

二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者脂代谢、氧化应激因子及胰岛素抵抗的影响[△]

兰天^{1*}, 邱平¹, 刘巍梦², 邹阳^{3#} (1. 成都医学院第一附属医院内分泌代谢科, 成都 610500; 2. 攀枝花市第六人民医院妇科, 四川攀枝花 617023; 3. 重庆市第九人民医院内科, 重庆 400700)

中图分类号 R977.1⁺5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)07-0788-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.07.006



摘要 目的:探讨二甲双胍对肥胖型2型糖尿病患者脂代谢、氧化应激因子及胰岛素抵抗的影响。方法:选择2020年1月至2021年3月成都医学院第一附属医院收治的肥胖型2型糖尿病患者120例,按照随机数字表法分为对照组与观察组,各60例。两组患者均给予常规饮食控制,安排适宜的运动和作息。在此基础上,对照组患者给予吡咯列酮,1次15 mg,1日1次;瑞格列奈,1次1 mg,1日3次,餐前服用。观察组患者在对照组基础上加用二甲双胍,1次0.5 g,1日3次,随餐服用。持续治疗6个月后,观察两组患者的相应疗效指标。结果:治疗后,两组患者空腹血糖、餐后2 h血糖和糖化血红蛋白水平较治疗前明显降低;总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇水平较治疗前明显降低,高密度脂蛋白胆固醇水平明显升高;与对照组比较,观察组患者上述血脂指标变化更为显著,上述差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者体重指数均较治疗前明显降低,且观察组患者降低更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组患者治疗后的胰岛素抵抗指数与治疗前相比未降低;观察组患者治疗后的胰岛素抵抗指数较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶及丙二醛水平较治疗前明显降低,且观察组患者上述氧化应激因子水平变化更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者低血糖、恶心呕吐、头晕、皮疹及低血压等不良反应发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:肥胖型2型糖尿病患者口服二甲双胍,不仅可有效控制血糖水平、降低氧化应激水平,还可以有效缓解脂代谢紊乱以及改善胰岛素抵抗。

关键词 二甲双胍; 肥胖; 2型糖尿病; 脂代谢; 氧化应激因子; 胰岛素抵抗

Effects of Metformin on Lipid Metabolism, Oxidative Stress Factors and Insulin Resistance in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[△]

LAN Tian¹, QIU Ping¹, LIU Weimeng², ZOU Yang³ (1. Dept. of Endocrinology and Metabolism, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China; 2. Dept. of Gynecology, the Sixth People's Hospital of Panzhihua, Sichuan Panzhihua 617023, China; 3. Dept. of Internal Medicine, Chongqing Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of metformin on lipid metabolism, oxidative stress factors and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes mellitus. **METHODS:** A total of 120 obese patients with type 2 diabetes mellitus admitted into the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College from Jan. 2020 to Mar. 2021 were extracted to be divided into the control group and observation group via the random number table method, with 60 cases in each group. Both groups were given routine diet control, appropriate exercise and rest. On this basis, the control group was given pyrrolitazone, 15 mg for once, once a day; repaglinide was given 1 mg once, 3 times a day, before meals. The observation group was given metformin on the basis of the control group, 0.5 g for once, 3 times a day, with meals. After continuous treatment for 6 months, the corresponding curative effect indicators of two groups were observed. **RESULTS:** After treatment, the levels of fasting blood glucose, 2 h postprandial blood glucose and glycosylated hemoglobin in two groups decreased significantly compared with before treatment; the levels of total cholesterol, triglyceride and low density lipoprotein cholesterol decreased significantly compared with before treatment, while the levels of high density lipoprotein cholesterol increased significantly; compared with the control group, the observation group showed more significant changes in the above blood lipid indicators, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the body mass index of both groups decreased significantly, and the decrease was more significant in the observation group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The insulin resistance index of control group did not decrease after treatment compared with before treatment; the insulin resistance

[△] 基金项目:四川省教育厅科研项目(No. 18ZB0167)

* 主治医师,硕士。研究方向:糖尿病、脂质代谢。E-mail: Lantian102124@163.com

通信作者:副主任医师。研究方向:脂代谢方向。E-mail: 714969322@163.com

index of observation group decreased significantly compared with before treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of superoxide dismutase, glutathione peroxidase and malondialdehyde in two groups decreased significantly, and the above oxidative stress factors in the observation group changed more significantly, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse drug reactions such as hypoglycemia, nausea and vomiting, dizziness, rash and hypotension between two groups ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: In obese patients with type 2 diabetes mellitus, oral metformin can not only effectively control glucose levels and reduce oxidative stress levels, but effectively alleviate lipid metabolism disorders and improve insulin resistance.

KEYWORDS Metformin; Obesity; Type 2 diabetes mellitus; Lipid metabolism; Oxidative stress factors; Insulin resistance

糖尿病是一类由多病因引起的以高血糖为特征的代谢性疾病^[1]。长期高血糖水平将损伤大血管、微血管,危及心、脑、肾及眼睛等重要组织器官。我国的糖尿病以 2 型糖尿病为主,糖尿病人群中 2 型糖尿病人群占比>90%^[2]。2 型糖尿病患者常伴有肥胖,而肥胖又是 2 型糖尿病等疾病发生、发展的重要危险因素之一。此外,糖尿病患者的氧化因子异常表达易导致内皮损伤,同时会引起胰岛素抵抗现象^[3-5]。在上述病理因素的影响下,2 型糖尿病患者血糖控制的难度加大,并进一步增加了心脑血管并发症的发生风险^[6]。二甲双胍为 2 型糖尿病治疗中最常用的药物之一^[7]。二甲双胍不仅能有效控制血糖,还具有一定的抗炎作用,被认为是唯一能减少糖尿病大血管并发症的口服降糖药,其治疗肥胖型糖尿病的疗效也得到了广泛认可^[8-10]。因此,本研究基于二甲双胍对肥胖 2 型糖尿病患者脂代谢、氧化应激因子及胰岛素抵抗的影响研究,探讨肥胖型 2 型糖尿病患者的合理降糖方案,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2020 年 1 月至 2021 年 3 月成都医学院第一附属医院(以下简称“我院”)收治的肥胖型 2 型糖尿病患者 120 例作为研究对象,患者体重指数(BMI)为 23.16~29.93 kg/m²。(1)纳入标准:符合 2020 年中华医学会糖尿病学会 2 型糖尿病诊断标准及亚太地区肥胖诊断标准^[11-12];纳入研究前未接受减肥药或者激素类药物治疗;无精神、认知障碍;年龄 18~78 岁,临床资料完整。(2)排除标准:诊断有急性并发症者;合并脏器功能损害者;哺乳期、肿瘤患者;治疗前 4 周使用调节血脂药及其他抗糖尿病药者;对本研究药物过敏者。按照随机数字表法将患者分为对照组与观察组,每组 60 例。观察组患者,年龄 28~76 岁,平均(52.35±5.36)岁;男性 32 例,女性 28 例;平均病程(5.28±3.28)年。对照组患者,年龄 29~75 岁,平均(51.95±5.42)岁;男性 31 例,女性 29 例;平均病程(5.31±3.32)年。两组患者的基线资料具有可比性。本研究由我院伦理委员会审核批准(伦理函号:cdyxfysy2021-08-06),所有

患者知情同意。

1.2 方法

两组患者均给予常规饮食控制,安排适宜的运动和作息,在此基础上使用不同的药物治疗。对照组患者口服盐酸吡格列酮片(规格:15 mg),1 次 15 mg,1 日 1 次;口服瑞格列奈片(规格:1 mg),1 次 1 mg,1 日 3 次,餐前服用。观察组患者在对照组基础上加用盐酸二甲双胍缓释片(规格:0.5 g),1 次 0.5 g,1 日 3 次,随餐服用。持续治疗 6 个月,血糖目标为空腹血糖(FBG)<7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 hBG)<11.1 mmol/L。

1.3 观察指标

- (1)血糖指标:包括 FBG、2 hBG、糖化血红蛋白(HbA_{1c})。
- (2)血脂指标:包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。
- (3)BMI:治疗前及治疗 6 个月后测量患者身高、体重,计算 BMI。
- (4)氧化应激因子指标:包括谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)。
- (5)胰岛素抵抗指数(HOMA-IR):应用稳态模拟评估模型评估 HOMA-IR。
- (6)不良反应发生情况:记录用药期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

本研究采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,计量资料如血糖指标、血脂指标等采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料如不良反应以百分比表示,行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血糖指标水平比较

治疗后,两组患者的 FBG、2 hBG 和 HbA_{1c} 的水平均较治疗前明显降低,观察组患者上述血脂指标变化更为显著,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者治疗前后血脂指标水平比较

治疗后,两组患者的 TC、TG 和 LDL-C 水平均较治疗前明显降低,HDL-C 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,观察组患者血脂指标变化更为显著,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者治疗前后血糖指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG/(mmol/L)		2 hBG/(mmol/L)		HbA _{1c} /%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=60$)	9.88±1.31	6.47±0.82 ^{ab}	15.43±1.21	10.33±0.93 ^{ab}	9.51±0.92	6.76±0.89 ^{ab}
对照组($n=60$)	9.98±1.28	7.28±0.87 ^a	15.12±1.19	11.53±0.98 ^a	9.58±0.88	7.81±0.98 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$ 。
Note:ts. before treatment, ^a $P < 0.05$; vs. control group, ^b $P < 0.05$.

表 2 两组患者治疗前后血脂水平比较 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)Tab 2 Comparison of blood lipid levels between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

组别	TC		TG		HDL-C		LDL-C	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=60$)	5.93 $\pm$ 1.38	3.12 $\pm$ 0.51 ^{ab}	3.52 $\pm$ 0.84	2.15 $\pm$ 0.39 ^{ab}	0.32 $\pm$ 0.06	1.64 $\pm$ 0.24 ^{ab}	3.78 $\pm$ 0.85	2.11 $\pm$ 0.62 ^{ab}
对照组 ($n=60$)	5.95 $\pm$ 1.41	4.05 $\pm$ 0.85 ^a	3.54 $\pm$ 0.86	2.97 $\pm$ 0.74 ^a	0.28 $\pm$ 0.07 ^a	1.17 $\pm$ 0.34 ^a	3.82 $\pm$ 0.81	2.78 $\pm$ 0.40 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

Note:rs. before treatment, ^a $P<0.05$; rs. control group, ^b $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前后氧化应激因子水平比较

治疗后,两组患者的 SOD、GSH-Px 水平均较治疗前明显升高,MDA 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,观察组患者上述氧化应激因子水平变化更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后氧化应激因子水平比较 ($\bar{x}\pm s$)Tab 3 Comparison of oxidative stress factors between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	GSH-PX/(pg/mL)		SOD/(U/L)		MDA/(nmol/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=60$)	65.89 $\pm$ 7.32	109.87 $\pm$ 10.1 ^{ab}	70.89 $\pm$ 7.21	95.24 $\pm$ 9.67 ^{ab}	5.46 $\pm$ 0.58	3.03 $\pm$ 0.31 ^{ab}
对照组 ($n=60$)	67.95 $\pm$ 7.23	105.56 $\pm$ 10.1 ^a	71.75 $\pm$ 7.34	88.91 $\pm$ 9.24 ^a	5.48 $\pm$ 0.57	3.28 $\pm$ 0.35 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

Note:rs. before treatment, ^a $P<0.05$; rs. control group, ^b $P<0.05$.

降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后肥胖相关指标及 HOMA-IR 比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 4 Comparison of obesity related indicators and HOMA-IR between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	BMI/(kg/m ²)		HOMA-IR	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n=60$)	29.82 $\pm$ 1.58	23.32 $\pm$ 0.78 ^{ab}	2.35 $\pm$ 0.28	1.78 $\pm$ 0.15 ^{ab}
对照组 ($n=60$)	29.51 $\pm$ 1.52	26.01 $\pm$ 1.81 ^a	2.42 $\pm$ 0.32	2.39 $\pm$ 0.22

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

Note:rs. before treatment, ^a $P<0.05$; rs. control group, ^b $P<0.05$.

2.5 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较

观察组与对照组患者低血糖、恶心呕吐、头晕、皮疹和低血压等不良反应发生率的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 5。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较

Tab 5 Comparison of adverse drug reactions between

two groups

组别	低血糖/例	恶心呕吐/例	头晕/例	皮疹/例	低血压/例	合计/例(%)
观察组 ($n=60$)	2	1	2	2	0	7(11.67)
对照组 ($n=60$)	3	2	1	3	2	11(18.33)

3 讨论

糖尿病作为一类严重威胁人类生命健康的疾病,一旦患病就需要终身服药,其疾病类型可分为 1 型和 2 型。1 型糖尿病是由于胰岛 β 细胞受损,导致胰岛素合成不足使得机体血糖升高,一般采取胰岛素注射治疗便可有效控制血糖水平;而 2 型糖尿病的发病机制主要是胰岛 β 细胞功能缺陷和胰岛素抵抗^[12]。在临床上诊断为 2 型糖尿病的患者中,有 80% 的患者伴有肥胖^[13]。肥胖作为 2 型糖尿病发生、发展的一个独立危险因素,会导致患者发生胰岛素抵抗,从而降低机体内组织对葡萄糖的摄取利用,进一步增加 2 型糖尿病发生风险以及加大了血糖控制的难度^[14]。此外,肥胖患者体内代谢紊乱较为明显,若同时患有糖尿病,则会加重患者体内的代谢异常,进一步

2.4 两组患者治疗前后肥胖相关指标及 HOMA-IR 比较

治疗后,两组患者的 BMI 均较治疗前明显降低,且观察组患者降低更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗前后的 HOMA-IR 未发生明显改变,差异无统计学意义($P>0.05$),而观察组患者治疗后的 HOMA-IR 较治疗前明显

增加 2 型糖尿病患者发生慢性并发症的风险。

二甲双胍为双胍类化合物的衍生物,是临床治疗肥胖型 2 型糖尿病的常用药物,也是能有效改善大血管并发症的主要药物。尽管二甲双胍用于 2 型糖尿病的治疗已有 60 余年的历史,但其影响血糖水平的确切机制仍不清楚,目前主要认为其降糖机制是通过抑制肝脏对葡萄糖的产生而发挥作用^[15]。二甲双胍对正常人的血糖没有影响,甚至在糖尿病患者中也较少引发低血糖,而且该药兼具减轻患者体重的作用。此外,二甲双胍也因其良好的安全性和较低的成本而成为受欢迎的口服降糖药。2017 年,李少卿等^[16]探讨了二甲双胍对肥胖型 2 型糖尿病患者血糖水平及胰岛素抵抗的影响,结果显示,二甲双胍具有较好的临床降糖效果,并且可有效改善胰岛素抵抗,缓解高胰岛素血症。另外,多项研究结果显示,二甲双胍在改善胰岛素抵抗的同时,还可以明显降低患者的血脂水平和 BMI^[7,17-18]。

本研究中,治疗后,两组患者的 FBG、2 hBG、HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C 水平和 BMI 较治疗前明显降低,HDL-C 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);与对照组比较,观察组患者上述血脂指标变化更为显著,BMI 降低更为显著,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组患者治疗前后的 HOMA-IR 无明显改变,观察组患者治疗后的 HOMA-IR 则较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。上述结果表明,二甲双胍用于肥胖型 2 型糖尿病患者,可以有效降低血糖水平,通过使胰岛素在组织中最大化地发挥作用,从而减少胰岛素的需求量;通过进一步削弱血糖对胰岛 β 细胞的刺激来增加胰岛素的敏感性;通过降低 TC、TG 和 LDL-C 水平,升高 HDL-C 水平,使局部血液供应和营养交换增加,以改善血脂。另一方面,长期高血糖将抑制自由基产生,诱导脂质与葡萄糖氧化反应,肥胖型 2 型糖尿病患者处于持续高血糖及高血脂状态下,可引发糖脂毒性,导致氧化应激,破坏抗氧化剂与自由基的稳态平衡,损伤胰岛 β 细胞,最终促进 2 型糖尿病进展^[19-20]。本研究中,与

(下转第 795 页)