

# 吡格列酮对糖耐量异常合并非酒精性脂肪肝患者 血浆瘦素水平及胰岛素抵抗的影响

吴劲松<sup>1</sup>, 陈艳<sup>2</sup>

(1. 南华大学附属第二医院内分泌科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学附属第二医院超声影像科)

**摘要:** **目的** 观察吡格列酮对糖耐量异常(IGT)合并非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者血浆瘦素(leptin)水平及胰岛素抵抗的影响。**方法** 将 80 例 IGT 合并 NAFLD 患者回顾性分为对照组(饮食、运动治疗)与吡格列酮组(在饮食运动的基础上给予吡格列酮每天 15 mg, 治疗 12 周)。观察两组患者治疗前后血糖、血脂、肝功能、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹胰岛素(Fins)、血浆 leptin 水平的变化, 以及超声形态学改善的情况。**结果** 治疗 12 周后吡格列酮组与治疗前及对照组比较, 患者 TC、TG、LDL、血糖、HOMA-IR、Fins、血浆 leptin 下降明显, 超声形态学改善明显, 差异均有显著性( $P < 0.05$ )。**结论** 吡格列酮治疗 IGT 合并 NAFLD 患者能有效改善患者血浆 leptin 水平及胰岛素抵抗。

**关键词:** 糖耐量异常; 非酒精性脂肪肝; 吡格列酮; 瘦素

**中图分类号:** R575.5 **文献标识码:** A

## Effect of Pioglitazone on Plasma Leptin and Insulin Resistance in Patients with IGT Complicated by Nonalcoholic Fatty Liver

GUO Jinsong, CHEN Yan

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the effect of pioglitazone on plasma leptin and insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance(IGT) complicated by nonalcoholic fatty liver (NAFL). **Methods** Eighty patients with IGT complicated by NAFL displayed by B-ultrasound were enrolled and divided into control group (treated with dietary and sports) and pioglitazone group (treated with pioglitazone, 15mg once daily, for 12 weeks). Then the curative effects on two groups were compared in the aspects of blood glucose, blood lipid, liver functional tests, homeostasis assessment of insulin resistance(HOMA-IR), fasting blood insulin(Fins), plasma leptin, and liver B-ult-rasound values. **Results** Compared with the control group, the blood glucose, TC, TG, LDL, HOMA-IR, Fins, plasma leptin decreased and the B-ultrasound values improved significantly ( $P < 0.05$ ) in the patients of pioglitazone group. **Conclusion** Pioglitazone shows a better efficacy in reduction of the plasma leptin and insulin resistance in the patients with IGT complicated by NAFL.

**Key words:** IGT; nonalcoholic fatty liver; pioglitazone; leptin

随着人们生活水平的提高,非酒精性脂肪肝(NAFLD)发病率逐年上升,其危害越来越引起重视,它与胰岛素抵抗、肥胖、糖尿病、遗传基因等相关的代谢应激有着密切关系<sup>[1]</sup>,且糖尿病患者合并

NAFLD 是发生冠心病的危险因素之一。leptin 是人体白色脂肪组织分泌的一种多肽类激素,对于调节人体的能量平衡有着重要作用,与 NAFLD 的发生、发展、转归有密切的关系,leptin 可促进胰岛素抵抗、加重高胰岛素血症以及促进炎症反应等<sup>[2]</sup>。噻唑烷二酮类药物具有调节糖脂代谢、改善胰岛素抵抗的作用,本文观察盐酸吡格列酮对 IGT 合并 NAFLD 患者血浆 leptin 以及胰岛素抵抗水平的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2012年3月~10月在本院体检中心发现的IGT合并NAFLD患者80例,其中男42例,女38例,年龄36~55岁,平均 $45.0 \pm 6.2$ 岁。入选标准:IGT诊断符合WHO 1999年糖尿病诊断标准,NAFLD符合2010年中华医学会肝脏病学分会有关非酒精性脂

肪性肝病临床诊断标准<sup>[1]</sup>。排除严重的心、肺、脑、肾及血液系统等疾病,肝功能、肾功能正常,无酒精性脂肪肝、各种肝硬化、病毒性肝炎、药物性肝病、自身免疫性肝炎和胆道梗阻等。将80例IGT合并NAFLD患者回顾性分为对照组和吡格列酮组,每组40例,两组性别、年龄、体重指数(BMI)、血脂、血糖等比较,差异无显著性( $P > 0.05$ ,表1),具有可比性。

表1 两组一般资料比较

组别	n	男/女(例)	年龄(岁)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	TG(mmol/L)	LDL(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	FPG(mmol/L)
对照组	40	18/22	44.8 ± 7.7	25.7 ± 0.76	2.67 ± 0.31	3.67 ± 0.73	9.72 ± 1.58	5.58 ± 1.14
吡格列酮组	40	20/20	46.5 ± 6.9	25.9 ± 0.77	2.62 ± 0.27	3.74 ± 0.81	9.97 ± 1.68	5.79 ± 1.08

### 1.2 治疗方法

对照组予以饮食、运动等生活方式干预;吡格列酮组在此基础上予以口服盐酸吡格列酮(杭州中美华东制药有限公司)15 mg,每日1次,共观察12周。结束时吡格列酮组有1例失访。

### 1.3 观察指标

患者治疗前后均进行口服葡萄糖耐量实验(OGTT)和胰岛素释放实验(IRT),采用放射免疫法测定胰岛素,葡萄糖氧化酶法测定血糖。评价方法:胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹血糖(FBG) × 空腹胰岛素(Fins)/22.5。血浆leptin检测采用放射免疫法测定,用全自动生化分析仪测定肝功能、血脂,BMI测定采用公式: BMI = 体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup>,受试者清晨空腹排尿后赤足测定身高和体重3次,取平均值。治疗前后均进行肝脏超声检查,效果判断<sup>[1]</sup>: 显效: 超声形态学转为正常;有效: 超声显示远场回声衰减好转;无效: 未达到上述标准。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS14.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较用配对t检验,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

## 2 结果

### 2.1 两组治疗前后血生化指标比较

治疗12周后吡格列酮组与治疗前及对照组比较,患者2hPG、TC、TG、LDL、血糖、HOMA-IR、Fins、血浆leptin水平下降明显( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 两组治疗前后血生化指标的比较

指标	对照组		吡格列酮组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FPG(mmol/L)	5.58 ± 1.14	5.32 ± 1.12	5.79 ± 1.08	5.21 ± 0.93
2hPG(mmol/L)	9.72 ± 1.58	8.98 ± 1.35	9.97 ± 1.68	6.32 ± 1.13 <sup>ab</sup>
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.70 ± 0.76	25.30 ± 0.83	25.90 ± 0.77	26.40 ± 0.62
TG(mmol/L)	2.67 ± 0.31	2.34 ± 0.25	2.62 ± 0.27	1.85 ± 0.23 <sup>ab</sup>
TC(mmol/L)	6.89 ± 1.36	6.27 ± 1.07	6.76 ± 1.27	3.28 ± 0.89 <sup>ab</sup>
LDL(mmol/L)	3.67 ± 0.73	3.58 ± 0.75	3.74 ± 0.81	2.16 ± 0.67 <sup>ab</sup>
ALT(u/L)	36 ± 5.4	37 ± 4.3	32 ± 4.6	39 ± 5.9
AST(u/L)	27 ± 3.2	30 ± 4.1	25 ± 3.8	28 ± 4.0
Fins(mU/L)	25.8 ± 4.9	23.3 ± 4.7	24.2 ± 5.1	14.3 ± 4.2 <sup>ab</sup>
HOMA-IR	2.6 ± 1.3	2.4 ± 1.1	2.5 ± 1.2	1.2 ± 0.7 <sup>ab</sup>
leptin(μg/L)	21.7 ± 5.6	20.8 ± 6.3	22.5 ± 5.9	11.7 ± 4.2 <sup>ab</sup>

与对照组比较;a: $P < 0.05$ ,与治疗前比较;b: $P < 0.05$

### 2.2 两组疗效比较

治疗12周后吡格列酮组有1例失访。吡格列酮组显效7例(17.9%),有效15例(38.5%),总有效22例(56.4%);对照组显效2例(5.0%),有效3例(7.5%),总有效5例(12.5%)。吡格列酮组总有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

瘦素(leptin)是肥胖基因(ob基因)编码的一种分泌型蛋白,对调节人体能量代谢起着重要作用,普遍认为leptin与NAFLD的发生有着密切的关系。国内外有研究发现血浆leptin与血TG有一定的相关性,其水平与NAFLD变性程度正相关<sup>[3-4]</sup>。NAFLD患者血浆leptin和leptin受体水平均显著增高,且肝组织中leptin受体变异或表达异常,功能下调,导致leptin的生理效应下降,提示NAFLD患者

存在瘦素抵抗<sup>[5]</sup>。leptin 及其受体的异常,导致肝脏脂类输出减少,引发肝脏脂代谢紊乱,脂肪蓄积于肝脏<sup>[6]</sup>。另外,高瘦素血症可引起外周组织对胰岛素敏感性下降,导致胰岛素抵抗和高胰岛素血症,使得外周脂肪动员增加,血清游离脂肪酸增多,肝细胞摄取、合成脂质增加;同时肝内脂肪酸的氧化利用又减少,甘油三酯形成增多,载脂蛋白- $\beta$  生成减少,脂肪转运出肝脏能力受损,肝细胞内脂肪堆积<sup>[7]</sup>。脂肪合成的增加以及高胰岛素血症又可进一步刺激脂肪细胞分泌瘦素,加重高瘦素血症和瘦素抵抗<sup>[8]</sup>。可见 NAFLD 患者体内瘦素抵抗和胰岛素抵抗的同时存在和相互作用,可能是其发病的主要机制。

吡格列酮属于噻唑烷二酮类(TZD)降糖药,通过结合和活化过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ) 起作用,促进脂肪细胞的分化,增强细胞的胰岛素敏感性,减轻胰岛素抵抗。本文吡格列酮组治疗后患者 OGTT 实验 2hPG、Fins、HOMA-IR 等指标较对照组明显改善,脂代谢紊乱也明显改善,肝脏的超声影像学改变好转,血浆 leptin 水平下降明显,提示吡格列酮增强了患者胰岛素敏感性的同时,减轻了患者体内存在的高瘦素血症,改善了瘦素抵抗,并起到了改善脂肪代谢、减轻 NAFLD 的病变程度的治疗作用。细胞因子信号转导抑制物-3 (SOCS-3) 升高是瘦素抵抗的标志,它可抑制瘦素信号通路引起瘦素抵抗<sup>[9]</sup>。而 PPAR- $\gamma$  激动剂能抑制 SOCS-3 的作用,改善瘦素抵抗<sup>[10]</sup>。脂肪细胞的大小和 leptin 分泌水平呈正相关,脂肪细胞的肥大与血浆 leptin 水平的增加有关<sup>[11]</sup>。吡格列酮治疗能增加肥胖患者皮下脂肪面积而减少内脏脂肪面积<sup>[12]</sup>,提示吡格列酮可能通过激活 PPAR- $\gamma$ , 调节脂肪细胞的分化和重新分布,影响了脂肪细胞 leptin 的表达与分泌,从而改善高瘦素血症及瘦素抵抗,这可能是其治疗 NAFLD 的另一重要机制。

本文吡格列酮组患者的脂代谢改善和脂肪肝病变减轻,可能与吡格列酮降低了血浆 leptin 水平,减轻了高瘦素血症,改善了患者体内存在的瘦素抵抗有关。但瘦素抵抗和胰岛素抵抗在 IGT 合并 NAFLD 的致病因素中孰因孰果,及其相互影响的具体机制仍有待进一步研究。

#### 参考文献:

[1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.

NAFLD 诊疗指南[J]. 胃肠病学, 2010, 6(19): 483-487.

- [2] Dong B, Saha PK, Huang W, et al. Activation of nuclear receptor CAR ameliorates diabetes and fatty liver disease [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(44): 18831-18836.
- [3] Lu H, Sun J, Sun L, et al. Polymorphism of human leptin receptor gene is associated with type 2 diabetic patients complicated with nonalcoholic fatty liver disease in China [J]. Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(2): 228-232.
- [4] 陶婷, 吴霖, 沈倍倍, 等. 老年男性非酒精性脂肪肝患者腹部脂肪面积及血清脂联素和瘦素水平的变化 [J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(2): 120-123.
- [5] Huang XD, Fan Y, Zhang H, et al. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14(18): 2888-2893.
- [6] Singh A, Wirtz M, Parker N, et al. Leptin-mediated changes in hepatic mitochondrial metabolism, structure, and protein levels [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(31): 13100-13105.
- [7] Huang W, Metlakunta A, Dedousis N, et al. Leptin augments the acute suppressive effects of insulin on hepatic very low-density lipoprotein production in rats [J]. Endocrinology, 2009, 150(5): 2169-2174.
- [8] Prieur X, Tung YC, Griffin JL, et al. Leptin regulates peripheral lipid metabolism primarily through central effects on food intake [J]. Endocrinology, 2008, 149(11): 5432-5439.
- [9] Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, et al. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance [J]. J Biol Chem, 1999, 274(42): 30059-30065.
- [10] Chatterjee PK. Hepatic inflammation and insulin resistance in pre-diabetes further evidence for the beneficial actions of PPAR-gamma agonists and a role for SOCS-3 modulation [J]. Br J Pharmacol, 2010, 160(8): 1889-1891.
- [11] Couillard C, Mauriege P, Imbeault P, et al. Hyperleptinemia is more closely associated with adipose cell hypertrophy than with adipose tissue hyperplasia [J]. Int J Obese Relat Metab Disorder, 2000, 24: 782-788.
- [12] Miyazaki Y, Mahankali A, Matsuda M, et al. Effect of pioglitazone on abdominal fat distribution and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients [J]. Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(6): 2784-2791.

(此文编辑:蒋湘莲)