

膳食替代联合生活方式干预对糖调节受损患者 氧化应激水平和血糖转归的影响

徐丹凤¹ 孙建琴¹ 陈敏¹ 陈艳秋¹ 谢华¹ 孙唯佳¹ 林轶凡¹ 姜菁静¹
孙玮² 陈爱芳² 唐倩如³

(¹复旦大学附属华东医院临床营养中心;²上海市静安区曹家渡社区卫生服务中心;³上海市静安区静安寺社区卫生服务中心, 上海 200040)

摘要 目的:本研究采用随机对照临床试验,探讨膳食替代治疗联合生活方式干预对糖调节受损(Impaired glucose regulation, IGR)患者的氧化应激水平和营养状况的影响。**方法:**从社区招募 IGR 患者,随机分入干预组($n=46$)和对照组($n=42$)。研究为期 12 个月,基线时两组受试者均接受健康教育和糖尿病防治宣教。此外,干预组还接受两阶段的综合干预,在干预第 1~3 月,受试者接受膳食替代干预和生活方式干预;干预第 4~12 月,每月随访一次,了解受试者的血糖和饮食变化情况。**结果:**干预组受试者的体重减轻大于对照组(-1.8 ± 2.2 vs. -0.6 ± 2.5 kg, $P < 0.05$),主要表现为体脂重量减少。干预前后两组受试者的 LDL-C、空腹血糖、餐后 2h 血糖和 HbA1c 水平变化有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与基线水平相比,干预组受试者的 SOD 升高 6.15 U/ml,而对照组降低 16.71 U/ml ($P < 0.05$)。干预前后各组之间膳食营养素摄入量的变化无显著改变($P > 0.05$)。但与基线水平相比,干预组受试者的钙、铁、维生素 A 和维生素 B₂ 的水平增高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。干预组有 39.0% 患者的血糖转归到正常水平,对照组的转归率仅有 7.5%,两组的转归率有显著差异($P < 0.01$)。**结论:**本研究中采用的膳食替代联合生活方式干预能改善 IGR 患者的体重、糖脂代谢和氧化应激水平,有效地提高 IGR 患者的膳食营养状况,有利于 IGR 患者的血糖转归到正常水平,因此膳食替代联合生活方式干预可作为促进糖调节受损转归的有效措施。

关键词 糖调节受损;膳食替代;氧化应激;营养状况

糖调节受损(Impaired glucose regulation, IGR)是介于正常血糖和糖尿病之间的过渡阶段,在数年内发生糖尿病的风险明显高于正常血糖人群^[1]。因此正确认识糖调节受损,并予以积极的干预治疗,对于阻止 2 型糖尿病发生、发展十分重要。氧化应激是指机体在遭受各种有害刺激时,自由基的产生和抗氧化防御之间严重失衡,从而导致组织损伤。之前有研究报道氧化应激和 IGR、2 型糖尿病密切相关^[2]。膳食替代方法是营养学领域的一项新技术,现有研究表明其在减肥和维持体重、改善 2 型糖尿病患者的血糖控制等方面起到重要的作用^[3]。本研究采用

随机对照临床试验,探讨膳食替代治疗联合生活方式干预,对 IGR 患者的糖脂代谢、氧化应激水平、营养状况和糖调节转归的影响。

1 材料与方法

1.1 对象

从 2008 年 12 月至 2009 年 3 月,在上海市 2 个社区卫生服务中心招募 IGR 患者患者 88 例,符合下列标准:(1)年龄 ≥ 25 岁;(2) BMI ≥ 18.5 kg/m²; (3)空腹血糖 5.6 - 6.9 mmol/L,或 75g 葡萄糖负荷后 2h 血糖

7.8 - 11.0 mmol/L; (4) 无明显肝、肾和心功能不全; (5) 研究开始前3个月未服用胰岛素、降糖药物或减肥药物。所有受试者均签署知情同意书, 研究方案通过华东医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 分组采用随机对照研究, 按照受试者年龄、空腹血糖水平随机分为干预组 ($n=46$) 和对照组 ($n=42$), 研究为期12个月。基线时两组受试者均接受健康教育和糖尿病防治宣教。此外, 干预组还接受两阶段的综合干预, 在干预第1~3月, 受试者接受: (1) 膳食替代干预: 每天用50g 膳食替代粉 (血糖指数=42) 代替部分早餐, 每份膳食替代粉提供227Kcal 能量, 蛋白质10.9g、脂肪7.6g、碳水化合物27.9g、膳食纤维6.1g; (2) 生活方式干预: 每周随访一次, 了解期间的饮食情况, 由营养师提供个体化的饮食指导, 并对受试者进行健康教育, 鼓励他们平衡膳食、适量运动和监控血糖。在干预第4~12月, 每月随访一次, 测量体重、腰围、血糖和血压, 并且记录饮食状况。

1.2.2 测定指标及方法基线和12月时收集干预组和对照组对象的资料。体格测量指标: 受试者空腹、单衣、脱鞋, 测定体重和身高。糖代谢指标: 空腹或75g 葡萄糖负荷后2h 抽取静脉血, 采用全自动生化分析仪 (Roche MODULAR P800 型) 测定空腹血糖 (FPG)、餐后血糖 (PPG)。氧化应激指标: 751 GW 紫外分光光度计测定血清丙二醛、谷胱甘肽 (GSH)、超氧化物歧化酶 (SOD)。丙二醛采用硫代巴比妥酸 (TBA) 法测定, GSH 采用二硫代二硝基苯甲酸法测定, SOD 采用黄嘌呤氧化酶法, 试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。膳食调查: 采用2002年全国营养调查膳食频率问卷, 以面对面方式直接询问受访者过去1年内每年、每月、每周或每日所吃食物的频率, 由

接受过培训的营养专业人员询问该食物具体食用频率, 再以实物比例图谱、量碗、量杯及量匙来估计每次用量或食量。调查结果应用上海SY 营养分析食谱制订软件处理, 了解营养素摄入情况。

1.3 统计检验

所有数据经双机录入核查后采用 SAS 9.1.3 进行统计处理。结果以 $\bar{x} \pm s$ (或 $\bar{x} \pm s \bar{x}$) 表示, 各组实验前后比较正态分布采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验, 非正态分布采用非参数检验, 计数资料采用卡方检验, 体脂重量减少对空腹血糖的影响使用回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 体成分指标

基线时, 干预组和对照组受试者年龄、性别构成及其他各项指标无显著差异。干预12月后共有7例受试者失访 (干预组5例, 对照组2例), 失访原因包括工作、搬家和旅游。膳食替代联合生活方式干预12月后, 干预组受试者的体重、BMI、体脂、体脂百分数、体脂/去脂体重比值显著下降, 与对照组相比两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 表1)。

2.2 糖脂代谢和氧化应激指标

2.2.1 糖脂代谢指标: 膳食替代联合生活方式干预12月后, 干预组受试者的LDL、空腹血糖、餐后2h 血糖和HbA1c 水平显著下降, 而对照组的空腹血糖、餐后2h 血糖和HbA1c 水平增加, 两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 表2)。进一步使用回归分析长期体脂重量减少与空腹血糖之间的关系, 发现干预12月后, 体脂减少 (2.6至-5.5kg) 与空腹血糖变化呈正相关 ($r=0.27$, $P=0.02$, 图1), 其中体脂重量减少3kg 能促使空腹血糖水平降低0.48mmol/L。

Table 1 The changes in the levels of body composition during the trial ($\bar{x} \pm s$)

	Intervention group		Control group		P^1
	0 month	12 month	0 month	12 month	
Age (years)	60.35±9.78		56.55±8.61		
n (female/male)	46 (27/19)	41 (26/15)	42 (19/23)	40 (18/22)	
Systolic blood pressure (mmHg)	132.07±19.35	129.49±15.33	128.18±13.43	128.88±14.06	0.20
Diastolic blood pressure (mmHg)	83.80±10.28	79.17±7.52	84.59±10.86	82.15±10.47	0.35
Weight (kg)	68.24±9.73	66.33±10.4 ^b	69.69±10.36	68.41±10.02	0.002
BMI (kg/m ²)	26.80±3.13	26.02±3.58 ^b	25.72±3.83	25.02±3.72	0.003
Soft Lean Mass (kg)	40.86±7.17	40.67±7.12 ^b	46.19±8.21	45.56±7.93	0.26
Fat Free Mass (kg)	43.3±7.56	43.12±7.52	48.9±8.66	48.22±8.36	0.33
Body Fat Mass (kg)	24.87±6.68	23.24±7.7 ^b	20.68±6.7	19.83±6.68	0.01
Visceral Fat Area (cm ²)	134.55±28.16	132.22±34.7	127.46±26.35	123.23±24.93	0.16
Percent Body Fat (%)	36.28±7.06	34.63±8.67 ^b	29.59±7.38	28.95±7.34	0.048
Body fat/ FatFreeMass (kg/kg)	0.59±0.03	0.55±0.03 ^b	0.44±0.03	0.43±0.03	0.049

注: Intervention group, compared with baseline, ^a: $P < 0.05$, ^b: $P < 0.01$; Control group, compared with baseline, ^c: $P < 0.05$, ^d: $P < 0.01$;

¹ Changes from baseline to 1 year were analyzed between the treatment groups using Student's t test.

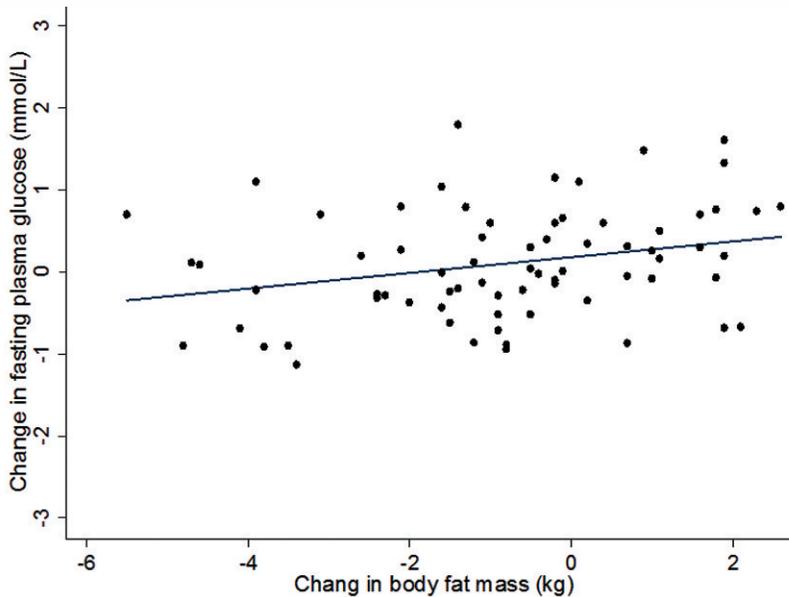


Fig. 1 Plot of change in body fat mass v. change in fasting plasma glucose at 1 year. The fitted regression equation was (fasting plasma glucose change in mmol/l) = 0.10 (body fat mass change in kg) + 0.18; $r = 0.27$, $P = 0.02$.

2.2.2 氧化应激指标: 干预组 12 月后 SOD 和 GSH 水平均升高, MDA 水平降低, 较基线水平有统计学意义 (均 $P < 0.01$), 对

照组干预前后 SOD 水平降低 ($P < 0.01$), 干预前后两组的 SOD 水平变化有显著性差异 ($P < 0.01$, 表 2)。

Table 2 The changes in the levels of serum biochemical indices during the trial ($\bar{x}\pm s$)

	Intervention group		Control group		P^1
	0 month	12 month	0 month	12 month	
Fasting cholesterol (mmol/l)	5.41±1.1	5.4±1.01	5.51±0.86	5.54±0.87	0.58
Fasting TAG (mmol/l)	2.16±1.32	2.22±1.37	2.75±1.83	2.73±1.87	0.72
HDL-cholesterol (mmol/l)	1.34±0.29	1.36±0.28	1.33±0.27	1.33±0.28	0.82
LDL-cholesterol (mmol/l)	3.42±0.97	3.36±0.91	3.13±0.82	3.17±0.8	0.01
Fasting plasma glucose (mmol/L)	5.68±0.55	5.57±0.69	5.60±0.63	6.07±0.74 ^d	0.001
2-h plasma glucose (mmol/L)	8.90±1.25	7.71±2.52 ^b	9.24±1.58	9.72±3.37	0.02
HbA1c (%)	5.81±0.38	5.67±0.34	5.87±0.27	5.95±0.25	0.02
GSH (g/L)	6.33±3.70	9.20±4.49 ^b	7.40±5.46	8.03±7.09	0.21
SOD (U/ml)	57.27±12.90	62.25±14.36 ^a	62.94±16.61	46.66±14.28 ^d	<0.001
MDA (nmol/L)	4.52±2.08	3.61±1.41 ^a	4.19±1.74	3.85±1.76	0.71

注: GSH: Glutathione; SOD: Superoxide Dismutase; MDA: Maleic Dialdehyde;

Intervention group, compared with baseline, ^a: $P<0.05$, ^b: $P<0.01$; Control group, compared with baseline, ^c: $P<0.05$, ^d: $P<0.01$;

¹ Changes from baseline to 1 year were analyzed between the treatment groups using Student's t test.

2.3 膳食营养素摄入量

干预前后两组之间膳食营养素摄入量无显著差异 ($P>0.05$, 表 3)。与基线水平相比, 干预组受试者的钙、铁、维生素 A 和维

生素 B₂ 的水平增高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 对照组的能量、蛋白质、脂肪、钙、维生素 A、维生素 E 和维生素 B₂ 的水平增高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

Table 3 The changes in calorie and nutrient intake levels during the trial ($\bar{x}\pm s$)

	Intervention group		Control group		P^1
	0 month	12 month	0 month	12 month	
Energy (kcal)	1774.95±70.22	1831±71.93	1870.71±68.59	2048.46±59.2 ^c	0.16
Protein (g)	66.77±2.96	68.43±3.73	68.64±2.73	77.43±3.09 ^c	0.06
Fat (g)	54.16±2.64	59.1±3.29	56.22±3.63	74.07±3.55 ^c	0.20
Carbohydrate (g)	255.1±13.6	256.35±11.1	272.55±12.52	268.03±13.1	0.48
Fiber (g)	9.78±0.57	10.64±0.61	11.16±1.09	10.63±0.83	0.31
SFA (g)	9.13±0.63	9.62±0.53	7.92±0.93	15.59±1.16	0.37
Cholesterol (g)	276.87±25.48	242.94±21.55	296±37.49	330.71±19.68	0.20
Ca (mg)	612.52±36.31	834.06±45.55 ^b	541.65±44.84	736.89±66.61 ^d	0.86
Fe (mg)	15.38±0.69	16.94±0.78 ^a	16.99±0.73	19.34±0.86	0.63
Zn (mg)	8.96±0.38	9.19±0.46	10±0.38	11.23±0.49	0.40
Se (ug)	46.64±3.12	47.99±3.47	45.25±3.69	50.52±3.29	0.47
Vit A (ug)	509.97±36.03	658±35.19 ^b	436.82±52.6	613±65.31 ^c	0.49
Vit E (mg)	29.31±1.88	30.68±2.09	25.84±2.05	38.09±2.74 ^d	0.02
Vit C (mg)	112.16±9.62	152.15±14.92	99.53±10.89	195.4±42.31	0.61
Vit B ₁ (mg)	0.68±0.04	0.69±0.05	0.81±0.05	0.75±0.04	0.15
Vit B ₂ (mg)	0.91±0.05	1.03±0.05 ^b	0.89±0.05	1.1±0.05 ^d	0.58

注: Intervention group, compared with baseline, ^a: $P<0.05$, ^b: $P<0.01$; Control group, compared with baseline, ^c: $P<0.05$, ^d: $P<0.01$;

¹ Changes from baseline to 1 year were analyzed between the treatment groups using Student's t test.

2.4 对血糖转归到正常水平的影响

干预12月后，干预组有39%受试者的血糖转归为正常的NGR (normal glucose regulation) 状态，14.6%达到糖尿病诊断标准；对照组患者7.5%血糖水平正常，17.5%成为糖尿病患者。两组人群的血糖转归情况存在显著性差异 ($P < 0.01$)，见图2。

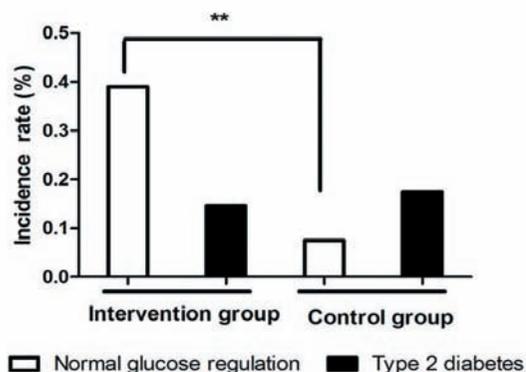


Fig. 2 Incidence of normal glucose regulation (NGR) and type 2 diabetes in two groups at 1 year. ** χ^2 test, $P < 0.01$

3 讨论

与血糖正常的人相比，糖调节受损患者发展成糖尿病和心血管疾病的风险明显增高，是预防2型糖尿病主要目标人群。但是，目前较少有研究观察膳食替代干预对IGR患者氧化应激水平、营养状况和血糖转归的影响。本研究结果发现，膳食替代联合生活方式干预能有效地提高IGR患者的膳食营养状况，改善IGR患者的糖脂代谢、氧化应激、血糖和体重控制水平，促进血糖转归至正常水平。

控制体重是糖尿病管理的重要组成部分。研究者认为多种方案，包括生活方式干预^[4]、膳食替代^[5]和随访^[6]，均有助于减轻体重。而且，减肥对2型糖尿病具有持久的效益^[7]。本研究中，干预组受试者体脂重量减轻1.32kg，而对照组仅减少0.18kg，表明膳食替代联合生活方式干预能有效改善IGR患者的体重，尤其是减少体脂肪。除了减轻

重量，干预组的餐后2小时血糖也显著降低。一年后干预组受试者的空腹血糖平均降低0.12mmol/L，餐后2小时血糖降低1.24mmol/L。2型糖尿病的发病率随着餐后2小时血糖浓度增高呈现梯度增加趋势^[8]。在DPP研究中，每减少1kg体重可使糖尿病的风险降低16%^[9]。本研究采用的干预方案在降低血糖和体重的同时，也应有可能降低IGR患者的糖尿病风险。

有研究结果显示^[2]，IGR患者已经存在SDO活性降低和MDA水平增加。IGR的高血糖状态造成氧化应激占优势，可导致SOD和GSH-Px等抗氧化酶活性降低，维生素C、维生素E和GSH等抗氧化剂水平下降，这可能导致胰岛 β 细胞功能障碍、胰岛素抵抗和更明确的高血糖^[10]。因此改善IGR患者的氧化应激水平十分重要^[11]。本研究中，膳食替代联合生活方式干预能显著改善IGR患者的SOD水平 ($P < 0.01$)。干预组受试者的GSH水平在1年后也增加2.76g/L。因此，本研究的方案也可能通过改善IGR患者的氧化应激水平，从而降低其患糖尿病的风险。

尽管，干预前后两组之间膳食营养素摄入量的变化无显著改变，但是经过营养专业人员指导的干预组在12月后能量摄入量变化不明显，而对照组的能量摄入量增加9.5%，增幅约为干预组的3倍。过多能量摄入将导致体重增加，从而促进IGR进展为糖尿病^[12]。从而进一步证实，膳食营养干预对糖尿病预防的重要作用。

研究表明，应用膳食替代联合生活方式干预对社区IGR患者可以达到显著改善血糖控制、氧化应激水平和膳食营养状态的作用，提高他们的生活质量。因此吸收和应用营养学领域的新理论新技术，应用适合于社区的糖尿病营养干预的适宜技术，帮助糖调节受损达到良好控制血糖状态、预防并发症、降低医疗费用和提高生活质量，具有重要的意义。



参考文献

- [1] Unwin N, Shaw J, Zimmet P, et al. Impaired glucose tolerance and impaired fasting glycaemia: the current status on definition and intervention. *Diabet Med*, 2002, 19 (9): 708-723.
- [2] Song F, Jia W, Yao Y, et al. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes. *Clin Sci (Lond)*, 2007, 112 (12): 599-606.
- [3] Li Z, Hong K, Saltsman P, et al. Long-term efficacy of soy-based meal replacements vs an individualized diet plan in obese type II DM patients: relative effects on weight loss, metabolic parameters, and C-reactive protein. *Eur J Clin Nutr*, 2005, 59 (3): 411-418.
- [4] Unick JL, Beavers D, Jakicic JM, et al. Effectiveness of lifestyle interventions for individuals with severe obesity and type 2 diabetes: results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 2011, 34 (10): 2152-2157.
- [5] Heymsfield SB, van Mierlo CA, van der Knaap HC, et al. Weight management using a meal replacement strategy: meta and pooling analysis from six studies. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27 (5): 537-549.
- [6] Svetkey LP, Stevens VJ, Brantley PJ, et al. Comparison of strategies for sustaining weight loss: the weight loss maintenance randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299 (10): 1139-1148.
- [7] Feldstein AC, Nichols GA, Smith DH, et al. Weight change in diabetes and glycemic and blood pressure control. *Diabetes Care*, 2008, 31 (10): 1960-1965.
- [8] Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, et al. Predictors of progression from impaired glucose tolerance to NIDDM: an analysis of six prospective studies. *Diabetes*, 1997, 46 (4): 701-710.
- [9] Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29 (9): 2102-2107.
- [10] Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB, 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol*, 2003, 17 (1): 24-38.
- [11] Wiernsperger NF. Oxidative stress: the special case of diabetes. *Biofactors*, 2003, 19 (1-2): 11-18.
- [12] Salas-Salvado J, Martinez-Gonzalez MA, Bullo M, et al. The role of diet in the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011, 21 Suppl 2: B32-48.