

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
A61K 31/41 (2006.01)



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480009394.1

[43] 公开日 2006年5月10日

[11] 公开号 CN 1771033A

[22] 申请日 2004.3.31

[21] 申请号 200480009394.1

[30] 优先权

[32] 2003.4.3 [33] SE [31] 0300988-3

[86] 国际申请 PCT/SE2004/000505 2004.3.31

[87] 国际公布 WO2004/087136 英 2004.10.14

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.8

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 A·荣格伦 A·斯文斯森

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 刘健 王景朝

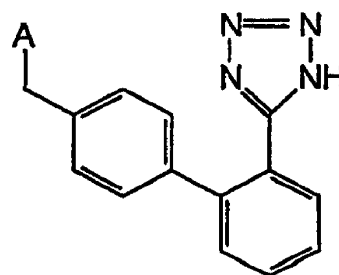
权利要求书 8 页 说明书 13 页

[54] 发明名称

应用 ATII 拮抗剂治疗或预防代谢综合征

[57] 摘要

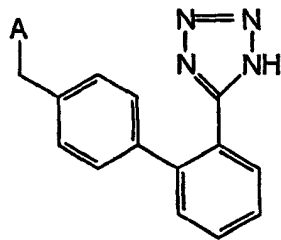
本发明涉及单独应用血管紧张素 III 型受体拮抗剂或与可代谢的中性抗高血压物质联合来预防和/或治疗代谢综合征。血管紧张素 III 型受体拮抗剂的实例是式(I)化合物,可代谢的中性抗高血压物质的实例是钙拮抗剂。



(I)

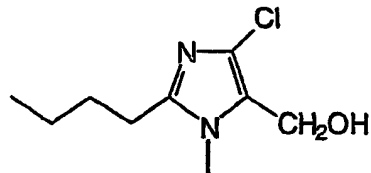
1. 单独的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂或其与可代谢的中性抗高血压物质的组合在制备用于预防和 / 或治疗代谢综合征的药物中的用途。

5 2. 根据权利要求 1 的用途, 其中血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂是通式 I 化合物:

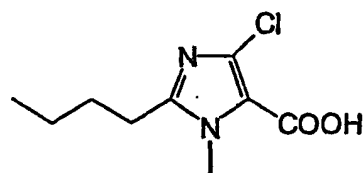


I

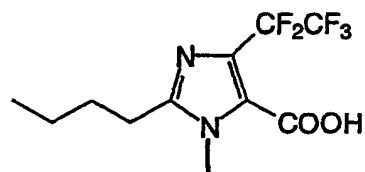
其中 A 选自以下基团:



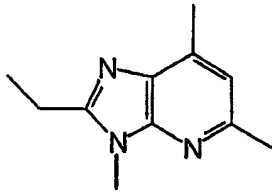
I1



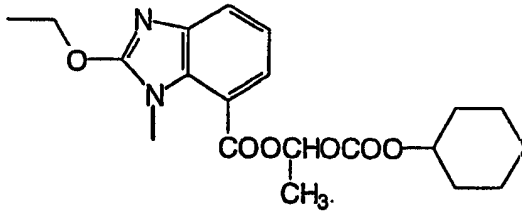
I2



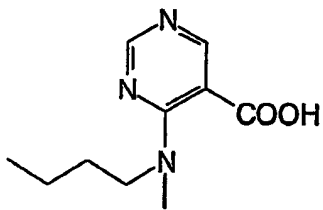
I3



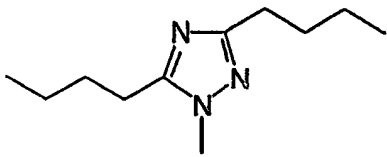
I:4



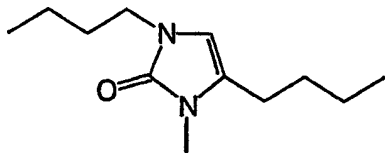
I:5



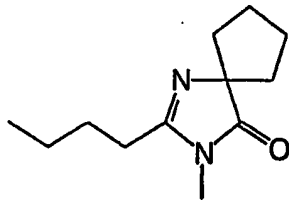
I:6



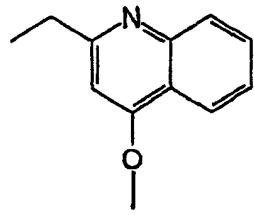
I:7



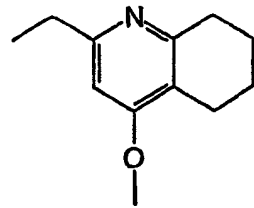
I:8



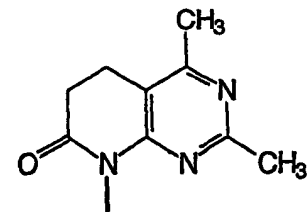
I:9



I:10

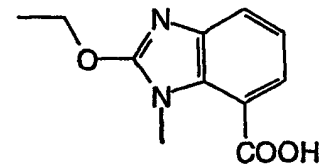


I:11



I:12

和



I:13

或任何这些化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物或立体化学异构体，或这样的盐的溶剂化物。

3. 根据权利要求 2 的用途，其中 A 是 I:5。

5 4. 根据权利要求 2 的用途，其中 A 是 I:13。

5. 根据权利要求 1-4 任意之一的用途，其中可代谢的中性抗高血压物质是钙受体拮抗剂。

6. 根据权利要求 5 的用途，其中可代谢的中性抗高血压物质选自
 10 氨氯地平、维拉帕米、硝苯地平、尼莫地平、地尔硫草、尼卡地平、非洛地平、emlodipine、柳的平、乐息平、尼古地平、尼鲁地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平、依拉地平、氟苯桂嗪、地尔硫草、咪拉地尔、普尼拉明、芬地林、加洛帕米、维拉帕米、噻帕米和阿尼帕米，以及它们每一个的药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 1-6 任意之一的用途，其中血管紧张素 II 1 型

受体拮抗剂的日剂量为约 0.01mg 到约 1000mg。

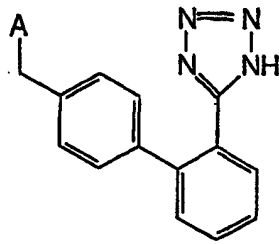
8. 根据权利要求 7 的用途，其中血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂的日剂量为约 0.1mg 到 750mg。

9. 根据权利要求 8 的用途，其中血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂的日剂量为约 1mg 到 500mg。

10. 根据权利要求 3 的用途，其中血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂的日剂量为以坎地沙坦计每天约 0.1mg 到约 300mg。

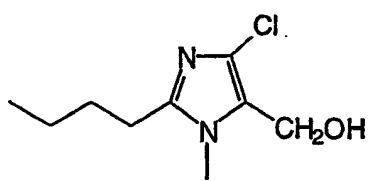
11. 一种治疗和 / 或预防代谢综合征的方法，由此将药理学有效量的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂单独或与钙拮抗剂联合给予需要这种治疗或预防的受治者。

12. 根据权利要求 11 的方法，其中血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂是通式 I 化合物：

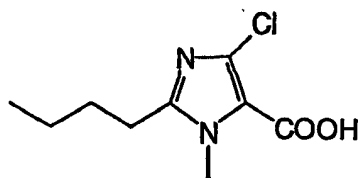


I

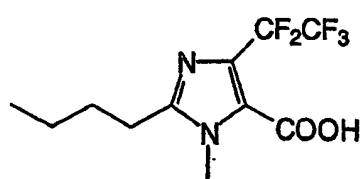
其中 A 选自以下基团：



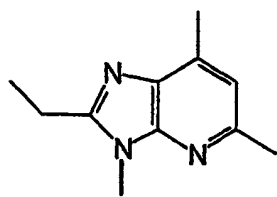
I:1



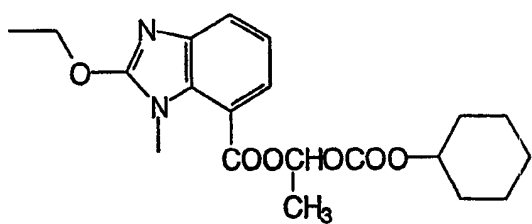
I:2



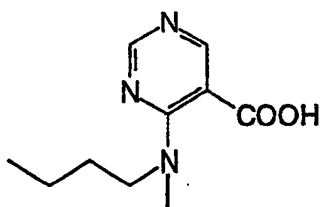
I:3



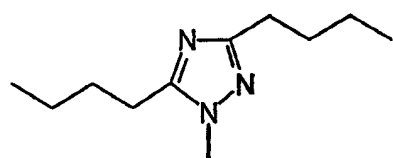
I:4



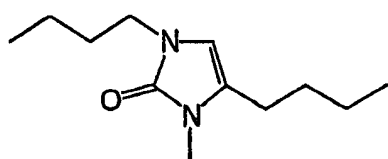
I:5



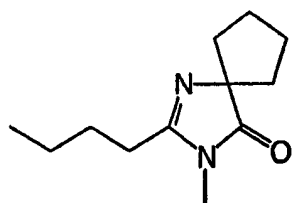
I:6



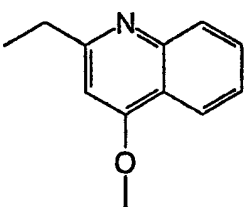
I:7



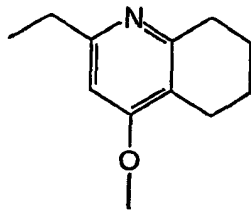
I:8



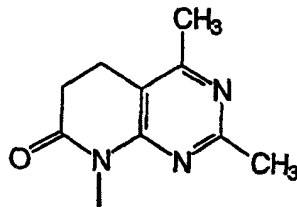
I:9



I:10

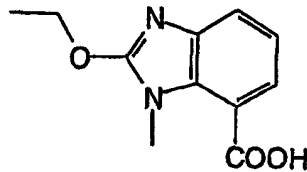


I:11



I:12

和



I:13

或任何这些化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物或立体化学异构体，或这样的盐的溶剂化物。

13. 根据权利要求 12 的方法，其中 A 是 I: 5。

5 14. 根据权利要求 12 的方法，其中 A 是 I: 13。

15. 根据权利要求 11 - 14 任意之一的方法，其中可代谢的中性抗高血压物质是钙受体拮抗剂。

16. 根据权利要求 15 的方法，其中可代谢的中性抗高血压物质选自氨氯地平、维拉帕米、硝苯地平、尼莫地平、地尔硫草、尼卡地平、10 非洛地平、emlodipine、柳的平、乐息平、尼古地平、尼鲁地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平、依拉地平、氟苯桂嗪、地尔硫草、咪拉地尔、普尼拉明、芬地林、加洛帕米、维拉帕米、塞帕米和阿尼帕米，以及它们每一个的药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求 11 - 16 任意之一的方法，其中血管紧张素 II 1 15 型受体拮抗剂的日剂量为约 0.01mg 到约 1000mg。

18. 根据权利要求 17 的方法，其中血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂的日剂量为约 0.1mg 到 750mg。

19. 根据权利要求 18 的方法，其中血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂的日剂量为约 1mg 到 500mg。

20. 根据权利要求 13 的方法，其中血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂的日剂量为以坎地沙坦计每天约 0.1mg 到约 300mg。

应用 ATII 拮抗剂治疗或预防代谢综合征

发明领域

- 5 本发明涉及单独应用血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂或与可代谢的中性抗高血压物质联合来预防和 / 或治疗代谢综合征。

发明背景

- 10 代谢综合征 [JAMA 2001; 285: 2486 - 97] 的特征是血脂水平高、高血压、胰岛素抵抗和向心性肥胖 (腹部过多的脂肪组织) 。患有代谢综合征的患者其患冠状动脉疾病和其它动脉硬化疾病以及糖尿病的危险性也增加。已有人提出, 代谢综合征可能是基于遗传。然而, 该疾病的潜在原因仍然是不十分明了的。

- 15 从 W000/02543 A2 中可以获知血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂和钙拮抗剂的组合物。该组合物已经用在治疗中了, 尤其是治疗高血压、充血性心衰和心肌梗塞。

- 20 W002/40007 A1 中已经给出了一个特定的肾素抑制剂和至少一个尤其选自 AT1-受体拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂的治疗剂的组合物用于治疗尤其是糖尿病性视网膜病、X 综合征和单纯收缩期高血压的用途。

发明概述

- 25 本发明涉及单独应用血管紧张素 III 1 型受体拮抗剂或与可代谢的中性抗高血压物质联合来预防和 / 或治疗代谢综合征。

代谢综合征

在此, 代谢综合征是根据世界健康组织的定义来定义的, 例如根据以下标准 [世界健康组织 (WHO) 。非传染疾病监测部门。日内瓦: WHO 1999 第 1-59 页] 来定义:

- 30
1. 空腹血糖高于 6.1mmol/L
 2. 血压高于 140 / 90mmHg
 3. 以下中的一个或多个:

- a) 血浆甘油三酯高于 1.7mmol/L 和 / 或 HDL 低于 mmol/L (男性), 低于 1.0 mmol/L (女性)。
- b) 体重指数大于 30kg/m²。

5 空腹血糖水平

空腹血糖水平的定义为受试者空腹一晚后血浆中葡萄糖的浓度。在随访的早晨, 患者不进食早餐。

血压

- 10 血压的定义为动脉血管壁的压力, 其取决于心脏活动的活力、动脉壁的弹性以及血液的体积和粘度。最大压出现在接近心脏左心室的心搏排血结束时, 称为最大压或收缩压。最小压出现在心室舒张晚期, 称为最小压或舒张压。

15 血脂 - 血浆甘油三酯

胆固醇和甘油三酯在体内转化为脂蛋白粒的形式。脂蛋白根据密度分为: 乳糜微粒、乳糜微粒残留物、极低密度脂蛋白 (VLDL)、中间密度脂蛋白 (IDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 和高密度脂蛋白 (HDL)。

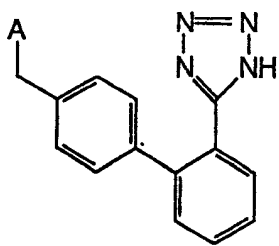
20 肥胖

本文中肥胖的定义为体重指数 (BMI) 高于 30kg/m²。体重指数以 (体重的公斤数) / (身高的米数)² 来计算。

血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂

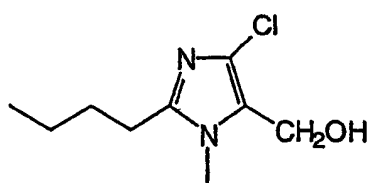
- 25 血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂是已知能干扰肾素 - 血管紧张素系统 (RAS) 的化合物, 用于治疗一般的心血管疾病, 尤其是动脉高压和充血性心衰。

本发明一方面使用通式 I 血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂:

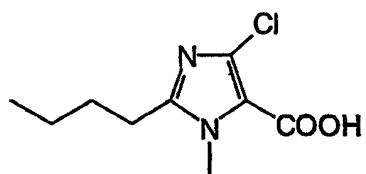


I

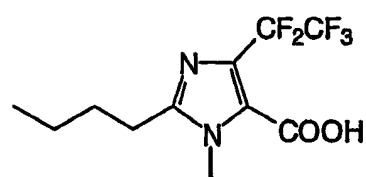
其中 A 选自以下基团



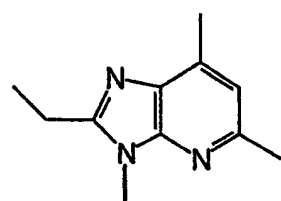
I:1



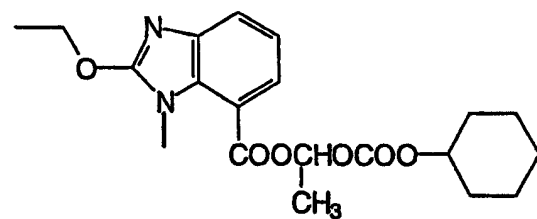
I:2



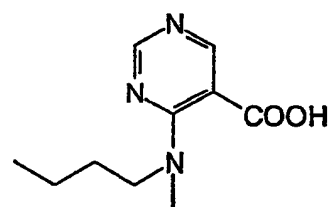
I:3



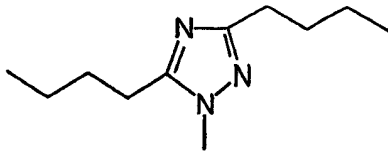
I:4



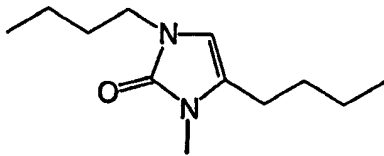
I:5



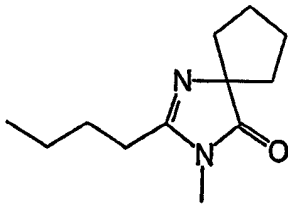
I:6



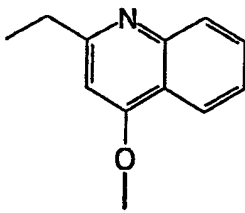
I:7



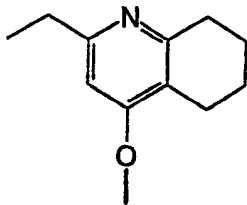
I:8



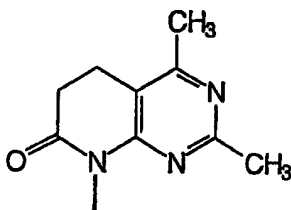
I:9



I:10

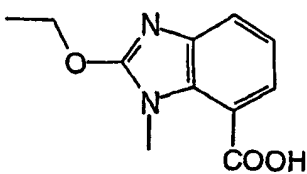


I:11



I:12

和



I:13

或任何这些化合物的药学上可接受的盐、溶剂化物或立体化学异构体，或这样的盐的溶剂化物。

其中 A 是 I:1 部分的通式 I 化合物的通用名为依奥沙坦，其可从 du Pont 的欧洲专利 EP 0 253 310 B1 中获知。

5 其中 A 是 I:5 部分的通式 I 化合物的通用名为坎地沙坦西酯，其可从 Takeda Chemical Industries 的欧洲专利 EP 459 136 B1 和 US 5,196,444 到中获知。

其中 A 是 I:9 部分的通式 I 化合物的通用名为依贝沙坦。

10 其中 A 是 I:13 部分的通式 I 化合物的通用名为坎地沙坦，其可从 Takeda Chemical Industries 的欧洲专利 EP 459 136 B1 和 US 5,703,110 中获知。

血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂的其它实例有缬沙坦、奥美沙坦、替米沙坦和依普沙坦。

15 本发明一方面给出了其中 A 为 I:5 (坎地沙坦西酯) 或 A 为 I:13 (坎地沙坦) 的通式 I 化合物的用途。目前坎地沙坦西酯在全世界以例如商品名 Atacand[®]、Amias[®] 和 Blopress[®] 来进行生产和销售。

20 当本发明使用的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂有几个不对称碳原子时，它们能存在几种立体化学形式。本发明包括异构体的混合物以及单独的立体异构体。本发明还包括几何异构体、旋转异构体、对映异构体、外消旋体和非对映体。

应用时，可以使用血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂的中性形式，例如羧酸，或是盐的形式，优选药学上可接受的盐，例如化合物的钠、钾、铵、钙或镁盐。应用时，能使用以上所列化合物的可水解的酯形式。

25 通常，血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂通过口服或非胃肠途径给予，例如静脉内、皮下或肌内给予。其它可能的给药途径包括直肠和经皮给药。制剂可以是剂量单位的形式，尤其是片剂或胶囊剂。

30 本发明药物制剂中使用的赋形剂、稀释剂和载体可以是本领域技术人员已知的常规物质。这种赋形剂、稀释剂和载体的实例包括用作粘合剂、润滑剂、填充剂、崩解剂、pH 调节剂和增稠剂的物质以及包括用于提供等渗溶液的物质。

对术语“日剂量”进行了定义，以便可以每天给予一次单位剂量如

片剂或胶囊的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂，或是每天给予两次血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂。日剂量可以在以下提到的剂量范围内变化，这取决于患者个体对治疗的反应。

5 本文使用的术语“治疗性治疗”指的是通过给予根据上述式 I 所示的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂来治疗代谢综合征。这意味着，使用根据上述式 I 所示的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂能对发展了的代谢综合征提供完全或部分治疗。

本文使用的术语“预防性治疗”指的是可以给予一个人根据上述式 I 所示的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂来预防代谢综合征。

10 给予患有或易感代谢综合征的患者用以预防和 / 或治疗这种疾病的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂尤其是根据式 I 所示的化合物的剂量，将主要取决于所用的血管紧张素 II 1 型受体拮抗剂、给药途径、受治疾病的严重度以及受治者目前的状态。日剂量，尤其是口服、直肠和非胃肠道给予的日剂量，可以在每天约 0.01mg 到约 1000mg 活性物质的范围内，例如每天约 0.1mg 到约 750mg 的活性物质，或是每天约 1mg 到约 500mg 的活性物质。在一个实施方案中，当使用坎地沙坦及其衍生物（包括坎地沙坦西酯）时，以坎地沙坦计，经口服、直肠和非胃肠道给予的剂量范围是每天约 0.1mg 到约 300mg，例如每天 15 0.2mg 到 200mg 或 4mg 到 160mg。

20

可代谢的中性抗高血压物质

可代谢的中性抗高血压物质是能降低受治者血压而不影响其代谢特性的化合物。这个团体中的一个实例就是钙受体拮抗剂。钙受体拮抗剂能影响进入细胞尤其是平滑肌细胞的钙离子流量。钙拮抗剂基本上是二氢吡啶类钙拮抗剂或是非二氢吡啶类钙拮抗剂，例如地尔硫革 25 类、或维拉帕米类化合物。二氢吡啶类钙拮抗剂的实例有氨氯地平、维拉帕米、硝苯地平、尼莫地平、地尔硫革、尼卡地平、非洛地平、emlodipine、柳的平、乐息平、尼古地平、尼鲁地平、尼索地平、尼群地平、尼伐地平和依拉地平，以及它们每一个的药学上可接受的盐。30 非二氢吡啶类钙拮抗剂的实例有氟苯桂嗪、地尔硫革、咪拉地尔、普尼拉明、芬地林、加洛帕米、维拉帕米、塞帕米和阿尼帕米，还有它们每一个的药学上可接受的盐。

给予患有或易感代谢综合征的患者用以预防和/或治疗这种疾病的可代谢的中性抗高血压药例如钙受体拮抗剂的剂量,将主要取决于所用的可代谢的中性抗高血压药、给药途径、受治疾病的严重度以及受治者目前的状态。日剂量,尤其是经口服、直肠和非胃肠道给予的日剂量,可以在每天约1mg到约1000mg活性物质的范围内,例如每天5mg到约200mg的活性物质。

实施例

进行了一项临床研究。这是一个带有双盲、随机对照、平行组设计的研究。

就其内容来说,在安慰治疗中和患者接受推荐的非药理治疗[瑞典卫生保健技术评定委员会(SBU)。适度地升高血压。J Intern Med 1995;238(增刊737):S1-S128;1999世界卫生组织(WHO)-用于治疗高血压的国际高血压学会准则。Journal of Hypertension 1999;17;151-83]一个月或更长的时间后,坐立血压应在140-179和/或90-104mmHg的范围内(按照标准化操作[1999世界卫生组织(WHO)-用于治疗高血压的国际高血压学会准则。Journal of Hypertension 1999;17;151-83]得到的两个测量结果的平均值,观察两次)。由于在开始研究前就进行了非药理干预然后继续维持着,因此在研究期间其对代谢变量的影响是最小的。

淘汰标准包括:任何特定抗高血压药的强制适应症、任何抗高血压药的禁忌症、降低脂质药物治疗的需求、严重的夹杂症、糖尿病、药物滥用或与弱顺应性有关的其它疾病。

用安慰剂进行单盲治疗四周后,用16mg坎地沙坦西酯或25mg氢氯噻嗪对患者进行随机双盲治疗,并持续1年。在治疗期间的任何观察中,如果坐立收缩压或舒张压高于目标血压(对于65岁以下的患者<130/<85mmHg,或如果是65岁或更大那么<140/<90mmHg)[1999世界卫生组织(WHO)-用于治疗高血压的国际高血压学会准则。Journal of Hypertension 1999;17;151-83],那么就在坎地沙坦组中加入带有延长释放2.5-5.0mg非洛地平的双盲治疗,在氢氯噻嗪组中加入50-100mg阿替洛尔。没有其它的抗高血压治疗。由于血压超过了预先确定的安全水平(≥ 180 和/或 ≥ 105 mmHg,不同观察中两次记录的平均

值)，因此有两名患者退出了实验，均为坎地沙坦西酯组的患者。

为了确保有 324 名患者完成研究，我们评估了 400 名需要随机化的患者。在所有的患者中，有 393 人被随机化，坎地沙坦西酯 197 人，氢氯噻嗪 196 人；一名患者由于没有结果数据而被排除，因此他未包括在目的治疗（Intention-to-treat）的分析中。停用率分别低 8.2 和 7.1%。没有患者失败而被重复。在所有的患者中，392 人中有 370 人没有用抗高血压药进行过治疗，因此是真正全新的被测高血压患者。其它 22 名患者在实验前六个月没有进行高血压药物治疗，而是在过去进行过短期治疗，它们不能被排除。三名患者（0.8%），坎地沙坦西酯组两名和氢氯噻嗪组一名，在部分研究期间接受了降低脂质的治疗，因此是实验设计的违背者。这些患者包括在目的治疗中，但不包括在预实验设计分析中。

所有患者的葡萄糖分析

在 Umea 大学医院的临床化学系中进行血糖分析。用 Vitros950 葡萄糖氧化酶法（Ortho 临床诊断学）对血糖进行常规分析。

所有患者的脂质分析

在所有的患者中（n=392）随机测定以及在六个月后（n=354）和 12 个月后（n=352）的大部分患者中测定总血浆胆固醇、LDL-胆固醇、HDL-胆固醇和甘油三酯。酶化测定总血浆胆固醇和甘油三酯的浓度。当包含载脂蛋白 B 的脂蛋白在全血浆中沉淀后，用肝素-氯化锰测定 HDL-胆固醇 [Lipid Research Clinics Program: Manual of Laboratory Operations, Bethesda, MD: National Institutes of Health, 第 1 卷. Lipid and Lipoprotein Analysis. DHEW publ, 1974]。假定 VLDL-胆固醇等于血浆甘油三酯浓度的五分之一，根据 Friedewald 等人的方法通过差值来测定 LDL-胆固醇水平 [Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. 估算血浆低密度脂蛋白胆固醇的浓度，不使用制备超速离心机。Clin Chem 1972; 18: 499-502]；四名患者的甘油三酯值高于 4.8mmol/L (400mg/dL)。他们的 LDL 胆固醇水平没有被计算。

代谢综合征

根据以下标准来诊断代谢综合征 [世界健康组织 (WHO)。非传染疾病监测部门。日内瓦:WHO 1999 第 1-59 页]:

1. 空腹血糖高于 6.1mmol/L

5 2. 血压高于 140 / 90mmHg

3. 以下中的一个或多个:

a. 血浆甘油三酯高于 1.7mmol/L 和 / 或 HDL 低于 mmol/L (男性), 低于 1.0 mmol/L (女性)。

b. 体重指数大于 30kg/m²。

10

统计分析

应用协方差分析 (ANCOVA), 以治疗和健康中心作为要素, 以基准值作为协方差 (covariate) 来分析有效变量。用 95% 置信区间评价治疗效果的差异。为了检测在改变生化变量中的治疗之间的差异。

15 我们使用了 Wilcoxon 秩和检验。有 324 名患者完成了研究, 从基准到 12 个月的 0.25mmol/L 血浆 LDL 胆固醇的变化中, 两组间有 80% 的检测差异, 基于 5% 置信水平, 在 0.8mmol/L 的变化中有被评估的差异标准偏差。根据目的治疗法对所有的有效变量进行分析。在这个方法中, 完成研究和摄入至少一个剂量研究药物的所有随机患者都被包括

20 在内。

结果

药物用法和血压

25 在坎地沙坦西酯组中, 29% 的人在研究结束时进行的是单一治疗, 而 71% 的人需要增加用非洛地平进行的治疗 (平均剂量为 3mg)。氢氯噻嗪组的相应数据分别为 16% 和 84% (阿替洛尔, 平均剂量为 68mg)。这两种治疗方案都能很好地降低血压 (参见下表 1)。一年以后, 坎地沙坦西酯组中 65% 的人和氢氯噻嗪组中 62% 的人达到了 <140/<90mm Hg 的血压。随机化一个或几个月前, 在进行非药物治疗

30 开始期间, 血压为 158/98mm Hg, 即高于随机压约 3/1mm Hg。

	坎地沙坦西酯 (n=196)	HCTZ (n=196)	95%置信区间	P-值
6 个月时, 坐立				
SBP (mm Hg) 平均变化	-20.9 (13.1)	-23.9 (13.0)	+0.5 到+5.0	0.02
DBP (mm Hg) 平均变化	-12.8 (6.9)	-13.9 (7.1)	-0.2 到+2.4	0.09
心律 (bpm) 平均变化	-2.1 (8.4)	-6.8 (10.1)	+3.0 到+6.4	<0.001
12 个月时, 坐立				
SBP (mm Hg) 平均变化	-21.0 (15.2)	-22.8 (14.9)	-1.2 到+4.1	>0.20
DBP (mm Hg) 平均变化	-13.0 (7.4)	-12.9 (7.7)	-1.6 到+1.2	>0.20
心律 (bpm) 平均变化	-2.2 (8.4)	-7.3 (9.4)	+3.5 到+6.7	<0.001

表 1: 用 95%置信区间评价 6 和 12 个月时血压和心律的变化以及治疗组间变化的差别实验

*数据是平均值 (SD)。Bpm=每分钟心跳次数, DBP=舒张压, SBP=收缩

5 压

血清胰岛素、血浆葡萄糖和口服葡萄糖耐量实验

在治疗期间, 与坎地沙坦西酯组未受影响的水平相反的是, 氢氯噻嗪组的血清胰岛素和血浆葡萄糖的空腹水平均有所增加 (参见下表 10 2)。

	坎地沙坦西酯 (n=196)	HCTZ (n=196)	95%置信区间	P-值
S-胰岛素 (mIU/L)				
基准	9.25 (7.90)	9.65 (6.09)		
12个月时	8.96 (5.42)	11.00 (6.88)		
12个月时的平均变化	-0.30 (6.50)	1.35 (6.09)	-2.91 到 -0.61	0.003
P-葡萄糖 (mmol/L)				
基准	5.17 (0.58)	5.29 (0.98)		
12个月时	5.10 (0.57)	5.42 (0.89)		
12个月时的平均变化	-0.06 (0.46)	0.13 (0.69)	-0.34 到 -0.12	<0.001
S-胰岛素/P-葡萄糖				
基准	1.77 (1.38)	1.83 (1.10)		
12个月时	1.76 (1.06)	2.03 (1.23)		
12个月时的平均变化	-0.00 (1.23)	0.20 (1.13)	-0.44 到 0.00	0.05

表 2: 用 95%置信区间评价基准和 12 个月时的胰岛素和葡萄糖以及治疗间变化的差异实验。数据是平均值 (SD)

5

代谢综合征

在 12 个月时, 18 名氢氯噻嗪组患者和仅有 5 名坎地沙坦西酯组患者患有如 WHO 所定义的“代谢综合征” ($p=0.007$); 基准处的相应数据分别为 12 和 13。下表 3 给出了空腹血浆葡萄糖和血浆甘油三酯的变化。

10

患者数	空腹葡萄糖 (mmol/L)		甘油三酯 (mmol/L)	
	基准	12 个月	基准	12 个月
1	6, 4	5, 9		
2	6, 1	5, 5		
3	6, 5	5, 7	2, 15	1, 59
4			2, 34	1, 44
5	6, 2	5, 7		
6	6, 2	5, 6	2, 65	1, 28
7	6, 2	5, 2		
8	6, 2	6, 0		

表 3: 在基准处而非治疗 12 个月后患有代谢综合征的坎地沙坦西酯组患者在基准处和 12 个月后的空腹血浆葡萄糖水平和血浆甘油三酯。

5