

限食疗法对 2 型糖尿病的预防和治疗作用

李春睿 徐书杭 蔡可英 刘超

【摘要】 饮食疗法作为 2 型糖尿病治疗的基石,近年来已成为研究热点。业已证实,限食治疗可改善 2 型糖尿病患者的血糖、血脂、血压及胰岛功能,提高胰岛素敏感性。因此,限食疗法有望成为预防和治疗 2 型糖尿病的方法。其作用机制主要包括减重带来的获益、调节糖代谢过程及胰岛素分泌、抗炎作用、抗氧化作用及增加脂联素分泌等。

【关键词】 限食疗法;2 型糖尿病;预防;治疗

Preventive and therapeutic effects of caloric restriction therapy on type 2 diabetes mellitus Li Chunrui*, Xu Shuhang, Cai Keying, Liu Chao. *Endocrine and Diabetes Center, Jiangsu Province Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Branch of China Academy of Chinese Medical Science, Nanjing 210028, China
Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfmcn.com

【Abstract】 Diet therapy is the cornerstone of treatment for type 2 diabetes. Recently, caloric restriction therapy has become a hot topic. It is reported that caloric restriction could improve the metabolism of blood glucose, blood lipid, blood pressure, and islet function, and elevate insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Therefore, caloric restriction is promising in the prevention and treatment for type 2 diabetes in the future. The main mechanisms include the benefit from weight-loss, the regulation of glycometabolism and insulin secretion, the role of anti-inflammatory and antioxidative effect, and the promotion of adiponectin secretion and so on.

【Key words】 Caloric restriction therapy; Type 2 diabetes mellitus; Prevention; Treatment

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 123-126)

限食疗法,即通过限制每日摄入食物的热量或某一成分的含量,同时保证基本的营养需要,从而治疗疾病的一种方法。限食疗法具有改善 2 型糖尿病患者代谢及胰岛功能的作用,其治疗效果及安全性也日渐明确。本文就限食疗法对 2 型糖尿病的预防和治疗作用作一综述。

1 限食疗法的主要形式及常见方案

目前,限食疗法广泛用于基础及临床研究,其形式不一。根据食物限制种类的不同,可分为低热量限食、低碳水化合物限食、低脂限食等;根据限制频率的不同,可分为持续限食、间断限食(每周 2 d 限食,其余正常饮食)、隔日限食(一日正常饮食,次日限食);根据限制时间的长短,可分为短期限食(≤ 9 d)

和长期限食(> 9 d);根据限制程度的不同,可将低热量限食分为低热量限食和极低热量限食。

研究中最常采取的限食方案有断食、短期极低热量限食、长期极低热量限食、长期低热量限食、间断限食、长期低碳水化合物限食等。最早用于研究的限食方法称为断食,即受试者除了饮水,不摄入任何食物。由于此法存在较多不确定的不良反应,现已被淘汰。以上形式的限食方案对 2 型糖尿病病情均有一定改善作用,但比较各个限食方案之间效果差异的研究较少,故何种方案最佳现仍难以定论。

2 限食疗法对 2 型糖尿病的预防作用

作为一种生活方式干预的方法,限食能否使糖尿病高危人群长期获益,从而预防 2 型糖尿病,一直是临床医生关心的问题。Tuomilehto 等^[1]对 522 名中年超重糖耐量异常者进行 4 年生活方式干预研究,结果显示,试验组 4 年内 2 型糖尿病患病率比对照组低 12%(11% vs. 23%),糖尿病患病风险低 58%,证明该疗法可延缓糖耐量异常进展为糖尿病,预防 2 型糖尿病的发生。一项 3 234 人的大样本随访研

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.02.015

作者单位:210028 南京,中国中医科学院江苏分院,南京中医药大学附属江苏省中西医结合医院内分泌代谢病院区(李春睿,徐书杭,刘超);221006 徐州医学院第二附属医院,徐州糖尿病研究所(蔡可英)

通信作者:刘超,Email: liuchao@nfmcn.com

究将生活方式干预和二甲双胍对糖尿病的预防作用进行比较,随访 3 年后的数据分析结果显示,两个干预组的 2 型糖尿病患病率均较对照组低,限食组糖尿病发生率降低 58%,明显高于二甲双胍组(31%)^[2]。

3 限食疗法对 2 型糖尿病的治疗作用

3.1 限食疗法对 2 型糖尿病的短期治疗效果 在临床试验中可见受试者血糖在限食后几天内达到理想水平,1~2 周后达到最低点^[3]。进一步的研究证实,限食也可以改善糖化血红蛋白水平。Capstick 等^[4]对 14 例肥胖的 2 型糖尿病患者进行 12 周低热量饮食后发现,糖化血红蛋白水平显著降低,继续的随访发现,恢复正常饮食 12 个月后,其中 9 例患者的糖化血红蛋白轻度上升,但仍低于限食前的水平(8.8% vs. 8.1%, $P < 0.05$)。Lim 等^[5]对 11 例 2 型糖尿病患者进行每日 600 kcal 低热量限食 8 周,发现其平均糖化血红蛋白水平从(7.4 ± 0.3)%降至(6.0 ± 0.2)%,后者与正常对照组相比差异无统计学意义($P=0.27$)。说明限食可以带给 2 型糖尿病患者较为稳定的血糖获益。

3.2 限食疗法对 2 型糖尿病患者的长期效果 Unick 等^[6]选取 5 145 例 2 型糖尿病患者,随机分为两组,一组饮食控制及运动,另一组仅健康教育。经过 4 年的干预和随访,前者较后者减重更加明显,血糖、血压及血脂控制状况更佳,提示长期间食对控制血糖可能有较好的远期效果。但是,更短时间的限食能带来多久获益,目前的研究结果尚不统一。Dhindsa 等^[7]选取 40 例口服降糖药失效或注射胰岛素后血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者,进行 8 周极低热量限食(750 kcal/d),1 年后随访的结果显示,患者糖化血红蛋白降低 1%,血压、血脂和心血管功能得到不同程度的改善,但此后血糖控制效果逐渐减弱。Jazet 等^[8]应用了更短时间的极低热量限食方案,对 18 例已应用胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者停用降糖药和胰岛素后,予 30 d 极低热量限食,此后缓慢恢复正常饮食,并随访 18 个月,期间必要时加用降糖药或胰岛素治疗,以保证血糖控制稳定。最终结果显示,仅有 5 例需要再次使用胰岛素治疗,且使用剂量较限食前显著减少,而且,尽管受试者恢复饮食后体重有所回升,但仍比干预前低,其血脂、血压、血糖亦得到有效控制,心血管疾病风险降低。因此,短期间食对 2 型糖尿病患者病情的改善程度不一,可能受多种因素影响,还需要临床进一步探索。

3.3 限食疗法对特殊人群 2 型糖尿病的治疗效果 儿童和青少年的 2 型糖尿病患病率较以往显著增

加,但能应用于儿童的降糖药物仅有二甲双胍和胰岛素,许多患儿的血糖控制并不满意,因此,生活方式干预常常成为首选和最重要的治疗方法。考虑到儿童和青少年生长发育的需要,限食是否会造成不良影响值得探索。Willi 等^[9]对 20 例平均年龄 14.5 岁的 2 型糖尿病患者进行持续 6 周以上的高蛋白、低脂、低碳水化合物极低热量限食(680~800 kcal),在血糖、血压等代谢指标控制稳定的前提下,仅有 1 例依从性较差的患儿在限食期间继续使用胰岛素,而且,在后续随访中,这一效果至少可以保持 1~2 年,这取决于受试者本身的生活习惯。由于该研究充分考虑到生长发育的营养需要,2 年内并未观察到明显的不良后果或发育异常,这为治疗儿童及青少年 2 型糖尿病提供了更多的选择。

相对于儿童和青少年,老年 2 型糖尿病患者进行限食治疗的安全性较高。晚近,Espeland 等^[10]选择了 1 053 例中年和 4 092 例老年 2 型糖尿病患者,分别分为两个亚组,给予受试者限食并运动的生活方式干预或仅给予健康教育,随访 4 年后结果显示,限食联合运动干预比单纯健康教育在减重、血糖、血脂等方面效果更佳,且老年患者获益更多。这一研究表明,对老年 2 型糖尿病患者可以考虑进行一定强度的生活方式干预,以有助于血糖控制。

4 限食疗法改善糖代谢的机制

4.1 通过减轻体重调节血糖 曾有观点认为,限食对血糖的影响与减重手术类似,同样基于减重。减重后胰岛素敏感性增加,胰岛素抵抗改善,故而血糖下降。但这一观点目前尚有争议。已有研究观察到,在进行 40 d 极低热量限食中,前 10 d 受试者的体重尚未明显变化时血糖已经得到明显改善^[11]。而且,并非体重越重者血糖获益越多。Bergman 等^[12]对体型正常受试者及肥胖受试者进行临床对比研究,证实限食 12~48 h 后两组受试者的肝脏葡萄糖生成量均下降。且体型正常组较肥胖组胰岛素抵抗改善更明显。进一步测定血游离脂肪酸及 β -羟基丁酸的水平发现,体型正常组该水平增加了(121 ± 30)%,而肥胖组只增加了(40 ± 17)%。提示体型正常组脂肪分解更多,而且 β -羟基丁酸的抗氧化应激作用亦可增加受试者的获益^[13]。然而,Soeters 等^[14]对 8 名体型偏瘦的健康人进行间断限食 2 周,与非限食组对比,其葡萄糖、脂肪、蛋白质的分解水平及肝脏胰岛素敏感性,并无统计学差异。因此推测限食对偏瘦人群体重及糖、脂、蛋白代谢水平影响较小。由此可见,基础体重与限食后的血糖获益并非一定相

关。晚近,Unick 等^[6]将限食的受试者按照超重、轻度肥胖、中度肥胖、重度肥胖分组对比分析,结果提示超重者的减重效果逊于其他组,而其他代谢指标的改善程度却与其他组无明显差异,说明减重效果与代谢指标的改善程度并不平行。可见限食对血糖的改善作用是否源于减重,目前尚无法确定,需要更多研究阐明。

4.2 通过干预糖代谢过程及胰岛素作用调节血糖 动物实验证实,限食可通过调节脂肪组织、肝脏、胰腺和骨骼肌等多种脏器和组织的糖代谢过程而稳定血糖^[15]。具体而言,限食可通过抑制糖异生,减少肝糖输出,并促进肝脏脂肪分解,形成酮体,后者可通过抑制下丘脑传出的食欲冲动增加对饥饿的耐受,增强患者的依从性^[16]。而且,限食后肝脏和肌肉中糖代谢增加,消耗增多。这些机制都可调节血糖水平,使之稳步下降。

其次,限食可改善胰岛素敏感性。Svendsen 等^[17]对 17 名超重妇女进行 8 周极低热量限食后发现,受试者的胰岛素抵抗指数降低,胰岛素抵抗程度明显减轻($P < 0.05$)。2010 年,Yki-Järvinen 等^[18]进行的相似研究亦证实了上述观点。但对限食的作用仍有争议。Malandrucco 等^[11]对 14 例重度肥胖的 2 型糖尿病患者进行 7 d 的极低热量限食后却未见其胰岛素敏感性出现明显变化,其原因可能与选取人群为重度肥胖且干预时间较短有关。

再次,限食可改善胰岛素分泌。Lim 等^[15]对 17 例 2 型糖尿病患者进行 8 周极低热量限食后发现,患者胰岛素分泌速率明显提高,口服葡萄糖耐量试验曲线下面积增加。另外,Malandrucco 等^[11]研究显示,胰岛素第一时相分泌量在限食后增加,这些研究表明限食可改善胰岛素分泌,修复胰岛功能。

4.3 通过减少炎症反应及氧化应激调节血糖 曾有观点认为,限食对人体是一种“新的环境”,经过一段时间的适应,机体内发生多种生理变化,重新形成一种稳态——较低的血糖和胰岛素水平以及降低的脂肪含量和体重,这使得机体有更强的应激耐受能力(包括对抗热应激和氧化应激的能力),因而可以预防或治疗一些慢性疾病,如 2 型糖尿病、心血管疾病及肿瘤等^[19]。临床研究中可见限食后体内多种炎症反应因子(如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-8)水平明显下降,说明限食后机体内炎症反应损伤减轻。动物实验证实,限食后小鼠体内氧自由基减少,与之相关的损伤减轻,而且,对抗氧化应激的 β -羟基丁酸产生增多,因而氧化

应激减少,这些可能是限食改善 2 型糖尿病的一个重要原因^[20]。

4.4 通过增加脂联素产生调节血糖 Qiao 等^[21]实验发现,限食后小鼠体内脂联素相关基因表达增加。循环中增加的脂联素可调节多种代谢过程,发挥抗炎、增加胰岛素敏感性、改善胰岛素抵抗等作用,故被认为是限食改善血糖的另一个可能机制。

5 限食疗法的安全性

限食期间需严格控制受试者的摄入热量,因此,存在低血糖等风险。但目前的研究表明,严格的极低热量饮食较为安全,尚未有研究发现其可增加心律失常或电解质紊乱的风险。但因为摄入脂肪不足,限食的最初几天可能会增加胆结石风险。限食期间尿酸通常会增加,但较少诱发痛风发作。限食还可能降低骨密度,但尚无数据显示骨折风险的增加。另外,限食可能诱发酮症,这可能依赖于总的碳水化合物摄入量,而与摄入的总热量无关,但限食者血清酮体浓度一般为 0.33 ~ 0.72 mmol/L,虽高于正常水平(0.1 mmol/L),但远低于酮症酸中毒时血酮体含量(>25 mmol/L)。此外,其不良反应还包括头晕、头痛、疲劳、胃寒、皮肤干燥、一过性皮疹、排便习惯改变、脱发、女性月经紊乱、短期转氨酶升高和口臭等^[22]。尽管限食疗法仍存在上述不良反应,但总体而言并不严重,且经过简单治疗即可缓解,因此具有相对的安全性。不过,该疗法的长期不良后果尚无太多报道,仍应进一步观察和研究。

随着对限食疗法的研究日渐深入,它在 2 型糖尿病治疗中的作用日益显现。鉴于目前存在较多不良生活方式,2 型糖尿病发病率不断增加,限食疗法为预防糖尿病的发生、改善 2 型糖尿病的病情提供了一种新的方法。现有的研究仍不能确定统一和固定限食方案,因此,有必要开展更多大型前瞻性、临床对照研究,明确其长期效果及不良反应。

参 考 文 献

- [1] Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance [J]. N Engl J Med, 2011, 344 (18): 1343-1350.
- [2] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J]. N Engl J Med, 2002, 346(6): 393-403.
- [3] Anderson JW, Kendall CW, Jenkins DJ. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies[J]. J Am Coll Nutr, 2003, 22(5): 331-339.
- [4] Capstick F, Brooks BA, Burns CM, et al. Very low calorie diet

- (VLCD): a useful alternative in the treatment of the obese NIDDM patient [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1997, 36(2): 105-111.
- [5] Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(10): 2506-2514.
- [6] Unick JL, Beavers D, Bond DS, et al. The long-term effectiveness of a lifestyle intervention in severely obese individuals [J]. *Am J Med*, 2013, 126(3): 236-242. e1-e2.
- [7] Dhindsa P, Scott AR, Donnelly R. Metabolic and cardiovascular effects of very-low-calorie diet therapy in obese patients with type 2 diabetes in secondary failure: outcomes after 1 year [J]. *Diabet Med*, 2003, 20(4): 319-324.
- [8] Jazet IM, de Craen AJ, van Schie EM, et al. Sustained beneficial metabolic effects 18 months after a 30-day very low calorie diet in severely obese, insulin-treated patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77(1): 70-76.
- [9] Willi SM, Martin K, Datko FM, et al. Treatment of type 2 diabetes in childhood using a very-low-calorie diet [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(2): 348-353.
- [10] Espeland MA, Rejeski WJ, West DS, et al. Intensive weight loss intervention in older individuals: results from the Action for Health in Diabetes Type 2 diabetes mellitus trial [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(6): 912-922.
- [11] Malandrucco I, Pasqualetti P, Giordani I, et al. Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve beta cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes [J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95(3): 609-613.
- [12] Bergman BC, Cormier MA, Horton TJ, et al. Effects of fasting on insulin action and glucose kinetics in lean and obese men and women [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007, 293(4): E1103-E1111.
- [13] Shimazu T, Hirschey MD, Newman J, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor [J]. *Science*, 2013, 339(6116): 211-214.
- [14] Soeters MR, Lammers NM, Dubbelhuis PF, et al. Intermittent fasting does not affect whole-body glucose, lipid, or protein metabolism [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 90(5): 1244-1251.
- [15] Kume S, Uzu T, Kashiwagi A, et al. SIRT1, a calorie restriction mimetic, in a new therapeutic approach for type 2 diabetes mellitus and diabetic vascular complications [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2010, 10(1): 16-24.
- [16] Sumithran P, Proietto J. Ketogenic diets for weight loss: A review of their principles, safety and efficacy [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2008, 2(1): I-II.
- [17] Svendsen PF, Jensen FK, Holst JJ, et al. The effect of a very low calorie diet on insulin sensitivity, beta cell function, insulin clearance, incretin hormone secretion, androgen levels and body composition in obese young women [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(5): 410-419.
- [18] Yki-Järvinen H. Nutritional modulation of nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance: human data [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(6): 709-714.
- [19] Varady KA, Hellerstein MK. Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 86(1): 7-13.
- [20] Speakman JR, Mitchell SE. Caloric restriction [J]. *Mol Aspects Med*, 2011, 32(3): 159-221.
- [21] Qiao L, Lee B, Kinney B, et al. Energy intake and adiponectin gene expression [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2011, 300(5): E809-E816.
- [22] Baker S, Jerums G, Proietto J, et al. Effects and clinical potential of very-low-calorie diets (VLCDs) in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 85(3): 235-242.

(收稿日期: 2013-10-29)

(上接第 114 页)

- 287(9): 6421-6430.
- [8] Varanasi A, Patel P, Makdissi A, et al. Clinical use of liraglutide in type 2 diabetes and its effects on cardiovascular risk factors [J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(2): 140-145.
- [9] Stephan M, Radicke A, Leutloff S, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DPP4)-deficiency attenuates diet-induced obesity in rats: possible implications for the hypothalamic neuro-peptidergic system [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 216(2): 712-718.
- [10] Rosmaninho-Salgado J, Marquesa AP, Estrada M, et al. Dipeptidyl-peptidase-IV by cleaving neuropeptide Y induces lipid accumulation γ and PPAR- γ expression [J]. *Peptides*, 2012, 37(1): 49-54.
- [11] Shimasaki T, Masaki T, Mitsutomi K, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor des-fluoro-sitagliptin regulates brown adipose tissue uncoupling protein levels in mice with diet-induced obesity [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63626.
- [12] Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase [J]. *J Hepatol*, 2011, 54(6): 1214-1223.
- [13] Miyazaki M, Kato M, Tanaka K, et al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance and glucose metabolism [J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3): 729-733.
- [14] Firneisz G, Varga T, Lengyel G, et al. Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker [J]. *PLoS One*, 2010, 5(8): e12226.
- [15] Turcot V, Tchernof A, Deshaies Y, et al. Comparison of the dipeptidyl peptidase-4 gene methylation levels between severely obese subjects with and without the metabolic syndrome [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5(1): 4.
- [16] Ben-Shlomo S, Zvibel I, Rabinowich L, et al. Dipeptidyl peptidase 4-deficient rats have improved bile secretory function in high fat diet-induced steatosis [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(1): 172-178.
- [17] Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Hepatogastroenterology*, 2011, 58(112): 2103-2105.
- [18] Akaslan SB, Degertekin CK, Yilmaz G, et al. Effects of sitagliptin on nonalcoholic fatty liver disease in diet-induced obese rats [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2013, 11(4): 243-250.
- [19] Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, et al. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials [J]. *Adv Ther*, 2012, 29(9): 736-746.
- [20] Kojima Y, Kaga H, Hayashi S, et al. Comparison between sitagliptin and nateglinide on postprandial lipid levels: The STANDARD study [J]. *World J Diabetes*, 2013, 4(1): 8-13.

(收稿日期: 2013-10-25)