

论今思辩： 东西方糖尿病患者 β 细胞功能的相似与不同

菲
越
2017
BEYOND FORUM
论今思辩 道本合鸣
道

4M编号：SACN.GLA.17.06.4141 本材料有效期至 2018 年 12 月

该信息仅作医学和科研参考，赛诺菲不建议以任何所批准的处方信息不符的方式使用本品。本材料仅供医疗卫生专业人士使用

CONTENTS

目 录

01

追本溯源：东西方DM表型的差异与根源

02

求同存异：东西方DM患者 β 细胞功能的异同

03

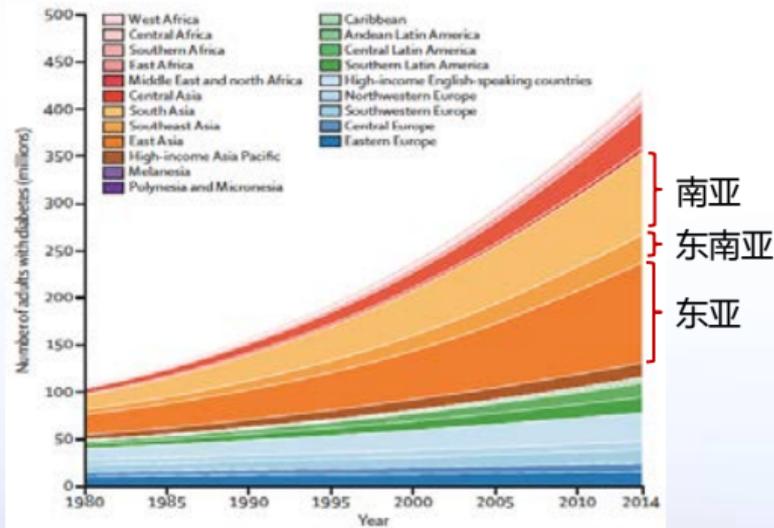
量体裁医：适合东方人群的糖尿病诊疗模式

01

追本溯源

亚洲糖尿病患者数占全球总糖尿病患者数的约**60%**

糖尿病患者数量前十的国家中，有**5**个在亚洲



排名	国家	2015年糖尿病患者人数
1	中国	1.096亿 {0.9960-1.334亿}
2	印度	6920万 {5620-8480万}
3	美国	2930万 {2760-3090万}
4	巴西	1430万 {1290-1580万}
5	俄罗斯联邦	1210万 {620-1700万}
6	墨西哥	1150万 {620-1370万}
7	印尼	1000万 {870-1090万}
8	埃及	780万 {380-900万}
9	日本	720万 {610-960万}
10	孟加拉国	710万 {530-1200万}

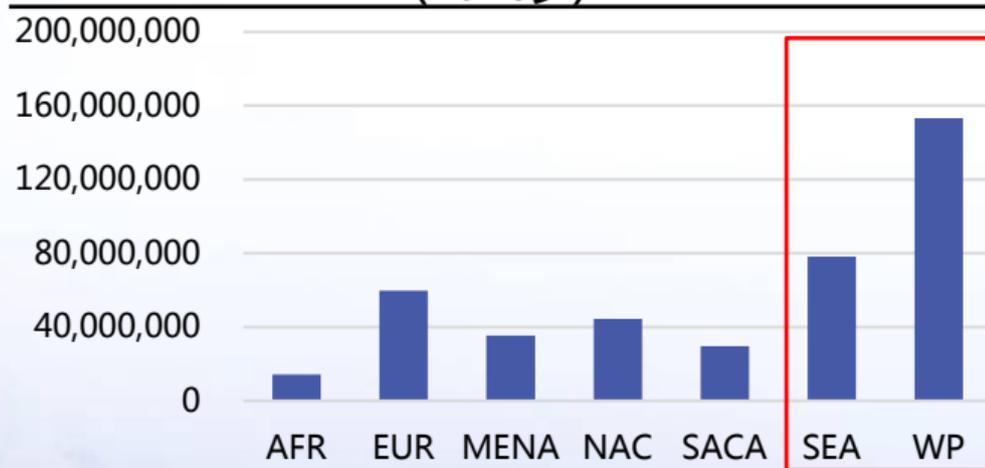


1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Lancet. 2016 Apr 9;387(10027):1513-30.

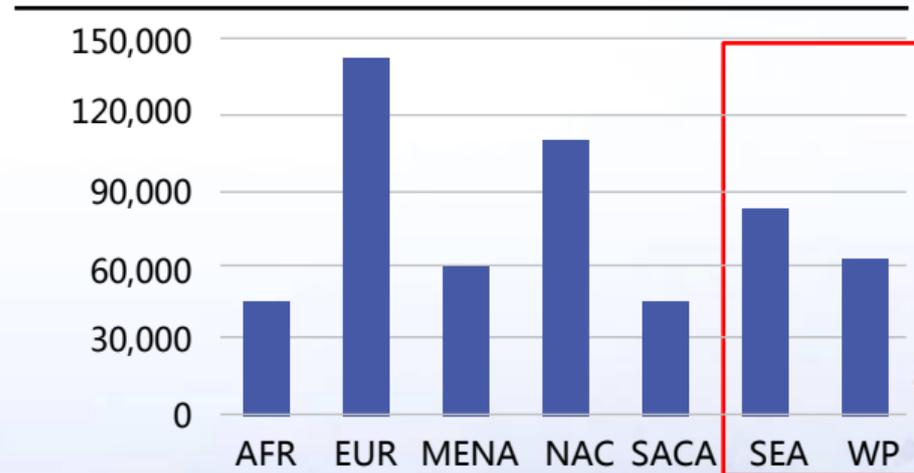
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015.

亚洲地区糖尿病以T2DM为主

2015 IDF各区域糖尿病患者估计数量
(20-79岁)



2015 IDF各区域儿童 (<15岁) 1型糖尿病患者估计数量



AFR：非洲；EUR：欧洲；MENA：中东北非；NAC：北美和加勒比海地区；SACA：南美和中美洲；SEA：东南亚；WP：西太平洋

- 一项美国研究在1980-2000年间对78,419例健康女性随访20年，评估分析T2DM的风险因素
- 以白人为参照，经年龄，BMI，家族史，饮酒，吸烟，运动量多因素校正后，亚洲人糖尿病发病相对风险约为白人的2倍



International Diabetes Federation

The Asian diabetes phenotypes: Challenges and opportunities[☆]

Juliana C.N. Chan¹, Rosemary Yeung², Andrea Luk³

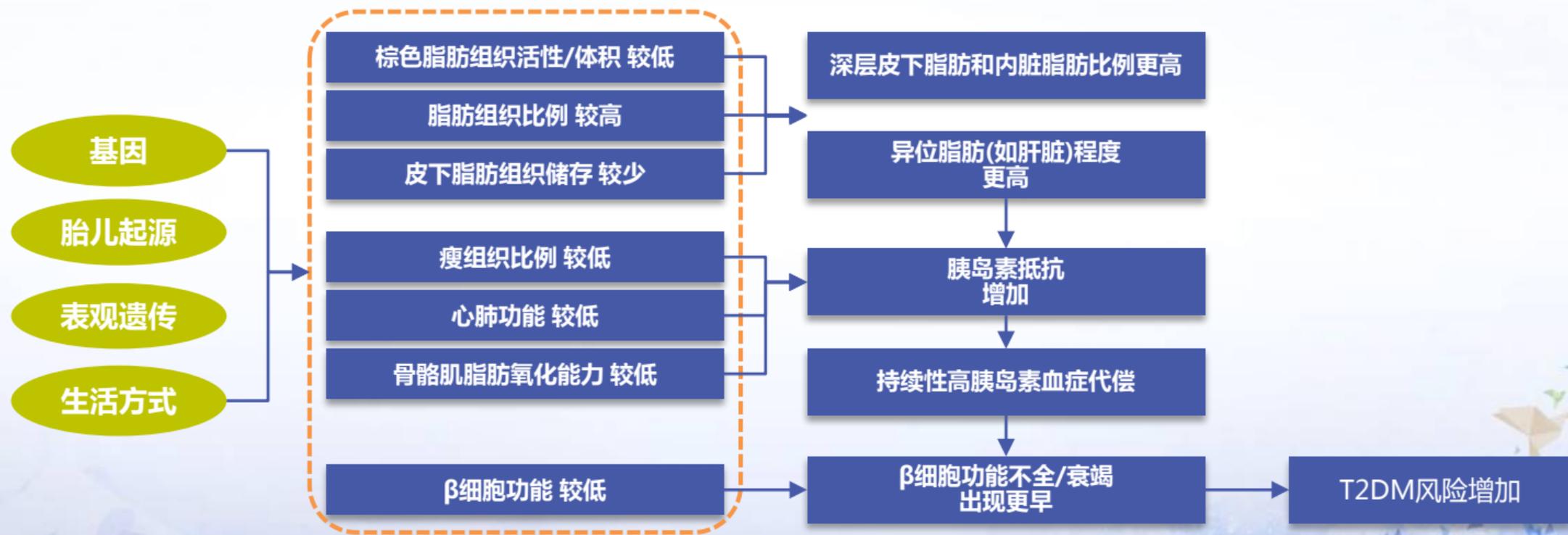
与西方国家相比，亚洲糖尿病患者存在不同的临床特征，如BMI更低、内脏脂肪比例更高、β细胞功能不足等

亚洲糖尿病表型特征

- BMI低
- 体脂高，尤其是内脏脂肪
- 中心性肥胖和代谢综合征比例高
- 炎症标志物高
- β细胞应对胰岛素抵抗的反应能力不足
- 免疫性1型糖尿病比例低
- 早发性2型糖尿病比例高
- 妊娠糖尿病比例高
- 社会差距及精神压力
- 肾脏疾病比例高
- 癌症比例高，尤其是病毒源性癌症，如肝癌



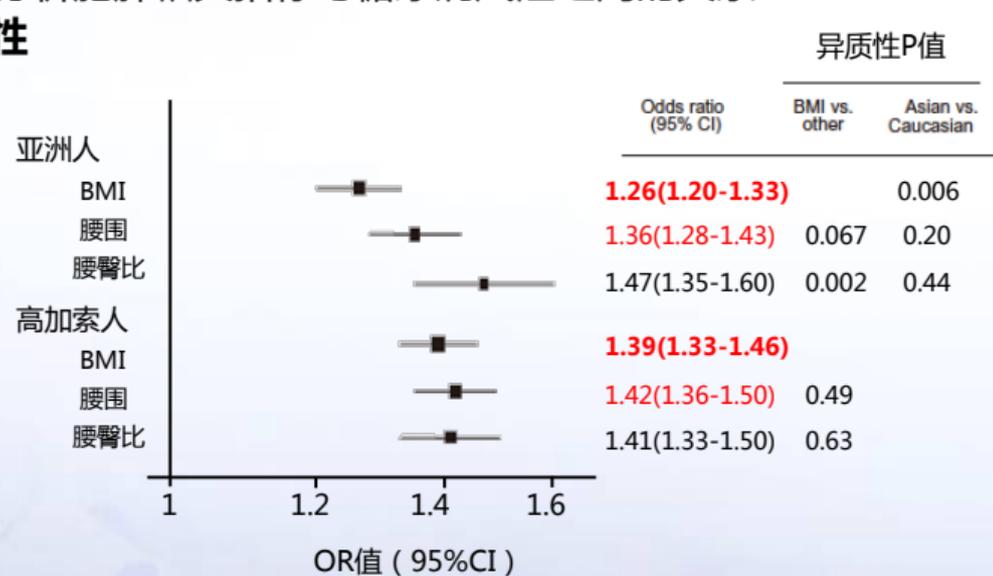
亚洲人T2DM的病理假说



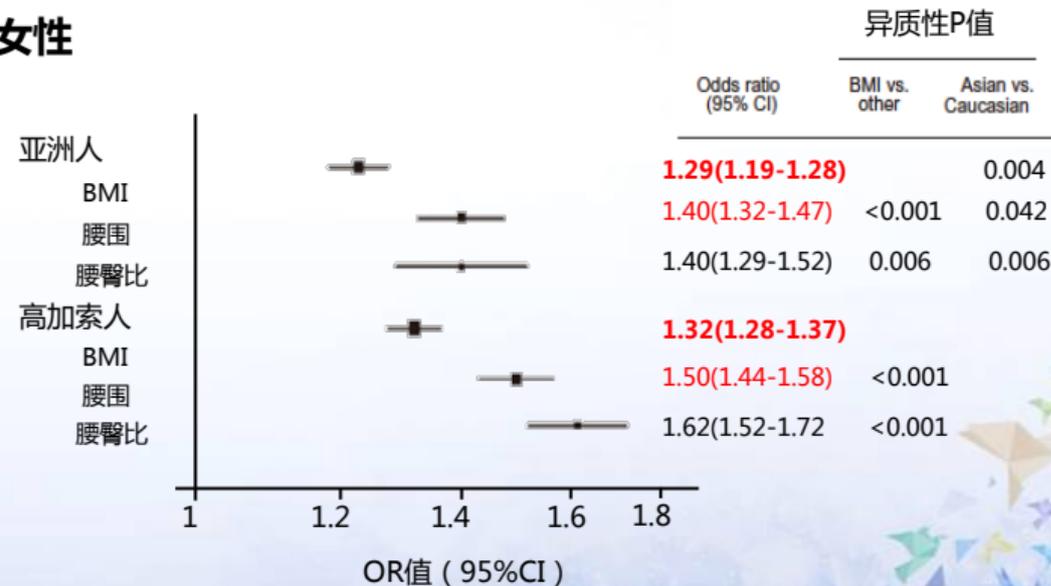
亚洲人BMI,腰围与糖尿病相关性较西方人弱

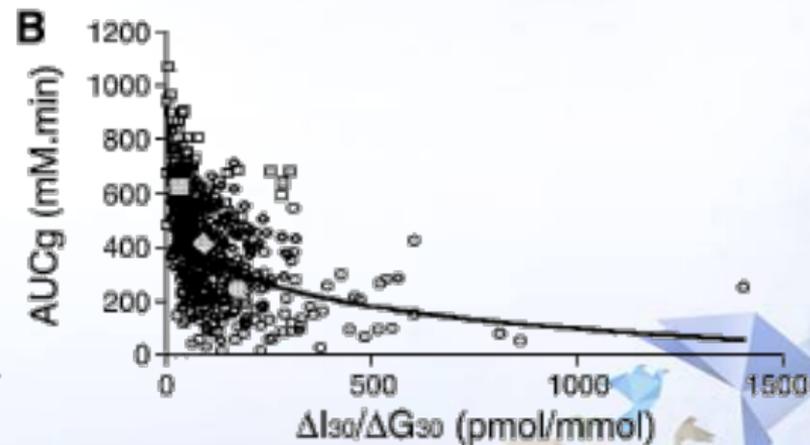
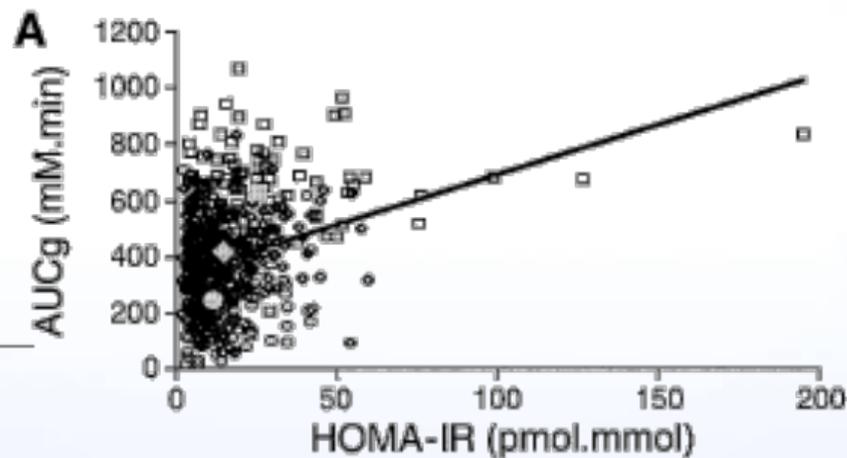
一项调查研究，亚洲肥胖合作组织 (Obesity in Asia Collaboration) 21个亚太地区跨区域参与调研，纳入超过263000人。分析肥胖相关指标与糖尿病风险之间的关系

男性



女性

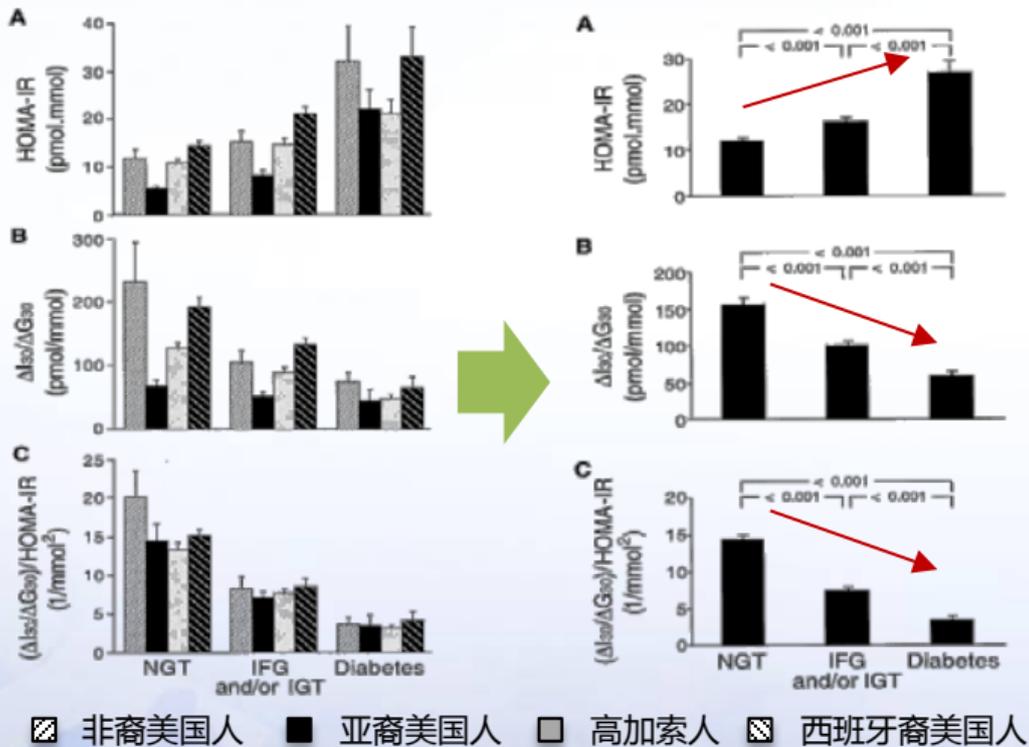




- 一项研究对四个种族的不同病理阶段 (NGT, IFG/IGT, DM) 的531例受试者进行糖代谢相关性分析
- 用AUCg来反映机体葡萄糖处置情况, $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 反映 β 细胞功能, HOMA-IR反映胰岛素抵抗。相关性分析结果显示, β 细胞功能和胰岛素抵抗对葡萄糖处置能力改变的贡献分别为29.2%, 11.0%, 提示 β 细胞功能对葡萄糖处置能力的影响更大。

02

求同存异

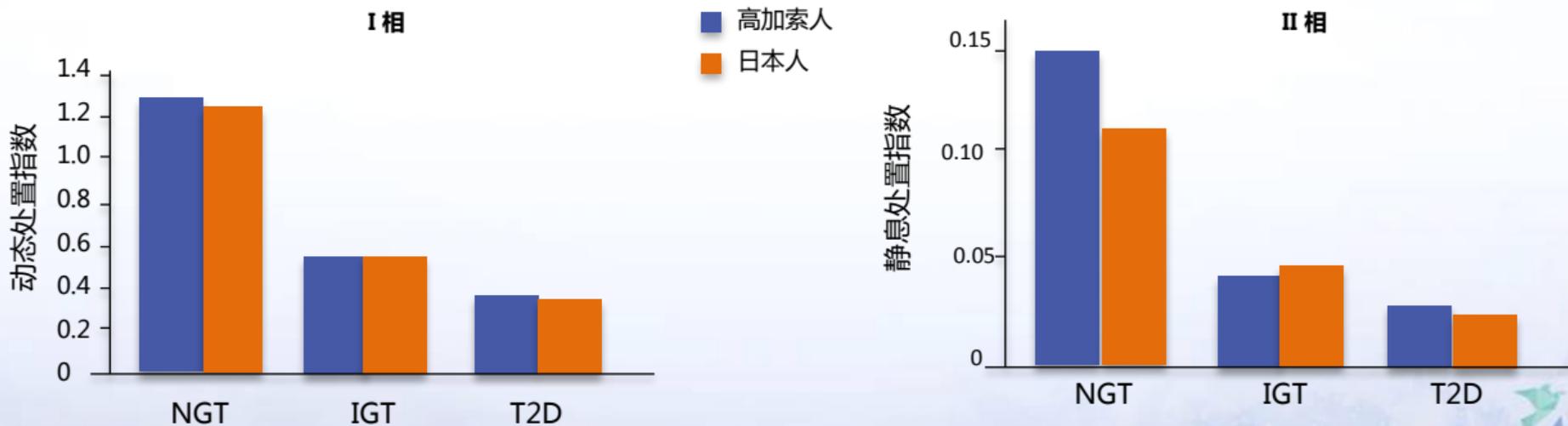


东西方人群糖尿病发病的基本机制相似:从NGT→IFG/IGT→DM

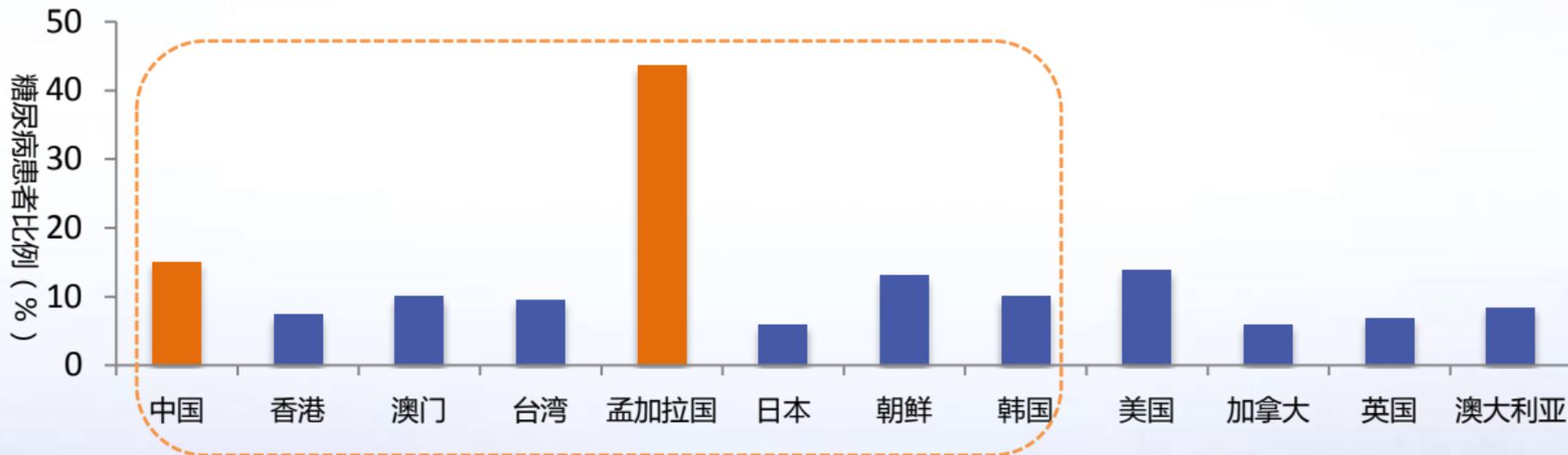
- 胰岛素抵抗升高
- β细胞功能下降
- 胰岛素反应下降

研究纳入531例无糖尿病家族史（1级亲属无糖尿病患者）的受试者，包含55例非裔美国人，66例亚裔美国人，217例高加索人，193例西班牙裔美国人。所以受试者均进行OGTT试验，诊断糖尿病患者100例，IFG和/或IGT191例，NGT240例

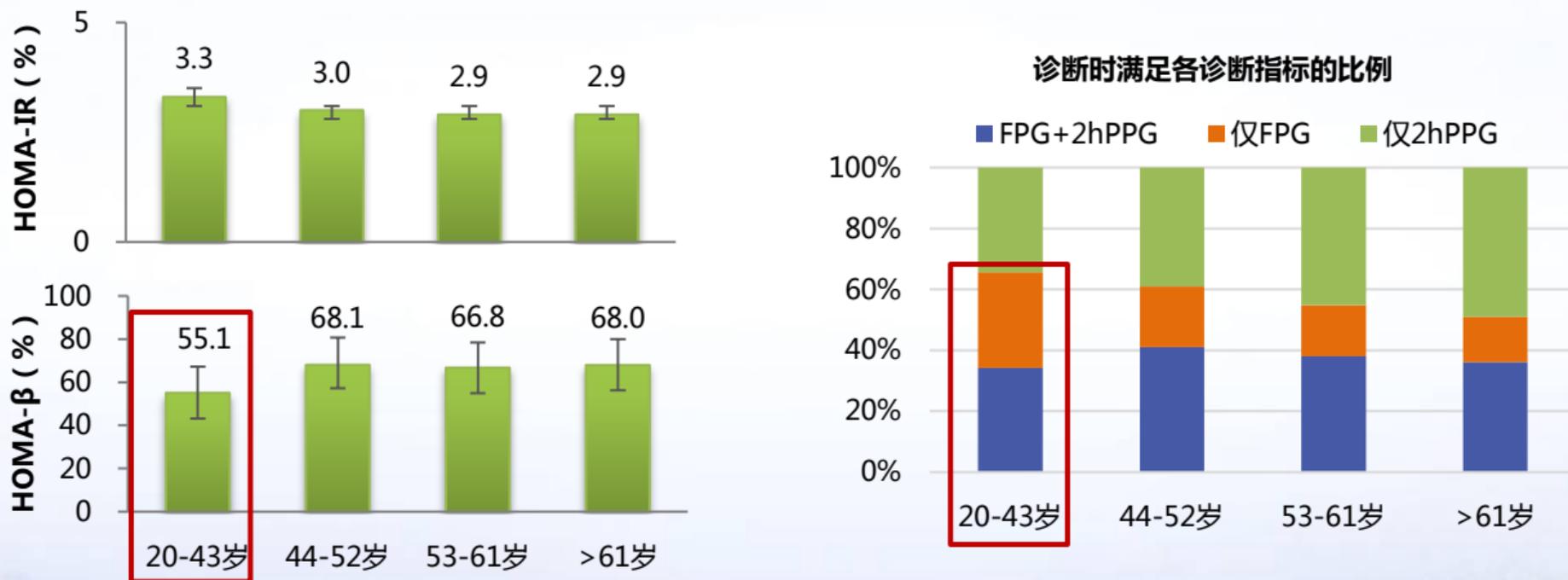
- 从NGT→IFG/IGT→DM，东西方人群胰岛素处置能力均逐渐下降，且水平相当，两组间无统计学差异。
- 动态和静态处置能力由动态和静息 β 细胞功能综合胰岛素敏感性计算而得



2011年东亚、美国和欧洲国家早发（20-39岁）糖尿病患者比例



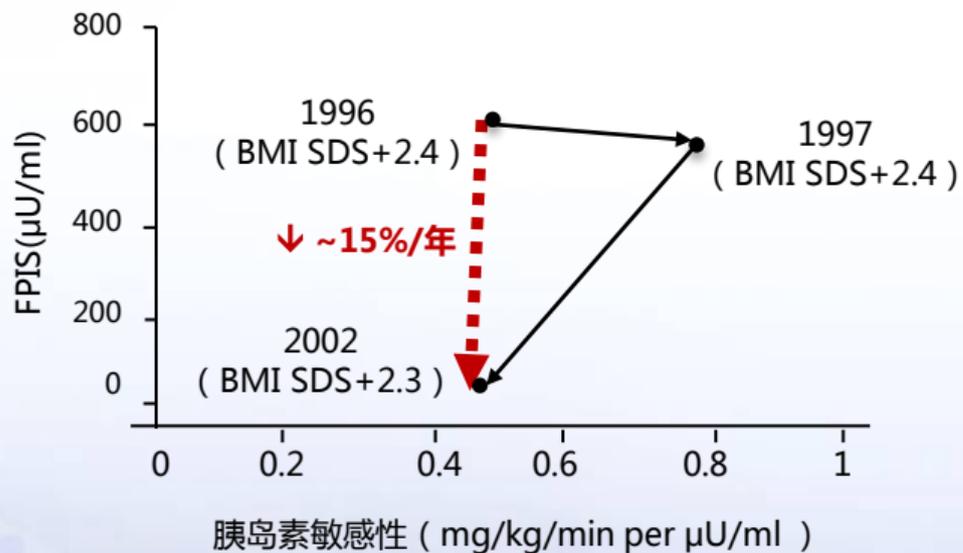
早发T2DM患者β功能受损更严重



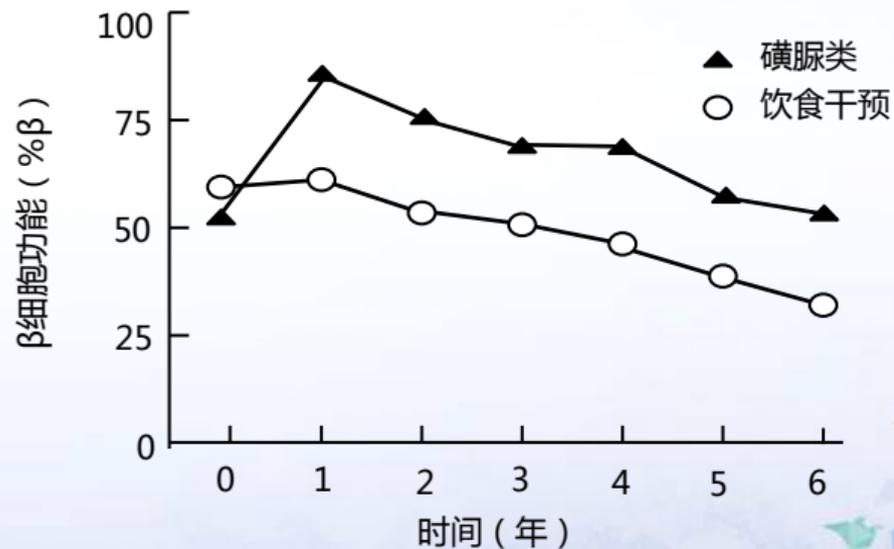
一项中国流行病学调研，纳入2801例新诊断糖尿病患者，按年龄划分4层，分析早发糖尿病患者特征。结果显示，早发（<44岁）T2DM患者β细胞功能较≥44岁的T2DM更差，且诊断时空腹血糖受损比例高于≥44岁人群

早发T2DM患者β细胞功能衰竭速度快

早发T2DMβ细胞功能以每年15%速度降低



迟发T2DMβ细胞功能以每年6%速度降低

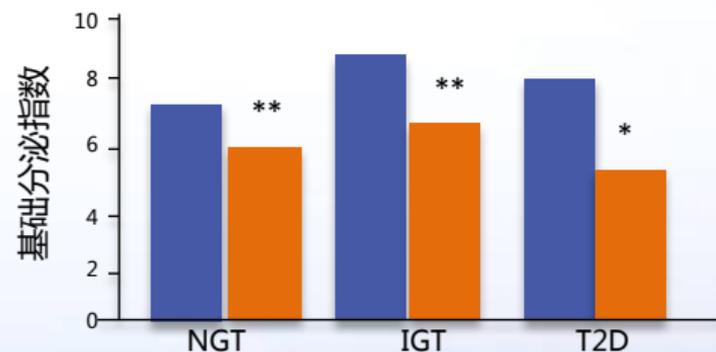
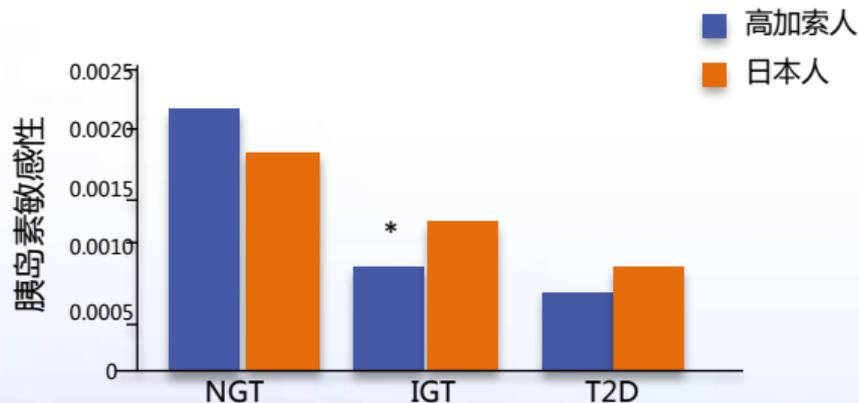


1. Gungor N, et al. J Pediatr. 2004 May;144(5):656-9.

2. U.K. prospective diabetes study 16. Diabetes. 1995 Nov;44(11):1249-58.

糖尿病各病程阶段，亚洲人基础胰岛素分泌水平均显著低于西方人。

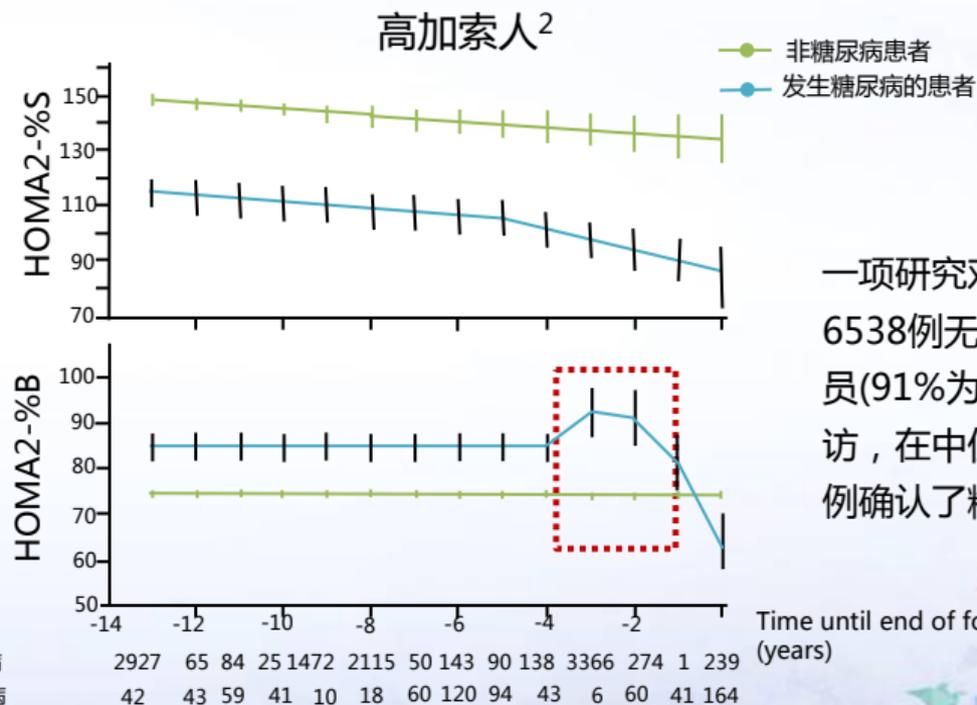
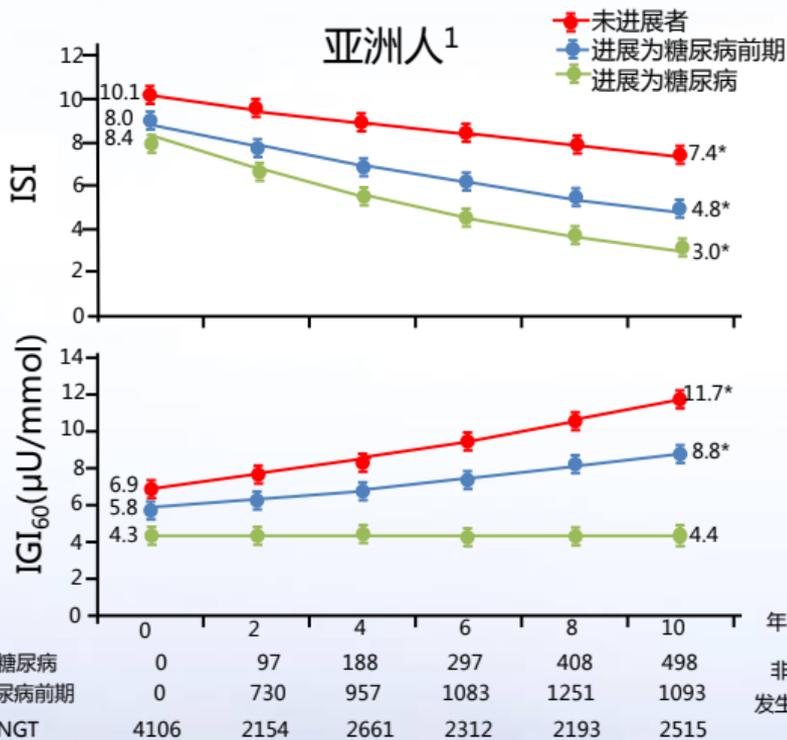
甚至在NGT人群中，东西方人胰岛素敏感性无显著性差异的前提下，亚洲NGT人群的基础胰岛素分泌水平也低于西方NGT人群



*两个人群相比P<0.05；**两个人群相比P<0.01

东西方人群糖尿病发病模式不同：亚洲人缺少β细胞功能代偿阶段

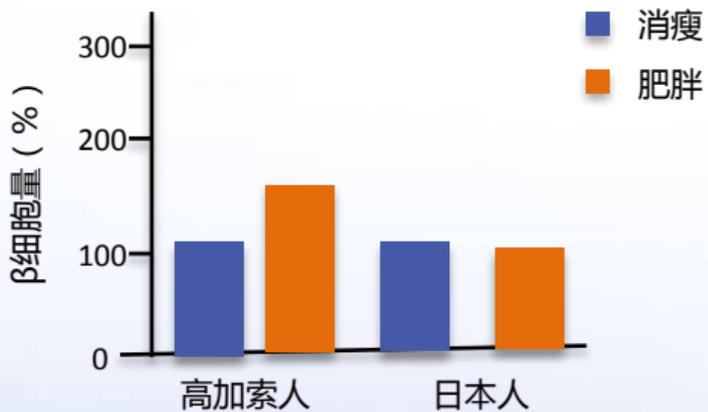
一项研究对韩国基因组和流行病学研究4106例NGT进行随访，10年后，27%发展为糖尿病前期，12%发展为糖尿病



一项研究对英国Whitehall II 6538例无糖尿病的英国公务员(91%为高加索人)进行随访，在中位随访9.7年间，505例确认了糖尿病。

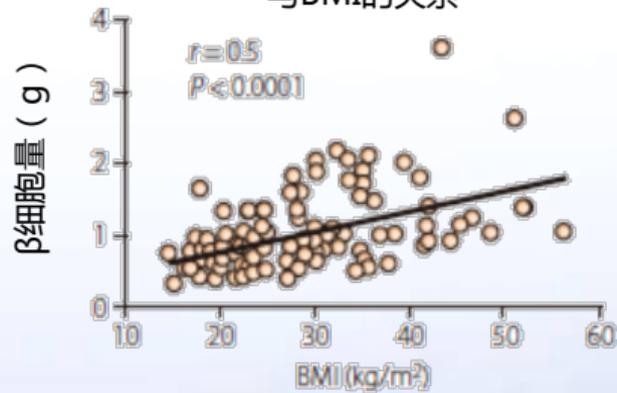
1. Ohn JH, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jan;4(1):27-34.
 2. Tabak AG, et al. Lancet. 2009 Jun 27;373(9682):2215-21.

在肥胖的非糖尿病患者中，由于胰岛素抵抗增加，高加索人的β细胞质量可增加20-50%，而亚洲人的β细胞质量没有显著变化

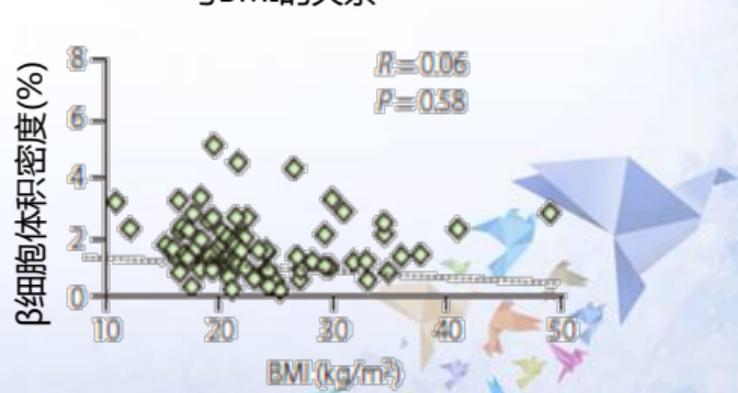


高加索人的β细胞量与BMI正相关，亚洲人β细胞量与BMI呈弱负相关，提示亚洲人应对胰岛素抵抗的代偿能力低

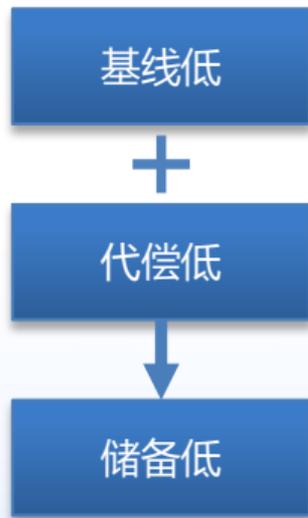
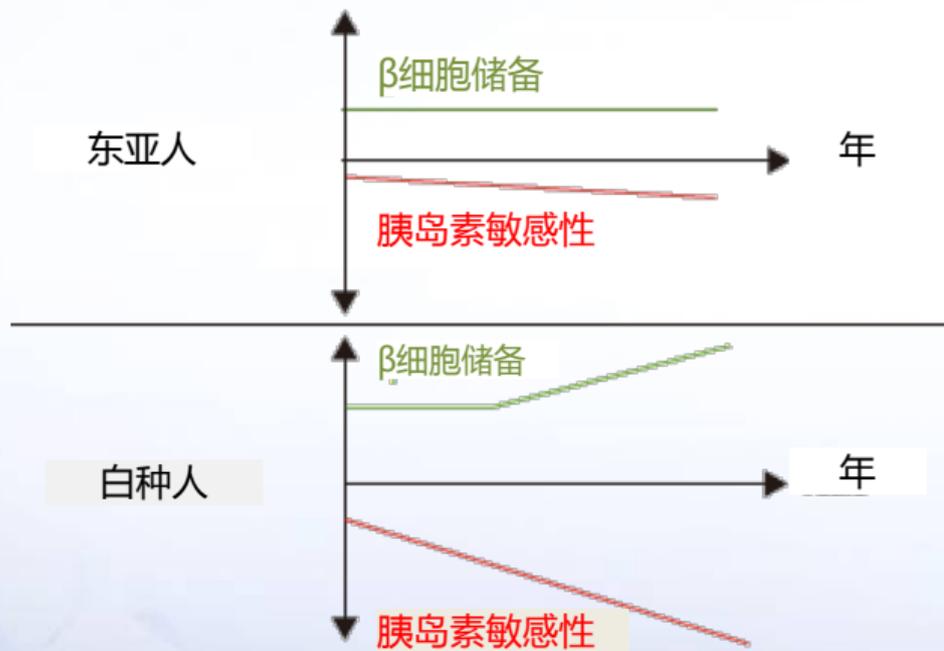
美国人β细胞量与BMI的关系



日本人β细胞量与BMI的关系



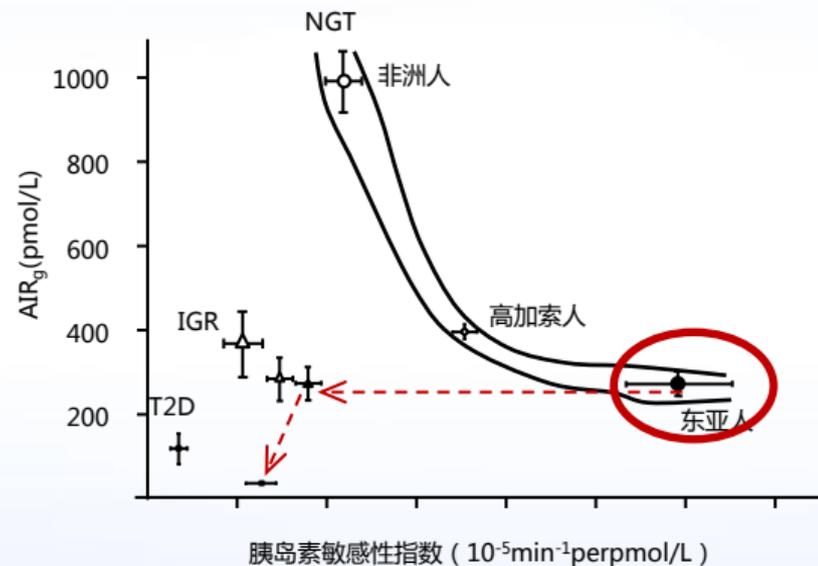
东西方人群糖尿病发病模式差异：亚洲人 β 细胞功能储备低



即使正常糖耐量的人群中，亚洲人 β 细胞功能也低于西方人

随病程进展胰岛素抵抗升高时，亚洲人 β 细胞代偿功能低

因此，与西方人相比，亚洲人 β 细胞储备能力低，应对胰岛素抵抗的能力不足



- 一项研究纳入74项队列研究3813例患者数据，其中包含19项非洲人群研究，31项高加索人群研究，24项亚洲人群研究，分析不同种族人群不同糖代谢水平下 β 细胞功能，胰岛素抵抗水平
- **亚洲人 β 功能水平低于同阶段其他人群。在IGT至DM阶段，胰岛素分泌能力急速下降，提示亚洲人 β 细胞轻微受损即可导致糖尿病**

东西方人群糖尿病发病机制相似

- β 细胞功能下降均是糖尿病发生发展的主要原因

东西方人群糖尿病发病模式不同

- 亚洲人 β 细胞功能受损早：T2DM发病年轻化
- 亚洲人 β 细胞功能储备低：基础水平低，代偿能力

03

量体裁医

β 受损早，发病早

- 及早筛查



功能储备低，进展快

- 及早干预
- β 细胞保护药物干预





ADA 2000年提出一系列指标，满足指标的美国青少年儿童应进行T2DM筛查¹

应进行T2DM检测的青少年：

- 超重 (BMI>相应年龄值、性别的第90百分位) 且符合以下任何一条
 - 有T2DM家族史 (一级或二级亲属患有T2DM)
 - **种族 (亚裔, 印第安人, 非裔, 西班牙族)**
 - 有胰岛素抵抗表现或病症 (黑棘皮病, 高血压, 高脂血症, PCOS)
 - 极度肥胖 (BMI>99.5%)



中华医学会糖尿病学分会

CDS 2013指南要求具有高危因素的中国青少年儿童进行T2DM筛查，首次筛查结果正常者需每3年复查²

具有高危因素的青少年：

- 超重 (BMI>85%) 或肥胖 (BMI>95%) 且符合以下任何一条
 - 一级或二级亲属有T2DM家族史
 - 存在胰岛素抵抗相关临床状态 (如：黑棘皮病, 高血压, 高脂血症, PCOS)
 - 母亲怀孕时有糖尿病史或被诊断为妊娠糖尿病

1. Reinehr T, et al. World J Diabetes, 2013. 4(6): p. 270-81.

2. CDS. 中国2型糖尿病防治指南. 2013

- 成年糖尿病高危人群，不论年龄大小，宜及早开始进行糖尿病筛查
- 除年龄外无其他糖尿病危险因素的人群，宜在年龄 ≥ 40 岁时开始筛查

成年（ >18 岁）高危人群：具有下列任何一个及以上的糖尿病危险因素者

- **年龄 ≥ 40 岁**

- 高血压，或正在接受降压治疗

- **有糖调节受损史**

- 血脂异常，或正在接受调脂治疗

- 超重（ $BMI \geq 24\text{kg/m}^2$ ）或肥胖（ $BMI \geq 28\text{kg/m}^2$ ）和（或）中心型肥胖（男性腰围 $\geq 90\text{cm}$ ，女性腰围 $\geq 85\text{cm}$ ）

- 动脉粥样硬化性心脑血管疾病患者

- 静坐生活方式

- 有一过性类固醇糖尿病病史者

- 一级亲属中有2型糖尿病家族史

- 多囊卵巢综合征（PCOS）患者

- 有巨大儿（出生体重 $\geq 4\text{kg}$ ）生产史或妊娠糖尿病史的妇女

- 长期接受抗精神病药物和（或）抗抑郁药物治疗的患者

β 受损早，发病早

- 及早筛查



功能储备低，进展快

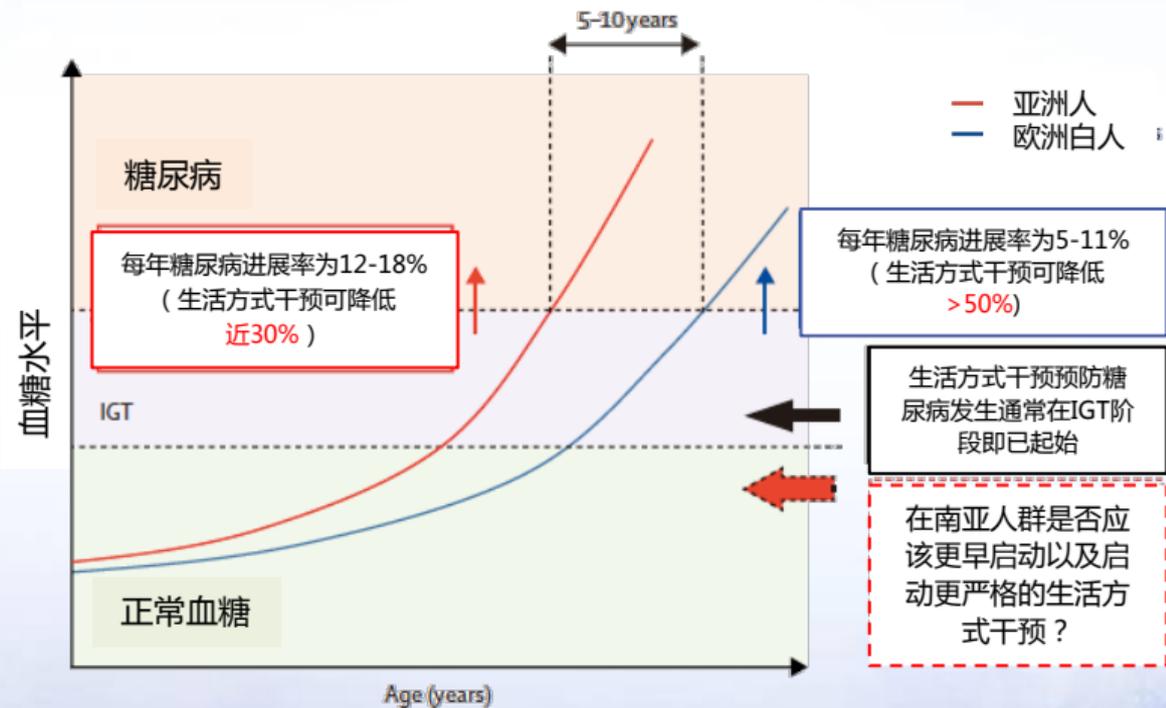
- 及早干预
- β 细胞保护药物干预



A Consensus of Key Opinion Leaders on the Management of Pre-diabetes in the Asia-Pacific Region

- 筛查和诊断：在 ≥ 35 岁和/或有高危风险的个体中进行筛查
- 非药物治疗（生活方式干预）
 - 减少单糖摄入
 - 减少脂肪摄入，特别是饱和脂肪
 - 减少反式脂肪酸摄入
 - 较基线减重5-10%
 - 以减重为目标减少总热量摄入
 - 每周运动5-7次，每次至少30分钟
- 药物干预：生活方式干预3-6月无效时可起始药物干预

亚洲人生活方式干预效果弱于西方人



β细胞功能下降存在逆转的可能

可逆性β细胞功能障碍

不可逆性β细胞功能衰竭

糖尿病病程 (年)

可逆因素

- 急性糖毒性
- 急性脂毒性

持续刺激

如何逆转？

ROS
内质网应激
β细胞凋亡

不可逆因素

- 炎症
- 细胞因子
- Amyloid
- 持续糖/脂毒性

研究	病例数	平均年龄 (岁)	平均病程 (年)	基线HbA1c (%)	强化治疗疗程 (天)	治疗后缓解*比例 (%)
• 新诊断T2DM						
Ilkova et al. ¹	13	50	新诊断	11.0	14	92.3
Li et al. ²	138	49	新诊断	10.1	6.3 ± 3.9	91.3
Ryan et al. ³	16	52	新诊断	11.8	14-21	88.9
Chen et al.	187	51	新诊断	11.0	14-21	80.0
• 已诊断T2DM						
Park ⁵	91	54	7.2	13.2	53.6 ± 39	34.4

*治疗后缓解：强化治疗后不依赖治疗血糖达到正常范围

1. Ilkova, H, et al. Diabetes Care, 1997;20(9): 1353-6.

2. Y. Li, et al. Diabetes Care, 2004. 27(11): 2597-602.

3. Ryan EA, et al. Diabetes Care, 2004;27(5): 1028-32.

4. A. Chen, et al. Diabetes Care, 2012. 35(3): 474-81.

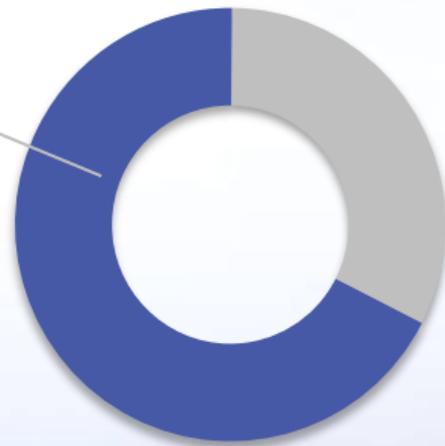
5. Park S, et al. Diabetes Metab Res Rev, 2003;19(2):124-30.

解除糖毒性可改善HbA1c轻度升高患者的β细胞功能

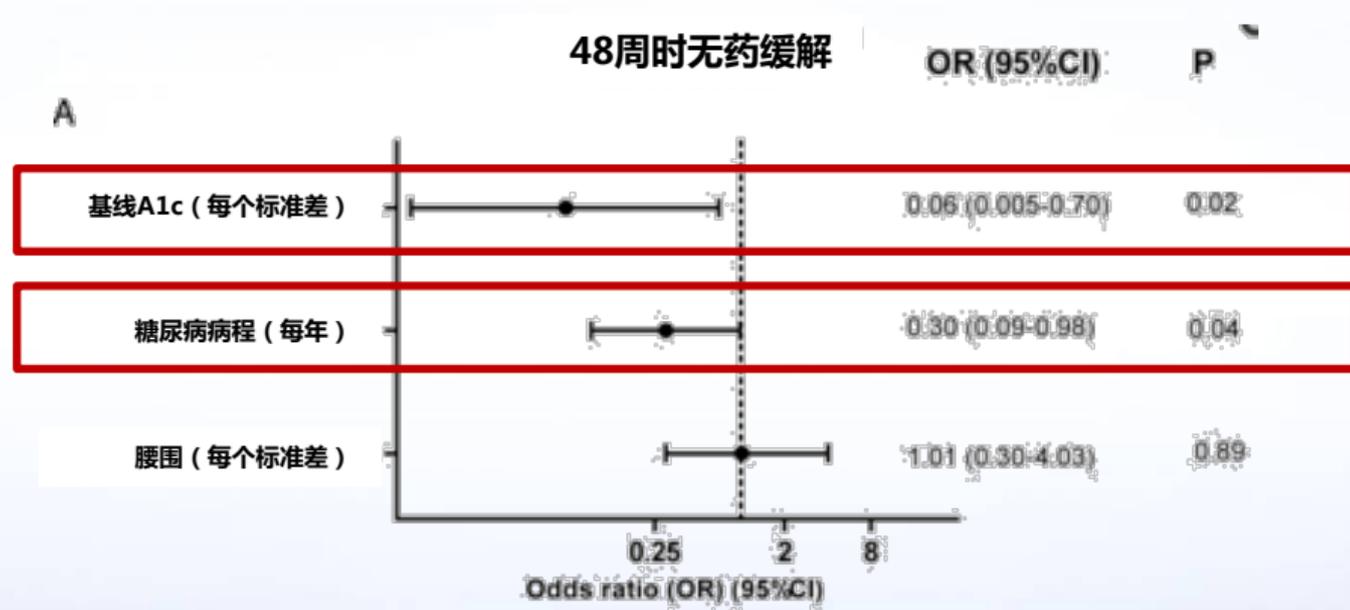
- FPG > 5.6mmol/L时即有I相胰岛素分泌受损¹，提示血糖水平轻度升高的患者即存在糖毒性
- 一项研究在HbA1c ≤ 9%的T2DM患者中进行4-8周的胰岛素强化治疗，结果显示，治疗后67.6%患者可达到缓解

病例数	34
平均年龄 (岁)	56.4±10.2
平均病程 (年)	5.9±6.6
基线HbA1c (%)	7.0±0.8
使用1-2种OAD治疗比例 (%)	94.1%

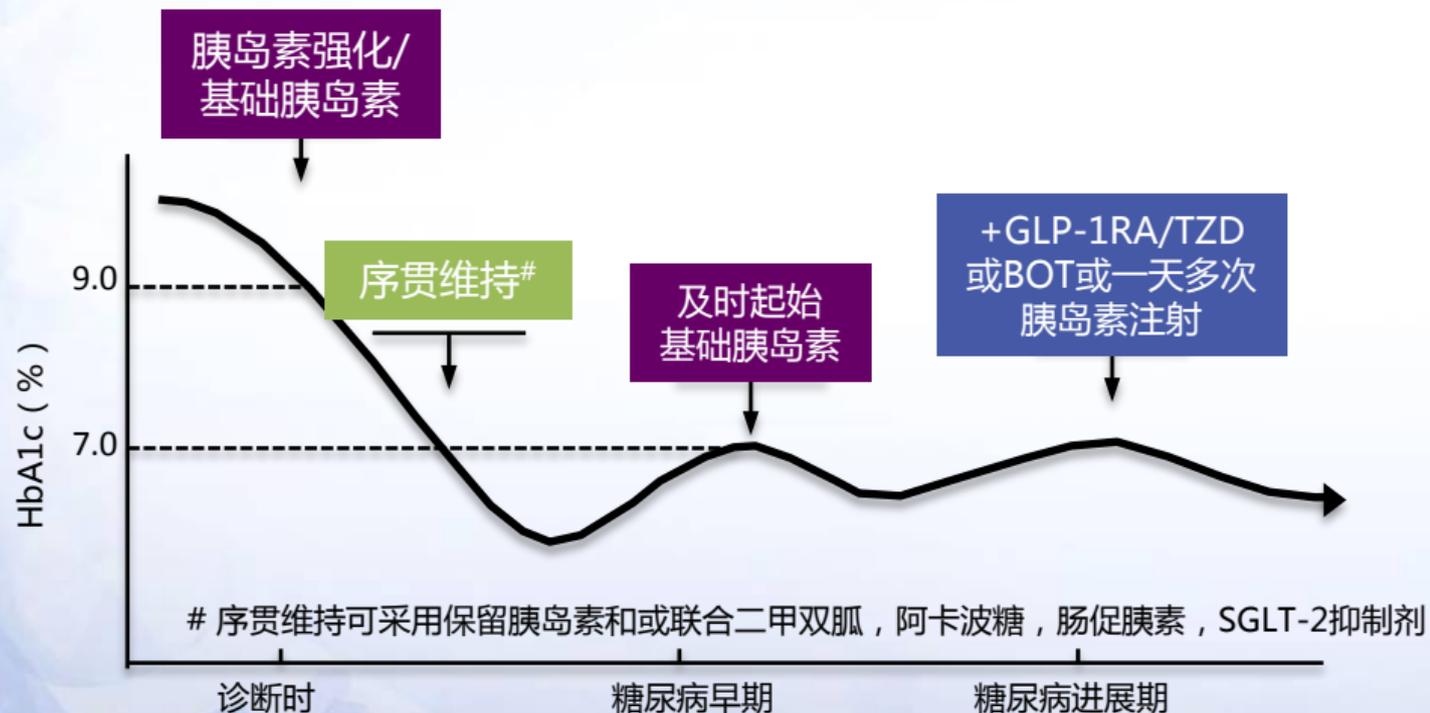
67.6%
治疗缓解



*治疗缓解：强化治疗后不依赖治疗空腹血糖 < 7.0mmol/L



一项研究对25例糖尿病早期（病程≤7年）接受4周胰岛素强化治疗后安慰剂治疗48周的患者数据进行分析。以不依赖药物治疗HbA1c<6.5%作为T2DM缓解标准。分析T2DM缓解的影响因素



治疗路径遵循的两个关键策略：

1. 解除糖毒性

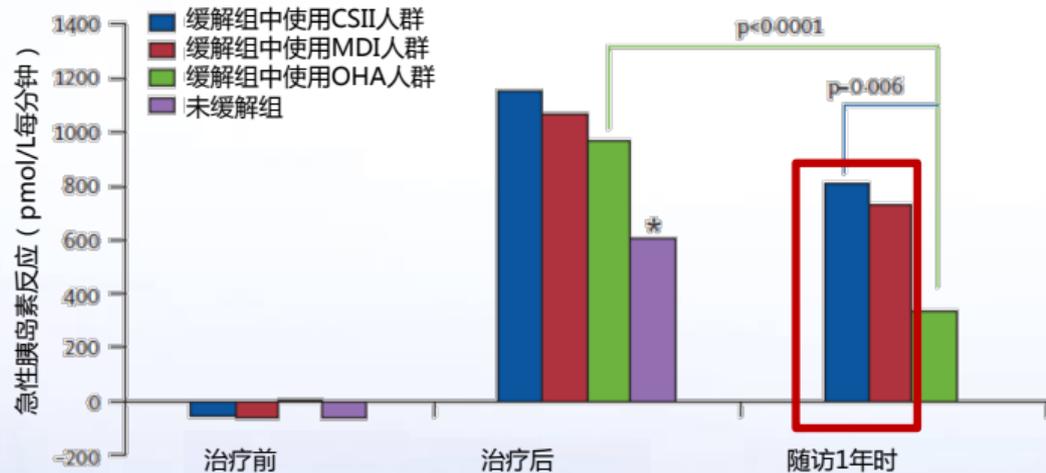
- ① 早期 (含新诊断HbA1c>9%) 采用胰岛素强化快速解除糖毒性
- ② 病程早期结合其他降糖药 (饮食运动和OAD) 序贯维持或接近正常血糖水平
- ③ 进展期结合其他降糖药 (多为GLP-1RA等新型降糖药或采用多次胰岛素注射) 及时纠正血糖恶化

2. 尽量选择具有β功能保护的药物

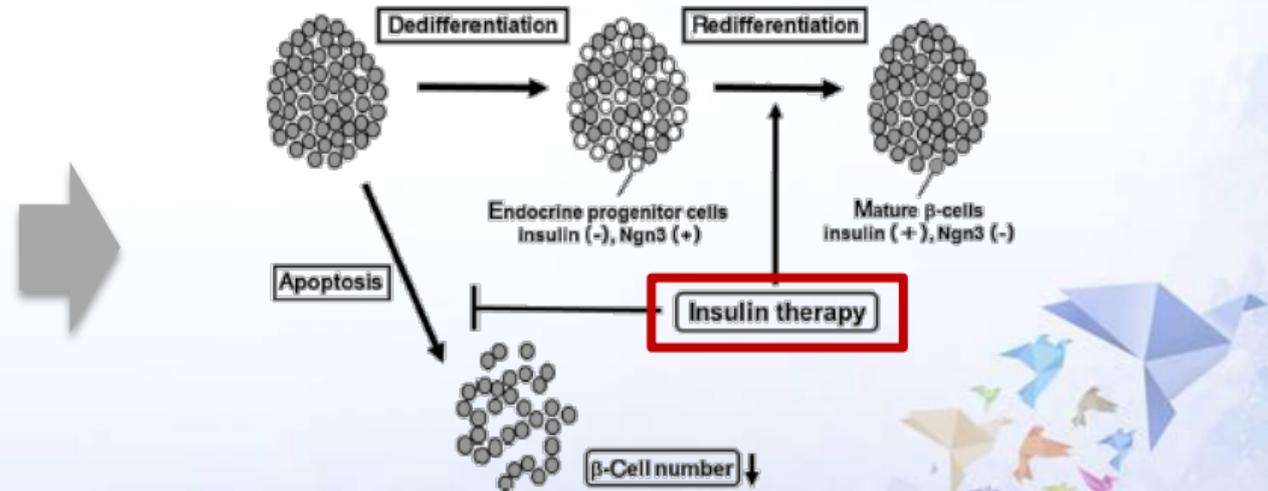
- ① 胰岛素
- ② 肠促胰素类

强化治疗: 胰岛素有更好的β功能保护作用

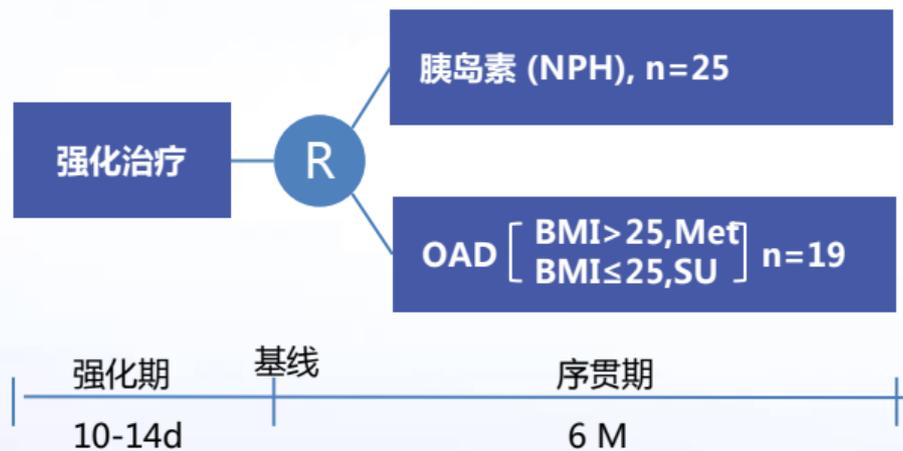
多次胰岛素注射和胰岛素泵强化治疗对β细胞功能改善程度类似，但均优于OAD强化治疗



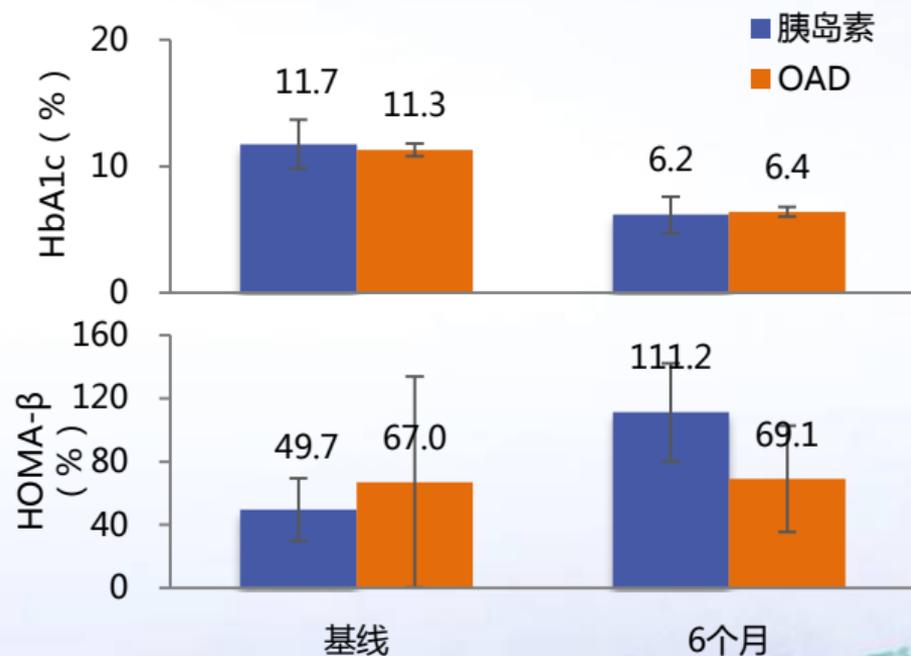
胰岛素具有独特的β细胞功能保护机制，可抑制β细胞凋亡，并促进去分化的β细胞再分化

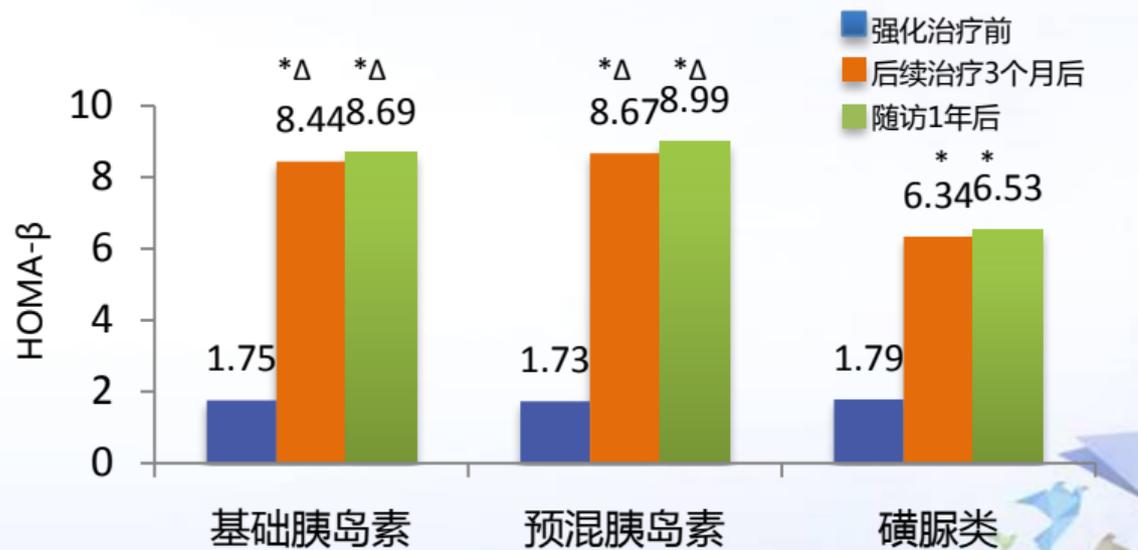
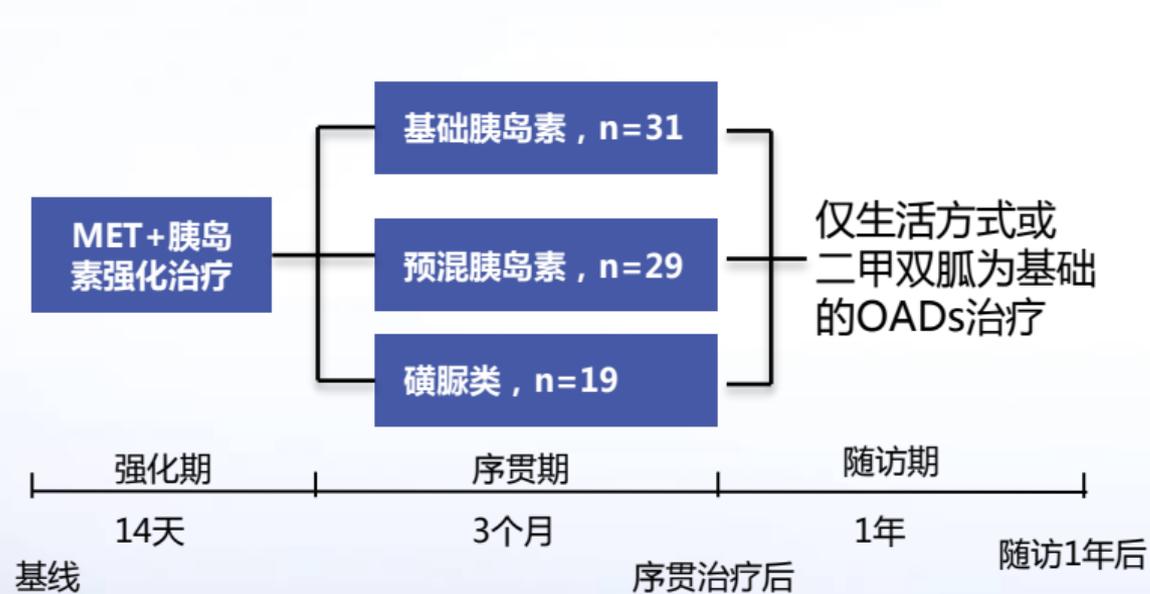


1. Weng J, et al. Lancet, 2008. 371(9626):1753-60.
2. Kaneto H, et al. J Diabetes, 2016. 8(2):183-9.

含胰岛素的序贯治疗 β 细胞功能改善更显著

一项研究纳入50例新诊断T2DM患者
(FPG>16.7mmol/L), 予10-14天**胰岛素强化**治疗后, 随
机予胰岛素或OAD序贯治疗



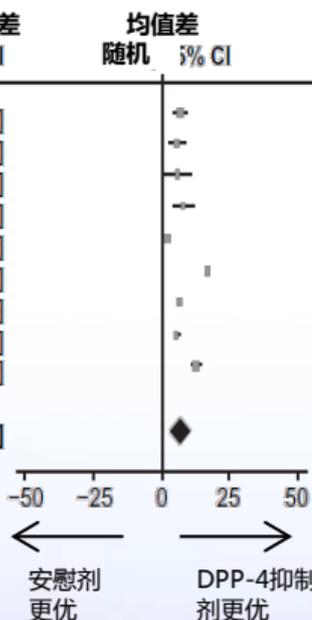
含胰岛素的序贯治疗 β 细胞改善更显著

*与强化治疗前相比, $P < 0.05$; Δ 与磺脲类后续治疗组相比, $P < 0.05$

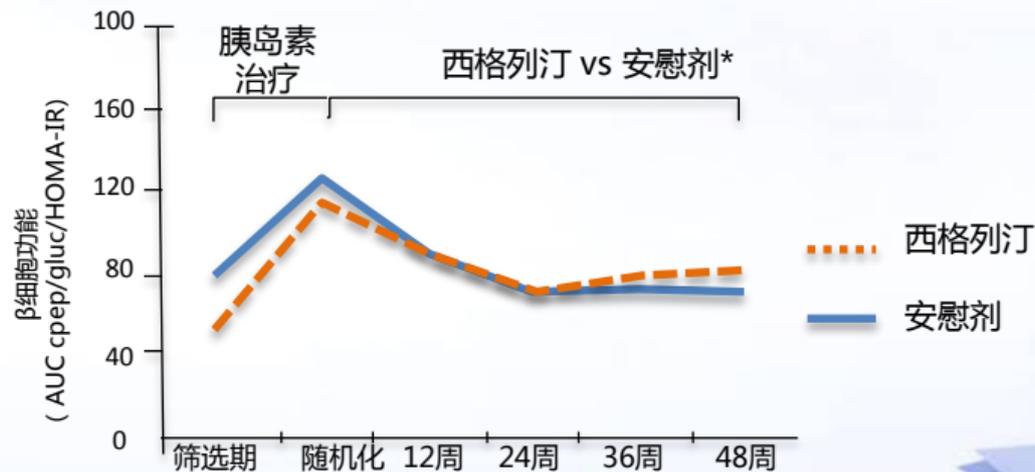
90例新诊断T2DM患者口服**二甲双胍联合胰岛素强化治疗**14天后, 随机分为三个组后续治疗3个月之后, 药物用量少, 胰岛功能良好者仅予以生活方式干预, 生活方式不足以维持正常血糖者予以二甲双胍为基础的口服药物治疗; 随访一年, 观察血糖、HOMA- β 等指标的变化。

采用DPP-4i序贯治疗有潜在β功能保护作用

研究或亚组	DPP-4抑制剂			安慰剂			权重	均值差	
	均值	标准差	总数	均值	标准差	总数		随机, 95% CI	随机, 95% CI
Kaku 2011 ²⁸ (alogliptin)	6.99	11.22	113	0.06	9.68	115	9.8%	6.93	[4.21-9.65]
Seino 2011 ²⁶ (alogliptin)	5.41	10.88	79	-0.37	9.43	75	9.6%	5.78	[4.21-9.65]
Seino 2012 ²⁹ (alogliptin)	6.46	14.43	96	0.34	18.88	100	8.7%	6.12	[1.43-10.81]
Seino 2011a ²⁷ (alogliptin)	7.44	11.3	80	-0.6	11.39	75	9.4%	8.04	[4.47-11.61]
Kawamori 2012 ³⁰ (linagliptin)	1.65	3.1	159	-0.49	4.19	80	10.4%	2.14	[1.10-3.18]
Owens 2011 ³¹ (linagliptin)	7.8	2.5	792	-9.1	4.3	263	10.5%	16.90	[16.35-17.45]
Pan 2012 ²³ (saxagliptin)	12.1	1.9	284	5.4	1.96	284	10.5%	6.70	[6.38-7.02]
Mohan 2009 ¹⁴ (sitagliptin)	8	4.1	352	2.6	2.6	178	10.5%	5.40	[4.83-5.97]
Nonaka 2008 ²⁵ (sitagliptin)	9.5	3.4	75	-3.1	3.1	76	10.4%	12.60	[11.56-13.64]
Total (95% CI)			2,030			1,246	100.0%	7.90	[4.29-11.51]



对9项亚洲人中应用DPP-4i治疗的结果进行荟萃分析, 结果显示, 在亚洲人群中, 与安慰剂相比, DPP4i可显著改善β细胞功能

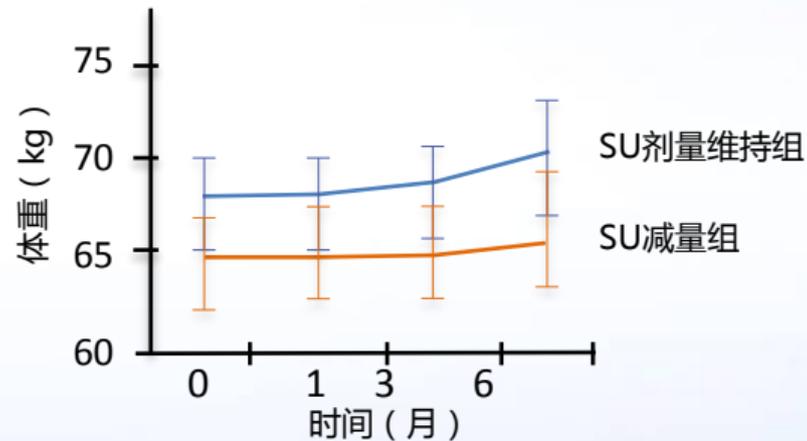
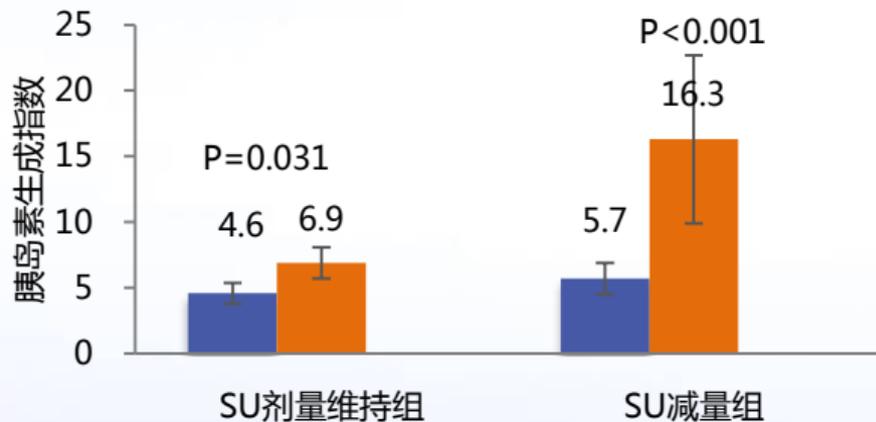


一项研究纳入37例病程 6.0 ± 6.4 年的T2DM患者, 接受0-2种OAD治疗HbA1c $7.0 \pm 0.8\%$, 予4-8周胰岛素强化治疗。治疗后缓解 (FPG <7.0 mmol/L) 的21例糖尿病患者随机接受二甲双胍+DPP-4i (n=10) 或二甲双胍+安慰剂 (n=11) 治疗。48周后, 西格列汀组β功能数值高于安慰剂组

1. X. Cai, et al. J Diabetes. 2015;7(3): 347-59.

2. R. Retnakaran, et al. Diabetes Obes Metab. 2010;12(10): 909-15.

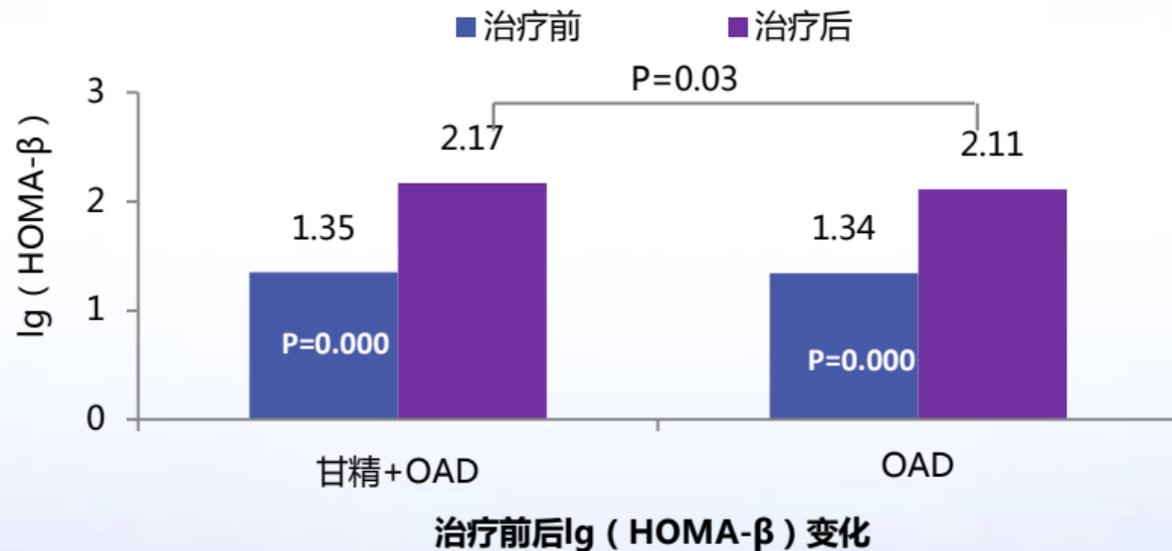
OAD治疗血糖控制不佳及时加用基础胰岛素 有助于 β 细胞功能改善



研究纳入57例使用SU类治疗>2年, HbA1c>7%的T2DM患者, 随机分为SU剂量维持组 (n=31), SU减量组 (n=26), 两组患者均加用基础胰岛素治疗6个月。6个月后, SU减量组中42.3%停用SU, 57.7%SU减量50%以上。两组HbA1c降低水平相似, 胰岛素用量也相似。但SU减量组体重减少更多, 胰岛素生成指数改善更显著

及时起始胰岛素治疗，更好改善 β 细胞功能

及时起始胰岛素治疗可显著提高HOMA- β 水平，保护内源性胰岛素的分泌，改善 β 细胞功能



125例新诊断2型糖尿病患者 (FPG \geq 9.0mmol/L , HbA1c \geq 9.0%) 分别接受甘精胰岛素+OAD或单纯OAD治疗，并进行为期1年的随访

1

β 细胞功能是东西方糖尿病表型差异的根本原因。亚洲糖尿病患者 β 细胞功能受损早，储备能力弱，提示亚洲糖尿病管理应尤其重视 β 细胞功能保护

2

强化降糖解除糖毒性是保护 β 功能的重要方式之一，强化-序贯-联合治疗模式有助于解除糖毒性，保护 β 细胞功能

3

针对亚洲人 β 细胞功能的弱点，亚洲人应该探索发展适合亚洲人的糖尿病治疗策略，胰岛素，肠促胰素类药物具有降糖外的 β 细胞功能保护作用，应作为优先选择

THANK YOU

菲越论道
2017
BEYOND FORUM
论今思辩 道本合鸣