

剂量能抑制内皮细胞增殖,在较高剂量时才诱导细胞凋亡。另外,较低剂量就能促进牛的视网膜毛细血管形成。长期用血管紧张素转换酶抑制剂和铁螯合剂的复合物治疗能抑制无细胞毛细血管的生成,但不影响周细胞。这种复合物对内皮细胞的功能具有剂量依赖作用<sup>[7]</sup>。

## 【参考文献】

- [1] The PKC - DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC - DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*, 2005, 54: 2188-2197
- [2] PKC - DMES Study Group. Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty - month results of the randomized PKC - DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 2007, 125: 318-324
- [3] Cameron NE, Gibson TM, Nangle MR, et al. Inhibitors of ad-

vanced glycation end product formation and neurovascular dysfunction in experimental diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1043: 784-792

- [4] Knopp RH, d'Emden M, Smilde JC, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non - insulin - dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*, 2006, 29 (7): 1478-1485
- [5] Kumar V, Ghosh B, Raina UK, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 2008, 146 (6): 974
- [6] Du X, Edelstein D, Brownlee M. Oral benfotiamine plus alpha - lipoic acid normalises complication - causing pathways in type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2008, 51: 1930-1932
- [7] Hoffmann J, Alt A, Lin J, et al. Tenilsetam prevents early diabetic retinopathy without correcting pericyte loss. *Thromb Haemost*, 2006, 95: 689-695

文章编号: 1672 - 3384 (2009) - 01 - 0018 - 06

## 二甲双胍临床治疗进展<sup>①</sup>

【作者】 陈敏 庄晓明<sup>②</sup>

首都医科大学附属复兴医院内分泌科 (北京 100038)

【中图分类号】 R977.15

【文献标识码】 B

二甲双胍是双胍类药物的代表药物,在临床应用已有 50 余年历史,随着临床上的广泛应用以及一些大型循证医学试验结果的公布,二甲双胍在糖尿病治疗中的作用得到了充分的肯定。目前美国糖尿病学会 (ADA) / 欧洲糖尿病学会 (EASD) 以及中国糖尿病指南均将二甲双胍作为 2 型糖尿病治疗的一线用药。

### 1 二甲双胍的降糖机制

二甲双胍降糖机制主要是通过抑制葡萄糖的生成与肝糖的输出,控制空腹血糖;抑制肠道对

葡萄糖的吸收,降低餐后血糖,且可使体重减轻;抑制脂肪组织分解,降低非酯化脂肪酸水平,减少其对  $\beta$  细胞的脂毒性,改善胰岛素抵抗;增加肌肉内葡萄糖的无氧酵解,提高周围组织对胰岛素的敏感性;增强胰岛素与外周组织胰岛素受体结合,改善外周组织对葡萄糖的摄取和利用。

### 2 二甲双胍降糖作用的量 - 效关系

#### 2.1 二甲双胍的降糖效果与剂量相关

英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 中患者二甲双胍 (格华止) 的使用剂量为  $850 \sim 2550 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,

① 资助项目:北京市优秀人才培养专项经费 (编号 20042D0900714);西城区科技创新项目 (编号 2005051)

② 通讯作者:庄晓明, E-mail: zhuangxiaoming@yahoo.com.cn

对二甲双胍的量-效研究发现二甲双胍的最小有效剂量为  $500\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 理想剂量为  $2000\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 在  $500 \sim 2000\text{mg}$  之间则成剂量-疗效依赖性<sup>[1]</sup>。有研究显示指出每天至少  $1.5\text{g}$  才能真正发挥改善胰岛素抵抗的作用。

与其他降糖药相比, 二甲双胍的降糖作用更加持久<sup>[2]</sup>, 可明显降低患者空腹血糖水平<sup>[3]</sup>。在单药治疗中, 二甲双胍单药治疗可使空腹血糖水平降低  $3.3 \sim 3.9\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 糖化血红蛋白下降  $1.5\% \sim 2\%$ <sup>[3]</sup>。Cochrane 荟萃分析结果显示, 与  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂和噻唑烷二酮类相比, 二甲双胍更有效降低糖化血红蛋白 (HbA1c)<sup>[4]</sup>。

二甲双胍的降糖效果与磺脲类相当, 但其长期疗效优于磺脲类药物。UKPDS 研究表明尤其在血糖水平  $> 16.7\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 其降糖效能优于磺脲类, 因高糖毒性  $\beta$  细胞功能受抑制, 影响磺脲类药物发挥降糖疗效。二甲双胍单药治疗的继发失效率明显低于磺脲类药物, 但高于罗格列酮。糖尿病终点进展试验 (ADOPT) 表明 5 年累计单药治疗的继发失效率二甲双胍组为 21%, 格列本脲组为 34%, 罗格列酮组为 15%。单药治疗 6 个月后, 二甲双胍组患者的血糖水平以每年  $0.15\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  的速率上升, 而格列本脲组为  $0.31\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 罗格列酮组为  $0.04\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

## 2.2 二甲双胍的联合用药

二甲双胍与胰岛素促泌剂、噻唑烷二酮、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、GLP-1 类似物或胰岛素联合应用可以更好的降低血糖, 这与二甲双胍不同的细胞作用方式相关。

UKPDS 研究证实, 二甲双胍与磺脲类药物联合, 可使基线水平 HbA1c 为 9.0% 的 2 型糖尿病患者有 60% ~ 70% 血糖可以得到控制<sup>[5]</sup>, 还可降低与糖尿病相关的死亡风险率。在 UKPDS 附加试验中, 二甲双胍与磺脲类药物联合应用后, 一般糖尿病相关的终点危险度较单用磺脲类药物组下降 19%, 与其他治疗方案比下降了 5% ( $P > 0.05$ )<sup>[6]</sup>。与瑞格

列奈联合使用也观察到餐时血糖下降更加明显, 特别是午、晚餐, 且无心电图改变、致命症状和生化指标改变等临床有害事件发生<sup>[7]</sup>。

二甲双胍与糖苷酶抑制剂联合可以兼顾空腹血糖和餐后血糖的综合控制。Julio Rosenstock 等通过多中心随机双盲对照研究发现两者联用能降低 HbA1c 0.65%, 降低空腹及餐后血糖、血浆胰岛素水平与安慰剂组比较有统计学意义, 且没有体重增加, 两者联合安全有效<sup>[8]</sup>。

二甲双胍与胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类联用, 不仅可以改善糖代谢, 同时使体重、血压均有明显下降。国内报道, 对病程大于 5 年的肥胖型 2 型糖尿病患者, 应用二甲双胍和噻唑烷二酮联合治疗, 可有效控制血糖, 并能降低体重指数、甘油三酯、游离脂肪酸, 显著改善胰岛素抵抗。

二甲双胍联合胰岛素治疗, 不仅可以加强降糖效果, 减少血糖波动, 还可以减少胰岛素用量、减轻胰岛素引起的体重增加。UKPDS 研究已证实, 唯有二甲双胍能在改善 HbA1c 同时控制体重。与胰岛素联合应用, 可以使胰岛素剂量减少 15% ~ 100%, 高血糖下降达 30%, 避免体重增加。国内孙艳荪等报道联合治疗还可以缩短血糖达标时间。

二甲双胍与 GLP-1 联合使用能增加胰岛素敏感性和增加血浆 GLP-1 水平, 增强 GLP-1 免疫活性, 阻止 GLP-1 降解。GLP-1 具有葡萄糖依赖性的肠促胰岛素作用, 能抑制胰高血糖素和增加生长抑素分泌, 减慢胃排空、减少食物吸收, 改善胰岛素敏感性, 调节脂代谢。有报道二甲双胍联合 GLP-1 能降低空腹血糖  $2 \sim 3\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

## 2.3 二甲双胍在特定人群中的疗效

2.3.1 年龄 老年人是否适合应用二甲双胍一直存有争议, 因为与年龄相关的肾小球滤过率下降非常常见, 容易引起药物在体内的蓄积。有研究表明大于 70 岁并伴有轻度肾功能损害的老年患者应用二甲双胍治疗并未增加血乳酸水平<sup>[9]</sup>。因为二甲双胍本身并不增加体内乳酸浓度, 组织缺氧

状态是发生乳酸酸中毒的始动因素。因此严格掌握适应证, 在一些有风险的人群中使用时从小剂量开始, 即对老年患者及轻度肾功能不全患者, 初始剂量及最大剂量只应为正常者的 1/3, 并注意监测乳酸水平, 如超过  $3\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  应停药, 老年人依然可以取得良好的降糖效果, 且较为安全。

目前, 二甲双胍经美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准可单药治疗 10 岁及以上的 2 型糖尿病患者, 或联合磺脲类或胰岛素治疗 17 岁及以上的 2 型糖尿病患者。在欧洲二甲双胍也被批准可单药或联合胰岛素治疗 10 岁及以上的糖尿病患者, 与成人相比, 无特殊禁忌证和注意事项。

**2.3.2 妊娠和哺乳期** 妊娠、哺乳期的糖尿病患者使用二甲双胍未发现胎儿在围产期和哺乳期的不良反应, 对新生儿出生时的身长、体重及其生长发育也无不良影响。但是, 这些研究结果大多来自于小型、非随机、回顾性研究, 而且多数是用于治疗多囊卵巢综合征 (PCOS) 患者。所以, 二甲双胍用于糖尿病合并妊娠期和哺乳期控制血糖的有效性, 及其对母婴的近期和远期安全性尚有待更大型的、前瞻性、随机对照研究证实。

### 3 二甲双胍的心血管保护作用及机制

二甲双胍最大的优势在于它是目前惟一有证据表明可以降低 2 型糖尿病患者心血管并发症的降糖药物, 而且心血管保护作用可能是独立其降糖作用之外的<sup>[10]</sup>。UKPDS 试验在对超重亚组研究中发现, 接受二甲双胍强化治疗的患者在任何糖尿病相关终点、死亡事件, 心、脑血管风险都明显降低。后期的 Presto 研究和 Cochrane 权威荟萃分析的结果也同样验证了这一作用。

目前认为这种心血管保护作用可能的机制包括: 与改善胰岛素抵抗, 增加胰岛素敏感性, 降低血浆胰岛素水平, 降低与代谢综合征相关的心血管危险因素有关; 通过抑制钠吸收与交感神经系统活性, 改善糖尿病患者的血流动力学, 减轻心血管系统的负荷; 通过调节脂代谢, 预防动脉粥样硬化; 通过减轻体重, 内脏和皮下脂肪再分

布, 改善中心性肥胖; 在微血管方面的益处包括抗血栓形成与抗糖化作用, 通过抑制 1 型纤维蛋白溶酶原活化物抑制物 (PAI-1), 减少血小板的黏附与聚集、改善纤维蛋白溶解, 降低血管内血栓风险; 通过抗氧化作用可减轻对内皮细胞的吞噬作用和对细胞的氧化破坏; 通过减少内皮黏附分子的表达减少内皮炎症细胞附着、减少内皮细胞向巨噬细胞分化、减少巨噬细胞吸收脂质, 抗动脉粥样硬化形成。

### 4 其他作用

#### 4.1 控制体重

多数研究发现二甲双胍有轻度减轻体重作用, 在用药的最初 6 个月平均体重降低 2 ~ 3 kg, 是肥胖 2 型糖尿病患者首选用药。UKPDS 研究及 Cochrane 荟萃分析同样证明, 二甲双胍在控制体重方面显著优于胰岛素和磺脲类药物。应用二甲双胍不应过分地受体重影响。一项关于评估二甲双胍的研究分析显示体重指数 (BMI) 在  $>28\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$  或  $<28\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$  水平, 经饮食和运动控制仍然高血糖的患者, 无论是单独应用二甲双胍还是联合应用磺脲类药物, 最终的降糖效果是相似的<sup>[11]</sup>。所以无论是超重、肥胖还是非肥胖的 2 型糖尿病患者, 二甲双胍皆可应用。

#### 4.2 调节血脂代谢紊乱

2 型糖尿病典型的血脂紊乱表现为高甘油三酯 (TG) 血症、低高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 血症, 同时多伴有小而密的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 增高。研究证实二甲双胍能改善脂肪的合成和代谢, 降低总胆固醇 (TC)、LDL-C、TG, 升高 HDL-C<sup>[12]</sup>; 使空腹和餐后游离脂肪酸下降 10% ~ 20%, 减少脂质氧化。Cochrane2006 荟萃分析证实二甲双胍可降低 TG、TC 和 LDL 水平, 维持 HDL 水平。

#### 4.3 改善舒张压

Cochrane2005 荟萃分析结果显示二甲双胍治疗后, 舒张压明显下降, 收缩压变化不大。其可能的降压机制包括: 降低平滑肌收缩后细胞内钙

离子的水平,通过环磷酸腺苷途径增加血管平滑肌一氧化氮(NO)产生,以及刺激钠泵活性降低细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 水平等。

二甲双胍可改善由于降压药物 $\beta$ -受体阻滞剂及钙通道阻滞剂(CCB)联合使用导致的糖脂代谢异常,减轻胰岛素抵抗,增加胰岛素的敏感性;并协同平稳降压,减轻血压增高、血压波动对靶器官的损害<sup>[13]</sup>。

#### 4.4 改善胰岛素抵抗及高胰岛素血症

二甲双胍在降糖的同时降低循环胰岛素的水平,使胰岛素敏感性增加20%~30%。在UKP-DS24(超重亚组)研究、DPP研究以及Cochrane荟萃分析中均得到验证。

#### 4.5 预防糖尿病的发生

DPP研究显示二甲双胍干预治疗3年可使糖尿病的发生率降低31%,且在中年腹型肥胖的患者中干预效果最佳,使用二甲双胍 $500 \sim 1500\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ (分2~3次口服)配合生活方式干预,可阻止糖耐量受损(IGT)发展为2型糖尿病<sup>[14]</sup>。陆菊明等对二甲双胍在IGT患者的干预研究中发现,二甲双胍能降低该类患者的空腹血糖和服糖后2h血糖,可延缓向2型糖尿病的转变<sup>[15]</sup>。

#### 4.6 多囊卵巢综合征

PCOS与胰岛素抵抗相关。文献研究发现二甲双胍显著改善排卵,提高怀孕几率,特别是对氯米芬耐药的PCOS<sup>[16]</sup>。多项研究证实二甲双胍能改善PCOS妇女的代谢紊乱和生殖内分泌异常,降低血液中雄激素水平,改善自发性排卵,增加受孕的机会,并可能降低早期妊娠流产率,同时降低PCOS妇女发生2型糖尿病、心血管系统疾病的风险。二甲双胍荟萃分析亦表明二甲双胍是PCOS无排卵的有效治疗措施,可作为一线治疗用药。

英国NICE的新指南推荐二甲双胍应用于对氯米芬耐药的PCOS<sup>[17]</sup>,美国临床内分泌学家声明对大部分PCOS女性推荐二甲双胍<sup>[18]</sup>。

#### 4.7 伴胰岛素抵抗的其他情况

非酒精性脂肪肝病(NAFLD)和非酒精性

脂肪肝炎(NASH)都与胰岛素抵抗和代谢综合征中的心肌代谢危险因素相关,对上述人群研究发现二甲双胍通过调节糖脂代谢,增强胰岛素敏感性,抑制 $\text{TNF}\alpha$ 和瘦素的表达及活性从而阻止肝脂肪变性,改善肝功能,有效防治脂肪肝的发生和发展<sup>[19]</sup>。因此对NAFLD患者在监测肝功能和乳酸水平基础上可加用二甲双胍治疗,一般认为糖尿病合并NAFLD转氨酶在正常高限2~3倍以下时使用是较安全的。

接受高效抗HIV逆转录病毒治疗(HAART)的患者有脂肪营养不良综合征的风险,也有胰岛素抵抗表现,应用二甲双胍可改善这些患者心肌代谢危险因素状态<sup>[20]</sup>。

#### 4.8 癌症

一项发表于在线《英国医学杂志》上的研究结果显示:二甲双胍可降低所有类型的肿瘤患病风险25%。该项研究调查对象为6000例2型糖尿病患者,分别服用二甲双胍和其他降糖药物。研究发现二甲双胍组患者比其他组患者患癌症的风险降低20%~40%,二甲双胍激活了AMPK酶,导致癌细胞得不到足够的细胞信号来分裂<sup>[21]</sup>。

#### 临床应用与不良反应

##### 5.1 临床应用

①逐渐加量,一般主张若用量为500mg、每日1次,可早餐时服药;若用量为500mg、每日2次,可早晚餐各服1片;若用量为500mg、每日3次,可早晚餐两次或早午晚餐3次服用;二甲双胍全日最大剂量不超过2550mg,考虑到中国人的体型和体重,建议全日最大剂量不超过2000mg。②进餐时服药可减轻胃肠道不良反应。③定期检查血肌酐、肝功能、尿酮体。④发现存在禁忌证时,立即停药。⑤其他药物的影响:甲氟咪胍、西咪替丁可减少二甲双胍的肾排出;琼脂可减少二甲双胍的吸收。

##### 5.2 胃肠道副作用

二甲双胍最常见的不良反应为胃肠道副作用,与治疗时快速加量和初始时应用大剂量相关。普

通片剂在用药初期,尤其是空腹服药,约有20%的人出现胃部不适反应,引起恶心、呕吐、厌食、口中有金属异味、大便稀薄及腹泻等胃肠道反应。二甲双胍引起胃肠道副作用的原因可能是由于二甲双胍在胃内立即溶解,高浓度附着在上消化道黏膜上,产生刺激作用并增加大肠内液体滞留。

临床上使用常可通过进餐时或餐后服药、缓慢增加剂量或应用缓释剂型减慢吸收速度得以缓解。如果患者能耐受二甲双胍每日1000mg的剂量,则从每日1000mg增至每日2000mg并不增加胃肠道副反应的发生率<sup>[22]</sup>。

### 5.3 低血糖

二甲双胍并不刺激胰岛素分泌,单药治疗时很少会发生低血糖。部分患者的低血糖反应可能与2型糖尿病胰岛素分泌延迟有关。

### 5.4 禁忌证

①糖尿病酮症、糖尿病性昏迷、肾功能衰竭、肾功能减退(男性血肌酐 $\geq 1.5\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ( $132\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、女性血肌酐 $\geq 1.4\text{mg} \cdot \text{dL}^{-1}$ ( $124\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、或 $\text{GFR} < 60\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )、可能会改变肾功能的急性情况(如脱水、严重感染、休克或静脉内注射含碘造影剂、重大手术)。②导致组织缺氧的急性或慢性疾病(例如心衰、呼衰、急性心肌梗塞或休克、严重感染)。③维生素 $\text{B}_{12}$ 、叶酸、铁缺乏者。据报道二甲双胍治疗的患者10%~30%出现维生素 $\text{B}_{12}$ 吸收下降。维生素 $\text{B}_{12}$ 固有因子复合体通过回肠细胞表面受体吸收,该过程依赖钙的有效性,二甲双胍影响钙依赖膜的作用。这一副作用可通过进食高钙食品或口服钙剂补救<sup>[23]</sup>。④肝病,肝功能衰竭,包括酒精性肝损害、酗酒引起的急性中毒性肝病,有肝功能异常的依据。⑤孕妇和哺乳的妇女。

## 6 结论

ADA、ESAD、IDF、中国糖尿病指南均推荐二甲双胍作为糖尿病一线治疗,推荐2型糖尿病患者一经确诊,在生活方式干预的同时服用二甲双胍作为第一步治疗。二甲双胍对于糖尿病前期IGT的预

防,PCOS、NAFLD、NASH也得到很好的效果,近年还发现二甲双胍抗肿瘤作用。二甲双胍不受年龄、体重的影响,除可有效降糖外,还有控制体重、心血管保护和增加胰岛素敏感性等作用,可联合其他口服药及胰岛素降糖,同时有良好的安全性及耐受性,可在临床中广泛安全使用。

### 【参考文献】

- [1] Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med*, 1997, 103: 491-497
- [2] Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes Metab Rev*, 1995, 11 (suppl): S57-S62
- [3] Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*, 1996, 334: 574-583
- [4] Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, CD002966
- [5] United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*, 1998, 352: 854-865
- [6] UKPDS Correspondence. *Lancet*, 1998, 352: 1932-1934
- [7] Hirschberg Y, Pietri A, Karara AH, et al. Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care*, 2000, 23: 349-352
- [8] Rosenstock J, Brown A, Fischer J, et al. Efficacy and safety of acarbose in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 1998, 21: 2050-2054
- [9] Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 25 (1): CD002967
- [10] UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352: 837-853
- [11] Garber A, Marre M, Blonde L, et al. Influence of initial hyperglycaemia, weight and age on the blood glucose lowering efficacy and incidence of hypoglycaemic symptoms with a single-tablet metformin-glibenclamide therapy (Glucovance) in type

- 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2003, 5: 171-179
- [12] 冯绍津. 二甲双胍在肥胖型高血压患者中的降压、调脂作用观察. *中原医刊*, 2006, 33 (6): 23-24
- [13] 张守荣, 顾依群. 二甲双胍对自发性高血压大白鼠靶器官病变的影响. *高血压杂志*, 2000, 8 (2): 155-156
- [14] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. The DPP Research Group. *N Eng J Med*, 2002, 346: 393-403
- [15] 陆菊明, 潘长玉, 田慧等. 二甲双胍和食物纤维在糖耐量低减人群中向2型糖尿病发展中的干预作用. *中国糖尿病杂志*, 2002, 10 (6): 340
- [16] Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Insulin sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue, 3, 2003. Oxford: (Update software)
- [17] Guideline CG11 Fertility, available at <http://guidance.nice.org.uk/CG11/niceguidance/pdf/English> (last accessed October 2007)
- [18] American Association of Clinical Endocrinologists. Position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. Available at [www.aace.com/pub/pdf/guidelines/PCOS\\_positionstatement.pdf](http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/PCOS_positionstatement.pdf) (last accessed October 2007)
- [19] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet*, 2001, 358: 893-894
- [20] Hadigan C, Corcoran C, Basgoz N, et al. Metformin in the treatment of HIV lipodystrophy syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 284: 472-477
- [21] Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, et al. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66: 10269-10273
- [22] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*, 2006, 49: 1711-1721
- [23] Bawan WA, Shaw S, Jayatilake E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B<sub>12</sub> malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*, 2000, 23: 1227-1230

文章编号: 1672-3384 (2009) -01-0023-04

## 糖尿病患者血脂异常的防治

【作者】 徐援

首都医科大学附属北京市朝阳区医院内分泌科 (北京 100020)

【中图分类号】 R589.2

【文献标识码】 B

近30年来,我国糖尿病的发病率与日俱增,人们对糖尿病的危害缺乏足够的认识,知晓率、治疗率和治疗满意控制率不足。糖尿病患者往往存在血脂异常、血糖、血压升高和体型肥胖等多种心血管病的危险因素,过多的脂肪组织和细胞分泌多种激素和脂肪因子,如瘦素、儿茶酚胺、抵抗素等,促发高凝、氧化应激和慢性炎症反应,导致血管内皮损伤、动脉粥样硬化和心血管事件的发生<sup>[1]</sup>。其中血脂异常是影响糖尿病患者预后的关键因素之一。

### 糖尿病患者血脂异常的特点

糖尿病患者以混合性血脂异常为主,其中最

典型改变为血浆甘油三酯(TG)水平升高, TG激活脂蛋白酯酶(LPL)和肝脂酶,导致TG分解代谢加快,脂蛋白颗粒变小,高密度脂蛋白(HDL)代谢加快和HDL-C水平下降,小而密的低密度脂蛋白胆固醇(sLDL-C)水平升高,即糖尿病患者致动脉粥样硬化的脂蛋白表型-TG和sLDL-C升高、HDL-C降低。sLDL-C与受体结合力下降,更容易在血管内皮下沉积,导致动脉粥样硬化。

### 糖尿病患者的血脂控制目标

糖尿病患者与无糖尿病的冠心病患者比较,发生心绞痛和心肌梗死等心血管事件的几率相似,