

• 短篇论著 •

替米沙坦对2型糖尿病患者血糖及胰岛功能影响的临床观察

蒋秋明 张熙洋 王斌 董松

【摘要】目的 观察替米沙坦对不同血糖水平的2型糖尿病合并高血压患者血糖控制和胰岛功能的影响。**方法** 入选原发性高血压合并2型糖尿病患者122例为研究对象, 试验组61例, 给予替米沙坦降压, 对照组61例, 给予苯磺酸氨氯地平降压, 共治疗6个月。观察两组患者治疗前、治疗3个月和6个月后空腹血糖和糖化血红蛋白的变化, 以及治疗前和治疗6个月后空腹C肽、C肽曲线下面积和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平的变化。**结果** 与治疗前比较, 替米沙坦试验组空腹血糖和糖化血红蛋白水平下降, 治疗6个月后C肽曲线下面积高于治疗前, 胰岛素抵抗指数低于治疗前。其中糖化血红蛋白 $\leq 6.5\%$ 患者中, 治疗6个月后糖化血红蛋白和胰岛素抵抗指数、空腹C肽及C肽曲线下面积与治疗前相比均无统计学差异($P>0.05$)。而在糖化血红蛋白 $>6.5\%$ 患者中, 治疗6个月后糖化血红蛋白和胰岛素抵抗指数较治疗前下降, 空腹C肽及C肽曲线下面积较治疗前上升。对照组治疗前后以上指标无统计学差异。**结论** 替米沙坦可改善糖尿病合并高血压患者的血糖、胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗。而且这样的改善在高糖化血红蛋白的患者中更为明显。

【关键词】 血红蛋白类; C肽; 替米沙坦; 胰岛素抵抗指数

循证医学证明, 胰岛素抵抗和(或)胰岛素分泌不足是2型糖尿病的主要发病机制。近年来越来越多的证据表明, 多种炎症因子与糖尿病的发生、发展密切相关, 因此, 糖尿病还被认为是一种低度炎症性疾病^[1]。替米沙坦是一种新型长效的血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB), 能有效地降低血压。同时, 替米沙坦还是选择性过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (peroxisome proliferator-activated receptors- γ , PPAR- γ) 激动剂, 可以调控糖、脂肪的代谢及改善胰岛素敏感性以及抑制炎症反应^[2]。本研究通过对不同糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平的2型糖尿病合并高血压患者应用替米沙坦治疗, 来探讨其对2型糖尿病患者血糖、胰岛功能和胰岛素抵抗的影响。

一、资料与方法

1. 一般资料: 入选2011年10月至2013年2月在我院内分泌科门诊或住院的2型糖尿病合并轻、中度原发性高血压[血压(140~180)/(90~110) mm Hg]患者122例, 其中男72例, 女50例, 年龄35~65岁, 均符合1999年WHO 2型糖尿病和中国高血压防治指南(2005年版)的诊断标准, 高血压病程1~20年, 糖尿病病程2~10年, 所有入选患者就诊前至少6个月内未服用过ARB或血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)类药物。排除继发性高血压、心力衰竭、血栓性疾病、严重肝肾疾病及其他慢性疾病患者。

2. 方法: 所有患者先进行基础检查, 包括体重指数(BMI)、血压、空腹血糖(FBG)、HbA1c、血脂、肝功能、肾功能、电解质等。随机分为试验组和对照组各61例, 两组患者性别、年龄、BMI和病程、入选时FBG及HbA1c无显著差异(表1)。

表1 试验组和对照组治疗前一般资料对比

组别	男/女 (例)	年龄(岁) $\bar{x} \pm s$	病程(月) $\bar{x} \pm s$	BMI(kg/m ²) $\bar{x} \pm s$	FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)
试验组	37/24	49.20 \pm 8.19	75.31 \pm 31.13	25.37 \pm 2.56	6.33 \pm 1.51	6.74 \pm 0.58
对照组	35/26	49.08 \pm 8.10	75.05 \pm 31.50	25.44 \pm 2.75	6.31 \pm 1.43	6.75 \pm 0.56
P值	0.854	0.159	0.471	0.125	0.958	0.355

治疗方案: 所有入选者停用原降压药物1~2周。试验组患者清晨空腹口服替米沙坦80 mg(美卡素, 勃林格殷格翰公司生产); 对照组患者清晨空腹口服苯磺酸氨氯地平5 mg(络活喜, 辉瑞公司生产)。所有入选糖尿病患者降糖方案均为二甲双胍联合拜唐苹, 且原有降糖治疗方案已有1年以上保持不变。每2周随访1次, 测袖带血压及FBG水平, 每3个月复查HbA1c, 并记录不良反应的发生情况, 必要时替米沙坦可加量至160 mg/d, 苯磺酸氨氯地平可加量至10 mg/d, 以尽量使血压达标($\leq 140/90$ mm Hg)。观察周期为6个月。治疗期间饮食和运动习惯保持不变。

3. 观察指标: 胰岛素、C肽释放试验: 在治疗前和治疗6个月后作标准馒头餐试验, 分别在0 h、1 h、2 h、3 h采血, 分离血清后检测血浆胰岛素和C肽(试剂盒购美国罗氏公司); 用稳态模型公式计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR=FBS \times FINS/22.5), 分析空腹C肽及C肽曲线下面积[C肽曲线下面积=1/2(空腹值+3 h值)+1 h值+2 h值]。

所有检测由航天中心医院检验科完成, 质控符合国家标准。

观察治疗前FBG、HbA1c、胰岛素及C肽释放试验、HOMA-IR, 治疗3个月后FBG、HbA1c, 治疗6个月后FBG、HbA1c、胰岛素及C肽释放试验、HOMA-IR。

4. 统计学方法: 运用SPSS 13.0软件包进行统计学分析,

计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后两组间比较采用配对 t 检验,治疗前后3组间采用双因素方差分析,计数资料采用卡方分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

试验组治疗前、治疗3个月和6个月后FBG和HbA1c情况见表2。服用替米沙坦治疗后,FBG和HbA1c较治疗前下降。

表2 试验组治疗前、治疗3个月和6个月FBG和HbA1c情况

时间	FBG			HbA1c		
	mmol/L, $\bar{x} \pm s$	F值	P值	%, $\bar{x} \pm s$	F值	P值
0个月	6.33±1.51	3.429	<0.05	6.74±0.58	23.349	<0.05
3个月	6.10±1.04			6.67±0.50		
6个月	6.15±0.86			6.62±0.47		

对照组治疗前、治疗3个月和6个月后FBG和HbA1c情况见表3。与治疗前比较,无统计学差异($P > 0.05$)。

表3 对照组治疗前、治疗3个月和6个月FBG和HbA1c

时间	FBG			HbA1c		
	mmol/L, $\bar{x} \pm s$	F值	P值	%, $\bar{x} \pm s$	F值	P值
0个月	6.31±1.43	2.509	0.086	6.75±0.56	1.771	0.175
3个月	6.32±1.46			6.72±0.56		
6个月	6.69±1.29			6.73±0.53		

试验组治疗前和治疗6个月后HbA1c、空腹C肽、C肽曲线下面积和HOMA-IR的情况见表4。与治疗前比较,治疗6个月患者C肽曲线下面积高于治疗前,HbA1c和HOMA-IR低于治疗前。

表4 试验组治疗前和治疗6个月HbA1c、空腹C肽、C肽曲线下面积和HOMA-IR对比($\bar{x} \pm s$)

时间	HbA1c (%)	空腹C肽 (ng/ml)	C肽曲线下面积 (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	HOMA-IR
0个月	6.74±0.58	1.95±1.22	13.40±5.68	3.28±2.61
6个月	6.62±0.47	2.04±1.03	13.87±5.67	2.87±1.99
P值	<0.05	0.147	<0.05	<0.05

对照组治疗前和治疗6个月后HbA1c、空腹C肽、C肽曲线下面积和HOMA-IR的情况见表5。与治疗前比较,无统计学差异($P > 0.05$)。

试验组治疗前HbA1c≤6.5%的患者(30例),治疗前和治疗6个月HbA1c、空腹C肽、C肽曲线下面积和HOMA-IR的情况(表6)与治疗前比较,无统计学差异($P > 0.05$)。

试验组治疗前HbA1c>6.5%的患者(31例),治疗前和治疗6个月HbA1c、空腹C肽、C肽曲线下面积和HOMA-IR的情况见表7。治疗6个月后HbA1c和HOMA-IR较治疗前下降,空腹C肽及C肽曲线下面积较治疗前上升。

表5 对照组治疗前和治疗6个月HbA1c、空腹C肽、C肽曲线下面积和HOMA-IR对比($\bar{x} \pm s$)

时间	HbA1c (%)	空腹C肽 (ng/ml)	C肽曲线下面积 (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	HOMA-IR
0个月	6.75±0.56	2.03±1.07	13.40±5.32	3.19±2.43
6个月	6.73±0.53	2.10±0.94	13.12±4.42	3.11±2.16
P值	0.261	0.476	0.411	0.400

表6 试验组HbA1c≤6.5%患者治疗前和治疗6个月HbA1c、空腹C肽、C肽曲线下面积和HOMA-IR对比($\bar{x} \pm s$)

时间	HbA1c (%)	空腹C肽 (ng/ml)	C肽曲线下面积 (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	HOMA-IR
0个月	6.22±0.21	1.91±1.50	13.18±6.76	2.88±2.89
6个月	6.19±0.20	1.82±1.25	13.27±6.65	2.66±2.26
P值	0.153	0.372	0.357	0.093

表7 试验组HbA1c>6.5%患者治疗前和治疗6个月HbA1c、空腹C肽、C肽曲线下面积和HOMA-IR对比($\bar{x} \pm s$)

时间	HbA1c (%)	空腹C肽 (ng/ml)	C肽曲线下面积 (ng·ml ⁻¹ ·h ⁻¹)	HOMA-IR
0个月	7.26±0.27	2.00±0.90	13.61±4.51	3.66±2.29
6个月	6.61±0.95	2.26±0.72	14.46±4.55	3.08±1.70
P值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

三、讨论

糖尿病人群中高血压患病率显著高于普通人群,而大量研究表明,降压治疗可以减少糖尿病心血管的危险。所以,临床上一直在探索既能降压,又可能改善代谢的药物。

近期研究表明,ARB可降低新发糖尿病发生率,减轻胰岛素抵抗^[3-4]。替米沙坦除了通过对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的直接作用提高胰岛素敏感性外^[5],还能激活脂肪、骨骼肌和肝脏PPAR- γ ,促进胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用^[6],抑制炎症因子的产生^[2]。

研究发现^[7]吡格列酮为PPAR- γ 激动药,能增加人脂肪细胞中脂联素及其受体的mRNA表达。替米沙坦是PPAR- γ 的部分激动药,其分子结构与吡格列酮相似,其PPAR- γ 激动作用约是吡格列酮的25%~30%,但无致钠潴留和致肥胖等不良反应的发生^[8]。

替米沙坦是惟一在治疗剂量可激活PPAR- γ 的ARB, Vitale等^[9]报道,给40例原发性高血压患者随机服用替米沙坦80mg/d或者氯沙坦50mg/d治疗,疗程3个月。结果显示,替米沙坦改善空腹和餐后血糖、胰岛素抵抗和HbA1c的效果优于氯沙坦。有研究显示,给56例高血压伴糖尿病患者随机服用替米沙坦40mg或坎地沙坦8mg治疗共3个月,替米沙坦组血糖和脂联素的改善优于坎地沙坦组^[8]。氯沙坦、坎地沙坦虽然可以通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统对胰岛素抵抗的作用而改善葡萄糖代谢,但却不能激活PPAR- γ 。所以,替米沙坦在改善胰岛素抵抗方面明显优于其他ARB药物。

研究显示 2 型糖尿病患者不论有无大血管病变多存在胰岛素抵抗, 其血中 FBG、FINS、HOMA-IR 均高于对照组^[10]。因此有人提出, 将替米沙坦用于高血压伴胰岛素抵抗患者的早期干预治疗, 以改善胰岛素敏感性, 阻止或延缓糖尿病的发生。但是针对轻度或者早期的糖尿病, 以及糖耐量异常患者的研究^[11-14], 却未能发现替米沙坦显著改善血糖和胰岛素抵抗的结果。近期日本一项针对 263 例患者的回顾性研究^[15]显示, 替米沙坦的降糖作用只见于 HbA1c 相对较高的患者。

本研究选用替米沙坦和苯磺酸氨氯地平对糖尿病合并高血压的患者进行为期 6 个月的降压观察, 发现无论是 HbA1c, 还是空腹 C 肽、C 肽曲线下面积及 HOMA-IR, 替米沙坦组均较治疗前有了显著改善, 而苯磺酸氨氯地平组的糖代谢指标较治疗前无明显改变。虽然替米沙坦组观察到了显著差异, 但是当我们把试验组以治疗前 HbA1c 的水平进行分组后, 就发现在 HbA1c < 6.5% 患者中, 治疗 6 个月后, 无论是 HbA1c 的下降, 还是空腹 C 肽、C 肽曲线下面积和 HOMA-IR 的变化, 较治疗前都未见到显著性差异。也就是说, 试验组糖代谢指标的显著改善只见于 HbA1c 相对较高的患者。

本研究中对照组采用了含糖、脂代谢无明显影响的长效钙拮抗剂苯磺酸氨氯地平, 在良好控制血压的同时可排除其对血糖、血胰岛素的干扰^[16]。

在本研究中, 观察到替米沙坦在改善糖尿病合并高血压患者血糖、胰岛功能和胰岛素抵抗方面效果肯定, 但仅针对 HbA1c 相对较高的患者。而这也恰好可以解释之前一些研究中的差异。本研究存在一定局限性, 受治疗例数的限制, HbA1c 也未能细化分组比较, 延长治疗观察时间也可能提供进一步的结果。总之, 替米沙坦作为 ARB 类降压药物, 能够有效地改善糖尿病合并高血压患者的血糖水平和胰岛素抵抗, 但是将其用于高血压合并糖耐量异常和胰岛素抵抗的干预治疗, 尚待今后临床和动物实验共同研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 光敏, 宋滇平. 炎症因子与糖尿病及其血管并发症[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7: 264-266.
- [2] Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ modulating activity. *Hypertension*, 2004, 43: 993-1002.
- [3] Weber Ma, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet*, 2004, 363: 2049-2051.
- [4] McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1477-1490.
- [5] Kubik M, Chudek J, Admczak M, et al. Telmisartan improves cardiometabolic profile in obese patients with arterial hypertension. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 35: 281-289.
- [6] 陈正迪, 孙静, 杨杰书. 替米沙坦改善高血压患者的胰岛素抵抗. *中华高血压杂志*, 2012(20): 78-80.
- [7] 丁亚琴, 马向华, 沈捷, 等. 吡格列酮对人脂肪细胞中脂联素及其受体 mRNA 表达的影响. *医学研究生学报*, 2008, 21: 360-363.
- [8] Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor- γ activator. *Acta Diabetol*, 2005, 42 Suppl 1: S9-16.
- [9] Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol*, 2005, 4: 6.
- [10] 盛春永, 宋士洪, 王德忠, 等. 2 型糖尿病患者外周血单核细胞核因子- κ B 的活化对胰岛素抵抗及大血管病变的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2010, 4: 174-176.
- [11] Mori Y, Tanaka T, Matsuura K, et al. Influence of telmisartan on insulin response after glucose loading in obese patients with hypertension: ARB trial of hypertension in obese patients with hyperinsulinemia assessed by oral glucose tolerance test. (ATHLETE). *Adv Ther*, 2011, 28: 698-706.
- [12] Mori Y, Itoh Y, Tajima N. Telmisartan improves lipid metabolism and adiponectin production but does not affect glycemic control in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Adv Ther*, 2007, 24: 146-153.
- [13] Nakayama S, Watada H, Mita T, et al. Comparison of effects of olmesartan and telmisartan on blood pressure and metabolic parameters in Japanese early-stage type-2 diabetics with hypertension. *Hypertens Res*, 2008, 31: 7-13.
- [14] Hsueh W, Davidai G, Henry R, et al. Telmisartan effects on insulin resistance in obese or overweight adults without diabetes or hypertension. *J Clin Hypertens*, 2010, 12: 742-756.
- [15] Hamamoto Y, Honjo S, Kawasaki Y, et al. Relationship between telmisartan dose and glycaemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a retrospective study. *Clin Drug Investig*, 2012, 32: 577-582.
- [16] Ueshiba H, Miyachi Y. Effects of the long-acting calcium channel blockers, amlodipine, manidipine and cilnidipine on steroid hormones and insulin resistance in hypertensive obese patients. *Intern Med*, 2004, 43: 561-565.

(收稿日期: 2013-03-12)

(本文编辑: 戚红丹)

蒋秋明, 张熙洋, 王斌, 等. 替米沙坦对 2 型糖尿病患者血糖及胰岛功能影响的临床观察 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(14): 6663-6665.