

轻断食及利拉鲁肽治疗新诊断超重/肥胖2型糖尿病的疗效及安全性比较

袁月荣 姚明言 尹飞 李志红

【摘要】目的 比较轻断食及利拉鲁肽对新诊断超重/肥胖2型糖尿病患者的疗效及安全性。**方法** 选取2021年1~8月在保定市第一中心医院确诊的150例新诊断超重/肥胖2型糖尿病患者,采用随机数字表法将患者分为对照组(盐酸二甲双胍+利拉鲁肽)与试验组[盐酸二甲双胍+轻断食(一周中任选5天作为非断食日,相对自由进食,其他任意非连续的两天作为断食日)],各75例。治疗12周,比较两组治疗前后空腹血清胰岛素、身体质量指数(BMI)、糖脂代谢及血压的变化情况,记录两组低血糖、上消化道反应等不良反应发生情况。**结果** 两组治疗前BMI、空腹血清胰岛素、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、收缩压(SBP)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗前后BMI($t=10.029, P<0.001$)、空腹血清胰岛素($t=2.320, P=0.023$)、糖化血红蛋白($t=2.329, P=0.033$)差值比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验组总不良反应发生率为13.89%,对照组为24.63%,两组差异无统计学意义($\chi^2=1.271, P=0.535$)。**结论** 轻断食及利拉鲁肽治疗新诊断超重/肥胖2型糖尿病可明显降低患者血糖和体质量,改善胰岛 β 细胞功能,安全性较好。

【关键词】 轻断食;2型糖尿病;新诊断;超重/肥胖;利拉鲁肽

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.06.007

Comparison of clinical efficacy and safety of intermittent fasting and liraglutide in newly diagnosed overweight/obese type 2 diabetes mellitus

YUAN Yuerong, YAO Mingyan, YIN Fei, LI Zhihong

Graduate School, Chengde Medical University, Baoding 067000, China

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of intermittent calorie restriction and liraglutide in the treatment of newly diagnosed overweight/obese type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 150 patients with newly diagnosed overweight/obese T2DM admitted to the Department of Endocrinology of Baoding NO. 1 Central Hospital from January to August 2021 were included in this study. They were divided into the control group (metformin and liraglutide) and the experimental group [metformin and intermittent energy restriction (inconsecutive days for two of a week were chosen as fasting days, the other five days as feeding days, relatively free to eat)] according to the table of random number, with 75 patients in each group. After 12-week treatment, fasting serum insulin, body mass index, blood pressure and other metabolic indicators of glucose and serum lipid were compared before and after treatment. Efficacy and adverse reactions such as hypoglycemia and discomfort of upper gastrointestinal were recorded. **Results** There was no significant difference in baseline information such as body mass index (BMI), fasting serum insulin, insulin resistance index (HOMA-IR), fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL-C) and systolic blood pressure (SBP) ($P>0.05$). The difference in body mass index (BMI) ($t=10.029, P<0.001$), fasting serum insulin ($t=2.320, P=0.023$) and glycosylated hemoglobin ($t=2.329, P=0.033$) between the two groups before and after treatment was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of total adverse reactions between the two groups ($\chi^2=1.271, P=0.535$). The total incidence of adverse reactions was 13.89% in the experimental group and 24.63% in the control group. **Conclusions** The treatment of intermittent calorie restriction and liraglutide in newly diagnosed overweight/obese T2DM can significantly reduce blood glucose and body weight, improve function of β -cell, without serious adverse reactions.

【Key words】 Intermittent calorie restriction; Type 2 diabetes mellitus; Newly diagnosed; Overweight/Obese; Liraglutide

近年来,中国超重/肥胖人群增长迅速,15年间已增加3倍^[1]。超重/肥胖所带来的胰岛素抵抗(insu-

linResistance, IR)是2型糖尿病(type 2 diabetes Mellitus, T2DM)发生的核心机制,IR早期若得不到控制则

会加速 T2DM 进展^[2]。有共识^[3]指出,新诊断的 T2DM 患者胰腺中尚存留“休眠的 β 细胞”,通过强化生活方式干预措施可使其恢复胰岛素分泌功能。已有研究^[4]证实,轻断食(一周中任选 5 天作为非断食日,相对自由进食,其他任意非连续的两天作为断食日)可有效减重,其工作机理为周期性地限制能量摄取,使体重持续稳定于下丘脑的体脂设定点。还有研究^[5]证实,利拉鲁肽有降糖兼顾减重的作用,同时可改善胰岛 β 细胞功能。本研究拟在传统药物治疗基础上探讨应用轻断食进行生活方式干预对新诊断超重/肥胖 2 型糖尿病患者的疗效及安全性,以期控制 T2DM 进展提供新选择,现报告如下。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄(岁)	身高(m)	体质量(kg)	性别[例(%)]	
					男性	女性
对照组	75	39.50 $\pm$ 9.20	1.72(1.69,1.77)	92.50(82.90,106.20)	59(78.67)	16(21.33)
试验组	75	31.20 $\pm$ 5.50	1.71(1.65,1.75)	88.80(76.80,99.20)	49(65.33)	26(34.67)
$t/\chi^2/Z$ 值		6.598	2.560	1.145		3.307
P 值		0.148	0.365	0.159		0.069

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①T2DM 患者的诊断标准依照中国 T2DM 防治指南(2020 年版)^[6];②年龄 18~60 岁;③符合 2011 年《中国成人肥胖症防治专家共识》^[7]中对超重/肥胖的诊断标准;④入组时空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)<11.1 mmol/L 和/或糖化血红蛋白 6.5%~9%;⑤入组前未应用过降糖药物、胰岛素及减肥药物。排除标准:①1 型糖尿病、自发酮症倾向或近期有糖尿病严重并发症;②严重感染、恶性肿瘤等慢性消耗性疾病;③严重胰腺疾病或肾功能异常者;④近期发生心力衰竭、心肌梗死等急性心血管事件;⑤甲状腺髓样癌个人或家族史、2 型多发性内分泌肿瘤综合征;⑥计划妊娠、孕妇及哺乳期妇女;⑦对所用药物过敏者。本研究经保定市第一中心医院医学伦理委员会批准,所有受试者签署知情同意书[伦理批号:(2019)078 号]。

1.3 方法 两组患者入院后均进行常规处理,包括糖尿病饮食管理、科学运动及健康教育等。

对照组:给予盐酸二甲双胍+利拉鲁肽干预。盐酸二甲双胍^[8-9](中美上海施贵宝制药有限公司生产,商品名:格华止,0.5 g,20 片/盒)500~1 000 mg/d,随餐口服,每天 2 次,连用 12 周。利拉鲁肽(丹麦诺和诺德公司生产,商品名:诺和力,规格:3 mL/1.8 mg)0.6 mg/d,早餐前皮下注射,每日一次,连用 2 周,监测指尖空腹血糖>7.0 mmol/L,且无腹泻、头晕、低血糖等不适,剂量加至 1.8 mg/d。若患者在剂量调整期间出现不良反

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取保定市第一中心医院内分泌科于 2021 年 1~8 月期间收治的 150 例身体质量指数(body mass index,BMI) ≥ 24 kg/m²的新诊断超重/肥胖 2 型糖尿病患者,共 141 例研究对象(9 例患者失访)完成随访,样本量计算公式: $n = \left[\frac{2(\mu_1 - \alpha + \mu_1 - \beta)S}{\delta} \right]^2$ 。采用随机数字表法将研究对象分为对照组与试验组,每组 75 例。对照组给予盐酸二甲双胍+利拉鲁肽干预,试验组给予盐酸二甲双胍+轻断食方案干预。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

应,则保持原剂量皮下注射^[10]。

试验组:给予盐酸二甲双胍+轻断食方案干预。轻断食方案中对研究对象每日 3 餐的能量来源比例作出限定:45% 碳水化合物,36%~40% 脂肪,16%~18% 蛋白质^[11]。医务人员将试验组患者每日饮食情况进行线上随访,受试者需将 3 餐内容拍照同时将每日运动量分享到微信群内,保证受试者的依从性。盐酸二甲双胍用法与对照组相同,疗程为 12 周。治疗期间每日监测空腹血糖(禁食 8 h 以上)、血压(坐位测量 3 次取平均值)。

1.4 观察指标 观察并比较两组患者治疗前后生化指标变化,包括 FPG、总胆固醇(total cholesterol,TC)、三酰甘油(triglyceride,TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、空腹血清胰岛素、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance,HOMA-IR)。其中,血生化指标均于清晨空腹状态下抽取肘部静脉血采集。HOMA-IR=FBG $\times$ 空腹胰岛素水平/22.5。比较两组患者收缩压(systolic blood pressure,SBP)、BMI 的变化情况。身高、体质量测量均在清晨空腹状态下测定。观察两组患者不良反应(上消化道反应、低血糖、头晕等)发生情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 23.0 进行统计分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。非正态分布计量资料用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,应用两独立样本秩和检

验比较。治疗前后比较采用配对秩和检验。计数资料用百分比表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者随访情况 治疗结束时,对照组失访 6 例(4 例自行服用减肥药影响试验,2 例未如期复查),

试验组失诊 2 例(均因未按时复查退出)。
2.2 两组患者指标变化情况比较 治疗前,两组 BMI、空腹血清胰岛素、HOMA - IR、FPG、糖化血红蛋白、TC、TG、LDL - C、SBP 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗前后 BMI、空腹血清胰岛素、糖化血红蛋白差值比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后各项指标变化情况比较

指标	时间	对照组($n = 69$)	试验组($n = 73$)	t/Z 值	P 值
BMI(kg/m^2)	治疗前	33.00 $\pm$ 5.02	30.50 $\pm$ 4.55	3.198	0.525
	治疗后	31.83 $\pm$ 4.65	28.16 $\pm$ 4.38	4.830	<0.001
	差值	0.62 $\pm$ 0.45	2.30 $\pm$ 1.27	10.029	<0.001
空腹血清胰岛素(mU/L)	治疗前	19.34(14.50,24.53)	24.84(19.73,29.10)	3.893	0.323
	治疗后	18.20(13.21,22.85)	22.44(13.78,26.15)	1.761	0.008
	差值	1.07(0.23,1.52)	1.60(0.90,3.74)	2.561	0.010
HOMA - IR	治疗前	7.21(5.76,10.16)	9.18(7.27,10.90)	2.505	0.412
	治疗后	5.59(4.04,7.79)	6.33(3.95,8.47)	0.540	0.589
	差值	1.81(1.08,3.58)	2.32(1.40,4.10)	1.662	0.096
FPG(mmol/L)	治疗前	9.33 $\pm$ 3.61	8.42 $\pm$ 1.01	3.631	0.371
	治疗后	7.27 $\pm$ 1.49	6.69 $\pm$ 1.07	2.661	0.029
	差值	2.09 $\pm$ 1.82	1.81 $\pm$ 1.23	0.793	0.431
糖化血红蛋白(%)	治疗前	8.35 $\pm$ 1.05	8.18 $\pm$ 0.66	1.163	0.247
	治疗后	7.43 $\pm$ 1.36	6.86 $\pm$ 1.17	2.059	0.039
	差值	0.91 $\pm$ 0.83	1.32 $\pm$ 1.15	2.329	0.033
TG(mmol/L)	治疗前	2.38(1.79,3.48)	1.58(1.09,2.52)	5.215	0.283
	治疗后	1.37(1.00,1.80)	1.32(1.76,3.22)	7.316	0.791
	差值	0.14(0.01,0.64)	0.18(0.23,0.51)	0.458	0.647
TC(mmol/L)	治疗前	5.23(4.69,5.91)	5.47(4.55,6.25)	2.463	0.214
	治疗后	2.32(1.76,3.24)	1.37(0.99,1.84)	0.332	0.740
	差值	0.30(0.07,0.84)	0.55(0.25,1.14)	2.634	0.732
LDL - C(mmol/L)	治疗前	2.85 $\pm$ 1.60	3.63 $\pm$ 1.84	3.682	0.351
	治疗后	2.53 $\pm$ 1.14	3.03 $\pm$ 1.07	2.674	0.248
	差值	0.12(0.07,0.59)	0.39(0.09,0.88)	2.960	0.543
SBP(mmHg)	治疗前	120.00(110.00,125.00)	120.00(110.00,125.00)	0.049	0.961
	治疗后	110.00(102.00,123.50)	110.00(102.00,120.00)	0.146	0.884
	差值	5.00(2.00,10.00)	6.00(0.00,12.00)	0.936	0.349

注: BMI 为身体质量指数, HOMA - IR 为胰岛素抵抗指数, FPG 为空腹血糖, TC 为总胆固醇, TG 为三酰甘油, LDL - C 为低密度脂蛋白, SBP 为收缩压。

2.3 两组患者不良反应比较 本研究未出现因无法耐受不良反应或严重低血糖而停药退出者。试验组患者出现上消化道反应 2 例(2.78%), 头晕 4 例(5.56%), 月经紊乱 2 例(2.78%), 轻度低血糖 2 例(2.78%), 总不良反应发生率为 13.89%。对照组患者出现上消化道反应 14 例(20.30%), 腹泻 2 例(2.90%), 轻度低血糖 1 例(1.45%), 总不良反应发生率为 24.63%。上述不良反应均为轻症, 对症处理后可缓解。两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2 = 1.271, P = 0.535$)。

3 讨论

强化生活方式干预可使新诊断超重/肥胖的 T2DM 患者胰腺“休眠的 β 细胞”恢复胰岛素分泌能力, 纠正胰岛素抵抗^[3]。健康生活方式是促进超重/肥胖类型 T2DM 缓解的最有效治疗方法, 其中饮食干预为首要选择。利拉鲁肽可达到降糖兼顾减重作用, 已广泛应用于临床, 但存在恶心、腹泻等消化道反应明显的缺陷^[12]。“5 + 2 轻断食”通过“代谢转换”, 启动人

体脂肪分解,达到有效减重的目的,提升胰岛素的敏感性,进一步控制血糖平稳^[13]。

本研究结果显示,两组患者治疗后,糖化血红蛋白均较治疗前降低,且两组间治疗前后差值比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示轻断食在改善糖代谢,维持血糖长期平稳方面更突出,考虑与轻断食能提升胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗相关^[14]。轻断食可在禁食期间利用酮体供能,可改善葡萄糖调节,使胰岛素增敏因子-脂联素的合成和释放增加,减轻空腹状态下的高胰岛素血症^[15]。在二甲双胍治疗的基础上,两组患者BMI、空腹血清胰岛素较治疗前均降低,两组治疗前后差值比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Gabel^[16]等的研究与本试验结果一致。

已有研究^[17-18]证实,间歇性能量限制方案可改善血脂谱,使三酰甘油浓度降低15%~35%,LDL浓度降低6%~25%,但对HDL浓度的影响很小。有系列研究^[19]报道,胰高血糖素样肽-1受体激动剂主要影响收缩压,还可以调节血脂谱。本研究结果显示,试验组治疗后TG水平较前升高,与上述研究结果相反,考虑与受试者所选食物结构、基础血脂水平差异有关。轻断食使得患者在禁食期间自由选择食物,依从性较好,且试验中未发生严重不良反应。利拉鲁肽应用后常出现胃肠道不适,呈现剂量相关性^[20]。本研究试验组不良反应总发生率低于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者均出现上消化道不适,但对症治疗后均缓解,故未停药。

本研究尚有不足之处,如未对新诊断超重/肥胖T2DM患者进行风险亚型分析,未明确受试者基础饮食习惯、前期减重方案等相关因素对试验方案的影响。因此后续需设计更加规范化、随访时间更长、样本量更大的随机对照试验,为轻断食的临床应用提供更多理论依据。

综上所述,轻断食及利拉鲁肽治疗新诊断超重/肥胖T2DM有效减轻体质量,提升胰岛素敏感性,改善糖脂代谢水平,无严重不良反应发生,有较好的安全性。

参考文献

[1] WANG L, ZHOU B, ZHAO Z, et al. Body - mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004 - 18[J]. Lancet, 2021, 398(10294): 53 - 63.

[2] PAN X F, WANG L, PAN A. Epidemiology and determinants of obesity in China[J]. Lancet Diab Endo, 2021, 9(6): 373 - 392.

[3] 邹大进, 张征, 纪立农. 缓解2型糖尿病中国专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(9): 641 - 652.

[4] 刘菲, 李齐菲, 李海龙. 代餐辅助“5 + 2 轻断食”减重模式对中国超重/肥胖成年人减重效果的多中心、开放临床研究[J]. 中国医刊, 2021, 56(4): 422 - 425.

[5] 纪立农, 邹大进, 洪天配. GLP - 1 受体激动剂临床应用专家指导意见[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(5): 353 - 361.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41(5): 482 - 548.

[7] 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011(9): 711 - 717.

[8] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(3): 161 - 173.

[9] 许宣波, 戴武. 达格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效及安全性分析[J]. 安徽医学, 2021, 42(1): 47 - 50.

[10] 潘润洪, 梁志群, 黄丽儿. 利拉鲁肽治疗2型糖尿病合并肥胖患者对胰岛素抵抗的影响[J]. 中国医药科学, 2017, 7(19): 61 - 64, 100.

[11] SELVIN E, CRAINICEANU C M, BRANCATI F L, et al. Shortterm variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes[J]. Arch Int Med, 2017, 177: 1545 - 1551.

[12] 程速远, 李小静, 罗建辉. 胰高血糖素样肽-1受体激动剂研究进展[J]. 中国新药杂志, 2020, 29(22): 2580 - 2585.

[13] CABO R D, MATTSON M P. Effects of Intermittent fasting on health, aging, and disease[J]. N Engl J Med, 2019, 381(26): 2541 - 2551.

[14] 王萍萍, 肖凌凤, 于成丽. 成人2型糖尿病患者间歇性禁食的研究进展[J]. 现代预防医学, 2021, 48(17): 3105 - 3109.

[15] 金娜娜, 项琦, 等. 轻断食模式对超重者代谢作用的影响研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(16): 1945 - 1948.

[16] KELSEY G, HODDY K K, VARADY K A. Safety of 8 - h time restricted feeding in adults with obesity[J]. Appl Physiol Nutr Me, 2019, 44(1): 104 - 109.

[17] STEPHEN D A, KEELIN M, WILLIAM T D, et al. flipping the metabolic switch: understanding and applying health benefits of fasting[J]. Obesity, 2018, 26(2): 254 - 268.

[18] VARADY K A, HELLERSTEIN M K. Alternate - day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials[J]. Am J Clin Nutr, 2007(1): 7 - 13.

[19] SHI H, ZHANG B, ABO - HAMZY T, et al. Restructuring the gut microbiota by intermittent fasting lowers blood pressure[J]. Circ Res, 2021, 128(9): 1240 - 1254.

[20] MAGNUS O, WIJCKMAN M D, MARY DENA M D, et al. Predictors and correlates of systolic blood pressure reduction with liraglutide treatment in patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Hypertension, 2019, 21(1): 105 - 115.

(2021 - 11 - 30 收稿)

(本文编校: 刘菲, 胡欣)