

糖尿病前期的药物干预

肖新华

〔作者简介〕 肖新华,医学博士、主任医师、教授、博士生导师。北京协和医院糖尿病中心主任、中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会主任委员、中国老年保健协会糖尿病专业委员会候任主任委员、中华医学会糖尿病学分会常务委员兼糖尿病营养学组组长、美国糖尿病学会专业委员会会员、北京中西医结合学会糖尿病专业委员会副主委、中央保健会诊专家。参与多部学术专著的编写,为《糖尿病现代治疗学》副主编,发表论文及综述 200 余篇,其中发表在《PNAS》《Diabetes Care》和《Metabolism》等 SCI 文章 50 余篇。主持申请多项国家级科研课题。现任《中华医学杂志》英文版编委,《中华糖尿病杂志》《中国比较医学杂志》《内科急危重杂志》和《国际糖尿病》等杂志编委。

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.12.001

一、糖尿病前期被认为是心血管疾病的分水岭

糖尿病前期指空腹血浆葡萄糖和(或)口服葡萄糖糖耐量试验(OGTT)2h 血浆葡萄糖(2hPG)升高但未达到糖尿病诊断标准,即存在空腹血糖受损(IFG)或糖耐量受损(IGT)或两者兼具(IFG + IGT)。中华医学会糖尿病学分会的《中国 2 型糖尿病防治指南(2013)》给出的 IFG 定义为空腹血糖 6.1 ~ 6.9mmol/L,IGT 为 OGTT 2h 血糖 7.8 ~ 11.0mmol/L。中华医学会内分泌学分会的《中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识》中把 IFG 的下限切点定得更低,即空腹血糖 5.6 ~ 6.9mmol/L 属于 IFG。

2 型糖尿病是从糖尿病前期发展而来的。糖尿病前期被认为是一种分水岭,因为一旦进入糖尿病前期,这些人群未来发生心脑血管疾病、糖尿病、微血管病以及肿瘤和痴呆等的危险性增高。因此,及时发现糖尿病前期人群并进行有效管理是预防糖尿病发生的关键。

二、预防糖尿病最重要的措施是生活方式干预

对于糖尿病前期的人群管理最重要的是生活方式干预,这也是最基本、最有效和廉价的措施,需要给患者强调。通过医学营养治疗和运动等强化生活方式干预可减少糖尿病的发生风险。糖尿病前期人群不管是否采用药物干预措施,生活方式的干预都要长期坚持。

对于肥胖和超重者应该减重,让体重指数在正常范围内($< 24\text{kg}/\text{m}^2$),或者将体重至少减掉 5% ~

10%,每日饮食总能量至少减少 400 ~ 500kcal,体力活动每周增加到 250 ~ 300min。医生应该定期检查患者完成情况。

三、糖尿病前期到底是否需要药物干预

对于糖尿病前期患者,原则上应该先进行生活方式干预,当强化生活方式干预 6 个月以上而血糖仍控制不佳或患者存在多重心血管危险因素(比如肥胖、高血压、血脂异常等)时,可以考虑给予口服药帮助改善糖耐量异常,减少糖尿病前期向糖尿病的进展,减少其他心血管相关危险因素对机体的危害,但生活方式干预的措施仍然是最重要的。

《中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识》指出:当强化生活方式干预达 6 个月以上而血糖仍控制不佳且年轻、经济条件好、有较高的健康需求及医疗条件者可考虑药物治疗。该共识中给出的用于糖尿病前期干预的药物有 3 类,即二甲双胍、阿卡波糖和噻唑烷二酮类(TZDs)。

目前可用于 IGT 的口服降糖药物,中国只批准了阿卡波糖 1 种。虽然在国外二甲双胍是被批准使用于糖尿病前期的,但中国目前没有批准二甲双胍治疗 IGT 的适应证。临床上如果需要给糖尿病前期患者适当的药物干预,需要考虑具体情况。二甲双胍和噻唑烷二酮类药物虽然没有获批用于 IGT 人群,但是目前有大量的研究证据证实它们有明确的糖尿病预防效果,特别是 TZDs 药物。

DPP 研究表明,强化生活方式干预能降低 58% 的糖尿病发生风险,单独二甲双胍能降低 31% 的糖尿病发生风险。STOP - NIDDM 研究中,阿卡波糖用于 IGT 人群药物干预,能够降低约 30% 的糖尿病发

生风险。DREAM 研究中选择 TZDs 药物罗格列酮对糖尿病前期人群进行干预,经过 3~5 年随访,结果表明在生活方式建议基础上加用罗格列酮可使糖尿病发生风险下降近 2/3。不管是哪项研究的结果,都表明所有的干预措施中,最有效且最安全的方式仍然是生活方式干预。

四、二甲双胍不是减肥药

目前不少人将二甲双胍药物作为减肥药物使用,这是完全错误的做法。前面提到对于糖耐量异常的人群,在生活方式干预效果不明显的前提下可给予适当的药物干预,首选阿卡波糖,其次是二甲双胍和 TZDs 药物,后两类药物可改善胰岛素抵抗或增加胰岛素敏感度。二甲双胍药物对体重的影响应该客观地来看待,它通过改善胰岛素抵抗、减少肝葡萄糖输出等多重作用机制来降糖,同时可能有一些胃肠道不良反应等导致食欲下降,可使得体重降低,但实际上其在降低体重的效果方面并不那么突出,其显现出来的体重降低只是胰岛素抵抗改善及降低食欲所带来

的结果。目前,减肥药物的研发仍在进行中,而二甲双胍只是一种降血糖的药物,非减肥药物。

当然,对于一些存在明显胰岛素抵抗等超重肥胖患者(比如多囊卵巢综合征/PCOS)的患者,可以首选二甲双胍和 TZDs 药物。二甲双胍安全性更高,不会增加体重,而 TZDs 药物有体重增加和水肿的不良反应,因此类似 PCOS 的患者一般先推荐二甲双胍,如果不能耐受或者对其不敏感,可以选择 TZDs 药物,或选择小剂量二甲双胍加 TZDs 药物联合治疗。二甲双胍推荐剂量为每次 0.5g,每天 3~4 次,根据个人情况适当调整。

另外,虽然国外指南有推荐,因为目前我国还没有相关的适应证,一般 PCOS 患者在孕期要慎用二甲双胍,如果经过饮食运动等生活方式治疗血糖控制不佳可以采用胰岛素治疗。

(收稿日期:2017-06-08)

(修回日期:2017-06-11)

(接第 18 页)

- 4 Liu Y, Liu H, Meyer C, *et al.* Transforming growth factor - β (TGF - β) - mediated connective tissue growth factor (CTGF) expression in hepatic stellate cells requires stat3 signaling activation [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(42): 30708 - 30719
- 5 Kim HJ, Kim JG, Moon MY, *et al.* I κ B kinase γ /nuclear factor - κ B - essential modulator (IKK γ /NEMO) facilitates RhoA GTPase activation, which, in turn, activates Rho - associated KINASE (ROCK) to phosphorylate IKK β in response to transforming growth factor (TGF) - β 1 [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(3): 1429 - 1440
- 6 Dey N, Ghosh - Choudhury N, Kasinath BS, *et al.* TGF β - stimulated microRNA - 21 utilizes pTEN to orchestrate AKT/mTORC1 signaling for mesangial cell hypertrophy and matrix expansion [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42316
- 7 Liu R, Zeng Y, Lei Z, *et al.* JAK/STAT3 signaling is required for TGF - β - induced epithelial - mesenchymal transition in lung cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(5): 1643 - 1651
- 8 Voorneveld PW, Kodach LL, Jacobs RJ, *et al.* Loss of SMAD4 alters BMP signaling to promote colorectal cancer cell metastasis via activation of Rho and ROCK [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(1): 196 - 328
- 9 Wang Z, Mu X, Guo M, *et al.* Transforming growth factor - β signaling participates in the maintenance of the primordial follicle pool in the mouse ovary [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(12): 8299 - 8311
- 10 Saitou M, Kagiwada S, Kurimoto K. Epigenetic reprogramming in mouse pre - implantation development and primordial germ cells [J]. *Development*, 2012, 139(1): 15 - 31
- 11 Grynberg M, Pierre A, Rey R, *et al.* Differential regulation of ovarian anti - mullerian hormone (AMH) by estradiol through α - and β - estrogen receptors [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): E1649 - 1657
- 12 Chang HM, Cheng JC, Klausen C, *et al.* Effects of recombinant activins on steroidogenesis in human granulosa - lutein cells [J]. *J Clin*

- Endocrinol Metab*, 2014, 99(10): E1922 - E1932
- 13 Yalamanchi SK, Sam S, Cardenas MO, *et al.* Association of fibrillin - 3 and transcription factor - 7 - like 2 gene variants with metabolic phenotypes in PCOS [J]. *Obesity*, 2012, 20(6): 1273 - 1278
- 14 Alebic MS, Stojanovic N, Duhamel A, *et al.* The phenotypic diversity in per - follicle anti - Müllerian hormone production in polycystic ovary syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(8): 1927 - 1933
- 15 Glister C, Satchell L, Bathgate RAD, *et al.* Functional link between bone morphogenetic proteins and insulin - like peptide 3 signaling in modulating ovarian androgen production [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(15): E1426 - E1435
- 16 Norling A, Hirschberg A L, Rodriguez - Wallberg K A, *et al.* Identification of a duplication within the GDF9 gene and novel candidate genes for primary ovarian insufficiency (POI) by a customized high - resolution array comparative genomic hybridization platform [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(8): 1818 - 1827
- 17 Du X, Ding T, Zhang H, *et al.* Age - specific normal reference range for serum anti - Müllerian hormone in healthy Chinese Han women: A nationwide population - based study [J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(8): 1019 - 1027
- 18 Kenny HA, Chiang C, White EA, *et al.* Mesothelial cells promote early ovarian cancer metastasis through fibronectin secretion [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(10): 4614 - 4628
- 19 Sun W, Gui L, Zuo X, *et al.* Human epithelial - type ovarian tumour marker beta - 2 - microglobulin is regulated by the TGF - β signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 75
- 20 Dean M, Davis DA, Burdette JE. Activin A stimulates migration of the fallopian tube epithelium, an origin of high - grade serous ovarian cancer, through non - canonical signaling [J]. *Cancer Lett*, 2017, 391: 114 - 124

(收稿日期:2017-03-28)

(修回日期:2017-04-05)