

罗格列酮对2型糖尿病合并冠心病患者胰岛素抵抗、静息和运动血压的影响[△]

封亮^{1*},高春霞¹,王文娥¹,王喜丹¹,王灵²,陈鸣^{1#}(1.西安交通大学第一附属医院药学部,西安710061;2.西安交通大学第一附属医院内分泌科,西安710061)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-0929-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.008



摘要 目的:探讨罗格列酮对2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者胰岛素抵抗、静息和运动血压的影响。方法:纳入2021年11月至2022年10月该院收治的T2DM合并CHD患者258例,根据随机数字表法分为罗格列酮组与对照组,每组129例。所有患者均给予抗血小板聚集、控制血糖和调节血脂等常规治疗;罗格列酮组患者加用罗格列酮片口服治疗,1次4 mg,1日1次。所有患者均连续治疗12个月。比较治疗前后罗格列酮组与对照组患者人体测量指标、生化指标、静息和运动血压及运动性高血压发病率。结果:治疗后,罗格列酮组患者体重($t=3.339, P<0.001$)、体重指数($t=3.093, P=0.002$)和皮下脂肪组织($t=5.086, P<0.001$)较对照组显著升高;治疗后,罗格列酮组患者脂联素($t=15.135, P<0.001$)较对照组显著升高,糖化血红蛋白($t=4.305, P<0.001$)、空腹血糖($t=5.190, P<0.001$)和胰岛素抵抗指数($t=6.815, P<0.001$)较对照组显著降低;治疗后,罗格列酮组患者静息、运动中3 min、运动峰值、运动后1 min、运动后3 min及运动后5 min的收缩压和舒张压均较对照组显著降低($P<0.05$),上述差异均有统计学意义。治疗后,罗格列酮组患者运动性高血压发病率较对照组显著降低[11.6%(15/129) vs. 29.5%(38/129)],差异有统计学意义($\chi^2=12.562, P<0.001$)。结论:罗格列酮能够显著改善T2DM合并CHD患者的胰岛素抵抗、静息和运动血压,降低运动性高血压发病率,提高运动能力。

关键词 2型糖尿病;冠心病;罗格列酮;血压

Effects of Rosiglitazone on Insulin Resistance, Resting and Exercise Blood Pressure in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Coronary Artery Heart Disease[△]

FENG Liang¹, GAO Chunxia¹, WANG Wene¹, WANG Xidan¹, WANG Ling², CHEN Ming¹(1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Dept. of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the effects of rosiglitazone on insulin resistance, resting and exercise blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with coronary artery heart disease (CHD). **METHODS:** Totally 258 patients with T2DM complicated with CHD admitted into the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from Nov. 2021 to Oct. 2022 were extracted to be randomly divided into the rosiglitazone group and control group via the random number table method, with 129 cases in each group. All patients were given routine treatments such as antiplatelet aggregation, blood sugar control, and blood lipid regulation. The rosiglitazone group was additionally treated with oral Rosiglitazone tablets at a dose of 4 mg/time, once a day. All patients were treated continuously for 12 months. The anthropometric indicators, biochemical indicators, resting and exercise blood pressure, and the incidence rate of exercise-induced hypertension were compared between the rosiglitazone group and control group before and after treatment. **RESULTS:** After treatment, the body weight ($t=3.339, P<0.001$), body mass index ($t=3.093, P=0.002$) and subcutaneous adipose tissue ($t=5.086, P<0.001$) of the rosiglitazone group increased significantly compared with the control group; after treatment, the adiponectin ($t=15.135, P<0.001$) in the rosiglitazone group increased significantly compared with the control group, while the glycosylated hemoglobin ($t=4.305, P<0.001$), fasting blood glucose ($t=5.190, P<0.001$), and homeostatic model assessment of insulin resistance indicator ($t=6.815, P<0.001$) decreased significantly compared with the control group; after treatment, the systolic and diastolic blood pressure of the rosiglitazone group decreased

△ 基金项目:陕西省科学技术厅重点研发计划(No. 2022SF-362)

* 药师。研究方向:医院药学。E-mail:georgefeng7971@163.com

通信作者:主管药师。研究方向:医院药学。E-mail:543250953@qq.com

significantly compared with the control group at rest, 3 minutes during exercise, peak exercise, 1 minute after exercise, 3 minutes after exercise, and 5 minutes after exercise ($P < 0.05$), with statistically significant differences. After treatment, the incidence of exercise-induced hypertension in the rosiglitazone group was significantly lower than that in the control group, with statistically significant differences [11.6% (15/129) vs. 29.5% (38/129), $\chi^2 = 12.562$, $P < 0.001$]. CONCLUSIONS: Rosiglitazone can significantly improve insulin resistance, resting and exercise blood pressure in T2DM patients with CHD, reduce the incidence of exercise-induced hypertension, and improve the exercise ability of patients.

KEYWORDS Type 2 diabetes mellitus; Coronary artery heart disease; Rosiglitazone; Blood pressure

高血压与2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)患者大血管病变密切相关,积极预防高血压可以降低T2DM患者大血管病变的发病率和病死率^[1]。运动能力是T2DM患者心血管疾病发病和死亡的重要预测因子,运动血压是评价患者运动能力的重要指标,而运动性高血压(exercise-induced hypertension, EIH)是高血压疾病的早期表现。与非T2DM患者相比,T2DM患者在运动时EIH发病率更高。血压对运动的过度反应会提高左心室肥厚、高血压和不良心血管事件的发病率^[2-3]。噻唑烷二酮是以过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)为靶点的抗糖尿病药,能够改善T2DM患者的胰岛素敏感性、全身炎症、脂肪酸代谢和内皮功能障碍。PPAR γ 激动剂可降低非T2DM患者脑卒中和心肌梗死的发病风险,也可以促进脂肪形成,改善脂肪细胞功能,使脂肪组织从内脏脂肪库重新分布到皮下脂肪库。PPAR γ 激动剂可以通过改善内皮功能障碍和心脏代谢来提高T2DM患者的运动能力^[4-5]。但PPAR γ 激动剂对合并冠心病(coronary artery heart disease, CHD)的T2DM患者胰岛素抵抗、静息和运动血压的影响尚不清楚。因此,本研究的目的是评价PPAR γ 激动剂罗格列酮对T2DM合并CHD患者胰岛素抵抗、静息和运动血压的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

纳入2021年11月至2022年10月于我院治疗的T2DM合并CHD患者258例。诊断标准:《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》对T2DM进行诊断,根据《内科学》(第8版)对CHD进行诊断^[6-7]。纳入标准:(1)患者符合上述T2DM与CHD的诊断标准;(2)口服稳定剂量降糖药3个月,保持糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $< 9.0\%$ 。排除标准:(1)近期心肌梗死者;(2)左心室射血分数 $\leq 35\%$ 者,急性心力衰竭或充血性心力衰竭者;(3)入组前3个月应用PPAR γ 激动剂治疗者;(4)对罗格列酮过敏者;(5)哺乳期或妊娠期妇女。本研究经过我院医学伦理委员会批准(伦理批号:20211009),患者或家属均签署知情同意书。

根据随机数字表法将患者分为罗格列酮组与对照组,每组129例。罗格列酮组患者中,男性70例,女性59例;平均年龄(63.59 \pm 5.76)岁;平均体重(72.92 \pm 11.43) kg;平均体重指数(BMI)(25.83 \pm 4.68) kg/m²;平均T2DM病程(8.26 \pm 2.95)年。对照组患者中,男性68例,女性61例;平均年龄(65.23 \pm 5.82)岁;平均体重(71.38 \pm 9.61) kg;平均BMI(25.53 \pm 4.79) kg/m²;平均T2DM病程(7.98 \pm 2.74)年。罗格列酮组

与对照组患者基线临床资料具有可比性。

1.2 方法

所有患者均接受常规治疗,包括氯吡格雷或阿司匹林抗血小板聚集,磺酰脲类药物或二甲双胍控制血糖,他汀类药物调节血脂,以及使用 β 受体阻断剂等。罗格列酮组患者加用罗格列酮片(规格:1 mg)治疗,1次4 mg,口服,1日1次。所有患者均连续治疗12个月。

1.3 观察指标

比较治疗前后罗格列酮组与对照组患者人体测量指标、生化指标、静息和运动血压、EIH发病率。(1)人体测量指标包括体重、BMI、内脏脂肪组织与皮下脂肪组织。(2)生化指标包括HbA_{1c}、空腹血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、游离脂肪酸、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油、高敏C反应蛋白(hs-CRP)和脂联素。(3)血压指标包括静息血压与运动血压,运动血压包括运动中3 min血压、运动峰值血压、运动后1 min血压、运动后3 min血压和运动后5 min血压。采用平板运动试验测量患者运动血压,运动方案采用Bruce方案,运动阶段每3 min记录1次血压,恢复阶段记录1、3、5 min的仰卧位血压。(4)EIH诊断标准:①运动终止2 min后收缩压(SBP)/运动终止即刻SBP ≥ 0.9 ;②运动后SBP ≥ 200 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa);③运动后舒张压(DBP) ≥ 90 mm Hg,或运动后DBP较运动前增加值 > 10 mm Hg;满足以上1个标准即可诊断为EIH。

1.4 统计学方法

采用SPSS 27.0软件进行统计学分析。计数资料如EIH发病率以率(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验进行比较;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人体评价指标比较

治疗前,罗格列酮组与对照组患者体重、BMI、内脏脂肪组织与皮下脂肪组织比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,罗格列酮组患者体重、BMI和皮下脂肪组织较治疗前显著升高;罗格列酮组患者体重、BMI和皮下脂肪组织较对照组显著升高,上述差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 生化指标比较

治疗前,罗格列酮组与对照组的生化指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,罗格列酮组患者HDL-C、脂联素水平较治疗前显著升高,HbA_{1c}、空腹血糖、HOMA-IR、

表1 罗格列酮组与对照组患者治疗前后人体测量指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	体重/kg		BMI/(kg/m ²)		内脏脂肪组织/cm ³		皮下脂肪组织/cm ³	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗格列酮组(n=129)	72.92±11.43	76.15±12.33*	25.83±4.68	27.35±4.63*	2 076.08±585.60	1 975.91±589.16	1 368.11±526.80	1 698.77±749.30*
对照组(n=129)	71.38±9.61	71.47±10.07	25.53±4.79	25.59±4.51	2 029.74±490.69	2 009.52±557.22	1 295.47±457.56	1 306.51±453.76
t	1.171	3.339	0.509	3.093	0.689	0.471	1.182	5.086
P	0.242	<0.001	0.611	0.002	0.492	0.638	0.238	<0.001

注:与治疗前比较,*P<0.05。

游离脂肪酸、三酰甘油和hs-CRP水平较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,罗格列酮组患者HDL-C、脂联素水平较对照组显著升高,HbA_{1c}、空腹血糖、HOMA-IR、游离脂肪酸和hs-CRP水平较对照组显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 SBP比较

治疗前,罗格列酮组与对照组患者的静息、运动SBP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,罗格列酮组患者的静息、运动SBP较治疗前显著降低,差异均有统计学意义

($P<0.05$);治疗后,罗格列酮组患者的静息SBP、运动中3 min SBP、运动SBP峰值、运动后1 min SBP、运动后3 min SBP和运动后5 min SBP较对照组显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 DBP比较

治疗前,罗格列酮组与对照组患者的静息、运动DBP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,罗格列酮组患者的静息、运动DBP较治疗前显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,罗格列酮组患者的静息DBP、运动中3 min

表2 罗格列酮组与对照组患者治疗前后生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	HbA _{1c} /%		空腹血糖/(mmol/L)		HOMA-IR		游离脂肪酸/(mmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗格列酮组(n=129)	6.63±0.81	6.39±0.74*	7.35±1.52	6.28±1.09*	6.09±2.43	4.05±1.49*	0.54±0.18	0.44±0.17*
对照组(n=129)	6.70±0.76	6.82±0.86	7.26±1.55	7.08±1.37	6.27±2.74	5.60±2.11	0.55±0.19	0.58±0.19
t	0.716	4.305	0.471	5.190	0.558	6.815	0.434	6.237
P	0.475	<0.001	0.638	<0.001	0.577	<0.001	0.665	<0.001

组别	HDL-C/(mmol/L)		三酰甘油/(mmol/L)		hs-CRP/(mg/L)		脂联素/(μg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗格列酮组(n=129)	1.05±0.25	1.13±0.29*	1.69±0.86	1.52±0.75*	2.32±0.97	1.99±0.76*	4.89±1.85	12.93±5.08*
对照组(n=129)	1.08±0.26	1.04±0.26	1.68±0.72	1.57±0.61	2.38±1.07	2.69±1.19	4.86±1.72	5.80±1.68*
t	0.945	2.625	0.101	0.587	0.472	5.631	0.135	15.135
P	0.346	0.009	0.919	0.557	0.637	<0.001	0.893	<0.001

注:与治疗前比较,*P<0.05。

表3 罗格列酮组与对照组患者治疗前后SPB比较($\bar{x}\pm s$,mm Hg)

组别	静息SPB		运动中3 min SPB		运动SPB峰值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗格列酮组(n=129)	140.25±14.36	135.97±13.80*	193.58±16.73	186.05±17.25*	195.97±19.16	189.60±14.82*
对照组(n=129)	140.82±14.21	139.51±13.72	194.93±15.47	190.67±16.46*	196.02±17.68	193.27±13.66*
t	0.321	2.066	0.673	2.199	0.021	2.068
P	0.749	0.040	0.502	0.029	0.983	0.040

组别	运动后1 min SPB		运动后3 min SPB		运动后5 min SPB	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗格列酮组(n=129)	194.97±14.73	186.09±15.25*	185.53±17.94	178.16±15.77*	162.90±17.61	155.19±14.95*
对照组(n=129)	194.32±15.69	191.19±16.44*	185.71±15.06	182.58±16.90*	161.83±15.74	159.46±15.16*
t	0.343	2.583	0.087	2.172	0.515	2.278
P	0.732	0.010	0.931	0.031	0.607	0.024

注:与治疗前比较,*P<0.05。

DBP、运动DBP峰值、运动后1 min DBP、运动后3 min DBP和运动后5 min DBP较对照组显著降低,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.5 EIH 发病率比较

治疗前,罗格列酮组、对照组患者的EIH发病率分别为44.2%(57/129)、38.0%(49/129),差异无统计学意义($\chi^2=0.065,P=0.798$)。治疗后,罗格列酮组、对照组患者的EIH发病率分别降至11.6%(15/129)、29.5%(38/129);罗格列酮组患者的EIH发病率较治疗前显著降低($\chi^2=26.386,P<0.001$),较对照组显著降低($\chi^2=12.562,P<0.001$),差异均有统计学意义。

3 讨论

本研究采用前瞻性方法探讨PPAR γ 激动剂罗格列酮对T2DM合并CHD患者胰岛素抵抗、静息和运动血压的影响。结果表明,治疗后罗格列酮组患者的HOMA-IR较对照组显著降低($P<0.001$);静息、运动中3 min、运动峰值、运动后1 min、运动后3 min和运动后5 min的SBP、DBP较对照组显著降低($P<0.05$);EIH发病率较对照组显著降低($P<0.001$),上述差异均有统计学意义。提示罗格列酮能够显著改善T2DM合并CHD患者的胰岛素抵抗、静息和运动血压,降低EIH发病率,提高运动能力。

本研究结果表明,治疗后罗格列酮组患者体重($P<$

表4 罗格列酮组与对照组治疗前后 DPB 比较 ($\bar{x}\pm s$, mm Hg)

组别	静息 DPB		运动中 3 min DPB		运动 DPB 峰值	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗格列酮组 (n=129)	77.08±9.43	71.69±9.65*	86.93±10.52	82.01±9.73*	89.96±10.88	84.01±9.31*
对照组 (n=129)	76.69±10.11	74.82±9.01	85.75±9.93	84.71±10.27	89.22±9.62	87.86±10.33
t	0.320	2.693	0.926	2.168	0.579	3.144
P	0.749	0.008	0.355	0.031	0.563	0.002

组别	运动后 1 min DPB		运动后 3 min DPB		运动后 5 min DPB	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
罗格列酮组 (n=129)	82.31±9.72	79.24±8.63*	80.59±9.00	77.69±9.38*	77.39±9.53	74.62±8.85*
对照组 (n=129)	82.67±9.28	81.79±9.80	81.17±10.36	80.06±10.77	78.90±9.01	77.82±10.53
t	0.304	2.218	0.480	2.044	1.308	3.642
P	0.761	0.027	0.632	0.042	0.192	0.009

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

0.001)、BMI($P=0.002$)和皮下脂肪组织($P<0.001$)较对照组显著升高,差异均有统计学意义。提示罗格列酮能够增加患者体重,促进脂肪形成,改善脂肪细胞内分泌功能。体重增加2%~5%是PPAR γ 激动剂的常见不良反应,其机制为体液潴留和身体脂肪向有利方向重新分布,从内脏脂肪库分配到皮下脂肪库^[8-9]。虽然PPAR γ 激动剂促进体重增加,但最终形成对患者代谢更有利的体脂分布,并减少肌肉、肝脏和心脏中潜在有毒的脂质代谢物^[10]。研究表明,PPAR γ 激动剂对皮下脂肪堆积的作用主要归因于PPAR γ 激动剂能够选择性激活脂蛋白脂酶^[11]。尽管患者体重增加主要是由皮下脂肪组织增加所致,但患者静息和运动血压显著降低,心血管系统负担反而减轻。

本研究表明,治疗后罗格列酮组患者的脂联素水平较对照组显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。提示PPAR γ 激动剂能够通过改变影响血管功能的多种分子的合成和释放来改善患者运动后的血流动力学反应。研究发现,T2DM患者血浆脂联素水平与高血压发病呈负相关。脂联素是脂肪组织和血管之间的重要脂肪因子,直接作用于血管内皮细胞,并通过内皮细胞一氧化氮(NO)产生机制对血管内皮功能发挥改善作用^[12-13]。

本研究表明,治疗后罗格列酮组患者的HOMA-IR较对照组显著降低,差异有统计学意义($P<0.001$)。提示合并CHD的T2DM患者使用罗格列酮后,胰岛素抵抗显著改善,与其他研究结果一致^[14]。研究发现,PPAR γ 激动剂能够改善患者胰岛素敏感性,并通过影响内皮细胞功能及减少血管炎症来影响血管系统。PPAR γ 激动剂罗格列酮能够通过结合脂肪组织中的PPAR γ 受体,促进脂肪组织中脂肪酸运输、合成和储存的基因转录。这些作用反过来导致血浆游离脂肪酸水平和脂肪毒性降低,胰岛素抵抗和血管内皮功能障碍改善,最终发挥调节血压的作用^[15-16]。

本研究表明,治疗后罗格列酮组患者的空腹血糖水平较对照组显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示罗格列酮能有效控制T2DM合并CHD患者的血糖。Tsapas等^[17]的研究结果表明,T2DM患者使用PPAR γ 激动剂吡格列酮或罗格列酮治疗1年后,静息血压降低3~5 mm Hg。Park等^[18]的研究结果表明,HOMA-IR是EIH发病的独立预测因子,EIH发病与年龄、性别、BMI和基线DBP无关,并得出结论,胰岛素

抵抗是EIH发病的重要决定因素。

PPAR γ 激动剂对T2DM患者心血管系统有重要影响,如影响T2DM患者的代谢、动脉粥样硬化、血压、体液潴留和肥胖。罗格列酮的协同降压作用目前尚不清楚,相关研究显示该作用通过以下几个方面实现:(1)调节与胰岛素效应相关的基因转录,使外周组织胰岛素抵抗、肾小管重吸收钠离子的能力降低,进而减少血管平滑肌细胞的钙离子、钠离子交换,最终降低血管平滑肌的张力;(2)促进血管活性物质产生,降低机体氧化应激;(3)提高胰岛素敏感性,抑制机体升压激素和升糖激素生成;(4)提高血浆中镁离子浓度、改善脂代谢,以实现降低血压的作用;(5)改善血管内皮细胞的钙通道,以降低血压^[19-20]。

综上所述,罗格列酮能够显著改善T2DM合并CHD患者的胰岛素抵抗、静息和运动血压,降低EIH发病率,提高运动能力。

参考文献

- [1] JIA G H, SOWERS J R. Hypertension in diabetes: an update of basic mechanisms and clinical disease[J]. *Hypertension*, 2021, 78(5): 1197-1205.
- [2] YOON E S, JAE S Y, KIM Y J. Exercise-induced hypertension, arterial stiffness, and cardiorespiratory fitness in runners [J]. *J Sports Med Phys Fitness*, 2022, 62(10): 1397-1403.
- [3] KIM Y J, LEE S E, PARK K M. Exercise characteristics and incidence of abnormal electrocardiogram response in long-distance runners with exercise-induced hypertension[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2021, 23(10): 1915-1921.
- [4] LANGE N F, GRAF V, CAUSSY C, et al. PPAR-Targeted Therapies in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Diabetic Patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4305.
- [5] SUSILAWATI E, LEVITA J, SUSILAWATI Y, et al. Review of the case reports on metformin, sulfonylurea, and thiazolidinedione therapies in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Med Sci (Basel)*, 2023, 11(3): 50.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.
- [7] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 228-236.

(下转第936页)