

超声测量心外膜脂肪厚度评价利拉鲁肽治疗肥胖型 2 型糖尿病的疗效

李影 礼广森 张萍 刘雪薇

摘要 **目的** 应用超声测量心外膜脂肪(EAT)厚度,探讨其在评价利拉鲁肽治疗肥胖型 2 型糖尿病(T2DM)疗效中的价值。**方法** 纳入 36 例肥胖型 T2DM 患者,采取利拉鲁肽单一药物治疗。分别于治疗前和治疗 3 个月后应用超声测量患者的 EAT 厚度,同时检测体格指标和空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)等实验室指标。分析治疗前后 EAT 的变化与体格指标的变化之间的关系。**结果** 肥胖型 T2DM 患者治疗后 EAT 厚度较治疗前明显降低[(6.42±1.48)mm vs. (9.14±2.39)mm],差异有统计学意义($P<0.05$);且 EAT 厚度变化与腰围、臀围及体质量指数变化呈正相关($r=0.878, 0.899, 0.846$, 均 $P<0.05$)。**结论** 应用超声测量 EAT 厚度可间接评估利拉鲁肽治疗肥胖型 T2DM 的疗效。

关键词 超声心动描记术;2 型糖尿病,肥胖型;利拉鲁肽;心外膜脂肪组织

[中图分类号]R540.45;R587.1

[文献标识码]A

Effect of liraglutide on epicardial adipose tissue thickness measured by echocardiography in patients with obese type 2 diabetes mellitus

LI Ying, LI Guangsen, ZHANG Ping, LIU Xuewei

Department of Ultrasound, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning 116027, China

ABSTRACT **Objective** To measure the epicardial adipose tissue (EAT) thickness by echocardiography and to evaluate the effect in patients with obese type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated with liraglutide. **Methods** Thirty-six patients with obese T2DM were included and treated with liraglutide monotherapy. EAT thickness was measured by echocardiography before treatment and after 3-month treatment, meanwhile anthropometric indicators and biochemical indicators (fasting blood-glucose, HbA1c, et al) were detected. The correlation between variation of EAT thickness and variation of anthropometric indicators before and after 3-month treatment was analyzed. **Results** EAT thickness was reduced significantly after treatment [(6.42±1.48)mm vs. (9.14±2.39)mm, $P<0.05$]. Especially, the variation of EAT thickness had significantly positive correlation with the variation of waist circumference, hip circumference and body mass index ($r=0.878, 0.899, 0.846$, all $P<0.05$). **Conclusion** EAT measured by echocardiography can assess the efficacy of liraglutide in patients with obese T2DM.

KEY WORDS Echocardiography; Type 2 diabetes mellitus, obese; Liraglutide; Epicardial adipose tissue

肥胖与糖尿病的相关性达 44%,其中内脏脂肪堆积是心血管、代谢性疾病的首要因素之一^[1]。心外膜脂肪(epicardial adipose tissue, EAT)作为一种特殊的内脏脂肪,已被证实与糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、代谢性疾病等疾病的发生呈正相关^[2]。因此对于肥胖型 2 型糖尿病(obese type 2 diabetes

mellitus, T2DM)患者在有效控制血糖的基础上,还需控制 EAT 含量。研究^[3-4]表明,利拉鲁肽除可有效降糖外,还可降低机体脂肪含量。目前应用利拉鲁肽降低 EAT 的报道较少。本研究应用超声测量 EAT 厚度,探讨超声在评价利拉鲁肽治疗肥胖型 T2DM 疗效中的价值。

资料与方法

一、临床资料

选取2016年3月至2018年5月在我院就诊的肥胖型T2DM患者36例,男16例,女20例,年龄18~63岁,平均(43.50±12.60)岁;体质指数(BMI)25.2~37.5 kg/m²,平均(30.70±5.23) kg/m²;腰围82.1~105.5 cm,平均(97.51±6.79)cm;糖化血红蛋白(HbA1c)6.5%~12.9%,平均(9.96±2.84)%。

肥胖型T2DM的诊断标准:①根据美国糖尿病学会关于糖尿病诊断标准,空腹血糖≥7.0 mmol/L,或任意点血糖≥11.1 mmol/L,或75g葡萄糖负荷2 h血糖≥11.1 mmol/L;②BMI >25 kg/m²。排除标准:①有利拉鲁肽禁忌的患者,如过敏及严重胃肠道反应者;②妊娠或哺乳期女性;③有心、肝、肾等脏器功能损伤者;④甲状腺、库欣综合征等内分泌疾病;⑤T2DM合并酮症酸中毒等急症或严重恶性肿瘤。

本研究经我院医学伦理委员会批准;所有入组患者均签署了知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器:使用GE Vivid 9彩色多普勒超声诊断仪, M5S探头,频率1.7~3.4 MHz。

2. EAT厚度测量:受检者取左侧卧位,平稳呼吸,选取胸骨旁左室长轴切面,以主动脉瓣环为定位基准,超声束中线与右室游离壁相垂直,于心室收缩末期即心电图T波终点冻结图像,测量心肌外层与脏层心包之间的无、低或中等回声区的宽度,确立EAT厚度。连续测量3个心动周期并取其均值。本研

究均由同一心脏超声专家检测。

3. 治疗方法:在研究期间对入组患者进行饮食及运动管理。每天根据自身血糖情况,选择腹壁、大腿及前臂等部位经皮下注射利拉鲁肽(丹麦诺和诺德公司,国药准字:J20150026, 3 ml:18 ml预填充注射笔)控制血糖。初始药量为每天每次0.6 mg,1周后如无显著胃肠道、过敏等不良反应发生,可增加至每天每次1.2 mg,连续治疗3个月。

4. 观察指标:①体格指标:腰围、臀围、体质量及BMI;②实验室检测指标:空腹血糖、HbA1c、C-肽、胰岛素、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、甘油三酯(TG)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿微量白蛋白、低密度脂蛋白(LDL-C);③超声指标:EAT厚度。比较两组治疗前后各观察指标情况。

三、统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后比较行t检验。治疗前后EAT变化值与临床体格指标变化值的关系采用Pearson相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

应用利拉鲁肽治疗T2DM的3个月内,36例患者均未出现严重胃肠道等不良反应,无中途退出者。

1. 治疗后空腹血糖、HbA1c、C-肽、AST、ALT、尿微量白蛋白、TC均较治疗前明显降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);TG、HDL-C、LDL-C治疗后虽有所改善,但与治疗前比较差异均无统计学意义。见表1。

表1 T2DM患者治疗前后实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	C-肽 (ng/ml)	胰岛素 (mU/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	尿微量白蛋白 (mg/L)
治疗前	11.43±2.46	9.96±2.84	1.77±0.91	14.12(10.21)	5.10±1.04	2.41±2.23	1.20±0.38	2.57±1.06	23.62(18.87)	31.62(21.87)	37.12(23.24)
治疗后	8.54±2.36	7.48±1.58	2.71±0.94	13.20(9.14)	4.43±0.60	1.84±0.79	1.27±0.30	2.44±0.69	19.20(15.12)	20.02(18.87)	41.00(10.00)
P值	0.000	0.003	0.020	0.053	0.030	0.372	0.354	0.612	0.008	0.006	0.021

FBG:空腹血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白;LDL-C:低密度脂蛋白;AST:天门冬氨酸氨基转移酶;ALT:丙氨酸氨基转移酶

2. 治疗后患者的BMI、体质量、腰围及臀围均较治疗前降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表2。

表2 T2DM患者治疗前后体格指标比较($\bar{x} \pm s$)

时间	体质量(kg)	腰围(cm)	臀围(cm)	BMI(kg/m ²)
治疗前	87.81±17.94	97.51±6.79	104.24±8.39	30.70±5.23
治疗后	81.98±16.96	91.58±7.19	97.98±7.09	28.72±4.95
P值	0.000	0.001	0.001	0.002

BMI:体质指数

3. EAT厚度治疗前为(9.14±2.39)mm,治疗后降至(6.42±1.48)mm,差异有统计学意义($P = 0.001$)。见图1。

4. 经Pearson相关分析得出,治疗前后EAT厚度变化值与



A: 治疗前,ETA厚度为10.6 mm; B: 治疗后,ETA厚度为7.1 mm

图1 同一T2DM患者治疗前后EAT声像图(白色箭头1:主动脉瓣环;白色箭头2:心外膜脂肪组织;AO:主动脉;LA:左房;LV:左室;RV:右室)

腰围、臀围及BMI治疗前后变化值呈正相关($r = 0.878$ 、 0.899 、 0.846 ,均 $P < 0.05$),见图2~4。

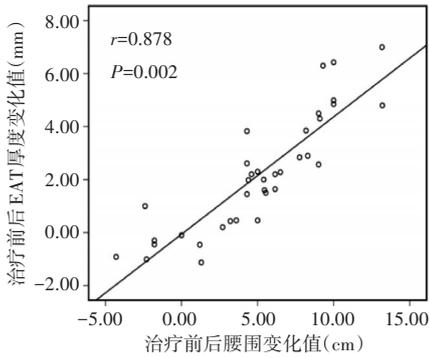


图2 治疗前后EAT厚度变化值与治疗前后腰围变化值相关性散点图

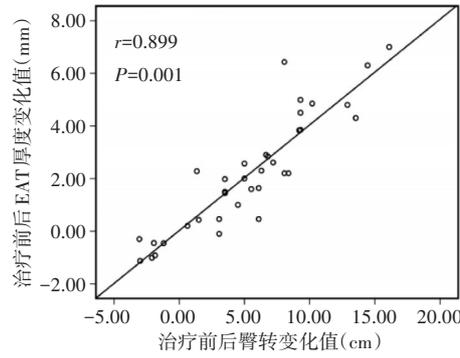


图3 治疗前后EAT厚度变化值与治疗前后臀围变化值相关性散点图

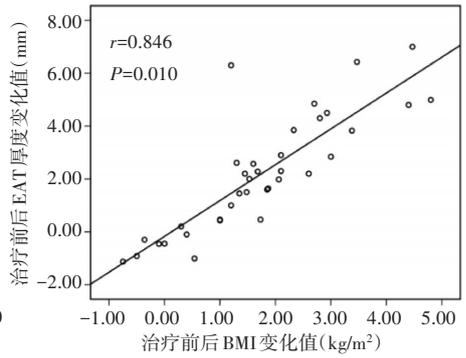


图4 治疗前后EAT厚度变化值与治疗前后BMI变化值相关性散点图

讨 论

脂肪根据分布部位分为皮下脂肪组织和内脏脂肪组织。正常时脂肪的生成与消化速率趋于相同。肥胖者其脂肪分解作用加强,产生的游离脂肪酸促进脂肪细胞分化和堆积,进一步加重肥胖。有研究^[5]表明内脏脂肪组织(尤其是EAT)的分解能力较皮下脂肪组织强。T2DM患者主要为内脏型肥胖。EAT是位于脏层心包与心肌之间的一种特殊的内脏脂肪,Iacobellis等^[6]提出EAT可作为评估内脏脂肪的特征性指标。心肌、冠状动脉与EAT间无筋膜结构,EAT分泌大量细胞因子(脂联素、IL-6等)可以直接损害心血管功能^[7]。有资料^[8]显示,在排除年龄、Hb1Ac、血压等外,EAT可作为冠状动脉粥样硬化性心脏病的单独风险指标。因此降低T2DM患者机体脂肪(尤其是EAT)具有重要意义。利拉鲁肽有降低血糖、调节代谢及减轻机体脂肪等效果。本研究结果显示在治疗3个月后,患者的空腹血糖和Hb1Ac均明显下降,证实了该药物可有效降低血糖;另外血清C-肽水平在治疗后也有所提高,说明胰岛的功能在利拉鲁肽治疗后有所恢复。本研究结果证实利拉鲁肽的降低脂肪(尤其是EAT)作用,可改善代谢和保护心血管功能。

传统评估内脏脂肪的方法,如腰围、BMI等无法排除皮下脂肪的干扰。MRI和CT虽然是测量内脏脂肪的金标准,但由于耗时长、费用高、有辐射等缺点,不适合随访研究。超声检查经济便利、重复性好、无辐射,用其观察内脏脂肪随时间的变化更有优势。Koda等^[9]研究结果显示经超声获取的内脏脂肪指数及内脏脂肪厚度与MRI测得的内脏脂肪容积显著相关;该研究表明超声可替代MRI和CT评估脂肪分布。Iacobellis等^[6]研究表明应用超声心动图测量的EAT厚度与经MRI测量的EAT容积有很好的相关性。因此本研究应用心脏超声获取EAT厚度的方式相对可靠。本研究经分析发现,治疗前后EAT厚度变化值与BMI、腰围及臀围治疗前后变化值呈显著正相关($r=0.878, 0.899, 0.846, 均P<0.05$),说明利拉鲁肽对EAT的作用较为明显,其变化与机体整体脂肪变化紧密相关。因此应用超声获取EAT厚度及其变化可了解机体脂肪含量的变化趋势。

综上所述,应用超声心动图测量EAT厚度,可间接评估利拉鲁肽治疗肥胖型T2DM患者的疗效。

参考文献

- [1] Gao Y, Wang YC, Lu CQ, et al. Correlations between the abdominal fat-related parameters and severity of coronary artery disease assessed by computed tomography [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2018, 8(6):579-587.
- [2] Sengul C, Ozveren O. Epicardial adipose tissue: a review of physiology, pathophysiology, and clinical applications [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2013, 13(3):261-265.
- [3] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD) [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1224-1230.
- [4] Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(10):2046-2055.
- [5] Lima-Martinez MM, Blandinier C, Iacobellis G. Epicardial adipose tissue: more than a simple fat deposit? [J]. *Endocrinol Nutr*, 2013, 60(6):320-328.
- [6] Iacobellis G, Assael F, Ribaldo MC, et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction [J]. *Obes Res*, 2003, 11(2):304-310.
- [7] Matloch Z, Kotulak T, Haluzik M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease [J]. *Physiol Res*, 2016, 65(1):23-32.
- [8] Kim HM, Kim KJ, Lee HJ, et al. Epicardial adipose tissue thickness is an indicator for coronary artery stenosis in asymptomatic type 2 diabetic patients: its assessment by cardiac magnetic resonance [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11(1):83.
- [9] Koda M, Senda M, Kamba M, et al. Sonographic subcutaneous and visceral fat indices represent the distribution of body fat volume [J]. *Abdom Imaging*, 2007, 32(3):387-392.

(收稿日期:2019-02-19)