

糖尿病与代谢控制

倪 青 姜 山

〔作者简介〕 倪青,中国中医科学院广安门医院内分泌科主任、主任医师、博士生导师。现任中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会“全国重点临床专科(中医内分泌科)”、国家中医药管理局“全国中医内分泌病重点专科”及“北京市中医糖尿病诊疗中心”主任、全国中医重点专科协作组组长、国家中医药管理局中医内分泌学重点学科后备学科带头人、中医药防治糖尿病临床研究联盟秘书长。长期从事糖尿病中西医结合诊疗和科研工作。已发表科技论文 200 余篇,近 5 年获国家科技进步奖二等奖 2 项、中国中西医结合学会科技成果一等奖 2 项、二等奖 1 项、三等奖 1 项,中华中医药学会科学技术奖一等奖 2 项、二等奖 1 项。曾获中国中医科学院“中青年名中医”、“北京市科技新星”、“首都优秀中青年中医师”、“全国首届郭春园式好医生”和“科技之星”等称号。

〔中图分类号〕 R587

〔文献标识码〕 A

糖尿病是一组由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷所引起的以慢性血葡萄糖水平增高为特征的代谢性疾病。糖尿病造成的长期碳水化合物以及脂肪、蛋白质代谢紊乱可引起多系统损害,导致眼、肾、神经、心脏、血管等组织器官的慢性进行性病变、功能减退及衰竭。病情严重或应激时还会发生糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态等急性严重代谢紊乱^[1]。由上述糖尿病的定义不难看出,糖尿病是典型的代谢性疾病,糖尿病的防治实质上离不开对机体代谢的控制。而近年来大量的临床和实验研究结果亦有力证实糖尿病造成的各种并发症不仅与血糖控制的程度呈明显正相关,还与体重、血脂等代谢指标密切相关^[2]。糖尿病与代谢控制的关系日益受到人们的关注和重视,现结合近期相关文献对其做一简要综述。

一、糖尿病代谢控制目标

2002 年基于对糖尿病早期干预重要性和高血糖以外其他危险因素的全新认识,亚太 2 型糖尿病政策组及时提出了第 3 版的《非胰岛素依赖糖尿病的实用代谢控制目标》,旨在提高糖尿病的治疗水平,降低糖尿病致残率、致死率。在该目标中除了血糖和糖化血红蛋白有明确的控制指标外,对血压、体重指数(BMI)、血脂等相关的代谢指标也制定了相应的标准,说明糖尿病是与多种代谢因素相关的疾病,只有采取较为全面的代谢控制,才能达到治疗效果。第 3 版代谢控制目标主要对糖化血红蛋白(HbA1c)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的参考数值做了调整,

对控制理想组的目标略有放宽,但对良好和差的这两组人群要求却更加严格,而这两个指标正是微血管和大血管并发症发生的基础,这样就提高了糖尿病的整体控制水平,使患者代谢控制达标的含金量更高,从而降低了糖尿病并发症的发生率^[2]。

2007 年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)在糖尿病临床实践推荐中认为, HbA1c 是糖尿病控制的主要指标,因为 HbA1c 可反映 2~3 个月的平均血糖水平,大约每 3 个月需要测定 HbA1c 以明确患者的糖代谢控制标准是否达到或维持在目标值以内。HbA1c 的降低与糖尿病微血管病变和神经病变并发症的减少有明显的关系(A 级),也可能降低大血管并发症(B 级),对大多数糖尿病患者 HbA1c 的目标值应为 <7%,在确保没有显著的低血糖时对个别患者 HbA1c 目标值应尽可能接近正常,即 HbA1c <6% (E 级)。对于有严重低血糖病史、预期寿命有限、年龄较小的儿童或年龄较大的成人以及有其他伴随疾病的个体,其糖代谢控制目标应该适当放宽^[3]。

《中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)》中明确指出,2 型糖尿病患者须采用科学、合理、基于循证医学的综合性治疗策略,包括降糖、降压、调脂、抗凝、控制体重和改善生活方式等治疗措施,以降低相关危险因素引发并发症的风险^[4]。该指南设定了中国 2 型糖尿病综合控制目标内容包括血糖(空腹、非空腹)、HbA1c、血压、HDL-C、TG、LDL-C、BMI、尿白蛋白/肌酐比值、主动有氧活动(分钟/周)等综合达标指标。

二、糖尿病代谢控制方法

通过糖尿病教育对糖尿病患者的生活方式进行有效干预,促使患者接受饮食控制、规律运动、血糖监测、减轻或控制体重等行为改变,是药物治疗以外最主要的糖尿病患者代谢控制的方法和途径。对糖尿病患者健康教育能提高糖尿病患者相关知识的知晓率,改善糖尿病患者代谢指标的控制。糖尿病知识掌握较好的患者,治疗依从性良好,健康知识与其行为改变有良好的一致性,并与糖尿病代谢指标的控制关系密切。有研究强调了重复进行糖尿病教育的重要性,指出虽然一次性糖尿病教育可以使糖尿病知识积分明显升高,自控能力提高,代谢紊乱得到较好的控制,但随着时间的推移,糖尿病知识的遗忘会使积分减少,代谢紊乱会再次出现,而重复强化教育,可以巩固患者糖尿病知识,督促其进行血糖监测和主动运动,从而更好地控制代谢紊乱。总之,对糖尿病患者进行系统糖尿病健康教育对糖尿病的代谢控制是不可缺少的组成部分,且健康教育必须持之以恒,温故而知新,以求长期稳定的代谢控制^[17,18]。

医护人员的诊疗模式对糖尿病代谢控制起着潜移默化的影响。研究表明,对2型糖尿病患者加强门诊随访可以明显改善患者各项代谢指标的控制情况,提高患者代谢控制达标率,从而减少糖尿病的远期并发症、提高患者生活质量、延长患者寿命^[13-15]。研究人员通过家庭医生签约式服务,对2型糖尿病患者进行正规治疗指导和强化生活方式干预,结果使患者代谢指标得到良好控制^[16]。糖尿病专科护理有助于糖尿病管理,远程医疗系统、智能手机等新兴的干预方法有助于糖尿病代谢控制^[17,18]。

心理干预对糖尿病代谢控制的影响也受到研究者的关注。有研究探讨了老年2型糖尿病患者抑郁情绪和负性态度与糖代谢控制的关系,结果表明,抑郁情绪和负性态度相互关联、相互影响,二者水平越高,糖代谢控制不良越明显。糖代谢控制不良与抑郁情绪、负性态度之间相互关联、互为因果,提示糖尿病作为一种心身疾病,不仅与生物因素有关,而且与心理社会因素有关,心理治疗在糖尿病治疗中是非常重要的^[19]。医护人员针对有情绪障碍的患者予以心理干预能明显改善患者的情绪状况,其代谢控制状况亦能随之改善^[20,21]。有研究观察和评价抗焦虑抑郁药物对2型糖尿病合并焦虑抑郁状态患者代谢控制的影响,结果显示,抗焦虑抑郁药物可以改善2型糖尿病患者的焦虑、抑郁状态,降低空腹血糖、餐后血糖、

血脂及HbA1c,提示临床工作中须观察糖尿病患者的情绪变化,一旦发现患者情绪不佳,及时给予抗抑郁、抗焦虑治疗,既能改善不良情绪,又能有助于糖尿病症状的缓解和代谢控制^[22]。

还有学者就给药方式对糖尿病代谢控制的影响开展了研究。例如,二甲双胍是超重的2型糖尿病患者的首选口服降糖药,临床上服药方式通常为0.25~0.50g,口服,每日3次。由于其服用次数多、易漏服,不利于糖尿病的控制。有研究发现,当二甲双胍的日剂量<1g时,可酌情选择每日1次的服药方式,能提高患者的治疗依从性,而不良反应发生率没有明显地增加,从而有利于糖尿病的代谢控制^[23]。另有研究证实,胰岛素泵治疗能有效模拟人生理胰岛素分泌,相比多次皮下胰岛素注射能更加迅速、有效、安全地控制高血糖和改善脂质代谢^[24]。

三、糖尿病代谢控制状况观察

有研究人员针对糖尿病代谢控制状况开展了大样本调查研究,从而为制定针对一定人群的糖尿病防治措施提供了科学依据。上海交通大学附属第六人民医院老年病科对该院2006年10月~2007年7月期间住院的老年2型糖尿病患者共211例进行了调查,结果显示,在老年糖尿病患者中,血糖、血脂、血压等代谢指标除餐后2h血糖外,其余各项达标率接近50%,与治疗指南的控制目标有较大差距,建议糖尿病患者至少每月复诊1次,尽可能进行自我血糖、血压、体重监测。对血糖控制不稳定者,调整方案前要加强监测空腹血糖和餐后2h血糖,每3个月监测HbA1c,每6个月监测血脂谱,每年进行1次全面并发症检查,以提高糖尿病控制水平^[25]。有研究人员对广东省所有21个地级市共26家区域研究中心2010年8月~2012年3月期间就诊的1461例1型糖尿病患者的整体代谢控制状况进行了多中心横断面观察性研究。结果表明,广东省1型糖尿病患者整体代谢控制与指南推荐目标值有较大差距,迫切需加强对广东省1型糖尿病患者的综合管理^[26]。另有研究人员对广州典型的“城中村”石牌社区50岁以上人群糖尿病患病及代谢控制状况进行了调查,结果表明,该人群糖尿病患病现状非常严峻,且糖尿病患者的代谢指标控制差,分析其与城市化进程中居民生活方式的巨大改变有关,提示应进一步加强城中村人群的糖尿病防治工作^[27]。第二军医大学附属长海医院内分泌科对在该院门诊采用口服降糖药治疗的374例2型糖尿病患者的代谢控制现状开展了调查

研究,结果显示,该院门诊口服降糖药治疗的 2 型糖尿病患者 HbA1c 达标率较低,分析其与治疗惯性等因素相关,并指出联合用药治疗后血糖仍控制不佳者,应积极调整治疗方案^[28]。

四、糖尿病代谢控制效应

有研究人员对糖尿病代谢控制的积极效应极其理化机制做了针对性的研究和探讨。研究者观察 2 型糖尿病患者的代谢控制对胰岛 β 细胞功能演变的影响,结果显示,代谢控制较好者葡萄糖负荷后真胰岛素水平较代谢控制较差者高,代谢控制水平与 2 型糖尿病患者的 β 细胞功能存在负相关,分析其原因可能是由于长期慢性的高血糖损害 β 细胞功能,而 β 细胞功能的损害进一步加重高血糖,继而可引起进一步的 β 细胞功能损害,出现恶性循环。有研究人员以链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠为实验模型,研究内源性一氧化氮合酶(NOS)抑制物非对称性二甲基精氨酸(ADMA)升高与糖尿病代谢控制的关系。结果显示,链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠血中内源性 NOS 抑制物 ADMA 的升高与糖尿病的代谢控制密切相关,胰岛素逆转糖尿病大鼠内源性 ADMA 的升高可能是其改善代谢的原因,并与其改善糖尿病血管内皮功能不全有关。有研究探讨了 2 型糖尿病患者细胞黏附分子-1(sICAM-1)与代谢控制和氧化应激的关系。结果表明,糖尿病患者血清 sICAM-1 水平增高与代谢控制和氧化应激状况相关。由于 sICAM-1 高表达参与了动脉粥样硬化的形成过程,而代谢因素本身以及氧化应激也是造成内皮损伤的十分重要的因素,因此,患糖尿病时很容易发生血管并发症。糖尿病初发时患者血中 sICAM-1 水平即开始升高,表明在糖尿病早期已存在血管内皮细胞功能异常,动脉粥样硬化的始动因素已处于激活状态,且其程度与代谢控制情况以及氧化应激水平密切相关。

随着世界范围内对糖尿病研究的不断深入,对糖尿病防治的认识早已不再局限于对血糖的控制,通过糖尿病患者进行健康教育、行为干预、心理疏导、完善随诊制度等非药物干预措施,配合药物治疗,实现整体代谢控制的改善,以成为当今糖尿病防治方面的共识。我国糖尿病代谢控制的现状还不容乐观,即使是上海市、广东省等发达地区的相关调查研究结果也显示糖尿病患者的代谢控制与指南目标值之间存在着较大差距,这说明我国糖尿病及其并发症的防控工作面临的形势仍十分严峻。这要求我们在临床工作中

应进一步提高对糖尿病健康教育等非药物干预措施的重视程度,一方面注重对既有方法措施的落实,另一方面积极探索更加行之有效的方法和途径,切实加强对糖尿病患者整体代谢的有效控制。另外,还应加强对糖尿病代谢控制积极效应及其理化机制的研究,从而有可能为糖尿病及其并发症的防治找到新的靶点和途径。

参考文献

- 1 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:770
- 2 王燕.糖尿病代谢控制目标[J].河北医药,2004,26(4):291-292
- 3 钟历勇.糖尿病糖代谢控制标准与临床治疗策略[J].中国卒中杂志,2007,2(7):586-590
- 4 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J].中国糖尿病杂志,2012,20(1):S1-S37
- 5 杨小平,张艳茹,程玉霞,等.2 型糖尿病患者 6330 例治疗依从性与代谢控制情况回顾性分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2013,8:598-601
- 6 杨小平,杨乐冰,王玉珍,等.Ⅱ型糖尿病患者健康知识行为与代谢控制关系的调查[J].解放军护理杂志,2003,20(3):25-26
- 7 楼青青,杨丽黎,邵爱仙.行为改变与糖尿病[J].中华护理杂志,2005,40(12):935-936
- 8 滕云,王岚,裘秀菊,等.糖尿病知识教育对糖尿病人的代谢控制和生活方式改变的观察[J].安徽医药,2007,11(1):48-50
- 9 郭公慧,李瑶,厉岩.处方式饮食干预对糖尿病患者糖代谢控制及生活质量的影响[J].中国实用护理杂志,2007,23(1):16
- 10 杨青,杨海凤.系统糖尿病教育对 2 型糖尿病代谢控制的影响[J].新疆医学,2007,37:114-116
- 11 黄绮.生活方式干预对老年 2 型糖尿病患者代谢控制的影响[J].同济大学学报:医学版,2008,29:5:143-148
- 12 李瑞华,王青良.健康教育对糖尿病患者相关知识和代谢控制的影响[J].中国社区医师:医学专业,2010,12(26):199
- 13 任卫东,李立楠,张志英,等.门诊随访对改善 2 型糖尿病患者代谢控制的意义[J].山东医药,2009,49(44):58-59
- 14 刘雪彦,许万萍,黄洁薇,等.2 型糖尿病患者门诊就诊频率与代谢控制关系的研究[J].中华糖尿病杂志,2012,4(S):291-292
- 15 陈国萍.西宁地区 2 型糖尿病患者出院后代谢控制的随访观察[J].高原医学杂志,2012,22(3):62-64
- 16 土旭东.家庭医生签约式服务对社区 2 型糖尿病代谢指标的控制效果[J].北京医学,35(8):725-726
- 17 王增义,崔晓红.老年 2 型糖尿病患者综合血糖控制目标管理进展[J].中国临床医生,2013,41(9):15-17
- 18 张晓义,吴丽娟,沈耀英.院后护理干预对 2 型糖尿病病人代谢控制指标的影响[J].护理研究,2013,27(5):1490-1491
- 19 赵宝贵,高健.抑郁情绪和负性态度与糖代谢控制相关性的探讨[J].中国保健营养:中旬刊,2013,23(3):615-616
- 20 王爱华,朱逞,洪宝瑟,等.情绪障碍对 1 型糖尿病儿童代谢控制及治疗依从性的影响[J].实用儿科临床杂志,2007,22(14):1081-1082

(下转第 9 页)

血糖得到较好的控制,但是有的患者要服用二氮嗪治疗。致病原因为谷氨酸脱氢酶过度激活作用。

谷氨酸脱氢酶催化谷氨酸转变成 α -酮戊二酸和氨, α -酮戊二酸然后又参与三羧酸循环产生大量的 ATP,而刺激胰岛素的分泌。GTP 是 GDH 的变构抑制剂,ADP 和亮氨酸是 GDH 的变构激活剂。具体机制见图 3^[11]。

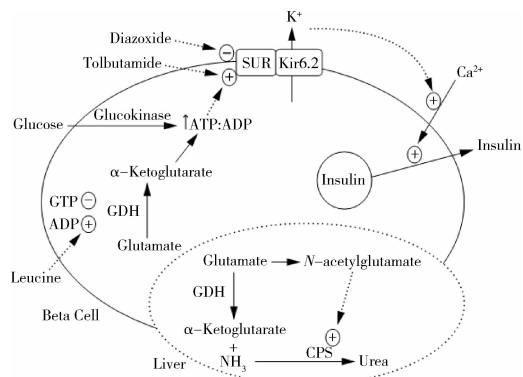


图 3 高血氨高胰岛素综合征发病机制

这类患者多见于摄入过多的蛋白质,尤其是亮氨酸后临床症状较为明显,因为高氨血症的程度比较轻微,患者没有神经方面的症状,所以这类患者的高氨血症无需特殊治疗,在控制了亮氨酸摄入量后能明显改善高氨血症,同时低血糖症状也得以改善^[12]。

根据导致高氨血症的遗传代谢病发病机制的不同,对其进行适当的分类后,能够对导致高氨血症的机制有更清楚的认识,为患者的临床治疗奠定了坚实的理论基础,掌握临床治疗当中的共性及差异化的部分,有的放矢地为今后的临床工作积累更多的经验。当然希望更多的研究者针对有机酸代谢异常造成的高氨血症提出自己的观点,无论是基于基础研究或是临床研究的相关数据得出结论,对于笔者今后的工作都是有帮助的,因为这类疾病发生率相对较低,需要大家的共同努力解决学术界目前尚存在争议的问题,为这类患者提供更加合理科学的治疗方案。

参考文献

- 1 Cakir B, Tekkam M, Kosehan D, *et al*. Inborn errors of metabolism presenting in childhood[J]. *Neuroimaging*, 2011,21(3):306
- 2 Sahai I, Zytowicz T, Rao Kothuri S, *et al*. Neonatal screening for inborn errors of metabolism using tandem mass spectrometry: experience of the pilot study in Andhra Pradesh, India[J]. *Indian Pediatr*, 2011,78(8):953-960
- 3 Ono H, Suto T, Kinoshita Y, *et al*. A case of carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency presenting symptoms at one month of age[J]. *Brain Dev*, 2009,31(10):779-781
- 4 Enns GM, Berry SA, Berry GT, *et al*. Survival after treatment with phenylacetate and benzoate for urea-cycle disorders[J]. *N Engl J Med*, 2007,356(22):2282-2292
- 5 Gessler P, Buchal P, Schwenk HU, *et al*. Favourable long-term outcome after immediate treatment of neonatal hyperammonemia due to N-acetylglutamate synthase deficiency[J]. *Eur J Pediatr*, 2010,169(2):197-199
- 6 Coude FX, Sweetman L, Nyhan WL. Inhibition by propionyl-coenzyme A of N-acetylglutamate synthetase in rat liver mitochondria. A possible explanation for hyperammonemia in propionic and methylmalonic acidemia[J]. *J Clin Invest*, 1979,64(6):1544-1551
- 7 Filipowicz HR, Ernst SL, Ashurst CL, *et al*. Metabolic changes associated with hyperammonemia in patients with propionic acidemia[J]. *Mol Genet Metab*, 2006, 88(2):123-130
- 8 Gebhardt B, Vlaho S, Fischer D, *et al*. N-carbamylglutamate enhances ammonia detoxification in a patient with decompensated methylmalonic aciduria[J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 79(4):303-304
- 9 Ah Mew N, McCarter R, Daikhin Y, *et al*. N-carbamylglutamate augments ureagenesis and reduces ammonia and glutamine in propionic acidemia[J]. *Pediatrics*, 2010,126(1):e208-214
- 10 Al-Hassnan ZN, Boyadjev SA, Praphanphoj V, *et al*. The relationship of plasma glutamine to ammonium and of glycine to acid-base balance in propionic acidemia[J]. *J Inher Metab Dis*, 2003,26(1):89-91
- 11 Stanley CA. Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism[J]. *Mol Genet Met*, 2004,81:45-51
- 12 Diao C, Chen S, Xiao X, *et al*. Two unrelated Chinese patients with hyperinsulinism/hyperammonemia (HI/HA) syndrome due to mutations in glutamate dehydrogenase gene[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2010,23(7):733-738

(收稿日期:2014-01-18)

(修回日期:2014-02-01)

(上接第 3 页)

- 21 牟静. 倦怠治疗对中青年男性 2 型糖尿病患者糖代谢控制及慢性并发症的影响[J]. *齐鲁护理杂志*, 2011,17(10):5-7
- 22 黄令一, 李爱平, 伍丽霞. 抗焦虑抑郁药物对 II 型糖尿病合并焦虑抑郁状态代谢控制的影响[J]. *西部医学*, 2012,24(8):1605-1606
- 23 乐岭, 夏邦顺, 赵林双, 等. 改变服药方式对糖尿病代谢控制的影响[J]. *临床内科杂志*, 2003,20(4):222
- 24 刘付贞, 陈文璞. 胰岛素泵和多次皮下胰岛素注射对老年 2 型糖尿病患者糖脂代谢控制的对比研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2007,17(12):1486-1488

- 25 章晓燕, 钟远, 胡廷军. 上海市老年 2 型糖尿病患者代谢控制现状[J]. *中国老年学杂志*, 2009,29(8):1009-1010
- 26 杨黛稚, 林少达, 梁干雄, 等. 广东省 1461 例 1 型糖尿病患者代谢控制现状[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012,4(S):84
- 27 林硕, 胡丽, 李晓峰, 等. “城中村”石牌社区 50 岁以上人群糖尿病患病及代谢控制状况[J]. *实用医学杂志*, 2013,29(5):820-822
- 28 杨露, 陆建灿, 丁长花, 等. 门诊 2 型糖尿病患者 374 例代谢控制现状[J]. *第二军医大学学报*, 2013,34(2):177-183

(收稿日期:2014-01-12)

(修回日期:2014-01-20)