

同步传真国际糖尿病进展

国际糖尿病

www.idiabetes.com.cn

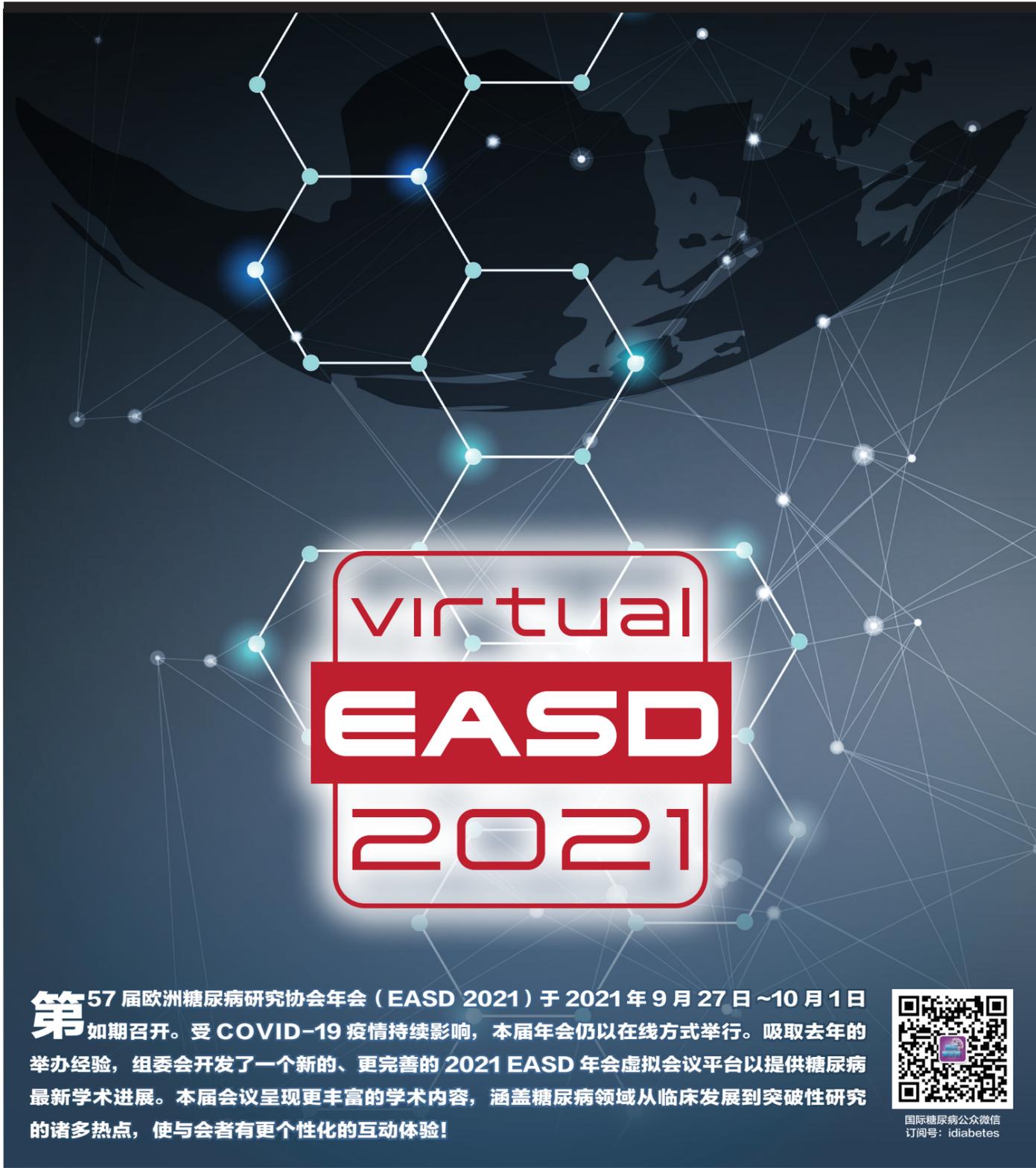


EASD 2021

第57届欧洲糖尿病研究协会年会

easd.idiabetes.com.cn

2021年10月(总第182期)



第57届欧洲糖尿病研究协会年会 (EASD 2021) 于2021年9月27日~10月1日如期召开。受 COVID-19 疫情持续影响, 本届年会仍以在线方式举行。吸取去年的举办经验, 组委会开发了一个新的、更完善的 2021 EASD 年会虚拟会议平台以提供糖尿病最新学术进展。本届会议呈现更丰富的学术内容, 涵盖糖尿病领域从临床发展到突破性研究的诸多热点, 使与会者有更个性化的互动体验!



国际糖尿病公众微信
订阅号: idiabetes

《国际糖尿病》顾问委员会



潘长玉



宁光



陈家伟

总编 Editor-in-Chief



纪立农
Ji Linong



母义明
Mu Yiming

副总编: 杨文英 高妍 陈名道
翁建平 贾伟平

学术助理: 谷伟军

海外编委会委员 Overseas Editorial Board

- Peter Bennett (Phoenix,US)
- Zachary T. Bloomgarden (New York,US)
- John B. Buse (Alexandria,US)
- Antonio Ceriello (Trieste,Italy)
- Mayer B. Davidson (Los Angeles,US)
- Michael H. Davidson (Chicago,US)
- William C. Duckworth (Phoenix,US)
- Arnold von Eckardstein (Zurich,Switzerland)
- Richard Feinman (New York,US)
- Peter J. Grant (Leeds,UK)
- Leif Groop (Lund,Sweden)
- Rury Holman (Oxford,UK)
- Richard I. G. Holt (Southampton,UK)
- Philip D. Home (Newcastle,UK)
- Lawrence A. Leiter (Toronto,Canada)
- Giuseppe Lepore (Milan,Italy)
- Bruce Neal (Sydney,Australia)
- Anushka Patel (Sydney,Australia)
- Ulf Smith (Gothenburg,Sweden)
- Dan Ziegler (Düsseldorf,Germany)
- Bernard Zinman (Toronto,Canada)

执行主编 (以汉语拼音为序):

- 郭晓蕙 糖尿病教育
- 贾伟平 糖尿病新技术研发
- 李小英 糖尿病基础领域
- 廖二元 其他内分泌疾病
- 陆菊明 糖尿病临床领域
- 谢贻璞 糖尿病肾病
- 童南伟 糖尿病大血管并发症
- 许樟荣 糖尿病足
- 袁申元 糖尿病眼底病

编委会委员 (以汉语拼音为序):

- 蔡广研 陈璐璐 陈韵岱 程桦 迟家敏 高鑫
- 郭立新 郭启煜 洪天配 胡大一 胡仁明 胡予
- 姬秋和 贾军宏 李成江 李春霖 李江源 李强
- 李秀钧 李焱 李延兵 林丽香 刘建民 吕朝晖
- 罗国春 宁光 施秉银 石勇铨 孙子林 田成功
- 田慧 王坚 王卫庆 王拥军 王舟 向光大
- 肖海鹏 肖新华 邢小平 邢小燕 薛耀明 严励
- 阎胜利 杨金奎 杨明功 尹士男 曾龙驿 曾正陪
- 张楚章 章秋 周智广 朱大龙 祝之明 邹大进

青年编委 (以汉语拼音为序):

- 谷伟军 郭清华 黎明 李文慧 李玉秀 陆祖谦
- 马晓伟 孙明晓 夏维波 杨国庆 杨建梅 姚军
- 袁明霞 臧丽 张俊清 周翔海 庄晓明

《国际糖尿病》编辑部

ISSN:1814-2524
网 址: www.idiabetes.com.cn
E-mail: media@medcomax.com
电 话: (010) 51295530-806
传 真: (010) 51295530-830
邮 寄 地 址: 北京市呼家楼邮局 09 号信箱
邮 政 编 码: 100020

《国际糖尿病》EASD 2021 微专题

- EASD 各大奖项花落谁家? 关注糖尿病领域最前沿进展
- 运动是 2 型糖尿病的一剂良药, 何时运动有讲究
- 低碳水化合物饮食是适合 2 型糖尿病患者的饮食吗?
- 从 2021 EASD 年会报告分析糖尿病足的防治要点



扫描进入微网站
了解更多会议内容





本届 EASD 聚焦糖尿病领域诸多热点，例如：精准医疗在改善糖尿病中的作用、人工智能在糖尿病视网膜病变筛查中的应用、肌肉脂肪储存和胰岛素敏感性、β 细胞在 1 型糖尿病发病机制中的作用，胰岛素 100 年等，开启全新学术交流。时隔一年，糖尿病研究领域取得了哪些成果？本期与您一起重温会议精彩内容。

目录 CONTENTS

现场快报 | NEWS REPORT

解读 Albert Renold 奖：糖尿病缓解新途径——通过胰岛非 β 细胞分泌胰岛素	03 版
重磅！EASD/ADA 联合推出《1 型糖尿病管理专家共识》	05 版
糖尿病前期管理到底有多重要？3 个角度告诉您答案	06 版

最新进展 | UPDATED PROGRESS

动起来吧！EASD 2021 教你运动的最佳时机 & 最佳形式	10 版
这么多胰岛素制剂怎么选？这款必须榜上有名！	13 版

专题回顾 | TOPIC REVIEW

哪些 T2DM 人群更容易得并发症？大型流行病学调查结果：年轻人和农村居民	14 版
初发糖尿病患者的周围神经病变，能够逆转吗？	17 版

热点话题 | HOT TOPIC

以外周动脉疾病为重点的糖尿病足诊治新方法知多少	20 版
后胰岛素时代，糖尿病治疗将何去何从？	22 版

更完善的在线会议，更丰富的学术内容——跟随大会主席纵览全新 EASD 盛会

欧洲糖尿病研究协会 (EASD) 年会是全球规模最大的糖尿病研究领域的国际性盛会。EASD 的主要目标是鼓励和支持糖尿病领域的研究，快速分享研究成果，并促进新进展的临床应用。第 57 届 EASD 年会于 2021 年 9 月 27 日至 10 月 1 日以虚拟形式盛大举行。EASD 主席 Stefano Del Prato 在科学会议之前开幕式上的报告，正式拉开了本届 EASD 年会的序幕。

鉴于 COVID-19 疫情的持续影响，本届年会仍以在线方式举行。Del Prato 主席指出，2020 年 EASD 年会首次以虚拟形式举办获得巨大成功，吸引了 20 139 人注册参会，85 501 人观看直播，会议期间超过 26 万次点播观看。2021 EASD 年会设立 45 个研讨会、9 个获奖讲座、2 个辩论专场、47 个口头报告专场、65 个简短口头讨论专场等，共有 850 多位讲者发言，内容涵盖糖尿病领域从临床发展到突破性研究的所有热点。

吸取 2020 EASD 年会虚拟大会的举办经验，组委会开发了一个新的、更完善的 2021 EASD 年会虚拟会议平台以提供糖尿病最新学术进展。信息丰富的简短口头展示取代传统的海报展示，并设立与观众的问答环节，使参会者有更个体化的体验。E-Learning 会议平台提供了更广泛的会议内容，会议结构改进后对与会者更具互动性。

今年是糖尿病世界令人兴奋的周年纪念——胰岛素诞生 100 周年。Del Prato 指出，几个专题会议聚焦这一亮点，历数了一百年来这一治疗方法在糖尿病治疗领域的贡献，并宣布了两项由欧洲糖尿病研究基金会 (EFSD) 和制药行业合作、以胰岛素为重点的新的奖励项目。本届 EASD 年会的热点内容还包括：人工智能在糖尿病视网膜病变筛查中的应用、β 细胞在 1 型糖尿病发病机制中的作用，以及胰岛素治疗的个性化等。



EASD 各大奖项花落谁家？关注糖尿病领域最前沿进展



扫一扫 阅读电子版文章



第 53 届 Claude Bernard 奖

获奖者：瑞典 Karolinska 研究所的 Juleen R. Zierath

专题演讲：发送正确信号——运动如何保持新陈代谢节奏

目前工作重点为研究表观遗传修饰在胰岛素抵抗发展中的作用，以及昼夜节律和运动训练在代谢控制中的相互作用。



第 36 届 Camillo Golgi 奖

获奖者：荷兰格罗宁根大学医学中心的 Hidde Lambers Heerspink 教授

获奖演讲：对于 2 型糖尿病患者，个性化治疗毫无意义

目前研究重点为优化当前的治疗策略。



第 15 届 Albert Renold 奖

获奖者：瑞士日内瓦医学院的 Pedro Herrera

获奖演讲：通过胰岛非 β 细胞分泌胰岛素来缓解糖尿病

目前主要研究成果包括在糖尿病领域已经证明成人在胰腺 β 细胞几乎完全丧失后，仍能产生具有分泌胰岛素功能的细胞等。



第 56 届 Minkowski Lecture 奖

获奖者：法国里尔大学的 Amélie Bonnefond 教授

获奖演讲：寻找糖尿病基因里稀有的小突变

专注于 2 型糖尿病及相关疾病的代谢功能基因组学异常的研究。



第 7 届 EASD/ 诺和诺德基金会糖尿病杰出成就奖

获奖者：英国牛津大学的 John Todd 教授

获奖演讲：重新回到 HLA-DQ 第 57 位 (From HLA-DQ position 57 and back again)

专注于研究 T1DM 的遗传学和发病机制，开创了常见疾病的全基因组遗传学研究。

解读 Albert Renold 奖：糖尿病缓解新途径 ——通过胰岛非 β 细胞分泌胰岛素

杨金奎 首都医科大学附属北京同仁医院

Pedro Herrera 教授是今年糖尿病基础研究大奖——阿尔伯特·雷诺奖 (Albert Renold) 的获得者。本文对 Herrera 教授的成就进行解读。



扫一扫 阅读电子版文章



Herrera 教授团队研究简介

瑞士日内瓦大学医学院 Herrera 教授是第一个报告如何永久“标记”CRE 重组酶在小鼠胚胎中的任何特定类型的细胞、以进行小鼠从胚胎期到成年期追踪的研究者。这一过程很快成为研究健康和疾病状态下从胚胎到成人的细胞谱系的标准方法。他发表于 2000 年仅有作者撰写的开创性论文，被认为是通过精简的实验带来了突破性的发现。在接下来的几年中，Herrera 教授证明了胚胎胰岛前体细胞群作为一个细胞群是多能的，而有趣的是，严格来说，它们在单细胞水平上是单能的，即它们只产生一种类型内分泌细胞。此外，Herrera 教授揭示了成人细胞的可塑性。他们发表在《Nature》(2010 年、2014 年和 2019 年)、《自然细胞生物学》(Nat. Cell Biology) (2018 年) 和《自然通讯》(Nat. Commun.) (2021 年) 上的研究，在开发新的糖尿病细胞替代疗法的方法上取得了开创性突破。Herrera 教授团队的研究已经证明，成年胰腺在几乎完全丧失功能性 β 细胞后，仍能产生新的胰岛素分泌细胞。这一意外发现揭示了细胞的高度可塑性，因为几乎所有这些再生的 β 样细胞实际上都是成年成熟的非 β 细胞 (α -细胞、 δ -细胞和 γ -细胞)，它们自发地重编程而产生胰岛素。这一点尤其引人注目，因为 Herrera 教授团队的实验室现在已经表明，细胞可塑性也是人类胰岛细胞的一个特征。除糖尿病外，任何退行性疾病都将有可能受益于这一思维转变。

颁奖报告：通过胰岛非 β 细胞分泌胰岛素或胰岛细胞类型的起源和相互转换缓解糖尿病

工欲善其事，必先利其器

Herrera 教授使用 Cre/loxP 系统标记体内细胞，以跟踪其命运和后代：使用新的 Cre-Lox 重组系统建立转基因小鼠，在体内追踪细胞谱系 (1992 年)。他们以一种破坏性的方式，设计了一种通过细胞类型特异性基因激活 (“报告” 转基因) 来不可逆地标记体内细胞的方法，而不是细胞类型特异性基因敲除 (KO)。

通过以上工具小鼠的建立和研究带来的开创性发现

胚胎胰岛前体细胞群作为一个细胞群是多能的，但有趣的是，在单细胞水平上，它们严格来说是单能的，因为它们只产生一种内分泌细胞类型——NEUROG3⁺ 细胞。它是有丝分裂后唯一的晚期前体细胞，每个单一的 NEUROG3⁺ 细胞在出生时成为一个特定的胰岛细胞 (图 1)。所有胰岛细胞的增殖率均很低。

研究中，Herrera 教授发现了两个惊喜的结果：(1) 当 β 细胞大量丢失时，不论是幼年、成年还是老年哺乳动物，胰腺都会自发再生为分泌胰岛素的细胞；(2) 在这种极端情况下，成年小鼠体内

新的胰岛素生成细胞是重编程的胰岛非 β 细胞，它们生成含有胰岛素的瞬时双激素 (Gcg/Ins、Sst/Ins 或 Ppy/Ins)。

以上研究带来的思考： 非 β 细胞重编程产生胰岛素？

非 β 细胞重编程是否需要 β 细胞几乎完全丢失？非 β 细胞重编程是否由 β 细胞死亡模式 (凋亡或坏死) 触发？Herrera 教授团队进一步研究发现： α 细胞参与胰岛素的产生独立于以下因素：血糖、总 β 细胞质量、胰腺外分泌局部作用的信号、功能性免疫系统。因此， α 细胞重编程是胰岛自主性的。 β 细胞丢失后，只有 2% 的 α 细胞自发成为胰岛素表达细胞。

这激发了一个新的科学问题： 什么信号限制 α 细胞的可塑性？

Herrera 教授团队发现：胰岛内胰岛素信号传导是限制 α 细胞可塑性的根本性制动器。组织内稳态决定细胞身份的维持。这是一个由抑制信号介导的主动过程，其抑制细胞的内在变化趋势。

胰高血糖素中心假说成立吗？

胰高血糖素和胰岛素对高血糖的相对作用是什么？传统观点认为，高血糖症主要由胰岛素缺乏引起，因胰高血糖素过量而加剧。但有人提出“胰高血糖素中心”假说：由胰高血糖素过量而非胰岛素缺乏引起的高血糖。那么，抑制胰高血糖素能预防高血糖吗？他们发现，DT (凋亡) 介导的 β 细胞消融后，Gcgr^{-/-} 小鼠患糖尿病。胰高血糖素信号的缺乏不足以预防高血糖症。因此，残余胰岛素信号是维持正常血糖所必需的，但胰高血糖素信号抑制可改善 β 细胞切除小鼠的血糖。

人 α 细胞能重新编程生成胰岛素吗？

他们进行了诱导人胰岛非 β 细胞可塑性的系列研究。结果发现，人胰高血糖素表达的 α 细胞可以在适当条件下开始产生胰岛素和葡萄糖依赖性胰岛素分泌。表达胰高血糖素的人 α 细胞是稳定的，可以参与胰岛素的产生和葡萄糖依赖性胰岛素的分泌，

并导致糖尿病的缓解。包括来自糖尿病患者的 α 细胞也可以参与胰岛素的产生。细胞的可塑性是分化细胞在应激/损伤反应中的适应性功能特性变化，这是一个初步发现，是哺乳动物损伤后自然再生的一种新模式。

该领域未来研究方向及团队正在进行的研究

该领域未来研究方向如下：(1) 通过系统/生物信息学/表观遗传学方法，探索选择性诱导的适应性细胞重塑；(2) 药理学及递送工具 (例如：如何靶向原位胰岛细胞？AAV 载体？内窥镜？)，包括：利用可塑性来模拟疾病 (我们是否应该生成“ α/β 杂交”细胞，而不是“完美”的 β 细胞？)、评估 α -/ δ -/ γ - 细胞对 β - 细胞功能的贡献、体外筛选人胰岛非 β 细胞增殖和重编程调节因子等。

目前，研究团队正在以下方面开展研究：胰岛非 β 细胞参与血糖稳态 (所有非 β 细胞消融)；胰岛细胞可塑性导致糖尿病恢复的机制；人类胰岛细胞特性和可塑性的基因调控 (CRISPR-Cas9)；诱导人非 β 细胞产生胰岛素的新策略。

Albert Renold 奖介绍

每年的 EASD 年会都会颁出四大奖：克劳德·伯纳德奖 (Claude Bernard Award)、卡米洛·高尔基奖 (Camillo Golgi Prize)、阿尔伯特·雷诺奖 (Albert Renold Prize)、闵科夫斯基奖 (Minkowski Prize)。Albert Renold 奖和获奖报告是为了纪念杰出的瑞士糖尿病学家和研究员 Albert Renold。目的是每年表彰为 Langerhans 胰岛研究领域知识进步做出杰出贡献的个人。Albert Renold 不仅是几代科学家的首席导师，而且也是 EASD 的创始人之一。他与著名的美国糖尿病学家 E.P. Joslin 同窗，并于 19 世纪 50 年代中期成为哈佛大学 Joslin 实验室的第一位全职主任。1963 年，Albert Renold 回到日内瓦创立了生物化学研究所。在他的领导下，该研究所成为国际卓越的胰岛研究中心，直到其 1988 年去世。

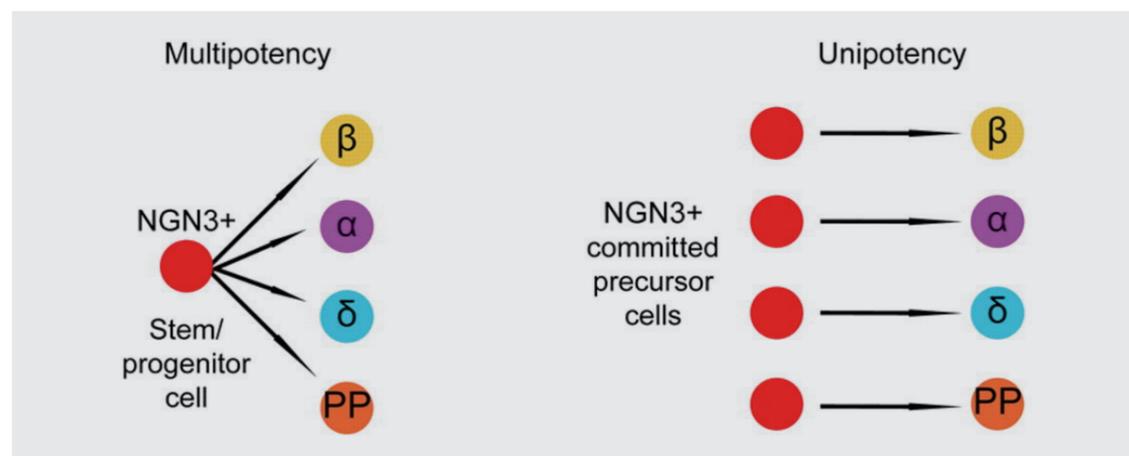


图 1. NGN3⁺ 细胞可以是多能的，也可以是单能的

最新 EASD 《糖尿病饮食营养治疗指南》提前剧透； 适合亚洲人群的糖尿病饮食建议



扫一扫 阅读电子版文章

编者按：2021 EASD 大会上，挪威的 Anne-Marie Aas 教授梳理 EASD 糖尿病和营养学组即将发布的《糖尿病饮食营养治疗指南》要点。日本的 Daisuke Yabe 教授则从东西方人种的差异，结合最新证据给出了适合亚洲人的糖尿病饮食管理建议。

即将发布的 EASD 《糖尿病饮食营养治疗指南》要点

Anne-Marie Aas 教授介绍了饮食营养治疗的最终目标是在为糖尿病患者提供全面均衡营养基础上，改善糖尿病患者的血糖，降低并发症风险和全因死亡风险。

对碳水化合物摄入的推荐

摄入各种碳水化合物都是可以接受的，建议适量摄入膳食纤维、脂肪和蛋白质（+++ 中度）；不推荐极低碳水化合物饮食（如生酮饮食）（++++ 中度）；应该鼓励患有 T1DM、T2DM 或糖尿病前期患者食用富含膳食纤维的天然食物（++++ 高度）；膳食纤维摄入量应每天 >35 g（+++ 中度）；轻加工的全谷物、蔬菜、豆类、种子、坚果和鲜水果应该被推荐作为膳食纤维的来源（+++ 中度）；当仅从饮食中获取不足时，可以考虑添加纤维丰富的食物和纤维补充剂（+++ 中度）。

对于膳食脂肪的推荐

膳食脂肪应主要来自植物性食物，如坚果、种子和植物油，它们含有大量的单不饱和脂肪和多不饱和脂肪（++ 低度）；饱和脂肪和反式脂肪摄入量应分别占总能量摄入的 <10% 和 <1%（++ 低度）；在减少饱和脂肪时，应主要以含 Ω -6 和 Ω -3 脂肪酸的植物性多不饱和脂肪替代，如坚果、种子和植物油（++ 低度）。

对蛋白质摄入的推荐

对于体重正常的 2 型糖尿病患者：< 65 岁，建议每日蛋白质摄入量应占每日摄入总能量的 10%~20%；≥ 65 岁，建议每日蛋白质摄入量应占每日摄入总能量的 15%~20%（++ 低度）。

对于 eGFR > 60 ml/min 的 2 型糖尿病患者：若

有减肥需求，短期内蛋白质摄入量可占总能量摄入的 23%~32%。蛋白质摄入量与体重减轻及 HbA_{1c} 的改善关系不大（++ 低度）。

对于中度糖尿病肾病患者：建议低蛋白质饮食，蛋白摄入量约占每日总能量摄入 10% 即可（++ 低度）。

糖尿病饮食模式的初步建议

建议综合多种饮食模式：增加坚果、豆类、水果、蔬菜、全谷物和 / 或不饱和植物油；减少肉类、糖和精制谷物；改善血糖控制和其他代谢疾病危险因素（++++ 中度）；防止心血管疾病（++ 低度）。

有证据支持可以改善血糖控制及减重的饮食模式包括：地中海饮食（++++ 中度）、素食（++++ 中度）、DASH 饮食（++ 低度）、强调坚果和豆类的饮食模式（++++ 中度）。

中度推荐地中海饮食预防心血管疾病，其他饮食模式低度推荐。

适合亚洲人群的糖尿病饮食建议

亚洲的糖尿病人群占全球糖尿病患病人数的 40%。因为东亚人胰岛 β 细胞功能储备有限，不能弥补轻度胰岛素敏感性下降所造成的损失，所以比西方人群更容易患 2 型糖尿病。因此，虽然美国是全球肥胖比例最高的国家，但糖尿病的发病情况却远不如亚洲国家严峻。

研究发现 GIP 和 GLP-1 可以葡萄糖依赖性刺激胰岛素分泌，改善餐后血糖漂移。但是，与高加索人相比，日本人对 GLP-1 反应相对较弱。这样导致了东亚人群有相对更难以控制的餐后血糖。

有趣的是，研究发现不同饮食类型对于 GLP-1 分

泌影响不同。2016 年的一项研究发现：吃米饭前先进食鱼或肉能够刺激 GLP-1 分泌，进而改善摄入米饭后的餐后血糖漂移。同一项研究还显示先食用鱼和肉对促进 GLP-1 分泌作用不分伯仲，但肉类对 GIP 分泌的促进作用更佳。

研究者在进食米饭前再加入蔬菜，结果发现：蔬菜和鱼肉结合除了可以刺激 GLP-1 和 GIP 分泌，还能延缓胃排空，而这是蔬菜单独食用时并没有的作用。因此，研究者得出结论：在进食米饭前，先食用蔬菜和鱼或者肉有助于改善餐后血糖漂移。

事实上，这并不是唯一一项针对 T2DM 患者进食次序的研究，另外一项 RCT 研究也证实注重膳食顺序的饮食教育对控制 HbA_{1c} 和体重是有效的。在糖尿病前期人群当中进行的研究也发现一定的进食顺序能抑制能量摄入，降低体重，有助于预防糖尿病。

综上，结合东亚人群的特殊体质，这项来自日本的研究告诉我们，除了关注饮食内容，进餐的顺序也很重要，建议糖尿病患者或肥胖人群可以先吃菜和肉，再吃米饭。

结语

饮食治疗是糖尿病的基石，饮食营养治疗的目标是在提供全面营养的同时可以帮助患者更有效地管理血糖。即将发表的 EASD 饮食指南并没有推荐某种特殊类型的糖尿病饮食，因为只有均衡的营养摄入才能给糖尿病患者带来长期获益。对于东亚人群，因为和欧美人群有着不同的体质，我们需要更多的关于亚洲人群自己的研究。日本研究提示先吃菜和肉，再吃米饭能帮助改善餐后血糖漂移，是一种适合亚洲人群的饮食策略。

Camillo Golgi 奖演讲： 糖尿病心肾并发症的个体化治疗



扫一扫 阅读电子版文章

Camillo Golgi 奖获得者、荷兰的 Hidde Lambers Heerspink 教授结合目前糖尿病并发症治疗相关临床研究结果，介绍了如何优化当前治疗策略以预防糖尿病患者肾脏和心血管疾病的进展。

糖尿病心肾疾病负担重，仍需新的治疗方法出现

据估计，2017 年全球约有 4.8 亿人被诊断为 T2DM，其中 58% 会进展为慢性肾脏疾病（CKD），24% 的 T2DM 患者会进展为心衰（HF）。CKD 与 HF 相互作用，形成恶性循环。基于既往研究发现，HF 是 DKD（糖尿病肾病）患者最常见的心血管并发症。

RAAS 抑制（ACEi 或 ARB）是唯一被证实可以预防肾衰竭的治疗方法，IDNT 和 RENAAL 研究奠定了 RAAS 抑制剂治疗 DKD 或 CKD 合并大量蛋白尿的临床一线地位，但经过 RAAS 抑制剂标准治疗后，CKD 患者仍有极大的疾病进展风险。从 1990 年以来，众多药物分别在 DKD 和 NDKD（非糖尿病肾病）人群中开展了临床研究，但极少治疗方法被批准用于治疗 CKD。

新的标志物预测药物的有效性

一项基础研究发现 PET 可反映 SGLT2i 在小鼠肾脏的代谢分布。疾病的严重程度也可以预测药物的有效性。肾功能下降速度可以反映患者 CKD 的严重程度，研究发现，ETA 拮抗剂 Atrasentan 在入组前肾功

能下降速度最快的患者中获益最多，而对于基线白蛋白尿或基线 eGFR，没有看到类似的结果，这表明疾病的严重程度可能是患者对 Atrasentan 反应的影响因素。有机阴离子转运多肽 1B1（OATP1B1）对多种内源性物质及药物具有转运作用。Atrasentan 血浆暴露依赖于 OATP1B1 的多态性。SONAR 研究中未观察到 Atrasentan 在 OATP1B1 慢代谢型人群中的肾脏保护作用，HF 风险却增加。

寻找药物最佳组合，优化患者预后

多项研究探索了糖尿病心肾疾病的个体化管理策略。随机、多中心、开放标签 ROTATE3 研究比较了 SGLT2i 联合 MRA（类固醇盐皮质激素受体阻断剂）与单药使用对蛋白尿的影响，结果待公布。有研究显示，相较于 ERA（atrasentan）单药，SGLT2i 联合 ERA 进一步降低体重和尿蛋白肌酐比。另有研究显示，相较于单药，SGLT2i 联合 GLP-1RA 可进一步降低尿蛋白。目前治疗 DKD 的新药已出现，临床需要找到药物的最佳组合，从而优化患者的个体化治疗。

重磅！EASD/ADA 联合推出《1 型糖尿病管理专家共识》

在 2021 EASD 大会的最后一天，EASD 携手 ADA 联合推出了最新的《1 型糖尿病管理专家共识》。参与指南制定的专家们逐一阐述了 1 型糖尿病 (T1DM) 的诊断、胰岛素治疗、辅助检查、社会心理支持等内容。



扫一扫 阅读电子版文章

T1DM 患者的管理策略和血糖控制目标

近年来，随着人们对 T1DM 认识的深入，更多的 T1DM 患者被诊断，T1DM 患者数量迅速上升。与此同时，人们发现 T1DM 患者广泛存在心理健康问题，这严重影响了患者的血糖控制和并发症风险。因此 EASD 和 ADA 组成了专家小组，经讨论后制定了一份全新的 T1DM 管理专家共识以应对新的挑战。

大会主席 Anne L. Peters 博士介绍，制定专家共识的目的是给 T1DM 管理提供指导，以使患者能够过上健康长寿的生活。为达到这一目标，管理策略包括：①胰岛素治疗使血糖水平维持在合理目标范围，防止糖尿病并发症的发生和发展；②尽量减少低血糖和糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 的发生；③有效管理心血管危险因素；④减轻 T1DM 患者的社会心理负担，促进心理健康。因此，专家组制定 T1DM 血糖控制的一般目标为：HbA_{1c}<7%，餐前血糖：4.4~7.2 mmol/L，餐后血糖 <10 mmol/L，TIR>70%。

T1DM 的诊断

荷兰的 J. Hans DeVries 博士指出，多重原因导致 T1DM 的诊断具有挑战性，其中包括：①胰岛自身抗体没有 100% 的阳性预测值；②初诊断时患者的 C 肽水平往往相对较高；③肥胖以及 T2DM 发病率在年轻人中升高；④只有少数成人 T1DM 患者出现 DKA，而 T2DM 也可能出现 DKA；⑤单基因型糖尿病容易和 T1DM 混淆；⑥ T1DM 可发生于老年人，但老年人出现胰岛自身抗体并不意味着 T1DM。基于欧洲白人的数据，专家组提出了 T1DM 的诊断流程图。

T1DM 管理方案

纽约州立大学的 Ruth S. Weinstock 博士介绍了初诊断 T1DM 管理方案。

管理的基本原则是遵循个体化原则，制定合理的血糖控制目标，避免高血糖和低血糖。具体内容涉及：T1DM 自我管理教育和支持、血糖监测、胰岛素治疗、预防高血糖和预防低血糖。

T1DM 的自我管理教育

芝加哥大学的 Amy Hess Fischl 博士介绍了 T1DM 自我管理教育的 4 个关键时间点：初诊断时、年度体检或者血糖未达标时、合并其他疾病时 (如并发症、妊娠、使用激素等)、生活发生巨大转变时。

患者教育部分涉及的主要内容包括：治疗方案的讨论、健康饮食、运动方式、药物治疗、预防急性并发症、心理健康等。

T1DM 的血糖监测

华盛顿大学医学院的 Irl B. Hirsch 博士逐一介绍了目前的血糖监测方法。糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 和过去 3 个月的平均血糖之间有很强的相关性，但

不能反映血糖波动和低血糖情况，因此它不适合作为唯一的血糖评估方法。

多点血糖监测 (BGM) 使用方便，可以随时得知血糖结果，但无论监测多频繁都有大量的低血糖或高血糖未被监测到。

持续葡萄糖监测 (CGM) 是 T1DM 血糖监测的标准，其中以图片形式描绘血糖的 AGP 报告非常有利于患者掌握自身的血糖状况。但是设备的选择取决于患者个人偏好和需求，很多患者认为携带 CGM 会时刻提醒他们糖尿病患者的身份，这给他们带来了巨大的心理压力。

T1DM 的胰岛素治疗

北卡罗莱纳大学的 M. Sue Kirkman 教授介绍了 T1DM 的胰岛素替代方案，目标是尽可能地模拟生理胰岛素分泌，最佳方式是每天多点注射或胰岛素泵。共识还就各种具体治疗方式的灵活性、低血糖风险和费用进行了比较。

如何预防低血糖

法国蒙彼利埃大学的 Eric Renard 博士介绍了 T1DM 血糖管理的主要障碍——低血糖。

低血糖在 T1DM 患者中广泛存在。SAGE 研究中对过去 3 个月内曾有过一次低血糖症状的 T1DM 患者进行血糖监测，结果发现，将近一半的患者存在低血糖 (<54 mg/dl)，约 12% 存在严重低血糖。

低血糖的危险因素包括：病程、年龄、低血糖病史、饮酒、运动、低教育水平、低收入、合并慢性肾病、感知障碍等。糖尿病患者教育、CGM 和胰岛素自动输注系统可以在不增加低血糖发生的情况下降低 HbA_{1c} 水平。

社会心理关怀

高达 20%~40% 的 T1DM 患者会经历与疾病相关的严重情绪困扰，多发生在诊断后和出现并发症时。

T1DM 患者的抑郁症水平明显高于普通人群，高达 15% 的 T1DM 患者合并抑郁症，这影响了患者的 HbA_{1c} 水平，增加了并发症风险和死亡率。焦虑和饮食行为紊乱在 T1DM 患者中也很常见，这些也会影响患者的血糖控制，增加并发症风险。

目前 T1DM 患者缺乏必要的社会心理支持。因此建议定期对患者进行心理和社会问题的筛查。在日常咨询时，医护人员应询问和讨论 T1DM 患者的情绪健康问题、心理需求和社会挑战。应建立包括社区、家庭医生、心理专科医生在内的分层心理支持体系。

糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 的治疗

丹麦哥本哈根大学的 Kirsten Nørgaard 博士介绍了 DKA 的治疗建议。

DKA 的治疗原则是补液、使用胰岛素和补钾。此外，确定患者的病因非常重要，可以帮助预防

DKA 再次发生。另外，参与糖尿病自我管理教育可以降低 DKA 风险。

胰腺和胰岛细胞移植

德国的 Barbara Ludwig 博士介绍了胰腺和胰岛细胞移植治疗。

胰腺和胰岛细胞移植治疗被认为可能治愈 T1DM，但是这两种方法都需要终生维持免疫抑制治疗，术前对 T1DM 患者进行充分的风险效益评估是非常重要的。共识给出了胰腺和胰岛移植的简化流程

辅助降糖药物

加州大学的 Jeremy Pettus 博士介绍了 T1DM 常用的辅助降糖药物，包括二甲双胍、普兰林肽、GLP-1R 和 SGLT-2i。共识汇总了每种药物对于 T1DM 患者的血糖、体重、副作用等各方面影响。

特殊 T1DM 患者群

波兰贾伊隆大学的 Tomasz Klupa 博士介绍了特殊 T1DM 患者群的管理，其中包括孕妇和老年人。

应提前教育患有 T1DM 的育龄期妇女在妊娠前寻求专业帮助，内容包括加强血糖管理、服用叶酸、筛查糖尿病相关并发症、停用可能致畸的药物等。孕期应该由包括糖尿病医生、产科医生、营养师、糖尿病护士和糖尿病助产士在内的多学科共同管理。

老年人 T1DM 糖尿病管理的重点是保证安全。应该基于患者的功能状态和预期寿命，而不是实际年龄来制定血糖控制目标。对于有严重并发症和认知障碍的患者，应降低目标血糖值以减少低血糖的发生。

合并严重并发症的 T1DM 患者，血糖控制目标应因人而异。对于视网膜病变或急性痛性神经病变的患者，应该避免血糖快速下降，因为这可能在短期内导致并发症恶化。对于患有心血管并发症的患者，应该小心避免低血糖。

对于住院 T1DM 患者的血糖目标，目前缺乏足够的临床研究支持，建议参照 T2DM 指南，控制血糖为 7.8~10.0 mmol/L。

未来展望

迈阿密大学的 Jay S. Skyler 博士对 T1DM 治疗未来进行了展望。

T1DM 目前有两种新兴疗法，为胰岛 β 细胞替代和免疫治疗。胰岛 β 细胞替代的挑战之一是细胞的来源，未来可能的解决办法是采用异种移植或干细胞诱导。免疫治疗可用于预防 T1DM 的发生和保护新诊断 T1DM 患者的 β 细胞功能。目前在新诊断 T1DM 中比较有应用前景的免疫治疗包括抗 CD3 单克隆抗体 teplizumab、低剂量抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) 和 TNF-α 阻断剂 golimumab，其中 teplizumab 也可用于预防 T1DM 的发生。

糖尿病前期管理到底有多重要？ 3 个角度告诉您答案

编者按：糖尿病前期是处于糖尿病与正常糖耐量（NGT）之间的糖代谢异常阶段，对其早期诊断与干预能够减少并延缓糖尿病及其并发症的发生发展，具有重要临床意义。本届 EASD 大会上，3 位讲者分别从大型研究数据与并发症角度进行报告，提示糖尿病前期与多种并发症相关，应当引起足够重视。本刊特邀中国人民解放军总医院母义明教授予以精彩点评。

糖尿病前期：无辜还是有罪？ ——马斯特里赫特研究启示

荷兰马斯特里赫特大学 Coen D.A. Stehouwer 教授首先表示，从后果来说，糖尿病前期只是糖尿病的早期阶段。如果不进行干预，糖尿病前期会进展为糖尿病。在荷兰一项基于人群的前瞻性队列分析中，10 050 例受试者中有 1148 例出现前期糖尿病；在 45 岁人群中，从糖尿病前期发展为糖尿病的终生风险为 74%，且糖尿病前期患病率与年龄和 BMI 强相关。

马斯特里赫特研究一项分析表明，微血管功能障碍是糖代谢受损的早期现象，视网膜小动脉直径与糖尿病（前期）和 HbA_{1c} 水平显著相关。另两项分析发现，糖尿病前期和 2 型糖尿病（T2DM）与全身性微血管功能障碍相关，患者视网膜和皮肤血管舒张功能受损，而高血糖是相关微血管功能损害的主要介导因子。

针对马斯特里赫特研究中 2228 例（1373 例 NGT、347 例糖尿病前期、508 例 T2DM）受试者的分析显示，糖尿病前期与腔隙性梗死显著相关（OR 1.61），糖尿病前期患者的白质高信号体积介于 NGT 人群与 T2DM 患者之间。这些结果表明，糖尿病前期已发生大脑结构异常（图 1）。

Stehouwer 教授认为，糖尿病是一种影响多器官的渐进性的大血管、微血管、神经元功能失调。而干预糖尿病前期能够延缓或预防进展为糖尿病及其并发症的发生。

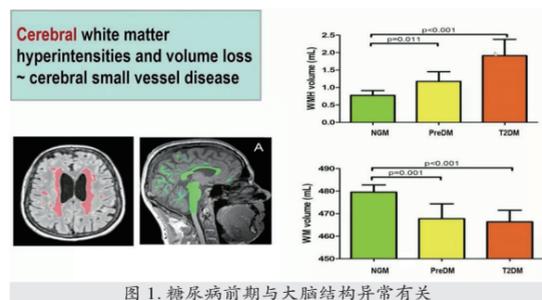


图 1. 糖尿病前期与大脑结构异常有关

糖尿病前期已有神经病变

糖尿病前期包括空腹血糖受损（IFG）和糖耐量减低（IGT）。德国临床糖尿病研究所 Dan Ziegler 教授讲到，第 8 版 IDF 糖尿病地图显示，全球大约有 35 210 万人患有 IGT，占成人的 7.3%，预计在 2045 年这一比例将上升为 8.3%。

由于选择偏倚、很少有包含 NGT 对照组的基于人群的研究、神经病变和代谢异常的定义未统一、统计学效力不足以及缺少前瞻性队列研究等原因，目前很难确定糖尿病前期在神经病变中的致病作用。比如，由于不同研究中采用的远端对称性多发性神经病变（DSPN）诊断方法不同，其在 IGT 人群中的患病率在 3%~16% 不等。在 KORA 研究队列中，多发性神经病变和神经性疼痛在糖尿病前期和糖尿病人群中

表 1. KORA 研究队列中多发性神经病变和神经性疼痛的患病率

Survey	Definition	NGT (%)	IFG (%)	IGT (%)	IFG+IGT (%)	New DM (%)	Known DM (%)
S2+S3	MNSI>2	7.4	11.3	13.0			28.0
F4	VPT/MF bilat. ↓	11.1	5.5	14.8	23.9	16.1	22.0
S2+S3	MNSI>2 + pain	1.2	4.2	8.7			13.3
AMIR	MNSI>2 + pain	3.7	5.7	14.8			21.0

AMI = Augsburg Myocardial Infarction Registry
MNSI = Michigan Neuropathy Screening Instrument
VPT = vibration perception threshold
MF = monofilament
HRV = heart rate variability
MNSI Examination part

的患病率远高于 NGT 人群（表 1）。KORA F4 研究表明，IFG+IGT 患者与糖尿病患者的临床 DSPN 患病率（23.9% vs. 22.0%）相似，多发性神经病变风险与 OGTT 负荷后 2 小时血糖（2hPG）水平有关；进一步分析发现，无论糖尿病还是糖尿病前期的老年患者，DSPN 知晓率均很低。在马斯特里赫特研究中，同样发现糖尿病前期患者具有较高的神经病变和神经性疼痛患病率，且女性高于男性。

KORA F4 研究另一分析发现，在 55~74 岁一般人群中，心脏自主神经病变（CAN）患病率不仅在糖尿病患者中增加，在 IFG+IGT 以及单纯 IFG 患者中也增加。一项系统综述显示，CAN 估算患病率在 NGT 人群中为 4%~18%，在自主功能检测（AFT）有 1 项以及 ≥ 2 项异常的糖尿病前期患者中分别为 9%~25% 和 18%~57%。

Ziegler 教授指出，糖尿病前期神经病变的危险因素包括不可改变因素（年龄和身高）和可改变因素（肥胖、餐后血糖、高甘油三酯血症、亚临床炎症）。肥胖和胰岛素抵抗各自通过重叠和自我强化机制，导致直接轴突损伤以及内皮损伤和血管反应性异常。糖尿病前期并非一定进展为糖尿病，关键在于及时诊断

专家点评



糖尿病前期的高血糖通过损害大血管、微血管、神经元等结构进一步导致器官损害。临床医师在诊疗时应注意高血糖患者是否存在微血管和大血管疾病及其危险因素等，对于糖尿病前期患者，越早确诊，越早干预，预后越佳。此外，神经病变在糖尿病前期患病率增加，特别是合并 IGT 和 IFG 的患者。因此，糖尿病前期患者应考虑进行神经病变筛查，而特发性神经病变患者应进行糖尿病前期筛查。长期生活方式干预可改善糖尿病前期患者的感觉和自主神经功能，需要大量前瞻性观察研究和 RCT 来更好地了解糖尿病前期神经病

和干预。DPPOS 研究表明，在糖尿病高危人群中，生活方式干预或二甲双胍治疗能够显著降低糖尿病发生率，神经病变发生率较安慰剂组下降。另一项研究对合并痛性神经病变的 IGT 患者进行生活方式干预 1 年，远端和近端表皮内神经纤维密度均改善，且神经性疼痛减轻。DPP 研究发现，生活方式干预 4 年亦可改善糖尿病前期患者的 CAN。

Ziegler 教授总结，有证据表明糖尿病前期患者的 DSPN 和 CAN 患病率增加，尤其 IGT+IFG 患者。因此，神经病变筛查时需考虑糖尿病前期人群，对于特发性神经病变患者需进行 OGTT 检查以筛查是否存在糖尿病前期。长期生活方式干预或许能够改善糖尿病前期患者的神经功能异常。当然，未来还需开展大规模前瞻性观察性研究和 RCTs 来更好地理解糖尿病前期神经病变的影响及其临床管理。

糖尿病前期的心血管风险

丹麦哥本哈根 Steno 糖尿病中心 Kristine Færch 教授首先结合既往研究比较了 2hPG 与空腹血糖（FPG）的作用。2003 年发表的一项研究纳入 DECODE 研究 22 个队列 29 714 例 30~89 岁受试者，随访 11 年。结果发现，随着血糖水平升高，心血管疾病（CVD）死亡与 2hPG 之间呈阶梯上升趋势，而与 FPG 呈 J 形关系。该团队另一项研究发现，2hPG 在预测 CVD 死亡方面比 FPG 更好。

早在 2005 年 Antonio Ceriello 教授发文指出，餐后高血糖是 CVD 的直接和独立危险因素。糖尿病患者大多数 CVD 危险因素在餐后阶段可被改变，并直接受到急性血糖升高的影响。因此，纠正餐后高血糖可能是预防和管理糖尿病患者 CVD 策略的一部分。一项系统回顾研究纳入 18 篇相关文献，发现与 NGT 人群相比，IFG 或 IGT 人群的 CVD 风险增加约 20%，但 50% 左右是由传统非血糖相关 CVD 风险因素如高血压、血脂异常等所驱动。大庆糖尿病预防研究结果显示，577 例 IGT 患者经

下转 P7 >>>

母义明 中国人民解放军总医院

变及其临床治疗的影响。除了神经病变，糖尿病前期患者 CVD 风险也增加。

糖尿病前期并非不可逆转，而在糖尿病前期的干预措施中，生活方式干预最重要且安全有效，是基础亦是首选。有效的生活方式干预包括调整饮食、减轻体重、增加运动等。首先，肥胖者需减重，尤其是腹型肥胖。其次，应尽量定时定量进餐，不暴饮暴食；饮食健康，注意低糖、低盐、低脂、高膳食纤维。此外，注意运动，适量有氧运动能增加能量消耗，减轻胰岛素抵抗。最后，纠正不良习惯如戒烟、限酒，规律作息。要定期体检以早发现、早干预，及时逆转病情。对于强化生活方式干预困难者可考虑采用药物干预如二甲双胍、阿卡波糖等。糖尿病前期人群理想的控制目标是将血糖水平逆转至 NGT；如无法逆转，至少应尽力维持在糖尿病前期，力争阻止或延缓其进展为糖尿病。

低碳水化合物饮食是适合 2 型糖尿病患者的饮食吗？

编者按：在 2021 EASD 年会上，研究者们分享了他们最新的研究成果：6 周的低碳水化合物饮食可有效改善肥胖 2 型糖尿病（T2DM）患者的血脂谱。低碳水化合物饮食是适合 2 型糖尿病患者的饮食吗？本文整理相关研究，北京协和医院的肖新华教授对此进行了精彩点评！



扫一扫 阅读电子版文章

低碳水化合物饮食改善肥胖 T2DM 的血脂谱

研究纳入 72 例平均体质指数（BMI）为 33 kg/m² 的成人 T2DM 患者，1:1 随机分配至低碳水化合物饮食（CRHP，C30E%/P30E%/F40E%）组或传统糖尿病饮食（CD，C50E%/P17E%/F33E%）组，持续 6 周。主要结局变量为受试者的血脂谱变化，并使用 MRI 评估肝内甘油三酯（IHTG）状况。

研究结果：两组饮食干预后均减重 5.8 kg（约 6%）。与 CD 组相比，CRHP 组饮食可显著改善肥胖 T2DM 患者的血脂谱，其中富含甘油三酯的脂蛋白（TRL）平均降低 16%，LDL5 降低 13%，HDL2/HDL3 增加了 11；此外，CRHP 饮食降低 IHTG 的程度比 CD 组更多（差异为 26%， $P=0.05$ ）。

结论：短期内低碳水化合物饮食和传统糖尿病饮食均可降低肥胖 T2DM 患者的体重；但低碳水化合物饮食在改善血脂谱、减少肝内脂质沉积等方面优于传统糖尿病饮食。

低碳水化合物饮食 vs. 其他饮食模式

肥胖和高血脂症都是心血管疾病的危险因素，短期的低碳水化合物饮食可以在减重的同时改善血脂谱，但这些效果能否长期维持并最终达到心血管获益，降低死亡率呢？低碳水化合物饮食在带来上述代谢获益的同时也能改善 T2DM 患者的高血糖吗？

ADA 在 2019 年发表的《糖尿病和糖尿病前期营养治疗共识》中对糖尿病患者低碳水化合物饮食模式获益有非常全面的阐述。一项 RCT 的荟萃分析比较了低碳水化合物饮食模式（定义为 $\leq 45\%$ 的卡路里来自碳水化合物）与高碳水化合物饮食模式（定义为 $>45\%$ 的卡路里来自碳水化合物）为糖尿病患者带来的健康获益，结果发现接受极低碳水化合物饮食（其中 $<26\%$ 的卡路里来自碳水化合物）受试者的糖化血红蛋白（HbA_{1c}）降低更多，但是该干预效果仅维持 3~6 个月，超过 12~24 个月以上的随访则并未观察到额外的 HbA_{1c} 获益。一项 RCT 的荟萃分析比较了低碳水化合物饮食模式（定义为 ≤ 40 的卡路里来自碳水化合物）和低脂肪饮食模式（定义为 $\leq 30\%$ 的卡路里来自脂肪）对糖尿病患者的代谢改善情况。结果显示在短期内，低碳水化合物饮食组的 HbA_{1c} 比低脂饮食组低 1.38%，但该差异随着时间延长而降低，并在饮食干预的第 2 年消失。

柳叶刀：适度摄入碳水化合物会更健康

在 2018 年，著名的《柳叶刀》杂志曾发表了一篇文章，研究者通过对 15 400 例参与者进行长达 25 年的随访发现：碳水化合物消耗的能量百分比与死亡率之间存在 U 型关联，50%~55% 的碳水化合物能量消耗百分比与最低的死亡风险相关（图 1）。

人们对低碳水化合物饮食的认知不断变化

最早在 19 世纪，西方世界的人们即开始使用低碳水化合物饮食治疗糖尿病。1972 年，美国的心脏病学医生 Atkins 博士首次提出著名的阿特金斯健康饮食法。它要求不吃任何淀粉类、高糖分的食品，而多吃肉类、鱼等高蛋白的食品，其核心是控制碳水化合物的摄入量，从而使人体从消耗碳水化合物的代谢模式转化成以消耗脂肪为主的代谢模式，以帮助达到降低体重的目标。20 世纪 90 年代，低碳水化合物饮食成为美国最流行的饮食模式之一。此后，研究者们发现这种饮食模式不但可以在短期内的改善体重，还有益于缓解糖尿

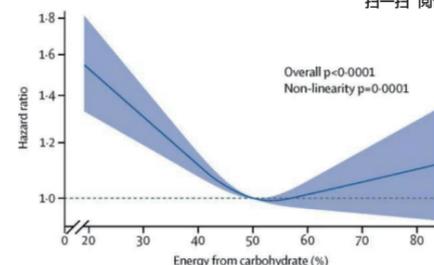


图 1. 碳水化合物消耗的能量百分比与死亡率之间存在 U 型关联

病，因而把它推荐给糖尿病患者。

综上，对于 T2DM 患者而言，短期使用低碳水化合物饮食有明显获益，包括：体重减轻、血糖和血脂谱的改善、肝内脂质沉积减少等，但是长期维持这种饮食模式的血糖获益并不明显，也缺乏足够的证据证实其在降低心血管事件风险和死亡率的获益。相反，大规模的观察性研究发现普通人群中摄入过高或者过低的碳水化合物均与死亡风险增加有关。对于低碳水化合物的长期影响，后续仍需要进行深入研究。

专家点评



饮食干预是糖尿病患者综合管理的基石，贯穿于整个疾病治疗过程中，然而糖尿病患者究竟应该采取什么样的饮食模式一直备受争议。

膳食中碳水化合物是一大类产能营养素，其对血糖有最直接的影响，控制总

碳水化合物的摄入量也已被美国糖尿病协会（ADA）认可为改善血糖的有效方法。

第一项研究通过对超重或肥胖的 T2DM 患者进行低碳水化合物饮食干预或传统糖尿病饮食干预评估其改善血脂谱的效果。结果发现低碳水化合物饮食可以显著降低 TRL 和 LDL5，并显著增加 HDL2/HDL3，同时降低 IHTG。该

肖新华 北京协和医院

研究结果提示低碳水化合物饮食不仅可以改善血脂谱，还可以有效减少肝内脂质沉积。该项研究虽然样本量较小，但为未来肥胖和超重患者的饮食营养干预提供了一定的指导意义。

随着对低碳水化合物饮食模式探索的不断深入，研究者们发现低碳水化合物饮食在短期内对 2 型糖尿病患者血糖稳态的控制及脂质谱紊乱的改善优于其他饮食模式，然而长期维持这一饮食模式的远期临床获益，特别是安全性问题还有待进一步研究探讨。因为有观察性研究发现极端的限制碳水化合物摄入甚至会增加死亡风险。

事实上，糖尿病患者的饮食治疗并不存在“一刀切”的模式，未来改善代谢健康的营养策略仍待进一步探索，针对不同饮食干预的长期更大规模的随访研究是必要的，以确定和验证那些在长期有效性、安全性和患者可接受性方面最优的饮食模式。

<<< 上接 P6

过 6 年干预，在 23 年随访期间，生活方式干预组（饮食或运动或两者兼有）和对照组的糖尿病发病率分别为 72.6% 和 89.9%（ HR 0.55，95%CI：0.40~0.76， $P=0.001$ ），累积 CVD 死亡率分别为 11.9% 和 19.6%（ HR 0.59，95%CI：0.36~0.96， $P=0.033$ ）。这些发现强调了生活方式干预对 IGT 患者的长期临床益处。

然后，Færch 教授介绍了 HbA_{1c} 作为糖尿病前期诊断指标相关问题。她表示，HbA_{1c} 对于非糖尿病人群是一个很好的 CVD 预测指标，方便、准确且精确，已被用于指导糖尿病治疗决策。2009 年发表

的《国际专家委员会关于 HbA_{1c} 检测在糖尿病诊断中作用的报告》推荐，糖尿病前期、IFG 和 IGT 的临床分类状态不能捕捉到连续风险，随着 HbA_{1c} 取代血糖检测来诊断糖尿病，这些术语将逐步停用。然而，HbA_{1c} 的应用也存在局限性。在 ADAG 研究中，不足 40% 的 HbA_{1c} 差异可以解释，而半数差异与非血糖因素如年龄、性别、BMI、种族有关。而且，HbA_{1c} 水平受贫血、缺铁、遗传等因素等的影响。FPG、2hPG 与 HbA_{1c} 用于糖尿病前期诊断时，三者之间的重叠性较差。那么，糖尿病前期的 HbA_{1c} 水平能够通过生活方式干预来降低吗？其降低与 CVD

风险下降有关吗？PRE-D 研究表明，通过药物或运动干预能够使糖尿病前期患者的 HbA_{1c} 下降。但是，只有 2hPG 定义的糖尿病前期逆转到 NGT 时才与未来 CVD 和死亡风险下降有关。

在 CVD 风险预测方面，FPG 并不能改善非糖尿病人群的 CVD 结局风险预测。糖尿病前期人群 CVD 风险增高近 2 倍主要由异常的传统 CVD 风险因素水平所驱动。Færch 教授指出，未来应专注于为非糖尿病人群尤其是糖尿病前期人群制定风险评分，而不仅仅是使用某个切点的血糖值，以使 CVD 风险最高的个体最大化获益。

减重：糖尿病治疗的未来？

编者按：随着生活条件的不断改善和生活方式的不断变化，2 型糖尿病（T2DM）和肥胖的发病率愈来愈高。T2DM 和肥胖具有共同的关键病理生理机制，二者互为因果，相互影响，也给糖尿病治疗带来了巨大的挑战。已有研究表明减重可以逆转 T2DM 潜在的代谢异常，从而改善糖尿病血糖控制。那么，以减重为中心的降糖策略，能否成为 T2DM 治疗的新理念？

德克萨斯大学西南医学中心的 Ildiko Lingvay 教授回顾了减重在 T2DM 治疗中作用的相关研究，提出 T2DM 患者将受益于以体重为中心的治疗策略，并发表于 *Lancet* 杂志。不仅如此，Ildiko Lingvay 教授更是在 EASD 2021 大会上就“减重：糖尿病治疗的未来？”展开了精彩的报告。中国医学科学院阜外医院李光伟教授也高度关注此话题并加以评论。

如影相随：

2 型糖尿病和肥胖是相互关联的异质性疾病

T2DM 是在遗传与环境因素共同作用下，由胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足导致血糖升高的代谢性疾病。而肥胖是由多种因素引起的以体脂增加为主要特征的代谢性疾病，可分为全身性肥胖和腹型肥胖。调查发现，我国糖尿病患者中 60% 伴有超重或肥胖，且我国人群更易发生腹型肥胖。超重或肥胖的 T2DM 患者血糖更难达标，心血管死亡风险和全因死亡风险均更高。

从机制上，分布在腹部的内脏脂肪过多可以通过脂质氧化应激等反应损害胰岛 β 细胞功能；脂肪含量增加导致胰岛素抵抗，影响其在体内的正常使用，引起血糖调节异常，导致糖尿病发生。胰岛素抵抗与肥胖存在多种共同的病理生理途径，以胰岛素抵抗为主的 T2DM 从减肥中获益最大。当然，以胰岛 β 细胞功能障碍为主的 T2DM 也能获益于减肥，这是由于减肥能最大限度地减少胰岛素需求，并可能降低 β 细胞脂毒性和糖毒性，进而改善代谢和血糖控制。

证据确凿：减重获益贯穿 T2DM 全病程

在 T2DM 发生发展的历程中，减重均有不同程度的获益。在糖尿病前期，减重能够缓解症状，防止进展为显性糖尿病；若明确诊断 T2DM，减重有助于实现糖尿病缓解。目前认为糖尿病缓解指在至少 1 年不服用糖尿病药物的情况下达到血糖正常（ $HbA_{1c} < 5.7\%$ ）或糖尿病前期血糖水平（ HbA_{1c} 为 5.7%~6.4%）。

GLP-1 受体激动剂相关干预试验显示，将体重降低 5%~10% 可显著降低糖尿病发病风险。一项纳入病程 <6 年的糖尿病患者的研究显示，在减重干预后约一半 2 型糖尿病患者可转变至非糖尿病状态。DIRECT 研究中 149 例病程 ≥ 6 年且未使用胰岛素治疗的 T2DM 患者被随机分为强化减重干预组和对照组。其结果显示，与对照组相比，强化体重管理组患者糖尿病缓解率更高（46% vs. 4%），尤以减重达到 15% 者为著。这一点是降糖药物目前还无法实现的。此外，很多减重药物也可改善血糖控制、减少降糖药物的应用；减重手术如 Roux-en-Y 胃旁路术也可缓解糖尿病，减少心脏代谢并发症。

综上所述，肥胖在糖尿病发病中发挥了重要作用，可作为 2 型糖尿病干预的重要靶点。生活方式干预、减重手术或药物干预等方法实现的减重都可

改善胰岛素敏感性和（或） β 细胞功能，影响 2 型糖尿病的全病程。

任重道远：长期持续减重仍是一大挑战

各大指南均强调体重管理应贯穿整个糖尿病管理策略，然而，长期持续减重仍是一大挑战。对于肥胖的 T2DM 患者，尤其是腹型肥胖者，建议体重减轻至少达到总体重的 15%。这时减重的目的不仅是改善血糖，更是破坏 T2DM 的病理生理学改变，预防糖尿病远期并发症。

强化生活方式干预虽能够降低 T2DM 患者的体重，但短板在于知易行难，难以持久，需要强调应贯穿于糖尿病管理的全过程。在选择药物降糖治疗方案时兼顾体重管理，可实现一箭双雕。在诸多降糖药物中，二甲双胍、阿卡波糖、GLP-1 受体激动剂、SGLT2 抑制剂等均被证明对于体重管理有益。不仅如此，对于肥胖



扫一扫 阅读电子文章

糖尿病患者可考虑在生活方式管理基础上给予减重药物，如肠道脂肪吸收抑制剂奥利司他在肥胖合并 2 型糖尿病治疗中既能减重改善胰岛素抵抗，还能协同降糖。代谢手术也是肥胖 T2DM 患者体重管理的重要措施，但应用时需严格把握适应证。

值得注意的是，体重反弹会导致胰腺脂肪反弹和糖尿病复发，0.5 g 的胰腺脂肪就会导致 T2DM 发生。

上游干预：

以减重为中心治疗 T2DM 的新理念

众所周知，T2DM 与肥胖是密不可分的。以降糖为中心的治疗理念关注的是高血糖，但并不能治疗肥胖，也不能最有效地预防或改善肥胖对健康、生活质量及心脏代谢疾病的影响。从 UKPDS 研究、VADT 研究、ADVANCE 研究及 ACCORD 研究等结果可见，以血糖为中心的强化治疗对于 T2DM 患者大血管并发症的防治效果并不显著，且容易导致更多的体重增加、低血糖及增加胰岛素用量。其中，体重增加会导致心血管事件增加、胰岛素抵抗及 β 功能损害加重、促进肿瘤生长及炎症加重等诸多问题。

下转 P9 >>>

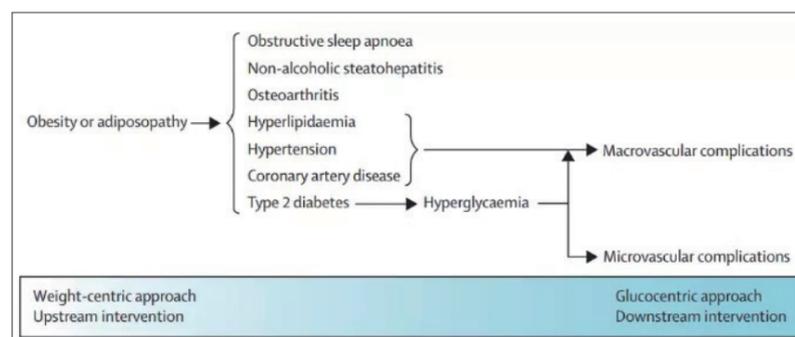


图 1. 以减重为中心的治疗获益 vs. 以降糖为中心的治疗获益

专家点评

李光伟 中国医学科学院阜外医院



Ildiko Lingvay 教授在 EASD 2021 大会中的报告“减重：糖尿病治疗的未来？”受到广泛关注。如文献证实，持续减重 15% 以上对糖尿病的进展有重大影响，众多糖尿病患者迎来“蜜月期”。这种前所未有的结果使许多糖尿病患者甚至医生幡然醒悟：是时候从源头遏制糖尿病了！

在降血糖的路上，医学科学家们数十年做了无数次努力，经历了许多无奈和失望。面对“以高血糖为特征人群的 CVD 和死亡风险远远大于血糖正常的人群”这铁一般的事实，他们长期不能理解，也不能接受为什么良好地控制了血糖却未降低糖尿病的大血管并发症。现在终于

认识到只有从“源头”遏制，才能解决糖尿病的问题，这个源头就是肥胖。*Lancet* 在 2014 年的一篇评论中强调：“就像不解决二氧化碳排放就不能解决气候变化一样，不解决糖尿病的根本——肥胖，就不能解决糖尿病的问题”。

正是遗传或环境因素所致的肥胖，诱生了机体对胰岛素的抵抗。在高胰岛素需求的重压下， β 细胞发生了广泛的去分化和部分凋亡，血糖爬升愈演愈烈，直至发生了糖尿病各种致残致死的大小血管并发症。过去人们也曾尝试过干预肥胖问题，但是苦于没有信心能说服患者改变生活习惯以减肥大于 15%，也没有有效的药物。是减重诱导糖尿病缓解的证据让我们看到了减重的科学性和可行性。

令人欣喜的是，即使只采用生活方式干预，只要医生能下定决心去做，患者就可以做到有效减重且效果惊人。把减重做为首要目标，是糖尿病治疗理念和实践的巨大飞跃，如此我们将真的有可能把“征服糖尿病”的梦想变为现实。

减重手术有独立于体重之外的降糖作用

刘佳 曲伸 同济大学附属第十人民医院

编者按：2021 EASD 大会上，各国研究者分享代谢手术对糖尿病影响的最新研究。同济大学附属第十人民医院的曲伸教授就其中的四篇研究进行了精彩点评。

袖状胃切除术有独立于体重之外的抑制肝脏葡萄糖的产生、增加肝脏胰岛素的清除作用

背景及目的：减重手术的体重下降伴有肝脏脂肪变性的改善和肝脏葡萄糖生成减少。目前尚不清楚这些结果是源于体重减轻还是手术的解剖改变。

材料与方法：研究者对高脂肪高蔗糖喂养的肥胖小鼠进行了胃袖带术 (VSG)，并将其与饮食和体重匹配的假手术组 (WMS) 小鼠进行了比较。

结果：手术后 40 天，与 WMS 相比，VSG 手术小鼠的肝脏脂肪变性减少。另外发现 VSG 后肝脏葡萄糖的产生受到抑制 (图 1A)，门静脉胰岛素水平升高，VSG 手术小鼠的肝脏胰岛素清除率升高 70% (图 1B)，与胰岛素清除相关的基因在肝脏表达上调。于正常小鼠中重复该实验，也观察到门静脉胰岛素和胰高血糖素升高，但只在 VSG 手术小鼠中观察到胰岛素清除率增加。

结论：直接检测进出肝脏的血液中的葡萄糖和胰岛素表明，VSG 通过与体重减轻和饮食无关的机制影响葡萄糖和胰岛素代谢。

专家点评

本研究从减重手术对肝脏糖代谢的影响阐明减重手术对糖代谢影响的可能作用机制，发现独立于体重之外的改善肝脏代谢的机制，观察到 VSG 有独立于体重减轻之外的升高肝胰岛素及胰高血糖素的作用，说明减重代谢手术具有独特的代谢调控机制。

减重手术、T2DM 缓解和蛋白质组学改变

背景及目的：减重手术 (BS) 可改变代谢通路。当发生重大代谢变化时，血液中的蛋白质成分发生显著改变，起着关键作用。研究蛋白质及其功能可帮助研究人员破译相关的细胞机制。因此，研究者测定了减重手术后达到糖尿病缓解状态的 2 型糖尿

<<< 上接 P8

而以减重为中心的治疗理念将从上游出击，不仅能治疗肥胖，还能改善血糖、改善血脂等代谢异常 (图 1)。有研究表明减少 5 kg 体重所带来的降糖益处可以和任何一种 FDA 批准的口服降糖药相媲美，并能降低心血管疾病危险因素，降低死亡率，减少医疗费用，改善生命质量。因此，是时候提出以减重为中心的新理念，强调 T2DM 的治疗应从早期关注体重管理了。

综上，超重或肥胖与 T2DM 关系密切，T2DM 治疗中体重控制不容忽视。脂肪组织病理学是肥胖、T2DM 和心血管疾病等的关键潜在驱动因素，减重或可解决 T2DM 疾病进展过程中的病理生理问题。因而，以减重为中心的治疗获益将远超过以血糖为中心，或将成为逆转或缓解 (remission) T2DM 的新策略。

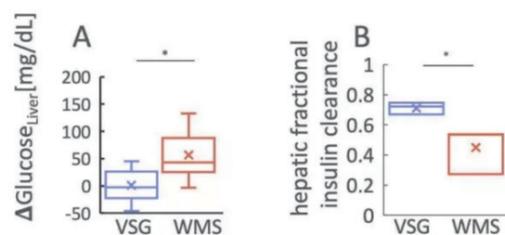


图 1. 减重手术对小鼠肝脏血液中葡萄糖和胰岛素的影响

病患者血浆潜在生物标志物的变化。

材料与方法：研究纳入 10 例经 Roux-en-Y 胃分流术 (n=7) 或 Sleeve 胃切除术 (n=3) 后缓解的 2 型糖尿病患者血清样本，进行纵向分析。

结果：采用 SWATH-MS 对 467 个蛋白进行了定量。主成分分析选择关键的区别蛋白后不同时间点的样品：25 个蛋白在术前到术后 6 个月间差异存在表达，39 个蛋白质在基线和 12 个月之间存在差异。相对于术前样本，8 个蛋白在术后 6 个月和 12 个月均有显著差异。在这 8 个蛋白中，3 个蛋白在 BS 后表达增加：SHBG 性激素结合球蛋白富亮氨酸-2-糖蛋白、n-乙酰胞壁酰-1-丙氨酸酰胺酶，其余 5 个表达显著降低：TF、蛋白多糖 4、APOA4、HSPA4 和双功能环氧化物水解酶 2。BS 后 SHBG 的变化最大，升高接近 2 倍。

结论：在减重术后 6~12 个月，糖尿病缓解患者血液中 8 种蛋白的蛋白质组均发生了显著变化。其中一些是代谢/炎症途径的关键组成部分。这些蛋白变化可能是肥胖手术后 T2DM 缓解的潜在生物标志物。

专家点评

减重手术具有独特的代谢调节作用，而蛋白组学起了关键作用。研究发现血液中多个蛋白指标变化，这些蛋白参与了多种代谢/炎症途径，揭示了蛋白组学改变导致了糖尿病的发生发展，并缓解 2 型糖尿病。从这些新的代谢通路入手，可能发现新的治疗靶点，给糖尿病的治疗提供了新的思路。

减重手术诱导葡萄糖稳态改善相关肌细胞因子的基因表达

背景及目的：肌细胞因子对减肥手术诱导的葡萄糖稳态改善的贡献尚不清楚。

材料和方法：研究者在手术前和手术后 3 个月，对纳入研究的减重手术患者进行临床和生物学评估。从股外侧肌取肌肉活检，通过 mRNA 测序观察肌肉转录组的变化。

结果：38 例患者参与了研究，平均年龄为 44 岁，平均 BMI 为 43.5 kg/m²，其中 19 例为女性。有 27 例患者接受了袖状胃切除术，11 例接受了胃旁路术。手术后检查发现，除高密度脂蛋白胆固醇以外的其他临床和生物学参数均显著改善。其中，减重手术与体重减轻 (-24.0 kg) 和胰岛素敏感性增加 (HOMA-S +45%) 均显著相关。研究者对 12 例



扫一扫 阅读电子版文章



曲伸

患者进行了肌肉转录组分析，发现 1363 个转录本的表达在术后发生了显著变化。其中有 41 个肌细胞因子上调，56 个下调。已知的参与调节葡萄糖稳态的肌因子 CX3CL1、ADAMTS9、BDNF 和 ANG 的表达显著增加，MSTN 和 FNDC5 的表达显著降低。

结论：研究表明，减重手术会改变调节葡萄糖稳态的肌因子基因的表达。

专家评论

该文首次对减重手术前后的与糖代谢改善相关的肌细胞因子表达变化进行了研究，发现减重手术可以改变肌蛋白转录组学，并筛选出了 6 个有显著改变的相关基因，为后续研究提供了方向。

胃旁路手术前后 T2DM 患者 β 细胞量的变化

背景及目的：胃旁路手术 (RYGB) 诱发糖尿病缓解的机制还不清楚。胰岛 β 细胞数量或功能改善均可能诱发糖尿病缓解。为了明确胃旁路手术是否增加胰岛 β 细胞数量，研究者进行了该试验。

材料与方法：研究者对接受 RYGB 手术的患者在术前和术后一年进行精氨酸刺激试验 (AST)、口服葡萄糖耐量试验和放射性标记的 exendin-4 PET/CT 检测。

结果：研究纳入 9 例患者，其中 6 例为女性，平均年龄 54 岁，平均病程为 12 年。术前，6 例患者接受胰岛素治疗，3 例患者接受二甲双胍治疗。术后，患者平均 BMI 从 39 kg/m² 降至 27 kg/m²。术前，胰岛素组患者胰腺对 exendin-4 的摄取低于二甲双胍组。此外胰岛素组的 C 肽分泌更少。术后，接受胰岛素治疗的患者中有 1 例患者达到糖尿病完全缓解状态 (未使用降糖药物且 HbA_{1c} 正常)，2 例无明显改善，3 例介于两者之间。胰岛素组的平均胰腺摄取增加了 2.29 kBq/MBq (P=0.025)。二甲双胍组所有患者糖尿病均得到完全缓解，平均胰腺摄取保持稳定或下降。

结论：与非胰岛素依赖型 T2DM 患者相比，胰岛素依赖型 T2DM 患者的 β 细胞质量更少，功能更差。二甲双胍组在 RYGB 术后胰腺对 exendin-4 的平均摄取减少，这可能反映了 β 细胞增生的减少。胰岛素组患者胰腺摄取增加，可能源于 β 细胞体积的增加。

专家评论

该文通过检测胰腺对放射性标记的 exendin-4 的摄入量评估胃旁路手术前后 2 型糖尿病患者 β 细胞功能改善的情况，证实胰岛素应用患者的胰岛 β 细胞数量减少，β 细胞功能恢复较差，而非胰岛素依赖型 2 型糖尿病患者的胰岛 β 细胞数量恢复较快，提示胰岛功能的再生是有可能的。另外，对于 2 型糖尿病患者的手术治疗应积极推荐，以期取得长期获益。

动起来吧！EASD 2021 教你运动的最佳时机 & 最佳形式

编者按：运动在糖尿病管理的“五驾马车”中举足轻重。如何选择最佳的运动形式，把握最佳时机呢？2021 EASD 年会上，瑞典卡洛琳研究院 Juleen R. Zierath 教授、荷兰马斯特里赫特大学 Matthijs K C. Hesselink 教授围绕“*It is time to be active*”进行了精彩演讲。哈尔滨医科大学附属第一医院匡洪宇教授也高度关注此话题并加以评论。



扫一扫 阅读电子版文章

运动最佳时机出炉：下午优于上午

一项随机、交叉、对照临床研究探讨了 2 型糖尿病患者最佳运动时机。该研究招募了 11 例 2 型糖尿病患者，随机分组进入上午运动组和下午运动组，持续 2 周后进入 2 周的洗脱期，最后相互交叉进行反向运动。运动方式为每次 6 个周期的高强度间歇运动 (HIIT)，每周三次，持续两周 (图 1)。在整个研究期间，基于连续血糖监测 (CGM) 记录血糖水平，并比较每小时的点葡萄糖值的平均值。在运动前和运动后收集两组的血样。

结果显示，2 型糖尿病患者男性患者在运动方案的前两周内，不管是运动日还是休息日，与上午相比，下午进行高强度间歇运动能更好地改善血糖水平。甚至，动态血糖监测结果显示上午运动会致血糖控制略有恶化。这提示，对于 2 型糖尿病的男性患者，运动时机似乎很重要。此外，下午的高强度间歇运动降糖效果能够持续至休息日。

运动形式：高强度间歇运动是优选，站一站也不错

近些年，高强度间歇运动作为一种持续有氧运

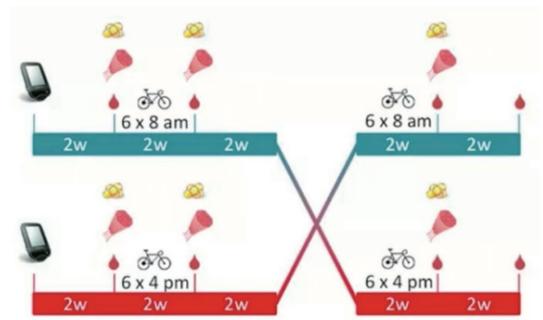


图 1. T2DM 患者最佳运动时机的随机、交叉、对照的临床研究设计

动的代替方案，为糖尿病患者提供了另一种选择。高强度间歇运动是采用短时间高强度运动与短时间低强度 (或休息) 运动交替进行，其高强度设置一般超 90% 最大摄氧量 (VO_2max)。目前，已有研究充分证实高强度间歇运动可快速提高肌肉的胰岛素敏感性，并与胰岛素协同作用增加骨骼肌中的葡萄糖利用，进而改善血糖控制。

高强度间歇运动具有显著的降糖获益，而对于没有时间运动的糖尿病患者而言，站一站也是不错

的选择。一项随机对照研究显示，减少久坐可提高胰岛素敏感性，降低 24 h 平均血糖，且与运动的效果相似。具体而言，减少久坐改善肌肉胰岛素敏感性的程度与运动相当。

毫无疑问，运动是糖尿病管理的重要手段。现有研究支持下午运动获益更显著，在千差万别的运动形式中，站一站是可行性非常高的一种形式。不拘泥于运动形式，制定适合自己的运动方案并长期坚持下去，更能持久获益！

专家点评

匡洪宇 哈尔滨医科大学附属第一医院



运动对糖尿病患者有诸多益处可改善胰岛素抵抗，降低糖化血红蛋白，增加最大摄氧量，减轻体重，改善肌肉张力，改善心率和呼吸功能，以及降低心血管危险因素和降低心血管死亡率。运动的最佳时机与运动形式越来越得

到人们的关注与重视。

2017 年世界上第一个生物钟基因发现者获得了诺贝尔医学奖。生物钟或者说生物节律是生物体生命活动的内在节律，它涉及到人体生理机制的多方面，并且证实与糖尿病的发生相关。生理活动节律性必然会影响到运动的降糖效

果，Juleen R. Zierath 教授通过随机、交叉、对照研究阐述了 2 型糖尿病患者下午进行高强度间歇运动能更好地改善血糖水平。

运动方式千差万别，除了运动的持续时间外，运动类型对于血糖控制也很重要，但目前尚无权威指南具体说明何种强度的运动量更优。实际工作中，患者往往难以坚持规律锻炼，运动的依从性较差，如何制定合理的运动处方至关重要。Matthijs K C. Hesselink 教授研究发现减少久坐提高肌肉的胰岛素敏感性与运动相当，提出了“站立”这种更容易实现的运动管理方式。

总之，运动是糖尿病患者的有效干预手段，选择运动方案时下午优于上午、高强度间歇运动是优选，站一站也是不错的运动，设计个体化的运动处方可能更能够达到切实有效的干预效果。

专家点评

潘琦 张献博 北京医院

体力活动不足是 21 世纪最主要的公共健康问题，增加体力活动或运动是糖尿病治疗的基石，与患者的生活质量、疾病预后等相关，多项大规模研究证实规律运动可改善糖尿病患者的血糖、血压控制，降低糖尿病患者的心血管事件等。

台北大学 Chia-Hua Kuo 教授通过科学数据阐述了适合亚洲肥胖和糖尿病人群的有效运动方式。每天 30 分钟，每周 3 次的仅达到养成体力活动习惯 (200KJ, 3 天/周) 的运动量，不足以帮助超重女性减少腹部脂肪。达到 WHO 推荐的目标体力活动量 (大于等于 150 分钟/周)，并适度增加运动强度才能够更好地提高减脂和改善代谢的效果。为了预防肌肉流失，中老年患者应在保证蛋白质基础摄入量的同时加强抗阻练习。糖尿病是心脑血管疾病的等危症，随着年龄的增长、病程的延长、并发症和伴发疾病的增多，患者在开始运动前应该进行必要的运动风险和运动能力评估，依据运动处方执行自己的运动训练计划。

总之，糖尿病患者首先要养成规律的运动习惯，第二达到目标运动量，第三适度增加运动强度，第四结合抗阻运动预防肌肉流失，第五全面评估依据运动处方进行运动。北京医院内分泌科目前正在主动健康和老龄化科技应对国家重大攻关项目——人体运动促进健康个体化精准指导方案关键技术研究 (2018YFC2000600) 糖尿病患者个体化精准运动处方的研制工作，研究产出将为有需要的人群进行体适能评估及运动处方制定。

亚洲糖尿病和肥胖人群更合适哪种运动方式？



扫一扫 阅读电子版文章

编者按：在今年的 EASD 大会上，中国台湾台北大学的 Chia-Hua Kuo 教授以“运动预防和治疗亚洲的肥胖和糖尿病人群”为题发表了精彩演讲。北京医院的潘琦教授及张献博博士对此内容进行了精彩点评。

Kuo 教授报告中指出，东亚人群中，长时间有氧运动的依从性低于高强度间歇运动和抗阻运动，如果为老年人提供充足的营养，抗阻运动有利于防止肌肉流失。另外，中等强度的有氧运动在降低 T2DM 患者腹部肥胖和胰岛素敏感性方面效果差。2020 年中国河北学者的一项研究表明，持续的有氧运动 (200KJ、3 天/周) 并不能帮助超重女性减少腹部脂肪。随着年龄增长，有氧运动对改善胰岛素敏感性的作用会逐渐降低。此外，高强度运动可有效减少体脂，与脂肪燃烧无关。运动可以减少腹部脂肪，特别是在高强度运动时，但运动期间和运动后 24 小时脂肪酸氧化不变，说明运动导致的脂肪减少与脂肪燃烧没有因果关系。碳氮再分配理论比脂肪燃烧理论更适合解释运动训练的减少腹部脂肪的效果。最后，对于中老年人，增加运动强度可以更有益处。改善 T2DM 患者血糖，力量训练比耐力训练更有效。

总之，在降低腹部脂肪方面，高强度运动比中等强度运动更有效。在达到人体运动时适宜最大心率 (HRmax) 之 80% 的强度时，阻力运动对改善代谢状况优于有氧运动。对中老年人群，高强度运动同样适用，如果为老年人提供充足营养，抗阻运动有利于防止肌肉流失。

真走“心”！ 二甲双胍 CV 获益再添“真材实料”

编者按：心血管获益是降糖药的一个重要加分项。经典降糖药二甲双胍作为国内外糖尿病指南一致推荐的一线 & 基石治疗，其心血管获益早已被确证，新证据也一直层出不穷。最近报道的两项真实世界研究为二甲双胍心血管获益再添力证，一起来看下。



扫一扫 阅读电子版文章

不忘初心：T2DM 治疗最终目的是为了降低心血管事件及死亡风险

心血管疾病 (CVD) 导致的死亡是 2 型糖尿病患者 (T2DM) 患者的主要死因。早在 20 年前，美国心脏协会 (AHA) 就提出“糖尿病是一种心血管病”，并指出糖尿病是冠心病的等危症。因此，降低 CVD 风险一直是 T2DM 综合管理的目标。心血管安全性及心血管获益也因而成为评估降糖药的重要内容。

长久以来，二甲双胍在 T2DM 治疗中的基石地位始终不变。2021 年美国糖尿病协会 (ADA) 指南和 2020 版中华医学会糖尿病学分会 (CDS) 新指南一致推荐，T2DM 患者无论是否合并动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 或其高危因素、慢性肾脏病 (CKD) 或心衰，二甲双胍和生活方式干预始终是治疗方案中的基础方案。这主要是基于其良好的降糖作用、多种降糖作用之外的潜在益处 (包括心血管获益)、良好的安全性 (低血糖风险低、有减重作用)、优越的性价比、良好的药物可及性、临床用药经验丰富等多重优势。

作为有着 60 余年临床应用经验的经典降糖药，二甲双胍的心血管获益久经考验。早在 23 年前，具有里程碑意义的 UKPDS 34 研究就首次验证了二甲双胍的心血管获益，且具有心血管保护的延续效应。迄今，二甲双胍的心血管获益证据覆盖人群最广泛，除了经典的 RCT 研究外，还有大量的前瞻性研究、回顾性研究、meta 分析等，涵盖了新诊断、胰岛素治疗患者、合并 CVD 等各类 T2DM 人群。下面分享的新证据则来自在中国人群中进行的两项真实世界研究。

前瞻性队列研究：T2DM 合并 CKD 患者长期使用二甲双胍生存及心肾获益显著

对于 T2DM 合并 CKD 患者，肾功能下降和蛋白尿升高是预后不佳的重要因素，心血管死亡则是主要死亡原因。二甲双胍本身对肾脏没有损害，国内外指南及产品说明书均明确指出其可用于轻中度 CKD 患者。对于这类人群，长期使用二甲双胍对全因死亡及心肾结局的影响如何？2021 ADA 年会上，香港中文大学 Yang A 等报道的一项前瞻性队列研究对此进行了探索，结果支持二甲双胍可用于 CKD 1~3 期患者并有心血管获益。

该研究纳入香港糖尿病注册研究中 14 766 例 T2DM 合并 CKD 患者，其中 13 967 例使用二甲双胍，799 例使用其他降糖药物，平均随访 9.6 年。结果发现，与其他降糖药相比，二甲双胍使用者心肾结局明显改善，全因死亡、主要心血管不良事件 (MACE)、终末期肾病 (ESKD) 的发生风险均显著降低 (图 1)。与其他降糖药相比，在新使用二甲双胍的患者中，全因死亡风险在总体人群、CKD 1~2 期、CKD 3a 期人群中显著下降，MACE 风险在总体人群、CKD 1~2 期人群中显著降低，ESKD 风险在总体人群、CKD 1~2 期和 CKD 3b 期人群中显著下降。随着二甲双胍应用时间延长和剂量增加，MACE、ESKD 和全因死亡风险不增加或呈进一步下降 (图 2)。

此外，该研究显示总体人群乳酸酸中毒发生率很

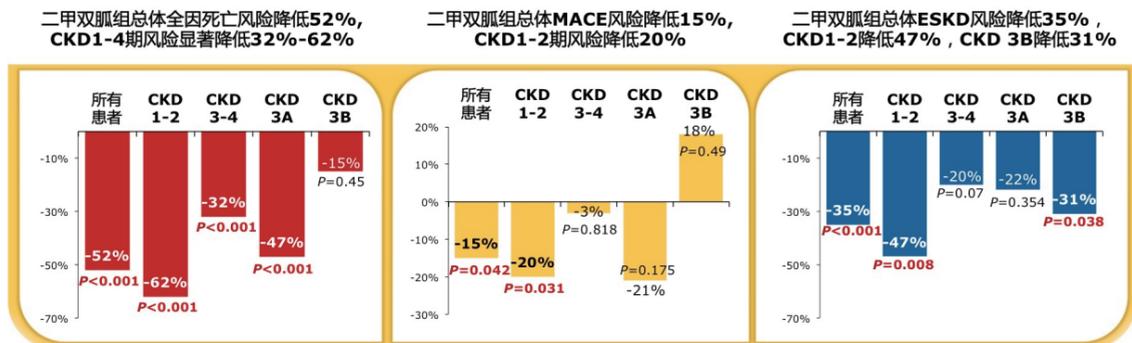


图 1. 不同分期 CKD 患者使用二甲双胍可改善主要结局

低，仅 54.5/10 万患者年。在 CKD 1~2 期，乳酸酸中毒发生率在二甲双胍组为 42.5/10 万患者年，其他降糖药组为 226.4/10 万患者年；在 CKD 3~4 期，二甲双胍组为 54.5/10 万患者年，其他降糖药组为 300.6/10 万患者年。CKD 3~4 期与 CKD 1~2 期的二甲双胍使用者的乳酸酸中毒发生率无显著差异 (P=0.55)。

该项来自真实世界的大规模、长期、前瞻性观察研究得出结论：中国 T2DM 伴 CKD 1~3 期患者长期使用二甲双胍可降低或不增加全因死亡、MACE 和 ESKD 风险，且发生乳酸酸中毒风险低。该结果为二甲双胍在 CKD 人群中的心血管获益提供了新证据。

真实世界研究：中国本土大数据揭示长期使用二甲双胍降低死亡和心衰风险

按指南推荐，二甲双胍是 T2DM 患者降糖治疗一线首选药物。那么，在真实临床环境中，接受二甲双胍单药治疗的患者与其他降糖药单药治疗相比，心血管获益如何呢？2021 年 6 月发表于 *J Diabetes Res* 上的一项真实世界研究给出了答案。

这是一项回顾性观察性研究，基于国家医疗大数据中的福州地区电子医疗记录数据，共纳入 2011~2016 年接受单药治疗的 24 099 例 T2DM 患者，分为二甲双胍单药治疗组 (n=5491) 和非二甲双胍单药治疗组 (n=18 608)，经倾向评分匹配后，每组各 5482 例。中位随访 2.02 年，结果显示，与其他降糖药相比，接受二甲双胍治疗的患者心血管结局明显改善 (图 3)：全因死亡风险显著下降 48% [校正风险比 (aHR) 0.52, 95%CI: 0.39~0.69, P<0.0001]；心血管死亡风险显著下降 37% (aHR 0.63, 95%CI: 0.43~0.91, P<0.05)；心衰风险显著下降 39% (aHR 0.61, 95%CI: 0.52~0.73, P<0.0001)。

该大规模真实世界研究首次利用中国地区电子医疗记录数据库探讨了二甲双胍对 T2DM 患者临床结局的影响，结果证实与接受其他降糖药治疗的患者相比，接受二甲双胍一线单药治疗者发生全因死亡、心血管死亡和心衰的风险显著降低。

结语

归根结底，T2DM 治疗的最终目的是降低 CVD 及死亡风险。二甲双胍久经考验，是具有明确心血管获益的糖尿病治疗基础药物。最新真实世界研究证据进一步支持了二甲双胍的心血管获益，证实其在实际临床环境中可显著改善心肾结局，降低死亡风险。如此走“心”，二甲双胍的基石地位进一步夯实！

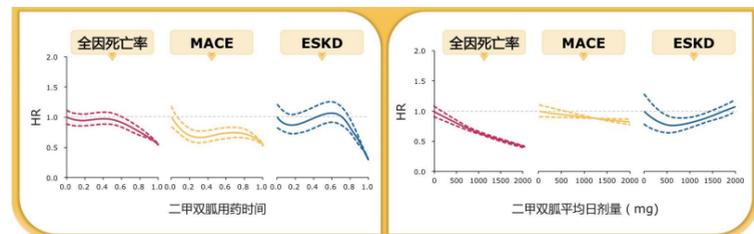


图 2. 二甲双胍治疗时间和剂量与主要结局之间的关系

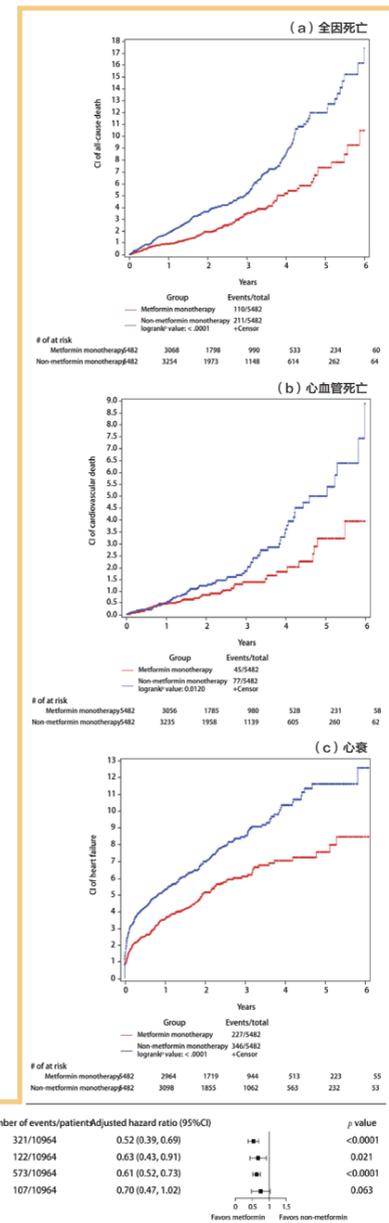


图 3. 二甲双胍单药治疗改善心血管结局

这回，路径更清晰，实战性更强！

《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识（2021 版）》发布！

母义明 中国人民解放军总医院

近日，随着两部专家共识的接连发布，短期胰岛素强化治疗成为临床关注热点。

继《短期胰岛素强化治疗逆转 2 型糖尿病专家共识》亮相 1 周之后，《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识（2021 版）》（以下简称“新共识”）于 2021 年 11 月 6 日在武汉隆重发布。与上一版（2017 年版）相比，新共识有哪些重要更新？对临床实践有何重要指导意见？本刊特邀中国人民解放军总医院母义明教授进行详细介绍和深入解读。

背景介绍：修订基于新证据 / 新需求，新共识使治疗路径更贴合临床实践

2017 年，我国首个《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见》发表，为短期胰岛素强化治疗提供了具体指导。近年来，关于 2 型糖尿病（T2DM）短期胰岛素强化治疗的临床获益新证据不断涌现，最新糖尿病指南中相关内容推荐有所更新，血糖控制目标也引入了新指标，临床对于短期胰岛素强化治疗需要更细致、更全面的指导意见，对新共识的修订则应运而生。

相较于旧版，新共识的主要更新包括：明确短期胰岛素强化治疗的临床获益；提出短期胰岛素强化治疗的分层血糖控制目标；新增短期胰岛素强化治疗三种方案的对应适用人群；建议短期胰岛素强化治疗的个体化疗程；细化短期胰岛素强化治疗的后续血糖管理方案的选择。新共识共包含 4 大部分，以下择精髓内容进行介绍。

短期胰岛素强化治疗的定义和临床获益

定义

短期胰岛素强化治疗是指在生活方式干预的基础上，通过每日多次（3~4 次）皮下注射胰岛素或使用胰岛素泵持续皮下胰岛素输注（CSII），使血糖快速达标的一种治疗方法。为确保患者安全和缩短达标时间，一般需要患者住院治疗。

临床获益

短期胰岛素强化治疗通过快速解除高糖毒性，发挥促进 β 细胞功能恢复并改善靶器官胰岛素敏感性的临床获益的作用。

短期胰岛素强化治疗的适用人群、血糖控制目标和治疗方案

适用人群

新诊断 T2DM 患者： $HbA_{1c} \geq 9.0\%$ 或空腹血糖（FPG） >11.1 mmol/L，或伴有明显高血糖症状

已接受降糖药治疗的 T2DM 患者： 正在接受降糖药物治疗持续 3 个月以上，出现血糖明显升高、血糖波动较大或出现高血糖症状甚至酮症的 T2DM 患者，具体包括： ≥ 2 种口服降糖药最大耐受剂量联合治疗 3 个月以上 $HbA_{1c} \geq 9.0\%$ 者；已经使用基础胰岛素联合口服降糖药和 / 或 GLP-1 受体激动剂规范治疗 3 个月以上、FPG 达标但 HbA_{1c} 仍未达标患者，或每日 2 次预混胰岛素治疗，经过充分的剂量调整 3 个月以上，血糖控制不佳（ $HbA_{1c} \geq 7.0\%$ ）或反复发生低血糖者。

对老年人、低血糖风险高、预期寿命较短、伴有严重慢性并发症或伴发疾病的 T2DM 患者，新共识不推荐常规进行短期胰岛素强化治疗。

治疗目的和分层血糖控制目标

新共识指出，对于处于不同病程阶段的 T2DM 患者，进行短期胰岛素强化治疗的目的有所不同。对于新诊断 T2DM 患者，年轻、肥胖、无显著并发症和伴发疾病者以临床缓解为目的；对血糖显著升高、但不适宜或无条件实现血糖正常化治疗时，短期胰岛素强化治疗可迅速控制高血糖和纠正酮症，以期顺利过渡转换为简便、规范的长期治疗方案。对于正在接受多种降糖药治疗血糖控制不佳的 T2DM 患者，短期胰岛素强化治疗主要目的是在较短时间内减轻高糖毒性，为后续治疗方案精细化调整和长期血糖控制创造条件。

新共识提出了短期胰岛素强化治疗的分层血糖控制目标，推荐大多数患者控制目标为 FPG 4.4~7.0 mmol/L，非空腹血糖 <10 mmol/L，但对以缓解为目的的新诊断患者应以 FPG 4.4~6.0 mmol/L、餐后 2h 血糖 <8 mmol/L 为目标；并建议条件允许的情况下纳入葡萄糖在目标范围内时间（TIR）这一血糖控制新指标，可将 TIR $>70\%$ 作为血糖控制标准（图 1）。

治疗方案

短期胰岛素强化治疗方案包括 CSII、基础-餐时胰岛素注射方案以及每日 3 次预混胰岛素类似物注射方案。三种治疗方案各有特点，新共识新增了每种方案对应的适用人群，更便于临床医生为不同患者选择合适的治疗方案（表 1）。

其中，新共识推荐 CSII 为首选的院内短期胰岛素强化治疗方案，对血糖显著升高（如 $HbA_{1c} \geq 10\%$ ）、血糖波动大的患者更具疗效优势，适用于具备 CSII 技术和经济条件者。该推荐基于充分的循证医学证据，RCT 研究和荟萃分析一致显示，与一日多次皮下注射胰岛素相比，CSII 可更好控制血糖，同时有助于减少低血糖风险和缩短住院时间。



图 1. 短期胰岛素强化治疗的分层血糖控制目标

表 1. 短期胰岛素强化治疗的三种方案及适用人群

方案	CSII	基础-餐时胰岛素	每日 3 次预混胰岛素类似物
特点	<ul style="list-style-type: none"> 最接近生理胰岛素分泌模式；可根据患者的血糖情况灵活调整剂量及基础胰岛素 患者依从性和运动力方面更有弹性 血糖波动小且稳定性好 费用高；对医护人员的技术要求和患者知识准备要求高 	<ul style="list-style-type: none"> 能较好地模拟生理胰岛素分泌模式 针对患者的空腹和三餐后血糖 方案灵活，能根据血糖波动及时调整胰岛素剂量 患者依从性好，从依从性、饮食、运动等方面看，每天活动量变化不大 可在院前门诊实施，血糖监测要求较低 注射次数相对较多；需要注射两种胰岛素 	<ul style="list-style-type: none"> 在模拟生理胰岛素分泌方面逊于 CSII 和 ICD 胰岛素剂量调整技术要求较高 注射次数相对较少；仅需要一种胰岛素 患者依从性较好，血糖监测要求较低
新增内容	<ul style="list-style-type: none"> 为首选的院内短期胰岛素强化治疗方案 血糖显著升高（如 $HbA_{1c} \geq 10\%$）、血糖波动大的患者更具疗效优势 具备 CSII 技术和经济条件 	<ul style="list-style-type: none"> 适用于大多数院内强化治疗场景 多种口服降糖药治疗血糖仍显著升高或已启动胰岛素治疗仍未达标者 无条件应用 CSII 者 	<ul style="list-style-type: none"> 中度血糖升高（如 $HbA_{1c} < 10\%$）、低血糖风险小的患者的高强度治疗方案 每日注射 2 次预混胰岛素，早餐后血糖控制不佳者



扫一扫 阅读电子版文章



此外，CSII 与口服降糖药联用可改善血糖和血糖波动，并减少胰岛素用量。基础-餐时胰岛素方案临床使用经验丰富，胰岛素剂量调整方便、灵活，适用于大多数院内强化治疗场景。

疗程

短期胰岛素强化治疗的疗程因不同阶段患者、不同治疗目的而不同。新共识建议，对于新诊断或短病程 T2DM 患者，一般建议疗程 2~3 周，部分患者可根据具体情况延长至 4~12 周，以达到临床缓解的目的；对于不以临床缓解为目的的 T2DM 患者，建议疗程 1~2 周（图 2、3）。

综上，针对不同适用人群，短期胰岛素强化治疗的目标、方案和疗程均有所不同，新共识提供了清晰的治疗流程图，以供临床参考。

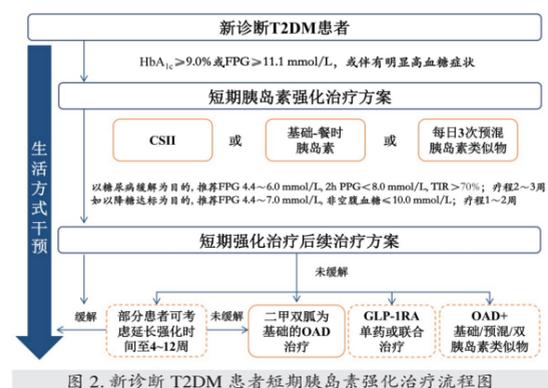


图 2. 新诊断 T2DM 患者短期胰岛素强化治疗流程图

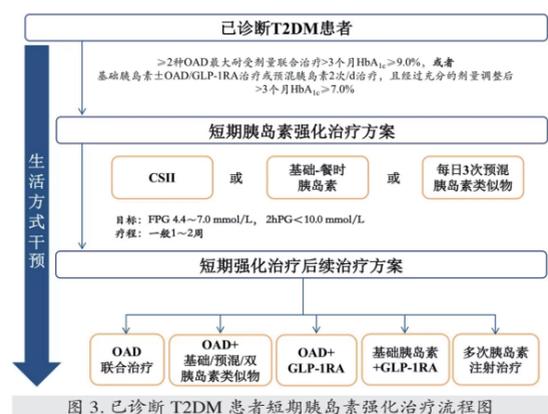


图 3. 已诊断 T2DM 患者短期胰岛素强化治疗流程图

短期胰岛素强化治疗的后续血糖管理

从以上流程图可看出，在短期胰岛素强化治疗结束后，后续血糖管理必不可少，而这同样要求高度个体化方案，不仅要根据患者对强化治疗后的结局进行预判，同时也要考虑患者年龄、病程、血糖特点、胰岛功能、糖尿病并发症等情况。

下转 P13 >>>

这么多胰岛素制剂怎么选? 这款必须榜上有名!



扫一扫 阅读电子版文章

编者按：目前，绝大部分1型糖尿病（T1DM）患者都将与胰岛素相伴余生，但在这一过程中难免会发生低血糖。所以，T1DM患者在选择胰岛素制剂时，有效性和安全性是需要考虑的重要因素。在这一考虑范畴内，德谷胰岛素必须榜上有名，且相关研究证据不断积累。2021年EASD年会上发布的两项最新研究显示，德谷胰岛素低血糖风险低、用于妊娠人群兼具有效性和安全性。具体结果如何？一起来了解下这两项研究。

EXPECT 研究：在 T1DM 合并妊娠患者中，德谷胰岛素与地特胰岛素的有效性和安全性相似

研究目的

比较德谷胰岛素与地特胰岛素在 T1DM 合并妊娠患者中的有效性和安全性。

研究设计

EXPECT 研究是一项多中心、开放标签、随机分组研究，纳入年龄 ≥ 18 岁、HbA_{1c} $\leq 8\%$ 且接受胰岛素治疗超过90天、妊娠8~14周或计划在52周内妊娠的T1DM患者。受试者被随机分为德谷胰岛素组（每日1次）或地特胰岛素组（每日1~2次），两组均联用门冬胰岛素治疗（每日2~4次）。旨在比较德谷胰岛素与地特胰岛素用于T1DM合并妊娠患者的有效性和安全性。

研究结果

188例受试者被随机分组，其中德谷胰岛素组

92例、地特胰岛素组96例。德谷胰岛素组和地特胰岛素组基线时平均HbA_{1c}、年龄、糖尿病病程分别为6.6% \pm 0.6% vs. 6.5% \pm 0.8%、30.7 \pm 5.1岁 vs. 30.9 \pm 5.2岁、14.2 \pm 8.3年 vs. 14.0 \pm 8.5年；分娩前HbA_{1c}估计平均值分别为6.23%和6.34%（图1），估计治疗差异为-0.11%（95%CI：-0.31%~0.08%），达到非劣效。

德谷胰岛素组和地特胰岛素组的严重低血糖发生比例分别为6.6% vs. 3.2%，对受试者妊娠结局分析显示两组妊娠结局相似。

研究结论

在T1DM合并妊娠患者中，德谷胰岛素与地特胰岛素血糖控制相似，低血糖发生率与妊娠结局相似。

HypoDeg 试验：在 T1DM 患者中，德谷胰岛素较甘精胰岛素 U100 夜间低血糖发生率更低

研究目的

夜间低血糖限制了T1DM患者实现良好的血糖控制，且大多数夜间低血糖的发生并无症状。相关研究显示，德谷胰岛素可以降低自我报告的夜间低血糖发生风险。该研究旨在复发性夜间严重低血糖的T1DM患者中，评估德谷胰岛素与甘精胰岛素U100的夜间低血糖发生情况。

研究设计

HypoDeg 试验是一项研究者发起的随机、交叉试验。该试验为期2年，共纳入10家中心149例T1DM受试者（受试者在过去2年内至少发生1次夜间严重低血糖），被随机分组至接受德谷胰岛素或甘精胰岛素U100治疗。经过1年治疗（3个月洗

脱期+9个月维持期），第2年受试者转换为另一种治疗。51例受试者（平均年龄58 \pm 13岁，糖尿病病程28 \pm 14年，HbA_{1c}7.8% \pm 0.8%）在每1年治疗期间接受两夜盲法血糖监测（每小时1次）[至少监测1夜（23:00~07:00）]。主要终点为1级夜间低血糖（血糖 ≤ 3.9 mmol/L）和2级夜间低血糖（血糖 < 3.0 mmol/L）的发生情况。

研究结果

共收集196个夜间数据，33例受试者有57个夜间出现低血糖（ ≤ 3.9 mmol/L）。与甘精胰岛素U100相比：德谷胰岛素治疗期间，1级夜间低血糖发生风险显著降低61%（HR=0.39，95%CI：0.22~0.71，P<0.05）；德谷胰岛素治

HbA_{1c} during pregnancy

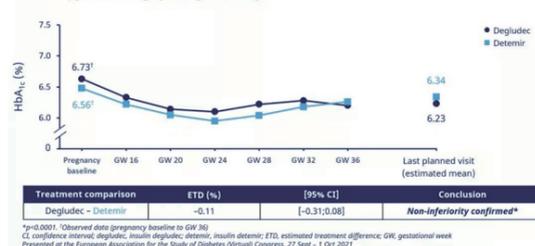


图1. 孕期HbA_{1c}变化

Level 2 (PG < 3.0 mmol/L)

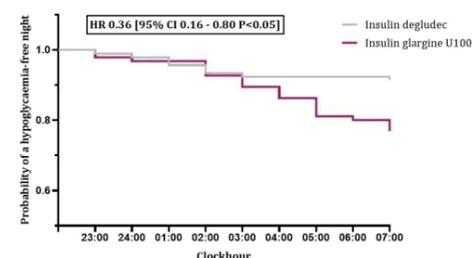


图2. 与甘精胰岛素U100相比，德谷胰岛素治疗的2级夜间低血糖发生风险显著下降64%

疗期间，2级夜间低血糖发生风险显著下降64%（HR=0.36，95%CI：0.16~0.80，P<0.05，图2）。

研究结论

在反复发生夜间严重低血糖的T1DM患者中，与甘精胰岛素U100相比，德谷胰岛素可显著降低1级和2级夜间低血糖的发生风险。

结语

今年正值胰岛素诞辰100年之际。100年来，T1DM治疗发生了翻天覆地的变化，从无药可医到能够控制患者病情并提高其生活质量、避免并发症的发生，这都有赖于胰岛素的更新换代、糖尿病管理技术的更迭。对于患者来说，无论何时，既能降糖，又能避免发生低血糖，甚至对靶器官有保护作用的药物都是他们的希望。相信随着时代变迁，人们也会发掘更多更好的方法来攻克糖尿病。

<<< 上接 P12

对于新诊断T2DM患者，达到临床缓解是最佳状况，但后续仍应坚持生活方式干预；对于未能诱导长期缓解者，推荐优先选用二甲双胍为基础的单药或联合降糖治疗，并根据指南进行升级，以维持长期的血糖控制。

正在接受多种降糖药治疗血糖控制不佳的T2DM患者，强化治疗后的后续治疗方案目前仍缺乏足够证据，临床上最常用的治疗模式是“先强化后简化”，具体方案因人而异，包括维持原有治疗方案、维持口服降糖药治疗方案、需继续胰岛素治疗、转换为基础胰岛素联合口服降糖药治疗方案或基础胰岛素联合GLP-1RA治疗、序贯以每日2次以上的胰岛素治疗方案、或二甲双胍+GLP-1RA/SGLT2i的联合治疗方案等。

值得强调的是，无论后续采用何种治疗方案，血糖监测均不可少（表2）。

此外，考虑到临床情况的复杂性，新共识新增了T2DM特殊人群短期胰岛素治疗的注意事项，包

括妊娠糖尿病、老年糖尿病以及伴肾功能不全的患者，给出了在何种临床场景适用强化治疗及相关方案建议（表3）。

低血糖发生的原因及对策

低血糖是胰岛素强化治疗的最大障碍，也是影响患者血糖控制达标的重要因素之一。新共识最后强调，临床医生应充分掌握低血糖的发生原因、预防措施和处理对策。

表2. 不同治疗方案人群血糖监测的原则

不同治疗方案人群	监测原则
生活方式干预者	可根据需要有针对性地通过血糖监测了解饮食控制和运动对血糖的影响，从而调整饮食和运动方案
使用口服降糖药者	可每周监测2~4次空腹血糖或餐后2h血糖
基础胰岛素治疗者	应监测空腹血糖
预混胰岛素治疗者	应监测空腹和晚餐前血糖
特殊人群	个性化的监测方案

表3. T2DM特殊人群的短期胰岛素治疗的注意事项

妊娠糖尿病患者	生活方式干预是GDM管理的重要组成部分，必要时采用胰岛素治疗，CSII和基础-餐时胰岛素方案均可采用；胰岛素宜从小剂量起始，随着妊娠相关胰岛素抵抗的进展，妊娠中、晚期对胰岛素需求量显著增加，应根据个体血糖监测结果，及时调整胰岛素用量
老年糖尿病患者	老年患者在合并多种疾病或并发症时，低血糖可能造成严重后果，故应考虑“去强化”治疗。在HbA _{1c} >10.0%、空腹血糖>16.7 mmol/L或有高血糖症状/分解代谢证据时，可采用短期胰岛素治疗
伴肾功能不全患者	如果伴肾功能不全患者出现严重或明显的高血糖症状，可考虑短期胰岛素治疗，方案上优先考虑CSII或基础-餐时胰岛素治疗方案，并选择胰岛素类似物。

总结

短期胰岛素强化治疗作为强化血糖控制的重要方法之一，临床适用人群广泛，既包括新诊断T2DM患者，也包括已使用多种口服降糖药联合治疗或经过充分胰岛素剂量调整血糖仍未达标的T2DM患者。新共识基于新证据、新需求而修订，强调按需使用、分层血糖控制目标及个体化方案，治疗路径清晰，为临床实践提供重要参考。

哪些 T2DM 人群更容易得并发症？ 大型流行病学调查结果：年轻人和农村居民



扫一扫 阅读电子版文章

编者按：糖尿病并发症严重危害 T2DM 患者的健康和寿命，寻找到高危人群并针对性地采取措施非常必要。本次 EASD 大会上，研究者们发表了 2 项大规模的流行病学调查结果，提示应重点关注年轻的 T2DM 患者及欠发达农村地区的 T2DM 人群。我们特别邀请了北京大学人民医院的纪立农教授对两篇研究进行了精彩点评。

挪威流行病学调查：年轻发病的 T2DM 患者 血糖控制更糟，并发症更早、更多

研究者调查了 2015 年挪威全国范围内全科医生的电子病历记录，总共有 10 242 例成人 T2DM 患者的数据。研究定义 40 岁及以下诊断的 T2DM 为年轻发病的 T2DM (YOD)，并将 60 岁以上的 T2DM 作为对照组。

研究结果：9605 例 (11.8%) 患者在 40 岁及之前被诊断为 T2DM，60 岁以上的对照组有 9346 例。和对照组相比，YOD 患者的血糖、血脂及并发症均明显增高。

具体地看，YOD 患者的平均 HbA_{1c} 为 50.8 mmol/mol，比对照组高 7.79 (95%CI: 6.98~8.61) mmol/mol，YOD 患者的 HbA_{1c} 随着年龄和糖尿病病程的增加而增加。YOD 患者合并高密度脂蛋白血症 (n=8105) 和高总胆固醇血症 (n=8550) 的比例也较高。

60 岁以上患者视网膜病变的发病率是 8.1% (n=5880)，与之相比，YOD 患者视网膜病变的 OR 达到惊人的 3.87 (95%CI: 3.06~4.88)。在调整糖尿病病程、性别、最高教育水平、HbA_{1c}、收缩压和 LDL 胆固醇后，回归分析得出的 OR 仍然为 1.89 (95%CI: 1.37~2.59)。并且 YOD 患者的视网膜病变通常在诊断后较早出现。

YOD 中大血管事件的发生率较总体低，和对照组相比，YOD 患者冠心病 OR 仅为 0.24 (95%CI: 0.20~0.30)。然而，在对年龄进行调整后的 Cox 回归分析显示，YOD 患者冠心病的 OR 为 1.96 (95%CI: 1.53~2.50)。年龄对于大血管并发症的相关性比糖尿病病程更强。

研究结论：与对照组年龄大于 60 岁的 T2DM 患者相比，YOD 患者的血糖血脂控制更差，其视网膜病变会更早出现，且发病风险比对照组高出近 2 倍，大血管病变的发病风险也明显升高。年龄对于大血管病变的影响高于糖尿病病程。

印度流行病学调查： 郊区 T2DM 患者并发症更多

LANDMARC 是一项为期 3 年的正在印度全国展开的前瞻性观察研究，旨在评估印度城市与郊区 T2DM 患者并发症情况，目前在 EASD 大会上报告的是随访 1 年的结果。

研究纳入正在使用 ≥ 2 种降糖药物的 T2DM 患者，平均每 6 个月随访一次。研究总共纳入 6236 例 T2DM 患者，其中 2378 例来自大城市，3858 例来自郊区。各组的年龄、糖尿病病程和基线 HbA_{1c} 相似。随访 1 年时，郊区的微血管并发症显著高于

大城市人群 (19.08% vs. 10.89%, $P < 0.0001$)。其中糖尿病神经病变是报告的最常见的微血管并发症。总体的大血管并发症未观察到明显差异，但是急性冠脉综合征和心力衰竭的发病率郊区明显高于城市。

研究结论：这是印度首个大规模流行病学调查，结果显示郊区 T2DM 人群的糖尿病微血管并发症明显高于城市。大血管并发症中急性冠脉综合征和心力衰竭的发病率郊区明显高于城市。

研究的启示

虽然这两个研究来自于两个国情截然不同的国家，挪威属于西方发达国家，印度为发展中国家，但是这些研究数据对于中国人群具有重要的参考价值。

专家点评

纪立农 北京大学人民医院



随着 2 型糖尿病的患病率逐年增加，2 型糖尿病人群也逐渐呈现年轻化的趋势。既往的研究提示早发 2 型糖尿病患者往往同时合并肥胖、血脂代谢紊乱，胰岛素抵抗突出，较晚发糖尿病有更高的发生糖尿病相关并发症和死亡的风险，是 2 型糖尿病防治工作的重点人群之一。

第一个研究利用挪威全科实践电子数据库中的 2 型糖尿病患者的横断面数据，根据诊断 2 型糖尿病时的年龄将患者进行分层，并以老年发病组 (确诊时年龄在 60 岁以后) 为对照，分析年轻发病的 2 型糖尿病患者的大血管和微血管并发症的风险变化。研究结果显示，相较于老年发病的人群，年轻发病的 2 型糖尿病患者的糖化血红蛋白、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇水平更高。对于并发症而言，糖尿病视网膜病变在早发 2 型糖尿病人群中风险增加最为明显，在确诊 2 型糖尿病后出现的时间也更早。相较于老年发病的人群，大血管并发症的风险在早发 2 型糖尿病人群中并没有显著增加。本研究展现了挪威地区老年起病和年轻起病的 2 型糖尿病患者临床特征和尤其是并发症风险的差异，这有助于临床医生掌握该地区早发 2 型糖尿病患者的疾病发展特点，有的放矢地调整早发 2 型糖尿病人群的防治策略，推动糖尿病

诊疗个体化的发展，并对全世界其他地区的人群研究和防治带来启发，进一步丰富了早发 2 型糖尿病人群研究证据。

第二个研究利用一项在印度全国范围内进行的多中心、前瞻性、纵向、观察性研究的第一年随访数据，从都市城市和非都市城市的角度出发，分析来自不同生活区域 2 型糖尿病患者的并发症患病率特点。研究发现来自非都市城市的 2 型糖尿病患者并发症患病率 (尤其是微血管并发症) 显著高于都市城市的患病率，反映了印度地区 2 型糖尿病疾病负担的分布特点，对印度 2 型糖尿病防治策略的制定有一定的启发，对其他发展中国家开展相关的人群研究也有一定的借鉴意义。但该研究目前对于不同区域并发症患病率之间的差异可能相关的因素分析有限，未来还需要补充更多的数据和统计分析 (如都市城市和非都市城市患者的受教育程度、经济水平、医疗服务的可及性、合并疾病情况、是否吸烟等等) 来进一步探究造成此种差异的原因，为印度 2 型糖尿病的防治工作提供更为翔实的人群研究证据。

在中国开展的全国前瞻性研究已经发现了和印度类似的结果。在对 512 869 例参与者进行平均 7 年的随访中，研究者发现：和普通人群相比，糖尿病患者的全因风险死亡率明显增加 ($RR: 2.0, 95\%CI: 1.93\sim 2.08$)，其中农村地区糖尿病患者的全因死亡率 ($RR: 2.17$) 明显高于城市地区 ($RR: 1.83$)。此外，农村地区糖尿病患者因慢性肾病和酮症酸中毒死亡的风险也明显高于城市地区。

疼痛——糖尿病痛性神经病变患者挥之不去的梦魇，一个小装备可以缓解



扫一扫 阅读电子版文章

编者按：在 EASD 2021 年会上，美国的 Erika A. Petersen 教授报告了他们最新的研究成果：使用 10 kHz 高频脊髓刺激治疗（SCS）可以有效缓解糖尿病痛性神经病变患者的疼痛。北京医院的潘琦教授就此研究进行了点评。

疼痛是糖尿病痛性神经病变患者挥之不去的梦魇

大约 20% 的糖尿病患者会出现糖尿病痛性神经病变（PDN），常从足趾起始，随后双侧对称性扩展，呈袜套状分布并逐渐影响到足部和下肢，偶尔也可累及双手。疼痛表现多样，如针扎、如虫咬、如火烧，严重者甚至轻微触碰就可引起重度疼痛。

PDN 症状持续进行，并常于夜间加重，导致患者无法入睡，严重影响患者的生活质量，甚至导致抑郁。另一方面，抑郁可进一步加重神经病理性疼痛，形成恶性循环。

目前 PDN 药物治疗效果欠佳。包括神经性止痛药（例如加巴喷丁类）、5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药、阿片类药物等都被用来治疗 PDN，但是临床实践和研究均证实这些药物的疗效有限，且不良反应的发生率较高。例如，加巴喷丁会增加患者呼吸抑制的风险。临床研究也证实：超过 60% 的患者在 6 个月内停用加巴喷丁或普瑞巴林。通常这些患者没有可选择的替代疗法，这意味着他们的进行性神经性疼痛无法缓解。因此，持续进行的疼痛成了 PDN 挥之不去的梦魇，寻找

到能有效缓解疼痛的治疗方案迫在眉睫！

研究方法

在这项研究中，研究人员招募了 216 例患 PDN 病程 1 年以上、药物治疗疼痛效果欠佳的 2 型糖尿病患者。参与者被以 1:1 的比例随机分配进入 10 kHz 高频脊髓刺激治疗组（10 kHz SCS+ 常规药物治疗，n=113）或对照组（常规药物治疗，n=103）。

研究主要终点为疼痛（VAS 评估）减轻 50% 以上，同时神经功能没有恶化的患者比例。次要终点为 VAS 评估的疼痛水平、神经系统检查、健康相关的生活质量问卷和 6 个月内的 HbA_{1c}。研究在 6 个月及 12 个月时对患者进行了评估。

研究结果

6 个月时：SCS 治疗组疼痛明显缓解

SCS 治疗组达到终点事件（疼痛缓解 50% 以上，没有神经功能受损）的比例是 85%，而对照组仅为 5%。SCS 治疗组的平均疼痛 VAS 评分从基线的 7.6 cm 降到 1.7 cm，而对照组的平均疼痛

VAS 评分和基线相比没有变化。SCS 治疗组有 2 例疼痛加剧，对照组为 48 例。

另外，研究者惊喜地发现 52 例 SCS 治疗组患者的神经系统检查指标得到了改善（62%），对照组仅有 3 例（3%）。SCS 组患者的生活质量评分、睡眠评分都有明显改善，对照组则无差别。

12 个月时：SCS 治疗效果持续，大部分对照组选择交叉到 SCS 治疗组

6 个月研究之后，患者可以选择交叉到另外一组或者继续已有的治疗方案。

结果显示，SCS 组没有患者选择交叉到对照组，其治疗效果持续。82% 的对照组患者选择交叉到 SCS 治疗组，交叉后治疗达到和 SCS 治疗组相似效果——平均疼痛值减少 70%，睡眠改善，大多数患者神经系统检查改善。

最后，共有 154 例患者接受了永久性 SCS 装置植入物，5 例（3%）患者因感染需要移除装置。

为什么脊髓刺激疗法可以缓解疼痛？

SCS 疗法是通过经皮或手术方式将电极植入硬膜外腔，对于选中的区域进行电刺激。其基本原理很简单：神经系统中大型神经纤维的电生理活动会抑制周围小神经纤维的电生理功能，通过植入外源性电极刺激脊髓的大神经纤维，抑制传导疼痛感觉的小神经纤维的电生理功能，从而达到减缓疼痛的目的。SCS 被用于治疗慢性顽固性疼痛已经有四十多年历史。

从 1996 年起，研究者开始尝试使用低频 SCS 缓解 PDN 的疼痛，取得了一定的效果。但是这些研究或者因为样本量少，或为观察性研究，并不能成为强有力的循证医学证据。和低频 SCS 相比，高频 10 kHz SCS 在有效缓解疼痛的同时不引起神经感觉异常。基于这些背景，研究者设计了这一项大样本、多中心、随机对照试验。

研究价值

疼痛严重影响了 PDN 患者的生活质量和预期寿命，该研究证实高频（10 kHz）SCS 可以安全有效地改善疼痛，并且效果持续了 12 个月。这对于被疼痛折磨而持续生活在黑暗之中的 PDN 患者来说，无疑是希望的曙光，因此该研究具有重要的临床价值。

另外，该研究是目前为止关于 SCS 治疗 PDN 的最大规模随机对照研究，可以为 PDN 临床治疗指南的制定提供 I 级证据。

该研究意外地发现高频 SCS 可以改善患者的神经功能，考虑可能与 SCS 改善患者脊髓的血液循环，或者和表皮神经纤维密度改变有关，具体机制仍然需要进一步研究。SCS 治疗有望成为糖尿病神经病变新的治疗途径。

专家点评

潘琦 北京医院



糖尿病周围神经病变是常见的糖尿病慢性并发症之一，对健康相关的生活质量产生深远影响。PDN 以自发性疼痛、痛觉过敏、痛觉超敏和一定程度感觉缺失为特征，为典型的神经病理性疼痛，部分强度异常剧烈，对标准化

镇痛治疗效果差，是临床颇为棘手的治疗难点。虽然有几项 RCT 评估了 PDN 药物治疗，但研究结果显示这些治疗有效率较低。一项荟萃分析对普瑞巴林治疗 4 周至 12 周随访的研究发现，每天 600 mg 的有效率为 47%。一项对度洛西汀进行 8~12 周随访的研究治疗有效率为 42%~59%。他喷他多治疗在 15 周内 40% 的治疗有效率。目前尚缺乏 PDN 药物治疗的长期数据。临床常用于治疗 PDN 的药物更多的是对症治疗，理性的治疗方法应兼具可明显改善或消除疼痛的主观症状及改善神经病变的客观功能性（神经电生理）或结构性（神经活检）指标。

1996 年首次报道了使用脊髓刺激（SCS）设备进行非药物 PDN 治疗。之前的两个 RCT 证明了低频（40~60 Hz SCS）对小样本（36~60 例患者）治疗 6 个月的有效性。然而低频 SCS 的长期随访效果欠佳。一项观察数据表明高频（10 kHz）SCS 为 PDN 患者提供了明显的疼痛缓解。与低频 SCS 相比，10 kHz SCS 治疗慢性腰腿痛具有更好的治疗效果，对非手术腰痛、上肢和中轴性颈痛以及神经性四肢痛均有效，同时减少阿片类药物的剂量。此项研究是迄今为止最大的 SCS 治疗 PDN 的 RCT 研究，除了证实 10 kHz SCS 可以有效持续地改善糖尿病患者疼痛，研究人员在大多数接受 10 kHz SCS 加常规药物治疗的患者中还观察到在其他 SCS 疗法中从没有报道过的神经功能改善效果。现有的 PDN 药物治疗可能会减轻疼痛症状，但是对潜在的病理生理学没有影响。需要进一步的研究来阐明 SCS 改善神经功能潜在的机械作用，可能涉及增加血液流向外围，改善外围或中枢感觉处理和/或表皮内神经纤维的变化密度。感觉功能的改善对于糖尿病患者意义重大，对于糖尿病周围神经病变患者而言可以减少足部溃疡的发生，并可能增强本体感觉从而降低跌倒的风险。

糖尿病周围神经病变 (DN) 是糖尿病常见的并发症, 既往人们认为多重因素共同导致糖尿病患者神经脱髓鞘病变。在 2021 EASD 大会上, 来自德国 Heidelberg 大学的研究者发表了他们最新的研究成果: DN 的形成源于髓鞘形成的缺陷而不是脱髓鞘。



扫一扫 阅读电子版文章

该研究基于微量蛋白组学技术, 通过研究蛋白质水平的差异来了解神经束损伤的性质。取 2 型糖尿病截肢患者的神经样本, 经离体 MRI 确定病变的位置, 通过激光显微切割 (Leica LMD 7000) 显微镜分离有病变和无病变的神经束。胰蛋白酶消化后, 使用液相色谱-串联质谱对样品进行分析。结果显示, 在受损神经束中, 下调最显著的蛋白均与髓鞘形成相关, 某些与碳水化合物代谢相关的蛋白质也被发现下调, 如醛酮还原酶家族 1 成员 B (AKR1B1)。研究提示, 髓鞘的形成障碍, 而不是髓鞘的丢失与 DN 病变发展相关。AKR1B1 是多元醇途径中催化葡萄糖还原为山梨醇的酶, 其下调提示多元醇途径在髓鞘形成障碍中可能起了一定作用。

研究解读

周围神经轴突在解剖学上是独特的; 相对于它们的直径来说, 它们非常长, 并且与母体细胞体有很长的距离, 因此这些轴突在血液供应、氧合和营养方面非常依赖于神经微环境。周围神经干有双重血液供应: 神经外膜血管丛和神经内固有血液供应。由于这种丰富的血液供应, 只有在广泛的血管损伤导致严重和持久的缺血时, 神经纤维才会发生功能或结构变化。

周围神经根据形态可以分为有髓神经和无髓神经 (图 1)。有髓神经纤维由轴突、髓鞘、神经膜构成。髓鞘及神经膜呈鞘状包裹在轴突的周围, 形似藕节。

髓鞘形成缺陷, 而不是脱髓鞘, 是糖尿病神经病变的特征

方芳 刘芳 上海交通大学附属第一人民医院

髓鞘间断部位轴膜裸露, 可发生膜电位变化, 此部位称为神经纤维节, 又称郎飞结。有髓神经纤维的神经冲动传导, 是从一个郎飞结跳到相邻郎飞结的跳跃式传导, 速度快。在有髓神经纤维发生中, 施万细胞伴随轴突一起生长, 其胞膜形成许多同心圆的包裹轴突, 即为髓鞘。故髓鞘乃成自施万细胞的胞膜, 属施万细胞的一部分。

DPN 的主要病理生理机制就是轴突功能障碍和变性, 因此由远及近逐渐消退的轴索病是该疾病的特征 (图 2)。在 DPN 动物模型中观察到的最早神经结构变化之一是郎飞结肿胀, 这与 Na^+/K^+ -ATP 酶活性下降和郎飞结内钠离子聚集相关。现在比较清楚的是, 持续受损的胰岛素功能和高血糖会引发一系列胞内下游信号异常, 最终导致轴突变性。这种下游效应包括神经营养因子及其各自受体的表达异常, 从而导致神经细胞和黏附蛋白的合成及组装异常。高血糖导致这些蛋白质的糖基化, 导致其功能障碍。此外, 高血糖

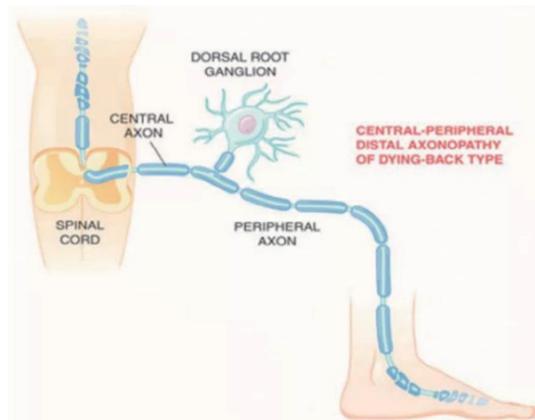


图 2. 由远及近逐渐消退的轴索病是 DPN 的特征

和胰岛素功能缺陷导致氧化和凋亡应激以及内源性炎症因子的激活。

然而, 近年来基于 MRN 技术的研究发现, DPN 患者的远端神经 (胫神经) 和近端神经 (坐骨神经) 在微观结构上的损害程度相似。一项研究甚至揭示了 DPN 患者下肢神经损伤的近端到远端病变梯度。这些研究提出了一个具有挑战性的问题: DPN 的病理进展是由远及近逐渐消退还是远近同步受损的过程? 本研究采用显微切割和质谱的方法, 从微量蛋白组学的角度勾勒出糖尿病周围神经病变受损神经的蛋白组分, 从一个全新的视野审视糖尿病周围神经病变神经的病理学变化, 为未来糖尿病周围神经病变研究提供新思路。

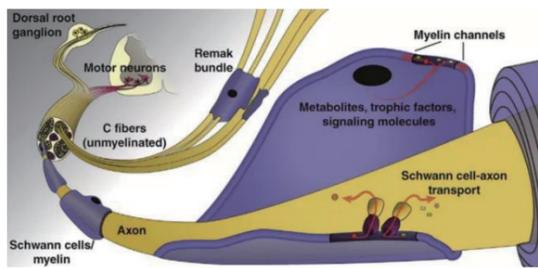


图 1. 周围神经根据形态分为有髓神经和无髓神经

糖尿病周围神经病变累及的不仅仅是外周神经, 还有大脑形态学异常

方芳 刘芳 上海交通大学附属第一人民医院

2021 EASD 年会上, 英国的研究者发布一项最新研究成果: 大样本研究显示糖尿病神经病变患者存在大脑形态学异常。

该研究纳入 229 例受试者, 包括 177 例糖尿病患者 (46 例无糖尿病周围神经病变 [DPN], 56 例为无痛性 DPN, 24 例疼痛过敏型 DPN, 50 例疼痛不过敏型 DPN) 和 52 例健康对照。所有受试者接受了详细的临床评估、神经电生理检测及 MRI 检查。研究结果显示, 和对照组相比, DPN 患者大脑主要的躯体运动区域的皮层厚度显著减少, 并和电生理测量值相关。另外, 前扣带回的皮层厚度和疼痛类型有关, 提示此区域的神经元在痛性 DPN 的临床表型中可能起了一定的作用。

研究解读

糖尿病神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症, 包括糖尿病相关的周围神经、自主神经和颅神经病变等。其中 DPN 是最常见的病变类型。

DPN 以感觉过敏或感觉缺失为主, 出现双侧远端对称性肢体疼痛、麻木、感觉异常等。也有患者临床上没有任何症状, 通过内分泌科医生的专科查体和神经传导速度测定而确诊。一般认为, DPN 的发病机制与微循环障碍和高血糖对神经系统的代谢损伤导致。氧化应激和慢性炎症反应是高血糖导致细胞损伤的中心环节。所以在治疗上, 除了控制好血糖等代谢指标以外, 还需要抗氧化应激 (常用药物如 α -硫辛酸) 和改善微循环 (常用药物为前列腺素 E1、贝前列素钠、西洛他唑、己酮可可碱、胰激肽原酶、钙拮抗剂和活血化瘀类中药等), 也可同时使用神经修复类药物和醛糖还原酶抑制剂。

部分 DPN 患者在病程中会出现疼痛。一般认为, 视觉模拟评分法 (VAS 评分) ≥ 4 分可定义为痛性 DPN, 而痛性 DPN 中可再分为疼痛过敏型和疼痛不过敏型。目前对于疼痛的发病机制仍不清楚。其中, 中枢敏化是疼痛发生机制中重要的环节。已有较多的报道发现痛性 DPN 的感觉上传通路中, 经典的躯体

感觉脑区在结构和功能上存在异常。

最早报道 DPN 存在中枢神经异常的是英国谢菲尔德大学附属医院的 Solomon Tesfaye 教授。2001 年 Tesfaye 教授用磁共振方法, 报道了 DPN 患者颈髓 C4/5 和胸髓 T3/4 的横截面积显著缩小, 首次提出了 DPN 累及中枢神经。虽然病例数仅十余例, 依然发表在 *Lancet* 杂志。之后, DPN 中枢受累的证据从脊髓层面、经过丘脑, 一路向上延展至中央后回, 从脑功能和脑结构两方面验证了糖尿病周围神经病变存在中枢病变。今年, Fang 等人基于磁共振弥散张量成像和概率追踪的后处理方法, 首次从“传导通路”角度上验证了糖尿病周围神经病变不仅累及外周神经轴索, 亦累及中枢上传通路轴索的完整性。所以, 糖尿病周围神经病变不仅累及外周神经, 亦累及中枢神经。

基于多模态磁共振, 研究者亦发现痛性和无痛性 DPN 在中枢影像学上的差异。Selvarajah 等人基于磁共振灌注成像, 在 2011 年首先报道了痛性 DPN 丘



扫一扫 阅读电子版文章

下转 P17 >>>

初发糖尿病患者的周围神经病变，能够逆转吗？

章志建 刘芳 上海交通大学附属第一人民医院



扫一扫 阅读电子版文章

编者按：传统观点认为，糖尿病性感觉运动多神经病变（DSPN）前期主要以小神经纤维进行性损伤为表现，而后出现大纤维损害。在2021 EASD年会上，一项探讨1型和2型糖尿病大、小神经纤维病变的进展及转归情况的5年前瞻性研究验证了另一个假说——1型和2型糖尿病患者中DSPN导致的小神经纤维和大纤维损伤同时出现，除了呈进行性进展外，也具有可逆性。上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科的刘芳教授和章志建主治医师就此研究做了精彩点评。

研究概述

受试者来自德国糖尿病研究基线队列，包括近年初发1型和2型糖尿病（n=350/570），和年龄匹配的糖耐量正常个体（对照1/对照2：n=114/190）。使用神经传导速度测定（NCS）、热感觉阈值（TDT）、震动感觉阈值（VPT）、神经病变症状评分（NSS）、神经病变功能障碍评分（NDS）、皮肤活检表皮内神经纤维密度（IENFD）（1型/2型糖尿病：n=102/225，对照1/对照2：n=109/208）等方法评估神经病变。使用Toronto会议标准诊断DSPN。经过5年随访，1型和2型糖尿病组中约半数受试者完成复测研究（n=184/307，IENFD亚组：n=18/69）。



刘芳

结果显示，在基线时，1型和2型糖尿病组DSPN的患病率分别为8.1%和13.3%，最常发生的下肢神经异常（超过对照2.5%~97.5%范围）在1型糖尿病受试者中是IENFD（13.7%）和NCS（9.4%），在2型糖尿病患者中是IENFD（21.8%）、VPT（17.5%）和NCS（11.8%），然而TDT异常在对照组和糖尿病组中并无明显差异。

与外周神经受损密切相关的风险因素是年龄、身高和体重。在对照组和糖尿病组中IENFD均与大小纤维功能检测具有相关性。5年后，2型糖尿病组有部分患者从正常进展为神经病变，上述神经感觉指标中，出现异常概率最高的指标是IENFD（18.6%）、踝部VPT（18.4%）和NDS（15.0%）。5年后，也有部分糖尿病患者神经病变参数能够回归正常，恢复率最高的是NDS（11.2%）、腓肠神经传导速度（9.1%）、IENFD（8.7%）和NSS（8.2%）。在1型糖尿病受试者中，在5年之后未见有神经病变明显进展，而亚临床的DSPN恢复了10.3%。

该研究证实，血糖控制良好的初发2型和1型糖尿病患者仍可能存在早期小神经和大神经纤维病变，5年后外周神经病变和功能障碍在2型糖尿病患者中有所进展，而初始的神经病变也有可能得到某种程度的恢复。

<<< 上接 P16

脑的微灌注显著增高。2019年Selvarajah等人再次报道痛性DPN在体感皮层中结构和功能的变化显著相关，同时也和外周神经病变程度密切相关。所以，中枢敏化在糖尿病病理性疼痛的形成和发展中有重要地位。

因此，基于本项临床研究和目前在1型糖尿病和2型糖尿病人群中已经开展的多模态磁共振的影像学研究，可以认为，糖尿病周围神经病变是累及整个神经系统的慢性并发症；其中，大脑躯体感觉脑区在疼痛的发病机制中发挥作用。

专家点评

糖尿病性神经病变是1型糖尿病和2型糖尿病人群非常常见的慢性并发症，糖尿病性感觉运动多神经病变（DSPN）影响了约三分之一的糖尿病患者，并对生活质量的下降、医疗费用增加、神经病性疼痛、糖尿病足溃疡有重要影响，严重者可致残。因为糖尿病患病率在全球范围内持续增加，DSPN的发病率预期在未来数十年内也会显著上升。

虽然DSPN在临床研究和实践中诊断的金标准还不是特别确定，除了临床神经症状和体征方面的检查，更加精准的评估方式包括：神经传导速度（NCS）是大神经纤维功能障碍评价的金标准，皮肤活检中表皮内神经纤维密度（IENFD）是小神经纤维病变评价的金标准。在DSPN中小神经纤维和大神经纤维损伤可以用定量感觉测试（QST）来分析。

传统上认为在DSPN起病时小神经纤维最先受损，而后随着疾病进展出现有髓鞘大神经纤维损伤，但迄今没有临床前瞻性研究支持这个说法。事实上，因为大小神经纤维病变及功能暂时失调存在诸多不确定性，单一的DSPN诊断标准并不能满足所有要求，这就需要前瞻性研究来充分评估DSPN过程中神经病变症状和病理变化。

过去鲜有前瞻性研究关注DSPN的自然病程，并在长病程糖尿病患者中使用NCS和IENFD评价神经病变。既往一项研究显示，小神经纤维病变在5年以上的2型糖尿病患者中较1型糖尿病患者多见，而大神经纤维功能失调进展缓慢。另一项研究提示，2型糖尿病患者随访2~3年后，代表糖尿病小神经纤维病变的IENFD缺失进展显著，而NCS没有明显变化。然而，为充分评估1型和2型糖尿病早期DSPN发展过程，需要设计一个队列随访研究。有学者在对新诊断的1型糖尿病患者随访24年之后，并未发现小神经纤维病变证据，但是其未行皮肤神经活检检查。而有研究者对新诊断2型糖尿病患者随访10年之后，用NCS和足震动感觉阈值（VPT）评估了神经病变进展，但也没有进行小神经纤维方面的检查。近期报道的一个初发2型糖尿病小型队列研究表明，疾病早期大、小神经纤维存在平行性改变。所以本

研究基于目前临床问题，用一个扩大样本规模的基线队列和1型糖尿病人群，随访5年后进一步分析神经病变是如何进展的，包括大、小神经纤维病变的改变，及其有无逆转的可能。

此项研究表明，在控制良好的初发2型糖尿病和部分1型糖尿病患者均可能发生大、小神经纤维病变。在两种糖尿病类型中用皮肤活检指标IENFD证实的小神经纤维病变基线时都较为突出，而热感觉测定（TDT）检测到的小神经纤维功能失调相对少见。然而NCS和VPT证实的大神经纤维功能失调发病率也较为常见，接近IENFD诊断的小神经纤维病变的患病率。在1型糖尿病患者中，大小神经纤维病变在5年内几乎没有进展，且发现了部分亚临床的DSPN恢复了正常。然而在2型糖尿病受试者中，就算血糖控制好，5年内仍有部分患者（15%~18%）出现了外周神经病变和功能失调的病情进展，这种进展可通过皮肤活检神经纤维密度分析、VPT和神经体征评分（NDS）来评价。当然，本研究的结果也让我们欣喜地看到，初发的1型、2型糖尿病患者经过良好控制血糖及其他代谢指标后，部分早期神经病变如：NDS（11.2%）、腓肠神经传导速度（9.1%）、IENFD病理改变（8.7%）和NSS（8.2%）均得到恢复，说明外周神经病变有一定程度的可逆性。

这一临床前瞻性队列随访研究的结果告诉我们，不管是1型还是2型糖尿病初发患者，都已经存在一些大、小神经纤维病变，而随着病程进展，2型糖尿病人群神经病变进展更为明显和突出，而1型糖尿病患者无明显进展。这虽然可能与1型糖尿病患者初发时年龄较小，促使神经病变的发生因素比较单一，主要是高血糖，控制血糖本身就可以控制其进展有关；而2型糖尿病人群除了血糖之外，血脂、血压、运动少、吸烟等代谢和生活方式等影响因素更多更复杂，疾病更容易发生进展，逆转更为困难。因此，对初发的2型糖尿病患者，需要更好地帮助他们管理好血糖等代谢状况、改变生活方式和不良嗜好，才能有望阻止甚至逆转他们的周围神经病变进展，预防糖尿病足病等严重并发症的发生。



合理降糖 恰如其分： 住院患者血糖的精细化管理

赵维纲 中国医学科学院北京协和医院

编者按：随着精细化管理理念的不断深入，临床实践中住院患者血糖管理强调“因人而异”，不仅需要降低高血糖，更需要预防低血糖。深入认识、分层达标、系统管理是规范住院高血糖管理的出路。门冬胰岛素作为速效胰岛素类似物，具有有效控制血糖、低血糖更少、在胰岛素泵中不易堵管等多重优势，是优化住院血糖管理的重要利器。



扫一扫 阅读电子版文章

立足现状：

住院患者血糖管理的临床需求仍未被满足

临床实践中，住院高血糖现象普遍存在且危害严重。美国最大规模住院血糖控制情况调查显示，ICU 和非 ICU 的住院高血糖患病率分别为 32.3% 和 32.0%。我国一项回顾性调查纳入 10 041 例非内分泌科住院患者，其结果表明近 20 年非内分泌科住院患者中糖尿病患病率逐年增加。另一项回顾性调查显示，非内分泌科住院患者高血糖发生率为 6.8%~42.11%（图 1）。随着血糖水平升高，患者住院并发症及死亡风险均会增加。住院高血糖通过增加感染风险、延迟伤口愈合、增加并发症风险、延长住院时间、增加死亡率等导致医疗费用显著增加。

诚然，严格控制血糖可降低住院并发症及死亡率，但随着对血糖的管理加强，住院低血糖日益突出，亦不容小觑。美国一项大型回顾性研究（n=33 952 331）显示，近年来高血糖住院患者比例有所下降，但低血糖住院患者比例仍较高（图 2）。有研究表明，严重低血糖与较高的死亡率相关，可增加死亡风险达 2.25 倍，且低血糖相关死亡风险呈现逐年增加趋势。

因而，住院血糖需要精细化管理，不应只控制高血糖，还要避免低血糖。随着对住院高血糖管理认识的不断深化和证据积累，血糖控制目标已由强化血糖控制发展至多样化的个体化目标。

紧随指南：

住院患者血糖精细化管理之路愈渐清晰

自 2004 年 ACE 共识首次提出住院患者血糖管理需兼顾改善血糖控制和避免低血糖以来，住院患

表 1. 住院患者血糖控制目标分层

	严格	一般	宽松
空腹或餐前血糖 (mmol/L)	4.4~6.1	6.1~7.8	7.8~10.0
餐后 2h 或随机血糖 (mmol/L)	6.1~7.8	7.8~10.0	7.8~13.9

者的血糖管理逐渐精细化。从高血糖控制与低血糖预防并重，到强调降糖目标个体化；从提出血糖控制目标的下限，到提出不同层次的降糖目标，住院患者的血糖管理不断升级，实现了理念和实践的双重蜕变。

住院患者血糖的精细化管理之路愈渐清晰！具体而言，我国住院患者血糖管理专家共识推荐的血糖控制目标分为严格、一般、宽松 3 层（表 1），不同血糖控制目标适用不同的患者：（1）严格：新诊断、非老年、无并发症及伴发疾病，降糖治疗无低血糖风险的患者；精细手术患者；（2）一般：心脑血管疾病高危人群，同时伴有稳定心脑血管疾病的患者；糖皮质激素治疗的患者；择期大、中、小手术；器官移植手术；外科 ICU 患者；（3）宽松：低血糖高危人群；因心脑血管疾病入院患者；中重度肝肾功能不全；75 岁以上老年人；预期寿命 < 5 年（如癌症等）；精神或智力障碍；急诊大、中、小手术；胃肠内或外营养；内科 ICU 患者。

临床实践中，如何将住院患者的血糖管理精细化落地是个值得深思的重要临床问题。2020 CDS 指南新增“住院糖尿病患者的管理”章节，并且首次指出对于血糖持续 ≥ 10.0 mmol/L 的住院糖尿病患者可以启用胰岛素治疗（A），强调了所有糖尿病患者均可依病情“按需使用”，无论其病程和用药情况如何。

运筹帷幄：

善用降糖利器助力住院患者血糖的精细化管理

多项共识已经肯定了速效胰岛素类似物的 4 大优势：可实现更好的血糖控制、降低低血糖发生风险、血糖达标时间更短、有助于缩短术前准备时间和住院时间。住院期间，患者采用门冬胰岛素联合地特胰岛素用于基础-餐时胰岛素治疗方案，能够有效控制血糖，减少血糖波动（图 3）；低血糖更少（图 4）。对于急诊入院患者，门冬胰岛素联合地特胰岛素较常规降糖方案能够更好地控制

胰岛素类似物组总体低血糖和日间低血糖事件发生率较人胰岛素组低

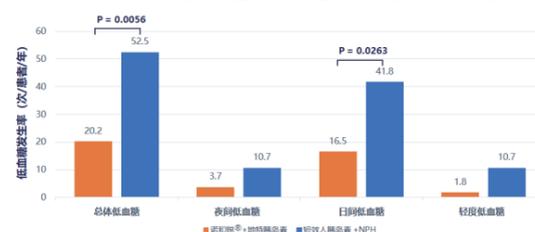


图 4. 门冬胰岛素联合地特胰岛素低血糖发生率更低

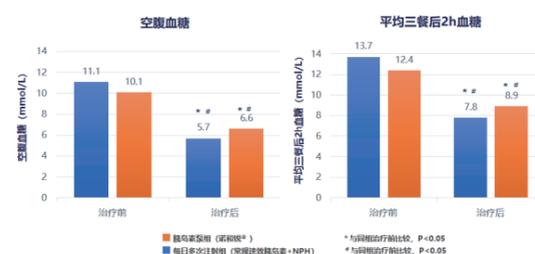


图 5. 门冬胰岛素用于胰岛素泵治疗可更好地控制空腹及三餐后血糖

血糖，不增加低血糖。

其次，与常规速效人胰岛素 + NPH 每日多次注射相比，门冬胰岛素用于胰岛素泵治疗时优势显著，能够更好地控制空腹及三餐后血糖，血糖达标更快、住院时间更短、胰岛素用量更少、低血糖更少（图 5）。

游刃有余：

“云”管理模式加速住院患者血糖的精细化管理

我国住院患者血糖管理分为 3 种模式：科室自我管理、会诊专业管理模式、互联网系统管理模式。基于互联网的系统管理模式正逐渐应用于住院血糖管理，且具有多种优势：提高住院患者血糖达标率、降低低血糖发生率、降低平均住院日、改善预后、提高患者糖尿病知识的知晓率、提高医护人员工作效率、提升患者满意度、实现“内分泌科-非内分泌科”血糖管理无缝连接。英国一项研究表明，多学科合作的管理模式可显著降低严重低血糖的发生率及死亡率。毫无疑问，“云”共享、“云”互通、“云”管理的模式为各个科室住院患者尤其是非内分泌科实现住院血糖精细化管理提供了平台，带来了希望！

结语

随着以“患者为中心”的理念日渐深入，住院血糖管理更强调精细化、个体化。住院血糖管理不仅要控制高血糖，更要避免低血糖。显然，严格的血糖控制并不能满足当前住院血糖管理的需求。基础-餐时胰岛素及胰岛素泵治疗是重要的住院血糖管理方案。而门冬胰岛素作为速效胰岛素类似物在多种降糖方案中具有多重优势，是优化住院血糖控制的一大利器。这一降糖利器的灵活运用，加之“云”管理模式的互联互通，将极大助力住院患者血糖的精细化管理！



图 1. 我国调查研究显示，各住院高血糖发生率 6.8%~42.11%

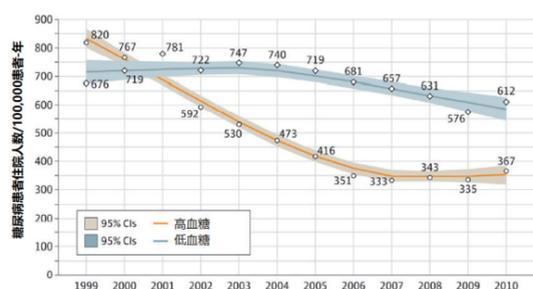


图 2. 高血糖住院患者比例有所下降，但低血糖住院患者比例仍较高

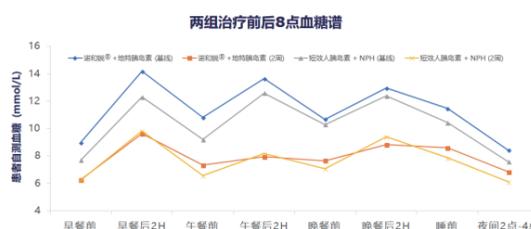


图 3. 门冬胰岛素联合地特胰岛素更有效控制住院患者的血糖，减少血糖波动

糖友控糖更要警惕低血糖！ 精准了解血糖变化对减少并发症大有裨益！

郭立新 北京医院·国家老年医学中心



扫一扫 阅读电子版文章

★血糖控制不好，治疗费用恐增10倍

面对1亿多糖友，让医生们担忧的是，其中八成多患者的血糖却没有控制好。理想状态是糖化血红蛋白小于7.0%。不过，《美国医学会杂志》发布的一项研究结果显示，中国所有糖尿病患者中只有32.2%接受了治疗，其中仅49.2%的患者血糖得到有效控制^[2]。

由于血糖控制不佳，糖尿病患者本人及家庭的负担大大增加，甚至可以相差十几倍。郭立新教授团队开展的一项关于北京市所有纳入医保糖尿病患者用药费用及处方情况的研究发现，无合并症的患者每年平均治疗费用仅2358元，而当患者合并最多6种合并症时的治疗费用增加到28066元，增加10.90倍^[3]。郭立新教授介绍，“这更说明应该对糖尿病患者实行全生命周期的严格管控，减少并发症，这样既提高了患者的生命质量，也减少了患者及其家庭的负担，同时也减少了国家的医保压力。”

而作为糖尿病管理中“五驾马车”之一，血糖监测可以帮助糖友了解自我血糖状况、评估饮食、运动以及药物治疗效果的重要手段。此外，新型的持续葡萄糖监测仪（CGMs）还能为患者和医生提供实时、连续的血糖值，从而直观地展示血糖的波动情况，及时发现隐匿的、不易被发现的高、低血糖。

★控糖很重要，更要注意预防低血糖

对于糖尿病治疗来说，低血糖和高血糖都带来危害，甚至低血糖的危害及严重性要超过高血糖。

“面对一个糖尿病患者，内分泌科大夫第一要务是先教会糖友什么是低血糖，低血糖怎样识别、怎样应对，这才是一个真正负责任的大夫。”郭立新说，“因为低血糖带来的危害在某种意义上是远大于高血糖的。实际上血糖稍微高一点，只要不发生严重的酮症和高渗状态，短时间内不至于产生很严重的损害，但是低血糖不同，在短时间内就可以产生损害。”

首先，严重低血糖可以引起交感神经兴奋症状，产生心慌、手抖、出冷汗、极度的不适等症状；

第二，严重低血糖可引起脑功能受损。脑功能受损时，可出现注意力不集中、解决复杂问题能力下降的情况，还会导致精神症状，再严重者会导致脑细胞不可逆的损害，损伤脑功能，反复严重的低血糖会导致痴呆的发生；

第三，严重的低血糖还可以诱发心血管事件，引起心律失常，出现严重心脑血管事件。

“对于血糖控制不达标的患者、血糖波动大的患者、需要进行治疗方案调整的患者，血糖监测非常必要，尤其是持续性的血糖监测，其中，低血糖的准确性至关重要。如能及时预警低血糖，对帮助患者改善长期的临床治疗结局非常有益。”郭立新教授说。



“1亿多的糖友，由于血糖控制不好，太多人出现急慢性并发症，所以血糖监测对糖尿病患者非常之重要。”北京医院·国家老年医学中心内分泌科主任郭立新教授说。

中华医学会糖尿病学分会《中国2型糖尿病防治指南（2020年版）》数据显示，糖尿病患病率11.2%。这也意味着大约每9个人就有1名糖友，且其中大部分为2型糖尿病患者^[1]。

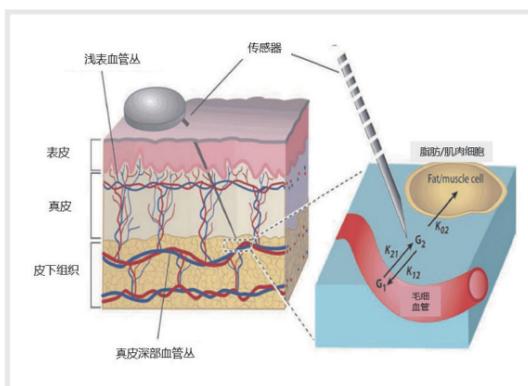


图1. CGM通过传感器，传入皮肤，探测组织间液中葡萄糖浓度

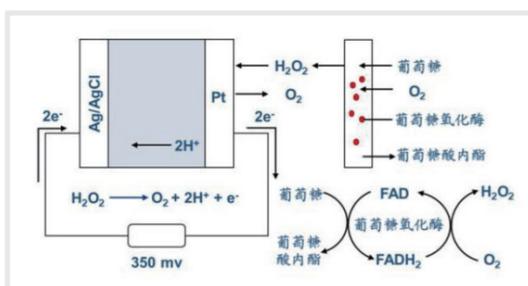


图2. 通过酶电极技术，监测葡萄糖氧化酶催化下的葡萄糖氧化反应产生的电信号来测量葡萄糖浓度

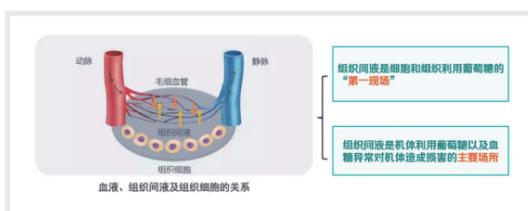


图3. CGM通过监测组织间液葡萄糖浓度，真正反映葡萄糖病理生理作用的程度

★新型血糖监测仪可实现14天持续监测

临床往往通过采集指尖血和静脉血检测血糖水平。9月14日刚刚在海南博鳌发布的拜耳新型的持续葡萄糖监测仪（CGMs），则是一款新型的以分钟为单位，通过实时测量组织间液葡萄糖来监测血糖变化的持续葡萄糖监测系统（图1，图2，图3）。首例佩戴患者已于9月23日在博鳌乐城医疗旅游先行区完成佩戴并开始使用。

“一个是微创采集，一个是持续的监测，新型的CGM技术为糖友提供了很多便利（图4）。不同于传统指尖采血，CGM往往采用微创，甚至微丝技术，大大减轻患者采血时的痛苦的同时，降低对局部皮肤的刺激反应；通过对组织液葡萄糖的实时、持续监测，不仅能够获得人体血糖准确的波动情况，还能及时发现隐匿的高血糖和低血糖；连续14天佩戴监测，可以让医生更好地把握患者的血糖变化，进而改进饮食、运动以及药物等治疗策略，实现更加良好的血糖控制和糖尿病并发症的预防。”郭立新教授说。

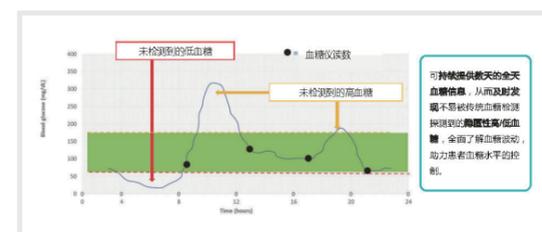


图4. CGM能检测到“监控盲区”，更全面反映血糖波动特征及细节变化

郭立新教授谈到，适合持续葡萄糖监测系统（CGM）的人群，一是1型糖尿病人群；二是进行胰岛素治疗，尤其是进行强化胰岛素治疗的2型糖尿病人群。此外，也包括一些特殊人群，如血糖波动大的老年人，需要进行治疗方案调整的人群，以及需要观测治疗方案调整后效果的人群，当然还有妊娠高血糖人群等。

血糖监测的准确性、微创、安全性非常重要。郭立新教授谈到，“CGM前期在不同国家和地区的数据展示了其良好的安全性和准确性。现在也将在博鳌开展真实世界研究，积累中国人群的数据，我们也期待着这样一个好的产品在中国也有卓越的表现。”

参考文献

1. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(04):315-409.
2. Limin Wang, et al. Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. JAMA. 2017;317(24): 2515-2523.
3. Guo L, et al. Changes in Direct Medical Cost and Medications for Managing Diabetes in Beijing, China, 2016 to 2018: Electronic Insurance Data Analysis. Ann Fam Med. 2021; 19(4): 332-341.

以外周动脉疾病为重点的糖尿病足诊治新方法知多少

薛婧 许樟荣 王爱红 战略支援部队特色医学中心

在 2021 年 EASD 年会上，来自捷克共和国的 Vladimíra Fejfarová 教授介绍了糖尿病足诊治的新方法。

糖尿病足感染的新成像设备

感染是糖尿病足的严重并发症。25%~50% 糖尿病患者接受的外科手术（切除/截肢）是由感染引起的。对感染进行早期诊断和尽早治疗非常重要。传统的诊断方式包括病史、体征、探针从创面探及骨组织（PTB）、血 C 反应蛋白（CRP）和降钙素原（PCT）检测、微生物培养及影像学检查、骨组织活检，但这些方式的特异性和敏感性均不高。Fejfarová 介绍了一种有助于提高浅表性糖尿病足感染（DFI）诊断准确性的新的诊断设备 MolecuLight i:x。

MolecuLight i:x 是一种手持式便携式自体荧光（AF）成像设备，可在不使用对比剂的情况下实时检测细菌。该设备可用于：通过荧光成像的指示，使临床医生能够关注到潜在有害的细菌（实时细菌载量 $>10^4$ ）、快速定位荧光细菌、靶伤口清创和清洗、指导微生物取样和活检、在进一步的治疗（整形手术、烧伤、应用生物覆盖物）之前优化创面的准备、检测生物膜（经组织病理学证实）、指导抗生素决策、支持更优化的抗菌剂管理、记录伤口状态、评估伤口表面情况等。

Price 等开展的研究观察了 229 例下肢创面相关结局以及荧光成像纳入常规操作前后抗菌敷料的成本变化。结果显示，使用荧光成像期间，发现并记录的创面数量增加 27%，而年度抗菌敷料支出却减少 33%。在实施荧光成像的 12 周内，抗菌敷料处方减少 49%，抗生素处方减少 33%，创面愈合率增加 23%，这可能是由于早期诊断和创面清洁改善引起的。研究者认为，这种诊断设备的引入似乎提高了治愈率，并预计每年医疗费用将减少 10%（每例患者 762 英镑）。

Fejfarová 团队发现，用新型成像设备检测 48 例疑似 DFI 患者微生物的结果与盲法微生物检查结果的一致性为 67%。因此，Fejfarová 建议，光学成像设备可用于检测清创术的效果、含 Ag⁺ 或聚己亚甲基盐（PHMB）等抗感染局部敷料对创面愈合的影响等。

糖尿病足感染的新治疗方法

在感染的治疗方面，Fejfarová 介绍了抗生素的使用、噬菌体疗法等。

大多数 DFI 患者的初始抗生素治疗是经验性的，目标是覆盖可能的病原体，从而避免不必要的广谱抗生素疗法。治疗应根据经验性治疗的临床反应和采集标本的结果进行调整。Fejfarová 研究小组开发了一种基于微透析评估的新诊断程序，旨在分析各种抗生素特别是青霉素和头孢菌素在血清和组织中的浓度。初步结果表明，微透析技术安全可行，能够检测血清和组织抗生素的药代动力学变化。这些



许樟荣

变化可能影响其血药水平。

临床实践中另一个经常会遇到的问题是耐药菌株。最近临床糖尿病足病研究中一种新型治疗手段——噬菌体疗法受到了广泛关注。噬菌体是一种活的核酸病毒，可以感染和杀死细菌，而不会对人类或动物细胞产生任何负面影响，被认为是有望对抗耐药微生物的新药物。人们认为噬菌体可单独使用，也可与抗生素联合使用来治疗细菌感染。根据 27 份来自合格报告的数据，纯化的噬菌体在治疗浅表细菌感染方面是有效的。一些病例报告表明，噬菌体可能对许多以前用抗生素治疗失败的糖尿病足溃疡感染有效。噬菌体具有作用专一性、活性谱窄、安全性高、耐受性高、易给药、影响仅限于感染部位、可能与某些抗生素具有协同作用等优点。

糖尿病外周动脉疾病的诊治新方法

Fejfarová 教授介绍了糖尿病患者外周动脉疾病（PAD）的诊断和治疗新方法。研究显示，与非糖尿病人群相比，糖尿病患者的 PAD 发生率近 20 倍。糖尿病患者一般是膝下动脉受到影响，临床上常呈非对称性，并易导致糖尿病足的发生和发展。

诊断

以宏观和微循环评估为重点的适当 PAD 诊断也是正确糖尿病足管理的关键因素，目前可以使用的微循环诊断工具多种多样，例如经皮血氧饱和度测定（TcPO₂）、激光多普勒血流测定（LDF）、热成像和磁共振（MR）光谱，以及结合其他非侵入性如踝肱动脉压指数（ABI）、趾肱动脉压指数（TBI）、血管超声等和侵入性的血管评估方法。

LDF 是微血管研究中一种成熟可靠的血液灌注测量方法。LDF 无创，并可检测微血管中的周期性振荡。红外热像图能有效区分足部之间的温差，但由于正常的皮肤表面温度存在个体差异，不建议单独使用红外热像图来评估 PAD。MR 光谱可用于评估和比较运动和休息时肌肉的代谢活动。然而，所有诊断方法都有其自身局限性。例如，糖尿病患者，特别是肾病或糖尿病肾病患者，常出现动脉中层钙化，导致无法测量 ABI/TBI 或出现数值的假性升高。CT 血管造影、磁共振血管造影有引起造影剂肾病的风险。

TcPO₂ 测量常用于检测微循环状态，其受到皮肤灌注、代谢活性和组织氧灌注的影响。一项研究纳入 79 例有或没有先前诊断的 PAD、在足部门接受 DF 治疗、基础 TcPO₂ 为 30~50 mm Hg 的糖尿病足患者。所有患者都进行了收缩压、基于足背动脉收缩压和胫后动脉收缩压的 ABI、足趾动脉压和 TBI 测定以及双功能超声检查，并在不同血管区

域测量了 TcPO₂。所有患者还进行了一项刺激试验——改良 Ratschow 试验，其包括 2 分钟的应激性体力活动。结果显示，刺激试验导致两个研究组的 TcPO₂ 值均显著下降，但与 T 组相比，M 组的 TcPO₂ 值下降更为显著，TcPO₂ 恢复时间显著延长。根据研究结果，Fejfarová 教授建议对在刺激 TcPO₂ 试验期间检测到 TcPO₂ >10 mm Hg、TcPO₂ 减少百分比 $>24\%$ 或 TcPO₂ 恢复时间 >370 s 的患者进行更详细的血管评估。

治疗

PAD 的治疗主要包括血管内治疗（PTA）和手术治疗，首选 PTA。PTA 成功的血运重建后，1 年肢体挽救率超过 80%。PTA 联合药物洗脱球囊或药物洗脱支架的具体效用有待进一步评估。此外，PTA 还包括动脉切除术和血管内碎石术，分别用于近端动脉粥样硬化病变和近端钙化的动脉粥样硬化病变。手术包括动脉内膜切除术、“杂交”外科手术、血管旁路移植术等。在外科旁路手术中，金标准材料仍是患者自己的动脉或静脉。然而，在部分患者中，这种自体血管获得存在一定困难。目前可用的人造血管用于大动脉的病变效果较好，但用于小动脉病变（ <6 mm）中其长期通畅结果不佳。有研究尝试抑制合成材料的血栓形成，比如通过在移植血管腔上粘贴化学物质或抗凝剂。目前，生物和组织工程血管移植技术已经取得有一定前景的研究结果，但仍待进一步的研究完善。

点评

通过结合各种诊断和治疗新方法，糖尿病足将得到更有效的管理和治疗。糖尿病足领域未来的突破取决于新技术在开发新诊断程序中的作用，特别是开发针对非典型或多种耐药菌株的新药物和非药物方法。此外，引进能够改善下肢动脉的血运重建的新技术和材料，以及静脉动脉化或干细胞移植疗法都是未来足病治疗的新挑战与新机遇。

感染和下肢缺血是造成糖尿病足溃疡恶化乃至截肢的最重要的两个因素。无论感染还是缺血，及早发现和规范治疗均非常重要。关键是需要医务人员有专业知识与技能，对于绝大多数糖尿病足感染和/或严重下肢缺血的患者，采用常规的临床检查基本就可以确定是否有感染和严重的下肢缺血。正如著名学者来我国访问时所说，关键是医生有高度的警惕，让有足病危险因素的患者脱鞋脱袜，通过视诊触诊，就可以基本做出判断。对于有疑难的患者，结合有关常规检查，基本可以做出正确判断。Fejfarová 等专家学者介绍的新的诊断技术和治疗方法，无疑有助于及早诊断和及早有效地治疗糖尿病足感染、糖尿病下肢血管病变。2019 国际糖尿病足



扫一扫 阅读电子版文章

下转 P21 >>>

重视始于了解：糖尿病足的流行病学和未来展望

肇玮博 许樟荣 王爱红 战略支援部队特色医学中心

在 2021 EASD 年会上，来自比利时的 Kristien Van Acker 教授带来了关于糖尿病足的流行病学和未来展望的报告。她首先引用中国谚语“下医治已病”形容多年来糖尿病足诊治的景象，并引用 Connor 博士的评论，“尽管 19 世纪人们已经认识到糖尿病足的流行病学及其与糖尿病的关系，但 20 世纪上半叶糖尿病足溃疡的治疗进展甚微”。



扫一扫 阅读电子版文章

糖尿病足的流行病学

据估计，全球每 20 秒就有 1 例糖尿病患者截肢。与正常人相比，糖尿病患者截肢的可能性高 10~20 倍。每 7 例糖尿病患者中就有 1 例患有足部溃疡。

2013 年 Fortington 等人的一项研究发现，下肢截肢后患者的预期寿命显著缩短，高达 80% 的人在截肢后 5 年内死亡；下肢截肢后的患者 5 年生存率低于普通癌症患者。2020 年的一项研究显示，糖尿病足并发症患者的 5 年死亡率（图 1）和直接护理费用与癌症相当。我国的调查显示，2004 年糖尿病足患者的平均人均住院费用约为 1.5 万元，2012 年增至约 1.7 万元，截肢的人均中位数住院费用为 2.6 万元。这些结果说明，糖尿病足给糖尿病患者及其家庭和社会带来沉重的医疗和经济负担。

2019 年一项 Meta 分析发现，糖尿病足溃疡的估计复发率为 22.1%/ 年，其中亚洲为 17.0%/ 年（95%CI：11.1%~23.0%），土耳其的复发率最高，为 44.4%/ 年（95%CI：24.9%~63.9%）。在 2017 年发表的 Meta 分析中，我国学者对糖尿病足溃疡的全球流行病学情况进行了估计，从 176 项研究中选取 67 篇合格的定量研究纳入分析。结果发现，全球糖尿病足溃疡患病率为 6.3%（95%CI：5.4%~7.3%），男性（4.5%）高于女性（3.5%），2 型糖尿病患者（6.4%）高于 1 型糖尿病患者（5.5%）。北美、亚洲、欧洲、非洲和大洋洲的患病率分别为 13.0%、5.5%、5.1%、7.2% 和 3.0%。不同国家的患病率差异很大，澳大利亚的患病率最低（1.5%），比利时的患病率最高（16.6%）。与无糖尿病足患者相比，糖尿病足患者的年龄更大、体重指数更低、糖尿病持续时间更长、高血压和糖尿病视网膜病变

的患病率更高、吸烟比例更高。这些与我国的多中心糖尿病足溃疡和截肢率调查结果一致。

糖尿病足的防治举措

1999 年，糖尿病足国际工作组（IWGDF）在全球范围内发布了第一部关于糖尿病足国际临床诊治的共识文件。2005 年，IWGDF 与国际糖尿病联盟（IDF）在世界糖尿病日之际联合推出了《行动的时刻：把脚放在首位，预防截肢》一书，书中首次描述了 3 种不同层次的糖尿病足多学科合作模式（最小、中等和最大）。

近两年来，COVID-19 的流行对糖尿病足的防治又提出了新的挑战。中国的一项研究显示，COVID-19 的爆发对糖尿病足溃疡患者的管理产生了负面影响。土耳其的研究者则报告了他们在 COVID-19 大流行期间开发了一种处理糖尿病足问题的算法，并建议对任何需要手术的糖尿病足溃疡患者进行胸部 CT 检查作为术前筛查，以检测可能未经诊断的 COVID-19。COVID-19 的流行也促进

了远程医疗的发展。

Acker 教授介绍了无障碍伤口诊疗中心的发展。在 COVID-19 流行期间，医疗机构应当通过优化其诊疗策略以满足患者和公众的安全需求。无障碍伤口诊疗中心是从地理位置角度完善伤口护理的策略，利用以社区为中心的护理，在整个医疗系统范围内积极地对患者进行分类和护理，为糖尿病足的临床实践提供了新思路。Acker 教授指出，我们还需要更多的全球数据来指导糖尿病足的诊治，而采集高质量的流行病学数据无疑是一个巨大的挑战。

中国糖尿病足的防治成果与展望

近些年，我国在建设多学科合作、医院-社区一体化管理包括糖尿病足溃疡在内的慢性溃疡防治体系方面作出了非常大的努力，取得了丰硕成果。其标志是不少省、市、自治区三甲医院开设创面修复科，处置包括糖尿病足溃疡在内的慢性创面；内分泌科建立了糖尿病足与下肢血管病的专业团队，并与血管外科、骨科、创面修复科或烧伤科、康复治疗科合作，实行糖尿病足防治结合和全程管理。一些地区还实现糖尿病足与下肢血管病变的分级管理与防治网络，建立了全国或省、市、自治区范围内的糖尿病防治联盟，建立了规范化诊治路径。尽管如此，我们还有许多工作需要努力去完成。例如，多中心的糖尿病足诱发因素的调查与糖尿病足患者的教育管理，糖尿病足的分级管理与医疗负担，全国性的糖尿病足感染的细菌学研究，糖尿病夏科氏关节病的全国性调查以及全国性的糖尿病足溃疡复发率、死亡率、致残率的调查等。

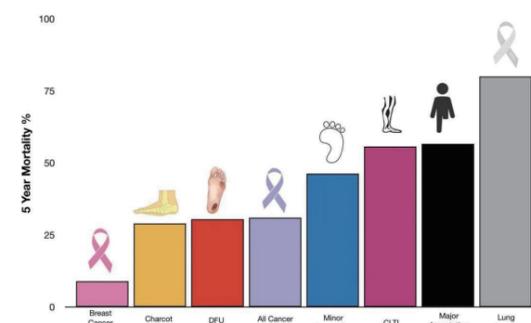


图 1. 糖尿病足并发症和癌症的 5 年死亡率

<<< 上接 P20

临床指南（以下简称“国际指南”）指出，对于糖尿病足感染的诊治及其药物调整，一定是以临床表现为基础，对于绝大多数糖尿病足包括骨髓炎在内的感染患者，临床表现和常规血液学检查如血白细胞总数及其分类、血沉、CRP、PCT、X 线检查以及 PTB 和必要时的骨组织活检都可以明确诊断。新技术、新方法的应用是建立在常规临床检查的基础上。国际指南还要求，所有糖尿病足病中心都应该有血管外科医生的介入或能够随时接受血管外科医生的会诊或转诊，如此可以做到糖尿病足合并下肢血管病变的及早诊治。糖尿病足部缺血合并感染若不解决缺血问题，则足溃疡难以愈合，截肢风险会明显增加。对于糖尿病足感染，尤其是严重感染，如合并坏死性筋膜炎、骨髓炎、广泛软组织脓肿等，属于刻不容缓的急诊，及早清创引流等外科处理至

关重要，只有在此基础上的抗生素治疗才能获得良效。对于这类严重感染的足病，国际指南强调“时间就是肢体，就是生命”。

还需要指出的是合并严重缺血的足感染处治程序问题。对于合并严重缺血的足溃疡，合理的处治是先行清创，然后立即解决供血问题，否则清创后面临的是组织坏死。需要注意的是，可以先做初步清创，然后开通闭塞的下肢动脉，在开通血管后还需反复多次清创。这点非常重要。假如对于严重足感染的患者，先解决缺血再清创，就有可能出现缺血问题解决后感染加重的情况，甚至出现全身毒血症。如果有些医院不具备开通血管的条件，对于严重危及肢体的感染应初步清创后立即转诊到有血管外科条件的上级医院。对于偏远地区的患者，为了尽快控制病情、减轻患者痛苦和经济负担，同时为

了保命以及避免更高位的截肢，及时的小截趾甚至大截肢都是有必要的。

合并严重缺血的感染的足溃疡，抗生素治疗时间需要延长 1~2 周，否则感染容易复发。指南还指出，对于糖尿病足骨髓炎，若感染的骨未经去除，推荐使用 6 周抗生素；当感染的骨组织去除后，抗生素治疗不超过 1 周。由此可见，及早去除感染的骨组织可以明显缩短抗生素疗程。

在抗生素使用方面，全世界都有滥用抗生素的现象，我国也是如此。我国足溃疡患者中，预防性用抗生素很常见。指南指出，没有感染的足溃疡不需要用抗生素，大部分轻度到中度的足感染只需 1~2 周的抗生素治疗。及早外科清创能够明显缩短抗生素使用时间。这些都是我们在糖尿病足感染临床处治中应该遵循的原则。

后胰岛素时代，糖尿病治疗将何去何从？

胰岛素的发现，开启了糖尿病治疗全新纪元。时至今日，全球学者在一个世纪的奋斗中，已经开辟了更多具有广阔前景的探索领域。其中，GLP-1 受体激动剂（GLP-1 RA）由于其强效降糖并具有多重代谢获益诸如体重减轻、血压血脂获益以及部分 GLP-1RA 具有心血管获益“额外惊喜”，而得到愈发广泛的关注。第 57 届欧洲糖尿病研究协会（EASD）大会结束后，我们对大会主席 Stefano Del Prato 教授以及北京大学人民医院纪立农教授进行了专访，倾听专家精辟解读，帮助读者加深思考。



扫一扫 阅读电子版文章

本届 EASD 大会对糖尿病领域的诸多重要议题给予探讨，与历届 EASD 相比，今年 EASD 会议在议题设置上有何异同之处？其中会议的哪些热点和亮点值得关注？

成立于 1965 年的 EASD 致力于促进和支持糖尿病领域研究，加强知识快速普及和推进其临床应用。其年会则是欧洲规模最大、最为知名的学术盛宴，为全球专业人士提供了一个分享新观念、共同探讨热点问题的机会。

Prato 教授认为本届大会内容均体现了极高的水平，可用“精彩纷呈”加以形容。其中《成人 1 型糖尿病管理：ADA/EASD 联合共识》、心血管疾病治疗及其性别差异的辩论、从基础医学到临床医学的系列研讨会等最新研究进展的内容，都收到了极高的关注度。

纪立农教授亦认为大会内容十分丰富，对临床工作具有重要意义。在新型胰岛素制剂得到研发的同时，GLP-1 受体激动剂研究亦有了令人振奋的进展。例如在今年 ADA 会议中讨论的 GRADE 研究，今年的 EASD 大会亦对其临床意义做了专题讨论。此外，包括 SUSTAIN 6 研究、AMPLITUDE-O 在内的系列研究探讨了 GLP-1RA 的心血管获益机制。另外 GLP-1RA 在减重、改善脂肪肝方面也有新的研究数据展示。

胰岛素诞生 100 周年之际，应如何看待 GLP-1 RA 和 SGLT2i？

1921 年胰岛素被发现以后，次年即开始用于 1 型糖尿病患者治疗。随着时间更迭，更为多样化的胰岛素制剂使治疗有效性和安全性得到了显著提升。GLP-1RA 和 SGLT2i 都是近 10 多年来上市应用的新型降糖药物，除了具有良好的疗效外，均具有减重等代谢获益、心血管获益和肾脏获益。其中，GLP-1RA 与 SGLT2i 作用机制并不一致，因此两者在降糖疗效、减重疗效及综合代谢获益、心血管获益、肾脏获益方面各有侧重和差异。

Prato 教授对胰岛素发展历史加以肯定，让他感到欣喜的是，胰岛素诞生百年华诞之际，糖尿病治疗迎来了新机遇，尤以 GLP-1RA、SGLT2i 作为具有代表性的转折点。他提到，糖尿病患者的心血管疾病风险是非糖尿病人群的 2 倍，因此心血管疾病仍为糖尿病主要并发症，同时糖尿病患者的慢性肾病风险更高。而 GLP-1RA、SGLT2i 的问世，使临床医生首次拥有了既能降糖，又能降低主要心血管不良事件风险、减少心衰或因心衰住院的心血管获益的药物。

纪立农教授亦认为，目前的研究证据，已经确定无疑地证实了 GLP-1RA 和 SGLT2i 的心肾保护作用，且已作为指南推荐进入临床实际决策。譬如，根据目前的 ADA 指南建议，糖尿病患者如果伴有心脑血管疾病或慢性肾病，亦或伴有心衰，可以不



国际糖尿病

考虑糖化血红蛋白是否已经达标，而优先考虑应用 GLP-1RA 或 SGLT2i，对患者提供更多心肾方面的保护。其中，SGLT2i 主要机制在于血液动力学和能量代谢的改善，GLP-1RA 主要机制是在血糖、血压、血脂、炎症得到改善的基础上，还存在独特的动脉粥样硬化改善作用。

GLP-1RA 5 年心血管结局汇总 对其心血管获益的解读

2008 年因为文迪雅事件的发生，美国食品药品监督管理局（FDA）要求所有用于糖尿病治疗的新药上市时均需进行心血管安全性试验。在此背景下，利拉鲁肽的 LEADER 研究结果于 2016 年揭启。作为首个 GLP-1RA 的 CVOT 试验，引发了学界极高的关注。

利拉鲁肽在 LEADER 研究中被证实具有心血管获益。与安慰剂相比，利拉鲁肽可使伴有心血管疾病或心血管高危的 2 型糖尿病患者主要不良心血管事件风险显著下降 13%，心血管死亡风险显著降低 22%。之后 5 年中不断有新的 GLP-1RA 类药物问世，伴随着相应的 CVOT 试验数据产生，此类药物对于心血管的保护作用已愈发得以肯定。

Prato 教授称，心血管疾病、心血管风险仍然是 2 型糖尿病患者的主要难题。尽管在过去 20 年，心血管疾病住院风险和死亡率逐渐下降，但并未降低到正常人群的风险水平。因此，心血管获益更显著的新药显然非常受欢迎。他特别提到了 ADA/EASD 联合共识建议，所有心血管疾病患者或心血管风险过高患者均应考虑使用 GLP-1RA 进行治疗，这一类药物已被证实具有显著的心血管获益。

纪立农教授分析道，在最初的数据中，基本都是观察到人源性 GLP-1RA 对心血管具有保护作用，而 Exentia4 来源的 GLP-1RA 如艾塞那肽、利司那肽却并未发现具有同等作用。而最近的研究则显示 Exentia4 来源的 GLP-1RA 同样具有心血管保护作用。在本届 EASD 大会的讨论中，认为不论是

人源性还是 Exentia4 来源的 GLP-1RA，对心血管保护作用主要和药物作用时间有关。因此，长效的 GLP-1 RA 制剂，譬如每日一次的利拉鲁肽和周制剂司美格鲁肽等，因其在人体内作用时间较长，故产生了更强的心血管保护作用。

EASD 2021 大会对 GRADE 研究的解读与 ADA 2021 会议有何不同？

作为较少有的多种药物“头对头”研究——GRADE 研究给出了格列美脲、西格列汀、甘精胰岛素和利拉鲁肽在“血糖持续达标、心肾并发症预防、体重降低、不良反应”4 个方面全面且直观的比较结果。其中，对于“任何”心血管事件发生率（如 3P-MACE、住院、TIA、血运重建、血流动力学不稳定等），利拉鲁肽组相比其他药物治疗组，尤其西格列汀组和格列美脲组发生率更低。且对于体重减轻，西格列汀和利拉鲁肽治疗组明显优于其他治疗研究组。

Prato 教授指出，相较于今年 ADA 大会，本届 EASD 大会中对于 GRADE 研究结果的确有了更详细更新的阐释。特别是基于基线 HbA_{1c} 水平的数据分析极为引人注目，不同治疗方法降低并维持血糖的疗效将受到基线血糖水平的影响。GRADE 结果亦表明，对于 HbA_{1c} 高于 7.3% 的人群，西格列汀维持降糖疗效不如格列美脲、利拉鲁肽或胰岛素各治疗组有效。因此，这有助于依据 HbA_{1c} 水平，指导何时及如何起始治疗。此外，GRADE 研究再次明确了 GLP-1RA，特别是利拉鲁肽，可减少主要心血管不良事件，包括非致死性心肌梗死、非致死性卒中和心血管死亡，亦可减少心衰、心绞痛、不稳定型心绞痛及血管重建的入院收治。

纪立农教授指出，本次 EASD 大会对 GRADE 研究结果做了进一步的分享，使我们看到利拉鲁肽相对于 DPP-4 抑制剂和磺脲类药物组，心血管风险最低，从而再次印证了 LEADER 研究结论。

下转 P23 >>>

减重能降低 2 型糖尿病患者心血管事件发生率吗？未必！

编者按：来自英国剑桥医学院的研究者在欧洲糖尿病研究协会（EASD）年会上介绍了他们的研究成果：大规模荟萃分析发现，2 型糖尿病（T2DM）患者减重与心血管事件降低无显著相关。为什么减重不能带来预期获益呢？北京协和医院肖新华教授对此进行了精彩点评。



扫一扫 阅读电子版文章

研究未发现减重可降低 T2DM 患者心血管事件风险

T2DM 患者多数伴有超重或肥胖，肥胖可带来包括心血管疾病在内的一系列并发症。有证据表明，肥胖 T2DM 患者短期内体重减轻可以有效缓解糖尿病。心血管事件是 T2DM 患者最主要的死亡原因，肥胖和心血管疾病密切相关，糖尿病患者减重最终可以降低心血管事件的发生风险和死亡率吗？

研究者检索了 T2DM 患者减重行为干预试验，纳入结局变量包含体重、心血管事件和 / 或死亡率变化等数据的研究，并运用改良 ROBINS-I 和 RoB2 工具评估偏倚风险。

研究共纳入 17 项研究（14 项观察性研究、3 项临床对照试验），结果发现：和体重稳定组相比，诊断糖尿病后体重增加的患者心血管事件发生风险（HR 1.13~1.63）和全因死亡率更高（HR 1.26~1.57）。无意的体重减轻和全因死亡率增加有关，而有意的减重和全因死亡率的关联不明确。在减重 5~10 年内，干预措施和心血管事件无明显相关（HR 0.95，95%CI：0.72~1.24）。

研究得出结论：虽然 T2DM 患者的肥胖和更高的心血管事件风险及全因死亡率相关，但几乎没有直接证据支持减重可以降低 T2DM 患者的心血管事件风险。

为何减重不能带来预期心血管获益？

首先，从研究本身来说，由于纳入的各项研究存在减重持续时间差异，以及部分 T2DM 患者存在无意的体重减轻，这些均会导致研究结果的异质性。

另外，研究发现高胰岛素血症而非肥胖是心血管疾病的危险因素。德国研究者将参加员工职业保健计划的中年员工（≥ 40 岁）作为研究对象，定义空腹胰岛素 >15 μU/ml 为高胰岛素血症，BMI ≥ 25 kg/m² 为超重，以动脉内膜中层厚度增厚（IMT>1 mm）或动脉硬化（AS，出现斑块）作为心血管疾病的前兆指标。研究纳入 1639 例参与者，经过多变量逻辑回归分析，确定空腹胰岛素、BMI 和吸烟是 IMT 和 AS 共同的危险因素。在对空腹胰岛素变化进行调整后，研究者惊奇地发现：BMI 与两个心血管终点的关联均消失。而对随访期间 BMI 的变化进行额外调整后，空腹高胰岛素血症与两个心血管终点的关联依旧存在。这提示，空腹胰岛素水平而非 BMI 是动脉硬化的危险因素。

与此同时，瑞典一项纳入 104 697 例 T2DM 患者的全国性队列研究也发现：胰岛素抵抗加重显著增加 T2DM 患者卒中和死亡风险。

综合几项研究，给我们带来的思考是：胰岛素抵抗，而不是肥胖，可能在 T2DM 患者的心血管事件中发挥了更大的作用。

专家点评

肖新华 北京协和医院



肥胖和超重已成为中西方国家日益严峻的问题。目前，体重增加已被确定为心血管疾病的重要风险因素，但已有研究表明，与体重正常或偏瘦的人群相比，超重或肥胖人群中发生的心血管事件可能具有更好的预后，这种现象被称为“肥胖悖论”。众所周知，减重可以带来诸多代谢获益，然而减重与 T2DM 心血管事件的关联仍亟待探究。

该研究检索并纳入了 17 项 T2DM 患者进行减重干预的试验。结果发现，减重与心血管疾病的风险关系是相互矛盾的：无意的体重减轻和全因死亡率增加有关，而有意的减重和全因死亡率的关联尚不清楚，且 5~10 年的减重干预措施和心血管事件无明显相关。这些结果提示，减重与降低 T2DM 患者的心血管事件风险无显著相关。该研究的不足为纳入的各项研究存在减重持续时间方面的差异性导致结果尚存在异质性。为进一步证实这项结果，未来需要大规模、多中心、长时程的减重行为干预试验来研究其对 T2DM 患者心血管疾病风险和死亡率的影响。

在德国和瑞典开展的研究提示，在 T2DM 患者心血管事件中发挥更大作用的可能是胰岛素抵抗。已有研究证明，糖尿病前期患者若伴有长期胰岛素抵抗，将增加其发展为 T2DM 后发生心血管疾病相关并发症的风险。然而，T2DM 患者的胰岛素抵抗是否为独立于其他危险因素、可预测心血管疾病的指标，仍需要更多研究提供相关证据。

<<< 上接 P22

EASD 中设立了“糖尿病心血管并发症的影响因素”和“糖尿病和脑小血管疾病关系”的系列话题，就 GLP-1RA、糖尿病与脑小血管疾病的关系您有何见解？

本次大会中，从基因、环境、药物三个维度分析了糖尿病患者发生心血管并发症的可能影响因素，同时提及糖尿病是脑小血管病的主要危险因素。而脑小血管病，可能与血脑屏障渗漏和炎症反应相关。在 SUSTAIN 6 研究中，发现司美格鲁肽可显著降低糖尿病患者主要心血管不良事件 3P-MACE（即心血管死亡、非致死性心梗和非致死性卒中）发生风险 26%，其中改善幅度更大的是非致死性卒中风险，降幅可达 39%。可能与其对于炎症的改善具有相关性。

Prato 教授称，微血管并发症是全身性的系统问题，所以微血管并发症可发生于机体任何组织。GLP-1RA 较 SGLT2i 更能显著降低卒中风险。关于司美格鲁肽的推荐意见，一项纳入近期所有 GLP-1RA 心血管结局研究的荟萃分析已对其加以证实。

纪立农教授分析道，糖尿病心血管疾病具有一定的遗传易感性，现在人们更可以从多维的角度分析糖尿病患者并发症与环境的关系。例如，居住地、收入、大气污染、社会地位和阶层，甚至是种族歧视，都可能对糖尿病并发症的形成构成影响。因此，疾病防治措施可能要从更多的角度去考虑和实施。

哪些患者适于使用 GLP-1 RA？

纪立农教授认为，GLP-1RA 制剂使临床医生有了更多的治疗选择，打破了传统的治疗路径。对于口服药物治疗血糖仍然控制不佳的患者或有心血管疾病或其高危因素的患者，可以在胰岛素使用之前给予 GLP-1 RA 药物，从而不但使血糖得到良好的控制，亦对心血管提供良好的保护作用。对于使用胰岛素治疗不理想的患者，也可以考虑联合使用 GLP-1 RA 制剂，提高血糖控制水平。

对于司美格鲁肽有何期待？

Prato 教授指出，司美格鲁肽同其他 GLP-1RA 制剂具有一样的优点，既可显著改善血糖，又能减重，还具有一定的心血管保护作用。不论是在既往的研究文献中，还是在 EASD 2021 大会的学术报告中，均已得到证实，值得临床医生关注。

纪立农教授曾经领导开展了司美格鲁肽的中国注册研究。他特别提到，在中国人群中，采用司美格鲁肽治疗，可显著提升血糖达标率。在临床上看到了很好的治疗效果。相对于艾塞那肽和度拉糖肽，司美格鲁肽展现出了更强的控糖能力和更优的体重控制优势。

小结

第 57 届 EASD 大会已落下帷幕，但它带给全球糖尿病学者的鼓励和思考却远未结束。在糖尿病治疗之路上，降糖药物不断创新研发，新药层出不穷，未来究竟还会出现哪些令人欣喜和振奋的重大发现，需要每一位研究者共同给出答案，让我们拭目以待。

再添实锤新证！从 EASD2021 最新数据看 SGLT2i 在不同肾功能水平人群的心血管获益

编者按：2 型糖尿病 (T2DM) 患者发生心衰住院 (HHF)、主要不良心血管事件 (MACE) 等 CV 事件的风险增加，若合并肾功能下降则上述风险更高。近年来，SGLT2 抑制剂 (SGLT2i) 在心肾结局研究中被证实具有明确心肾获益。那么，其 CV 获益在不同肾功能患者中是否存在差异？在今年 EASD 年会上，两项针对 CANVAS 研究和 CREDENCE 研究的汇总分析分别从两个最常用的临床肾功能指标——估算肾小球滤过率 (eGFR) 和尿白蛋白肌酐比值 (UACR) 的角度，对这一问题进行了深入探讨。结果表明，卡格列净显著降低 HHF 及 MACE 发生风险，且该获益在不同基线肾功能患者中均一致。具体发现是什么？让我们一看究竟！

不同基线 eGFR 患者使用卡格列净治疗均能带来 HHF 获益

在 CANVAS 研究和 CREDENCE 研究有基线 eGFR 数据的 T2DM 合并 CV 高风险和/或慢性肾脏疾病 (CKD) 的患者中，eGFR <45、45~60、>60 ml/min/1.73m² 者各有 1919 例、2972 例、9649 例。14 540 例患者中位随访 130 周期间，共发生 672 例 HHF 事件，357 例 (53%) 仅发生 1 次事件。结果显示：

- 卡格列净治疗降低首发 HHF 事件风险 (HR 0.58, 95%CI: 0.48~0.70, $P < 0.0001$)，再发 HHF 事件风险也有下降趋势 (HR 0.67, 95%CI: 0.46~0.96, $P = 0.0290$) (图 1)。

- 卡格列净治疗还降低了总体 HHF 事件 (事件比 0.63, 95%CI: 0.54~0.73, $P < 0.0001$) 以及 CV 死亡和 HHF 总体事件 (事件比 0.72, 95%CI: 0.65~0.80, $P < 0.0001$) 的发生风险 (图 2)，且在不同 eGFR 亚组无差异 (组间交互 P 值分别为 0.51 和 0.82, 图 3)。

因此，在 CANVAS 研究和 CREDENCE 研究中，卡格列净治疗显著降低 T2DM 合并高风险患者的首发和复发 HHF 事件、CV 死亡和 HHF 总体事件的发生风险。这些 HHF 获益在不同基线 eGFR 亚组高度一致，且基线肾功能更差者的绝对获益更大。

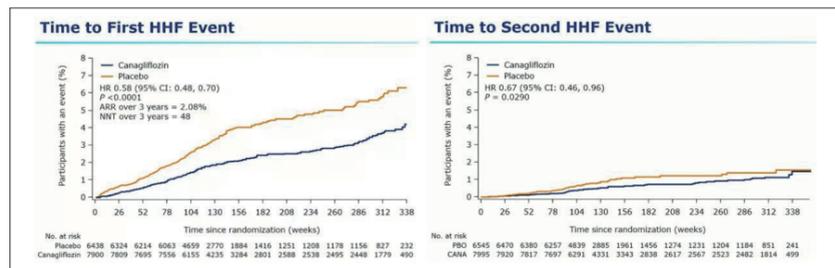


图 1. 卡格列净治疗降低首发及复发 HHF 事件风险

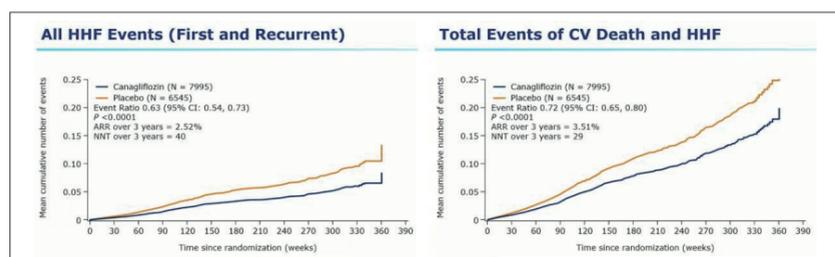


图 2. 卡格列净治疗降低总体 HHF 事件、CV 死亡和 HHF 总体事件风险

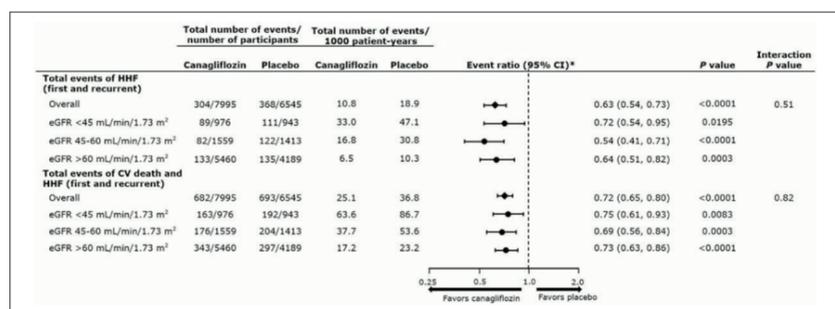


图 3. 卡格列净的治疗获益在不同 eGFR 亚组均一致

不同基线 UACR 患者使用卡格列净治疗均能带来 MACE 获益

在有基线 UACR 数据的患者中，UACR <30、30~300 和 >300 mg/g 者分别有 7038 例 (49%)、2762 例 (19%) 和 4634 例 (32%)。汇总分析显示：

- MACE 发生率随 UACR 升高而升高。
- 卡格列净治疗能够降低总体人群的 MACE 发生风险 (HR 0.83, 95%CI: 0.75~0.92)，且在不同 UACR 亚组均一致 (组间交互 P 值 = 0.42) (图 4)。

- 卡格列净治疗还降低了 MACE 组分中的 CV 死亡 (HR 0.84, 95%CI: 0.72~0.97)、非致死性心肌梗死 (HR 0.83, 95%CI: 0.70~0.99) 和非

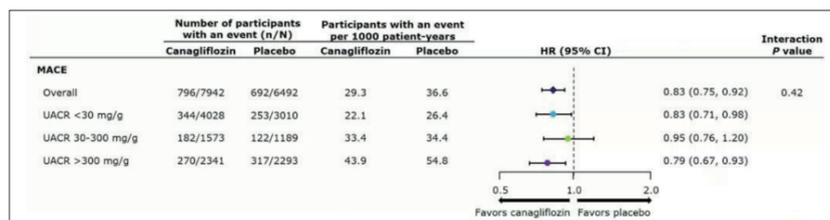


图 4. 卡格列净治疗降低总体人群的 MACE 发生风险，且在不同 UACR 亚组均一致

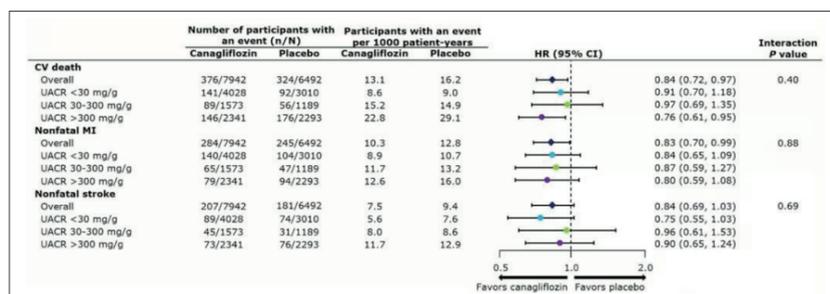


图 5. 卡格列净治疗降低 MACE 各组分发生风险，且独立于基线 UACR

致死性卒中 (HR 0.84, 95%CI: 0.69~1.03) 的发生风险，且独立于基线 UACR (组间交互 P 值分别为 0.40、0.88、0.69) (图 5)。

- 安全性分析发现，卡格列净治疗的总体耐受性良好，不同 UACR 亚组的安全性结局一致。

可见，MACE 及其组分的事件发生率随 UACR 升高而升高。在 CANVAS 研究和 CREDENCE 研究中，卡格列净治疗能够降低 T2DM 合并 CV 高风险或 CKD 患者的 MACE 及其组分的发生风险，且耐受性良好，在不同基线 UACR 亚组中均观察到一致的获益和安全性。

证据不断积累！卡格列净心肾获益独立于肾功能被证实和认可

这两项汇总分析结果与既往研究结果一致，显示出卡格列净的心血管获益独立于其肾脏排糖能力。同样，卡格列净的肾脏获益也独立于其肾脏排糖能力。CREDENCE 研究亚组分析显示，卡格列净肾脏获益在不同 eGFR 水平保持一致，包括 eGFR 30~45 ml/min/1.73m² 的患者 (图 6)。

考虑到以上证据，FDA 在更新的卡格列净说明书中也放宽了 eGFR 使用范围，允许所有 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m² 患者起始 100 mg 卡格列净治疗，建议 eGFR < 30 ml/min/1.73m² 的患者

(白蛋白尿 >300 mg/d) 继续 100 mg 治疗以降低心血管及肾脏疾病风险，并根据患者 eGFR 水平推荐了不同的卡格列净治疗剂量选择 (图 7)。随着研究证据的不断涌现，SGLT2i 展现出“一专多能”的优势，将会为更广泛 T2DM 患者带来获益。

小结

在 CANVAS 研究和 CREDENCE 研究结果发表之后，相关亚组分析结果不断问世，为卡格列净的心肾获益不断增添实锤新证。此次 EASD 年会上两项最新汇总分析结果的公布，再次为卡格列净的心血管获益独立于肾功能之外，在更广泛人群中使用提供了确切获益和安全性证据。相信随着更多研究结果的相继公布和临床应用经验的日积月累，SGLT2i 将会使更多 T2DM 患者从中获益！

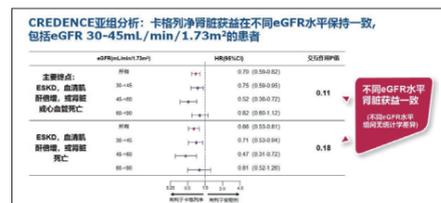


图 6. 卡格列净肾脏获益在不同 eGFR 水平保持一致



图 7. 最新 FDA 说明书根据患者 eGFR 推荐的卡格列净治疗剂量