

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2008)16-06-0492-03

替米沙坦对高血压合并糖尿病患者血清脂联素的影响

陈远刚, 陈明

(重庆医科大学附属第一医院心内科, 重庆市 400016)

[关键词] 内科学; 高血压; 糖尿病; 替米沙坦; 脂联素

[摘要] 目的 观察替米沙坦治疗前、后高血压合并糖尿病患者血清脂联素水平的变化。方法 将50名门诊高血压合并糖尿病患者分为替米沙坦和氨氯地平两组。观察治疗前及治疗10周后患者血压、脂联素及血糖、胰岛素变化。结果 与治疗前相比, 替米沙坦组与氨氯地平组收缩压和舒张压均显著降低($P < 0.01$), 替米沙坦组血清脂联素水平较治疗前显著升高($P < 0.01$), 血糖、胰岛素和胰岛素抵抗较治疗前显著降低($P < 0.01$); 氨氯地平组治疗前后血清脂联素、血糖、胰岛素和胰岛素抵抗无明显改变($P > 0.05$)。结论 与氨氯地平相比, 替米沙坦在降压的同时, 显著增高了血清脂联素水平并显著改善胰岛素抵抗, 显示其具有降压外良好的代谢效应。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effect of Telmisartan on the Level of Serum Adiponectin in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

CHEN Yuan Gang, and CHEN Ming

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

[KEY WORDS] Hypertension; Diabetes Mellitus; Telmisartan; Adiponectin

[ABSTRACT] Aim To investigate the effect of telmisartan on adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. Methods In this prospective study, 50 hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus were treated either with telmisartan or with amlodipine for 10 weeks. The serum concentration of fasting adiponectin, glucose, insulin and blood pressure (BP) were measured at baseline and after treatment respectively. Results The systolic and diastolic BP decreased significantly after the treatment both in telmisartan group and in amlodipine group. In telmisartan group, serum adiponectin was significantly increased, but blood glucose, insulin and insulin resistance (IR) were significantly decreased ($P < 0.01$); But no notable difference was detected in adiponectin, blood glucose, insulin in amlodipine group ($P > 0.05$). Conclusion These data indicated the potential effect of telmisartan on the improvement of adiponectin and IR, which demonstrate the metabolic effect of telmisartan beyond its BP reduction.

研究发现高血压合并糖尿病时血清脂联素水平明显降低, 而高血清脂联素水平对代谢和心血管疾病有潜在的有益作用。血管紧张素 ① 受体阻断剂(angiotensin ① type 1 receptor blockers, ARB)是否具有降压外的靶器官保护作用一直是人们关注的焦点^[1]。替米沙坦具有部分激动过氧化体增殖物激活型受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptors γ , PPAR γ)作用, 是一种有前景的有代谢效应的ARB, 临床上广泛用于高血压合并糖尿病的治疗, 但确切机制有待进一步阐明。本研究观察了替米沙坦治疗前后高血压合并糖尿病患者血清脂联素及胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)的变化, 旨在为替米沙坦治疗高血压合并糖尿病人提供更多有效的证据。

[收稿日期] 2007-12-12

[修回日期] 2008-05-20

[作者简介] 陈远刚, 硕士研究生, 主治医师。通讯作者陈明, 副教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为肾素-血管紧张素系统及肾素-血管紧张素阻断剂在心血管病中的作用, E-mail 为 chenmingcq@yahoo.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象

按《2005年中国高血压防治指南》及《2003年中国糖尿病防治指南》推荐, 收集2006年5月至2007年2月符合高血压合并糖尿病的门诊患者共54例。所有患者两周内未服降压药或仅服用钙离子拮抗剂(calcium channel blockers, CCB)并且血糖控制基本满意。排除标准: 继发性高血压, 血压 $\geq 180/110$ mmHg, 血清肌酐 > 150 nmol/L或/和尿蛋白 > 1 g/L, 心功能衰竭, 6个月内发生心肌梗死, 有脑血管病历史或临床表现(如2年内发生过脑卒中), 3个月内使用过他汀类药物, 对ARB、CCB类药有相关禁忌或过敏, 吸烟。

1.2 方法

用随机方法将患者分为替米沙坦和氨氯地平组, 替米沙坦组患者给予口服替米沙坦(立文, 海南赛立克药业)40 mg, qd, 氨氯地平组给予口服氨氯地

平(络活喜,辉瑞制药有限公司) 5 mg, qd。两组患者若降压不满意再给予氢氯噻嗪 12.5 mg 或 25 mg 口服。降糖药按原治疗方案不变。治疗前及治疗 10 周后重复测量患者脂联素及血糖、胰岛素。脂联素试剂盒由美国 ASSAYPRO 公司提供, 碘[125] 胰岛素放射免疫药盒由天津市协和医药科技有限公司提供。患者的依从性通过药物剩余数量来评价。因为生活方式的调整会影响试验结果, 试验过程中告知患者保持原来的生活方式并在随访过程中加强督导。依从性差及生活方式变化大的患者排除于试验外。在整个试验过程中病人不吃其他任何降压药、降血脂药、三环抗抑郁药及长效硝酸盐药, 投药方式在整个过程中保持不变, 并在门诊及电话中随访药物的疗效及安全性。

1.3 血清脂联素、血糖及胰岛素测定

血清脂联素水平采用酶联免疫吸附法测定, 具体操作按试剂盒说明书; 血糖采用葡萄糖氧化酶法测定; 胰岛素采用放射免疫法测定, 具体按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学处理

采用 SAS8.1 软件处理数据。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间差异采用方差分析。

2 结果

2.1 基线资料比较

符合纳入、排除标准的病人共 54 例, 因两组各有 2 例失访, 因此列入统计学处理的患者为 50 例。治疗前两组病人年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、高血压及糖尿病病程、血压、血糖及心率等基线水平差异无显著性 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1. 两组病人基线资料比较

基线资料	替米沙坦组	氨氯地平组
男/女(例)	21/7	15/7
年龄(岁)	54.12 ± 10.67	56.41 ± 6.51
BMI(kg/m ²)	25.15 ± 1.93	25.05 ± 1.12
高血压病程(年)	10.34 ± 6.32	11.32 ± 7.87
糖尿病病程(年)	6.98 ± 3.21	5.79 ± 2.49
收缩压(mmHg)	152 ± 13	149 ± 14
舒张压(mmHg)	86 ± 10	84 ± 9
心率(次/min)	70.68 ± 5.31	69.13 ± 3.38
血糖(mmol/L)	6.77 ± 1.77	6.92 ± 0.81

2.2 随访情况

本观察共收集符合纳入、排除标准病人 54 例, 两组各有 2 例失访, 共随访到 50 例, 随访率 92.59%。替米沙坦组平均随访 68.39 ± 21.61 d, 氨氯地平组为 61.67 ± 19.03 d, 两组间差异无显著性 ($P = 0.26$)。观察期间未发现明显药物不良反应, 病人自觉临床症状如头晕、口渴、乏力等有好转。

2.3 血压变化

治疗后替米沙坦组及氨氯地平组收缩压与舒张压均比治疗前显著下降 ($P < 0.01$); 但替米沙坦组收缩压下降不及氨氯地平组显著 ($P < 0.05$), 而舒张压两组间差异无显著性 ($P = 0.059$, 表 2)。

表 2. 两组病人药物治疗前、后血压的变化

分 组	收缩压(mmHg)		舒张压(mmHg)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
替米沙坦组	152 ± 13	140 ± 7 ^{ab}	86 ± 10	78 ± 8 ^a
氨氯地平组	149 ± 14	134 ± 9 ^a	84 ± 9	76 ± 5 ^a

a 为 $P < 0.01$, 与治疗前比; b 为 $P < 0.05$, 与氨氯地平组治疗后比。

2.4 脂联素及胰岛素抵抗的变化

治疗前两组血清脂联素均较正常值明显下降, 但两组间差异无统计学意义。治疗后替米沙坦组血清脂联素水平较治疗前显著升高 ($P = 0.02$), 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FIN) 及自稳态模型评估的胰岛素抵抗 (homeostasis model assessment insulin resistance, HOMA-IR) 显著降低 ($P < 0.01$); 而氨氯地平组治疗前后脂联素水平 ($P = 0.87$)、FBG ($P = 0.65$)、FIN ($P = 0.53$) 及 HOMA-IR ($P = 0.81$) 无显著变化。与氨氯地平组相比, 替米沙坦组治疗后脂联素水平明显升高 ($P < 0.05$), FBG、FIN 及 HOMA-IR 得到显著改善 ($P < 0.01$, 表 3)。

表 3. 治疗前后两组病人脂联素及胰岛素抵抗的变化

参 数	替米沙坦组		氨氯地平组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
脂联素 (mg/L)	4.10 ± 0.92	4.52 ± 0.83 ^{ab}	4.40 ± 0.81	4.39 ± 0.66
FBG (mmol/L)	6.77 ± 1.07	6.36 ± 0.78 ^{ab}	6.92 ± 0.81	6.88 ± 0.61
FIN (IU/L)	21.72 ± 5.38	17.27 ± 3.55 ^{ab}	21.25 ± 5.07	21.89 ± 0.46
HOMA-IR	6.62 ± 2.40	4.84 ± 1.39 ^{ab}	6.40 ± 2.27	6.50 ± 1.96

a 为 $P < 0.05$, 与治疗前比; b 为 $P < 0.05$, 与氨氯地平组治疗后比。

2.5 脂联素与胰岛素抵抗的相关性

所有病人血清脂联素与 HOMA-IR 在治疗前 ($r = -0.573$, $P < 0.001$) 及治疗后 ($r = -0.23$, $P <$

0.05) 均显著负相关。

3 讨论

3.1 高血压合并糖尿病时血清脂联素的变化

研究表明,低脂联素水平与肥胖、IR、原发性高血压、动脉粥样硬化及急性心肌梗死有关。Cavusoglu 等^[2]报道低脂联素水平是胸痛患者心脏性死亡及心肌梗死的独立预测因子。本研究治疗前两组病人血清脂联素浓度均显著低于文献^[3]报道的值(8.9 ± 1.5 mg/L),提示高血压合并糖尿病患者血清脂联素水平显著降低,与 Nomura 等^[4]和苏珂等^[5]观察结果相符。结合文献^[6,7],其机制可能为 IR 使 PPAR γ 转录活性下降,从而使脂肪细胞来源因子的生成和释放发生改变,游离脂肪酸、肿瘤坏死因子和抵抗素的释放增加,脂联素释放减少;另外,也可能与部分患者肾素-血管紧张素系统激活加重了脂联素的降低有关^[8]。

3.2 替米沙坦在高血压合并糖尿病中的应用及对脂联素的影响

本研究氨氯地平组在收缩压下降更显著的情况下血清脂联素无显著改变($P=0.87$),而替米沙坦组血清脂联素明显升高($P=0.02$)。其机制可能为替米沙坦除了降低血压外还有 PPAR γ 激动作用,诱导脂联素蛋白的表达及阻滞脂联素的降解^[9]。脂肪组织中存在着完整的肾素-血管紧张素系统,替米沙坦也通过肾素-血管紧张素系统阻滞作用改善血清脂联素水平。国内李红辉^[10]对 42 名高血压合并糖尿病患者给予替米沙坦 80~160 mg/d 并随访 12 周发现,血清脂联素水平由治疗前 5.31 ± 1.72 mg/L 升高至 8.96 ± 2.49 mg/L($P<0.05$);而本研究替米沙坦组脂联素水平由治疗前 4.10 ± 0.92 mg/L 升高至 4.52 ± 0.83 mg/L;前者升高的绝对值较本研究大,这可能和替米沙坦的使用时间及剂量不同有关。本研究表明替米沙坦不完全依赖于降压作用本身升高血清脂联素水平可能有重要的临床意义,它提示替米沙坦可能通过脂联素途径延缓或逆转糖尿病合并高血压患者血管病变的进程,因此是高血压合并糖尿病患者降血压药物的更好选择。

3.3 脂联素与胰岛素抵抗相关

本研究结果表明所有病人治疗前与治疗后脂联素水平均与 HOMA-IR 呈显著负相关,与 Matsuhara 等^[11]报道一致。其机制可能与脂联素通过促进肝脏及骨骼肌葡萄糖利用,刺激肝脏及骨骼肌脂肪酸氧化,增加骨骼肌胰岛素信号转导,通过促进葡萄糖

转运体 4 表达而易化葡萄糖摄取,抑制糖异生而改善胰岛素抵抗有关,值得进一步研究。

3.4 替米沙坦对胰岛素抵抗的影响

Vitale 等^[12]对存在胰岛素抵抗或糖尿病的高血压病人给予替米沙坦治疗 3 个月后,其 FBG、HOMA-IR 和糖化血红蛋白均显著下降,FIN 下降 10% ($P=0.06$),而氯沙坦组无显著变化。Miura 等^[13]报道替米沙坦较坎地沙坦和缬沙坦更能显著改善胰岛素抵抗。以上证据提示不同的 ARB 对胰岛素抵抗的作用是不同的,替米沙坦作为 PPAR γ 部分激动剂对胰岛素抵抗有独特的改善作用。本研究表明替米沙坦组治疗后血清 HOMA-IR 比治疗前明显降低,而氨氯地平组治疗前后血清 HOMA-IR 无明显变化,表明替米沙坦在升高脂联素的同时显著改善了 HOMA-IR,提示其对代谢的独特作用。

综上所述,替米沙坦在糖尿病合并高血压病人治疗中有更多的益处,值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] 王淑芳, 催莹. 脂联素及其分泌调节[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (2): 242-244.
- [2] Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Adiponectin is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction in patients presenting with chest pain [J]. Eur Heart J, 2006, 27 (19): 2 300-309.
- [3] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999, 257 (1): 79-83.
- [4] Nomura S, Inami N, Kimura Y, et al. Effect of nifedipine on adiponectin in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Hypertension, 2007, 21 (1): 38-44.
- [5] 苏珂. 2 型糖尿病合并高血压患者血清脂联素水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国临床康复, 2006, 36 (10): 18-20.
- [6] Stumvoll M, Haring H. The peroxisome proliferators activated receptor gamma Prol2Ala polymorphism [J]. Diabetes, 2002, 51 (8): 2 341-347.
- [7] 徐萍, 陈连凤, 王晋峰, 等. 脂联素对泡沫细胞三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 表达及细胞内胆固醇合成的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (6): 427-430.
- [8] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20 (6): 1 595-599.
- [9] Janke J, Schupp M, Engeli S, et al. Angiotensin type 1 receptor antagonists induce human in vitro adipogenesis through peroxisome proliferators activated receptor- γ activation [J]. Lippincott Williams Wilkins, 2006, 24 (9): 1 809-816.
- [10] 李红辉. 替米沙坦对糖尿病合并高血压患者脂联素及胰岛素抵抗的影响[J]. 中国新药杂志, 2006, 15 (18): 1 575-577.
- [11] Matsuhara M, Kanyo S, Maruoka S. Decreased plasma adiponectin concentrations in nondiabetic woman with elevated homeostasis model assessment ratios [J]. Eur J Endocrinol, 2003, 148 (3): 343-350.
- [12] Vitale C, Mercuro G, Castiglioni C, et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome [J]. Cardiovasc Diabetol, 2005, 4 (1): 6-13.
- [13] Miura Y, Yamamoto N, Tsunekawa S, et al. Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2005, 28 (3): 757-758.

(此文编辑 许雪梅)