

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.25.012

利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的肝脏脂肪沉积的影响研究*

杨帆^{1,2}, 李钊³, 蒋晓岚¹, 李健¹, 王翔¹, 曾庆华¹, 余婷婷^{1,Δ}

(1. 四川省医学科学院/四川省人民医院全科医学中心, 成都 610072; 2. 四川大学华西医院金卡医院, 成都 610072; 3. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科 400010; 4. 四川大学华西保健医院内分泌及代谢科, 成都 610043)

[摘要] **目的** 探讨利拉鲁肽对肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者的肝脏脂肪沉积的影响。**方法** 71 例经二甲双胍单药治疗血糖控制不佳的肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者使用利拉鲁肽治疗 6 个月, 观察治疗后血糖、血脂、血压等相关指标的变化, 采用瞬时弹性成像技术评价肝脏脂肪沉积情况。**结果** 加用利拉鲁肽治疗后患者的空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、体质指数(BMI)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)较治疗前降低($P < 0.01$); 脂肪受控衰减参数及肝脏硬度也明显降低($P < 0.01$)。**结论** 利拉鲁肽治疗肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者能降低血糖、血脂和血压水平, 还可以改善患者的肝脏脂肪沉积。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 利拉鲁肽; 非酒精性脂肪肝; 肥胖; 肝脏脂肪沉积**[中图分类号]** R587.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)25-3493-03

Effects of liraglutide on hepatic fat deposition in obese patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease*

Yang Fan^{1,2}, Li Ke³, Jiang Xiaolan¹, Li Jian¹, Wang Xiang¹, Zeng Qinghua¹, Yu Tingting^{1,Δ}

(1. Department of General Practice, Sichuan Academy of Medical Sciences/Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China; 2. Jinka Hospital, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610072, China; 3. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 4. Department of Endocrine and Metabolic Disease, West China Health Care Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610043, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of liraglutide on hepatic fat deposition in obese patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. **Methods** Totally 71 obese patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease which have poor glycemic control undergoing single antidiabetic-drug treatment with metformin were participated in the study. The patients were treated with liraglutide for 6 month. FBG, 2hPBG, HbA1C, BMI, HOMA-IR, CAP and LSM were measured, transient elastic imaging technique was used to Evaluate the hepatic fat deposition. **Results** After liraglutide therapy, FBG, 2hPBG, HbA1C, BMI, HOMA-IR were significantly decreased ($P < 0.01$); CAP and LSM were also decreased ($P < 0.01$). **Conclusion** Treatment with liraglutide on top of ongoing metformin therapy in obese patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver significantly reduces the hepatic fat deposition.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; liraglutide; non-alcoholic fatty liver disease; obesity; hepatic fat deposition

非酒精性脂肪肝是全球重要的公共健康问题。随着我国经济迅速发展, 生活方式改变, 近年来非酒精性脂肪肝在我国的患病率增长迅速^[1-2]。非酒精性脂肪肝具有及时干预的可逆性特点, 积极治疗及明确定量评价对非酒精性脂肪肝控制具有重要的意义。2 型糖尿病和肥胖是非酒精性脂肪肝的重要危险因素^[3], 胰岛素抵抗、脂肪酸氧化应激、炎症反应等多种因素共同推动了非酒精性脂肪肝的发生和发展^[4-5]。利拉鲁肽是近年来针对肥胖的 2 型糖尿病患者的一种新型降糖药物, 为胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物。既往研究发现, 利拉鲁肽用于肥胖的 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者治疗过程中, 患者的体质指数(body mass index, BMI)、胰岛素抵抗均有所好转, 但缺乏对利拉鲁肽治疗后肝脏脂肪沉积情况的评估^[6]。目前, 瞬时弹性成像技术(transient elastography, TE)可以用来测定脂肪受控衰减参数(controlled attenuation parameter, CAP)及肝脏硬度(LSM)^[7-9], 从而评价肝脏脂质水平的变化,

且具有无创、方便、性价比高的优势。本研究旨在使用 TE 评估利拉鲁肽治疗对肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者肝脏脂肪沉积的影响, 以期临床非酒精性脂肪肝治疗及随访评估提供更多的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 7 月四川大学华西医院收治的肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者 72 例, 上述患者接受二甲双胍单药治疗但血糖未达标。入组标准: (1) 年龄 18~75 岁; (2) 符合中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组 2010 年修订的《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》中脂肪肝诊断标准; (3) 符合《2013 年中国 2 型糖尿病防治指南》诊断标准的 2 型糖尿病患者; (4) BMI ≥ 28 kg/m²; (5) 既往二甲双胍剂量稳定 8 周以上, 且糖化血红蛋白(HbA1c)在 7.5%~10.0%; (6) 所有受试者均签署知情同意书。排除标准: (1) 除外酒精性、药物、全胃肠外营养、甲减、库

* 基金项目: 四川省卫生计生厅科研项目(120116)。 作者简介: 杨帆(1979-), 主治医师, 在读硕士, 主要从事内分泌腺及全身性疾病的研究。 Δ 通讯作者, E-mail: 2403259440@163.com。

表 1 患者治疗前后血糖、血脂、血压指标比较($\bar{x}\pm s$)

时间	FPG (mmol/L)	2hPBG (mmol/L)	HbA1c (%)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	SBP (mm Hg)	DBP (mm Hg)
治疗前	8.92±0.81	14.23±3.21	8.79±0.71	2.79±0.92	5.91±1.01	3.69±1.12	142.89±4.32	88.69±8.98
治疗后	6.73±1.24 ^a	10.32±1.69 ^a	7.45±0.62 ^a	2.29±0.83 ^a	5.43±0.92 ^a	3.14±0.29 ^a	137.39±1.26 ^b	84.27±7.25 ^a

^a: $P<0.01$,^b: $P<0.05$,与治疗前比较。

欣综合征等导致肝脂肪变的疾病;(2)其他肝病患者;(3)除右肝有各种占位性病如脓肿、囊肿者;(4)糖尿病急性并发症;(5)慢性胰腺炎病史;(6)伴有严重心脑血管及内分泌疾病患者;(7)感染及恶性肿瘤等;(8)3个月内服用减肥药物患者。

1.2 方法 入组患者在治疗期间维持试验前的饮食及运动量,在此前的二甲双胍治疗基础上加用利拉鲁肽 0.6~1.8 mg 皮下注射,每天 1 次,据血糖控制情况调整用量。治疗前及治疗 24 周后比较以下指标变化:空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPBG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)、HbA1c、三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL-C)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure DBP)。采用 HOMA 模型公式评估胰岛素抵抗程度和胰岛 β 细胞功能:胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(FPG×FINS)/22.5。

血糖使用雅培公司试剂及 HITACHI7020 仪器检测;胰岛素使用四川迈克生物科技股份有限公司试剂及 ARCHITECT PLUS 仪器化学发光法检测;HbA1c 使用 BIO-RAD 公司试剂及 VARIANT II 仪器用高压液相法检测;血脂采用中生北控生物科技股份有限公司试剂及雅培公司 Accelerator APS 仪器,TC 使用 CHOD-PAP 法检测,LDL-C、HDL-C 使用直接法-过氧化氢酶清除法检测,TG 使用 GPO-PAP 法检测。

采血方式均于隔夜 14 h 采集空腹静脉血,离心分离血清(5 000 r/min,10 min,4℃)后,置于-70℃冰箱保存。TE 测定应用 Echosens 公司的专利产品瞬时弹性扫描仪 502,探头为 M 型探头,其利用超声在介质中传播时可以产生显著的衰减原理,测定 CAP、LSM。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布数据以四分位数表示。正态分布数据比较采用配对样本 t 检验,非正态分布数据比较采用两个配对样本的非参数检验(wilcoxon 检验)分析,采用 Spearman 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者治疗前后相关指标比较 见表 1。

2.2 患者治疗前后 BMI 及 HOMA-IR 变化 患者治疗后 BMI 明显低于治疗前[(27.82±2.93)kg/m² vs. (29.25±3.21)kg/m², $P<0.01$],HOMA-IR 亦明显低于治疗前[8.20(3.84~10.50) vs. 5.42(3.24~7.23), $P<0.01$]。

2.3 患者治疗前后肝脏脂肪沉积变化 患者治疗后 CAP 较治疗前明显下降[(275.65±29.67)dB/m vs. (202.47±34.82)dB/m],LSM 较治疗前明显下降[(5.23±2.67)kPa vs. (4.15±2.21)kPa, $P<0.01$]。

2.4 LSM、CAP 与 BMI、HOMA-IR 的 Spearman 相关性分析

LSM 水平与 BMI($r=0.660$, $P<0.01$)、HOMA-IR($r=0.534$, $P<0.01$)呈正相关。CAP 水平与 BMI($r=0.769$, $P<0.01$)、HOMA-IR($r=0.553$, $P<0.01$)呈正相关。

3 讨论

“二次打击”学说是普遍接受的非酒精性脂肪肝发病机制:胰岛素抵抗引起肝细胞脂质蓄积并诱导机体对内源性损害因子的敏感性增加形成第一次打击,在此基础上被活化的因子进一步通过氧化应激、炎症作用等反应,加快、加剧损伤肝细胞,发展为“二次打击”,终使得肝脏炎症反应、肝损伤加剧甚至坏死、纤维化^[4,10]。肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者 BMI 较大、胰岛素抵抗更重、脂代谢紊乱更重,导致此类患者的非酒精性脂肪肝更易进展为不良预后。本研究发现,利拉鲁肽用于肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者治疗中,血糖、血脂、血压均有获益,这与既往文献[6,11-12]报道相符。且治疗后 CAP、LSM 好转,证实了利拉鲁肽能改善肝脏脂肪沉积。利拉鲁肽改善肝脏脂肪沉积可能的机制为:(1)利拉鲁肽使得 BMI、HOMA-IR 好转,本研究中 CAP、LSM 与 BMI、HOMA-IR 正相关,印证了内脏肥胖、胰岛素抵抗是脂肪肝重要相关因素^[3]。(2)有研究报道利拉鲁肽用于脂肪肝治疗中发现 TNF- α 、转化生长因子- β_1 等细胞因子下降,脂肪肝好转^[13-14]。

本研究中采用 TE 评估肝脏脂肪沉积,因为普通肝脏超声受检查者主观影响大,肝穿检查虽然准确,但为有创技术且活体样本量少,这些技术因其自身限制性,在临床工作中并不能较好运用以评价脂肪肝的转归^[15-17]。而 TE 是法国 Echosens 公司的专利产品,可测量并区分出 10% 以上的脂肪变。(1)准确可靠;(2)结果定量可重复;(3)检测速度快,成本低;(4)一次检测同时给出肝纤维化、脂肪变定量测定结果和肝组织二维形态信息。目前,TE 已经被全球多个国家和地区的肝病协会列入临床指南,TE 在肝纤维化诊断市场上将具有极大的应用前景^[18-20]。

本研究可以看出利拉鲁肽治疗肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者后,肝脏脂肪沉积能明显好转,脂肪肝好转,为临床脂肪肝治疗提供参考依据。本研究的患者例数较少、随访时间短,需要更大样本的更长随访以进一步评估治疗效果。

参考文献

- [1] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults [J]. Alim Pharmacol Ther, 2011, 30(3): 274-285.
- [2] Praveenraj P, Gomes RM, Kumar S, et al. Prevalence and predictors of non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese south Indian patients undergoing bariatric surgery [J]. Obes Surg, 2015, 25(11): 2078-2087.

- [3] Conlon BA, Beasley JM, Aebersold K, et al. Nutritional management of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Nutrients*, 2013, 5(10): 4093-4114.
- [4] Ahmed MH, Husain NE, Almobarak AO. Nonalcoholic Fatty liver disease and risk of diabetes and cardiovascular disease: what is important for primary care physicians[J]. *J Family Med Prim Care*, 2015, 4(1): 45-52.
- [5] Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(3): 181-190.
- [6] 牛颜丽, 吴国富, 袁靖. 胰岛素治疗的肥胖 2 型糖尿病患者加用利拉鲁肽的临床疗效研究 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(1): 56-60.
- [7] Kumar M, Rastogi A, Singh T, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis: does etiology affect performance[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(7): 1194-1201.
- [8] Douali N, Abdennour M, Sasso M, et al. Noninvasive diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis disease based on clinical decision support system[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2013, 192: 1178.
- [9] Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients[J]. *Hepatology*, 2012, 55(1): 199-208.
- [10] Lonardo A, Ballestri S, Marchesini G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a precursor of the metabolic syndrome [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(3): 181-190.
- [11] 金惠琳, 赵红燕, 李媛红, 等. 利拉鲁肽在 2 型糖尿病合并脂肪肝治疗中的临床观察 [J]. *哈尔滨医药*, 2014, 34(4): 279, 281.
- [12] 梁超, 周玲. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效 [J]. *中国生化药物杂志*, 2012, 33(5): 656-658.
- [13] Gao HT, Xu LS, Li DF, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on liver oxidative stress, TNF- α and TGF- β 1 in rats with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J South Med Univ*, 2013, 33(11): 1661-1664.
- [14] Mahmoud AA, Bakir AS, Shabana SS. Serum TGF- β , Serum MMP-1, and HOMA-IR as non-invasive predictors of fibrosis in Egyptian patients with NAFLD [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2012, 18(5): 327-333.
- [15] V'uchnova ES, Babina SM. 2nd prize in the competition of works in hepatology GSSR 2010 new approaches to treatment of patients with Nash type 2 diabetes [J]. *Exp Clin Gastroenterol*, 2011, 8(1): 91-96.
- [16] Hashimoto E, Tani M, Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(Suppl 4): 64-70.
- [17] Rostami S, Parsian H. Hyaluronic Acid: from biochemical characteristics to its clinical translation in assessment of liver fibrosis [J]. *Hepat Mon*, 2013, 13(12): e13787.
- [18] Sasso M, Tenger-Barna I, Zioli M, et al. Novel controlled attenuation parameter for noninvasive assessment of steatosis using Fibroscan (R): validation in chronic hepatitis C [J]. *J Viral Hepat*, 2012, 19(4): 244-222.
- [19] Myers RP, Pollett A, Kirsch R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography [J]. *Liver Int*, 2012, 32(6): 902-910.
- [20] 沈峰, 徐正婕, 潘勤, 等. 实施受控衰减参数评价脂肪肝的影响因素及重复性分析 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2013, 16(1): 59-62.

(收稿日期: 2016-04-04 修回日期: 2016-05-29)

(上接第 3492 页)

- Res Int, 2014, 2014: 640909-640914.
- [5] Cheng SS, Massaro JM, Fox CS, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the framingham heart study [J]. *Diabetes*, 2010, 59(1): 242-248.
- [6] 马笑堃, 李志臻, 秦贵军, 等. 25-羟维生素 D₃、甲状旁腺激素与 2 型糖尿病动脉硬化相关性研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(10): 836-839.
- [7] Caroli A, Poli A, Ricotta D, et al. Invited review: Dairy intake and bone health: a viewpoint from the state of the art [J]. *J Dairy Sci*, 2011, 94(11): 5249-5262.
- [8] Valdés-Ramos R, Guadarrama-López AL, Martínez-Carrillo BE, et al. Vitamins and type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2015, 15(1): 54-63.
- [9] Badawi A, Sayegh S, Sadoun E, et al. Relationship between insulin resistance and plasma vitamin D in adults [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2014, 7(7): 297-303.
- [10] 李冬梅, 张颖, 丁波, 等. 血清 25 羟维生素 D 缺乏与糖尿病肾病的关系 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(11): 970-974.
- [11] Olsen S, Mogensen CE. How often is NIDDM complicated with non-diabetic renal disease? An analysis of renal biopsies and the literature [J]. *Diabetologia*, 1996, 39(12): 1638-1645.
- [12] 邓向群, 成金罗, 张允平, 等. 血清 25-羟维生素 D 水平与 2 型糖尿病的关系 [J]. *中国医师杂志*, 2011, 13(9): 1181-1183, 1187.
- [13] 李慧敏, 缪玲, 鲁一兵, 等. 中国汉族人群维生素 D 受体基因多态性与糖尿病肾病的易感性 [J]. *中国临床康复*, 2005, 47(9): 1-4.
- [14] Lu L, Yu Z, Pan A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7): 1278-1283.

(收稿日期: 2016-04-10 修回日期: 2016-06-06)