

2 型糖尿病治疗药物影响食欲的研究进展

刘斯瑞, 隆采奕, 马喜桃, 岳仁宋*

成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

摘要: 2 型糖尿病患者血糖波动增加了饮食管理的难度。治疗 2 型糖尿病的常见药物胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂、二甲双胍类药物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂、噻唑烷二酮类药物可以通过多种路径影响食欲。探讨了各类 2 型糖尿病治疗药物影响食欲的研究进展, 为 2 型糖尿病治疗药物的临床应用提供了参考。

关键词: 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂; 二肽基肽酶-4 抑制剂; 二甲双胍类; α -葡萄糖苷酶抑制剂; 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂; 噻唑烷二酮类药物; 2 型糖尿病; 食欲

中图分类号: R977 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)02-0515-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.040

Research progress on impact of type 2 diabetes medications on appetite

LIU Siyu, LONG Caiyi, MA Xitao, YUE Rensong

Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: The fluctuation of blood sugar in type 2 diabetes patients increases the difficulty of diet management. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors, metformin, α -glucosidase inhibitors, sodium glucose cotransporter protein 2 (SGLT-2) inhibitors, and thiazolidinedione can affect appetite through multiple paths. This article discusses the research progress of various types of therapeutic drugs for type 2 diabetes affecting appetite, and provided a reference for the clinical application of therapeutic drugs for type 2 diabetes.

Key words: GLP-1 receptor agonist; DPP-4 inhibitor; metformin, α -glucosidase inhibitor; SGLT-2 inhibitor; thiazolidinedione; type 2 diabetes; appetite

2 型糖尿病是由环境和遗传因素共同作用导致的、以高血糖、胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗为主要特点、以“三多一少”为主要临床表现的代谢性疾病, 若不加干预则易出现难以逆转的并发症, 其中“多食易饥”也作为致病因素导致血糖波动, 增加了饮食管理的难度, 因此以司美格鲁肽为代表的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂不仅通过影响胰岛素分泌、调节胰高血糖素水平控制血糖, 还能抑制食欲, 应用于 2 型糖尿病、肥胖等代谢性疾病中。研究表明治疗 2 型糖尿病的常见治疗药物 GLP-1 受体激动剂、二肽基肽酶-4 (DPP-4) 抑制剂、二甲双胍类药物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂、噻唑烷二酮类

药物可以通过多种路径影响食欲, 如不同降糖药物通过饥饿素影响食欲^[1]。本文探讨了各类 2 型糖尿病治疗药物影响食欲的研究进展, 为 2 型糖尿病治疗药物的临床应用提供了参考。

1 GLP-1 受体激动剂

GLP-1 可以通过增强胰岛素释放、降低生理条件下胰高血糖素水平来降低血糖, 在中枢和外周分泌^[2-3], 外周肠道分泌的 GLP-1 是先响应肠道营养物质, 进而肠道黏膜内分泌 L 细胞分泌, 这种营养物质的刺激可以通过激素 (如胃泌素释放肽)、神经机制直接或间接刺激^[4]。中枢分泌的 GLP-1 在孤束核神经元表达, 从下丘脑、海马、皮质等处释放^[5]。GLP-1 作用由 G 蛋白偶联受体激活介导。研究者将

收稿日期: 2024-11-04

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82274486); 四川省中医药管理局项目 (2023zd011)

作者简介: 刘斯瑞 (1999—), 女, 重庆涪陵人, 硕士研究生, 从事中医药干预内分泌代谢性疾病研究。E-mail: 563408122@qq.com

*通信作者: 岳仁宋, 男, 四川巴中人, 主任医师, 从事中医药干预内分泌代谢性疾病研究。E-mail: songrenyue@cudtcu.edu.cn

GLP-1 应用于临床,对天然 GLP-1 结构进行改进,形成能与 GLP-1 受体结合、与 GLP-1 有类似结构的成分,被称为 GLP-1 受体激动剂^[6]。GLP-1 受体激动剂除了能增加胰岛素分泌、减少胰高血糖素释放,还能通过延迟胃排空和增加饱腹感抑制食欲,被应用于肥胖、2 型糖尿病等代谢疾病中^[7],代表药物为司美格鲁肽、利拉鲁肽、杜拉糖肽等。

GLP-1 受体激动剂被广泛报道通过抑制食欲作用来达到减轻体质量、控制血糖的效果,但机制需要进一步阐明,目前研究证据大都支持其通过外周肠道神经信号、大脑中枢作用作用于食欲中枢网络中心下丘脑^[8]。

动物研究支持肠道产生的 GLP-1 作为胃肠激素可以向大脑中的食欲中心发出信号,如迷走神经传入神经表达 GLP-1 受体并被肠道 GLP-1 激活^[9]。研究表明,利拉鲁肽(200 μg/kg,共 14 d)外周注射可以作用于下丘脑弓状核中黑皮素、可卡因和苯丙胺调节转录物、神经肽 Y/刺鼠基因相关蛋白神经元抑制食欲,这与迷走神经信号通路、胃肠激素信号转导密不可分^[10]。

1 项临床研究将 30 名肥胖患者随机分为治疗组和安慰剂组,治疗组每周 1 次皮下注射司美格鲁肽(起始剂量 0.25 mg,4 周后逐渐增加至 0.5 mg,4 周后增加至 1.0 mg 再使用 4 周),结果治疗组人群相对安慰剂组体质量减轻。于此,研究者通过视觉模拟量表(VAS)、COEQ 控制食欲问卷评分评估两组食欲变化,显示治疗组饥饿感减少,对食物的渴望度降低,间接反映 GLP-1 受体激动剂通过抑制食欲来减轻体质量^[11]。早期的 1 项交叉研究中,磁共振功能成像证明,与安慰剂组相比,接受艾赛那肽静脉滴注(50 ng/min,持续 30 min)可降低肥胖合并 2 型糖尿病患者、单纯肥胖人群进食相关大脑区域的反应,这些区域与食物摄入量减少密切相关,从临床上证明 GLP-1 受体激动剂抑制食欲^[12]。

动物和临床研究证明 GLP-1 受体激动剂通过中枢、外周效应抑制食欲,间接影响体质量,但缺少抑制食欲-血糖降低相关机制的研究。抑制食欲回路与血糖调节内分泌机制两条路径目前认为是相对独立的,并且 GLP-1 受体激动剂能延迟胃排空诱导饱腹感,同样会引起恶心、腹胀等不良反应,有研究甚至提示 GLP-1 受体激动剂与胰腺炎、胰腺癌的发生有潜在联系,但缺少相应的试验、临床、循证依据。近期国外学者通过病例对照分析报告发

现使用 GLP-1 受体激动剂发生甲状腺癌的风险增高,侧面说明虽然此药被称为减轻体质量的降糖“神药”,但其的潜在不良反应需要引起重视,也需要从药物剂型或药物类型方面拓宽研究^[13-14]。

2 DPP-4 抑制剂

与 GLP-1 受体激动剂相比,DPP-4 抑制剂治疗结果往往是体质量平衡无明显差别的,因此对于该药物能量摄入的潜在影响很少被关注。而基于 DPP-4 迅速使天然肠道 GLP-1 失活的机制,DPP-4 抑制剂可以通过抑制活性 GLP-1 被分解,提高 GLP-1 循环中的浓度^[15]。外周分泌的 GLP-1 已被证明可通过迷走神经、循环通路影响食欲中枢减少进食。因此有研究者认为 DPP-4 抑制剂可能是通过增强食物诱导水平的 GLP-1 分泌的机制降低血糖水平^[16]。动物研究发现利格列汀(1.5 mg/kg)联合利拉鲁肽(0.5 mg/kg)皮下注射引起肥胖大鼠明显的厌食反应,且比单独使用同剂量利拉鲁肽治疗减轻体质量的效果更佳,但未优于利拉鲁肽(0.2 mg/kg)皮下注射的体质量减轻效果,提示这种协同作用特异性增加了肥胖大鼠中枢尾状核-壳核的强啡肽活性(参与奖励学习的大脑区域)抑制食欲^[17]。

然而一些研究表明 DPP-4 抑制剂使用后活性 GLP-1 浓度增加,但胃排空并没有明显变化,食物摄入不受明显影响^[18-19]。1 项针对 2 型糖尿病患者食欲的临床研究发现,维格列汀口服治疗前后的餐后血糖浓度降低,餐后 GLP-1 浓度升高,但胃排空并无无差异,说明 DPP-4 抑制剂并不会影响糖尿病患者的能量消耗和胃排空,间接反映 DPP-4 抑制剂控制血糖是通过刺激胰岛素分泌和胰高血糖素释放,而不是通过改变营养吸收、调节食欲来改善血糖控制^[20]。另外有研究者早期通过饱腹感激素 PYY 水平发现,长、短期 DPP-4 抑制剂治疗并不能改变大鼠饱腹感和体质量^[21-22]。

综上,DPP-4 抑制剂与食欲相关研究集中在介导 GLP-1 调节机制上,缺乏与食欲相关脑区域、外周迷走神经、受体信号转导等直接研究,并且有关 DPP-4 抑制剂是否抑制进食的结论不一,且存在文献量过少、时间久远的不足。

3 二甲双胍类药物

二甲双胍是被广泛使用的 2 型糖尿病一线治疗方法,接受二甲双胍治疗的患者常常表现为血糖和胰岛素水平降低、胰岛素敏感性增强、体质量减少。二甲双胍调节血糖、胰岛素的机制已被较多研究,

但较少有研究解释体质量减轻。早期研究发现二甲双胍治疗 2 型糖尿病与血浆生长素释放肽（一种与食欲相关的胃肠激素）浓度升高有关，但饥饿感、饱腹感无明显变化^[23]。相反有研究表明二甲双胍可以延长饱腹感、抑制饥饿感^[24]，进而减轻体质量。早期研究的结论不一，且缺乏证据。

随着技术水平的提高，不少研究发现二甲双胍可以通过中枢、外周路径影响进食，如将不同剂量（7.5、15、30 μg ）二甲双胍静脉注射于小鼠第三脑室可抑制下丘脑内的哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/核糖体蛋白 S6 激酶（mTOR/S6K）信号传导，进而调节进食，以剂量相关性方式诱导体质量减轻。mTOR、S6K 的磷酸化形式与下丘脑弓状核中的神经肽 Y（NPY）/Agouti 相关肽神经元共定位，抑制食欲，并降低血糖水平^[25]。另外二甲双胍减缓胃排空的作用与孤束核区域的 c-Fos 细胞激活有关，且可激活脑干 nesfatin 能神经元增强饱腹感^[26]。

近年研究发现二甲双胍增加了肽激素生长/分化因子 15（GDF15）的循环水平，该肽已被证明可以通过脑干限制性受体减少食物摄入和减轻体质量^[27]。对比野生型小鼠中 ig 二甲双胍溶液（25 mg/mL，共 20 mL）阻止了其高脂肪饮食的反应，在缺乏 GDF15 或 GDF15 受体 GDNF 家族受体 α 样（GFRAL）的小鼠中二甲双胍没有阻止小鼠高脂肪进食和体质量增加^[28]，这表明 GDF15 在二甲双胍诱导食欲抑制中起关键作用。然而尚不能认为二甲双胍诱导的 GDF15 增加为抑制食欲唯一或最主要的机制。N-乙酰苯丙氨酸（Lac-Phe）是由肽酶肌肽二肽酶 2（CNDP2）14 产生的代谢物，以酶促方式融合乳酸和苯丙氨酸。Lac-Phe 水平受食物摄入量控制，为食欲调节的负反馈机制，常在餐后升高。2 型糖尿病患者的 Lac-Phe 与二甲双胍浓度存在很强的相关性，经二甲双胍治疗后，小鼠和人类的 Lac 均增加，二甲双胍可抑制肠道中复合物 1，导致 Lac 水平升高，但机制不明确^[29]。

目前关于二甲双胍抑制食欲、减轻体质量有较可靠的研究证据支撑，而二甲双胍通过食欲调节血糖并没有得到验证，且参与食欲调节的机制研究缺少反复的临床实践，其参与的食欲调节回路与胰岛素、血糖调节环路独立、不交互。

4 α -葡萄糖苷酶抑制剂

α -葡萄糖苷酶抑制剂常引起患者胃胀气、进食量下降，其厌食作用与肠道激素分泌有联系。1 项

临床研究发现米格列醇（50 mg，3 次/d，持续 1 周）预给药导致饼干摄入诱导的 GLP-1 和 PYY 反应显著增强，发挥厌食作用，但具体机制仍未阐明；另外，口服米格列醇片（100 mg，3 次/d，持续 2 d）可有效增强餐后 GLP-1 释放，并抑制血浆抑胃肽分泌，并且接受米格列醇治疗的人群饥饿感的平均分显著降低，而饱腹感的平均分更高^[30-31]。早期有研究者报道 α -葡萄糖苷酶抑制剂与 DPP-4 抑制剂联用可以增加非糖尿病患者 GLP-1 水平，继续研究两种类型药物联用对胃肠食欲激素 PYY、Ghrelin 水平的影响，结果显示没有影响，由于涉及样本量较少，且只有男性，后续无补充验证^[32]。

α -葡萄糖苷酶抑制剂降糖机制主要通过抑制小肠壁上的 α -葡萄糖苷酶延缓肠道内碳水化合物降解，控制餐后血糖升高，但同时使肠道积气增多，反向使患者胃口降低。目前缺少此类降糖药与中枢下丘脑-外周胃肠激素食欲网络相关机制的探讨。

5 SGLT-2 抑制剂

SGLT-2 抑制剂在食欲方面的研究结论不一，证据不充分，有研究者认为 SGLT-2 抑制剂可能存在促进食欲的作用。1 项前瞻性多中心临床研究纳入 96 名身体质量指数 $\geq 22 \text{ kg/m}^2$ 受试者，患者口服伊格列净片（50 mg/d）持续 16 周治疗后，饥饿感的视觉模拟量表评分在 2、8 周时显著增加^[33]。大部分研究数据不支持 SGLT-2 在能量摄入、食欲测量方面的影响，且 SGLT2 抑制剂治疗后空腹或餐后生长素释放肽、瘦素或 PYY 并无显著差异，在 2 型糖尿病或肥胖患者中，虽然观察到 SGLT-2 抑制剂治疗后体质量减轻现象，但其差异不能用食欲增加或食欲调节激素的变化来解释，需要进一步的研究代谢代偿机制^[34]。

6 噻唑烷二酮类药物

目前研究对于噻唑烷二酮能否调节食欲的说法不一，甚至有报道噻唑烷二酮诱导食欲亢进机制（可能受皮质酮介导），增加进食量和体质量，但统计相关性时发现，噻唑烷二酮类药物与中枢、外周食欲轴如下丘脑神经肽 Y、生长素释放肽水平等并无相关性^[35-37]。

7 结语

结合目前研究，除了 GLP-1 受体激动剂制剂、二甲双胍类制剂有较明确的抑制食欲机制以外，DPP-4 抑制剂可间接影响 GLP-1 产生抑制食欲作用，但因缺少单独的作用路径，药物靶点较难寻找。

α -糖苷酶抑制剂使人食欲降低、胃部胀气，可能与胃排空相关，是否通过肠-脑食欲网络发挥作用尚无研究。SGLT-2 抑制剂、噻唑烷二酮类降糖药的说法更不一，目前无研究证明两种药与食欲相关。

相比二甲双胍类药物，GLP-1 受体激动剂有成熟的机制，然而二甲双胍类作用 GDF15、Lac 等代谢物、因子的发现反映此类降糖药在食欲领域发展的潜力空间，但目前其机制复杂多样，使其较难找到精准的靶点用于临床，还需要更多的基础实验研究提供科学支撑。

2 型糖尿病治疗药物食欲相关研究存在文献时效性不强，缺乏反复的验证，纳入人群集中在肥胖人群、正常人群中，动物造模多为非糖尿病小鼠，样本量较少等不足。另外，降糖机制与食欲回路的相关性也需要研究者关注。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘柔, 冷玉琳, 贾华楠, 等. 2 型糖尿病治疗药物对饥饿素影响的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(9): 2357-2361.
- [2] Zhao X, Wang M H, Wen Z T, *et al.* GLP-1 receptor agonists: Beyond their pancreatic effects [J]. *Front Endocrinol* (Lausanne), 2021, 12: 721135.
- [3] Kopp K O, Glotfelty E J, Li Y Z, *et al.* Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neuro-degenerative disease treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 186: 106550.
- [4] Dailey M J, Moran T H. Glucagon-like peptide 1 and appetite [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2013, 24(2): 85-91.
- [5] Larsen P J, Tang-Christensen M, Holst J J, *et al.* Distribution of glucagon-like peptide-1 and other preproglucagon-derived peptides in the rat hypothalamus and brainstem [J]. *Neuroscience*, 1997, 77: 257-270.
- [6] Andraos J, Muhar H, Smith S R. Beyond glycemia: Comparing tirzepatide to GLP-1 analogues [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2023, 24(6): 1089-1101.
- [7] 刘春杰, 佟婧怡. 专利视角下胰高血糖素样肽-1 受体激动剂发展态势分析 [J]. 中国新药杂志, 2024, 33(20): 2102-2108.
- [8] Burcelin R, Gourdy P. Harnessing glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the pharmacological treatment of overweight and obesity [J]. *Obes Rev*, 2017 Jan, 18(1): 86-98.
- [9] Cabou C, Burcelin R. GLP-1, the gut-brain, and brain-periphery axes [J]. *Rev Diabet*, 2011, 8: 418-431.
- [10] Secher A, Jelsing J, Baquero A F *et al.* The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124: 4473-4488.
- [11] Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, *et al.* Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(9): 1242-1251.
- [12] van Bloemendaal L, IJzerman R G, Ten Kulve J S, *et al.* GLP-1 receptor activation modulates appetite-and reward-related brain areas in humans [J]. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4186-4196.
- [13] Bezin J, Gouverneur A, Pénichon M, *et al.* GLP-1 receptor agonists and the risk of thyroid cancer [J]. *Diabetes Care*, 2023, 46(2): 384-390.
- [14] 彭雅萍, 付颖. 胰高血糖素样肽-1 受体激动剂治疗 2 型糖尿病的新进展 (英文) [J]. *J Chin Pharm Sci*, 2024, 33(8): 667-685.
- [15] Orskov C, Poulsen SS, Møller M, *et al.* Glucagon-like peptide I receptors in the subfornical organ and the area postrema are accessible to circulating glucagon-like peptide I [J]. *Diabetes*, 1996, 45: 832-835.
- [16] Heruc G A, Horowitz M, Deacon C F, *et al.* Effects of dipeptidyl peptidase IV inhibition on glycemic, gut hormone, triglyceride, energy expenditure, and energy intake responses to fat in healthy males [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2014, 307(9): E830.
- [17] Hansen H H, Hansen G, Paulsen S, *et al.* The DPP-IV inhibitor linagliptin and GLP-1 induce synergistic effects on body weight loss and appetite suppression in the diet-induced obese rat [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 741: 254-263.
- [18] Vella A, Bock G, Giesler P D, *et al.* The effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastric volume, satiation and enteroendocrine secretion in type 2 diabetes: A double-blind, placebo-controlled crossover study [J]. *Clin Endocrinol* (Oxf), 2008, 69(5): 737-744.
- [19] Stevens J E, Horowitz M, Deacon C F, *et al.* The effects of sitagliptin on gastric emptying in healthy humans: A randomised, controlled study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(4): 379-390.
- [20] Vella A, Bock G, Giesler P D, *et al.* Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition on gastrointestinal function, meal appearance, and glucose metabolism in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2007, 56(5): 1475-1480.
- [21] Ahrén B, Gomis R, Standl E, *et al.* Twelve- and 52-week efficacy of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 in metformin-treated patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(12): 2874-2880.

- [22] Unniappan S, McIntosh C H, Demuth H U, *et al.* Effects of dipeptidyl peptidase IV on the satiety actions of peptide YY [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(8): 1915-1923.
- [23] Doogue M P, Begg E J, Moore M P, *et al.* Metformin increases plasma ghrelin in Type 2 diabetes [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2009, 68(6): 875-882.
- [24] English P J, Ashcroft A, Patterson M, *et al.* Metformin prolongs the postprandial fall in plasma ghrelin concentrations in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007, 23(4): 299-303.
- [25] Kim H J, Park E Y, Oh M J, *et al.* Central administration of metformin into the third ventricle of C57BL/6 mice decreases meal size and number and activates hypothalamic S6 kinase [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2013, 305(5): R499-505.
- [26] Rouquet T, Clément P, Gaigé S, *et al.* Acute oral metformin enhances satiation and activates brainstem nesfatinergic neurons [J]. *Obesity* (Silver Spring), 2014, 22(12): 2552-2562.
- [27] Mullican S E, Lin-Schmidt X, Chin C N, *et al.* GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman primates [J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1150-1157.
- [28] Coll A P, Chen M, Taskar P, *et al.* GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance [J]. *Nature*, 2020, 578(7795): 444-448.
- [29] Xiao S, Li V L, Lyu X, *et al.* Lac-Phe mediates the effects of metformin on food intake and body weight [J]. *Nat Metab*, 2024, 6(4): 659-669.
- [30] Kaku H, Tajiri Y, Yamada K. Anorexigenic effects of miglitol in concert with the alterations of gut hormone secretion and gastric emptying in healthy subjects [J]. *Horm Metab Res*, 2012, 44(4): 312-318.
- [31] Lee A, Patrick P, Wishart J, *et al.* The effects of miglitol on glucagon-like peptide-1 secretion and appetite sensations in obese type 2 diabetics [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2002, 4(5): 329-335.
- [32] Aoki K, Kamiyama H, Masuda K, *et al.* Effects of miglitol, vildagliptin, or their combination on serum insulin and peptide YY levels and plasma glucose, cholecystokinin, ghrelin, and obestatin levels [J]. *Endocr J*, 2014, 61(3): 249-256.
- [33] Miura H, Sakaguchi K, Okada Y, *et al.* Effects of ipragliflozin on glycemic control, appetite and its related hormones: A prospective, multicenter, open-label study (SOAR-KOBE Study) [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(5): 1254-1261.
- [34] Sargeant J A, King J A, Yates T, *et al.* The effects of empagliflozin, dietary energy restriction, or both on appetite-regulatory gut peptides in individuals with type 2 diabetes and overweight or obesity: The SEESAW randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(8): 1509-1521.
- [35] Pickavance L C, Buckingham R E, Wilding J P. Insulin-sensitizing action of rosiglitazone is enhanced by preventing hyperphagia [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2001, 3(3): 171-180.
- [36] Taslimi S, Esteghamati A, Rashidi A, *et al.* Treatment with pioglitazone is associated with decreased preprandial ghrelin levels: A randomized clinical trial [J]. *Peptides*, 2013, 40: 89-92.
- [37] Wang Q, Dryden S, Frankish H M, *et al.* Increased feeding in fatty Zucker rats by the thiazolidinedione BRL 49653 (rosiglitazone) and the possible involvement of leptin and hypothalamic neuropeptide Y [J]. *Br J Pharmacol*, 1997, 122(7): 1405-1410.

[责任编辑 解学星]