

• 临床研究 •

非肥胖老年2型糖尿病患者使用二甲双胍
的疗效及安全性

杨光, 李春霖, 田慧, 汪寅章, 宗文漪, 邵迎红, 李剑, 黄军华, 冀燕平, 刘敏燕, 闫双通

【摘要】 目的 观察非肥胖老年2型糖尿病(T2DM)患者(≥ 60 岁)使用二甲双胍的疗效和安全性。方法 对1996年1月至2006年12月在解放军总医院住院并使用二甲双胍的228例老年患者进行回顾性分析,比较肥胖和非肥胖患者使用二甲双胍治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后血糖(PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂谱、肝肾功能、血乳酸、体重等指标的变化。结果 肥胖和非肥胖老年T2DM患者使用二甲双胍治疗后FBG、PBG、HbA1c、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)均有显著降低($P < 0.01$),但两组间比较无统计学差异。体重、体质指数(BMI)和甘油三酯(TG)在肥胖组和非肥胖组均有显著降低,且在肥胖组降低更明显($P < 0.01$)。两组治疗前后肝肾功能无显著差异,228例患者无乳酸中毒发生。结论 无论是肥胖还是非肥胖的老年T2DM患者,应用二甲双胍治疗都能取得较好的降糖、调脂及减轻体重的效果,且使用安全。

【关键词】 二甲双胍;2型糖尿病;老年人;肥胖;非肥胖**【中图分类号】** R587.1**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-5403(2010)05-0417-04Therapeutic efficiency and safety of metformin in non-obese
elderly patients with type 2
diabetes mellitus

YANG Guang, LI Chunlin, TIAN Hui, et al

Department of Geriatric Endocrinology, Chinese PLA General Hospital,
Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic efficiency and safety of metformin in non-obese elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Methods A total of 228 elderly T2DM patients admitted in Chinese PLA General Hospital between January 1996 and September 2006 were analyzed retrospectively. The changes in fasting blood glucose (FBG), post blood glucose (PBG), HbA1c, blood lipid level, liver and kidney function, blood lactic acid and body mass before and after metformin administration were compared between obese and non-obese patients. Results The levels of FBG, PBG, HbA1c, total cholesterol (TC), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in both obese and non-obese patients were all significantly reduced after metformin treatment ($P < 0.01$), but with no difference between the two groups. Body mass, body mass index (BMI), and the level of triglycerides (TG) were significantly reduced after metformin treatment in both groups, more significantly in obese group than in non-obese group ($P < 0.01$). The liver and kidney function had no significant change after treatment. No lactic acidosis was reported. Conclusion Metformin treatment is effective and safe in both obese and non-obese elderly T2DM patients.

【Key words】 metformin; type 2 diabetes mellitus; the elderly; obesity; non-obesity

基于英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)等大型循证医学的结果,最新的各版糖尿病防治指南,包括美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)和欧洲糖尿病研究协会(the European Association for the Study of Diabetes, EASD)指南,都将二甲双胍这一降糖药物在糖尿病治疗中的地位进行了定

格:除非存在禁忌证,二甲双胍应该成为新诊断的2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者的起始治疗用药,并贯穿糖尿病治疗的始终。在临床实践中,对肥胖或超重的糖尿病患者使用二甲双胍的作用毋庸置疑,但二甲双胍是否也适宜于非超重的糖尿病患者呢?本文回顾性地分析了在解放军总医院住院并使用二甲双胍治疗的老年T2DM患

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年内分泌科

通讯作者:李春霖, Tel:15810491587, E-mail:lc1301@yahoo.com.cn

者的临床资料,旨在评价在非肥胖的老年 T2DM 患者中使用二甲双胍的疗效及安全性。

1 对象和方法

1.1 对象 为 1996 年 1 月至 2006 年 12 月在解放军总医院按 1999 年 WHO 标准诊断并住院治疗的 T2DM 患者 228 例,受试者年龄 ≥ 60 岁,糖尿病病程 > 1 年。患者目前正在应用或曾经应用二甲双胍治疗,疗程 ≥ 3 个月。

1.2 研究方法 查找符合上述要求的老年 T2DM 患者的病例,按统一表格详细记录受试者病史、体征、用药情况及生化指标,比较用二甲双胍治疗前后体重、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后血糖(post blood glucose, PBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、胰岛素、血脂谱、肝肾功能、血乳酸等实验室化验结果的变化。根据体质指数(body mass index, BMI)将患者分为非肥胖组(BMI $18.5 \sim 24.9 \text{ kg/m}^2$)和肥胖组(BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$),比较两组间治疗前后血糖、血脂、体重、肝肾功能及血乳酸等实验室化验结果的变化。

1.3 统计学处理 统计数据的描述以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用配对 t 检验评价治疗前后各指标的差异,使用成组 t 检验比较肥胖组和非肥胖组间各指标的差异显著性。资料录入采用 Excel,数据统计分析采用 SPSS 10.0 软件。

2 结果

2.1 一般情况 服用二甲双胍的老年 T2DM 患者的平均年龄 79 岁(60~92 岁)。糖尿病病程 2~61 年,平均病程(16 ± 10)年。患者 BMI 在 $19.6 \sim 39.1 \text{ kg/m}^2$,平均(25.8 ± 2.9) kg/m^2 。其中非肥胖者 88 例(38.6%),肥胖者 140 例(61.4%)。合并心脏疾病的 128 例,占 56.1%,其中不稳定型心绞痛 10 例,心肌梗死恢复期 20 例,稳定型心绞痛 98 例,非肥胖组合并心脏疾病的 48 例(54.5%),肥胖组合并心脏疾病的 80 例(57.1%);合并肺部疾病的 25 例,占 10.9%,临床上均无明显缺氧表现。患者肝功能情况,谷丙转氨酶 $4.6 \sim 49.8 \text{ U/L}$,平均(19 ± 9) U/L ($n=225$),其中有 221 例(96.9%)在正常范围内($\leq 40 \text{ U/L}$)。谷草转氨酶 $5.8 \sim 59 \text{ U/L}$,平均(17 ± 9) U/L ($n=225$),其中有 221 例(96.9%)
在正常范围内($\leq 40 \text{ U/L}$)。治疗前患者血肌酐水平在 $37.2 \sim 138 \mu\text{mol/L}$ ($n=228$),其中血肌酐 $< 110 \mu\text{mol/L}$ 的 203 例(89.0%), $110 \sim 120 \mu\text{mol/L}$ 的 14 例(6.14%), $120 \sim 140 \mu\text{mol/L}$ 的 11 例(4.82%)。

万方数据

2.2 用药情况 本组资料显示,使用二甲双胍的老年人用药年限在 3 个月~21 年,平均用药年限(7 ± 4)年。其中有 191(83.8%)目前仍在应用二甲双胍。用药最大剂量 3000 mg/d (仅有 1 例),最小剂量 500 mg/d ,98%患者用药剂量在 $750 \sim 1500 \text{ mg/d}$ 。单用二甲双胍治疗 42 例(18.4%),联合其他口服药物治疗 132 例(57.9%),单独联合胰岛素治疗 18 例(7.9%),同时联用其他口服药物及胰岛素治疗 36 例(15.8%)。联用一种药物治疗 124 例(54.3%),联用两种药物治疗 49 例(21.5%),联用三种药物治疗 12 例(5.3%),联用三种以上药物治疗 1 例(0.4%)。联用口服药物治疗的患者中,与磺酰脲类合用的 126 例(55.3%),与糖苷酶抑制剂合用的 62 例(27.2%),与胰岛素增敏剂合用的 5 例(2.2%),与餐时血糖调节剂合用的 5 例(2.2%)。

2.3 降糖效果 肥胖和非肥胖老年 T2DM 患者使用二甲双胍治疗后 FBG、PBG、HbA1c 均有显著降低($P < 0.01$),两组比较无统计学差异(表 1)。

2.4 对血脂的影响 肥胖和非肥胖老年 T2DM 患者使用二甲双胍治疗前后血脂水平变化如表 2。二甲双胍治疗后总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)在肥胖组和非肥胖组均有显著降低,但两组间比较无显著差异;甘油三酯(triglycerides, TG)在肥胖组有显著下降,在非肥胖组变化不大,两组比较差异显著($P < 0.05$);二甲双胍治疗后高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)在两组均变化不大。

2.5 体重变化 表 3 结果表明,二甲双胍治疗

表 1 肥胖和非肥胖老年 2 型糖尿病患者使用二甲双胍前后血糖、糖化血红蛋白的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FBG(mmol/L)		
		治疗前	治疗后	差值
非肥胖组	87	7.0 ± 2.3	5.8 ± 1.6	$1.2 \pm 2.0^*$
肥胖组	140	7.2 ± 2.3	5.8 ± 1.4	$1.4 \pm 2.1^*$
组别	n	PBG(mmol/L)		
		治疗前	治疗后	差值
非肥胖组	87	12 ± 4	9.1 ± 2.7	$3 \pm 3^*$
肥胖组	140	12 ± 4	9.2 ± 2.8	$3 \pm 3^*$
组别	n	HbA1c(%)		
		治疗前	治疗后	差值
非肥胖组	87	7.0 ± 1.2	6.7 ± 0.9	$0.3 \pm 1.1^*$
肥胖组	140	7.6 ± 1.6	6.8 ± 1.1	$0.7 \pm 1.2^*$

注:FBG:空腹血糖;PBG:餐后血糖;HbA1c:糖化血红蛋白。同组间治疗前后比较,* $P < 0.05$,* $P < 0.01$

表2 肥胖和非肥胖老年 T2DM 患者使用二甲双胍治疗前后血脂的变化 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TG			n	TC		
		治疗前	治疗后	差值		治疗前	治疗后	差值
非肥胖组	83	1.4±0.8	1.4±0.7	0.01±0.7	80	4.7±0.9	4.3±0.9**	0.3±0.7
肥胖组	140	2.0±1.5	1.6±0.8**	0.4±1.2*	140	4.8±1.1	4.4±0.8**	0.3±1.1
组别	n	HDL-C			n	LDL-C		
		治疗前	治疗后	差值		治疗前	治疗后	差值
非肥胖组	44	1.20±0.30	1.2±0.4	0.1±0.4	42	2.7±0.7	2.2±0.6**	0.4±0.6
肥胖组	74	1.15±0.28	1.2±0.4	0.1±0.4	74	2.8±0.8	2.4±0.7*	0.2±0.8

注: TG: 甘油三酯; TC: 为胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇。与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与非肥胖组比较, # $P < 0.05$

表3 肥胖和非肥胖老年患者使用二甲双胍治疗前后体质量和体质量指数的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量(kg)			BMI(kg/m ²)		
		治疗前	治疗后	差值	治疗前	治疗后	差值
非肥胖组	84	67±6	66±6 [*]	1.1±2.2	23.1±1.3	22.7±1.6 [*]	0.4±0.8
肥胖组	140	79±8	77±8 [*]	1.9±2.0 [#]	27.2±3.9	26.8±2.2 [*]	0.7±0.7 [#]

注: BMI: 体质量指数。与治疗前比较, * $P < 0.01$; 与非肥胖组比较, # $P < 0.01$

后体重和 BMI 在肥胖组和非肥胖组均有显著降低 ($P < 0.01$), 且在肥胖组体重和 BMI 降低的更明显, 差异有极显著统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.6 安全性评估 肥胖和非肥胖老年 T2DM 患者使用二甲双胍的安全性比较, 两组治疗前后肝肾功能均无显著差异。有 120 例监测乳酸水平, 治疗前后及两组之间比较乳酸水平也无显著差异。228 例患者均无乳酸中毒发生。使用二甲双胍治疗有 43 例(占总人数 18.9%)有不良反应记录, 其中 39 例(17.1%)为胃肠道反应, 肥胖组 27 例(19.3%), 非肥胖组 12 例(13.6%)。8 例(3.5%)用药期间发生过低血糖, 肥胖组 5 例(3.5%), 非肥胖组 3 例(3.3%)。这 8 例中有 6 例联合磺酰脲类药物治疗, 2 例联合胰岛素治疗, 单用二甲双胍治疗的患者中无低血糖发生。

3 讨论

UKPDS 研究结果^[1,2]显示, 对于肥胖的 T2DM 患者, 二甲双胍的降糖效果与磺酰脲类药物相当, 但是与氯磺丙脲、格列本脲及胰岛素相比, 二甲双胍能更有效地降低糖尿病相关终点事件、糖尿病相关死亡、全因死亡和心肌梗死风险。最新公布的 UKPDS 的后期追踪试验结果更加令人振奋。10 年的后续追踪试验显示^[3], 尽管早期血糖控制的差别已经消失, 但微血管病变风险、新发心肌梗死的风险、以及全因死亡的风险仍然持续降低, 对于超重的患者, 二甲双胍治疗可以持续获益。分析原因, 可能与二甲双胍除了能强效降糖之外, 还能够改善多重心血管危险因素, 如改善胰岛素抵抗、降低体重、改善血脂、降低纤溶酶原激活物抑制剂-1 水平等有关。因此, 最新的 2006 年 ADA 和 EASD 共识

和 2007 年 ADA 指南提出, 只要一诊断 T2DM, 在生活方式干预的基础上就应该加上二甲双胍的治疗, 除非有使用二甲双胍的禁忌证; 2007 版《中国 2 型糖尿病防治指南》也指出: 对于新诊断的 T2DM 患者在生活方式的干预下, 先按 BMI 分为超重/肥胖患者和非超重患者, 超重/肥胖患者首选双胍类口服药物, 非超重的患者, 可以选用任何一种或多种降低血糖的口服药物, 包括二甲双胍, 也就是说, 在一些非肥胖的 T2DM 患者, 二甲双胍仍然是一线降糖用药。但是在临床实践工作中, 对老年患者以及在非肥胖患者中使用二甲双胍治疗的安全性存在较大争议。本研究旨在观察二甲双胍用于治疗非肥胖的老年 T2DM 患者的疗效及安全性。

老年糖尿病患者在使用降糖药物时需要特别考虑的是安全性问题。主要包括两个方面, 一是预防低血糖的发生; 二是由于老年人潜在的肝肾功能不良可能出现的药物蓄积导致的一系列后果。老年糖尿病患者不仅易于出现低血糖, 更重要的是他们对低血糖的感知能力较差、对低血糖的反向调节能力也较差, 因此易于导致严重的后果。二甲双胍的主要降糖作用机制包括: (1) 抑制肝糖异生, 降低肝糖输出, 从而降低空腹血糖; (2) 抑制葡萄糖在肠道的吸收; (3) 改善肝脏和肌肉脂肪等外周组织对胰岛素的敏感性, 增加葡萄糖的摄取利用, 控制餐后血糖; (4) 抑制脂肪组织分解, 降低游离脂肪酸水平, 减少其对 β 细胞的脂毒性。因此, 二甲双胍不仅降糖作用确切而且单用该药几乎不会导致低血糖的发生, 从此意义上说, 在老年糖尿病患者使用二甲双胍具有较大的优势。然而, 临床上顾虑较大的是, 老年人应用二甲双胍时可能会因为年龄相关性肾小球滤过率下降导致其在体内蓄积, 从而增加乳

酸中毒的风险。文献报道的二甲双胍相关的乳酸性酸中毒罕见。FDA 报告从1995年5月到1996年6月,每10万例治疗者出现5例^[4]。本组资料为平均年龄在79岁的高龄人群,平均糖尿病病程为16年,且有14%的患者存在肾功能的轻中度受损,即使是在这样一组高危人群中应用二甲双胍也无一例患者发生乳酸酸中毒^[5]。事实上,二甲双胍在肾脏的清除率平均为440.8 ml/min,是肌酐清除率的3.5倍^[6],除非肾功能严重受损,否则乳酸在体内的代谢不会受到很大影响。

在非肥胖的老年 T2DM 患者中使用二甲双胍的疗效及安全性也是大家关注的焦点之一。笔者的观察结果显示,二甲双胍对降低老年肥胖和非肥胖 T2DM 患者血糖、HbA1c 效果相当,这与国外一些研究结果相似^[7,8]。研究显示,对于 BMI<25 的患者单独应用二甲双胍治疗,不需加用第二种药物就可使血糖控制达标的维持时间更长,且用药剂量亦比肥胖患者小^[8]。二甲双胍对血脂谱可能存在有益的影响^[9]。本资料结果显示该药可降低老年肥胖和非肥胖 T2DM 患者的 TC、LDL-C 水平,对 HDL-C 水平影响不大,但在肥胖组 TG 的降低更明显。原因可能与二甲双胍本身具有降低 TG 的作用有关,但也可能与二甲双胍降低体重有关。此外,本组基线资料中 TG 在肥胖组较高也可能是出现该结果的原因之一。

无论是否存在肥胖,老年 T2DM 患者的心血管疾病的发生率均较高。本组资料显示,非肥胖组合并心脏疾病的占 54.5%,而肥胖组合占 57.1%,且两组间并无显著统计学差异,因此降低心血管事件的发生率无论对于肥胖的还是非肥胖的老年 T2DM 患者都非常重要。有研究表明^[12],对于所有 T2DM 患者,包括肥胖和非肥胖患者,应用二甲双胍总死亡率和心血管疾病死亡率均显著低于磺酰脲类。二甲双胍对心血管的保护作用机制包括:改善血糖血脂代谢,降低氧化应激,改善心脏血管舒张功能,预防高胰岛素血症,抑制平滑肌细胞增殖,改善血管内皮细胞功能等。因此,在老年 T2DM 患者降糖药物选择上不应受 BMI 的影响,主要应考虑到二甲双胍独立于降糖之外的心血管受益。

由于本资料为回顾性资料,因此,两组间的匹配性以及其它治疗因素的干扰都影响了结果的精确性。但这种回顾性资料更能反映临床现实治疗状况,而其结果对临床的借鉴意义也不容质疑;在老年糖尿病患者中合理应用二甲双胍的降糖治疗安全有效^[10]。

综上所述,无论肥胖还是非肥胖老年 T2DM 患

者,应用二甲双胍治疗都能取得较好的降糖、调脂及减轻体重的效果且较安全,其降糖效果在两组人群中并无显著差异,而在降低 TG 和体重方面,肥胖患者将得到更多受益,非肥胖患者并不会引起体重的大幅度下降。因此,二甲双胍对于非肥胖的老年 T2DM 同样适用,在选择二甲双胍治疗时不应再拘泥于患者是否存在肥胖。

【参考文献】

- [1] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131): 854-865.
- [2] Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, *et al.* Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25 (12): 2244-2248.
- [3] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, *et al.* 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (15): 1577-1589.
- [4] Brown JB, Pedula K, Barzilay J, *et al.* Lactic acidosis rates in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 1998, 21 (10): 1659-1663.
- [5] 杨光,李春霖,田慧,等.老年2型糖尿病患者使用二甲双胍后血乳酸水平的变化[J]. *中国药物应用与监测*, 2008, 5 (2): 12-15.
- [6] Sirtori CR, Franceschini G, Galli-Kienle M, *et al.* Disposition of metformin (N,N-dimethylbiguanide) in man [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1978, 24 (6): 683-693.
- [7] Ong CR, Molyneaux LM, Constantino MI, *et al.* Long-term efficacy of metformin therapy in non-obese individuals with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 (11): 2361-2364.
- [8] Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, *et al.* The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in type 2 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2006, 23 (2): 128-133.
- [9] 李剑,杨光,李春霖,等.二甲双胍对老年2型糖尿病血脂谱的影响研究[J]. *人民军医*, 2008, 59 (4): 210-211.
- [10] 田慧,李春霖,杨光,等.二甲双胍在老年2型糖尿病患者应用的安全性评估[J]. *中华内科杂志*, 2008, 47 (11): 914-918.

(收稿日期:2009-04-01;修回日期:2010-06-08)