

艾塞那肽治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的疗效观察

胡跃霜 钟 兴 潘天荣

摘要 目的 观察艾塞那肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者的临床疗效。方法 选取 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者 50 例,随机分为试验组与对照组,每组 25 例。对照组应用二甲双胍治疗,试验组在二甲双胍基础上联合应用艾塞那肽治疗。治疗前及治疗 12 周后分别测量患者身高、体重、体重指数(BMI)、腰围(WC)、糖基化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、空腹 C 肽(FCP)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TCH)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、谷丙转氨酶(ALT)、超氧化物歧化酶(SOD)、肝脏脂肪含量(LFC)。结果 两组治疗前基线资料无显著差异,治疗后试验组及对照组在 WC、HbA1c、FBG 及 LFC 方面较治疗前明显改善($P < 0.05$),且试验组较对照组改善更为显著,与对照组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 在 BMI、WC、HbA1c、FBG、FCP、SBP、TG、TCH、HDL、LDL、LFC 方面,艾塞那肽联合二甲双胍改善 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病较单纯应用二甲双胍治疗疗效显著。

关键词 艾塞那肽;二甲双胍;2 型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;疗效

中图分类号 R 977.1+5; R 587.1; R 589.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)04-0546-04
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.04.018

糖尿病的发病率逐年升高,在我国成年人中,糖尿病的患病率为 9.7%,其中 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者约占总人数的 90%,而非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)在 T2DM 患者中的患病率可达 65%~90%^[1]。在有发展为 T2DM 倾向的患者中,脂肪肝是主要决定因素之一。一旦进展为糖尿病,会进一步促进肝脏脂肪生成和进行性损伤。目前关于 NAFLD 药物治疗的疗效还没有达成一致。NAFLD

的治疗主要包括生活方式的改变和药物治疗。药物治疗方面包括胰岛素增敏剂、减重药物和抗氧化剂等,但对 NAFLD 的疗效尚不确定。Williamson et al^[2] 研究发现,同时存在 T2DM 和 NAFLD 的患者较单纯 T2DM 患者血糖更难控制,因此对 NAFLD 的干预显得尤为重要。小样本的临床研究^[3] 显示胰高血糖素样肽 1(glucagon-like peptide 1, GLP-1) 类似物能显著改善 NAFLD,但是缺少以评价 NAFLD 为主要终点的临床研究。该研究主要观察艾塞那肽联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD 的临床疗效。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2015 年 1 月~12 月安徽医科大学第二附属医院内分泌科住院部及门诊收治的 T2DM 合并 NAFLD 患者 50 例作为研究对象。将全部患者随机分为试验组与对照组,每组 25 例,试验组:男 19 例,女 6 例,最终完成随访 21 例(男女比例 17:4),失访 4 例,年龄 33~58(44.65±7.47)岁。对照组:男 18 例,女 7 例,最终完成随访 20 例(男女比例 16:4),失访 5 例,31~70(45.90±9.65)岁。两组患者在年龄、体重指数(body mass index, BMI)、血压、腰围(waistline, WC)、血糖、糖基化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、血脂、肝脏脂肪含量等基线资料比较无显著差异。T2DM 纳入标准:①按 WHO 1999 年标准诊断的糖尿病患者;②空腹及餐后 2 h 胰岛素或 C 肽检查结果提示患者体内胰岛素相对缺乏;③血清谷氨酸脱羧酶抗体、血清胰岛细胞抗体、胰岛素抗体阴性;④ HbA1c < 9.0%;⑤空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) < 11.1 mmol/l。NAFLD 纳入标准^[4]:① CT 平扫肝脏密度减低且 CT 值低于脾脏,肝脾 CT 值比值 ≤ 1;② 谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和谷草转氨酶 < 100 U/L。排除标准:① 1 型糖尿病、应激性血糖升高、妊娠期糖尿病及哺乳期患者、T2DM 并发急性并发症等。② 有酗酒病史;严重心、肾疾病,除外其他原因引起的肝脏疾病。

1.2 治疗方法 对所有新诊断 T2DM 患者进行健

2017-01-13 接收

基金项目:安徽省科技厅公益性技术应用研究联动项目(项目编号:15011d04042)

作者单位:安徽医科大学第二附属医院内分泌科,合肥 230601

作者简介:胡跃霜,男,硕士研究生;

潘天荣,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: ptr1968@163.com

康教育,推荐健康生活方式和饮食结构。对照组单纯给予二甲双胍(0.5 g/粒,北京圣永制药有限公司)治疗。首周给予0.5 g 2次/d,空腹服用,第2周开始后给予0.5 g 3次/d,空腹服用。试验组给予二甲双胍联合艾塞那肽(5 μg × 60次/支;10 μg × 60次/支,美国礼来公司)治疗。首月给予5 μg 2次/d,皮下注射,次月给予10 μg 2次/d,皮下注射。

1.3 观察指标 两组患者治疗前及治疗后12周,分别测量患者身高、体重、BMI、WC、HbA1c、FBG、空腹C肽(fasting C-peptide, FCP)、三酰甘油(triglyceride, TG)、胆固醇(cholesterol, TCH)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic pressure, DBP)、ALT、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、肝脏CT值。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对t检验,两组间治疗前后比较采用成组t检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后临床参数和糖代谢指标的变化 治疗12周后,WC、HbA1c、FBG试验组及对照组均较治疗前明显下降($P < 0.05$),试验组体重、

BMI、FCP较治疗前明显下降($P < 0.05$),而对照组较治疗前无明显改变。治疗后两组间比较,试验组较对照组体重、BMI、WC、HbA1c、FBG、FCP明显下降($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组患者治疗前后血压、血脂、血生化的变化 治疗12周后,试验组SBP、TG、TCH、LDL、ALT、SOD较治疗前明显下降($P < 0.05$),HDL较治疗前明显升高($P < 0.05$)。治疗后两组间比较,试验组较对照组SBP、TG、TCH、LDL、ALT、SOD明显下降($P < 0.05$),HDL明显升高($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者治疗前后肝脏CT值的变化 治疗12周后,试验组及对照组肝右叶前上段、肝右前叶、肝右后叶、肝左内叶、肝左外叶、肝右叶后下段脂肪含量较治疗前均明显下降($P < 0.05$)。治疗后两组间比较,试验组较对照组肝右叶前上段、肝右前叶、肝右后叶、肝左内叶、肝左外叶、肝右叶后下段脂肪含量明显下降($P < 0.05$),见表3。

3 讨论

GLP-1是由回肠远端及结肠L细胞分泌的一种含有约30个氨基酸组成的肠促胰岛素^[5],其通过与靶细胞膜表面的GLP-1受体(GLP-1R)结合发挥生物学效应。GLP-1R广泛存在于胰岛细胞、肾脏细胞、肝细胞、血管平滑肌细胞等^[6],因此其生物学效应

表1 试验组与对照组治疗前后临床参数和糖代谢指标的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	试验组			对照组		
	治疗前(n=25)	治疗后(n=21)	t值	治疗前(n=25)	治疗后(n=20)	t值
体重(kg)	83.98 ± 10.07	79.45 ± 9.05*#	10.96	85.15 ± 9.78	84.58 ± 9.77	1.82
BMI(kg/m ²)	28.49 ± 2.78	26.96 ± 2.61*#	11.95	29.03 ± 3.39	28.84 ± 3.45	1.72
WC(cm)	99.35 ± 4.89	94.60 ± 4.49*#	12.35	98.60 ± 4.78	97.58 ± 4.68*	4.96
HbA1c(%)	8.04 ± 0.61	6.55 ± 0.58*#	15.31	8.12 ± 0.52	7.27 ± 0.57*	15.23
FBG(mmol/L)	9.16 ± 1.62	6.43 ± 0.58*#	7.56	9.01 ± 1.22	7.65 ± 1.39*	5.41
FCP(ng/ml)	2.75 ± 0.94	4.00 ± 0.92*#	-17.58	2.77 ± 0.95	2.88 ± 0.97	-12.87

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$; 与对照组比较:# $P < 0.05$

表2 试验组与对照组治疗前后血压、血脂、血生化变化($\bar{x} \pm s$)

项目	试验组			对照组		
	治疗前(n=25)	治疗后(n=21)	t值	治疗前(n=25)	治疗后(n=20)	t值
SBP(kPa)	17.49 ± 2.05	16.05 ± 1.82*#	6.99	17.41 ± 2.02	17.44 ± 1.99	-0.35
DBP(kPa)	11.83 ± 1.15	11.88 ± 1.10	-0.75	11.69 ± 1.12	11.76 ± 1.12	-1.42
TG(mmol/L)	2.79 ± 1.31	1.87 ± 1.07*#	8.43	3.04 ± 2.07	3.00 ± 1.85	0.35
TCH(mmol/L)	4.98 ± 0.76	4.22 ± 0.85*#	6.27	5.09 ± 1.01	4.99 ± 1.22	0.74
HDL(mmol/L)	1.04 ± 0.44	2.00 ± 0.37*#	-14.98	1.11 ± 0.43	1.22 ± 0.87	-0.74
LDL(mmol/L)	3.30 ± 0.68	2.54 ± 0.65*#	6.41	3.43 ± 0.76	3.38 ± 0.95	0.33
ALT(U/L)	38.70 ± 15.30	26.45 ± 7.66*#	5.57	40.05 ± 15.83	39.05 ± 14.83	1.65
SOD(U/ml)	203.60 ± 58.46	180.20 ± 50.10*#	5.85	202.05 ± 60.38	199.30 ± 56.53	1.06

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$; 与对照组比较:# $P < 0.05$

表3 试验组与对照组治疗前后肝脏 CT 值的变化(Hu $\bar{x} \pm s$)

项目	试验组			对照组		
	治疗前(n=25)	治疗后(n=21)	t 值	治疗前(n=25)	治疗后(n=20)	t 值
肝右叶前上段	40.77 ± 6.91	50.75 ± 4.84* #	-14.51	41.75 ± 8.10	44.55 ± 7.79*	-15.74
肝右前叶	38.91 ± 6.88	51.57 ± 4.17* #	-12.12	39.90 ± 6.13	41.85 ± 6.30*	-5.95
肝右后叶	44.47 ± 5.77	52.21 ± 3.21* #	-11.15	45.95 ± 5.38	47.40 ± 5.92*	-4.49
肝左内叶	41.25 ± 7.03	52.00 ± 3.70* #	-11.70	42.40 ± 5.79	45.28 ± 5.64*	-4.78
肝左外叶	39.93 ± 7.02	51.26 ± 3.56* #	-13.28	40.85 ± 9.88	45.85 ± 8.15*	-4.80
肝右叶后下段	44.53 ± 6.82	53.94 ± 3.09* #	-6.66	45.32 ± 6.42	48.13 ± 5.65*	-3.38

与同组治疗前比较: * P < 0.05; 与对照组比较: # P < 0.05

较广泛。艾塞那肽是目前临床上最常见的 GLP-1R 激动剂之一,使用较广泛。

艾塞那肽通过葡萄糖浓度依赖性的方式促进胰岛素分泌,抑制胰高血糖素分泌,促进胰岛 β 细胞增殖、分化,抑制其凋亡^[7]从而起到降糖、保护胰岛功能的作用;通过作用于下丘脑摄食中枢以及胃肠道迷走神经从而抑制食欲、减少胃排空而减轻体重^[8]。本研究显示与单用二甲双胍治疗相比,艾塞那肽联合二甲双胍治疗在降低空腹血糖方面,联合用药组较单纯用药组平均降低 1.2 mmol/L;在改善 FCP 水平方面,联合用药组较单纯用药组平均升高 1.1 ng/ml;在减轻体重方面,联合用药组较单纯用药组平均下降 4 kg,因此联合用药组可以更好地控制血糖、保护胰岛 β 细胞功能及减轻体重。

T2DM 与脂肪肝的发病机制具有许多相同点,目前“二次打击学说”认为胰岛素抵抗和高胰岛素血症是 NAFLD 发病的主要因素。胰岛素抵抗时,机体脂肪分解增加,血浆中游离脂肪酸升高,肝脏合成 TG 增加,导致高脂血症及脂肪肝。大量肝细胞脂肪变性后,肝细胞氧化应激水平升高,膜的通透性增加,导致转氨酶水平随之升高及肝细胞表面的胰岛素受体下调,与胰岛素结合的能力下降,反过来又加重胰岛素抵抗,形成恶性循环。Razavizade et al^[9] 研究发现二甲双胍治疗 NAFLD 4 个月后肝脏脂肪含量明显减低,然而, Omer et al^[10] 研究发现二甲双胍对 NAFLD 无效。本研究显示单纯二甲双胍组治疗后肝脏 CT 值较治疗前平均增加 1.4 ~ 5.0 Hu,治疗后较治疗前有明显改善,差异有统计学意义。因此目前对于单纯应用二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD 的疗效,结果不一致,考虑可能与入选的病例的病程、疗程等因素不同有关。本研究还显示与单纯应用二甲双胍治疗相比,艾塞那肽联合二甲双胍治疗组,血清转氨酶水平平均下降 11 U/L,肝脏 CT 值方面平均增加 8 ~ 10 Hu,两者均较单药治疗组有显著改善,差异有统计学意义。Tushuizen et

al^[11] 研究发现,在男性白人 T2DM 患者中艾塞那肽与 GLP-1R 结合后可以通过改善胰岛素敏感性、降低氧化应激水平、增加脂肪酸的 β 氧化从而降低血清转氨酶、减轻肝脏脂肪堆积,从而改善肝脏组织学变化,结果与本试验相似。考虑其作用机制^[12]可能为艾塞那肽与肝细胞表面的 GLP-1R 结合增加胰岛素的敏感性,降低肝细胞氧化应激水平,改善肝细胞膜的稳定性从而降低血清转氨酶水平,降低肝细胞脂质过氧化从而起到治疗脂肪肝的作用。另外,美国肝脏病研究协会认为,体重下降 5% 以上就可改善脂肪肝,因此 GLP-1RA 改善脂肪肝的作用也可能通过降低体重的途径实现。

本研究显示二甲双胍组在试验前后血脂无明显变化,但艾塞那肽联合二甲双胍治疗组在治疗后 TG 平均下降 0.92 mmol/L, TCH 平均下降 0.76 mmol/L, HDL 平均升高 0.96 mmol/L, LDL 平均下降 0.76 mmol/L, 收缩压平均下降 1.44 kPa, 均较治疗前明显改善。其机制^[13-14]可能为, GLP-1 通过与肝细胞表面的 GLP-1R 结合,增加肝脏 ApoE 蛋白的表达从而降低 TG、TCH、LDL 的合成而发挥调脂作用。另外,由于 GLP-1RA 可以促进胰岛素的分泌,后者可以增加脂肪酸的 β 氧化,从而降低 TG 水平。因此 GLP-1RA 可能也通过胰岛素通路降低血脂,进一步降低肝脏脂肪含量。

综上所述,艾塞那肽联合二甲双胍治疗 T2DM 合并 NAFLD 患者,不仅能良好地控制血糖,改善体重,而且能降低转氨酶,改善肝脏脂肪含量,给患者带来更好的获益。

参考文献

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[J]. 中国糖尿病杂志 2010 20(1): S2.
 [2] Williamson R M, Price J F, Glancy S, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study [J]. Diabetes Care 2011 34(5): 1139-44.

- [3] 范 慧,潘清蓉,刘 佳,等. 艾塞那肽改善肥胖 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的疗效观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2014 22(9): 820-3.
- [4] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊断标准 [S]. 中华肝脏病杂志, 2003, 11: 71.
- [5] Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands [J]. *Br J Pharmacol*, 2012, 166(1): 27-41.
- [6] Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases [J]. *Metabolism*, 2012, 61(10): 1422-34.
- [7] Larsson H, Holst J J, Ahren B. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic glucose production indirectly through insulin and glucagon in humans [J]. *Acta Physiol Scand*, 1993, 160(4): 413-22.
- [8] Gutzwiller J P, Drewe J, Göke B, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes satiety and reduces food intake in patients with diabetes mellitus type 2 [J]. *Am J Physiol*, 1999, 276(5 Pt 2): R1541-4.
- [9] Razavizade M, Jamali R, Arj A, et al. The effect of pioglitazone and metformin on liver function tests, insulin resistance, and liver fat content in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized double blinded clinical trial [J]. *Hepat Mon*, 2013, 13(5): e9270.
- [10] Omer Z, Cetinkalp S, Akyildiz M, et al. Efficacy of insulin-sensitizing agents in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 22(1): 18-23.
- [11] Tushuizen M E, Bunck M C, Pouwels P J, et al. Incretin mimetics as a novel therapeutic option for hepatic steatosis [J]. *Liver Int*, 2006, 26(8): 1015-7.
- [12] Trevaskis J L, Griffin P S, Wittmer C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(8): G762-72.
- [13] 朱延华,翁建平. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂类药物的临床应用 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(10): 942-6.
- [14] Lee J, Hong S W, Chae S W, et al. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e31394.

Effect of Exenatide therapy in type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease

Hu Yueshuang, Zhong Xing, Pan Tianrong

(Dept of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract Objective To observe the therapeutic effect of exenatide combined with metformin therapy in type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease. **Methods** 50 patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease were randomly divided into experimental group and control group with 25 cases in each. The control group were treated with metformin, the experimental group were treated with exenatide on the basis of metformin. Before treatment and at the end of 12-week treatment, patients height, weight, body mass index (BMI), waistline (WC), glycated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG), fasting C-peptide (FCP), triglyceride (TG), cholesterol (TCH), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), systolic pressure (SBP), diastolic pressure (DBP), alanine aminotransferase (ALT), superoxide dismutase (SOD), liver lipid contents (LFC) were detected. **Results** Baseline data were not significantly different between the two groups. Compared to baseline, WC, HbA1c, FBG and LFC in experimental group and control group were obviously improved after treatment ($P < 0.05$), and the experimental group improved more significantly than control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Exenatide combined with metformin has an obvious therapeutic effect on BMI, WC, HbA1c, FBG, FCP, SBP, TG, TCH, HDL, LDL, LFC than mere metformin treatment in treatment of type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver disease.

Key words exenatide; metformin; type 2 diabetes; nonalcoholic fatty liver disease; therapeutic effect