

盘点 2019 年糖尿病治疗的临床营养实践及研究进展

肖新华 李融融



〔作者简介〕 肖新华,医学博士,主任医师,教授,博士生导师和博士后导师。担任中国研究型医院学会糖尿病学专业委员会主任委员,中华医学会糖尿病学分会常委兼副秘书长,糖尿病营养学组组长,中国老年保健协会糖尿病专业委员会主任委员,中国代谢病防治创新联盟副理事长,中国中西医结合学会内分泌专业委员会副主委,中央保健会诊专家。参与多部学术专著的编写,担任《糖尿病现代治疗学》主编,以第一作者或通讯作者身份发表论文 300 余篇,其中发表在《PNAS》、《Diabetes Care》和《Metabolism》等在内的 SCI 文章 80 余篇,主持申请多项国家级科研课题。现兼任《Diabetes Research and Clinical Practice》中文版副主编,《Diabetes Metabolism Research and Reviewer》、《Chinese Medical Journal》英文版编委以及《中华糖尿病杂志》、《内科急危重杂志》和《国际糖尿病》等杂志编委。同时任国家科学技术进步奖评审专家,国家自然科学基金资助项目评审专家,北京市科学技术奖励项目评审专家。主要研究方向是糖尿病的发病机制及早期防治以及特殊糖代谢异常的分子遗传学研究。

摘要 目的 随着糖尿病诊治水平的显著提高,营养治疗的实践理念、临床指南及研究关切也在不断进步和更新。本文总结 2019 年糖尿病整体管理的临床营养实践及研究进展。美国糖尿病学会在不断更新《糖尿病医学诊疗标准》的同时也在强调和更新血糖管理的合理营养干预。营养研究方面,强化生活方式干预及体重管理作为相对低成本、高获益的干预手段在糖尿病治疗的意义不断被强调,此外,时间生物学、表观遗传学等也越来越多应用于糖尿病营养研究中。

关键词 糖尿病 营养 研究 进展

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.001

医学营养治疗(medical nutritional therapy, MNT)作为糖尿病治疗的“五驾马车”之一,在糖尿病的整体治疗和长期管理中发挥了重要的作用。尽管随着肠促胰素类药物、SGLT-2 抑制剂等新型药物的推出使得糖尿病治疗实现了跨时代的发展,但营养干预作为糖尿病预防、治疗及并发症防治的基础仍是学术界的共识。本文将关注 2019 年糖尿病治疗领域中营养管理的相关指南更新及研究关切并梳理相关进展,以飨读者。

一、糖尿病医学营养治疗的指南共识更新

2019 年 1 月美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)在糖尿病诊疗的杂志《Diabetes

Care》再次更新及发布了 2019 年度的《糖尿病医学诊疗标准》(以下简称指南)^[1]。与既往的诊疗指南相似,指南再次强调了生活方式管理是糖尿病治疗的基础,包括患者自我教育和支持(diabetes self-management education and support, DSMES)、医学营养治疗(MNT)、适度活动、戒烟和心理社会照顾。指南推荐,营养(医)师应该是所有糖尿病患者长期管理的医疗团队不可或缺的成员,给予所有 1 型糖尿病、2 型糖尿病、糖尿病前期和妊娠期糖尿病的患者个体化的营养管理。能量平衡方面,适宜的能量摄入对糖尿病患者有益,对于合并超重/肥胖的成年 T2DM 患者建议通过饮食的能量适宜限制及生活方式改善应减重达 5% 以争取更大的代谢获益^[2,3]。

指南列举了多种可用于糖尿病的膳食模式,包括地中海饮食、DASH 饮食、低血糖指数饮食等。目前,糖尿病的营养管理尚无固定的膳食模式建议,在饮食方式和宏量营养素分配方面,碳水化合物、蛋白质和脂肪的供能比例并非确定不变^[4]。指南建议,糖尿病患者膳食中宏量营养素的供能比例分配应遵循个体化的原则,基于现行的饮食模式、饮食偏好和代谢

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81570715,81870579);北京市自然科学基金资助项目(7202163);国家重点研发计划项目(2018YFC2001100);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(CIFMS2017-I2M-1-008)

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(肖新华),临床营养科(李融融)

通讯作者:肖新华,电子信箱:xiaoxh2014@vip.163.com;李融融,电子信箱:lirongrong0331@163.com

目标进行调整,还应考虑到患者的文化、传统、宗教信仰、自我认知、经济状况等因素。在碳水化合物选择方面,强调富含纤维或高营养密度的碳水化合物来源,包括蔬菜、水果、豆类、全谷物以及乳制品,而避免添加糖食物,以促进血糖和体重的改善,降低心血管疾病、脂肪肝的患病风险。对于1型糖尿病和非固定剂量胰岛素治疗的2型糖尿病患者,首选碳水化合物计数法,同时估计脂肪和蛋白质的克数,有助于精确计算餐时胰岛素的剂量。对于应用固定胰岛素剂量控制血糖的患者,指南建议应保持定时定量规律的碳水化合物摄入,优先选择低血糖指数的碳水化合物,可有助于血糖稳定。蛋白质摄入方面,尽管部分研究发现提高蛋白质占据饮食的供能比例有助于增加饱腹感、促进减重,但总体来说高蛋白饮食在糖尿病患者的应用并无确切获益证据,指南仍建议适宜的蛋白质摄入 $[1.0 \sim 1.5\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$,或提供总体膳食的15%~20%能量。脂肪摄入方面,指南建议关注脂肪类型应甚于单纯关注摄入量,建议增加摄入单不饱和脂肪酸,限制饱和脂肪摄入,膳食建议之外,目前尚无充足的证据支持长期规律补充 $\omega-3$ 脂肪酸的膳食补充剂可带来获益。此外,指南也强调了限制钠摄入 $<2300\text{mg}/\text{d}$ 的膳食要求,非营养性甜味剂替代添加糖成分亦可作为糖尿病患者选择之一。

此外,ADA在2019年发布的系列指南中,亦更新了妊娠期相关血糖问题的临床处置建议^[5]。指南强调了妊娠期糖尿病营养管理的核心基础意义,建议诊断妊娠期糖尿病的孕妇均应给予个体化的营养管理方案,达到胎儿生长发育的营养需要、血糖控制目标、孕妇理想的整体健康状况、孕期合理的体重增长。指南建议可参考健康孕妇的膳食营养素参考摄入量(dietary reference intakes, DRI)标准以制定合理的膳食标准,每日碳水化合物摄入 $\geq 175\text{g}$,蛋白质 $\geq 71\text{g}$,膳食纤维 $\geq 28\text{g}$ 。

2019年5月,ADA再次在《Diabetes Care》上更新了糖尿病及糖尿病前期成人医学营养治疗的管理共识报告,强调了专业营养(医)师应该成为血糖管理长期协作治疗团队不可缺少的成员。积极给予MNT的干预3~6个月可促使2型糖尿病患者降低HbA1c达2.0%,1型糖尿病患者可降低HbA1c达1.9%。共识报告建议所有具有血糖管理需求的个体均应予以个体化的营养管理,同时维持至少每周150min中等强度运动的锻炼,合并超重/肥胖者需减重7%~10%,是改善血糖管理的重要措施。共识报

告讨论了均衡膳食、地中海膳食、素食、低脂饮食、低碳水化合物饮食、DASH饮食、旧石器时代饮食(Paleo diet),目前对于糖尿病或糖尿病前期患者并无固定的膳食模式建议,建议合理的能量摄入和宏量营养素组成均可接受为合理的营养管理。在宏量营养素的摄取方面,碳水化合物摄入量应适宜,基于健康成人的DRI建议,成年糖尿病患者的碳水化合物不应 $<130\text{g}$,首选低血糖指数/负荷的碳水化合物来源,建议通过充足摄入豆类、蔬菜、全谷物食物、水果大量补充膳食纤维,必要时可通过摄入非营养性甜味剂控制总体碳水化合物的摄入;蛋白质摄入方面,无糖尿病肾病者鼓励充足摄入蛋白质 $[1.0 \sim 1.5\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 。结合目前研究,非透析依赖性糖尿病肾病的患者,将膳食蛋白质的摄入量减少到每日推荐量 $[0.8\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 以下,并不会带来代谢的显著获益,反之会增加营养不良的风险;脂肪摄入方面,共识报告鼓励用不饱和脂肪替代饱和脂肪摄入,可以有助于降低总胆固醇和LDL-C水平,也有利于降低CVD风险,基于文献,建议2型糖尿病患者的饮食模式倾向于低碳水化合物和高脂肪膳食而非高碳水化合物膳食,有助于改善血糖、甘油三酯和HDL-C水平;高不饱和脂肪饮食代替饱和脂肪饮食可能进一步改善LDL-C水平。

二、糖尿病相关营养研究进展

除了国际指南和共识报告在不断的更新糖尿病临床实践中的营养管理原则,多个糖尿病营养治疗的研究进展也在学术界引起关注。

引人注目的糖尿病缓解临床试验(diabetes remission clinical trial, DiRECT)研究在经过2年的随访后,进一步明确了生活方式干预对于糖尿病缓解的重要意义^[6-8]。DiRECT研究是一项在苏格兰和英格兰东北部49个社区医疗诊所开展的开放标签、聚类随机化临床试验,26个诊所被分配至对照组,余下的23个则被分配至干预组。研究在2014~2016年共招募了306例新发2型糖尿病患者(59%为男性),患者平均年龄为54.4岁,平均BMI为 $34.6\text{kg}/\text{m}^2$;罹患2型糖尿病的平均病程为3.0年,最长不超过6.0年,且无患者使用胰岛素。研究予以干预组的所有患者停用降糖、降压药物,以低热量液体饮食替代日常饮食,每天摄入的热量控制在 $(825 \sim 853)\text{kcal}$,共持续3~5个月。在随后的6~8周患者重新开始逐渐恢复正常饮食,长期随访予以生活方式干预及减重指导。对照组则按照最佳实践指南提供常规的糖尿病

生活方式管理。血糖评价指标显示,随访 12 个月时干预组有 46% 的患者获得了糖尿病缓解,而对照组仅为 4% ($P=0.000$);随访 24 个月干预组仍有 36% 的患者能够保持糖尿病缓解,而对照组的这一比例仅为 3% ($P=0.000$)。除此之外,干预组需要服用降糖药的患者比例也显著下降,从研究开始时的 75% 下降到了 24 个月时的 40%,HbA1c 水平下降了 6mmol/mol ($P=0.006$)。而对照组需要服用降糖药的比例则从 77% 上升到了 84%,HbA1c 水平也增加了 0.4mmol/mol。

研究结果显示糖尿病缓解与体重管理效果密切相关,干预组在 12 个月(10.0kg vs 1.0kg)和 24 个月(7.6kg vs 2.3kg)时的平均体重减轻幅度均超过对照组。干预组中有 11% 的参与者在 24 个月内体重减轻超过了 15kg,而这一比例在对照组中只有 2% ($P=0.000$)。在体重减轻 < 5kg 的受试者仅有 5% 在 24 个月时糖尿病得到缓解,而体重减轻 5 ~ 10kg 者糖尿病缓解率可达 29%,体重减轻 10 ~ 15kg 的受试者达到了 60%,减重 > 15kg 者有 70% 获得了糖尿病缓解。总体来说,体重下降 > 10kg 的受试者有 64% 在 24 个月时糖尿病获得了缓解。心血管疾病的次要评价指标也显示,强化生活方式干预、减重及血糖管理对于心血管疾病风险的下降存在积极意义。干预组 24 个月时的收缩压显著降低,较对照组降低 3.43mmHg (1mmHg = 0.133kPa, $P=0.040$),同时降压药的使用比例也明显更低(47% vs 60%, $OR=0.31$, $P=0.006$)。此外,干预组的甘油三酯水平也显著降低($P=0.006$)。2019 年 3 月,DiRECT 研究在完成随访 24 个月,其结果在英国糖尿病专业会议上发布,之后于 2019 年 5 月发表于《The Lancet Diabetes & Endocrinology》杂志,其长期的随访结果进一步揭示了强化生活方式改善、膳食干预、体重管理对于社区人群血糖管理的重要意义。

我国自 1986 年开始在黑龙江省大庆市进行一项领先全球的糖尿病预防研究,其随访 30 年后的研究结果于 2019 年 6 月发表于《The Lancet Diabetes & Endocrinology》杂志^[9]。研究入选了 577 例糖耐量受损人群进行为期 6 年的生活方式干预,并进行长达 30 年的随访,以评估生活方式干预(营养管理,运动,营养管理 + 运动)对糖尿病发生率、CVD 事件、复合微血管并发症、心血管疾病死亡、全因病死率和预期寿命的影响。30 年的随访结果显示,相较于对照组,生活方式干预组糖尿病发病中位时间延迟 3.96 年,

心血管事件风险降低 26%,微血管并发症发生风险降低 35%,平均预期寿命延长 1.44 年。大庆研究 30 年数据证明,积极的生活方式干预能够有效地在高危人群预防糖尿病或延后糖尿病的发生。

此外,生物钟节律与血糖管理及体重管理的相关研究依然是学术界关注的热点。研究证实,以 24h 为周期的昼夜节律中,机体遵循着代谢、生理和行为的规律,这个规律既受到机体内在的因素影响,例如下丘脑神经内分泌激素,又受到外在的因素调节,如接受日光照射、进食、睡-醒节律以及运动等,这两者相互作用影响,对机体的代谢、血糖等发生深远的影响。2019 年 6 月,ADA 年会进行了时间生物学与代谢、血糖与体重管理的重要学术探讨。阿拉巴马大学的教授 Courtney Peterson 在会上进行了进食时间对于代谢影响的报告,进一步报告了来自于小鼠试验和受试者临床试验的结果,间歇性断食(time-restrict feeding, TRF),即每天保持一定时间(> 12h)不进食,尤其早期间歇性断食,调整能量摄入的分布向每日早晨倾斜,避免过晚进食,有助于降低饥饿感、减少进食量,促进体重降低或体脂减少,降低葡萄糖和胰岛素水平,增高胰岛素敏感度;促进血压下降;提升脂肪氧化(加强燃脂),降低氧化应激。Courtney Peterson 教授随后于 2019 年 8 月发表于《Obesity》杂志的自身交叉对照试验,进一步揭示了生物节律与行为方式作用于机体代谢的影响^[10]。本研究中,11 例超重患者分别进行 4 天的早期间歇性断食安排(time-restrict feeding, TRF, 全天进食时间为上午 8 时 ~ 下午 2 时)和常规均衡饮食安排(全天进食时间为上午 8 时 ~ 下午 8 时)的交叉试验,证实了早期 TRF 有助于降低 Ghrelin 水平和食欲、增加饱腹感,对于体重控制和代谢改善产生积极效应。

Jakubowicz 等^[11]发表于 2019 年 12 月《Diabetes Care》的研究也针对饮食节律对于血糖管理的影响进行了报道。28 例确诊为 2 型糖尿病的受试者[BMI: $32.4 \pm 5.2\text{kg/m}^2$, HbA1c: $8.1\% \pm 1.1\%$ ($64.5 \pm 11.9\text{mmol/mol}$)]被随机分入 3 餐摄食组与 6 餐摄食组,分别进行 12 周的观察。结果显示,3 餐摄食组较 6 餐摄食组可见显著的体重下降($-5.4 \pm 0.9\text{kg}$, $P < 0.01$),食欲减低, HbA1c 下降 [-12mmol/mol (-1.2%), $P=0.000$],以及空腹血糖和夜间血糖水平降低。连续血糖监测显示,与 6 餐摄食组比较,3 餐摄食组受试者处于血糖异常升高的时间显著减少,每日所需总体胰岛素剂量明显减低。研究者同时对

两组受试者进行了转录组学的检测,提示3餐摄食组出现了生物钟基因 *ROR α* 、*SIRT1* 的高表达,从表观遗传学的角度对生活方式、膳食干预对代谢的影响进行了诠释。

三、展 望

目前,尽管糖尿病药物及治疗策略不断推陈出新,医学营养治疗以及长期规范的生活方式管理仍是糖尿病治疗的基础。糖尿病营养研究方面,基于人群的强化生活方式干预以及长期前瞻性的随访显示了其对于社区高危人群的显著改善作用,提示在社区基础医疗中贯彻强化生活方式及体重管理将在糖尿病长期治疗及改善预后方面占据越来越重要的地位,具有重要的卫生经济学意义。此外,生物钟节律与生活方式干预对于改善糖尿病患者代谢紊乱的相关研究仍是热点。精准医学的兴起使得更多的研究越来越趋于与组学检测等多元的评价手段相结合,提供更多视角的机制研究。今后生物信息技术、组学技术、菌群研究、遗传研究的将更广泛地应用于 T2DM 的研究中,帮助患者进行更精准的营养代谢评价、风险分层、个体化干预。

参考文献

- American Diabetes Association. Improving care and promoting health in populations: standards of medical care in diabetes – 2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (Suppl 1): S7 – S12
- Association AD. Summary of revisions: standards of medical care in diabetes – 2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (Suppl 1): S4 – S6
- (接第 11 页)
- 张惠忠. 食管鳞癌基质金属蛋白酶及其抑制因子的表达和意义 [D]. 广州:中山大学中山医学院, 2000
- Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1833 (12): 3481 – 3498
- Lin MT, Song HJ, Ding XY. Long non – coding RNAs involved in metastasis of gastric cancer [J]. World J Gastroenterol, 2018, 24 (33): 3724 – 3737
- Pancione M, Giordano G, Remo A, et al. Immune escape mechanisms in colorectal cancer pathogenesis and liver metastasis [J]. J Immunol Res, 2014, 2014: 686879
- Chang TH, Tsai MF, Gow CH, et al. Upregulation of microRNA – 137 expression by Slug promotes tumor invasion and metastasis of non – small cell lung cancer cells through suppression of TFAP2C [J]. Cancer Lett, 2017, 402: 190 – 202
- Jiang H, Li T, Qu Y, et al. Long non – coding RNA SNHG15 interacts with and stabilizes transcription factor Slug and promotes colon cancer progression [J]. Cancer Lett, 2018, 425: 78 – 87
- Sun L, Sun P, Zhou QY, et al. Long noncoding RNA MALAT1 promotes uveal melanoma cell growth and invasion by silencing of miR – 140 [J]. Am J Transl Res, 2016, 8 (9): 3939 – 3946
- Tsai KW, Lo YH, Liu H, et al. Linc00659, a long noncoding RNA, acts as novel oncogene in regulating cancer cell growth in colorectal cancer [J]. Mol Cancer, 2018, 17 (1): 72

- American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes – 2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (Suppl 1): S81 – S89
- American Diabetes Association. Lifestyle management: standards of medical care in diabetes – 2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (Suppl 1): S46 – S60
- American Diabetes Association. Management of diabetes in pregnancy: standards of medical care in diabetes – 2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (Suppl 1): S165 – S172
- Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care – led weight – management intervention for remission of type 2 diabetes: 2 – year results of the DiRECT open – label, cluster – randomised trial [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7 (5): 344 – 355
- Taylor R, Leslie WS, Barnes AC, et al. Clinical and metabolic features of the randomised controlled diabetes remission clinical trial (DiRECT) cohort [J]. Diabetologia, 2018, 61 (3): 589 – 598
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care – led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open – label, cluster – randomised trial [J]. Lancet, 2018, 391 (10120): 541 – 551
- Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30 – year results of the Da Qing diabetes prevention outcome study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7 (6): 452 – 461
- Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, et al. Early time – restricted feeding reduces appetite and increases fat oxidation but does not affect energy expenditure in humans [J]. Obesity (Silver Spring, Md), 2019, 27 (8): 1244 – 1254
- Jakubowicz D, Landau Z, Tsameret S, et al. Reduction in glycated hemoglobin and daily insulin dose alongside circadian clock upregulation in patients with type 2 diabetes consuming a three – meal diet: A randomized clinical trial [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (12): 2171 – 2180

(收稿日期:2019 – 12 – 24)

(修回日期:2019 – 12 – 27)

- Han D, Wang M, Ma N, et al. Long noncoding RNAs: novel players in colorectal cancer [J]. Cancer Lett, 2015, 361 (1): 13 – 21
- Wu M, Tong CWS, Yan W, et al. The RNA binding protein HuR: a promising drug target for anticancer therapy [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2019, 19 (5): 382 – 399
- Lan Y, Xiao X, He Z, et al. Long noncoding RNA OCC – 1 suppresses cell growth through destabilizing HuR protein in colorectal cancer [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46 (11): 5809 – 5821
- Yang Q, Wang X, Tang C, et al. H19 promotes the migration and invasion of colon cancer by sponging miR – 138 to upregulate the expression of HMGA1 [J]. Int J Oncol, 2017, 50 (5): 1801 – 1809
- Tsang WP, Ng EK, Ng SS, et al. Oncofetal H19 – derived miR – 675 regulates tumor suppressor RB in human colorectal cancer [J]. Carcinogenesis, 2010, 31 (3): 350 – 358
- Liang WC, Fu WM, Wong CW, et al. The lncRNA H19 promotes epithelial to mesenchymal transition by functioning as miRNA sponges in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2015, 6 (26): 22513 – 22525
- Baisden JM, Qian Y, Zot HM, et al. The actin filament – associated protein AFAP – 110 is an adaptor protein that modulates changes in actin filament integrity [J]. Oncogene, 2001, 20 (44): 6435 – 6447
- Bo H, Fan L, Li J, et al. High expression of lncRNA AFAP1 – AS1 promotes the progression of colon cancer and predicts poor prognosis [J]. J Cancer, 2018, 9 (24): 4677 – 4683

(收稿日期:2019 – 02 – 15)

(修回日期:2019 – 03 – 06)