

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.14.033

2 型糖尿病胃肠转流术后早期肠内营养对血糖的影响

汪睿¹ 谢静¹ 柴雁菁¹ 缪希松¹ 魏晓岗^{2△}

(1 昆明学院医学院预防医学教研室 云南 昆明 650000; 2 云南省第三人民医院普外科 云南 昆明 650011)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病 Roux-en-Y 胃肠转流术(RYGBP)后早期肠内营养对患者血糖的影响。方法:回顾 2011 年 7 月至 2012 年 7 月我科 63 例不同发病年龄、不同病程的 2 型糖尿病患者行 Roux-en-Y 胃肠转流术(RYGBP)后的恢复情况。共分两组: A 组为术后完全肠外营养直至胃肠道功能恢复正常的患者; B 组为术后早期开始肠内营养患者。监测两组患者术后 3 天至 2 周的血清白蛋白含量、血脂、肠蠕动恢复时间、血糖水平、C 肽水平。结果: A、B 两组术后血清白蛋白含量及血脂水平无显著性差异。B 组患者肠功能恢复时间少于 A 组, 血糖水平下降时间较 A 组快, 其血糖下降时间与肠功能恢复时间一致, B 组血清 C 肽水平变化时间较 A 组提前。结论: 2 型糖尿病胃肠转流术(RYGBP)后早期肠内营养支持可以促进肠道功能恢复, 加快血糖水平下降, 改善胰岛调节功能。

关键词: 2 型糖尿病; 胃肠转流术; 肠内营养

中图分类号: R587.2, R459.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)14-2736-06

The Effect of Early Enteral Nutrition on Blood Glucose in Type 2 Diabetes Patients after RYGBP

WANG Rui¹, XIE Jing¹, CHAI Yan-jing¹, MIAO Xi-song¹, WEI Xiao-gang^{2△}

(1 Department of Preventive Medicine, Medical College of Kunming University, Yunnan, Kunming, 650000, China;

2 Department of general surgery, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Yunnan, Kunming, 650011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of early enteral nutrition on blood glucose in type 2 diabetes patients who accepted the surgery of Roux-en-Y gastrointestinal bypass postoperative (RYGBP). **Method:** To review the recovery of 63 patients with type 2 diabetes after they received the surgery of RYGBP, from July 2011-July 2012. All patients were divided into two groups: patients in Group A were given total parenteral nutrition until their gastrointestinal function recovered normal; Patients in Group B were given early enteral nutrition. And the level of serum albumin and blood lipids, peristalsis recovery time, the level of blood glucose and C-peptide were detected. **Result:** The level of serum albumin and blood lipids had no significant difference in group A and group B. The peristalsis recovery time of group B was less than group A, and the level of blood glucose of group B dropped faster than that in group A. The time of blood glucose dropped kept consistent with the time of peristalsis recovery. The time of C-peptide change in group B was ahead of group A. **Conclusion:** Early enteral nutrition after RYGBP in patients with type 2 diabetes can promote recovery of intestinal function, accelerate the decline of glucose level, and improve the adjustment function of islet.

Key words: Type 2 diabetes; Gastrointestinal bypass postoperative; Enteral nutrition

Chinese Library Classification(CLC): R587.2, R459.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)14-2736-06

前言

目前,大量的临床研究证实胃旁路手术(GBP)对患有 2 型糖尿病的患者具有治疗作用^[1]。Roux-en-Y 胃肠转流术(RYGBP)做为胃旁路手术(GBP)中的一种,同样对 2 型糖尿病有很好的治疗作用,我们通过临床实践发现,对行 Roux-en-Y 胃肠转流术(RYGBP)后的 2 型糖尿病患者进行早期肠内营养,对患者的血糖下降水平及恢复情况有促进作用。回顾我们于 2011 年 7 月至 2012 年 7 月 63 例 2 型糖尿病患者行 Roux-en-Y 胃肠转流术(RYGBP)后的恢复情况,具体报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

入选患者为 2011 年 7 月至 2012 年 7 月在我科接受 Roux-en-Y 胃肠转流术(RYGBP)后的 63 例糖尿病患者。其中男 37 例,女 26 例,年龄 55.4±10.56 岁,病程 7.6±4.42 年, BMI:25.7±2.7。63 例患者分 A 组及 B 组,其中 A 组 17 例,男:10 例,女:7 例; B 组 46 例,男:27 例,女:19 例。术前所有患者经胃镜检查未见胃十二指肠溃疡、癌前病变及肿瘤。

入选所有患者符合《中国 2 型糖尿病防治指南》(2010 年版)中 2 型糖尿病的诊断标准^[2]: 糖尿病症状(典型症状包括多饮、多尿和不明原因的体重下降加随机血糖(指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的糖)≥11.1 mmol/L 或空腹血糖(空腹状态指至少 8 小时没有进食热量)≥7.0 mmol/L 或葡萄糖负荷后 2 小时血糖 ≥11.1 mmol/L。手术适应症符合中国糖尿

作者简介:汪睿,女,硕士,讲师,主要研究方向:营养与疾病。电话:13987696177, E-mail:wangrui_km@126.com

△通讯作者:魏晓岗,主任医师, E-mail:weixiaogang_km@126.com

(收稿日期:2013-12-24 接受日期:2014-01-21)

病外科治疗专家指导意见(2010)中的标准^[1]:1)病人年龄 ≤ 65 岁;2)病人2型糖尿病病程 ≤ 15 年;3)病人胰岛储备功能在正常下限1/2以上,C肽 $\geq$ 正常低限值的1/2。同时,病人无严重的精神障碍、智力障碍;病人充分了解治疗糖尿病的手术方式,理解及愿意承担手术的潜在并发症风险,理解术后饮食、生活习惯的改变的重要性并愿意承受。其中有8例患者年龄 > 65 岁但 < 70 岁,其C肽分泌水平及胰岛素分泌水平在正常范围内或高于正常范围,故入选。

1.2 术后肠内营养方法

所有患者都在全身麻醉下采用采用 Roux-en-Y 胃肠转流术(RYGBP),采用开放式手术。手术保留全胃及幽门。胃肠吻合管长度75 cm-150 cm,胆胰吻合管长度 ≥ 40 cm^[4]。A组患者术后完全肠外营养直至肠功能完全恢复后开始肠内营养;B组患者术后24小时开始使用5%葡萄糖氯化钠注射剂100 mL缓慢鼻饲+肠外营养补充所需水分及热量;如果患者无腹胀腹痛等不适,术后36小时使用氨基酸型肠内营养粉兑成稀浓度营养液300 mL缓慢鼻饲+肠外营养补充所需剩余水分及热量;如果患者情况良好,术后72小时开始鼻饲肠内营养补充所需水分及热量,其完全遵循低浓度、低速度、适当温度、持续性的标准,并以患者情况为参考,若患者不适,可暂停,若无不适,可逐渐过渡至正常饮食并拔除肠内营养管。

1.3 检测指标与方法

检测2组患者术前及术后3天、7天、10天、14天空腹血糖及餐后2小时血糖水平,评估术后2周内的血糖下降情况;

检测术前及术后C肽分泌水平,评估术后2周内的胰岛分泌水平及变化(注:A组患者有13例胰岛素抵抗患者,4例胰岛素分泌不足患者;B组患者有36例胰岛素抵抗患者,10例胰岛素分泌不足患者;故两组对比时分别对胰岛素抵抗患者及胰岛素分泌不足患者做对比,评估其胰岛分泌功能);检测术前及术后血清白蛋白含量及胆固醇含量,评估术后2周内患者营养状况。依据患者肠蠕动的频率、强度、持续时间、患者是否存在腹胀情况及患者排便情况共同来评估患者术后肠功能恢复时间(注:A组患者2周后胃肠功能未恢复的有6例,诊断为胃瘫,后通过肠外营养、鼻肠管给予肠内营养及中医中药等方法,于3周至1月后分别恢复正常,故在2周内进行胃肠功能评估时,该6例排除)。所有血液检测指标均送我院中心化验室,采用统一标准化验结果。

1.4 统计学处理

采用SPSS14.0软件进行数据分析,均数间比较采用重复测量方差分析,统计结果取双尾值, $P < 0.05$ 为差异有显著性, $P < 0.01$ 为差异有极显著性。

2 结果

2.1 患者空腹血糖及餐后2h血糖值

A组及B组术后空腹血糖值与术前比降低,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1);术后勤后2小时血糖值与术前比降低,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表2)。A组波形平缓,B组在7天的位置上下下降较快,与肠功能恢复时间基本一致(图1)。

表1 两组患者空腹血糖的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of blood glucose of patients in the two groups($\bar{x} \pm s$)

空腹血糖(mmol/L)Fasting blood glucose(mmol/L)	A组 GroupA	B组 GroupB
术前 Preoperative	8.8 $\pm$ 1.6	8.8 $\pm$ 1.1
术后3天 Postoperative three days	8.7 $\pm$ 1.2*	8.5 $\pm$ 0.8*
术后7天 Postoperative seven days	8.3 $\pm$ 1.0 [#]	6.8 $\pm$ 1.2 [#]
术后10天 Postoperative ten days	8.0 $\pm$ 0.7 [#]	6.5 $\pm$ 0.9 [#]
术后14天 Postoperative fourteen days	7.2 $\pm$ 0.4 [#]	6.4 $\pm$ 0.6 [#]

注:#与术前比较 $P < 0.01$ 。*与术前比较 $P < 0.05$ 。

Note: #compared with the preoperative $P < 0.01$. *compared with the preoperative $P < 0.05$.

表2 两组患者餐后2h血糖的变化($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Two groups of patients after 2 hours blood glucose changes($\bar{x} \pm s$)

餐后2h血糖(mmol/L) after 2 hours blood glucose(mmol/L)	A组 GroupA	B组 GroupB
术前 Preoperative	14.9 $\pm$ 2.1	15.1 $\pm$ 2.3
术后3天 Postoperative three days	14.2 $\pm$ 2.1*	14.5 $\pm$ 2.2 [#]
术后7天 Postoperative seven days	13.5 $\pm$ 1.9 [#]	10.1 $\pm$ 2.2 [#]
术后10天 Postoperative ten days	13.1 $\pm$ 1.7 [#]	9.8 $\pm$ 1.4 [#]
术后14天 Postoperative fourteen days	12.8 $\pm$ 1.4 [#]	9.7 $\pm$ 1.8 [#]

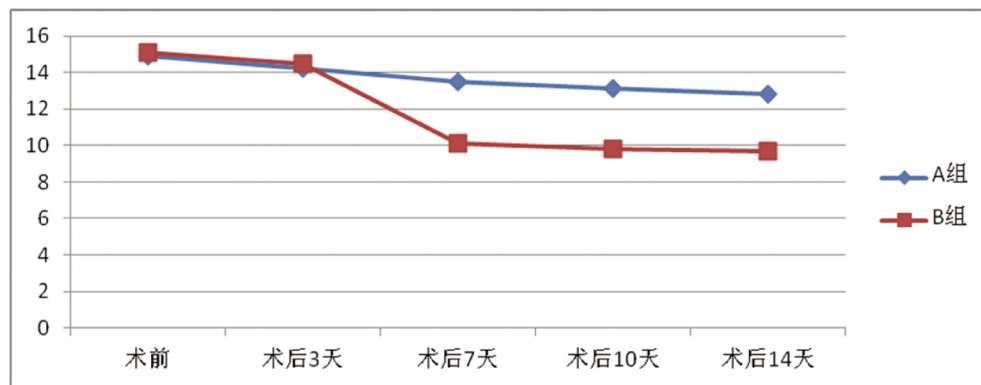
#与术前比较 $P < 0.01$ 。*与术前比较 $P < 0.05$ 。

#compared with the preoperative $P < 0.01$. *compared with the preoperative $P < 0.05$.

2.3 患者C肽分泌水平及肠功能恢复情况

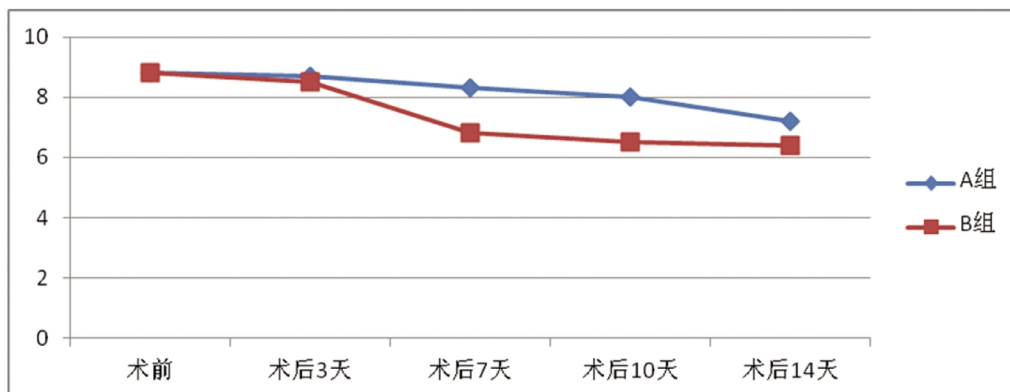
A组及B组患者术后2周内C肽分泌水平较术前都有所

下降,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表5)。但在两组患者肠功能恢复正常时间的比较上,可见B组患者在术后3天即有



I :餐后 2h 血糖

I : after 2 hours blood glucose



II : 空腹血糖

II : fasting blood glucose

图1 餐后 2h 血糖及空腹血糖变化;

Fig.1 The changes of after 2 hours blood glucose and fasting blood glucose

表3 两组患者血清蛋白的变化($\bar{x} \pm s$)Table 3 Changes of serum albumin of patients in the two groups($\bar{x} \pm s$)

血清白蛋白(g/L)serum albumin(g/L)	A组 GroupA	B组 GroupB
术前 Preoperative	46.4± 4.1	45.4± 4
术后3天 Postoperative three days	45.8± 4.5 [#]	45± 4.2 [#]
术后7天 Postoperative seven days	45.6± 4.0 [#]	44.5± 4.0 [#]
术后10天 Postoperative ten days	45.1± 3.5 [#]	44± 3.2 [#]
术后14天 Postoperative fourteen days	44.7± 3.0 [#]	43.6± 3.0 [#]

注:#与术前比较 P<0.01。*与术前比较 P<0.05。

Note: #compared with the preoperative P<0.01. *compared with the preoperative P<0.05.

表4 两组患者血清胆固醇的变化($\bar{x} \pm s$)Table 4 Changes of serum cholesterol of patients in the two groups($\bar{x} \pm s$)

胆固醇(mmol/L) Cholesterol(mmol/L)	A组 GroupA	B组 GroupB
术前 Preoperative	4.68± 0.65	4.71± 0.58
术后3天 Postoperative three days	4.67± 0.5*	4.59± 0.4*
术后7天 Postoperative seven days	4.0± 0.6 [#]	4.1± 0.7 [#]
术后10天 Postoperative ten days	3.8± 0.55 [#]	3.7± 0.6 [#]
术后14天 Postoperative fourteen days	3.5± 0.55 [#]	3.3± 0.57 [#]

注:#与术前比较 P<0.01。*与术前比较 P<0.05。

Note: #compared with the preoperative P<0.01.*compared with the preoperative P<0.05.

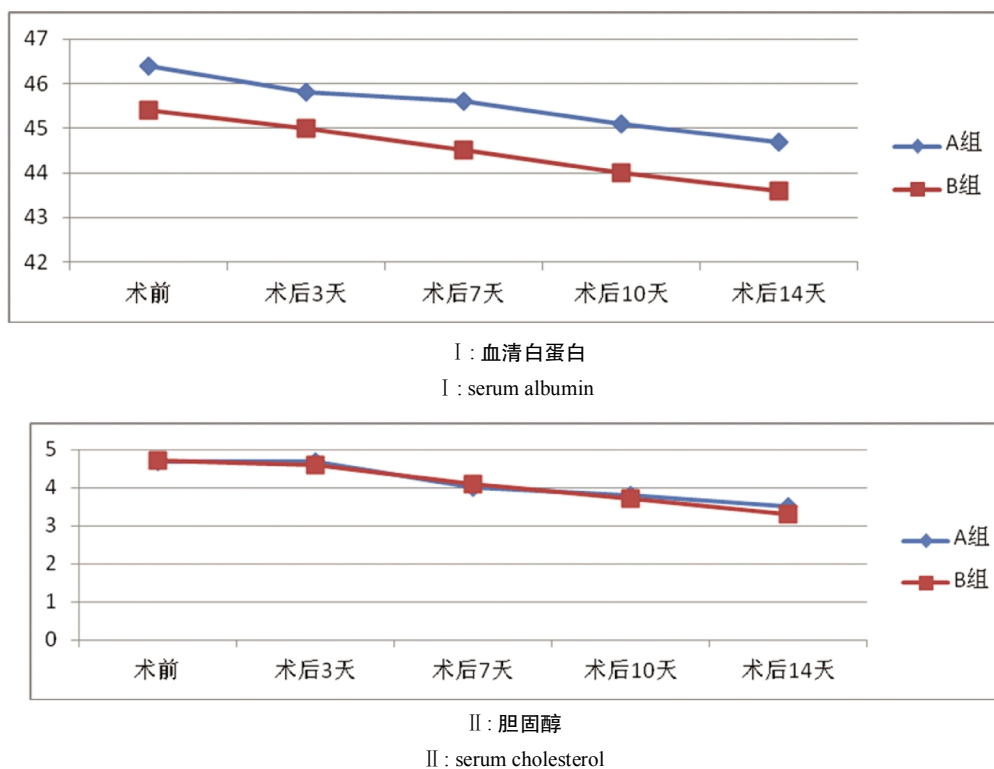


图2 血清白蛋白及胆固醇变化

Fig.2 the change of serum albumin and serum cholesterol

表5 两组患者胰岛素抵抗 C 肽水平的变化($\bar{x} \pm s$)Table 5 Two groups of patients with C peptide changes in insulin resistance($\bar{x} \pm s$)

胰岛素抵抗 C 肽水平 (ng/ml) Insulin resistance C peptide Level (ng/ml)	A 组 Group A	B 组 Group B	胰岛素分泌不足 c 肽水平 (ng/ml) Insufficient secretion of insulin C peptide levels (ng/ml)	A 组 Group A	B 组 Group B
术前 Preoperative	2.3± 1.8	2.36± 1.9	术前 Preoperative	0.4± 0.14	0.49± 0.1
术后 3 天 Postoperative three days	2.2± 1.0 [#]	2.3± 1.0 [#]	术后 3 天 Postoperative three days	0.38± 0.18*	0.45± 0.15*
术后 7 天 Postoperative seven days	2.2± 0.94*	1.85± 0.94*	术后 7 天 Postoperative seven days	0.35± 0.11 [#]	0.28± 0.11 [#]
术后 10 天 Postoperative ten days	2.0± 0.8*	1.81± 0.7*	术后 10 天 Postoperative ten days	0.31± 0.2*	0.25± 0.19*
术后 14 天 Postoperative fourteen days	2.0± 0.5*	1.75± 0.6*	术后 14 天 Postoperative fourteen days	0.3± 0.35 [#]	0.2± 0.28 [#]

注: # 与术前比较 $P < 0.01$ 。* 与术前比较 $P < 0.05$ 。Note: # compared with the preoperative $P < 0.01$. * compared with the preoperative $P < 0.05$.

表6 两组患者肠功能恢复正常时间的变化

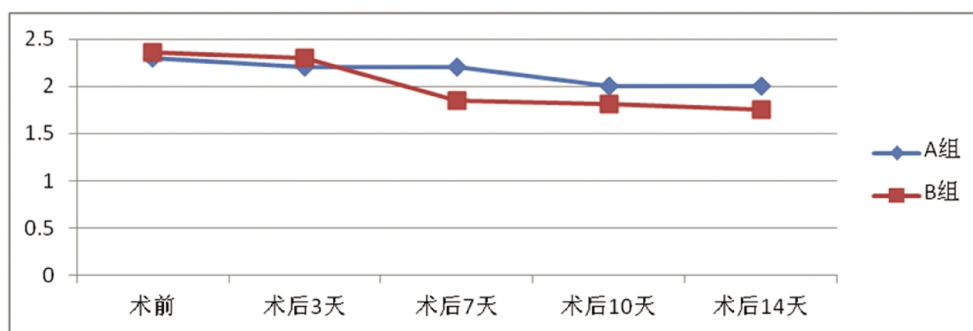
Table 6 Changes of functional recovery of intestine in patients with normal time

肠功能恢复正常时间 Recovery of intestinal function in normal time	A 组 Group A	B 组 Group B
术前 Preoperative	正常 normal	正常 normal
术后 3 天 Postoperative three days	无 nothing	弱 weak
术后 7 天 Postoperative seven days	弱 weak	正常 normal
术后 10 天 Postoperative ten days	基本正常 basic normal	正常 normal
术后 14 天 Postoperative fourteen days	正常 normal	正常 normal

改善,术后 7 天即无明显腹胀,排便情况基本正常,进食良好;而 A 组患者术后 3 天仍然胃肠动力无恢复,直至术后 14 天肠功能才基本恢复正常(表 6)。并且 A 组 C 肽水平波形平缓,B 组在 7 天的位置上下下降较快,与肠功能恢复时间基本一致(图 3)。

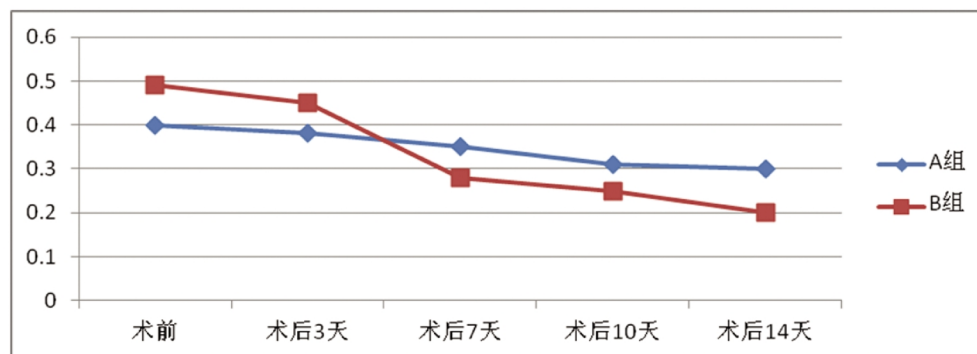
2.4 术后初步总结

63 例患者术后无死亡,2 周内未出现营养不良;2 例切口感染,经换药后愈合;6 例术后出现胃瘫,后通过肠外营养、鼻肠管给予肠内营养及中医中药等方法治疗,于 3 周至一个月后分别恢复正常。



I: 胰岛素抵抗患者的 C 肽水平

I: Insulin resistance C peptide Level



II: 胰岛素分泌不足患者的 C 肽水平

II: Insufficient secretion of insulin C peptide levels

图3 C 肽水平

Fig.3 C peptide levels

3 讨论

随着越来越多的临床实践及病例采集研究,发现 Roux-en-Y 胃肠转流术(RYGBP)治疗 2 型糖尿病可以取得良好临床效果^[9]。大多数人认为术后患者摄入的热量减少、体质量下降,而使血糖得到控制。但也有研究表明,Roux-en-Y 胃肠转流术治疗 2 型糖尿病可能与体质量下降和摄食减少无关^[6]。进一步研究证实仅改变消化道的路径,不减少进食量,同样可以达到降糖效果^[7,8]。随着减肥手术的不断改进和发展,大量的临床病例及动物实验证实,患者的血糖水平往往在术后很短的时间内,在患者体重明显减轻前就下降到正常。这提示血糖的控制是由手术直接导致的,而并非继发于肥胖的改善^[9]。2004 年,Rubino 等指出,手术 2 型糖尿病的治疗作用是由于十二指肠和空肠上段旷置所致,而并非继发于肥胖者的体重减轻,提示近端小肠可能是 2 型糖尿病的致病因素^[10]。并首次提出 Roux-en-Y 胃肠转流术可以治疗非肥胖型 2 型糖尿病。从我科施行该手术的病例随访来看,Roux-en-Y 胃肠转流术对 2 型糖尿病的治疗效果显著。有文献报道 Roux-en-Y 胃肠转流术后葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽(GIP)和胰高血糖素样肽-1(GLP-1)的分泌有所增高,提示术后患者血糖下降与此有直接关系^[11]。但是否存在其他激素水平的改变或其他激素的协同作用,尚无确切报道。

糖尿病患者术后行肠内营养有其特殊性,大量临床实践表明,术后早期行肠内营养除了可以改善患者营养状况、维护肠

道屏障功能、增强机体免疫、促进伤口及肠吻合口愈合外,还能有效降低手术创伤所致的高代谢。Mochizuki 等的豚鼠实验显示,早期喂养组血糖、血浆皮质醇、胰高血糖素等均低于晚期喂养组^[12]。Saito 等的研究认为早期肠道营养可降低高代谢近 80%^[13]。Parikh 等观察到 $\omega 3$ 脂肪酸、膳食纤维及镁等微量元素可通过影响受体结合或胞内信号转导而改善胰岛素敏感性,降低血糖^[14]。

本研究发现,患者术后早期进行肠内营养不但可以促进肠功能的恢复,而且可以促进胰岛的分泌情况及胰岛素的利用情况发生改变,间接引起血糖下降。与多数学者认为的胃转流术治疗 2 型糖尿病与胃肠道激素的调节分泌有关相符合^[15]。但在该组病例研究中还发现,行 Roux-en-Y 胃肠转流术(RYGBP)可引起胃肠道功能的下降,甚至引起“胃瘫”,虽然引起“胃瘫”的发生原因现在没有确切的报道,但通过此次病例的分析,不排除由于改变胃肠道结构造成胃肠道激素分泌水平的改变,而造成对胃肠道功能的影响,据文献报道,胃肠激素是由胃肠道管壁上散在的内分泌细胞和胰腺的胰岛细胞分泌的高效能生物活性物质,其主要功能是与神经系统一起,共同调节消化器官的运动、分泌和吸收,这些胃肠激素对胃肠道运动功能的调控形式为兴奋和(或)抑制作用,它们通过内分泌途径、旁分泌途径及神经递质途径对胃肠运动进行调节^[16]。所以,改变胃肠道结构,究竟改变了哪些激素水平的变化,在调节血糖的同时,影响胃肠道的功能,如何让两者间达到一个平衡,这些问题都需要大量的临床病例来总结与研究,手术治疗糖尿病只是我们的开始。

参考文献(References)

- [1] Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity [J]. *Ann Surg*, 2000, 32(4):515-529
- [2] 《中国2型糖尿病防治指南》2010年讨论稿[J]. 中华医学会糖尿病学分会
《Chinese type 2 diabetes prevention and treatment guidelines》. The draft-discussion, 2010[J]. Chinese Medical Association Diabetes Branch
- [3] 中国糖尿病外科治疗专家指导意见[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(1):1005-2208
Chinese diabetes surgery expert guidance[J]. Chinese journal of practical surgery, 2011, 31(1):1005-2208
- [4] 中国糖尿病外科治疗专家指导意见[J]. 中国实用外科杂志, 2011, 31(1):1005-2208
Chinese diabetes surgery expert guidance[J]. Chinese journal of practical surgery, 2011, 31(1):1005-2208
- [5] Bult MJ, Van Dalen T, Muller AF. Surgical treatment of obesity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(2):135-145
- [6] Rubino F, Gagner M. Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Surg*, 2002, 236(5):554-559
- [7] Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes[J]. *Ann Surg*, 2006, 244(5):741-749
- [8] 张国新, 杨学军, 徐红, 等. 胃旁路手术治疗2型糖尿病的体会[J]. 中华普通外科杂志, 2005, 4(5):599
Zhang Guo-xin, Yang Xue-jun, Hong Xu, et al. Gastric bypass operation in treatment of 2 diabetes experience [J]. Chinese journal general surgery, 2005, 4(5):599
- [9] Hickey MS, Pories WJ, Macdonald KG, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus, could it be a disease of the foregut [J]. *Ann surg*, 1998, 27: 637-643 discussion 643-644
- [10] Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease[J]. *Ann Surg*, 2004, 239:1-11
- [11] Mochizuki H. Mechanism of prevention of burr hypermetabolism and catabolism by early enteral feeding[J]. *Ann Surg*, 1980:200-297
- [12] Santos AA. Does the route of feeding modify the inflammatory response [J]. *Ann Surg*, 1994:220:155
- [13] Parikh S J, Yanovski JA. Calcium intake and adiposity-3 [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003: 77:281
- [14] Herron DM, Tong W. Role of surgery in management of type 2 diabetes mellitus[J]. *Mt Sinai J Med*, 2009, 76(3): 281-293
- [15] 赵平, 董蕾, 兰康, 等. 多种胃肠激素在消化间期移行性复合运动中作用的研究[J]. 中华消化杂志, 2005, 25, (2): 95-97
Zhao Ping, Dong Lei, Lan Kang, et al. A variety of gastrointestinal hormones in the interdigestive migrating motor complex of Researching [J]. Chinese Journal of Digestion, 2005, 25(2):95-97
- (上接第2746页)
- [3] Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis [J]. *J Chin Invest*, 2007, 117(1):24-32
- [4] Mohan V, Yang Wen-ying, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(1): 106-116
- [5] Aschner P, Katzeff HL, Guo H, et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(1): 1-10
- [6] Iwamoto Y, Tajima N, Kadowaki T, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy compared with voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double blind trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(7): 613-622
- [7] Nonaka K, Kakikawa T, Sato A, et al. Efficacy and safety of sitagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79(2): 291-298
- [8] Herman DW, Round E, Swern AS, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis [J]. *BMC Endocr Disord*, 2008, 8(1): 14
- [9] Herman DW, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of initial combination therapy with sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes: a 54-week study [J]. *Curr Med Res Opin*, 2009, 25 (3): 569-583
- [10] Herman DW, Johnson J, Teng R, et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(5): 442-451
- [11] Vils II T, Rosenstock J, Yki-Järvinen H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(2): 167-177
- [12] Raz I, Chen Yu, Wu Mei, et al. Efficacy and safety of sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Curr Med Res*, 2008, 24(2): 537-550
- [13] Scott R, Loeys T, Davies MJ, et al. Efficacy and safety of sitagliptin when added to on-going metformin therapy in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(10): 959-969
- [14] Migoya EM, Stevens CH, Bergman AJ, et al. Effect of Moderate Hepatic Insufficiency on the Pharmacokinetics of Pharmacokinetics of Sitagliptin[J]. *Can J Clin Pharmacol*, 2009, 16(1): 165-170
- [15] Fonsra V, Schweizer A, Albrecht D, et al. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(6):1148-1155