

脂糖代谢疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001918

从 2 型糖尿病防治指南变迁看糖尿病患者的体质量管理趋势

张爱华¹, 张赞贤², 周亚茹¹

(1. 河北医科大学第三医院内分泌科, 石家庄 050051; 2. 河北省直属机关第一门诊部, 石家庄 050051)

【摘要】随着社会生活方式的改变和人们生活水平的提高, 肥胖和 2 型糖尿病患病率快速上升, 并且已经成为全球性卫生健康问题。减轻及控制体质量有助于降低 2 型糖尿病患者的血糖水平、改善胰岛素抵抗, 从而减少相关药物的应用。因此, 体质量管理在 2 型糖尿病防治中占重要地位, 2018 年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病医学诊疗标准和 2017 年中国 2 型糖尿病防治指南, 均再次强调了体质量管理在 2 型糖尿病治疗中的重要性, 并且在生活方式干预、内科药物及代谢手术 3 个方面对 2 型糖尿病患者的体质量管理进行了更新。

【关键词】2 型糖尿病; 体质量管理; 生活方式干预; 内科药物; 代谢手术

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-09-28

A new trend for weight management in type 2 diabetes mellitus from the change of guidelines for prevention and treatment of type 2 diabetes

Zhang Aihua¹, Zhang Yunxian², Zhou Yaru¹

(1. Department of Endocrinology, The Third Hospital of Hebei Medical University;

2. The First Outpatient Department of Offices Directly Under Hebei Province)

【Abstract】The prevalence of obesity and type 2 diabetes (T2DM) which arise from the social lifestyle changes and the improvement of people's living standard, continues to rise worldwide causing serious health problems. Weight management is beneficial in the treatment of T2DM, since weight loss can improve glycocontrol, improve insulin resistance and reduce the need for anti-glucose-agent. Therefore, weight management plays an important role in the prevention and treatment of T2DM. 2018 American Diabetes Association (ADA) Standards of Medical Care in Diabetes and 2017 China Guideline for Type 2 Diabetes re-emphasizes the importance of weight management in the treatment of T2DM, and provides a new strategy for weight management in T2DM patients concerning lifestyle intervention, medical and metabolic surgery.

【Key words】type 2 diabetes; weight management; lifestyle intervention; medical; metabolic surgery

随着人们生活方式的改变, 肥胖和 2 型糖尿病的患病率不断升高, 且成为世界性的公共健康问题。肥胖, 特别是中心性肥胖, 可引起胰岛素抵抗, 增加胰岛 β 细胞的负担, 进而损害胰岛功能, 逐渐发展为 2 型糖尿病, 同时也影响 2 型糖尿病患者的血糖控制。此外, 肥胖也是冠状动脉粥样硬化性心脏病、高血压、高脂血症、高尿酸血症等代谢性疾病的危险因素。研究显示, 通过控制体质量, 可以有效延缓糖尿病前期进展为 2 型糖尿病^[1], 并且有助于 2 型糖尿病的治疗^[2]。肥胖合

并 2 型糖尿病的患者, 有效地进行体质量管理, 可以更好地控制血糖进而减少降血糖药物的应用。

目前诊断和评估肥胖严重程度最重要的指标仍是体质指数 (body mass index, BMI)。美国诊断标准为: BMI ≥ 30 kg/m² 为肥胖, 25 kg/m² $\leq$ BMI < 30 kg/m² 为超重 (美籍亚裔人群 BMI ≥ 27.5 kg/m² 为肥胖, 23 kg/m² $\leq$ BMI < 27.5 kg/m² 为超重)。我国的参考标准为: BMI ≥ 28 kg/m² 为肥胖, 24 kg/m² $\leq$ BMI < 28 kg/m² 为超重。

作者介绍: 张爱华, Email: 479242890@qq.com,

研究方向: 糖尿病慢性并发症发病机制及干预研究。

通信作者: 周亚茹, Email: zhouyaru_hc@163.com。

基金项目: 河北省科技支撑计划资助项目 (编号: 15277735D)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181105.0947.032.html>

(2018-11-06)

1 生活方式干预

科学的生活方式一直是肥胖合并 2 型糖尿病最基础的治疗^[3-4]。Look AHEAD 研究^[5]表明, 与常规管理组相比, 强化

生活方式干预组可显著降低糖尿病患者的体质量、糖化血红蛋白水平,同时还能减少患者对降糖、调脂及降压药物的需求。随访 8 年后,强化生活方式干预组和糖尿病常规管理组的体质量分别较基线减轻 4.7 kg 和 2.1 kg;强化生活方式干预组和糖尿病常规管理组相比,体质量减轻 $\geq 5\%$ 的患者比例分别为 50.3%和 35.7%,体质量减轻 $\geq 10\%$ 的患者比例分别为 26.9%和 17.2%。该项研究表明,通过生活方式干预可以对 2 型糖尿病患者进行长期有效的体质量控制^[5]。2018 年 ADA 指南中强调,应告知 2 型糖尿病患者减轻和控制体质量对健康的益处,并鼓励其积极参与强化生活方式管理计划,其中可能包括饮食控制及体质量随访。2017 年中国 2 型糖尿病防治指南也提到,生活方式干预是 2 型糖尿病治疗的基础,必须贯穿糖尿病治疗的始终。强化生活方式干预可从以下 3 方面进行。

1.1 饮食方式

摄入过多高热量食物可能是体质量增加以及 2 型糖尿病的共同起源,减少热量的摄入,实现能量负平衡,可使肝糖原的生成减少,同时增加胰岛素敏感性,进而改善胰岛 β 细胞功能^[6]。因此,限制热量是 2 型糖尿病患者体质量管理的基础措施。在提供相同热量限制的情况下,即使碳水化合物、脂肪和蛋白质各成分含量不同,但在减轻体质量方面的作用是等效的,故 2018 年 ADA 指南建议:饮食应遵循个体化原则,充分考虑患者偏好。但是,ADA 指南也特别指出,为达到体质量减轻 $>5\%$ 的控制目标,短时间内(小于 3 个月)给予热量 ≤ 800 kcal/d 的极低热量饮食干预必须谨慎,并应严密监测。2017 年中国 2 型糖尿病防治指南建议,超重和肥胖的 2 型糖尿病患者体质量控制目标为 3~6 个月内体质量减轻 5%~10%,不建议患者长期接受热量 ≤ 800 kcal/d 的极低热量饮食控制。膳食结构中,碳水化合物、脂肪所提供的热量分别应占总热量的 50%~65%、20%~30%^[7],其中单不饱和脂肪酸在总脂肪中的供能比应达到 10%~20%,是较好的膳食脂肪酸来源。对于肾功能正常的糖尿病患者,蛋白质供能应占总热量的 15%~20%,且来源应以优质动物蛋白为主,保证其所占比例超过总蛋白量的三分之一,必要时可补充复方 α -酮酸制剂。

饮食干预应在专业医务人员的指导下,结合患者的代谢控制目标和个人情况(如经济条件、健康观念、宗教信仰、风俗习惯等),采用个体化的饮食方案。合理的饮食结构是以谷类为主,包含低盐低脂低糖和富含膳食纤维的多样化饮食模式。合理的膳食结构模式可使 2 型糖尿病的患病风险降低 20%^[8]。目前,临床上常用于体质量管理的膳食模式主要是以低能量、低碳水化合物为主的饮食模式。而无论哪种膳食模式,在短时间内均可使体质量的减轻和控制获益^[9]。

1.2 运动锻炼

长期而规律的运动锻炼有助于减少身体内脂肪、加快基础代谢率、减轻体质量、增强胰岛素敏感性,从而降低血糖、降低心脏和大血管疾病危险因素,对高危人群的一级预防也

效果显著。研究标明^[10],进行持续至少 8 周的运动锻炼可以使糖化血红蛋白平均下降 0.66%。2018 年 ADA 指南建议,成年 2 型糖尿病患者每周至少应进行 150 min 的中等强度或 75 min 的高强度有氧活动,非连续 2 d 的 2 次抗阻运动,尽量减少静坐时间(至少 30 min 间断 1 次)。儿童、青少年、老年人或其他糖尿病患者应根据自身情况适当调整运动方式。2017 年中国 2 型糖尿病防治指南推荐,2 型糖尿病的成年患者每周进行 ≥ 150 min 的中等强度有氧运动,如太极拳、快走、骑车、高尔夫球和羽毛球等。如无禁忌证,可进行每周 2~3 次对抗阻力运动(间隔 ≥ 48 h),以锻炼肌肉力量和耐力。联合进行有氧运动和抗阻运动可使代谢改善更为获益。需要指出的是,运动治疗应在专业人员指导下进行,运动前要进行心肺功能及运动功能等相关评估。

1.3 行为习惯

2017 年中国 2 型糖尿病防治指南提到,健康的生活习惯,如适当增加日常活动、尽量减少静坐时间、将规律运动锻炼融入到日常生活中,将有助于体质量控制。行为习惯的改善可以参考以下方面:饮食、体质量及锻炼的自我管理;设立目标以及进行教育;解决问题的策略、抵制诱惑、减压等^[11]。

2 内科药物治疗

肥胖的 2 型糖尿病患者合理地应用内科药物,不仅可以有效降低血糖,而且有利于控制体质量和预防心血管等并发症。2017 年中国 2 型糖尿病防治指南建议,在饮食和运动控制血糖的基础上,血糖仍不达标时应及时采取药物治疗。2018 年 ADA 指南强调肥胖和超重的 2 型糖尿病患者选择降糖药物时,首先应有效控制血糖,其次在此基础上考虑使体质量减轻或对体质量影响中性的药物,尽可能避免应用噻唑烷二酮类、胰岛素促泌剂以及胰岛素等增重药物。指南中提到若 BMI ≥ 27 kg/m²,在饮食和运动基础上可加用减肥药物作为辅助治疗,但必须谨慎评估减肥药物的优势和风险。若治疗 3 个月后患者体质量下降 $<5\%$,或者出现其他安全性和不能耐受问题,应进一步调整治疗方案。

2.1 减轻体质量或对体质量影响中性的降糖药

胰高血糖素样肽类似物-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)受体激动剂:研究表明,GLP-1 受体激动剂在治疗 2 型糖尿病的同时可减轻体质量^[12]。目前临床上最常用的是利拉鲁肽和艾塞那肽。Domecq 等^[13]的荟萃研究显示,利拉鲁肽有明显的减重作用。LEAD 试验已证实,应用利拉鲁肽治疗后 2 型糖尿病患者的体质量明显减轻,消化道症状 7 d 以上的患者减重作用更显著,实验数据显示:利拉鲁肽剂量 1.8 mg 组和 1.2 mg 组患者体质量分别平均减轻 3.39 kg 和 3.24 kg^[14]。另有研究显示,2 型糖尿病患者在接受艾塞那肽(10 μ g,bid)和利拉鲁肽(1.8 mg,qd)治疗 26 周后,体质量分别减轻 2.87 kg 和 3.24 kg^[15]。

钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (sodium-glucose cotrans-

porter 2, SGLT-2)受体抑制剂;通过抑制肾小管对葡萄糖的重吸收,增加尿液排泄葡萄糖来降低血浆葡萄糖的含量,从而发挥降糖作用以控制血糖^[16-17]。国外临床试验研究^[18]显示, SGLT-2 受体抑制剂可使糖化血红蛋白平均下降 0.6%~0.9%,减轻体质量 1.6~2.8 kg。

双胍类:二甲双胍始终是国内外指南推荐治疗 2 型糖尿病的一线用药。可抑制肝脏葡萄糖的输出,增加葡萄糖在外周组织的摄取,以及增强胰岛素敏感性,而发挥降糖作用。临床试验表明,二甲双胍可以使糖化血红蛋白较基线下降 1.0%~1.5%,同时可使体质量减轻约 1.1 kg^[19]。UKPDS 研究显示^[19],二甲双胍可降低肥胖 2 型糖尿病患者心血管事件和死亡风险。

α -糖苷酶抑制剂:竞争性抑制 α -葡萄糖苷酶活性而延缓淀粉等碳水化合物在小肠上部的分解和吸收,主要适用于以碳水化合物为主食和餐后血糖升高的患者。目前临床常用的有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。试验研究表明,应用 α -糖苷酶抑制剂后,糖化血红蛋白下降 0.5%,可使体质量轻度减轻(平均降低 0.4 kg)或呈中性影响^[13]。

二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4)抑制剂:抑制 DPP-4 活性,减少其对活性 GLP-1 的分解,从而降低血糖。国内目前有 5 种:利格列汀、沙格列汀、维格列汀、阿格列汀、西格列汀。一项回顾性研究^[20]表明,应用 DPP-4 抑制剂治疗 1 年,基线 BMI>30 kg/m² 的 2 型糖尿病患者,体质量可轻度下降(平均减少 1.8 kg)。

2.2 减肥药物

目前国内上市的可用于减肥的药物只有奥利司他。可抑制脂肪酶活性以减少甘油三酯水解,从而限制过多热量摄入。2018 年 ADA 指南建议 BMI $\geq$ 30 kg/m² 可配合减肥的患者,以及 BMI $\geq$ 27 kg/m² 已经合并肥胖并发症(如高血压、高血脂症、2 型糖尿病等),可选择减肥药物辅助治疗。相比于单纯生活方式干预,添加奥利司他辅助减重可使肥胖合并 2 型糖尿病患者体质量下降约 2.1 kg,并且改善血糖控制水平^[21]。

3 代谢手术

相对于传统的生活方式和药物治疗,代谢手术能更好地控制肥胖 2 型糖尿病患者的血糖,同时降低心血管事件风险^[22]。Schauer 等^[23]的研究表明,代谢手术可使 85%的肥胖 2 型糖尿病患者取得完全缓解,其治疗效果优于药物治疗。2017 年中国 2 型糖尿病防治指南推荐,成人肥胖 2 型糖尿病患者首选生活方式干预及内科药物治疗,经上述治疗血糖仍控制不佳时可行代谢手术。

3.1 代谢手术适应症

目前国内行代谢手术除外科指证外,主要参考年龄、BMI、胰岛素 C 太水平及糖尿病病史。符合以下标准:年龄<65 岁;

BMI>27.5 kg/m²;胰岛素 C 肽>正常下限值的 1/2;糖尿病病史<15 年^[24]的 2 型糖尿病患者行代谢手术可取得较好效果。

2018 年 ADA 指南中提到,对于 BMI $\geq$ 40 kg/m²(亚裔美籍人 BMI $\geq$ 37.5 kg/m²)的成人 2 型糖尿病患者,以及 BMI 介于 35.0~39.9 kg/m²(亚裔美籍人 BMI 介于 32.5~37.4 kg/m²)经生活方式干预和药物治疗血糖仍控制不佳时,建议行代谢手术治疗。对于 BMI 介于 30.0~34.9 kg/m²(亚裔美籍人 BMI 介于 27.5~32.4 kg/m²)经药物治疗血糖仍控制不佳者,可以考虑行代谢手术治疗。同时指南强调代谢手术应在治疗糖尿病及胃肠外科经验丰富的医院进行,可减少手术相关并发症。2017 年中国 2 型糖尿病防治指南对代谢手术的术式和适应证等进行了修订。指南强调,患者的特殊病情、治疗过程及围手术期管理等方面涉及多个临床学科,因此建议在二级及以上医院进行。术后患者应当继续生活方式干预,并复查监测微量元素及营养状态,出院后进行长期随访。

3.2 代谢手术的主要术式与局限性

国际肥胖与代谢疾病外科联合会的研究数据^[25]表明,目前临床最常用的代谢手术术式主要为腹腔镜 Roux-en-Y 胃旁路术(45%)和腹腔镜胃袖状切除术(37%)。研究显示^[24],术后随访 1~5 年,30%~63%的患者高血糖得到缓解。糖尿病病程短(<8 年)、年龄小、未应用胰岛素治疗的患者,手术后糖尿病缓解率更高,复发率更低^[26]。

尽管代谢手术的优势已被证实,但手术仍存在一定风险,术后导致患者死亡的主要原因是肺栓塞和深静脉血栓形成^[27]。此外,还存在手术短期并发症如出血、消化道梗阻、吻合口瘘等。术后的远期并发症主要包括胆石症、营养缺乏、内疝等。因此,代谢手术的长期有效性和安全性尚待评估,手术应在治疗糖尿病和胃肠外科经验丰富,且具有多学科团队的医院进行。

综上所述,在 2 型糖尿病治疗过程中体质量管理十分必要。生活方式干预、内科药物及代谢手术是控制体质量的主要手段,良好的体质量管理有利于 2 型糖尿病的血糖控制,延缓慢性并发症的进展。国内外最新指南都进一步强化了个体化治疗原则,重视以患者个人习惯为基础,医患共同决策,以达到肥胖 2 型糖尿病患者体质量的最佳管理。

参 考 文 献

- [1] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J]. N Engl J Med, 2002, 346(6): 393-403.
- [2] Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, et al. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy?[J]. Diabetes Complications, 2014, 28(4): 506-510.
- [3] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association

- Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(25):2985–3023.
- [4] Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2):145–154.
- [5] Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention; the look AHEAD study[J]. Obesity (Silver Spring), 2014, 22(1):5–13.
- [6] 杨茜, 邹大进. 肥胖与 2 型糖尿病的共同起源: 能量过剩引发肝脏胰岛素抵抗[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(2):116–119.
- [7] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [8] Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies[J]. Endocrine, 2014, 47(1):107–116.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10):893–942.
- [10] Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials[J]. JAMA, 2001, 286:1218–1227.
- [11] Igel LI, Powell AG, Apovian CM, et al. Advances in medical therapy for weight loss and the weight-centric management of type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Atheroscler Rep, 2012, 14(1):60–69.
- [12] Sun F, Wu S, Guo S, et al. Effect of GLP-1 receptor agonists on waist circumference among type 2 diabetes patients: a systematic review and network meta-analysis[J]. Endocrine, 2015, 48(3):794–803.
- [13] Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(2):363–370.
- [14] Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial[J]. Lancet, 2009, 373(9662):473–481.
- [15] Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel group, multinational, open-label trial (LEAD-6)[J]. Lancet, 2009, 374(9683):39–47.
- [16] Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences[J]. Diab Vasc Dis Res, 2015, 12(2):78–89.
- [17] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10):865–870.
- [18] Zaccardi F, Webb DR, Huike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(8):783–794.
- [19] No authors listed. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group[J]. Lancet, 1998, 352(9131):854–865.
- [20] Kostev K, Rex J, Rockel T, et al. Effects of selected antidiabetics on weight loss—a retrospective database analysis[J]. Prim Care Diabetes, 2015, 9(1):74–77.
- [21] Aldekhail NM, Logue J, McLoone P, et al. Effect of orlistat on glycaemic control in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Obes Rev, 2015, 16(12):1071–1080.
- [22] Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations[J]. Obes Surg, 2017, 27(1):2–21.
- [23] Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes[J]. N Engl J Med, 2012, 366(17):1567–1576.
- [24] 张鹏, 郑成竹. 中国肥胖和 2 型糖尿病外科治疗指南解读[J]. 临床外科杂志, 2016, 24(1):18–20.
- [25] Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, et al. Bariatric surgery worldwide 2013[J]. Obes Surg, 2015, 25(10):1822–1832.
- [26] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes[J]. N Engl J Med, 2014, 370(21):2002–2013.
- [27] American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. ASMBS updated position statement on prophylactic measures to reduce the risk of venous thromboembolism in bariatric surgery patients[J]. Surg Obes Relat Dis, 2013, 9(4):493–497.

(责任编辑: 唐秋姗)