

利拉鲁肽对 2 型糖尿病肥胖患者 NT-proBNP 的影响

杨梅柳 张馨允^① 杨雪茜^② 董小波^① 杨颖慧^①

华北理工大学冀唐学院 河北唐山 063000; ^①开滦总医院; ^②唐山市第九医院

[摘要] ①目的 探讨利拉鲁肽对 2 型糖尿病肥胖患者胰岛素水平及 N-末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)的影响。②方法 选取内分泌科住院的 2 型糖尿病肥胖患者 38 例,应用利拉鲁肽 1.8mg 皮下注射,1 次/d,测量患者体质量、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c),NT-proBNP,计算胰岛素抵抗指数,3 个月复查上述指标。③结果 治疗后,患者体质量指数(BMI)、空腹血糖、HbA1c 及胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)明显下降,NT-proBNP 明显升高。④结论 短期应用利拉鲁肽能够降低 2 型糖尿病肥胖患者的体质量,改善胰岛素抵抗及增加患者 NT-proBNP 水平。

[关键词] 利拉鲁肽 肥胖 2 型糖尿病 N-末端 B 型利钠肽原

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-2694(2017)01-

Influence of liraglutide on NT-proBNP in patients with obese type 2 diabetes mellitus YANG Meiliu, ZHANG Xinyun, YANG Xueqian, et al (Jitang College, North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China)

[ABSTRACT] **Objective** To explore the effect of liraglutide on the level of insulin and NT-proBNP in obese type 2 diabetic patients. **Methods** A total of 38 obese type 2 diabetic patients were included in this clinical study. The patients were subcutaneously injected with liraglutide 1.8mg once daily. Weight, fasting blood glucose, fasting insulin, HbA1c, NT-proBNP, and insulin resistance index were measured. After 3 months therapy, all of the parameters were measured again. **Results** Liraglutide treatment caused significant reduction of the body mass index, fasting blood glucose, HbA1c and HOMA-IR, but the level NT-proBNP was significantly increased. **Conclusion** Short term application of liraglutide significantly reduces weight, improve insulin resistance and increase the level of NT-proBNP in obese type 2 diabetic patients.

[KEY WORDS] Liraglutide. Obese. Type 2 diabetic. NT-proBNP

肥胖是 2 型糖尿病常见的伴发病,研究显示大部分 2 型糖尿患者体质量超重或肥胖,也可以说超重或肥胖的患者具有 2 型糖尿病的高危风险,而肥胖及 2 型糖尿病都是心血管疾病的危险因素^[1]。利拉鲁肽是一种治疗 2 型糖尿病的新型药物,利拉鲁肽能够以葡萄糖浓度依

赖的模式刺激胰岛素分泌,同时以葡萄糖浓度依赖的模式降低过高胰高糖素的分泌。研究发现其有明显的减轻体质量的作用^[2]。本实验主要观察应用利拉鲁肽后患者临床各指标及 NT-proBNP 的变化,分析利拉鲁肽对 2 型糖尿病肥胖患者的疗效及安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 2~11 月于开滦医院内分泌科住院的 2 型糖尿病肥胖患者 38 例,体质量指数(BMI) $>30\text{kg}/\text{m}^2$,男 17 例,女 21 例,年龄 35~55 岁。2 型糖尿病患者按照 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病的诊断和

【基金项目】河北省卫生厅医学科学研究重点课题项目(编号:20150841)。

【作者简介】杨梅柳(1984.1-),女,博士。研究方向:内分泌与代谢病。

【通讯作者】张馨允。

分型标准,排除具有急、慢性并发症、肝功、肾功异常患者。

1.2 研究方法 本研究为观察性实验,入选患者应用利拉鲁肽注射液(诺和力,丹麦诺和诺德制药公司)皮下注射治疗,起始剂量为 0.6mg, 1次/d,剂量调整期为3周,增至利拉鲁肽1.8mg,观察疗程共 3 个月。检测指标记录所有患者的一般资料,并于治疗期前后按照个体病情检测 BMI、空腹血糖、空腹胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c);行口服葡萄糖耐量试验(OGTT)并计算胰岛素抵抗指数($HOMA-IR = FBG \times Fins / 22.5$)及检测 NT-proBNP 水平。OGTT 检查方法:在禁食 10~12 小时后,将 75g 葡萄糖溶于 300mL 白开水 5 分钟内饮完,分别于 0、30、60、120、180 分钟抽静脉血测定血糖、胰岛素水平。NT-proBNP 检测方法:抽取空腹肘静脉血 5mL,室温下静置 10 分钟,以 3000r/min 高速离心 5 分钟(离心半径 15cm),取上层

血清,置于-30℃冰箱中待测,采用罗氏 E411 全自动化学发光分析仪电化学发光法测定血清 NT-proBNP 水平,试剂盒由罗氏公司提供。

1.3 统计学方法 所有数据应用 SPSS 18.0 软件处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 结果显示,应用利拉鲁肽 1.8mg, 1 次/d,皮下注射,治疗 3 个月后患者 BMI、空腹血糖、HbA1c 及 HOMA-IR 明显下降($P < 0.05$),空腹胰岛素未见明显改变($P > 0.05$),患者的 NT-proBNP 较治疗前水平增高($P < 0.05$),见表 1。

2.2 低血糖及不良反应 整个治疗过程中,无严重低血糖事件发生,12 例发生恶心、呕吐、腹胀等胃肠道反应,均在治疗 1 个月症状减轻,患者继续治疗。无其他不良反应事件。

表 1 利拉鲁肽治疗前后各项临床检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	BMI (kg/m ²)	空腹血糖 (mmol/L)	空腹胰岛素 (mmol/L)	HbA1c (%)	NT-proBNP (pg/L)	HOMA-IR
治疗前	31.84±1.46	9.37±1.05	13.40±1.78	8.11±0.51	66.87±10.83	5.61±1.14
治疗后	29.24±0.91	6.23±0.37	13.52±1.76	6.94±0.61	87.05±12.03	3.75±0.54
<i>t</i>	15.081	17.514	-1.034	17.968	-12.291	13.567
<i>P</i>	0.000	0.000	0.308	0.000	0.000	0.000

3 讨论

肥胖是 2 型糖尿病的风险因素,有研究显示肥胖的男性患糖尿病的风险是非肥胖者的 7 倍,肥胖的女性患糖尿病的风险是非肥胖者的 12 倍^[3]。肥胖还是心血管疾病的高危风险因素^[4],肥胖合并 2 型糖尿病患者患心血管疾病的风险更高^[5],因此对于肥胖伴 2 型糖尿病患者严格控制血糖并使体质量减轻,能预防或延缓其发生心血管疾病,利拉鲁肽就是一种可以治疗 2 型糖尿病又可以使患者体质量减轻的新型药物。

利拉鲁肽是胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,主要用于 2 型糖尿病的治疗^[6]。GLP-1 是一种内源性肠促胰岛素激素,主要由位于回肠和结肠的 L 细胞合成和分泌,以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,增加外周组织对葡萄糖的利用,抑制胰高血糖素的分泌,抑制糖原异生,肝糖输出减少,空腹血糖也减少^[7]。GLP-1 受体还分布于下丘脑,抑制食欲,延缓胃排空,增加饱腹感,使患者体质量下降^[8]。

本实验中观察对象为肥胖伴 2 型糖尿病患者

者,应用利拉鲁肽治疗后患者空腹血糖明显下降,胰岛素抵抗指数明显降低,说明患者胰岛素敏感性增强,治疗过程中有31.6%的患者出现胃肠道反应,在治疗1个月后,患者的症状减轻,3个月后,患者BMI明显下降。说明应用利拉鲁肽可使肥胖高血糖患者获益。

GLP-1受体在体内广泛分布,在心脏也有其受体分布,有研究显示,GLP-1受体激动剂利拉鲁肽可通过减少活性氧产生、激活相关信号通路、抑制细胞凋亡,减轻高糖环境下的心肌细胞损伤^[9]。

脑钠肽及其氨基末端产物N-末端B型利钠肽原(NT-proBNP)是由心脏分泌的心脏血管神经激素,NT-proBNP是BNP裂解后的短链,其体外稳定性强,血浆浓度增加能够反映心室容量扩大、压力负荷加重,目前已经成为心力衰竭诊断的重要指标^[10]。有研究显示超重或肥胖患者血浆NT-proBNP水平是降低的^[11]。本实验中,选取肥胖的2型糖尿病患者,治疗后NT-proBNP水平较治疗前升高。研究显示2型糖尿病患者病程越长,脑钠肽水平越高,可能是因为心肌原发性损伤加重,舒张功能受限诱发心力衰竭,而肥胖的患者NT-proBNP的水平较非肥胖者是下降的,有人认为是因为肥胖状态下,脂肪细胞表达的利钠肽清除受体表达增加,脑钠肽水平下降^[12],肥胖患者NT-proBNP浓度下降可能是通过利钠肽清除受体途径。而肥胖导致的心脏激素合成分泌减少也可能是NT-proBNP浓度下降的原因。脑钠肽的水平在临床上心力衰竭的定量标志物,2型糖尿病肥胖患者其水平会下降,说明对2型糖尿病肥胖患者心脏功能监测应更加重视。应用利拉鲁肽短期治疗后,患者的NT-proBNP水平有所增高,可能是通过降低了体质量,但是具体过程还不清楚。患者应用利拉鲁肽后血NT-proBNP水平升高,对心肌是否有损害,有待进一步研究。有研究显示利拉鲁肽对动脉粥样硬化有利的影响,一项关于利拉鲁肽对血管内皮影响的前瞻性研究显示应用利

拉鲁肽组患者治疗后NT-proBNP有所改善,对于2型糖尿病患者早期应用利拉鲁肽不影响患者内皮功能,对心脏功能具有保护作用,延缓动脉粥样硬化的进展^[13]。另一项针对高血压伴2型糖尿病患者应用利拉鲁肽的研究显示,对于超重或肥胖的高血压患者利拉鲁肽可以促进尿钠排泄使患者受益^[14]。基础研究显示GLP-1受体激动剂利拉鲁肽可通过减少活性氧(ROS)产生、激活磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B-一氧化氮合酶-一氧化氮(PI3K-Akt-eNOS-NO)信号通路、抑制细胞凋亡,减轻高糖环境下缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤^[9]。有研究显示运动促进脂肪分解,胰岛素水平下降,脑钠肽水平升高^[15],但是胰岛素水平下降与脑钠肽之间的联系还不清楚。

应用利拉鲁肽治疗,无严重低血糖事件发生,提示其作用较为平缓,其以葡萄糖浓度依赖的方式促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素。但其消化道症状比较明显,31.6%的患者有发生恶心、呕吐、腹胀等胃肠道反应,均出现于给药初期,继续治疗患者能够耐受给药。

综上所述,2型糖尿病肥胖患者短期应用利拉鲁肽治疗可以降低血糖、减轻体质量,改善胰岛素抵抗,还能使患者NT-proBNP水平升高,虽有较多的患者会出现轻微的消化道症状,但是总体还是比较安全,能够使患者获益的。

参考文献

- [1] Daousi C, Casson IF, Gill GV, et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: association with cardiovascular risk factors[J]. *Postgrad Med J*, 2006, 82(966): 280-284
- [2] Wajcberg E, Amarah A. Liraglutide in the management of type 2 diabetes[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2010, 4: 279-290
- [3] Guh DP, Zhang W, Bansback N, et al. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Public Health*, 2009, 9: 88
- [4] Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, et al. Association of overweight with increased risk

- of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels; a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons[J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(16): 1720-1728
- [5] Jonsson S, Hedblad B, Engstrom G, et al. Influence of obesity on cardiovascular risk. Twenty-three-year follow-up of 22,025 men from an urban Swedish population[J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26(8): 1046-1053
- [6] Deacon CF. Potential of liraglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2009, 5(1): 199-211
- [7] Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counter regulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 1239-1246
- [8] Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2009, 374(9701): 1606-1616
- [9] 刘玫梅, 沈云峰, 陈超, 等. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂改善高糖和缺氧/复氧致心肌细胞损伤的实验研究[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(4): 311-316
- [10] Bruno G, Barutta F, Landi A, et al. Levels of N-terminal pro brain natriuretic peptide are enhanced in people with the uncomplicated metabolic syndrome; a case-cohort analysis of the population-based casale monferrato study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(4): 360-367
- [11] Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels[J]. *Circulation*, 2004, 109(5): 594-600
- [12] Malavazos AE, Morricone L, Marocchi A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and echocardiographic abnormalities in severely obese patients; correlation with visceral fat[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(6): 1211-1213
- [13] Nomoto H, Miyoshi H, Furumoto T, et al. A Comparison of the Effects of the GLP-1 Analogue Liraglutide and Insulin Glargine on Endothelial Function and Metabolic Parameters: a randomized, controlled trial sapporo athero-Incretin study 2(SAIS2)[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0135854
- [14] Lovshin JA, Barnie A, DeAlmeida A, et al. Liraglutide promotes natriuresis but does not increase circulating levels of atrial natriuretic peptide in hypertensive subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 132-139
- [15] Chainani-wu N, Weidner G, Purnell DM, et al. Relation of B-type natriuretic peptide levels to body mass index after comprehensive lifestyle changes[J]. *A J Cardiol*, 2010, 105(11): 1570-1576

(2016-06-26 收稿)(库雪飞 编辑)