

• 论 著 •

利拉鲁肽对新疆维吾尔族 2 型糖尿病肥胖患者的疗效研究

王小春, 马存花, 艾比拜·玉素甫[△]

(新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 乌鲁木齐 830000)

摘要:目的 探讨利拉鲁肽治疗新疆维吾尔族 2 型糖尿病(T2DM)肥胖患者的疗效。方法 纳入 67 例单用二甲双胍后血糖控制不理想的肥胖 T2DM 患者, 将其随机分为二甲双胍组(单用二甲双胍)和二甲双胍+利拉鲁肽组(联合应用二甲双胍和利拉鲁肽), 治疗周期为 12 周。分别在基线、治疗 12 周后检测 2 组患者腹部内脏脂肪面积(VA)、体脂百分比(PBF)、体脂肪量, 同时测量一氧化氮(NO)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、游离脂肪酸(FFA)等相关指标, 计算体质质量指数(BMI)、腰臀比(WHR), 采取病例对照的试验方法进行分析。结果 治疗 12 周后, 二甲双胍+利拉鲁肽组较二甲双胍组, 患者体质质量(W)、WHR、腰围(WC)、空腹血糖(FBG)、体脂肪量和腹内脂肪(VA)均明显下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 接受利拉鲁肽治疗的 T2DM 肥胖患者在血糖、血脂得到控制的同时, 能获得降低 W、改善血管内皮功能、减少内脏脂肪的收益。

关键词:利拉鲁肽; 二甲双胍; 2 型糖尿病; 体脂肪; 腹部内脏脂肪面积; 一氧化氮

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.14.006

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)14-1915-03

Study on effect of liraglutide in treating Xinjiang Uygur obese patients with T2DM

WANG Xiaochun, MA Cunhua, AIBIBAI Yusufu[△]

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of liraglutide in treating obese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Sixty-seven obese T2DM patients with poor control by single metformin were included and randomly divided into the metformin group using single metformin and the metformin plus liraglutide group (combined use of metformin and liraglutide) with the treatment cycle of 12 weeks. The relative indicators of abdominal visceral adipose area (VA), percentage of body fat (PBF) and body fat amount were measured at the baseline and after 12-week treatment, meanwhile the relative indicators of nitric oxide (NO), fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin (HbA1C) and free fatty acid (FFA) were detected, and the body mass index (BMI) and waist hip ratio (WHR) were calculated. The analysis was adopted the case-control experimental method. **Results** The body weight, WHR, WC, FBG, body fat amount and VA after 12-week treatment in the metformin plus liraglutide group were significantly decreased compared with the metformin group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The obese T2DM patients receiving liraglutide can achieve the blood glucose and lipid control, meanwhile the benefits of the body mass decrease, improvement of vascular epithelial function and visceral adipose decreased can be obtained.

Key words: liraglutide; metformin; type 2 diabetes; body fat; abdominal visceral fat area; nitric oxide

近年来,随着我国经济建设的发展和人民生活方式的改变,胖人越来越多。与肥胖相关疾病如高血压、高脂血症、糖尿病和冠心病的发病率也随之增加。已有报道指出在 2 型糖尿病(T2DM)中 90% 的患者呈现肥胖状态^[1],这无疑给糖尿病的治疗加重了负担。近年来大规模利拉鲁肽对糖尿病的疗效与作用(LEAD)系列研究进行的荟萃分析证实^[2],长效人 GLP-1 类似物利拉鲁肽,在葡萄糖浓度依赖性降低血糖,减少低血糖事件的同时,可以改善 β 细胞功能,减轻患者体质质量,降低收缩压并改善血脂谱等心血管危险因素。本文旨在研究利拉鲁肽对新疆维吾尔族人群中的肥胖 T2DM 患者的体脂含量的作用,进而延缓糖尿病并发症及心血管疾病的发生、发展。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014 年 9 月至 2015 年 6 月于本院内分泌科住院的新疆维吾尔族肥胖 T2DM 患者,将其随机分为 2 组。纳入标准:(1)来自新疆地区就诊于本院内分泌科,初始使用利拉鲁肽治疗的维吾尔族 T2DM 患者;(2)使用利拉鲁肽前均签署了知情同意书;(3)年龄为 18~75 岁;(4)体质质量指数(BMI)为 $28 \sim 45 \text{ kg/m}^2$,腰围(WC) $\geq 85 \text{ cm}$ (女性)、 $\geq 90 \text{ cm}$ (男性);(5)至少接受稳定的二甲双胍单药治疗 3 个月(≥ 1500

mg/d);(6)血糖控制未达标者[糖化血红蛋白(HbA1c)为 $7\% \sim 10\%$]。排除标准:(1)甲状腺髓样癌既往家族史或 2 型多发性内分泌肿瘤综合征的禁用或有急性胰腺炎的慎用利拉鲁肽的患者;(2)经济条件有限,拒绝使用利拉鲁肽,依从性较差,回访率较低的患者,或患者处于怀孕和哺乳期间;(3)之前注射过利拉鲁肽或之前 3 个月内进行过胰岛素治疗(除外因间断发病而进行的短期治疗)或联用其他降糖药物;(4)肝功能损害[丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天门冬氨酸氨基转移酶(AST)浓度大于或等于正常值上限的 2.5 倍],中至重度肾损害或终末期肾病患者;(5)临床严重的心血管疾病,需紧急治疗的视网膜病变或黄斑病变;(6)无症状性低血糖或复发严重低血糖,未控制的高血压($\geq 180/110 \text{ mm Hg}$);(7)对利拉鲁肽不耐受或过敏或使用利拉鲁肽小于 12 周的患者,全身使用糖皮质激素或服用其他减肥产品的患者。

1.2 方法 使用利拉鲁肽前分别抽取 2 组患者空腹血糖(FBG)、游离脂肪酸(FFA)、HbA1c、一氧化氮(NO)等指标,同时测量腹内脂肪(VA)、体脂含量(PBF)、体脂肪量、臀围(HC)等简易体脂相关参数指标,计算 BMI、腰臀比(WHR)。32 例受试者(二甲双胍组)继续服用二甲双胍 12 周。35 例受试者

(二甲双胍+利拉鲁肽组)在二甲双胍单药治疗(≥12 周)的基础上加用利拉鲁肽 0.6 mg/次/天皮下注射(≥1 周),剂量调整为 1.2 mg/次/天皮下注射(≥1 周),剂量增至 1.8 mg/次/天皮下注射,此后维持在 1.8 mg/次/天。当发生药物副作用时将利拉鲁肽用量减至 1.2 mg/次/天,耐受后再加至正常用量,并密切随访。使用利拉鲁肽及二甲双胍 12 周后,复测上述指标,将所搜集的数据进行统计学分析。

1.2.1 体脂参数测量 研究对象在脱鞋、免冠仅穿少量衣服的情况下测定身高(H)、体质量(W)、WC、HC、BMI、WHR。应用 Biospace 公司提供的 InBody720 人体成分分析仪测量体脂肪量、腹部内脏脂肪面积(VA)、PBF^[3]。

1.2.2 腹部内脏型肥胖(VFO)的诊断标准 把 VA≥100 cm² 作为判断腹内脂肪增多的切割点,当 VA>100 cm² 或 WHR>0.93 或男性 PBF>20%,女性 PBF>28%或体脂肪量>16 kg 即为 VFO。

1.2.3 血压的测量 患者休息至少 15 min,由同一名医师取

右臂肱动脉测量收缩压、舒张压。

1.2.4 实验室指标测定 患者空腹状态(禁食至少 8 h)下采取静脉血,采用全自动生化分析仪(酶法)测定 FBG、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、FFA。以离子交换高效液相色谱法检测 HbA1c,用 ELISA 法测定 NO。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件对数据行正态分布检验,非正态分布数据行对数转换后使之服从正态分布,用 *t* 检验进行组内、组间比较。所有结果采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

二甲双胍组 32 例患者中有 2 例退出(单用二甲双胍降糖效果欠佳或联用其他降糖药)。二甲双胍+利拉鲁肽组 35 例患者中有 5 例退出(1 例出现腹泻,2 例使用利拉鲁肽不足 3 个月,2 例失访)。2 组退出率差异无统计学意义(*P*>0.05),2 组研究人群的基线特点匹配较好(见表 1)。

表 1 受试者一般情况及治疗前后相关指标的比较

项目	二甲双胍+利拉鲁肽组		二甲双胍组	
	基线	治疗后	基线	治疗后
年龄(岁)	45±10	—	44±10	—
身高(cm)	166.5±6.4	—	162±5.7	—
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	17/13	—	16/14	—
病程(年)	5±3	—	5±3	—
W(kg)	90.13±12.66	87.47±12.53*	88.05±11.95	86.57±11.98*
BMI(kg/m ²)	32.77±4.26	31.42±4.79*	31.63±3.74	30.83±3.52*
WC(cm)	111.63±11.28	107.83±10.75*	104.63±10.87	102.87±10.69*
WHR	0.95±0.84	1.18±1.46*	0.99±0.94	0.97±0.93*
FBG(mmol/L)	10.88±3.72	7.62±1.78*	10.50±2.92	8.33±2.76*
HbA1c(%)	9.33±0.68	7.29±0.54*	8.99±0.92	7.53±0.78*
TG(mmol/L)	3.07±3.05	2.69±2.74*	2.30±1.42	2.07±1.42*
FFA(mmol/L)	0.53±0.22	0.43±0.22*	0.57±0.35	0.51±0.30*
体脂肪量(kg)	35.65±5.23	33.53±5.10*	31.02±4.77	30.17±4.86*
VA(cm ²)	178.43±32.00	161.36±30.86*	161.54±15.21	160.75±15.29*

注:与本组基线水平相比,**P*<0.05。—表示无数据。

表 2 基线至治疗后心血管风险指标的变化

项目	二甲双胍+利拉鲁肽组(d1)	二甲双胍组(d2)	疗效差异估计值(95%CI)	<i>P</i>
W(kg)	2.67±0.76	1.48±0.50	1.19(0.86~1.52)	0.00
BMI(kg/m ²)	1.36±1.15	0.80±0.76	0.56(−1.39~0.89)	0.15
WC(cm)	3.8±2.72	1.77±0.68	2.03(0.99~3.05)	0.00
WHR	0.03±0.36	0.02±0.07	0.01(0.01~0.34)	0.02
HbA1c(%)	2.07±0.52	1.46±0.52	0.61(0.38~0.91)	0.00
TG(mmol/L)	0.38±0.32	0.23±0.30	−0.16(−0.27~−0.36)	0.01
FFA(mmol/L)	0.10±0.07	0.06±0.06	0.04(0.00~0.07)	0.03
FBG(mmol/L)	3.26±2.03	2.17±0.52	1.09(0.22~1.77)	0.01
体脂肪量(kg)	2.12±0.88	0.85±0.36	1.27(0.93~1.62)	0.00
VA(cm ²)	17.07±7.86	0.79±0.55	16.28(13.18~19.07)	0.00

注:d1 为二甲双胍+利拉鲁肽组各项指标水平变化值,即治疗后水平与基线水平的差值;d2 为二甲双胍组各项指标水平变化值;疗效差异估计值=d1−d2。

与基线相比,无论是二甲双胍+利拉鲁肽组还是二甲双胍组,各项指标都有不同程度的下降,且差异均有统计学意义

($P < 0.05$)。在二甲双胍+利拉鲁肽组中,平均体质量较基线水平下降了 2.66 kg,二甲双胍组则下降了 1.48 kg(两组差值为 1.19 kg,疗效差异估计值 95% CI 为 0.86~1.52, $P = 0.00$)。二甲双胍+利拉鲁肽组患者的平均 BMI 水平从基线降至 31.42 kg/m²,二甲双胍组则降至 30.83 kg/m²,组间疗效差异估计值为 0.56 kg/m², (95% CI : -1.39~0.89, $P = 0.149$)。联合利拉鲁肽对 WC 的减少大于单用二甲双胍,见表 2。利拉鲁肽较二甲双胍有显著的降低体脂的作用,尤其是降低内脏脂肪面积。利拉鲁肽有降 HbA1c 及 FBG 的作用。联合利拉鲁肽组较基线 HbA1c 平均降低了 2.04%,FBG 较基线下降了 29.96%;单用二甲双胍时 HbA1c 平均降低了 1.46%,FBG 降低了 20.67%。两组间 HbA1c、FBG 的疗效差异有统计学意义($P = 0.00$)。二甲双胍降血脂作用略弱于利拉鲁肽。两组间相比较,除 TG 及 FFA 外,其余血脂指标的疗效差异均无统计学意义($P > 0.05$)。利拉鲁肽降收缩压的作用明显优于二甲双胍,差异有统计学意义($P < 0.05$)。二甲双胍+利拉鲁肽组收缩压从基线到研究结束,平均改变了-3.4 mm Hg;二甲双胍组平均改变了-0.73 mm Hg。2 组舒张压较基线水平均有下降,但组间疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。利拉鲁肽促进 NO 生成作用也强于二甲双胍,2 组较基线分别平均升高了 22.13、15.72 $\mu\text{mol/L}$,组间疗效差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨 论

利拉鲁肽能显著减轻体质量的因素是多方面的:抑制消化道蠕动和胃液分泌,抑制食欲和摄食,延缓胃内容物排空。此外,利拉鲁肽还可以作用于中枢神经系统(特别是下丘脑),使人体产生饱腹感和食欲下降。虽然利拉鲁肽有过性的恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状(本研究有 1 例),但不管是否有这些反应,利拉鲁肽还是有降低体质量的能力,证明利拉鲁肽治疗的体质量减轻不依赖于胃肠道反应。

二甲双胍联合利拉鲁肽治疗 12 周后,该组患者体质量下降 2.66 kg,总体脂量下降 2.12 kg,说明体质量降低主要来源于脂肪组织。通过体脂测定可知,内脏脂肪面积有显著下降,即体质量的减少主要是由于内脏脂肪的减少,这与相关研究结论相似^[4]。此次研究中,腹内型肥胖的男性患者(55%)比例大于女性(45%),这之前实验结果一致,内脏脂肪含量男性高于女性^[5],主要原因可能是:雄激素可使脂蛋白脂酶受体表达受阻,从而使游离脂肪酸的吸收减少,在脂肪组织的分布中,雄激素受体以腹部内脏脂肪组织表达居多,而雌激素受体以腹部皮下脂肪组织表达居多^[6]。因此,伴随年龄的日益增长,男性内脏脂肪组织逐渐增多,与雄激素的水平逐渐下降作用减弱有关。然而,女性雌激素能使脂肪在外周皮下沉积,女性在绝经后雌激素水平迅速下降,相对地雄激素水平升高了,故女性体脂肪百分比显著高于男性(此结论需做进一步探讨)。

BMI、WC 及 WHR 均能不同程度地反映腹型肥胖的情况:在女性中,腹型肥胖程度主要与 WHR 相关;在男性中主要与 WC 相关;BMI 与腹内脂肪相关^[7]。而本研究中,与单用二甲双胍比较,联合应用二甲双胍和利拉鲁肽对减少 WC、WHR 更多($P < 0.05$),BMI 则有不同程度的降低,进一步证实了利拉鲁肽有减少腹内脂肪的作用。

内脏脂肪组织常分泌大量的 FFA 损害胰岛 β 细胞功能,

当胰岛细胞暴露于 FFA 时,短期内胰岛素分泌会增加。但是 FFA 长期、持续增高会降低 β 细胞对葡萄糖的敏感性,从而导致 β 细胞分泌功能缺陷,所以肥胖 T2DM 患者常伴有 FFA 水平升高。研究表明,循环中过多的 FFA 可以损害血管内皮细胞,诱发血管内皮功能障碍^[8]。血管内皮功能障碍的突出表现为内皮依赖性血管舒张功能障碍,主要是由于 NO 产生减少(NO 可以抑制内皮细胞、血管平滑肌细胞的增殖及巨噬细胞的浸润)。而 GLP-1 能够增加 NO 生成,从而改善血管内皮功能,但 GLP-1 促进 NO 生成的机制及参与的合成酶的亚型和细胞内 NO 合成酶的激活都有待探讨^[9]。利拉鲁肽能显著降低 HbA1c 的作用,其机制可能与其降低 FBG 的能力有关。利拉鲁肽降低收缩压、降脂效果与其他相关报道一致,这可能与利拉鲁肽促进 NO 生成,减少 FFA 生成,从而改善血管内皮功能有关。

综上所述,与传统降糖药相比,利拉鲁肽治疗 T2DM 时显示了更多的优势:除了可有效降低血糖、血脂、收缩压,还能明显减轻体质量,改善血管内皮细胞功能,而体质量的减少主要来源于内脏脂肪。因此,应用利拉鲁肽治疗新疆维吾尔族肥胖 T2DM 患者是一种理想选择。

参考文献

- [1] 孙琳琳. 2 型糖尿病和腹型肥胖临床相关性观察[J]. 糖尿病新世界, 2014(19): 48.
- [2] 母义明. 将试验结果转化为临床实践指导-利拉鲁肽全球研究的荟萃分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2011, 19(5): 398-400.
- [3] 撤涛, 孙怡宁, 姚志明. 人体成分分析仪设计-生物电阻抗原理的一种实现[J]. 北京生物医学工程, 2007, 26(6): 629-633.
- [4] Li CJ, Yu Q, Yu P, et al. Changes in liraglutide-induced body composition are related to modifications in plasma cardiac natriuretic peptides levels in obese type 2 diabetic patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13(1): 1-11.
- [5] 邹大进. 利拉鲁肽: 控制体重和减少内脏脂肪有助于 2 型糖尿病综合管理[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(7): 636.
- [6] 邵新宇, 贾伟平. 腹内脂肪与代谢综合征[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(3): 279-282.
- [7] 程雯, 马志强, 张妍, 等. 2 型糖尿病患者体脂分布与胰岛素抵抗的关系[J]. 诊断学理论与实践, 2011, 10(5): 479-481.
- [8] Chinen I, Shimabukuro M, Yamakawa K, et al. Vascular lipotoxicity: endothelial dysfunction via fatty-acid-induced reactive Oxygen species overproduction in obese Zucker diabetic fatty rats[J]. Endocrinology, 2007, 148(1): 160-165.
- [9] 李静波, 林静娜. 胰高血糖素样肽 1 对心血管系统作用的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(6): 840-843.

(收稿日期: 2016-01-21 修回日期: 2016-03-23)