论著

文章编号:1000-5404(2006)18-1894-03

罗格列酮对多囊卵巢综合征患者胰岛素敏感性和β细胞功能之改善

白晓苏[1],张素华[1],丘 彦[2],程庆丰[1],冯 静[1],刘秀容[1],汪志红[1],青 华[1],李启富[1] (重庆医科大学附属第一医院:[1]内分泌科,[2]妇产科,重庆 400016)

提 要:目的 探讨罗格列酮治疗对伴有胰岛素抵抗的多囊卵巢综合征(PCOS)患者的胰岛素敏感性和胰岛β细胞功能影响。**方法** 15例伴有胰岛素抵抗的PCOS患者每天各口服罗格列酮4 mg,共12周。先后行口服葡萄糖耐量试验和Botnia钳夹术,比较治疗前后体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、血压、FSH、LH、睾酮和游离睾酮,血糖、胰岛素、胰岛素敏感性和胰岛β细胞功能。**结果** 治疗后WHR显著性降低($P<0.05$);FT、LH/FSH与治疗前相比有显著下降($P<0.05$);治疗后空腹胰岛素明显减低($P<0.01$),而各期血糖的变化无统计学差异。胰岛素敏感性与治疗前相比较,Homa-IS、Clamp-IS增加,差异有显著性($P<0.05$)。DI指数Clamp-IS×AIR治疗后显著升高($P<0.01$)。**结论** 罗格列酮不仅可以改善伴有胰岛素抵抗的PCOS患者的高雄激素血症、体脂分布异常,而且能显著增加胰岛素敏感性,改善PCOS患者胰岛β细胞功能。

关键词: 罗格列酮;多囊卵巢综合征;高胰岛素-正葡萄糖钳夹术;胰岛素抵抗;β细胞功能

中图法分类号: R587.05;R711.750.6;R977.15 **文献标识码:** A

Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and β-cell function in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance

BAI Xiao-su[1], ZHANG Su-hua[1], QIU Yan[2], CHENG Qing-feng[1], FENG Jing[1], LIU Xiu-rong[1], WANG Zhi-hong[1], QING Hua[1], LI Qi-fu[1] ([1]Department of Endocrinology, [2]Department of Gynecology and Obstetrics, the First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To explore the effect of rosiglitazone on the insulin sensitivity and β-cell function in polycystic ovary syndrome (PCOS) patients accompanied with insulin resistance. **Methods** Rosiglitazone was given to 15 patients PCOS with insulin resistance at a dose of 4 mg daily for 12 weeks. All patients underwent an oral glucose tolerance test and Botnia clamp, and their body mass index (BMI), waist/hip ratio (WHR), serum pressure, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone, free testosterone (FT), glucose and insulin were determined and compared before and at the end of the treatment. **Results** After 12 weeks' treatment, Waist/Hip ratio, FT and LH/FSH ratio, and fasting insulin were significantly decreased ($P<0.05$, 0.05, 0.01 respectively), but there was no significant difference in glucose. The insulin sensitivity (Homa-IS and Clamp-IS), and dispose index (DI) derived from clamp (Clamp-IS×AIR) were increased significantly ($P<0.05$ and 0.01). **Conclusion** Rosiglitazone can ameliorate the hyperandrogenism and body fat distributing, enhance the insulin sensitivity and may improve the β-cell function in PCOS patients with insulin resistance.

Key words: rosiglitazone; polycystic ovarian syndrome; glucose clamp technique; insulin resistance; β-cell function

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)为育龄期妇女常见的内分泌疾病,以多毛、月经紊乱、不孕为临床表现,其内分泌紊乱常伴有高雄激素血症、胰岛素抵抗(IR)及高胰岛素血症,易发生糖调节受损和2型糖尿病(T_2DM)。研究表明,胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能异常在PCOS糖代谢异常中起着重要作用[1]。高胰岛素-正糖钳夹术(简称"正糖钳

基金项目: 重庆市卫生局科研基金资助项目(03-2-112)
Supported by the Sci & Tech Research Project Foundation of Public Health Department of Chongqing (03-2-112)

作者简介: 白晓苏(1971-),女,河南省洛阳市人,博士研究生,主治医师,主要从事胰岛素抵抗方面的研究。电话:(023)89014329

通讯作者: 李启富,电话:(023)89012890

收稿日期: 2005-10-17;**修回日期:** 2006-01-20

夹术")和正胰岛素 - 高糖钳夹术(简称"高糖钳夹术")被认为是评估胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞功能的标准方法,但对受试者行高糖钳夹术和正糖钳夹术需要分次进行且过程繁琐,在研究应用中受限,而 Botnia 钳夹术将静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)和正糖钳夹术相结合[2],能同时测定胰岛 β 细胞功能(β fpunction, βF)和胰岛素敏感性(insulin sensitivity, IS),可计算处置指数(disposition index, DI)评价经过纠正后的胰岛 β 细胞功能。

罗格列酮是选择性过氧化物酶体增殖活化受体 γ(PPARγ)激动剂,用于 T_2DM 的治疗,目前也用于胰岛素抵抗的 PCOS 患者。本研究应用罗格列酮治疗伴有胰岛素抵抗 PCOS 患者,采用口服葡萄糖耐量试验(OGTT)和 Botnia 钳夹术,探讨其对改善胰岛素敏感性以及胰岛 β 细胞的功能的影响。

1　资料与方法

1.1　研究对象

选取 2003 年 6 月至 2004 年 8 月在我科行 Botnia 钳夹术的 PCOS 伴有胰岛素抵抗的患者 15 例,其中 6 例 糖耐量正常(NGT),8 例餐后高血糖(IGT)、1 例 T_2DM;4 例超重和肥胖(BMI≥25 kg/m^2),11 例非肥胖(BMI < 25 kg/m^2)。

纳入标准:临床表现为月经稀发(<6 次/年)、闭经或无排卵性功血;高雄激素血症(血清总睾酮 > 53.1 ng/dl);黄体生成素/卵泡刺激素(LH/FSH) > 2;葡萄糖利用率(M)值小于本组前期研究正常人葡萄糖利用率(M)值[3]的上 4 分位数;近 3 个月无服用影响生殖功能及糖代谢的药物史。

排除标准:甲状腺疾病、库欣综合征、高催乳素血症、先天性肾上腺增生等内分泌疾病。

入选者每天各口服罗格列酮 4 mg,共 12 周。服药期间避孕,于治疗前、后均行标准 OGTT 试验及胰岛素释放试验和 Botnia钳夹术。

1.2　方法

1.2.1　OGTT　所有受试者空腹 10 ~ 12 h,次日清晨 8:00 行 OGTT 试验。

1.2.2　Botnia 钳夹术　是将 IVGTT 和正糖钳夹术相结合的一种方法,分为 IVGTT 和正糖钳夹术前后两阶段。受试者在行 OGTT 后 7 d 内行 Botnia 钳夹术[3]。

1.2.3　器械、试剂　18G 穿刺留置针、微量注射泵、输液泵等均为德国贝朗公司产品,Biosen 5030 快速血糖检测仪(德国 Necar 公司生产),正规人胰岛素为美国礼来公司生产。其他均为国产试剂。

1.2.4　血清标本测定方法　血浆葡萄糖和尿糖采用葡萄糖氧化酶法(Biosen 5030 快速血糖检测仪,德国 Necar 公司);血清胰岛素采用放射免疫法(北方生物公司);睾酮(T)和游离睾酮(FT)采用放射免疫法(美国 DSL 公司);卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)采用化学发光法(美国康仁公司)。

1.2.5　计算方法　体质量指数(BMI) = 体质量/身高^2(kg/m^2);Homa 模型胰岛素敏感性和 βF 指数计算:Homa-IS = $1/(I_0 \times G_0/22.5)$,Homa-βF = $20 \times I_0/(G_0-3.5)$,I_0 和 G_0 分别为空腹血清胰岛素浓度和空腹血浆葡萄糖浓度;Botnia 钳夹术 IS 和 βF 指数计算:Clamp-IS = 正糖钳夹术稳态阶段胰岛素介导的葡萄糖代谢率(M)/稳态血清胰岛素浓度,βF 指数以 IVGTT 第一时相(0 ~ 10 min)胰岛素分泌量(AIR)表示,AIR = $(\Delta I_2/\Delta G_2 + \Delta I_4/\Delta G_4 + \Delta I_6/\Delta G_6 + \Delta I_8/\Delta G_8 + \Delta I_{10}/\Delta G_{10})/5$,$\Delta I_2$、$\Delta I_4$、$\Delta I_6$、$\Delta I_8$、$\Delta I_{10}$、$\Delta G_2$、$\Delta G_4$、$\Delta G_6$、$\Delta G_8$、$\Delta G_{10}$ 分别代表 IVGTT 阶段第 2、4、6、8、10 分钟胰岛素和葡萄糖浓度的增值;处置指数(DI) = IS 指数 × βF 指数。

1.3　统计学处理

对非正态分布变量进行对数转换使其正态化,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.0 软件,行配对样本 t 检验。

2　结果

2.1　一般情况

研究对象治疗前后一般情况见表 1。入选妇女年龄 28 ~ 33 岁,治疗后腰臀比(WHR)显著性降低,体质量和 BMI 略有下降,差异无显著性($P > 0.05$),收缩压、舒张压的变化无显著性($P > 0.05$)。

表 1　研究对象治疗前后一般临床特征

类别	体质量(kg)	BMI(kg/m^2)	WHR	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
治疗前	58.38 ± 10.31	23.37 ± 3.82	0.83 ± 0.04	107.73 ± 7.20	72.73 ± 10.09
治疗后	56.94 ± 6.83	22.79 ± 2.31	0.82 ± 0.05[a]	105.01 ± 4.47	73.64 ± 8.09

a: $P < 0.05$,与治疗前比较

2.2　性激素的变化

治疗后,FT、LH/FSH 与治疗前相比有显著下降,T、LH 轻度下降,无统计学差异($P > 0.05$),FSH 无明显改变($P > 0.05$)。见表 2。

表 2　罗格列酮治疗前后血清性激素的变化($\bar{x} \pm s$)

类别	T(ng/dl)	FT(ng/dl)	FSH(mIU/ml)	LH(mIU/ml)	LH/FSH
治疗前	68. ± 12.7	1.70 ± 0.60	0.59 ± 0.39	0.91 ± 0.45	2.80 ± 0.16
治疗后	63.3 ± 17.4	1.26 ± 0.37[a]	0.62 ± 0.32	0.70 ± 0.34	1.30 ± 0.56[a]

FSH、LH 采用 log 转换　a: $P < 0.05$,与治疗前比较

2.3　血糖和胰岛素的变化

治疗后,空腹胰岛素明显减低,差异有显著性,空腹血糖无明显变化。治疗后 OGTT 的 30、60、120 min 的血糖和胰岛素均略有下降,无统计学差异($P > 0.05$),Botnia 钳夹术 IVGTT 的血糖、胰岛素曲线下面积的改变无统计学差异($P > 0.05$)(表 3)。

表 3　罗格列酮治疗前后血糖和胰岛素的变化($\bar{x} \pm s$)

类别	G_0(mmol/L)	INS_0(μU/ml)
治疗前	5.22 ± 0.44	1.00 ± 0.22
治疗后	5.11 ± 0.33	0.78 ± 0.14[a]

胰岛素 log 转换　a: $P < 0.01$,与治疗前比较

2.4　β 细胞功能、胰岛素敏感性和 DI 指数的变化

治疗后来源于 OGTT 的反映胰岛 β 细胞功能的 Homa-βF 略有下降,而来源于 Botnia 钳夹术的 AIR 较治疗前略有升高。胰岛素敏感性与治疗前相比较,Homa-IS、Clamp-IS 明显增加,差异有显著性。DI 指数 Clamp-IS × AIR 治疗后显著升高($P < 0.01$),Homa-βF × Homa-IS 略有升高,差异无显著性($P > 0.05$)(表 4)。

表4 罗格列酮治疗前后β细胞功能、胰岛素敏感性和DI指数的变化($\bar{x} \pm s$)

类别	β细胞功能		胰岛素敏感性		DI指数	
	Homa-βF	AIR	Homa-IS'	Clamp-IS	Clamp-IS × AIR	Homa-βF × Homa-IS
治疗前	2.08 ± 0.26	1.35 ± 0.36	0.49 ± 0.28	2.37 ± 0.58	1.71 ± 0.76	1.71 ± 0.15
治疗后	1.88 ± 0.15	1.48 ± 0.28	0.77 ± 0.23[a]	2.71 ± 0.51[a]	1.90 ± 0.32[b]	1.76 ± 0.12

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, 与治疗前比较

3 讨论

PCOS是常见的生殖内分泌代谢疾病,在育龄期妇女中患病率达4% ~10%,为常见的原发性不孕的原因之一[4]。正如绝大多数T_2DM是"双重打击"即IR和β细胞胰岛素分泌异常共同作用的结果,因此IR和β细胞功能异常在PCOS的发生发展中也起了重要作用。

本研究结果显示,治疗后WHR显著性降低,体质量和体质量指数均无明显变化。体脂的总量和脂肪组织的分布在胰岛素抵抗的发生、发展中起着重要的作用,尤其是内脏脂肪的堆积,腰臀比可以在一定程度上反映内脏脂肪堆积的分布情况。肥胖和体质量指数正常的PCOS患者与正常人比较均存在较高的腰臀比[1],提示即使是体质量指数正常的PCOS患者存在内脏脂肪的堆积。罗格列酮可通过激活PPARγ,刺激脂肪细胞分化,促使脂肪细胞重新分布,皮下脂肪增加,内脏脂肪减少,WHR明显降低,进而可能改善胰岛素抵抗[5]。

罗格列酮治疗12周后,胰岛素敏感性指数Homa-IS和Clamp-IS明显增加,空腹胰岛素浓度降低明显,血糖在OGTT的30、60、120 min略有下降,提示随着胰岛素敏感性增加,高胰岛素血症得到纠正,糖代谢紊乱也得到一定的改善。罗格列酮可作用于胰岛素受体基因的调控区,增加基因的表达,增强葡萄糖的氧化代谢和外周组织对葡萄糖的摄取和清除能力,抑制肝脏的糖异生作用,改善胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性。在本研究中空腹血糖由(5.22 ± 0.44) mmol/L降至(5.11 ± 0.33) mmol/L,治疗前后变化不大,这可能与我们选择的病例的内分泌、糖代谢紊乱程度较轻和疗程较短有关。

有研究报道,无论肥胖与否,PCOS患者的DI指数比正常人低,提示PCOS患者的胰岛β细胞对胰岛素抵抗代偿能力下降[6]。评估胰岛β细胞功能有多种方法,目前常采用处置指数(DI)(为胰岛素敏感性和胰岛素的乘积,这二者的相互关系反映出胰岛素分泌的量对胰岛素作用不足的补偿)[7]。由于PCOS妇女常伴IR,IR可以刺激胰岛素代偿性分泌,当采用Homa-βF评估胰岛β细胞功能时,表现为功能增强,而在应用胰岛素增敏剂治疗后,β细胞功能反而下降,这时采用上述方法评估胰岛β细胞功能就不恰当了。采用平衡了胰岛素抵抗的影响的DI指数评估β细胞功能时发现,研究来自基础状态下的DI指数- Homa-βF × Homa-IS指数显示治疗后有上升;来自Botnia钳夹术的Clamp-IS × AIR显著升高,提示具有胰岛素抵抗的PCOS患者应用罗格列酮后,胰岛β细胞功能较治疗前显著改善。

TRIPOD的研究纳入266例妇女,即曾经有过妊娠糖尿病的,在产后已经没有糖尿病的状态的糖尿病高危人群[8]。治疗3个月后,曲格列酮类胰岛素增敏剂组胰岛素的敏感性指数非常明显地改善,OGTT试验中的胰岛素曲线下面积下降,处置指数也明显增加,这与我们的结果类似。在TRIPOD的50多个月的研究中,与安慰剂组相比,治疗组糖尿病的发病危险性明显下降。研究提示,格列酮类药物通过增加对胰岛素的敏感性,改善β细胞功能,可以减慢向糖尿病进展的进程。

总之,本研究结果显示,罗格列酮不仅可以改善PCOS患者的高雄激素血症、体脂分布异常,而且还可能通过增加胰岛素敏感性来改善PCOS患者的胰岛β细胞功能。

参考文献:

[1] VRBIKOVA J, BENDLOVA B, HILL M, *et al*. Insulin sensitivity and beta-cell function in women with polycystic ovary syndrome[J]. Diabetes Care, 2002, 25(7): 1217 - 1222.

[2] TRIPATHY D, WESSMAN Y, GULLSTROM M, *et al*. Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test: results with the Botnia clamp[J]. Diabetes Care, 2003, 26(5): 1395 - 1401.

[3] 程庆丰,李启富,白晓苏,等. 正常女性BOTNIA钳夹术的建立[J]. 重庆医科大学学报, 2005, 30(4): 598 - 600.

[4] 李玉艳,史常旭,梁志清,等. 女性不孕症发病因素的分析[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(12), 1476 - 1477.

[5] CAREY D G, COWIN G J, GALLOWAY G J, *et al*. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients[J]. Obes Res, 2002, 10(10): 1008 - 1015.

[6] DUNAIF A, FINEGOOD D T. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(3): 942 - 947.

[7] KAHN S E, PRIGEON R L, McCULLOCH D K, *et al*. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subjects. Evidence for a hyperbolic function[J]. Diabetes, 1993, 42(11): 1663 - 1672.

[8] BUCHANAN T A, XIANG A H, PETERS R K, *et al*. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women [J]. Diabetes, 2002, 51(9): 2796 - 2803.

(编辑 陈聪连)