同步传真国际糖尿病进展

国际糖尿病

www.idiabetes.com.cn

INTERNATIONAL DIABETES

EASD 2022 特刊

第 58 届欧洲糖尿病研究协会年会

easd.idiabetes.com.cn

2022 年 10 月（总第 185 期）

EASD 年会是欧洲规模最大、最负盛名的糖尿病会议。EASD 2022 共举办1200 多场糖尿病领域最新成果的报告，分享了最前沿的研究和技术、突破性研究成果以及糖尿病研究、治疗和护理方面的重大进展，吸引了130 多个国家的 15 000 多名代表参会。

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
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) 51295530-806
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

目录 CONTENTS

现场快报 | NEWS REPORT

杨金奎教授解读 EASD 年会 Albert Renold 奖：糖尿病治疗新途径——运用干细胞重建胰岛 β 细胞 03 版
孙子林教授团队：从基础到临床多点开花 04 版
2 型糖尿病缓解是“真实的谎言”吗？——北京大学人民医院纪立农教授专访 05 版

热点话题 | HOT TOPIC

糖尿病多发性周围神经病变，如何随临床表型、病程和环境发展？ 07 版
如何预测糖尿病？糖尿病时应该怎么吃来降低死亡风险？专家给予最新解读 08 版
世界心脏日：2 型糖尿病早守护，“心”获益 10 版

专题回顾 | TOPIC REVIEW

糖尿病患者夏科足的患病率、发病率和危险因素：瑞典研究之介绍与解读 11 版
以 Icodec 胰岛素为代表的胰岛素周制剂时代来临！跬步千里，看基础胰岛素的升级之旅 13 版
WHO 与中国三大药品目录比对！关于我国基药目录胰岛素制剂修订的新思考 16 版

EASD 2022 年度大会，各大奖项花落谁家？

编者按：欧洲糖尿病研究协会（EASD）2022 年度大会已圆满举行，其中各大奖项的颁发是 EASD 的重头戏之一，展示了糖尿病领域最前沿的进展。

第 54 届 Claude Bernard 奖

Claude Bernard 奖是 EASD 大会最具有份量的奖项，被颁发给在糖尿病和代谢性疾病领域做出突出贡献的人士。

本次 Claude Bernard 奖将颁发给来自德国的 Michael A. Nauck。他是德国圣约瑟夫医院和第一医疗部内分泌和代谢科糖尿病临床研究负责人，在胃肠肽激素研究领域取得了一系列成果。其中包括：提供关键的研究证实 GLP-1 在 2 型糖尿病患者中具有治疗潜力。他一直参与基于肠促胰岛素降糖药物的开发，如 GLP-1 单受体激动剂和多受体激动剂（例如替西帕肽）以及二肽基肽酶 -4。Nauck 教授还对胰岛素瘤、2 型糖尿病心血管并发症的预防及治疗等领域有深入研究。

因为在糖尿病领域做出的卓越贡献，Nauck 教授获得了多个奖项，包括 Ferdinand-Bertram 奖（1993 年）、Werner-Creutzfeldt 奖（2007 年）和德国糖尿病协会朗格汉斯奖章（2012 年）。他是德国、欧洲和美国糖尿病协会和国际糖尿病联盟的重要成员，发表了 240 多篇原创文章和 150 篇评论。他的出版物被引用超过 6.5 万次，是前 1% 的“高被引学者”。

第 37 届 Camillo Golgi 奖

该奖项是为了纪念 Camillo Golgi 博士 (1843~1926)。1906 年，他因在神经系统和肾脏生理学方面的突出贡献被授予了诺贝尔奖。EASD 大会将该奖项授予在糖尿病领域内，在组织学、病理学方面取得杰出成就的学者。

本届 Camillo Golgi 奖被授予了澳洲的 Michael Horowitz 教授。他是澳洲阿德莱德医院内分泌和代谢科主任，也是澳大利亚健康与医学学院的首任院士。Horowitz 教授的研究集中在胃肠运动、感觉和激素功能，尤其是胃排空与糖尿病、食欲和危重疾病的关系。

第 16 届 Albert Renold 奖

该奖项是为了纪念杰出的糖尿病学家 Albert Renold，用以鼓励那些在胰岛领域做出重点贡献的研究者。

本届 Albert Renold 奖被授予了美国的 Maike Sander 教授。她是加州大学圣地亚哥分校医学工程研究所儿科糖尿病研究中心主任和糖尿病中心联合主任。Sander 教授的研究主要集中在了解和控制胰腺 β 细胞形成和产生胰岛素的分子机制，其目标是寻找糖尿病治疗的新方法。她最近专注于建立干细胞衍生胰岛的模型，通过这些模型研究人类 β 细胞的发育和成熟，寻找糖尿病的遗传原因并揭示糖尿病的机制。

第 57 届 Minkowski 奖

Giuseppe Daniele 博士

Olga Ramich 博士

Minkowski Lecture 奖项被授予 45 岁以下对糖尿病研究做出了杰出贡献的学者。本届大会该奖项由意大利的 Giuseppe Daniele 博士和德国的 Olga Ramich 博士获得。

Giuseppe Daniele 博士在意大利比萨大学医学院工作，他为开发一种评估大脑可塑性的新技术做出了贡献。他于 2021 年创立了一个多学科神经科学实验室，研究肥胖和糖尿病对大脑影响的病理生理学。

Olga Ramich 博士毕业于俄罗斯科学院，后移居德国。她长期致力于营养调节代谢的病理生理学和分子机制。她目前的研究重点是生物钟对营养的影响、代谢的调节以及肥胖和糖尿病的发病机制。

对抗肥胖和糖尿病的最佳进食时间？
Morgagni 奖主题演讲

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：在今年的 EASD 年会上，Morgagni 奖得主 Olga Ramich 教授发表了以“最佳进食时间：对抗肥胖和糖尿病的时间营养学”为题的获奖演讲。

进餐时间是代谢调节的重要因素

进餐的种类、多少和时间均可以影响到人体生物钟和代谢的周期节律。越来越多的证据表明，进餐时间是代谢调节的一个重要因素，昼夜节律时钟与代谢功能紧密相互作用。生物钟的正常运作对保持新陈代谢健康至关重要。因此，时间营养学作为一门研究昼夜节律、营养和代谢之间关系的新学科，近年来受到了越来越多的关注。

昼夜节律受到肥胖、T2DM 和其他饮食引起的代谢性疾病的显著影响。近年来，动物研究显示了几种饮食模式（例如，热量限制饮食或时间限制饮食）对昼夜节律和代谢紊乱的有益影响。然而，这些饮食模式是否对人类也有同样的有益作用，还没有得到充分的研究。

限时饮食（TRE）是对抗肥胖和糖尿病有前途的方法

限时饮食是一种新兴的饮食干预措施，旨在顺应人体生物钟的前提下，将进餐时间严格限制在某一时间段内，维持稳定的饮食和禁食周期。一项针对小鼠的研究发现，如果将进食时间限制在 8 小时以内，其他 16 小时禁止进食（即 16 : 8 限时饮食），即使摄入相同的热量，16 : 8 限时饮食法也可以预防高脂肪饮食小鼠肥胖、糖尿病、肝脏疾病，减少炎症的产生。此外，部分人体研究的结果表明，坚持 TRE 的成人其体重通常可在数周内下降 1%~4%。一项发表在 *JAMA Internal Medicine* 的研究比较“限时饮食”与“进食时间窗≥ 12 h”两种饮食模式的减重效果差异，再次肯定了“16 : 8 限时饮食”的优势。

总结

定时进餐是调节代谢的重要因素，可以恢复昼夜节律并改善新陈代谢。针对进餐时间的营养策略（如限时饮食）是对抗肥胖和糖尿病的有前景的方法，虽然限时饮食的机制尚未完全阐明，但动物和人类试验已经在预防或逆转与肥胖相关的代谢疾病方面产生了令人印象深刻的数据，未来还需要更严格的人体研究来评估限时饮食在更广泛人群和疾病中的功效、机制和可持续性。

2022_10月_185期EASD.indd 2 23-2-24 下午4:40

杨金奎教授解读 EASD 年会 Albert Renold 奖：糖尿病治疗新途径——运用干细胞重建胰岛 β 细胞

编者按：北京市糖尿病研究所首任所长、糖尿病防治研究北京市重点实验室主任、首都医科大学内分泌与代谢病学系主任、附属北京同仁医院内分泌科杨金奎教授和博士研究生贺琼受《国际糖尿病》邀请对 Maike Sander 教授的成就进行了如下解读。

扫一扫 阅读电子版文章

颁奖报告：运用干细胞重建胰岛 β 细胞

研究起源

Sander 教授关于胰岛 β 细胞的系列研究起源于 1994 年，一直延续至今。研究始终致力于阐明：（1）为什么胰岛素只特异性地表达在胰岛 β 细胞？（2）葡萄糖是如何刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素的？（3）胰岛 β 细胞发育分化过程中的关键环节是什么？

胰岛 β 细胞的发育过程

胚胎胰腺发育对终生的胰岛功能都有着深远的影响，胚胎发育过程中的任何一个因素出现异常，都可能导致出生后糖耐量异常甚至糖尿病的发生。

胚胎干细胞首先发育为内胚层，内胚层分化出背侧及腹侧胰腺胚芽，随后形成典型的胰岛样结构，包括 β 细胞激增，α 细胞呈套索样围绕在其周围，外分泌腺泡、导管结构亦基本形成。

运用干细胞模型明确导致 T2DM 发病的关键基因

通过单细胞测序技术分析干细胞模型中蕴含的与 T2DM 发病风险相关基因。首先通过计算机分析获得了人类胰岛的基因图谱，在此基础上寻找与 T2DM 发病相关的基因，最终锁定 KCNQ1 为 T2DM 新型关键调控基因。

为了阐明 KCNQ1 与胰岛素分泌的关系，通过实验进一步明确了 KCNQ1 增强子的下游靶基因就是胰岛素基因。且 KCNQ1 增强子可调节下游胰岛素的表达。

基于基因图谱改进干细胞定向分化为胰岛 β 细胞的过程

由于从干细胞分化而来的胰岛（stem cell-islets, SC-islets）中存在一类异质性细胞（stem cell enterochromaffin-like, SC-EC），此类细胞在正常人体胰腺组织中并不存在，所以研究着重关注 SC-EC 与正常胰岛 β 细胞基因表达的差异。

通过研究发现 SC-EC 与正常胰岛 β 细胞的差异表达基因为 CDX2。CDX2 只在 SC-EC 上表达，而正常胰岛 β 细胞则不表达该基因。进一步研究证实，在胚胎干细胞中敲除 CDX2 后会减少胰岛 SC-EC 细胞群的产生。此发现有助于改进干细胞定向分化为胰岛 β 细胞的过程。

干细胞重建胰岛 β 细胞的可视化研究

为了将干细胞重建胰岛 β 细胞的过程生动直观地展示出来，Sander 教授团队发明出一种可视化胰岛素芯片。该系统可持续提供胰岛发育分化过程中的营养代谢保障，因此实现了在体外观察胰岛发生发展的全过程。

未来拟开展的研究

未来，研究者准备运用人体自身干细胞与可植入胰岛芯片相结合，以治疗 1 型糖尿病。

Claude Bernard 奖专题演讲：新概念、新发展——肠促胰岛素的未来

编者按：德国波鸿鲁尔大学圣约瑟夫医院 Michael A. Nauck 教授一直致力于肠促胰岛素的研究与探索，通过试验证明了胰高血糖素样肽 -1（GLP-1）在 T2DM 患者中具有明确的治疗潜力，为 GLP-1 的临床应用贡献了关键力量。

扫一扫 阅读电子版文章

肠促胰岛素概念

1979 年，Creutzfeldt 教授将“肠促胰岛素”定义为：肠道起源的内分泌激素，在营养物特别是碳水化合物的刺激下释放进入血液循环；葡萄糖依赖性地促进胰岛素分泌，存在一些预防葡萄糖依赖性促胰岛素多肽介导的低血糖的机制。

GIP 和 GLP-1 的作用及治疗潜力

2016 年，Nauck 教授的研究发现 T2DM 患者和血糖正常受试者输注药理学浓度的 GLP-1 后的促胰岛素反应相似，支持了 GLP-1 作为降糖药物的潜力。早在 1986 年 Nauck 教授的研究结果就表明 GIP 和 GLP-1 分泌在健康受试者和 T2DM 患者之间存在差异。为了明确 GLP-1 对胰岛素调节作用是否足以使代谢控制较差的 T2DM 患者的血糖正常，1993 年 Nauck 教授进一步研究，结果显示在空腹状态下静脉输注 GLP-1，胰岛素和 C 肽显著高于基础水平，胰高血糖素降低，GLP-1 应用 4 小时内血糖达到正常。当空腹血糖浓度达到正常时，尽管持续输注 GLP-1 使胰岛素恢复到基础水平，但血糖浓度保持稳定。这表明外源性 GLP-1 是控制不佳的 T2DM 患者空腹血糖浓度正常化的有效手段。

显而易见的选择：GLP-1 和 GLP-1 受体激动剂（GLP-1RA）

GLP-1RA 的发展经历了从短效、长效、再到口服的研发历程，显示出强效降糖减重的作用。GLP-1 抑制胰高血糖素分泌，这可能导致低血糖调节的紊乱。因此 2002 年 Nauck 教授进一步试验发现 GLP-1 对胰高血糖素的抑制确实存在，但在低血糖（血糖浓度≤ 3.7 mmol/L）时不会发生。多项研究也表明 GLP-1RA 通过与中枢神经系统的相互作用减轻体重。GLP-1/GLP-1RA 减慢胃排空，延缓营养物质（碳水化合物）的吸收，减少餐后血糖波动。Nauck 教授等人的多项荟萃分析表明：GLP-1RA 可降低 T2DM 患者 MACE、全因死亡率、心力衰竭住院和肾功能恶化的风险。GLP-1RA 和 DPP-4 抑制剂均与胰腺癌或其他肿瘤的风险改变无关。

GLP-1RA 的新适应证

Nauck 教授从减重和非酒精性脂肪肝（NASH）两方面介绍了 GLP-1RA 的新适应证。STEP 项目是司美格鲁肽在全球范围内开展的 3 期临床试验：在 68 周的干预中，每周一次司美格鲁肽 2.4 mg 能获得更具有临床意义的减重效果。2021 年，司美格鲁肽治疗 NASH 患者的 2 期临床试验结果在《新英格兰医学杂志》发表。这项双盲 2 期临床试验发现：司美格鲁肽 0.1 mg 组 40% 患者、0.2 mg 组 36% 患者、0.4 mg 组 59% 患者达到了组织病理学水平上的 NASH 消失且肝纤维化没有进展，而安慰剂组这一比例仅为 17%，相较于司美格鲁肽 0.4 mg 组存在显著差异；但在改善肝纤维化分期方面未显示出显著组间差异。

GIP/GLP-1 双重受体共激动剂

替尔泊肽是 GIP/GLP-1 双重受体共激动剂。2022 年 Nauck 教授比较了肠促胰岛素的药物与基础胰岛素对 T2DM 的降糖效果，显示替尔泊肽的降糖效果最强。SURPASS-2 研究结果显示，替尔泊肽降低血糖和减轻体重方面的效果均优于司美格鲁肽。降 HbA_{1c} 水平方面，替尔泊肽组较基线分别降低 2.01%（5 mg），2.24%（10 mg）和 2.30%（15 mg）；减重方面，替尔泊肽组较基线分别降低 7.6 kg（5 mg），9.3 kg（10 mg）和 11.2 kg（15 mg）。此外，替尔泊肽组中 HbA_{1c} < 7% 的患者比例分别为 82.0%（5 mg）、85.6%（10 mg）、86.2%（15 mg），HbA_{1c} < 5.7% 的患者比例分别为 27.1%（5 mg）、39.8%（10 mg）、45.7%（15 mg）。

重新评价 GLP-1RA 的治疗作用

接近正常的血糖可能会重新激活 T2DM 患者的促胰岛素 GIP 效应；选择性 GIP 受体激动剂或替尔泊肽治疗能显著提高饮食诱导的肥胖小鼠的胰岛素敏感性；与司美格鲁肽相比，替尔泊肽降低胰高血糖素的作用更强。当然，可能存在迄今为止未被认识的机制支持 GIP 在 T2DM 患者中的治疗潜力。

2022_10月_185期EASD.indd 3 23-2-24 下午4:40

孙子林教授团队：从基础到临床多点开花

编者按：近年来，越来越多中国研究在国际学术舞台上崭露头角。在 EASD 2022 年度大会上，我国东南大学附属中大医院孙子林教授带领的内分泌临床科研团队共展示了 3 项研究成果，涉及糖尿病相关的基础和临床研究多个方面。

扫一扫 阅读电子版文章

夜盲症与糖尿病风险：一项多中心、横断面中国人群研究

研究背景和目的：夜盲症（NB）是一种由维生素 A 缺乏引起的疾病，其特点是白天视力正常而夜间视力受损。既往研究表明，维生素 A 水平降低与糖尿病风险增加相关，但 NB 是否与糖尿病相关尚不清楚。本研究旨在探讨中国人群中夜盲症与糖尿病发生风险的关系。

研究方法：本研究在中国东部、南部、北部、西部和中部 8 个地点开展，共纳入 5491 例年龄在 20~70 岁之间的研究对象。NB 是通过世界卫生组织认可的标准化访谈诊断。糖尿病诊断通过标准的 75g 口服糖耐量试验、抗糖尿病药物的使用或自我报告的病史确定。体重指数≥ 24 kg/m^2 被定义为超重或肥胖。采用二元 logistic 回归模型评估 NB 与糖尿病的关系。

研究结果：411 例参与者被诊断为 NB。NB 组糖尿病患病率高于无 NB 组（16.1% vs. 12.1%，P=0.020）。与无 NB 患者相比，NB 患者糖尿病的粗比值比（OR）为 1.386（95%CI：1.051~1.828）。经过多因素调整（性别、年龄、BMI、TG、TC、HDL、LDL）后，相关性仍然显著（OR：1.352，95%CI：1.016~1.800）。NB 组腰围更大（86.83±10.15 cm vs. 85.05±10.58 cm，P=0.001），超重或肥胖的患病率高于无 NB 组（65.8% vs. 65.0%，P=0.056）。

研究结论：在中国人群中，NB 患者的糖尿病和超重 / 肥胖风险更高。

胆囊切除与糖代谢异常的相关性：横断面与前瞻性研究

研究背景和目的：尽管已有较多的横断面研究显示胆囊切除可能会增加糖尿病的发生风险，但其与糖尿病前期之间的关系尚不明确。此外，目前尚缺乏胆囊切除与血糖变化之间的前瞻性报道。因此，本研究主要在中国成年社区人群中通过横断面以及前瞻性研究探索胆囊切除与血糖异常之间的相关性。

材料与方法：基线状态下共纳入 1612 例调查对象（1564 例非胆囊切除和 48 例胆囊切除）并且平均随访 3.2 年。糖代谢异常的诊断依据 WHO 1999 诊断标准。空腹血糖（FPG）和糖化血红蛋白（HbA_{1c}）的变化百分比（Δ）是通过随访与基线的差值除以基线进行计算得出，用于反映血糖的波动；其中 −10% ≤ Δ<10% 定义为血糖稳定，Δ<−10% 为改善，Δ ≥ 10% 为恶化。

研究结果：基线状态下的横断面分析显示，在调整了多个混杂因素（包括年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、高血压、甘油三酯、高密度脂蛋白和低密度脂蛋白）后，与非胆囊切除者相比，胆囊切除者糖尿病前期发生率增加 1.9 倍（P=0.003），糖尿病发生率增加 4 倍（P<0.001）。前瞻性分析显示胆囊切除的人更容易出现血糖的波动（ΔFPG ≥ 10%：25.0% vs. 8.8%，P=0.001；ΔHbA_{1c} ≥ 10%：45.8% vs. 23.5%，P<0.001），经校正性别、年龄和基线状态的血糖状态后依然如此。

研究结论：在中国社区成年人群中，胆囊切除人群糖尿病前期及糖尿病的发生率显著高于非胆囊切除人群，且更容易出现血糖波动。因此，胆囊切除的人群需定期监测血糖指标，从而预防糖代谢异常的发生。

SGLT-2 抑制剂预防高脂饮食诱导的 C57BL/6 雄性小鼠葡萄糖耐量异常

研究目的：脂肪过量摄入会增加肥胖和 T2DM 的风险，但其潜在机制仍未完全明确。高脂饮食已被证明可以上调肾脏葡萄糖转运体并增加肾脏葡萄糖的再吸收，可能导致代谢紊乱。本研究旨在明确高脂饮食（HFD）对 C57BL/6 雄性小鼠体重、糖耐量和肾葡萄糖转运蛋白表达的影响，以及这些现象是否被 SGLT-2 抑制剂——恩格列净所阻断。

研究方法：研究者们对 6 周龄的 C57BL/6 小鼠进行了两项独立研究。

在研究 1 中，给 C57BL/6 雄性小鼠喂高脂饮食（#D12492，60% 脂肪）或正常饮食（NCD）12 周（每组 5 只），而后进行腹腔注射葡萄糖耐量试验（IPGTT）和腹腔注射胰岛素耐量试验（IPITT）。12 周后处死小鼠，采用实时荧光定量 PCR、western blot 和免疫荧光检测肾脏组织中葡萄糖转运体 SGLT1、SGLT-2、GLUT1 和 GLUT2 的表达。

在研究 2 中，小鼠喂养 HFD 或 NCD，每天灌胃恩格列净（10 mg/kg）或安慰剂 1 次，持续 12 周（每组 5 只）。在第 6 周和第 12 周评估体重、空腹血糖和腹腔注射葡萄糖耐量试验。

研究结果：在研究 1 中，与对照组相比，HFD 喂养小鼠 12 周没有影响空腹血糖，但体重增加了 42.4%，IPGTT 期间和 IPITT 期间血糖的曲线下面积（AUC）分别增加了 71.1% 和 22.2%（P<0.0001 每组）。肾脏 SGLT-2 的 mRNA 和蛋白水平分别增加了 125% 和 36%，GLUT1 的 mRNA 和蛋白相对水平分别增加了 113% 和 23%（P<0.05 每组）。

在研究 2 中，HFD 组与 NCD 相比没有影响空腹血糖，但在第 6 和 12 周体重分别增加了 10.3% 和 36.4%（P<0.01 每组），IPGTT 实验的 AUC 分别增加 86.02% 和 154.8%（P<0.0001），而恩格列净消除了 HFD 诱导的血糖 AUC 的增加（P<0.001）。

结论：结果表明，肾脏 SGLT-2 通路是高脂肪饮食诱导的葡萄糖耐量异常的主要原因，SGLT-2 抑制剂——恩格列净可预防高脂饮食引起的血糖异常。

专家点评

近年来，糖尿病患病率急剧增加，严重影响了患者的生活质量，增加了患者乃至整个社会医疗体系的经济负担，早期识别糖尿病的危险因素从而延缓或者预防糖尿病的发生发展至关重要。

动物研究中发现，SGLT-2 抑制剂药物的使用可改善肥胖诱导的糖耐量异常，这也提示我们 SGLT-2 抑制剂的使用在将来不仅仅是一种降糖药，同时也可能作为一种肥胖患者预防糖尿病的药物，但仍然需要大量的研究进行证实。

机体作为一个整体，不同类型的疾病往往可能存在某种共同的致病机制，因此一种疾病的发生往往可能同时合并另外一种疾病或者在一定程度上增加了另一种疾病的发生风险。本课题组的研究显示患有夜盲症和进行胆囊切除的人群更容易出现糖代谢的异常，这进一步提示我们在临床诊治过程中需加强对此类人群的血糖及代谢指标的监测。

我国作为糖尿病大国，寻找正确且有效的糖尿病预防手段亟待解决！

2022_10月_185期EASD.indd 4 23-2-24 下午4:40

2 型糖尿病缓解是“真实的谎言”吗？

——北京大学人民医院纪立农教授专访

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：糖尿病缓解真的存在吗？哪些患者可以得到糖尿病缓解？为什么很多糖尿病缓解不能持续？EASD 2022 开辟专场讨论了糖尿病缓解的话题。我们也带着这一系列问题对纪立农教授进行了专访。

在中国人群中，糖尿病缓解的情况如何？

纪立农教授：20 年前，我们通过使用短期胰岛素治疗诱导糖尿病缓解。我们观察到一些新诊断的 2 型糖尿病患者在短期使用胰岛素一到两周后，在不需要使用任何降糖药物的情况下可将血糖维持在正常范围内。而且那些糖尿病持续缓解的患者通常在生活方式控制上非常努力，严格地控制饮食和定期运动。

DiRECT 研究显示，对于病程较短的肥胖 T2DM 患者，若将体重减轻 10%~15%，大多数患者可以得到糖尿病缓解。这引发了很多相关的讨论，我们也已经就这个问题达成了一项 T2DM 缓解的中国专家共识！

糖尿病缓解可以在真实世界中实现。如果医生注意到患者存在经体重控制达到糖尿病缓解的可能性，通过和患者的有效沟通，绝大多数的患者会选择与医生合作力图实现糖尿病的缓解。很多新诊断的超重或肥胖的 T2DM 在控制了体重后糖尿病都得到了缓解。糖尿病缓解也因此从概念转化为了临床实践。

在中国人群中，哪些糖尿病患者人群更容易缓解？减重被认为是糖尿病缓解的有效方式之一，对于非肥胖的糖尿病患者来说，减重是否能带来糖尿病患者的获益？

纪立农教授：在过去，人们主要通过短期胰岛素强化达到糖尿病缓解。后来人们认识到诱导糖尿病缓解的不是具体的治疗方法，而是血糖水平的降低和葡萄糖毒性的改善。不管是口服降糖药物、胰岛素，还是饮食和运动控制，只要能有效地降低血糖，就能恢复患者的部分胰岛功能，改善胰岛素抵抗，这是糖尿病缓解的基础。

对于很多非常肥胖的 T2DM 患者，即使他们一直在努力地控制体重也效果甚微，可以选择代谢手术。在中国人群中，许多肥胖的 T2DM 患者通过减肥手术达到了糖尿病长期缓解。

对于非肥胖的糖尿病患者，Roy Taylor 教授主导的 ReTUNE 研究招募非肥胖的糖尿病患者，该研究结果已于 2022 年 5 月召开的北大糖尿病论坛上首次报告。研究发现，在通过严格的饮食控制减重后，大部分糖尿病患者达到了糖尿病缓解。即使患者的 BMI 处于相对较低的水平，减轻体重依然可以帮助减少胰腺、肝脏甚至肌肉组织中的脂肪，这与减重诱导肥胖 T2DM 患者缓解的机制是相同的。

在中国人群中的糖尿病缓解无法长期持续的主要原因有哪些？哪些措施可以延长糖尿病的缓解期？

纪立农教授：我们观察到那些长期缓解的患者通常非常重视生活方式的改变。对健康生活方式的保持不是短期的，而是长期的。我认为长期保持缓解的关键是保持体重在正常范围内。我们也观察到某些糖尿病的复发和患者的体重回升有关，其中甚至包括一些接受过代谢手术的患者。

我们现在仍然不明确糖尿病长期缓解的预测因子是什么，但从目前观察的数据来看，维持体重在正常范围是实现长期缓解的关键。糖尿病缓解对于患者有重要的意义，因为哪怕是短期的缓解也会给患者带来鼓励——只要管理好自己的生活方式，控制好体重，你的血糖就有可能恢复正常。糖尿病缓解鼓舞了他们建立健康的生活方式，并颠覆了“糖尿病是不治之症”的概念，取而代之的是一种可以康复和缓解的疾病概念。

糖尿病缓解：梦想还是现实？

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：近年的临床实践显示，一些 T2DM 患者在采取某些干预措施后可停用降糖药而血糖仍处于正常或接近正常水平，目前多数学者用“缓解”来描述 T2DM 患者这种糖代谢持续改善至接近正常的状态。T2DM 是否有可能缓解，如何实现缓解，缓解后还会有哪些问题？

T2DM 缓解的定义

2021 年 ADA《共识报告：2 型糖尿病缓解的定义和解释》建议，将患者停用降糖药物至少 3 个月后，HbA_{1c}<6.5% 作为 T2DM 缓解的标准。但在不适用于 HbA_{1c} 检测或 HbA_{1c} 检测不规范等情况下，可以用空腹血糖 <7.0 mmol/L 或通过持续葡萄糖监测（CGM）估算的糖化血红蛋白（$eHbA_{1c}$）<6.5% 作为 T2DM 缓解的替代标准。达到 T2DM 缓解后，至少每年进行一次检测，以确定缓解的长期维持情况，同时患者还应该进行糖尿病潜在并发症的常规监测。需要持续关注健康生活方式的维持，需要仔细考虑可能导致体重增加或高血糖的治疗的风险和益处，并尽可能避免这些治疗。

如何实现 T2DM 缓解？减重是关键

目前用于诱导 T2DM 缓解的方法主要有 3 类，即代谢手术、强化生活方式干预和药物干预。

DiRECT 研究是一项在苏格兰和英格兰东北部 49 个全科医师诊所开展的开放标签、聚类随机化临床试验。其结果表明，用低热卡（825~853 kcal/d）的全代餐使超重或肥胖的糖尿病患者体重快速下降，1 年糖尿病缓解率为 46%（对照组缓解率为 4%），体重降低 <5 kg、5~10 kg、11~15 kg、>15 kg 组的缓解率分别为 7%、34%、57% 和 86%；强化膳食干预组 2 年糖尿病缓解率仍达 36%（对照组缓解率为 3%），体重降低 >10 kg 的患者 2 年缓解率达 64%，2 型糖尿病缓解成功的关键不仅是减重，更重要的是维持减轻的体重。

ReTUNE 研究纳入 20 例病程少于 6 年、BMI 21~27 kg/m^2 的 T2DM 患者，进行减重干预，匹配非糖尿病对照组，进行了 52 周的随访。一年后，干预组体重减轻了 9%，体脂显著下降，达到与非 2 型糖尿病对照组相同水平，并且肝脏脂肪、总甘油三酯和胰腺脂肪也明显减少，同时伴随着胰岛素分泌增加、HbA_{1c} 和空腹血糖水平的显著下降，干预组 70%（14/20）的受试者实现 2 型糖尿病缓解，评估体重下降幅度为 ~8%。该研究表明，完善的减重计划可以通过减少身体脂肪（尤其肝脏、胰腺脂肪），实现 2 型糖尿病缓解，即使是在体重指数（BMI）正常的患者中，也观察到了上述获益。

T2DM 缓解后，如何预防复发？

T2DM 缓解后复发的定义为血糖重新恢复到糖尿病的水平，并且开始使用降糖药物。短期胰岛素强化治疗（ITT）、药物治疗、生活方式干预治疗、减重手术实现糖尿病缓解后，均可能出现复发。缓解后复发的机制可能有以下几个方面：（1）胰岛 β 细胞功能和/或数量减少；（2）胰岛素抵抗的出现；（3）其他可能的因素包括胃肠道激素的下降、不健康饮食、压力、基因等。

预防缓解后复发可考虑尽早给予强化治疗，保持健康的生活方式，加强运动和保持体重的下降等，后续更多的研究需要关注如何长期保护胰岛 β 细胞功能。

总结

T2DM 患者的缓解已经是现实而非梦想！但该领域仍存在若干需要解决的问题，如缓解标准尚不统一、缓解后复发等问题，后续仍需要加强 T2DM 缓解的相关研究。

2022_10月_185期EASD.indd 5 23-2-24 下午4:40

糖尿病视网膜病变新进展：早期预警指标有哪些？是血管病变的窗口吗？

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：EASD 2022 年会发表了一系列糖尿病视网膜病变研究的进展，本刊邀请首都医科大学附属北京友谊医院的眼科主任医师黄映湘教授着重阐述研究成果重点并做精彩点评。

早期预警指标：高血糖、高血压、吸烟、饮酒及不健康饮食——Maastricht 研究

背景和目标：研究者使用基于人群的观察性队列研究的数据，分析糖尿病视网膜病变危险因素与视网膜神经病变的关系。

材料和方法：研究者分析了 Maastricht 研究的 5666 例参与者（50.5% 为男性，平均年龄 59.7±8.7 岁，22.6% 患有 T2DM），研究糖尿病视网膜神经病变的危险因素与视网膜敏感性和视网膜神经纤维层厚度（RNL 厚度）的关系。

研究结果：较高的 HbA_{1c} 和较低的健康饮食评分（使用荷兰健康饮食指数）与较低的视网膜敏感性和较低的 RNL 厚度相关；较高的饮酒量与较低的 RNL 厚度有关，但与视网膜敏感性无关；与从不吸烟相比，吸烟与较低的视网膜敏感性有关，但与 RNFL 厚度无关；与非 T2DM 相比，T2DM 患者的 24 小时动态收缩压越高与较低的视网膜敏感性和较低的 RNF 厚度相关。性别没有改变以上任何已研究的关联。

研究结论：糖尿病视网膜神经病变的大多数危险因素与视网膜神经退行性改变独立相关。因此，早期预防糖尿病视网膜神经病变的危险因素可能有助于预防糖尿病视网膜病变。

专家点评

Maastricht 研究是一项基于人群的观察性队列研究，对其进行横断面研究发现：血糖越高（HbA_{1c} 越高）、饮食越不健康、吸烟、收缩压越高（尤其是糖尿病患者），越有可能导致视网膜功能下降；高血糖、饮食不健康、大量饮酒和收缩压过高（尤其是糖尿病患者）将导致视网膜神经纤维层变薄，且与性别无关，因此，糖尿病早期预防视网膜病变需控制血糖血压，注意科学饮食，视网膜神经病变的危险因素同样是糖尿病视网膜病变的危险因素。糖尿病视网膜病变专家共识认为高血脂仍是视网膜病变进展的危险因素，但该结果中总胆固醇水平越高，视网膜敏感性越高，视网膜神经纤维层厚度越厚，与我们临床上需要控制血脂的观点不同，有待进一步研讨。总之，糖尿病患者防盲工作需从全身控制着手。

T2DM：糖尿病视网膜病变与蛋白尿和心血管疾病风险增加有关——Priority 研究事后分析

背景和目的：评估 T2DM 患者视网膜病变与蛋白尿、肾功能受损和心血管事件之间的关系。

材料和方法：研究者对前瞻性观察性 Priority 研究进行事后分析，Priority 研究纳入 1756 例正常白蛋白尿的 T2DM 患者并随访三年。将糖尿病视网膜病变分为：非增殖型和增殖型，同时记录有无黄斑水肿和激光治疗史。用 Cox 比例风险模型分析基线视网膜病变和微量白蛋白尿、慢性肾病和心血管事件的风险。校正因子包括性别、基线年龄、糖尿病持续时间、HbA_{1c}、收缩压、eGFR、尿白蛋白－肌酐率和尿白蛋白组学预警因子等。

研究结果：入组时总共有 287 例（16.3%）患者合并糖尿病视网膜病变。与无糖尿病视网膜病变的患者相比，视网膜病变组患者年龄更大（62.7±7.7 岁 vs. 61.4±8.3 岁，P=0.019）、病程更长（17.9±8.4 年 vs. 10.6±7.0 年，P<0.001）、HbA_{1c} 水平更高（62±13 vs. 56±12 mmol/mol，P<0.001）。与无视网膜病变患者相比，基线时视网膜病变对白蛋白尿（n=197）、慢性肾脏病（n=166）和心血管事件（n=64）的校正后风险比分别为：1.54、0.89 和 2.56。

研究结论：与无视网膜病变组相比，糖尿病视网膜病变组发展到蛋白尿和心血管疾病的风险较高，但肾功能未表现受损。

1 型糖尿病：糖尿病视网膜病变的严重程度增加卒中风险

背景和目标：虽然视网膜血管状况被认为能反映大脑的血管系统，但关于这种关联在 T1DM 中的数据有限。研究者在 T1DM 患者中进行该研究，试图揭示糖尿病视网膜病变的严重程度与卒中之间的联系。

材料和方法：研究者纳入了 1994~2006 年间参与芬兰糖尿病肾病研究的 1327 例 T1DM 患者（平均年龄 38.9±10.9 岁，男性 51.9%，35.9% 合并肾脏疾病者）。从登记册中确定卒中事件并在医疗档案中核实。糖尿病视网膜病变根据早期治疗糖尿病视网膜病变研究（ETDRS）量表进行分级。其中 637 例（48.0%）受试者有黄斑水肿记录。

研究结果：45.1% 的患者为没有或轻度糖尿病视网膜病变（ETDRS 10~30），16.0% 为中度至重度糖尿病视网膜病变（ETDRS 40~55），39.0% 为增殖性糖尿病视网膜病变（ETDRS 60~80）。在有黄斑水肿数据的患者中，74.9% 患有黄斑病变（有临床意义的黄斑水肿）。在中位 17.7（14.0~19.2）的随访年中，133 例（10.4%）患者出现卒中（包括 97 例缺血、27 例出血、9 例未分类）。

使用 Cox 模型回归分析，对糖尿病病程、性别、收缩压和舒张压、BMI、低密度脂蛋白、甘油三酯和吸烟等进行校正后，发现：和 ETDRS 10~30 组相比，ETDRS 40~55 组和 ETDRS 60~80 组缺血性卒中风险（HR 分别为 1.6 和 1.5）和出血性卒中风险（HR 分别为 8.1 和 17.4）显著增高（表 1）。

表 1. 按糖尿病视网膜病变和黄斑病变严重程度划分的每 10 万人年发病率（IR）和风险比（HR）

		Any stroke	Ischemic stroke	Haemorrhagic stroke
ETDRS 10–30	IR	272 (181–393)	243 (157–358)	10 (0–54)
	HR	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
ETDRS 40–55	IR	796 (520–1,167)	613 (374–946)	123 (33–114)
	HR	1.9 (1.1–3.2)	1.6 (0.9–3.0)	8.1 (0.9–74.0)
ETDRS 60-80	IR	1,091 (864–1,360)	718 (537–942	304 (190–460)
	HR	2.0 (1.3–3.2)	1.5 (0.9–2.6)	17.4 (2.2–139.6)
No maculopathy	IR	420 (209–751)	305 (132–601)	114 (24–334)
	HR	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
Maculopathy	IR	1,089 (854–1,369)	761 (557–1,000)	239 (136–388)
	HR	2.1 (1.1–4.0)	2.1 (1.0–4.4)	1.6 (0.5–5.6)

在针对肾脏疾病进一步校正后，视网膜病变的严重程度（P=0.081 和 P=0.171）和黄斑病变（P=0.063）对于任何类型的卒中都不再有统计学意义的差异。但在最终的 Cox 模型中，ETDRS 60~80 仍然是出血性卒中的重要预测因子（HR=10.2，P=0.033）。

研究结论：卒中的发病率随着糖尿病视网膜病变的严重程度和黄斑病变的患病率的增加而增加。在包括存在肾脏疾病的糖尿病患者人群中，增殖性糖尿病视网膜病变都是出血性脑卒中的预测因子。

专家点评

Priority 研究是包含 1756 例正常白蛋白尿的 T2DM 患者，随访了 3 年的一项前瞻性观察性研究，其主要研究目的是寻找肾功能早期损伤（蛋白尿）的预警因子，对其数据进行事后分析发现，年龄越大、血糖越高、糖尿病病程越长，发生糖尿病视网膜病变的可能性越大；即便肾功能化验检查正常，有视网膜病变患者蛋白尿发生几率更大，发生心血管疾病的风险更高。其结果证实：糖尿病视网膜病变与肾血管、心血管病变的发生存在一定相关性。

在糖尿病视网膜病变与脑卒中的关系的研究中，研究组发现各种类型脑卒中的发病率随着糖尿病视网膜病变的严重程度和有临床意义的黄斑水肿的患病率的增加而增加。无论有无肾脏疾病，T1DM 患者的增殖性糖尿病视网膜病变都是其出血性脑卒中的预测因子。

正如眼科医师一直很重视血糖、血压、血脂的控制对延缓视网膜病变恶化的作用，这两项研究反映了糖尿病视网膜病变可能为全身血管并发症的预警窗口，可以给内分泌医生一个有效的提醒。

2022_10月_185期EASD.indd 6 23-2-24 下午4:40

糖尿病多发性周围神经病变，如何随临床表型、病程和环境发展？

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：糖尿病远端对称性多发性神经病变（DSPN）是糖尿病的最常见慢性并发症之一，严重危害患者的健康。EASD 2022 年度大会上，研究者发表了 DSPN 相关系列研究成果。本刊特此邀请上海交通大学医学院附属第一人民医院内分泌代谢科刘芳教授团队对此进行深入解读以飨读者！

一项 1996-2008 年的队列研究：远端多发性神经病的发病率显著下降，且在糖尿病各类型之间呈现不同的年龄相关性

背景和目的：本研究旨在通过纵向队列随访研究，探讨三级糖尿病治疗机构中 T1DM 和 T2DM 患者 DSPN 发病率的时间变化，并探究了发病率是否具有年龄相关性。

材料和方法：本研究选取了 1996~2018 年 13 650 例 T1DM 和 T2DM 患者，重复测量其震动感觉阈值（vibration perception threshold，VPT）和身高。试验排除了在第一次进行足部检查时即患有神经病变的患者，共有 2783 例患者（包含 1071 例 T1DM 和 1712 例 T2DM 患者）被纳入后续发病率分析。以年龄－性别和身高为切点，根据生物震感阈测量器测定的 VPT 来评估是否存在 DSPN。DSPN 定义为双足 VPT 减弱。分别通过泊松回归对 T1DM 和 T2DM 的 DSPN 发病率、性别、年龄和时间的数据进行建模。

结果：1996~2018 年，18 677.5 人年的 T1DM 患者发生了 737 例 DSPN 事件，相当于 19.5/100 人年的总发病率，而 18 677.5 人年的 T2DM 患者发生了 709 例 DSPN 事件，相当于 15.6/100 人年的总发病率。T1DM 和 T2DM 在 2007~2017 年 DSPN 的发病率在所有年龄段均呈现下降趋势（数据未显示）。

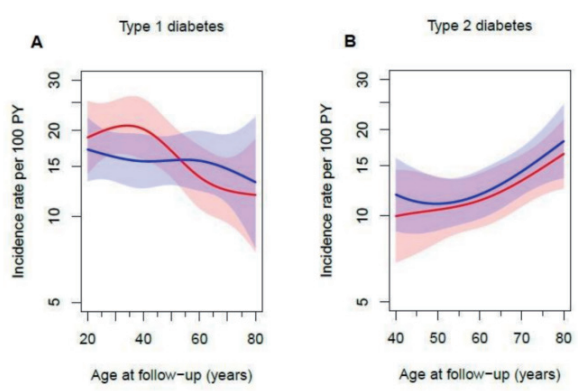


图 1.1 型糖尿病（T1DM,A）和 2 型糖尿病人群（T2DM,B）第一次足部检查时年龄 - 性别特异性的发病率

T1DM 人群 DSPN 发病率随着年龄的增长而降低，并且没有性别差异（图 1A）。然而，我们观察到 T2DM 人群 DSPN 的发病率随着年龄增加而增加，也不存在性别差异（图 1B）。

结论：本项队列研究表明，T1DM 和 T2DM 人群 2007~2017 年 DSPN 的发病率持续下降。随着年龄的增长，T1DM 和 T2DM 人群 DSPN 的发病率分别下降和上升。

2 型糖尿病表型和多发性神经病变：一项队列的患病率研究

背景和目的：高胰岛素血症可能导致 DPN，但相关大规模研究较少。最新研究提出 T2DM 具有三种表型：高胰岛素型（低胰岛素敏感性＋高 β 细胞功能）、经典型（低胰岛素敏感性＋低 β 细胞功能）和胰岛素缺乏型（高胰岛素敏感性＋低 β 细胞功能）。本项研究旨在探究高胰岛素型与 DPN 间的关系。

材料和方法：研究者纳入了 2010~2015 年 3397 例由丹麦的全科医生和门诊招募的新诊断 T2DM 患者，通过测量患者入组时的空腹血清 C 肽和血浆葡萄糖水平，利用 HOMA2 模型评估胰岛素敏感性和 β 细胞功能。入组 3 年后，采用密歇根神经病变筛查工具问卷（在研究登记后中位数 3 年发出问卷）评估 DPN，得分≥ 4 的患者被定义为 DPN。研究者估算了潜在混杂因素的缺失值，并应用泊松回归来计算校正后的 DPN 患病率（prevalence ratios，PR）。

结果：本组人群中，包括 900 例（27%）高胰岛素型患者、2150 例（63%）经典型和 347 例（10%）胰岛素缺乏型 T2DM 患者。高胰岛素型患者的中心性肥胖患病率最高（腰围≥ 88/102 cm[F/M]，高胰岛素型中心性肥胖占 89%，经典型有 75%，胰岛素缺乏型为 36%），血脂异常和高血压比率更高，但 HbA_{1c} 失控率较少（HbA_{1c} ≥ 53 mmol/L；三型分别为 9%、16%、22%）。与经典型相比，高胰岛素型 T2D 患者经年龄、性别和糖尿病病程校正后 DPN 的 PR 为 1.44（95%CI：1.23~1.68）。在进一步校正腰围、血脂异常、高血压和 HbA_{1c} 后，PR 仍然升高（1.32）。而胰岛素缺乏型 T2DM，校正后的 DPN PR 分别为 0.87（0.65~1.15）和 1.16（0.86~1.55）。在样条分析中，高胰岛素型（即较高的 β 细胞功能）和较低的胰岛素敏感性都与 DPN 患病率的增加有关。在胰岛素敏感性低的患者（经典型或高胰岛素型患者）中，高胰岛素血症的增加与 DPN 患病率增加之间的关联仍然存在。相比之下，在高胰岛素血症（高 β 细胞功能）患者中，胰岛素敏感性降低与 DPN 无关。

结论：高胰岛素型 T2DM 患者 DPN 的患病率较其他 T2DM 表型显著增高，独立于胰岛素抵抗和其他代谢因素，提示高胰岛素血症与 DPN 直接相关。

基于人群的研究：远端感觉运动性多发性神经病的环境危险因素

背景和目的：远端感觉运动性多发性神经病（DSPN）是肥胖和老年 T2DM 人群的常见并发症。我们假设 DSPN 的风险受到普遍存在的环境因素的影响，尤其是在肥胖人群中。

材料和方法：本研究在德国南部奥格斯堡地区的合作健康研究中选取了 423 例年龄在 62~81 岁且没有 DSPN 的 T2DM 患者。在平均 6.5 年的随访研究期间，188 例受试者通过密歇根神经病变筛查工具被诊断患上 DSPN。在受试者的住所评估了环境暴露相关各项因素，包括年度和季节性平均气温、绿化（使用归一化差异植被指数 [NDVI] 评估）、道路交通噪音和平均年度空气污染。根据泊松回归模型的多重暴露效应，计算累积风险指数（cumulative risk index，CRI）以评估同时发生的暴露对 DSPN 风险的联合影响。这些模型对年龄、性别、身高、腰围、吸烟、饮酒、体育活动、教育和社区社会经济地位等因素进行了校正。

结果：在整体研究对象中，暖季温度和 100 米缓冲区 NDVI 四分位距（inter quartile range，IQR）的下降以及夜间交通噪音和粒子浓度（particle number concentration，PNC）IQR 的增加与 DSPN 风险增加有关（CRI：1.39，95%CI：1.02~1.91）。HbA_{1c} 和其他协变量的校正并未改变环境暴露与 DSPN 之间的关联性。肥胖个体（CRI：1.34~2.01）的暴露组合效应估计值通常高于非肥胖个体（CRI：0.90~1.33）。四次暴露模型显示肥胖者患 DSPN 的风险增加了两倍（CRI：2.01，95%CI：1.10~3.67），但在非肥胖个体中则没有该效应（CRI：1.18，95%CI：0.83~1.67，P=0.13）。

结论：普遍存在的环境暴露显著影响老年人群发生 DSPN 的风险。温暖季节较低的气温、住所附近的绿化较少、较大的噪音和空气污染的共同作用，可使肥胖人群成为一个特别脆弱的亚群。

刘芳 上海交通大学医学院附属第一人民医院

专家解读

本次 EASD 大会的上述三项研究，从不同方面探讨了有关 DSPN 患病率及危险因素的研究进展。简言之，这三项长期观察性研究提示我们，需重点关注 DSPN 的高危人群及其生活环境，尽早有效控制血糖、缓解高胰岛素血症、改变生活环境的不良因素，以预防或延缓 DSPN 的发生发展，同时对长病程和老年、肥胖 2 型糖尿病人群，积极开展糖尿病神经病变相关的健康教育，避免高危环境因素，加强病情随访和神经病变评估，提高 DSPN 防治意识，防止由其导致的足溃疡等严重后果。

2022_10月_185期EASD.indd 7 23-2-24 下午4:40

如何预测糖尿病？糖尿病时应该怎么吃来降低死亡风险？专家给予最新解读

编者按：随着 T2DM 在全球范围内流行，如何识别糖尿病高危人群以及早预防和降低糖尿病死亡风险成为学界关注的重点。在 EASD 2022 年会上，出现了很多相关研究进展。《国际糖尿病》邀请北京协和医院肖新华教授为读者择取其中 2 项研究并做了精彩点评。

扫一扫 阅读电子版文章

空腹酮体水平和 T2DM 发病率密切相关

背景和目的：随着 T2DM 发病率和患病率的上升，包括识别潜在生物标志物在内的预防策略变得越来越重要。在该领域中，最近有关酮体的研究又掀起了热潮，但聚焦于酮体与糖尿病发病风险之间关系的研究并不多。因此，本研究旨在回顾现有前瞻性研究，探讨空腹酮体与一般人群 T2DM 发病率之间的关系。

方法：研究数据来自 PREVEND 队列，该队列囊括了 3786 例非糖尿病受试者。该研究利用核磁共振波谱法测量基线空腹酮体水平。

结果：276 例（7.3%）参与者在中位随访时间 7.3 年（5.6~7.7 年）间发展成 T2DM。

Kaplan-Meier 分析显示，基于性别分层的酮体水平与 T2DM 的发生率呈强正相关（时序检验，$P<0.001$），此结果在经相关混杂因素校正的 Cox 回归分析中得到证实。校正的混杂因素包括年龄、性别、体重指数（BMI）、舒张压和收缩压、超敏 C 反应蛋白、胰岛素抵抗指数（HOMA-IR）、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、血清肌酐、估算肾小球滤过率和尿白蛋白浓度（每增加 1 个标准差：aHR=11.84，95%CI：5.55~25.25，$P<0.001$）。性别间没有显著的交互作用。

此外，3β-羟基丁酸（13.27，95%CI：6.18~28.53，$P<0.001$）和乙酰乙酸/丙酮（3.87，95%CI：2.1~7.13，$P<0.001$）也与 T2DM 的发生率相关。仅在无代谢综合征个体的敏感性分析中可得到与前一致的结果（9.18，95%CI：2.99~28.22，$P<0.001$）。

将酮体水平添加到 Framingham 糖尿病风险评分中后，可改善模型的拟合度（$P<0.001$）。

结论：在一般人群中，空腹血浆酮体水平独立于其他几个公认的危险因素，与 T2DM 发病率密切相关。本研究结果可能对包括饮食策略在内的糖尿病预防具有重要意义。

专家点评

生理状态下，酮体是机体应对饥饿状态的代谢产物。在饥饿时，体内葡萄糖储量下降，机体在动员脂肪供能的过程中合成酮体，其作为额外的能量底物，可以缓解细胞的能量耗竭。病理状态下，酮体则有双面效应。T2DM 患者可能存在胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能障碍。胰岛素可以抑制脂肪的分解与利用，而胰岛素抵抗则引起脂代谢紊乱，导致肝内游离脂肪酸增加。大量脂肪酸作为代谢原料刺激酮体生成，一方面缓解细胞糖利用障碍所致的能量缺乏，另一方面却可能由于过多酮体产生而造成酮症酸中毒。由此可见，酮体在糖尿病的发生发展中扮演重要角色，但目前尚缺乏阐释这些代谢物与糖尿病发病风险之间关系的报道。

该研究通过前瞻性队列研究，探讨空腹血浆酮体水平与糖尿病发病率之间的联系，其结果提示空腹血浆酮体水平可能为糖尿病发病的关键生物标志物，未来或将有助于糖尿病前期患者的筛查。然而，该结论的强度、精确度和潜在偏倚对其的影响仍需更大规模的队列研究进一步证实。此外，空腹血浆酮体在糖尿病发病过程中的作用尚未被完全阐明，其潜在机制仍有待未来更多的探索。

T2DM 患者的饮食和全因死亡率：一项前瞻性研究的系统性综述和荟萃分析

背景和目的：饮食因素可能会影响 T2DM 进展，但该领域目前尚缺乏高质量的系统性综述。因此，该文旨在从前瞻性观察性研究中系统总结和评估有关饮食因素和 T2DM 患者全因死亡风险的证据。

方法：截至 2021 年 9 月，在 PubMed 和 Web of Science 中进行了系统的文献检索，筛选探讨与 T2DM 患者全因死亡率相关的任何饮食因素（饮食模式、食物组合、常量和微量营养素以及次生植物物质）的前瞻性观察性研究。本文使用随机效应模型进行了配对（高摄入量与低摄入量）和量效关系的荟萃分析，以计算总风险比（SRR）及其相应的 95% 置信区间（CI）。使用 I^2 评估研究结果的异质性。通过应用验证工具评估证据的可信度等级。

结果：文章共纳入 97 项研究，并对其中可能影响 T2DM 患者全因死亡率的 38 项饮食因素进行了荟萃分析。

中等质量证据的降低全因死亡率的饮食包括：高鱼类摄入（1 份/周的 SRR：0.95，95%CI：0.92~0.99，I^2=0%，n=6）、高全谷物摄入（20 g/d 的 SRR：0.84，95%CI：0.71~0.99，I^2=0%，n=2）、高纤维摄入（5 g/d 的 SRR：0.86，95%CI：0.81~0.91，I^2=0%，n=3）、高 n-3 多不饱和脂肪酸摄入（0.1 g/d 的 SRR：0.87，95%CI：0.82~0.92，I^2=0%，n=2）。

低质量证据的与全因死亡率呈负相关的因素包括：蔬菜摄入量（100 g/d 的 SRR：0.88，95%CI：0.82~0.94，I^2=0%，n=2）、植物蛋白摄入量（10 g/d 的 SRR：0.91，95%CI：0.87~0.96，I^2=42%，n=3）。

低质量证据的与全因死亡率呈正相关的因素包括：鸡蛋摄入量（10 g/d 的 SRR：1.05，95%CI：1.03~1.08，I^2=56%，n=7）、胆固醇摄入量（300 mg/d 的 SRR：1.19，95%CI：1.13~1.26，I^2=0%，n=2）。

目前对于其他饮食因素（如饮食模式、其他食物组合、常量和微量营养素等）的证据尚不足。

结论：这项荟萃分析结果提示，摄入鱼类、全谷物、纤维和 n-3 多不饱和脂肪酸可能与 T2DM 患者的全因死亡率呈负相关。目前关于其他饮食因素和 T2DM 患者全因死亡率的证据尚不足，对此还需要开展更多研究。

专家点评

这项对现有前瞻性观察性研究进行配对和观察量效关系的荟萃分析，全面总结了不同饮食因素与糖尿病全因死亡率之间的关系。结果提示，鱼类、全谷物、纤维和 n-3 多不饱和脂肪酸对糖尿病患者预后有益。具体而言，谷物和纤维含有具抗炎抗氧化等有益功能的多酚类等生物活性物质，可降低心血管疾病的患病风险，且血糖生成指数较低，有利于糖尿病患者控制血糖。n-3 多不饱和脂肪酸是包含多个双键的多聚不饱和脂肪酸，由第 1 个不饱和键出现在碳链甲基端的第 3 位而得名，主要包括二十碳五烯酸（EPA）和二十二碳六烯酸（DHA）。深海鱼类（沙丁鱼、鲑鱼、青鱼、鲭鱼等）富含对心血管健康有益的 EPA 和 DHA，可能通过减少炎症反应、降低血脂及提高胰岛素敏感性等途径改善 T2DM 患者的预后。这项研究填补了目前该领域缺乏高质量系统评价的空白，并提供了一些与 T2DM 全因死亡率呈负相关关系食物的参考摄入量，具有一定的临床指导意义。然而，正如其结论中所述，目前仍需开展更多研究来提供关于不同食物种类及饮食模式等与糖尿病进展相关的更稳健和全面的证据。

2022_10月_185期EASD.indd 8 23-2-24 下午4:40

降糖又安“心”！二甲双胍的心血管获益，证据看过来！

扫一扫 阅读电子版文章

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和基石用药，其心血管获益早已被确证，新证据也一直层出不穷，一起来看看。

严峻现状：中国糖尿病患病人数全球第一，经济负担沉重

最新国际糖尿病联盟（IDF）地图数据显示，2021 年我国成人糖尿病患病人数为世界第一，超过 1.4 亿；总糖尿病相关医疗费用超过 1.65 亿美元，已位居世界第二。《中国 2 型糖尿病防治指南（2020 年版）》（以下简称“2020 CDS 指南”）明确指出，心血管疾病是糖尿病患者的主要死亡原因。因此，临床上应更积极筛查和治疗心血管疾病危险因素，并优先选择对心血管疾病具有保护作用的降糖药物。

久经考验：60 余年临床证据，证实二甲双胍在广泛人群具有心血管获益

作为拥有 60 余年临床应用经验的经典降糖药，二甲双胍心血管获益久经考验。迄今为止，二甲双胍心血管获益证据覆盖广泛人群，涵盖糖尿病前期、新诊断 2 型糖尿病（T2DM）、胰岛素治疗的 T2DM、T2DM 合并大血管并发症等人群。多项大型研究证实，T2DM 患者使用二甲双胍具有心血管获益，能够不同程度降低各种心血管相关风险（图 1）。

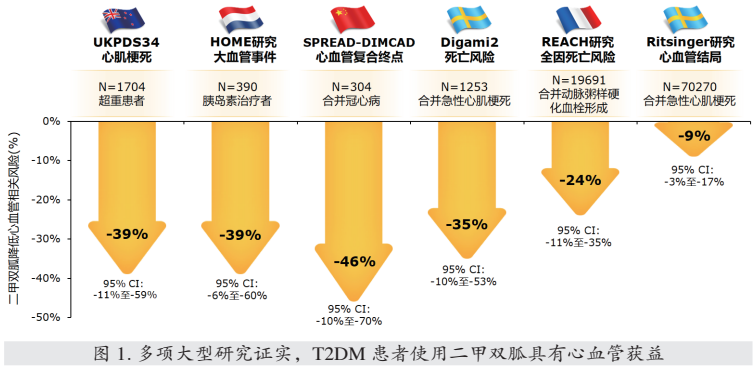


图 1. 多项大型研究证实，T2DM 患者使用二甲双胍具有心血管获益

终点	事件数/患者数	aHR (95%CI)	*P* 值
全因死亡	321/10964	0.52 (0.39, 0.69)	<0.0001
心血管死亡	122/10964	0.63 (0.43, 0.91)	0.021
心力衰竭	573/10964	0.61 (0.52, 0.73)	<0.0001
心衰住院	107/10964	0.70 (0.47, 1.02)	0.063

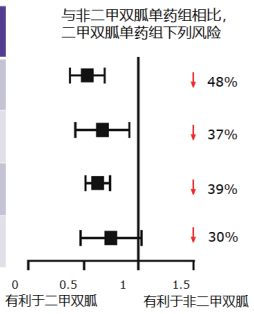


图 2. 与其他单药治疗相比，接受二甲双胍治疗的患者心血管结局明显改善

表 1. 与非二甲双胍治疗相比，二甲双胍治疗与患者术后死亡及并发症风险降低显著相关

	非二甲双胍组 (N=91,356)		二甲双胍组 (N=91,356)		结局	
	事件数	%	事件数	%	OR	95%CI
30天院内死亡	779	0.9	616	0.7	0.79	0.71~0.88
ICU住院率	27,255	29.8	19,720	21.6	0.6	0.59~0.62
医疗费用 (美元)	2737±4200		1974±3887		*P*<0.0001	
住院日	8.6±13.3		8.5±14.2		*P*=0.1449	

新证频出：多项中国真实世界证据，再证二甲双胍中国人群心血管获益

1、福州研究

这项回顾性队列研究基于福州地区电子病例数据，探讨中国糖尿病常规治疗后的结局。研究共纳入 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。

结果显示，与其他单药治疗相比，二甲双胍单药治疗与全因死亡、心血管死亡和心衰风险降低显著相关，降幅分别达 48%、37%、39%（图 2）。

2、台湾研究

这是一项针对中国台湾医保数据库的回顾性病历对照研究，探讨不同降糖药治疗与围术期糖尿病患者临床结局的关系。在 2008~2013 年接受大手术患者中，入选 476 938 例成人糖尿病患者，选择 153 943 例术前 24 个月使用二甲双胍的患者，以 1:1 比例匹配未使用过二甲双胍的糖尿病患者，最终两组各 91 356 例。

结果显示，与非二甲双胍治疗相比，二甲双胍治疗与术后院内死亡风险降低和术后并发症降低、ICU 住院率降低和医疗费用降低均显著相关，且与术后不良事件减少具有剂量依赖性关系（表 1）。

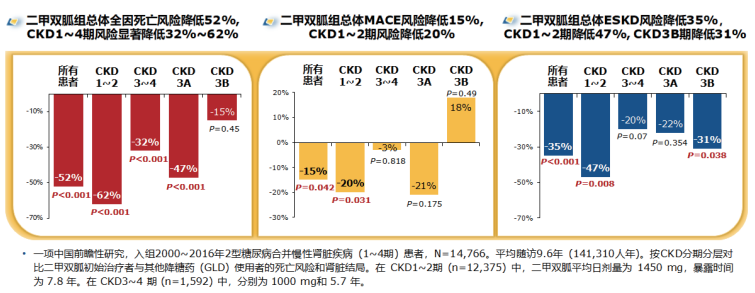
3、香港研究

这项前瞻性队列研究采用中国香港糖尿病数据库，探讨糖尿病合并慢性肾脏疾病（CKD）患者常规治疗后的结局。研究入选 2000~2016 年 14 766 例 T2DM 合并 CKD（1~4 期）患者，其中 13 967 例使用二甲双胍，799 例使用其他降糖药，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 3）。而且，随着二甲双胍应用时间延长和剂量增加，MACE 和 ESKD 风险进一步下降。

可见，长期应用二甲双胍与中国 T2DM 合并 CKD 1~3 期患者的全因死亡、MACE 和 ESKD 风险降低 / 中性相关，同时乳酸酸中毒风险低。该研究支持目前指南推荐在 CKD 3 期可继续使用二甲双胍，在 CKD 3B 期需要调整二甲双胍剂量 *。

* 中国格华止 IR 说明书：eGFR<45 ml/min/1.73m^2 禁用。



• 一项中国前瞻性研究，入组2000~2016年2型糖尿病合并慢性肾脏疾病（1~4期）患者，N=14,766。平均随访9.6年（141,310人年）。按CKD分期分层对比二甲双胍初始治疗者与其他降糖药（GLD）使用者的死亡风险和肾脏结局。在 CKD1~2期（n=12,375）中，二甲双胍平均日剂量为 1450 mg，暴露时间为 7.8 年。在 CKD3~4 期（n=1,592）中，分别为 1000 mg和 5.7 年。

图 3. 在 T2DM 合并 CKD（1~4 期）患者中，二甲双胍与全因死亡、MACE 和 ESKD 风险降低相关

二甲双胍 vs. SGLT2 抑制剂：一线起始，心血管结局无差异

一项真实世界队列研究纳入 2013~2020 年一线起始二甲双胍（n=17 226）或 SGLT2 抑制剂（n=8613）治疗的成人 T2DM 患者，倾向评分匹配分析后，比较患者一线起始两种药物后的心血管结局。结果发现，两种药物表现出相似的心梗住院 / 卒中住院 / 全因死亡的复合风险，心血管结局无差异（图 4）。

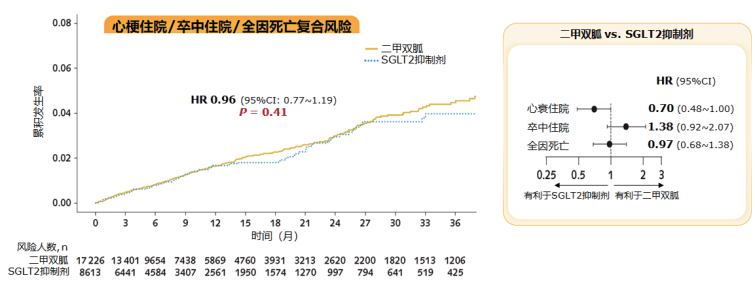


图 4. 真实世界研究：一线起始二甲双胍 vs. SGLT2 抑制剂，心血管结局无差异

二甲双胍循证充分，被多国指南推荐为 T2DM 首选一线用药

二甲双胍临床应用超过 60 年，被证实具有多种获益，循证证据非常充分。2020 CDS 指南指出，二甲双胍是目前最常用的降糖药，具有良好的降糖作用、多种降糖作用之外的潜在益处、优越的费效比、良好的药物可及性、临床用药经验丰富等优点，且不增加低血糖风险。

多项研究表明，二甲双胍是 T2DM 患者最主要的一线降糖药。在 2020 CDS 指南中，生活方式干预和二甲双胍为 T2DM 患者高血糖的一线治疗。不仅如此，欧美等多国指南亦推荐二甲双胍作为 T2DM 的首选一线用药（图 5）。

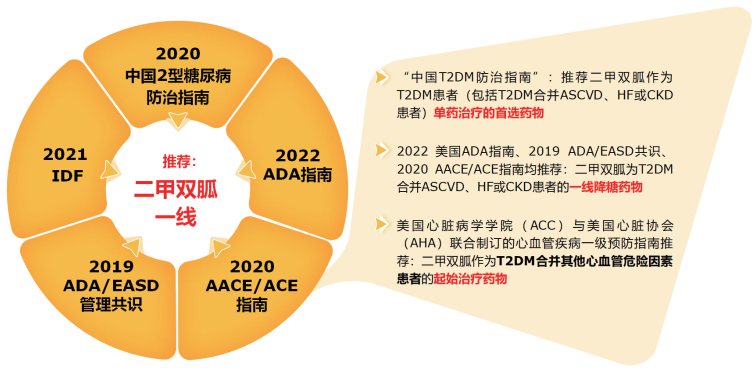


图 5. 多国临床指南推荐二甲双胍作为 T2DM 的首选一线用药

总 结

我国成人糖尿病患者人数居全球首位，经济负担和危害巨大。多项真实世界研究表明，二甲双胍与全因死亡、心血管事件、ESKD 风险降低显著相关，进一步支持了二甲双胍在 T2DM 治疗中的一线地位。而且，多国 T2DM 指南均推荐生活方式干预和二甲双胍为 T2DM 患者高血糖的一线治疗。若无禁忌证，二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中。

2022_10月_185期EASD.indd 9 23-2-24 下午4:40

世界心脏日：2 型糖尿病早守护，“心”获益

2 型糖尿病（T2DM）患者合并心血管风险因素及发生心血管疾病（CVD）风险远高于非糖尿病人群，且心血管事件风险贯穿 T2DM 全程并逐步增高，因此风险干预越早越好。那么，卡格列净等钠 - 葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂（SGLT2i）在这方面表现如何？值此世界心脏日之际，一起来看看！

扫一扫 阅读电子版文章

为何要早：T2DM 增加 CVD 发生和死亡的风险

中国 T2DM 患者合并 CVD 及其风险因素情况严峻。CAPTURE 中国亚组研究显示，中国成人 T2DM 患者 CVD 患病率为 33.9%，其中 95.0% 属于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）。3B 研究亦显示，超过 50% 的中国 T2DM 患者合并心血管风险因素（图 1）。

荟萃分析表明，与非糖尿病人群相比，糖尿病患者发生冠心病、卒中及其他血管性死亡的风险均显著增加。中国 Kadoorie 生物样本库协作组一项为期 7 年的全国性前瞻性研究显示，与非糖尿病人群相比，糖尿病人群因各种 CVD 死亡的风险显著增加。

图 1. 3B 研究：超过 50% 中国 T2DM 患者合并心血管风险因素

风险并重：早期干预 T2DM 患者的心血管风险具有显著改善作用

T2DM 患者的心血管风险贯穿全程且逐步增高，因此风险干预越早越好。以卡格列净为代表的 SGLT2i 在改善 T2DM 患者心血管风险方面积累了大量研究证据。

SGLT2i 降低 T2DM 患者心血管风险因素，且能实现一级预防

临床研究显示，除了降低血糖，卡格列净还可降低 T2DM 患者的体重及血压，延缓蛋白尿进展（图 2）。Meta 分析表明，SGLT2i 可显著降低 T2DM 人群的尿酸水平。另外，SGLT2i 还可改善脂代谢。

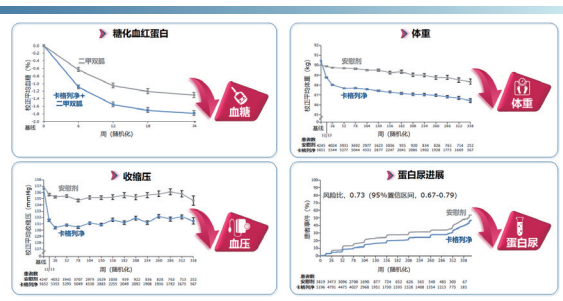


图 2. 卡格列净降低 T2DM 患者的心血管风险因素

CANVAS 研究证实了卡格列净的心血管获益（图 3）。在目前所有 SGLT2i 心血管结局研究（CVOT）中，卡格列净是唯一在 CVD 一级和二级预防人群 3 点主要心血管不良事件（3P-MACE）各组分均显示获益趋势的降糖药（图 4）。CANVAS 研究亚组分析证实，卡格列净的 MACE 获益在 CVD 一级和二级预防人群中均一致（图 5）。Meta 分析表明，对于不合并心肾疾病的 T2DM 患者，SGLT2i 也能降低 MACE、心血管死亡或心衰住院风险。

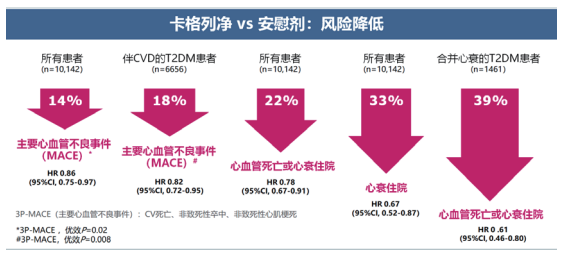


图 3. CANVAS 研究：证实卡格列净心血管获益

		EMPA-REG	CANVAS	DECLARE-TIMI58	VERTIS-CV
结局		恩格列净/安慰剂	卡格列净/安慰剂	达格列净/安慰剂	艾托格列净/安慰剂
研究人群	一级预防	无	有（35%）	有（59.4%）	无
	二级预防	有（>99%）	有（65%）	有（40.6%）	100%
3P-MACE		0.86 (0.74-0.99) ↓	0.86 (0.75-0.97) ↓	0.93 (0.83-1.03) ↔	0.97 (0.85-1.11) ↔
心血管死亡		0.62 (0.49-0.77) ↓	0.87 (0.72-1.06) ↔	0.98 (0.82-1.17) ↔	0.92 (0.77-1.11) ↔
非致死性卒中		1.24 (0.92-1.67) ↑	0.90 (0.71-1.15) ↔	1.01 (0.84-1.21) ↑	1.00 (0.76-1.32) —
非致死性心肌梗死		0.87 (0.70-1.09) ↔	0.85 (0.69-1.05) ↔	0.89 (0.77-1.01) ↔	1.04 (0.86-1.27) ↑

注：性格列净尚无CVOT研究发表
↓风险显著下降 ↔风险有下降趋势 ↑风险有增加趋势 —风险无变化趋势

图 4. 卡格列净是目前唯一在 CVD 一级和二级预防人群 3P-MACE 各组分均显示获益趋势的 SGLT2i

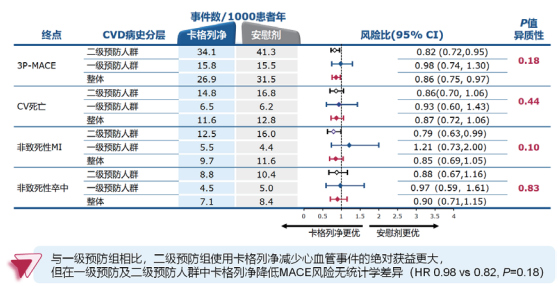


图 5. CANVAS 研究亚组分析：卡格列净 MACE 获益在 CVD 一级预防和二级预防人群间存在一致性

SGLT2i 在早期阶段改善心血管风险的途径——“管”和“泵”

糖尿病对心血管系统的损害，涉及对“管”和“泵”的双重作用，前者由动脉粥样硬化介导，后者由非动脉粥样硬化介导，二者均会增加心衰风险，最终可导致心血管死亡。

SGLT2i 的“管”获益

CVOT 结果证实部分 SGLT2i 降低 MACE，即具有“管”获益。动物研究显示，卡格列净可有效改善血管内皮细胞功能（图 6）。基础研究发现，卡格列净可改善人冠状动脉内皮细胞中的炎症作用，减少 IL-6 释放。另有动物研究表明，卡格列净可改善糖尿病诱导的 ApoE 缺陷小鼠内皮功能障碍和动脉粥样硬化；直接舒张冠脉，增加冠脉血流量。

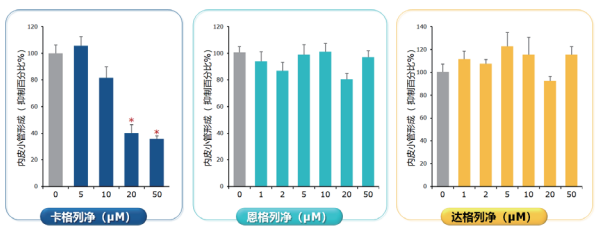


图 6. 卡格列净有效改善血管内皮细胞功能

卡格列净是目前国内上市的 SGLT2i 中唯一一个对 SGLT1 有抑制作用的 SGLT2i。卡格列净能够作用于人心肌细胞 SGLT1/AMPK/Rac1 信号通路，抑制 NADPH 氧化酶活性和提高 NOS 耦合，发挥抗炎、抗凋亡作用，SGLT1 介导的机制可能在心脏保护中发挥重要作用（图 7）。

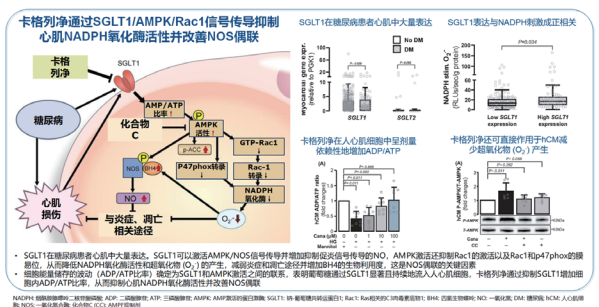


图 7. 卡格列净作用于心肌细胞 SGLT1/AMPK/Rac1 信号通路

SGLT2i 的“泵”获益

CVOT 结果证实 SGLT2i 一致性降低心衰终点，即具有“泵”获益。一项临床研究显示，卡格列净降低 T2DM 患者心外膜脂肪组织厚度，且与降糖作用无关；治疗 3 个月即可显著改善左室舒张功能、减轻左室肥厚（图 8）。另有临床研究发现，SGLT2i 可降低左室质量指数，改善心室重构。

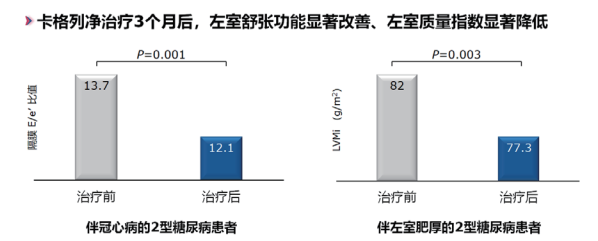


图 8. 卡格列净治疗 3 个月显著改善 T2DM 患者左室舒张功能、减轻左室肥厚

小结

中国 T2DM 患者合并 CVD 及其风险因素情况严峻，T2DM 患者发生心血管事件及因 CVD 死亡风险显著增加。研究显示卡格列净等 SGLT2i 可在早期阶段显著改善心血管风险因素，实现 CVD 一级预防，这与其 MACE 和心衰获益即“管”与“泵”的获益密切相关。因此，T2DM 患者早期使用 SGLT2i，能够更好地防治心血管并发症，守护“心”健康。

2022_10月_185期EASD.indd 10 23-2-24 下午4:40

糖尿病患者夏科足的患病率、发病率和危险因素：瑞典研究之介绍与解读

编者按：夏科足症状隐匿且后果严重，在糖尿病患者中并不罕见，但很多未被识别。在 EASD 2022 年度大会上，研究者公布了随访糖尿病夏科足时间长达十余年的瑞典研究结果。《国际糖尿病》特此邀请战略支援部队特色医学中心许樟荣教授对该研究进行了精彩点评。

扫一扫 阅读电子版文章

夏科足（Charcot Foot，CF）又称神经关节病，是远端周围神经病变的严重并发症，由法国医生 Jean-Martin Charcot 于 1868 年最先报告。糖尿病已经成为引起 CF 的主要原因。通常，CF 的流行病学数据很难获得，因为已经报告的 CF 研究样本量都很小，缺乏大样本的发病率和患病率数据。来自瑞典卡罗林斯卡研究所的 Tsatsaris 等在 2022 年 EASD 年度大会上报告了有关瑞典糖尿病患者 CF 的研究数据。该研究的目的是建立 1 型糖尿病和 2 型糖尿病患者 CF 的发病率和患病率数据，识别 CF 的有关危险因素，建立糖尿病患者 CF 预测模型。

该研究的数据来自于 3 个瑞典的国家级数据库：国家糖尿病注册，瑞典国家患者注册，瑞典处方药注册。研究时间为 2006 年 1 月 1 日到 2016 年 12 月 31 日，采用 logistic 回归法评估 CF 的风险因素，并与无 CF 的糖尿病患者进行成比例（1:10）的匹配对照分析。

研究期间，全国共有 3449 例糖尿病合并 CF 患者，其中 52 例因为缺乏匹配对照者而被剔除。3397 例合并 CF，其中 1 型糖尿病患者 1270 例，2 型糖尿病 2127 例；与之匹配的无 CF 的 1 型糖尿病患者 7209 例，无 CF 的 2 型糖尿病患者 20453 例。按照不同年度 1 型或 2 型糖尿病患者发生的 CF 病例数，糖尿病人群中 CF 的患病率从 2006 年的 0.55% 增加到 2016 年的 0.79%，而同期糖尿病的发病率保持稳定。1 型糖尿病（T1DM）和 2 型糖尿病（T2DM）患者的 CF 患病率均有所增加（见表 1），T1DM 患者的 CF 患病率（2016 年为 1.97%）高于 T2DM 患者（2016 年 0.60%）。

与 T2DM 患者相比，T1DM 患者在发生 CF 之前的糖尿病病程更长（14.64±9.49 年 vs. 33.12±13.39 年）。女性被确定为 T1DM 患者 CF 发生的危险因素（OR=1.29，95%CI：1.14~1.45，P<0.001）；但在 T2DM 患者中，女性发生 CF 的风险是下降的（OR=0.72，95%CI：0.64~0.81，P<0.001）。动脉粥样硬化性疾病与两种类型的糖尿病的 CF 风险增加相关（T1DM：OR=4.73，95%CI：3.54~6.32，P<0.001；T2DM：OR=6.14，95%CI：5.12~7.36，P<0.001）。糖尿病病程（T1DM：OR=1.03，95%CI：1.02~1.03，P<0.001；T2DM：OR=1.02，95%CI：1.01~1.02，P<0.001）、糖化血红蛋白（T1DM：OR=1.02，95%CI：1.01~1.02，P<0.001；T2DM：OR=1.01，95%CI：1.01~1.01，P<0.001）、大量白蛋白尿（T1DM：OR=3.12，95%CI：2.63~3.71，P<0.001；T2DM：OR=2.54，95%CI：2.23~2.89，P<0.001）、微量白蛋白尿（T1DM：OR=2.31，95%CI：2.00~2.68，P<0.001；T2DM：OR=1.89，95%CI：1.70~2.10，P<0.001）、糖尿病视网膜病变（T1DM：OR=4.10，95%CI：3.19~5.43，P<0.001；T2DM：OR=2.66，95%CI：2.31~3.05，P<0.001）、体重指数（BMI）（T1DM：OR=1.31，95%CI：1.13~1.53，P<0.001；T2DM：OR=1.27，95%CI：1.07~1.51，P<0.001）被确定为糖尿病患者 CF 的危险因素。在我们的模型中，预测 T1DM 和 T2DM 患者发生 CF 的曲线下面积分别为 0.78 和 0.71。

作者指出，糖尿病患者的 CF 发病率较为稳定，患病率是增加的。相比于 1 型糖尿病患者，2 型糖尿病患者发生 CF 时的糖尿病病程相对要短。女性与 1 性糖尿病患者的 CF 高风险有关，而在 2 型糖尿病合并 CF 患者中，男性更常见。动脉粥样硬化、BMI 和基础的糖尿病并发症（糖尿病眼底病、微量白蛋白尿、大量白蛋白尿）是预测 CF 发生发展的强有力的预测指标。

夏科足是一种累及足踝部骨、关节及软组织的早期表现为炎症的疾病。各种周围神经病变均可引起夏科足，但是糖尿病神经病变是导致夏科足的最常见原因。多种因素（糖尿病、感觉神经病变、自主神经病变、创伤以及骨代谢异常）相互作用引起局部的急性炎症反应，从而导致不同程度和类型的骨破坏、关节的半脱位或脱位及畸形。夏科足是专家们公认的糖尿病并发症，但由于该症相对少见，且不容易被诊断，尤其在早期阶段，因此其患病率难以明确，以往估计约占糖尿病人群的 0.8%~8%。但通过影像学检查，伴有神经病变的糖尿病患者中该病的发病率达到 10%。

瑞典这项长达 11 年的大样本国家糖尿病数据的研究结果证实，随访期间 1 型和 2 型糖尿病患者中的 CF 患病率均是增加的，分别由 2006 年的 1.06% 和 0.42% 增加到 2016 年的 1.97% 和 0.60%，1 型糖尿病患者的 CF 患病率明显高于 2 型糖尿病患者。前者从确诊糖尿病到发展成合并 CF 的病程明显长于后者。无论 1 型还是 2 型糖尿病患者，其发生 CF 的危险因素有相同点，即合并基础糖尿病并发症（眼底病、肾病、大血管病变）、肥胖及糖尿病病程长、血糖控制差的患者更容易发生 CF。对于有这些危险因素的患者需要注意筛查有否 CF。及早发现和处治 CF 就有可能避免 CF 造成的足溃疡、骨组织破坏和残疾进而减轻医疗费用。

需要注意的是，该项研究是在利用国家糖尿病数据库的基础上完成的，其数据的采集有不足之处，虽然有糖尿病视网膜病变、大量白蛋白尿和微量蛋白尿的数据，但缺乏糖尿病周围神经病变的数据。糖尿病周围神经病变，包括感觉神经病、运动神经病和自主神经病，与夏科足的发生发展关系密切，其在夏科足发病机制方面的重要性至少不亚于血管病变。对于糖尿病病程长、有周围神经病变但下肢供血良好的合并足皮肤温度高或足畸形的糖尿病患者，要高度怀疑夏科足，需要进一步完成有关检查，如足部的 X 线和炎性指标的检查。及早的减压和制动是急性夏科足的最重要的治疗，能防止足进一步破坏。

另外，作者多次提及动脉粥样硬化及其硬化性疾病（atherosclerosis, atherosclerotic disease）与夏科足有关，但在临床实践中，动脉粥样硬化及其硬化性疾病是大而广的概念，与夏科足相关更为密切的是下肢血管病变。然后，通常认为，合并夏科足的糖尿病患者往往下肢动脉供血是良好的，严重下肢动脉闭塞症的患者通常不容易罹患夏科足。所以，有必要进一步分析动脉粥样硬化及其疾病的严重程度和部位与夏科足的关系。但由于该研究属于回顾性的来自国家数据库的研究，这些不足无法避免或克服。需要多中心大样本的前瞻性研究进一步证实或补充该研究的研究结果和预测模型。

表 1. 不同年度 1 型和 2 型糖尿病患者的 CF 发病人数和患病率

年度	1 型患者数	患病率%	2 型患者数	患病率%
2006	80	1.06	113	0.42
2007	86	1.18	138	0.45
2008	89	1.29	142	0.47
2009	92	1.41	167	0.50
2010	93	1.52	171	0.52
2011	95	1.62	156	0.53
2012	77	1.69	153	0.55
2013	92	1.77	180	0.56
2014	79	1.87	181	0.57
2015	79	1.93	166	0.59
2016	67	1.97	160	0.60

2022_10月_185期EASD.indd 11 23-2-24 下午4:40

做“足”功课，糖尿病足溃疡只有截肢一条路吗？

编者按：糖尿病足溃疡是糖尿病治疗领域最大的挑战之一，临床治疗效果不佳，患者往往以截肢为最终结局，严重危害患者的生活质量和预期寿命。值得期待的是，研究者们在 EASD 2022 年度大会上汇报了一批糖尿病足治疗的研究进展。《国际糖尿病》特此邀请中国人民解放军战略支援部队特色医学中心的薛婧医师和王爱红教授为读者介绍相关研究并给予精彩点评。

扫一扫 阅读电子版文章

王爱红

骨形态发生蛋白 -7 通过减少炎症和基质金属蛋白酶 -9 表达促进糖尿病创面愈合

背景和目的： 骨形态发生蛋白 -7（BMP-7）是转化生长因子 β（TGF-β）超家族中的一员。目前已知 BMP7 可通过其炎症调节作用促进组织再生。然而，BMP-7 在糖尿病患者创面愈合中的作用尚不完全清楚。本研究旨在评估 BMP-7 在糖尿病创面愈合中的作用并研究其潜在机制。

材料和方法： 使用雄性 C57BL/6 小鼠建立糖尿病小鼠模型。六周后，在糖尿病小鼠背部制造两处直径为 6 mm 的创面，并用 BMP-7（0.5 μg/ 创面 / 天）或溶剂局部治疗。每天测量创面大小直至第 10 天，同时收集伤口处皮肤。通过免疫组织化学法检测伤口部位的炎性细胞、巨噬细胞（CD68）和淋巴细胞（CD4）的数量。通过定量 PCR 检测炎症标记物（IL-6、角质形成细胞衍生趋化因子 -CXCL1/KC、TNF-α、IL1-β）和基质金属蛋白酶 -9（mmP-9）的表达。采用 HE 和 Masson 染色法进行组织染色并评估胶原沉积情况。

结果： 与对照组相比，BMP-7 可加快糖尿病小鼠创面闭合 20%（$P<0.05$）。BMP-7 治疗后，糖尿病创面中的淋巴细胞数量没有改变，但与对照组相比，巨噬细胞数量减少了 30%（$P<0.05$）。此外，BMP-7 显著降低了糖尿病创面中炎症介质和 mmP-9 的表达（$P<0.05$）。我们还观察到，在用 BMP-7 治疗的糖尿病创面中，与对照组相比，肉芽组织的面积显著增加了 50%（$P<0.05$），胶原沉积增加了 35%（$P<0.05$）。这表明 BMP-7 能够促进糖尿病创面愈合，并减少了细胞外基质的降解。

结论： BMP-7 通过减少局部炎症和 mmP-9 的表达来促进糖尿病创面愈合。BMP-7 治疗还可降低糖尿病创面处细胞外基质的降解。此外，BMP-7 还可通过诱导组织再生和胶原沉积促进创面愈合。本研究提示 BMP-7 可能是一种治疗糖尿病足溃疡的有效药物。

专家点评

糖尿病足溃疡患者创面愈合不良与 NF-κB、PI3K-Akt 等炎症相关信号通路的激活密切相关。因此，通过抑制巨噬细胞的迁移，防止炎性因子的异常聚集等途径减轻炎症反应，并通过加速血管内皮细胞增殖、新生血管形成和胶原沉积以促进愈合是目前难愈性创面治疗的研究方向之一。骨形态发生蛋白（BMPs）是转化生长因子 β（TGF-β）超家族中的一员，参与调控不同组织间的细胞增殖、分化和凋亡。其中 BMP-7 是一种具有抗炎作用的生长因子，可以通过减少各种炎症因子的表达，减轻创面修复中炎症及纤维化水平，促进创面愈合。但是 BMP-7 在糖尿病相关创面愈合中的作用尚不完全清楚。本研究在糖尿病小鼠创面模型的基础上评估了 BMP-7 在糖尿病创面愈合中的作用并探讨了其潜在机制。研究证实，BMP-7 可通过减少糖尿病小鼠皮肤创面局部炎症和 mmP-9 的表达促进肉芽生长和胶原沉积，并进一步加速创面愈合，提示 BMP-7 可能是一种治疗糖尿病创面的有效药物，也为临床应用 BMP-7 治疗糖尿病足难愈性创面提供了一定的理论依据。

新型外用盐酸艾司洛尔治疗糖尿病足溃疡：一项 3 期、随机、双盲、安慰剂对照、多中心研究

背景和目的： 临床前研究和 2 期临床研究均表明艾司洛尔在治疗糖尿病足（DF）方面具有潜力。我们的目的是研究外用艾司洛尔对糖尿病足部溃疡（DFU）愈合的疗效。

材料和方法： 这是首个在印度 27 个中心进行的随机、双盲、安慰剂对照、平行分组、多中心的 3 期临床研究，旨在评估外用盐酸艾司洛尔凝胶对无感染的 DFU 的疗效。患有持续时间 >4 周、面积在 2~15 cm^2 的无感染的全厚（UTS 1B）DFU，ABI 0.7~1.3 的受试者在经历导入阶段（1 周）后，随机接受艾司洛尔 + 标准护理（SoC）、单纯 SoC 或溶媒 +SoC（3:3:1 比例）治疗 12 周（治疗阶段），并继续随访至 24 周。受试者在为期 12 周的治疗阶段的每周及在随访阶段的第 14、16、20 和 24 周于调查机构进行伤口评估。SoC 包括清创、湿润的伤口环境以及通过改良的鞋垫和鞋进行足部减压。主要结局指标是艾司洛尔 +SoC 组和仅 SoC 组的伤口在 12 周内达到闭合的比例。次要结局指标包括受试者在 24 周内达到目标溃疡愈合的比例，以及在治疗阶段达到溃疡愈合的时间。

结果： 总体而言，251 例患者接受了筛查，最终 176 例受试者被随机分为三组。艾司洛尔 +SoC 组的 68 例患者中，有 41 例（60.3%）在 12 周内达到目标溃疡愈合，而单纯 SoC 组 72 例患者中有 30 例达到目标溃疡愈合（41.7%）（OR=2.126，95%CI：1.08~4.17，P=0.0276）。在研究结束时（24 周），艾司洛尔 +SoC 组的 57 例患者中有 44 例（77.2%）达到了目标溃疡愈合，而 SoC 组 63 例参与者中有 35 例（55.6%）达到了目标溃疡愈合（OR=2.708，95%CI：1.22~5.99；P=0.0126）。

各组的溃疡平均愈合时间相似（艾司洛尔 +SoC 组为 74.3 天，单纯 SoC 组为 72.5 天）。在 BMI>25 kg/m^2、高 HbA_{1c} 水平、溃疡持续时间长、血红蛋白 <11 g/dl、eGFR 低和溃疡面积在治疗后 4 周内未缩小 50% 的患者中，艾司洛尔 +SoC 组效果明显优于 SoC 组（$P<0.05$）。从治疗结束到研究结束的这一时间段内，艾司洛尔 +SoC 组的溃疡面积减少了 60.7%，而 SoC 组的溃疡面积减少了几乎可以忽略不计的 2.7%（P=0.021）。

结论： 外用艾司洛尔是一种新型的治疗方法。与 SoC 相比，外用艾司洛尔能显著促进 DFU 的愈合。

专家点评

β 受体阻滞剂是临床常用的降压药物之一，基础研究显示局部使用 β 受体阻滞剂能通过加速再上皮化、促进创面血管形成、调节局部炎症反应等机制促进创面愈合，提示 β 受体阻滞剂有望成为 DFU 的辅助药物治疗手段之一，但是目前利用 β 受体阻滞剂治疗 DFU 的高质量临床研究较少，尚不明确其在治疗 DFU 时合适的药物种类、用法用量、使用时间、确切疗效和安全性。盐酸艾司洛尔是超短效 β- 肾上腺素能受体阻滞剂，具有起效快、持续时间短、副作用小的特点，临床上常用于治疗室上性快速心律失常、急性心肌缺血、高血压等。此项研究是一项多中心的随机、双盲、安慰剂对照、平行分组的 3 期临床研究，评估了外用盐酸艾司洛尔凝胶对无感染的 DFU 的疗效。研究纳入了 176 例受试者，结果显示与标准治疗组相比，外用艾司洛尔联合标准治疗组在治疗 12 周内达到目标溃疡愈合的患者比例更高（60.3 vs. 41.7%，OR=2.126，95%CI：1.08~4.17，P=0.0276），治疗结束到研究结束的这一时间段内溃疡面积减少更为明显（60.7% vs. 2.7%，P=0.021），这些研究结果提示我们外用艾司洛尔在促进无感染的糖尿病慢性皮肤溃疡修复方面具有良好前景，未来需要更多的基础和临床试验及长期随访进一步验证其疗效及安全性。

2022_10月_185期EASD.indd 12 23-2-24 下午4:40

以 Icodec 胰岛素为代表的胰岛素周制剂时代来临！跬步千里，看基础胰岛素的升级之旅

李焱　中山大学孙逸仙纪念医院

编者按：胰岛素的发现无疑是糖尿病治疗史上的里程碑，拯救了无数糖尿病患者的生命。中山大学孙逸仙纪念医院李焱教授将在本文中重点介绍科学家们跬步千里，如何在基础胰岛素领域取得巨大成就及目前的最新进展。

扫一扫 阅读电子版文章

模拟生理胰岛素分泌模式——胰岛素治疗的终极目标

模拟生理胰岛素分泌模式可以最大限度地管理好患者的血糖。在生理状态下，胰岛素分泌可以分为基础胰岛素分泌和餐时胰岛素分泌两部分（图1）。

◆ **基础胰岛素分泌：**在生理非进食状态下，胰岛 β 细胞持续分泌的胰岛素被称为基础胰岛素，约占胰岛素全天分泌总量的 50%。基础胰岛素通过抑制肝脏中肝糖原分解和糖异生作用而减少肝糖输出，从而稳定基础血糖水平。

◆ **餐时胰岛素分泌：**进餐后胰岛素分泌呈高频脉冲式显著增加，通过刺激外周葡萄糖摄取和抑制肝脏葡萄糖生成来控制餐后血糖升高。

生理性基础胰岛素的分泌模式为平坦无峰及持续分泌，寻找作用持续时间长且无明显峰值的基础胰岛素成为摆在研究者们面前最需要攻克的难题。

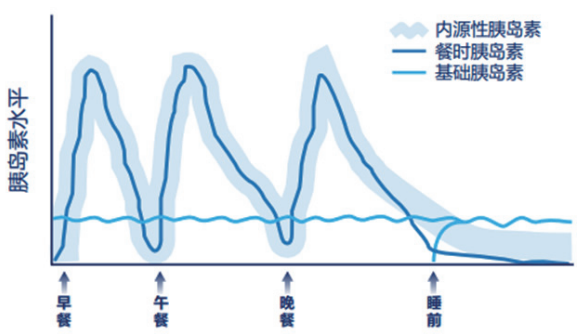


图 1. 生理状态下的胰岛素分泌模式

上下求索——寻找更符合生理特点的基础胰岛素

为了解决上述问题，科学家们经历了漫长探索，在不同阶段逐步推出了不同作用机制的基础胰岛素，可划分为以下几个阶段：

1、中效胰岛素阶段

为了延缓胰岛素的作用时间，第一个被寻找到的有力工具是鱼精蛋白。1936 年，研究者发现结晶锌胰岛素与过量鱼精蛋白结合可延长胰岛素的作用时间，经过一系列摸索调整，在 1946 年通过添加苯酚和间甲酚以及下调鱼精蛋白的含量，制成了性质更加稳定的制剂——中性鱼精蛋白锌胰岛素 / 低精蛋白锌胰岛素（NPH）。相较于短效胰岛素，NPH 起效时间延长（2.5~3.0 小时），达峰时间延长（5~7 小时），作用持续时间延长（13~16 小时），被归为中效胰岛素，并作为基础胰岛素广泛应用于临床。

但是，NPH 作为基础胰岛素作用时间不能覆盖 24 小时，且存在明显的峰值，导致患者血糖波动。鉴于以上特点，NPH 显然并不能满足人们对于基础胰岛素的期待。

2、长效和超长效胰岛素阶段

随着对人胰岛素分子结构认知的深入，研究者们逐步明确了人胰岛素的氨基酸序列，认识了胰岛素的三级结构，还区分出具有重要生物学作用的保留残基和与胰岛素受体结合的残基（图 2），找到了可以进行修饰的区域。

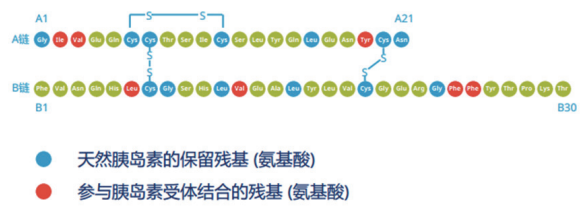


图 2. 人胰岛素的氨基酸序列

以上针对胰岛素结构的基础研究对于后续的研发非常重要。基因重组技术出现之后，基础胰岛素的研发方向由此转向了胰岛素类似物。2000 年，第一个长效基础胰岛素类似物上市，此后基础胰岛素类似物不断研发上市，各自的研发策略也不相同。

1）基于氨基酸替换改变等电点的策略

该策略的思路是：通过氨基酸替换，调整天然胰岛素的等电点至接近中性，可使其在皮下中性环境中形成沉淀，达到缓慢释放入血的目的。

◆ **NovoSol Basal：**是第一个通过氨基酸替换改变等电点，皮下注射后形成胰岛素结晶而延长作用时间的胰岛素，但由于生物利用度低且局部炎症反应严重而停止研发。

◆ **甘精胰岛素 U100：**是该研发策略的成功代表，将人胰岛素 A 链第 21 位天冬氨酸置换为甘氨酸，在 B 链第 30 位的苏氨酸末端添加 2 个精氨酸。其在酸性（pH=4.0）溶液中完全溶解，在皮下的中性环境中形成微沉淀，持续缓慢释放。甘精胰岛素 U100 的半衰期为 12 小时，作用持续时间 >24 小时。

◆ **甘精胰岛素 U300：**是甘精胰岛素 U100 的浓缩剂型，分子结构完全相同，通过改变浓度使皮下贮库表面积减少，从而延长作用时间。甘精胰岛素 U300 半衰期为 19 小时，作用持续时间延长至 36 小时。

2）基于大分子融合技术的研发策略

该策略通过蛋白融合技术，将大分子连接到胰岛素，降低对胰岛素的清除而延长半衰期。连接大分子的技术不尽相同，常用的包括连接聚乙二醇（PEG）聚合物等。

◆ **PEGlispro：**是采用连接 PEG 研究策略的代表药物之一，在 B 链 28 位上通过氨基甲酸酯键连接 PEG，减少肾脏滤过，从而延长作用时间。在临床研究中发现其可显著降低 HbA_{1c}、降低夜间低血糖发生风险及降低降糖疗效的变异性，但显示出脂肪堆积相关的显著肝损害，而后终止研发。但基于大分子融合技术的研发策略仍在进行。

3）基于添加脂肪酸侧链技术的研发策略

添加脂肪酸侧链的技术是将脂肪酸连接到胰岛素的肽链上，通过增强胰岛素类似物的聚合能力及与血浆中白蛋白的可逆结合，达到缓慢释放的目的，以延长作用时间。

◆ **地特胰岛素：**是在人胰岛素分子基础上去掉 B30 的苏氨酸，在 B29 的赖氨酸上结合一个 14 碳脂肪酸侧链。皮下注射之后，其在皮下通过脂肪酸侧链自我聚合而形成双六聚体，延缓吸收过程，六聚体解离出单体进入血液后与白蛋白可逆结合，从而延长作用时间，其作用时间为 24 小时。

◆ **德谷胰岛素：**将人胰岛素 B 链上 30 位的苏氨酸去掉，在 B29 位上增加谷氨酸连接子，再连接一个 16 碳的脂肪酸侧链。注射后在皮下形成可溶性多六聚体长链，六聚体解离出单体入血，血液循环中单体与白蛋白可逆性结合。德谷胰岛素半衰期长达 25.4 小时，作用持续时间长达 42 小时。

长效及超长效胰岛素比中效胰岛素更好地模拟生理的基础胰岛素分泌——作用时间更长且更平稳，能够提供覆盖 24 小时、平稳的血糖控制，同时低血糖风险低、降糖疗效的变异性小。但现有长效胰岛素作为日制剂，需要患者进行每日注射，在治疗方法上的不足影响基础胰岛素的临床应用，也显然无法满足糖尿病患者的实际需求。一项全球性的调查研究显示，90% 以上的医生和患者都期望有一种能良好控制血糖但又无需每日注射的胰岛素治疗方法。

3、胰岛素周制剂阶段

基础胰岛素周制剂的研发目的非常明确——通过不同科学技术手段进一步延长胰岛素的作用时间，从而显著减少注射次数，解决日制剂存在的关键障碍。直至目前，已有几种技术研发方向。

1）基于大分子融合技术的研发策略

目前一些周制剂的研发采用了大分子融合技术，包括连接大分子 PEG 和 IgG Fc 结构域等。

◆ **连接 PEG：**将 PEG 连接于重组人胰岛素，从而延长作用的时间。PE0139（美国 PhaseBio 公司）与 AB101（美国 Antria/Rezolute 公司）分别处于 2 期临床与 1 期临床。

◆ **Fc 融合蛋白：**将胰岛素与 IgG Fc 结构域融合。BIF LY3209590（礼来公司）、HM12460A（LAPS 胰岛素）与 HM12470（LAPS 胰岛素-115）（韩国韩美药业）、单链胰岛素 Fc 融合变体（阿斯利康药业）分别处于 3 期临床、1 期临床与临床前研发阶段。

2）基于添加脂肪酸侧链技术的研发策略

Icodec 胰岛素延续了地特胰岛素、德谷胰岛素使用的添加脂肪酸侧链的技术，去掉人胰岛素 B30 位的苏氨酸，引入 20 碳脂肪酸侧链，通过间隔子 - 连接子（2× 寡聚乙二醇 -L- γ 谷氨酸）与 B29 位的赖氨酸连接。此外，Icodec 胰岛素有 3 处氨基酸置换，包括 A14 位的酪氨酸替换为谷氨酸（A14E）、B16 位的酪氨酸替换为组氨酸（B16H）、B25 位的苯丙氨酸替换为组氨酸（B25H）。Icodec 胰岛素通过与白蛋白牢固且可逆性结合、减少胰岛素受体介导的清除、增加稳定性、减少酶降解，显著延长作用时间（图 3）。

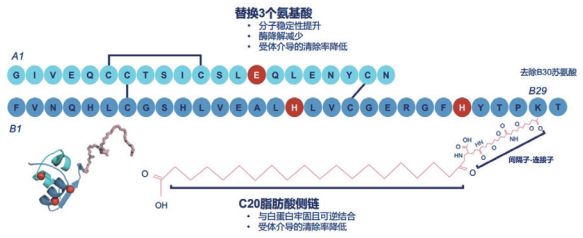


图 3. Icodec 胰岛素的氨基酸序列

下转 P14 >>>

2022_10月_185期EASD.indd 13　23-2-24 下午4:40

<<< 上接 P13

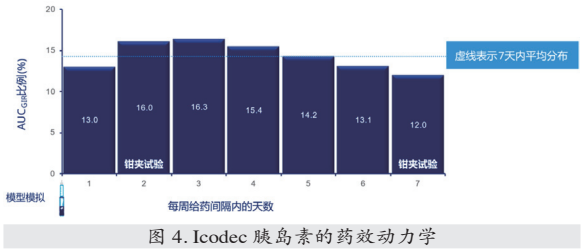


图 4. Icodec 胰岛素的药效动力学

Icodec 作用时间长且分布平稳。1 期药代药效动力学研究显示：Icodec 胰岛素皮下给药后达到最大血浆浓度的中位时间为 16 小时，平均半衰期为 196 小时；给药 3~4 次后达到稳态，稳态时 Icodec 胰岛素的降糖作用 7 天内均匀分布，每日葡萄糖输注率曲线下面积（GIR AUC_{0-24h}）占 7 天的比例处于 12.0%~16.3%（7 天平均分布时间每日占比为 14.3%）（图 4）。

Icodec 胰岛素的 2 期临床研究已经完成，总共纳入 600 例糖尿病患者，涉及 3 项研究——Icodec 胰岛素在未使用过胰岛素的 2 型糖尿病患者中的疗效和安全性、未使用过胰岛素的 2 型糖尿病患者中的 Icodec 滴定试验、从每日基础胰岛素转换为 Icodec 胰岛素。

◆ Icodec 胰岛素在未使用过胰岛素的 2 型糖尿病患者中的疗效和安全性

该研究旨在比较 Icodec 胰岛素与甘精胰岛素 U100 在未使用胰岛素治疗且使用二甲双胍 ±DPP-4 抑制剂但血糖未得到充分控制（HbA_{1c} 7.0%~9.5%）的成人（18~75 岁）2 型糖尿病患者中的疗效和安全性。主要终点是 HbA_{1c} 从基线到第 26 周的变化；安全性终点包括低血糖发生率及不良反应等。

共有 247 例患者以 1:1 比例被随机分配接受每周一次 Icodec 胰岛素 + 二甲双胍 ±DPP-4 抑制剂或每日一次甘精胰岛素 U100+ 二甲双胍 ±DPP-4 抑制剂治疗。两组基线特征相似。基线时，Icodec 胰岛素组和甘精胰岛素 U100 组的平均 HbA_{1c} 分别为 8.1% 和 8.0%；第 26 周时分别为 6.7% 和 6.9%；HbA_{1c} 相较基线的估计平均变化分别为 -1.33% 和 -1.15%，组间差异估计为 -0.18%（95%CI：-0.38~0.02，P=0.08），组间无显著差异。两组低血糖（2 级 +3 级）发生率无显著差异：Icodec 胰岛素组为 0.53 事件 / 患者年，甘精胰岛素 U100 组为 0.46 事件 / 患者年（率比：1.09，95%CI：0.45~2.65）。两组的过敏反应和注射部位反应的发生率均较低，大多数不良事件为轻微。但 Icodec 胰岛素组自基线到第 26 周平均 9 点自我血糖监测变化显著更优 [估计治疗差异（ETD）-0.44 mmol/L，95%CI：-0.78~-0.09]、葡萄糖处于目标范围（3.9~7.8 mmol/L）时间（time in range，TIR）增加 78 min/d（ETD 5.4%，95%CI：0.7~10.1），胰岛素剂量减少约 20%（ETD 0.81 IU/d，95%CI：0.69~0.94）。

因此，该 2 期临床研究显示，在未使用过胰岛素的 2 型糖尿病患者中，Icodec 胰岛素的降糖疗效和安全性与甘精胰岛素 U100 相似，并且 9 点血糖谱和 TIR 更优、胰岛素使用剂量更少。

◆ 从每日基础胰岛素转换为 Icodec 治疗 2 型糖尿病

该研究旨在接受每日基础胰岛素（10~50 U/d）+ 二甲双胍 ±DPP-4i ±SGLT2i 治疗的 2 型糖尿病患者中，比较转换为 Icodec 胰岛素与甘精胰岛素 U100 的疗效和安全性。主要研究终点是使用 CGM 观察的第 15 周和第 16 周的 TIR（3.9~10.0 mmol/L）。次要终点包括 HbA_{1c} 变化、低血糖发生率及胰岛素剂量等。

结果显示，与甘精胰岛素 U100 组相比，Icodec 胰岛素负荷剂量组 TIR 显著更优（ETD 7.88%，95%CI：1.83~13.93）、HbA_{1c} 水平自基线变化相似（ETD -0.23，95%CI：-0.49~0.02），各组低血糖（2 级 +3 级）发生率相似。

因此，将每日基础胰岛素转换为每周注射一次的 Icodec 胰岛素，能够有效控制血糖，且低血糖发生风险低、血糖控制平稳。

目前，Icodec 胰岛素的 3a 期临床系列研究——ONWARDS 研究 1~6 正在进行中，包括 1 项具有真实世界元素的试验，共纳入 4000 多例 1 型或 2 型成人糖尿病患者：

◆ **ONWARDS 1：**一项为期 78 周的临床试验，在 984 例既往未使用过胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中，比较每周一次 Icodec 胰岛素和每日一次甘精胰岛素 U100 的疗效与安全性。

◆ **ONWARDS 2：**一项为期 26 周的临床试验，在 526 例既往使用基础胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中，比较转换为每周一次 Icodec 胰岛素与每日一次德谷胰岛素治疗的疗效与安全性。

◆ **ONWARDS 3：**一项为期 26 周的临床试验，在 574 例既往未使用过胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中，比较每周一次 Icodec 胰岛素和每日一次德谷胰岛素的疗效与安全性。

◆ **ONWARDS 4：**一项为期 26 周的临床试验，在 578 例既往接受基础联合餐时胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中，比较每周一次 Icodec 胰岛素联合门冬胰岛素与每日一次甘精胰岛素 U100 联合门冬胰岛素的疗效与安全性。

◆ **ONWARDS 5：**一项为期 52 周的临床试验，在 1085 例既往未使用过胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者中，比较在临床实践环境下，每周一次 Icodec 胰岛素联用剂量推荐应用程序（app）与每日一次基础胰岛素的疗效与安全性。

◆ **ONWARDS 6：**一项为期 52 周的试验，在 580 例 1 型糖尿病患者中，比较每周一次 Icodec 胰岛素联用门冬胰岛素和每日一次德谷胰岛素联用门冬胰岛素的疗效和安全性。

结语

胰岛素在糖尿病治疗中占举足轻重的作用，模拟生理性胰岛素分泌是胰岛素治疗的终极目标。为了寻找到更长效、更平稳、更便利的基础胰岛素，研究者们上下求索，探索出多种延长胰岛素作用时间的方法，先后经历了中效胰岛素、长效及超长效胰岛素阶段。为了更好地满足患者需求，基础胰岛素正迈入胰岛素周制剂时代。

HOT TOPIC 热点话题 T1DM 患者如何在运动中避免低血糖？

扫一扫 阅读电子版文章

编者按：T1DM 患者在治疗过程中常常出现低血糖，低血糖可导致各种不适甚至生命危险，也是血糖达标的主要障碍。T1DM 患者如何在运动中避免低血糖呢？中南大学湘雅二医院的周智广教授为读者推荐了 2 项发布在 EASD 2022 年会的相关研究。

高强度运动可改善 T1DM 患者的低血糖感知受损

背景和目的：T1DM 患者低血糖感知受损（IAH）是发生严重低血糖的主要危险因素。研究者近来提出 IAH 是面对反复低血糖的一种适应性记忆。研究者发现引入一项新的应激刺激——高强度运动（HIE），可以改善 T1DM 患者的 IAH，这一过程被称为去习惯化。为了证明 HIE 对患有 IAH 的 T1DM 患者是有效的治疗干预手段，研究者设计了以下试验。

材料和方法：研究者选择了 18 例 IAH 的 T1DM 患者进行了为期 4 周的单中心、随机平行组试点研究。受试者先接受了为期 4 周的胰岛素优化调整期，进而随机分为 HIE（每周 3 次，每次 4 x 30 秒的周期冲刺，间隔 2 分钟的恢复，以达到对应于在 VO_2 峰值评估期间达到≥ 90% 的峰值心率）或对照组干预 4 周，并同时使用实时连续葡萄糖监测。在基线和 4 周干预后，受试者进行低血糖钳夹试验（2.5 mmol/L），测量低血糖反馈调节激素和低血糖的症状评分。

研究结果：与对照组相比，HIE 显著增加了胰高血糖素（0.9 vs. 16.2 ng/l，P<0.01）、和去甲肾上腺素（-987.71 vs. 514.03 pmol/L，P<0.01），但肾上腺素反应无明显增加（298.1 vs. 1129.7 pmol/L，P=0.11）。

HIE 组干预组的低血糖总症状评分明显高于对照组（Edinburgh 低血糖量表，25.0 vs. 20.4，P<0.05）。

研究结论：研究发现 4 周的 HIE 可以显著改善合并 IAH 的 T1DM 患者的低血糖激素反应和症状评分。因此，HIE 对于低血糖感知受损的 T1DM 患者具有治疗效应。

具有低血糖预警功能的 CGM 可降低 1 型糖尿病患者运动中低血糖——PACE 研究

背景和目的：T1DM 患者的运动比例较低，主要是因为对低血糖的恐惧。本研究的目的是评估具有低血糖预警功能的 CGM，对 T1DM 患者运动之前、期间和之后发生的低血糖频率、持续时间和严重程度的影响。

材料和方法：本研究招募每日多次注射胰岛素或胰岛素泵治疗，并常规进行锻炼（150 分钟 / 周或以上）的 T1DM 患者参加这一观察性的交叉研究。所有参与者在正常生活中进行为期 10 天的盲法 CGM 佩戴（不能看到血糖监测值），使用运动手表记录的他们的通常活动。随后参与者按照 1 : 1 被随机分为打开或关闭的“紧急低血糖预测”警报系统。紧急低血糖预测是一种警报——当算法预测佩戴者在未来 20 分钟内血糖将降至 3.1 mmol/L 或更低时，会发出警报。研究进行 40 天后，参与者进行交叉换组，之后继续维持 40 天。参与者在整个研究过程中记录了他们的碳水化合物和胰岛素剂量。

结果：24 例参与者被随机分组。参与者（8 例男性，16 例女性）的平均年龄为 35 ± 11 年，糖尿病持续时间为 14 ± 7 年，体重指数为 26 ± 4.7 kg/m^2，糖化血红蛋白为 58 ± 12 mmol/mol。由于数据不完整，1 人在分析中被排除。基线的血糖 <3.0 mmol/L 中位百分比时间为 0.25（0.05~0.89）%。

研究结束时，与低血糖预警关闭组相比，预警组血糖 <3.0 mmol/L 的时间较少（中位治疗差异 0.12%（95%CI：0.04~0.2，P=0.0036）。在运动后 24 小时内，预警组血糖低于 2.8 mmol/L 的时间显著低于无预警组（P=0.035）。

结论：与关闭预警系统组相比，具有低血糖预警的 CGM 设备可减少 T1DM 患者运动期间 2 级低血糖的暴露时间。此外，低血糖预警系统可减少运动后 24 小时内的血糖 2.8 mmol/L 以下的暴露时间。这些数据表明进行常规锻炼的 T1DM 患者受益于低血糖预警系统。

2022_10月_185期EASD.indd 14 23-2-24 下午4:40

新版短期胰岛素强化共识正式发表！临床如何优化基础胰岛素应用？

2022 年 1 月，《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识（2021 年版）》（以下简称“新共识”）正式发表，同步刊登于《中华糖尿病杂志》和《国际内分泌代谢杂志》。无论在短期胰岛素强化治疗期间，还是后续治疗中，基础胰岛素均发挥着重要作用。那么，在新共识指导下，临床该如何优化应用基础胰岛素以使患者获益最大化呢？

扫一扫 阅读电子版文章

新共识背景介绍：加速临床证据向临床实践转化，满足临床应用需求

短期胰岛素强化治疗是强化血糖控制的重要方法之一，有助于快速减轻高糖毒性和改善患者预后。2017 年，我国发表《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见》，对临床合理规范使用胰岛素进行短期强化治疗起到了积极作用。

近年来，关于 2 型糖尿病（T2DM）短期胰岛素强化治疗的新证据不断涌现，为了加速将临床证据向临床实践转化，从事相关临床和基础研究的专家组成《2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗专家共识》编写委员会，以 2017 版为基础，结合最新的临床医学证据和研究新进展，修订编撰了新共识，以期提供更科学、更细致、更全面的指导意见，以满足各级临床机构对短期胰岛素强化治疗的应用需求。

新共识要点一览：短期胰岛素强化治疗的概念、适用人群、治疗方案及治疗路径

新共识涵盖内容广泛，现摘取要点如下：

◆ 概念

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。

◆ 适用人群

新共识推荐的适用人群包括 HbA_{1c} ≥ 9.0% 或空腹血糖（FPG）≥ 11.1 mmol/L，或伴有明显高血糖症状的新诊断 T2DM 患者；以及已经使用多种口服降糖药联合治疗 3 个月以上血糖仍明显升高（如 HbA_{1c} ≥ 9.0%），或使用胰岛素治疗并经过充分的剂量调整血糖仍未达标的 T2DM 患者。

◆ 控制目标

新共识提出分层血糖控制目标，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。

◆ 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。3 种治疗方案各有特点，其中基础 - 餐时胰岛素适用于大多数院内强化治疗场景。疗程依病程、治疗目的而定，一般为 1 周 ~3 个月不等。

◆ 后续治疗

临床实际工作中，需根据患者对强化治疗后的结局进行预判，同时考虑患者年龄、病程、血糖特点、胰岛功能、糖尿病并发症和伴发疾病等情况，选择后续治疗方案。

◆ 治疗路径

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 1、2）。

优化基础胰岛素治疗：德谷胰岛素为新共识推荐的优选方案

从以上流程图可见，无论在短期胰岛素强化治疗住院期间，还是后续长期血糖管理中，基础胰岛素均发挥着重要作用。关于基础胰岛素的优化应用，新共识明确推荐：新型长效胰岛素如德谷胰岛素具有作用时间长、注射时间灵活以及低血糖风险小的特点，可考虑优先选用。

临床优势：德谷胰岛素用于基础 - 餐时方案，降糖疗效好，且低血糖风险小

德谷胰岛素作为新一代超长效基础胰岛素类似物，其半衰期长达 25 小时，作用曲线平稳无峰，其用于基础 - 餐时胰岛素方案的有效性和安全性已得到充分临床研究的证实。在一项多中心、随机、对照临床研究（n=1006）中，长达 78 周的随访结果证实，无论在改善 HbA_{1c} 还是改善 FPG 方面，基础 - 餐时方案应用德谷胰岛素的降糖疗效均与甘精胰岛素 U100 相当（图 3）；而且，与甘精胰岛素 U100 相比，德谷胰岛素低血糖风险显著降低，在治疗 78 周后，德谷胰岛素组确证性低血糖和夜间确证低血糖风险分别降低 24%（P=0.011）和 31%（P=0.016，图 4）。

另一项多中心、随机对照研究证实，在采用相同剂量调整方案的条件下，住院 T2DM 患者基础 - 餐时方案应用德谷胰岛素的血糖达标时间与甘精胰岛素 U100 相似，分别为 8 天和 8.7 天（P=0.559）。

以上证据有力支持新共识对德谷胰岛素为优选基础胰岛素的推荐。在短期胰岛素强化治疗的基础 - 餐时方案中应用德谷胰岛素，不仅降糖疗效确切，而且低血糖风险小，安全性更高。

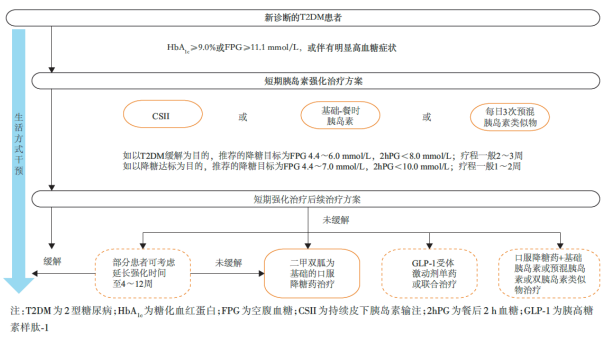


图 1. 新诊断 T2DM 患者短期胰岛素强化治疗流程图

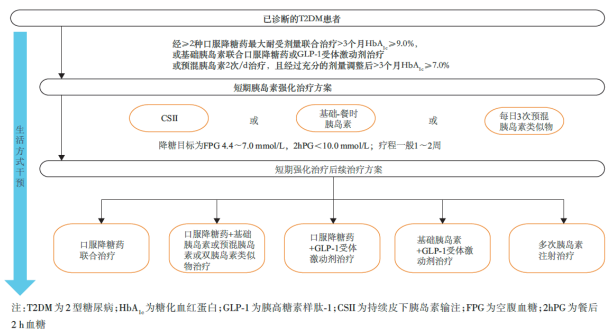


图 2. 已诊断 T2DM 患者短期胰岛素强化治疗流程图

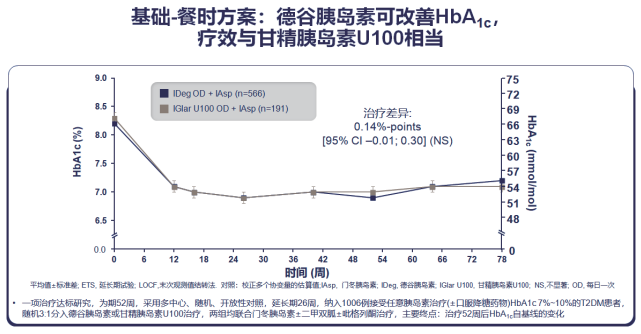


图 3. 德谷胰岛素与甘精胰岛素 U100 降糖疗效相当

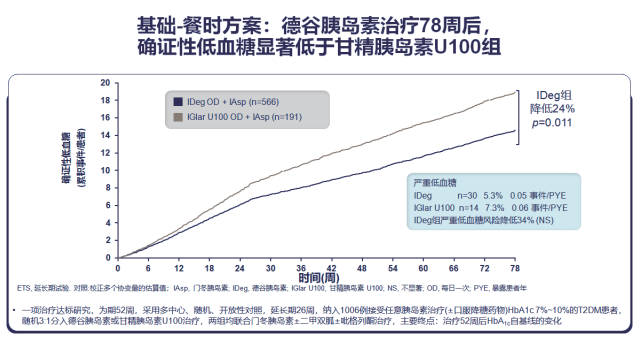


图 4. 德谷胰岛素低血糖风险显著低于甘精胰岛素 U100

剂量调整：根据空腹血糖调整德谷胰岛素的剂量

新共识对基础 - 餐时胰岛素方案的剂量调整给出了建议，其中关于基础胰岛素如德谷胰岛素的剂量调整应根据 FPG 测值而定。例如，当 FPG 为 4.4~6.1 mmol/L 时，则不需要调整德谷胰岛素剂量；当 FPG<4.4 mmol/L 时，德谷胰岛素剂量应减少 2 U；当 FPG ≥ 6.2 mmol/L 时，应增加德谷胰岛素剂量，增加的幅度依 FPG 具体水平而定（表 1）。

表 1. 根据 FPG 水平进行基础胰岛素剂量调整的方案

空腹血糖(mmol/L)	基础胰岛素剂量调整(U)
<4.4	−2
4.4~6.1	不调整
6.2~7.8	+2
7.9~10.0	+4
>10.0	+6

此外，关于强化治疗结束之后的后续长期治疗方案，除降糖疗效和安全性外，成本效益也很重要。药物经济学评价结果显示，对于中国 T2DM 患者，与甘精胰岛素 U100 相比，德谷胰岛素是节约成本、提高效用的优势治疗方案。

总结

短期胰岛素强化治疗通过快速解除高糖毒性来改善胰岛 β 细胞功能，从而改善患者预后，是强化血糖控制的重要方法，临床适用人群广泛。新共识基于新证据、新需求而修订，强调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。基础胰岛素在短期胰岛素强化治疗中占有重要地位，德谷胰岛素因具有作用时间长、降糖疗效好、低血糖风险小等优势，被新共识推荐为优选基础胰岛素。临床医师在制定和实施短期胰岛素强化治疗方案时，通过优化基础胰岛素治疗，可为患者带来更佳获益。

2022_10月_185期EASD.indd 15 23-2-24 下午4:40

WHO 与中国三大药品目录比对！关于我国基药目录胰岛素制剂修订的新思考

朱大龙　南京大学医学院附属鼓楼医院

扫一扫 阅读电子版文章

当今医药领域发展日新月异，如何让民众尽可能公平、公正、合理地享受到医药新成果？基本药物的概念及实践功不可没。目前，全球有超过 155 个国家和地区以世界卫生组织（WHO）基药目录为重要参考，结合国情制定了适合本国的药品目录。在我国，基药目录和医保目录相辅相成，为医药系统平稳运行和促进卫生公平保驾护航。那么，中国药品目录与 WHO 基药目录之间有何异同？其差异对临床的影响又如何呢？

以糖尿病治疗领域的基本药物胰岛素制剂为例，2022 年 3 月发表于《临床药物治疗杂志》的一篇论著从药学专家角度，对我国《国家基本药物目录 2018 年版》（NEML-2018）、《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险目录（NRML-2021）》与 WHO《基本药物标准清单》（WHO-EML-2021）中胰岛素制剂收录变化和品种差异进行了全面比较。为进一步从临床视角进行深层次解读，本刊特邀南京大学医学院附属鼓楼医院朱大龙教授从内分泌专家角度出发，探讨关于我国基药目录中胰岛素制剂更新修订的新思考。

汇总分析：三大目录中胰岛素制剂收录情况比较

三大目录胰岛素制剂收录的临床意义及其主要变迁回顾

无论在中国还是全球范围内，糖尿病都处于大流行阶段，且患病人数仍呈上升态势。当 2 型糖尿病患者口服降糖药效果不佳时，尤其对于病程较长的患者，胰岛素治疗可能成为主要甚至必需的控糖措施。因而，如何使患者能可靠、公平地获得可负担的胰岛素制剂对改善糖尿病管理至关重要，这也是一项重大公共卫生挑战。而基药目录和医保目录中胰岛素制剂的收录情况对此意义重大，直接影响着胰岛素制剂的推广及普及应用。

受诸多影响因素，我国药品目录与 WHO 基药目录对胰岛素制剂的纳入情况并不完全一致。回顾变迁，我国于 1982 年颁布的第 1 版《基本药物目录》中即收集了胰岛素制剂，并在更新过程中不断完善与调整；我国医保目录从 2000 年至 2021 年，胰岛素品种由 3 种增至 13 种，已覆盖所有类型的胰岛素制剂。WHO 基药目录所收录的胰岛素制剂在近 30 年期间一直无明显变化，但在 2021 年最新修订中首次纳入了超长效胰岛素类似物（包括地特胰岛素、德谷胰岛素和甘精胰岛素，以及质量有保证的生物类似药）。

三大目录胰岛素制剂收录品种存在差异

通过比较 NEML-2018、NRML-2021 和 WHO-EML-2021 中胰岛素制剂的收录情况，我们发现三大目录在收录品种和遴选方法方面存在一定差异。收录品种方面，WHO-EML-2021 收录了短效和中效的人胰岛素及 3 种超长效胰岛素类似物，NEML-2018 收录了人源及动物源的短效、中效、长效胰岛素、预混胰岛素及 1 种超长效胰岛素类似物。NRML-2021 则较为全面，几乎覆盖了我国目前上市的所有类型胰岛素制剂（德谷胰岛素利拉鲁肽注射液因上市时间太短而尚未纳入）（表 1）。

表 1. 三大药品目录胰岛素制剂收录情况

药品类别	品种	NEML	WHO-EML	医保目录
超短效胰岛素类似物	赖脯胰岛素	−	−	+
	谷赖胰岛素	−	−	+
	门冬胰岛素	−	−	+
短效胰岛素	胰岛素	+	+[H]	+
中效胰岛素	低精蛋白胰岛素	+	+[H]	+
	胰岛素锌混悬液	−	+[H]	−
长效胰岛素	精蛋白锌胰岛素	+[#]	−	+
超长效胰岛素类似物	甘精胰岛素	+	+	+
	地特胰岛素	−	+	+
	德谷胰岛素	−	+	+
预混胰岛素（类似物）	双时相低精蛋白胰岛素	+[*]	−	+
	双时相赖脯胰岛素	−	−	+
	双时相门冬胰岛素	−	−	+
	德谷门冬胰岛素	−	−	+

注：WHO-EML 表示《WHO 基本药物标准清单》2021 年版；NEML 表示《国家基本药物目录》2018 年版；−表示未收录；+表示收录；[*]表示 NEML 中仅包括预混低精蛋白胰岛素 30R；[#]表示 NEML 仅收录了长效动物胰岛素；[H]表示 WHO-EML-2021 仅收录人胰岛素

其中值得注意的是，在 WHO-EML-2021 更新之前，WHO 基药目录中收录的胰岛素制剂品种相对最少，仅包括短效和中效的人胰岛素，但 2021 更新版纳入 3 种超长效胰岛素类似物及其生物类似药，大大丰富了胰岛素制剂的品种选择性。实际上，WHO-EML-2021 此次更新是历经 10 年、多达 4 次反复评估的结果，早在 2011、2017 和 2019 年更新目录时即已进行过相关评估，此次最终纳入超长效胰岛素类似物是基于当前最佳证据，综合衡量其有效性、安全性和成本效益而得出的结果。无论与 WHO-EML-2021 还是本国 NRML-2021 相比，我国 NEML-2018 纳入的超长效胰岛素类似物种类均最少（仅有 1 种），选择较局限。

探究差异：三大目录中胰岛素制剂收录不一致的原因分析

不同药品目录因在性质、目的和受众等方面的差异，收录的胰岛素制剂并不完全一致。分析差异的主要原因可能包括：

- **与各地区经济水平差异及临床使用习惯有关：**根据来源胰岛素可分为动物胰岛素和人胰岛素，WHO-EML-2021 未收录动物胰岛素，而我国 NEML-2018 和 NRML-2021 仍收录了动物胰岛素的多个品种。目前欧美国家已罕见使用动物胰岛素，我国仍有一定比例的使用量，这也是不同国情需要的体现。
- **与目录性质有关：**作为基药目录，WHO-EML-2021 和 NEML-2018 均未收录超短效胰岛素类似物，这可能与其成本效益及可及性有关；但 NRML-2021 作为医保目录，涵盖了所有不同作用时长的胰岛素制剂，收录品种最全，这体现了我国的经济发展和医疗保障水平。
- **与更新时效有关：**不同目录的更新频率及年份不同，NEML-2018 的版本较 WHO-EML-2021 和 NRML-2021 更早，尚未覆盖最新治疗进展和当前最佳证据。

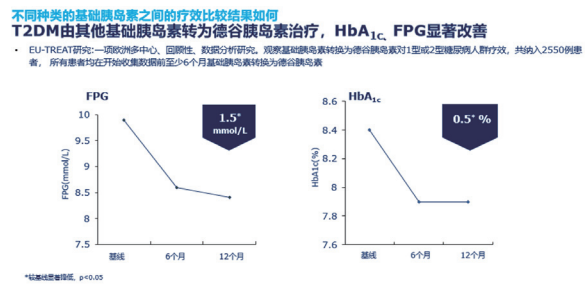


图 1. 德谷胰岛素改善控糖效果显著更优

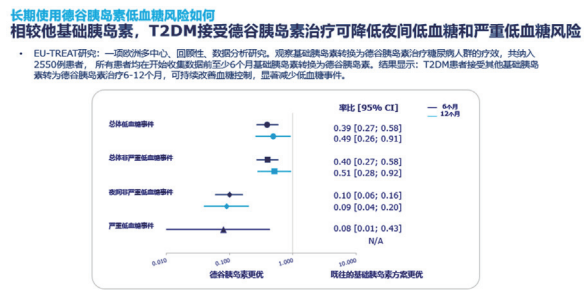


图 2. 德谷胰岛素显著降低低血糖风险

修订新思考：中国基药目录中胰岛素制剂品种亟需增补完善

中国是全球糖尿病患者数量最多的国家，对胰岛素制剂的临床需求量很大而且迫切。目前，胰岛素类似物所占份额已超过我国整个胰岛素市场的半数之多。基于当前证据，超长效胰岛素类似物可更好地模拟人生理胰岛素分泌且更持久稳定，无论在有效性、安全性还是成本效益方面均显示出明显优势，已成为临床基础胰岛素治疗的主流趋势。

以新型基础胰岛素类似物德谷胰岛素为例，无论 WHO-EML-2021 还是 NRML-2021 均已经将其纳入目录。德谷胰岛素半衰期为 25 小时，作用时间长达 42 小时，是目前临床作用持续时间最长的基础胰岛素，且作用曲线平稳无峰，每日注射 1 针即可有效平稳控糖。充分循证证实，与其他基础胰岛素相比，德谷胰岛素可显著改善糖尿病患者 HbA_{1c} 和空腹血糖控制（图 1），大大降低低血糖风险（图 2），并可节约医疗费用、成本效益更优。德谷胰岛素于 2017 年获批进入中国市场，2019 年被纳入国家医保药品目录，在 2021 年底第六批全国药品集中采购胰岛素专项中中标，价格降幅达 55% 以上，可及性和可负担性均大大改善。

如前所述，与其他两大目录相比，目前我国 NEML 纳入的胰岛素制剂品种更少，尤其是在超长效胰岛素类似物方面，尚缺少临床和患者需要的新型胰岛素产品如德谷胰岛素等。长期以来，我国基药目录基于循证证据的不断更迭一直在进行动态更新，期待在新一版 NEML 目录更新中，能参照 WHO-EML-2021 和 NRML-2021 纳入更多超长效胰岛素类似物，增补德谷胰岛素等符合有效性、安全性和成本效益的更多新型胰岛素制剂，以满足临床紧迫的多样化治疗需求。

结语

NEML-2018、NRML-2021 和 WHO-EML-2021 目录在胰岛素制剂收录方面仍存在一定差异，有必要通过加强循证医学和药物经济学的评价手段，不断完善我国基药目录中胰岛素制剂的遴选和增补工作。超长效胰岛素类似物作为基础胰岛素治疗的优选方案，拥有庞大的患者群和紧迫的用药需求。期待在新一版 NEML 中纳入包括德谷胰岛素、地特胰岛素等更多超长效胰岛素类似物，以更好地保障公众用药需求。

2022_10月_185期EASD.indd 16　23-2-24 下午4:40