

分析初次诊断 2 型糖尿病患者胰岛功能特点 对选择降糖药物的指导意义

郝瑞¹ 刘寅²¹天津市红桥医院心内科, 300131; ²天津市胸科医院心内科, 300222

通信作者: 刘寅, Email: LiuYin2088@163.com

【摘要】 目的 通过分析初次诊断 2 型糖尿病患者的胰岛功能特点, 为冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)合并糖尿病患者选择降低主要心血管不良事件(MACE)风险的降糖药物提供指导。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2018 年 7 月天津市红桥医院收治的 769 例初次诊断 2 型糖尿病患者的临床资料。按胰岛素与 C 肽分泌峰值时间是否同步将患者分为同步组(542 例)和非同步组(227 例)。分析两组患者的胰岛功能特点, 比较两组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平、口服葡萄糖耐量试验(OGTT)+血清胰岛素释放(INS)+C 肽检测指标、胰岛素和 C 肽达峰时间、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、稳态胰岛素分泌指数(HOMA-β)、定量胰岛素敏感性检测指数(QUICKI)的差异; 采用 Logistic 二元回归分析选出影响初次诊断 2 型糖尿病患者胰岛素与 C 肽分泌峰值时间是否同步相关的危险因素。**结果** 同步组 TC 明显高于非同步组(mmol/L : 4.96 ± 1.20 比 4.78 ± 1.06), HbA1c 明显低于非同步组($0.077 5 \pm 0.016 6$ 比 $0.082 7 \pm 0.018 6$, $P < 0.05$)。两组血糖、胰岛素水平均随时间延长逐渐升高, 于 120 min 达峰值, 然后下降, 且同步组的血糖水平明显低于非同步组(mmol/L : 15.52 ± 3.39 比 16.18 ± 3.97), 而胰岛素水平则明显高于非同步组(mU/L : 92.19 ± 78.34 比 55.99 ± 49.86 , 均 $P < 0.05$); 120 min 起同步组 C 肽水平明显高于非同步组($\mu\text{g/L}$: 2.34 ± 0.52 比 2.16 ± 0.59), 持续到 180 min($\mu\text{g/L}$: 9.96 ± 4.71 比 8.99 ± 4.33)。同步组胰岛素峰值时间较非同步组明显延迟(min: 125.54 ± 28.02 比 93.30 ± 40.91), 但 C 肽分泌峰值时间更早(min: 125.54 ± 28.07 比 145.11 ± 32.61), 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。同步组和非同步组患者 HOMA-IR、QUICKI 比较差异均无统计学意义[HOMA-IR: $(4.31 \pm 3.35)\%$ 比 $(4.15 \pm 3.46)\%$, QUICKI: 0.32 ± 0.04 比 0.33 ± 0.05 , 均 $P > 0.05$], 但同步组 HOMA-β 高于非同步组[$(88.64 \pm 67.53)\%$ 比 $(76.59 \pm 69.41)\%$, $P < 0.05$], ISI 则显著低于非同步组(3.98 ± 0.66 比 4.14 ± 0.74 , $P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 影响胰岛素与 C 肽释放同步性的因素是胰岛素峰值时间和 C 肽峰值时间[优势比(OR)分别为 1.077、0.928, 95% 可信区间(95%CI)分别为 1.066 ~ 1.088、0.918 ~ 0.938]。**结论** 同步组胰岛素抵抗程度更高; 非同步组的胰岛 β 细胞分泌功能低于同步组; 胰岛素抵抗程度越高, 胰岛素与 C 肽释放曲线越同步。

【关键词】 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 降糖药; 主要心血管不良事件**基金项目:** 天津市科技计划项目(16ZXMJSY0150)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.020

The guiding significance of selecting hypoglycemia drugs in accord to analysis of pancreas islet function characteristics in initial diagnosed type 2 diabetic patients Hao Rui¹, Liu Yin²

¹Department of Cardiology, Tianjin Hongqiao Hospital, Tianjin 300131, China; ²Department of Cardiology, Tianjin Chest Hospital, Tianjin 300222, China

Corresponding author: Liu Yin, Email: LiuYin2088@163.com

【Abstract】 Objective By analyzing the pancreas islet function characteristics of initial diagnosed type 2 diabetes patients to provide guidance of selecting hypoglycemic drugs to lower the risk occurrence of main cardiovascular adverse event(MACE) in patients with coronary arterial atherosclerotic cardiac disease (coronary disease) combined with diabetes mellitus. **Methods** The clinical data of 769 initial diagnosed type 2 diabetic patients admitted to Tianjin Hongqiao Hospital from January 2013 to July 2018 were retrospectively analyzed. The patients were divided into a synchronous group (542 patients) and a non-synchronous group (227 patients) according to whether the insulin and C-peptide secretion peak times were synchronized or not. The pancreas islet function characteristics of the two groups were analyzed, the differences in the levels of total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), oral glucose tolerance test (OGTT), serum insulin release (INS), C-peptide detection index, peak times of insulin and C-peptide, insulin resistance index of steady state model (HOMA-IR), steady-state insulin secretion index (HOMA-β), and quantitative insulin sensitivity test index (QUICKI) were compared between the two groups; Logistic binary regression analysis was used to screen out the risk factors that could be related to the impact of whether the peak value times of insulin and C peptide being synchronous or not in initial diagnosed type 2 diabetic patients. **Results** The TC in the synchronous group was significantly higher than that in the non-synchronous group (mmol/L : 4.96 ± 1.20 vs. 4.78 ± 1.06), and the HbA1c was obviously lower than that in non-synchronous group ($0.077 5 \pm 0.016 6$ vs. $0.082 7 \pm 0.018 6$), the differences being statistically significant (all $P < 0.05$). The blood glucose, insulin levels of the two groups gradually increased with time and peaked at 120 minutes, and then went down, and the blood glucose level of the synchronous group was significantly lower than that of the non-synchronous group (mmol/L : 15.52 ± 3.39 vs. 16.18 ± 3.97), while the levels of insulin in the synchronous group were significantly higher than those in the non-synchronous group (mU/L : 92.19 ± 78.34 vs. 55.99 ± 49.86 , both $P < 0.05$). After 120 minutes, the level of C-peptide in synchronous group was significantly higher than that in non-synchronous group ($\mu\text{g/L}$: 2.34 ± 0.52 vs.

2.16±0.59), and lasted to 180 minutes ($\mu\text{g/L}$: 9.96±4.71 vs. 8.99±4.33). The peak time of insulin in the synchronous group was significantly delayed than that in non-synchronized group (minutes: 125.54±28.02 vs. 93.30±40.91), but the C-peptide secretion peak time was earlier (minutes: 125.54±28.07 vs. 145.11±32.61), the differences being statistically significant (all $P<0.05$). There were no significant differences in HOMA-IR, QUICKI between the two groups [HOMA-IR:(4.31±3.35)% vs. (4.15±3.46)%, QUICKI: 0.32±0.04 vs. 0.33±0.05, both $P>0.05$], and the HOMA- β of synchronous group was significantly higher than that in the non-synchronous group [(88.64±67.53)% vs. (76.59±69.41)%, $P<0.05$], ISI in synchronous group was significantly lower than that in non-synchronous group (3.98±0.66 vs. 4.14±0.74, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the factors of affecting the synchronization of insulin and C-peptide release were insulin peak time and C-peptide peak time [insulin peak time: odds ratio (OR) = 1.077, 95% confidence interval (95% CI)=1.066–1.088; peak time of C peptide: OR=0.928, 95%CI=0.918–0.938]. **Conclusion** The degree of insulin resistance in synchronous group is higher than that in non-synchronous group; and the secretion function of pancreas islet beta cells in non-synchronous group is lower than that in synchronous group; the more stronger insulin resistance is, the more synchronous the release curve of insulin and C-peptide is.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance; Hypoglycemic agents; Major cardiovascular adverse events

Fund program: Tianjin science-technology planning projects (16ZXMJSY0150)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.03.020

临床上对于初次诊断 2 型糖尿病患者的治疗,一般是在改变生活方式的基础上用药以增加胰岛素敏感性和保护胰岛 β 细胞功能为原则,从而延缓糖尿病的发展进程,预防和减少并发症。随着 2 型糖尿病患者病程的延长,冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的发病率呈增长趋势^[1],故选择能使心血管获益的降糖药物,才能降低主要心血管不良事件(MACE)的风险。分析本院收治的 769 例初次诊断 2 型糖尿病患者的临床资料,以发现其胰岛功能特点,从而指导降糖药物的选择。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选取 2013 年 1 月至 2018 年 7 月本院初次诊断 2 型糖尿病的住院患者 769 例。诊断符合 1999 年世界卫生组织(WHO)提出的 2 型糖尿病诊断标准^[2];并在住院期间进行了“口服葡萄糖耐量试验(OGTT)+血清胰岛素释放(INS)+C 肽”检测的患者。本研究符合医学伦理学标准,对患者采取的治疗和检测都得到过患者或其家属的知情同意。

1.2 研究分组:按胰岛素与 C 肽分泌峰值时间是否同步将患者分为同步组和非同步组。

1.3 指标收集:① 收集患者总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、糖化血红蛋白(HbA1c)等生化指标结果。② 收集 0、30、60、120 和 180 min 静脉 OGTT+INS+C 肽试验检测血葡萄糖、血清胰岛素和 C 肽值,用 G0、G30、G60、G120、G180、I0、I30、I60、I120、I180、C0、C30、C60、C120、C180 表示。③ 收集稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、稳态胰岛素分泌指数(HOMA- β)、Matsuda 胰岛素敏感指数(ISI)、定量胰岛素敏感性检测指数(QUICKI)结果。

1.4 Logistic 二元回归分析:以同步组和非同步组为因变量,以 TC、HbA1c、胰岛素峰值时间、C 肽峰值时间、HOMA-IR、HOMA- β 、ISI 和 QUICKI 为协

变量,纳入方程用输入法进行二元 Logistic 回归分析,筛选出初次诊断 2 型糖尿病患者胰岛素与 C 肽分泌高峰时间是否同步的相关危险因素。

1.5 统计学方法:使用 SPSS 22.0 统计软件处理数据。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本 t 检验(不符合正态分布的资料取自然对数转换);计数资料采用 χ^2 检验(如某单元格内频数 <5 则进行连续校正)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 同步与非同步两组基线资料比较(表 1):两组性别、年龄、吸烟、饮酒、糖尿病家族史、既往史、体质指数(BMI)等基础资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),说明两组资料均衡,有可比性。

表 1 胰岛素与 C 肽分泌峰值时间同步与非同步两组患者基线资料比较

因素	同步组 (542 例)	非同步组 (227 例)	P 值
性别(例,男性/女性)	257/285	125/102	0.053
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	61.68±9.88	61.48±11.88	0.814
吸烟[例(%)]	227(41.9)	110(48.5)	0.094
饮酒[例(%)]	118(21.8)	50(22.0)	0.938
家族史[例(%)]	47(8.7)	18(7.9)	0.736
既往史[例(%)]			
高血压	399(73.6)	153(67.4)	0.081
急性心肌梗死	4(0.7)	3(1.3)	0.718
陈旧性心肌梗死	27(5.0)	13(5.7)	0.671
慢性心力衰竭	58(10.7)	27(11.9)	0.630
慢性阻塞性肺疾病	61(11.3)	26(11.5)	0.937
甲状腺功能亢进	12(2.2)	4(1.8)	0.902
甲状腺功能减退	31(5.7)	13(5.7)	0.997
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	26.87±3.16	26.71±3.43	0.531

2.2 同步与非同步两组生化指标比较(表 2):同步组 TC 高于非同步组, HbA1c 低于非同步组(均 $P<0.05$);两组 ALT、TG、HDL、LDL、BUN、Cr、UA 比

较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 同步与非同步两组患者 OGTT+INS+C 肽检测结果比较(表 3):除 60 min 外,非同步组 0、30、120 和 180 min 血糖均明显高于同步组(均 $P<0.05$)。同步组除 0 和 30 min 外,60、120、180 min 胰岛素水平明显高于非同步组(均 $P<0.05$)。同步组 120、180 min C 肽水平明显高于非同步组($P<0.05$),其余各时间点两组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。同步组胰岛素峰值时间明显晚于非同步组,C 肽峰值时间明显早于非同步组($P<0.05$)。

表 2 胰岛素与 C 肽分泌峰值时间同步与非同步两组患者生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HbA1c
同步组	542	4.96 ± 1.20	1.96 ± 1.54	0.077 5 ± 0.016 6
非同步组	227	4.78 ± 1.06 ^a	1.99 ± 2.19	0.082 7 ± 0.018 6 ^b

注:与同步组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

2.4 同步与非同步两组 HOMA-IR、HOMA- β 、ISI 和 QUICKI 比较(表 4):两组患者 HOMA-IR、QUICKI 比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。非同步组 HOMA- β 明显低于同步组,ISI 明显高于同步组(均 $P<0.05$)。

表 4 胰岛素与 C 肽分泌峰值时间同步组与非同步组两组患者 HOMA-IR、HOMA- β 、ISI 和 QUICKI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	HOMA-IR (%)	HOMA- β (%)	ISI	QUICKI
同步组	542	4.31 ± 3.35	88.64 ± 67.53	3.98 ± 0.66	0.32 ± 0.04
非同步组	227	4.15 ± 3.46	76.59 ± 69.41 ^a	4.14 ± 0.32 ^b	0.33 ± 0.05

注:与同步组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$

2.5 Logistic 回归分析(表 5):Logistic 回归分析显示,影响胰岛素与 C 肽释放同步性的因素是胰岛素峰值时间和 C 肽峰值时间[胰岛素峰值时间:优势比(OR)=1.077,95% 可信区间(95% CI)=1.066~1.088;C 肽峰值时间: OR =0.928,95% CI =

0.918~0.938,均 $P<0.05$],胰岛素抵抗(IR)程度越高,胰岛素与 C 肽释放曲线同步性越强。

表 5 初次诊断 2 型糖尿病患者胰岛素与 C 肽分泌峰值时间是否同步相关危险因素的 Logistic 回归分析

变量	β 值	s_{β} 值	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
胰岛素峰值时间	0.074	0.005	212.340	0.000	1.077	1.066~1.088
C 肽峰值时间	-0.075	0.006	172.462	0.000	0.928	0.918~0.938

注: OR 值为优势比;95% CI 为 95% 可信区间

3 讨论

本研究结果显示,非同步组的整体血糖水平高于同步组;可反映近 3 个月平均血糖水平的 HbA1c 结果也相符。有研究显示,同步组 IR 程度高于非同步组^[3],而 TC 与 IR 呈正相关^[4]。本研究显示,同步组 TC 水平明显高于非同步组;同步组胰岛素水平从 60 min 开始明显高于非同步组,说明同步组 IR 程度更高;C 肽水平 120 min 开始非同步组低于同步组,结合非同步组 C 肽峰值时间较同步组延迟,说明非同步组胰岛 β 细胞分泌胰岛素能力较同步组滞后。

一项荟萃分析(Meta)提示,QUICKI 在预测 IR 者发展为糖尿病方面价值优于其他指数^[5]。本研究中两组 HOMA-IR、QUICKI 比较差异无统计学意义,说明两组患者空腹 IR 程度相似;非同步组 ISI 高于同步组,说明非同步组肝脏和外周组织对胰岛素的敏感性好于同步组;非同步组 HOMA- β 低于同步组,说明非同步组胰岛 β 细胞分泌能力低于同步组,这也与 120 min 开始非同步组 C 肽水平低于同步组的结果相符。胰岛素和 C 肽存在于同一分泌颗粒中且以等物质的量的比例释放,且 C 肽不经肝脏清除,较为稳定,因此临床上应用 C 肽释放试验评价胰岛细胞功能可能更为准确^[6-7]。综上所述,同步组 IR 程度更高,非同步组胰岛 β 细胞分泌功能低于同步组,也就导致了非同步组胰岛素分泌相对不足,血糖水平高于同步组。有研究显示,IR 程度越高,胰岛素与 C 肽释放曲线同步性越高^[6]。

表 3 胰岛素与 C 肽分泌峰值时间同步与非同步两组患者 OGTT+INS+C 肽水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	血糖 (mmol/L)					胰岛素 (mU/L)				
		0 min	30 min	60 min	120 min	180 min	0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
同步组	542	7.17 ± 1.95	11.42 ± 2.54	14.71 ± 3.17	15.52 ± 3.39	11.22 ± 4.47	13.47 ± 9.27	36.98 ± 28.69	62.31 ± 53.54	92.19 ± 78.34	2.19 ± 0.48
非同步组	227	7.63 ± 2.24 ^a	12.03 ± 2.67 ^a	15.17 ± 3.15	16.18 ± 3.97 ^b	12.71 ± 4.36 ^a	12.44 ± 9.69	32.67 ± 29.64	53.13 ± 44.28 ^a	55.99 ± 49.86 ^b	2.08 ± 0.51 ^a

组别	例数 (例)	C 肽 (μ g/L)					胰岛素峰值时间 (min)	C 肽峰值时间 (min)
		0 min	30 min	60 min	120 min	180 min		
同步组	542	3.53 ± 1.54	1.63 ± 0.47	8.04 ± 3.77	2.34 ± 0.52	9.96 ± 4.71	125.54 ± 28.08	125.54 ± 28.07
非同步组	227	3.40 ± 1.55	1.57 ± 0.57	7.52 ± 3.71	2.16 ± 0.59 ^a	8.99 ± 4.33 ^b	93.30 ± 40.91 ^a	145.11 ± 32.61 ^a

注:与同步组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$

Logistic 回归分析表明,影响胰岛素与 C 肽释放同步性的因素是胰岛素峰值时间和 C 肽峰值时间。

针对同步组与非同步组的特点,同步组的治疗应选择改善 IR 和增加胰岛素敏感性的降糖药为主;非同步组的治疗因 β 细胞分泌功能更低,除了改善 IR 和胰岛素敏感性外,还应增强胰岛 β 细胞分泌能力,应联合促分泌剂。在选择口服降糖药时,应根据其有无心血管获益而合理用药。二甲双胍是治疗糖尿病的一线用药。有研究证实,口服二甲双胍控制血糖的新发糖尿病患者比仅仅通过改变生活方式控制血糖的患者能降低 MACE 风险^[8]。吡格列酮在临床明确心血管疾病的患者中能降低再发 MACE、卒中或心肌梗死的风险,但不能降低全因病死亡率,且有增加心衰进展的风险^[9]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i)达格列净能显著降低心肌梗死合并糖尿病患者 MACE 风险^[10]。美国心脏病学会/美国心脏协会(ACC/AHA)心血管一级预防指南在 2019 年 3 月 17 日公布,二甲双胍联合达格列净被推荐为心血管疾病一级预防用药。利拉鲁肽可降低 2 型糖尿病患者的心血管死亡、非致命心肌梗死、非致命卒中的风险^[11]。仅有胰岛素促分泌剂瑞格列奈和格列齐特与二甲双胍相比,不增加死亡和心血管风险^[12]。目前尚无大型临床研究证实二肽基肽酶(DPP-4)抑制剂阿格列汀、维格列汀、奥格列汀能降低 MACE 事件^[13-14];而沙格列汀会增加心衰住院风险^[15]。有研究显示,在已确诊冠心病患者中,阿卡波糖不能降低 MACE 风险,而在 5 年的随访中,新发糖尿病的风险降低了 18%^[16];阿卡波糖还能降低新诊断糖耐量减低急性冠状动脉综合征(ACS)患者的 MACE 风险,同时能延缓颈总动脉中层内膜增厚进展^[17]。综上所述,多数新诊断 2 型糖尿病的患者可以通过改变生活方式和口服降糖药达到控制血糖的目的,如 FPG > 11.0 mmol/L、HbA1c > 9.0% 的患者建议使用胰岛素泵或皮下注射胰岛素强化治疗,解除糖毒性,部分患者可进入“蜜月期”,年龄越小, FPG 越高,成功率越高^[18]。对于初次诊断 2 型糖尿病的患者应优先选择具有心血管获益的降糖药,尤其是冠心病合并糖尿病患者。

参考文献

- [1] 艾民, 颜昌福, 夏福纯. 2 型糖尿病血糖、糖化血红蛋白与静息心率的相关性研究[J/OL]. 重庆医学, 2019: 1-4. [2019-03-23]. [published online ahead of print January 23, 2019].
Ai M, Yan CF, Xia FC. Correlation between blood glucose, glycosylated hemoglobin and resting heart rate in type 2 diabetes[J/OL]. Chongqing Med J, 2019: 1-4. [2019-03-23]. [published online ahead of print January 23, 2019].
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67. DOI:10.3760/cma.

- j.issn.1674-5809.2018.01.003.
Chinese Medical Association Neurology Branch. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2018, 10(1): 4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [3] 叶希康, 陈华, 李少丹, 等. 初发 2 型糖尿病患者口服葡萄糖耐量实验和胰岛素、C 肽变化特点及相关因素分析[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24 (13): 40-43.
Ye XK, Chen H, Li SD, et al. Characteristics and relevant factors of insulin, C-peptide release after oral glucose test in newly diagnosed type 2 diabetes patients[J]. China J Mod Med, 2014, 24 (13): 40-43.
- [4] 周南南, 林文基, 孙竹. 冠心病患者胰岛素抵抗与血脂水平的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11 (12): 916-917. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2012.12.006.
Zhou NN, Lin WJ, Sun Z. Study on relationship between insulin resistance and blood level of lipids in patients with coronary heart diseases[J]. J Clin Exp Med, 2012, 11 (12): 916-917. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2012.12.006.
- [5] Hanley AJ, Williams K, Gonzalez C, et al. Prediction of type 2 diabetes using simple measures of insulin resistance: combined results from the San Antonio Heart Study, the Mexico City Diabetes Study, and the Insulin Resistance Atherosclerosis Study[J]. Diabetes, 2003, 52 (2): 463-469.
- [6] 马芳芳, 杨飞丹, 申姗姗. 化学发光法检测血清 INS 及 Cp 水平在 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能评估中的应用价值[J]. 实验与检验医学, 2018, 36 (2): 201-203. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2018.02.022.
Ma FF, Yang FZ, Shen SS. Application value of chemiluminescence detection of serum INS and Cp levels in evaluation of islet β -cell function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Lab Med, 2018, 36 (2): 201-203. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2018.02.022.
- [7] 徐泳, 姜大勇, 毛志华. 探讨 C-肽及肾脏相关蛋白对糖尿病肾病患者早期诊断的临床意义[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6 (3): 168-172. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.14.
Yong XU, Da-yong J, Zhi-hua M. The clinical value of early diagnosis by determining C-peptide and kidney related protein in the patients with diabetic nephropathy[J]. Chin J Clin Pathol, 2014, 6 (3): 168-172. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.14.
- [8] Lee KT, Yeh YH, Chang SH, et al. Metformin is associated with fewer major adverse cardiac events among patients with a new diagnosis of type 2 diabetes mellitus: a propensity score-matched nationwide study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (28): e7507. DOI: 10.1097/MD.00000000000007507.
- [9] de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, et al. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized-controlled trials[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16 (1): 134. DOI: 10.1186/s12933-017-0617-4.
- [10] Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and prior myocardial infarction: a sub-analysis from DECLARE TIMI-58 trial[J]. Circulation, 2019 [2019-03-23]. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996>. [published online ahead of print March 18, 2019]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
- [11] Mirani M, Favacchio G, Serone E, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in a real world type 2 diabetes cohort[J]. Pharmacol Res, 2018, 137: 270-279. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.09.003.
- [12] Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study[J]. Eur Heart J, 2011, 32 (15): 1900-1908. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr077.
- [13] Evans M, Kozlovski P, Paldanius PM, et al. Factors that may account for cardiovascular risk reduction with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin, in young patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Ther, 2018, 9 (1): 27-36. DOI: 10.1007/s13300-017-0329-5.
- [14] Gantz I, Chen M, Suryawanshi S, et al. A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16 (1): 112. DOI: 10.1186/s12933-017-0593-8.
- [15] Udell JA, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial[J]. Diabetes Care, 2015, 38 (4): 696-705. DOI: 10.2337/dc14-1850.
- [16] Wei Y, Xu W. Effect of acarbose on cardiovascular events and new-onset diabetes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance[J]. Future Cardiol, 2019, 15 (2): 127-133. DOI: 10.2217/fca-2018-0062.
- [17] Yun P, Du AM, Chen XJ, et al. Effect of acarbose on long-term prognosis in acute coronary syndromes patients with newly diagnosed impaired glucose tolerance[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 1602083. DOI: 10.1155/2016/1602083.
- [18] 靳立英, 石智勇, 时鸿燕, 等. 胰岛素强化治疗新诊断 2 型糖尿病患者临床效果研究[J]. 中国实用医药, 2018, 13 (9): 134-135. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.09.080.
Qin LY, Shi ZY, Shi HY, et al. Clinical study on intensive insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus[J]. China Pract Med, 2018, 13 (9): 134-135. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2018.09.080.

(收稿日期: 2019-04-09)