

·临床研究·

非诺贝特改善伴高甘油三酯糖代谢异常患者急性胰岛素分泌反应

刘娟, 李月霞, 许雯, 邓婉萍, 李延兵*
(中山大学附属第一医院内分泌科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】观察微粒化非诺贝特对伴高甘油三酯(TG)糖代谢异常患者急性胰岛素分泌反应和胰岛素抵抗的改善作用。【方法】53例入选者为按2:1随机分为非诺贝特组[36例,其中空腹血糖调节受损(IFG)3例,糖耐量减低(IGT)19例,IFG合并IGT6例,2型糖尿病T2DM8例]和对照组(17例,其中IFG1例,IGT9例,IFG合并IGT4例,T2DM3例),为期3月。治疗前后测血糖、血脂、游离脂肪酸(FFA),行静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)。计算IVGTT中急性胰岛素分泌反应(AIR)和胰岛素分泌峰值($C_{INS,MAX}$)与空腹胰岛素(FINS)比值、差值($C_{INS,MAX}/FINS$ 、 ΔC_{INS})。计算HOMA IR。【结果】非诺贝特组治疗后血TG、低密度脂蛋白胆固醇、FFA明显下降,高密度脂蛋白胆固醇显著升高,腰围明显减小;对照组上述指标无改变。非诺贝特组 ΔC_{INS} 、 $C_{INS,MAX}/FINS$ 治疗后均增加(分别是 808 ± 473 pmol/L比 660 ± 472 pmol/L和中位数8.4比5.3, $P < 0.0001$);AIR显著改善(5585 ± 3441 比 4444 ± 3642 pmol·L⁻¹·min⁻¹, $P < 0.0001$);FINS、HOMA IR显著下降(108 ± 65 pmol/L比 166 ± 115 pmol/L, $P = 0.002$; 3.8 ± 2.3 比 6.0 ± 4.2 , $P = 0.001$)。对照组3月后复查 $C_{INS,MAX}/FINS$ 、 ΔC_{INS} 、AIR降低(4.6 比 7.0 , $P = 0.01$; 641 ± 286 pmol/L比 720 ± 321 pmol/L, $P = 0.039$; 4313 ± 1943 pmol·L⁻¹·min⁻¹比 5362 ± 2861 pmol·L⁻¹·min⁻¹, $P = 0.024$),HOMA IR增加(7.8 ± 4.2 比 5.6 ± 3.2 , $P < 0.0001$)。AIR改善与TG、FFA下降显著相关($r = 0.41, 0.36$, $P = 0.002, 0.014$)。【结论】非诺贝特短期调脂治疗可显著改善糖代谢异常的高TG血症患者血脂谱,降低FFA水平,减小腰围,改善急性胰岛素分泌反应,减轻胰岛素抵抗;非诺贝特对胰岛素分泌功能的改善作用和减轻脂毒性相关。

关键词: 高甘油三酯血症; 非诺贝特; 脂毒性; 急性胰岛素分泌反应; 胰岛素抵抗

中图分类号: R58 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2010)01-0100-06

Fenofibrate Improved Acute Insulin Response in Subjects with Impaired Glucose Metabolism and Hypertriglyceridemia

LIU Juan, LI Yue-xia, XU Wen, DENG Wan-ping, LI Yan-bing*

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 The study was conducted to investigate the effect of micronized fenofibrate on acute insulin response in the subjects with impaired glucose metabolism and hypertriglyceridemia. 【Methods】 Fifty-three subjects were randomly (2:1 ratio) allocated to fenofibrate group ($n = 36$, including IFG 3 cases, IGT 19 cases, IFG/IGT 6 cases, T2DM 8 cases) or control group ($n = 17$, including IFG 1 case, IGT 9 cases, IFG/IGT 4 cases, T2DM 3 cases) without any intervention for 3 months. Fasting blood samples were collected for measuring fasting plasma glucose (FPG), free fatty acids (FFA), and lipid profile. IVGTTs were carried out with measurement of plasma insulin before and after treatment. Acute insulin response (AIR), the maximum insulin concentrations ($C_{INS,MAX}$) to fasting insulin (FINS) ratio ($C_{INS,MAX}/FINS$) and values of the maximum insulin concentrations increment (ΔC_{INS}) during IVGTT were calculated as indexes of first-phase insulin secretion. HOMA insulin resistance index (HOMA IR) was used for assessing insulin resistance. 【Results】 After 3-month treatment, the lipid profile was

收稿日期: 2009-09-16

基金来源: 广东省自然科学基金重点项目(9251008901000030);“863”计划子课题(2006AA02A409)

作者简介: 刘娟, 硕士, 主治医师, 研究方向: 2型糖尿病早期干预研究, E-mail: liujuan8093@126.com; 李月霞, 硕士研究生, 现在郑大学第一附属医院重症监护室工作; *通信作者: 李延兵, 教授, 博士生导师, E-mail: EASD04lyb@126.com

evidently improved in fenofibrate group. Levels of triglyceridemia (TG), low-density lipoprotein cholesterol and FFA were significantly reduced and high-density lipoprotein cholesterol increased significantly. Waist circumference was also significantly declined. No change of above indicators was found in control group. In fenofibrate group, $C_{\text{INS,MAX}}/\text{FINS}$ and ΔC_{INS} were significantly increased (median 8.4 pmol/L vs. 5.3 pmol/L, 808 ± 473 pmol/L vs. 660 ± 472 pmol/L, both $P < 0.0001$), along with great improvement of AIR ($5\,585 \pm 3\,441$ pmol·L⁻¹·min⁻¹ vs. $4\,444 \pm 3\,642$ pmol·L⁻¹·min⁻¹, $P < 0.0001$). The level of FINS and HOMA IR was also markedly reduced (108 ± 65 pmol/L vs. 166 ± 115 pmol/L, $P = 0.002$; 3.8 ± 2.3 vs. 6.0 ± 4.2 , $P = 0.001$). In contrast, there were modest declining in acute insulin response (AIR: $4\,313 \pm 1\,943$ pmol·L⁻¹·min⁻¹ vs. $5\,362 \pm 2\,861$ pmol·L⁻¹·min⁻¹; $C_{\text{INS,MAX}}/\text{FINS}$: median 4.6 vs. 7.0, $P = 0.01$; ΔC_{INS} : 641 ± 286 pmol/L, vs. 720 ± 321 pmol/L, $P = 0.0039$) and increasing HOMA IR (7.8 ± 4.2 vs. 5.6 ± 3.2 , $P < 0.0001$) in control group after 3-month follow-up. The improvement of AIR was correlated with the decreasing of plasma FFA and TG ($r = 0.41, 0.36$, $P = 0.002, 0.014$), but no correlation with the changing of FPG and HOMA IR. 【Conclusions】 These results indicated that short-term lipid-lowering treatment with fenofibrate evidently improved acute insulin response and alleviated insulin resistance in subjects with impaired glucose metabolism and hypertriglyceridemia. Moreover, the improvement of insulin secretion capacity may be mainly due to the relieving of lipotoxicity resulting from fenofibrate.

Key words: hypertriglyceridemia; fenofibrate; lipotoxicity; acute insulin response; insulin resistance

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2010, 31(1): 100-105]

2型糖尿病被认为是“糖脂病”,“脂毒性”协同高血糖可损伤胰岛β细胞分泌功能和胰岛素敏感性。前瞻性研究表明,高甘油三酯(hypertriglyceridemia, TG)血症及其增高程度与糖耐量异常和2型糖尿病发病率增加有关,基线时高TG血症是2型糖尿病发生的独立危险因素^[1-3]。我们的前期研究结果发现新诊断2型糖尿病患者早期解除高糖毒性,能明显改善胰岛β细胞功能和胰岛素抵抗,逆转2型糖尿病病情^[4-5]。在伴显著高TG血症而血糖轻度升高的糖代谢异常人群中,“脂毒性”作用可能是导致其胰岛素分泌功能受损和胰岛素抵抗存在的主要病理生理因素。因此,对这些患者,早期进行脂毒性干预显得尤为重要。目前有关观察脂毒性干预对胰岛素分泌功能和胰岛素抵抗影响的研究多局限于动物试验或人体外细胞研究^[6-9]。为数不多的临床研究或限于糖尿病人群和单纯高TG人群^[10],或使用简单的、主要反映基础胰岛素分泌状态的胰岛β细胞功能指数如homeostasis model assessment(HOMA B)来评价胰岛β细胞功能^[12-13]。因此,本研究对伴有显著高TG血症的糖调节受损或空腹血糖(fasting plasam glucose, FPG)轻度升高的新诊断2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T₂DM)患者使用过氧化物酶体增殖物活化受体α激活剂——微粒化非诺贝特进行短期调脂治疗,以急性胰岛素分泌反应作为主要指标,观察调脂治疗对葡萄糖刺激后的胰岛素分泌功能。

1 材料与方法

1.1 病例资料

2005年2月至2006年1月在我院门诊就诊或体检并自愿行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)者。入选标准:血清TG ≥ 2.3 mmol/L并符合下列之一:①OGTT示糖调节受损:空腹血糖调节受损(impaired fasting glucose, IFG)和/或糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT);②新诊断T₂DM伴FPG ≤ 8.0 mmol/L,无严重急慢性并发症;③入组前3个月内未服用降糖或调脂药物。排除标准:①已知对非诺贝特过敏者;②妊娠或哺乳期妇女;③合并感染或其他应激情况;④肝肾功能异常、1型糖尿病和甲状腺疾病者。

1.2 研究方法

入选者按2:1随机进入非诺贝特组(40例)和对照组(20例)。7例(非诺贝特组4例,对照组3例)失访,完成研究共53例,男26例,女27例,年龄(50 ± 9)岁,BMI(26.5 ± 3.6) kg/m²,TG(4.1 ± 1.9) mmol/L。根据1999年WHO糖尿病诊断标准,非诺贝特组:IGR 28例(IFG 3例,IGT 19例,IFG/IGT 6例),T₂DM 8例;对照组:IGR 14例(IFG 1例,IGT 9例,IFG/IGT 4例),T₂DM 3例。非诺贝特组服用微粒化非诺贝特(由原法国利博福尼制药公司提供),200 mg 每晚1次,共服用3

个月;对照组 3 月内不使用任何调脂药物。治疗期间两组患者均保持原有生活方式不变,不得服用其他任何影响胰岛素分泌和胰岛素作用的药物。

1.3 观察指标

空腹测量身高、体质量、腰围、臀围,计算 BMI。抽血测血脂谱包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)、糖化血红蛋白(glycohemoglobin, HbA1c)。治疗前后行静脉葡萄糖耐量试验(intravenous glucose tolerance tests, IVGTT)加同步胰岛素测定^[3],计算急性胰岛素分泌反应(acute insulin response, AIR)和胰岛素分泌峰值($C_{INS,MAX}$)与空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)的比值和差值($C_{INS,MAX}/FINS$ 、 ΔC_{INS} ^[13]);计算 HOMA IR^[13]。治疗前后各指标变化值(治疗后-治疗前)使用“ Δ ”表示。

1.4 检测方法

血糖、血脂采血后立即测得,胰岛素标本分离后-30℃冷藏,统一检测。血脂采用自动生化仪测定,静脉血浆葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法测定,胰岛素测定采用放免法,药盒由天津德普生物技术提供。HbA1c 采用高压液相测定法。血浆 FFA 采用酶化学法测定,试剂购自日本第一化学公司,

批内变异 < 3%。

1.5 统计方法

所有统计在 SPSS 10.0 软件包内完成。计量资料以 $\bar{x} \pm SD$ 表示,治疗前后比较用配对 t 检验,组间比较计量资料用独立样本 t 检验。非正态性分布指标,行正态转换后应用 t 检验,不能转换者用非参数检验方法。相关性分析应用 Pearson(正态分布指标)或者 Spearman(非正态分布指标)相关。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前两组基线资料比较

治疗前两组基线资料匹配(表 1)。53 例高 TG 血症患者,与我们之前研究中 NGT 组(68 例)比较^[4],AIR 显著下降[(4 738 \pm 3 253) pmol·L⁻¹·min⁻¹比(7 729 \pm 3 606) pmol·L⁻¹·min⁻¹, $P < 0.001$],约下降 39%, $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后一般临床资料对比

非诺贝特组治疗后,血 TG、TC、LDL-C、FFA 较治疗前明显下降, HDL-C 显著升高。治疗后腰围亦明显减小。对照组的 HbA1c 较治疗前升高 [(6.2 \pm 0.6)%比(6.1 \pm 0.6)%], $P = 0.009$],余指标治疗前后无统计学差异(见表 1)。治疗期间未观察到药物相关的不良反应。

表 1 非诺贝特组和对照组治疗前后临床指标变化情况

Table 1 Changes of clinical characteristics in fenofibrate and control groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

Group	<i>n</i> (male/ female)	Age (years)	BMI (kg/m ²)	Waist circumference (cm)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	FFA (mmol/L)	
Fenofibrate	Before treatment	36(17/19)	51 \pm 8	26 \pm 4	90 \pm 9	4.3 \pm 2.2	1.1 \pm 0.2	6.0 \pm 1.4	3.0 \pm 0.6	5.8 \pm 1.1	5.9 \pm 0.5	0.71 \pm 0.24
	After treatment			26 \pm 4	88 \pm 10 [*]	1.9 \pm 1.0 ¹⁾	1.4 \pm 0.3 ¹⁾	5.1 \pm 0.9 ¹⁾	2.5 \pm 0.5 ¹⁾	5.6 \pm 0.8	6.0 \pm 0.5	0.56 \pm 0.09 ¹⁾
Control	Before treatment	17(10/7)	47 \pm 10	27 \pm 3	93 \pm 8	3.6 \pm 0.9	1.1 \pm 0.1	6.2 \pm 1.0	3.5 \pm 1.1	5.7 \pm 0.9	6.1 \pm 0.6	0.66 \pm 0.21
	After treatment			27 \pm 3	93 \pm 8	4.1 \pm 2.0 ²⁾	1.1 \pm 0.1 ²⁾	5.9 \pm 0.6	3.1 \pm 0.8	6.3 \pm 1.0	6.2 \pm 0.6 ²⁾	0.61 \pm 0.19

1) compared with before treatment $P < 0.05$; 2) compared with control group $P < 0.05$

2.3 治疗前后胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的变化

2.3.1 非诺贝特组 治疗后静脉葡萄糖刺激后胰岛素分泌曲线得到改善;1、2、4 min 胰岛素分泌值较治疗前明显增加;胰岛素峰值(出现在静脉注射 50%葡萄糖溶液 25 g 后 2 min)与空腹胰岛素的差值、比值明显增大 [ΔC_{INS} : (808 \pm 473) pmol/L

比(660 \pm 472) pmol/L, $P < 0.000$ 1; $C_{INS,MAX}/FINS$: 8.4 比 5.3, $P < 0.000$ 1]; AIR 显著改善 [(5 585 \pm 3 441) pmol·L⁻¹·min⁻¹比(4 444 \pm 3 642) pmol·L⁻¹·min⁻¹, $P < 0.000$ 1, 图 1]。治疗后的 FINS、HOMA IR 均显著下降 [(108 \pm 65) pmol/L 比(166 \pm 115) pmol/L, $P = 0.002$; 3.8 \pm 2.3 比 6.0 \pm 4.2, $P = 0.001$, 表 2)。

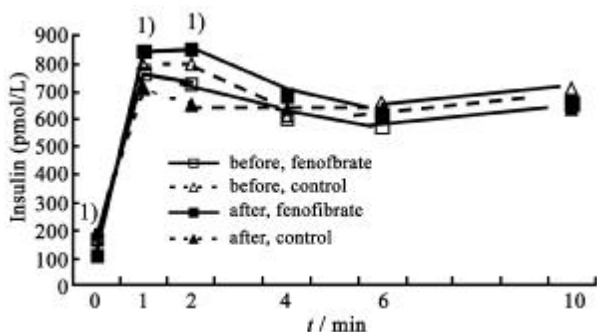


图 1 治疗前后 IVGTT 胰岛素分泌曲线

Fig.1 The insulin profile during IVGTT before and after treatment

After 3-month treatment with fenofibrate, FINS concentration was significantly reduced, while 1 min and 2 min insulin concentrations after intravenous glucose load significantly increased. There was a reverse trend in the insulin profile during IVGTT in control group. Compared with before treatment, 1) $P < 0.05$

2.3.2 对照组 IVGTT 中除 FINS 外,各时点胰岛素值较 3 个月前均有所下降(图 1)。 $C_{INS,MAX}/FINS$ 降低 (4.6 比 7.0, $P = 0.01$); ΔC_{INS} 、AIR 轻度下降 [(641 ± 286) pmol/L 比 (720 ± 321) pmol/L, $P = 0.039$; (4 313 ± 1 943) pmol·L⁻¹·min⁻¹ 比 (5 362 ± 2 861) pmol·L⁻¹·min⁻¹, $P = 0.024$]。HOMA IR 较基线升高 (7.8 ± 4.2 比 5.6 ± 3.2, $P < 0.000 1$, 表 2)。
2.3.3 非诺贝特组和对照组比较 非诺贝特组治疗后 TG、FPG 下降, HDL-C 升高, 对照组则 TG、FPG 升高, HDL-C 轻度下降 (ΔTG : (-2.4 ± 1.7) mmol/L 比 (0.50 ± 1.34) mmol/L, $\Delta HDL-C$: (0.26 ± 0.24) mmol/L 比 (-0.05 ± 0.09) mmol/L, $P < 0.000 1$; ΔFPG : (-0.20 ± 0.94) mmol/L 比 (0.98 ± 1.42) mmol/L, $P < 0.01$)。非诺贝特组 AIR 较治疗前增加, 而对照组 AIR 呈减退趋势 (ΔAIR : (11 141

表 2 非诺贝特组和对照组治疗前后胰岛素分泌功能和胰岛素抵抗性指标变化情况

Table 2 Changes of insulin secretion and insulin resistance in fenofibrate and control groups before and after treatment

		$(\bar{x} \pm s)$				
		FINS (pmol/L)	ΔC_{INS} (pmol/L)	$C_{INS,MAX}/FINS^3)$	AIR (pmol/L/min)	HOMA IR
Fenofibrate group	Before treatment	166 ± 115	660 ± 472	5.3(6.1)	4 444 ± 3 642	6.0 ± 4.2
	After treatment	108 ± 65 ²⁾	808 ± 473 ²⁾	8.4(10.9) ²⁾	5 585 ± 3 441 ²⁾	3.8 ± 2.3 ²⁾
	$t(Z)$ value	3.371	-3.991	-4.493	-4.069	3.567
	P value	0.002	0.000	0.000	0.000	0.001
Control group	Before treatment	158 ± 94	720 ± 321	7.0(4.2)	5 362 ± 2 861	5.6 ± 3.2
	After treatment	188 ± 71	641 ± 286 ¹⁾	4.6(2.4) ¹⁾	4 313 ± 1 943 ¹⁾	7.8 ± 4.2 ¹⁾
	$t(Z)$ value	-1.924	2.06	2.581	2.25	-5.272
	P value	0.072	0.039	0.01	0.024	0.000

Compared with before treatment, 1) $P < 0.05$; 2) $P < 0.01$. 3) is indicated by median (interquartile range).

± 1 325) pmol·L⁻¹·min⁻¹ 比 (-1 048 ± 2 433) pmol·L⁻¹·min⁻¹, $P < 0.000 1$)。非诺贝特组治疗后 HOMA IR 降低, 对照组则升高 ($\Delta HOMA IR$: -2.22 ± 3.69 比 2.20 ± 2.08, $P < 0.000 1$)。

2.4 ΔAIR 与血糖、血脂改变值等指标的相关性

非诺贝特组 ΔAIR 与 ΔFPG 、 $\Delta FINS$ 及 $\Delta HOMA IR$ 之间无相关, 与 ΔTG 、 ΔFFA 呈负相关 ($r = -0.41$, -0.36, $P = 0.002, 0.014$)。

3 讨 论

3.1 短期非诺贝特治疗改善伴高 TG 血症糖代谢异常患者的胰岛 β 细胞功能

由本研究结果可以看出, 单纯短期调脂治疗

可明显改善伴高 TG 血症糖代谢异常患者胰岛 β 细胞功能。尽管还没有出现显著的高血糖 [HbA1c (6.0 ± 0.5)%], 但这些患者的急性胰岛素分泌反应已有显著降低。如果不进行任何干预, 其急性胰岛素分泌反应将持续减退。而短期(3 月)非诺贝特治疗即可使 IVGTT 胰岛素分泌曲线明显改善, 胰岛素分泌峰值增加, AIR 增加。

PPAR (peroxisome proliferator-activated receptors, PPAR) α 属于核受体家族, 在肝脏、胰岛和肌肉等组织内广泛表达, 被激活后调节脂肪酸和脂蛋白代谢相关的基因表达, 可增强脂肪酸的 β 氧化, 降低血 TG、FAA 水平, 升高 HDL 水平, 减轻“脂毒性”作用^[14]。其合成的激动剂如非诺贝特在临床上主要用于治疗 TG 升高为主的高脂血症。

本研究结果显示,3 个月的非诺贝特治疗有显著的调脂作用: TG 下降了 56%, FFA 降低了 22%, HDL-C 升高了 27%, TC 亦下降了 15%, 与文献报道的非诺贝特经典调脂作用一致^[15]。

脂毒性与糖毒性一样, 是 2 型糖尿病的主要致病因素, 它们均可损伤胰岛 β 细胞分泌功能和胰岛素敏感性。血中过多的 FFA 以 TG 形式在非脂肪组织如胰岛、肌肉及肝脏等组织内沉积, 协同高血糖对组织造成损伤: 降低葡萄糖刺激的胰岛素分泌(glucose-stimulated insulin secretion, GSIS)^[16], 降低急性胰岛素分泌反应^[17], 促进 β 细胞脂性凋亡^[18]; 抑制葡萄糖利用, 增加肝糖输出, 促进、加重胰岛素抵抗^[6]。动物和体外胰岛细胞实验结果均显示 PPAR α 与胰岛 β 细胞功能密切相关: PPAR α 基因缺陷的肥胖(ob/ob)小鼠, GSIS 严重受损, 平均胰岛面积明显减少; PPAR α 激动剂可显著减少棕榈酸诱导的人原代离体胰岛 β 细胞凋亡^[7], 并上调大鼠胰岛素瘤 β 细胞株胰腺/十二指肠同源盒-1 (pancreatic/duodenal homeobox-1, PDX-1) 的基因表达, 由此改善棕榈酸诱导的 GSIS 反应缺陷^[8]。

在临床试验中, 观察 PPAR α 激动剂调脂治疗改善糖代谢异常的高 TG 患者胰岛 β 细胞分泌功能尤其是 GSIS 的研究资料不多。据梁真等^[10]的报道, 在糖耐量正常阶段, 高 TG 患者的病理生理特点在于明显降低的胰岛素敏感性和胰岛素代偿性分泌反应增加, 短期非诺贝特治疗可改善这些患者的胰岛素敏感性和第二时相胰岛素分泌, 但并未观察到非诺贝特对其急性胰岛素分泌反应的改善作用。Tenenbaum 等^[11]证实了 2 型糖尿病患者接受 2 年的苯扎贝特治疗可明显延缓其 β 细胞功能衰竭速度, 周鹏等^[12]也认为降糖 + 调脂治疗较单纯降糖治疗更明显改善伴高 TG 糖代谢异常人群的胰岛素分泌功能, 但是上述研究仅使用了反映基础胰岛素分泌状态 HOMA B 作为胰岛素分泌功能指标, 而忽略了调脂治疗对 GSIS 影响的探讨。GSIS 尤其是急性胰岛素分泌反应(AIR)对控制餐后血糖波动有重要意义^[19], AIR 持续减低也是糖调节受损人群进展为 2 型糖尿病的主要驱动力^[20]。因此, 本研究动态观察了 PPAR α 激动剂非诺贝特治疗对伴高 TG 血症糖代谢异常患者急性胰岛素分泌反应的影响: 3 个月非诺贝特治疗使静脉葡萄糖刺激的胰岛素分泌曲线明显改善, AIR

增加。而且 AIR 的改善与 HOMA IR 改变并不相关, 这表明 PPAR α 激动剂改善葡萄糖刺激后的胰岛素分泌功能的作用可能独立于其减轻胰岛素抵抗的作用。

本研究结果显示非诺贝特治疗后 AIR 改善与 FFA、TG 降低显著相关($r = 0.36, 0.41, P < 0.05$)。动物研究结果亦发现非诺贝特能使 OLETF 大鼠胰岛细胞内 TG 含量降低、胰岛细胞形态异常也得到纠正, 从而避免了糖尿病的出现^[9]。结合我们的临床研究结果, 不难推论出伴显著高 TG 血症糖代谢异常人群的 AIR 改善和“脂毒性”作用的减轻密切相关。

3.2 短期非诺贝特治疗对伴高 TG 血症糖代谢异常患者胰岛素抵抗、腰围和糖耐量状态的影响

非诺贝特治疗可以显著改善胰岛素抵抗: FINS 水平降低了 35%, HOMA IR 降低 37%, 与周鹏等的研究一致^[12]。其机理可能在于: PPAR α 激活可增强肝脏脂肪酸的氧化, 抑制肝糖输出, 改善基础状态胰岛素抵抗^[7]。另外, 本研究并未干预患者的生活方式, 而非诺贝特治疗后腰围明显减小: 提示贝特类药物可能有减少内脏脂肪的作用。既往也有研究提示, 进食量不变, 非诺贝特可明显减少 OLETF 鼠体质量和内脏脂肪的含量^[8]。

虽然并未观察到短期调脂治疗显著降低血糖水平, 但是相对于 AIR 持续降低的对照组, 早期脂毒性干预不仅延缓糖代谢人群胰岛 β 细胞功能进行性衰退, 还能促使受损的 AIR 进行重建或修复, 减轻胰岛素抵抗。如果这种脂毒性干预引起的 AIR 修复和胰岛素抵抗减轻长期存在, 势必会给该部分糖代谢异常人群的糖耐量水平带来有益影响。

综上所述, 本研究虽然是较小样本的短期前瞻性临床研究, 但证实了清除脂毒性可改善高 TG 血症患者葡萄糖刺激的胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗, 可加强人们对脂毒性早期干预的认识: 对新诊断 2 型糖尿病患者进行早期联合干预解除糖脂毒性具有积极的临床意义。

参考文献:

- [1] Sane T, Taskinen MR. Does familial hypertriglyceridemia predispose to NIDDM? [J]. Diabetes Care, 1993, 16 (11): 1494-1501.
- [2] 杨文英, 邢小燕, 林红, 等. 高甘油三酯血症是非胰

- 胰岛素依赖型糖尿病发病的危险因素—432例非糖尿病人群六年前瞻性观察[J]. 中华内科杂志, 1995, 34(9): 583-586.
- [3] Abdul-Ghani MA, Williams K, DeFronzo RA, et al. What is the best predictor of future type 2 diabetes? [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(8): 1544-1548.
- [4] Yanbing Li, Wen Xu, Jianping Weng, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(11): 2597-2602.
- [5] 李延兵, 廖志红, 许雯, 等. 胰岛素泵治疗对初诊2型糖尿病患者糖脂代谢的影响[J]. 中山大学学报: 医学科学版, 2004, 25(4): 359-363.
- [6] Goodpaster BH, Wolf D. Skeletal muscle lipid accumulation in obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes [J]. *Pediatr Diabetes*, 2004, 5(4): 219-226.
- [7] Lalloyer F, Vandewalle B, Percevault F, et al. peroxisome proliferator-activated receptor- α improves pancreatic adaptation to insulin resistance in obese mice and reduces lipotoxicity in human islets [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 1605-1613.
- [8] Sun Y, Zhang L, Gu HF, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor- α regulates the expression of pancreatic/duodenal homeobox-1 in rat insulinoma (INS-1) cells and ameliorates glucose-induced insulin secretion impaired by palmitate [J]. *Endocrinology*, 2008, 149(2): 662-671.
- [9] Koh EH, Kim MS, Park JY, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α activation prevents diabetes in OLETF rats: comparison with PPAR- γ activation [J]. *Diabetes*, 2003, 52(9): 2331-2337.
- [10] 梁真, 严励, 李焱, 等. 非诺贝特对高甘油三酯血症人群胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌功能的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(1): 8-11.
- [11] Tenenbaum H, Behar S, Boyko V, et al. Long-term effect of bezafibrate on pancreatic beta-cell function and insulin resistance in patients with diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2006, 13(8): 7-18.
- [12] 周鹏, 朱大龙, 西琳·玉努斯, 等. 控制高甘油三酯血症对胰岛 β 细胞分泌功能和糖代谢的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(3): 132-135.
- [13] 刘娟, 李延兵, 翁建平, 等. 不同糖耐量个体胰岛 β 细胞功能观察及评价[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(18): 1252-1255.
- [14] Marx N, Duez H, Fruchart JC, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells [J]. *Circ Res*, 2004, 94(9): 1168-1178.
- [15] Gilliam M K, Katherine F. Croom F. A Review of its use in primary dyslipidaemia, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus [J]. *Drugs*, 2007, 67(1): 121-153.
- [16] Eizirik DL, Flodstrom M, Karlens AE, et al. The harmony of the spheres: inducible nitric oxide synthase and related genes in pancreatic beta cells [J]. *Diabetologia*, 1996, 39(9): 875-890.
- [17] 卜石, 杨文英, 王昕, 等. 长期高脂饲养对大鼠葡萄糖刺激的胰岛素分泌的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(1): 25-28.
- [18] Grill V. Long term exposure to fatty acids and ketones inhibits B-cell functions in human pancreatic islets of Langerhans [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80(5): 1584-1590.
- [19] Del Prato S. Loss of early insulin secretion leads to postprandial hyperglycemia [J]. *Diabetologia*, 2003, 46[Suppl1]: M2-M8.
- [20] Weyer C, Bogardus C, Mott DM, et al., The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(9): 787-794.

(编辑 孙慧兰)