

· 临床研究 ·

# 维格列汀联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床观察

上官海燕, 欣冰, 李杰, 郭雯, 罗倩

南京市中心医院内分泌科, 江苏 南京 210018

**摘要:** **目的** 探讨二甲双胍联合维格列汀治疗 2 型糖尿病的临床效果。**方法** 选取 2013 年 6 月至 2014 年 6 月服用小剂量二甲双胍(日剂量 $\leq 500$  mg)血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者 100 例,随机分为观察组和对照组,各 50 例,对照组应用二甲双胍(1.0 g,bid),观察组患者应用二甲双胍(500 mg,bid)联合维格列汀(50 mg,bid)。比较两组患者治疗前及治疗 24 周后糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、体质指数(BMI)、血脂、肝肾功能、胰岛素及胰高血糖素样肽-1(GLP-1)等水平变化。**结果** 与治疗前相比,治疗后两组患者 FPG、HbA1c 均明显改善( $P$ 均 $< 0.05$ ),且治疗后观察组 FPG 及 HbA1c 均低于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ )。治疗后,两组患者血脂水平均有轻度下降,但与治疗前比较差异无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ );与治疗前比较,治疗后对照组患者 BMI 下降明显( $P$  $< 0.05$ ),而治疗组则无变化( $P$ 均 $> 0.05$ )。治疗后,两组患者的空腹胰岛素水平均较治疗前下降( $P$ 均 $< 0.01$ ),两组治疗后 GLP-1 均较前有升高( $P$ 均 $< 0.01$ ),且观察组改善程度均优于对照组( $P$ 均 $< 0.01$ )。两组均无严重药物不良反应。**结论** 二甲双胍与维格列汀联用不仅可有效降糖,同时耐受性良好,低血糖发生率低。

**关键词:** 2 型糖尿病; 维格列汀; 二甲双胍; 胰岛素; 胰高血糖素样肽-1; 低血糖; 二肽激肽酶 4; 二肽激肽酶 4 抑制剂

**中图分类号:** R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)12-1605-03

近年来,2 型糖尿病已成为严重威胁人类健康的主要疾病之一,具有高发病率及高致残率等特点,在我国成年人中其发病率超过 10%,故有效控制血糖并延缓各种并发症刻不容缓。二甲双胍是 2 型糖尿病治疗的一线药物,但单药治疗往往血糖难以达标,联合用药是控制血糖达标的主要措施<sup>[1]</sup>。本文探讨二肽激肽酶 4(DPP-4)抑制剂维格列汀联合二甲双胍降糖的临床效果。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 6 月至 2014 年 6 月在我院内分泌科诊治的 2 型糖尿病患者 100 例,其中男性 53 例,女性 47 例,所有患者均经临床表现及实验室检查确诊,符合 WHO 关于 2 型糖尿病的诊断标准。排除胰腺炎、胰腺肿瘤、妊娠及哺乳期、血液系统疾病、免疫缺陷病、严重的心功能及肝功能不全。100 例患者均为服用小剂量二甲双胍(日剂量 $\leq 500$  mg)血糖控制欠佳,HbA1c 7.0%~9.0%,年龄 40~75 岁。按随机数字表法分为观察组和对照组,各 50 例。对照组男 26 例,女 24 例;观察组男 27 例,女 23 例。两组患者性别、年龄、体质指数(BMI)、空

腹血糖(FPG)及糖化血红蛋白(HbA1c)比较差异均无统计学意义( $P$ 均 $> 0.05$ )。

**1.2 治疗方法** 对患者进行糖尿病健康知识教育,鼓励患者进行健康饮食及合理运动,采用合理的治疗及护理措施等。整个试验期间不使用其他有可能影响血糖的药物。对照组患者应用二甲双胍 1.0 g,bid;观察组患者给予二甲双胍 500 mg,bid,联合维格列汀(诺华公司生产,规格 50 mg/片)50 mg,bid。

**1.3 观察指标** 治疗前及治疗后 24 周均于禁食 8 h 以上次日清晨抽取外周静脉血,检测 HbA1c、FPG、空腹胰岛素及胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、血脂、肝肾功能、血淀粉酶等,同时测量体重等变化,计算 BMI。血糖检测采用葡萄糖氧化酶法,HbA1c 测定采用高效液相色谱法,胰岛素采用化学发光法检测,GLP-1 采用酶联免疫分析法。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内和组间均数的比较采用配对  $t$  检验和成组  $t$  检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血糖比较** 与治疗前相比,治疗后两组患者 FPG、HbA1c 均明显改善( $P$ 均 $< 0.05$ ),且治疗后观察组 FPG 及 HbA1c 均低于对照组( $P$ 均 $< 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组血脂及 BMI 比较 治疗后,两组患者血脂水平均有轻度下降,但与治疗前比较差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ );与治疗前比较,治疗后对照组患者 BMI 下降明显( $P<0.05$ ),而治疗组则无变化( $P$ 均 $>0.05$ )。见表 2。

2.3 两组空腹胰岛素及 GLP-1 水平比较 治疗后,两组患者的空腹胰岛素水平较前有下降( $P$ 均 $<0.01$ ),两组治疗后 GLP-1 均较前有升高( $P$ 均 $<0.01$ ),且观察组改善程度均优于对照组( $P$ 均 $<0.01$ )。见表 3。

表 1 两组治疗前后血糖指标的比较 ( $n=50, \bar{x} \pm s$ )

组别	时段	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)
观察组	治疗前	9.24 ± 1.02	8.2 ± 1.17
	治疗后	7.23 ± 1.24 <sup>*Δ</sup>	6.8 ± 1.23 <sup>*Δ</sup>
对照组	治疗前	9.17 ± 1.13	8.1 ± 1.24
	治疗后	7.86 ± 1.08 <sup>*</sup>	7.4 ± 1.19 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>Δ</sup> $P<0.05$ 。

表 2 两组患者治疗前后血脂及 BMI 比较 ( $n=50, \bar{x} \pm s$ )

组别	时段	TC (mmol/L)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
观察组	治疗前	5.09 ± 1.02	25.65 ± 2.12
	治疗后	5.02 ± 1.24	25.56 ± 2.07
对照组	治疗前	5.08 ± 1.13	25.79 ± 2.09
	治疗后	5.02 ± 1.08	24.08 ± 2.15 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后胰岛功能的比较 ( $n=50, \bar{x} \pm s$ )

组别	时段	胰岛素 (mmol/L)	GLP-1 (pmol/L)
观察组	治疗前	57.67 ± 8.36	68.14 ± 10.56
	治疗后	44.84 ± 7.45 <sup>*Δ</sup>	82.56 ± 17.73 <sup>*Δ</sup>
对照组	治疗前	58.15 ± 7.47	67.96 ± 11.68
	治疗后	51.43 ± 7.37 <sup>*</sup>	75.74 ± 15.52 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>Δ</sup> $P<0.01$ 。

2.4 不良反应 观察组与对照组均未发生严重低血糖、淀粉酶升高、肝肾功能受损等严重不良反应,两组均有极少数患者出现可耐受的恶心、胀气、腹泻等不适症状。

### 3 讨论

2 型糖尿病发生和发展的一个重要机制是胰岛功能的进行性衰退,包括胰岛  $\beta$  细胞胰岛素分泌缺陷和  $\alpha$  细胞胰高血糖素的不适当分泌增加。GLP-1 是一种在食物刺激下,由肠道内分泌细胞分泌的肠促胰素,具有多种代谢效应,包括血糖依赖性促胰岛素分泌,抑制糖元释放,减慢胃排空,刺激非胰岛素介导的葡萄糖的吸收,抑制内源性葡萄糖的产生和抑制食欲等作用,同时还能调节  $\alpha$  细胞,在高血糖情况下降低胰高血糖素水平<sup>[2]</sup>。糖尿病患者 GLP-1 的

分泌减少 20% ~ 25%,且对 GLP-1 的反应性降低<sup>[3]</sup>。内源性活性 GLP-1 半衰期极短,可迅速被二肽激肽酶 4 (DPP-4) 灭活,维格列汀是一种高效的特异性 DPP-4 抑制剂,通过与 DPP-4 结合形成 DPP-4 复合物,增加活性 GLP-1 浓度,以达到糖尿病的治疗目的<sup>[4]</sup>。

二甲双胍作为糖尿病的一线用药,其不仅可以降低肠道对糖类物质的吸收、抑制肝糖元降解、增加外周组织对葡萄糖的摄取,提高外周组织对胰岛素的敏感性<sup>[4]</sup>,同时有研究显示其可能增加 GLP-1 的合成,与维格列汀具有协同作用,使活性 GLP-1 水平最大化,从而增加胰岛素分泌及胰岛素的敏感性<sup>[5]</sup>。维格列汀单独应用或与二甲双胍、磺脲类、噻唑烷二酮类药物联合用药均有好的治疗效果<sup>[6]</sup>,它与二甲双胍联用的主要优势在于能有效降糖的同时,还具有良好的安全性和耐受性,不良事件较少,对轻中度肾功能不全患者亦有较好的安全性<sup>[7-8]</sup>,尤其是低血糖事件发生率较低。本文观察组 50 例患者中未见明显低血糖发生,这主要与维格列汀独特的分子结构和对胰岛  $\alpha$ 、 $\beta$  细胞功能双向调节作用有关。一方面,维格列汀能使活性 GLP-1 水平更高,维持时间更为持久;另一方面,维格列汀对胰岛的  $\alpha$  细胞和  $\beta$  细胞均具有调节作用,在高血糖时,可显著抑制胰高血糖素的分泌,而低血糖时显著升高胰高血糖素水平从而防止低血糖发生。本文观察组患者采用二甲双胍联合维格列汀治疗,HbA1c、FPG 及空腹胰岛素水平均得到明显改善,且优于对照组,均未发生严重低血糖等不良事件。另有报道显示,维格列汀与二甲双胍联用具有耐受性好、方便用药、依从性高等优点,可显著改善患者的工作效率和治疗满意程度,对糖尿病并发症的发展亦有控制作用<sup>[9-10]</sup>。

综上所述,二甲双胍与维格列汀联合治疗 2 型糖尿病,具有有效降糖、保护胰岛功能、安全性好、不良反应少等优点,为 2 型糖尿病患者联合治疗的理想之选。

### 参考文献

- [1] 曾龙驿. 维格列汀与二甲双胍联合治疗 2 型糖尿病之疗效分析 [J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(1): 58 - 59.
- [2] Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, et al. Mechanisms of action of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in humans [J]. Diabetes Obes Metab, 2011, 13(9): 775 - 783.
- [3] Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S, et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(8): 3717 - 3723.
- [4] 占美, 吴逢波, 黄晶, 等. 维格列汀与安慰剂比较治疗 2 型糖尿病

- 的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2011, 11(9): 1070-1077.
- [5] 张森, 郭毅飞, 时立新, 等. 二甲双胍和吡格列酮对初诊糖代谢异常伴腹型肥胖患者血清 ghrelin 水平的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(5): 282-285.
- [6] 徐焱成, 杨文英. 可平衡  $\alpha$  和  $\beta$  细胞功能的二肽激肽酶 4 抑制剂: 维格列汀[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(5): 436-437.
- [7] Mathieu C. The scientific evidence: vildagliptin and the benefits of islet enhancement[J]. Diabetes Obes Metab, 2009, 11 Suppl 2: 9-17.
- [8] 单忠艳, 孔岩, 殷明亮, 等. 胰岛素联合维格列汀治疗 2 型糖尿病合并中度肾损伤患者的有效性和安全性[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(5): 321-324.
- [9] 邹大进. DPP-4 抑制剂: 药物经济学的研究现状[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(11): 955-958.
- [10] 母义明. DPP-4 抑制剂类药物在 2 型糖尿病管理中的药物经济学评估[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(6): 541-544.

收稿日期: 2015-08-20 修回日期: 2015-09-20 编辑: 王国品

## · 临床研究 ·

# 血尿酸水平与代谢综合征及其危险因素的相关性分析

宰国田, 王群

南通大学附属南京江北人民医院内分泌科, 江苏 南京 210048

**摘要:** **目的** 探讨血尿酸水平与代谢综合征(MetS)及其危险因素的相关性。**方法** 选择 2011 年 9 月至 2012 年 8 月收住院的患者共 39 例, MetS 组 17 例, 无 MetS 组 22 例。MetS 诊断根据中华医学会糖尿病学分会诊断标准(2004 版), 超声测量颈动脉内中膜厚度。用 Person 相关分析探讨尿酸水平与 MetS 其他危险因素的相关性, 然后用 Logistic 回归分析评价尿酸是否为 MetS 的独立危险因素。**结果** MetS 组与无 MetS 组在性别、年龄、吸烟史上比较均无统计学差异( $P$  均  $>0.05$ ); 两组血尿酸水平分别( $269.5 \pm 61.1$ )  $\mu\text{mol/L}$ 、( $219.7 \pm 75.5$ )  $\mu\text{mol/L}$ , MetS 组高于无 MetS 组( $P < 0.05$ )。与尿酸有相关性的危险因素包括舒张压、糖化血红蛋白、高密度脂蛋白胆固醇、肌酐( $P$  均  $< 0.05$ ); 而 Logistic 回归模型显示血尿酸水平不是 MetS 的独立危险因素。**结论** 血尿酸水平与 MetS 有关, 尿酸可能是与 MetS 的其他危险因素起协同作用, 但并不是 MetS 的独立危险因素。

**关键词:** 尿酸; 高尿酸血症; 代谢综合征; 颈动脉内中膜厚度; 体质指数; 舒张压; 危险因素

**中图分类号:** R 589.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2015)12-1607-03

代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)包括了内脏型肥胖、血压增高、血脂异常、血糖异常等一系列症候群, 是动脉粥样硬化进展的重要因素<sup>[1]</sup>。尿酸是嘌呤代谢的最终产物, 尿酸在机体内的作用具有双重性<sup>[2]</sup>, 一方面, 作为氧自由基的清除剂, 对细胞起保护作用; 另一方面, 当尿酸产生过量或排除受阻时, 将在体内堆积对机体造成损伤。过去一直认为高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)对人体的影响主要是尿酸盐结晶沉积在关节及肾脏而引起相应的病变。但近年研究表明, HUA 与 MetS 的许多成分如肥胖、高血压、血脂异常、高血糖症及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)等密切相关, 并已成为 MetS 的重要部分, 二者关系正引起人们越来越多的重视<sup>[3]</sup>。有研究显示, 血 HUA 在 MetS 的发生与进展中起着重要作用<sup>[4]</sup>。本研究中, 笔者对 39 例受试者进行研究, 探讨

血尿酸水平与 MetS 及其组分的相关性, 并进一步评价尿酸是否可作为 MetS 的独立危险因素。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以 2011 年 9 月至 2012 年 8 月在我院内分泌科治疗的 39 例患者为研究对象, 其中男 20 例, 女 19 例; 年龄 29~84( $53.1 \pm 12.2$ ) 岁。患者排除严重心脑血管疾病、糖尿病、肝肾功能损害。所有患者在入组研究前均签署知情同意书。代谢综合征的诊断根据中华医学会糖尿病学分会的诊断标准(2004 年版), 具备以下项目中的 3 项或全部 4 项者可诊断为代谢综合征: (1) 超重和(或)肥胖, 即体质指数(BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ; (2) 高血糖: 空腹血糖(FPG)  $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$  及(或)餐后 2 h 血糖(2hPG)  $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ , 及(或)已确诊为糖尿病并治疗者; (3) 高血压: 血压  $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$  及(或)已确诊为高血压并治疗者; 正在接受降压药物治疗; (4) 血脂紊乱: 空腹血浆甘油三酯(TG)  $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$  及(或)