

· 专题笔谈 ·

代谢综合征的干预治疗策略

杨文英

代谢综合征 (metabolic syndrome) 也称胰岛素抵抗综合征 (insulin resistance)、X 综合征 (syndrome X)、代谢障碍综合征 (dysmetabolic syndrome) 和多代谢综合征 (multiple metabolic syndrome), 虽有诸多命名, 但此综合征的核心相同, 共同的病理基础是胰岛素抵抗 (IR) 引发的多代谢症候群。

1988 年, Reaven 首次提出 X 综合征的概念, 主要内容有: (1) 胰岛素抵抗引发的高胰岛素血症; (2) 糖耐量减低 (IGT); (3) 脂代谢异常, 主要有血甘油三酯 (TG) 升高及高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 降低; (4) 高血压。后来的研究发现, 胰岛素抵抗还可引起中心性肥胖、血脂异常中小而密的低密度脂蛋白 (LDL) 颗粒增多、纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1) 增高及高瘦素 (leptin) 血症等。因此, 本综合征的范围不断扩大, 由于其与多种代谢性相关疾病关系密切, 故 1997 年 Zimmet 等主张命名为代谢综合征, 也有人称多代谢综合征。

代谢综合征的病理基础是机体对胰岛素作用发生抵抗, 其主要的代谢紊乱是胰岛素介导的糖、脂代谢的异常及胰岛素抵抗导致的高血压、上述主要的代谢紊乱加上纤溶异常, 加重了动脉粥样硬化性疾病的发生。因此无论是 NCEP-ATPIII (2000) 对代谢综合征的诊断标准, 还是 WHO (1999) 对之所下的定义, 均是以 IR 引起的糖、脂代谢异常及高血压为主要判断条件, 可以伴有其他与 IR 相关的内容。具体判断条件如下。

1 WHO (1999) 关于代谢综合征的工作定义和基本要求

- 糖调节受损或糖尿病及 (或)
- 胰岛素抵抗

尚有下列 2 个或更多成分:

- 血压 $\geq 140/90$ mmHg
- 血浆 TG ≥ 1.7 mmol/L 及 (或) 低 HDL-C [男性 <

0.9 mmol/L (35 mg/dl), 女性 < 1.0 mmol/L (39 mg/dl)]

- 中心性肥胖、腰臀比 (WHR) 男性 > 0.9, 女性 > 0.85 及 (或) BMI > 30 kg/m²
- 微量白蛋白尿 ≥ 20 μ g/min 或白蛋白/肌酐 ≥ 30 mg/g

2 NCEP-ATPIII 关于代谢综合征的标准

应具备下列 3 个或更多。

- 空腹血糖 ≥ 110 mg/dl
- 血压 $\geq 130/85$ mmHg
- 血浆 TG ≥ 150 mg/dl
- 血浆 HDL-C, 男性 < 40 mg/dl, 女性 < 45 mg/dl

两个判定标准虽有程度上的差异, 但内容的核心是一致的。

在代谢综合征这个概念提出前, 由于对其发病的本质认识不深, 由 IR 引发的一些重要疾病, 例如: 糖尿病、高血压、脂代谢异常、冠心病及脑卒中等都被分割成独立疾病对待, 尤其是一个个体并存上述多种疾病时, 也未认识到其多种疾病状态的共同发病基础是胰岛素抵抗, 更没有深刻理解代谢综合征的个体存在是多种大血管疾病的危险因素。

近年来通过流行病学及临床研究, 充分证实代谢综合征发生的核心是 IR。由于长期的 IR 存在, 临床表现可出现向心性肥胖、糖调节受损 [IGR 和 (或) 糖尿病]、高血压、动脉粥样硬化及多囊卵巢等, 其中高血糖状态仅仅是代谢综合征的表现之一。IR 患者可存在多种生化指标的异常, 例如糖代谢异常表现为胰岛素水平增高的同时伴高血糖 (糖尿病状态后随病程延长, 胰岛素水平下降); IR 引起的血脂异常的典型脂谱为高 TG 血症、低 HDL-C 及小而密的 LDL 粒子增高; 纤溶系统异常可表现为 PAI-1 水平增高; 其他还有高尿酸、微量白蛋白尿等。因此, 确定代谢综合征概念的意义在于: 当个体存在 IR 时, 会不同程度地发展为多种代谢异常, 具有多种大血管疾病发生的危险因素, 易早发动脉粥样硬化性疾病。在治疗时, 不能仅仅针对有典型临床表现的疾病进行治疗, 应该根据其发病基础——IR 及

收稿日期: 2004-03-03

作者单位: 100029 北京市, 中日友好医院内分泌科

作者简介: 杨文英, 女, 1946 年 4 月生, 河北省易县人, 医学本科, 主任医师, 教授, 博士生导师, 科副主任。Tel: 010-64221122 - 4539

可能出现的多种生化异常进行全面的危险因素控制,才能最大限度地进行大血管疾病的防治。

代谢综合征概念的提出使得多科协作的必要性得到提高。内分泌科医生不再仅仅是控制血糖,而是多重危险因素共同控制防治发生大血管疾病及其死亡;而内科医生也逐渐对冠心病脑卒中患者的血糖、脂代谢进行全面监控。这样分科相对独立,但又多学科相互渗透的医疗工作正逐步形成。

代谢综合征的防治策略正以 IR 为中心,对多重危险因素进行综合防治。对伴糖尿病或尚无糖尿病的代谢综合征的个体,以预防心血管疾病为中心的早期防治策略经过多年流行病学证据得到肯定。因为 IR 引发的多种代谢异常都是心血管疾病的重要危险因素,因此代谢综合征的患者最终多发生致命后果的是心血管事件,而不仅仅是现存的各种独立疾病本身的症状。

3 具体防治措施

3.1 非药物治疗 合理的饮食、运动可以减低 IR,改善胰岛素的敏感性,从而防止代谢综合征的发展。取得明确循证医学证据的研究有中国大庆研究、美国 DPP 研究及芬兰 DPS 研究等。

• 中国大庆研究:此研究的主要目的是对糖耐量减低人群进行合理的饮食、运动及饮食加运动的干预措施,观察其对预防糖尿病发生的作用。入组 IGT 患者共 577 例、35 个医疗中心,按中心随机划分为对照组、单纯饮食治疗组、单纯运动治疗组及饮食加运动治疗组。观察时间为 1986~1992 年,随访 6 年。经严格的饮食、运动控制,每 2 年复查 OGTT。6 年后,对照组(133 例),糖尿病年发病率为 15.7%,单纯饮食治疗组(130 例)、单纯运动组(141 例)及饮食加运动组(126 例)的糖尿病年发病率分别为 10.0%,8.3%和 9.6%。经成比例风险模型多因素分析,与对照组比较,饮食、运动等干预治疗,糖尿病发生的危险下降了 33%~47%,统计学具有显著差异。大庆研究在世界上首次以较大样本、随访 6 年证明合理的饮食、运动可以改善 IR,减少糖尿病的发生。

• 美国 DPP 研究:美国糖尿病预防计划(DPP)是美国有 27 个中心入选了 3234 例 IGT 的随机、对照的研究。单纯强化生活方式改变组(要求减少脂肪及总热量摄入、体力活动每周至少 150 min,达到体重下降至少 7%并维持)、二甲双胍治疗组(格华止 850 mg,2/d)均与安慰剂组对照,每组均有 1000

多例。体重下降达 7%的约有 50%,体力活动每周至少 150 min 者达 74%,平均为每周 224 min。由于生活方式强化治疗的力度较大,无论是体重下降,还是预防糖尿病发生的作用均强于药物(二甲双胍治疗组)的效果。与对照组比较,生活方式干预组发生糖尿病的危险下降了 58%,而二甲双胍组仅下降了 31%,统计学有显著差异。

• 芬兰糖尿病预防研究(DPS):与中国大庆研究相似,仅是生活方式的改变对 IGT 干预。多中心、随机、对照试验,入选 522 例,平均随访了 3 年。强化生活方式的干预要求体重下降至少 5%,总热量降低的同时强调脂肪摄入要小于总热量的 30%,饱和脂肪酸要小于总热量的 10%,纤维素摄入要 > 15 g/kcal。运动要求每周体力活动 > 4 h(每天 > 30 min),经过 3 年生活方式的强化干预,糖尿病发生的危险也下降达 58%($P < 0.001$)。

上述三项前瞻性研究均对已有糖耐量异常(大部分具有 IR 状态)的人群进行合理的生活方式干预,结果达到了真正干预的效果(表现在体重下降,代谢指标的改善),糖尿病的发生危险均下降了 50%左右,表明强化的生活方式干预可以有有效的降低 IR,从而减少 IR 引发的代谢异常。

3.2 药物治疗 药物干预 IGT 预防糖尿病的研究。

3.2.1 美国 DPP 研究 DPP 研究同时比较了生活方式干预和二甲双胍干预的效果,前组糖尿病发病的危险下降了 58%,而二甲双胍组糖尿病发病的危险下降了 31%(具有统计学意义)。对其分析还发现,二甲双胍治疗在较年轻的 IGT 患者(24~44 岁),较肥胖的患者($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$),效果更为显著。而 > 60 岁的老年人, $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ 的患者几乎无效。

3.2.2 TRIPOD 试验 选择了曲格列酮(一种噻唑烷二酮类的胰岛素增敏剂,因其潜在的肝毒性已被停止使用),入选 266 名曾患妊娠糖尿病的妇女,随访 2.5 年,结果显示曲格列酮干预组糖尿病发病的危险下降了 56%,即使在停药 8 个月后,效果依然存在。提示这类胰岛素增敏剂可能影响 IGT 的自然病程,从根本上来预防糖尿病的发生,因此在糖尿病预防方面可能具有更广阔的前景。

3.2.3 STOP-NIDDM 试验 入选 1429 名 IGT 患者随访 3.3 年,与对照组比较,用阿卡波糖治疗组糖尿病发病的危险下降了 31%。STOP-NIDDM 后续分析还发现,阿卡波糖干预组 3 年后不但糖尿病发病的危险下降,同时高血压和心肌梗死发病的危险也分别下降了 34%和 91%。表明在 IGT 阶段时,长期

血糖水平下降,可以减轻胰岛素抵抗,使发生心血管疾病的危险因素减少,随后心血管事件的发生亦减少。因此在 IGT 阶段降低血糖的措施可带来减少心血管事件发生的益处。

3.2.4 国内一项多中心随访 3 年的 IGT 干预研究在生活方式干预的同时使用小剂量的阿卡波糖或二甲双胍,与对照组比较,药物干预组糖尿病发病的危险分别下降了 87.8% 和 76.8%,显示了良好的干预效果。

3.2.5 目前两项正在进行的较大规模的 IGT 药物干预研究——DREAM 试验和 NAVIGATOR 试验 前者的干预药物为雷米普利和罗格列酮,后者选择纳格列奈和缬沙坦,干预时间均为 5 年,结果将在 2006 年揭晓。

上述的前瞻性研究,均以糖尿病评判终点。尚无以代谢综合征的主要成分为多终点评判的结果。相信不久的将来会有科学的循证医学的证据供大家参考。

·专题笔谈·

老年糖尿病的处理——一项艰巨的任务

陆菊明

老年糖尿病是一组特殊的疾病人群,从年龄分布上包括了两部分患者,一部分是在 60 岁以后新诊断的,另一部分是 60 岁以前诊断,而后进入该年龄组的糖尿病患者。老年糖尿病患者中绝大多数(95%以上)属 2 型糖尿病,少数也可发生 1 型糖尿病。尽管随着年龄的增大,对糖耐受性逐渐减退,但老年糖尿病的诊断标准同年轻者一样,目前使用的是 1999 年 WHO 标准,即空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。空腹血糖 < 7.0 mmol/L,75 g OGTT 2 h 血糖 $\geq 7.8 \sim < 11.1$ mmol/L 为糖耐量减低(IGT);空腹血糖 $6.1 \sim < 7.0$ mmol/L,而餐后血糖正常为空腹血糖受损(IFG)。这些统称为糖耐量受损。

1 老年人糖尿病患病率高

糖尿病是中老年的常见疾病,在老年人尤为常见。世界各地流行病学调查的结果完全一致地显示,年龄在 40 岁以上者糖尿病的患病率呈快速增长。美国资料显示 65 岁以上人群中糖尿病患病率为 20% 左右,欧洲许多国家的调查数据也相似。我国上世纪 90 年代调查资料显示,60 岁以上人群糖

尿病患病率为 5.5% ~ 10%,2002 年资料为 10.6%,发达城市如北京、上海更高。解放军总医院 1996 ~ 2000 年随访调查的资料显示:60 ~ 69 岁人群糖尿病患病率为 17.6%,70 ~ 79 岁为 30.2%,80 岁以上为 37.8%,平均为 28.7%,同时还有 14.8% 患有糖耐量减低(IGT)。因此,在老年人群中糖代谢异常是一种很常见的流行病。随着我国人口老龄化进程的加速,糖尿病的患病率和总人数也将进一步增加。医疗条件的改善和糖尿病知识的普及,使老年糖尿病的诊断率提高,并随着糖尿病治疗的有效和规范,治疗水平的不断提高,老年糖尿病患者的寿命必将进一步延长,因而老年糖尿病在糖尿病总人数中的比例也将随之增高。据估计,我国现有糖尿病患者的总人数为 4000 多万,其中老年人占 30% ~ 40%,可见仅从老年人糖尿病患者的人数来说,对医疗保健的负担是极为巨大的,这需要消耗极大的卫生资源。因此我们必须十分重视老年糖尿病的预防。

2 老年糖尿病病情复杂、并发症多

老年糖尿病绝大多数为 2 型糖尿病,其临床表现不典型,易漏诊。老年糖尿病很少有“多饮多尿多食消瘦”的三多一少表现,其原因为老年人血糖轻度升高时对水的代谢影响不大,仍能较好的利用葡萄糖,尿糖排出不多。同时老年人口渴中枢不敏感,轻度失水时无口渴症状。加上老年人一般肾糖阈较

收稿日期:2004-03-08

作者单位:100853 北京市,解放军总医院内分泌科

作者简介:陆菊明,男,1950 年 9 月生,上海市人,医学硕士,主任医师,教授,博士生导师,科主任。Tel:010-66939881