

降糖治疗对新诊断 2 型糖尿病血清色素上皮衍生因子的影响

杨丽娜¹,程庆丰²,汪志红²,郑 燕¹

(1.垫江县人民医院内分泌科,重庆 404300;

2.重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆 400016)

摘要:目的 观察降糖治疗对新诊断的 2 型糖尿病患者血清色素上皮衍生因子水平的影响。方法 选取 2009 年 2 月~2011 年 6 月新诊断且在重庆医科大学附属第一医院住院治疗的 2 型糖尿病患者 47 例,经过短期胰岛素强化治疗后,将患者随机分为以二甲双胍为基础的口服药物组(OAD 组)26 例和甘精胰岛素组(GLA 组)21 例,以空腹血糖 <7.2 mmol/L 为治疗目标,降糖治疗 6 个月后,观察两组患者治疗前后血清 PEDF 浓度、空腹血糖、HbA1c、HOMA- β 、HOMA-IR 水平。结果 经过 6 个月的降糖治疗,与基线比较,两组患者空腹血糖、HbA1c 均降低,HOMA- β 、PEDF 均升高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间空腹血糖、HbA1c、HOMA- β 、PEDF 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);HOMA-IR 与基线比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组间 HOMA-IR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 以二甲双胍为基础的口服药物降糖治疗和甘精胰岛素降糖治疗均可显著升高 2 型糖尿病患者的血清 PEDF 水平。

关键词:2 型糖尿病;PEDF;HbA1c;HOMA- β ;HOMA-IR

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.22.025

文章编号:1006-1959(2018)22-0093-04

Effect of Hypoglycemic Therapy on Serum Pigment Epithelium Derived Factor in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus

YANG Li-na¹,CHENG Qing-feng²,WANG Zhi-hong²,ZHENG Yan¹

(1.Department of Endocrinology,Dianjiang People's Hospital,Chongqing 404300,China;

2.Department of Endocrinology,the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

Abstract:Objective To observe the effect of hypoglycemic therapy on serum pigment epithelial -derived factor levels in newly diagnosed type 2 diabetic patients.Methods A total of 47 patients with type 2 diabetes who were newly diagnosed and hospitalized in the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from February 2009 to June 2011 were enrolled.After short-term intensive insulin therapy, the patients were randomly divided into the metformin-based oral drug group (OAD group) in 26 cases and the insulin glargine group (GLA group) in 21 cases, with fasting blood glucose <7.2 mmol/L as the treatment target. 6 months after the hypoglycemic treatment, serum PEDF concentration, fasting blood glucose, HbA1c, HOMA- β , and HOMA-IR levels were observed before and after treatment.Results After 6 months of hypoglycemic treatment, fasting blood glucose and HbA1c were decreased in both groups, and HOMA- β and PEDF were increased,the difference was statistically significant ($P<0.05$). Fasting blood glucose between the two groups, there was no significant difference in HbA1c, HOMA- β and PEDF ($P>0.05$). There was no significant difference between HOMA-IR and baseline ($P>0.05$). There was a statistically significant difference in HOMA-IR between the two groups ($P<0.05$). Conclusion Metformin-based oral drug hypoglycemic therapy and insulin glargine treatment can significantly increase serum PEDF levels in patients with type 2 diabetes.

Key words:Type 2 diabetes mellitus;PEDF;HbA1c;HOMA- β ;HOMA-IR

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是影响全球居民健康的主要慢性非传染性疾病之一,随着肥胖和人口老龄化的增加,其患病率呈逐年上升趋势,目前已成为继心脑血管疾病和肿瘤之后第 3 位严重危害人类身体健康的慢性疾病^[1],对患者造成沉重的健康和经济负担,其患病人群以 2 型糖尿病(T2DM)为主。糖尿病的死亡风险增加主要与其导致的大血管、

微血管并发症相关,良好的血糖控制可降低糖尿病微血管并发症风险。目前降糖治疗与延缓微血管并发症的机制尚未得到完全阐明。色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor,PEDF)是大小约为 50 KD 的糖蛋白,主要在肝脏合成,广泛存在于脑、肺、心、肾、房水、脂肪等组织器官中^[2]。多项研究显示,体内 PEDF 对糖尿病肾病^[3,4]、糖尿病视网膜病变^[5]和糖尿病性骨质疏松^[6]均具有保护作用。有研究表明,葡萄糖负荷会导致 PEDF 的浓度的下降^[7,8]。于是我们提出假设,降糖治疗会影响糖尿病患者体内的血清 PEDF 水平。本研究设计了一项随机、开放、

作者简介:杨丽娜(1987.10-),女,重庆人,本科,主治医师,研究方向:2 型糖尿病的诊治

通讯作者:郑燕(1974.4-),女,重庆人,本科,副主任医师,研究方向:2 型糖尿病的诊治

平行试验,目的是在新诊断的 2 型糖尿病患者中比较以二甲双胍为基础的口服降糖药物和甘精胰岛素降糖治疗后血清 PEDF 水平的变化情况及其影响因素,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 2 月~2011 年 6 月新诊断且在重庆医科大学附属第一医院住院治疗的 T2DM 患者 47 例,本研究经伦理委员会审核通过。所有患者经过短期胰岛素强化治疗后,采用随机数字表法将其分为以二甲双胍为基础的口服药物组(OAD 组, $n=26$)和甘精胰岛素组(GLA 组, $n=21$)。

1.2 纳入及排除标准

1.2.1 纳入标准 ①新诊断且未使用过降糖药物的 2 型糖尿病患者;②所有患者均签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①孕妇或哺乳期妇女;②有酮症酸中毒病史者;③肝、肾功能异常的患者(谷丙转氨酶高于正常上限的 2.5 倍,血肌酐高于 2 mg/dl);④谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase, GAD)阳性;⑤血压控制不佳(收缩压 >180 mmHg 或舒张压 >110 mmHg);⑥合并心脏病、心功能不全、不稳定型心绞痛、心电图示左室肥厚或严重贫血($Hb<9.0$ g/dl)等;⑦严重糖尿病神经合并症(下肢溃疡、神经源性膀胱);⑧BMI <18 kg/m² 或 ≥ 41 kg/m²;⑨酗酒、吸毒以及有精神障碍不能合作者;⑩有消化吸收功能障碍及其它内分泌疾病者;⑪有其它慢性疾病需要长期糖皮质激素治疗者。

1.3 方法

1.3.1 试验设计 两组患者均治疗 6 个月,治疗目标为空腹血糖 <7.2 mmol/L。OAD 组采用二甲双胍(格华止,施贵宝公司,国药准字 H20023370)425 mg,2 次/d 为起始治疗,每周至少测定空腹指血糖 1 次,2 周后不达标则逐渐加量至 850 mg,2 次/d,此后若仍不达标,可加用格列齐特(达美康,施维雅公司,国药准字 H20044694)或格列美脲[亚莫利,赛诺菲安万特(北京)制药有限公司,国药准字 H20057672],但避免使用胰岛素。GLA 组甘精胰岛素[来得时,赛诺菲(北京)制药有限公司,国药准字 J20140052]初始剂量为 6~8 单位,每晚注射 1 次,每 2~3 d 测定空腹指血糖,若不达标则增加胰岛素剂量。受试者分别在干预前(即短期胰岛素强化治疗完成时)和干预后(6 个月后)行 OGTT(试验前 1 d 晚上停用口服降糖药及胰岛素)。OGTT 过程中抽血检测 PEDF、

HbA1c、血糖及血脂等生化指标。

1.3.2 试验随访及终点 受试者出院后第 1 个月每 2 周随访 1 次,之后每月随访 1 次;在延长随访阶段则每 2 个月进行一次。随访时进行常规糖尿病饮食运动教育,并记录身高、体重、腰围、臀围、血压、空腹血糖、低血糖发作情况、药物治疗方案及剂量。在 6 个月时进行治疗满意度和生活质量评分。试验的主要终点为血清 PEDF 的变化,次要终点包括 HbA1c、胰岛 β 细胞功能、胰岛素敏感性、体重变化、低血糖发生率。

1.3.3 胰岛 β 细胞功能及胰岛素敏感性的评估 胰岛 β 细胞功能采用 HOMA- β 评价,胰岛素敏感性采用 HOMA-IR 评价。其中 $HOMA-\beta=20 \times I_0 / (G_0 - 3.5)$, $HOMA-IR=G_0 \times I_0 / 22.5$ 。I 和 G 分别为 OGTT 试验的胰岛素和葡萄糖浓度; G_0 和 I_0 分别为 OGTT 时的平均血糖和平均血浆胰岛素浓度。

1.3.4 检测方法 血糖均采用葡萄糖氧化酶法测定(患者自我指血糖监测采用强生公司 OneTouch Ultra 血糖仪,OGTT 血浆葡萄糖采用德国 EKF 公司 BIOSEN 5030)。血清胰岛素采用化学发光法测定(美国贝克曼 DXI800)、C 肽采用化学发光法测定(德国 Roche 2010);HbA1c 采用亲和层析高压液相法 HPLC Boronate Affinity (Trinity Biotech, ultra2)。总胆固醇(TC)采用胆固醇氧化酶法,甘油三酯(TG)采用甘油酶法,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)采用匀相法测定(OLYM-PUS AU5400)。采用酶联免疫吸附测定血清 PEDF 浓度(ELISA, Millipore Corp, Billerica, MA)。

1.4 观察指标 观察两组患者的 BMI、腰围、血压、TC、TG、HDL-C、LDL-C、血清 PEDF 浓度、空腹血糖、HbA1c、HOMA- β 、HOMA-IR 等实验室指标。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。非正态分布资料血糖、TG、HOMA- β 、HOMA-IR 经自然对数转换为后再行统计分析。两组间的比较采用独立样本 t 检验,治疗前后不同时点的比较采用方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线及 6 个月后的基本情况比较 纳入患者共 47 例,其中 OAD 组 26 例,GLA 组 21 例,随访过程中 OAD 组失访 2 例,GLA 组 1 例因血糖控制好未使用任何降糖药物治疗,因而未纳入终点分析。基线时两组的年龄、BMI、腰围、血压、TC、TG、

HDL-C、LDL-C 水平比较,与 6 个月后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 两组患者基线及 6 个月后的糖代谢情况及血清 PEDF 水平比较 经过 6 个月的降糖治疗,与基线比较,两组患者空腹血糖、HbA1C 均降低,HOMA- β 、

PEDF 均升高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组间空腹血糖、HbA1C、HOMA- β 、PEDF 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);HOMA-IR 与基线比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组间 HOMA-IR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 两组患者基线及 6 个月后一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | 基线 | | 6 个月后 | |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|
| | OAD 组(n=26) | GLA 组(n=21) | OAD 组(n=24) | GLA 组(n=20) |
| 男/女 | 16/10 | 15/6 | 14/10 | 14/6 |
| 年龄(岁) | 55.58 \pm 8.60 | 57.62 \pm 9.52 | / | / |
| BMI(kg/m ²) | 24.60 \pm 2.41 | 23.54 \pm 2.53 | 24.26 \pm 2.85 | 23.66 \pm 2.82 |
| 腰围(cm) | 89.15 \pm 8.40 | 85.17 \pm 9.33 | 86.89 \pm 9.22 | 87.7 \pm 10.22 |
| 收缩压(mmHg) | 128.62 \pm 20.73 | 127.86 \pm 13.19 | 125.26 \pm 17.34 | 124.5 \pm 18.34 |
| 舒张压(mmHg) | 78.58 \pm 10.99 | 80.29 \pm 7.27 | 78.57 \pm 8.73 | 74.05 \pm 9.35 |
| TC(mmol/L) | 3.95 \pm 0.69 | 3.90 \pm 0.98 | 4.23 \pm 1.51 | 4.11 \pm 1.09 |
| TG(mmol/L) | 1.64 \pm 1.21 | 1.44 \pm 0.76 | 1.53 \pm 1.22 | 1.95 \pm 1.55 |
| HDL-C(mmol/L) | 1.24 \pm 0.26 | 1.11 \pm 0.31 | 1.23 \pm 0.28 | 1.13 \pm 0.27 |
| LDL-C(mmol/L) | 2.14 \pm 0.58 | 2.13 \pm 0.79 | 2.46 \pm 1.02 | 2.31 \pm 0.89 |

表 2 两组患者基线及 6 个月后的糖代谢情况及血清 PEDF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 项目 | 基线 | | 6 个月后 | |
|-------------------|------------------|------------------|------------------------------|------------------------------|
| | OAD 组 | GLA 组 | OAD 组 | GLA 组 |
| 空腹血糖(mmol/L) | 8.04 \pm 1.68 | 8.81 \pm 2.08 | 6.35 \pm 0.81 [*] | 6.71 \pm 1.32 [*] |
| HbA1c (%) | 11.71 \pm 1.89 | 11.81 \pm 1.70 | 6.16 \pm 0.52 [*] | 6.48 \pm 0.79 [*] |
| HOMA- β | 2.96 \pm 0.77 | 2.78 \pm 0.77 | 3.54 \pm 0.58 [*] | 3.90 \pm 0.64 [*] |
| HOMA-IR | 2.87 \pm 0.56 | 2.71 \pm 0.67 | 2.58 \pm 0.58 | 3.07 \pm 0.48 [#] |
| PEDF(μ g/ml) | 3.03 \pm 1.49 | 2.97 \pm 2.20 | 4.76 \pm 3.11 [*] | 6.31 \pm 2.64 [*] |

注:与基线相比,^{*} $P<0.05$;OAD 组与 GLA 组相比,[#] $P<0.05$

3 讨论

降糖治疗可降低糖尿病患者微血管并发症的风险,但机制尚不清楚。越来越多的研究表明^[3-5],PEDF 对延缓糖尿病肾病、糖尿病视网膜膜病变有重要作用,其可能通过抗炎、抗氧化以及抑制血管生成等作用实现。PEDF 既可抑制 TNF- α 诱导的活性氧(reactive oxygen species,ROS)生成及其后的 NF-KB 的激活和内皮细胞 IL-6 的表达,还可通过抑制晚期糖基化终末产物(AGE)和血管紧张素 II(Ang II)诱导的 NADPH 氧化酶的激活来减少 ROS 的生成,从而抑制其后 ROS 介导的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达。此外,PEDF 作为最有效的天然血管抑制剂之一,不仅可以抑制 VEGF 及成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors,FGF)等引起的血管内皮细胞迁移,还可以抑制内皮细胞分泌各种血管生长刺激因子,并可通过激活 Fas/FasL 系统促进内皮细胞凋亡。近年有研究在

糖尿病肾病大鼠模型中发现 PEDF 可通过抑制 WNT 通路达到抗肾小球纤维化的作用^[9]。由此可见,PEDF 可能具有潜在的微血管保护作用。

本研究采用了随机、对照研究(RCT)设计,研究发现甘精胰岛素与二甲双胍均可升高糖尿病患者血清 PEDF 水平,提示 PEDF 水平与血糖控制密切相关。降糖治疗与 PEDF 变化的关系可能为糖尿病慢性并发症的研究提供线索。Akin S 等^[9]纳入了 36 例使用二甲双胍治疗的新诊断 2 型糖尿病患者和 33 例健康受试者,通过为期 6 个月的随访后发现二甲双胍可以显著升高 2 型糖尿病患者血清 PEDF 水平。赵一等^[10]发现胰岛素治疗可以升高 2 型糖尿病大鼠肝脏 PEDF 的表达。二甲双胍为 T2DM 的基础用药,具有一定改善胰岛素敏感性的作用;甘精胰岛素是临床上最常用的基础胰岛素,其对胰岛素的敏感性作用不大。为排除降糖药物种类与 PEDF 的关系,我们分别评价了二甲双胍和甘精胰岛素对血清

(下转第 99 页)

(上接第 95 页)

PEDF 的影响。与既往前述结果类似,本研究发现无论二甲双胍还是甘精胰岛素,降糖治疗均可以升高血清 PEDF 水平,提示降糖药物种类与 PEDF 浓度变化可能没有关系。

本研究的优势在于采用 RCT 的试验设计,较好地控制了潜在的混杂因素。主要缺陷是随访时间过短,无法验证 PEDF 升高后对微血管的保护作用是否持续存在。此外,本研究样本量较小,结果还需要在大样本人群中进一步重复。

综上所述,本研究发现对新诊断的 T2DM 患者,二甲双胍及甘精胰岛素均可显著升高血清 PEDF 水平,该结论尚需在其他人群中进一步验证。

参考文献:

- [1]Stokes A, Preston SH.Deaths Attributable to Diabetes in the United States: Comparison of Data Sources and Estimation Approaches[J].PLoS One,2017,12(1):e0170219.
- [2]Famulla S,Lamers D,Hartwig S,et al.Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is one of the most abundant proteins secreted by human adipocytes and induces insulin resistance and inflammatory signaling in muscle and fat cells[J].International Journal of Obesity,2011,35(6):762-772.
- [3]He X,Cheng R,Park K,et al.Pigment epithelium-derived factor, a noninhibitory serine protease inhibitor,is renoprotective by inhibiting the Wnt pathway [J].Kidney International,2017,91(3):642-657.
- [4]Gao L,Hu Y.Pigment epithelium derived factor protects human glomerular mesangial cells from diabetes via NOXO1 iNOS suppression[J].Molecular Medicine Reports,2017,16(5):7855-7863.
- [5]Zhu XF.PEDF in diabetic retinopathy: a protective effect of oxidative stress[J].Journal of Biomedicine & Biotechnology,2012(2):580687.
- [6]Song N,Zhong J,Zhang J,et al.Pigment epithelium derived factor play a positive role in bone mineralization of osteoblasts derived from diabetic patients[J].Gene,2017(11):563-568.
- [7]Sylvetsky AC,Issa NT,Chandran A,et al.Pigment Epithelium-Derived Factor Declines in Response to an Oral Glucose Load and Is Correlated with Vitamin D and BMI but Not Diabetes Status in Children and Young Adults [J]. Horm Res Paediatr, 2017,87(5):301-306.
- [8]Cheng Q,Yang S,Zhao C,et al.Efficacy of metformin-based oral antidiabetic drugs is not inferior to insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy[J].Journal of Diabetes,2015,7(2):182-191.
- [9]Akin S,Aksoy DY,Cinar N,et al.Pigment epithelium-derived factor increases in type 2 diabetes after treatment with metformin[J].Clinical Endocrinology,2012,77(6):852-856.
- [10]赵一,周银莉,夏旋,等.胰岛素治疗对糖尿病大鼠肝脏色素上皮衍生因子表达的影响[J].中山大学学报(医学科学版),2011,32(04):437-441,462.

收稿日期:2018-8-15;修回日期:2018-8-25

编辑/杨倩