

文章编号:2095-0411(2017)02-0029-05

药物和膳食纤维相结合的 2 型糖尿病综合治疗

刘凤鸣

(湖南中医药大学 药学院,湖南 长沙 410208)

摘要:膳食纤维是 2 型糖尿病的发病和治疗过程中非常重要的健康元素,不仅能够降低糖尿病的发病率,同时还可以提高糖尿病的治疗效果。更值得注意的是,膳食纤维能够提高组织细胞对于胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗,是维持人体正常胰岛素敏感性的重要因素之一,这为 2 型糖尿病的病因治疗提供了可能。因此在现有的药物治疗为主饮食治疗为辅的糖尿病基本方案中强化膳食纤维在糖尿病治疗中的作用,通过长时间的药物和膳食纤维相结合的综合治疗,力求实现部分糖尿病患者对胰岛素的敏感性恢复至正常水平,以期达到取消药物治疗的目的。

关键词:膳食纤维;糖尿病;胰岛素;胰岛素抵抗;胰岛素敏感性

中图分类号:R 151

文献标志码:A

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2017.02.006

A Combination Therapy with Dietary Fiber for Type 2 Diabetes

LIU Fengming

(College of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: Dietary fiber is a very important health element in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. It not only reduces the incidence of diabetes, but also improves the therapeutic effect of anti-diabetic drugs. Moreover, it is noteworthy that dietary fiber increases the insulin sensitivity and is one of the important regulators for the maintenance of the insulin sensitivity in the body and leads to an improvement of insulin resistance in diabetic patients, which provides the possibility of etiological treatment for type 2 diabetes. Therefore, this article focuses on the possibility of a long-term combination therapy of anti-diabetic drugs for blood glucose control and dietary fiber for the improvement of insulin resistance in type 2 diabetic patients, and pursues an expectable recovery of the insulin sensitivity to the normal level, and achieves the withdrawal of long-lasting drug treatment.

Key words: dietary fiber; diabetes; insulin; insulin resistance; insulin sensitivity

近年来随着生活水平的提高,饮食结构的改变,糖尿病的发病率也逐年上升,根据国家卫计委发布数据显示,目前中国成人糖尿病患病率已经达到 11.6%,其中 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM),即非胰岛素依赖型糖尿病,占糖尿病患者 90%以上。T2DM 是一种显著区别于 1 型糖尿病的代谢综合征,以胰岛素抵抗为其重要发病机制,主要表现为胰岛素促进葡萄糖摄取和利用的效率下降,即组织细胞对于胰岛素的敏感性降低,进而导致组织细胞对胰岛素调节的葡萄糖摄取和利用效率不能维持血糖的稳定,出现血糖升高及糖、脂肪和蛋白质代谢紊乱。现阶段糖尿病治疗是采用以药物治疗为主,饮食治疗为辅的基本方案。药物治疗主要是通过不同的药物降血糖作用机制,维持血糖在相对正常的范围内,以降低由此造成的对人体

收稿日期:2016-05-30。

基金项目:国家重大科技专项重大新药创制项目(2014ZX09101044-004)。

作者简介:刘凤鸣(1959—),男,陕西府谷人,博士,国家千人计划专家,主要从事生物药物开发和糖尿病综合治疗研究。

敏感组织器官的损伤,发挥其对症治疗作用,迄今尚无有效的针对 T2DM 病因的治疗方法。因此,T2DM 仍然被认为是一种终身性疾病,需要终身控制血糖水平,维持人体组织器官的正常功能。膳食纤维是一类非常重要的膳食元素,具有降血脂、降血糖、防癌、通便等功效,正在作为功能食品对糖尿病、冠心病、高血压等疾病发挥着辅助治疗作用。值得注意的是,膳食纤维能够提高组织细胞对于胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗,这为 T2DM 的病因治疗提供了可能。因此,本文在现有的药物治疗为主,饮食治疗为辅的基本方案中强化膳食纤维在糖尿病治疗中的作用,实现通过长时间的药物和膳食纤维相结合的糖尿病综合治疗,逆转治疗方案为以膳食纤维饮食治疗为主药物治疗为辅,使部分糖尿病患者对胰岛素的敏感性恢复至正常水平,以期达到取消药物治疗的目的。

1 糖尿病药物治疗现状

目前糖尿病治疗药物大体上可以分为两类,即胰岛素类降糖药物和口服降糖药物,这些药物均以降低血糖,维持血糖在相对正常的范围内为其药效,进而发挥其对症治疗作用。胰岛素类降糖药物按照作用时间不同,分为超短效、短效、中效和长效;按照来源不同,分为动物源性胰岛素、基因重组人胰岛素以及人胰岛素类似物。目前常用的包括普通胰岛素、精蛋白重组人胰岛素、重组地特胰岛素、重组赖脯胰岛素、重组门冬胰岛素、重组甘精胰岛素等。口服降糖药物主要为磺酰脲类、格列奈类、双胍类、噻唑烷二酮类、 α -葡萄糖苷酶抑制剂等,但是这些药物不同程度地存在一些不良反应,如引发低血糖、胃肠道不适、肥胖等。随着新药开发的不断推进,降糖药物新的作用靶点也应运而生。肠促胰岛素类药物包括胰高血糖素样肽 1(GLP-1)受体激动剂,如艾塞那肽(Exenatide)和利拉鲁肽(Liraglutide),以及 GLP-1 降解酶-二肽基肽酶 4(DPP-4)抑制剂,如西他列汀、维格列汀、沙格列汀、林格列汀和阿格列汀等,钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT2)抑制剂,如百时美施贵宝和阿斯利康公司共同研发的 SGLT2 抑制剂类药物达格列净(Dapagliflozin)。新靶点的不断发现为开发新的高效低毒降血糖药物开辟着新的途径^[1-2]。

2 糖尿病发病与膳食纤维摄入

T2DM 发病与膳食纤维摄入量关系密切,已经得到了广泛的关注和认可。国内外多项临床研究证明,膳食纤维摄入量过低是导致 T2DM 发病的重要因素之一,膳食纤维的摄入不足使 T2DM 的发病风险增加 25% 至 1 倍以上。Hopping 等^[3]的一项对夏威夷人群的 14 年的随访研究,随访对象 75 512 人,随访期间糖尿病发病人数 8 587 例,排除其他因素,谷物纤维和蔬菜纤维的摄入与糖尿病发病率呈显著的负相关关系,增加膳食纤维摄入可以使糖尿病的发病率降低 20%~35%。在整体随访人群中膳食纤维摄入仅为 9~21 g/d,还没有达到世界卫生组织的推荐摄入量,因此,实际效果应该更好。Salmeron 等^[4]选取了 65 173 名 40~65 岁妇女进行队列研究,发现高血糖负荷以及低谷物膳食纤维的摄取相对于低血糖负荷以及高谷物膳食纤维会增加非胰岛素依赖糖尿病的发病风险,其相对危险度为 2.50。Schulze 等^[5]在青年及中年妇女的队列研究中,分析血糖指数、谷物纤维的摄取、血糖负荷与 T2DM 发病率的关系,通过调整受试者的年龄,体质质量指数、家族糖尿病史及其他一些混合因素,分为 1~5 组,结果多元相对危险度分别是 1、1.15、1.07、1.27 和 1.59,表明血糖指数能显著性的增加糖尿病的风险性,相反谷物纤维的每天摄入量从 14.2g 到 22g 分为 5 组的多元相对危险度分别是 1、0.85、0.87、0.82 和 0.64,使糖尿病风险性降低了 1/2 以上。Weng 等^[6]也有相似的结果报道。刘健等^[7]采取病例对照方法进行了膳食问卷调查,结果发现病例组每日膳食纤维摄入量显著低于对照组,提示膳食纤维摄入量增加可能是 T2DM 的保护因素。

20 世纪 80 年代和 2010 年后的膳食纤维摄入量和糖尿病患病率之间的变化也为糖尿病发病与膳食纤维摄入量之间的关系提供了有力的证据。1980 年中国人口平均每日膳食纤维摄入量为 33g,1982 年的营养调查结果农村居民的每日膳食纤维摄入量为 34.44g。1980 年全国糖尿病研究协作组对全国 14 省市调查显示,糖尿病的患病率为 0.67%^[8];2012 年中国人口平均每日膳食纤维摄入量为 12.3g,成年人糖尿病的患病率为 11.6%^[9];分析与健康相关的因素,其中饮食结构是中国人从 20 世纪 80 年代到 2010 年后变化最大的因素,是以纤维类食品的摄入显著减少为特征。以上报道说明膳食纤维摄入不足是造成糖尿病高发的的重要因素。

3 膳食纤维在糖尿病治疗中的作用

膳食纤维用于治疗糖尿病在国内外也有相关研究,表明其能够有效降低糖尿病患者的空腹血糖、餐后血糖以及糖化血红蛋白等。早在1978年Miranda^[10]的研究中发现糖尿病患者连续10d摄入20g和3g粗纤维比较,其平均血糖含量降低28.7%。在1988年Hafander等^[11]研究中发现非胰岛素依赖性糖尿病患者中,在不影响代谢能量情况下包括蛋白、脂肪、碳水化合物的吸收,高膳食纤维饮食能够减少空腹血糖含量。Post等^[12]关于膳食纤维治疗T2DM的荟萃分析研究中,按照纳入和排除标准选取15个相关研究,膳食纤维与安慰剂对照比较使空腹血糖降低0.85mmol/L;使糖化血红蛋白较安慰剂组降低0.26%。Chandalia^[13]在2000年《新英格兰医学杂志》的一篇临床研究表明,高膳食纤维饮食组中血液葡萄糖浓度较ADA推荐膳食纤维饮食组低0.7mmol/L,平均每日尿葡萄糖排泄低1.3g,同时降低24h血浆葡萄糖和胰岛素浓度的曲线面积。高膳食纤维的摄入特别是可溶性膳食纤维的摄入,能够提高T2DM患者的血糖控制,减少高胰岛素血症,同时也能降低血浆脂蛋白的浓度。王亚伟等^[14]报道,添加膳食纤维和聚异麦芽糖、低聚果糖到酥性饼干中,通过对45例糖尿病患者分组进行一个月的临床营养疗效观察,较实验前比较,使糖尿病患者的空腹血糖降低30.2%、餐后血糖降低27.6%,血胆固醇降低8.1%。田学森等^[15]也有相似的报道。方京徽等^[16]用高膳食纤维、低血糖生成指数作为主食的糖尿病营养替代疗法,筛选经正规治疗,糖化血红蛋白或空腹血浆葡萄糖或餐后2h血浆葡萄糖不达标的T2DM患者40例(完成38例),经营养替代治疗4周后,糖化血红蛋白、餐后血糖、甘油三酯较常规治疗分别降低2.9%、29.5%、17.1%,同时体质量、腰围也有显著减少,提示高膳食纤维低血糖膳食组合具有显著的降糖作用。另外,在妊娠期糖尿病的患者中,也有相似的报道^[17]。上海的一项934例T2DM患者研究表明膳食纤维每天摄入在8.4g以上的患者较8.4g以下的患者糖化血红蛋白的有效控制率提高10%^[18]。针对1980—2010年的30年间发表在PubMed上有关膳食纤维与糖尿病关系的1623项近百万人的研究分析证实膳食纤维摄入能够降低糖尿病患者空腹血糖和血液糖化血红蛋白水平^[12]。这些工作说明膳食纤维有助于提高糖尿病的治疗效果。

4 膳食纤维与胰岛素抵抗

膳食纤维对抗糖尿病的作用机制尚不完全明确,但是已经明确机体组织细胞所产生的胰岛素抗性是T2DM的重要发病机制,是T2DM发病的最强独立预测变量。许多有关通过膳食纤维摄入与改善胰岛素抵抗相关研究证实,增加膳食纤维的摄入能够有效改善T2DM患者的胰岛素抵抗,增加胰岛素的敏感性。

1991年,Pastors等^[19]研究发现非胰岛素依赖型糖尿病患者在早餐或者晚餐前食用车前草膳食纤维作为补充剂,相对于食用安慰剂对照,能够有效降低餐后血糖以及胰岛素浓度,表明车前草膳食纤维能够作为补充剂有效降低非胰岛素依赖型糖尿病患者的血糖和胰岛素浓度,改善胰岛素抗性。Lijeberg等^[20]发现一种高纤维的大麦产物相对于普通大麦能够有效降低健康人群的餐后血糖以及胰岛素反应,血糖及胰岛素的下降指数分别为从52%到72%,以及42%到72%。Weickert等^[21]筛选了17例正常糖代谢的超重及肥胖的患者研究表明膳食纤维的摄入能够使机体对葡萄糖的处理能力提高13.0%,平均单位血清胰岛素的血糖处理能力提高12.0%,显著增加了机体对胰岛素的敏感性。Rave等^[22]实验比较31例肥胖空腹血糖过高的患者,通过食用富含小麦膳食纤维食物,可以降低空腹血糖和胰岛素抵抗指数。Kim等^[23]筛选出17例超重患者以及T2DM患者参与研究,食用不同含量葡聚糖可溶性膳食纤维的早餐,结果表明含葡聚糖的早餐能显著降低葡萄糖反应峰值,并减少葡萄糖反应速率,胰岛素反应的曲线面积与葡聚糖含量呈现逆线型关系,说明食用葡聚糖有利于胰岛素反应及改善胰岛素抵抗。White等^[24]和Breneman等^[25]实验表明高膳食纤维的摄入特别是可溶性膳食纤维的摄入能够降低胰岛素抵抗。李晓月等^[26]研究了玉米膳食纤维对反式脂肪酸致小鼠胰岛素抵抗的影响,其研究结论为:反式脂肪酸能够导致小鼠胰岛素抵抗,玉米皮膳食纤维干预能够改善小鼠的胰岛素抵抗状况,且高剂量水溶性玉米皮膳食纤维(SDF):水不溶性玉米皮膳食纤维为1:3效果最好。Cameron-Smith等^[27]研究也得出了结果。

膳食纤维可提高胰岛素受体的敏感性,提高胰岛素的利用率,并能包裹食物的糖分,使其逐渐被吸收,起平衡餐后血糖的作用,从而达到调节糖尿病患者的血糖水平。膳食纤维可使肝脏中与糖分解代谢有关的酶

活性升高,肝细胞上胰岛素受体数目增多,对胰岛素的亲和力增加^[28]。张文青等^[29]采用抗性淀粉对链脲霉素诱导的 T2DM 的大鼠进行干预实验表明,与糖尿病对照组相比,抗性淀粉干预使糖耐量各时间点血糖值及曲线下面积比明显下降;血胰岛素水平显著降低,而胰岛素敏感指数显著升高。Liese 等^[30]的一项关于膳食纤维与糖尿病相关危险因素的多元线性回归分析研究发现,膳食纤维摄入量不仅与胰岛素敏感性和反映胰岛 β 细胞对胰岛素抵抗的代偿能力的处置指数呈正相关,并且与空腹胰岛素、BMI、腰围呈负相关,表明膳食纤维不仅有益于增加胰岛素敏感性、控制肥胖,同时也有助于胰腺功能的发挥。

我们采用威海德益润邦生物科技有限公司以纯膳食纤维为原料生产的劳卡瑞米粒状的方便食品,不含面粉及其它生糖指数高的食料,用以代替主食,由 152 例糖尿病患者配以少量米饭及正常蔬菜及肉类配菜进行了体验食用,结果,食用后不仅不引起餐后血糖升高,还可使餐后血糖较餐前血糖平均降低 17%,与正常饮食餐后血糖比较,劳卡瑞米粒状食品使餐后血糖降低 41%,且连续两周食用可使空腹血糖平均降低 0.26mmol/L,其中一例空腹血糖从体验食用前的 13.2mmol/L 降至体验食用结束时的 6.3mmol/L。有 21 例连续食用两个月,其中两例出现停药后空腹血糖仍维持在正常范围(未发表资料)。

5 结 论

目前,中国人群糖尿病发病高居不下,占糖尿病患病人群 90% 以上的 2 型糖尿病是一种代谢性疾病,主要由机体组织细胞所产生的胰岛素抗性所致,与膳食纤维摄入不足关系密切。因此提出:部分 2 型糖尿病是一种吃出来的病,再把它吃回去。有如下临床证据支持上述提议:膳食纤维摄入不足是机体产生胰岛素抵抗,导致糖尿病高发的重要因素之一。20 世纪 80 年代前中国每人每日的膳食纤维平均摄入量为 33g,糖尿病的患病率低于 1%,且以 1 型糖尿病为主。目前的每日平均摄入量仅为 12.3g,远低于世界粮农组织要求膳食纤维每日摄入量最低警戒线 27g 及中国营养学会规定每日膳食纤维摄入量 30.2g,糖尿病的患病率高达 11.6%,且以 2 型糖尿病为主。临床研究证实膳食纤维摄入不足可导致机体产生胰岛素抵抗,使糖尿病的发病率升高,发病风险增加 1 倍以上。同时证明,膳食纤维能够提高组织细胞对于胰岛素的敏感性,防止机体胰岛素抗性的产生,同时也可以降低糖尿病患者空腹血糖、糖化血红蛋白和胰岛素水平,改善已形成的胰岛素抗性,提高胰岛素敏感性,改善病情。因此认为,膳食纤维是维持人体组织细胞对胰岛素正常敏感性的重要因素之一,膳食纤维摄入不足是导致目前胰岛素抵抗和糖尿病高发的重要原因,长期补足膳食纤维可使部分 2 型糖尿病人对胰岛素的敏感性恢复至正常水平,进而纠正糖代谢紊乱,达到治愈的目的。这些都为 2 型糖尿病的药物和膳食纤维相结合的综合治疗提供了理论基础。

参考文献:

- [1] 万星驿, 李玲. 抗 2 型糖尿病药物研究新进展[J]. 医学综述, 2014, 20(22): 4133-4135.
- [2] 纪立农, 陆菊明, 郭晓蕙, 等. 中国 2 型糖尿病药物治疗现状与血糖控制的调查研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(7): 397-401.
- [3] HOPPING B N, ERBER E, GRANDINETTI A, et al. Dietary fiber, magnesium, and glycemic load alter risk of type 2 diabetes in a multiethnic cohort in Hawaii[J]. The Journal of Nutrition, 2009, 48:1-7.
- [4] SALMERÓN J, MANSON J E, STAMPFER M J, et al. Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women[J]. JAMA, 1997, 277(6): 472-477.
- [5] SCHULZE M B, SIMIN L, RIMME E B, et al. Glycemic index, glycemic load, and dietary fiber intake and incidence of type 2 diabetes in younger and middle-age women[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 2004, 80(2): 348-356.
- [6] WENG L C, LEE N J, YEH W T, et al. Lower intake of magnesium and dietary fiber increases the incidence of type 2 diabetes in Taiwanese[J]. Journal of the Formosan Medical Association, 2012, 111(11): 651-659.
- [7] 刘健, 冯翔, 何影仪, 等. 广州地区新诊断的 2 型糖尿病膳食危险因素研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 10-13.
- [8] 向红丁, 吴纬. 全国 14 省市 30 万人口中糖尿病调查报告[J]. 中华内科杂志, 1981, 20(11): 678-683.
- [9] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [10] MIRANDA P M, HORWITZ D L. High-fiber diets in the treatment of diabetes mellitus[J]. Annals of Internal Medicine, 2013, 158(1): 1-11.

- 1978, 88(4):482-486.
- [11]HAGANDER B, ASP N G, EFENDI S, et al. Dietary fiber decreases fasting blood glucose levels and plasma LDL concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus patients[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 1988, 47(5): 852-858.
- [12]POST R E, MAINOUS A G, KING D E, et al. Dietary fiber for the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis[J]. The Journal of the American Board of Family Medicine, 2012, 25(1): 16-23.
- [13]CHANDALIA M, GARG A, LUTJOHANN D, et al. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. New England Journal of Medicine, 2000, 342(19):1392-1398.
- [14]王亚伟, 王燕. 膳食纤维对糖尿病人血糖的影响[J]. 食品工业科技, 2001, 22(5): 25-27.
- [15]田学森. 膳食纤维低聚糖临床降糖降脂效果分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2003, 11(4): 183.
- [16]方京徽, 徐芳, 卢广荣, 等. 糖尿病营养治疗新方法的探索[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(3): 197-198.
- [17]连炬飞, 夏燕琼, 王挺, 等. 高膳食纤维干预对妊娠期糖尿病患者的疗效分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, (19): 2609-2610.
- [18]JIANG J, QIU H, ZHAO G, et al. Dietary fiber intake is associated with HbA1c level among prevalent patients with type 2 diabetes in Pudong New Area of Shanghai, China[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46552.
- [19]PASTORS J G, BLAISDELL P W, BALM T K, et al. Psyllium fiber reduces rise in postprandial glucose and insulin concentrations in patients with non-insulin-dependent diabetes[J]. American Journal of Clinical Nutrition, 1991, 53(6): 1431-1435.
- [20]LILJEBERG H G M, GRANFELDT Y E, BJORCK I M E. Products based on a high fiber barley genotype, but not on common barley or oats, lower postprandial glucose and insulin responses in healthy humans[J]. Journal of Nutrition, 1996, 126(2): 458-466.
- [21]WEICKERT M O, MÖHLIG M, SCHÖFL C, et al. Cereal fiber improves whole-body insulin sensitivity in overweight and obese women[J]. Diabetes Care, 2006, 29(4): 775-780.
- [22]RAVE K, ROGGEN K, DELLWEG S, et al. Improvement of insulin resistance after diet with a whole-grain based dietary product: results of a randomized, controlled cross-over study in obese subjects with elevated fasting blood glucose[J]. British Journal of Nutrition, 2007, 98(05): 929-936.
- [23]KIM H, STOTE K S, BEHALL K M, et al. Glucose and insulin responses to whole grain breakfasts varying in soluble fiber, β -glucan[J]. European Journal of Nutrition, 2009, 48(3): 170-175.
- [24]WHITE J, JAGO R, THOMPSON J L. Dietary risk factors for the development of insulin resistance in adolescent girls: A 3-year prospective study[J]. Public Health Nutrition, 2014, 17(2): 361-368.
- [25]BRENEMAN C B, TUCKER L. Dietary fibre consumption and insulin resistance-the role of body fat and physical activity [J]. British Journal of Nutrition, 2013, 110(2): 375-383.
- [26]李晓月, 楚素平, 张晶晶, 等. 玉米皮膳食纤维对反式脂肪酸致小鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 食品科学, 2014, 13: 45.
- [27]CAMERON-SMITH D, HABITO R, BARNETT M, et al. Dietary guar gum improves insulin sensitivity in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. The Journal of Nutrition, 1997, 127(2): 359-364.
- [28]汤多山. 高膳食纤维抗糖尿病作用及机制[J]. 安徽医药, 2001, 5(1): 55-57.
- [29]张文青, 张月明. 抗性淀粉对糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 营养学报, 2008, 30(3): 257-261.
- [30]LIESE A D, SCHULZ M, FANG F, et al. Dietary glycemic index and glycemic load, carbohydrate and fiber intake, and measures of insulin sensitivity, secretion, and adiposity in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study[J]. Diabetes Care, 2005, 28(12): 2832-2838.

(责任编辑:殷丽莉)