肥胖相关性2型糖尿病治疗新进展

邹大进*

海军军医大学肥胖与糖尿病诊治中心, 上海 200433

* 联系人, E-mail: zoudajin@hotmail.com

收稿日期: 2018-03-16; 接受日期: 2018-05-06; 网络版发表日期: 2018-08-13

摘要 肥胖相关性2型糖尿病以能量过剩为其特征, 占糖尿病总数的60%~70%。根据对能量代谢的影响, 可以将2型糖尿病的治疗方法分为三类, 能量丢失型治疗措施疗效好、预后佳, 是首选治疗方案, 能量平衡型治疗措施多为中性治疗效果, 而能量储存型治疗措施效果欠佳, 不推荐应用于早期干预。本文对近年来关于肥胖相关性2型糖尿病的饮食管理、新型降糖药物, 以及减重手术的治疗进展进行综述。

关键词 肥胖相关性2型糖尿病, 治疗, 进展

肥胖相关性2型糖尿病, 占糖尿病总数的60%~70%, 以能量过剩为其特征表现^[1]。心脑血管疾病和肿瘤在这一人群中高发, 目前治疗尚不令人满意^[2]。

根据对能量代谢的影响, 可以将2型糖尿病的治疗方法分三大类: (i) 能量丢失型(包括低碳、极低能量饮食, 肌肉训练性运动治疗, SGLT2抑制剂, GLP-1受体激动剂, 代谢手术); (ii) 能量平衡型(包括二甲双胍、DPP-4抑制剂、糖苷酶抑制剂); (iii) 能量储存型(包括胰岛素、磺脲类药物、格列奈类药物、TZD)。

能量丢失型的治疗措施针对此类型的糖尿病, 不仅疗效好而且预后佳, 是治疗的首选。能量平衡型治疗措施大多数效应处于中性, 治疗效果也不错。能量储存型治疗措施, 治疗效果不理想, 最好不要过早介入此类患者的治疗。以下介绍治疗措施的最新进展。

1 饮食管理的进展

1.1 糖尿病缓解临床试验

共入选298名身体质量指数(body mass index,

BMI)27~45 kg/m²的2型糖尿病受试者进行为期12个月的试验。分为对照组进行传统方法治疗; 干预组将减肥作为目标, 3~5个月的极低热卡饮食(825~853 kcal)。体重下降后, 适当调整能量, 保持体重。试验前停用降糖药和降压药。主要终点: 减重15 kg, HbA1c<6.5%。结果表明, 干预组平均减重10 kg, 46%患者完全缓解(HbA1c<6.5%), 74%患者不再需要服药控制血糖, 而对照组只有4%和18%。减重越多, 逆转和缓解糖尿病的比例越高。减重>15 kg, 实现86%的缓解率^[3]。极低能量饮食, 在肥胖伴2型糖尿病确诊之后应尽早实施^[3]。

1.2 间歇性禁食改变肠道菌群, 减肥降脂护肝

间歇性禁食(每隔一天禁食一次)是体重控制和改善健康的有效而自然的方法。研究发现, 与自由摄食组相比, 隔日禁食组小鼠(*Mus musculus*)在30天后出现体内总脂肪含量明显降低。间歇性禁食的作用机制包括: (1) 选择性刺激白色脂肪组织内的棕色脂肪发育, 有益于改善肥胖、胰岛素抵抗和脂肪肝。

引用格式: 邹大进. 肥胖相关性2型糖尿病治疗新进展. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 872–875

Zou D J. Advances in treatment of obesity-related type 2 diabetes (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 872–875, doi: 10.1360/N052018-00046

(2) 诱发肠道菌群发生变化, 引起乙酸盐和乳酸盐的升高, 上调米色脂肪细胞中羧酸转运蛋白-1 (MCT1) 的表达, 促进脂肪细胞的棕色化。

(3) 用抗生素杀灭这些细菌, 抑制了脂肪棕色化, 将提取的这些微生物, 移植到抗生素处理的小鼠后, 脂肪棕色化重新被激活^[4]。

1.3 极低能量饮食能够快速逆转2型糖尿病

极低能量饮食(very low calorie diet, VLCD)是指只含有正常饮食中1/4的热量。VLCD 3天即可使血糖降至正常。VLCD大幅度降低乳酸和氨基酸向葡萄糖的转化, 降低肝糖原向葡萄糖的转化率, 降低肝脏脂肪含量, 从而改善肝脏对胰岛素的敏感性^[5]。

1.4 低碳水化合物还是低脂肪是个科学问题

2017年8月底在《柳叶刀》发表了两篇来自于同一个团队的大型流行病学观察研究(PURE)的结果, 文章评估了碳水化合物、脂肪与心血管疾病和总死亡率之间的关系。即对比“多吃油”和“米面糖等主食”, 探讨哪个死得更早, 更加容易得心血管疾病。

在随访期间, 他们记录了4796例死亡和4784例心血管疾病的案例, 研究结果显示, 较高的碳水化合物摄入量(77.6% vs. 46%), 会增加总死亡率的风险; 脂肪摄入比例占35.3%时, 可使死亡率风险下降28%; 高饱和脂肪(肥肉、椰子油等)的摄入量, 可能降低中风的风险; 总脂肪、饱和脂肪、不饱和脂肪和心肌梗死、心血管疾病的风险之间没有相关性。这个结果引起了如何饮食的讨论风波。从循证医学的结果来看, 低碳饮食较低脂饮食能更好地减轻体重、减少心血管风险指标^[6]。

2 新型降糖药物的治疗进展

2.1 DPP-4抑制剂与二甲双胍的固定复方制剂治疗新诊断血糖较高的患者

对于新诊断单血糖过高($\text{HbA1c} \geq 9\%$)的2型糖尿病选用胰岛素还是先联合口服药治疗不达标再加用胰岛素, 相关指南在此处没有给予明确的证据推荐, ADA指南推荐 $\text{HbA1c} \geq 10\%$, CDS指南推荐 $\text{HbA1c} \geq 9\%$ 采取胰岛素治疗^[7]。仅依据高血糖的症状选择治疗手段是否妥当? 患者的需求在获益上血糖和体重控制同

样重要, 给药途径和低血糖发生也很重要。超重和肥胖的新诊断2型糖尿病患者选择口服药还是胰岛素是个科学问题, 需要通过临床证据来解决, 为此进行了一项临床研究, 评估新诊断2型糖尿病合并超重肥胖者, 结果表明, 与甘精胰岛素+二甲双胍组相比, 西格列汀/二甲双胍固定复方制剂低血糖和胃肠不良反应减少, 生活质量评分提高, 治疗费用明显节省^[8]。

START研究也表明, 沙格列汀5 mg联合2000 mg二甲双胍24周内 $\text{HbA1c} < 7\%$ 的比例在起始联合治疗组达82%, 显著高于单药治疗组, 低血糖事件显著低于各单药治疗, 耐受性高。因此, 对于新诊断超重伴 $\text{HbA1c} \geq 9\%$ 的2型糖尿病患者, DPP-4抑制剂联合二甲双胍的固定复方制剂是较理想的治疗选择^[9]。

2.2 小檗碱治疗2型糖尿病的进展

研究发现, 小檗碱能够增加白色脂肪的棕色化, 增加内脏脂肪中的线粒体表达。通过部分抑制 α 糖苷酶的活性, 抑制碳水化合物的分解吸收。还能促进胰高糖素样肽1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1)的生存和释放, 促进肠道L细胞增生, 并通过肠道苦味受体的表达增加, 实现促进GLP-1分泌增加的作用, 通过抑制肠道二肽基肽酶IV (dipeptidyl peptidase-IV, DPP-IV), 肠道局部释放入血的GLP-1浓度显著增加。同时促进肠道GLP-2分泌, 保护肠黏膜屏障和减少肠道炎症。减少硬壁菌门和拟杆菌门占菌落的比例, 减少能量的摄入^[10]。

2.3 SGLT-2抑制剂的治疗进展

EMPA-REG研究入选7028例伴有心血管高危因素的T2DM患者, 研究表明接受恩格列净治疗患者的心血管死亡风险降低38%, 心力衰竭住院相对风险降低35%, 且全因死亡率降低32%^[11]。

CANVAS/CANVAS-R研究纳入4330例确诊心血管疾病或具有心血管事件高危因素的2型糖尿病患者, 结果显示, 与安慰剂组相比, 坎格列净治疗组受试者主要复合终点事件发生率、全因死亡率、心血管死亡率以及因心衰住院率均明显降低^[12]。

2.4 GLP-1受体激动剂治疗进展

SUSTAIN-6研究一项国际性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的长期随访临床试验, 共纳入3297例 ≥ 50 岁的伴有心血管高危因素的T2DM患者, 随机分

为4组, 分别给予索马鲁肽0.5 mg治疗组和索马鲁肽1.0 mg治疗组及剂量相当的安慰剂组。随访104周时结果显示, 索马鲁肽0.5 mg治疗组和索马鲁肽1.0 mg治疗组患者体重分别降低3.6与4.9 kg, 两个安慰剂组患者体重分别降低0.7与0.5 kg。与安慰剂组相比, 接受索马鲁肽治疗的患者主要终点事件发生率降低26% (8.9% vs. 6.6%, 非劣效检验 $P<0.001$, 优效性检验 $P=0.02$)。其中心血管死亡率分别为2.8%与2.7% ($P=0.92$), 非致死性心梗分别为3.9%与2.9% ($P=0.12$), 非致死性卒中分别为2.7%与1.6% ($P=0.04$)。上述结果显示, 与接受传统降糖药物治疗的患者相比, 心血管高危的2型糖尿病患者接受索马鲁肽治疗可以显著降低由心血管死亡、非致死性心梗和非致死性卒中所组成的主要复合终点事件发生率^[13]。

LEADER研究是一项国际性、多中心、随机、双盲、安慰剂对照的长期随访3B期临床试验, 共入选32个国家(包括中国)9340例伴有心血管高危因素的T2DM患者, 随机分为两组: 标准治疗联合利拉鲁肽最高1.8 mg每日1次($n=4668$)或标准治疗联合安慰剂治疗($n=4672$), 中位随访时间为3.8年。与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组患者体重减轻2.3 kg ($P<0.001$), 利拉鲁肽组患者心血管死亡风险显著下降22% ($P=0.007$); 非致死性心肌梗死和非致死性卒中风险呈下降趋势。新分析发现, 与安慰剂组相比, 利拉鲁肽组患者主要复合终点的复发风险显著下降14% ($P=0.004$)^[14]。

SUSTAIN 6, LEADER和EMPA-REG 研究证实了, 索马鲁肽、利拉鲁肽、恩格列净和坎格列净对伴有心血管高危因素的T2DM患者具有心血管获益。

3 减重手术对体重与心血管长期作用的研究进展

3.1 代谢手术对肠道菌群的影响

代谢手术(胃旁路术RY和袖状胃切除术SG)是治

疗重度肥胖伴2型糖尿病的主要治疗手段。本研究表明, 手术后肠道菌群中多样性明显提高。行胃旁路术后 Γ 变形菌纲和 β -变形菌纲、变形杆菌门和梭杆菌门明显升高, 袖状胃切除术后放线菌门明显升高。共有12种特征性菌属与代谢指标相关联。上述菌属与胰岛素水平呈负相关^[15]。

3.2 多形拟杆菌可以抑制肥胖

王卫庆团队^[16]首次揭示中国青少年肥胖的肠道菌群组成, 发现多形拟杆菌丰度在肥胖人群明显下降, 而血清谷氨酸的含量却升高。多形拟杆菌可以降低血清谷氨酸浓度, 增强脂肪细胞的脂肪分解代谢和脂肪酸氧化过程, 降低肥胖度。减重手术(袖状胃切除术) 3个月多形拟杆菌即明显升高, 同时术后血清谷氨酸水平亦明显下降至接近正常体重人群水平。这些均提示, 多形拟杆菌水平的恢复可能有助于肥胖患者的减重过程。

3.3 代谢手术的12年随访

Adams等人^[17]在9月份*N Engl J Med*上公布了他们Roux-en-Y胃旁路术长期随访(12年)的观察性前瞻性研究结果, 该研究观察了1156例严重肥胖患者, 包括3组: 418例患者进行了Roux-en-Y胃旁路术(外科组), 417例患者寻求但是未进行Roux-en-Y胃旁路术(主要是保险的原因)(非外科1组), 321例未寻求手术(非外科2组)。12年时随访率超过了90%。外科组体重平均变化(从基线): 2年时-45 kg, 6年时-36.3 kg, 12年时-35 kg (平均降低26.9%); 非外科1组: 12年时-2.9 kg (平均降低2%); 非外科2组: 12年时0 kg (平均降低0.9%)。该研究表明, Roux-en-Y胃旁路术者体重长期持久降低, 对于术前确诊2型糖尿病的患者, 术后12年糖尿病缓解率为51%, 同时, 手术组患者还有较高的高血压缓解率和较低的血脂异常发生率。

参考文献

- 1 Yang W, Lu J, Weng J, et al. China National Diabetes and Metabolic Disorders Study Group. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1090-1101
- 2 Zhou X, Ji L, Ran X, et al. Prevalence of obesity and its influence on achievement of cardiometabolic therapeutic goals in Chinese type 2 diabetes patients: an analysis of the nationwide, cross-sectional 3B study. *PLoS ONE*, 2016, 11: e0144179

- 3 Lean M E, Leslie W S, Barnes A C, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*, 2018, 391: 541–551
- 4 Li G, Xie C, Lu S, et al. Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell Metab*, 2017, 26: 672–685.e4
- 5 Perry R J, Peng L, Cline G W, et al. Mechanisms by which a very-low-calorie diet reverses hyperglycemia in a rat model of type 2 diabetes. *Cell Metab*, 2017, 27: 210–217.e3
- 6 Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*, 2017, 390: 2050–2062
- 7 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013版). 中华糖尿病杂志, 2014, 7: 447–498
- 8 Ming X, Feng Y, Yang C, et al. Radiation-induced heart disease in lung cancer radiotherapy. *Medicine*, 2016, 95: e5051
- 9 Dou J, Ma J, Liu J, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: Results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 590–598
- 10 Xu J H, Liu X Z, Pan W, et al. Berberine protects against diet-induced obesity through regulating metabolic endotoxemia and gut hormone levels. *Mol Med Rep*, 2017, 15: 2765–2787
- 11 Zinman B, Wanner C, Lachin J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2117–2128
- 12 Neal B, Perkovic V, Mahaffey K W, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2017, 377: 644–657
- 13 Marso S P, Bain S C, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375: 1834–1844
- 14 Marso S P, Daniels G H, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2016, 375: 311–322
- 15 Guo Y, Liu C Q, Shan C X, et al. Gut microbiota after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in a diabetic rat model: Increased diversity and associations of discriminant genera with metabolic changes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33: e2857
- 16 Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med*, 2017, 23: 859–868
- 17 Adams T D, Davidson L E, Litwin S E, et al. Weight and metabolic outcomes 12 years after gastric bypass. *N Engl J Med*, 2017, 377: 1143–1155

Advances in treatment of obesity-related type 2 diabetes

ZOU DaJin

Center for Obesity and Diabetes, Naval Military Medical University, Shanghai 200433, China

Obesity-related type 2 diabetes, which accounts for 60%~70% of the total number of cases of diabetes, is characterized by excess energy. Treatment of type 2 diabetes can be divided into three types. Energy loss treatment, which has a positive therapeutic effect and benign prognosis, is preferred for treating obesity-related type 2 diabetes. Energy balance treatment has neutral effect in most cases. The effect of energy storage treatment is not satisfactory and therefore not advisable as an early intervention. Recent treatment advances in obesity-related type 2 diabetes, including diet management, newly-developed hypoglycemic drugs, and bariatric surgery, are reviewed in this article.

obesity-related type 2 diabetes, treatment, advances

doi: 10.1360/N052018-00046