

综述

肥胖伴糖尿病及冠心病患者的体重管理

李晓玲综述, 陈燕燕审校

摘要 肥胖是遗传因素及环境因素共同作用导致的慢性代谢性疾病, 肥胖患者发生糖尿病及冠心病的风险显著升高。脂肪因子分泌增加、脂质沉积、炎症反应、氧化应激及代谢异常相关的胰岛素抵抗是肥胖、糖尿病及冠心病的共同病理生理基础。减轻体重, 改善胰岛素敏感性, 是肥胖伴糖尿病及冠心病治疗的基础。目前, 减重治疗包括生活方式干预、药物治疗及手术治疗, 均能使患者在血糖及心血管方面获益。

关键词 肥胖; 糖尿病; 冠心病; 胰岛素抵抗; 减重

目前, 肥胖已经成为影响健康的全球性问题。中国城乡居民超重和肥胖所造成的主要慢性病(糖尿病、冠心病、高血压及脑卒中等)合计经济负担高达 907.68 亿元人民币, 占主要慢性病经济负担的 42.9%^[1]。既往研究发现, 体重下降 3%~5% 时, 患者血糖、血压及血脂明显降低, 胰岛素敏感性显著改善。一定范围内, 体重下降越多, 患者获益越大^[2]。目前, 临床上常用的减重手段包括生活方式干预、药物治疗及外科手术, 上述措施均能不同程度的降低体重。不同患者病情存在差异, 治疗方法的选择应依据个体化原则。本文旨在对肥胖、糖尿病及冠心病三者的关联的研究成果进行综述, 探讨不同减重方式在目标患者中的应用价值。

1 肥胖定义及发生机制

1.1 定义及流行病学资料

肥胖是由多种因素引起的慢性代谢性疾病, 以体内脂肪组织堆积为特点。我国肥胖的诊断标准参照《中国成人肥胖症防治专家共识》^[3]及《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年)》^[4]: 体重指数(BMI) $\geq 24 \text{ kg/m}^2$ 为超重, BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖; 男性腰围 $\geq 90 \text{ cm}$, 女性 $\geq 85 \text{ cm}$ 为腹型肥胖。2018 年《中国心血管病报告》显示, 2012 年我国 18 岁以上成年人超重及肥胖的患病率分别为 30.1% 和 11.9%, 较 2002 年分别上升 7.3% 及 4.8%^[5]。

1.2 肥胖发生机制

肥胖是环境及基因等多种因素共同作用导致的疾病。高脂、高糖、低纤维的饮食结构导致热量摄

入增多及营养过剩; 缺乏体力活动及久坐与肥胖密切相关; 在中国、印度等发展中国家中, 低经济地位人群的肥胖问题更为突出; 肥胖与教育呈现明显负相关^[6]。截止至 2007 年, 全球共报道了 50 多个与肥胖患者 BMI、腰围及腰臀比相关的基因多态性位点, 涉及基因包括肥胖相关基因(FTO)、黑皮素受体 4(MC4R)基因、解耦联蛋白(UCP)基因、肾上腺素受体 3(ADRB3)基因、及过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR γ) 基因等^[7]。表观遗传学为肥胖机制研究提供新的方向, Dick 等^[8]对 459 例肥胖患者的 315 000 个基因位点的甲基化水平进行检测, 发现缺氧诱导因子 α 亚基(HIF3A)基因附近三个位点(cg22891070、cg27146050 和 cg166772562)的甲基化与 BMI 显著相关。肥胖是遗传因素及环境因素共同作用的结果, 基因-基因及基因-环境的相互作用机制十分复杂, 有待于进一步研究。

2 肥胖与糖尿病及冠心病的关系

2.1 胰岛素抵抗是肥胖、糖尿病及冠心病的共同病理生理基础

目前对肥胖机制的研究结果认为肥胖通过以下多种机制引起胰岛素抵抗(IR), 包括:(1)脂肪因子分泌异常: 脂联素水平下降导致外周血游离脂肪酸水平升高及脂质堆积^[9]; 抵抗素直接作用于胰岛素靶器官的受体, 降低胰岛素的敏感性^[10]。(2)脂质沉积: 骨骼肌及肝脏的脂质沉积影响胰岛素下游信号通路的激活^[11]。(3)炎症反应: 肥胖患者存在持续性低度炎症状态, 肿瘤坏死因子- α 直接影响脂肪

作者单位: 100037 北京市, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 内分泌科

通信作者: 陈燕燕 Email: doc.yan@medmail.com.cn

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614(2019)11-1130-04 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.11.017

细胞表面的葡萄糖转运蛋白-4 (GLUT4) 数量及细胞内的脂蛋白脂肪酶活性^[12]。(4)氧化应激: 脂肪组织增多导致机体氧化应激反应加快, 细胞内活性氧产物蓄积并通过蛋白激酶 C、丝裂素活化蛋白激酶 p38 及 c-Jun 氨基末端激酶等途径造成胰岛素敏感性下降^[13]。(5)异常代谢: 物质代谢可能是肥胖、胰岛素抵抗、氧化应激及交感神经系统兴奋等病理生理过程中的重要桥梁, Perng 等^[14]对 100 例肥胖儿童进行代谢组学分析, 共检测出 23 个与 IR 相关的代谢产物, 主要涉及尿素循环、甘氨酸代谢及葡萄糖-甘氨酸循 3 个通路, 其中支链氨基酸及脂肪酸氧化产物可能与线粒体功能异常相关。

肥胖患者胰岛素敏感性下降导致一系列代谢紊乱: 血糖及游离脂肪酸对 β 细胞有直接毒性作用^[15]。极低密度脂蛋白增多激活纤溶酶原激活物抑制物-1, 导致血液高凝状态及内皮损伤^[16]。血压升高进一步加重血管内皮损伤, 并促进血管内膜下平滑肌增生, 加快冠心病进程^[17]。

2.2 肥胖对 2 型糖尿病的发生及血糖控制的影响

2010 年, 我国成年人 2 型糖尿病的患病率高达 11.6%。与正常人群相比, 超重/肥胖人群糖尿病的发生风险升高 1~2 倍^[18], 且患者血糖控制更为困难^[19]。以糖化血红蛋白 $\leq 7\%$ 或空腹血糖 < 7.0 mmol/L 为血糖达标, 多中心研究显示肥胖患者的达标率为 30.2%, 显著低于体重正常者 (33.7%)^[20]。2009~2011 年美国医师电子健康档案的数据分析结果显示血糖控制不良与超重/肥胖显著相关^[21]。

2.3 肥胖对冠心病的发病及预后的影响

2002~2015 年, 我国冠心病发病率及死亡率逐年上升, 2015 年中国城市居民冠心病死亡率为 110.67/10 万, 农村居民冠心病死亡率为 110.91/10 万^[22]。肥胖是冠心病发生的独立危险因素, 23% 的冠心病由肥胖直接引起^[23]。但多项研究发现超重/轻度肥胖冠心病患者的预后优于正常体重者, 这种现象被称为“肥胖悖论”(obesity paradox)^[24]。阜外医院对 10 724 例经皮冠状动脉介入治疗后患者进行为期 2 年的随访, 发现低体重及正常体重患者死亡率均明显高于超重及肥胖患者^[25]。“肥胖悖论”现象在我国同样存在。但该研究缺乏患者的腰围、腰臀比及体脂分布等其他指标, 存在一定的局限性, 肥胖与冠心病患者预后的相关性有待于进一步研究。

3 减重治疗

Look AHEAD 研究证明, 超重/肥胖的糖尿病患者体重轻度下降 (5%~10%) 后即可获得明显收益,

包括血压、血糖、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯降低及高密度脂蛋白胆固醇升高, 患者心血管风险下降^[26]。以下对生活方式干预、药物治疗及外科手术三种不同治疗方式的研究进展分别进行简介。

3.1 生活方式干预

生活方式干预是目前最有效、最安全的治疗方式, 其中营养治疗占基础地位, 运动干预的效果受运动方式、强度及总量的影响。既往研究发现, 限制能量摄入能通过上调脂肪组织的 GLUT4 表达水平及改善大鼠的胰岛素敏感性^[27], 并减轻 2 型糖尿病大鼠心血管系统的氧化应激损伤^[28]。运动干预能明显减轻胰岛素抵抗, 并对冠心病患者的心肺功能及心血管系统结构具有积极影响, 降低患者心血管风险^[29]。Goel 等^[30]对体重及心肺耐力在冠心病患者预后中的交互作用进行分析发现, “肥胖矛盾”仅存在于心肺耐力较差的患者中, 通过适当运动减轻体重对冠心病患者的预后具有积极意义。

3.2 药物治疗

根据 2015 年美国内分泌学会 (ACE)、欧洲内分泌协会及美国肥胖协会制定的《减肥药物临床实践指南》, BMI ≥ 30 kg/m² 的患者或 BMI ≥ 27 kg/m² 伴有其他疾病的患者应选用药物治疗^[31]。目前, 美国食品与药物管理局 (FDA) 共批准 5 类减肥药物, 包括芬特明托吡酯、利拉鲁肽、纳曲酮-安非他酮、氯卡色林及奥利司他, 其中胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物因其降糖及心血管保护作用获得广泛关注。LEADER^[32] 及 SUSTAIN-6^[33] 等大型临床研究证明 GLP-1 类似物能显著降低糖尿病患者的体重及心血管风险。该类药物的作用机制包括抑制食欲和胃肠道排空、促进外周组织的葡萄糖摄取及脂肪分解代谢、促进肝糖原合成、改善 β 细胞功能和胰岛素抵抗、改善脂代谢、扩张血管、增强心肌收缩力及抑制心肌缺氧损伤等^[34-35]。但 EXSCEL 研究^[36]报道艾塞那肽周制剂对糖尿病患者主要心血管事件发生率无影响。

3.3 手术治疗

《中国超重/肥胖医学营养治疗专家共识 (2016 年版)》提出, 对于 BMI ≥ 35 kg/m², 存在危险因素或严重肥胖相关并发症即可进行手术治疗^[3]。美国 2016 年美国临床内分泌医师学会 (AACE) /ACE 提出肥胖 (BMI ≥ 30 kg/m²) 和糖尿病患者在生活方式及药物治疗效果不理想时可考虑手术治疗。

目前临床上常用的减重术式主要有 4 种: (1) 可调节胃绑带术, (2) 胃旁路术, (3) 袖套样胃减容术,

(4) 胆胰旷置术与十二指肠转位术, 主要通过限制摄入及吸收不良达到减轻体重的目标。其中袖套样胃减容术是肥胖合并中重度 2 型糖尿病的首选术式, 胃旁路术适用于体重基数大、糖尿病病程长的患者^[37]。严重肥胖患者 ($\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$) 术后体重明显下降, 且手术相关并发症的发病率较低。80% 以上的肥胖合并 2 型糖尿病患者术后在不用药物的情况下能长期维持理想的血糖控制水平^[38]。Cohen 等^[39]对 66 例轻度肥胖 ($\text{BMI} 30 \sim 35 \text{ kg/m}^2$) 合并糖尿病的患者进行为期 6 年的随访, 患者胃旁路术后血糖、血压、血脂及 β 细胞功能明显改善, 心血管疾病风险降低 50%~84%。上述研究说明不同程度的肥胖患者减重手术后均可长期获益。美国糖尿病学会发布的 2017 年版糖尿病医学诊疗标准将“减重手术”更名为“代谢手术”, 进一步突出手术对于肥胖患者异常代谢的改善作用, 指南建议患者进行严格术前评估, 包括 BMI、心理健康及手术场所等^[40]。

4 结论

肥胖是由基因及环境等多种因素引起的慢性代谢性疾病。脂肪组织分布及功能改变、氧化应激、炎症反应及代谢异常共同作用所致的胰岛素抵抗可能是肥胖、糖尿病及冠心病的共同病理生理基础。通过生活方式干预、药物治疗及外科手术等方式减重后, 肥胖合并糖尿病及冠心病患者能获得明显的代谢及心血管收益, 但如何对患者进行科学的个体化的体重管理仍然是临床上亟待解决的问题。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张娟, 施小明, 梁晓峰, 等. 2010 年中国城乡居民超重和肥胖的直接经济负担分析 [J]. 中华流行病学杂志, 2013, 34(6): 598-600. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-6450. 2013. 06. 014.
- [2] Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA / ACC / TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63 (25 Pt B): 2985-3023. DOI: 10. 3904/kjm. 2014. 87. 2. 136.
- [3] 中华医学会内分泌学会肥胖学组. 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2011. 09. 003.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 8(22): 2-42. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2014. 10. 020.
- [5] 胡盛寿, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2018》概要 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2019. 03. 001.
- [6] Kilicarslan A, Isildak M, Guven G, et al. Demographic, socioeconomic and educational aspects of obesity in an adult population[J]. J Natl Med Assoc, 2006, 98(8): 1313-1317. DOI: 10. 1016/j. jpainsymman. 2006. 02. 014.
- [7] Min J, Chiu DT, Wang Y. Variation in the heritability of body mass index based on diverse twin studies: a systematic review[J]. Obes Rev, 2013, 14(11): 871-882. DOI: 10. 1111/obr. 12065.
- [8] Dick KJ, Nelson CP, Tsaprouni L, et al. DNA methylation and body-mass index: a genome-wide analysis[J]. Lancet, 2014, 383(9933): 1990-1998. DOI: 10. 1016/S0140-6736(13)62674-4.
- [9] Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, et al. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance[J]. Revista Da Assoc Medica Bras, 2015, 61(1): 72-80. DOI: 10. 1590/1806-9282. 61. 01. 072.
- [10] Singh AK, Tiwari S, Gupta A, et al. Association of resistin with insulin resistance and factors of metabolic syndrome in North Indians[J]. Indian J ClinBiochem, 2015, 30(3): 255-262. DOI: 10. 1007/s12291-014-0459-8.
- [11] Badin PM, Louche K, Mairal A, et al. Altered skeletal muscle lipase expression and activity contribute to insulin resistance in humans[J]. Diabetes, 2011, 60(6): 1734-1742. DOI: 10. 2337/db10-1364.
- [12] Lin X, Zhang Z, Chen JM, et al. Role of APN and TNF- α in type 2 diabetes mellitus complicated by nonalcoholic fatty liver disease[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 2940-2946. DOI: 10. 4238/2015. April. 10. 1.
- [13] KS, Senthilkumar GP, Sankar P, et al. Attenuation of oxidative stress, inflammation and insulin resistance by allium sativum in fructose-fed male rats[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(9): 1860-1862. DOI: 10. 78 60/JCDR/2013/6924. 3334.
- [14] Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, et al. Metabolomic profiles and childhood obesity[J]. Obesity, 2015, 22(12): 2570-2578. DOI: 10. 1002/oby. 20901.
- [15] 王静, 阮芸, 谭擎纓, 等. 2 型糖尿病患者血清内脂素、游离脂肪酸与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(8): 664-667. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-7368. 2014. 08. 015.
- [16] Lee HC, Lin HT, Ke LY, et al. VLDL from metabolic syndrome individuals enhanced lipid accumulation in atria with association of susceptibility to atrial fibrillation[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(1): 134. DOI: 10. 3390/ijms17010134.
- [17] Kim J, Chae YK, Chernoff A. The risk for coronary heart disease according to insulin resistance with and without type 2 diabetes[J]. Endocr Res, 2013, 38(4): 195-205. DOI: 10. 3109/07435800. 2013. 766800.
- [18] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310 (9): 948-959. DOI: 10. 1001/jama. 2013. 168118.
- [19] Lu J, Weng J, Gu W, et al. Non-pharmaceutical factors for poor glycemic control in 13, 970 Chinese women with drug-treated type 2 diabetes: a cross-sectional survey in 77 tertiary hospitals in four Chinese cities[J]. Patient Prefer Adher, 2014, 8: 1161-1167. DOI: 10. 2147/PPA. S66915.
- [20] Chen R, Ji L, Chen L, et al. Glycemic control rate of T2DM outpatients in China: a multi-center survey[J]. Med Sci Monit, 2015, (21): 1440-1446. DOI: 10. 12659/MSM. 892246.
- [21] Babe JP, Lage MJ, Mo D, et al. Obesity and Glycemic Control in Patients With Diabetes Mellitus: Analysis of Physician Electronic

- Health Records in the US From 2009-2011[J]. J Diabetes Complicat, 2016, 30(2): 212-220. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.11.016.
- [22] 国家卫生和计划生育委员会. 中国卫生和计划生育统计年鉴 2016[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2016.
- [23] Moholdt T, Lavie CJ, Nauman J. Interaction of physical activity and body mass index on mortality in coronary heart disease: data from the Nord-Trøndelag Health Study[J]. Am J Med, 2017, 130(8): 949. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.01.043.
- [24] Lavie CJ, De SA, Milani RV. Body composition and the obesity paradox in coronary heart disease: can heavier really be healthier?[J]. Heart, 2015, 101(20): 1610-1611. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307966.
- [25] Wang H, Gao Z, Zhao X, et al. Association of body mass index with mortality in Chinese patients after percutaneous coronary intervention: a large single-center data[J]. Cardiovasc Ther, 2017: e12271. DOI: 10.1111/1755-5922.12271.
- [26] Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1481-1486. DOI: 10.2337/dc10-2415.
- [27] Zanquetta MM, Seraphim PM, Sumida DH, et al. Calorie restriction reduces pinealectomy-induced insulin resistance by improving GLUT4 gene expression and its translocation to the plasma membrane[J]. J Pineal Res, 2010, 35(3): 141-148. DOI: 10.1034/j.1600-079X.2003.00067.x.
- [28] Minamiyama Y, Bito Y, Takemura S, et al. Calorie restriction improves cardiovascular risk factors via reduction of mitochondrial reactive oxygen species in type II diabetic rats[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2007, 320(2): 535-543. DOI: 10.1124/jpet.106.110460.
- [29] Williams MA, Haskell WL, Ades PA, et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update a scientific statement from the American Heart Association council on clinical cardiology and council on nutrition, physical activity, and metabolism[J]. Circulation, 2007, 116(5): 572-584. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185214.
- [30] Goel K, Thomas RJ, Squires RW, et al. Combined effect of cardiorespiratory fitness and adiposity on mortality in patients with coronary artery disease. Am Heart J, 2011, 161(3): 590-597. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.12.012.
- [31] 王勇, 范书英. 2015 年肥胖药物管理临床实践指南解读 [J]. 中国全科医学, 2016, (5): 497-499. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.05.001.
- [32] Kalra S. Follow the LEADER-liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results trial[J]. Diabetes Ther, 2016, 7(4): 1-9. DOI: 10.1007/s13300-016-0197-4.
- [33] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. New Engl J Med, 2016, 375(19): 1834. DOI: 10.1056/NEJMoa1607141.
- [34] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetologia, 2018, 61(Suppl 1): 2461-2498. DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5.
- [35] Ariel D, Kim SH, Abbasi F, et al. Effect of liraglutide administration and a calorie-restricted diet on lipoprotein profile in overweight/obese persons with prediabetes[J]. Nutri Metab Cardiovasc Dis, 2014, 24(12): 1317. DOI: 10.1016/j.numecd.2014.06.010.
- [36] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 Diabetes[J]. New Engl J Med, 2017, 377(13): 1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.
- [37] Dixon JB, Le RC, Rubino F, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes[J]. Lancet, 2012, 379(9833): 2300. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60401-2.
- [38] Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of laparoscopic Roux-en Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus [J]. Ann Surg, 2003, 238 (4): 467-484. DOI: 10.1097/01.sla.0000089851.41115.1b.
- [39] Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity[J]. Diabetes Care, 2012, 35(7): 1420-1428. DOI: 10.2337/dc11-2289.
- [40] 田勃, 洪天配. 美国糖尿病学会 2017 年版糖尿病医学诊疗标准的解读 [J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(7): 577-581. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2017.07.001.

(收稿日期: 2018-11-25)

(编辑: 卢芳)