

· 专题笔谈 ·

代谢综合征与脂代谢异常

汤志梅 李秀钧

代谢综合征或胰岛素抵抗综合征,是以胰岛素抵抗为背景的心血管疾病多危险因素簇集,主要包括胰岛素抵抗或者高胰岛素血症,内脏型肥胖,高血压和糖、脂质代谢异常。脂质代谢异常是代谢综合征的一个重要的组成成分。代谢综合征与脂质代谢异常增加心血管疾病和糖尿病的发病率和死亡率,故早期积极干预非常必要。本文就代谢综合征与脂质代谢异常的一些问题进行讨论。

1 代谢综合征的定义

Reaven^[1]最早系统地提出了代谢综合征(metabolic syndrome, MS)的概念,当时称X综合征,其主要临床表型为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR),高胰岛素血症,糖耐量异常(impaired glucose tolerance, IGT),高血压与致粥样脂质代谢异常。这些内容成为目前MS定义的基础。1999年WHO建议的MS工作定义^[2]为空腹血糖或糖耐量受损,或糖尿病(diabetes mellitus, DM),并符合以下2项或2项以上者:(1)血压 $\geq 140/90$ mmHg;(2)血脂代谢异常: TG ≥ 1.7 mmol/L或 HDL < 0.9 mmol/L(男)和 1.0 mmol/L(女);(3)肥胖:体重指数 ≥ 30 kg/m²或 WHR ≥ 0.90 (男)和 0.85 (女);(4)微量白蛋白尿(AER > 20 μ g/min)或白蛋白/肌酐比 ≥ 30 mg/g。NCEP-ATPⅢ的建议^[3],MS的定义为符合以下3项或者3项以上者:(1)腰围(腹部肥胖) > 102 cm(男)及 > 88 cm(女);(2)甘油三酯 ≥ 150 mg/dl;(3)HDL-C < 40 mg/dl(男)及 < 50 mg/dl(女);(4)血压 $\geq 130/85$ mmHg;(5)空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L。此外,尚有AACE,EGIR及中国(CDS)的标准,各标准大同小异。关于MS诊断标准纳入的成分,最近,美国心、肺、血液研究所,美国心脏学会及美国糖尿病学会(NHLBI/AHA/ADA)联合会

议^[4]重新审视了ATPⅢ2002年的标准,重申MS的六要素:(1)腹型肥胖;(2)致粥样血脂紊乱;(3)血压升高;(4)IR \pm IGT;(5)促炎症状态;(6)促血栓状态。

2 MS中脂代谢异常的特征

无论采用何种标准,异常脂蛋白血症是各家共同采纳的组成部分,其主要的表型为高TG和LDL颗粒变小而密度增大,即小而致密的LDL增多及apoB水平升高和低HDL血症。其结果为致动脉粥样硬化,故MS的血脂异常改变称为“致粥样脂相(ALP)”。MS的血脂异常与2型糖尿病(T2DM)者相似,现仅就此血脂异常与心血管病(cardiovascular disease, CVD)和DM的危险性作简要说明。

2.1 含apoB的脂蛋白与动脉粥样硬化 富含apoB的脂蛋白主要包括VLDL和VLDL残余颗粒IDL,LDL及LP(a),这一切均具有高度的致粥样特性。在肥胖的MS患者apoB脂蛋白代谢异常的共同结果为VLDL-apoB分泌的增多及IDL-apoB与LDL-apoB降解减少,促使胆固醇在动脉血管壁的沉积和聚集,随之形成动脉粥样斑块。在MS中,虽然血浆LDL水平可能正常,但是LDL质的改变却很突出,即LDL的直径变小,密度由疏松变致密因而颗粒变小,即sdLDL升高,且同IR成正相关。同时由于sdLDL更容易被氧化成ox-LDL,被巨噬细胞吞噬,成为泡沫细胞。泡沫细胞是导致粥样硬化的关键性的细胞成分,也是致炎症发生和致血栓形成的关键因素,比大而疏松的LDL颗粒更容易致动脉粥样硬化。

2.2 HDL的降低与动脉粥样硬化 有众多的证据表明,低HDL是冠状动脉粥样硬化的一个独立的危险因素。HDL颗粒能够参与胆固醇的逆向转运,保护LDL不被氧化修饰,还能保护细胞拮抗氧化LDL的有害作用,对内皮细胞增强前列腺素的合成及抑制血小板的聚集,具有广谱的抗动脉粥样硬化的作用。有研究表明HDL的降低是和腹腔内脂肪的沉积增多相关。

2.3 MS的异常脂相增加CVD的危险性及T2DM的

收稿日期:2005-02-17

作者单位:610041 成都市,四川大学华西医院内分泌科

作者简介:汤志梅,女,1980年9月生,山东省日照市人,在读硕士研究生。

通讯作者:李秀钧, Tel:028-85421177

发生率 不仅 MS 作为一个整体可以增加心血管事件和 T2DM 的发生率和死亡率,其组成成分特别是脂质代谢异常也能增加 CVD 的死亡率。Hanson 等^[5]对 1918 例 Pima 印地安人做了 4.1 年的纵向调查研究,结果发现 16% 的人发展为 DM,运用因素分析的方法分析了 T2DM 与 MS 各成分之间发生率的联系,结果发现 T2DM 同血脂代谢异常,高胰岛素血症,体重指数成正相关。Klein 等对 4423 名年龄在 43 ~ 84 岁的人做了 5 年的随访,结果发现患者代谢组成 ≥ 4 者,5 年 CVD 的发病率为 14.9%,T2DM 为 17.9%,其中异常脂蛋白血症与 T2DM 和 CVD 的发生均显著相关。Holvoet 等研究发现血中 ox-LDL 能增加 CVD 的发生率,肥胖和异常脂蛋白血症是 ox-LDL 的决定因素。

综上所述,(1)MS 的致粥样脂相常与 MS 其他成分并存,如 IR、腹型肥胖、T2DM 等。(2)apoB 的重要性应该强调。载脂蛋白相关死亡危险的大型前瞻性研究 (AMORIS)^[6]显示,调整年龄后的 apoB 和 apoB/apoA-I 比值与男、女致命性心肌梗死危险性增加呈显著正相关。其对两性心脏危险性的预测作用胜于 LDL-C。(3)对 LDL-C 正常甚或降低的患者的诊断及治疗决策时,apoB 值尤有重要参考价值。例如有些 T2DM 者可能 LDL-C 正常或降低,但其 TG 升高,且伴有 apoB 增高。过去这些患者脂相的致粥样作用常被低估,值得引起注意^[7]。

3 MS 与脂质代谢异常的病因和发病机制

MS 及脂质代谢异常皆系遗传因素和环境因素交互作用所致。环境因素中,生活方式的改变,热量的过度摄入,运动的减少引起肥胖的增加尤为重要。近年来炎症因子的作用亦倍受关注。

3.1 肥胖与脂代谢异常 Nieves 等采用线性回归模型分析腹腔内脂肪面积和脂蛋白水平及 IR 的关系,结果显示腹腔内脂肪面积越增加,则血中致动脉粥样硬化的脂蛋白的水平就越高,即血中总胆固醇和 sdLDL、IDL、VLDL 和 apoB 也愈高,但 HDL 却愈减少。在腹型肥胖及 IR 的人中,乳糜微粒残粒及 apoB48 增加。同时由于腹膜内脂肪沉积,其解剖位置上更接近肝脏,可以使脂肪动员产生的游离脂肪酸进入肝脏,刺激富含甘油三酯的 VLDL 及 apoB 的产生增加,并能降低 LDL 受体的能力,介导肝脏产生 IR。这样 VLDL 的生成增多和降解减少,促使血中 VLDL 颗粒增多;胆固醇脂酰转移蛋白介导的

VLDL 向 LDL 生成增加,促使血中致密 LDL 的生成增多;HDL 中甘油三酯的增多,使脂肪酶降解 HDL 增加,使血中 HDL 减少。除游离脂肪酸(亦为信号分子)外,脂肪细胞尚分泌瘦素、脂联素、TNF- α 、IL-6 和抵抗素等众多的脂肪细胞因子,促使 IR,参与疾病的发生。同时游离脂肪酸释放增多会引起 IR、IGT、胰岛 β 细胞的功能下降即 β 细胞脂毒性,从而促使 DM 的发生。

3.2 基因学研究 在人类,PPARs 基因的突变可致 MS。其中 PPAR α 主要是调节靶基因,调节肝代谢酶,脂质受体和载脂蛋白,在脂蛋白代谢的稳定中发挥重要的作用。动物实验发现 PPAR α 的缺陷,可致脂质代谢障碍,但有性别差异,在雌性小鼠更容易发展为肥胖和 MS。Jowett 等还通过多因素分析发现,位于 Ch9P 的 BEACON 基因与 MS 和脂代谢异常相关。Widen 等研究发现肾上腺素 $\beta 3$ 受体的突变可能会影响腹部肥胖和增加 IR。Thomas 等研究发现肾素血管紧张素基因表达的多态性可影响体内 TC 的合成,同时 RAS 系统的激活可能会增加 IR 性和增加脂质代谢障碍,而 ACE 受体抑制剂的应用能减少动脉粥样硬化和 IR。

4 脂代谢异常的防治

4.1 生活方式的改变为基础治疗 2004 年 ATP-III 的指南^[4,8]强调,生活方式的改变仍是脂代谢调节的第一线基础治疗。如前所述,肥胖在 MS 和脂质代谢异常中具有重要作用,生活方式改变主要包括饮食的控制和增加运动量,其主要目的是减轻体重。体重减轻,使腹腔内脂肪减少,增加胰岛素的敏感性,使肝内 apoB 生成减少与降解增多。Dattilo 等^[9]通过 meta 分析得出结论,体重减轻 10 kg,则使血中总胆固醇降低 10%,LDL 降低 15%,TG 降低 30%,而 HDL 升高 8%。传统的合理饮食包括增加蔬菜和单链脂肪酸,多种谷物的摄取,低脂饮食及限制能量摄入。合理的饮食对于减轻体重非常重要。运动对于减轻体重,增加胰岛素的敏感性,减轻大血管事件的发生率均有重要作用。不同强度的强化运动治疗对于脂蛋白水平的改变产生不同的影响, Kraus 等对 159 名年龄在 30 ~ 65 岁的中度和重度肥胖的患者进行前瞻性临床随机的研究,结果显示低量中等强度运动对于脂蛋白水平即可产生有利的影响,但是高运动量和运动强度(在患者能够耐受的情况下)对于减少 LDL 的聚集和 sdLDL 的颗粒及提高 HDL

的水平更为显著。

4.2 药物干预治疗 药物的干预包括降糖、调脂及降压药物和胰岛素增敏剂, 抗炎药物和抗凝药物。在 T2DM 患者严格控制血糖可改善血脂异常。改善脂质代谢异常的降压药物主要为 AT2 受体阻断剂, 有研究表明替米沙坦可影响 PPAR 靶基因的表达与脂质代谢的调节。Defronzo 等应用临床随机双盲对照试验发现二甲双胍较安慰剂能减少血中 LDL 和 TG 的水平。噻唑烷二酮类药物可促进脂肪细胞分泌脂联素, 改善 IR, 拮抗动脉粥样硬化。同时本品还有改善促炎症状态及促凝状态, 故可预防 MS 心血管疾病^[10]。

按照 2004 年 NHLBI, AHA^[4,8] 和 ADA 的指南, T2DM 及 MS 的调脂治疗均以降低血中 LDL-C 为首要目标。控制目标视患者的危险因素及血中脂蛋白的水平而定。若患者为高危人群, 指南建议 LDL < 100 mg/dl; 极高危时, LDL < 70 mg/dl (同样适合血中 LDL < 100 mg/dl 的极高危人群)。中度高危人群, LDL < 130 mg/dl; 然而最近的临床证据表明, LDL < 100 mg/dl 仍为合理的选择。当应用降低 LDL 的药物时, 建议强化治疗, 不论 LDL-C 基线水平如何, 使其再下降 30% ~ 40%。他汀类为首选。在 DALI 研究中利用不同剂量的阿托伐他汀 (10 mg 与 80 mg), 在升高 HDL 水平方面相似, 但是在降低总胆固醇水平及 LDL 和 apoB 水平方面存在差别。

按照 ATP-III 降脂指南^[8], 降脂的次要靶目标为非 HDL-C (血中 VLDL 和 LDL-C 及 IDL), 当血 TG \geq 200 mg/dl, 非 HDL-C 目标的增加主要考虑高 TG 血中残粒脂蛋白的致动脉粥样硬化的作用, 目标比 LDL > 30 mg/dl。

虽然 HDL 的水平升高具有抗动脉粥样硬化的作用, 但是当前的证据表明, 尚无仅升高 HDL 的药物。ATP-III 没有提出 HDL 的治疗目标。2004 年 ADA 要求 HDL 控制的目标 > 1.2 mmol/L (男) 和 1.3 mmol/L (女)。氯贝特类能够适当升高 HDL, 烟酸类也能升高 HDL 的水平。假如对他汀药物不能耐受, 可选用结合树脂, 还有纤维酸类药物。

主要参考文献

- 1 Reaven GM, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37:1595-1607.
- 2 World Health Organization; Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication; report of a WHO consultation. part 1: dagnosis and classification of diabetes mellitus Geneva, Switzerland. World Health Organization, 1999, 1-59.
- 3 Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults: executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285:2486-2497.
- 4 Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 2004, 109: 433-438.
- 5 Hanson RL, Imperatore G, Peter H, et al. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002, 51:3120-3127.
- 6 Walldins G, Jungner I, Holme I, et al. High apoprotein B, low apoprotein A-I, and improvement in the prediction of fetal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study. *Lancet*, 2001, 358:2026-2033.
- 7 Carmena R, Duriez P, Fruchart JC, et al. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*, 2004, 109 (suppl III): III 2-7.
- 8 Grundy SM, Cleeman JI, Bey Merz, et al. Implications of clinical trials for the National Cholesterol Education Program Expert Panel III guidelines. *Circulation*, 2004, 110:227-239.
- 9 Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 1992, 56:320-328.
- 10 Forcheron F, Cachefo A, Thevenon S, et al. Mechanisms of the triglyceride and cholesterol-lowering effect of fenofibrate in hyperlipidemic type 2 diabetic patients. *Diabetes*, 2002, 51:3486-349.