

## メトホルミン併用強化インスリン療法における ビルダグリプチン早期併用の有用性

武石 宗一 坪井 宏樹

**要約：**メトホルミン（M）併用強化インスリン療法（MDI）中入院患者でのビルダグリプチン（V）早期併用効果を検討した。M 500 mg 併用 MDI で治療中の 2 型糖尿病入院患者 30 例の空腹時血糖値を介入前に安定化し、その後インスリン量は固定、持続血糖モニターを装着した（装着日：day 1）。対象患者を 2 群に割り付けた。1 群：day 3～7 に V 100 mg を追加し、また day 5～7 に M を 500→1000 mg に増量した（VM）。次に、day 8, 9 に V は wash out し、M は 500 mg に減量した。次に、day 10～14 に M を 500→1000 mg に増量し、また day 12～14 に V 100 mg を追加した（MV）。2 群：1 群の逆とした。24 時間平均血糖値の 15% 低下は MV に比べ VM で有意に早かった。M 500 mg 併用 MDI 中の入院患者では M 早期増量より V 早期追加で早く血糖値が下がる。

**Key words：**DPP-4 阻害薬、メトホルミン、強化インスリン療法、CGM、インクレチン

〔糖尿病 63(3)：119～125, 2020〕

### 緒 言

VERIFY 試験にて、メトホルミン投与患者におけるビルダグリプチンの早期併用はプラセボ併用に比べ、HbA1c の目標達成を長期にわたってより維持することが報告された<sup>1)</sup>。仮に HbA1c が最終的に同じ値まで低下したとしても、より早くその値まで低下したほうが、高血糖にさらされる時間がより少ないと考える。

血糖コントロール目的の入院においては、ほとんどの若い患者が仕事の都合などで入院を長い期間することができず、高齢者もまた家族の介護などで入院を長い期間することが出来ない人がいるため、入院可能な期間はほとんどの患者で 1～2 週間程度であると考えられる。血糖コントロール目的で入院したほとんどの患者が糖毒性の存在する状態でインスリン治療を必要とすると考えられ、強化インスリン療法で治療されるケースが多いと考えられる。しかし、中には強いインスリン抵抗性のため、強化インスリン療法のみでは血糖コントロールが改善しない患者もいる。そこで、まず考慮されるのがインスリン抵抗性改善薬であるメト

ホルミンの併用である。メトホルミンは副作用を考慮して少量から開始し漸増することが望ましいが、メトホルミン少量併用にて血糖コントロールが改善しない場合、副作用リスクを加味しながらメトホルミンを増量していくのと、それともフレッシュな薬剤選択として VERIFY 試験にちなんで DPP-4 阻害薬を併用するの、どちらが早く血糖コントロール目標を達成するのかを検討することは、血糖コントロール目的の糖尿病入院患者の治療において重要である。そこで今回我々は持続血糖モニター（CGM）を用いて検討した。

### 対象と方法

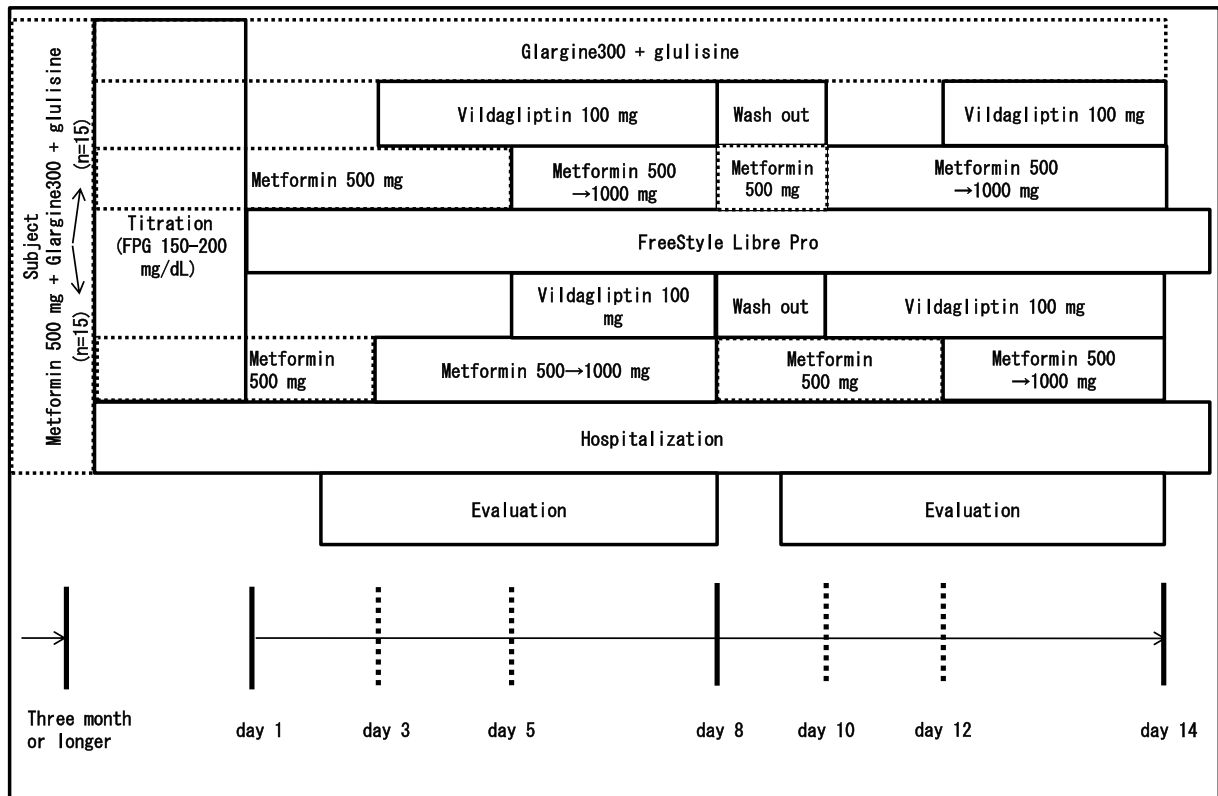
#### 研究デザインと対象患者選定

本研究は入院にて連続的前向きに施行された。登録基準は、3 ヶ月以上インスリン グラルギン 300 U/mL（グラルギン 300）+インスリン グルリジン（グルリジン）による強化インスリン療法+メトホルミン 500 mg にて治療されている、DPP-4 阻害薬未使用の 2 型糖尿病患者 30 例とした。除外基準は、推定糸球体濾過率（eGFR）< 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> の患者、低血糖を自覚し

社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科（〒484-8511 愛知県犬山市大字五郎丸字二夕子塚 6）

連絡先：武石宗一（〒484-8511 愛知県犬山市大字五郎丸字二夕子塚 6 社会医療法人志聖会総合犬山中央病院糖尿病内科）

受付日：2019 年 11 月 19 日／採択日：2020 年 1 月 23 日



**Fig. 1** Fasting plasma glucose levels (FPG) in 30 inpatients with type 2 diabetes who were treated with basal-bolus insulin therapy (BBI) (glargine 300 U/mL [Glargine 300] + glulisine + metformin 500 mg [Metformin 500]) were stabilized. The patients then wore a continuous glucose monitoring device (attachment day: day 1). After stabilization, the BBI dose was maintained. The patients were classified into two groups. In Group 1, vildagliptin (100 mg; Vildagliptin 100) was added from days 3 to 7 and the metformin dose was increased from 500 mg to 1000 mg from days 5 to 7 (VM intervention). Next, vildagliptin was washed out and the metformin dose was decreased from 1000 mg to 500 mg on days 8 and 9. Then, the metformin dose was increased from 500 mg to 1000 mg from days 10 to 14 and vildagliptin 100 was added from days 12 to 14 (MV intervention). Group 2: Vice versa.

ブドウ糖を服用した患者、医学的理由にて参加不適当と判断された患者とした。最終的に 30 例が本研究に登録された。

本研究デザインを Fig.1 に示す。入院後、介入前にグラルギン 300+グルリジンの強化インスリン療法にて空腹時血糖値を 150-200 mg/dL で 3 日間安定化させた。この値は本研究の目的を評価するのに適切な背景となる様、研究期間中の高すぎるもしくは低すぎる血糖値を避けるために設定された。研究期間中は、グラルギン 300 の 1 日量：グルリジンの 1 日総量の比率は 2：3 に統一し、空腹時血糖値の安定化後 1 日総インスリン量を維持した。空腹時血糖値の安定化後、持続血糖モニター (FreeStyle Libre Pro) を装着した (装着日：day 1)。対象患者は乱数表を用いて無作為に 2 群に割り付けられた。

1 群：day 3~7 にビルダグリプチン 100 mg を追加し、day 5~7 にメトホルミンを 500→1000 mg に増量した (ビルダグリプチン、メトホルミンの順に介入：

VM 介入)。次に、day 8, 9 にビルダグリプチンは wash out し、メトホルミンは 500 mg に減量した。次に、day 10~14 にメトホルミンを 500→1000 mg に増量し、day 12~14 にビルダグリプチン 100 mg を追加した (メトホルミン、ビルダグリプチンの順に介入：MV 介入)。2 群：day 3~7 にメトホルミンを 500→1000 mg に増量し、day 5~7 にビルダグリプチン 100 mg を追加した (MV 介入)。次に、day 8, 9 にビルダグリプチンは wash out し、メトホルミンは 500 mg に減量した。次に、day 10~14 にビルダグリプチン 100 mg を追加し、day 12~14 にメトホルミンを 500→1000 mg に増量した (VM 介入)。

ビルダグリプチンとメトホルミンはそれぞれ 08：00 と 18：00 に投与された。グラルギン 300 は 08：00 に投与され、グルリジンは 08：00、12：00、18：00 に投与された。評価期間は day 2 もしくは 9 の 08：00 (VM 介入もしくは MV 介入 24 時間前) から 144 時間後まで (同介入開始 120 時間後) とした。ビルダグリ

**Table 1** Data are shown as the median (interquartile range)

Characteristic	Total	VM-MV group	MV-VM group	p (VM-MV vs. MV-VM)
N (Male/Female)	30 (20/10)	15 (10/5)	15 (10/5)	p <sub>2</sub> = 1
Age, years	72.5 (66.5-82.8)	73.0 (68.5-82.5)	72.0 (63.0-82.5)	p <sub>1</sub> = 0.65
Duration of diabetes, years	15.5 (2.5-25.0)	13.0 (6.5-25.0)	18.0 (2.0-24.0)	p <sub>1</sub> = 0.9
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.9 (19.7-23.9)	21.9 (20.5-24.4)	21.2 (18.3-23.7)	p <sub>1</sub> = 0.38
HbA1c (NGSP), %	8.7 (7.9-10.6)	8.7 (8.0-10.2)	8.2 (7.9-10.8)	p <sub>1</sub> = 0.95
GA, %	25.7 (21.8-28.8)	26.4 (21.7-28.3)	24.9 (21.8-30.4)	p <sub>1</sub> = 0.87
CPR, ng/mL	1.4 (0.7-2.1)	1.6 (0.9-2.1)	1.3 (0.7-1.9)	p <sub>1</sub> = 0.39
FPG, mg/dL	161.0 (134.5-181.3)	162.0 (139.5-169.5)	157.0 (126.5-182.0)	p <sub>1</sub> = 0.98
CPI	0.9 (0.5-1.1)	1.0 (0.6-1.1)	0.8 (0.4-1.1)	p <sub>1</sub> = 0.47
U-CPR, μg/day	32.4 (16.0-64.3)	36.4 (16.6-82.0)	29.3 (18.8-44.2)	p <sub>1</sub> = 0.58
Total insulin dose, U/day	15.0 (10.0-23.8)	15.0 (10.0-22.5)	15.0 (10.0-22.5)	p <sub>1</sub> = 0.86

p<sub>1</sub>: Mann-Whitney U test, p<sub>2</sub>: chi-squared test

VM-MV: vildagliptin, metformin increase (VM intervention), next, metformin increase, vildagliptin (MV intervention). MV-VM: MV intervention, next, VM intervention. BMI, body mass index; HbA1c, glycosylated haemoglobin; GA, glycoalbumin; CPR, C-peptide immunoreactivity; FPG, fasting plasma glucose; CPI, C-peptide index; U-CPR, urine-CPR

プチン, メトホルミン, グラルギン 300, グルリジン以外の糖尿病治療薬は登録後から中止し, 研究開始までに1週間以上ウォッシュアウトされた。すべての対象患者は研究期間中同じ時間(08:00, 12:00, 18:00)に食事を摂取開始した。食事は摂取カロリー(1440kcal, 1600kcal, 1840kcal)毎に同一内容のテストミールを作成し<sup>2)</sup>, カロリー, 栄養素は日本糖尿病学会推奨に基づき, カロリーは朝:昼:夕=30:35:35, 栄養素は炭水化物:タンパク質:脂質=60:18:22で行った。評価期間はすべてテストミールを摂取した。入院中の運動量は2単位/dayとした。

研究プロトコールは総合犬山中央病院倫理委員会により承認され, UMINに登録された(UMIN 000031837)。ヘルシンキ宣言のガイドラインに従ったインフォームドコンセントを行い同意を得た患者を本研究に登録した。

#### アウトカム

評価期間が144時間であることを考慮し, 平均血糖値と標準偏差における目標低下割合を15%に設定した。

#### 主要評価項目

- 24時間の平均血糖値が15%低下するまでの日数

#### 副次評価項目

●00:00~08:00と08:00~24:00の平均血糖値がそれぞれ15%低下するまでの日数

●24時間, 00:00~08:00, 08:00~24:00の標準偏差がそれぞれ15%低下するまでの日数

●評価開始時から24時間の平均血糖値が15%低下した日の翌08:00(15%低下未達成の場合は評価期間)までのglycemic variability percentage (GVP)<sup>4)</sup>

GVPは以下の計算式で算出される。“Δx”は2連続のCGM測定値の間の時間と定義され, “ΔY”はその時間に変化する血糖値と定義され, ΔYが0の時のLを“L<sub>0</sub>”とする。

$$L = \sum_{i=1}^n \sqrt{\Delta x_i^2 + \Delta y_i^2}$$

$$L_0 = \sum_{i=1}^n \Delta x_i$$

$$GVP = (L/L_0 - 1) \times 100$$

#### 統計解析方法

結果は中央値(四分位範囲)で表した。Mann-Whitney's U検定, カイ二乗検定, ログランク検定, ウィルコクソンの符号付き順位検定を用いた。危険率5%未満を有意とした。データはBellCurveエクセル統計(株式会社社会情報サービス)を用いて分析した。

#### 結果

- 患者背景

対象患者の背景をTable 1に示す。

- 評価項目

CGMにて測定された評価期間の血糖変動をFig. 2に示す。

- 主要評価項目

VM介入はMV介入に比べて, 24時間の平均血糖値が15%低下するまでの日数が有意に少なかった(VM介入:中央値[95%信頼区間(CI)], 2.0 [1.4-2.6] vs. MV介入:4.0 [3.2-4.8]; p=0.02)(Fig. 3)。

- 副次評価項目

VM介入はMV介入に比べて, 00:00~08:00と08:00~24:00の平均血糖値及び24時間, 00:00~

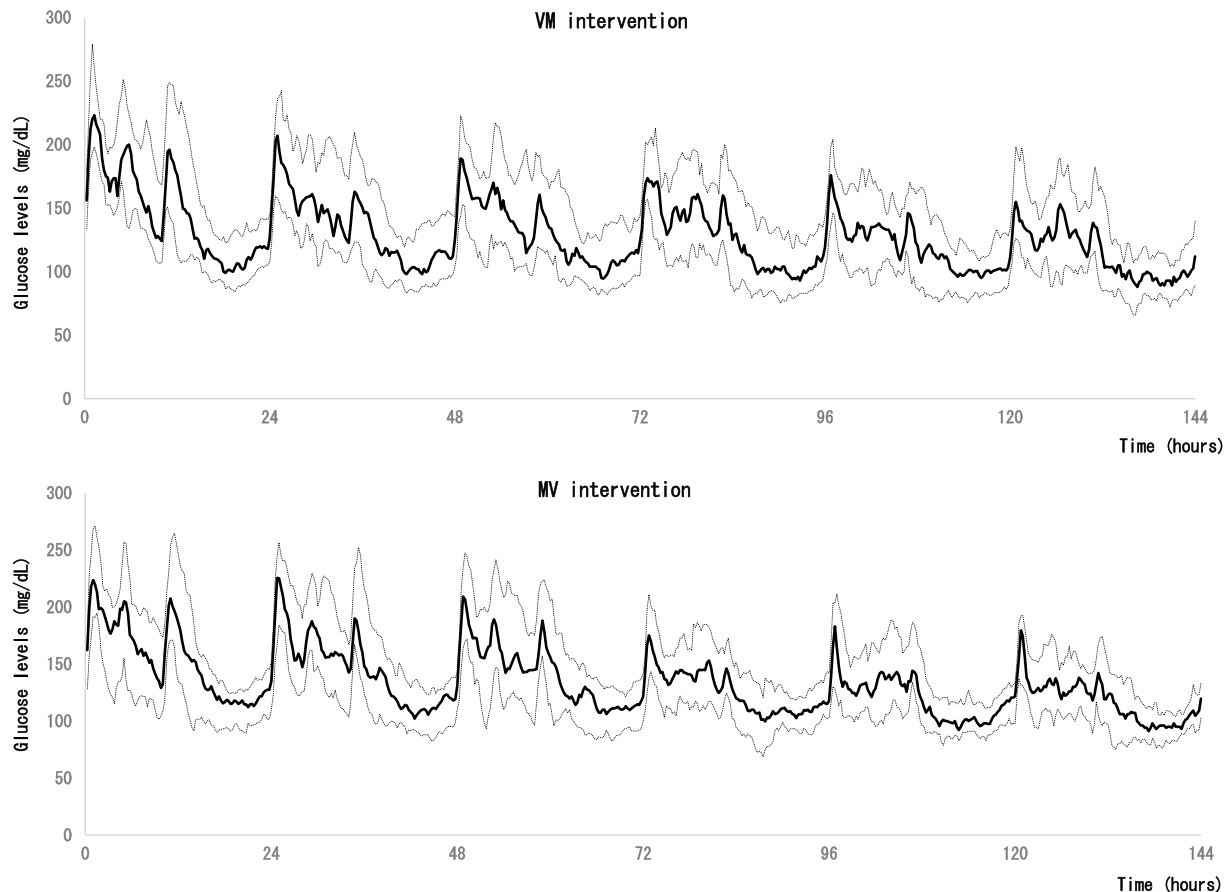


Fig. 2 The glycemic variability in CGM during the observation period in VM intervention and MV intervention. The data are shown as the median (thick lines) and interquartile ranges (fine lines)

08:00, 08:00~24:00の標準偏差が15%低下するまでの日数が有意に少なかった( $p = 0.048-0.001$ ). GVPもVM介入はMV介入に比べて有意に少なかった( $p = 0.04$ ) (Table 2).

## 考 察

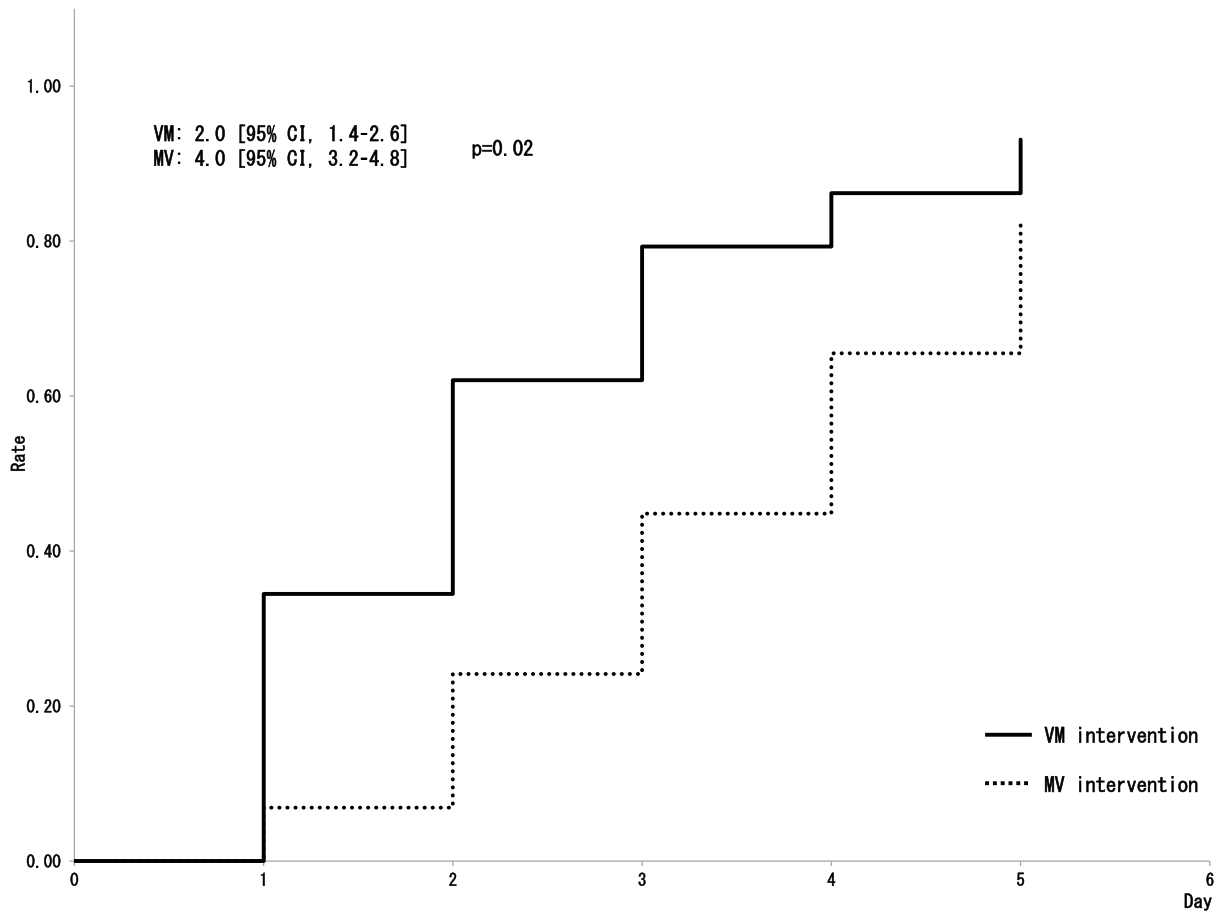
本研究にて、メトホルミン併用強化インスリン療法中の入院患者において、メトホルミン増量介入よりビルダグリプチン追加を先に行ったほうがより早く血糖値が低下し血糖日内変動も低下することが示された。教育入院における退院時の血糖コントロールが退院後のHbA1cに反映されることが報告されており<sup>5)</sup>、ビルダグリプチンを早期に追加することで結果的に退院後のHbA1cをより改善することができれば、合併症の予防及び進展抑制につながる可能性があると考え。

2型糖尿病患者にメトホルミンを投与したとき、糖負荷後の血漿中GLP-1濃度の上昇が認められており<sup>6)</sup>、その作用は小腸上皮細胞からのGLP-1分泌促進<sup>7,8)</sup>及び血中におけるGLP-1分解抑制<sup>9,10)</sup>によることが示唆されている。実際、2型糖尿病患者にビルダグリプチンとメトホルミンを併用投与すると、各薬剤を単

独投与したときと比べて活性型GLP-1濃度が上昇したことが臨床試験で確認されている<sup>11)</sup>。

メトホルミン500mgにビルダグリプチンは100mgを追加することでHbA1cが1.1%下がることが報告されており<sup>12)</sup>、対しメトホルミン500→1000mgの増量ではHbA1cが0.8%下がることが報告されている<sup>13)</sup>。この差が本研究結果につながったかもしれない。ビルダグリプチンにより内因性インスリン分泌を促し<sup>14,15)</sup>、その効果をインスリン抵抗性の改善によりメトホルミンがさらに増強する。またビルダグリプチンとメトホルミンの併用により、各薬剤を単独投与したとき以上のGLP-1濃度の上昇をもたらす。これらの作用がメトホルミン併用強化インスリン療法にビルダグリプチンを早期に追加することで早期に生じ、メトホルミンの増量に比べて空腹時及び食後の血糖値及び血糖変動をより早く低下させたと考え。

短期間の入院における血糖値の低下に関しては、血糖値の急速な低下は有痛性神経障害<sup>16)</sup>や網膜症の発症もしくは悪化<sup>17)</sup>を引き起こす可能性がある。血糖値の急速な低下により酸化ストレスが惹起され<sup>18,19)</sup>、神経や網膜を栄養する細小血管の循環障害を引き起こす。文



**Fig. 3** The number of days required for a 15 % reduction in the mean 24-h glucose level. Rate, rate of 15 % reduction; CI, confidence interval.

**Table 2** The number of days required for a 15 % reduction and the glycemic variability percentage

	VM intervention	MV intervention	p
15 % reduction days, n [mean glucose level (0:00-8:00)]	3.0 [2.0-4.0]	5.0 [4.1-5.0]	p <sub>1</sub> = 0.048
15 % reduction days, n [mean glucose level (8:00-24:00)]	2.0 [1.5-2.5]	3.0 [2.1-3.9]	p <sub>1</sub> = 0.048
15 % reduction days, n [SD (24-h)]	1.0 [1.0-1.5]	3.0 [2.4-3.6]	p <sub>1</sub> = 0.001
15 % reduction days, n [SD (0:00-8:00)]	1.0 [1.0-1.5]	4.0 [1.4-5.0]	p <sub>1</sub> = 0.003
15 % reduction days, n [SD (8:00-24:00)]	1.0 [1.0-1.4]	3.0 [2.1-3.9]	p <sub>1</sub> = 0.005
GVP until achieved, %	16.0 (12.6-20.8)	17.0 (14.2-21.9)	p <sub>2</sub> = 0.04

15 % reduction days, the number of days required for a 15 % reduction; SD, standard deviation of glucose level; GVP, glycemic variability percentage; GVP until achieved, GVP from the start of evaluation until 08:00 on the day on which a 15 % decrease (mean glucose level [24-h]) was achieved (over an evaluation period in which a 15 % decrease was not achieved).

The 15 % reduction days data are shown as the median [95 % confidence interval]. p<sub>1</sub>: log-rank test

The GVP data are shown as the median (interquartile range). p<sub>2</sub>: Wilcoxon signed-rank test

Values in the square brackets indicate the 95 % confidence interval, while those in the round brackets indicate the interquartile range.

献的考察はできないが、この機序も有痛性神経障害や網膜症の発症もしくは悪化を引き起こす一因に理論上なり得ると考える。そこで、本研究にて評価開始時から24時間の平均血糖値が15%低下した日の翌08:00(15%低下未達成の場合は評価期間)までの血糖変

動をGVPを用いて評価した。GVPは測定時間で標準化された持続血糖モニタリングの軌跡の長さを表すため<sup>4)</sup>、酸化ストレス惹起リスクを評価するには最適と考える。本研究結果より、ビルダグリプチンの追加をメトホルミンの増量より先に行ったほうがGVPが有意

に低かった。血糖値がより早く低下すること自体は単位時間当たりの血糖変動幅、つまり低下期間における GVP をより上昇させる方向への影響となる。その影響が大きいと評価期間全体における GVP も高くなりうるが、本研究ではビルダグリプチンの早期追加でより低くなっているため、定量的な評価はできないが前述の影響は小さかった可能性を推察する。また、メトホルミンの増量を先に行った介入では、メトホルミン増量時には血糖値はさほど下ならず、その後ビルダグリプチンを追加したことにより血糖値が早期に低下したことが、評価期間全体における GVP を上昇させる方向への影響となった可能性がある。さらに、ビルダグリプチンの早期追加による日内変動の改善により、単位時間当たりの変動の幅と頻度が低下した可能性もある。以上より本研究の GVP の結果がもたらされた可能性があり、この観点においても、ビルダグリプチンの早期併用は適切な治療法であると考えられる。

本研究の臨床的意義は高いが、以下の点において限界がある。第 1 に、単施設、オープンラベル試験である。第 2 に、FreeStyle Libre Pro での評価可能期間にクロスオーバーデザインで検討したためビルダグリプチンの投与開始日とメトホルミンの増量開始日に 2 日の差しかない。第 3 に、評価期間が短い故に、アウトカムの目標低下割合が 15% と低い。第 4 に、本研究の目的は短期間の入院において血糖コントロール目標を達成するのに必要な期間であり、介入による最大限の効果や長期予後との関連は評価されていない。第 5 に、ビルダグリプチンの Wash out 期間が短い。第 6 に、本研究における血糖変動減少の結果が酸化ストレスの軽減に繋がったことを直接的に示したデータはない。今後の症例蓄積、質の高い臨床研究による証明に期待したい。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：特になし

## 文 献

- 1) Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S, VERIFY study group (2019) Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 26: 1519-1529
- 2) Nishimura R, Tsujino D, Taki K, Morimoto A, Tajima N (2010) Continuous glucose monitoring with Humalog Mix 25 versus Humalog Mix 50, twice daily: A comparative pilot study -Results from the Jikei-Evaluation of insulin Lispro mixture on pharmacodynamics and glycemic Variance (J-EVOLVE) study. *Cardiovascular Diabetology* 9: 16
- 3) Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempner P, Lauria G, Malik RA, Spallone V, Vinik A, Bernardi L, Valensi P; Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group (2010) Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 33: 2285-2293
- 4) Peyser TA, Balo AK, Buckingham BA, Hirsch IB, Garcia A (2018) Glycemic Variability Percentage: A Novel Method for Assessing Glycemic Variability from Continuous Glucose Monitor Data. *Diabetes Technol Ther* 20: 6-16
- 5) Torimoto K, Okada Y, Sugino S, Tanaka Y (2017) Determinants of hemoglobin A1c level in patients with type 2 diabetes after in-hospital diabetes education: A study based on continuous glucose monitoring. *J Diabetes Investig* 8: 314-320
- 6) Mannucci E, Tesi F, Bardini G, Ognibene A, Petracca MG, Ciani S, Pezzatini A, Brogi M, Dicembrini I, Cremasco F, Messeri G, Rotella CM (2004) Effects of metformin on glucagon-like peptide-1 levels in obese patients with and without Type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 17: 336-342
- 7) Hinke SA, Kühn-Wache K, Hoffmann T, Pederson RA, McIntosh CH, Demuth HU (2002) Metformin effects on dipeptidylpeptidase IV degradation of glucagon-like peptide-1. *Biochem Biophys Res Commun* 291: 1302-1308
- 8) Yasuda N, Inoue T, Nagakura T, Yamazaki K, Kira K, Saeki T, Tanaka I (2002) Enhanced secretion of glucagon-like peptide 1 by biguanide compounds. *Biochem Biophys Res Commun* 298: 779-784
- 9) Lindsay JR, Duffy NA, McKillop AM, Ardill J, O'Harte FP, Flatt PR, Bell PM (2005) Inhibition of dipeptidyl peptidase IV activity by oral metformin in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 22: 654-657
- 10) Green BD, Irwin N, Duffy NA, Gault VA, O'harte FP, Flatt PR (2006) Inhibition of dipeptidyl peptidase-IV activity by metformin enhances the antidiabetic effects of glucagon-like peptide-1. *Eur J Pharmacol* 547: 192-199
- 11) D'Alessio DA, Denney AM, Hermiller LM, Prigeon RL, Martin JM, Tharp WG, Saylan ML, He Y, Dunning BE, Foley JE, Pratley RE (2009) Treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin improves fasting islet-cell function in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 81-88
- 12) Odawara M, Hamada I, Suzuki M (2014) Efficacy and

- Safety of Vildagliptin as Add-on to Metformin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther* 5: 169-181
- 13) 番度行弘, 島 孝佑, 青木桂子, 金原秀雄, 久田あずさ (2012) メトホルミン 1,000 mg/日への増量による HbA1c および GA 低下効果とその寄与因子に関する解析. *Diabetes Frontier* 23 : 473-476
- 14) Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, Salaün-Martin C (2005) Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 31: 233-242
- 15) Flatt PR (2007) Effective surgical treatment of obesity may be mediated by ablation of the lipogenic gut hormone gastric inhibitory polypeptide (GIP): evidence and clinical opportunity for development of new obesity-diabetes drugs? *Diab Vasc Dis Res* 4: 151-153
- 16) Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, Sharma AK, Payan J (1983) The natural history of acute painful neuropathy in diabetes mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 491-499
- 17) The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Reserch Group (1998) Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 116: 874-886
- 18) Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C (2006) Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295: 1681-1687
- 19) Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A (2003) Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD (P) H-oxidase activation. *Diabetes* 52: 2795-2804

---

– Abstract

**Early Combination Efficacy of Vildagliptin in Basal-Bolus Insulin Therapy With Metformin**

Soichi Takeishi and Hiroki Tsuboi

Department of Diabetes, Inuyama Chuo General Hospital

We investigated the early combination efficacy of vildagliptin in basal-bolus insulin therapy (BBI) with metformin in patients hospitalized for glycemic control. The fasting plasma glucose levels were stabilized in 30 inpatients with type 2 diabetes treated with BBI + metformin (500 mg) (Metformin 500). The patients then wore a continuous glucose monitoring device (attachment day: day 1). After stabilization, the BBI dose was maintained. The patients were classified into two groups. In Group 1, vildagliptin (100 mg; Vildagliptin 100) was added from days 3 to 7 and the metformin dose was increased from 500 mg to 1000 mg from days 5 to 7 (VM intervention). Next, vildagliptin was washed out and the metformin dose was decreased from 1000 mg to 500 mg on days 8 and 9. Then, the metformin dose was increased from 500 mg to 1000 mg from days 10 to 14 and vildagliptin 100 was added from days 12 to 14 (MV intervention). Group 2: Vice versa. A 15 % reduction in the 24-h mean glucose level was achieved significantly earlier in VM intervention than in MV intervention. The administration of vildagliptin administration, rather than an increased insulin dose, reduced the glucose levels in inpatients treated with BBI + Metformin 500.

J. Japan Diab. Soc. 63(3): 119~125, 2020