

· 会议连线 ·

2023 年美国糖尿病协会 (ADA) 第 83 届年会会议纪要 (一)

李晓牧

复旦大学附属中山医院内分泌科, 上海 200032

通信作者: 李晓牧, Email: Li_xiao_mu@163.com

Summary of the 83th annual meeting of the American Diabetes Association (ADA) in 2023 Li Xiao-

mu. Department of Endocrinology, Zhong Shan Hospital of Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Li Xiaomu, Email: Li_xiao_mu@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-202300904-09007

1 Banting 奖及杰出科学成就奖

2023 年的美国糖尿病协会 (ADA) Banting 奖授予慕尼黑工业大学的亚历山大·冯·洪堡教授, 慕尼黑亥姆霍兹公司首席执行官, 德国亥姆霍兹公司协会副主席 Matthias H. Tschöp 教授, 以表彰他在糖尿病和肥胖研究领域取得的开创性发现。Matthias H. Tschöp 教授于 1993 年开始在慕尼黑大学医学院担任医学科学家 (physician-scientist), 在那里他遇到了不少与肥胖及其并发症作斗争的患者, 当时肥胖还没有任何合适的治疗方案。受饱腹感激素 (satiety hormone)——瘦素发现的启发, Matthias H. Tschöp 教授将自己的职业生涯致力于寻找治疗肥胖的方法。2000 年, 他首次确认了胃饥饿素 (ghrelin) 是唯一一种循环饥饿激素, 且该激素在大脑中的作用可促进肥胖。基于对胃饥饿素、肠道激素和大脑回路的研究, Matthias H. Tschöp 教授和他的合作伙伴 Richard DiMarchi 博士提出假设, 特定激素的综合作用可能会提供安全且前所未有的减重效果, 从而逆转肥胖。他们开创了一系列单分子疗法 (single-molecule therapeutics), 通过同时激活两个或更多的激素受体, 以达到减重、降糖、降脂的目的。这种新型的双/三受体激动剂包括葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽 (Glucose-dependent insulintropic polypeptide, GIP)、胰高糖素样肽-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1) 和胰高糖素 (Glucagon, GCG) 受体的激动剂。Matthias H. Tschöp 教授和 DiMarchi 博士研发的多个新型双/三受体激动剂正在进行临床试验, 并取得了不错的进展, GIP/GLP-1 双受体激动剂 Tirzepatide 已经成为首个获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的药物。

2023 年的 ADA 杰出贡献奖授予美国印第安纳大学医学院礼来儿科糖尿病教授、印第安纳大学糖尿病和代谢疾病中心主任、Herman B Wells 儿科研究中心糖尿病研究小组的项目负责人 Carmella Evans-Molina 教授, 以表彰她在糖尿病领域取得的独创性研究进展。Evans-Molina 教授的基础科学研究重点是了解 β 细胞分泌中钙处理受损 (impaired calcium handling) 与胰岛素分泌、加工和运输受损之间的关系, 以及细胞器特异性应激途径的激活, 包括内质网应激和高尔基体应激。其临床和转化研究兴趣集中于确定 1 型糖尿病中 β 细胞丢失的自然病程, 以及使用组学方法识别无症状糖尿病 (presymptomatic diabetes) 中 β 细胞应激的血清生物标志物。肌浆网/内质网钙 ATP 酶 (SERCA, Sarco/Endoplasmic Reticulum Ca^{2+} -ATPase) 作为膜泵介导钙离子进入 β 细胞, 促进胰岛素分泌。在糖尿病动物模型中, SERCA2 表达减少导致内质网钙释放失调, 这是糖尿病 β 细胞功能障碍的常见途径, 同时胰岛素分泌障碍导致胰腺和血清中胰岛素原的增加。Evans-Molina 教授表示, 循环中胰岛素原增加比 1 型糖尿病首次症状出现会提早 12 个月左右。因而胰岛素原加工受损可能是糖尿病的一个有效生物标志物及预测因子。另一方面, SERCA2 激活降低了非肥胖糖尿病 (NOD) 野生型和 SERCA 基因敲除小鼠的糖尿病发病率。Evans-Molina 教授指出这可能是疾病修饰 (disease-modifying) 治疗的一个有用靶点, FDA 已经批准 TZIELD (teplizumab-mzwv) 用于延缓 1 型糖尿病的进展。目前, Evans-Molina 教授课题组专注于研究如何通过 β 细胞应激机制为 1 型糖尿病生物标志物开发提供科学依据。

2 “阻止糖尿病的途径”(Pathway to Stop Diabetes) 研讨会

2.1 未知盟友——细菌如何与免疫系统对话以应对 1 型糖尿病 肠道是由百万亿微生物组成的生态系统。过去,我们只对引起疾病的病原微生物感兴趣,但现在情况已经发生重大变化。Aleksandar D. Kostic 教授对芬兰婴儿的微生物组进行了研究,该地区是全球 1 型糖尿病患病率最高的地方。他将芬兰婴儿与农村地区和俄罗斯克利亚的儿童进行了比较,后者的糖尿病发病率比芬兰低十倍。这些地区的遗传背景非常相似,差异主要源于生活方式。农村社区中的微生物组更加多样且复杂,从而有效的训练免疫系统。相反,芬兰存在日益增多的卫生设施和抗生素使用,导致免疫细胞缺乏充分训练,易出现异常行为,如攻击胰岛。与传统小鼠相比,无菌小鼠的胰腺和 β 细胞质量(β -cell mass)更小,产生的胰岛素也较少,棕色脂肪组织较少且体温较低。1 型糖尿病患者的胰岛内可见到(Poly-N-acetylglucosamine),这是一种常见的微生物抗原,使用该抗原制成的疫苗可以在小鼠模型中阻止糖尿病的发生。

激活杀伤性 T 细胞的抗原呈递细胞在某个阶段会转变为促炎细胞,但它们也可以发展为耐受性细胞来激活调节性 T 细胞。Aleksandar D. Kostic 教授对 8 种微生物进行了筛选并研究了其分泌产物,这些产物通过黏液和上皮进入免疫细胞,从而推动了耐受产生。其中一种微生物的作用尤为明显,其产生的细胞外囊泡(extra-cellular vesicles, EVs)介导了这一过程。微生物与免疫细胞之间的相互作用驱动着免疫耐受的产生,而这种相互作用是通过腺苷信号传导来实现的。

2.2 支链氨基酸与糖尿病 在 1969 年《新英格兰医学杂志》的一篇文章中,George F. Cahill 教授指出,与对照组相比,肥胖者循环中的支链氨基酸(缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸)和芳香族氨基酸(酪氨酸和苯丙氨酸)增多,而甘氨酸减少。近 40 年后,Christopher B Newgard 教授通过代谢组学分析揭示了与支链氨基酸(BCAA)相关的代谢产物的特点,表明 BCAA 促进了与肥胖相关的胰岛素抵抗的发展。不久后,Robert E Gerszten 发现支链氨基酸可以作为预测糖尿病风险的指标。

支链 α -酮酸脱氢酶(BCKDH)是支链氨基酸代谢中的限速步骤,该酶磷酸化后受到抑制。Phillip White 教授发现在肥胖和糖尿病患者的肝脏中,

BCKDH 的磷酸化作用增加,原因是肝脏中的 BCKDH 肌酶(BCKDH kinase, BDK)的水平升高和线粒体蛋白磷酸酶 1K(mitochondrial protein phosphatase 1K, PPM1K)的水平降低。他在 Zucker 大鼠上进行了一周的实验干预,使用 BDK 的小分子变构抑制剂(BT2)或通过病毒在肝脏中过表达 PPM1K。一周后发现,Zucker 大鼠循环中支链氨基酸水平降低。令人惊讶的是,在不改变饮食摄入和体重的情况下,这一周的干预使肝脏脂肪下降了 40%,并显著改善了糖耐量。

Phillip White 教授进一步研究发现,BDK 和 PPM1K 的比例可以影响脂肪代谢的方向,可能是通过 ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACL)来实现的。最近的研究发现 ACL 是这对激酶/磷酸酶的选择性底物,BDK 对 BCKDH 的磷酸化起抑制作用,而对 ACL 的磷酸化则起激活作用。ACL 是脂质从头合成(de novo lipogenesis, DNL)的关键酶,在细胞质中产生乙酰辅酶 A 以形成丙二酰辅酶 A,后者是 DNL 的底物,也是脂肪酸氧化酶(fatty acid oxidation, FAO)的异构抑制剂。

3 体重减轻与糖尿病的新探索及体重管理的新观点

3.1 DPP 与体重减轻 如患者糖化血红蛋白为 5.7%~6.4%,可诊断为糖尿病前期。目前约有 9 600 万 18 岁以上的美国人处于糖尿病前期。对此,美国实行的“疾病控制和预防中心的国家糖尿病预防计划(The centers for Disease Control and Preventions National Diabetes Prevention Program, DPP/NDPP)”,旨在减轻体重、促进生活方式的改变,以预防或延缓 2 型糖尿病的发生。而为了研究在 DPP 的减肥干预项目中,压力是否会破坏患者的减肥动力、参与度、出勤率和减肥效果,Maria Chitmerko 教授进行了一项为期 5 年,共有 341 名参与者的研究。研究结果显示,在校正性别和家庭收入等因素的线性回归模型中,感知压力每减少 1 分,体重就会减少 0.28 磅。这些发现表明,随着时间的进展,在 DPP 中,压力的减少与体重减轻呈正相关。来自圣地亚哥斯克里普斯健康中心糖尿病研究所的 Emily Rose N 教授介绍了在新冠肺炎之前和期间,国家糖尿病预防计划(NDPP)中的参与者的参与度和体重减轻的情况。Emily Rose N 教授同时选取了加州南部地区的不同受教育程度的糖尿病前期患者,研究并分析了疫情前后患者参与度以及体重的变化情况。结果显示,疫情前后(面谈/线上随访)患者的参与度没有明显变化,但患者的平均体重出现了显著下降。

3.2 体重管理的新观点 Richard Pratley 教授强调了近年来应用于控制体重的新药,特别是 GLP-1/GIP 双重激动剂,在降低糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 方面,它的效果比现有药物(包括试验中的胰岛素)都要好,在糖尿病患者中,HbA1c 的下降超过 2%,很多患者的 HbA1c 恢复正常并且其降低体重的效果良好。在一项肥胖相关临床研究中,使用双重激动剂的患者体重减轻量是使用 GLP-1 受体激动剂的两倍。来自科罗拉多大学安舒茨医学院的 Paul MacLean 教授,在会议上分享了运动对减重后体重维持的作用。为了模拟人类假期放弃节食的现象,Paul MacLean 教授选择了具有肥胖易感性的老鼠作为实验对象,让它们在不同的时间段进行节食和运动,然后观察它们的体重变化和能量代谢。研究发现,运动可以减少老鼠在“假期”期间的过度进食反应,增加它们在运动之外的能量消耗。这些都表明运动可以通过影响骨骼肌燃料利用率来改善减重后的能量平衡。运动可以作为一种有效的减肥维持策略,抵消减重后体积发生的一些生物适应,如食欲增加和能量消耗降低。

4 脂肪肝发生发展新机制及其治疗新进展

4.1 脂肪组织与肥胖、胰岛素抵抗和非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的新机制 过多的白色脂肪组织 (WAT) 会促进肥胖患者的胰岛素抵抗和 NAFLD; 肥胖时 WAT 脂肪分解受到抑制,可能是 WAT 增加机制之一。脂肪甘油三酯脂肪酶 (Atgl) 催化脂肪分解反应,Atgl 磷酸化后与辅因子 Cgi58 结合而增强其脂肪分解活性。交感神经系统通过 Atgl 和 Cgi58 激活脂肪细胞 β 肾上腺素受体 (Adrb)/cAMP/PKA 途径,刺激脂肪分解。密歇根大学的 Qianqian Kang 教授报告了 *Mettl14* 基因对脂肪分解的调控作用。该研究发现 Adrb、Atgl 和 Cgi58 转录本的新型 m6A 修饰可促进肥胖和代谢紊乱。肥胖与 WAT 中 *Mettl3* 和 *Mettl14* 表达增加以及 m6A 水平升高相关。*Mettl14* 直接与 *Mettl3* 结合形成甲基转移酶复合物,催化 RNA 上的 m6A。胰岛素也会增加脂肪细胞中的 *Mettl14* 表达和 m6A 水平。研究建立了脂肪细胞特异性 *Mettl14* 基因敲除小鼠模型 (*Mettl14 Δ fat*),并予以高脂饮食 (HFD) 喂养。*Mettl14 Δ fat* 雄性、雌性小鼠都能抵抗 HFD 引起的肥胖、胰岛素抵抗和 NAFLD。*Mettl14 Δ fat* 小鼠中的 Adrb2/3、Atgl 和 Cgi58 蛋白水平显著上调,脂肪 β 肾上腺素信号传导和脂解作用显著高于 *Mettl14f/f* 小鼠。*Mettl14* 缺陷显著降低了 WAT 中 Adrb2/3、

Atgl 和 Cgi58 转录本的 m6A 含量;m6A 抑制显著增加了这些转录本在脂肪细胞中的翻译效率。因此,脂肪 *Mettl14*/m6A/翻译轴通过抑制脂肪 β 肾上腺素能信号传导、脂解作用和脂肪酸氧化促进肥胖、胰岛素抵抗和 NAFLD。

Jiandie D Lin 教授报告了脂肪细胞衍生的内分泌因子神经调节蛋白 4 (NRG4) 缺乏会促进非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 相关肝细胞癌 (HCC) 的发生发展,而转基因 NRG4 过表达则在小鼠中有保护作用,重组 NRG4-Fc 融合蛋白在抑制 HCC 和延长治疗小鼠的生存方面表现出显著的功效。

4.2 代谢手术与药物/生活方式治疗 NAFLD 的新进展 2 型糖尿病药物与代谢手术随机试验联盟 (ARMMS-T2D) 共纳入 4 项随机对照临床研究,包括 STAMPEDE、SLIM-T2D、TRIABETES 及 CROSSROADS 研究,旨在评估代谢手术和降糖药物/生活方式干预对 2 型糖尿病治疗的长期有效性和安全性。来自克利夫兰诊所的 Michelle D. Lundholm 教授报告了参加该联盟研究的 2 型糖尿病合并 NAFLD 患者的长期随访结果。262 例患者被随机分配接受药物治疗或代谢手术治疗。代谢手术包括 3 种:胃旁路手术 (RYGB)、袖状胃切除术和可调节胃束带手术。观察指标为肝脂肪变性指数 (HSI)、纤维化评分 FIB-4 指数和天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 与血小板比值指数 (APRI),随访期 6~15 年。结果显示,与药物治疗相比,随机接受代谢手术的 2 型糖尿病患者体重下降比例更高 (-19.9%~-10.6%, $P<0.001$);肝脂肪变性评分改善更显著 (-8.5 分~-4.9 分, $P<0.001$);纤维化评分保持稳定,没有随着年龄的增长而恶化,手术组与药物组之间没有统计学差异。这表明手术和药物/生活方式干预措施都具有保护作用。

Elizabeth Parks 教授获得了本届大会的 Edwin Bierman 奖,在演讲中 Bierman 教授报告了热量限制结合运动干预对脂肪肝的影响。这是一项为期 9 个月的研究,共纳入 24 例 NAFLD 患者,随机分配到干预组和对照组,干预组接受热量限制配合每周 3 次的高强度间歇训练;对照组接受标准护理。受试者在研究开始和结束时做了两次肝活检。结果发现,两组患者体重均有下降,干预组体重下降更显著;干预组 NAFLD 活动评分 (NAS)、脂肪变性、小叶炎症、肝细胞气球样变显著下降,纤维化有下降的趋势;对照组的相关指标没有改善。

(收稿日期:2023-09-04)