文章编号:1000-5404(2013)11-1177-02

学术之窗

追踪糖尿病防治研究的新动态
——第五届国际前驱糖尿病及代谢综合征大会侧记

甘立霞 (400038 重庆,第三军医大学基础医学部生物化学与分子生物学教研室)

[关键词] 前驱糖尿病;代谢综合征;国际会议
[中图法分类号] R587.1;R-27 [文献标志码] B



甘立霞教授出席本次大会

1 会议概况

第五届国际前驱糖尿病及代谢综合征大会(5th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome,PDMS)于2013年4月18-20日在奥地利维也纳隆重举行。大会由国际糖尿病联盟(IDF)主办,奥地利糖尿病协会承办。来自约90个国家的近3 000名代表出席了大会。大会的主旨议题是:①糖尿病和血糖异常的早期干预;②肥胖及糖尿病的外科手术治疗。会议围绕如何诊断前驱糖尿病、如何定义2型糖尿病(T2DM)的缓解和治愈、代谢外科手术治疗肥胖及糖尿病、糖尿病药物治疗与心血管疾病的结局、糖尿病及代谢综合征的预防、T2DM护理方法的改进、肠道激素、中枢神经系统与代谢、脂肪细胞生物学、胰岛β细胞功能等方面进行了大会报告、专题讨论及海报展出等多种形式的交流和讨论。

2 会议热点

2.1 糖尿病诊断标准的重要转变

随着糖尿病研究的迅速发展,被作为糖尿病诊断"金标准"的口服糖耐量试验(OGTT)已经逐渐被糖化血红蛋白(HbA1c)所取代。诊断标准的变化是否改变了对糖尿病治疗和预防的方法?大会主席澳大利亚Zimmet教授对此进行了专题发言,指出这种变化对糖尿病治疗的影响甚小,各种指南通常推荐的最佳血糖控制范围在HbA1c 6.0%~6.5%。但预防研究中,HbA1c作为判断糖尿病发生风险的最适临界值尚未确定。目前美国糖尿病协会(ADA)提议将HbA1c 5.7%~6.4%作为糖尿病高风险的判定标准,对这些个体应同空腹血糖受损(IFG)和糖耐量受损(IGT)的个体一样,告知他们具有患糖尿病及心血管疾病的风险。

2.2 如何定义T2DM的缓解和治愈

近年来,外科手术治疗T2DM广泛开展,并取得了良好的疗效,为此如何定义糖尿病的缓解和治愈引起普遍的关注。意大利的Del Prato教授重申了专家们对糖尿病治疗目标的定义,认为要达到糖尿病的完全治愈是不现实的,治疗目标应该是达到对疾病的缓解(remission),并对病情缓解程度进行了定义:①部分缓解(partial remission),指在不需要主动用药或其他外科干预的情况下,血糖控制在糖尿病诊断阈值以下(FPG<6.9 mmol/L, HbA1c<6.5%)至少1年;②完全缓解(complete remission),指在不需要主动用药或其他外科干预的情况下,血糖达正常水平(FPG<5.6 mmol/L, HbA1c<5.7%)至少1年;③持久缓解(prolonged remission),即达到完全缓解至少5年。

2.3 代谢外科及内科治疗谁更持久缓解糖尿病

由于传统的糖尿病内科治疗(包括控制饮食、加强运动、口服降糖药物以及注射胰岛素等)都不能从根本上控制该病及其并发症,且终身服药及注射胰岛素使患者的长期依从性较差,因此代谢手术(metabolic surgery)治疗肥胖、糖尿病及其并发症仍然是本次大会讨论的主题。来自瑞典、丹麦、奥地利、美国、巴西、中国等学者报道了他们近年的最新研究成果。瑞典哥德堡大学学者对1 658例肥胖患者实施了减肥手术(bariatric surgery,未进行手术的1 771例肥胖患者设为对照组),并进行了15年随访,结果显示:对照组糖尿病的发病率[病例/(1 000人·年)]为28.4,手术治疗组为6.8,表明减肥手术比常规管理更能有效预防T2DM,建议对空腹血糖受损的肥胖患者应优先采用减肥手术预防糖尿病。中国学者高宏凯教授采用胃旁路术(RYGB)对103例肥胖T2DM及非

[基金项目] 国家自然科学基金(30971082,81270482)
[通信作者] 甘立霞,E-mail:ganlixia@yahoo.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130521.1754.001.html(2013-05-21)

肥胖 T2DM 进行了手术治疗及 3 年的随访观察,结果发现两组都能得到显著缓解,肥胖组主要是降低胰岛素抵抗,而非肥胖组则与胰岛功能改善有关。丹麦学者采用 RYGB 治疗极度肥胖患者($n=11$, BMI $>41\pm5$),发现术后患者口服葡萄糖刺激的胰岛素分泌能力显著增强,但对静脉内葡萄糖刺激的分泌作用无变化,术后肠促胰岛激素(GLP-1 和 GIP)的功能得以保存,提示肠促胰岛激素对保护和改善 β 细胞功能具有重要作用。

尽管外科治疗能明显提高 T2DM 的缓解率,但内科治疗仍然是糖尿病治疗的基础,并且贯穿于整个糖尿病治疗的始终。美国西雅图的 Kahn 教授认为,胰岛 β 细胞是血糖调节的核心,保护/提高 β 细胞功能是缓解或治愈糖尿病的根本。但 β 细胞功能异常在临床高血糖症状发生前早已存在,而目前的生活方式及药物干预多在疾病长时间存在之后才启动,因此,降糖药物是否能缓解/终止 β 细胞功能丧失取决于开始用药时患者 β 细胞功能异常的程度。总体上建议 T2DM 患者在病程早期启动非外科方式治疗更容易使疾病得到缓解,并倡导加强对提高 β 细胞功能的新药临床研究。

2.4 权威重新解读 T2DM 药物对心血管疾病的影响

糖尿病患者致死原因 70% 以上是因为心脑大血管病变(CVD),且糖尿病使 CVD 风险升高 2~3 倍,因此关于强化降低血糖是否降低 CVD 风险一直是备受关注的问题。近年国际糖尿病组织联合开展了 4 项大型临床研究,包括英国前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)、糖尿病患者心血管病危险因素控制(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD)、使用百普乐与达美康缓释片对 2 型糖尿病患者血管事件影响的评估研究(Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation, ADVANCE)、退伍军人糖尿病研究(the Veterans Affairs Diabetes Trial, VADT),4 项研究的荟萃分析显示,强化血糖控制降低 CVD 事件约 10%。但由于某些报道对上述临床试验结果过分简单地解读,造成当前对降糖药物在糖尿病管理中孰益孰害存在大量模糊和肤浅的认识。为此,英国纽卡斯尔大学糖尿病医学中心的 Home 教授及美国科罗拉多大学 Eckel 教授对 4 项研究结果重新进行了权威解读,可归纳为:①UKPDS 研究中二甲双胍显著降低 T2DM 患者心血管病的发病率、病死率及全因死亡率的定性结论是可靠的,但定量结果不确定;②UKPDS 研究中任何药物对心血管的益处都需要长时间才能显现,是长期使用降糖药物的结果;③随着时间的推移,T2DM 药物治疗对全因死亡会得到改善;④这些药物的长期降糖获益(HbA1c)平均值约为 2.5%;⑤把随机对照试验考虑进来,磺脲类药物对心血管结局的影响并不比二甲双胍差;⑥除了卒中,罗格列酮对心血管的作用与二甲双胍和磺脲类药物相似,噻唑二烷酮对卒中效果更好;⑦ACCORD 试验中有关死亡(指强化降糖治疗导致病死率过高而提前终止)的原因是非常不确定的,可能是偶然所致;⑧与心血管事件的背景发生率相比,低血糖并没有促进 T2DM 患者心血管事件的高风险;⑨良好的血糖控制(HbA1c $<7.0\%$)对 CVD 是非常有益的;⑩荟萃分析显示的 HbA1c 每下降 0.9%,则 5 年内心肌梗死和心血管事件发生率下降 15%~18%,这是合理而显著的差异;⑪中等剂量的胰岛素对 CVD 是安全的,口服降糖药物很可能起到相似的疗效;⑫关于肠促胰岛激素治疗对心血管事件的结果尽管令人鼓舞,但由于短期内与其他药物比较,心血管获益只高出 15%,因此不能作为推荐方案,更长期的观察结果将在未来 2~3 年内揭晓;⑬其他调脂、降压的 T2DM 的治疗药物(如他汀类、RAS 阻断剂)对心血管获益都有循证医学的证据。

2.5 糖尿病基础研究领域的亮点

2.5.1 脂肪细胞生物学亮点——脂肪干细胞、亮白点样细胞(brite adipocyte) 人体的脂肪组织可分为两种类型:白色脂肪和棕色脂肪。白色脂肪存储多余的热量,导致肥胖;棕色脂肪有助于燃烧热量,防止肥胖。白色脂肪中存在多潜能的定向祖细胞(progenitor cell),与干细胞不同,其增殖能力有限。本次大会上美国学者首次报道,在棕色脂肪组织中发现了定居的干细胞。研究人员从收集的人体纵隔脂肪组织中发现并分离了这些定居于棕色脂肪中的干细胞群体。这些细胞具有多种潜能,经诱导后可分化为成骨细胞、软骨细胞、白色及棕色脂肪细胞。研究者对分化前后细胞内的基因表达谱进行了分析。这项新的发现提示未来通过激活这些干细胞、促进能量代谢,有望恢复机体的能量平衡,对糖尿病和肥胖的治疗将提供潜在新靶标。除了棕色脂肪细胞外,一种被称为亮白点样细胞的类棕色脂肪细胞也在小鼠脂肪组织中被发现,其能表达解偶联蛋白(UCP)-1,可以燃烧更多的能量,并且能够从白色脂肪细胞转化生成。瑞典的 Nedergaard 教授对这些产热细胞的类型、发挥功能的方式、在脂肪组织中的募集以及对代谢调控的相对重要性进行了讨论。

2.5.2 关注胃肠激素代谢靶点之外的功能 从胃至结肠的黏膜层中含有 20 多种内分泌细胞,分泌多种激素,这些激素统称为胃肠激素。其中了解最多的是胰高血糖素样肽(GLP-1),其能葡萄糖依赖性地刺激胰岛素的分泌、抑制胰高血糖素的分泌、延迟胃排空、诱导产生饱腹感。基于肠促胰岛激素的药物已经用于 T2DM 的治疗,如 GLP-1 受体激动剂(GLP-1RA)和二肽酶 4(DPP-4)抑制剂(DPP-4i)。在实验动物中,这些药物还能阻止 β 细胞凋亡,增加功能性的 β 细胞数量,改善胰岛功能。近年发现,GLP-1 的受体也分布在胰腺外的组织,除了抗高血糖的效应外,GLP-1 具有利钠和利尿的作用,表现出肾脏保护功能;GLP-1 能减少外周神经退变,具有神经保护功能;GLP-1 的受体也分布在心血管组织,GLP-1 受体激活减少梗死面积,改善心肌功能;GLP-1 还具有抗动脉硬化效应。临床研究显示,短期 GLP-1 或 DPP-4i 对左心室功能有一定的改善。GLP-1 具有血管舒张活性,能改善健康人和 T2DM 患者的内皮功能异常。此外,基于肠促胰岛激素的治疗还与几种心血管风险因素和生物标记物水平的降低相关,对血脂和血压也有适度改善。因此,关注肠促胰岛激素降血糖之外的功能,并在未来的临床研究中进行有针对性的验证势在必行。另外,生长激素释放肽(ghrelin)、胃泌酸调节素(oxyntomodulin, OXM)和多肽 YY 激素(PYY)也影响葡萄糖的平衡,但这些激素是否参与糖尿病的发生、能否用于糖尿病的治疗仍有待阐明。

(**收稿**:2013-05-15;**修回**:2013-05-17)

(编辑 龙 亮)