

• 临床研究 •

二甲双胍联合维格列汀治疗肥胖型2型糖尿病的临床观察

陈茂胜¹, 田浩明²

1. 重庆市忠县人民医院 内二科, 重庆 404300

2. 四川大学附属华西医院 内分泌科, 四川 成都 610041

摘要: **目的** 探究二甲双胍联合维格列汀治疗肥胖型2型糖尿病的临床疗效。**方法** 选取2010年3月—2013年2月来重庆市忠县人民医院就诊的肥胖型2型糖尿病患者106例, 依据分层随机分组法将患者分为治疗组(53例)和对照组(53例)。对照组给予常规疗法, 随餐同服二甲双胍0.5 g/次, 2次/d, 后依据病情以0.5 g/2周逐渐增量, 最大剂量不超过2.5 g/d, 同时早餐前口服吡格列酮, 起始剂量15 mg/d, 最大剂量不超过45 mg/d; 治疗组口服二甲双胍, 用法用量同对照组, 同时随餐口服维格列汀50 mg/次, 2次/d。两组患者均治疗6个月。比较两组患者治疗前后体质量指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化白蛋白(GSP)、空腹血糖(FBG)、餐后2小时血糖(2hPBG)、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、治疗总有效率, 同时观察两组患者可能出现的不良反应。**结果** 治疗后两组患者的BMI、HbA1c、GSP、FBG、2hPBG、TG、TC及LDL-C均较治疗前有所下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组患者的BMI、HbA1c、GSP、FBG、2hPBG、TG、TC及LDL-C均较对照组下降更加明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后治疗组患者的GLP-1和HDL-C均明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组和对照组的总有效率分别为98.11%、86.79%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 二甲双胍联合维格列汀治疗肥胖型2型糖尿病可有效控制患者的血糖和体质量, 且不增加低血糖风险, 同时也可达到降低血脂的作用, 值得临床推广应用。

关键词: 二甲双胍; 维格列汀; 吡格列酮; 2型糖尿病**中图分类号:** R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)05-0503-05**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.013

Clinical observation of metformin combined with vildagliptin in treatment of type 2 diabetes with obesity

CHEN Mao-sheng¹, TIAN Hao-ming²

1. Department of Internal Medicine Two, Zhongxian People's Hospital of Chongqing City, Chongqing 404300, China

2. Department of Endocrinology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy of metformin combined with vildagliptin in treatment of type 2 diabetes with obesity. **Methods** Obese patients (106 cases) with type 2 diabetes who came to Zhongxian People's Hospital of Chongqing City for treatment from March 2010 to February 2013 were divided into treatment and control groups according to the stratified randomization method ($n = 53$). The patients in the control group were given metformin (0.5 g/time, twice daily) with meals at the basis of conventional therapy, in the 0.5 g/2 weeks gradual increments based on the condition of disease and the maximum dosage does not exceed 2.5 g/d. At the same time, they were *po* administered with pioglitazone before breakfast, at the starting dosage of 15 mg/d and the maximum dosage should not exceed 45 mg daily. The patients in the treatment group were given metformin, with the same usage and dosage as the control group. The patients in the treatment group were given vildagliptin with meals, 50 mg/time, twice daily. The patients in the two groups were treated for 6 months. The indexes of two groups such as body mass index (BMI), glycated hemoglobin (HbA1c),

收稿日期: 2014-03-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30971129)

作者简介: 陈茂胜(1967—), 男, 副主任医师, 研究方向是内分泌疾病的治疗。Tel: 13896938263 E-mail: chenmaosheng556@126.com

glycated albumin (GSP), fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial glucose (2hPBG), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and total effective rate were compared. Adverse reactions of two groups were observed. **Results** After treatment, BMI, HbA1c, GSP, FBG, 2hPBG, TG, TC, and LDL-C of the two groups decreased, and the difference had statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, BMI, HbA1c, GSP, FBG, 2hPBG, TG, TC, and LDL-C in the treatment group dropped off more sharply than those in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After the treatment, the total effective rates in the treatment and control groups were 98.11% and 86.79%. And there were significant differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Metformin combined with vildagliptin in treatment of type 2 diabetes with obesity can effectively control the blood sugar and body quality of patients, and does not increase the risk of hypoglycemia, at the same time it also can reduce blood fat, which is worthy of clinical popularization and application.

Key words: metformin; vildagliptin; pioglitazone; type 2 diabetes

葡萄糖是机体可直接通过氧化作用利用的能量物质。血糖的高低极大地影响着人体的健康和生活质量。血糖受到机体多种激素调节, 升高血糖的主要激素为胰高血糖素和肾上腺素; 而机体唯一能够降低血糖的激素是由胰岛 β 细胞合成并分泌的胰岛素^[1]。因此在机体因胰岛 β 细胞受损或机体对胰岛素的敏感性降低时, 胰岛素的绝对或相对不足时会出现血糖升高, 并导致糖尿病的发生^[2]。

临床常见的 2 型糖尿病一般同时存在胰岛素的分泌不足及机体对胰岛素敏感性下降的情况, 因此治疗机制更为复杂。临床一般给予肥胖型 2 型糖尿病患者运动疗法、饮食干预、口服二甲双胍联合吡格列酮进行治疗, 但无法达到较为全面且满意的疗效。为了探究更好的治疗肥胖患者 2 型糖尿病的方法, 重庆市忠县人民医院在不耽误患者病情并且患者知情同意的前提下用二甲双胍联合维格列汀治疗肥胖型 2 型糖尿病取得了较好的临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

对 2010 年 3 月—2013 年 2 月来重庆市忠县人民医院治疗的 106 例肥胖型 2 型糖尿病患者进行前瞻性研究, 参与本次研究的 106 例患者中, 男 80 例, 女 26 例, 平均年龄 (43.20 ± 12.14) 岁, 平均体质量 (78.84 ± 12.50) kg, 失访率为 0。

纳入标准: 患者均经临床 OGTT 及相关检验检查并结合临床症状确诊为体质量指数 ≥ 28 kg/m² 的肥胖型 2 型糖尿病^[3]; 均为初次确诊 2 型糖尿病且经饮食控制、运动加强及单用二甲双胍口服治疗效果不明显; 入院前未经任何相关治疗; 未合并高血压等慢性疾病; 年龄 25~60 岁; 未合并其他重要脏器如心、脑、肾、肝脏疾患; 依从性较好, 能满足研究要求; 能保证定期的电话随访及来院复查; 患

者及其家属对本次研究知情并自愿参与。

排除标准: 病情较重, 需紧急治疗; 合并肝炎或肝硬化等疾病; 合并乙肝、结核等传染性疾病; 依从性较差, 无法坚持完成研究要求; 对本次研究用药存在过敏或不良反应明显等情况。

1.2 药物

二甲双胍片由中美上海施贵宝制药有限公司生产, 规格 0.5 g/片, 产品批号 20100228、20110114、20120207、20130106; 吡格列酮片由北京太洋药业有限公司生产, 规格 15 mg/片, 产品批号 20091213、20101129、20111223、20121126; 维格列汀片由诺华制药有限公司生产, 规格 50 mg/片, 产品批号 20091121、20101202、20111214、20121217。

1.3 分组和治疗方法

所有患者根据分层随机分组法随机分为两组, 每组 53 例, 其中, 治疗组男 39 例, 女 14 例, 平均年龄 (43.28 ± 11.30) 岁, 平均体质量 (78.42 ± 12.67) kg; 对照组男 41 例, 女 12 例, 平均年龄 (43.12 ± 12.86) 岁, 平均体质量 (79.25 ± 10.93) kg。两组患者的一般资料如性别组成、年龄、体质量等差异没有统计学意义, 具有可比性。

所有患者均进行适当的饮食控制, 运动加强以改善治疗效果。对照组随餐口服二甲双胍片, 起始用量 0.5 g/次, 2 次/d, 之后依据病情以 0.5 g/2 周逐渐增量, 最大剂量不超过 2.5 g/d; 同时早餐前服用吡格列酮片, 起始剂量为 15 mg/d, 依据血糖控制情况以 15 mg/d 增量, 最大剂量不超过 45 mg/d。治疗组口服二甲双胍片, 用法用量同对照组, 同时随餐口服维格列汀片 50 mg/次, 2 次/d。两组均治疗 6 个月。

1.4 检测项目及方法

一般指标检测: 分别于治疗前后抽取患者静脉

血液 5 mL, 检测患者的糖化血红蛋白 (HbA1c)、糖化白蛋白 (GSP)、胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平。测量患者治疗前后空腹血糖 (FBG)、餐后 2 h 血糖 (2hPBG) 及体质量指数 (BMI)。

1.5 疗效判定^[4]

显效: 患者血糖控制在正常水平且较为平稳或体质量指数处于 20~25 kg/m²; 有效: 血糖水平大部分时间 (75%以上) 处于正常水平, 偶尔波动性升高或体质量指数处于 25~28 kg/m²; 无效: 患者血糖水平控制不理想甚至呈进行性升高或体质量指数处于 28 kg/m² 以上。

总有效率=(显效+有效)/患者总数

1.6 不良反应

观察并记录患者治疗中是否出现低血糖、贫血、浮肿、谷丙转氨酶 (ALT) 升高、头痛及便秘等不良反应。

1.7 统计学处理

将研究数据录入到 SPSS 12.0 统计学软件中进行分析, 组间计量资料的比较采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 BMI、HbA1c、GSP、FBG 及 2hPBG 的比较

治疗前两组患者的 BMI、HbA1c、GSP、FBG

及 2hPBG 比较差异无统计学意义, 治疗后两组患者的 BMI、HbA1c、GSP、FBG 及 2hPBG 均较治疗前有所下降, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组患者的 BMI、HbA1c、GSP、FBG 及 2hPBG 均较对照组下降更加明显, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者治疗前后 GLP-1、TG、TC、LDL-C 及 HDL-C 比较

治疗前两组患者的 GLP-1、TG、TC、LDL-C 及 HDL-C 比较差异无统计学意义, 治疗后治疗组患者的 TG、TC 及 LDL-C 均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后治疗组患者的 GLP-1 和 HDL-C 均明显高于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者临床疗效的比较

治疗后, 治疗组显效 39 例, 有效 13 例, 总有效率 98.11%; 对照组显效 29 例, 有效 17 例, 总有效率 86.79%。两组总有效率比较, 治疗组高于对照组, 两组差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗组患者有 1 例发生贫血, 1 例 ALT 升高, 3 例头痛, 发生率均低于对照组, 低血糖、贫血、ALT 升高和头痛的发生率两组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗组有 7 例发生便秘, 发生率为 13.21%, 发生率明显高于对照组的 1.89%, 两组比较差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 4。

表 1 两组患者治疗前后 BMI、HbA1c、GSP、FBG 及 2hPBG 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=53$)

Table 1 Comparison on BMI, HbA1c, GSP, FBG, and 2hPBG between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=53$)

组别	时间	BMI/(kg·m ⁻²)	HbA1c/%	GSP/(mmol·L ⁻¹)	FBG/(mmol·L ⁻¹)	2hPBG/(mmol·L ⁻¹)
治疗	治疗前	29.67±3.87	8.72±1.17	4.59±1.08	8.74±2.86	15.67±3.49
	治疗后	23.91±2.64*▲	6.71±1.25*▲	2.75±0.82*▲	6.83±1.64*▲	9.83±3.76*▲
对照	治疗前	28.96±3.24	8.68±1.26	4.63±1.17	8.65±2.71	15.71±3.57
	治疗后	25.02±2.15*	7.26±1.33*	3.14±0.96*	7.46±1.59*	11.76±4.72*

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group

表 2 两组患者治疗前后 GLP-1、TG、TC、LDL-C 及 HDL-C 比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=53$)

Table 2 Comparison on GLP-1, TG, TC, LDL-C, and HDL-C between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, $n=53$)

组别	时间	GLP-1/(pmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)
治疗	治疗前	67.23±15.04	3.62±1.73	6.94±2.87	3.64±1.42	1.09±0.67
	治疗后	80.47±13.86*▲	2.15±0.85*▲	5.17±2.96*▲	2.51±1.57*▲	2.16±0.86*▲
对照	治疗前	68.51±13.68	3.58±1.69	6.89±2.63	3.58±1.68	1.15±0.59
	治疗后	74.19±14.25*	2.57±0.71*	6.58±2.83	3.39±1.28	1.79±0.73

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组比较: ▲ $P<0.05$

* $P<0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P<0.05$ vs control group

表 3 两组临床疗效比较

Table 3 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
治疗	53	39	13	1	98.11*
对照	53	29	17	7	86.79

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	低血糖/例		贫血/例(%)		ALT 升高/例(%)		头痛/例(%)		便秘/例(%)	
		n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%	n/例	比例/%
治疗	53	0	0.00	1	1.89*	1	1.89*	3	5.66*	7	13.21*
对照	53	4	7.55	7	13.21	8	15.09	0	0.00	1	1.89

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

糖尿病是临床较为常见的内分泌疾病,一般分为 1 型和 2 型。1 型糖尿病通常为机体胰岛在多种因素如物理、化学及免疫等作用下导致胰岛 β 细胞受损严重,无法合成并分泌足量的胰岛素而出现胰岛素合成绝对不足,从而导致糖尿病的发生^[5]。糖尿病的治疗一般首先采用饮食控制及运动支持的方法进行血糖调节。如果饮食及运动干预效果不明显,则需要进一步的针对性治疗。针对 1 型糖尿病临床采用注射胰岛素的针对性治疗,一般即可取得较为满意的治疗效果^[6]。但 2 型糖尿病可能存在胰岛 β 细胞受损造成胰岛素合成不足的同时还存在机体对胰岛素敏感性降低的问题,尤其对于肥胖患者,并发胰岛素抵抗的概率和程度更为严重^[7]。因此针对肥胖型 2 型糖尿病的治疗更为复杂,仅仅注射胰岛素一般不能到达很好的治疗效果,需要应用口服药进行治疗。对病情较重的患者可采取多种不同机制的降糖药联合应用,甚至合并胰岛素的注射以加强这类患者的临床疗效。

对于初发的轻型 2 型糖尿病患者,临床一般给予二甲双胍进行治疗。二甲双胍可通过促进机体脂肪组织对葡萄糖的摄取、抑制胃肠道对糖类的大量吸收、降低机体的糖异生及抑制胰高血糖素的释放入血等机制达到降低血糖的作用^[8]。由于其降糖作用较为全面,且对正常患者血糖水平影响不大,在临床上得到了广泛应用^[9]。但由于患者病情程度不一,对病情相对较重的患者单独应用二甲双胍已不能达到满意的治疗效果,因此需要进行联合用药治疗。

临床常用的吡格列酮等胰岛素增敏药存在引发膀胱肿瘤、肌肉酸痛、嗜睡及出现低血糖等不良反应。

本次研究表明,应用二甲双胍联合二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase IV, DDP4) 抑制剂维格列汀对肥胖型 2 型糖尿病产生明显的治疗效果,可同时达到控制体质量,降低血糖且不引起低血糖出现的效果。据报道^[10], GLP-1 是一种肠促胰岛素,通过刺激胰岛素基因的转录提高胰岛素的分泌量,促进胰岛 β 细胞的分化增殖提高胰岛 β 细胞的数量,抑制胰高血糖素的分泌等级制达到有效的控制血糖作用。同时 GLP-1 也可以抑制摄食欲望,减缓胃内容物排空,从而达到较为舒适的降低患者的摄入,降低患者体质量和血脂的治疗目的。而机体正常存在的 DDP4 却可以很快的分解 GLP-1,限制了 GLP-1 对血糖、摄食及血脂的调节。有研究表明^[11],维格列汀是一种选择性非竞争性的可逆性 DDP4 抑制剂,可有效抑制 DDP4 对 GLP-1 的分解作用,保留足够的 GLP-1 以达到满意的控制血糖、降低体质量及降低血脂并改善胰岛素抵抗的治疗效果,本次研究结果与国内外相关研究一致^[12-13]。治疗组患者便秘例数明显高于对照组,可能与 DDP4 抑制剂作用保留足量的 GLP-1 起到减缓胃内容物排空的作用等机制有关,临床应当积极对症处理。

综上所述,二甲双胍联合 DDP4 抑制剂维格列汀可有效控制肥胖型 2 型糖尿病患者的血糖和体质量,且不增加低血糖风险,同时也可达到降低血脂的作用,建议临床严格控制适应症的前提下积极加以推广应用。

参考文献

- [1] 刘 烨, 洪天配. DPP4 抑制剂与二甲双胍联合治疗的合理性及其研究证据 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(12): 1033-1035.
- [2] 陈晓媛, 孟姝含, 霍 珊, 等. 艾塞那肽与二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效比较 [J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(6): 1374-1375.
- [3] 万士林, 陈 林, 庄俊华, 等. 糖尿病的诊断标准与实验室检测 [J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 2001, 22(2): 104-105.
- [4] 杨 玲, 袁国跃, 周丽斌, 等. 血清脂肪甘油三酯脂肪酶水平与肥胖和糖尿病的相关性 [J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(4): 225-228.
- [5] 刘晓晖, 曾彩红, 饶亦良, 等. 二甲双胍联合维格列汀治疗 2 型糖尿病的临床应用价值 [J]. 疑难病杂志, 2013, 12(2): 137-138.
- [6] 于 征, 冯建华. 盐酸二甲双胍对 2 型糖尿病中肥胖患者血浆胰高血糖素样肽-1 和抵抗素水平的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2011, 40(3): 347-349.
- [7] Rizzo M, Chandalia M, Patti A M, *et al.* Liraglutide decreases carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes: 8-month prospective pilot study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13(1): 49.
- [8] 严兆丹, 胡菊萍, 陶冬青, 等. 维格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的效果及安全性 [J]. 疑难病杂志, 2014(2): 156-158.
- [9] 蒋飞霞. 胰高糖素样肽 1 类似物治疗糖尿病的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17(14): 2104-2106.
- [10] 黄 依, 尤志华, 裴 洞, 等. 二甲双胍单药及不同联合用药方案治疗 2 型糖尿病的随机对照研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(17): 87-88.
- [11] 郑瑕南, 李 红. 维格列汀和二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病的疗效与安全性 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(12): 后插 1-后插 4.
- [12] 张 颖, 靳春清, 马金霞, 等. 甘精胰岛素联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病患者的疗效评价 [J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(13): 107-109.
- [13] Batchuluun B, Inoguchi T, Sonoda N, *et al.* Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress *via* inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(1): 156-164.