专家笔谈

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001045

二甲双胍在 1 型糖尿病治疗中的应用进展

陈　刘，梁自文

（第三军医大学附属西南医院内分泌科，重庆　400038）

【摘　要】胰岛素替代是 1 型糖尿病治疗的基础，但长期使用胰岛素也带来临床诸多问题，特别是体质量增加。越来越多的临床研究证实二甲双胍在 1 型糖尿病中作为辅助治疗手段，起到了减少胰岛素用量、减轻体质量增加的效果，然后是否有心血管获益需要更多的临床研究。

【关键词】1 型糖尿病；胰岛素；二甲双胍；肥胖

【中图分类号】R587.1　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2016-07-20

Application of metformin in the treatment of type 1 diabetes

Chen Liu, Liang Ziwen

(*Department of Endocrinology, Southwest Hospital of The Third Military Medical University*)

【Abstract】Insulin replacement is the basis for the treatment of type 1 diabetes, but long-term clinical usage of insulin also brings many problems, particularly weight gain. More and more clinical studies of metformin in type 1 diabetes as an adjunct treatment showed that metformin did reduce the amount of insulin and weight gain, but whether there is cardiovascular benefits needed more clinical researches.

【Key words】type 1 diabetes; insulin; metformin; fat

1型糖尿病是一种因自身免疫导致胰腺 β 细胞出现进行性破坏，从而自身胰岛素分泌进行性下降的自身免疫性疾病。胰岛素缺乏是 1 型糖尿病的特征性标志，因此胰岛素替代治疗是 1 型糖尿病治疗的基石。但在长期使用胰岛素治疗的 1 型糖尿病患者中胰岛素抵抗日趋明显，需要使用的胰岛素剂量非常大[通常 1 IU/(kg·d)]，而且伴随疾病病程进展，超重和肥胖患病率逐年攀升。基于临床现状，在使用胰岛素治疗的基础上，很多临床工作者也在探索一些联合用药方案，以期能够更加有效地对 1 型糖尿病患者进行管理。二甲双胍是国内外各大指南所推荐的 2 型糖尿病治疗一线口服用药，近年来逐渐呈现在 1 型糖尿病的治疗方案中。本文就二甲双胍在 1 型糖尿病治疗中的应用进展进行阐述，重点关注二甲双胍治疗 1 型糖尿病的机制、有效性及安全性。

作者介绍：陈　刘，Email：mickmick-0624@163.com，研究方向：糖尿病及其慢性并发症的防治。

通信作者：梁自文，Email：ziwenliang99@163.com。

通信作者介绍：梁自文，博士后，教授，现任第三军医大学西南医院内分泌科主任。中华医学会内分泌专委会脂代谢学组委员，重庆市中西医结合内分泌专委会副主任委员、常务秘书，重庆市医学会内分泌、骨质疏松专委会委员，重庆市医学会糖尿病足学组组长。从事内分泌临床工作 25 年，主持国家自然科学基金 4 项，国家烧伤、创伤及复合伤重点实验室开放课题 1 项，临床专项基金 6 项。发表 SCI 论文 13 篇，国内论文 38 篇，参编国家“十一五”规划教材《内科学与野战内科学》和《实用糖尿病学》专著 2 部。具有丰富的临床经验，在糖尿病、骨质疏松症诊治方面有丰富临床经验和科研能力，尤其擅长治疗糖尿病足。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20161116.1611.006.html（2016-11-16）

1　超重、肥胖与 1 型糖尿病

1 型糖尿病显著临床表现是“三多一少”，体质量减少是特征。但近十年来发现超重和肥胖发病率不仅在普通青少年人群中显著增加，而且在青少年 1 型糖尿病中也逐年增多[1-3]。青少年 1 型糖尿病患者的肥胖或超重与普通青少年人群相当或略高，达 25%~35%。在美国一项流行病学调查研究中，507 例年龄 8~16 岁的 1 型糖尿病受试者，在为期 10 年随访调查中超重和肥胖发生率高达 33%[4-5]。另外，在一项新诊断的成人 1 型糖尿病人群队列研究中，肥胖率达 37%[6]，在澳大利亚一项 501 例成人 1 型糖尿病患者调查中发现超过 50% 为超重和肥胖人群[7]。在以色列一项临床研究中，统计分析显示 85 例 1 型糖尿病中，18~25 岁组有男性 8.6%、女性 26.3% 超重，男性 6.9%、女性 3.5%肥胖；25~34 岁组有男性 33.3%、女性 19.2%超重，男性 3.7%、女性 11.5%肥胖，结果表明超重和肥胖在 1 型糖尿病患者中发病率很高，特别是年轻患者的

肥胖率更高[8]。德国和奥地利的一项大型多中心临床研究纳入 12 774 例儿童和青少年 1 型糖尿病，比较了不同治疗方案对体质量的影响，结果显示胰岛素强化治疗或大剂量胰岛素使用预示着体质量增加[9]。而伴随着体质量增加，越来越多的 1 型糖尿病患者出现单纯胰岛素治疗血糖控制不佳的情况，其原因是体质量增加导致胰岛素抵抗所致[10-11]。因此，流行病学调查结果提示在 1 型糖尿病的长期胰岛素替代治疗中，需要联合使用改善胰岛素抵抗、减轻体质量的药物，而二甲双胍因为其具有明确的改善胰岛素抵抗、减轻体质量、降糖作用强、低血糖事件发生率低、价格便宜等优点，最有可能与胰岛素联合治疗 1 型糖尿病。因此，近年来越来越多联合使用二甲双胍治疗 1 型糖尿病的临床研究相继被开展。

2 二甲双胍在 1 型糖尿病治疗中对胰岛素剂量和糖化血红蛋白的影响

Burchardt 等[12]报道了在一项随机、开放性研究中，1 型糖尿病患者被随机分为二甲双胍加胰岛素组和单纯胰岛素治疗组，结果显示接受二甲双胍联合治疗的患者糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，HbA1c）、体质指数（body mass index，BMI）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein-cholesterol，LDL-C）、甘油三酯（triacylglycerol，TG）均显著下降，而单纯胰岛素治疗组 6 个月后无上述改变，两组差异的原因在于脂质和 BMI 改善得益于二甲双胍治疗后血糖控制和组织胰岛素敏感性增加。关于二甲双胍的作用在 2 型糖尿病患者中已有大量研究，其机制在于能够有效抑制肝糖原生成，在降糖的同时轻度减轻患者体质量，使细胞对胰岛素敏感性增加，减少胰岛素抵抗，减少胰岛素用量，并可能具有改善动脉粥样硬化的作用。值得关注的是有明确的临床研究证实二甲双胍在 1 型糖尿病中运用同样可以减轻体质量[13]。除此以外，在胰岛素基础上联合使用二甲双胍治疗儿童糖尿病的两项研究中发现，二甲双胍在代谢控制不佳的儿童中运用可以降低 HbA1c 和减少胰岛素剂量，且患者无体质量增加[14-15]。Nadeau 等完成的一项随机、双盲、安慰剂对照试验共入组 74 例青少年 1 型糖尿病，联合使用二甲双胍组与基线相比，BMI、腰围、每日总胰岛素剂量在 3 个月、6 个月显著降低[16]，而在联合使用安慰剂组，总胰岛素剂量在 3 个月、6 个月显著升高，2 组的 HbA1c 在任何时间点没有显著差异。最近，有 Meta 分析证实二甲双胍可以减少 1 型糖尿病患者每日胰岛素剂量、体质量、总胆固醇和 LDL-C 水平[17-18]。

因此，尽管二甲双胍尚无广泛用于 1 型糖尿病的研究，但在已完成的临床研究中均证实联合使用二甲双胍在取得较好的 HbA1c 控制同时可以减少 1 型糖尿病患者的胰岛素用量，特别是来自德国和奥地利数据库的研究前瞻性对比分析了单纯胰岛素治疗（n=57 487）和二甲双胍联合胰岛素治疗（n=525）儿童和青少年 1 型糖尿病，结果发现相对于单纯使用胰岛素组，二甲双胍（平均用量 900 mg/d）与年龄增加、女性、BMI 指数升高、血糖控制差（HbA1c 高）、代谢状态差（更频繁的高血压、血脂紊乱、女性多囊卵巢综合征患病率增加）有关，285 例受试者使用了一段时间（平均 1.42 年）二甲双胍，BMI 标准差积分、HbA1c、每日胰岛素剂量无显著变化，但与相配对的 1 385 例（1:5）患者相比，BMI 和每日胰岛素剂量显著减少，而 HbA1c 水平无显著差异[19]。另一项为期 9 个月纳入 28 例 1 型糖尿病患者的随机、双盲、安慰剂对照研究取得了相似的结果[20]。再次证明 1 型糖尿病患者联合使用二甲双胍可以带来胰岛素用量减少。我们同时注意到对于 1 型糖尿病患者，联合使用二甲双胍并不能带来 HbA1c 的进一步降低。近期的一项随机试验结果提示对于超重和肥胖的 1 型糖尿病患者，胰岛素加用二甲双胍治疗 6 个月没有改善患者的血糖控制，该研究纳入 140 例患有 1 型糖尿病的青少年（年龄 12~19 岁，平均病程为 7 年），参与者被随机分配到二甲双胍组（71 例，≤2 000 mg/d）和安慰剂组（69 例），观察时间为 6 个月，结果发现尽管第 13 周二甲双胍治疗组 HbA1c 有小幅下降，但在第 26 周时 2 组 HbA1c 平均值均较基线 HbA1c 水平（8.8%）增加约 0.2%，在从基线到 26 周的动态血糖监测中，2 组间同样不存在统计学差异。研究人员认为 2 组 HbA1c 水平差异在更长的时间内才会出现的可能性不大[21]。纳入 197 项研究的荟萃分析结果显示，在胰岛素替代基础上联合使用二甲双胍治疗儿童或成人 1 型糖尿病带来胰岛素剂量的减少，但不降低 HbA1c 水平[18]。对此观点仍有争议，有的研究也报道了二甲双胍显著降低 1 型糖尿病患者的 HbA1c 水平[22-23]。

3 二甲双胍治疗 1 型糖尿病并发症的心血管获益

心血管疾病仍是导致 1 型糖尿病死亡的原因，尽管在过去的 20 年中已经有所改善。证据表明 1 型糖尿病儿童存在诸如血管内皮功能障碍、平滑肌功能失调、内膜中层厚度增加等心血管异常[24-25]。1 型糖尿病患者血管功能障碍与血糖控制差、超重、肥胖、遗传易感性、胰岛素抵抗有关，减少心血管发病率和患病率的关键是早期干预治疗以改善心血管健康。大量研究证实血脂异常、高血压、高胰岛素血症会加速 1 型糖尿病患者的微血管和大血管并发症[26-27]。一项致力于明确二甲双胍对 1 型糖尿病患者血管内皮功能影响的研究观察了 42 例轻症 1 型糖尿病患者 6 个月，结果显示与对照组相比，二甲双胍显著减轻体质量，同时改善血管扩张功能、显著增加前列腺素 F2α（氧化应激指标）的分泌，且改善血管扩张功能与减轻体质量无相关性，其他指标如 NMD、HBA1c、血糖变异性和胰岛素日剂量在两组之间无显著差距。该研究表明二甲双胍改善血管扩张功能，增加PGF2α 的分泌，与血糖控制和减轻体质量无关。目前该方面的研究不多，需要更多随机、双盲临床实验来评估二甲双胍治疗 1 型糖尿病的心血管获益及风险。另外，对于 1 型糖尿病患者联合使用二甲双胍会否增加低血糖的风险，上述临床研究结果显示联合使用二甲双胍后减少了 1 型糖尿病患者胰岛素用量，并不增加低血糖发生的风险。

总之，随着 1 型糖尿病患者病程迁延，肥胖或超重的发病率逐年攀升，单纯胰岛素治疗更加重这个发展趋势，并使胰岛素抵抗加重，同时增加糖尿病微血管和大血管等并发症风险，联合使用二甲双胍可以减轻体质量，降低每日胰岛素使用总量，可能带来血糖控制更加平稳，微血管和大血管并发症减少的获益，提示二甲双胍在 1 型糖尿病治疗中的地位将逐渐凸显。另外，由于中国 1 型糖尿病发病率较低，且这部

分患者肥胖发病率不高，但血糖波动大。是否需要联合二甲双胍治疗，能否带来胰岛素用量的减少、体质量的进一步降低、血糖控制平稳及远期获益？目前尚无定论也缺乏中国数据，需要在临床上进行更多观察，也值得广大医学工作者进行深入研究。

参 考 文 献

[1] Bacha F, Klinepeter Bartz S. Insulin resistance, role of metformin and other non-insulin therapies in pediatric type 1 diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2015. DOI: 10.1111/pedi.12337. [Epub ahead of print]

[2] Cunningham SA, Kramer MR, Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States[J]. N Engl J Med, 2014, 370(17): 1659.

[3] Flechtner-Mors M, Schwab KO, Fröhlich Reiterer EE, et al. Overweight and obesity based on four reference systems in 18 382 paediatric patients with type 1 diabetes from Germany and Austria[J]. J Diabetes Res, 2014, 2015: 1-10.

[4] Baskaran C, Volkening LK, Diaz M, et al. A decade of temporal trends in overweight/obesity in youth with type 1 diabetes after the diabetes control and complications trial[J]. Pediatr Diabetes, 2015, 16(4): 263-270.

[5] Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2015, 22(4): 277-282.

[6] Fourlanos S, Elkassaby S, Varney MD, et al. Higher body mass index in adults at diagnosis of the slowly progressive formof type 1 diabetes mellitus is associated with lower risk HLA genes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 104(3): e69-e71.

[7] Price SA, Gorelik A, Fourlanos S, et al. Obesity is associated with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes[J]. Obes Res Clin Pract, 2014, 8(2): e178-e182.

[8] Pinhas-Hamiel O, Levek-Motola N, Kaidar K, et al. Prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome components in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 31(1): 76-84.

[9] Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey[J]. Arch Dis Child, 2014, 99(8): 738-743.

[10] Cleland SJ, Fisher BM, Colhoun HM, et al. Insulin resistance in type 1 diabetes: what is 'double diabetes' and what are the risks?[J]. Diabetologia, 2013, 56(7): 1462-1470.

[11] Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus[J]. Metabolism: Clinical and Experimental, 2015, 64(12): 1629-1639.

[12] Burchardt P, Zawada A, Tabaczewski P, et al. Metformin added to intensive insulin therapy reduces plasma levels of glycated but not oxidized lowdensity lipoprotein in young patients with type 1 diabetes and obesity in comparison with insulin alone: a pilot study[J]. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej, 2013, 123(10): 526-532.

[13] Pitocco D, Zaccardi F, Tarzia P, et al. Metformin improves endothelial function in type 1 diabetic subjects: a pilot, placebo-controlled randomized study[J]. Diabetes Obes Metab, 2013, 15(5): 427-431.

[14] Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, et al. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial[J]. Diabetes Care, 2003, 26(1): 138-143.

[15] Särnblad S, Kroon M, Aman J. Metformin as additional therapy in adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: randomised placebo-controlled trial with aspects on insulin sensitivity[J]. European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies, 2003, 149(4): 323-329.

[16] Nadeau KJ, Chow K, Alam S, et al. Effects of low dose metformin in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized, double-blinded placebo-controlled study[J]. Pediatric Diabetes, 2015, 16(3): 196-203.

[17] Liu C, Wu D, Zheng X, et al. Efficacy and safety of metformin for patients with type 1 diabetes mellitus: a Meta-analysis[J]. Diabetes Technol Ther, 2015, 17(2): 142-148.

[18] Vella S, Buetow L, Royle P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy[J]. Diabetologia, 2010, 53(5): 809-820.

[19] Konrad K, Datz N, Engelsberger I, et al. Current use of metformin in addition to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus: an analysis based on a large diabetes registry in Germany and Austria[J]. Pediatr Diabetes, 2015, 16(7): 529-537.

[20] Nwosu BU, Maranda L, Cullen K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjunctive metformin therapy in overweight/obese youth with type 1 diabetes[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137525.

[21] Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, et al. Effect of metformin added to insulin on glycemic control among overweight/obese adolescents with type 1 diabetes: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(21): 2241-2250.

[22] Urakami T, Morimoto S, Owada M, et al. Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Pediatr Int, 2005, 47(4): 430-433.

[23] Gómez R, Mokhashi MH, Rao J, et al. Metformin adjunctive therapy with insulin improves glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus: a pilot study[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2002, 15(8): 1147-1151.

[24] Harrington J, Peña AS, Gent R, et al. Aortic intima media thickness is an early marker of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus[J]. J Pediatr, 2010, 156(2): 237-241.

[25] Peña AS, Wiltshire E, MacKenzie K, et al. Vascular endothelial and smooth muscle function relates to body mass index and glucose in obese and nonobese children[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(11): 4467-4471.

[26] Faienza MF, Acquafredda A, Tesse R, et al. Risk factors for subclinical atherosclerosis in diabetic and obese children[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(3): 338-343.

[27] Margeirsdottir HD, Stensaeth KH, Larsen JR, et al. Early signs of atherosclerosis in diabetic children on intensive insulin treatment: a population-based study[J]. Diabetes Care, 2010, 33(9): 2043-2048.

（责任编辑：唐秋姗）