文章编号:1000-5404(2010)18-1995-03

论著

罗格列酮对代谢综合征患者腹部脂肪分布的影响及其与脂代谢的关系

胡勤锦,赵志钢,徐兴森,何洪波,钟 健,陈 静,倪银星,李英莎,闫振成,祝之明 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科)

【摘要】 **目的** 观察罗格列酮对代谢综合征(metabolic,syndrome, MS)患者腹部脂肪分布的影响及其与糖脂代谢的关系。**方法** 2004-2007年在我科住院诊断为MS的住院患者88例分为治疗组($n=44$)和对照组($n=44$),治疗组给药罗格列酮(马来酸罗格列酮4 mg,1次/d),对照组不给予任何胰岛素增敏剂。2组患者常规控制血糖、血脂、血压,持续时间为12周。最后检测血糖、血脂、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU),并采用超声测量腹壁脂肪、腹内脂肪厚度。**结果** 与治疗前比较,2组治疗后血糖、血压均显著降低($P<0.05$),但治疗组甘油三酯(TG)显著降低而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)显著增高($P<0.05$,$P<0.01$),同时CRP、腹内脂肪、MAU水平显著降低[CRP:(4.53±4.13) mg/L *vs* (2.94±3.11) mg/L;腹内脂肪厚度:(53.41±17.00) mm *vs* (45.14±16.94) mm;MAU:(67.79±88.55) mg/24 h *vs* (20.22±26.59) mg/24 h, $P<0.05$,$P<0.01$)。**结论** 罗格列酮可减少MS腹内脂肪含量,抑制炎症反应,改善脂代谢紊乱,可能与减轻肾损害有关。

【关键词】 代谢综合征;腹部脂肪;过氧化酶体增殖体激活受体γ;罗格列酮
【中图法分类号】 R589.2;R977.15;R442.8 **【文献标志码】** A

Effects of rosiglitazone on abdominal fat distribution and its relationship with lipid metabolism in metabolic syndrome patients

Hu Qingjin, Zhao Zhigang, Xu Xingsen, He Hongbo, Zhong Jian, Chen Jing, Ni Yinxing, Li Yingsha, Yan Zhencheng, Zhu Zhiming (Department of Hypertension and Endocrinology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

【Abstract】 **Objective** To observe the effects of rosiglitazone on abdominal fat distribution and its relationship with lipid metabolism in the patients with metabolic syndrome (MS). **Methods** Eighty-eight MS patients admitted in our hospital from 2004 to 2007 were randomly and equally divided into rosiglitazone group (4 mg/day) and the control group. During the following-up of 12 weeks, blood pressure, and levels of blood lipid and glucose were controlled routinely in both groups. Blood pressure, blood levels of lipid, glucose, C-reactive protein (CRP) and microalbuminuria (MAU) were measured before and after the intervention. The abdominal wall fat and intra-abdominal fat thickness were measured by ultrasonography. **Results** Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting blood glucose, and glycohemoglobin level were obviously decreased compared with the baselines in both groups. In rosiglitazone group, the triglyceride level was lower, but HDL-C was increased than that before treatment, and the intra-abdominal fat thickness, C-reactive protein and microalbuminuria level were significantly reduced after the treatment of rosiglitazone (CRP: 4.53±4.13 *vs* 2.94±3.11 mg/L; intraabdominal fat thickness: 53.41±17.00 *vs* 45.14±16.94 mm; MAU: 67.79±88.55 *vs* 20.22±26.59 mg per 24 h, $P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** Rosiglitazone reduces the intraabdominal fat, suppresses inflammation and improves metabolic disturbance in MS patients, and all these may be due to its protection for renal impairment.

【Key words】 metabolic syndrome; abdominal fat; peroxisome proliferator activated receptor-γ; rosiglitazone

Supported by the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2007BB5085). Corresponding author: Yan Zhencheng, E-mail: zhenchengyan@sina.com

【基金项目】 重庆市自然科学基金(CSTC2007BB5085)
【通信作者】 闫振成,E-mail:zhenchengyan@sina.com

腹型肥胖是代谢综合征(metabolic, syndrome, MS)的重要病理生理基础,腹型肥胖较外周型肥胖更易出现胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、心血管损害和MS[1]。治疗腹型肥胖关键在于减少腹内脂肪,而目前治疗还缺乏有效的治疗措施,这与关键的分子靶点不明有关。过氧化酶体增殖体激活受体γ(proliferator activated receptor-γ, PPARγ)作为一种核转录因子在疾病发病和治疗中的作用日益受到重视,如提高组织对胰岛素敏感性,用于胰岛素抵抗动物模型和临床2型糖尿病的治疗。研究显示,激活PPARγ可促进脂肪细胞分化,与降糖作用密切相关。PPARγ激动剂罗格列酮具有独特的组织特异的促进皮下脂肪细胞分化的作用,对内脏脂肪细胞的作用不显著[2],临床研究是否可致内脏脂肪重新分布尚不清楚。为此,我们研究罗格列酮对MS患者脂肪分布的作用及其与糖脂代谢和靶器官损害的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2004-2007年曾在我科住院诊断为MS的住院患者88例,MS诊断采用NECP-ATPⅢ标准,分为2组:治疗组[$n=44$,在控制血压、血糖的基础上加用马来酸罗格列酮(商品名:文迪雅)4 mg,口服,1次/d];对照组($n=44$,同样控制血压、血糖,不加噻唑烷二酮类增敏剂)。2组均每4周复查血压、空腹血糖,并根据检查结果调整药物以严格控制血压、血糖(血压<140/90 mmHg,空腹血糖<6.1 mmol/L,HBA1c<6.5%)。治疗12周,并进行随访,整个过程所有患者未出现严重的药物不良反应,对照组中1例因血糖控制不佳退出。

排除标准:1型糖尿病、继发性糖尿病和使用胰岛素控制血糖患者、继发性高血压、血脂紊乱、严重肝肾功能损害及心功能Ⅱ级以上的患者不纳入本次研究。

1.2 观察指标

1.2.1 一般情况 所有患者检测收缩压(SBP)、舒张压(DBP),测量身高、体质量、腰围(WC)、臀围;在空腹状态(至少8 h无热量摄入)抽血检测空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)。

1.2.2 腹部脂肪的超声测量[3] 采用HY260L B型超声诊断仪3.5 MHz探头测量腹内脂肪,7.4 MHz探头测量腹壁脂肪。腹壁脂肪厚度:剑突与脐连线中点横切,皮肤与皮下脂肪分界面至腹白线距离;腹内脂肪厚度:腹膜线正中至腹主动脉后壁距离。所有超声测量由同一人员完成。每次均连续测3次取平均值。

1.2.3 尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU) 患者完整留取24 h尿液标本送检,检测MAU。

1.2.4 C反应蛋白 采用免疫散射速率比浊法检测。

12周后所有患者对以上项目再次进行复查。

1.3 统计学分析

数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 11.0统计软件,行t检验或χ^2检验。

2 结果

2.1 2组治疗前后一般情况及降糖、降压、降脂药物的比较

2组年龄、性别、血压、腰围、BMI比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后血压均较治疗前有明显下降($P<0.05$),但腰围、BMI治疗前后无明显改变($P>0.05$,表1)。因降压、降糖、降脂药物使用的不同可能影响研究的结果,本研究将2组中的药物进行比较,结果显示,2组中二甲双胍、胰岛素、ACEI、ARB及他汀类药物使用的比例比较差异均无统计学意义(表2)。

表1 2组治疗前后一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	WC(cm)	BMI(kg/m²)
治疗组	44				
治疗前		151±23	91±15	94±10	28±4
治疗后		140±19[b]	85±12[b]	93±9	26±7
对照组	43				
治疗前		153±17	92±17	92±8	27±6
治疗后		139±18[b]	84±11[b]	91±9	26±8

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与治疗前比较

表2 2组使用降糖、降压、降脂药物治疗比较[例(%)]

组别	n	二甲双胍	胰岛素	磺脲类	ACEI	ARB	他汀类
治疗组	44	23(52)	18(41)	2(5)	6(14)	28(64)	30(68)
对照组	43	26(60)	20(46)	3(7)	5(14)	26(60)	28(65)

ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂

2.2 2组治疗前空腹血糖、HBA1c、血脂水平的比较

2组治疗前空腹血糖、HBA1c、血脂水平差异无显著性($P>0.05$),治疗后血糖、HBA1c均明显减低($P<0.05$,$P<0.01$)。除血糖存在差异外,治疗组TG显著降低、HDL-c显著增高($P<0.05$,$P<0.01$,表3)。

表3 2组治疗前后血糖、血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	空腹血糖(mmol/L)	HbA1C(%)	HDL-c(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-c(mmol/L)
治疗组	44						
治疗前		8.4±3.8	7.2±2.9	1.31±0.3	5.10±1.1	2.8±2.0	2.6±0.7
治疗后		7.1±1.8[b]	6.4±3.2[b]	1.68±0.4[a]	5.08±1.3	2.1±1.1[b]	2.7±0.8
对照组	43						
治疗前		8.1±1.4	7.4±2.8	1.29±0.5	5.17±1.2	2.8±1.8	2.79±0.9
治疗后		6.1±0.8[a]	6.7±2.6[b]	1.19±0.4	5.34±1.3	2.6±1.1	2.63±0.8

a:$P<0.01$,b:$P<0.05$,与治疗前比较

2.3 2组治疗前CRP、腹壁脂肪、腹内脂肪、MAU水平的比较

2组治疗前CRP、腹壁脂肪、腹内脂肪、MAU水平差异无统计学意义,治疗后均有所降低,但治疗组CRP、腹内脂肪、MAU水平较治疗前显著降低($P<0.05$,$P<0.01$,表4)。

表 4 2 组治疗前后腹部脂肪、CRP 变化（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	CRP (mg/L)	腹壁脂肪厚度(mm)	腹内脂肪厚度(mm)	MAU (mg/24 h)
治疗组	44				
治疗前		4.53 ± 4.13	18.31 ± 4.59	53.41 ± 17.00	67.79 ± 88.55
治疗后		2.94 ± 3.11[b]	19.59 ± 5.62	45.14 ± 16.94[b]	20.22 ± 26.59[a]
对照组	43				
治疗前		3.75 ± 3.48	15.4 ± 5.39	49.26 ± 14.60	92.75 ± 41.91
治疗后		2.89 ± 2.45[b]	15.7 ± 4.98	46.60 ± 12.67	71.95 ± 27.87[b]

a：$P<0.01$，b：$P<0.05$，与治疗前比较

3 讨论

MS 是多重危险因素（肥胖、糖脂代谢异常、高血压）聚集的临床症候群，腹型肥胖是 MS 的主要病理生理特征。腹内脂肪比皮下脂肪能容易分解释放脂肪因子和炎症介质，因此在代谢上远比皮下脂肪活跃，减少腹内脂肪对于 MS 状态改善意义重大。

PPAR-γ 属于配体激活的核受体转录因子广泛参与机体糖、脂代谢及脂肪细胞分化。噻唑烷二酮类药物（thiazolidinediones，TZDs）是 PPARγ 的合成配体，包括罗格列酮、吡咯列酮等，与 PPARγ 有高度亲和力。大量动物实验研究证明 PPAR-γ 激活后能促进脂肪代谢并减少脂肪肝形成，同时改善胰岛素敏感性，降低血糖，并能减少糖尿病肾病损害，但对 MS 脂肪分布及代谢的影响研究尚少。因此本研究旨在明确罗格列酮对 MS 患者脂肪分布的影响及其与改善糖脂代谢及靶器官损害的关系。

本研究显示，对于 MS 患者，在同等降压、降糖（以 HbA1c 作为全面血糖控制指标）的基础上，尽管 2 组 BMI、腰围均无明显改善，但罗格列酮治疗组腹内脂肪明显减少，同时 TG 明显减低，而 HDL 水平显著增高。早期有动物实验证实 TZDs 可改善体脂含量，但进一步研究发现 TZDs 仅增加皮下脂肪含量，对腹内脂肪含量无明显影响[4]，而 Smith 等[5] 进行人群研究显示，TZDs 治疗后可以使内脏脂肪转移至皮下，这与本研究结果一致。其机制可能是腹内脂肪转移至皮下，减少脂肪溶解释放游离脂肪酸，从而改善肝脏和外周组织胰岛素的敏感性。同时 PPARγ 可诱导肝细胞表达载脂蛋白、脂肪酸氧化酶系与脂蛋白脂酶等，从而促进脂质的氧化代谢，升高 HDL，降低 TG[6]。

本研究观察到治疗组患者 CRP 水平和尿微量白蛋白较对照组明显下降，显示罗格列酮具有减轻炎症反应和改善肾损害。大量研究显示 MS 患者体内炎性标记物 CRP 明显增高，并与腹内脂肪的含量密切相关[7,8]。研究[9] 表明，炎症反应在胰岛素抵抗、高血压、糖脂代谢异常和微量白蛋白尿的发生中都起到了重要作用，减轻慢性炎症反应对 MS 的发生发展具有重要的治疗价值。研究[10,11] 发现 PPAR-γ 激动剂可以通过抑制炎症基因的表达，减弱血管和炎症细胞上促炎症转录因子信号转导途径，从而减轻局部组织炎症反应引起的肾脏损害。另外，PPARγ 激动剂可抑制肾小球系膜细胞外基质积聚，主要与抑制 TGF-β1、活化蛋白因子-1 和Ⅳ型胶原的表达有关[12]。

综上所述，对 MS 人群在同等降压、降糖的基础上应用罗格列酮可减少腹内脂肪含量，抑制炎症反应，改善脂代谢紊乱，改善肾损害。

参考文献：

[1] 祝之明. 代谢综合征的临床特征与发病机制[J]. 第三军医大学学报，2009，31(1)：17－20.

[2] Adams M，Montague C T，Prins J B，*et al*. Activators of peroxisome proliferator-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation[J]. J Clin Invest，1997，100(12)：3149－3153.

[3] Merino-Ibarra E，Artieda M，Cenarro A，*et al*. Ultrasonography for the evaluation of visceral fat and the metabolic syndrome[J]. Metabolism，2005，54(9)：1230－1235.

[4] Larsen P J，Jensen P B，Sorensen R V，*et al*. Differential influences of peroxisome proliferator-activated receptors gamma and -alpha on food intake and energy homeostasis[J]. Diabetes，2003，52(9)：2249－2259.

[5] Smith S R，de-Jonge L，Volaufova J，*et al*. Effect of pioglitazone on body composition and energy expenditure：a randomized controlled trial[J]. Metabolism，2005，54(1)：24－32.

[6] Takazawa T，Yamauchi T，Tsuchida A，*et al*. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist rosiglitazone increases expression of very low density lipoprotein receptor gene in adipocytes[J]. J Biol Chem，2009，284(44)：30049－30057.

[7] Zhao Z，Nie H，He H，*et al*. High-sensitivity C-reactive protein predicts target organ damage in Chinese patients with metabolic syndrome[J]. Metabolism，2007，56(12)：1612－1619.

[8] Ahluwalia M，Evans M，Morris K，*et al*. The influence of the Pro12Ala mutation of the PPAR-gamma receptor gene on metabolic and clinical characteristics in treatment-naive patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab，2002，4(6)：376－378.

[9] 徐兴森，闫振成，刘浩宇，等. 阿托伐他汀对代谢综合征腹内脂肪及其肾损害的影响[J]. 第三军医大学学报，2008，30(15)：1478－1480.

[10] Moraes L A，Piqueras L，Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation[J]. Pharmacol Ther，2006，110(3)：371－385.

[11] Pistrosch F，Herbrig K，Kindel B，*et al*. Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration，renal endothelial dysfunction，and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients[J]. Diabetes，2005，54(7)：2206－2211.

[12] Bakris G，Viberti G，Weston W M，*et al*. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type Ⅱ diabetes[J]. J Hum Hypertens，2003，17(1)：7－12.

（收稿 2010-03-25 修回 2010-05-05）
（编辑 王 红）