基础研究 文章编号:0253-3626(2009)08-1036-03

吡格列酮对初诊 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度的影响

何 云,王午喜,李 茜,顾峻菱,朱爱东
(重庆市第五人民医院内分泌科,重庆 400062)

【摘 要】目的:探讨吡格列酮对初诊 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度(Carotid intima-media thickness,CIMT)的影响,分析其抑制动脉粥样硬化的可能机理。方法:62 例初诊 2 型糖尿病患者随机分成吡格列酮治疗组(31 例)与对照组(31 例),治疗前后检测 CIMT 及相关生化指标。结果:吡格列酮治疗组治疗后,CIMT 值显著下降($P<0.01$),同时空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血清 hsCRP 显著下降($P<0.01$)。而对照组除 FPG 和 HbA1c 下降具统计学意义($P<0.01$)外,其他各项指标无明显变化($P>0.05$)。结论:吡格列酮可能通过降低胰岛素抵抗及抗炎作用而显著降低初诊 2 型糖尿病患者 CIMT 水平,抑制糖尿病患者早期动脉粥样硬化的发生和发展。

【关键词】吡格列酮;2 型糖尿病;颈动脉内膜中层厚度;噻唑烷二酮类药物;动脉粥样硬化
【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-02-18

Effects of pioglitazone on carotid intima-media thickness in newly diagnosed type 2 diabetic patients

HE Yun, et al
(*Department of Endocrinology, the Fifth People's Hospital of Chongqing*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the change of carotid intima-media thickness (CIMT) in newly diagnosed patients with type 2 diabetic in response to pioglitazone and to analyse a possible mechanism of anti-atherosclerosis effects of pioglitazone. *Method*: Sixty-two newly diagnosed type 2 diabetic patients were randomly enrolled into treatment group with pioglitazone and control group. The CIMT and some relative biochemical indicators were measured. *Results*: After treatment with pioglitazone, the CIMT, fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c), fasting insulin (FINS), high sensitive C reactive protein (hsCRP) and insulin resistance index (HOMA-IR) decreased significantly ($P<0.01$). Most data had no marked changes in the control group ($P>0.05$) but that the concentration of FPG and HbA1c were markedly lower than those before management ($P<0.01$). *Conclusion*: Pioglitazone slowed progression of CIMT in the newly diagnosed type 2 diabetic patients. Pioglitazone maybe delay the occurrence and development of atherosclerosis via the decreased insulin resistance and anti-inflammation actions.

【Key words】Pioglitazone; Type 2 diabetes disease; Carotid intima-media thickness; Thiazolidinediones; Atherosclerosis

随着人们饮食结构、生活方式的改变,糖尿病的发生率呈明显上升趋势。大血管并发症是 2 型糖尿病患者的主要死因,而大血管并发症的病理基础是动脉粥样硬化。早期发现动脉粥样硬化、及时干预治疗可防止糖尿病并发症,降低糖尿病心脑血管疾病的死亡率。颈动脉内膜中层厚度(Carotid intima-media thickness,CIMT)是反映早期动脉粥样硬化的客观指标。本研究观察了吡格列酮相较于磺脲类药物格列比嗪对初诊 2 型糖尿病患者 CIMT 的影响,并探讨其可能的机理。

作者介绍:何 云(1972-),女,主治医师,硕士,研究方向:内分泌相关疾病。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2007 年 3 月~2008 年 1 月在我院内分泌科门诊和住院的初诊 2 型糖尿病患者 62 例,平均年龄(52.3±8.9)岁,其中男性 33 例,女性 29 例,体重指数(BMI)24.6±3.9。所有患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断标准,以随机数字表法随机分为试验组和对照组各 31 例,2 组患者年龄、性别、体重、BMI、HbA1c 和血脂相匹配。排除标准:(1)近期有糖尿病酮症、高渗、严重感染或其他应激情况;(2)有症状的冠心病、脑血管病或外周动脉疾病;(3)对磺脲类或噻唑烷二酮类过敏者或不能耐受者;(4)ALT 在正常上限的 2.5 倍以上,或血肌酐大于 178 μmol/L;有活动性肝病或黄疸者;(5)妊娠

期妇女、合并高血压及 BMI>30kg/m² 者。

1.2 方法

所有患者在严格糖尿病饮食和运动的基础上，试验组予吡格列酮 15 mg/d，对照组予格列比嗪 5~15 mg/d，共 24 周。治疗期间均不用非甾体抗炎药、降脂药、抗凝剂（除阿司匹林外）、血管扩张剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）及血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂。

1.3 观察指标

治疗前后所有患者均取空腹静脉血浆，葡萄糖氧化酶法测定 FPG，金标免疫法测定 HbAlc，双抗体放射免疫分析法测定空腹血清胰岛素（FINS），免疫比浊法测定高敏 C 反应蛋白（hsCRP），血浆甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）用奥林巴斯全自动生化仪检测。胰岛素抵抗指数（HOMA IR）采用公式 HOMA IR＝FINS×FBG/22.5 计算，采用自然对数转换后进行统计学分析。颈动脉超声检查由专人操作，采用惠普公司 SONOS5500 型彩色多普勒超声诊断仪，探头频率 10 MHz。患者取去枕仰卧位，头偏向受检对侧，分别探测双侧颈总动脉（CCA）分叉近侧 1cm 处测定 IMT 值，左右颈总动脉各测量 3 次，取其平均值为平均 CIMT。

1.4 统计学方法

所有数据采用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 SPSS12.0 统计软件进行数据分析，治疗前后比较、组间治疗后比较采用 t 检验，以 $P \leqslant 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后两组患者血糖和胰岛素抵抗指数情况

见表 1。治疗后两组患者 FPG 和 HbA1c 均显著下降（$P<0.01$），两组间比较无明显差异（$P>0.05$）。治疗后吡格列酮治疗组 FINS、HOMA-IR 显著降低（$P<0.01$），而对照组治疗前后差异无统计学意义。

2.2 治疗前后两组患者 hsCRP 和 CIMT 值情况

见表 2。治疗后吡格列酮治疗组 hsCRP 和 CIMT 显著降低（$P<0.01$）。对照组治疗前后差异无统计学意义。

2.3 其他指标的变化

治疗前后两组患者体重、BMI 和血脂无明显变化（$P>0.05$）。3 例出现一过性低血糖症状，经调整用药剂量后未再次发生；1 例患者出现轻度双下肢凹陷性水肿，但均完成疗程没有停药；无 1 例出现转氨酶升高大于正常上限的 2.5 倍以上。

3 讨 论

糖尿病人群是心血管疾病的高危人群，糖尿病患者死于心血管疾病的危险较正常人群高 2~5 倍[1]。美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告（NCEP-ATPⅢ）指出，糖尿病是冠心病的等危症。糖尿病人群心血管事件发生和死亡率高的原因在于动脉粥样硬化。研究显示，动脉粥样硬化始于 2 型糖尿病发生之前，一旦进入血糖增高阶段其过程加速[2]。在糖耐量减低的人群中 CIMT 增加[3]，意味着在糖尿病的前期即存在动脉粥样硬化风险增加。目前临床上多采用冠状动脉造影作为判断动脉粥样硬化的指标，往往不能发现轻中度的早期病变。而超声检测 CIMT 是早期发现动脉粥样硬化的无创方

表 1 两组治疗前后血糖、胰岛素、胰岛素抵抗指数的变化（$\bar{x} \pm s$）

组别		n	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	FINS(mUl/L)	HOMA-IR
治疗组	治疗前	31	8.31 ± 2.57	7.45 ± 0.85	14.2 ± 6.67	5.4 ± 1.81
	治疗后		7.08 ± 1.23*	7.01 ± 0.60*	10.6 ± 4.03*#	3.1 ± 0.92*#
对照组	治疗前	31	8.29 ± 2.48	7.42 ± 0.82	14.9 ± 6.72	5.2 ± 1.82
	治疗后		7.12 ± 1.02*	6.98 ± 0.60*	13.1 ± 5.02	4.7 ± 1.77

与治疗前比较 *$P<0.01$；与对照组比较，#$P<0.05$

表 2 两组治疗前后 hsCRP 和 CIMT 值的变化（$\bar{x} \pm s$）

组别		n	hsCRP(mgl/L)	CIMT(mm)
治疗组	治疗前	31	7.64 ± 1.34	1.18 ± 0.17
	治疗后		5.61 ± 1.07*#	0.94 ± 0.13*#
对照组	治疗前	31	7.62 ± 1.37	1.20 ± 0.18
	治疗后		7.61 ± 1.33	1.23 ± 0.19

与治疗前比较 *$P<0.01$；与对照组比较，#$P<0.05$

法,其安全、经济、准确、重复性好,可发现尚无粥样斑块的血管内膜增厚[4],常被作为一种替代性研究终点。

在本研究中,初诊 2 型糖尿病患者治疗后,在两组 FPG、HbA1c 均得以改善的情况下,吡格列酮治疗组 CIMT 水平明显降低,对照组则无明显变化。表明在 2 型糖尿病早期应用吡格列酮治疗可降低动脉内膜厚度,对抑制动脉粥样硬化有重要意义,且其抗动脉粥样硬化的作用独立于降血糖作用。

2 型糖尿病和动脉粥样硬化性疾病存在共同的发病机制,即"共同土壤"假说。胰岛素抵抗和慢性炎症在其中起着重要的作用[5]。高血糖环境下脂质易发生氧化等化学修饰,并在代谢过程中损伤血管壁内皮细胞,使管壁通透性增加,刺激单核细胞游走进入管壁,形成单核细胞泡沫化,为 IMT 增厚、动脉粥样硬化病变发生、发展提供了基础[6]。hsCRP 为炎性标志物中最主要、最敏感的一种,在动脉粥样硬化形成和发展过程中,炎症反应所引起的作用日益受到重视[7],2 型糖尿病患者的血浆 CRP 水平增高,与糖尿病导致大血管病变密切相关[8]。

吡格列酮是人工合成的噻唑烷二酮类(TZDs)药物,通过激活细胞内过氧化物酶增殖活化受体 γ(PPARγ)提高靶组织对胰岛素的敏感性,同时改善 β 细胞产生胰岛素的能力,被应用于 2 型糖尿病的治疗。研究表明,PPARγ 激动剂可通过改善胰岛素抵抗、改善脂代谢紊乱、保护血管内皮功能、调节炎性细胞因子及表面粘附分子的表达、抑制平滑肌细胞增殖和迁移而发挥抗动脉粥样硬化的作用[9-11]。

本研究发现,经吡格列酮治疗 24 周后,初诊 2 型糖尿病患者 CIMT 水平下降的同时,胰岛素抵抗减轻、血清 hsCRP 水平显著降低,与报道相似[10,12],提示吡格列酮降低 CIMT 可能与改善胰岛素抵抗及减轻炎症反应有关。总之,吡格列酮不仅能改善胰岛素抵抗、降低血糖,而且可以抑制 2 型糖尿病患者早期动脉粥样硬化的发生、发展,早期使用吡格列酮可能减少 2 型糖尿病患者心脑血管事件风险。

参 考 文 献

[1] Heinig R E. The patient with diabetes:preventing cardiovascular complications[J].Clin Cardiol,2006,29(10 s): 13-20.

[2] James S,Pankow,David K,et al.Car diometabolic risk in impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance:the atherosclerosis risk in communities study[J]. Diabetes Care,2007,30 (2) :325-331.

[3] Hunt K J,Williams K,Rivera D,et al.Elevated carotid artery intima-media thickness levels in individuals who subsequently develop type 2 diabetes[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2003,23(10): 1715-1716.

[4] Micaela E,Adam K,Brian K,et al. Comparison of B-mode ultrasound,3-dimensional ultrasound,and magnetic resonance imaging measurements of Carotid atherosclerosis [J]. J Ultrasound Med,2008,27 (9): 1321-1334.

[5] Dandona P,Aljada A,Chaudhuri A,et al. The potential influence of inflammation and insulin resistance on the pathogensis and treatment of atherosclerosisrelated complications in type 2 diabetes[J]. J Clin Endo crinol Metab,2003,88(6): 2422-2429.

[6] Jarvisalo M,Raitakari M,Toikka J,et al. Endothelial dysfunction and increased arterial intima-media thickness in children with type l diabetes[J]. Cirulation,2004,109(4): 1750-1755.

[7] René R S,Packard,Peter L. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction[J].Clin Chem, 2008,54(1): 24-38.

[8] David M,Capuzzi,Jeffrey S,et al. C-Reactive protein and cardiovascular risk in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: controversy and challenge[J]. Clin Diabetes,2007,25(1): 16-22.

[9] Howard N,Hodis,Wendy J,et al. Effect of peroxisome proliferator - activated receptor γ agonist treatment on subclinical atherosclerosis in patients with isulin-requiring type 2 Diabetes[J]. Diabetes Care,2006,29 (7): 1545-1553.

[10] Theodore M,Peter M M,Steven B,et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes[J]. JAMA,2006,297(21):2572-2581.

[11] Szapary P O,Bloedon L T,Samaha F F,et al. Effects of pioglitazone on lipoproteins,inflammatory markers,and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome[J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2006, 26(1):182-188.

[12] 徐方江,于凤玲,于凤泉,等.吡格列酮治疗早期糖尿病肾病微量白蛋白尿及 C 反应蛋白水平观察[J]. 重庆医学,2005,34(1):56-57.

(责任编辑:冉明会)