

手术治疗 2 型糖尿病: 证据和立场

纪立农

【提要】 肥胖是 T2DM 发病与进展的主要驱动因素,是目前 T2DM 患病率明显增高的最主要原因。但生活方式干预法控制体重已被证明效果并不理想。近年来,循证医学证据表明,减重手术对 T2DM 具有明确的预防和长期缓解作用,且具有成本效益(cost-effective)。2004 年一项荟萃分析显示,减重术后糖尿病完全缓解率($HbA_{1c} < 6\%$, FBG 等在正常范围内)高达 76.8%, HbA_{1c} 降幅达到 2.4%,FBG 下降 3.9 mmol/L,高脂血症、高 TC 血症、高 TG 血症改善率分别为 83%,86%,92%,死亡率下降 14%,患者胰岛 β 细胞的功能在减重手术后可以恢复。有研究显示术后胰升血糖素样肽-1(GLP-1)分泌明显增加,但这可能只是机制之一。自 2008 年始,减重手术治疗糖尿病受到国际上各相关学术组织和医疗中心的重视,相关指南或共识陆续被制定和发表。中华医学会糖尿病学分会也与中华医学会外科学分会就减重手术治疗糖尿病撰写了《手术治疗糖尿病专家共识》(以下简称《共识》)。目前对于 $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ 的 T2DM 患者,减重手术是公认的合适选择。减重手术应该是和胰岛素的发现具有同样划时代意义的治疗糖尿病的方法。通过对减重手术治疗 T2DM 机制的研究将最终引发 T2DM 药物治疗研发的重大突破。

【关键词】 糖尿病,2 型;减重手术;肥胖

doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2012.04.001

Bariatric surgery of T2DM: evidence and position JI Li-nong, Department of Endocrinology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

【Summary】 Obesity is the main drive factor of the development of T2DM as well as the main cause of increased T2DM prevalence. Recent studies showed that bariatric surgery could effectively prevent T2DM and could bring long-term remission in type 2 diabetes through improving insulin sensitivity and β cell function. In a recent meta-analysis, bariatric surgery was associated with a 76.8% completed remission rate of diabetes($HbA_{1c} < 6\%$ with normal FPG); a HbA_{1c} reduction of 2.4%. It was also associated with a high rate amelioration of hyperlipidemia, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia (83%,86% and 92%, respectively); while the mortality related to diabetes decreased 14%. Researches showed that GLP-1 secretion increased after bariatric surgery, however, it may be just one of the mechanisms. Since 2008, bariatric surgery has been highly thought by the academic organizations and medical centers, and related guidelines and consensus have been enacted and published. Chinese Diabetes Society(CDS) and Chinese Surgical Society(CSS) had written and published Consensus on surgical treatment of diabetes mellitus, too. Bariatric surgery is now acknowledged as a proper therapy choice for T2DM patients with $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$. In conclusion, treatment of diabetes with bariatric surgery is as important as the discovery of insulin with epoch-making significance for diabetes therapy. Further studies on mechanism of bariatric surgery for T2DM therapy will finally trigger major breakthrough of the research and development of pharmacotherapy for T2DM.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Bariatric surgery; Obesity

肥胖是一种现代生活方式病。随着经济的发展与现代生活方式的改变,不论在发达国家还是在发

展中国家,肥胖都成为了日益严重的公共卫生问题。肥胖是 T2DM 发病与进展的主要驱动因素,是目前糖尿病患病率明显增高的最主要原因。但是,生活方式干预的方法来控制体重已被证明效果并不理

想。有临床试验显示,在前 8 周采用强化的运动疗法可见体重明显下降,但 8 周以后几乎所有的运动疗法带来的体重下降都有反弹,这也是大家公认的体重控制中的现象,很难有好的方法能够使体重得到长期控制。DPP(糖尿病预防计划,Diabetes Prevention Program)研究显示,通过强化运动等生活方式干预,包括饮食控制和运动(由专业的营养师、运动治疗师、医生和教育者共同管理糖尿病前期患者),可以看到生活方式干预组体重明显下降约 7 kg,4 年间,早期获得的体重明显下降趋势,在第 4 年只下降了 4 kg。因此,即使在非常规医疗环境下的临床试验中,体重控制也是非常难的。

一、减重手术及其益处

1995 年发表于《外科学年鉴》杂志的一篇题为《谁会想到手术是治疗 2 型糖尿病的最有效方法》的文章引起了人们的关注。该文提及可能会用于治疗 T2DM 的减重手术(也称代谢手术),术式包括胃束带术、胃减容术、胰胆分流术和胃旁路术。这些手术方法都是外科医生设计用来减轻体重的方法,所以一般称之为“胃减重手术”。后来因为这些手术逐渐能改善代谢,也有人称之为“代谢手术”,但术式相同。

最早的 SOS 队列研究(瑞典肥胖队列研究)显示,与生活方式干预不同,胃旁路手术使受试者的体重在术后 24 个月下降近 35%,15 年长期随访结果同样令人满意,不同减重手术都能使体重明显下降并得到维持,特别是胃转流手术,可以使体重长期维持在减少 30%的水平,与未接受手术干预的患者相比,这是非常明显的差异。这种长期的体重变化,一方面从肥胖患者来讲,和没有接受过手术的患者相比,新发糖尿病的发生率明显下降;另外,对于已经患糖尿病的患者,可以看到糖尿病得到长期缓解。这些证据都表明,减肥手术对 T2DM 具有明确的预防和长期缓解作用。

2004 年发表于《美国医学会杂志》(JAMA)的一篇纳入 136 项减重手术研究,涉及约 2200 例接受介入治疗的患者的荟萃分析显示,所有减重手术使受试糖尿病患者体重平均下降近 40 kg,其中胃减容术、胃旁路术和胆胰分流术后体重下降更加明显。另外,术后糖尿病完全缓解率($HbA_{1c} < 6\%$, FPG 等都在正常范围内)高达 76.8%, HbA_{1c} 降幅达到 2.4%,FPG 下降 3.9 mmol/L。此外,减重手术对

高脂血症的改善率为 83%,对高 TC 血症改善率为 86%,对高 TG 血症的改善率为 92%,胃旁路术后改善率更高。术后高血压完全缓解(勿需服用降压药,血压仍维持在正常范围内)率达到 65%,其中胃转流术高血压改善率达到 75%。另外,睡眠呼吸暂停综合征总的完全缓解率接近 87%。这些一方面是改善血糖,其他是改善大血管危险因素,而最重要的、最硬的终点是死亡率。在该项 SOS 队列研究中,与符合减重手术条件但未接受该手术的患者相比,接受手术治疗的患者死亡率下降 14%,这是在任何一项针对肥胖及糖尿病的临床试验中很难看到的死亡率改善的情况。已知有关降糖治疗的荟萃分析没有显示出降糖治疗具有能够改善死亡率、改善大血管病变的作用。

从卫生经济学角度分析,与常规治疗相比,减重手术可以节省糖尿病患者长期治疗的花费,具有成本效益(cost-effective)。对于新诊断的糖尿病患者,采用胃束带术,不但能够节约费用,还能提高质量调整生命年(QALY,指将不同生活质量的生命年数换算成生活质量相当于完全健康的人的生存年数),对于那些已经患有糖尿病和新增糖尿病患者,采用其他手术治疗也是非常具有成本效益的。虽然减重手术本身和围手术期的治疗比较昂贵,但长期看来还是值得的。

二、减重手术治疗糖尿病的机制

有人认为减重手术是减重,体重下降之后糖尿病才逐渐得到了缓解。确实在临床试验中看到,患者在明显的体重下降之后,不但可以预防糖尿病,也可以使得糖尿病得到改善,但是,减重手术的效果和减重本身并没有非常明确的关系。

一项研究显示,T2DM 患者接受减重手术前的体重是 151 kg,术后 1 周是 146 kg,术后 4 周是 137 kg,接受减重手术后 BMI 由 54.6 kg/m² 下降至 48.9 kg/m²(术后 4 周),仍在“肥胖”范畴。然而,这些患者 FPG 由 7.9 mmol/L 下降至 5.9 mmol/L(术后 1 周)和 4.8 mmol/L(术后 4 周)。如果对这些患者随访 3 个月,很多患者的 HbA_{1c} 会降至 6% 以下。在这里,看到一个非常有趣的现象,我们平常认为的因为肥胖所导致的血糖代谢紊乱,实际上和肥胖的程度并没有明显的关系,以致让人质疑,肥胖可能是某种标识而不是病因,我们只是通过肥胖的标志物看它的疾病关系,但肥胖本身是不是确定的

病因仍不清楚。另外,减重手术之后可以看到使用的药物有大幅度减少。去年发表的一项观察显示,在减重手术之前,有 80% 的患者接受一种或多种降糖药物,减重手术之后 36 个月,全部的服药率已经降到了 20%。也就是说,大部分患者的糖尿病可以在不用药物的情况下,血糖也可以明显地得到控制,从另外一个角度来讲,手术的花费增加了,但长期的药物方面的花费可以得到明显的节省。

另外,患者胰岛 β 细胞的功能在减重手术后可以恢复,如果用第一时相的胰岛 β 细胞功能作为衡量标准的话,可以看到,胰岛 β 细胞在术后 12 个月恢复至正常水平,并保持长期稳定。减重手术带来的胰岛 β 细胞功能恢复和我们现在热衷的胰岛素强化治疗突发的 T2DM 的效果相比如何呢? 从之前的研究可以看到,在胰岛素强化治疗前,胰岛 β 细胞第一时相的分泌几乎没有;胰岛素强化治疗之后,有些患者第一时相分泌有明显改善,但这些改善相比基线是有明显改善,但相比正常人的第一时相分泌,还有很大差距。所以减重手术所获得的 β 细胞功能的明显改善,要远远大于我们目前认为最好的通过胰岛素强化治疗在新诊断糖尿病患者中改善胰岛 β 细胞分泌的情况。

在减重手术治疗糖尿病的机制方面目前有很多研究,有研究显示术后胰升血糖素样肽-1 (GLP-1) 分泌明显增加,但这可能并非减重手术治疗糖尿病的主要机制,而可能是机制之一。因为我们现在使用的艾塞那肽、利拉鲁肽都是 GLP-1 受体激动剂,但这些药物长期治疗患者,并不能使糖尿病得到缓解。这些药物一旦停用之后,糖尿病患者的血糖会增加,其对 β 细胞没有明显的保护作用。而在外科手术治疗糖尿病之后,相当于是对胃肠系统的大的冲击、大的变化,体内出现的适应性改变可能包括行为改变,与消化系统、内分泌系统及中枢神经系统改变有关,这种机制并不太一样,且不同术式对胃肠系统的影响不一样,导致血糖改善、体重改善和其他的心血管代谢因素改善也不尽相同。所以目前的文献对其机制仍不清楚。

美国代谢与减重手术学会对减重手术有一个基本的描述。数据显示,2008 年,美国就有 22 万患者接受了减重手术,约占美国肥胖患者的 1%。在不同的医疗机构,该手术的花费是 17 000~26 000 美元。术后患者死亡风险约 1%,术后并发症的风险

相当于胆囊切除术,同时该手术能够提高 T2DM 患者生存质量,延长寿命,并降低冠心病、肿瘤、糖尿病的发病风险。

三、减重手术获得 ADA、IDF、CDS 等相关学术组织的指南或共识肯定

自 2008 年始,减重手术治疗糖尿病受到国际上各相关学术组织和医疗中心的重视,相关指南或共识陆续被制定和发表。指南或共识首先肯定减重手术是治疗 T2DM 的可选择方法之一,并对该方法进行规范,提出未来需要解决的问题。

2011 年美国糖尿病协会(ADA)指南推荐,对于 BMI >35 kg/m² 的糖尿病患者,在药物治疗效果不好的情况下可以接受减重手术,他们强调术后患者需要终身随访,并指出未来应开展减重手术与生活方式干预+药物治疗之间的比较,明确两者在长期临床益处、费效比及相关风险等方面的高低。

国际糖尿病联盟(IDF)在 2010 年发布的关于 T2DM 伴肥胖患者实施减重手术的立场声明中指出,减重手术对于药物治疗(病情控制)未达标的 T2DM 伴肥胖患者,尤其是同时存在其他重要合并症时是合适的选择之一;对于 BMI ≥ 35 kg/m² 的 T2DM 患者,减重手术是被公认的治疗方法;BMI 在 30~35 kg/m² 之间,当最佳药物治疗方案仍无法控制糖尿病时,就应该考虑减重手术治疗;在亚洲人群和其他一些风险增高的种族人群中,BMI 设定界点应更低,如 BMI 为 27.5~32.5 kg/m²;在儿童中,也有证据显示,BMI >40 kg/m² 或 BMI >30 kg/m² 伴有严重合并症的青少年 T2DM 患者,15 岁以上且能提供知情同意书者可以考虑接受手术治疗,对术式也进行了规定,适合青少年的减重手术术式仅有两种,包括 Roux-en-Y 胃分流术和镜下可调型胃束带术。

以澳大利亚相关的指南为例,在目前药物治疗的流程下,青少年患者 BMI >35 kg/m² 或 >40 kg/m²,就可以考虑在二甲双胍治疗无效时,在两种药物治疗无效时、或是在三联治疗无效时可以采用减重手术治疗。

针对国际上这一治疗方式变化的趋势,中华医学会糖尿病学会与中华医学会外科学分会就减重手术治疗糖尿病撰写了《手术治疗糖尿病专家共识》(以下简称《共识》),这是国际上第一次由两个学术组织共同起草,充分考虑了国际上的指南及在亚洲

所做的减重手术所获得的证据,考虑到中国的国情所作的共识。《共识》除了明确减重手术治疗糖尿病的适应证、禁忌证,对术中、术后和长期随访中需要关注的问题和今后要研究的方向都作了详细的讨论。重要的是,《共识》也强调了减重手术的管理。我们建议,这种减重手术治疗需要团队合作,并非在任何医院都可以开展,因为需要强大的内分泌医师队伍支持,由于这是一项多学科共同参与的工作,并非一次手术就能完成,而是在术前患者的选择、围手术期管理、术后终身随访及营养治疗方面需要做长期的随访,并不是能做手术就能治疗糖尿病,因为还有很多问题没有解决,所以需要有一个团队长期合作开展进一步的研究。

四、糖尿病治疗史上与胰岛素发现比肩的又一里程碑

在最后作结论之前,笔者想谈一下外科在促进内分泌发展史上的里程碑作用。从 1893 年人类第一次采用手术方式治疗肢端肥大症至今,外科医师在内分泌学发展史中做出的贡献不可磨灭。

和糖尿病相关的,第一个真正地提取了胰岛素并用于治疗的,是两位外科医师 Frederick G. Banting 和 Charles H. Best,以致现在联合国糖尿病日就确定在 Banting 的诞辰日,美国、英国和加拿大的糖尿病学术组织均设立了 Banting 奖。现代糖尿病的药物治,应该从 1921 年这两位外科医师发现胰岛素开始的。从他们发现了胰岛素并用胰岛素治疗糖尿病后的 20 多年的时间里,磺脲类药物才被发现并用于治疗糖尿病,在这 20 年中,全人类都是用外科医师发现的胰岛素来治疗糖尿病,以后才有了磺脲类药物、双胍类药物,以及目前一系列的口服降糖药和新的胰岛素制剂,如胰岛素类似物。但这些

药物没有能够解决糖尿病的根本问题。

减重手术应该是和胰岛素的发现具有同样划时代意义的治疗糖尿病的方法。因为通过减重手术机制的研究,最后有一个概念叫“Bariatric surgery in a pill”,也就是说,当充分了解了减重手术为什么能够治疗糖尿病的机制之后,在这个机制上开发出的药物就可以代替外科手术,又回到了药物治疗的时代,使药物治疗发生质的飞跃。

医学界目前已经接受减重手术作为 T2DM 的重要手段之一,这从各个学会的共识和声明上已经得到肯定。这是糖尿病治疗史上一个大的里程碑。今后治疗糖尿病就会和以前大不一样,因为有了外科医师的加入。对减重手术治疗 T2DM 机制的研究将最终引发 T2DM 药物治疗研发的重大突破。

另外,笔者认为内科医师应成为减重手术治疗团队(包括内科医师、外科医师、营养师等)的主导者,在接受手术治疗者的选择、围手术期管理和术后长期管理等环节扮演重要的角色。内科医师应抱着开放的态度,用完全以己任的心态去迎接这一新的治疗方式,积极参与到减重手术治疗 T2DM 的临床与科研工作中。笔者预测,未来 5 年将出现“介入糖尿病科”专业,这些专业人员既懂糖尿病,又能够采用腹腔镜或者内窥镜的方法来进行干预治疗,笔者给这个学科起了个名字叫“Interventional Diabetology”。未来 10 年内,基于减重手术机制的新型的 T2DM 治疗药物可能将与减重手术并存,来共同治疗肥胖,或是肥胖 T2DM 患者的高血糖及其他的心血管因素。

(收稿日期:2011-11-03)

(本文编辑:王方)