

· 论著 ·

二甲双胍对 2 型糖尿病合并冠状动脉病变的影响

胡春梅, 邬松林, 徐丽娟, 周永明, 夏洪森

(武汉大学人民医院老年病科, 武汉 430060)

[摘要] **目的** 研究二甲双胍对糖尿病合并冠状动脉病变的影响。**方法** 253 例糖尿病合并冠心病患者按照随机数字表法分为二甲双胍组(500 mg, 3 次/天)及吡格列酮组(15 mg, 1 次/天), 疗程 12 个月。观察血管内皮功能、胰岛 B 细胞功能、冠状动脉造影的变化。**结果** 与治疗前相比, 治疗 12 个月后两组患者的血糖、胰岛抵抗指数均显著下降, 空腹及餐后胰岛素水平、胰岛 B 细胞功能均显著升高, 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗 12 个月后两组间的血糖、胰岛素抵抗指数、胰岛素水平、胰岛 B 细胞功能比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 但治疗 12 个月后二甲双胍组的体质指数低于吡格列酮组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前相比, 治疗 12 个月后二甲双胍组的冠状动脉三支病变及弥漫性血管病变发生率较治疗前显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 二甲双胍组的冠状动脉三支病变及弥漫性血管病变发生率较吡格列酮组显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 二甲双胍与吡格列酮对 2 型糖尿病患者均具有明显的降糖、改善胰岛功能、降低胰岛素抵抗的作用。在降低体质指数及改善糖尿病合并冠状动脉病变方面, 二甲双胍优于吡格列酮组。

[关键词] 糖尿病血管病变; 二甲双胍; 治疗结果

中图分类号: R587.2 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.04.016

Metformin effects on macrovascular lesion of coronary artery in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease Hu Chunmei, Wu Songlin, Xu Lijuan, Zhou Yongming, Xia Hongmiao (Department of Geriatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[Abstract] **Objective** To study metformin effects on macrovascular lesion of coronary artery in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease. **Methods** 253 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease were randomly (random number table method) assigned to metformin group (500 mg, 3 times/d) and pioglitazone group (15 mg, 1 time/d), the course of 12 months. Then observe the changes of macrovascular lesion of coronary artery. **Results** Compared with those before treatment, blood sugar, insulin resistance index were lower than those after 12 months of treatment, fasting and postprandial insulin levels, insulin function index were higher than those after 12 months of treatment, and the difference was statistically significant (all $P < 0.05$). After 12 months of treatment, the difference of blood glucose, insulin resistance index, insulin levels, insulin function between two groups was not statistically significant (all $P > 0.05$). But after 12 months of treatment, body mass index in metformin group was less than those in pioglitazone group, the difference was statistical significance ($P < 0.05$). Metformin group after 12 months of treatment has lower extent of coronary vessel involvement and less diffuse vascular lesions than those before treatment, the difference was statistical significance ($P < 0.05$). After 12 months of treatment, metformin group had lower extent of coronary vessel involvement and less diffuse vascular lesions than pioglitazone group, the difference was statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Both metformin and pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease can significantly decrease blood sugar, improve insulin function, reduce the role of insulin resistance. In the lowering body mass index and decreasing macrovascular lesion of coronary artery, metformin is be superior to pioglitazone.

[Key words] Diabetic angiopathies; Metformin; Treatment outcome

随着人们生活条件的改善以及生活方式的变化, 全世界糖尿病的发病率呈逐年上升之势, 是严重

威胁人类健康的重大疾病之一, 并且已被公认为心血管疾病的主要危险因素之一。2 型糖尿病

(T2DM) 大约 80 % 的患者将发生或者死于心血管病等并发症,糖尿病患者并发冠状动脉粥样硬化性心脏病的危险性为非糖尿病患者的 2 ~ 4 倍^[1]。糖尿病合并冠心病已成为危害人们健康的常见疾病,我国近年来其发病率也日益增加。因而,改善糖尿病患者的大血管病变对糖尿病并发冠心病的治疗具有极为重要的临床意义,本研究探讨二甲双胍对 2 型糖尿病合并冠状动脉病变的影响,现将研究结果分析如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 8 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日我院收治的经冠状动脉造影(CAG)确诊为冠心病的 253 例 T2DM 患者,其中男 128 例,女 125 例,年龄 47 ~ 77 岁,平均(58.7 ± 8.1)岁。T2DM 诊断符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准^[2],冠心病诊断符合美国心脏病协会(AHA)和美国心脏病学会(ACC)1999 年^[3]关于冠心病的诊断标准。排除 1 型糖尿病、糖尿病酮症酸中毒、心功能不全、肝肾疾患、甲状腺功能异常以及感染的病例。

1.2 分组 将上述患者按照随机数字表法分为二甲双胍组及吡格列酮组。二甲双胍组共 126 例,男 70 例,女 56 例,年龄(57.7 ± 8.5)岁,每次服用二甲双胍 500 mg,3 次/天;吡格列酮组共 127 例,男 71 例,女 56 例,年龄(58.2 ± 8.6)岁,每次服用吡格列酮 15 mg,1 次/天。

所有患者均在原降糖药物(未使用双胍类、噻唑烷二酮类)、饮食控制和运动锻炼的基础上,加用二甲双胍或吡格列酮治疗,疗程 12 个月。两组患者合并使用他汀类药物的比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组病例均给予抗血小板、他汀类药物、抗心肌缺血等基础治疗方案。治疗前两组患者的性别、年龄、体质量指数、血糖水平、病程、冠状动脉病变等各个方面的比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)具有可比性。

1.3 血糖水平、胰岛素水平、胰岛功能与血脂测定 空腹血糖(FPG)水平和餐后 2 h 血糖(2hPG)水平测定均采用己糖激酶法。糖化血红蛋白(HbA_{1c})以及空腹胰岛素(FIns)水平分别采用免疫比浊法与放免法测定。按照下列公式计算稳态模型的胰岛素抵抗指数和胰岛 B 细胞功能。胰岛素抵抗指数 = $(FIns \times FPG / 22.5)$,胰岛 B 细胞功能 = $[FIns \times 20 / (FPG - 3.5)]$ ^[4]。采用全自动生化分析仪测定胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白

(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)。

1.4 冠状动脉病变程度评价 所有病例在治疗前以及治疗后均行冠状动脉造影检查。冠状动脉病变的诊断标准:冠状动脉病变以至少 1 支及其主要分支管腔狭窄 $\geq 50\%$ 为标准^[4],按照美国心脏病学会和美国心脏协会心血管操作技术标准对病变进行分型,病变长度 ≥ 2 cm 或至少 1/3 血管长度存在 3 处或 3 处以上 $\geq 50\%$ 的狭窄病变为弥漫性病变^[5]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件处理数据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后指标比较 治疗 12 个月后,两组患者的空腹血糖、餐后 2 h 血糖水平与 HbA_{1c} 都较治疗以前明显降低,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$);两组患者在治疗后其空腹血糖、餐后 2 h 血糖水平以及 HbA_{1c} 之间的比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

两组治疗后空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数、胰岛 B 细胞功能均较治疗前显著降低,其差异有统计学意义($P < 0.05$),两组治疗后的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

二甲双胍组患者的治疗后体质量指数较治疗前有显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);而吡格列酮组患者的体质量指数较治疗前虽然有所降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);二甲双胍组患者的体质量指数较吡格列酮组有显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组及对照组病例合并应用他汀类药物均为 100%,治疗前两组病例血清总胆固醇、三酰甘油的组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。12 个月的疗程结束后,两组病例血清总胆固醇、三酰甘油均较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);但治疗组及对照组病例血清总胆固醇、三酰甘油治疗后组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.2 两组治疗前后冠状动脉造影比较 12 个月的治疗后,二甲双胍组病例的冠状动脉三支病变及弥漫性血管病变发生率较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);吡格列酮组病例的冠状动脉三支病变及弥漫性血管病变发生率较治疗前降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);12 个月的疗程结束后,二甲双胍组的冠状动脉三支病变及弥漫性血管病变发生率较吡格列酮组显著降低,差异有统计学意义($P <$

0.05);与此相反,12 个月的疗程结束后,二甲双胍组的冠状动脉单支病变及双支病变发生率均较治疗前显著升高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$);吡格列酮组的冠状动脉单支病变及双支病变发生率均较治疗前升高,但差异无统计学意义(均 $P>0.05$);12 个月的疗程结束后,二甲双胍组的冠状动脉单支病变及双支病变发生率均较吡格列酮组显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

二甲双胍降糖机制主要是降低肠道对糖类的吸收,减少肝脏糖的产生,而且它还可以通过加强外周组织糖类的摄取与利用,从而提高胰岛素的敏感性。

然而其后不久,与双胍类药物治疗相关的乳酸酸中毒引起人们的关注,甚至在 1968 年,美国大学糖尿病研究(UGDP)报告认为苯乙双胍可增加心血管疾病的病死率,因而双胍类药物的应用受挫^[6]。最近证实,二甲双胍具有减少肝脏的脂质沉积^[7]、减少心脏移植后的缺血再灌注损伤以及慢性排斥反应、减轻阿霉素所致的心肌损害^[8]、降低血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、减少庆大霉素所致的听觉细胞凋亡^[9]、促进胰高血糖素样多肽-1^[10]的分泌、使瘦素水平升高^[11]、对糖尿病患者可减少心力衰竭发病及其导致死亡的风险、减少心肌梗死后心力衰竭的发生率(并且这些作用是在非糖尿病状态下以及独

表 1 两组患者血糖的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	空腹血糖(mmol/L)				餐后 2 h 血糖(mmol/L)				HbA _{1c} (%)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
二甲双胍组	126	8.1±1.7	6.2±1.5	2.714	0.009	13.54±3.8	9.98±3.6	3.286	0.002	7.1±2.1	6.4±2.0	2.169	0.027
吡格列酮组	127	8.0±1.7	6.5±1.5	3.286	0.002	13.27±3.7	10.01±3.7	2.816	0.005	7.2±2.4	6.3±2.1	2.064	0.031
<i>t</i> 值		1.024	2.346			1.103	2.149			1.297	2.217		
<i>P</i> 值		0.356	0.019			0.429	0.037			0.262	0.435		

表 2 两组患者胰岛功能的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	空腹胰岛素(mU/L)				胰岛素抵抗指数				胰岛 B 细胞功能			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
二甲双胍组	126	17.5±5.3	20.3±5.7	2.161	0.036	7.6±1.5	6.4±1.4	2.673	0.008	67.7±8.9	113.3±13.6	2.867	0.004
吡格列酮组	127	17.4±5.4	19.8±5.7	1.996	0.039	7.7±1.6	6.3±1.4	2.421	0.012	69.1±8.8	115.4±14.1	2.751	0.005
<i>t</i> 值		1.348	1.587			1.386	1.624			1.247	1.628		
<i>P</i> 值		0.198	0.092			0.163	0.184			0.387	0.190		

表 3 两组患者体质量指数与血脂的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	体质量指数(kg/m ²)				总胆固醇(mmol/L)				三酰甘油(mmol/L)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
二甲双胍组	126	26.3±5.7	22.2±5.4	2.359	0.016	5.5±1.1	3.8±1.0	2.516	0.018	1.9±1.0	1.2±1.1	2.027	0.039
吡格列酮组	127	26.2±5.8	24.9±5.5	2.137	0.036	5.5±1.1	3.7±1.2	2.146	0.033	1.8±1.0	1.4±1.1	1.992	0.039
<i>t</i> 值		1.524	2.681			1.268	1.539			1.059	1.398		
<i>P</i> 值		0.181	0.003			0.317	0.182			0.366	0.193		

表 4 两组患者冠状动脉造影情况[例(%)]

组别	例数	单支病变				双支病变				三支病变及弥漫性血管病变			
		治疗前	治疗后	χ^2 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	χ^2 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	χ^2 值	<i>P</i> 值
二甲双胍组	126	25(19.8)	40(31.8)	6.268	0.017	28(22.2)	36(28.6)	4.382	0.029	73(58.0)	41(32.5)	9.214	0.003
吡格列酮组	127	26(20.5)	30(23.6)	2.681	0.169	29(22.8)	32(25.2)	2.517	0.158	72(56.7)	63(49.6)	1.567	0.186
χ^2 值		0.143	6.758			0.234	1.025			0.316	8.017		
<i>P</i> 值		0.682	0.009			0.617	0.384			0.602	0.003		

立于血糖水平的变化)、色素上皮源性因子(PEDF, 具有抗再狭窄及抗炎特性)水平升高、减少癌症的发病率及改善预后等作用^[12]。而且,更多的研究也已证实二甲双胍所致乳酸酸中毒其实并不多见。

本文结果显示,二甲双胍干预 2 型糖尿病合并冠心病患者 12 个月后,其冠状动脉三支病变及弥漫性血管病变发生率较治疗前显著降低,二甲双胍组的冠状动脉三支病变及弥漫性血管病变发生率较吡格列酮组显著降低;表明二甲双胍具有改善糖尿病合并冠心病患者血管病变的作用,并且二甲双胍的疗效优于吡格列酮,与文献^[5,13-14]报告的观点基本一致。本研究的结果还显示,经过 12 个月的治疗,吡格列酮及二甲双胍两组患者的空腹胰岛素水平、胰岛素抵抗指数、胰岛 B 细胞功能与治疗前比较都有显著改善,而且在疗程结束后二甲双胍组与吡格列酮组之间的比较差异无统计学意义,表明二甲双胍组与吡格列酮组都能改善胰岛功能及其降低胰岛素抵抗指数的作用,而且两者这些疗效基本相当,然而二甲双胍对 2 型糖尿病合并冠状动脉血管病变的疗效显著优于吡格列酮,这一现象提示二甲双胍减轻糖尿病合并冠状动脉血管病变的作用是独立于血糖及胰岛素抵抗的改善。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国医学前沿, 2011, 3(6): 54-109.
- [2] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication; report of a WHO consultation[R]. Geneva: WHO, 1999; 1-44.
- [3] SCANLON PJ, FAXON DP, AUDET AM, et al. ACC / AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the American college of cardiology / American heart association task force on practice guidelines (committee on coronary Angiography) developed in collaboration with the society for cardiac Angiography and Interventions[J]. Circulation, 1999, 99(17): 2345-2357.
- [4] LOOP FD, LYTLE BW, COSGROVE DM, et al. Influence of the internal-mammary-artery graft on 10-year survival

- and other cardiac events[J]. N Engl J Med, 1986, 314(1): 1-6.
- [5] KOROMPAI FL, KNIGHT WL. Total arterial coronary bypass long-term results[J]. Tex Heart Inst J, 2005, 32(2): 135-138.
- [6] CELERMAJER DS, SORENSEN KE, GOOCH VM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet, 1992, 340(8828): 1111-1115.
- [7] CHEN WL, WEI HW, CHIU WZ, et al. Metformin regulates hepatic lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase and inducing ATGL in laying hens[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 671(1/2): 107-112.
- [8] ASENSIO-LÓPEZ MC, LAX A, PASCUAL-FIGAL DA, et al. Metformin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity: involvement of the adiponectin cardiac system[J]. Free Radic Biol Med, 2011, 51(10): 1861-1871.
- [9] JUNG HH, CHANG J, YANG JY, et al. Protective role of antidiabetic drug metformin against gentamicin induced apoptosis in auditory cell line[J]. Hear Res, 2011, 282(1/2): 92-96.
- [10] MULHERIN AJ, OH AH, KIM H, et al. Mechanisms underlying metformin-induced secretion of glucagon-like peptide-1 from the intestinal L cell. Endocrinology[J]. 2011, 152(12): 4610-4619.
- [11] NAKHJAVANI M, MORTEZA A, ASGARANI F, et al. Metformin restores the correlation between serum-oxidized LDL and leptin levels in type 2 diabetic patients[J]. Redox Rep, 2011, 16(5): 193-200.
- [12] GALLAGHER EJ, LEROITH D. Diabetes, cancer, and metformin: connections of metabolism and cell proliferation[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1243(1): 54-68.
- [13] DI FLAVIANI A, PICCONI F, DI STEFANO P, et al. Impact of glycemic and blood pressure variability on surrogate measures of cardiovascular outcomes in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1605-1609.
- [14] REINHARD H, JACOBSEN PK, LAJER M, et al. Multifactorial treatment increases endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2010, 53(10): 2129-2133.

(收稿日期: 2016-08-02)