

糖尿病前期人群早期干预治疗进展

赵 谧 肖新华

摘 要 全球 2 型糖尿病 (T2DM) 的发生率已攀升至一个警钟长鸣的阶段,我国糖尿病人口数量更是位居世界第 1 位。如何防治糖尿病后备军——糖尿病前期人群转化为糖尿病,已成为全世界共同的挑战。本文将从国内外对糖尿病前期生活方式干预、药物干预、健康教育和管理方面的研究进展进行综述。

关键词 糖尿病前期 生活方式干预 药物干预 健康教育和管理

中图分类号 R3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.11.045

全球成人糖尿病患者总数从 1980 年的 1 亿上升到 4.22 亿,中国糖尿病总数跃居世界第一(占全球糖尿病总数的 24.4%),每年医疗费用约 1700 亿美元^[1]。根据 2010 年完成的我国近 10 万 18 岁以上成人流行病学调查,估算我国糖尿病前期发生率为 50.1%^[2],其中 70.7% 为单纯空腹血糖受损 (IGT)。若不进行干预,国外报道 70% 糖尿病前期最终进展为糖尿病,年转换率为 5%~10%^[3]。我国大庆市研究随访 20 年,93% 未进行干预的 IGT 个体进展为 2 型糖尿病^[4]。糖尿病前期与正常糖耐量相比,有更高的导致心脑血管疾病等并发症的风险^[5]。因此,糖尿病前期的干预治疗刻不容缓。大量流行病学和临床试验的研究表明,糖尿病前期可以通过早期的生活方式干预和(或)药物治疗推迟甚至逆转至正常糖耐量^[6]。

一、生活方式干预

中国大庆研究、美国糖尿病预防计划 (Diabetes Prevention Program, DPP) 和芬兰糖尿病预防研究 (Diabetes Prevention Study, DPS) 这 3 项大型研究一起被称为糖尿病一级预防里程碑式研究。这 3 项大型研究都证实了包括饮食、运动在内的强化生活方式干预能大大减少 IGT 进展为 T2DM。大庆研究由我国中日友好医院潘孝仁教授率先开展,是全球首个关于生活方式干预对 IGT 影响的临床研究,随访 6 年,糖尿病风险降低 51%;随访 20 年,糖尿病风险仍降低 43%,同时显著降低几近失明的严重视网膜病变率

(47%),对降低心血管事件风险也有效^[4]。美国 DPP 研究目标为:体重减轻 7%,中等强度的活动至少 150 分钟/周,以及有关饮食和运动锻炼的面对面培训。随访 2.8 年,可使 IGT 转变为 T2DM 风险降低 58%。芬兰 DPS 研究强化生活方式干预的目标和 DPP 研究类似:体重减轻 5%,营养师个体化咨询和建议;饮食中脂肪含量限制在每日摄入总热量的 30% 以下,饱和脂肪酸含量低于每日摄入热量的 10%;同时每日 30min 中等强度体育锻炼。随访 3.2 年,能使 IGT 发展为 T2DM 风险降低 58%^[7]。

生活方式干预的内容包括饮食和运动两方面:(1)饮食干预:大量的流行病学和临床试验证据支持地中海饮食对 2 型糖尿病和代谢综合征有防治作用,而且对妊娠期糖尿病的防治有益^[8]。这类膳食通常包括低热量、低脂肪,富含水果、蔬菜、全谷类、豆类、坚果和种子,低至中量的鱼肉、禽肉和乳制品,以及少量红肉。近来,有研究对肥胖的糖尿病前期患者的饮食结构模式进行了对比,分为高蛋白质饮食(碳水化合物提供 40% 能量,脂肪 30%,蛋白质 30%)和高碳水化合物饮食(碳水化合物提供 55% 能量,脂肪 30%,蛋白质 15%)组,以相同的方式减少卡路里。研究结果显示,高蛋白质饮食组相对于高碳水化合物组逆转糖尿病的水平更高,同时更能减轻体重和改善胰岛素抵抗^[9]。坚果类食物能改善糖尿病高风险患者的饮食结构,增加植物蛋白、海制品、健康脂肪酸摄入,减少多余的卡路里摄入,降低糖尿病的风险^[10]。一项在中年健康人群的研究($n=1685$)发现,含糖饮料比苏打水更容易导致胰岛素抵抗,含糖饮料摄入越多,糖尿病前期风险越大,最终发展为糖尿病^[11]。长链 $\omega-3$ 多不饱和脂肪酸在一项前瞻性研究(407 例肥胖 IGT 患者)中,随访 11 年,能降低糖尿病的风险,

作者单位:100730 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院内分泌科、卫生部内分泌重点实验室

通讯作者:肖新华,主任医师,博士生导师,电子信箱: xiaoxh2014@vip.163.com

姜黄素具有抗炎的作用,能够改善胰岛 β 细胞功能,澳大利亚 ACTRN 试验正在研究二者对糖尿病的预防作用,期待其研究结果带来的效益^[12]。

(2) 运动方式干预:运动能改善肌肉胰岛素敏感度,从而改善餐后高血糖,而随着体重的减轻,脂肪组织减少,可以改善肝脏胰岛素敏感度,改善空腹血糖^[13]。DPP 支持中等强度的有氧运动每天 30min,至少 150min/周,联合低卡路里的饮食,目标是使体重下降 5%~10%。近来推荐抗阻锻炼,抗阻锻炼尤其适用于老年人及体质瘦弱者。每周 1~2 次的抗阻锻炼能改善葡萄糖代谢及减少全因病死率。一项纳入 159 例糖尿病前期的患者,进行每周 2 次的抗阻训练,3 个月时 34% 的糖尿病前期逆转,并在 15 个月时保持 30% 逆转水平^[14]。而联合上述两种方式,男性糖尿病的风险降低最高^[15]。此外,随着久坐生活方式的发展,越来越多的糖尿病及糖尿病前期发生在 BMI 正常的腹型肥胖的患者,且久坐的生活方式会增加心血管疾病的风险,打破久坐的生活方式能减少心血管疾病、代谢性疾病风险^[16]。然而运动并不适用于所有人,有 10%~20% 的人运动不敏感,运动和体重下降并不能获益^[13]。

二、药物干预

糖尿病前期何时开始药物治疗尚无统一论,我国 2014 年 T2DM 预防专家共识推荐糖尿病前期进行强化生活方式干预困难或坚持 6 个月以上血糖水平不能达标,同时年轻、经济条件好,有高健康需要和医疗条件者可考虑进行药物干预,还推荐用于糖尿病前期的药物有二甲双胍、阿卡波糖、噻唑烷二酮类药物(TZDs)^[6]。2017 年,美国临床内分泌医师协会(AACE)及美国内分泌学院(ACE)批准用于预防糖尿病前期进展为糖尿病的药:二甲双胍、阿卡波糖、TZDs、GLP-1 类似物,以及减肥药^[17]。

1. 二甲双胍:二甲双胍能减少肝脏葡萄糖的输出,增强外周组织敏感度,并刺激 GLP-1 分泌。DPP 研究中使用二甲双胍 850mg 每日 2 次,随访 2.8 年、15 年,进展为糖尿病的风险下降分别为 31%、18%。同生活方式干预组相比,下降风险相对低,联合生活方式干预,效果会更好。该研究还证明二甲双胍对年龄 < 60 岁, BMI $\geq 35\text{kg/m}^2$, 有妊娠期糖尿病(GDM)史的女性糖尿病前期患者效果更佳。尤其适用于空腹血糖较高者。此外,相对于磺脲类、安慰剂,二甲双胍还可以减少心血管事件风险。二甲双胍耐受性好,不良反应主要包括腹部不适、恶心、腹胀,很

少有超过剂量的低血糖。国外报道有 16% 的人会延缓维生素 B₁₂ 的吸收,从而造成贫血或周围神经病,可以通过补充维生素 B₁₂ 得到改善。对于 CKD3B 期慎用,CKD4、5 期禁用^[17]。

2. 阿卡波糖:阿卡波糖是 α 葡萄糖苷酶抑制剂,能延缓小肠上段对葡萄糖的吸收,从而降低餐后高血糖,尤其适用于 IGT 患者。同时可以减肥,改善胰岛素抵抗,可能通过 GLP-1 促进胰岛素分泌,并能调节肠道菌群。欧洲的 STOP-NIDDM 研究是一项关于阿卡波糖对 IGT 转归的大型研究($n=1429$),分为阿卡波糖组、安慰剂组,随访 3.3 年,结果表明 IGT 进展为 T2DM 发生率较对照组降低 25%,向正常糖耐量转规较对照组高 35%。该研究还发现阿卡波糖可减缓 IGT 患者的血管内膜和中膜增厚过程,还可改善患者血脂水平,从而降低心血管事件的发生风险。多个临床实验表明阿卡波糖能减少心血管疾病风险、控制高血压、降脂的作用。该药物对东方人群更有益,在一项东西方人群对比研究中,东方人群组糖尿病发生率为 5.9%,而西方人群组为 11.1%,且对于糖尿病前期的逆转东方人较西方人高。我国对 321 例 IGT 患者分为对照组、饮食+运动组、阿卡波糖组(50mg 每天 3 次)、二甲双胍组(250mg 每天 3 次),随访 3 年,每年糖尿病发生率分别为 11.6%、8.2%、2.0% 和 4.1%,阿卡波糖组糖尿病发生风险下降 87.8%,二甲双胍组下降 76.8%^[18]。主要不良反应是胃肠胀气,但中国人耐受性好。

国外的一项 Meta 分析表明二甲双胍和阿卡波糖在降低血糖的效果及不良反应相当。但二甲双胍能提高胰岛素的敏感度、降低肝糖原输出。对比阿卡波糖,二甲双胍能更好的控制体重和降脂^[19]。国内的 Meta 分析表明,阿卡波糖降低糖尿病风险优于二甲双胍^[20]。在 2017 年 AACE/ACE 指南里优先推荐此两类药物,若此两类药物仍不能很好的控制血糖,可考虑使用噻唑烷二酮类或 GLP-1,但因噻唑烷二酮类不良反应较大,GLP-1 目前尚缺乏长期的安全性分析,只用于进展为 2 型糖尿病的风险极高且经其他传统的干预方式失败的患者^[17]。

3. 噻唑烷二酮类(TZDs):DREAM 对罗格列酮的研究,随访 3 年,能使 IGT 人群进展为 T2DM 风险降低 62%。另一项关于吡格列酮的研究,能使糖尿病风险降低 72%^[6],而且对于非酒精性脂肪肝,尤其是合并早期肝硬化者,吡格列酮能改善肝脏新陈代谢和肝纤维化^[21]。但其不良反应限制了 TZD 的使用,主

要包括体重增加,绝经后的妇女和老年男性骨折、慢性水肿或心力衰竭的风险,以及膀胱癌。有研究表明不良反应可能会在减少剂量时减轻(例如吡格列酮 $\leq 30\text{mg}$)^[17]。

4. GLP-1 类似物: GLP-1 类似物模拟天然 GLP-1 的作用,他们刺激胰岛素分泌和抑制胰高血糖素分泌,减缓胃排空,促进饱腹感、食欲下降,减少空腹和餐后血糖^[17]。一项关于利拉鲁肽 3mg 的研究($n=2254$,肥胖或超重的糖尿病前期患者),随机分为利拉鲁肽 3mg 每天 1 次、安慰剂组,两组均联合低卡路里的饮食和适量的运动。随访 160 周,利拉鲁肽组 66% 的糖尿病前期逆转为正常糖耐量,而安慰剂组为 36%。停药 12 周后,利拉鲁肽组保持 50% 逆转。同时还能提高空腹胰岛素水平,而且在停药 12 周后仍保持。此外还有降低血压的作用。利拉鲁肽主要不良反应是轻到中度恶心、呕吐,很少有人会出现胆囊炎、胆结石^[22]。

5. 减肥药:肥胖作为糖尿病及糖尿病前期的主要危险因素,在我国人群中,BMI $\geq 24\text{kg}/\text{m}^2$ 时,糖尿病患病风险是体重正常者的 2~3 倍^[23]。体重下降不仅可以改善胰岛素抵抗,有效的防止糖尿病前期走向糖尿病的进程,而且还能降低血压、血脂^[24]。奥利司他、氯卡色林、芬特明/托吡酯联合制剂(PHEN/TPM)、纳曲酮/安非他酮联合制剂(Naltrexone/Bupropion,NB)、普兰林肽等主要通过抑制食欲以达到减肥的目的,大量的临床研究表明可以减少糖尿病前期进展为糖尿病^[25]。

6. 其他药物方面:研究表明,血管紧张素转化酶抑制剂 ACEI 和血管紧张素受体拮抗剂 ARB 对 IGT 的转归也有相应影响。DREAM 及 ADAPT 研究中雷米普利对于降低糖尿病发生率差异统计学意义,但和利尿剂、倍他乐克组相比,能降低糖尿病发生率^[26]。NAVIGATOR 研究入选了 IGT 且有心血管疾病或心血管疾病高危因素人群,入选受试者以接受生活方式干预为基础,随机分为缬沙坦组(160mg,每天 1 次,口服)和安慰剂组,平均随访 5 年,结果表明在强化生活方式干预的前提下,缬沙坦能进一步降低新发糖尿病风险 14%,同时对心血管疾病终点无影响^[27]。中药在中国常被作为各种疾病的预防和治疗,目前,已有相关随机、双盲临床试验证实了中草药能减少 IGT 人群进展为糖尿病。中国的 REDUCE 研究($n=420$)把受试者随机分为天芪降糖胶囊(主要成分为:黄芪、黄连等 10 味中药 1.6g,每天 3 次口服)组和安慰

剂组,结果表明:与安慰剂组相比,天芪组使糖尿病发生风险降低 32.1%,同时未出现严重不良反应^[28]。目前国内用于糖尿病前期的中药研究种类繁多,但由于缺乏大规模 RCT、用药安全及具体机制等研究,其是否能用于糖尿病前期干预仍有待进一步研究。

此外,糖尿病前期运用生活方式干预和(或)药物控制血压、血脂水平能降低心血管事件风险。同时,戒烟、保证充足的睡眠(每天 7h),更有益于糖尿病前期的血压、血糖、血脂控制^[17]。

三、健康教育和管理

国外建议糖尿病前期患者和糖尿病患者一样参加糖尿病教育支持(DSMS)计划自我管理(DSME)计划^[17]。但高频率的监督和随访对于作为糖尿病及糖尿病前期人口大国的中国是一个巨大挑战,单靠医务工作者更是无法完成。近年来,国外一些较基层的卫生人员和非卫生人员经糖尿病高危人群生活方式干预的培训合格后,政府颁发其执业资格,这些人从事生活方式干预,医疗保险予以负担相应费用。我国糖尿病预防管理还处于起步阶段,目前已有以社区卫生服务站、体育中心为主对糖尿病前期的健康教育和管理研究,以及网络、运动手环为管理方式的研究^[29,30]。但他们的安全性和有效性还有待考证,需要医护人员、社会组织、健康管理人士、公共健康机构、政策制定者以及每个人的共同努力,构建出更佳成熟、完善、有效的糖尿病预防健康教育及管理模式。

四、展 望

综上所述,我国糖尿病人口急剧上升,跃居世界第一,糖尿病医疗花费巨大。糖尿病后备军——糖尿病前期人群众多,若不进行干预,大约 90% 将转化为糖尿病。早期生活方式干预和(或)药物治疗能延缓甚至逆转至正常糖耐量。其中生活方式干预成本低,能降低 40%~70% 的糖尿病风险,是国际公认的首选干预方式。生活方式效果欠佳,可考虑联合使用药物。此外,健康教育和管理能明显延缓糖尿病前期进展为糖尿病。我国糖尿病预防管理还处于起步阶段,期待更成熟、完善、有效的糖尿病预防健康教育及管理模式。

参考文献

- 1 NCD - RisC NRFC. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants[J]. Lancet, 2016,387(10027):1513-1530
- 2 Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013,310(9):948-959
- 3 Tabak A G, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high -

- risk state for diabetes development[J]. Lancet, 2012,379(9833): 2279 – 2290
- 4 Li G, Zhang P, Wang J, *et al.* The long – term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Daqing diabetes Prevention study: a 20 – year follow – up study[J]. Lancet, 2008, 371(9626):1783 – 1789
- 5 Huang Y, Cai X, Mai W, *et al.* Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta – analysis[J]. BMJ, 2016,355:i5953
- 6 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志 2014,30(4):277 – 283
- 7 应姦燕, 许国章. 糖尿病前期的研究进展[J]. 实用预防医学, 2016,2:250 – 253
- 8 Salas – Salvado J, Guasch – Ferre M, Lee C H, *et al.* Protective effects of the mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome[J]. J Nutr, 2016,146(4):920S – 927S
- 9 Stentz F B, Brewer A, Wan J, *et al.* Remission of pre – diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2016,4(1):e258
- 10 Njike VY, Yarandi N, Petraro P, *et al.* Inclusion of walnut in the diets of adults at risk for type 2 diabetes and their dietary pattern changes: a randomized, controlled, cross – over trial[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2016,4(1):e293
- 11 Ma J, Jacques PF, Meigs JB, *et al.* Sugar – sweetened beverage but not diet soda consumption is positively associated with progression of insulin resistance and prediabetes[J]. J Nutr, 2016,146(12): 2544 – 2550
- 12 Thota RN, Acharya SH, Abbott K A, *et al.* Curcumin and long – chain omega – 3 polyunsaturated fatty acids for prevention of type 2 diabetes (COP – D): study protocol for a randomised controlled trial[J]. Trials, 2016,17(1):565
- 13 Malin SK, Liu Z, Barrett EJ, *et al.* Exercise resistance across the prediabetes phenotypes: impact on insulin sensitivity and substrate metabolism[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2016,17(1):81 – 90
- 14 Davy BM, Winett RA, Savla J, *et al.* Resist diabetes: a randomized clinical trial for resistance training maintenance in adults with prediabetes[J]. PLoS One, 2017,12(2):e172610
- 15 Grontved A, Rimm EB, Willett WC, *et al.* A prospective study of weight training and risk of type 2 diabetes mellitus in men[J]. Arch Intern Med, 2012,172(17):1306 – 1312
- 16 Dempsey PC, Owen N, Yates TE, *et al.* Sitting less and moving more: improved glycaemic control for type 2 diabetes prevention and management[J]. Curr Diab Rep, 2016,16(11):114
- 17 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, *et al.* Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary[J]. Endocr Pract, 2017,23(2):207 – 238
- 18 Hu R, Li Y, Lv Q, *et al.* Acarbose monotherapy and type 2 diabetes prevention in eastern and western prediabetes: an ethnicity – specific meta – analysis[J]. Clin Ther, 2015,37(8):1798 – 1812
- 19 Gu S, Shi J, Tang Z, *et al.* Comparison of glucose lowering effect of metformin and acarbose in type 2 diabetes mellitus: a meta – analysis[J]. PLoS One, 2015,10(5):e126704
- 20 李琼, 李一梅, 谢波, 等. 阿卡波糖与二甲双胍治疗糖尿病前期疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2015,3:304 – 311
- 21 Cusi K. Treatment of patients with type 2 diabetes and non – alcoholic fatty liver disease: current approaches and future directions[J]. Diabetologia, 2016,59(6):1112 – 1120
- 22 le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, *et al.* 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double – blind trial[J]. Lancet, 2017,389(10077):1399 – 1409
- 23 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011,27(9):711 – 717
- 24 Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, *et al.* Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2016 executive summary[J]. Endocr Pract, 2016,22(1):84 – 113
- 25 Garber AJ. Anti – obesity pharmacotherapy and the potential for preventing progression from prediabetes to type 2 diabetes[J]. Endocr Pract, 2015,21(6):634 – 644
- 26 Zidek W, Schrader J, Luders S, *et al.* Ramipril – based versus diuretic – based antihypertensive primary treatment in patients with pre – diabetes (ADaPT) study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2012,11(1):1
- 27 McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, *et al.* Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events[J]. N Engl J Med, 2010,362(16):1477 – 1490
- 28 Lian F, Li G, Chen X, *et al.* Chinese herbal medicine Tianqi reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: a double – blind, randomized, placebo – controlled, multicenter trial[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014,99(2):648 – 655
- 29 阎燕, 杨忠伟, 杨进江. 社区慢性病管理对糖尿病前期患者糖代谢指标的改善作用[J]. 中国老年学杂志, 2016,36(13):3173 – 3175
- 30 罗曦娟, 张献博, 徐峻华. 运动是良医应用实例:美国糖尿病预防项目及其应用[J]. 北京体育大学学报, 2016,39(8):59 – 65, 73

(收稿日期:2017 – 02 – 24)

(修回日期:2017 – 03 – 07)