同步传真国际糖尿病进展

国际糖尿病

www.idiabetes.com.cn

INTERNATIONAL DIABETES

ADA 2021 特刊

第 81 届美国糖尿病协会科学年会

ada.idiabetes.com.cn

2021 年 7 月（总第 181 期）

国际糖尿病公众微信
订阅号：idiabetes

ADA 2021

2021 年 6 月 25~29 日

受新冠疫情影响，第 81 届美国糖尿病协会（ADA）科学年会于 2021 年 6 月 25~29 日以线上形式举办。为期 5 天的会议涵盖糖尿病及其并发症、肥胖和心血管疾病等相关主题和医疗保健服务有关的广泛基础、转化和临床研究相关信息，以及大量 COVID-19 相关讨论话题。疫情阻断线下相聚，但线上精彩不打折！

《国际糖尿病》ADA 2021 微专题

- 重头戏！主席致辞 +Banting 奖双料登场，精彩纷呈！
- 指南中关于糖尿病合并 CKD 管理，听听专家如何解读？
- 首个 ADA/EASD 成人 T1DM 管理共识报告面世
- COVID-19 与糖尿病：值得讨论的话题都在这里

扫描进入微网站
了解更多会议内容

《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
谌贻璞　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　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) 51295530-807
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

在全球新冠疫情常态化背景下，第 81 届美国糖尿病协会（ADA）科学年会依然沿袭去年的线上举办形式，于 2021 年 6 月 25~29 日盛大召开。为期 5 天的专题讨论会、小型专题讨论会、口头报告、壁报展示、专业兴趣小组讨论以及特别讲座和演讲，把来自世界各地的 11 500 多位与会者联系起来，进行了一场全面的、无与伦比的教育活动。而且，线上会议结束后，注册参会者仍可以在 90 天内无限制查看会议内容。

目录 CONTENTS

新闻快报 I NEWS REPORT

重头戏！主席致辞 +Banting 奖双料登场，精彩纷呈！ 02 版

杰出科学成就奖讲座：年轻发病的糖尿病管理，6 大误区与真相 04 版

中国专家在 ADA I CHINA EXPERTS IN ADA

SGLT2i 治疗人群 eGFR 变化轨迹与其心血管及肾脏结局的关系 05 版

GA 变异度与 2 型糖尿病患者视网膜病变风险相关 07 版

FGM 助力减少 T1DM 人群低血糖次数和心理恐惧 08 版

热点话题 I HOT TOPIC

4 项最新研究关注 TIR 在临床疗效评价及特殊人群中的应用 09 版

胰岛素治疗导致的低血糖，如何影响心血管？ 11 版

专题回顾 I TOPIC REVIEW

年度回顾：过去一年，基础、转化与临床科学领域有哪些亮点？ 12 版

ADA/CDS 联合论坛：研讨肥胖等代谢性疾病的新机制与新靶点 16 版

重头戏！

主席致辞 +Banting 奖双料登场，精彩纷呈！

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：美国东部时间 6 月 27 日上午，备受瞩目的 ADA 年会重磅奖项——Banting 科学成就奖颁布，授予丹麦哥本哈根大学 Jens Juul Holst 博士，以表彰其在肠促胰素研究领域所做出的开创性贡献。当然，每年这一环节的“保留曲目”是获奖报告前的医学与科学主席致辞，也是不容错过的精彩内容。

ADA 医学与科学主席：

过去、现在与未来——探索永不止步，梦想从未停歇

Ruth S. Weinstock 博士指出，在胰岛素被发现的 100 年间，糖尿病管理发生了很多变化，但有一件事从未改变——开展各种尖端研究探索有望治愈糖尿病的新治疗、新技术和新希望。

科学研究对于糖尿病防治意义重大。想要更好地开展糖尿病研究，ADA 需要积极从联邦政府获得糖尿病研究资金支持，加强相关投资和支持 ADA 研究项目。以胰岛素为例，虽然其发现在糖尿病治疗领域具有里程碑意义，却只是一种治疗手段，并不能真正治愈糖尿病。我们仍需探索更新、更好的治疗武器。相信未来新的胰岛素类似物、新型口服药物、非注射胰岛素等以及更好的持续葡萄糖监测系统及胰岛素输注系统等新技术的不断问世，将为糖尿病治疗带来新希望。

目前糖尿病防治面临的核心问题仍是如何公平实现药物及营养等新进展的分配与使用。糖尿病研究与患者管理机构需携手共同努力，招募并培养新一代糖尿病研究人员。各学术机构还需加强与政府合作，更好地促进公平，鼓励和指导更多年轻人成为科学家及卫生保健提供者投身至糖尿病相关领域工作中。

新冠疫情流行与防控经验告诉我们，挑战与机遇并存。错误信息以及不信任已成为公众健康的重要威胁。我们所需做的是在合适的时间为适宜患者提供合适的治疗。糖尿病诊治需要以科学及数据为指导，坚持个体化原则，创建多学科团队，更好地利用社区资源，发现并解决领域难题，纠正错误信息，促进公平、避免偏见。心怀梦想，永不止步，糖尿病管理之路必将迎来新希望！

Banting 科学成就奖演讲：

关于肠促胰素的故事，从源头肠道谈起

2 型糖尿病（T2DM）的发病并非完全只与 β 细胞和胰岛素分泌有关，葡萄糖依赖性促胰岛素分泌多肽（GIP）和胰高糖素样肽 -1（GLP-1）也可影响胰岛素分泌及敏感性、葡萄糖及胰高血糖素水平、食欲及进食，但其并非在胰腺而是在肠道中产生。研究发现肠道及肠促胰素在糖尿病发病中发挥了重要作用。若没有肠促胰素，β 细胞并不能维持葡萄糖耐量。

从进化过程来说，胰岛及胰腺均由肠道发育而来，并受肠道激素调节。GIP 于上世纪 70 年代初被发现并被证实具有促进胰岛素分泌作用。后来发现，中和 GIP 并不能完全阻断肠促胰素活性，肠切除患者体内肠促胰素作用与剩余远端小肠长度而非 GIP 有关。这提示，还存在另一种肠促胰素，后来人们发现了 GLP。

进一步研究发现，进食会刺激 GIP 和 GLP-1 分泌，进而刺激餐后胰岛素分泌，调节葡萄糖水平。GLP-1 还可抑制胰高血糖素分泌。研究发现，餐后胰岛素分泌受葡萄糖、GIP 及 GLP-1 共同影响，作用占比分别为 26%、45% 和 29%。换言之，肠促胰素效应可将高达 80% 摄入体内的葡萄糖从循环中清除，主要通过 GIP 和 GLP-1 实现。

GLP-1 可通过作用于中枢神经系统调节食欲及食物摄入。小肠分泌的 GLP-1 可被 DPP-4 迅速裂解和灭活，故循环中 GLP-1 半衰期仅 1~2 分钟，仅 15%~20% 可达胰腺。这些到达胰腺的 GLP-1 有充足时间激活小肠中的 GLP-1 受体，通过作用于迷走神经，进而作用于下丘脑控制食欲区域即脑极后区和孤束核。这种肠 - 脑连接解释了 Roux-en-Y 胃旁路术为何具有显著降糖效果。手术可将大量营养物质直接分流至远端小肠，刺激 GLP-1 和多肽 YY 的过度释放。GLP-1 分泌增加则会促进胰岛素分泌，并抑制食欲，从而有助于糖尿病缓解。

因此，GLP-1 成为糖尿病治疗新希望，但鉴于其可被 DPP-4 快速灭活，故无法直接用于治疗糖尿病。GLP-1 受体激动剂及 DPP-4 抑制剂因此成为非常不错的选择。多项研究已表明，GLP-1 受体激动剂对 T2DM 患者的体重、血糖控制及主要不良心脏事件均有较强改善作用。GIP/GLP-1 双受体激动剂更是有望将 50% 的 T2DM 患者 HbA_{1c} 控制至 <5.7%。因此，肠促胰素是糖尿病治疗领域非常有前途的干预靶点。

2021_07月_181期ADA.indd 2 21-8-13 上午11:01

糖尿病杰出教育者奖得主：
30 年生涯，致力糖尿病少女生殖健康和孕前咨询

编者按：2021 ADA 糖尿病杰出教育者奖授予匹兹堡大学护理学院和公共卫生研究生院教授、健康促进和发展主席 Denise Charron-Prochownik 博士，旨在表彰其数十年来致力于教育糖尿病少女了解其生殖健康所做出的努力和贡献。在获奖演说之前，ADA 首席执行官 Tracey D. Brown 博士和 ADA 卫生保健与教育主席 Cynthia E. Muñoz 博士分别进行了致辞。

扫一扫 阅读电子版文章

ADA 首席执行官：
新冠疫情之下，如何做好糖尿病防治？

Brown 博士强调，作为负责糖尿病医学监督与指导的重要机构，ADA 应继续努力帮助糖尿病患者摆脱限制、残疾及并发症。ADA 正在通过优化、简化糖尿病治疗，为糖尿病患者、国家乃至人类提供独特的服务。

新冠肺炎的流行给糖尿病防治带来了重要启示。ADA 重视科学与研究；注重宣传，积极推动科学研究向政策、实践转化；重视社区，关注糖尿病领域健康不平等问题。在科学研究方面，ADA 及时发布最新临床试验数据，重视新技术在糖尿病防控中的作用，关注糖尿病患者心肾保护，也积极探讨新冠肺炎与糖尿病的相互关系。在疫情防控大背景下，糖尿病患者均可优先接种新冠疫苗，加强新冠检测，免费应用持续葡萄糖监测。另外，专门为糖尿病研究提供资金支持，预计 2022 年糖尿病研究经费将增加 7%。

ADA 卫生保健与教育主席：
新冠疫情流行，管理儿童糖尿病需关注什么？

Muñoz 博士指出，2002~2012 年，青少年 1 型及 2 型糖尿病发病率呈显著上升趋势，但在不同年龄、性别及种族或族裔人群中存在较大差异。虽然糖尿病治疗手段不断丰富，但儿童及青少年糖尿病患者的血糖控制并未得到显著改善。我们有必要向儿童及青少年糖尿病患者提供包含心理管理在内的综合管理，通过个人 / 家庭 / 团体心理治疗、危机干预、抑郁筛查、团体心理治疗等措施促进其心理健康。特别需强调的是，团队力量很强大，能够提供良好的社会情感支持及同伴支持，达到缓解抑郁症状、增加自我管理效能、改善糖尿病特异的生活质量等效果。当然，家人尤其父母的支持也不可或缺。为促进儿童及青少年糖尿病患者的心理健康，ADA 特设糖尿病心理健康教育项目，发布有关糖尿病患者心理治疗的立场声明，与其他糖尿病项目及措施一起助力儿童及青少年糖尿病防控。

糖尿病杰出教育奖讲座：
用脑、用心、勇气及支持——缺一不可

Charron-Prochownik 博士分享了其作为糖尿病教育工作者的经历，并讲述了少女生殖健康教育和糖尿病意识项目（READY-Girls）的悠久历史。研究人员发现，只有医疗保健专业人员建议时，女性才会寻求孕前咨询，且孕前咨询具有成本效益。

她指出，糖尿病可导致生殖系统并发症，多达 2/3 的糖尿病女性会遭遇意外妊娠。但是，青少年对于孕前咨询及生殖系统并发症通常缺乏认识，过早及不安全性行为会显著增加其意外妊娠风险。40% 患有糖尿病的少女曾发生无保护措施性行为，而不知道孕前咨询和生殖并发症的青少年是意外妊娠的高危人群。研究表明，接受过孕前咨询的女孩比没有接受咨询者对计划妊娠更加警惕。咨询组女孩也有更高的节育率，并更有可能与卫生保健提供者讨论孕前咨询。

READY-Girls 研究等结果表明，这项工作的实施需要依靠各种支持网络，需要教育者用脑、用心，并具备良好的文化语言能力。对于青少年糖尿病患者，不仅要教育其避免意外妊娠，更要让其知晓如何在安全的前提下计划妊娠。Charron-Prochownik 博士说，孕前咨询一定要早，且后续要经常进行，才更有效果。另外，糖尿病男孩也需要孕前咨询。READY-Girls 并不会取代卫生保健提供者的教育和咨询，而是发挥加强和补充的作用。母亲也可在女儿接受和加强孕前咨询方面发挥重要作用，因此需要向母亲和卫生保健提供者提供孕前知识和技能。

Kelly West 奖得主
分享在量化 T2DM 风险方面所做的努力

扫一扫 阅读电子版文章

2021 ADA Kelly West 流行病学杰出成就奖授予英国剑桥大学流行病学教授、代谢科学研究所副主任、医学研究委员会流行病学小组主任 Nicholas J. Wareham 博士。在题为“风险因素与 2 型糖尿病（T2DM）”的获奖演讲中，他讨论了确定和量化风险因素与 T2DM 之间的关系如何有助于将流行病学观察转化为预防行动。

Wareham 博士讲到，除了确定某个特定因素是糖尿病风险因素之外，积累对这些风险因素与糖尿病之间关系的详细了解并将其转化应用，具有临床和公共卫生效用。

Wareham 博士对糖尿病筛查产生浓厚兴趣，并被早期出现的风险因素与 T2DM 之间联系的细节所吸引。20 世纪 70 年代末的认识本质上是定性的，针对的是公认的一些糖尿病风险因素，比如肥胖以及疑似但未被证实的风险因素。

关于体力活动与未来患 T2DM 风险之间关系的初步观察来自护士健康研究（NHS）等。在这些研究中，研究人员询问受试者每周进行多少次足以使其出汗的体力活动。尽管 NHS 和其他研究在证明缺乏运动是糖尿病的一个风险因素方面发挥了重要作用，但还有许多问题未得到解答，最重要的是如何将这些观察结果转化为预防信息。

进入 20 世纪 90 年代和 21 世纪初，遗传学研究进展使人们对人群水平的风险因素有了新的认识。然而，研究人员仍无法确定开发个体化预防策略的方法。

Wareham 博士解释，为了考虑风险因素在所有人群中是否相同，必须将人群和分子科学结合起来，从人群内调查转向人群间差异的研究。风险的最大差异存在于不同人群之间，一种方法是对不同人群研究报告的数据进行荟萃分析。然而，在统一标准方面存在很大挑战，因为即使在所纳入研究的狭窄范围内，在对体力活动的哪些方面进行评估以及如何将其参数化方面也存在巨大差异。

他说，把所有研究进行定量是可能的，但极具挑战性，需要精确的方法来统一风险因素。Wareham 博士讨论了 InterConnect 的建立，这是一个全球倡议，旨在促进在肥胖和糖尿病病因中遗传和环境因素相互作用方面的人群研究的统一。InterConnect 项目是一种荟萃分析的联合方法。我们必须加快利用流行病学数据制定可持续解决方案方面的进展，这就是为什么建立一个小组（GDAR：全球饮食和活动研究）来调查中低收入国家人群水平干预措施的原因。

2021_07月_181期ADA.indd 3 21-8-13 上午11:01

杰出科学成就奖讲座：
年轻发病的糖尿病管理，6 大误区与真相

2021 ADA 杰出科学成就奖获得者——美国科罗拉多大学安舒茨医学院儿科内分泌学教授 Kristen J. Nadeau 博士在其获奖报告中讲到，心血管疾病（CVD）是糖尿病患者的头号杀手，心血管风险管理在年轻发病糖尿病比在成人发病糖尿病中更重要。她指出，RISE、TODAY 和其他试验结果反驳了 6 种预防糖尿病降低 CVD 风险的常见误区。

扫一扫 阅读电子版文章

误区一： *年轻发病的 1 型糖尿病（T1DM）并发症表型主要为 β 细胞衰竭和高血糖*

【真相】： 肌肉胰岛素抵抗（IR）是年轻发病 T1DM 的一个显著特征，且随肥胖而加重。这种胰岛素抵抗的严重程度应该给 T1DM 管理者敲响警钟，提醒其注意饮食和运动管理对 T1DM 青少年的重要性。虽然 T1DM 和 2 型糖尿病（T2DM）年轻人肌肉 IR 很高，但原因不同。在 T2DM 年轻人中，肌肉 IR 与肌细胞内脂质有关。在 T1DM 年轻人中，肌肉 IR 与肌肉组织的线粒体功能障碍相关。但是，最终结果相似，都会增加血管功能障碍。

误区二： *IR 常伴有代谢综合征的特征*

【真相】： 代谢综合征并不总是出现在 T1DM 年轻人中，即使其存在肥胖。肝脏 IR 在 T1DM 年轻人中很常见，但与腹部脂肪无关。相反，肝脏 IR 与生长激素水平升高相关。年轻发病的 T1DM 与低血糖的相关性大于高血糖和肝脂肪缺失。

误区三： *葡萄糖升高会导致心血管功能障碍*

【真相】： 糖尿病显著降低年轻发病的 T1DM 和 T2DM 患者的心肺适能，而心肺适能降低与 IR 和血管功能降低均密切相关。T1DM 肥胖年轻人的心率和血压水平比 T2DM 年轻人要差，这强调了 T1DM 年轻人健康饮食和运动以及采取较低剂量胰岛素治疗的重要性。

误区四： *使用胰岛素降糖是治疗年轻 T1DM 的唯一方法*

【真相】： 最近研究表明，非胰岛素干预可为 T1DM 年轻人提供显著益处。在 T1DM 青少年中比较二甲双胍与安慰剂的小规模试验显示，二甲双胍组体重、脂肪量和体质指数下降，胰岛素敏感性改善，内皮功能改善，胰岛素剂量减少。肥胖 T1DM 青少年获益更明显，但瘦削 T1DM 青少年有明显临床改善。

还有证据表明，每早使用一次溴隐汀速释剂（BCQR），可以通过减少交感神经活性将昼夜节律重置到接近胰岛素敏感状态。Nadeau 博士说，肥胖导致了年轻 T1DM 患者的胰岛素抵抗和心血管风险增加，需要采用胰岛素以外的治疗方法。我们需要对二甲双胍、BCQR 和其他辅助药物进行长期研究。

误区五： *年轻发病的 T2DM 只是成年发病的早期版本*

【真相】： 年轻发病的 T2DM 看起来并不一样，女性患者占多数，但在成人发病的 T2DM 中并非如此。这种疾病在青春早期就开始发生，在青少年后期变得更严重。二者对降糖药物治疗的反应也有所不同。在成人中，噻唑烷二酮类药物通过减少内脏脂肪和改善胰岛素敏感性来改善血糖。在 TODAY 试验中，罗格列酮对青少年血糖的改善并不是由内脏或皮下脂肪组织的改变介导，因为研究发现青少年内脏或皮下脂肪组织都增加了。

误区六： *针对成人发病 T2DM 的干预措施对于年轻发病 T2DM 过于激进*

【真相】： 试验数据表明，青少年可能比成人从积极干预中获益更多。年轻人比成人更容易发生血糖控制恶化，而并发症在年轻发病的 T2DM 中出现更早。在 TODAY 和 ADOPT 研究中，年轻人的二甲双胍治疗失败人数多于成人。在 TODAY 研究中，女孩对罗格列酮反应最好，而男孩对生活方式改变的反应最好。妊娠糖尿病的年龄差异也很重要。在 TODAY 研究中，怀孕的青少年和成人女性有相似的大于胎龄儿、小于胎龄儿和早产的发生率。但是，21% 的青少年后代患有严重先天性异常，其中一半是心脏病，几乎是成人 T2DM 发病率的 5 倍。

RISE 试验表明，在类似葡萄糖刺激下，年轻人比成人分泌更多 C 肽和胰岛素。年轻人控制血糖需要更多胰岛素，妊娠第 11~12 周时平均 70 U/d，这与其相比成人体重更容易增加有关。此外，血糖恶化在年轻人中比在成人中更常见。尽管各个年龄段的 β 细胞反应都较低，但年轻人的血糖水平较高，而成人胰岛素敏感性较低。

年轻人与成人体重降幅类似，但年轻人比成人有更多 T2DM 和高血压缓解。这些初步结果主要来自 Roux-en-Y 手术相关研究。儿童 T2DM 外科或内科治疗（ST2OMP）试验正在进行中，旨在探索采用新的减重手术后的青少年预后情况。

肥胖的代际传递：关注子宫还是家庭？

编者按：肥胖存在代际传递，就其发生及干预而言，我们到底应更多关注子宫，还是更多从家庭入手？在阻断肥胖代际传递上，到底谁应发挥更大作用？在 2021 ADA 年会上，奥克兰大学 Peter Gluckman 教授和密歇根大学 Julie Lumeng 教授分别阐述了自己的观点。

扫一扫 阅读电子版文章

正方：应更多关注子宫

Peter Gluckman 教授详细解析了生命早期对代谢风险的影响。他指出，个体发生肥胖及糖尿病的敏感性是环境与遗传因素共同作用的结果。其中，遗传并非只是基因遗传，还涉及表观遗传等内容。生命过程中某个时间点的内环境不仅影响基因型，还会影响表型。研究发现，内环境会对整个生命周期产生影响。机体可根据内环境调整发育程序或改变基因型－表型之间的相关性。

胎儿期及婴儿期的环境虽不会导致 2 型糖尿病及肥胖，却可增加其发生风险。这主要可能通过下述两大机制实现。一方面，在致胖环境中，母体应激、胎儿生长受限或营养不当均会不可避免导致发育上的不匹配。另一方面，妊娠糖尿病、母乳喂养时间较短或可导致过度饮食行为的其他环境因素均会导致进化上的不匹配，进而导致脂肪细胞肥胖，并促进进食。鉴于成人生活方式及食物系统通常难以改变，故孕前、孕期及婴儿期无疑是非常好的潜在干预时间节点。

反方：应更多聚焦家庭

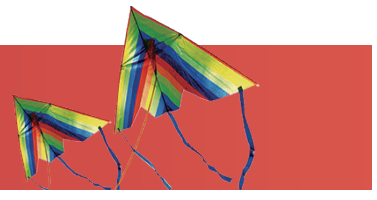
Julie Lumeng 教授强调，环境会改变人体生物学风险。母体相关因素如受教育程度、体质指数（BMI）、母乳喂养等情况均会影响后代 BMI。社会心理压力和应激也与肥胖密切相关。在两者的相关性中，生物学及行为因素均参与其中。例如，心理应激可促进进食行为。

就肥胖防治而言，母亲对孩子的养育情况虽很重要，但并非唯一影响因素。实际上，很多母亲在养育孩子方面付出了很多努力，但很多行为（如给孩子提供蛋糕、冰激凌、糖果等）却对孩子无益，反而会增加肥胖风险。个体差异也很重要，遗憾的是目前我们对其知之甚少。因此，要想阻断肥胖的代际传递，更多需要来自社会及结构层面的支持，而不仅仅依靠个人（母亲）的努力。

2021_07月_181期ADA.indd 4 21-8-13 上午11:01

ADA 中国之声

中国专家在国际学术舞台上扮演越来越重要的角色。第 81 届美国糖尿病协会（ADA）科学年会上，大量中国专家学者报告了其科研成果。现撷取其中数项研究，并邀请多名国内知名专家点评，与广大读者分享。



SGLT2i 治疗人群 eGFR 变化轨迹与其心血管及肾脏结局的关系

林矗 蔡晓凌 朱星昀 胡遂缘 吕芳 杨文嘉 纪立农
北京大学人民医院内分泌科

扫一扫 阅读电子版文章

目的：不断积累的研究证据提示，钠－葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（SGLT2i）能够减缓动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、心衰和慢性肾脏病（CKD）患者的估算肾小球滤过率（eGFR）下降速度，而这可能与这些患者的长期心血管和肾脏预后相关。本研究通过系统综述及荟萃分析方法评估 SGLT2i 治疗人群 eGFR 变化轨迹与其心血管及肾脏结局的关系。

方法：研究人员系统检索 Pubmed、Medline、Embase、the Cochrane Central Register of Controlled Trials 以及 Clinicaltrial.gov 数据库建库至 2021 年 1 月的相关研究，其中报道了 eGFR 变化情况的 SGLT2i 心血管或肾脏结局研究被纳入分析。按 Cochrane 系统评价法评价纳入文献的质量并提取相应数据，采用 Review Manager 5.3 及 STATA 11.0 软件进行荟萃分析，I^2 评估各研究间异质性，I^2<50% 使用固定效应模型，I^2>50% 使用随机效应模型，P<0.05 视为有统计学差异。

结果：本研究最终入选 10 项随机临床对照试验（心血管结局研究：EMPA-REG、CANVAS、DECLARE-TIMI 58 和 VERTIS-CV；心衰结局研究：DAPA-HF、EMPEROR-Reduced、SCORED 和 SOLOIST-WHF；肾脏结局研究：CREDENCE 和 DAPA-CKD）。

荟萃分析结果显示，在 eGFR 年均变化率大于（RR 0.69，95%CI：0.63~0.75，P<0.001）和小于（RR 0.64，95%CI：0.55~0.76，P<0.001）-1 ml/min/1.73m^2 的 SGLT2i 使用人群中均观察到心衰结局风险的显著降低。类似地，在 eGFR 年均变化率大于（RR 0.63，95%CI：0.47~0.85，P=0.003）和小于（RR 0.58，95%CI：0.43~0.71，P<0.001）-1 ml/min/1.73m^2 的 SGLT2i 使用人群中也观察到肾脏复合终点（eGFR 持续下降、肾脏替代治疗或肾脏死亡）一致的风险下降。然而，心血管不良事件复合终点（心梗、卒中和心血管死亡）和心血管死亡终点在目前任一分层中均未观察到有统计学差异的风险下降。

结论：eGFR 下降速度并不影响 SGLT2i 治疗人群的心衰及肾脏复合终点的临床获益。心血管不良事件复合终点和心血管死亡终点在目前 eGFR 变化率分层中未观察到有统计学差异的风险下降。

专家点评 纪立农 北京大学人民医院

SGLT2i 在许多大型、长期心血管 / 肾脏结局研究中被证实有延缓 eGFR 下降速度的效应，尽管在早期使用过程中可能会出现一过性的 eGFR 快速下降。eGFR 的变化轨迹反映了肾功能保留状态，这与 ASCVD、心衰和 CKD 患者的远期心血管和肾脏预后可能存在一定关系。本研究通过荟萃分析方法，发现 SGLT2i 治疗人群的心衰和肾脏复合终点的临床获益并不依赖于 eGFR 下降速度。这提示，SGLT2i 对心衰和肾脏事件的保护作用可能是通过延缓肾功能下降以外的机制来实现的，为将来开展相关机制研究提供了灵感与启发。

T1DM 合并妊娠女性孕期 CGMS 指标和实验室 HbA_{1c} 的关系

凌萍[1] 王超凡[2] 杨黛稚[2] 骆斯慧[1] 郑雪瑛[1] 吕婧[2] 许雯[2] 严晋华[2] 许雯[1] 姚斌[2] 翁建平[1]
1. 中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）；2. 中山大学附属第三医院

扫一扫 阅读电子版文章

背景：持续葡萄糖监测系统（CGMS）克服了 HbA_{1c} 的局限性，能够提供大量详尽的血糖数据。但是，二者在 1 型糖尿病（T1DM）合并妊娠女性孕期的关系尚未被阐明。

方法：该研究纳入 2015~2019 年中国 11 家三甲医院在妊娠期间和产后佩戴 CGM 设备的 98 例 T1DM 合并妊娠孕妇，收集其孕期佩戴的 272 个 CGM 图谱及对应的 HbA_{1c} 数据。通过相关分析探究妊娠期间 HbA_{1c} 和 CGM 指标 [葡萄糖目标范围内时间（TIR）、葡萄糖高于目标范围时间（TAR）、葡萄糖低于目标范围时间（TBR）] 的关系，用线性回归和曲线回归确定最佳拟合模型，以阐明妊娠期间 HbA_{1c} 对 TIR 的影响。

结果：研究发现，T1DM 孕妇妊娠期 HbA_{1c} 与 TIR（3.5~7.8 mmol/L）（R=-0.429，P=0.001）、平均血糖（R=0.405，P=0.001）、TAR（>7.8 mmol/L）（R=0.435，P=0.001）呈中度相关，与 TBR（<3.5 mmol/L）（R=0.034，P=0.001）的相关性较弱。在校正孕期血红蛋白（Hb）的影响后，获得了 HbA_{1c} 和 TIR 转换关系的最佳模型：TIR（%）=96.21-8.46×HbA_{1c}（%）+0.27×Hb（g/L）。该模型提示，孕期 HbA_{1c} 每降低 1%（11 mmol/mol），对应 TIR（3.5~7.8 mmol/L）升高 8.5%。妊娠期间，6.0%、6.5% 和 7.0% 的 HbA_{1c} 水平分别相当于 78%、74% 和 69% 的 TIR（3.5~7.8 mmol/L）。

结论：T1DM 合并妊娠孕妇为了实现孕期 HbA_{1c}<6.0% 的目标，采用指南推荐的 TIR>70% 并不足以实现孕期 HbA_{1c} 控制达标，而应力争在妊娠期间达到 TIR（3.5~7.8 mmol/L）>78%（18 小时 43 分钟）。

专家点评

翁建平 中国科学技术大学附属第一医院（安徽省立医院）
中山大学附属第三医院

本研究团队前期的康乃馨（CARNATION）研究首次将 T1DM 女性不同孕期疾病管理的关键点整合入世界卫生组织（WHO）推荐的孕产管理流程中，通过孕前 - 孕中 - 围产 - 产后全流程覆盖，使 T1DM 女性严重不良妊娠结局发生率从既往的 25% 降至 6.0%，其中子代畸形率从 8% 降至 0%；剖宫产、巨大胎儿等其他不良妊娠结局的发生率也降至与非糖尿病孕妇相当的水平。这项研究成果的发布及推广，将会改变大部分 T1DM 适龄女性不敢结婚、育龄期女性不敢怀孕、怀孕后因多科分散管理出现的“无人管理、无人能管”的局面，为中国的“糖妈妈”们提供更精准有效的服务，也为国内和国际同行提供有价值的参考。在此研究的基础上，我们对前瞻性管理的 T1DM 孕期女性 CGMS 指标和 HbA_{1c} 指标进行了相关性分析。

HbA_{1c} 作为一种有价值的血糖控制指标，在临床实践和研究中得到了广泛应用。然而，其局限性也广为人知，特别是在孕期，HbA_{1c} 受到红细胞代谢周期缩短和铁缺乏等的影响，无法精确反映 T1DM 合并妊娠女性孕期血糖波动。CGM 在糖尿病管理中发挥着越来越重要的作用，特别是在产前保健方面。CGM 可以提供丰富的血糖数据来描述详细的血糖谱。既往有几项研究探讨了 T1DM 患者 TIR 和 HbA_{1c} 之间的关系，但均排除了 T1DM 合并妊娠人群。因此，本研究探究 T1DM 孕妇 CGMS 指标与 HbA_{1c} 的关系对 T1DM 孕妇进行综合管理具有重要的临床意义，也为指南提供了相应证据。希望今后会有更多相关临床证据来指导 T1DM 合并妊娠女性孕期管理的临床实践，为她们平安渡过孕期保驾护航。

2021_07月_181期ADA.indd 5 21-8-13 上午11:01

一例胰岛素受体基因 *Trp1220Gly* 新发杂合错义突变的 A 型胰岛素抵抗综合征患者胰岛素强化治疗

杨煜[1] 黄知敏[1] 卫国红[1] 李月丽[1,2] 邓婉萍[1] 李延兵[1]
1. 中山大学附属第一医院内分泌科；2. 南宁市第一人民医院

扫一扫 阅读电子版文章

病例介绍

患者女性，16 岁，体质指数（BMI）19.1 kg/m^2，主诉“原发性闭经伴血糖升高 2 年”。患者 7 岁时因乳房发育、阴毛早现、高胰岛素血症于儿科诊断“中枢性性早熟”，先后使用二甲双胍、来曲唑、曲普瑞林治疗，2 年前因血糖升高停药至就诊前。患者延长口服葡萄糖耐量试验（OGTT）显示血糖与胰岛素显著升高（表 1），HbA_{1c} 10.8%，总睾酮（0.98 ng/ml）及雄烯二酮（24.5 nmol/L）升高。B 超提示“双侧卵巢多囊样改变”。

二代测序提示患者存在胰岛素受体基因第 20 号外显子上第 1220 密码子杂合错义突变，导致色氨酸突变为甘氨酸。该突变为首次报道，父母及弟均未发现该突变（图 1）。

入院后给予患者胰岛素泵短期强化治疗，随后以甘精胰岛素联合吡格列酮治疗，并根据毛细血管血糖逐步递减胰岛素用量。5 个月后停用胰岛素，换用吡格列酮和阿卡波糖联合治疗（图 2）。复查空腹血糖与胰岛素显著下降，负荷后血糖与胰岛素仍升高（图 3）。患者使用乙炔雌二醇 / 环丙孕酮复合片治疗 1 个月即启动月经来潮。

表 1. 患者与父母的 OGTT 血糖和胰岛素浓度

		0	60min (or 30min)	120min	180min	240min	300min
Proband	Glucose (mmol/L)	8.4	23.6	23.5	19.2	15.3	11.5
	Insulin (uU/mL)	245.0	628.2	588.8	568.5	411.5	264.7
	C-peptide (nmol/mL)	2.93	5.58	4.70	4.36	3.97	3.17
Father	Glucose (mmol/L)	5.6	9.9	8.8			
	Insulin (uU/mL)	8.2	77.31	89.88			
Mother	Glucose (mmol/L)	5.5	9.2	7.3			
	Insulin (uU/mL)	6.12	50.53	42.21			

专家点评 李延兵 中山大学附属第一医院

A 型胰岛素抵抗综合征是罕见的胰岛素受体病，由编码胰岛素受体基因 β 亚单位酪氨酸激酶区的基因突变引起，多见于青春期女性，体型偏瘦，临床表现为月经稀发或原发性闭经、高雄激素血症，B 超提示多囊卵巢样改变、显著高胰岛素血症，伴或不伴糖尿病。足月出生低体重往往是最早的诊断线索。本例患者特别之处在于其高胰岛素血症发生较早，儿童期被“中枢性性早熟”的临床表现所掩盖，青春期由于生理性胰岛素抵抗加重、血糖恶化，导致疾病被诊断出来，最终确诊依靠基因测序。

A 型胰岛素抵抗综合征存在高度的遗传与表型异质性，目前并无标准化的治疗方案。本例为我科系统诊治随访的第 3 例患者，临床表现与治疗方案亦迥异于前 2 例患者。该患者儿科使用二甲双胍治疗 5 年，未能阻止青春期血糖与高胰岛素血症的恶化，说明常规用于多囊卵巢综合征治疗的二甲双胍对本例患者无效。我们先使用胰岛素泵短期强化治疗，迅速解除高葡萄糖毒性作用，继而逐步减停胰岛素，联用吡格列酮与阿卡波糖，使空腹高血糖与高胰岛素血症得以有效控制。负荷后血糖与胰岛素浓度仍然较高，一方面与患者治疗依从性不足，常漏服阿卡波糖有关；另一方面与 A 型胰岛素抵抗综合征固有的病理生理缺陷——外周糖原合成障碍有关，未来在治疗上选择增加负荷后糖原合成的药物可能有效。

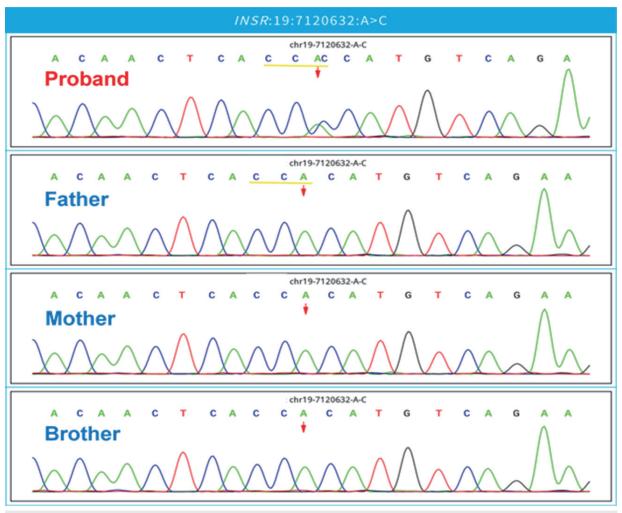


图 1. 患者与家庭成员的基因测序

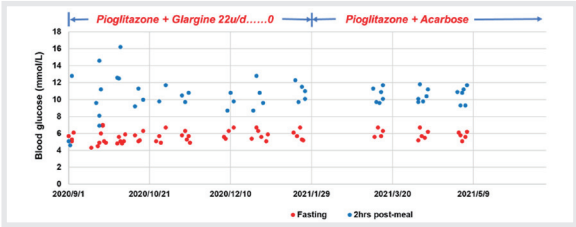


图 2. 治疗期间自我毛细血管血糖监测

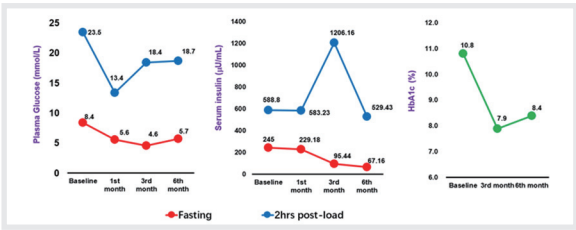


图 3. 治疗期间空腹与负荷后血糖、胰岛素、HbA_{1c}

隐匿性自身免疫糖尿病的年龄相关特征分析

扫一扫 阅读电子版文章

背景和目的：由于缺乏确切的定义和诊断标准，青少年隐匿性自身免疫糖尿病（latent autoimmune diabetes in the young，LADY）处于疾病谱中的“灰色地带”。本研究探讨了 LADY 在 15~29 岁新发糖尿病患者中的比例，并分析其作为隐匿性自身免疫糖尿病中的早发亚型所具有的临床特征。

方法：这项多中心横断面研究于 2015 年 4 月至 2017 年 10 月从全中国 46 家临床中心连续入组 1803 例新发糖尿病患者（15~29 岁），检测其中 1508 例 2 型糖尿病（T2DM）临床表型患者的谷氨酸脱羧酶抗体（GADA），将 GADA 阳性（≥ 18 u/ml）者定义为 LADY，并分析其代谢状况、胰岛功能及胰岛素抵抗水平。随后，按照诊断年龄将同时期入组的 658 例成人隐匿性自身免疫糖尿病（adult-onset latent autoimmune diabetes，LADA）患者划分为 Y-LADA（young LADA，诊断年龄 <60 岁）和 E-LADA（elderly LADA，诊断年龄≥ 60 岁）组。分析 LADY、Y-LADA、E-LADA 患者临床表现的年龄相关变化特征。

结果：LADY 约占 15~29 岁新发 T2DM 表型糖尿病患者总数的 7.9%（119/1508）。与同年龄起病的 T2DM 患者相比，LADY 患者残余胰岛功能和血糖控制水平更差，且这一表现与患者的 GADA 水平密切相关。同时，我们观察到 LADY、Y-LADA 和 E-LADA 患者的 GADA 水平逐渐降低，而代谢综合征的发生比例、胰岛素抵抗和残余胰岛功能水平逐渐升高。

结论：在青少年起病的 T2DM 表型患者中，LADY 占比较高。作为隐匿性自身免疫糖尿病，LADY 和 LADA 的临床表现呈现出与年龄密切相关的变化特征。LADY 作为其中的早发亚型，具有更强的自身免疫负荷。

专家点评 周智广 中南大学湘雅二医院

在 30 岁以上人群中，“LADA”这一概念的提出，使得自身免疫糖尿病中的“隐匿起病”亚型得到了广泛关注。而儿童、青少年自身免疫糖尿病则以急性起病、迅速进展为典型的临床表现，LADY 作为早发的隐匿性自身免疫糖尿病未能得到应有的重视。本研究对来自中国 46 家临床中心 1803 例新发糖尿病患者（15~29 岁）资料进行分析后发现，LADY 约占新发 T2DM 表型糖尿病患者总数的 7.9%，其胰岛功能和血糖控制水平较 T2DM 患者更差。同时，本研究发现，作为隐匿起病的自身免疫糖尿病亚型，LADY 和 LADA 的临床表现存在着与年龄密切相关的变化特征。与 LADA 相比，LADY 患者的胰岛功能和血糖控制水平更差，而与之相伴的是更高的胰岛自身抗体水平。这提示我们，更早的起病年龄意味着 LADY 具有更强的自身免疫负荷，因而针对自身免疫糖尿病中“隐匿”、“缓进”亚型的关注，不应局限于成年起病人群，LADY 作为其中的早发亚型，应当得到更多的重视。

2021_07月_181期ADA.indd 6 21-8-13 上午11:01

MHR 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性

谭莺 唐喜香 陈燕铭 中山大学附属第三医院

扫一扫 阅读电子版文章

目的：糖尿病视网膜病变（DR）是 2 型糖尿病（T2DM）重要的微血管并发症之一，且与炎症相关。近年来的研究表明，单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比率（MHR）是炎症和氧化应激的一个指标。然而，关于 MHR 在评估 DR 发病中的作用目前知之甚少。

方法：该横断面研究共纳入 771 例 T2DM 患者和 607 例健康对照者。所有受试者均接受眼底检查、血常规、血脂检测，分析 MHR 与 T2DM 患者 DR 患病率的相关性。

结果：DR 患者的 MHR 显著高于非 DR 患者（$P<0.05$）和健康对照组（$P<0.01$）。MHR 水平在不同 DR 严重程度分级组之间无显著差异。此外，非黄斑水肿患者和黄斑水肿患者的 MHR 值无显著差异。多因素 logistic 回归分析表明，在校正其他影响因素后，MHR 与糖尿病患者 DR 的患病率独立相关（OR 1.377，95%CI：1.176~1.613，$P<0.01$）。根据 HbA_{1c} 水平和糖尿病病程进行亚组分析后，MHR 值仍与 DR 患病率独立相关。

结论：该研究表明，MHR 水平升高可作为 T2DM 患者 DR 发生的标志物。

专家点评

陈燕铭 *中山大学附属第三医院*

T2DM 是一个全球性的健康问题。DR 是最重要的糖尿病微血管并发症之一，也是失明的主要原因。尽管 DR 潜在分子机制尚未完全了解，但大量证据表明炎症在其发生发展中起着关键作用。近年来的研究表明，MHR 是炎症和氧化应激状态相关的一个新颖且简单的测量指标，与心血管疾病、糖尿病肾病等疾病相关。然而，关于 MHR 在评估 DR 发生发展中的作用知之甚少。因此，本研究旨在探讨 MHR 与 DR 发病的相关性，将 MHR 作为一个新的生物指标用于临床预测 DR 患病的可行性。该横断面分析共纳入 771 例 T2DM 患者和 607 例健康对照者。结果发现，DR 患者的 MHR 显著高于非 DR 患者和健康对照组，MHR 与糖尿病患者 DR 的患病率独立相关。这表明，MHR 升高是预测 T2DM 患者是否存在 DR 的一种方便且有效的测量方法。与其他检测昂贵的炎性标志物 [如白细胞介素（IL）-1、IL-6、肿瘤坏死因子 - α 和单核细胞趋化蛋白 -1] 相比，MHR 可以通过简单的常规血液生化分析计算得到，使得这个指标更经济实用，并且对预测是否合并 DR 具有价值。

糖化白蛋白变异度与 2 型糖尿病患者视网膜病变风险相关

周健[1] 戴冬君[1] 沈赟[1] 陆静毅[1] 王煜非[1] 朱玮[1] 包玉倩[1] Gang Hu[2]

1. 上海交通大学附属第六人民医院；2. 美国路易斯安那州立大学潘宁顿生物医学研究中心

扫一扫 阅读电子版文章

目的：探讨以 HbA_{1c} 变异度及糖化白蛋白（GA）变异度评估的长期血糖波动水平与 2 型糖尿病（T2DM）患者糖尿病视网膜病变（DR）风险的相关性。

方法：本前瞻性队列研究纳入 315 例 T2DM 住院患者（男性 191 例，女性 124 例），受试者在基线前 GA 和 HbA_{1c} 测定次数≥ 3 次。计算受试者的 GA 变异度以及 HbA_{1c} 变异度指标，包括变异系数（CV）、独立于均数的变异度（VIM）及平均真实变异度（ARV）。使用 Cox 比例风险回归模型校正多变量，以探究 GA 变异度以及 HbA_{1c} 变异度与 DR 发病风险的关系。

结果：315 例基线无 DR 的 T2DM 患者，经平均 3.42 年随访后，81 例出现 DR。校正包括平均 HbA_{1c} 在内的多变量后，Cox 回归分析显示，GA-CV、GA-VIM 以及 GA-ARV 每增加 1 个单位，新发 DR 风险比（HR）（95%CI）分别为 1.05（1.02~1.09）、1.69（1.24~2.32）和 1.13（1.04~1.23）。但是，校正多变量后，HbA_{1c} 变异度指标与 DR 发病风险无独立相关性。

结论：GA 变异度可预测 T2DM 患者的 DR 发病风险，其预测能力独立于平均 HbA_{1c} 水平。

专家点评

包玉倩 *上海交通大学附属第六人民医院*

在糖尿病患者中，除长期血糖水平升高外，长期血糖波动异常亦可能增加慢性并发症发生风险。该前瞻性队列研究结果显示，长期血糖波动与 T2DM 患者 DR 发病风险相关，其中 GA 变异度指标的预测作用独立于平均 HbA_{1c}。这提示，可将 GA 变异度作为长期血糖水平（如平均 HbA_{1c}）和常规血糖监测指标（如单次 HbA_{1c}）的补充，以优化糖尿病的长期管理。

T2DM 患者 1 年内 HbA_{1c} 降幅与 eGFR 快速下降有关

安凌王 北京瑞京糖尿病医院

扫一扫 阅读电子版文章

40 岁之后，正常的估算肾小球滤过率（eGFR）下降速度为每年 1 ml/min/1.73m²。但在糖尿病患者中，则会有 eGFR 非常快速下降、快速下降、缓慢下降等不同情况，提示肾脏病的不同进展。在高血糖状态下，基于血肌酐估算的 GFR 可能会让我们对肾功能过于乐观，而血糖控制后的eGFR数值才更有临床意义。

这项多中心队列研究纳入 2016 年 1 月至 2020 年 4 月中国大陆 5 家瑞京糖尿病连锁医院接受共同照护登记管理的 2 型糖尿病（T2DM）患者，分析其 1 年随访中 eGFR 变化的影响因素。

研究共纳入 3920 例慢性肾脏病（CKD）3 期（G3）以下的成人 T2DM 患者，在≤ 12 个月随访期间均有 2~3 次 eGFR 和 HbA_{1c} 数据，中位年龄 60.4 岁，病程 8.8 年，基线 HbA_{1c} 7.8%，基线 eGFR 98.0 ml/min/1.73m²，CKD 1 期者（G1：eGFR ≥ 90 ml/min/1.73m²）占 59.2%，CKD 2~3 期者（G2G3：eGFR 30~89 ml/min/1.73m²）占 40.8%。

根据随访期间 eGFR 降幅，将受试者分为 5 组：相对平稳（RS：-3.49~3.49 ml/min/1.73m²）、快速下降（RD：>-10.00 ml/min/1.73m²）、轻微下降（MD：-10.00~-3.50 ml/min/1.73m²）、轻微上升（MI：3.50~10.00 ml/min/1.73m²）、快速上升（RI：>10.00 ml/min/1.73m²），占比分别为 16.7%、29.4%、12.5%、14.1% 和 27.3%。

以 RS 组患者为参照，RD 组患者 G1 期、基线 HbA_{1c} ≥ 9.0%、HbA_{1c} 降幅 ≥ 1.0% 及尿白蛋白肌酐比（UACR）异常的患者比例均显著较高。多项 logistic 回归分析显示，HbA_{1c} 降幅 ≥ 3.10%（OR 2.251，95%CI：1.316~3.850）、2.10%~3.00%（OR 1.962，95%CI：1.160~3.316）、1.10%~2.00%（OR 1.592，95%CI：1.089~2.329）以及 CKD G1 期（OR 4.111，95%CI：3.043~5.552）和大量白蛋白尿（UACR 3 期）（OR 1.819，95%CI：1.070~3.093）是 eGFR 快速下降的主要风险因素。

下转 P8 >>>

2021_07月_181期ADA.indd 7 21-8-13 上午11:01

肥胖型 PCOS 患者在腹腔镜袖状胃切除术后体脂分布的改变：12 个月随访

蔡美丽[*1] 高晶扬[*1] 杜磊[*2,3] 程晓芸[1,2] 周东雷[2,3] 朱江帆[2,3] 曲伸[1,2] 张曼娜[1,2]
1. 同济大学附属第十人民医院内分泌代谢科；2. 同济大学附属第十人民医院国家标准化代谢性疾病管理中心；
3. 同济大学附属第十人民医院内分泌代谢中心肥胖与糖尿病代谢减重外科；* 对本研究做出同等贡献

扫一扫 阅读电子版文章

目的：本研究旨在探讨肥胖型多囊卵巢综合征（PCOS）女性患者在腹腔镜袖状胃切除术（LSG）后体脂分布的变化，并探讨 LSG 术后体脂分布变化的可能预测因素。

方法：2013 年 5 月至 2020 年 9 月，从上海市第十人民医院内分泌科纳入 153 例年龄 18~45 岁并接受 LSG 治疗的肥胖女性患者，包括 83 例肥胖型 PCOS 患者和 70 例体质指数（BMI）匹配的非 PCOS 肥胖患者。所有患者分别在 LSG 术前及术后 3、6 和 12 个月时进行人体测量学相关指标、代谢指标、性激素以及体脂分布相关指标等的测量。体脂分布通过双能 X 射线吸收法（DEXA）进行评估。

结果：在 LSG 术后 12 个月，肥胖型 PCOS 患者内脏脂肪组织（VAT）含量的下降百分比高于身体其他任何区域，但两者之间无显著性差异。基线时的胰岛素抵抗（HOMA-IR）程度和 HOMA-IR 的改变值仅与肥胖型 PCOS 女性患者 LSG 术后 3 个月的 VAT 含量（OR 0.997，95%CI：0.994~1.000，P=0.030）和 VAT 体积（OR 0.995，95%CI：0.990~0.999，P=0.013）的改变值呈负相关。Logistic 回归分析显示，HOMA-IR<6.65 是肥胖型 PCOS 患者术后 3 个月 VAT 含量和体积变化的独立预测因素。

结论：在本研究中，所有肥胖患者在 LSG 术后 VAT 含量的下降百分比高于身体其他任何区域。肥胖型 PCOS 患者的 VAT 含量下降百分比高于对照组，但两者之间无显著性差异。与对照组相比，基线时的 HOMA-IR 是肥胖型 PCOS 患者术后 3 个月 VAT 含量和体积变化的独立危险因素。

专家点评 曲伸 同济大学附属第十人民医院

随着全球肥胖人群剧增，肥胖型 PCOS 患者的发病率亦显著增加。近年研究表明，肥胖型 PCOS 患者若采用 LSG 治疗，除了可显著降低体重外，亦可显著改善月经周期，降低雄激素水平，恢复排卵，受孕率明显增加。因此，LSG 手术方式已成为肥胖型 PCOS 患者的重要治疗手段。既往研究已证实，与年龄及 BMI 匹配的正常女性相比，PCOS 患者常伴有内脏脂肪堆积的体脂分布特点，肥胖型 PCOS 患者亦呈现出类似趋势，但目前国内外鲜少有研究探讨肥胖型 PCOS 患者行 LSG 术后的体脂分布变化及预测这些体脂分布变化的重要因素。本研究发现，肥胖型 PCOS 患者 VAT 含量下降幅度高于肥胖对照组，但由于样本量较小，暂无统计学差异。有意思的是，肥胖型 PCOS 患者的基线 HOMA-IR 值越大，LSG 术后 VAT 含量下降幅度越低。该研究结果提示，基线 HOMA-IR 可预测肥胖型 PCOS 患者 VAT 含量下降幅度，但未来仍需要更大样本量的研究来证实肥胖型 PCOS 患者行 LSG 术后的各种临床获益是否与术后 VAT 含量下降密切相关。

FGM 助力减少 T1DM 人群低血糖次数和心理恐惧

李俊娴[1] 许蕾[1] 陆蔚[1] 曾辉[1] 陆俊茜[1] 陆惠娟[1] 刘芳[1,2*]
1. 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科，上海市糖尿病临床医学中心；
2. 上海交通大学附属第一人民医院内分泌代谢科 * 通讯作者

扫一扫 阅读电子版文章

目的：低血糖是 1 型糖尿病（T1DM）患者的一种常见急性并发症。本研究通过对比扫描式葡萄糖监测（FGM）和回顾式小贝壳持续葡萄糖监测（ipro2 CGM）在 T1DM 患者中的作用，以明确哪种监测对低血糖和生活质量的影响更好。

方法：本研究共招募 120 例 T1DM 患者，并随机分为 FGM 组（n=60）和 ipro2 CGM 组（n=60）。两组患者每年至少进行 2 次 CGMS，并填写 3 份问卷，包括糖尿病监测与治疗满意度问卷（DMTSQ）、糖尿病生活质量问卷（DQOL）和中文版低血糖恐惧调查问卷（CFH Ⅱ）。在第 1 次访问和第 1 年随访中收集 CGM 数据和问卷评分。

结果：基线时 FGM 组的葡萄糖低于目标范围时间占比（TBR，<3.9 mmol/L）和血糖变异系数（CV）均显著高于 ipro2 CGM 组（均 P<0.05），提示 FGM 可帮助 T1DM 患者更好地识别低血糖。两组 TBR 均随 CV 和低血糖指数（LBGI）增加而延长（P<0.05）。多元逐步线性回归分析显示，CV 和 LBGI 是 TBR 的独立危险因素，标准化系数（β）分别为 0.665（P<0.001）和 0.762（P<0.001）。随访 1 年后，DQOL、DMTSQ 评分与 1 年前比较差异无统计学意义，但 FGM 组患者每月低血糖次数及 CFH Ⅱ行为评分较 1 年前明显降低（均 P<0.05）。

结论：CGMS 采集到的血糖波动指标 CV 和 LBGI 是识别 TBR 的独立危险因素。FGM 可帮助 T1DM 患者降低 1 年后的每月低血糖次数及低血糖恐惧行为。

专家点评

刘芳 上海交通大学附属第一人民医院

本研究纳入 120 例 T1DM 患者，儿童和青少年占 30%，多数是成人患者，ipro2 CGM 组和 FGM 组的平均病程分别为 3.21±2.94 年和 2.49±1.84 年。两组患者基线性别、年龄、糖尿病病程、并发症和合并症等情况未见明显组间差异（P<0.05），仅低血糖发作次数不同，FGM 组发现的低血糖次数较多（15 次 / 月 vs. 10 次 / 月，P<0.05）。

虽然 HbA_{1c} 可以较稳定反映血糖控制水平，但越来越多的证据表明其与血糖波动并不相关。我们的研究结果也发现 HbA_{1c} 水平在组间并无显著差异，且 FGM 组血糖波动幅度更大。这进一步证实 T1DM 患者血糖波动大，在监测 HbA_{1c} 水平的基础上还需要其他可以更客观反映血糖波动水平的指标，以帮助更好地评估血糖波动状态。与其他研究不同，我们并未发现不同 CGM 方式对 TIR 的影响。但本研究结果提示，应用实时 CGMS 后，TBR 明显较高。或许在我们关注低血糖发生的情况下，TBR 的作用要比 TIR 的影响大得多。

由低血糖带来的恐惧相关行为也在 FGM 组表现更明显。或许，使用 FGM 频繁扫描实时血糖数据本身就属于低血糖恐惧相关行为。但经过多次进行 CGM 血糖监测，1 年随访结果证实，FGM 组患者每月低血糖次数及 CFH Ⅱ行为评分较 1 年前明显降低（均 P<0.05）。这提示，随时可以扫描获得血糖数据的 FGM 可帮助降低 T1DM 患者 1 年后每月低血糖次数及低血糖恐惧行为。

总之，T1DM 人群由于血糖相对难以稳定控制，更适合应用即时可获得结果的 FGM 监测血糖。这种血糖监测方式有利于发现低血糖，及时调整治疗方案，减少酮症发生率，长期定期使用可以减少低血糖造成的心理恐惧。

<<< 上接 P7

本研究发现，较高比例 T2DM 患者经历了 eGFR 快速下降或上升，HbA_{1c} 降幅 ≥ 1.10% 以及 CKD 的 G1 期和 A3 期是 eGFR 快速下降的风险因素，HbA_{1c} 下降后的 eGFR 水平可能反映的是 T2DM 患者的真实肾功能。

安凌王医生表示，既往研究发现在 6 个月内 eGFR 快速下降的患者，未来 eGFR 下降显著较慢，提示高血糖高滤过状态的改善延缓了肾功能减退速度。但本研究未分析长期随访数据，未来会进一步探讨因高血糖被纠正而发生的 eGFR 下降在长期随访中如何变化。

2021_07月_181期ADA.indd 8 21-8-13 上午11:01

4 项最新研究关注 TIR 在临床疗效评价及特殊人群中的应用

陈莉明　天津医科大学朱宪彝纪念医院

编者按：随着科学技术发展，持续葡萄糖监测（CGM）提供了连续、可靠的全天血糖谱，对识别无症状性低血糖有独特优势，有效弥补了传统血糖监测方法的不足。由此衍生的葡萄糖目标范围内时间（TIR）或称葡萄糖达标时间百分比，使医务工作者对 HbA_{1c} 无法覆盖的血糖波动有了更详细了解。作为血糖监测领域的新锐指标，TIR 是指 24 小时内血糖在目标范围内（通常为 3.9~10.0 mmol/L 或 70~180 mg/dl）的时间（用 min 表示）或其所占百分比，其临床应用是近年研究热点。在 2021 ADA 年会上，以色列和美国专家展示了 TIR 相关研究，拓展了该监测指标临床研究的应用范围。

扫一扫 阅读电子版文章

TIR 应用于临床疗效评价

Ronald Goldenberg 等人的“接受基础胰岛素治疗的 2 型糖尿病（T2DM）患者 TIR 变化与 HbA_{1c} 的相关性”研究（617-P），根据 SWITCH PRO 研究事后分析评估试验期间 TIR 变化与 HbA_{1c} 变化的相关性。评估整个队列或按 HbA_{1c} 基线中位数（<7.5% 或 ≥ 7.5%）分层的亚组中，TIR（70~180 mg/dl）变化与基线至研究维持期 1 结束时 HbA_{1c} 变化之间的相关性。

结果显示，在全体组和基线 HbA_{1c} ≥ 7.5% 的亚组中，TIR 变化与 HbA_{1c} 变化呈线性相关。基线 HbA_{1c} ≥ 7.5% 的亚组中，TIR 增幅与 HbA_{1c} 降幅最大。具体来说，全体组、HbA_{1c}<7.5% 组和 HbA_{1c} ≥ 7.5% 组 TIR 增加 5%，对应估算 HbA_{1c} 降幅分别为 0.4%、0.1% 和 0.7%；TIR 增加 10%，估算 HbA_{1c} 分别下降 0.5%、0.1% 和 0.8%。这表明，在接受基础胰岛素治疗的人群中，TIR 变化与 HbA_{1c} 变化相关，基线较高的 HbA_{1c} 与其相关性更强。TIR 变化可作为疗效判定指标，是 HbA_{1c} 变化的很好补充。

Lane Desborough 等人的研究发现，吸入型胰岛素 Technosphere insulin（TI）能够改善 T2DM 患者白天 TIR（722-P）。TI 是一种具有超快速起效和短时间作用的吸入型胰岛素，更接近于生理性胰岛素。为了应对 T2DM 患者餐后高血糖的挑战，该研究以确定 TI 在真实世界中 T2DM 患者的给药量、安全性和有效性为目的。真实世界中，20 例 T2DM 患者采用口服降糖药联合胰岛素注射（不含餐时胰岛素）治疗，在此基础上加用 TI。给药剂量从每餐 4 单位 TI 开始，在 1 周内增加到每餐 12 单位，每周根据自我血糖监测（SMBG）餐后血糖进行调整。收集基线和 12 周时的 HbA_{1c} 和 CGM 资料。结果发现，6:00~24:00 的白天时段中，葡萄糖高于目标范围时间（TAR）显著减少，TIR 从 38.7% 显著提高到 62.1%，且葡萄糖低于目标范围时间（TBR）无显著增加。该研究基于 CGM 技术，示范了以 TIR 为评价指标的探索性临床研究。

TIR 在特殊人群中的应用

Yamit Basson-Shleymovich 等人的横断面研究在 60 岁以上老年 T2DM 患者中评估 TIR 与有氧运动能力、步态速度、力量、平衡和衰弱指数之间的关系（441-P）。受试者接受为期 1 周的 CGM，在试验开始和 1 周结束时进行详细的身体运动功能评估。共调查了 81 例患者，调整年龄和性别影响因素后，TIR（70~180 mg/dl）每升高 1%，6 分钟步行距离评分（有氧能力和耐力评价指标）升高 0.246 分（P=0.019），TUG 评分（跌倒风险和平衡评价指标）降低 0.212 分（P=0.045）。这提示，较高的 TIR 与有氧运动能力和预测跌倒的指标有关，但它们之间是否存在因果关系还需进一步研究。

Christine March 等人的研究认为，在校时青少年 1 型糖尿病（T1DM）患者 TIR 不理想（919-P）。该研究在 214 例 7~12 岁青少年 T1DM 患者中比较持续 14 天的平日和周末 8:00~15:00 的 CGM 指标，年龄 10.6±1.5 岁，病程 3.5±2.5 年，HbA_{1c} 7.5%±0.8%，63% 患者使用胰岛素泵。平日中位 TIR 为 52.4%，仅 34 例（15%）实现 TIR 达 70% 的目标。在校期间的 TIR 与更小年龄（P=0.008）、较短病程（P<0.001）和较低 HbA_{1c}（P<0.001）显著相关，而与胰岛素泵使用无关。平日和周末的 TIR 有显著统计学意义（P<0.001），周末 TIR 增加，高 / 非常高血糖（>180 mg/dl）要比平日更低（P<0.01）。值得注意的是，上学当天早些时候的 TIR 几乎是周末对应时间的一半，这可能与睡眠 / 饮食安排有关，说明青少年 T1DM 患者在校期间改善血糖控制有很大的提升空间。

以上两个研究均关注了糖尿病特殊人群，研究切入点非常新颖，一个考察 TIR 与老年 T2DM 患者运动能力的关系，另一个比较 T1DM 青少年在校与在家时血糖控制状态。TIR 国际共识中没有针对儿童青少年的 TIR 具体建议，所有 <25 岁 T1DM 均归为一类，HbA_{1c} 达标值为 7.5%，TIR 约 60%，真实世界中儿童 T1DM 患者 TIR 为 40%~61%，与 ADA 分享的研究结果相似。

遗传结构和新基因与青年型 T2DM

扫一扫 阅读电子版文章

目的：探讨罕见变异对青年型 2 型糖尿病（T2DM）遗传基础的贡献。

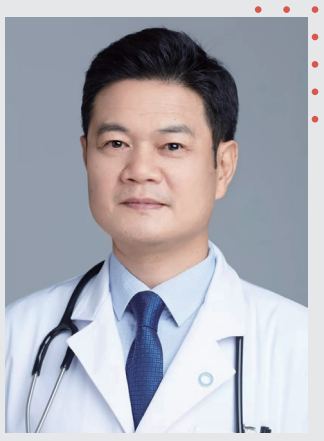
方法：分析 3005 例来自青年糖尿病遗传学进展（ProDiGY）联盟的青年型 T2DM 患者（20 岁前诊断）以及匹配对照的 9777 例成人的全外显子组序列。

结果：有 3 个具有聚集罕见变异关联的基因具有外显子组显著性（$P<2.6\times10^{-6}$）。此外，有 8 个与糖尿病相关的基因在前 20 个具有生物学特征的重叠基因集中（$P<2.0\times10^{-6}$）。将这 11 个基因分为 3 组：①单基因糖尿病相关基因（*HNF1A*、*GCK* 和 *RFX6*）；②肥胖相关基因（*MC4R*、*ATXN2L*、*GHRL* 和 *CPQ*）；③ β 细胞功能相关基因（*SLC30A8*、*ABCC8*、*PAM* 和 *SIX3*）。*ATXN2L* 中观察到 1 种新的外显子组内显著的基因负荷关联（OR 1.26，$P=1.1\times10^{-6}$）。对于已知的糖尿病基因，青年型 T2DM 的基因负荷分析效应量远远大于成人发病 T2DM，如 *MC4R*（OR 3.5，$P=1.7\times10^{-11}$ vs. OR 2.1，$P=2.7\times10^{-10}$）和 *HNF1A*（OR 7.5，$P=1.2\times10^{-10}$ vs. OR 1.2，P=0.022）。从变异可信度的角度解释，常见和罕见变异对青年型 T2DM 的贡献大于对成人发病 T2DM 的贡献（常见变异的富集量为 3.1 倍，罕见变异的富集量为 5.3 倍）。

结论：这些数据描绘了一幅青年型 T2DM 作为单基因糖尿病和 T2DM 之间中间体的画面，其中参与胰岛素分泌和胰岛素反应途径的遗传变异均与之有关。

专家点评

肖新华 北京协和医院



T2DM 仍然在全球广泛流行，已成为“21 世纪的灾难”。肥胖、胰岛素抵抗等是 T2DM 的重要危险因素。越来越多的研究表明，T2DM 在青年人中的发病率持续增长，且青年型 T2DM 较成人 T2DM 及青少年发病的 1 型糖尿病发生并发症的时间更早，且与心血管疾病风险的相关性更高。目前已有研究确认了青年型 T2DM 的一些候选基因，但其相关遗传变异仍需进一步探索。

本研究通过对 3005 例青年型 T2DM 的全外显子测序进行分析，确定了与青年型 T2DM 关联性强的罕见变异，提示罕见变异可能可以区分青年型与成人型 T2DM。未来仍需更大样本量的研究来进一步证实和完善这些罕见变异。此外，是否存在其他基因与环境相互作用的因子促进青年型 T2DM 发病，以及表观遗传是否在其中发挥作用，仍然有待进一步探索。

2021_07月_181期ADA.indd 9　21-8-13 上午11:01

糖尿病微 / 大血管并发症管理，两项新研究带来新启示

杨金奎　首都医科大学附属北京同仁医院

编者按：在 2021 ADA 年会上，糖尿病血管并发症是参会者重点关注的内容。本刊特邀首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科杨金奎教授对两篇有关血管并发症的会议报告进行解读。让我们一起看看，获得了哪些重要发现？有什么启示意义？

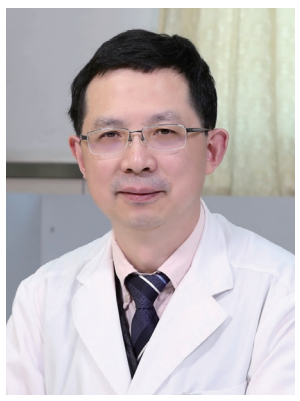
扫一扫 阅读电子版文章

T1DM 患者 Lp(a) 水平升高与微血管和大血管并发症均呈正相关关系

既往研究表明，在非糖尿病患者中，脂蛋白 (a) [Lp(a)] 水平升高与大血管病变和主动脉瓣钙化有因果关系，而在 2 型糖尿病（T2DM）患者中，Lp(a) 升高与微血管病变的发生呈倒 J 形关系。但是，比利时布鲁塞尔 Heijmeijerd 等人的研究（300-OR）发现，1 型糖尿病（T1DM）患者 Lp(a) 水平升高与微血管和大血管并发症均呈正相关关系。

Heijmeijerd 等分析了 357 例 T1DM 患者的心脏代谢表型，常规血脂、Lp(a)、非 Lp(a)- 低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、载脂蛋白 B100、载脂蛋白 A-I。并对 Lp(a) 的第 1 个三分位数（低三分位患者，n=119，中位数 6 nmol/L）与 Lp(a) 第 3 个三分位数（高三分位患者，n=119，中位数 100 nmol/L）进行比较。

结果显示，两组患者在性别、糖尿病病程、HbA_{1c}、吸烟、体质指数（BMI）、高血压、肾小球滤过率、微量蛋白尿、脑血管疾病、常规血脂（总胆固醇、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯）、载脂蛋白 B100、载脂蛋白 A-I、非 Lp(a)-LDL-C 和他汀类药物的使用频率 / 强度等方面无显著性差异。与高三分位相比，低三分位患者更年轻（48 岁 vs. 53 岁），体脂含量更低（24% vs. 27%），肌肉质量更高（36% vs. 34%）（均 $P<0.05$）。调整年龄后，高三分位患者有更多的微血管病变（+37%；57% vs. 45%）和糖尿病视网膜病变（+34%；51% vs. 38%；$P=0.0441$）。总体大血管病变（+211%；19% vs. 9%；$P<0.0265$）和冠心病（+250%；15% vs. 6%；$P=0.0238$）的患病率均增加。在高三分位患者中，35% 的患者处于最高心血管风险类别，而低三分位患者这一比例为 16%（$P=0.0008$）。



专家解读：

本研究结果表明，除了大血管并发症的风险增加外，高水平的 Lp(a) 与 T1DM 患者视网膜微血管病变的发生率增加有关，后者与 T2DM 患者相反。

药物依从性和血糖控制水平都影响糖尿病患者微 / 大血管疾病风险

日本新泻 Yaguchui 等使用日本全民健保申报数据，调查了日本人 1 年内坚持服药和随后的血糖控制及其组合对微 / 大血管疾病风险的影响（480-P）。他们对 19 565 例糖尿病患者进行了分析，这些患者至少有 1 年可利用的口服降糖药（OHA）用药记录，且之前没有“需要治疗的糖尿病眼病”（TRDED）、透析、冠心病（CAD）或脑血管病（CVD）。平均年龄 53 岁，HbA_{1c} 7.2%。药物依从性以用药天数比例（PDC）评价，PDC<0.8 者定义为依从性较差。在每组中，依从性较差的比例约为 30%。Cox 回归分析显示，依从性较差是透析的独立危险因素。当根据 PDC 和 HbA_{1c} 将患者分为四组时，与良好依从性 / 良好血糖对照组相比，不良依从性 / 不良血糖比对照组的 TRDED、透析和 CAD 风险显著更高。

专家解读：

微 / 大血管疾病风险与药物依从性和随后的血糖控制均相关，提示临床医生应分别考虑药物依从性和血糖控制来确定治疗策略。

从 TODAY 研究最新结果看如何优化青少年 T2DM 管理

徐勇　西南医科大学附属医院

编者按：随着生活水平提高以及年轻人生活方式的不健康，2 型糖尿病（T2DM）发病越来越年轻化。青少年 T2DM 受到越来越多关注，并开展了大量相关研究，其中极具代表性的为青少年 T2DM 治疗选择（the Treatment Options for Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth，TODAY）研究。在 2021 ADA 年会上，这项研究公布了两项最新结果。本刊邀请西南医科大学附属医院徐勇教授对这两项研究结果进行介绍并予以精彩解读。

扫一扫 阅读电子版文章

关于青少年 T2DM 患者血管硬化和心率变异性（HRV）纵向变化

T2DM 并非成人专利，在超重和肥胖人群比例不断攀升的今天，青少年 T2DM 危害不容忽视。TODAY 研究团队在 2012 ADA 年会首次公布其重磅研究 9 年后，于今年再次公布其后续研究——关于青少年 T2DM 患者血管硬化和 HRV 纵向变化的结果。

该研究从美国 TODAY/TODAY2 临床研究中心招募 304 例 T2DM 青少年，进行为期 5 年观察随访，其中男性占 34%，患者首次评估的平均年龄为 21 岁，平均糖尿病病程约为 8 年。TODAY2 研究结果显示，受试者的动脉硬化和 HRV 随糖尿病病程延长而逐渐恶化，这种变化与受试者的性别和种族 / 民族无关。但是，多变量模型分析显示，女性或平均动脉压升高的受试者与动脉增强指数（AIx）的增加相关性更大。降低 HbA_{1c} 和血压可能会改善脉搏波传导速度（PWV）、AIx、肱动脉扩张性和 HRV，从而延缓或减少长期心血管不良结局的发生。

这是一项重要而有价值的随机临床试验，其亮点在于：本研究纳入年轻初诊的 T2DM 患者人数多、随访时间长、覆盖范围广，具有很好的代表性。此外，还根据性别和种族 / 民族进行分组研究，使得结果更加全面。同时，该研究对临床治疗具有指导意义——必须高度重视青少年 T2DM 患者的心血管疾病（CVD）风险，高血糖和高血压是血管硬化和 HRV 降低的危险因素，而靶向改善血压和血糖控制可能有利于延缓动脉僵硬和 HRV 进展，对于青少年 T2DM 患者 CVD 保护具有重要意义。

母亲患糖尿病与青少年 T2DM 糖尿病不良特征及并发症发生有关

既往研究显示，产前暴露如父母营养状况和糖尿病患病情况越来越多地被视为影响心血管代谢和健康的潜在危险因素。虽然目前已明确糖尿病具有家族遗传倾向，但尚无相关临床研究表明父母糖尿病病史与子女糖尿病的疾病不良特征或并发症发生有关，且不清楚父亲和母亲在其中各自扮演的角色。

可喜的是，TODAY 研究团队为我们提供了答案。他们进行的多中心随机临床对照试验对 699 例年龄 10~14 岁、初诊 T2DM 的青少年进行分组比较。经过 15 余年的密切随访和数据分析，得出以下结论：母亲有糖尿病病史与加速子女血糖失控、β 细胞功能受损、肾脏超滤过风险增加和血管指数增加有关，以上指标与父亲患病与否没有直接关联。由此可知，母亲患有糖尿病可能加速子女 T2DM 不良特征的出现和诱发相关并发症（肾病、视网膜病变等）。

该研究团队通过分析青少年 T2DM 患者的父母患糖尿病情况与子女糖尿病的发病进展及其并发症出现的关系，对 600 多例受试者进行长达 10 年观察随访，使得研究纳入人数较多、覆盖范围广，研究结果具有一定代表性和临床意义。这提示我们，对糖尿病母亲和孕期应进行严格血糖控制。否则，母亲患有糖尿病控制不佳，可能加速子女 T2DM 不良特征出现和诱发血管并发症发生。

2021_07月_181期ADA.indd 10　21-8-13 上午11:01

胰岛素治疗导致的低血糖，如何影响心血管？

编者按：对于很多糖尿病患者来说，胰岛素是控制血糖的重要武器。然而，胰岛素治疗的一个弊端就是容易增加低血糖风险，进而影响心血管风险。到底低血糖和心血管风险是如何联系上的？在 2021 ADA 年会上，来自丹麦的两项研究对此进行了探讨。本刊邀请上海交通大学医学院附属新华医院苏青教授解读这两项研究发现的临床意义。

扫一扫 阅读电子版文章

胰岛素治疗 T2DM 患者的低血糖、血糖变异性和心律失常风险

接受胰岛素治疗的 2 型糖尿病（T2DM）患者有低血糖发生风险，且与心血管疾病（CVD）风险增加有关。丹麦 steno 糖尿病中心 Andreas Andersen 等人的研究在真实世界中调查了低血糖发作、血糖变异性和心律失常之间的关系，采用持续葡萄糖监测（118±6 天）和植入式心脏监测仪（ICMs）对 21 例接受胰岛素治疗的 T2DM 患者（年龄 66.8±9.6 岁，BMI 30.1±4.5 kg/m^2，HbA_{1c} 6.8%±0.4%）进行为期 1 年的观察。

结果显示，ICMs 在 12 例（57%）患者中检出 724 次临床相关心律失常发生，其中心房颤动和窦性停搏占 99%。白天血糖过低和心律失常之间没有相关性。在夜间，随着低血糖发生，受试者每小时心律失常发生率有增加趋势，但随着低血糖发生时间延长只有轻微变化。根据变异系数和标准差估计，受试者特定的夜间心律失常发生率随着血糖变异性增加而增加。

结论认为，心律失常在接受胰岛素治疗的 T2DM 患者中很常见，并与血糖变异性相关，而心律失常与低血糖相关性不强。

专家点评 苏青 上海交通大学医学院附属新华医院

低血糖是糖尿病治疗中最常见的不良反应，尤其是用胰岛素治疗的患者。低血糖不仅给患者带来不良体验，还会造成其他危害，如增加心血管事件风险。低血糖对心脏功能是否有影响，既往研究较少。Andersen 等人的研究显示，低血糖使 T1DM 患者 LVEF 升高。LVEF 的升高固然可增加心输出量，但也提高了心肌氧耗，增加心脏负担，在一定程度上解释了低血糖和 CVD 的关系，特别是低血糖和心衰的关系。该项研究虽然以 T1DM 患者为研究对象，可能也适用于 T2DM 患者。

Fabricius 等人的研究显示，在胰岛素治疗的 T2DM 患者中，心律失常很常见，且与血糖变异相关，但与低血糖的关系不显著。该研究提示我们要重视血糖变异，在临床治疗方案的选择上要尽量减小血糖变异。该研究结果虽然显示心律失常与低血糖的关系不显著，但不能据此认为低血糖不重要，毕竟研究样本量较小（n=21），结果尚待进一步证实。

低血糖增加糖尿病患者和健康人的左室射血分数

背景：低血糖是胰岛素治疗的糖尿病患者最常见的不良事件，且严重低血糖与心血管死亡风险增加相关。低血糖和心血管死亡率之间潜在因果关系的机制尚不清楚，可能涉及多种因素。丹麦 Nordsjællands 医院 Therese W. Fabricius 等人开展的研究旨在观察低血糖对 1 型糖尿病（T1DM）患者和健康人的左室射血分数（LVEF）和整体纵向应变（GLS）的影响。

方法：纳入 22 例 T1DM 成人（男性 11 例，年龄 45.6±17.4 岁，HbA_{1c} 7.0%±3.0%，糖尿病病程 23.8±13.2 年）和 16 例健康人（男性 8 例，年龄 41.6±17.3 岁，HbA_{1c} 5.2%±2.4%）。所有受试者均接受高胰岛素正葡萄糖（5.3±0.4 mmol/L，30 min）-低葡萄糖（2.8±0.5 mmol/L，60 min）钳夹试验。在基线和进入低血糖期（稳定状态）约 30 min 时，由同一人进行心脏超声检查。

结果：所有受试者基线时均为窦性心律，在低血糖期间未发生心律失常。基线 LVEF 在两组之间无差异。对于低血糖的反应，LVEF 在 T1DM 组从基线时的 58.1%±2.6% 增至 63.7%±4.0%（P<0.0005），在健康组从 58.0%±3.8% 增至 64.7%±2.4%（P<0.005）。T1DM 组 GLS 没有变化（-20.9%±1.5% 至 -21.3%±3.5%，P=0.800），但健康组 GLS 从 -19.6%±3.0% 降至 -22.0%±2.7%（P=0.084）。年龄不影响低血糖对 LVEF 或 GLS 的影响。

结论：糖尿病患者发生低血糖事件可显著增加 LVEF，推测是由于儿茶酚胺的变时、变力和外周收缩效应所致。其结果是增加心输出量、耗氧量和代谢，从而增加心脏负荷。这可能有助于解释低血糖和 CVD 之间的关系。

减重手术通过改变皮下脂肪组织特征影响胰岛素敏感性

扫一扫 阅读电子版文章

尽管有文献描述了减重手术对胰岛素敏感性（IS）的影响，显示其能够改善代谢指标，包括持续缓解 2 型糖尿病（T2DM）和减少心血管疾病（CVD）的发生，但其潜在机制仍不清楚。减重手术后皮下脂肪组织（SAT）的变化使其成为研究血糖控制机制的关键部位。

为了检测 SAT 变化是否与减重手术后 IS 改善相关，斯坦福大学 Annika Lenz 等人开展了一项研究，纳入 57 例接受减重手术 [Roux-en-Y 胃旁路术（RYGB）] 的肥胖受试者，于基线和术后 1 年收集其 SAT 并量化其中的脂肪细胞大小分布，利用稳态血糖（SSPG）对胰岛素抵抗（IR）进行定量。研究者对术后受试者与体质指数（BMI）匹配的非手术对照组的 IR 和 SAT 大小相关指标进行了比较。

手术组（n=57）受试者健康、病态肥胖且无糖尿病，年龄 23~70 岁，BMI>35 kg/m^2，接受减重手术治疗；对照组（n=43）受试者健康且均无糖尿病，年龄 23~70 岁，BMI 22~38.3 kg/m^2。在手术组中，有 14 例在术后 1 年可用来与对照组进行比较。与术前相比，术后患者平均 BMI、体重、SSPG、脂肪细胞最大与最小直径、小细胞百分比均改善（P<0.001）。与对照组（BMI 30.9±4.0 kg/m^2）相比，术后受试者（BMI 30.5±3.8 kg/m^2）的 IR、小细胞百分比和脂肪细胞最大直径均改善（P<0.001）。与对照组相比，术后受试者的 SAT 表现出更健康的脂肪细胞特征，这可能是 IR 降低所致。

研究者认为，除了减重以外，脂肪细胞质量可能在减重手术带来的 IS 改善中发挥了作用。这些观察结果对于 T2DM 和 CVD 治疗有意义，控制脂肪细胞大小和小细胞百分比可能为改善 IS 提供了一种途径。

专家点评 邹大进 同济大学附属第十人民医院

该研究假设减重手术治疗后缩小了脂肪细胞肥大，使胰岛素敏感性明显提高。研究随访了减重手术后 1 年脂肪细胞大小和精确的胰岛素测定，与未接受手术治疗的同等肥胖受试者对照。结果发现，肥胖 T2DM 患者接受减重手术治疗后，脂肪细胞明显缩小，小脂肪细胞数量明显增多，同时胰岛素抵抗明显改善，可以使 T2DM 缓解，心血管事件、脂肪肝、高血压均得到改善，甚至致肿瘤因素明显缓解。所以，这个假说可能得到了非常明显的证实。也就是说，过多脂肪沉积使脂肪细胞明显肥大，肥大的脂肪细胞不能存储更多脂肪，就会有异位脂肪沉积，进而引起严重 IR，导致一系列慢性疾病。这项研究充分说明，清除体内过多的脂肪，才能使肥大的脂肪细胞缩小，进而提高胰岛素敏感性。

2021_07月_181期ADA.indd 11 21-8-13 上午11:01

年度回顾：过去一年，基础、转化与临床科学领域有哪些亮点？

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：近年来，糖尿病各领域研究不断开展，并取得了重大成果。在 2021 ADA 年会上，与会专家就过去一年间糖尿病基础科学、转化医学、临床科学领域所取得的重要进展进行了专题回顾。现整理精彩内容，以飨读者。

基础科学领域年度回顾

美国范德比尔特大学医学中心 Maureen Gannon 博士指出，过去一年基础科学领域取得了重大进步。科学家们探讨了新型冠状病毒对 β 细胞的影响。结果发现，ACE2 及 TMPRSS2 可在新冠肺炎患者胰腺的微血管及导管中表达，而非 β 细胞中表达。有关胰岛素分泌及其信号通路的研究发现，丙酮酸激酶可调控胰岛素分泌相关信号通路的强度；加速线粒体磷酸烯醇式丙酮酸循环，有助于改善全身代谢健康。研究发现，线粒体及氧化应激通路在糖尿病发病中发挥了重要作用。有关 1 型糖尿病（T1DM），最新研究发现，通过敲除 IRE1α 诱导 β 细胞去分化，有助于预防 T1DM 的发生；敲除 CD226 可通过影响胸腺细胞发育及外周 T 细胞激活，减少 T1DM 的发生。基于 GLP-1 通路的新治疗策略也取得重大进展。研究发现，GLP-1R 及 GCGR 双激动剂 cotadutide 可通过调节线粒体功能及脂肪形成，减轻非酒精性脂肪性肝炎和肝纤维化。就糖尿病风险预测而言，研究发现，胰腺前体细胞表观基因组谱有助于预测 2 型糖尿病（T2DM）风险。糖尿病相关新技术如单细胞转录分析，为我们认识糖尿病发病机制提供了新手段。

转化科学领域年度回顾

美国国立糖尿病、消化与肾脏疾病研究所 William T. Cefalu 博士指出，过去一年间，糖尿病转化医学领域取得了巨大进步。研究发现，不同人群以及不同亚型的 T2DM 发病及进展存在较大异质性。糖尿病前期也存在不同表型，基于病理生理特征进行分类有助于识别 T2DM 高危人群。临床实践中，T2DM 治疗存在较大异质性。GoDARTS 研究发现一种新的多基因评分，可预测 T2DM 患者对磺脲类药物治疗的急性及长期反应。研究证实，无管、可定制并贴身应用的自动胰岛素输注系统 Omnipod 5 AID 系统具有良好的安全性及有效性。研究发现，实时 CGM 单用或与家庭行为干预联用虽不能改善儿童 T1DM 患者的葡萄糖目标范围内时间（TIR）或 HbA_{1c}，但可显著减少低血糖时间及严重低血糖发生率。这提示，在儿童 T1DM 患者中，CGM 也有较大应用价值。研究提示，对于糖尿病患者，有必要从青少年期到老年阶段均开展认知功能改变相关评价，血糖水平、高血压及严重低血糖史均与认知功能下降相关。只有进行严格危险因素管理，才能最大限度减轻认知功能下降。有关 COVID-19 与糖尿病，研究发现，与一般人群相比，COVID 患者发生糖尿病、心血管疾病、肾脏疾病及肝脏疾病的风险更高；COVID-19 合并糖尿病者出院后事件发生率更高。未来，有必要进一步探讨 COVID-19 与糖尿病之间的确切关系。

临床科学领域年度回顾

美国迈阿密大学 Jay S. Skyler 博士指出，过去一年间，糖尿病临床治疗领域取得了诸多进展，还有更多研究正在进行中，有望给糖尿病治疗带来更多有指导价值的信息。

DAPA-CKD 研究证实，不论患者是否伴有糖尿病，达格列净均具有心肾获益，并可降低全因死亡风险。EMPEROR-Reduced 研究显示，不论患者是否伴有糖尿病，恩格列净均可延缓射血分数减低心衰（HFrEF）患者的心血管死亡及心衰住院，并可延缓肾小球滤过率随时间推移的下降。SCORED CKD 研究及 SOLOIST-WHF 研究及其汇集分析显示，索格列净可减少 HFrEF 患者的心血管死亡及心衰住院风险。FIDELIO-DKD 研究显示，非奈利酮可有效降低心肾事件风险。

T1DM 免疫治疗研究也成果丰硕。研究发现，Fc 受体非结合性抗 CD3 单克隆抗体 teplizumab 可显著延缓 T1DM 发病。有关肠促胰素，STEP 系列研究显示，周制剂司美格鲁肽控制体重作用显著。因此，2021 年 6 月 4 日，美国 FDA 已批准其用于治疗肥胖及超重。另外，有关肠促胰素双激动剂，研究发现 tiredzepatide 降糖及减重效果显著。有关胰岛素周制剂的研究发现，Icodec 有助于改善 TIR；基础胰岛素 Fc（BIF）与德谷胰岛素相比血糖控制效果相当，但可显著减少低血糖发生。

即时设备对糖尿病神经病变的诊断价值几何？

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：近年来，即时设备（PoCDs）在疾病诊断中的应用价值越来越受到关注和重视。那么，对于糖尿病神经病变，其应用价值到底有多大？应用前景如何？在 2021 ADA 年会上，多伦多大学 Bruce A. Perkins 博士和密歇根大学医疗系统 Brian C. Callaghan 博士分别从正反两个方面阐述了自己的观点。

正方：未来可期

Bruce A. Perkins 博士指出，就糖尿病神经病变的管理而言，临床医生肩负着巨大责任，需要独立确定一个有效的诊断流程，并在后续长期随访中予以坚持。有关检测的研究，需要依次评估表面效度、质量及可靠性、内在诊断准确性、诊断预测准确性、对治疗决策及患者结局的影响、经济性分析（成本效益），开展 6 个层次或水平的研究。就 PoCDs 而言，其已经用于其他并发症管理，鉴于临床医生也需要这种设备筛查与诊断神经病变，故我们有必要探讨其在神经病变筛查与诊断中的价值。

可喜的是，目前我们已经可以采用 PoCDs 简化神经病变的金标准诊断方法，且相关早期研究结果令人振奋。不过，未来有必要开展更多研究，并积极探讨如何将其用于临床实践。

反方：路漫漫其修远兮

Brian C. Callaghan 博士则认为，虽然 PoCDs 有价值，但其临床应用还有很长的路要走。可用于临床的检测方法与临床研究中应用的有所不同。检测方法要想用于临床，需要解决 6 个层面的问题：①解决技术问题，实现可重复性；②具有良好的敏感性及特异性；③改变诊断现状；④改变患者管理；⑤改变患者结局；⑥具有成本效益。目前，PoCDs 用于糖尿病神经病变的研究仅停留在第 2 个层面。

此外，就神经病变而言，其金标准定义仍存争议，且用于筛查的检测方法需要具备较高的标准。另外，新的检测方法还需要与现有方法进行对比研究，以验证效果更佳。对现有相关 PoCDs 研究结果分析可见，与传统 NCS 相比，NC stat 具有良好的检测特征；Sudoscan 是否具备良好检测特征仍不明确；Neuropad 虽具有良好的检测特征，但相关研究目前只停留在第 2 个层面。

因此，总的来说，对于糖尿病神经病变，PoCDs 可能会有价值，但绝非朝夕之功可实现。

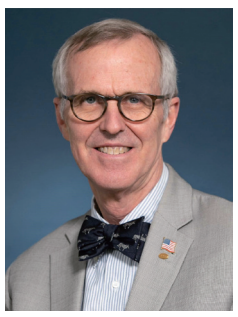
2021_07月_181期ADA.indd 12 21-8-13 上午11:01

百年之际，大咖同聚共庆胰岛素发现 100 年

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：自 1921 年 Frederick Banting 医生成功提取胰岛素以来，胰岛素的发展已有百年。百年来，胰岛素及其类似物不断创新、更迭，挽救了数百万儿童和成人的生命。2021 年美国糖尿病协会（ADA）年会特别设置了“胰岛素百年诞辰”专题，多位领域内知名专家共话这一里程碑式发现的历史、胰岛素的生物合成、作用机制以及未来发展。

回顾历史：胰岛素的发现、发展历程

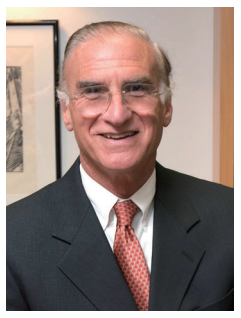


马萨诸塞大学医学院 David M. Harlan 教授指出，胰岛素的发现可谓是糖尿病领域重要里程碑事件，凝聚着研究者们的灵感、坚持与心血。从最初提取胰岛素，到测定胰岛素氨基酸序列，再到胰岛素原的发现；从动物胰岛素的提纯，到人工合成胰岛素，再到胰岛素类似物的研发；从胰岛细胞抗体及其各种靶标的发现，到肠促胰素 GLP-1 的认识，再到遗传连锁分析，胰岛素的百年进程凝聚了众多研究者的智慧与心血。

聚焦生产：胰岛素的生物合成

密歇根大学 Peter Arvan 教授讲到，为了储存一定量的胰岛素，胰岛 β 细胞需要每秒合成约 6000 个新的胰岛素原分子。胰岛素的生物合成至关重要，却又充满挑战。在稳定状态下，通常无法检测到前胰岛素原。随着研究深入，人们发现胰岛素原 -R6C 突变可引起显性单基因糖尿病，TRAP γ /SSR3 蛋白上调可促进胰岛素原的生物合成。但是，前胰岛素原进入内质网的过程及前胰岛素原易位缺陷的病理生理问题尚不清晰，仍需进一步探索。

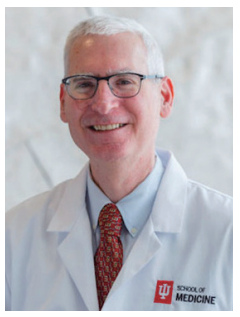
探索机制：胰岛素如何发挥作用



美国哈佛大学 Joslin 糖尿病中心 C. Ronald Kahn 教授表示，2021 年，不仅要庆祝胰岛素发现 100 周年，还应庆祝胰岛素受体发现 50 周年。1971 年，胰岛素受体的首个决定性研究亮相，进一步加深了人们对胰岛素作用机制的了解。胰岛素受体是一种酪氨酸激酶类，可在胰岛素刺激下磷酸化，在肥胖、糖尿病中均发挥了重要作用。历经数十载，研究者们发现了胰岛素 / 胰岛素样生长因子 -1（IGF-1）的作用机制，并进一步发现了 IGF-1 新成员——新型病毒胰岛素 /IGF-1 样肽（VILPs）。

大家所熟知的胰岛素抵抗是 2 型糖尿病（T2DM）和代谢综合征的关键。有证据表明，在 T2DM 患者后代中，胰岛素抵抗能够预测 T2DM 风险。那么，胰岛素抵抗的内在机制又是如何呢？研究者们已经通过人体诱导性多能干细胞，一种体外糖尿病模型的新工具，开展胰岛素抵抗的机制研究。

展望未来：胰岛素治疗应智慧化



美国印第安纳大学 Michael A. Weiss 教授总结，百年历程，胰岛素发展日新月异。在信息化、大数据时代，胰岛素治疗应朝着智慧化目标前进，降低低血糖风险、延长 TIR，预防各种并发症。基于持续葡萄糖监测技术的胰岛素闭环输注系统与其他血糖管理技术的多重集合，或将成为一大方向。

结语

回首百年，不忘胰岛素初心；砥砺前行，铭记胰岛素使命。攻克糖尿病之路仍道阻且长，但我们已取得累累硕果，为千万糖尿病患者送去了福音。我们相信，随着糖尿病管理理念的不断更迭与治疗新手段的不断涌现，属于糖尿病领域的另一黄金时代也正慢慢走来，让我们拭目以待！

精准营养，我们实现了吗？

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：当今精准医疗时代，糖尿病的营养治疗也需要精准化。就精准营养而言，我们目前处于什么阶段？未来，精准营养的发展是已经插上了腾飞的翅膀，还是前路艰难挑战多多？6 月 29 日，在 2021 ADA 年会有关精准营养辩论的研讨会上，瑞典隆德大学糖尿病中心、ADA/EASD 糖尿病精准营养倡议共同主席 Paul W. Franks 教授和美国国立卫生研究院糖尿病、消化及肾病研究所 Kevin D. Hall 教授分别从正反双方的立场阐明了自己的观点。

正方：精准营养的黄金时代即将到来

Paul W. Franks 教授强调，世上没有一双鞋子可以适合所有的脚。在当今精准医学大背景下，我们强调要针对具有相似特征的亚组进行有针对性的诊断或防治，以使疗效最大化、风险最小化。要想真正实现精准医学，不仅需要坚持个体化，可能还需采取分层干预方法才能实现健康最大化。

营养治疗也需要个体化，实现精准营养。首先，目前糖尿病预防的相关营养推荐并不充分，需要新的更有效方法。此外，个体生物学特征（如基因型）会影响其对生活方式干预的反应。临床实践中，结合个体生物学数据有助于优化膳食选择。因此，现在是时候积极开展精准营养研究，并探讨如何将其转化应用于临床实践，精准营养发展的黄金时代已经到来。

当然，要想真正实现精准营养，还需付出诸多努力，了解血糖变异性的真正含义、探讨以患者为中心的结局以及如何提高患者依从性。此外，精准营养的实现还需考虑患者的个人喜好、能力及其所处的环境。需要强调的是，这并不是说精准营养可以替代现有标准饮食治疗方法，两者绝非是相互对立的。

反方：精准营养发展时机尚待成熟

Kevin D. Hall 教授则认为，精准营养的发展时机尚待成熟。精准营养概念的提出主要基于下述假设：①个体对同一营养干预的反应各不相同；②反应可以在个体间得以复制；③可通过组学、微生物、社会 / 经济 / 环境因素等对个体的不同反应进行预测。

精准营养的实现并非易事。个体对同一食物的处理过程可能存在差异。同一人佩戴不同持续葡萄糖监测（CGM）系统测到的餐后血糖波动情况也不尽相同。研究发现，个体应用不同 CGM 设备时的膳食排序存在差异。这提示，采用 CGM 系统提供个体化膳食建议来减小血糖波动的方法可能并不成熟，因为 CGM 是否足够准确和精确均有待考量。有可能不同 CGM 系统所能精确测量的只是不同解剖部位（手臂或腹部）的间质葡萄糖水平，若果真如此，则需研究确定到底哪个部位更有意义。此外，有必要研究确定 CGM 结果的变异性到底源于生物学差异还是方法学不准确。

CALERIE-2 研究显示，不同个体对 25% 热量限制干预的减重反应存在较大差异，预测工具的预测结果在个体水平也存在明显变异性。因此，对于其结果可能需要谨慎解读。从这个角度来说，即便是评估能量摄入的金标准方法也会导致体重结局的显著变异性。这种变异性到底多大程度上归因于生物学变异性还是只是方法学不精确所致，目前还不清楚。

综上可见，精准营养的发展时机尚待成熟，还有很多方法学上的问题有待进一步研究和探讨。精准营养的实现需要相关研究率先提供证据支持，进而才能转化应用至临床实践；而精准营养研究的开展首先需要找到精准方法，这是一个很重要的前提。因此，展望未来，精准营养还有很长的路要走。

2021_07月_181期ADA.indd 13 21-8-13 上午11:01

聚焦糖尿病治疗中的临床惰性：适时调整方案，不要犹豫

编者按：临床惰性是导致糖尿病患者血糖控制不佳的重要原因。到底什么是临床惰性？临床中常见哪些临床惰性？减少临床惰性应从何做起？在 2021 ADA 年会上，与会专家围绕该话题做了专题解析。

扫一扫 阅读电子版文章

临床惰性之强化治疗

英国莱斯特大学糖尿病中心 Kamlesh Khunti 博士指出，2 型糖尿病（T2DM）是一种进行性疾病。多项研究显示，早期强化降糖及危险因素控制具有记忆效应，能为患者带来长期获益。随着时间推移，虽然强化降糖的优势会消失，但仍可减少并发症发生。但是，并非所有证据推荐均能完全转化应用至真实临床实践，这就产生了临床惰性的概念，未能在适当时候进一步推进强化治疗或去强化治疗均属于临床惰性。

强化治疗方面的临床惰性主要涉及：①起始胰岛素治疗延迟，起始治疗时平均 HbA_{1c} 水平显著高于指南推荐水平；②胰岛素剂量滴定方面，很多患者采用低剂量基础胰岛素治疗，胰岛素用量不足；③从起始基础胰岛素治疗到胰岛素强化治疗所需时间过长。强化治疗方面临床惰性的存在，会加快糖尿病视网膜病变进展，增加心血管并发症甚至死亡风险。

临床惰性的存在受医患双方多种因素的影响。要想克服临床惰性，可从多方面入手。比如，针对医生加强继续教育，鼓励患者进行自我管理并提供支持，提高患者用药依从性，提高医生对指南的依从性、注重个体化反馈、合理有效利用信息系统、创建质量控制指标。临床实践中，需根据患者具体情况选择适宜方法。其中，提供个体化治疗和干预是根本。

临床惰性之去强化治疗

迈阿密大学米勒医学院 Rajesh Garg 博士分析了去强化治疗方面的临床惰性，包括：①没有根据实际情况放宽血糖控制目标。比如，对于一些老龄、预期寿命较短、有多种合并症、低血糖风险较高的患者，需选择较宽松的血糖控制目标。②未能及时简化用药方案，如将多种胰岛素注射转为每日注射基础胰岛素治疗；在复杂治疗方案未能实现血糖控制达标时，未及时简化治疗方案，这会增加糖尿病相关应激。总的来说，临床实践中，医生有必要遵循 ADA 指南推荐，针对特定患者放宽血糖控制目标，并及采取去强化治疗方案。

临床惰性涉及的不只是药物

布莱根妇女医院 Alexander Turchin 博士强调，糖尿病管理及其临床惰性不仅涉及药物，还包括生活方式干预、减重手术等多方面，需要医患之间保持良好沟通。

以生活方式干预为例，虽然临床试验已证实其对糖尿病及并发症防治的有效性，但现实中很多患者对其并不感兴趣，可获取资源也有限。真实世界研究也证实生活方式干预在血糖、血压、血脂控制等方面的有效性。下一步工作就是如何让患者真正行动起来，改变生活方式。

药物治疗方面，患者常常拒绝胰岛素治疗。2020 年一项研究显示，最初拒绝胰岛素治疗的患者比例高达 42.7%，其中 17.8% 最终在 12 个月内启用胰岛素治疗。虽然减重手术是肥胖最有效治疗方法之一，且可降低 T2DM 风险或促进糖尿病缓解，但实际上仅很少一部分患者接受该治疗。

总的来说，要想减少临床惰性，首先要做的就是加强医患沟通，提高患者意识。

妊娠早期糖尿病筛查的最佳方法：HbA_{1c} or OGTT？

编者按：众所周知，妊娠糖尿病（GDM）会对母婴健康产生影响。但是，对于妊娠早期女性，是否有必要进行早期糖尿病或 GDM 筛查？在 2021 ADA 年会上，与会专家就妊娠早期糖尿病筛查的最佳方法做了专题讨论，从不同视角分享了各自的观点。

扫一扫 阅读电子版文章

HbA_{1c} 是妊娠早期糖尿病筛查的最佳方法

美国 Joslin 糖尿病中心 Florence M. Brown 博士指出，虽然目前 ADA 指南及美国妇产科医师协会指南均推荐将 HbA_{1c} 作为筛查妊娠早期糖尿病的方法之一，但有关 GDM 的早期筛查最佳方法及血糖控制目标尚无明确推荐。Brown 认为，HbA_{1c} 是妊娠早期糖尿病筛查的最佳方法，但其最佳界值仍待确定。鉴于育龄期女性糖尿病前期、糖尿病及其危险因素患病率较高，有必要进行妊娠早期糖尿病筛查。

相关研究结果提示，早期筛查 $HbA_{1c} \geqslant 5.9\%$ 可识别所有未被诊断的糖尿病，发现 GDM 及不良结局风险较高的糖尿病前期患者；早期筛查 $HbA_{1c} \leqslant 5.0\%$ 可排除后续 GDM 发生，妊娠后期无需再行诊断试验；早期筛查 HbA_{1c} 5.7%~5.8% 提示存在 GDM 中高风险。若早期筛查 HbA_{1c} 5.7%~6.4%，有助于识别糖尿病前期患者，应对其进行生活方式干预。此外，研究发现，对于早期筛查 HbA_{1c} 5.9%~6.4% 的患者，早期干预可能有助于改善妊娠结局。

总的来说，对于糖尿病前期高危人群有必要在孕早期进行糖尿病筛查，若 $HbA_{1c} \geqslant 5.9\%$ 则提示存在较高的 GDM 及不良妊娠结局风险，可从早期治疗中获益。

OGTT 是妊娠早期糖尿病筛查的最佳方法

澳大利亚西悉尼大学坎贝尔镇医院 David Simmons 博士指出，目前定义糖尿病根据血糖水平，HbA_{1c} 只是一个替代指标。研究发现，葡萄糖与不良妊娠结局具有较好的相关性。需注意的是，HbA_{1c} 测量的并非葡萄糖而是葡萄糖和红细胞的寿命，而红细胞寿命存在较大个体差异。HbA_{1c} 水平还受多种内在及外在因素（如铁缺乏及出血等）影响。相反，口服葡萄糖耐量试验（OGTT）则能清楚告诉我们所需治疗的到底是空腹还是餐后血糖，有助于我们了解胰岛素分泌能力。此外，HbA_{1c} 在妊娠早期更容易受影响，对 GDM 的预测价值较差，对于识别 GDM 并不敏感。与之相比，根据 OGTT 进行血糖监测则有助于及时选择适宜治疗强度。另外，HbA_{1c} 对分娩结局的预测价值较差。总的来说，OGTT 才是妊娠期显性糖尿病筛查的金标准，未来有必要进一步开展更多研究确定采用空腹血糖受损（IFG）或糖耐量受损（IGT）进行 GDM 筛查的最佳界值。

尚无证据支持进行妊娠早期 GDM 筛查

布朗大学妇幼医院 Erika F. Werner 博士认为，我们需要筛查的是未诊断的糖尿病，而非 GDM。从理论上来说，早期 GDM 筛查可能有助于改善母婴健康（减少先兆子痫、剖宫产、早产、产伤等），但会增加检测、血糖监测、用药等成本，其能否最终改善母婴结局仍有待更多研究证实。概览可见，目前相关 RCT 研究对于很多结局的效力不足，且大多数结局未见差异趋势，很多研究并未采用 Carpenter-Coustan 标准来诊断 GDM。因此，未来需要基于 OGTT 进行 GDM 早期及常规诊断和治疗开展大规模随机对照临床试验。此外，早期筛查与干预意味着高成本，但目前尚无证据证明早期 GDM 识别改善孕产妇的短期健康结局，也尚无研究评估糖尿病风险与早期 GDM 的相关性，无明确证据表明早期 GDM 治疗可改善新生儿结局。

总的来说，是否需要早期 GDM 筛查还需等待更多证据。在此之前，鉴于早期 GDM 筛查会增加成本且无明确获益，故我们需要在妊娠早期进行 DM 筛查而非 GDM 筛查。

2021_07月_181期ADA.indd 14 21-8-13 上午11:01

深度认识低血糖：路漫漫其修远

编者按：低血糖是糖尿病控制面临的一大拦路虎。对于低血糖，我们到底了解多少？人体对低血糖的反应始终如一吗？动物研究带来了哪些重要启示？对于危害极大的严重低血糖（SH），应如何识别高危人群？在 2021 ADA 年会上，犹他大学 Candace M. Reno 博士和明尼苏达大学 Amir Moheet 博士分别阐述了自己的观点。

扫一扫 阅读电子版文章

动物模型研究经验：低血糖反应存在异质性

Reno 博士指出，低血糖时，机体会出现反向调节；但当反复低血糖发作时，反向调节会受损。这主要是因为低血糖相关自主神经功能衰竭（HAAF）影响人体对低血糖的感知，导致未察觉的低血糖，并减弱反向调节激素的反应。但动物研究中反复采用胰岛素诱导低血糖虽会影响反向调节，并不影响机体的低血糖感知。在动物模型中检验治疗干预措施能为临床实践提供重要指导。动物研究发现，多种干预措施（胃复安、卡维地洛）可预防和改善未察觉低血糖，高强度运动可改善 HAAF，为开展临床试验探索如何减少低血糖提供了重要思路。

SH 危害极大，可导致脑损伤及认知功能障碍。但动物研究显示，反复低血糖发作时，机体会对低血糖产生适应。这种悖论的出现，使得反复低血糖发作反而具有神经保护作用，有助于保留认知功能、预防癫痫发作、减少心律失常及死亡。动物研究显示，SH 可通过激活肾上腺素诱导心律失常，进而诱发猝死；肾上腺素能受体阻断剂则可阻断上述过程，减少 QT 间期延长，从而减少 SH 诱导的死亡。人体研究已证实，β 受体阻滞剂可减少低血糖期间的 QT 间期延长。需注意的是，低血糖反复发作会减少死亡风险，这可能与机体适应有关。

综上可见，动物模型是认识和了解 HAAF 机制从而研发治疗措施的重要工具。未来有必要开展更多研究，进一步深入了解低血糖的本质。

探讨人类处境：低血糖感知受损（IAH）及 SH 风险的差异

Moheet 博士指出，SH 已成为 1 型糖尿病（T1DM）及 2 型糖尿病（T2DM）患者面临的一个重大问题。HAT 研究调查显示，T1DM 及 T2DM 患者中发生 SH 的比例分别高达 14% 和 8.9%。因此，低血糖尤其 SH 防控形势极为严峻。

低血糖导致的住院已显著超过高血糖相关住院。SH 可导致 IAH、神经系统表现、跌倒 / 创伤、认知功能下降、低血糖恐惧，影响就业及驾驶，增加心律失常及后续心血管事件风险，甚至导致死亡。因此，早期预防并识别 SH 非常重要。IAH 在 T1DM 及 T2DM 患者中均非常常见，是 SH 发生的重要危险因素。既往 SH 病史、糖尿病病程、血糖控制较差、常见合并症（慢性肾病、慢性心衰）、抑郁症、糖尿病神经病变、老龄均会增加 SH 风险。种族因素也会影响 SH 发生风险。

识别高危患者对降低 SH 风险及其危害至关重要。在诸多危险因素中，评估低血糖感知功能是做好主动筛查与识别的重要突破口，但这项工作在临床中落实面临巨大挑战。虽然 Clarke 评分及 Gold 评分可以评估低血糖感知情况且具有较强相关性，但评估结果在低血糖感知状况分类中存在较大不一致，可能将两个评分结果一致提示高风险者作为高危人群会更好。

胰岛素输注技术不断发展，碳水化合物计数还有用吗？

编者按：碳水化合物计数是糖尿病营养治疗的重要指导方法。在当今胰岛素输注技术不断发展的大背景下，碳水化合物计数是否仍有用？对餐时胰岛素决策有多大指导价值？在 2021 ADA 年会上，与会专家就此进行了专题研讨。

扫一扫 阅读电子版文章

真实世界视角：碳水化合物计数对餐时胰岛素决策的价值

美国落基山糖尿病与骨质疏松中心 Becky Sulik 博士指出，目前先进的碳水化合物计数理念，除了要识别含碳水化合物的食物，还要了解及评估其份量和克数，考虑餐前血糖及目标血糖水平，进而基于个体化比值计算胰岛素给药剂量。这种碳水化合物计数有助于降低 HbA_{1c}，改善生活质量，但其应用也面临诸多障碍。比如，需具备读写及计算能力、评估的精确性不够、在阅读食品标签及评估食物份量时面临诸多挑战等，还需考虑蛋白质、脂肪、饮酒、升糖指数（GI）、胰岛素给药时间等的潜在影响。可喜的是，现在有很多帮助碳水化合物计数的工具，如智能手机 APP、测量工具（如碗、盘等）。总的来说，要想用好碳水化合物计数指导胰岛素治疗，我们需要的不是告知患者计数，而是教其做好计数并鼓励其坚持进行。

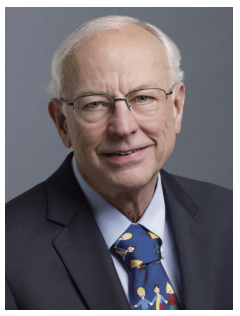
确定餐时胰岛素剂量：从以碳水化合物为中心，到考虑蛋白质、脂肪、纤维及 GI 等因素

澳大利亚悉尼大学 Kirstine Bell 博士强调，确定餐时胰岛素给药剂量时，不能单纯考虑碳水化合物，还要考虑蛋白质、脂肪、纤维及 GI 等多种因素。膳食中的脂肪及蛋白质都属于胰岛素促分泌物，会减弱人体对碳水化合物的早期反应，导致餐后高血糖延迟。若患者摄入的蛋白质及脂肪较多，胰岛素给药剂量及给药模式需进行相应调整。研究发现，蛋白质与脂肪的上述作用具有累加效应。GI 及膳食纤维含量也会影响机体的血糖反应及胰岛素需要量。与 GI 较高的饮食相比，GI 较低的碳水化合物及高膳食纤维有助于减轻葡萄糖反应，减少胰岛素需要量。需注意的是，GI 的影响可能会被高脂肪及高蛋白所掩盖。总的来说，健康饮食至关重要，但需注意个体间及个体内变异，做到个体化。

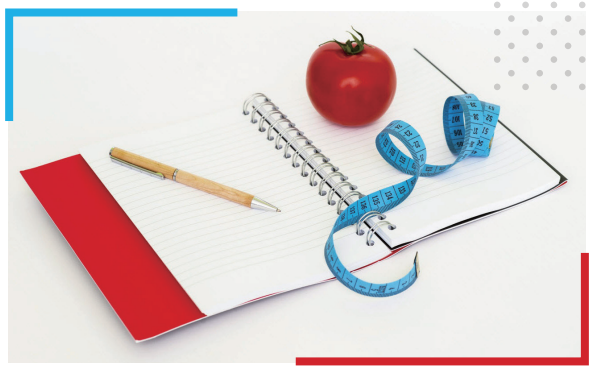
采用 CGM 数据优化食物摄入和血糖管理

美国 Park Nicollet 国际糖尿病中心 Holly Willis 博士指出，碳水化合物计数是血糖管理拼图中不可或缺的一块。碳水化合物计数结果相同时，个体内与个体间的葡萄糖反应也可能存在差异。因此，持续葡萄糖监测（CGM）有助于进一步优化血糖管理，提供了最综合和个体化的视角来观察葡萄糖反应，有助于确定真正适合个体的最佳饮食，优化食物摄入。当然，未来有必要进一步确定 CGM 优化饮食摄入及血糖管理的新指标，开展更多实时研究，探讨如何更好地借助人工智能实现精准营养。

新型胰岛素输注技术助力糖尿病营养管理的应用前景



美国斯坦福大学医学院 Bruce A. Buckingham 博士指出，目前的闭环系统采用自动胰岛素输注（AID）系统进行自动校正，虽可促进血糖控制达标，但导致有些餐时胰岛素漏注射或晚注射。因此，未来全自动胰岛素输注系统是糖尿病营养管理的重要方向。这种全自动胰岛素输注系统，采用起效更快的胰岛素，可实现多激素同时治疗，有望实现不用关注进餐时间、碳水化合物计数、餐时胰岛素给药时间，可自动识别进餐行为、根据饮食组成情况计算胰岛素需要量，从而更好地改善糖尿病管理。



2021_07月_181期ADA.indd 15 21-8-13 上午11:01

ADA/CDS 联合论坛：研讨肥胖等代谢性疾病的新机制与新靶点

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：全球范围内，肥胖及其诱发的糖尿病等代谢性疾病呈爆发趋势。因而，关于肥胖的潜在机制引起越来越多的关注，也是学者们探索的热点。2021 ADA 年会上，ADA 与中华医学会糖尿病学分会（CDS）联合研讨会在去年 ADA 杰出科学成就奖得主林建谍博士主持下，新墨西哥大学健康科学中心刘美莲博士、中国科学院上海营养健康研究所郭非凡博士、北京协和医院于淼博士、复旦大学中山医院李晓牧博士就肥胖等代谢性疾病的新机制与新靶点相关话题进行了精彩报告。

肥胖和炎症中的脂肪细胞信号

刘美莲博士指出，脂肪组织是一种高度活跃的代谢组织和内分泌腺，能够调节代谢、能量平衡等，与代谢疾病密切相关。近来，关于脂肪组织参与肥胖等代谢性疾病的研究不断涌现，如寒冷刺激、间歇性禁食等过程涉及脂肪组织内细胞信号转导。

Ⅱ型固有淋巴细胞（ILC2s）存在于脂肪组织，在脂肪产热调节中发挥关键作用。最新研究解释了其潜在激活机制，即 IL-33 通过 TAK1，使 AMPK 的 Thr172 位磷酸化，从而通过反馈机制抑制 IL-33 诱导的 NF-κB 活化和 IL-13 产生，促进棕色脂肪的生成和产热。在寒冷诱导下，脂联素缺失会促进能量消耗和适应性产热。应用脂联素或脂联素受体激动剂能够逆转脂联素缺乏引起的能量消耗增加。在这一过程中，AMPK 被激活，IL-33-NF-κB 信号减弱（图 1）。由此表明，脂联素是脂肪组织中 ILC2 功能的负调节因子。

间歇性禁食对改善肥胖、糖尿病、心血管疾病、肿瘤等疾病获益显著。间歇性禁食可在表皮白色脂肪组织细胞中诱导环氧化酶 -2（COX-2）产生，再以前列腺素（PGs）为介质通过钙离子 - 钙调蛋白激酶Ⅱ（CaMK Ⅱ）刺激脂肪组织调节性 T 细胞（Treg）增殖，进而改善胰岛素敏感性，产生代谢获益。

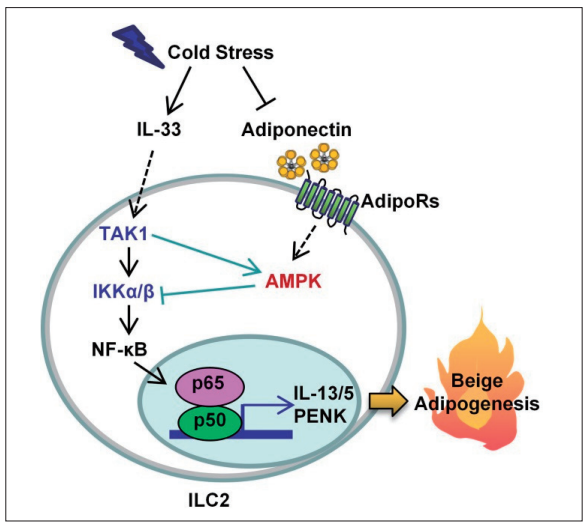


图 1. 寒冷诱导下，脂联素缺失会促进能量消耗和适应性产热的机制

氨基酸与脂质代谢稳态

郭非凡博士讲到，全球超重成人已逾 10 亿、肥胖成人已逾 6.41 亿；而我国超重成人超过 2 亿，肥胖成人超过 9000 万。肥胖与众多疾病密切相关，尤其是动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、糖尿病、脂肪肝、癌症，但其机制尚不明确。

动物研究显示，亮氨酸缺乏饮食可促进小鼠白色脂肪褐脂化。这可能由于白色脂肪组织（WAT）内激素敏感性脂肪酶介导的脂质动员增强；褐色脂肪组织（BAT）内解偶联蛋白 1（UCP1）表达水平增加，产热耗能增强（图 2）。

进一步探索发现，中枢神经系统杏仁核 PKC-δ 神经元活性增强，通过调控 GCN2/ATF4 等信号通路，激活交感神经传至脂肪组织，促进白脂褐脂化的发生。通过化学遗传学技术特异抑制 PKC-δ 神经元活性，可以阻止亮氨酸缺乏引起的白脂褐脂化。通过敲减 PKC-δ 神经元中的 GCN2 和 ATF4，也可恢复亮氨酸缺乏引起的白脂褐脂化。通过特异激活 GCN2 下游 ATF4，也可逆转 GCN2 对褐脂化调控的作用。

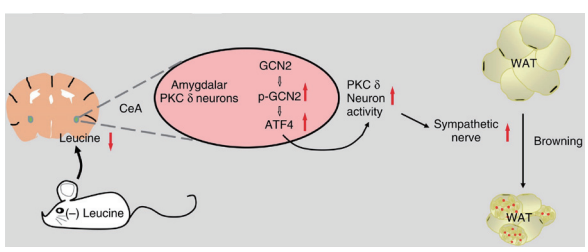
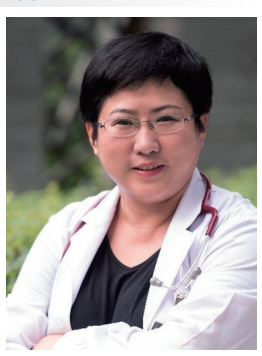


图 2. 亮氨酸缺乏导致白色脂肪棕色化的机制

本研究最大亮点是发现亮氨酸缺乏引起白脂褐脂化的机制——通过中枢杏仁核 PKC-δ 神经元中 GCN2/ATF4 信号来激活神经元活性，进而激活交感神经，促进白脂褐脂化。这对深入了解营养、中枢神经系统和脂质代谢的相互作用具有重要意义，并为白脂褐脂化的研究和应用提供更多的理论基础和探索方向。

宫内环境对代谢综合征的潜在影响



于淼博士指出，随着对糖尿病发病机制认识的不断深入，生命早期不良营养环境（包括孕期肥胖、营养不良或过剩以及妊娠糖尿病等）在糖尿病发病中的作用越来越受重视。2008 年一项临床队列研究显示低出生体重与代谢综合征相关，首次证实了中国人群的“代谢记忆”。其后，动物研究表明，不利的宫内环境会导致后代发生代谢紊乱，其机制可能与表观遗传学、肠道菌群等密切相关。

表观遗传学在“代谢记忆”中起重要作用。多个生命早期不良营养环境的跨代动物模型发现，雌鼠妊娠期和哺乳期高脂饮食和低蛋白饮食可导致子代在生命早期出现糖耐量异常、胰岛素抵抗、胰岛素敏感性降低等。相关机制研究发现，雌鼠高脂 / 低蛋白饮食可通过调节 PPAR 及 MAPK 通路、影响肠道菌群构成及表观遗传学机制等多种途径影响子代的糖脂代谢（图 3）。

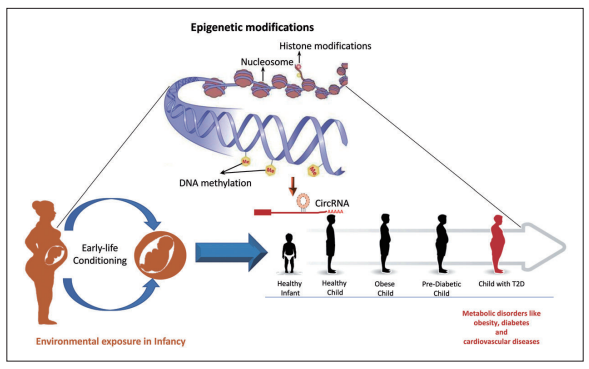


图 3. 表观遗传学在“代谢记忆”中起重要作用

肠道菌群在母亲肥胖对后代的代谢影响中发挥作用。母体肥胖作为一种有害的宫内环境，会影响微生物定植，增加后代发生代谢性疾病的风险。妊娠期母体肥胖可导致肠道菌群组成及多样性的改变。研究表明，肠道菌群可能参与胎儿代谢的重新编码，母体肠道菌群影响后代的代谢表型。也就是说，对于后代免疫 / 代谢功能及未来健康至关重要的微生物群可能在出生前就已建立。

β 细胞功能与糖尿病

李晓牧博士表示，β 细胞在糖尿病发生发展中起着至关重要的作用，其数量受损或功能障碍会导致血糖波动。线粒体代谢是葡萄糖刺激胰岛素分泌（GSIS）的关键。而胰腺 β 细胞中的转录因子 p53 具有诱导 DNA 双链断裂、诱导 β 细胞凋亡、抑制细胞增殖和干扰细胞分裂的作用。

动物实验表明，抑制负调控因子 MDM2 可激活 β 细胞中的 p53，继而 GSIS 受损，小鼠葡萄糖耐量减低。进一步探寻其机制发现，MDM2-p53- 丙酮酸羧化酶（PC）信号轴发挥了重要作用，p53 激活可抑制线粒体 PC 表达，导致三羧酸循环（TCA）中间产物草酰乙酸和 NADPH 产生减少，氧耗减少。若恢复 PC 表达，GSIS 和线粒体代谢均可逆转。该研究表明，MDM2-p53- 丙酮酸羧化酶信号轴连接了线粒体代谢、胰岛素分泌和葡萄糖稳态，为糖尿病治疗提供了新靶点。

结语

从基础到临床，关于肥胖、糖尿病等代谢性疾病的研究层出不穷。期待这些新研究、新突破能够更好地指导临床，从本质上攻克代谢性疾病。

2021_07月_181期ADA.indd 16 21-8-13 上午11:01