

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2017)25-03-0274-04

依折麦布对糖尿病前期不稳定性心绞痛患者胰岛素释放的影响

王振军, 刘洁云, 秦雷

(开封市中心医院心内科, 河南省开封市 475000)

[关键词] 依折麦布; 不稳定性心绞痛; 糖尿病前期; 胰岛素释放

[摘要] **目的** 观察依折麦布对糖尿病前期不稳定性心绞痛患者胰岛素释放的影响。**方法** 选取糖尿病前期不稳定性心绞痛患者 222 例, 随机分为对照组和依折麦布组, 对照组给予阿托伐他汀治疗; 依折麦布组给予阿托伐他汀联合依折麦布治疗, 分别治疗 7 天、1 月、3 月, 比较两组葡萄糖耐量试验 (OGTT) 和胰岛素释放试验 (IRT) 结果。**结果** 与对照组比较, 依折麦布组 7 天、1 月、3 月 OGTT 0.5 h、1 h、2 h 血糖显著降低 ($P<0.05$ 、 0.01), 0.5 h、1 h、2 h、3 h 血糖曲线下面积显著减少 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001); IRT 0.5 h、1 h 胰岛素明显升高 ($P<0.05$ 、 0.01), 2 h 胰岛素降低 ($P<0.05$), 0.5 h、1 h、2 h 胰岛素曲线下面积增加 ($P<0.01$ 、 0.001 、 0.05)。不同时间点血糖曲线下面积和胰岛素曲线下面积存在负相关 ($r=-0.387$, $P<0.01$); 不同时间段血糖减低量与胰岛素增加量存在正相关 ($r=0.473$, $P<0.001$)。与对照组比较, 依折麦布组稳态模型胰岛素抵抗指数于 1 月、3 月明显降低 ($P<0.05$ 、 0.01); 胰岛素作用指数于 7 天、1 月、3 月明显升高 ($P<0.05$ 、 0.01); 稳态模型- β 于 3 月明显升高 ($P<0.05$)。**结论** 依折麦布改善糖尿病前期不稳定性心绞痛患者胰岛素分泌, 提高胰岛素敏感性, 改善糖耐量。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Effect of ezetimibe on insulin release in patients with unstable angina in prediabetes

WANG Zhen-Jun, LIU Jie-Yun, QIN Lei

(Department of Cardiology, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng, Henan 475000, China)

[KEY WORDS] Ezetimibe; Unstable angina; Prediabetes; Insulin release

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of ezetimibe on insulin release in unstable angina patients in prediabetes.

Methods 222 unstable angina patients in prediabetes were randomly divided into control group and combined treatment group. In addition to routine treatment, control group was given atorvastatin 20 mg, while combined treatment group was given atorvastatin 20 mg and ezetimibe 10 mg. All patients were treated for 3 months. Oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin release test (IRT) were examined at 7 d, 1 months, 3 months of medication. **Results** Compared with control group, blood glucose of OGTT on 0.5 h, 1 h, 2 h were significantly lower in combined treatment group at 7 d, 1 months, 3 months ($P<0.05$, 0.01), and area under the curve (AUC) of blood glucose on 0.5 h, 1 h, 2 h, 3 h were significantly lower ($P<0.05$, 0.01 , 0.001); insulin of IRT on 0.5 h, 1 h were significantly higher and insulin on 2 h were lower in combined treatment group at 7 d, 1 months, 3 months ($P<0.05$, 0.01), and AUC of insulin on 0.5 h, 1 h, 2 h were significantly higher ($P<0.01$, 0.001 , 0.05). AUC of blood glucose was negatively correlated with AUC of insulin ($r=-0.387$, $P<0.01$), and decrease of blood glucose was positively correlated with increase of insulin at different periods ($r=0.473$, $P<0.001$). Compared with control group, homeostasis model assessment (HOMA) for insulin resistance were significantly lower in combined treatment group at 1, 3 months ($P<0.05$, 0.01); insulin activity index at 7 d, 1 months, 3 months and HOMA- β at 3 months were significantly higher ($P<0.05$, 0.01). **Conclusion** Ezetimibe can improve glucose tolerance by restored insulin release and increased insulin sensitivity on unstable angina patients in prediabetes.

[收稿日期] 2016-05-24

[修回日期] 2016-12-15

[基金项目] 开封市科技创新人才计划项目; 开封市创新型科技团队计划项目 (汴科 124 号)

[作者简介] 王振军, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病的药物和介入治疗, E-mail 为 wangzhenjun@foxmail.com。通讯作者 秦雷, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病药物和介入治疗, E-mail 为 qinsongjp@sina.com。

不稳定性心绞痛(unstable angina, UA)易合并糖代谢异常,常用调脂的他汀类药物能够影响葡萄糖代谢,增加新发糖尿病风险。依折麦布联合他汀有很好的降脂作用,动物实验研究显示依折麦布能改善 db/db 糖尿病小鼠的糖耐量^[1],但是其对胰岛素释放影响研究较少。本研究探讨依折麦布对合并糖尿病前期不稳定性心绞痛患者糖耐量和胰岛素释放的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取开封市中心医院 2014 年 2 月至 2016 年 2 月住院 UA 患者 228 例。

入选标准:《2011 年 ACC/AHA UA 和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》不稳定性心绞痛诊断标准,同时符合《中国 2 型糖尿病诊治指南(2013 年版)》糖尿病前期(空腹血糖受损和/或糖耐量减低)诊断标准。排除标准:肝肾功能不全、家族性高脂血症、结缔组织病、恶性肿瘤等。入选者签署知情同意书,随机分为对照组和依折麦布组共有 6 例退出或失访(依折麦布组 2 例要求退出;两组各有 2 例失访),完成研究随访 222 例,其中对照组 112 例,依折麦布组 110 例,两组临床资料比较差异无统计学意义(表 1, $P>0.05$)。

表 1. 两组糖尿病前期不稳定性心绞痛患者临床资料的比较
Table 1. Comparison of clinical data between two groups of prediabetes patients with unstable angian pectoris

指标	对照组	依折麦布组
<i>n</i>	112	110
男[例(%)]	58(51.8)	56(50.9)
年龄(岁)	52.7±6.4	53.3±7.6
体质指数(kg/m ²)	26.3±0.8	26.2±1.0
高血压[例(%)]	52(46.4)	53(48.2)
吸烟[例(%)]	50(44.6)	52(47.3)
冠心病家族史[例(%)]	13(11.6)	12(11.0)
糖尿病家族史[例(%)]	8(7.1)	7(6.4)
总胆固醇(mmol/L)	4.74±0.67	4.68±0.70
甘油三酯(mmol/L)	1.69±0.52	1.79±0.43
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.40±0.56	3.38±0.64
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.04±0.85	0.98±0.93

1.2 方法

所有符合标准入选患者给予抗心绞痛药物(硝酸脂类)、抗血小板聚集(阿司匹林和氯吡格雷)、稳定血压(血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ

受体抑制剂及钙离子拮抗剂)、减低心肌氧耗(β受体阻滞剂)等治疗,同时给予糖尿病健康教育和饮食指导。对照组采用阿托伐他汀(立普妥)20 mg,依折麦布组采用阿托伐他汀(立普妥)20 mg 和依折麦布(益适纯)10 mg,治疗随访观察 3 月。治疗 7 天、1 月、3 月时检测葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)和胰岛素释放试验(insulin release test, IRT):空腹(8~10 h)口服溶于 300 mL 水内无水葡萄糖粉 75 g,5 min 内服完,服糖第 1 口开始计时。于空腹和糖负荷后 0.5 h、1 h、2 h、3 h 留取血标本,检测血糖和血浆胰岛素。

1.3 观察指标

比较两组不同时间 OGTT 血糖水平和 IRT 胰岛素水平。血糖和胰岛素曲线下面积(area under the curve, AUC)采用梯形规则计算,计算不同时间点的总和。不同时间段血糖变化采用 $\Delta AUC_G = \Delta \text{血糖} \times \text{时间}$,胰岛素变化采用 $\Delta AUC_{INS} = \Delta \text{胰岛素} \times \text{时间}$ 。采用稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance, HOMA-IR)、胰岛素作用指数(insulin activity index, IAI)评价胰岛素敏感性: $HOMA-IR = \text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖} / 22.5$; $IAI = \ln[1 / (\text{空腹血糖} \times \text{空腹胰岛素})]$ 。采用 HOMA-β 评价胰岛 β 细胞功能: $HOMA-β = \text{空腹胰岛素} \times 20 / (\text{空腹血糖} - 3.5)$ 。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内和组间比较用 *t* 检验,计数资料用百分比表示,组间用 χ^2 检验, $P<0.05$ 差异有统计学意义;相关性分析采用 Pearson 相关系数(*r* 值)检验。

2 结 果

2.1 两组治疗不同时间 OGTT 和 IRT 的比较

与对照组比较,依折麦布组 7 天、1 月、3 月 OGTT 0.5 h、1 h、2 h 血糖显著降低($P<0.05$ 、0.01、0.001),并且 0.5 h、1 h、2 h 血糖曲线下面积显著减少($P<0.05$ 、0.01、0.001);空腹血糖和 OGTT 3 h 血糖有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);3 h 血糖曲线下面积显著减少($P<0.05$)(表 2)。

与对照组比较,依折麦布组 7 天、1 月、3 月 IRT 0.5 h、1 h 胰岛素明显升高($P<0.05$ 、0.01、0.001);并且 0.5 h、1 h 胰岛素曲线下面积显著增加($P<0.05$ 、0.01、0.001);2 h 胰岛素降低($P<0.05$ 、0.01)并且 2 h 胰岛素曲线下面积增加($P<0.05$)。空腹胰岛素和 IRT 3 h 胰岛素亦有下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)(表 3)。

表 2 .两组治疗不同时间 OGTT 的比较 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

Table 2. Comparison of OGTT results between two groups at different time ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

指标	对照组 (n=112)				依折麦布组 (n=110)			
	0 天	7 天	1 月	3 月	0 天	7 天	1 月	3 月
空腹血糖	5.56±1.54	5.62±1.64	5.68±1.58	5.72±1.67	5.58±1.48	5.57±1.68	5.62±1.57	5.61±1.42
0.5 h 血糖	8.14±1.65	8.54±1.55	8.64±1.45	8.78±1.74	8.13±1.70	8.12±1.60 ^a	8.03±1.48 ^b	7.96±1.70 ^c
1 h 血糖	9.12±1.43	9.82±1.48	9.92±1.56	10.02±1.78	9.13±1.53	9.43±1.44 ^a	9.33±1.59 ^b	9.13±1.64 ^c
2 h 血糖	6.73±1.36	7.89±1.66	7.90±1.86	8.02±1.76	6.75±1.55	7.45±1.55 ^a	7.38±1.47 ^a	7.18±1.52 ^c
3 h 血糖	5.34±1.74	5.69±1.56	5.71±1.78	5.68±1.64	5.32±1.69	5.62±1.69	5.52±1.69	5.44±1.49

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, c: $P<0.001$, 与同期对照组比较。

表 3. 两组治疗不同时间 IRT 的比较 ($\bar{x}\pm s$, mIU/L)

Table 3. Comparison of IRT results between two groups at different time ($\bar{x}\pm s$, mIU/L)

指标	对照组 (n=112)				依折麦布组 (n=110)			
	0d	7 天	1 月	3 月	0d	7 天	1 月	3 月
基础胰岛素	16.68±10.12	16.74±9.98	16.94±9.84	17.03±9.98	16.70±10.23	16.68±10.12	15.98±9.79	15.48±9.72
0.5 h 胰岛素	70.30±15.48	69.70±13.46	68.34±12.66	68.20±13.46	70.36±14.98	74.24±14.98 ^a	78.38±12.58 ^c	80.26±13.36 ^c
1 h 胰岛素	123.46±30.44	119.46±26.38	112.86±24.98	108.84±22.47	124.18±32.25	134.18±29.25 ^c	132.14±32.26 ^c	128.56±29.22 ^c
2 h 胰岛素	91.33±21.67	98.93±18.57	99.89±17.46	99.98±20.17	90.89±22.14	94.02±18.21 ^a	93.74±15.34 ^b	93.21±18.14 ^b
3 h 胰岛素	23.33±11.24	24.36±10.37	25.26±10.37	25.78±10.02	23.56±10.87	24.46±10.54	23.38±9.58	23.16±10.13

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, c: $P<0.001$, 与同期对照组比较。

2.2 胰岛素变化和血糖变化相关性

两组不同时间点胰岛素曲线下面积和血糖曲线下面积存在负相关($r=-0.387, P<0.01$); 不同时间段胰岛素增加量与血糖减低量存在正相关($r=0.473, P<0.001$)。

2.3 两组胰岛素抵抗评价指标比较

与对照组比较, 依折麦布组 HOMA-IR 于 1、3 月明显降低($P<0.05、0.01$); IAI 于 7 天、1 月、3 月明显升高($P<0.05、0.01$); HOMA- β 于 3 月明显升高($P<0.05$) (表 4)。

表 4. 两组胰岛素抵抗评价指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4. Comparison of insulin resistance indexes in two groups ($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 (n=112)			依折麦布组 (n=110)		
	7 天	1 月	3 月	7 天	1 月	3 月
HOMA-IR	4.48±2.56	4.52±2.36	4.56±2.48	4.02±2.37	3.84±2.65 ^a	3.58±2.42 ^b
IAI	-4.47±0.46	-4.48±0.36	-4.51±0.50	-4.34±0.42 ^a	-4.33±0.32 ^b	-4.30±0.44 ^b
HOMA- β	168.42±88.34	164.20±80.82	160.14±82.64	174.64±84.96	178.52±81.92	182.96±83.53 ^a

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, 与同期对照组比较。

3 讨 论

不稳定性心绞痛治疗的关键是稳定易损斑块, 调脂治疗是治疗的基石。常规剂量他汀治疗低密度脂蛋白胆固醇达标率较低, 剂量加倍符合 6% 规律, 并且副作用明显大, 其中糖代谢异常和新发糖尿病尤为受到关注。他汀类增加 2 型糖尿病风险增加了 46%, 并且呈剂量依赖性^[2]。他汀可能通过抑制辅酶 Q10 的正常代谢, 减少 β 细胞的能量供应, 降低 β 细胞内 Ca^{2+} 浓度来影响胰岛素释放^[3-4]。

采用联合治疗可以减低他汀剂量, 减少糖尿病风险。常规剂量他汀联合依折麦布能很好降低低密度脂蛋白胆固醇, 增加易损斑块纤维帽的厚度, 稳定斑块, 减少心血管事件, 并具有良好的安全性^[5-6]。常规他汀联合依折麦布更能有效降低合并糖耐量减低的急性冠脉综合征患者血脂水平, 对空腹血糖、餐后 2 h 血糖和糖化血红蛋白无明显影响^[7]。依折麦布不增加糖尿病前期的糖尿病发生率, 不改善其糖代谢, 而且对 2 型糖尿病合并高脂血症的糖代谢亦无改善作用^[8-9], 亦有研究显示依折

麦布减低空腹血糖以及糖化血红蛋白水平^[10],本研究显示阿托伐他汀联合依折麦布较单纯阿托伐他汀能够明显减低 OGTT 0.5 h、1 h、2 h 血糖水平,血糖曲线下面积明显降低,空腹血糖有降低趋势,能够改善糖代谢。

动物研究显示,依折麦布能够改善糖耐量,恢复胰岛第一时相分泌,保护 β 细胞功能,减少自身胰岛素抵抗,促进胰岛素分泌,降低血糖^[1,11-12]。本研究显示单纯他汀治疗组胰岛素释放明显延迟,而联合依折麦布组能明显增加 IRT 0.5 h、1 h 胰岛素水平,胰岛素曲线下面积明显增加,胰岛素延迟分泌相(第二时相)释放明显改善。本研究显示胰岛素的分泌增加量与血糖的降低量相关,尤其是 IRT 释放前期。既往研究显示依折麦布能够改善胰岛素抵抗,本研究显示 HOMA-IR 明显降低,IAI 明显升高,表明改善胰岛素抵抗。基础研究显示依折麦布能减轻胰岛 β 细胞的糖毒性,保护 β 细胞功能^[13]。本研究显示 HOMA- β 明显升高,表明胰岛 β 细胞功能改善。OGTT 中 2 h 血糖水平改善,IRT 中 2 h 胰岛素水平降低与胰岛素敏感性增加,减轻胰岛素抵抗,改善胰岛 β 细胞功能有关。

综上所述,不稳定性心绞痛糖尿病前期患者,采用依折麦布治疗,可改善胰岛素分泌,尤其是延迟分泌时相分泌,提高胰岛素敏感性,改善糖耐量。本研究样本较少,需要进一步研究。

[参考文献]

- [1] 钟 勇,江时森,王 俊,等.依折麦布对 db/db 糖尿病小鼠胰岛分泌功能的影响[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(11):990-994.
- [2] Cederberg H, Stanúková A, Yaluri N, et al. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6-year follow-up study of the METSIM cohort[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5): 1109-1117.
- [3] Scheffer PG, Schindhelm RK, van Verschuer VM, et al. No effect of atorvastatin and simvastatin on oxidative stress in patients at high risk for cardiovascular disease[J]. *Neth J Med*, 2013, 71(7): 359-365.
- [4] Zhou JQ, Li WH, Xi EQ, et al. Effects of simvastatin on glucose metabolism in mouse MIN6 cells[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014(3-4): 376-570.
- [5] 宗 斌,韩 冰,宗雪峰.阿托伐他汀联合依折麦布治疗急性冠脉综合征临床观察[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(12): 1273-276.
- [6] Habara M, Nasu K, Terashima M, et al. Impact on optical coherence tomographic coronary findings of fluvastatin alone versus fluvastatin ezetimibe[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(4): 580-587.
- [7] 李 岚,沈祥礼,李秀芬,等.辛伐他汀联合依折麦布在合并糖耐量减低的急性冠状动脉综合征患者中应用的临床观察[J].中国循环杂志,2015,30(10): 954-957.
- [8] Barkas F, Elisaf M, Liberopoulos E, et al. Statin therapy with or without ezetimibe and the progression to diabetes[J]. *J Clin Lipidol*, 2016, 10(2): 306-313.
- [9] Saito I, Azuma K, Kakikawa T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effect of ezetimibe on glucose metabolism in subjects with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia[J]. *Lipids Health Dis*, 2015, 14(1): 1-9.
- [10] Tsunoda T, Nozue T, Yamada M, et al. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(1): 46-52.
- [11] Zhong Y, Wang J, Gu P, et al. Effect of ezetimibe on insulin secretion in db/db diabetic mice[J]. *Exp Diabetes Res*, 2012, 2012(6): 420-854.
- [12] 钟 勇,江时森,王 俊,等.依折麦布对 db/db 糖尿病小鼠胰岛自身胰岛素信号通路的影响[J].东南大学学报:医学版,2014,33(1): 54-58.
- [13] Yoon JS, Moon JS, Kim YW, et al. The glucotoxicity protecting effect of ezetimibe in pancreatic beta cells via inhibition of CD36[J]. *J Korean Med Sci*, 2016, 31(4): 547-552.

(此文编辑 朱雯霞)