅能够降低患者的平均血糖及糖化血红蛋白,血糖在正常范围(4.4~7.8 mmol/L)的时间也有所增加,表明 DPP-4 抑制剂亦有助于 1 型糖尿病患者的整体血糖控制<sup>[6-7]</sup>。

以上这些研究中患者均为胰岛素联合 GLP-1 或 DPP-4 抑制剂治疗,那么两种药物之间是否存在相互影响呢?研究发现,GLP-1 与胰岛素联合使用时,在进一步降低患者血糖水平的同时,两种药物的药物代谢动力学并未相互影响<sup>[8]</sup>。药物联用降低餐后高血糖的作用较胰岛素单一疗法明显较好<sup>[9]</sup>。提示 GLP-1 联合胰岛素治疗有很好的协同降糖作用。进一步的研究认为,GLP-1 可通过降低肝脂肪变

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2015.03.015

基金项目:南京市第三批科技发展规划项目(201303005)

作者单位:210006 南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)内分泌科

通信作者:吴锦丹,Email: wujindandan@sina.com

性和提高抗氧化能力增加胰岛素敏感性,降低患者的基础及餐前胰岛素用量,从而有利于控制患者体重,改善患者生活质量<sup>[5,7,10-11]</sup>。

**1.2 对患者低血糖发生率的影响** 1 型糖尿病患者由于其胰岛素绝对缺乏,胰高血糖素异常分泌,对于血糖的调节能力较差,单纯的胰岛素治疗很容易出现低血糖,GLP-1 具有葡萄糖依赖性的调节  $\alpha$  细胞功能的作用,为降低 1 型糖尿病患者低血糖风险带来了可能性。

对 3 例 1 型糖尿病患者在胰岛素治疗的基础上给予 GLP-1 类似物后发现,患者血糖波动较前减少的同时,低血糖发生率也有所减少<sup>[12]</sup>。但其他研究认为,胰岛素联合 GLP-1 类似物或 DPP-4 抑制剂治疗对 1 型糖尿病患者的低血糖风险并无显著影响<sup>[4,13-14]</sup>。

目前,关于 GLP-1 类似物及 DPP-4 抑制剂与 1 型糖尿病患者低血糖发生率的相关研究较少,尚无足够证据证明此类药物在降低低血糖风险方面是否有效,但现有的研究中均未出现患者低血糖风险增加的报道,还需要进一步研究。

**1.3 对血糖波动的影响** 反复波动的高血糖环境容易导致血管内皮细胞损伤和凋亡,促进血管并发症的发生与发展。因此,如果 GLP-1 能够改善患者的血糖波动,将有助于延缓并发症的出现。为了观察 GLP-1 对 1 型糖尿病患者血糖波动的影响,Varanasi 等<sup>[15]</sup>对 1 型糖尿病患者使用胰岛素联合 GLP-1 类似物治疗的同时进行了动态血糖监测,发现患者血糖及糖化血红蛋白降低的同时,血糖波动幅度也明显降低。

以上研究表明,GLP-1 及 DPP-4 抑制剂有利于降低 1 型糖尿病患者整体血糖、减少血糖波动性,但是,这种降低血糖的作用是否与患者残余胰岛  $\beta$  细胞功能有关呢?

通过研究发现,无论有无残余胰岛  $\beta$  细胞功能,外源性 GLP-1 均可降低 1 型糖尿病患者血糖水平<sup>[16-17]</sup>。但目前关于 GLP-1 及 DPP-4 抑制剂对 1 型糖尿病患者血糖影响的研究并不是太多,且大多数样本量较小,对于此类药物能否改善 1 型糖尿病患者的血糖控制情况,未来仍需要进一步的研究与证实。

## 2 肠促胰素对 1 型糖尿病患者胰岛功能的影响

**2.1 对胰岛素及胰高血糖素的影响** 1 型糖尿病的治疗主要依赖于胰岛素,但外源性胰岛素治疗无法完全模拟生理性胰岛素分泌,而胰高血糖素的异常分泌使得血糖更加难以平稳控制,因此,如果 GLP-1 类似物及 DPP-4 抑制剂能够改善这两种激素的作用,对于患者血糖的控制将有所帮助。由于胰岛素

性质相对不稳定,部分胰岛素被肝脏代谢,而且患者多数使用外源性的胰岛素治疗,因此临床上常通过 C 肽水平反映胰岛素的分泌情况。

**2.1.1 对 C 肽的影响** Creutzfeldt 等<sup>[18]</sup>发现,使用 GLP-1 治疗的 1 型糖尿病患者其 C 肽水平较治疗前有所增加。进一步研究认为持续皮下注射 GLP-1 后有残余胰岛  $\beta$  细胞功能的 1 型糖尿病患者 C 肽水平有所升高,而无残余  $\beta$  细胞功能患者的 C 肽水平未见明显变化<sup>[16]</sup>。提示 GLP-1 可能改善 1 型糖尿病患者的  $\beta$  细胞功能,增加患者自身胰岛素分泌。

**2.1.2 对胰高血糖素的影响** GLP-1 可直接作用于胰岛  $\alpha$  细胞,强烈抑制胰高血糖素的释放,同时作用于胰岛  $\delta$  细胞,促进生长抑素的分泌,生长抑素又作为旁分泌激素参与抑制胰高血糖素的分泌,从而降低患者血糖。Ghazi 等<sup>[17]</sup>发现,在使用 GLP-1 类似物治疗时,无论有无残余  $\beta$  细胞功能,1 型糖尿病患者胰高血糖素水平均可降低。Renukuntla 等<sup>[9]</sup>在对 10 例 1 型糖尿病患者的研究中发现,与胰岛素单药治疗及胰岛素联合普兰林肽治疗相比,胰岛素联合艾塞那肽在抑制胰高血糖素方面效果更加明显。提示肠促胰素治疗可抑制 1 型糖尿病患者胰岛  $\alpha$  细胞的功能,即降低胰高血糖素的分泌。但 Garg 等<sup>[19]</sup>研究显示,在 1 型糖尿病患者中使用西格列汀对胰高血糖素水平并无明显作用。

## 2.2 保护胰岛细胞的作用

**2.2.1 对胰岛细胞数量的影响** Suarez-Pinzon 等<sup>[20]</sup>将成人胰腺的细胞植入非肥胖糖尿病-重症联合免疫缺陷小鼠后发现,DPP-4 抑制剂联合质子泵抑制剂治疗可显著降低小鼠血糖水平,并提高 C 肽反应性,提示 DPP-4 抑制剂可诱导胰岛细胞再生。另有研究发现 GLP-1 类似物可改善胰岛功能,减少炎症相关分子和 caspase-3 的活化,促进胰岛细胞增殖,抑制胰岛细胞凋亡<sup>[21]</sup>。Jelsing 等<sup>[21]</sup>及 Cho 等<sup>[23]</sup>的研究也证明了 DPP-4 抑制剂可增加  $\beta$  细胞的复制、诱导  $\beta$  细胞再生及减少淋巴细胞胰岛炎,从而改善患者血糖情况。

**2.2.2 减少氧化应激对胰岛细胞的损害** 血糖升高会导致患者体内活性氧簇升高,而胰岛  $\beta$  细胞抗氧化酶的含量及活性相对较低,对活性氧簇介导的损害非常敏感。活性氧簇可直接损伤胰岛  $\beta$  细胞,还可通过影响胰岛素合成和分泌的信号转导通路间接损伤胰岛  $\beta$  细胞,并降低外周组织对胰岛素的敏感性,导致患者血糖控制不良,形成恶性循环<sup>[24]</sup>。因此,如果能够改善氧化应激对胰岛细胞的损害,也许可以延缓  $\beta$  细胞衰减的速度,更有助于 1 型糖尿病患者血糖的平稳控制,延缓糖尿病并发症的出现。

研究发现, GLP-1 可通过抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶和肌醇酶 1 通路, 保护胰腺胰岛细胞不受内质网应激及其引起的细胞凋亡的影响, 显著改善血糖异常引起的氧化应激、炎症反应和内皮功能障碍<sup>[25-26]</sup>。Ávila 等<sup>[27]</sup>也发现 DPP-4 抑制剂可改善胰腺调节氧化应激的能力, 并保护胰岛和胰岛  $\beta$  细胞。提示此类药物有助于 1 型糖尿病患者平稳降糖, 降低炎性和氧化应激反应, 减少内皮细胞损害, 从而延缓并发症的出现, 改善患者的生活质量。

虽然目前 GLP-1 类似物及 DPP-4 抑制剂还不能真正应用于 1 型糖尿病, 但已有的实验室及临床研究几乎都显示它们在血糖控制方面有着明显优势, 并且, 多项研究已证明 GLP-1 类似物及 DPP-4 抑制剂还可以改善患者胰岛功能、减少胰岛素用量、减轻患者体重, 并可能降低炎性和氧化应激, 这些获益将大大提高 1 型糖尿病患者的生活质量、治疗信心及用药依从性, 并延缓并发症的发生。但由于目前的研究大多数是小样本研究, 对于此类药物在 1 型糖尿病治疗中的有效性及安全性仍需进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Kramer CK, Borgho CA, Van Nostrand P, et al. Glucagon response to oral glucose challenge in type 1 diabetes: lack of impact of euglycemia[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(4): 1076-1082.
- [2] Downie E, Craig ME, Hing S, et al. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(11): 2368-2373.
- [3] Wood JR, Miller KM, Maahs DM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(7): 2035-2037.
- [4] Kuhadiya ND, Malik R, Bellini NJ, et al. Liraglutide as additional treatment to insulin in obese patients with type 1 diabetes mellitus [J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(6): 963-967.
- [5] Traina AN, Lull ME, Hui AC, et al. Once-weekly exenatide as adjunct treatment of type 1 diabetes mellitus in patients receiving continuous subcutaneous insulin infusion therapy [J]. *Can J Diabetes*, 2014, 38(4): 269-272.
- [6] Farngren J, Persson M, Schweizer A, et al. Vildagliptin reduces glucagon during hyperglycemia and sustains glucagon counter-regulation during hypoglycemia in type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(10): 3799-3806.
- [7] Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, et al. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial [J]. *Diabet Med*, 2011, 28(10): 1176-1181.
- [8] Morrow L, Hompesch M, Guthrie H, et al. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1): 75-80.
- [9] Renukuntla VS, Ramchandani N, Trast J, et al. Role of glucagon-like peptide-1 analogue versus amylin as an adjuvant therapy in type 1 diabetes in a closed loop setting with ePID algorithm [J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2014, 8(5): 1011-1017.
- [10] Patel V, Joharapurkar A, Dhanesha N, et al. Combination of omeprazole with GLP-1 agonist therapy improves insulin sensitivity and antioxidant activity in liver in type 1 diabetic mice [J]. *Pharmacol Rep*, 2013, 65(4): 927-936.
- [11] Sarkar G, Alattar M, Brown RJ, et al. Exenatide treatment for 6 months improves insulin sensitivity in adults with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3): 666-670.
- [12] Deiss D, Diederich S, Kordonouri O. Successful treatment with liraglutide in type 1 diabetes and MODY [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011, 136(21): 1116-1120.
- [13] Harrison LB, Mora PF, Clark GO, et al. Type 1 diabetes treatment beyond insulin: role of GLP-1 analogs [J]. *J Investig Med*, 2013, 61(1): 40-44.
- [14] Foley JE, Ligueros-Saylan M, He YL, et al. Effect of vildagliptin on glucagon concentration during meals in patients with type 1 diabetes [J]. *Horm Metab Res*, 2008, 40(10): 727-730.
- [15] Varanasi A, Bellini N, Rawal D, et al. Liraglutide as additional treatment for type 1 diabetes [J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(1): 77-84.
- [16] Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Antidiabetic actions of endogenous and exogenous GLP-1 in type 1 diabetic patients with and without residual beta-cell function [J]. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1599-1607.
- [17] Ghazi T, Rink L, Sherr JL, et al. Acute metabolic effects of exenatide in patients with type 1 diabetes with and without residual insulin to oral and intravenous glucose challenges [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(1): 210-216.
- [18] Creutzfeldt WO, Kleine N, Willms B, et al. Glucagonostatic actions and reduction of fasting hyperglycemia by exogenous glucagon-like peptide I (7-36) amide in type I diabetic patients [J]. *Diabetes Care*, 1996, 19(6): 580-586.
- [19] Garg SK, Moser EG, Bode BW, et al. Effect of sitagliptin on postprandial glucagon and GLP-1 levels in patients with type 1 diabetes: investigator-initiated, double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(1): 19-28.
- [20] Suarez-Pinzon WL, Rabinovitch A. Combination therapy with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and a proton pump inhibitor induces beta-cell neogenesis from adult human pancreatic duct cells implanted in immunodeficient mice [J]. *Cell Transplant*, 2011, 20(9): 1343-1349.
- [21] Cechin SR, Pérez-Álvarez I, Fenjves E, et al. Anti-inflammatory properties of exenatide in human pancreatic islets [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21(4): 633-648.
- [22] Jelsing J, Vrang N, van Witteloostuijn SB, et al. The DPP4 inhibitor linagliptin delays the onset of diabetes and preserves beta-cell mass in non-obese diabetic mice [J]. *J Endocrinol*, 2012, 214(3): 381-387.
- [23] Cho JM, Jang HW, Cheon H, et al. A novel dipeptidyl peptidase IV inhibitor DA-1229 ameliorates streptozotocin-induced diabetes by increasing beta-cell replication and neogenesis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 91(1): 72-79.
- [24] Drews G, Krippeit-Drews P, Düfer M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 460(4): 703-718.
- [25] Zhao L, Guo H, Chen H, et al. Effect of liraglutide on endoplasmic reticulum stress in diabetes [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(1): 133-138.
- [26] Ceriello A, Novials A, Ortega E, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2346-2350.
- [27] Ávila Dde L, Araújo GR, Silva M, et al. Vildagliptin ameliorates oxidative stress and pancreatic beta cell destruction in type 1 diabetic rats [J]. *Arch Med Res*, 2013, 44(3): 194-202.

(收稿日期: 2014-12-05)