

降糖效应。在 KK(a)y 小鼠逐渐肥胖过程中,血浆内脏脂肪素水平显著升高,且内脏脂肪中内脏脂肪素 mRNA 的表达明显增强。在人类,血浆内脏脂肪素浓度与内脏脂肪面积呈显著正相关^[1]。内脏脂肪素与胰岛素抵抗的关系尚未见报道。

总之,脂肪组织内分泌功能的重要性随着研究的不断深入而渐渐显现出来,成为一方兴未艾的研究热点,不论是脂肪组织特异表达的脂肪细胞因子还是与其他组织共表达的细胞因子,在胰岛素抵抗以及代谢综合征的组分疾病的发生和发展中扮有重要角色,其作用和意义尚待深入研究。

参考文献

- 1 Laza MA. How obesity causes diabetes: not a tall tale. Science, 2005,307:373-375.
- 2 杨义生,洪洁,顾卫琼,等.脂肪组织的分泌功能与代谢综合征.国外医学内分泌学分册,2004,24:156-159.
- 3 Gu WQ, Hong J, Zhang YF, et al. Study on obesity related factors: FFA, leptin and adiponectin in subjects with varying glucose tolerance. J Shanghai Sec Med Univ, 2005,17:18-22.
- 4 Defronzo FA, Gunnarsson R, Björkman O, et al. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. J Clin Invest, 1985,76:149-151.
- 5 Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature, 2001,409:307-312.
- 6 杜鹏飞,徐敏,洪洁,等.脂联素基因多态性与胰岛素抵抗的相关性研究.中华糖尿病杂志,2004,12:393-396.
- 7 洪洁,顾卫琼,张翼飞,等.胰岛素抵抗综合征患者血清脂联素和胰岛素敏感性的相关性研究.中华内分泌代谢杂志,2003,19:173-176.
- 8 Yang YS, Song HD, Li RY, et al. The gene expression profiling of human visceral adipose tissue and its secretory functions. Biochem Biophys Res Commun, 2003,300:839-846.
- 9 Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. J Clin Endocrinol Metab, 2002,87:3864-3866.
- 10 Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. Science, 2005, 307:426-430.

·专题笔谈·

代谢综合征治疗中减肥治疗的重要性

邹大进

代谢综合征(metabolic syndrome, MS)主要包括肥胖、糖耐量异常、血脂代谢紊乱、高血压等危险因素。MS 患者糖尿病(diabetes mellitus, DM)、心血管疾病的发病率常是正常人群的数倍, Hanefeld 等称之为“死亡四重奏”。美国 2000 年人口普查资料显示, MS 已累及了 24% 的成人(20~70 岁),并预测 MS 的发病率会不断上升。可见 MS 已严重危害人类的身心健康,成为世界性的公共卫生问题,但迄今我们对 MS 的认识却很有限。目前初步的研究证实在众多病因中,肥胖与 MS 的关系尤为密切,是 MS

发病、发展的关键因素和核心环节。

1 肥胖——MS 的核心因素

MS 主要包含 5 个危险因素,那么究竟哪一个才是主要病因呢?目前争论的焦点主要集中于胰岛素抵抗和肥胖之间。Mogul 等^[1]研究了 278 名妇女,发现高胰岛素血症是高血压、血脂异常、中心性肥胖的显著决定因素,因此认为高胰岛素血症是 MS 的主要病因。但是肥胖是胰岛素抵抗的标志,在体重相同的肥胖人群中,内脏脂肪组织超标者比未超标者胰岛素抵抗程度更为显著。而且肥大的脂肪细胞还会释放出游离脂肪酸和各种细胞因子,后者在诱发 MS 上也起了一定的作用,因而肥胖对 MS 来说更为重要。

收稿日期:2005-02-24

作者单位:200433 上海市,第二军医大学长海医院内分泌科

作者简介:邹大进,男,1958 年 2 月生,江苏省泰州市人,医学硕士,教授,主任医师,科主任。Tel:021-25070557

流行病学方面, Lorenzo 等^[2]调查了西班牙(1339人)和美国德州 San Antonio 地区(2947人)的 MS 与中心性肥胖的发病率,发现两者间有着相当的协调一致性。在年轻人中,只有内脏脂肪组织的增多与 MS 的几个主要危险因素呈线性关系。San Antonio Heart Study 显示^[3],腰臀比、BMI 和空腹胰岛素水平升高可以很好地预测 MS 的发生,在校正空腹胰岛素水平后 BMI 仍是很好的预测者。此外儿童时期和青春期的肥胖也预示着成年后 MS 的发生,而与出生时的体重无关;在减轻体重后,血清胰岛素水平降低,胰岛素敏感性提高,MS 发生几率下降。Anderson 等^[4]发现在中国人中血压与肥胖相关,而不是与胰岛素抵抗相关。Maison 等^[5]随访了 937 个正常人 4.5 年,分组分析 BMI 是 MS 发病的中心因素,且 MS 危险因素随时间的变化证实肥胖是 MS 的首发重要因素。诸多研究证明肥胖是 MS 发生、发展的核心因素和关键环节。

2 减肥——MS 的核心治疗方案

目前还没有公认的 MS 治疗方案,各健康组织的推荐方案均是从预防和治疗各危险因素入手的,如美国胆固醇教育计划发布的 MS 治疗指导方案:减肥、运动、处理个体危险因素等,对待高血压、血脂异常的治疗方案与一般治疗方案一致,并建议在治疗 DM 时采用格列酮类药物。目前所有治疗方案暂时都缺乏循证医学鉴定,但其主要的治疗目的就是减少心血管疾病的发病率,如选用他汀类或氯贝特类降脂,可减少心血管疾病发病率 25%~60%。既然肥胖是 MS 的核心因素,它当仁不让地成为预防和治疗 MS 的主要靶点。The Strong Heart Study 证明^[6],在多元回归模型中只有 MS 的中心性肥胖及血压因素与心脏左心室增大相关,可见控制肥胖是使心血管疾病发病率降低的根本措施。

3 减肥的疗效

首先,目前众所周知控制体重可以改善肥胖、胰岛素抵抗引发的代谢紊乱状况。给予肥胖 2 型糖尿病患者运动治疗,6 个月后不仅其体脂含量和糖化血红蛋白水平明显降低,胰岛素敏感性显著升高;同时甘油三酯、脂肪酸、VLDL apoB 也明显下降,其中 VLDL apoB 减少可能是由于其分泌速率降低导致的。可见减轻体重对纠正胰岛素抵抗和脂代谢紊乱等均有利,并且大量随机试验观察已证实适度的减

轻体重可改善 MS 的大多数危险因素。其次,Hamdy 等^[7]选取 24 名肥胖的 MS 患者,干预其饮食及运动,6 个月后体重平均下降了 6.6%,胰岛素敏感系数显著升高;同时引起的血管扩张能力显著升高,并且体重下降的百分比与其呈正比($r=0.47, P=0.001$),而 PAI-1 明显降低。可见健康生活方式可使 MS 患者大血管的内皮功能得到显著改善,这有助于 MS 减少心血管疾病发病率这一主要治疗目的的实现。因而从一定程度讲,减肥对 MS 而言是标本兼治的首选治疗方案。

4 肥胖的治疗方案

4.1 基础治疗 肥胖的预防或治疗方案均是以饮食、运动治疗为基础的,药物等其他治疗手段只是必要的辅助治疗。如果不能很好的长期稳定控制饮食、增加运动量,就无法取得良好的减肥效果,即使治疗初期有一定的效果也极易反弹。饮食方面,MS 患者应食用低脂并含有适量糖分及一定水平膳食纤维(美国饮食协会建议 20~35 g/d,其中含可溶性纤维 3~10 g)。另外,不饱和脂肪酸,尤其是单不饱和脂肪酸对胰岛素抵抗患者有利,同时限制饱和脂肪酸的摄入。Gorin 等^[8]证实只有长期坚持饮食控制才能良好控制体重;施行越多的健康生活方式(如低脂饮食、多样饮食等),就能越好地控制体重。但仅依靠控制饮食并不能完全达到有效减轻体重的目的,适当增加运动也是必须的。Slentz 等^[9]证实体重及体脂的减少与运动量呈依赖性,也就是说运动量越大、越剧烈,体重、体脂减少越明显。但患者应注意运动类型及运动量的选择,不适宜的运动(如过于激烈的长期运动)也会带来某些负面影响。因而患者应根据个人的具体情况,结合医生的指导选择适宜的运动,如游泳、骑车、散步等,尤其注意晚饭后应进行一定量的运动,可有效减轻体重。

4.2 药物治疗 在饮食及运动治疗基础上,采用药物治疗可获得良好的减肥效果。Redmon 等^[10]选取 2 型糖尿病伴超重或肥胖患者随机分为两组,一组接受糖尿病常规治疗,另一组除糖尿病常规治疗外还接受减肥治疗(药物+饮食治疗),1 年后后者的体重、脂肪含量、糖化血红蛋白水平明显低于前者,并且后者对糖尿病药物治疗的需求量也相对较小。

目前临床上用于治疗肥胖的药物主要可以分为作用于中枢和作用于外周的两类。前者的代表药物为西布曲明,主要通过抑制 5-羟色胺、去甲肾上腺素

的再摄取,使两者在脑中的水平升高,从而增加饱食感、抑制食欲,减少食物的摄入。Warren 等^[11]证实西布曲明结合饮食、运动治疗肥胖是十分有效的。奥利司他是胃和胰脂肪酶抑制剂,作用于外周胃肠道,可以抑制甘油三酯的脂解,减少胃肠道对游离脂肪酸、胆固醇的吸收,增加脂肪的排出,最终减少人体能量的摄取及利用。目前临床上应用的减肥药物繁多,但作用机制与上述两者相似,这里不再一一列举。

此外胰岛素增敏剂的应用也十分有效。二甲双胍可以有效地减轻体重,改善胰岛素抵抗的状况。如大多数患有多囊卵巢综合征的妇女均存在胰岛素抵抗的现象,在服用二甲双胍 1500 mg/d 后可降低体重和空腹血清胰岛素水平;并且患者血清炎症反应蛋白水平也明显下降,在肥胖组尤为显著。

除上述目前临床应用较成熟的药物以外,各种作用机制不同的多种新药也都处于研究中,并且在临床试验初期都取得了较好的减肥效果和安全性,如大麻素受体-1 抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B 抑制剂等。另外近来发现予肥胖患者注射人工合成的胰高血糖素样多肽-1 (rGLP-1) 5 d,与对照组比较,治疗组每餐的食物摄入量减少了 15%,胃排出率减慢,体重平均下降了 0.55 kg。

4.3 手术治疗 近年来外科手术治疗严重肥胖患者也取得了理想的效果。胃成形术后严重肥胖患者的体重快速明显下降(几乎是 40%),胰岛素水平、胰岛素敏感性恢复正常,但是空腹氧化脂质水平仍然偏高。Cigaina 等^[12]予严重肥胖患者植入胃容积调节器后,平均体重明显下降了 10.4 kg,未发现任何副作用或并发症;胆囊收缩素等胃肠多肽及瘦素水平明显下降;并且体重与瘦素水平呈正相关。郑成竹等^[13]采用腹腔镜垂直捆绑胃成形术治疗 25 例严重肥胖患者(平均 BMI 为 41 kg/m²),术后半年 BMI 降至 35 kg/m²,1 年后 BMI 降至 31 kg/m²;并且未出现手术并发症、营养不良等现象。陈月等^[14]比较了严重肥胖患者垂直捆绑胃成形术术前与术后相关临床指标的变化,发现术后 1 年 BMI 平均下降了 (9.31 ± 5.13) kg/m²,患者腰围、收缩压、空腹胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显降低,血脂代谢情况和肝功能明显好转,HDL 显著升高。可见外科手术对于严重肥胖患者来说不失为一种可取的治疗方案。

综上所述,目前人们对于 MS 的认识是很有限

的,为尽早成功治疗这一危害人们身心健康的疾病,还有很多方面的研究尚待深入探讨。

参考文献

- 1 Mogul HR, Weinstein BI, Mogul DB, et al. Syndrome W: a new model of hyperinsulinemia, hypertension and midlife weight gain in healthy women with normal glucose tolerance. *Heart Dis*, 2002, 4:78-85.
- 2 Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res*, 2003, 11:1480-1487.
- 3 Han TS, Williams K, Sattar N, et al. Analysis of obesity and hyperinsulinemia in the development of metabolic syndrome: San Antonio Heart Study. *Obes Res*, 2002, 10:923-931.
- 4 Anderson PJ, Critchley JA, Chan JC, et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2001, 25: 1782-1788.
- 5 Maisson P, Byrne CD, Hales CN, et al. Do different dimensions of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature. *Diabetes Care*, 2001, 24:1758-1763.
- 6 Chinali M, Devereux RB, Howard BV, et al. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*, 2004, 93:40-44.
- 7 Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*, 2003, 26:2119-2125.
- 8 Gorin AA, Phelan S, Wing RR, et al. Promoting long-term weight control: does dieting consistency matter? *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2004, 28: 278-281.
- 9 Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition, and measures of central obesity: STRRIDE—a randomized controlled study. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 31-39.
- 10 Redmon JB, Raatz SK, Reck KP, et al. One-year outcome of a combination of weight loss therapies for subjects with type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabetes Care*, 2003, 26: 2505-2511.
- 11 Warren E, Brennan A, Akehurst R. Cost-effectiveness of sibutramine in the treatment of obesity. *Med Decis Making*, 2004, 24: 9-19.
- 12 Cigaina V, Hirschberg AL. Gastric pacing for morbid obesity: plasma levels of gastrointestinal peptides and leptin. *Obes Res*, 2003, 11: 1456-1462.
- 13 郑成竹,柯重伟,印慨,等. 腹腔镜垂直捆绑胃成形术治

疗病态肥胖:附 25 例报告. 中国实用外科杂志, 2002, 22: 591-593.

14 陈月, 邹大进, 郑成竹. 腹腔镜垂直束带式胃减容术治疗

单纯性重度肥胖患者的疗效及安全性评价. 解放军医学杂志, 2003, 28: 618-619.

· 专题笔谈 ·

胰岛素抵抗与高血压关联及其治疗

李光伟

1 代谢综合征还是胰岛素抵抗综合征

自 Reaven 于 1988 年提出‘X 综合征’的概念以来, 这个因多种动脉粥样硬化危险因素聚集而危害公众健康的著名的综合征, 受到了内分泌及心血管学界的广泛关注。但是人们对该综合征的各个组分进行深入地分析之后, 对该综合征的命名产生了分歧: 是称之为‘代谢综合征’, 还是称之为‘胰岛素抵抗综合征’? 这不是简单的命名争议, 其背后有丰富的内涵。争论的实质是病因问题。称之为‘胰岛素抵抗综合征’者, 实际上认为该综合征中的多个动脉粥样硬化危险因素产生于一个共同的土壤——胰岛素抵抗。即认为胰岛素抵抗是这个综合征的根, 其原因明确。纠正胰岛素抵抗可能对各个危险因素都发挥相当的影响, 可达到釜底抽薪的作用。而主张称之为‘代谢综合征’的人实际上认为这一综合征原因尚不明, 组成它的诸多动脉粥样硬化危险因素可能不是或不完全是胰岛素抵抗引起, 但其共同作用是加速动脉粥样硬化, 诱发冠心病脑卒中。既然原因不明, 则对不同危险因素应各个击破, 改善胰岛素敏感性能否消除这个综合征尚难肯定。不可否认在治疗‘代谢综合征’的临床实践中, 纠正胰岛素抵抗对这一综合征的某些因素有重要影响, 但对那些不是由胰岛素抵抗派生的成分的治疗可能需另寻他途。所以命名的争议隐含着治疗策略的争议, 这是十分明显的。应该承认如何治疗这一综合征的问题

目前并未能很好的解决。突出的实例是人们口头上承认代谢综合征是最致动脉硬化的因素, 但所发布的大量的循证医学的资料都证实降低并非代谢综合征内容的高胆固醇血症对预防冠心病却最为重要。这虽然不能说是南辕北辙却也着实耐人寻味。但是迄今所有研究中都未能显示, 在低密度脂蛋白胆固醇不高的超重或其他代谢综合征表现为特征的个体中应用他汀类药物可以降低心血管事件的发生率。甚至也已有少量报告在这类代谢综合征人群中贝特类药物可能比他汀类获得更多的好处。所有这些都表明人们对代谢综合征的许多方面尚所知甚少。此外人们经常单纯根据人群的代谢综合征的患病率多高谈论该人群心脑血管病危险有多大, 而这种推断在某种程度上是不够科学的, 因为代谢综合征中 5 个成分(肥胖 + 高甘油三酯血症 + 低高密度脂蛋白血症 + 糖尿病 + 高血压)的任意 3 个组合(例如肥胖 + 高甘油三酯血症 + 低高密度脂蛋白血症或者糖尿病 + 高血压 + 肥胖)都符合代谢综合征的诊断标准, 但是其实际致心脑血管病的能力却大不相同。

我们对代谢综合征目前存在着某些模糊认识, 并不贬低提出胰岛素抵抗综合征概念的价值^[1]: (1) 它更新了对某些重要疾病发病机制的认识, 使这些疾病的诊断走出‘盲人摸象’的黑暗: 看到肥胖就要想到可能已有高血压, 看到高血压就能预测糖尿病的到来。一叶知秋, 及早诊断。(2) 疾病防治的理念更新: 多种危险因素聚集其影响相互叠加大大增加了冠心病的实际发病危险, 单一危险因素的治疗效果较小, 必须进行以纠正胰岛素抵抗为中心的多种危险因素干预。(3) 靶向药物(胰岛素增敏剂)的开发, 收一石多鸟之效; 不要等到综合征‘全面开花’才

收稿日期: 2005-02-23

作者单位: 100029 北京市, 卫生部中日友好医院内分泌科

作者简介: 李光伟, 男, 1945 年 3 月生, 河北省抚宁县人, 医学本科, 主任医师, 教授, 科主任。Tel: 010-64206642