

二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者相关指标的影响

孔永红^{1*}, 杨小东²(1.驻马店市中心医院药剂科, 河南 驻马店 463000; 2.驻马店市中心医院综合内科, 河南 驻马店 463000)

中图分类号 R587.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1618-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.12

摘要 目的:探讨二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者相关指标的影响。方法:136例肥胖型2型糖尿病患者随机均分为对照组和观察组。所有患者均完善常规检查,进行糖尿病常规教育,控制饮食、加强运动锻炼。在此基础上,对照组患者给予格列齐特片(Ⅱ)80 mg,每日1次,并实时监测血糖水平,根据空腹血糖水平调整用药量,使空腹血糖达到3.9~6.1 mmol/L;观察组患者给予二甲双胍肠溶片0.5 g,每日2次。两组均治疗12周后比较。观察两组患者治疗前后糖化血红蛋白(HbA_{1c})、体质量指数(BMI)、抵抗素、胰岛素样生长因子1(IGF-1)及相关炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]水平,并记录不良反应发生情况。结果:治疗后,两组患者抵抗素、IGF-1、IL-6、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者BMI、IL-1 β 、TNF- α 水平均显著低于同组治疗前和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者HbA_{1c}水平均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:二甲双胍能够改善肥胖型2型糖尿病患者的胰岛素抵抗,抑制炎症反应。

关键词 二甲双胍;肥胖型2型糖尿病;胰岛素样生长因子1;抵抗素;炎症因子

Effect of Metformin on Related Indicators of Obese Patients with Type 2 Diabetes

KONG Yonghong¹, YANG Xiaodong²(1.Dept. of Pharmacy, Central Hospital of Zhumadian City, Henan Zhumadian 463000, China; 2.Dept. of General Medicine, Central Hospital of Zhumadian City, Henan Zhumadian, 463000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the effect of metformin on related indicators of obese patients with type 2 diabetes. METHODS: 136 obese patients with type 2 diabetes were randomly divided into control group and observation group. All patients were given conventional examination, conventional education about diabetes, diet control and stressed physical exercise. Based on it, control group was given 80 mg Metformin tablet (Ⅱ), once a day, and monitored blood glucose levels, the dosage was adjusted based on fasting blood glucose levels to ensure blood glucose in 3.9-6.1 mmol/L; observation group was given 0.5 g Metformin enteric-coated tablet, twice a day. The 2 groups were compared after 12 weeks treatment. The glycated hemoglobin (HbA_{1c}), body mass index (BMI), resistin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), inflammatory cytokines [interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)] levels in 2 groups before and after treatment were observed, and the incidence of adverse reactions in 2 groups was recorded. RESULTS: After treatment, resistin, IGF-1, IL-6 and hs-CRP levels in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group; the differences were statistically significant ($P<0.05$); BMI, IL-1 β and TNF- α levels in observation group were significantly higher than before and control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); HbA_{1c} level in 2 groups was significantly lower than before, the difference was statistically significant ($P<0.05$), but there was no significant difference between 2 groups ($P>0.05$); BMI level in observation group was lower than before and control group, and there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Metformin can effectively improve insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes and inhibit the inflammatory reaction.

KEYWORDS Metformin; Obese patients with type 2 diabetes; Insulin-like growth factor-1; Resistin; Inflammatory cytokines

- 舒利4种制剂中的有关物质[J].第二军医大学学报, 2014, 35(11):1267.
- [8] 唐涛, 费素娟, 刘军权, 等.PPAR- γ 通路在尼美舒利抑制胃癌小鼠癌细胞生长中的作用[J].肿瘤学杂志, 2013, 19(5):327.
- [9] 刘淑华.反相高效液相色谱法测定尼美舒利胶囊的含量[J].中国药业, 2013, 22(13):31.
- [10] Halling G, Giannini C, Britton JW, *et al.* Focal encephalitis following varicella-zoster virus reactivation without rash in a healthy immunized young adult[J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(5):713.
- [11] Camargo CH, Camargos ST, Becker N, *et al.* Cervical dystonia: about familial and sporadic cases in 88 patients[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72(2):107.

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0396-2726225。
E-mail:kyh1967@126.com

(收稿日期:2015-10-08 修回日期:2016-02-29)
(编辑:陈宏)

近年研究证实,2型糖尿病是由多种细胞因子介导的炎症反应,炎症在2型糖尿病的发生、发展中起到的作用越来越受重视^[1]。2型糖尿病患者长期处于慢性炎症状态,可促使大血管、微血管病变的发生、发展^[2]。研究表明,二甲双胍不仅能够控制血糖,而且有一定的抗炎作用,被认为是唯一能减少糖尿病大血管并发症的口服降糖药^[3]。二甲双胍治疗肥胖型2型糖尿病的疗效得到广泛认可,但是其对患者炎症状态水平的影响尚未完全明确。抵抗素是由脂肪细胞分泌的一种肽类激素,可参与胰岛素抵抗,同时可作为炎症反应的效应细胞因子发挥作用。胰岛素样生长因子1(IGF-1)则是一种具有胰岛素类似结构和生理功能的多肽,同时具有促细胞分化和增殖功能,在糖尿病肾病的发生、发展中起到重要作用^[4]。因此,在本研究中笔者探讨了二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者相关指标的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2014年6月—2015年6月我院收治的肥胖型2型糖尿病患者136例。其中男性69例,女性67例;年龄24~70岁,平均(41.2±9.7)岁;病程10 d~7年,平均(6.7±1.2)个月。采用随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组。观察组男性33例,女性35例;年龄24~70岁,平均(40.5±6.3)岁;病程30 d~7年,平均(6.5±1.1)个月。对照组男性36例,女性32例;年龄24~70岁,平均(41.8±6.7)岁;病程10 d~7年,平均(6.8±1.0)个月。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合1999年世界卫生组织(WHO)关于2型糖尿病的诊断标准^[5];(2)体质指数(BMI) $>26\text{ kg/m}^2$;(3)首次就诊,尚未针对2型糖尿病进行药物治疗;(4)年龄20~70岁。排除标准:(1)糖尿病酮症酸中毒、高渗性高血糖状态等糖尿病急性并发症和急性感染的患者;(2)6个月内内有手术史;(3)有其他原因导致的肝、肾功能损害;(4)患有心、肺等基础性疾病的患者。

1.3 治疗方法

所有患者均完善常规检查,进行糖尿病常规教育,控制饮食、加强运动锻炼。在此基础上,对照组患者给予格列齐特片(II)(山东鲁抗医药集团赛特有限责任公司,规格:80 mg/片)80 mg,每日1次,并实时监测血糖水平,根据空腹血糖水平调整用药量,使空腹血糖达到3.9~6.1 mmol/L;观察组患者给予二甲双胍肠溶片(广州白云山天心制药股份有限公司,规格:0.25 g/片)0.5 g,每日2次。两组患者均于治疗12周后检测各指标。

1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后糖化血红蛋白(HbA_{1c})、BMI、抵抗素、IGF-1及相关炎症因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、超敏C反应蛋白(hs-CRP)]水平,并记录不良反应发生情况。IGF-1测定样本血清采用经乙醇提取处理以去除IGF结合蛋白(IGFBP)的影响,然后应用免疫放射分析法检测,试剂盒购自美国Sigma公司。抵抗素、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、hs-CRP采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定,试剂盒均购自美国Introvigen公司。

1.5 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后HbA_{1c}、BMI、抵抗素、IGF-1水平比较

治疗前,两组患者HbA_{1c}、BMI、抵抗素、IGF-1水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者抵抗素、IGF-1、HbA_{1c}水平均显著低于同组治疗前,且前两个指标观察组低于对照组;观察组患者BMI显著低于同组治疗前和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后HbA_{1c}、BMI、抵抗素、IGF-1水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of HbA_{1c}, BMI, resistin and IGF-1 levels between 2 groups before and after treatment($\bar{x}\pm s$)

组别	时段	HbA _{1c} , %	BMI, kg/m ²	抵抗素, $\mu\text{g/L}$	IGF-1, $\mu\text{g/L}$
观察组	治疗前	8.92±1.63	30.15±3.49	17.32±3.25	214.13±35.37
	治疗后	7.56±1.82*	27.37±4.28**	11.18±4.69**	108.48±25.17**
对照组	治疗前	8.84±1.88	30.22±3.67	17.24±3.33	214.57±32.23
	治疗后	7.58±1.76*	29.43±4.34	15.34±4.74*	164.89±28.45*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,** $P<0.05$

Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. control group, ** $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平比较

治疗前,两组患者IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者IL-6、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;观察组患者IL-1 β 、TNF- α 水平显著低于同组治疗前及对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

2.3 不良反应

对照组有3例患者出现轻度恶心呕吐,2例患者出现消化不良,不良反应发生率为6.4%;观察组有2例患者出现恶心呕吐,2例患者出现头晕,不良反应发生率为5.1%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

2型糖尿病是中老年中最常见的代谢性疾病,多种因素参与其发生与进展,其中炎症反应机制起关键作用^[6]。抵抗素可在前脂肪细胞分化过程中抑制脂肪细胞生成,可作用于血管

表2 两组患者治疗前后IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of IL-1 β , IL-6, TNF- α and hs-CRP levels between 2 groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	时段	IL-1 β , ng/L	IL-6, ng/L	TNF- α , ng/L	hs-CRP, mg/L
观察组	治疗前	1.23 \pm 0.33	37.12 \pm 7.15	39.25 \pm 11.24	8.23 \pm 3.72
	治疗后	1.02 \pm 0.29**	21.38 \pm 8.24**	24.12 \pm 9.56**	4.13 \pm 1.32**
对照组	治疗前	1.24 \pm 0.35	38.56 \pm 9.42	36.54 \pm 12.87	8.10 \pm 4.17
	治疗后	1.11 \pm 0.27	32.34 \pm 7.15*	29.78 \pm 10.45	6.84 \pm 2.56*

注:与治疗前比较, * P <0.05;与对照组比较, # P <0.05

Note: vs. before treatment, * P <0.05; vs. control group, # P <0.05

内皮细胞以及平滑肌细胞,激活核转录因子(NF)- κ B信号通路,激活内皮细胞,促进内皮素1、内皮细胞黏附分子1等的表达,同时抑制内皮源性一氧化氮(NO)的生物活性,导致血管内皮功能失调、血管痉挛收缩,诱使更多单核细胞黏附于血管内皮细胞表面并进入内膜下层分化为巨噬细胞而继续分泌抵抗素^[7]。而抵抗素分泌过多会导致高抵抗素血症,引起肝细胞、脂肪细胞、骨骼肌细胞发生胰岛素抵抗。其可促进平滑肌细胞的增殖和迁移,诱导内皮细胞发生功能障碍;诱导巨噬细胞变成泡沫细胞,最终导致动脉粥样斑块形成。因此,其可能是连接炎症反应和动脉粥样硬化病变的关键因子^[8]。IGF-1具有胰岛素类似结构和生理功能,不仅具有胰岛素样代谢作用,也具有促细胞分化和增殖的功能。IGF-1可与肾小球系膜细胞结合并刺激其增生,引起肾脏增大、肾血流量增加和肾小球滤过率增加,加速糖尿病肾病进展。本研究结果表明,二甲双胍与格列齐特治疗比较,血清抵抗素、IGF-1水平下降更为显著,差异均有统计学意义。提示二甲双胍治疗在改善胰岛素抵抗,控制糖尿病慢性并发症方面可能具有较好作用。

有研究报道,二甲双胍对抵抗素、IGF-1的影响机制可能通过炎症因子而实现^[9]。因此,有必要进一步对患者血清炎症因子水平进行比较分析。IL-6和TNF- α 是炎症反应中的主要介质,可在炎症过程中调控NF- κ B,刺激内皮细胞分泌炎症介质,诱导肝细胞表达hs-CRP。而脂肪细胞表达抵抗素也受TNF- α 、IL-6等炎症因子调控。研究显示,单核细胞中TNF- α 、IL-6可促进脂肪细胞中抵抗素的表达,介导外周胰岛素抵抗的形成^[10]。本研究结果表明,治疗后,两组患者IL-6、hs-CRP水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组;观察组患者IL-1 β 、TNF- α 水平均显著低于治疗前及对照组,差异均有统计学意义。国内同类研究也证实,当2型糖尿病患者血

糖水平得到控制后,血清中IL-6和TNF- α 水平可降低^[11]。

综上所述,二甲双胍能够改善肥胖型2型糖尿病患者的胰岛素抵抗,抑制炎症反应。受纳入研究质量和样本量限制,此结论有待更多设计严格、长期随访的大样本临床研究加以验证。

参考文献

- [1] 李晗,高宏凯,张新国.胰岛素样生长因子1与2型糖尿病胰岛素抵抗的关系研究进展[J].医学综述,2010,16(6):906.
- [2] 盛志新,谢丹红.2型糖尿病患者炎症因子水平及小檗碱辅助治疗对其的影响[J].新医学,2010,9(3):177.
- [3] 曹永,王宏宇,徐春.天芪降糖胶囊联合二甲双胍对2型糖尿病患者白介素6、肿瘤坏死因子 α 和C反应蛋白的影响[J].中国糖尿病杂志,2015,23(8):739.
- [4] 刘云涛,简磊,潘敬芳.2型糖尿病患者血清血管生成素样蛋白4水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J].广东医学,2015,36(18):2815.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南:2013年版[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):2.
- [6] 李彦,张先祥,罗涌,等.维格列汀对新诊断超重2型糖尿病患者炎症因子的影响研究[J].中国药房,2013,24(26):2449.
- [7] 严婷,杨锐,余丹峰,等.吡格列酮二甲双胍片或二甲双胍治疗对2型糖尿病患者的多种脂肪细胞因子的影响[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(6):509.
- [8] 冯建华,李洁,王殿云.清热解毒方对2型糖尿病大鼠血清炎症因子抵抗素、瘦素、IL-1的干预研究[J].中国医药科学,2012,2(9):32.
- [9] 钟国权,杨彩嫻,周秀琴,等.抵抗素、超敏C反应蛋白及血脂水平与2型糖尿病并发心血管病变的相关性研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(8):930.
- [10] 沈寒蕾,谭晓丹,赖战峰,等.2型糖尿病患者二甲双胍与格列吡嗪联合治疗后IL-6的变化[J].广西医科大学学报,2011,28(6):873.
- [11] 田润华,郑春喜,董书莲,等.2型糖尿病患者微量尿清蛋白与血清相关炎症因子水平联检的临床意义[J].医学检验与临床,2011,22(2):34.

(收稿日期:2015-11-25 修回日期:2016-01-18)

(编辑:刘明伟)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅