

DPP-4 抑制剂对心血管系统的影响及在中国 2 型糖尿病患者中的应用进展

郑涓, 陈璐璐*

(华中科技大学附属协和医院内分泌科, 武汉 430022)

【摘要】 目的: 探讨 DPP-4 抑制剂对心血管系统的影响及在中国 2 型糖尿病患者中的应用。**方法:** 查阅国内外公开发表文献并汇总分析。**结果:** DPP-4 抑制剂不仅可显著降低 HbA1c, 可能还具有改善血压、调节血脂的作用。心血管结局研究证实了 DPP-4 抑制剂的心血管安全性。**结论:** DPP-4 抑制剂是中国 2 型糖尿病患者理想选择之一。

【关键词】 DPP-4 抑制剂; 2 型糖尿病; 心血管系统

【中图分类号】 R587.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0006-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.002

Research advancement of DPP-4 inhibitors' influence on cardiovascular system and its application in Chinese type 2 diabetes patients

ZHENG Juan, CHEN Lu-lu*

(Wuhan Union Hospital affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022)

【Abstract】 Objective: To discuss the effect of DPP-4 inhibitor on cardiovascular system and its application in Chinese type 2 diabetes patients. **Methods:** Related open literatures were reviewed and analyzed. **Results:** DPP-4 inhibitor not only can decrease HbA1c level, but also may improve hypertension and lipids level. Cardiovascular outcome study confirmed the CV safety of DPP-4 inhibitors. **Conclusion:** DPP-4 inhibitors are the optimal choice for Chinese type 2 diabetes patients.

【Keywords】 DPP-4 inhibitors; Type 2 diabetes mellitus; Cardiovascular system

肠促胰素类药物按照作用机制可以分为 GLP-1 受体激动剂和 DPP-4 抑制剂两大类。DPP-4 抑制剂主要通过延缓 GLP-1 的失活, 提升体内 GLP-1 浓度, 进而促进葡萄糖依赖性的胰岛素分泌, 发挥降糖作用^[1]。第一个在中国上市的 DPP-4 抑制剂是西格列汀, 之后维格列汀、沙格列汀、利格列汀和阿格列汀也先后在中国上市。其中除维格列汀为每日 2 次服用外, 其余 4 种 DPP-4 抑制剂均为每日 1 次^[2]。

DPP-4 抑制剂降糖疗效确切, 且低血糖风险低, 不增加体重, 为 2 型糖尿病患者的治疗方案提供了更多的选择, 是当前临床工作中颇受医务工作者信赖的一类药物。近年来有不少基础或临床研究显示 DPP-4 抑制剂可能对心血管系统具有一定的保护作用, 然而在已经公布的 3 项以心血管事件为复合终

点的随机、双盲、安慰剂对照研究中却并未观察到此类药物可显著降低心血管事件发生率, 笔者将针对上述研究做一回顾与分析。

1 DPP-4 抑制剂对心血管疾病危险因子的影响

1.1 DPP-4 抑制剂对血糖的影响

DPP-4 抑制剂的降糖疗效已经在国内外多项大型临床研究中予以证实。DPP-4 抑制剂在中国的 III 期注册研究显示此类药物可在糖化血红蛋白 HbA1c 基线水平 7.9%~8.6% 时降低 HbA1c 0.5%~1.0%^[3]。DPP-4 抑制剂的疗效与基线 HbA1c 存在显著相关性, 即基线 HbA1c 越高, DPP-4 抑制剂疗效越佳^[4]。5 种 DPP-4 抑制剂均与磺脲类药物进行过长达 104 周的随机双盲对照 IV 期研究, 其中阿格列汀疗效

[收稿日期] 2015-09-25

[作者简介] 郑涓, 女, 主治医师, 研究方向: 胰岛素抵抗相关疾病, Tel: 15172422875, E-mail: zhengjuan25@163.com

[通讯作者] * 陈璐璐, 女, 内分泌科主任, 教授, 博士生导师, 研究方向: 糖尿病及肥胖症, Tel: 13907130276, E-mail: cheria_chen@126.com

优于格列吡嗪^[5],西格列汀、沙格列汀疗效非劣于格列吡嗪^[6-7],维格列汀和利格列汀疗效非劣于格列美脲^[8-9],而 DPP-4 抑制剂的低血糖发生率均显著低于磺脲类药物^[5-9]。但由于各个研究之间在设计、入组人群、基线 HbA1c 及磺脲剂量方面存在差异,所以并不能据此对 DPP-4 抑制剂之间进行比较,而目前也缺乏设计良好的 5 种 DPP-4 抑制剂疗效与安全性的头对头研究。国内完成或进行的 DPP-4 抑制剂 IV 期研究主要包括维格列汀与二甲双胍对比研究(Vison NCT01541956),沙格列汀与阿卡波糖对比研究(Smart NCT02243176),沙格列汀单臂多中心队列研究(Sunshine NCT01608724),在二甲双胍和西格列汀基础上加用其他口服降糖药研究(Strategy NCT01709305)等,但尚未见文献发表。

1.2 DPP-4 抑制剂对血压影响

糖尿病与高血压之间存在明显相关性,大约 70% 的糖尿病患者合并有高血压^[10]。在动物模型中已经发现,西格列汀和沙格列汀均可降低自发性高血压大鼠的血压水平,利格列汀可降低 ZDF 大鼠的血压水平^[11-13]。而在临床试验中,有报道^[14-15]称沙格列汀和利格列汀对血压影响为中性,西格列汀可轻度降低血压^[16],但这些研究周期均较短,目前对于 DPP-4 抑制剂对糖尿病患者血压的影响仍不明确。另外值得注意的是,DPP-4 的底物除了 GLP-1 之外,还包括 BNP, P 物质, PYY 受体和 NPY,这就意味着 DPP-4 抑制剂与 ACEI 类药物合用时可能影响后者的降压效果^[17]。在一项小样本量的临床研究中发现,西格列汀与小剂量的 ACEI (依那普利 5mg) 联用时可增强其降压作用,而当依那普利增加到 10mg 时,患者血压反而出现升高研究者考虑这可能是由于 ACE 及 DPP-4 的双重阻断导致了较高水平的 P 物质增多,并使神经肽 Y 的降解减少,激活了交感神经系统激活,减少舒张血管物质,从而使血压升高^[18]。然而,一项在肾性高血压大鼠模型中联合使用利格列汀和替米沙坦的研究,并没有观察到两者同时存在时对血压的影响^[19]。这些研究提示我们在糖尿病合并高血压的患者中,DPP-4 抑制剂与 ARB 类药物联合方案优势更大。

1.3 DPP-4 抑制剂对血脂影响

在动物研究^[20]中发现,西格列汀和利格列汀可降低胃肠道细胞分泌的胆固醇和甘油三酯,提示 GLP-1 可能直接调节胃肠道系统的脂蛋白分泌。而目前尚没有以 DPP-4 抑制剂对血脂影响为主要终点的临床研究,但有 13 项 DPP-4 抑制剂临床研究作为次要或探索性终点报道了对血脂的影响,对这些研究的荟萃分析显示,DPP-4 抑制剂可以降低胆固醇和甘油三酯水平,且与安慰剂相比具有统计学意义^[21]。另一项荟萃分析也得出了类似的结果,且进一步的统计分析表明 DPP-4 抑制剂改善血脂的作用独立于降糖疗效之外^[22]。总之,目前 DPP-4 抑制剂对血脂的影响的研究并不充分,需要后续开展更多相关研究。

2 DPP-4 抑制剂心血管结局研究概述

既往的动物及细胞研究显示,DPP-4 抑制剂可以抗动脉粥样硬化,扩张血管,改善心肌缺血,提示其具有心血管保护作用^[23]。而基于 III 期临床研究心血管安全性的荟萃分析,提示 DPP-4 抑制剂可能减少 2 型糖尿病患者的心血管事件发生率^[24]。为了验证 DPP-4 抑制剂是否真的具有明确的心血管保护作用,一系列心血管结局研究随之而生。

目前 3 项 DPP-4 抑制剂的心血管结局研究结果已经正式发表。沙格列汀和阿格列汀的 SAVOR 和 EXAMINE 研究于 2013 年发表在新英格兰杂志^[25-26],而西格列汀的 TECOS 研究则在 2015 年 ADA 年会上刚刚公布^[27]。SAVOR 研究共入组了 16 492 例合并心血管疾病或具有多重危险因素的患者,平均年龄 65 岁,2 型糖尿病病程 10 年,基线 HbA1c 8.0%。主要研究终点为心血管死亡,非致死性心梗和卒中的复合终点,研究中位随访时间 2.1 年。结果显示,与安慰剂相比,沙格列汀主要复合终点风险比为 1.00 (95% CI: 0.89-1.12),达到了非劣目标,但并没有实现优效^[25]。两组间重要的次要终点(心血管死亡、心肌梗死、卒中、因不稳定型心绞痛、冠状动脉血运重建或心力衰竭住院的复合终点事件)也相似,分别为 12.8% 和 12.4%。EXAMINE 研究共入组了 5 380 例既往 15~90 d 内合并急性冠脉综合征的患者,平均年龄 61 岁,2 型糖尿病病程 7 年,基线 HbA1c

8.0%。主要研究终点为心血管死亡,非致死性心梗和卒中的复合终点,研究中位随访时间1.5年。结果显示,与安慰剂相比,阿格列汀主要终点风险比为0.96 (99% 单侧 $CI: \leq 1.16$),也只是达到了非劣目标^[26]。TECOS研究共入组14 671例合并心血管疾病的患者,平均年龄65岁,2型糖尿病病程11年,基线HbA1c 7.2%。主要研究终点为心血管死亡,非致死性心梗和卒中,以及因不稳定心绞痛而住院的复合终点,研究中位随访时间3年。结果显示,与安慰剂相比,西格列汀主要终点风险比为0.98 (95% $CI: 0.88-1.09$),同样达到了非劣目标^[27]。

既然DPP-4抑制剂可能改善心血管危险因素(血糖、血压、血脂),基础和临床荟萃分析也提示其具有心血管保护作用,那么为何在上述的心血管安全性研究中并未观察到相应的获益呢?笔者对此中原因分析如下。第一,前述3项研究入组患者糖尿病病程偏长,且均合并心血管疾病或多重危险因素,在这样的高危人群中,DPP-4抑制剂的心血管保护作用可能被大大的弱化。而糖尿病病程更短,心血管并发症更少的UKPDS研究中,则发现二甲双胍可以显著降低2型糖尿病患者心血管事件发生率^[28]。假设DPP-4抑制剂的心血管结局研究也在这些新诊断的2型糖尿病患者中进行,也许看到心血管获益的可能性会更大。第二,前述3项研究周期为1.5~3年,周期过短不利于观察到心血管获益。UKPDS研究显示,强化降糖未能显著降低新诊断2型糖尿病患者心血管事件,而后继10年随访发现,虽然强化降糖组和标准降糖组患者在研究结束后血糖趋于一致,但强化降糖组心血管事件发生率显著下降^[28-29]。ACCORD、ADVANCE、VADT研究同样没能在研究过程中发现血糖降低带来的心血管获益^[30-32],但2015年新英格兰杂志公布的VADT研究后继随访资料则发现,与标准降糖组相比,强化降糖组患者心血管复合终点事件显著降低(风险比=0.83; 95% $CI: 0.70-0.99$; $P=0.04$)^[33]。这提示,后继长期随访可能有助于明晰DPP-4抑制剂对心血管系统的影响。第三,前述3项研究中,所有心血管高危患者均在接受标准治疗的基础上加用DPP-4抑制剂或安慰剂,以SAVOR研究为例^[25],标准治疗中阿司匹林、ACEI/ARB及他汀类药物使用比例

分别高达78%、75%及82%,而在既往研究中,这些药物已经证实可显著减少患者大血管事件发生率,可能会掩盖DPP-4抑制剂本身所带来的心血管获益。第四,DPP-4抑制剂虽然对血压、血脂也具有一定的调节作用,但这些降糖外的作用可能很难在短时间内转化为患者的心血管获益,且大部分患者本身也在服用降压及降脂药物,因此可能需要进一步延长治疗和观察时间。

另外出乎意料的是,SAVOR研究提示沙格列汀组患者心力衰竭(心衰)住院率较安慰剂略有升高(3.5%和2.8%,风险比=1.27, 95% $CI: 1.07-1.51$)^[25],此现象主要发生在用药的前6个月^[34]。而在EXAMINE研究中阿格列汀组和安慰剂组总体人群心衰住院的发生率则无显著差异(3.1%和2.9%,风险比=1.07, 95% $CI: 0.79-1.46$)^[35]。最新公布的TECOS研究进一步验证了西格列汀组和安慰剂组心衰住院率也无显著差异(3.1%和3.1%,风险比=1.00, 95% $CI: 0.83-1.20$)。那么DPP-4抑制剂究竟是否有可能增加心衰住院风险呢?笔者认为目前尚不宜结论过早。第一,没有相关基础研究显示DPP-4抑制剂对心血管系统具有不良影响,相反的,DPP-4抑制剂甚至可能改善心血管系统和内皮细胞功能^[36]。第二,最新发表的一项病例对照研究显示,与未使用DPP-4抑制剂的患者相比,使用DPP-4抑制剂的患者心衰住院率并无显著增加(风险比=1.00, 95% $CI: 0.94-1.07$)^[37]。而2015ADA上公布的一项基于真实世界的回顾性队列研究显示,沙格列汀组和西格列汀组患者发生心衰住院率的风险也无显著差异^[38]。因此SAVOR研究中所观察到的沙格列汀组患者心衰住院率增加的现象目前尚无定论。实际上FDA今年4月份召开专家组会议,专门审查了SAVOR和EXAMINE研究中心血管安全相关数据,值得高兴的是FDA专家组成员也一致肯定了DPP-4抑制剂的心血管安全性,建议继续处方和使用该类药物,但应注意观察患者的心衰住院情况。

3 DPP-4抑制剂在中国2型糖尿病患者中的应用优势

2013年JAMA^[39]上发表的流行病学调查结果显示,中国糖尿病患病率已经高达11.6%,而国内

患者的知晓率、治疗率、控制率却令人堪忧,统计显示,65%的糖尿病患者 HbA1c 在 7.0% 以上。针对中国 2 型糖尿病患者心血管危险因素调查的 3B 研究显示,72% 的患者至少合并高血压或高血脂中的一项疾病。另外,中国心脏病调查^[40]显示,冠心病患者中有 52.% 合并糖尿病。上述数据提示我们,中国 2 型糖尿病防控之路任重而道远。国内上市的 5 种 DPP-4 抑制剂为中国 2 型糖尿病患者的血糖控制提供了更多的选择。首先,DPP-4 抑制剂可以作为二甲双胍失效后的二线用药,为广大 2 型糖尿病患者提供非劣于磺脲类药物的持久血糖控制,同时又不会带来体重和低血糖事件的增加,从而有利于提高 HbA1c 的达标率^[2-3]。其次,针对中国 2 型糖尿病患者高血压及高血脂患病率较高的问题,DPP-4 抑制剂至少不会在这两方面带来不利影响,甚至可能轻度改善血压、血脂,提高患者生活质量。最后,对于合并心血管疾病或多重危险因素的 2 型糖尿病患者而言,目前的循证医学依据及荟萃研究表明 DPP-4 抑制剂不增加心血管风险,甚至不排除潜在的心血管保护作用。

4 结论

总之,作为一种相对较新的降糖药物,DPP-4 抑制剂不仅可显著降低 HbA1c,可能还具有改善血压、调节血脂的作用。心血管结局 RCT 研究证实了 DPP-4 抑制剂的心血管安全性,而潜在的心血管保护作用则有待更多设计严谨、随访时间更长的临床试验来证实。总体而言,DPP-4 抑制剂是中国 2 型糖尿病患者理想选择之一。

【参考文献】

- [1] Drucker D J, Nauck M A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. Lancet, 2006, 368(9548): 1696-1705.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014,6(7):447-498.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 基于胰高血糖素样肽 1 降糖药物的临床应用共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2014,6(1):14-20.
- [4] Esposito K, Chiodini P, Maiorino M I et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trial with 24163 patients [J]. BMJ Open, 2015, 5(2): e005892.
- [5] Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, et al. Durability of the efficacy and safety of alogliptin compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study [J]. Diabet Obes Metab, 2014, 16(12):1239-1246.
- [6] Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study [J]. Int J Clin Pract, 2010, 64(5): 562-576.
- [7] Göke B, Gallwitz B, Eriksson J G, et al. Saxagliptin vs. glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomized controlled trial [J]. Int J Clin Pract, 2013, 67(4):307-316.
- [8] Matthews D R, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study [J]. Diabet Obes Metab, 2010, 12(9):780-789.
- [9] Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin a randomized, double-blind, non-inferiority trial [J]. Lancet, 2012, 380(9840):475-483.
- [10] Lago R M, Singh P P, Nesto R W. Diabetes and hypertension [J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007, 3(10): 667.
- [11] Liu L, Liu J, Wong W T, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor sitagliptin protects endothelial function in hyper-tension through a glucagon-like peptide 1 dependent mechanism [J]. Hypertension, 2012, 60(3): 833-841.
- [12] Mason R P, Jacob R F, Kubant R, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with saxagliptin enhanced nitric oxide release and reduced blood pressure and sICAM-1 levels in hypertensive rats [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2012, 60(5): 467-473.
- [13] Aroor A R, Sowers J R, Bender S B, et al. Dipeptidyl peptidase inhibition is associated with improvement in blood pressure and diastolic function in insulin resistant male Zucker obese rats [J]. Endocrinology, 2013, 154(7): 2501-2513.
- [14] Cobble M E, Frederich R. Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data [J]. Cardiovasc Diabetol, 2012, 11:6.
- [15] Von Eynatten M, Gong Y, Emser A, et al. Efficacy and safety of linagliptin in type 2 diabetes subjects at high risk for renal and cardiovascular disease: a pooled analysis of six phase III clinical trials [J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(8): 60.
- [16] Balakumar P, Dhanaraj S A. Cardiovascular pleiotropic actions of DPP-4 inhibitors: a step at the cutting edge in understanding their additional therapeutic potentials [J]. Cell Signal, 2013, 25(9): 1799-1803.
- [17] Brown N J. Cardiovascular effects of antidiabetic agents: focus on blood pressure effects of incretin based therapies [J]. J Am

- SocHypertens, 2012, 6(3):163-168.
- [18] Marney A, Kunchakarra S, Byrne L, et al. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin converting enzyme inhibition in humans [J]. Hypertension, 2010, 56(4): 728 -733.
- [19] Chaykovska L, Alter M L, Von WebskyK, et al. Effects of telmisartan and linagliptin when used in combination on blood pressure and oxidative stress in rats with 2-kidney-1-clip hypertension [J]. J Hypertens, 2013, 31(11): 2290-2299.
- [20] Hsieh J, Longuet C, Baker C L, et al. The glucagon-like peptide 1 receptor is essential for postprandial lipoprotein synthesis and secretion in hamsters and mice [J]. Diabetologia, 2010, 53(5): 552-561.
- [21] Monami M, Lamanna C, Desideri C M, et al. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis [J]. AdvTher, 2012, 29(1):14-25.
- [22] Boschmann M, Engeli S, Dobberstein K, et al. Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(3):846-852.
- [23] Annayya R, James R, Guanghong J, et al. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 307(4):H477-H492.
- [24] Frederich R, Alexander J H, Fiedorek F T, et al. A systematic assessment of cardiovascular outcomes in the saxagliptin drug development program for type 2 diabetes[J]. Postgrad Med, 2010, 122(3): 16-27.
- [25] Scirica B M, Bhatt D L, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14):1317-1326.
- [26] White W B, Cannon C P, Heller S R, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1327-1335.
- [27] Green J B, Bethel M A, Armstrong P W, et al. Effect of sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3):232-242.
- [28] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. Lancet, 1998, 352(9131):837-853.
- [29] Holman R R, Paul S K, Bethel M A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 359(15):1577-1589.
- [30] Gerstein H C, Miller M E, Byington R P, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24):2545-2559.
- [31] Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24):2560-2572.
- [32] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2009, 360(2):129-139.
- [33] Hayward R A, Reaven P D, Wiitala W L, VADT Investigators, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 372(23):2197-206.
- [34] Scirica B M, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR—TIMI 53 randomized trial[J]. Circulation, 2014, 130(18): 1579-1588.
- [35] Zannad F, Cannon C P, Cushman W C, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial[J]. Lancet, 2015, 385(9982):2067-2076.
- [36] Aroor A R, Sowers J R, Jia G, et al. Pleiotropic effects of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitors on the cardiovascular system[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2014, 15, 307(4):H477-H492.
- [37] Giorda C B, Picariello R, Tartaglino B, et al. Hospitalisation for heart failure and mortality associated with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor use in an unselected population of subjects with type 2 diabetes: a nested case-control study [J]. BMJ Open, 2015, 5(6):e007959.
- [38] Alex Z F, Stephen S. Johnston, et al. Risk of Hospitalization for Heart Failure with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors vs. Sulfonylureas and with Saxagliptin vs. Sitagliptin in a U.S. Claims Database [J]. Diabetes, 2015, 64(Suppl): A1-A900.
- [39] Xu Y, Wang L, Ning G, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9):948-959.
- [40] Ji L N, Lu J M, Guo X H, et al. Glycemic control among patients in China with type 2 diabetes mellitus receiving oral drugs or injectables[J]. BMC Public Health. 2013, 13:602.