维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2006)02-0193-04

短期罗格列酮钠治疗对 2 型糖尿病腹部脂肪分布的影响

罗　蓉,欧　杨,李启富

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科,重庆　400016)

【摘　要】目的:观察短期罗格列酮钠治疗对 2 型糖尿病患者腹内脂肪分布的影响,并与进口马来酸罗格列酮片做比较。方法:36 例磺脲类药物疗效不佳的 2 型糖尿病患者随机分为两组,A 组加用罗格列酮钠和 B 组加用马来酸罗格列酮,疗程 12w,于试验前及试验结束时用 CT 测定 L4 水平腹内及腹部皮下脂肪面积。结果:无论是 A 组还是 B 组,与治疗前相比 12w 时空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(PPG)、空腹胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c)、HOMA-IR 显著下降($P<0.05$);治疗 12w 后两组腹内脂肪面积、腹内脂肪面积/腹部皮下脂肪面积比值显著下降($P<0.05$),腹部皮下脂肪面积显著增加($P<0.05$);治疗后两组患者 C-反应蛋白均明显下降($P<0.001$);治疗后血游离脂肪酸、血脂两组都无明显变化。结论:短期罗格列酮钠治疗能减少 2 型糖尿病患者腹内脂肪,促进内脏脂肪向皮下转移。

【关键词】罗格列酮钠;脂肪分布;2 型糖尿病

【中国图书分类法分类号】R587.1　　【文献标识码】A　　【收稿日期】2004-11-24

Effects of short-term rosiglitazone on abdominal fat distribution in patients with type 2 diabetes

LUO Rong, et al

(*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To assess the effects of short-term treatment of sodium rosiglitazone or rosiglitazone maleate on abdominal fat distribution in patients with type 2 diabetes. *Methods*: 36 patients with type 2 diabetes who were inadequately controlled by sulfonylureas were randomized into two groups, Group A and Group B, treated with sodium rosiglitazone and rosiglitazone maleate respectively for 12 weeks. Subcutaneous and visceral fat areas at L4 level were measured at baseline and endpoint by CT scanning. *Results*: At endpoint, the levels of fasting plasma glucose (FPG), two-hour postprandial plasma glucose (PPG), HbA1c, fasting insulin and HOMA-IR decreased significantly in both Group A and Group B ($P<0.05$). After 12 weeks treatment, visceral fat area and visceral-to-subcutaneous fat ratio decreased significantly in both groups ($P<0.05$), and interestingly the subcutaneous fat area increased after the treatment ($P<0.05$). C-reactive protein level also decreased significantly in Group A and Group B after the treatment ($P<0.001$); There was no significant difference in free fat acids and lipoprotein in both groups ($P>0.05$). *Conclusion*: Treatment with short-term rosiglitazone in patients with type 2 diabetes leads to fat redistribution from visceral fat to subcutaneous fat.

【Key words】Rosiglitazone; Fat distribution; Type 2 diabetes

罗格列酮属于噻唑烷二酮类抗糖尿病药物,是过氧化酶增殖体活化受体 γ(PPARγ)激动剂。主要通过增强脂肪、肌肉和肝脏对胰岛素的敏感性而降低血糖,并可能具有减少糖尿病并发症发生发展的作用。罗格列酮不促进胰岛细胞分泌胰岛素,因而不会使胰岛细胞功能衰竭,它与磺脲类药物合用能有效的降低血糖,减少胰岛素抵抗。同时,它还能改善脂代谢紊乱。因此,本文给 2 型糖尿病(T2DM)病人短期(12w)服用罗格列酮钠观察其对腹部脂肪分布的影响,并与进口马来酸罗格列酮进行了比较。

作者介绍:罗　蓉(1966-　),女,硕士,主治医师
主要研究方向:糖尿病。

1　对象和方法

1.1　对象

36 例 T2DM 患者为门诊病人,年龄 30～75 岁,体重指数(BMI)为 19～35kg/m^2,空腹血糖 7.0～13.0mmol/L,纳入前两周内空腹血糖相差≤1.7mmol/L,且口服磺脲类降糖药(优降糖、格列吡嗪等)用量稳定至少 1 月者。受试病人符合

维普资讯 http://www.cqvip.com

1999年 WHO 糖尿病诊断标准，并排除合并严重的心、肝、肾疾病患者；孕妇或哺乳期妇女；对噻唑烷二酮类药物有过敏史者；收缩压 >170mmHg 或舒张压 >95mmHg。

所有受试者在参加试验前均需签定知情同意书。

1.2 研究方案

受试者纳入后随机分为二组，即 A 组为试验组，服用罗格列酮钠片和 B 组为对照组，服用马来酸罗格列酮片，进行随机双盲阳性药平行对照试验（罗格列酮钠，4mg/ 片，批号 011222，军事医学科学院毒物药物研究所提供。马来酸罗格列酮，4mg/ 片，批号 02070006，葛兰素史克（天津）有限公司生产）。清洗期（2w）：维持原有磺脲类药物不变，指导病人尽量保持饮食及运动量恒定，此期不使用观察药物。治疗期（12w）服药方法：2 种药物均为每日 1 次，每次 1 片（4mg），于早餐前 15min 服用。治疗期间，患者维持试验前的饮食和运动量；维持试验前磺脲类降糖药剂量不变。每 2w 随访患者一次，总疗程 12w。

1.3 观察指标

治疗前及治疗后每 2w 查空腹血糖（FPG）。治疗前及治疗后 12w 末测定血常规、尿常规、肝功、肾功、血脂、餐后 2h 血糖（PPG）、血 HbA1C、血胰岛素、心电图。餐后血糖测定为统一进餐量，全部患者食用 70g 面饼方便面（统一牌），15min 进食完毕。血常规、尿常规、肝功、肾功、血脂采用全自动生化分析仪测定。血糖测定采用罗氏乐康全血糖仪（毛细血管血糖）。HbA1C 采用高压液相法测定。留取空腹和餐后 2h 血清标本，放入 -70℃冰箱冻存，由北京大学第一医院内分泌实验室同批检测胰岛素。

于试验前及试验结束时评估全身脂肪总量和腹部脂肪分布。全身脂肪总量的测定采用超声阻抗法。腹部脂肪分布用 CT 评估，以第 4 腰椎（L4）平面作腹腔及腹壁脂肪面积的测定。

1.4 统计分析

计量资料以均数 ± 标准差表示，数据处理用 SPSS11.0 软件完成。hs-CRP 作 log（100X+1）转换以符合正态分布，其他偏态变量均作自然对数转换后再进行分析。组间及组内治疗前后比较采用重复测定方差分析。

2 结 果

2.1 一般临床资料

两组受试者的病例数、性别、年龄、BMI、血压等一般临床资料治疗前无明显差异（$P>0.05$）。

2.2 治疗前后血糖、HbA1c、胰岛素、HOMA-IR 的变化

治疗前后血糖、HbA1c、胰岛素、HOMA-IR 的变化见表 1。两组病人治疗后与治疗前相比 FPG、PPG 和 HbA1C 显著下降（分别 $P<0.01$ 和 $P<0.05$）。

空腹血胰岛素两组均有降低（$P<0.05$）。餐后 2h 血胰岛素 A 组明显下降（$P<0.05$），虽然 B 组有升高趋势但无统计学差异（$P>0.05$）。治疗后 A 组和 B 组 HOMA-IR 均有明显下降（$P<0.01$），但两组间无明显差异（$P>0.05$）。

表 1 治疗前后血糖、胰岛素、HbA1c、HOMA-IR 的变化

	治疗前	治疗后			
		2 w	4 w	8 w	12 w
A组					
FPG（mmol/L）	10.17 ± 1.84	7.62 ± 1.35*	7.62 ± 1.95**	6.99 ± 1.33**	6.19 ± 1.55**
PPG（mmol/L）	16.41 ± 3.51	–	–	–	12.09 ± 4.03**
HbA1c（%）	8.94 ± 1.60	–	–	–	7.68 ± 1.20*
空腹胰岛素 *（Iu/L）	2.27 ± 0.70	–	–	–	1.72 ± 0.59*
餐后 2h 胰岛素 #（Iu/L）	3.24 ± 0.68	–	–	–	2.95 ± 0.70*
HOMA-IR*	1.59 ± 0.76	–	–	–	0.34 ± 0.61**
B组					
FPG（mmol/L）	9.63 ± 1.49	7.49 ± 2.32*	7.09 ± 1.74*	7.03 ± 1.51**	6.97 ± 1.81**
PPG（mmol/L）	16.27 ± 4.15	–	–	–	12.15 ± 2.63**
HbA1c（%）	8.62 ± 2.15	–	–	–	7.66 ± 1.27*
空腹胰岛素 *（Iu/L）	1.88 ± 0.79	–	–	–	1.64 ± 0.84*
餐后 2h 胰岛素 *（Iu/L）	2.71 ± 0.68	–	–	–	2.97 ± 0.77
HOMA-IR*	1.08 ± 0.83	–	–	–	0.45 ± 1.01**

注：* 表示经对数转换后；* 与治疗前比较 $P<0.05$；** 与治疗前比较 $P<0.01$；– 表示“未做”

维普资讯 http://www.cqvip.com

2.3 治疗前后体重、BMI、脂肪含量、脂肪/体重比值的变化

治疗前后体重、体重指数、脂肪含量、脂肪 / 体重比值的变化见表 2。至试验结束时，两组体重、体重指数、脂肪含量和脂肪 / 体重比值两组均无显著性差异（$P>0.05$）。

总脂肪面积治疗前后比较 A、B 组均无统计学意义（$P>0.05$）。

2.5 治疗前后游离脂肪酸（FFA）、血脂、C-反应蛋白的变化

治疗前后 FFA、血脂、C- 反应蛋白的变化见表 2。至试验结束时，游离脂肪酸、血清胆固醇（TC）、

表 2 治疗前后体重、体重指数、脂肪含量、脂肪/体重、腹内脂肪面积、皮下脂肪面积、总脂肪面积、腹内脂肪面积/皮下脂肪面积、游离脂肪酸、血脂的变化

	A 组		B 组	
	治疗前 (18)	治疗后(16)	治疗前(18)	治疗后(17)
体重（kg）	59.11 ± 9.93	61.29 ± 10.34	58.62 ± 8.68	59.95 ± 9.03
体重指数（kg/ m²）	24.95 ± 3.09	25.19 ± 3.56	23.88 ± 2.56	24.38 ± 2.82
脂肪含量（kg）	19.59 ± 5.81	19.81 ± 5.59	17.41 ± 5.84	17.48 ± 5.60
脂肪 / 体重比值	32.94 ± 7.27	32.19 ± 6.86	29.32 ± 6.97	28.72 ± 5.95
体重（kg）	59.11 ± 9.93	61.29 ± 10.34	58.62 ± 8.68	59.95 ± 9.03
体重指数（kg/ m²）	24.95 ± 3.09	25.19 ± 3.56	23.88 ± 2.56	24.38 ± 2.82
脂肪含量（kg）	19.59 ± 5.81	19.81 ± 5.59	17.41 ± 5.84	17.48 ± 5.60
脂肪 / 体重比值	32.94 ± 7.27	32.19 ± 6.86	29.32 ± 6.97	28.72 ± 5.95
游离脂肪酸	0.78 ± 0.26	0.64 ± 0.24	0.63 ± 0.24	0.65 ± 0.22
总胆固醇（mmol/L）	5.73 ± 1.18	5.31 ± 1.12	5.47 ± 1.90	5.50 ± 1.06
甘油三酯（mmol/L）	2.47 ± 1.11	1.92 ± 0.84	2.38 ± 2.28	2.31 ± 1.23
高密度脂蛋白胆固醇（mmol/L）	1.31 ± 0.30	1.29 ± 0.22	1.46 ± 0.38	1.33 ± 0.32
低密度脂蛋白胆固醇（mmol/L）	2.89 ± 0.76	3.12 ± 0.93	2.76 ± 0.58	3.12 ± 0.87
C-反应蛋白（mg/L）*	2.31 ± 0.41	1.67 ± 0.51**	2.06 ± 0.56	1.26 ± 0.50**

注：* 与治疗前比较 $P<0.05$；** 与治疗前比较 $P<0.01$

注：*hs-CRP 作 log（100X+1）转换；* 与治疗前比较 $P<0.05$；** 与治疗前比较 $P<0.01$

2.4 治疗前后腹部 L4 平面总脂肪面积、腹内脂肪面积、皮下脂肪面积、腹内脂肪面积/腹部皮下脂肪面积的变化

治疗前后腹内脂肪面积、腹部皮下脂肪面积、总脂肪面积、腹内脂肪面积 / 腹部皮下脂肪面积的变化见表 2。腹内脂肪面积 A、B 两组与治疗前相比均有明显下降（$P<0.05$）。但两组间降低值无统计学意义（$P>0.05$）。

腹部皮下脂肪面积 A、B 两组与治疗前相比均有明显增加（$P<0.05$）。但两组间增加值无统计学意义（$P>0.05$）。

腹内脂肪面积 / 腹部皮下脂肪面积比值 A、B 两组与治疗前相比均有明显下降（$P<0.01$）虽然 B 组降低幅度更大，但两组降低值间并无统计学意义（$P>0.05$）。

血清甘油三酯（TG）、高密度脂蛋白（HDL-C）、低密度脂蛋白（LDL-C）A、B 两组均无变化（$P>0.05$）。且 A 组与 B 组之间上述指标也无统计学差异（$P>0.05$）。

C- 反应蛋白治疗后 A、B 两组均有下降且有统计学意义（$P<0.01$），但下降值两组间无明显差异（$P>0.05$）。

3 讨 论

噻唑烷二酮类属胰岛素增敏剂，它能有效的降低血糖，增加胰岛素敏感性，保护 β 细胞功能。同时对脂肪代谢也有一定的影响，如促进多能干细胞和前脂肪细胞向脂肪细胞分化，增加皮下脂肪组织存贮，促进内脏脂肪向皮下转移[1]，降低血浆 FFA，

维普资讯 http://www.cqvip.com

缓解脂毒性,还一定程度地升高 HDL 和降低 LDL,改善脂代谢紊乱。

朱禧星等对 554 例 2 型糖尿病患者采用随机双盲对照试验,观察到马来酸罗格列酮(4mg/ 天)联合使用磺脲类降糖药 24w 后,平均 FPG 分别下降 1.77mmol/L,空腹胰岛素也有显著下降[2]。本研究罗格列酮钠治疗 12w 后 2 型糖尿病患者 FPG、空腹胰岛素、餐后 2h 血胰岛素分别降低 3.7mmol/L、7.63 Iu/L、17.15 Iu/L,且胰岛素抵抗指数有明显下降,结果与上述报道基本相符。罗格列酮钠组在降低血糖的同时,空腹及餐后胰岛素均下降,HOMA-IR 降低,提示罗格列酮钠在降低血糖的同时并不直接刺激胰岛素分泌,提示罗格列酮钠能增加胰岛素敏感性,对 β 细胞起一定保护作用。

有许多文献报道罗格列酮会导致体重的增加,主要为水钠潴留所致[3]。Mayerson 等的研究发现其所致体重增加主要在外周组织,而非内脏及脂肪组织,肝脏脂肪甚至是减少的[4]。本研究罗格列酮钠治疗组体重、体重指数、脂肪含量及脂肪与体重比值都未发生改变,然而对受试者的腹内脂肪面积、腹部皮下脂肪面积、总脂肪面积进行分析测定结果表明总脂肪面积治疗前后虽然没有显著改变,腹内脂肪面积、腹部皮下脂肪面积却有明显变化。罗格列酮钠治疗组腹内脂肪面积平均下降 10.95cm^2,腹部皮下脂肪面积平均增加 13.86cm^2,腹内脂肪面积 / 腹部皮下脂肪面积比值下降 0.15。Carey等采用随机双盲对照试验,观察 33 例 2 型糖尿病患者的腹内及皮下脂肪面积,经过 16w 罗格列酮治疗后,腹部皮下脂肪面积平均增加了 25cm^2,腹内脂肪面积 / 腹部皮下脂肪面积比值下降 0.04[5]。本研究结果与上述报道基本相符,提示罗格列酮钠能促进腹内脂肪转移为腹部皮下脂肪。皮下脂肪较内脏或中心性脂肪致心血管疾病发病的危险性小,因此即使体重增加但也不会增加心血管疾病的危险因素。

现有研究表明罗格列酮导致脂肪再分布与某些脂肪因子的水平有关,如 FFA、抵抗素、脂联素等。Vijk 等给 2 型糖尿病患者服用罗格列酮(8mg/ 天)8w 后,观察到游离脂肪酸明显降低,较治疗前下降 12%[6]。本研究两组病人 FFA 均无明显改变。且其血清胆固醇、血清甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白也无明显变化。与其他研究结果也不太一致[7],这可能与样本量较小,时间较短有关。

C- 反应蛋白是一种敏感的炎性标志物,常被用来监测炎性状态的发生和转归。大量研究表明,C- 反应蛋白增高与代谢综合征的成分,如胰岛素抵抗、高血压、动脉粥样硬化等密切相关。本研究罗格列酮钠组 C- 反应蛋白在治疗后 12w 时,比治疗前显著下降,下降程度为 2.26mg/L。与国外文献报道相一致[8]。提示罗格列酮可通过降低循环中 C- 反应蛋白的浓度,对心血管系统产生一定的保护作用。

总之,本研究结果表明马来酸罗格列酮和罗格列酮钠具有类似的效果,并不会致腹内脂肪蓄积,且可促进内脏脂肪向皮下转移。进一步提示它们在降低血糖的同时,能改善 2 型糖尿病患者腹内脂肪的分布。

参 考 文 献

[1] Adams M, Montague CT, Prins JB, et al. Activators of peroxisome proliferators-activated receptor gamma have depot-specific effects on human preadipocyte differentiation[J]. J Clin Invest, 1997; 100:3149-3153.

[2] 朱禧星,潘长玉,李光伟,等.磺酰脲类药物合用马来酸罗格列酮治疗 2 型糖尿病的有效性和安全性观察[J].中华内分泌代谢杂志,2003;19:1-6.

[3] Phillips LS, Grunberger G, Miller E, et al. Once-and twice-daily dosing with rosiglitazone improves glycemic control in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2001;24:308-315.

[4] Mayerson AB, Hundal RS, Dufour S, et al. The effects of rosiglitazone on insulin sensitivity, lipolysis, and hepatic and skeletal muscle triglyceride content in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2002;51:797-802.

[5] Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, et al. Effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and body composition in type 2 diabetic patients[J]. Obes Res, 2002;10:1008-1015.

[6] Van Wijk JP, de Koning EJ, Castro Cabezas M, et al. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes[J].Diabetes Care,2005;28:844-849.

[7] Van Wijk JP, de Koning EJ, Martens EP, et al. Thiazolidinediones and blood lipids in type 2 diabetes[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003;23:1744-1749.

[8] Haffner SM, Greenberg AS, Wseton WM, et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes *mellitus[J]. Circulation.2002;* 106:679-682.