

# 苯扎贝特改善 2 型糖尿病合并高甘油三酯血症患者胰岛素抵抗的临床分析

赵 猛, 孙 娟, 褚 璇

(徐州医科大学附属医院内分泌科, 江苏 徐州 221002)

**摘要:**目的 探讨苯扎贝特对 2 型糖尿病合并高甘油三酯血症患者降低血脂, 同时改善胰岛素敏感性的影响及作用机制。方法 选取我院 2016 年 12 月~2018 年 2 月收治的符合入选标准 2 型糖尿病合并高甘油三酯血症患者 56 例, 随机分为 A 组( $n=29$ )和 B 组( $n=27$ )。两组均使用苯扎贝特及非诺贝特降脂治疗, 其他常规服用药物不变。A 组: 治疗顺序为苯扎贝特+非诺贝特, 疗程各 1 个月, 期间清洗期为 1 周; B 组: 治疗顺序为非诺贝特+苯扎贝特, 疗程各 1 个月, 期间清洗期为 1 周。监测两组患者实验前、第一阶段及第二阶段的甘油三酯(TG)、胆固醇、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS), 并计算胰岛素敏感指数(IsI)。结果 两组患者实验前、第一阶段和第二阶段的 TG 和胆固醇水平比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组实验前和第一阶段的 FBG、HbA1c 及 IsI 比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); B 组第二阶段的 FBG 高于 A 组  $[(6.73\pm 0.28)\text{mmol/L}$  vs  $(6.52\pm 0.51)\text{mmol/L}]$ , HbA1c 和 IsI 均低于 A 组  $[(6.54\pm 0.32)\%$  vs  $(6.76\pm 0.71)\%$ ,  $(-4.19\pm 0.34)$  vs  $(-4.13\pm 0.28)]$ , 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 苯扎贝特可改善血脂, 调节糖代谢, 降低 2 型糖尿病患者血糖, 并能改善胰岛  $\beta$  细胞分泌功能, 提高机体胰岛素敏感性。

**关键词:** 2 型糖尿病; 高甘油三酯血症; 苯扎贝特; 非诺贝特; 胰岛素抵抗

中图分类号: R544.1; R589.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2019.17.048

文章编号: 1006-1959(2019)17-0145-03

## Clinical Analysis of Bezafibrate in Improving Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hypertriglyceridemia

ZHAO Meng, SUN Juan, CHU Xuan

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002, Jiangsu, China)

**Abstract:** Objective To investigate the effect and mechanism of bezafibrate on reducing blood lipids and improving insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hypertriglyceridemia. Methods A total of 56 patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hypertriglyceridemia who were admitted to our hospital from December 2015 to February 2018 were randomly divided into group A ( $n=29$ ) and group B ( $n=27$ ). Both groups were treated with bezafibrate and fenofibrate lipid-lowering drugs, and other conventional drugs were unchanged. Group A: The order of treatment was bezafibrate + fenofibrate, the time course was 1 month, and the cleaning period was 1 week; Group B: the treatment order was fenofibrate + bezafibrate, and the time course was 1 month. The period of cleaning is 1 week. Triglyceride (TG), cholesterol, fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), and insulin sensitivity index (IsI) were calculated before, during the first and second phases of the two groups. Results There were no significant differences in TG and cholesterol levels between the two groups before, during the first and second phases ( $P>0.05$ ). There was no significant difference in FBG, HbA1c and IsI between the two groups before and after the experiment ( $P>0.05$ ). The FBG in the second stage of group B was higher than that in group A  $[(6.73\pm 0.28)\text{mmol/L}$  vs  $(6.52\pm 0.51)\text{mmol/L}]$ , HbA1c and IsI were lower than group A  $[(6.54\pm 0.32)\%$  vs  $(6.76\pm 0.71)\%$ ,  $(-4.19\pm 0.34)$  vs  $(-4.13\pm 0.28)]$ , the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Conclusion Bezafibrate can improve blood lipids, regulate glucose metabolism, reduce blood sugar in patients with type 2 diabetes, improve the secretion function of islet  $\beta$  cells, and improve insulin sensitivity.

**Key words:** Type 2 diabetes; Hypertriglyceridemia; Bezafibrate; Fenofibrate; Insulin resistance

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)和胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)有着十分重要的关系, 而且 IR 常与肥胖、血糖、血脂代谢异常并存。脂代谢紊乱参与了从糖尿病的发生到慢性并发症发展的全过程, 其中, 高甘油三酯血症在 2 型糖尿病中普遍存在。苯扎贝特是目前临床上常用的一种贝特类降脂药物, 作为非选择 PPAR 激动剂, 同时对糖脂代谢进行双重干预, 既能积极控制脂代谢紊乱, 还可能通过改善胰岛素抵抗延缓糖尿病发展。本文通过苯扎贝特及非诺贝特干预 2 型糖尿病合并高脂血症的随机、交叉研究, 旨在明确其改善 2 型糖尿病胰岛素敏感性的影响, 现报

道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取徐州医科大学附属医院 2015 年 12 月~2018 年 2 月收治的 2 型糖尿病(不使用胰岛素增敏剂降糖患者)高甘油三酯血症 62 例, 依据血脂水平均衡随机化进入 A 或 B 组, 其中 A 组 31 例, B 组 31 例, 进行 2 $\times$ 2 交叉试验, 剔除中途退出试验病例, 完成全部试验病例共 56 例, 其中 A 组 29 例, B 组 27 例。A 组: 男 19 例, 女 10 例; 年龄 30~60 岁, 平均年龄  $(48.52\pm 4.51)$  岁。B 组: 男 16 例, 女 11 例; 年龄 30~60 岁, 平均年龄  $(48.36\pm 4.82)$  岁。两组性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 纳入及排除标准

**作者简介:** 赵猛(1978.9-), 男, 安徽萧县人, 硕士, 副主任医师, 讲师, 主要从事甲状腺疾病及其并发症机制的研究

1.2.1 纳入标准 ①年龄>18 岁,性别不限,依从性较好的患者;②诊断 2 型糖尿病合并血脂异常血症;③患者病情允许口服药且患者能口服药物;④经病史询问、体格检查、血尿常规、肝功能、肾功能、脂代谢和糖代谢指标检查,符合 HTG 诊断标准,即血清 TG>3.0 mmol/L,伴或不伴 HDL-C 降低(<1.00 mmol/L)。

1.2.2 排除标准 ①慢性心力衰竭、严重心动过缓、房室传导阻滞、严重感染、严重肝肾疾病、恶性肿瘤、近期手术、外伤者;②糖尿病、近 3 个月内接受调脂、胰岛素增敏剂、B 受体阻滞剂治疗的患者。

1.3 方法 试验前,所有患者停用正服用的降血脂药物 2 周(清洗期),其他常规服用药物不变。

1.3.1 A 组 ①第一阶段:口服苯扎贝特(江苏天士力药业有限责任公司,批号 201611171)600 mg/d,分 3 次口服,疗程 1 个月,之后进入清洗期(1 周);②第二阶段:口服非诺贝特(法国利博福尼,批号 170201),200 mg/次,1 次/d,疗程 1 个月。

1.3.2 B 组 ①第一阶段:口服非诺贝特,200 mg/次,

1 次/d,疗程 1 个月之后进入清洗期(1 周);②第二阶段:口服苯扎贝特,600 mg/d,分 3 次口服,疗程 1 个月。

1.4 观察指标 监测两组患者实验前、第一阶段及第二阶段的甘油三酯(TG)、胆固醇、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS),并计算胰岛素敏感指数(IsI)。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 11.0 软件分析数据,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组血脂情况比较 两组患者实验前、第一阶段和第二阶段的 TG 和胆固醇水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

2.2 两组 FBG、HbA1c 及 IsI 比较 两组实验前和第一阶段的 FBG、HbA1c 及 IsI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );B 组第二阶段的 FBG 高于 A 组,HbA1c 和 IsI 低于 A 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 两组患者血脂情况比较( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

组别	n	TG			胆固醇		
		实验前	第一阶段	第二阶段	实验前	第一阶段	第二阶段
A 组	29	3.82±0.43	2.15±0.25	1.62±0.29	7.26±0.76	5.93±0.52	4.34±0.61
B 组	27	3.78±0.39	2.07±0.22	1.56±0.31	7.12±1.04	5.87±0.74	4.41±0.52

表 2 两组患者 FBG、HbA1c 及 IsI 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FBG(mmol/L)			HbA1c(%)			IsI(ln 值)		
		实验前	第一阶段	第二阶段	实验前	第一阶段	第二阶段	实验前	第一阶段	第二阶段
A 组	29	9.73±0.57	6.65±0.46	6.52±0.51	10.23±1.01	7.26±0.52	6.76±0.71	-6.13±0.36	-4.76±0.41	-4.13±0.28
B 组	27	10.25±1.03	7.78±0.69	6.73±0.28*	10.65±0.72	8.43±0.65	6.54±0.32*	-6.22±0.57	-5.42±0.32	-4.19±0.34*

注:与 A 组比较,\* $P < 0.05$

## 3 讨论

根据美国胆固醇计划标准:40%以上的 2 型糖尿病患者伴有血脂异常,而非糖尿病患者相比,TG 明显升高,HDL 明显降低<sup>[1]</sup>。研究认为<sup>[2,3]</sup>,血 TG 水平增高常常是 IR 的早期表现,IR 及胰岛  $\beta$  细胞功能进行性衰竭是 2 型糖尿病发生、发展中最重要的两个病理生理机制。IR 又称胰岛素敏感性下降,是 2 型糖尿病发病的重要原因<sup>[4]</sup>,通常指胰岛素敏感组织和细胞,如肝、骨骼肌、脂肪等受胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用效能减低的一种病理生理状态。即正常剂量的胰岛素产生低于正常生物学效应的一种状态<sup>[5,6]</sup>,其作为代谢紊乱的核心,与脂肪堆积、新陈代谢、内分泌和炎症改变相关<sup>[7,8]</sup>。2 型糖尿病合并脂代谢异常临床较为常见,因此控制血糖同时调整血脂异常同样至关重要。

贝特类药物是苯氧芳酸类调脂药,主要是过氧

化酶体增殖物激活受体(PPAR)的合成激动药,是针对多种脂质代谢异常危险因素的强有力的全面调脂药,能够增高脂蛋白酶和肝酶活性,促进低密度脂蛋白的分解代谢,降低 TG 水平<sup>[9,10]</sup>。本研究入选对象均为 2 型糖尿病合并高甘油三酯血症患者,HbA1c 及血脂控制均未达标,考虑其存在 IR,给予苯扎贝特及非诺贝特治疗后,TG、胆固醇、FBG、HbA1c 水平下降,IsI 升高,说明苯扎贝特及非诺贝特不仅可以改善血脂,还可以解除胰岛  $\beta$  细胞的脂毒性,恢复胰岛  $\beta$  细胞对葡萄糖的快速反应,改善患者对胰岛素的敏感性,从而有效控制血糖<sup>[11,12]</sup>。

本次研究结果显示,两组患者实验前、第一阶段和第二阶段的 TG 和胆固醇水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组实验前和第一阶段的 FBG、HbA1c 及 IsI 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );B 组第二阶段的 FBG 高于 A 组[(6.73±0.28)mmol/L vs

( $6.52 \pm 0.51$ )mmol/L], HbA1c 和 ISI 均低于 A 组 [ $(6.54 \pm 0.32)\%$  vs  $(6.76 \pm 0.71)\%$ ,  $(-4.19 \pm 0.34)$  vs  $(-4.13 \pm 0.28)$ ], 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明苯扎贝特在降低 HbA1c、血糖和提高胰岛素敏感性方面优于非诺贝特, 其机制为苯扎贝特作为氯贝丁酸衍生物类降脂药物, 通过激活过氧化物酶增殖体- $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ), 激活 RCT, 增加 HDL 的动力学作用, 升高 HDL; 降低糖尿病患者 TG 水平, 改善脂质代谢紊乱。其降脂同时亦可选择性激动过氧化物酶增殖激活受体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ), 其可通过激活 PPAR $\gamma$  核受体增强脂肪、肌肉、肝脏等组织对胰岛素的敏感性, 降低糖异生, 提高外周靶器官对葡萄糖的利用, 改善机体糖代谢<sup>[13]</sup>。

综上所述, 苯扎贝特不仅可改善血脂, 而且在提高胰岛素敏感性, 改善糖代谢及胰岛素抵抗, 保护胰岛  $\beta$  细胞功能, 延缓糖尿病进程方面明显优于其他贝特类降脂药物, 为临床治疗 2 型糖尿病合并高脂血症提供优先选择方案。

#### 参考文献:

- [1] Nelson AJ, Rochelau SK, Nicholls SJ. Managing Dyslipidemia in Type 2 Diabetes [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2018, 47(1):153-173.
- [2] Baez-Duarte BG, Zamora-Gínez I, González-Duarte R, et al. Triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) index as a reference criterion of risk for metabolic syndrome (MetS) and low insulin sensitivity in apparently healthy subjects[J]. Gac Med Mex, 2017, 153(2):152-158.
- [3] Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(5):575-584.
- [4] Stinchcombe TE, Socinski MA. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(2):243-250.
- [5] Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(8):1343-1357.
- [6] Hardie DG. Keeping the home fires burning: AMP-activated protein kinase[J]. J R Soc Interface, 2018, 15(138):20170774.
- [7] Greco C, Spallone V. Obstructive sleep Apnoea syndrome and Diabetes. Fortuitous Association or Interaction? [J]. Curr Diabetes Rev, 2015, 12(2):129-155.
- [8] Ceccato F, Bernkopf E, Scaroni C. Sleep apnea syndrome in endocrine clinics [J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2015, 38(8):827-834.
- [9] Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia [J]. Metabolism, 2014, 63(12):1469-1479.
- [10] Wang T, Xu Y, Xu M, et al. Awareness, treatment and control of cardiometabolic disorders in Chinese adults with diabetes: a national representative population study [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015(14):28.
- [11] 李菁爽, 张立海, 王跃生, 等. 罗格列酮对初发 2 型糖尿病患者血糖、炎症因子和胰岛素抵抗的影响机制研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(8):19-21.
- [12] 刘小翠, 潘海林. 二甲双胍联合罗格列酮治疗肥胖 2 型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛素抵抗的影响[J]. 广西医科大学学报, 2010, 27(3):434-436.
- [13] 曲颖, 张纯利, 胡文娟, 等. 西格列汀、罗格列酮分别联合二甲双胍治疗老年 2 型糖尿病的疗效观察[J]. 现代生物医学进展, 2013, 12(21):4077-4080.

收稿日期: 2019-4-3; 修回日期: 2019-5-6

编辑/杨倩