

文章编号:1000-5404(2014)15-1635-04

论著

## 厄贝沙坦对2型糖尿病合并高血压患者胰岛素抵抗及胰岛β细胞功能的影响

谢洁, 蒲丹岚, 张莉, 廖涌, 胡治勇, 胡昌伦 (400061 重庆, 武警总队医院内分泌科)

**[摘要]** **目的** 观察厄贝沙坦对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并高血压患者胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)及胰岛β细胞功能的影响。**方法** 将94例初发T2DM合并高血压患者随机分为两组( $n=47$ ):厄贝沙坦组、苯磺酸氨氯地平组,分别给予厄贝沙坦和苯磺酸氨氯地平治疗12周。比较治疗前后两组患者体质量指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, WC)、血压(blood pressure, BP)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting plasma insulin, FINS)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c),并采用稳态模式评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素分泌指数(HOMA-β)及治疗前后的变化。**结果** 治疗12周后,两组患者治疗后的BP、FBG、HbA1c均较治疗前降低(均 $P<0.05$ ),两组患者治疗后的胰岛素分泌指数均较治疗前升高(均 $P<0.05$ ),两组治疗前后WC、BMI、TG、TC、LDL-c、HDL-c差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。厄贝沙坦组治疗后胰岛素抵抗指数较治疗前下降[3.79(2.51~4.99) vs 4.58(3.38~5.94),  $P<0.05$ ],氨氯地平组治疗前后胰岛素抵抗指数差异无统计学意义[3.90(2.52~5.26) vs 3.90(2.52~5.26),  $P>0.05$ ]。**结论** 厄贝沙坦在降低血压的同时,可能改善T2DM患者的胰岛素抵抗。

**[关键词]** 厄贝沙坦;胰岛素抵抗;2型糖尿病

**[中图分类号]** R544.1; R587.1; R972.4

**[文献标志码]** A

## Effects of irbesartan on insulin resistance and β-cell function in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hypertension

Xie Jie, Pu Danlan, Zhang Li, Liao Yong, Hu Zhiyong, Hu Changlun (Department of Endocrinology, Chongqing Armed Police Hospital, Chongqing, 400061, China)

**[Abstract]** **Objective** To determine the effects of irbesartan on insulin resistance and islet β-cell function in the patients with type2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with hypertension. **Methods** Ninety-four patients with newly diagnosed T2DM complicated with hypertension admitted in our hospital from November 2011 to March 2012 were prospectively enrolled in this study. They were randomly assigned into 2 groups and received either irbesartan (150 to 300 mg/d) or amlodipine (5 to 10 mg/d) treatment for 12 weeks. The clinical characteristics, such as body mass index (BMI), waist circumference (WC), blood pressure (BP), fasting plasma glucose (FBG) and insulin (FINS), and serum levels of glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG), total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) were collected before and after treatment. Homeostasis model assessment (HOMA) was used to calculate the insulin resistance index (HOMA-IR = fasting serum insulin fasting serum glucose/22.5) and insulin secretion index (HOMA-β = fasting serum insulin × 20/ fasting glucose-3.5). **Results** After 12 week treatment, the BP, FBG and HbA1c were decreased, while the insulin secretion index was significantly increased in both groups ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the WC, BMI, TC, LDL-c and HDL-c in the 2 groups before and after the treatment ( $P>0.05$ ). The insulin resistance index was obviously decreased in irbesartan group after the treatment [3.79 (2.51 to 4.99) vs 4.58 (3.38 to 5.94),  $P<0.05$ ], while there was no obvious alteration in the amlodipine group [3.90 (2.52 to 5.26) vs 3.90 (2.52 to 5.26),  $P>0.05$ ].

**[通信作者]** 廖涌, E-mail: liaoyong00133@sina.com

**[优先出版]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20140711.0851.001.html>(2014-07-11)

**Conclusion** While effectively controlling the blood pressure, irbesartan can improve the insulin resistance in T2DM patients.

**[Key words]** irbesartan; insulin resistance; type2 diabetes mellitus

Corresponding author: Liao Yong, E-mail: liaoyong00133@sina.com

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)与高血压是心脑血管疾病的重要危险因素,严重威胁人类的健康。然而T2DM与高血压常集聚发病,并伴有不同程度的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和高胰岛素血症<sup>[1]</sup>。厄贝沙坦是血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)家族成员之一,可选择性地拮抗血管紧张素II受体,在降压、抑制左室肥厚及保护肾脏方面具有较好的疗效<sup>[2]</sup>。相关研究显示,厄贝沙坦在治疗高血压患者时,能显著改善患者的胰岛素抵抗,降低血中胰岛素的水平<sup>[3]</sup>。本研究观察给予厄贝沙坦和苯磺酸氨氯地平治疗12周,两组患者治疗前后的体质量指数(body mass index, BMI)、腰围(waist circumference, WC)、血压(blood pressure, BP)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素(fasting plasma insulin, FINS)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-HOMA-insulin resistance index, HOMA-IR)、胰岛素分泌指数(HOMA- $\beta$  cell Secretion index, HOMA- $\beta$ )的变化情况,探讨厄贝沙坦在降压的同时对T2DM患者胰岛素抵抗及胰岛 $\beta$ 细胞功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取2011年11月至2012年3月在本科就诊并住院治疗的初发T2DM合并高血压的患者94例。纳入标准:符合T2DM及高血压诊断标准(糖尿病按WHO 1998年诊断标准、高血压按WHO/ISH 1999年诊断标准);高血压1~2级患者;糖尿病病程 $\leq 6$ 个月;年龄30~70岁; $18.5 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 28 \text{ kg/m}^2$ 。排除标准:继发性高血压及继发性糖尿病;严重的糖尿病急慢性并发症;既往使用过胰岛素增敏剂, GLP-1或DPP-IV抑制剂类药物, ACEI、ARB或CCB类降压药物,糖皮质激素等对血糖有影响的药物;严重肝肾功能不全患者;妊娠妇女;有严重心脑血管病史或临床表现;5年之内有恶性肿瘤史;重大手术前后;严重烟酒嗜好;精神、神经障碍。整个临床实验经重庆市武警总队医院伦理委员会批准,入选患者签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 试验方法 将入选者通过抽签法简单随机分配到厄贝沙坦组(47例)[男性29例,女性18例,年龄(61 $\pm$ 7)岁]及苯磺酸氨氯地平组(47例)[男性32例,女性15例,年龄(61 $\pm$ 7)岁]。在双盲的情况下分别给予厄贝沙坦(安博维150~300 mg每天1次)及苯磺酸氨氯地平(络和喜5~10 mg每天1次)降压治

疗12周。厄贝沙坦组口服降糖药物用药情况:二甲双胍单药1例、拜糖平单药1例、二甲双胍联合拜糖平3例、二甲双胍联合磺脲类20例、二甲双胍联合诺和龙10例、磺脲类单药6例、诺和龙单药6例;氨氯地平组口服降糖药物用药情况:二甲双胍单药3例、拜糖平单药2例、二甲双胍联合拜糖平1例、二甲双胍联合磺脲类16例、二甲双胍联合诺和龙14例、磺脲类单药7例、诺和龙单药4例。按照其血糖情况调整口服降糖药物。检测用药前后患者的BMI、WC、SBP、DBP、FBG、FINS、TG、TC、LDL-c、HDL-c、HbA1c。并采用稳态模式评估法计算两组患者的HOMA-IR(HOMA-IR=空腹胰岛素 $\times$ 空腹血糖/22.5)及HOMA- $\beta$ (HOMA- $\beta$ =空腹胰岛素 $\times$ 20/空腹血糖-3.5)。BMI=体质量(kg)/身高<sup>2</sup>(m<sup>2</sup>)。

1.2.2 标本收集 患者于随机分组时及用药12周后两次采集隔夜8 h静脉血,离心分离血浆测定FBG、FINS、TG、TC、LDL-c、HDL-c、HbA1c等;血浆葡萄糖测定采用氧化酶法;血浆胰岛素(FIns)测定采用放射免疫法;HbA1c测定采用高压液相法;血脂测定采用酶法。并由专人测量身高、体质量、血压、腹围等。

### 1.3 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的计量资料采用中位数和4分位数M(P25~P75)表示,基线两组间符合正态分布的计量资料采用两样本 $t$ 检验,基线两组间不符合正态分布的计量资料采用非参数检验。两组用药前后符合正态分布的计量资料采用配对 $t$ 检验,两组用药前后不符合正态分布的计量资料采用两相关样本的非参数检验。

## 2 结果

### 2.1 两组间临床基线资料的比较

厄贝沙坦组47例,其中男性29例,女性18例,年龄(61 $\pm$ 7)岁;氨氯地平组47例,其中男性32例,女性15例,年龄(61 $\pm$ 7)岁。两组间年龄、性别构成差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组间用药前FPG、FINS、HOMA-IR、HOMA- $\beta$ 、HbA1c、SBP、DBP、WC、BMI、TG、TC、LDL-c、HDL-c的基线水平差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ,表1)。

### 2.2 两组试验期间口服降糖药物种类构成情况比较

除胰岛素增敏剂、GLP-1、DPP-IV抑制剂对胰岛素抵抗有改善作用外,磺脲类促泌剂、格列奈类、糖苷酶抑制剂等也对胰岛素抵抗的改善有一定影响,为避免降糖药物对试验结果的混杂,现对两组试验期间口服降糖药物种类构成情况进行比较。将两组患者降糖药物用药情况按双胍类、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂、磺脲类、格列奈类整理成频数分布表(表2)。运用行 $\times$ 列表资料的 $\chi^2$ 检验比较两组患者口服降糖药物用药情况的构成比,经计算 $\chi^2 = 0.35, \nu = 3, P = 0.95$ ;按 $\alpha = 0.05$ 水准,两组患者口服降糖药物种类构成比差异无统计学意义。

表1 厄贝沙坦组与氨氯地平组患者用药前后各临床指标值的比较(n=47)

组别	空腹血糖(mmol/L)			空腹胰岛素(mU/L)			HOMA-胰岛素抵抗指数			HOMA-β			HbA1c(%)		
	基线	12周	P值	基线	12周	P值	基线	12周	P值	基线	12周	P值	基线	12周	P值
厄贝沙坦组	8.6 (8.1~9.9)	6.5 (5.6~7.2)	<0.01	11.35 (8.30~14.78)	14.63 (10.22~16.50)	0.047	4.58 (3.38~5.94)	3.79 (2.51~4.99)	0.011	43.25 (28.12~56.53)	90 (63.53~154.62)	<0.01	8.10 (6.7~9.9)	6.6 (6.1~7.3)	<0.01
氨氯地平组	8.3 (7.1~9.2)	6.9 (6.3~8.2)	<0.01	10.20 (6.93~13.32)	12.05 (8.90~15.16)	0.007	3.90 (2.52~5.26)	3.90 (2.52~5.26)	0.363	42.98 (32.51~69.12)	65.09 (48.79~100.41)	<0.01	7.5 (6.6~10.1)	6.7 (6.2~7.6)	<0.01

  

组别	收缩压(mmHg)			舒张压(mmHg)			腰围(cm, $\bar{x} \pm s$ )			体重指数(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )			TG(mmol/L)		
	基线	12周	P值	基线	12周	P值	基线	12周	P值	基线	12周	P值	基线	12周	P值
厄贝沙坦组	166 (158~172)	120 (110~124)	<0.01	86 (80~92)	70 (68~76)	<0.01	86.94±6.59	23.80±2.31	0.068	24.23±2.07	23.80±2.31	0.068	1.50 (1.11~2.44)	1.50 (1.15~2.06)	0.331
氨氯地平组	165 (155~170)	120 (112~122)	<0.01	88 (80~90)	72 (70~74)	<0.01	85.24±6.05	85.12±5.21	0.821	24.09±2.34	23.99±2.04	0.524	1.76 (1.43~3.17)	1.88 (1.24~2.43)	0.022

  

组别	TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )			LDL-c(mmol/L)			HDL-c(mmol/L)			尿微量白蛋白/肌酐值(mg/g, $\bar{x} \pm s$ )		
	基线	12周	P值	基线	12周	P值	基线	12周	P值	基线	12周	P值
厄贝沙坦组	5.09±1.13	5.00±1.08	0.516	2.89(2.32~3.86)	2.92(2.17~3.56)	0.863	1.13(1.0~1.22)	1.18(1.04~1.33)	0.011	3.04±12.17	2.80±9.49	0.904
氨氯地平组	5.42±0.93	5.37±1.01	0.752	3.11(2.41~3.84)	2.91(2.49~3.67)	0.707	1.17(1.00~1.29)	1.25(1.02~1.47)	0.238	2.25±5.52	2.31±3.42	0.871

表2 厄贝沙坦组与氨氯地平组患者口服降糖药物频数分布(n=47)

组别	双胍类	α-葡萄糖苷酶抑制剂	磺脲类	格列奈类	合计
厄贝沙坦组	34	4	26	16	80
氨氯地平组	34	3	23	18	78
合计	68	7	49	34	158

### 2.3 两组用药前后临床和生化指标的比较

厄贝沙坦组治疗前后FBG、FINS、HOMA-IR、HOMA-β、HbA1c、SBP、DBP差异有统计学意义;厄贝沙坦组用药12周后FBG、HOMA-IR、HbA1c、SBP、DBP均较用药前显著降低( $P < 0.05$ );FINS、HOMA-β较用药前显著升高( $P < 0.05$ );HOMA-IR在治疗后胰岛素抵抗指数较治疗前下降( $P < 0.05$ )。氨氯地平组用药12周后FBG、HbA1c、SBP、DBP均较用药前显著降低( $P < 0.05$ );HOMA-β较治疗前显著升高( $P < 0.05$ );FINS及HOMA-IR在治疗前后差异无统计学意义。两组治疗前后WC、BMI、TG、TC、LDL-c、HDL-c差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

### 3 讨论

研究表明胰岛素抵抗是T2DM与高血压共同的病理生理学基础。胰岛素抵抗是指在胰岛素作用的靶组织中,一定量的胰岛素的生物学效应低于预计的正常水平<sup>[4-5]</sup>。因此,对于T2DM并发高血压患者,应改善其胰岛素敏感性减轻胰岛素抵抗。在选择高血压药物时,可优化选择兼顾对胰岛素抵抗有改善的药物。

厄贝沙坦是血管紧张素II受体拮抗剂(ARB),在临床上作为治疗高血压的常用药物之一。胰岛素抵抗与高血压关系密切,在控制血压的同时改善胰岛素抵抗在降低高血压并发症、改善预后方面有重要作用。ARB在降压的同时对胰岛素抵抗的影响已引起了临

床工作者的广泛关注。研究发现,厄贝沙坦可提高大鼠骨骼肌胰岛素介导的葡萄糖转运效能,从而提高胰岛素敏感性<sup>[6]</sup>。Munoz等<sup>[7]</sup>还发现连续给患有高胰岛素血症的zucker大鼠服用厄贝沙坦,能有效改善大鼠的高胰岛素血症,促进胰岛素信号传导,改善胰岛素抵抗。相关研究显示,噻嗪类利尿剂、β受体阻滞剂可加重胰岛素抵抗,而钙拮抗剂对胰岛素抵抗无影响<sup>[8]</sup>。本研究同时选择对胰岛素抵抗无影响的钙拮抗剂(苯磺酸氨氯地平)进行对照实验,旨在探讨ARB厄贝沙坦降压的同时对胰岛素抵抗的影响。

胰岛β细胞分泌功能受损是T2DM的一种重要的病理生理机制。Agil等<sup>[9]</sup>和Shiny等<sup>[10]</sup>在细胞及动物体内发现:T2DM患者的胰岛可能呈现慢性炎症的表现,同时炎症反应可通过抑制胰岛素受体底物引起β细胞凋亡增加,使糖尿病病情加重。Du等<sup>[11-12]</sup>研究认为血管紧张素II以浓度和时间依赖的方式刺激人脐静脉血管内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)、核因子-κB(NF-κB)、TNF-α、IL-6的表达。细胞实验表明在动脉粥样硬化发生、发展过程中,厄贝沙坦能抑制HUVEC、NF-κB的激活与TNF-α、IL-6的表达,提示厄贝沙坦可能存在潜在的抗炎作用,进而改善机体胰岛素抵抗及胰岛细胞功能。

既往研究多着力于体外及动物实验,本研究主要针对2型糖尿病合并高血压的人群。通过对连续服用厄贝沙坦12周T2DM合并高血压的患者进行观察,血压在得到有效控制的同时,机体胰岛素抵抗及胰岛β细胞的分泌功能较对照组均得到改善。氨氯地平治疗后胰岛β细胞的分泌功能也得到改善,但机体胰岛素抵抗程

度并无无明显变化。尽管本研究存在单中心住院患者的选择偏倚、样本量小、观察时间短等不足之处,但在经过统计处理尽量排除混杂因素的情况下仍得到了与体外及动物实验相一致的结论。希望将来能有更大样本量多中心随机双盲的 RCT 实验进一步验证。此外,本研究仅对于厄贝沙坦进行分析,其他种类 ACEI/ARB 药物是否具有相似作用,还有待进一步探讨。

厄贝沙坦改善胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞的分泌,是通过抑制机体的炎症细胞因子,从而抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,抑或是直接抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,减少下游炎症细胞因子的表达,有待继续深入研究。以往的研究表明高血压、肥胖、脂代谢异常者均存在高胰岛素血症。当血管紧张素 II 的表达明显的增加时,糖原分解也明显加快,并兴奋交感神经,使细胞内离子失衡,导致机体出现高胰岛素血症<sup>[13-14]</sup>。本研究中,两组患者的胰岛分泌指数均有改善,其可能的机制在于,两组均能有效地降低患者的血压,使患者的血压恢复到正常范围,并且两组患者的血糖均得到良好的控制,从而能够改善机体的高胰岛素血症,逐渐促使胰岛素受体数量及其功能恢复,同时增加人体对葡萄糖的吸收和改善胰岛素的信号传导。此外,还可能诱导脂肪生成酶的表达增加,间接提高糖代谢。

在制定疾病治疗策略时往往面临多种选择,最佳的治疗策略应使患者的成本受益比最优化。本研究显示厄贝沙坦在降压的同时可具有改善胰岛素抵抗的作用。作为具有降压、改善糖代谢、胰岛素抵抗及胰岛  $\beta$  细胞功能等多靶点作用机制的药物,能为患者带来降压外的更多获益。可为临床用药选择提供一定的参考。

#### 参考文献:

- [1] Derosa G, Cicero A F, D' Angelo A, *et al.* Telmisartan and irbesartan therapy in type 2 diabetic patients treated with rosiglitazone: effects on insulin-resistance, leptin and tumor necrosis factor-alpha [J]. *Hypertens Res*, 2006, 29(11): 849 - 856.
- [2] 林泽鹏, 张治伟, 赵有生, 等. 厄贝沙坦长期治疗对原发性高血压患者左室肥厚及心功能的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗*, 2005, 10(2): 219 - 221.
- [3] Parhofer K G, Birkeland K I, DeFronzo R, *et al.* Irbesartan has no short-term effect on insulin resistance in hypertensive patients with additional cardiometabolic risk factors (i-RESPOND) [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(2): 160 - 168.
- [4] 张天弼, 冯慧斌, 林斌, 等. 2 型糖尿病合并高血压患者胰岛素抵抗与 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子的关系研究 [J]. *中国实用医药*, 2011, 6(27): 6 - 7.
- [5] 李明, 郭喜朝, 李金升, 等. 老年人群心、脑血管病的特殊性及其防治 [J]. *武警医学*, 2010, 21(2): 163 - 166.
- [6] Lastra G, Santos F R, Hooshmand P, *et al.* The novel angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil ameliorates insulin resistance induced by chronic angiotensin II treatment in rat skeletal muscle [J]. *Cardiorenal Med*, 2013, 3(2): 154 - 164.
- [7] Munoz M C, Giani J F, Dominici F P, *et al.* Long-term treatment with an angiotensin II receptor blocker decreases adipocyte size and improves insulin signaling in obese Zucker rats [J]. *J Hypertens*, 2009, 27(12): 2409 - 2420.
- [8] Fukuzawa M, Satoh J, Sagara M, *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibitors suppress production of tumor necrosis factor-alpha *in vitro* and *in vivo* [J]. *Immunopharmacology*, 1997, 36(1): 49 - 55.
- [9] Agil A, Reiter R J, Jimenez-Aranda A, *et al.* Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats [J]. *J Pineal Res*, 2013, 54(4): 381 - 388.
- [10] Shiny A, Regin B, Balachandrar V, *et al.* Convergence of innate immunity and insulin resistance as evidenced by increased nucleotide oligomerization domain (NOD) expression and signaling in monocytes from patients with type 2 diabetes [J]. *Cytokine*, 2013, 64(2): 564 - 570.
- [11] Du N, Feng J, Hu L J, *et al.* Angiotensin II receptor type 1 blockers suppress the cell proliferation effects of angiotensin II in breast cancer cells by inhibiting AT1R signaling [J]. *Oncol Rep*, 2012, 27(6): 1893 - 1903.
- [12] Fujino M, Miura S, Kiya Y, *et al.* A small difference in the molecular structure of angiotensin II receptor blockers induces AT1 receptor-dependent and -independent beneficial effects [J]. *Hypertens Res*, 2010, 33(10): 1044 - 1052.
- [13] Franklin S S, Neutel J M. Efficacy and safety of irbesartan/HCTZ in severe hypertension according to cardiometabolic factors [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2010, 12(7): 487 - 494.
- [14] 崔树恒, 李兴. 厄贝沙坦联合二甲双胍治疗高血压病伴胰岛素抵抗的疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2008, 6(2): 153 - 154.

(收稿:2014-02-08;修回:2014-04-27)

(编辑 王红)