

·临床研究·

左旋肉碱在超重 2 型糖尿病病人中的作用

李延兵, 梁奕铨, 秦婉文, 单济川, 胡国亮, 余斌杰

(中山医科大学附属第一医院内分泌科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】观察左旋肉碱对超重 2 型糖尿病病人体脂、血脂和血糖调节等作用。【方法】随机双盲对照以 50 例 2 型糖尿病病人随机进入左旋肉碱治疗组(用药组)或安慰剂组(对照组), 左旋肉碱用量为每日 3 g, 连服 3 个月。【结果】用药组病人总体脂肪百分数从治疗前 $35.4\% \pm 7.1\%$ 降至 $32.9\% \pm 6.9\%$ ($P < 0.01$), 躯干脂肪百分数从 $33.2\% \pm 6.7\%$ 降至 $31.8\% \pm 6.3\%$ ($P < 0.01$), 腹围/臀围比从 0.99 ± 0.18 降到 0.95 ± 0.16 ($P < 0.01$), 血清甘油三酯从治疗前 (4.0 ± 1.6) mmol/L 降至 (2.6 ± 1.2) mmol/L ($P < 0.05$), 血清总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及其亚型、载脂蛋白、血糖、血清胰岛素水平及胰岛素敏感性在治疗前后无变化。对照组未见相应改变。【结论】左旋肉碱可促进超重 2 型糖尿病病人脂肪代谢, 增加脂肪组织的利用特别是腹部脂肪, 并能降低血清甘油三酯水平, 从而可能有助于防治动脉粥样硬化。

关键词: 糖尿病, 非胰岛素依赖型/药物治疗; 肉碱/治疗应用

中图分类号: R 587.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-257X(2000)03-0215-04

L-carnitine in Overweight Typy 2 Diabetes Mellitus

LI Yan-bing, LIANG Yi-quan, QIN Wan-wen, SHAN Ji-chuan, HU Guo-liang, YU Bin-jie

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

Abstract:【Objective】Investigate the effect of L-carnitine treatment on body fat, lipid metabolism, and glycemic regulation in overweight type 2 diabetic patients. 【Methods】A random double-blind, placebo-controlled study was designed. Fifty overweight type 2 diabetic patients were randomized into L-carnitine and placebo group. The oral dose was 3 g/d for three months. 【Results】L-carnitine had obvious effect on reducing the percentage of trunk and total body fat ($33.2\% \pm 6.7\%$ vs $31.8\% \pm 6.3\%$ and $35.4\% \pm 7.1\%$ vs $32.9\% \pm 6.9\%$, $P < 0.01$), waist and hip rate (0.99 ± 0.18 vs 0.95 ± 0.16 , $P < 0.01$). It also had significant effect on lowering plasma triglyceride (4.0 mmol/L \pm 1.6 mmol/L vs 2.6 mmol/L \pm 1.2 mmol/L, $P < 0.05$). But there was no significant changes in serum total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins. The levels of fasting blood glucose, GHbA_{1c}, insulin, C-peptide and insulin sensitivity had not been changed. 【Conclusion】L-carnitine treatment promote the utilization of body fat especially abdominal fat and reduced serum triglyceride levels in type 2 diabetic patients, and may has favourable effects on the progress of accelerated atherosclerosis.

Key words: diabetes mellitus, non insulin-dependent/drug therapy; carnitinl/therapeutic use

左旋肉碱(L-carnitine)被认为是类维生素的营养素, 主要作用是转运长链脂肪酸进入线粒体进行β氧化供能, 有利于人体对脂肪的利用。一些人体

和动物实验显示左旋肉碱还可降低血脂^[1], 促进心肌代谢和改善心功能^[2]、神经传导^[3,4]、周围动脉疾病的缺血症状, 以及改善体能^[5]等作用。左旋肉碱在 2 型糖尿病病人中的研究不多, 为此我们选择超

收稿日期: 1999-08-23

作者简介: 李延兵(1962-), 女, 河南许昌人, 硕士, 副主任医师。

©1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

重 2 型糖尿病病人作为对象,进行了以下研究。

1 研究对象和方法

1.1 研究对象

按 1985 年 WHO 标准确诊的 2 型糖尿病病人共 50 例,男 17 例,女 33 例,符合以下条件:①实际体质量超过理想体质量的 10%以上;②有高甘油三酯(TG)血症,相隔 1 个月 2 次以上血 TG 大于 2.4 mmol/L,无服用降脂药物和影响血脂代谢的药物至少 2 个月;③糖尿病病情稳定,相隔 1 个月 2 次以上空腹血糖(FBG)小于 10 mmol/L、糖化血红蛋白 A_{1c}(GHbA_{1c})小于 8%;④无明显心、肝、肾等严重并发症;⑤自愿合作者。

1.2 研究方法

采用随机双盲对照研究。受试者随机服用珠海东佳药业有限公司提供的左旋肉碱(商品名康之美,每片含左旋肉碱 500 mg)或安慰剂,剂量为每次 2 片,每日 3 次(即左旋肉碱用量为每日 3 g),连服 3 个月,此期间原糖尿病治疗方案不变。于用药前后测定受试者体质量、腹围/臀围比,并用双能 X 线骨密度仪(Hologic DQR2000)测定体脂肪百分数,该测定的变异系数为 0.30%~0.66%;用药前和用药后每月测定血清总胆固醇(Tch)、TG(酶法)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇亚型 HDL₂-C 和 HDL₃-C(PEG 沉淀法),载脂蛋白 A₁(Apo-A₁)、载脂蛋白 B(Apo-B)(比浊法),上述血脂测定的批内变异为 1.1%~4.7%,批间变异为 2.5%~8.1%;用药前后空腹抽血测 FBG(葡萄糖氧化酶法)、GHbA_{1c}(微柱法)、胰岛素、C 肽(放免法),并作

胰岛素耐量试验(空腹 12 h 后,静注胰岛素 0.1 U/kg,注射前和后 30 min 每 5 min 测定 1 次血糖,以及肝肾功能。全部观察完成后开盲总结。

1.3 数据处理

用 SPSS 统计软件,治疗前后比较用配对 *t* 检验,多样本比较用方差分析。结果以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2 结果

2.1 两组病人治疗前主要观察指标的可比性

50 例 2 型糖尿病病人中各有 25 例进入用药(左旋肉碱)组和对照(安慰剂)组。用药组中 1 例用药第 5 天出现面部潮红而退出,另 1 例失访,完成 3 个月观察共 23 例,其中男 6 例,女 17 例,年龄(59.4±1.7)岁;对照组 1 例在用药 4 周出现皮疹退出,1 例失访,完成 3 个月观察共 23 例,其中男 10 例,女 13 例,年龄(57.9±2.6)岁。两组病人治疗前主要观察指标统计学处理无显著差异(表 1~3),两组具有可比性。

2.2 左旋肉碱对 2 型糖尿病病人体质量、体脂的作用

服用左旋肉碱 3 个月后,病人的体质量、体质量指数(BMI)较用药前有所下降,但无统计学差异。而腹围/臀围比则较用药前明显下降($P < 0.01$),对照组 WHR 在用药前后无明显改变。服用左旋肉碱 3 个月后,病人的躯干部(除头颅外)和总体脂肪百分数均较用药前明显降低($P < 0.01$),但四肢的脂肪百分数在用药前后无明显变化。而对照组身体脂肪百分数,无论那一部位用药前后均无明显差异。结果见表 1。

表 1 左旋肉碱对体质量、体脂的作用

Table 1 The effects of L-carnitine on body mass and the fat content of body

	L-carnitine group(<i>n</i> = 23)		Placebo group(<i>n</i> = 23)	
	Before therapy	After therapy	Before therapy	After therapy
<i>m</i> (body mass)/kg	65.7±7.9	63.1±8.4	66.9±8.8	66.9±8.7
<i>I</i> (BMI)/(kg·m ⁻²)	27.2±3.1	26.1±3.3	26.9±2.8	26.9±2.9
Waist and hip rate	0.99±0.18	0.95±0.16 ¹⁾	0.96±0.05	0.98±0.06
Fat content of body(%)				
Left arms	51.7±12.0	50.1±11.0	51.5±10.9	52.8±10.6
Right arms	48.0±12.3	48.3±12.6	48.7±11.1	49.1±12.3
Left lower limbs	33.0±8.4	33.2±7.5	33.1±6.7	32.8±6.6
Right lower limbs	31.6±8.8	31.8±7.4	31.8±6.2	31.9±6.0
Trunk	33.2±6.7	31.8±6.3 ²⁾	33.6±6.3	33.8±6.1
Total body fat	35.4±7.1	32.9±6.9 ³⁾	35.8±6.5	36.3±6.6

1), 2), 3) vs before therapy, $P < 0.01$

用药组病人精神和体力在治疗期间都有不同程度的改善, 而对照组未见相应改善。

2.3 左旋肉碱对 2 型糖尿病病人血脂的影响

用药组血 TG 于服左旋肉碱 1 个月开始下降,

至 2 个月时下降有统计学意义 ($P < 0.05$), 3 个月下降更为显著, 而对照组未见类似改变。左旋肉碱治疗对 Tch、HDL-C 及其亚组分、载脂蛋白等无明显作用。结果见表 2。

表 2 用药组与对照组治疗前后血脂变化

Table 2 The alteration of serum lipid profile before and after oral L-carnitine treatments

	L-carnitine group(n = 23)				Placebo group(n = 23)			
	Before therapy	1 month	2 months	3 months	Before therapy	1 month	2 months	3 months
c (Tch)/(mmol·L ⁻¹)	6.7±1.2	6.6±1.4	6.7±1.4	6.2±1.5	6.4±1.2	6.8±1.3	6.6±1.2	6.3±1.3
c(TC)/(mmol·L ⁻¹)	4.0±1.6	3.7±1.5	3.2±1.6 ¹⁾	2.6±1.2 ²⁾	4.2±2.2	4.4±2.4	4.6±3.2	4.1±2.0
c(HDL-C)/(mmol·L ⁻¹)	1.24±0.46	1.11±0.32	1.21±0.40	1.18±0.40	1.12±0.23	1.09±0.31	1.11±0.36	1.09±0.23
c(HDL ₂ -C)/(mmol·L ⁻¹)	0.69±0.37	0.62±0.21	0.64±0.31	0.60±0.22	0.65±0.16	0.56±0.24	0.69±0.14	0.63±0.15
c(HDL ₃ -C)/(mmol·L ⁻¹)	0.56±0.24	0.55±0.20	0.61±0.23	0.60±0.21	0.50±0.17	0.54±0.23	0.56±0.18	0.50±0.18
ρ (Apo-A1)/(g·L ⁻¹)	1.29±0.22	1.30±0.16	1.30±0.15	1.36±0.22	1.36±0.29	1.31±0.23	1.40±0.41	1.28±0.25
ρ (Apo-B)/(g·L ⁻¹)	1.20±0.30	1.35±0.26	1.38±0.37	1.31±0.34	1.18±0.43	1.25±0.35	1.39±0.54	1.17±0.46

1), 2) vs before therapy; $P < 0.05$

2.4 左旋肉碱对 2 型糖尿病病人血糖调节的影响

2 型糖尿病病人口服左旋肉碱 3 个月后, 无论 FBG, GHbA_{1c}, 还是空腹血清胰岛素、C 肽水平与用药前比较均无明显改变。用胰岛素耐量试验中血

糖变化的自然对数与时间作直线回归分析, 求出直线下下降的斜率为葡萄糖利用常数 (K_i , 反映胰岛素的敏感性), 用药组和对照组 K_i 在用药前后亦未见明显变化, 见表 3。

表 3 左旋肉碱对血糖调节的影响

Table 3 The effects of L-carnitine on glycemic regulation

	L-carnitine group(n = 23)		Placebo group(n = 23)	
	Before therapy	After therapy	Before therapy	After therapy
c (FBG)/(mmol·L ⁻¹)	8.7±3.9	8.1±1.4	8.1±1.5	8.5±1.8
r (GHbA _{1c})/%	8.0±1.7	7.6±1.4	7.8±1.8	7.7±1.3
Fasting insulin(mU·L ⁻¹)	27.9±12.8	25.8±14.2	28.3±14.3	26.6±13.6
c (fasting G-peptide)/(nmol·L ⁻¹)	1.3±0.7	1.4±0.6	1.4±0.8	1.1±0.9
K_i	1.8±0.9	2.3±0.9	1.9±0.8	2.1±1.0

2.5 左旋肉碱的副作用

除用药组和对照组各有 1 例发生轻度皮肤反应(主要表现为颜面潮红和痒感, 停药第 3 天消失)外, 其余病人在用药期间无不良反应, 血象、肝肾功能和血尿酸也无明显改变。

3 讨论

左旋肉碱是体内长链脂肪酸进入细胞线粒体进行β氧化的必需因子, 补充左旋肉碱能促进脂肪的利用, 可能有减肥作用。我们观察到, 2 型糖尿

病病人服用左旋肉碱后, 体质量、BMI 虽未达到统计学意义的下降, 但身体总体脂肪百分数则有明显下降, 从治疗前的 35.4%±7.1% 降至治疗后的 32.9%±6.9% ($P < 0.01$), 其中主要影响的是躯体脂肪(从 33.2%±6.7% 降至 31.8%±6.3%), 腹围/臀围比则从治疗前的 0.99±0.18 降至治疗后的 0.95±0.16 ($P < 0.01$)。说明左旋肉碱主要促进躯干脂肪特别是腹部脂肪的利用, 对非脂组织的影响不大。这可能因为腹部脂肪是身体内代谢较为活跃的脂肪组织, 使用左旋肉碱后更易于被利用。本研究中, 病人精神和体力得到改善, 可能是

左旋肉碱在增加脂肪燃烧提供机体能量的同时减少了蛋白质消耗所致。

体内缺乏充足的左旋肉碱可导致脂质代谢异常。近年有不少报道糖尿病动物的血和心肌中游离肉碱水平明显下降,认为这是糖尿病所引起的代谢紊乱,使其降解加快,肝脏合成不足,肾重吸收减少,以及食物供给不够所致^[6]。给予较大剂量的左旋肉碱后,随着血左旋肉碱水平升高,高甘油三酯和高胆固醇血症也得到明显改善^[6,7]。我们的结果显示,用药组病人服左旋肉碱3个月后,血甘油三酯从(4.0±1.6) mmol/L降至(2.6±1.2) mmol/L ($P<0.05$)。血总胆固醇无变化。这与 Seccombe 和 Rodrigues 等在糖尿病动物的研究^[6,8]以及 Maebashi 在高脂血症病人中的观察相似^[11]。有认为左旋肉碱的降甘油三酯作用是与其加速细胞对游离脂肪酸的摄取和氧化,抑制肝脏合成与释放甘油三酯有关。也有报道补充左旋肉碱可纠正异常的脂蛋白和载脂蛋白^[9]。我们的结果并未发现左旋肉碱对2型糖尿病病人的 HDL-C、HDL₂-C、HDL₃-C 以及 Apo-A₁、Apo-B 有作用,与 Seccombe 等的结果相似^[7]。

Ferrannini 等用葡萄糖-胰岛素钳夹技术研究显示,左旋肉碱能促进组织对葡萄糖的摄取和经非氧化途径的利用,并增强胰岛素的作用^[10]。一些实验研究亦显示左旋肉碱有降血糖作用^[1,8]。本组病人并未显示明显的 FBG 和 GHbA_{1c} 改变,在空腹血清胰岛素和 C 肽方面,也未见有明显的影响,反映胰岛素敏感性的葡萄糖利用常数 K_i 值无明显升高,与 Soneru 等^[4]的研究结果一致。

综上所述,左旋肉碱可促进超重2型糖尿病病人脂肪代谢,增加脂肪组织特别是腹部脂肪的利用,减轻“中心型肥胖”,并能降低血甘油三酯水平,从而可能有助于防治动脉粥样硬化。另有报道显示左旋肉碱还可改善糖尿病病人心功能、改善神经传导^[3,4]、改善周围动脉疾病的缺血症状以及改善

体能^[5]等。此药副作用轻微,作为2型糖尿病病人的辅助用药,可发挥较多的有益作用。

参考文献:

- [1] Maebashi M, Kawamura N, Sato M, *et al*. Lipid-lowering effect of carnitine in patients with type-IV hyperlipoproteinemia [J]. *Lancet*, 1978, 2(14): 805.
- [2] Pepine C J. The therapeutic potential of carnitine in cardiovascular disorders [J]. *Clin Ther*, 1991, 13(1): 2.
- [3] Cameron N E, Cotter M A. Neurovascular effects of L-carnitine treatment in diabetic rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 319(2-3): 239.
- [4] Soneru I L, Khan T, Orfalian Z, *et al*. Acetyl-L-carnitine effects on nerve conduction and glycemic regulation in experimental diabetes [J]. *Endocr Res*, 1997, 23(1-2): 27.
- [5] Brevetti G, Perna S, Sabba C, *et al*. Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication: double-blind, placebo-controlled, dose titration, multicenter study [J]. *Am J Coll Cardiol*, 1995, 26(6): 1411.
- [6] Rodrigues B, Xiang H and McNeill H. Effect of L-carnitine treatment on lipid metabolism and cardiac performance in chronically diabetic rats [J]. *Diabetes*, 1988, 37(10): 1358.
- [7] Seccombe D W, James L, Hahn P, *et al*. L-carnitine treatment in the hyperlipidemic rabbit [J]. *Metabolism*, 1987, 36(12): 1192.
- [8] Rodrigues B, Ross J R, Farahbakshian S, *et al*. Effects of in vivo and in vitro treatment with L-carnitine on isolated hearts from chronically diabetic rats [J]. *Can J Pharm*, 1990, 68(10): 1085.
- [9] Mondola P, Belfiore A, Santangelo F, *et al*. The effect of L-carnitine on the apolipoprotein pattern of rats fed a cholesterol-rich diet [J]. *Comp Biochem Physiol B*, 1988, 89(1): 69.
- [10] Ferrannini E, Buzzigoli G, Bevilacqua S, *et al*. Interaction of carnitine with insulin-stimulated glucose metabolisms in humans [J]. *Am J Physiol*, 1988, 255(6pt 1): E946.

(编辑 黄小延)