

以 β 细胞为核心的诊疗模式在临床中的应用

菲
越
2017
BEYOND FORUM
论今思辨 道本合鸣
菲
越
论
道

4M编号：SACN.DIA.17.06.4143 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

从 β 细胞再认识糖尿病发病机制

02

以 β 细胞为核心的个体化诊断模式

03

以 β 细胞为核心的个体化治疗方案

01

从 β 细胞再认识糖尿病发病机制

回归糖尿病定义看疾病本质

糖尿病是一种**胰岛素作用受损**或**胰岛素分泌下降**引起的
以**高血糖**为特征的代谢障碍疾病

本质

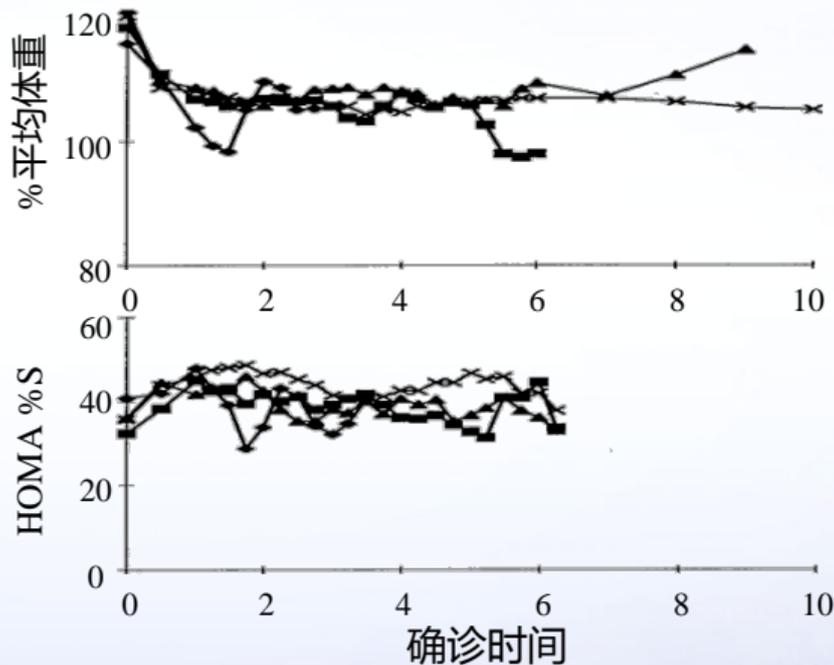
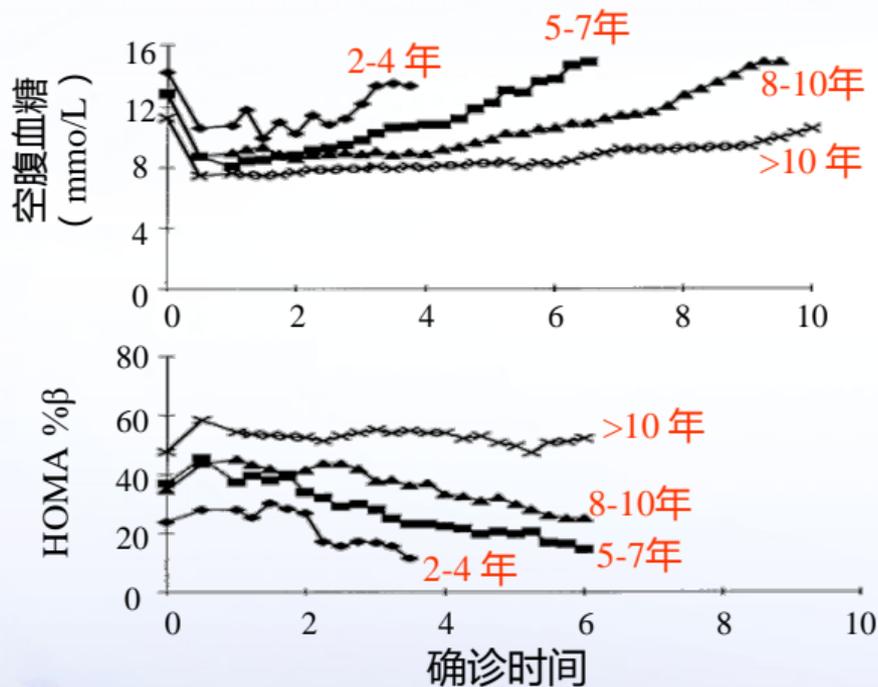
胰岛 β 细胞功能受损

致病因素

胰岛素抵抗

根据糖尿病的疾病本质，
以 **β 细胞为核心**的糖尿病诊疗是否能够实现更好的血糖控制？

胰岛素缺乏而非抵抗决定糖尿病的进展



糖尿病发病过程中，胰岛β细胞数量呈进行性减少²

传统观点

β细胞凋亡导致细胞数量的减少及功能异常³，从而引起2型糖尿病患者体内胰岛素分泌减少

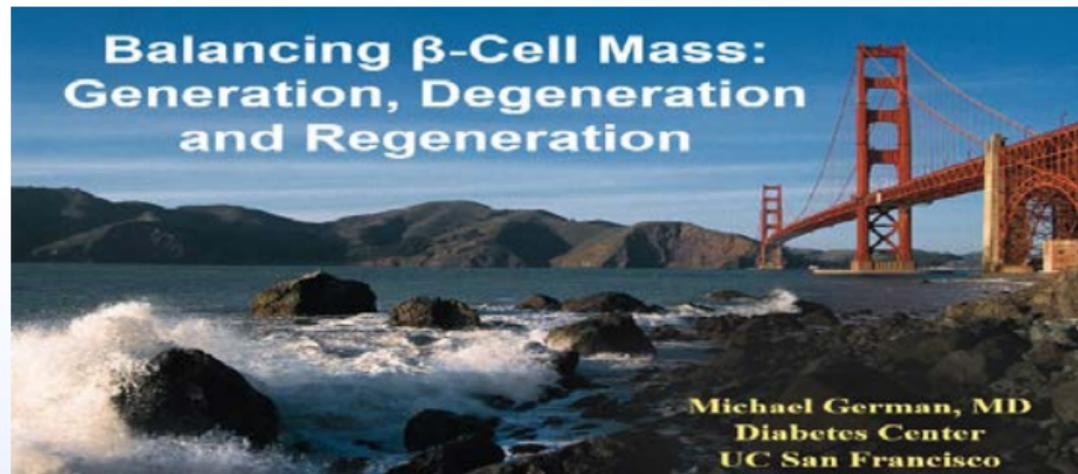
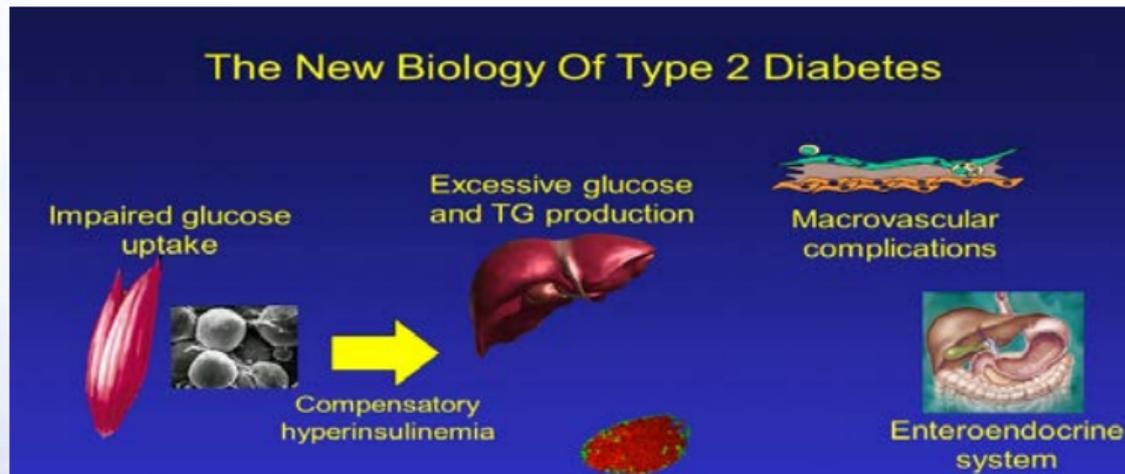


1. Levy J, et al. Diabet Med 1998,15(4):290-296 ; 2. Clark A, et al. Diabetes Res 1988,9(4):151-159 ; 3. Butler PC, et al. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007,3(11):758-768

β 细胞去分化是 β 细胞缺陷的重要病理生理机制之一

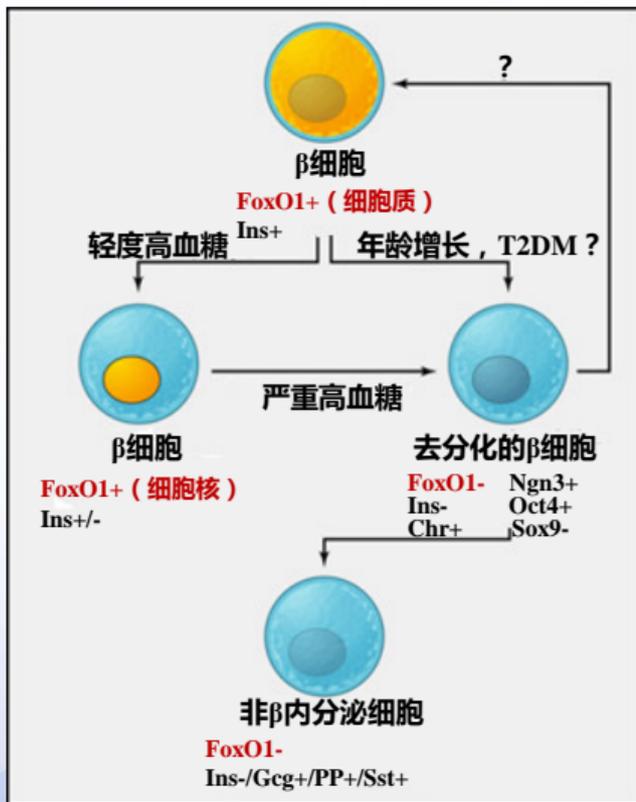
2014 EASD Claude Bernard奖 “The new biology of diabetes” 认为，长久以来人们认为 β 细胞在糖尿病进展中逐渐丢失和死亡，但最新研究发现，它们实际上只是处于休眠状态，此时的 β 细胞暂时退化为无功能细胞状态，但仍可能被唤醒并恢复胰岛素分泌功能

2016 EASD Albert Renold奖 “ β 细胞稳态、形成、退化与再生” 演讲中，讲者提到去分化 (Dedifferentiation) 是 β 细胞缺陷的重要原因，从而导致胰岛素分泌不足



有研究观点提出胰岛 β 细胞缺陷的三大原因：数量下降、凋亡增加、去分化，其中 β 细胞去分化是 β 细胞功能下降的主要原因之一

FoxO1失活可使β细胞去分化，成为非β内分泌细胞



β细胞



FoxO1 失活

非β内分泌细胞
(如α细胞)

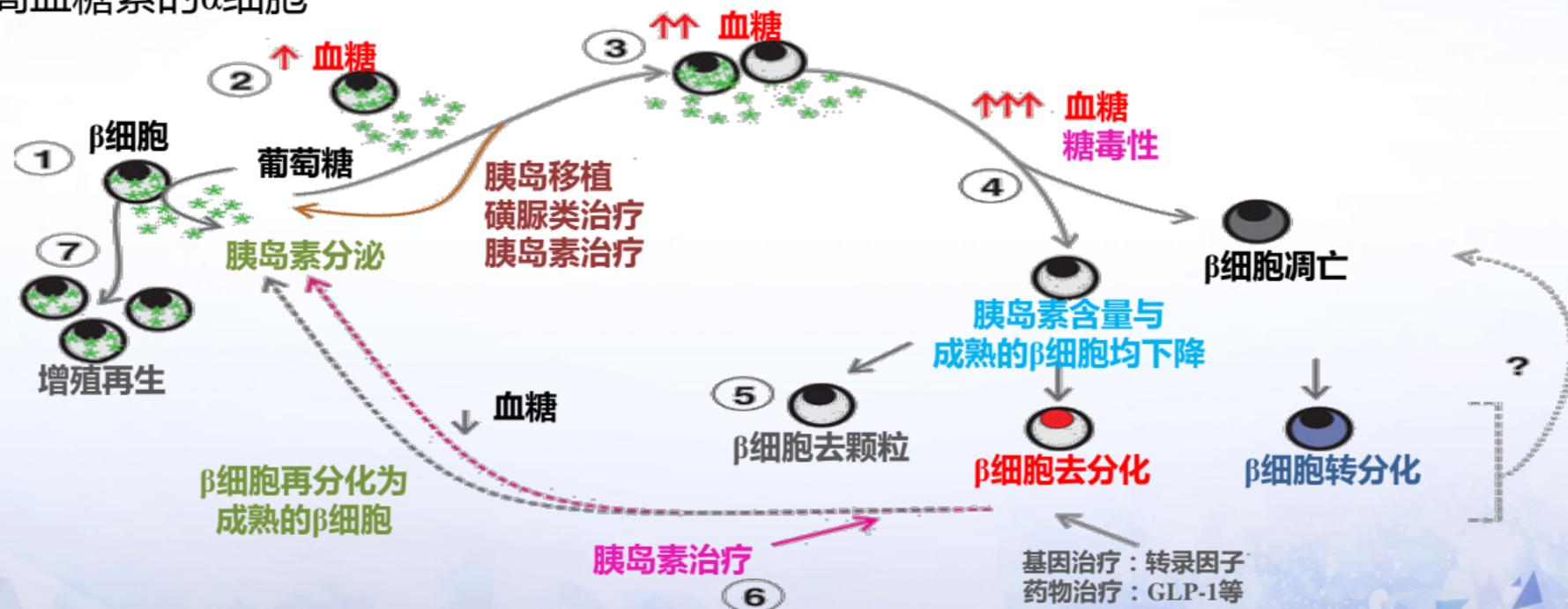
β细胞衰竭



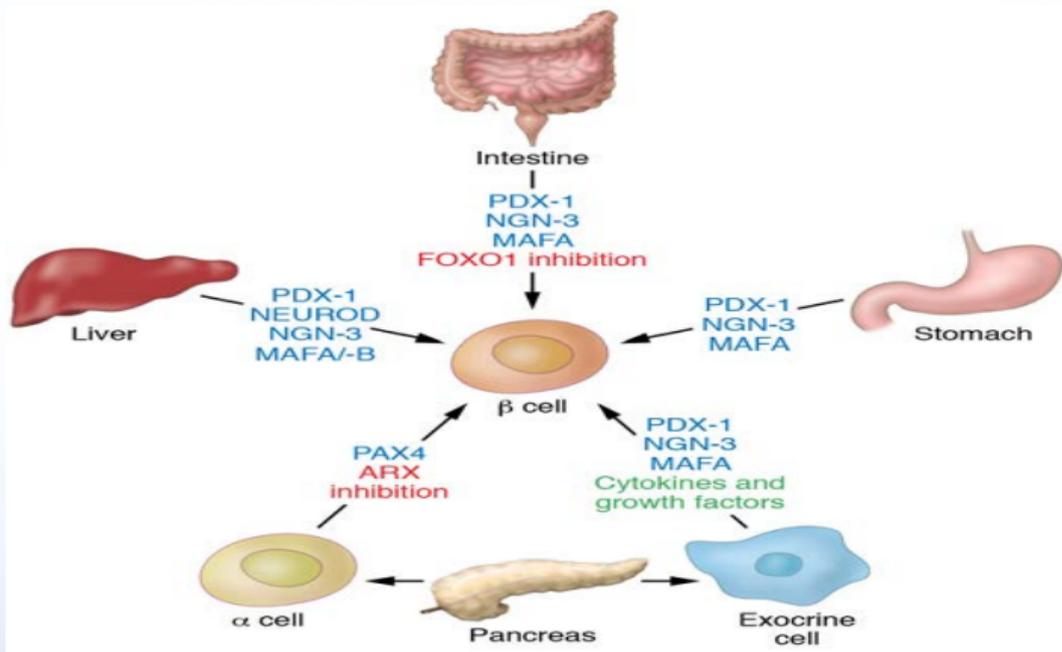
α细胞亢进

β 细胞转分化为其它内分泌细胞也导致了 β 细胞缺陷

高糖状态下，一部分前 β 细胞可转变成为成熟的分泌胰高血糖素的 α 细胞，且一部分去分化的前 β 细胞也可转分化为分泌胰高血糖素的 α 细胞



结构：不同来源的细胞均可诱导转分化成为具有胰岛素分泌能力的β细胞



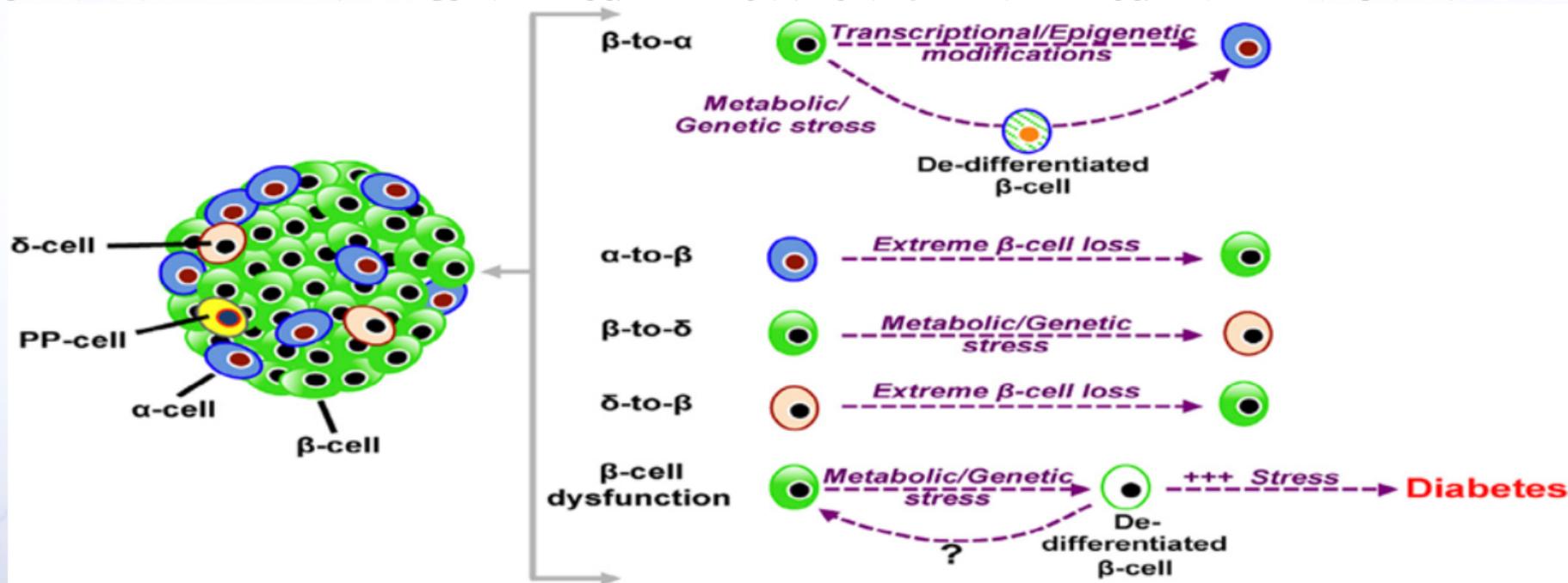
蓝色:过表达可促进β细胞转分化的转录因子

红色:抑制后可促进β细胞转分化的转录因子

2016年发表于JCI的一篇综述回顾了β细胞替代或再生治疗糖尿病策略的研究进展，其中概述了不同来源的细胞可诱导转分化成为具有胰岛素分泌能力的β细胞，以及相关的转录和调控因子

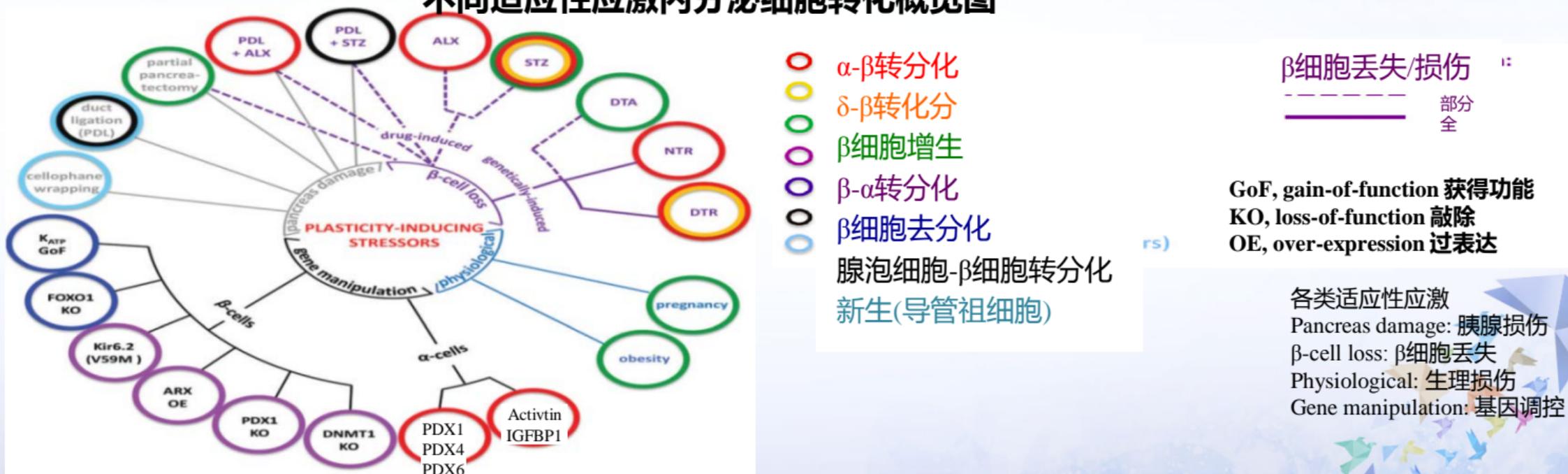
结构：敏感的 β 细胞胰岛中内分泌细胞的去分化/再分化/转分化

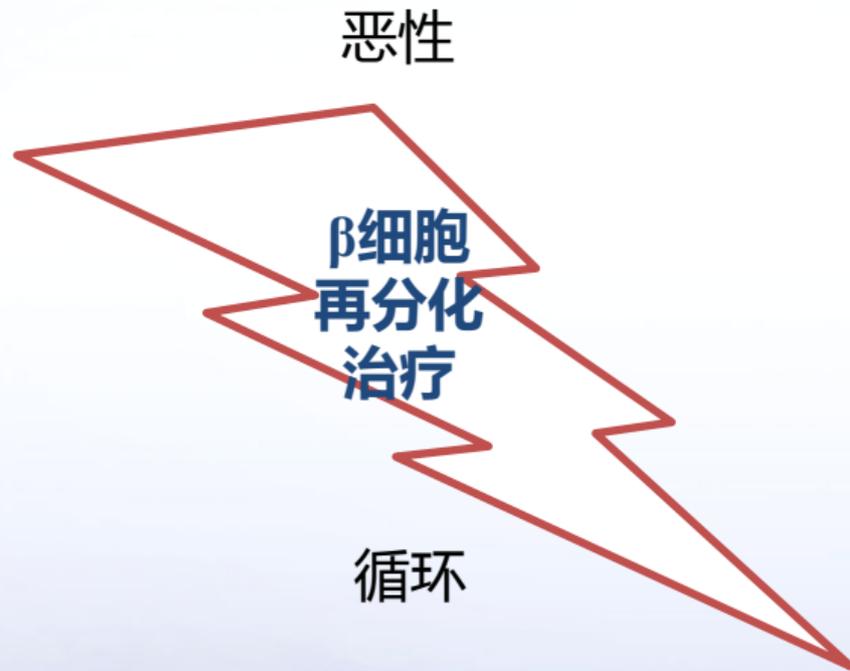
不同应激状态下可观察到内分泌细胞间的转换，并参与胰岛B细胞数量的调节及胰岛功能障碍的发生



结构：胰岛中内分泌细胞之间的去分化/再分化/转分化 是适应环境变化的需要

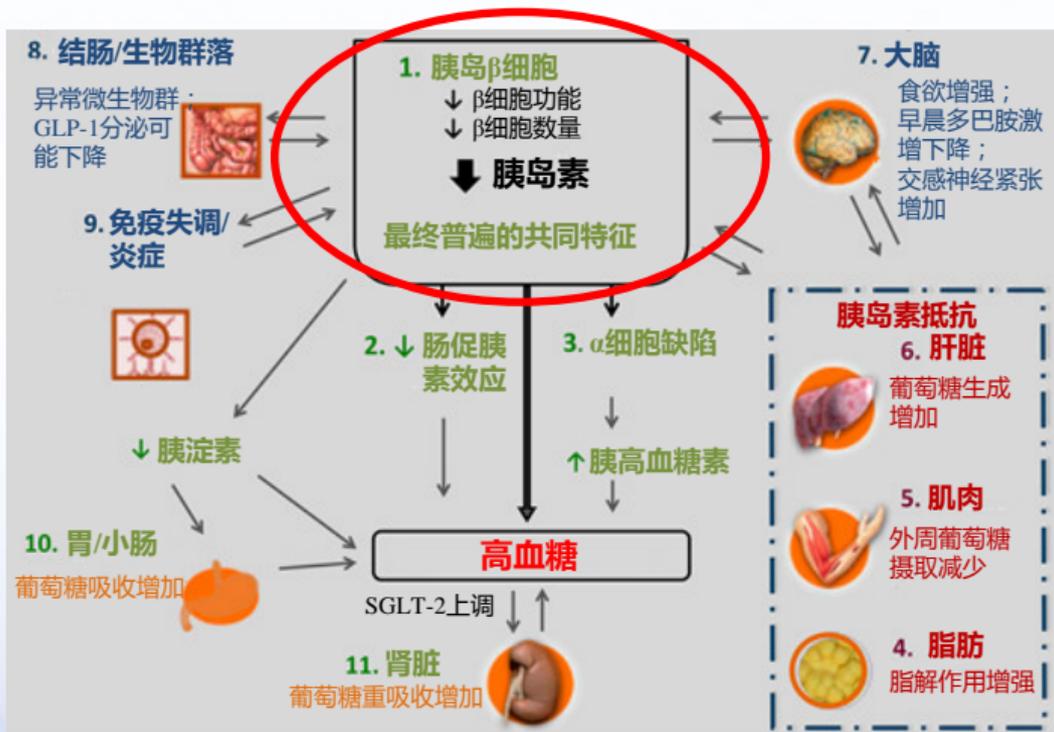
不同适应性应激内分泌细胞转化概览图





原理

- 有效的胰岛素治疗使血糖趋于正常，有利于抑制游离脂肪酸释放，从而减少 β 细胞暴露于高糖和高脂的环境中
- β 细胞的再分化又可以控制血糖和血脂升高，打破糖尿病的恶性循环



β细胞功能衰退是糖尿病发生发展的基础



糖尿病诊疗应以β细胞为核心

以β细胞为核心的高血糖途径

02

以 β 细胞为核心的个体化诊断模式

从β细胞功能的不同状态看糖尿病疾病的演变

血糖 (mmol/L)



糖尿病疾病的5个阶段

以β细胞为核心的糖尿病诊断 较传统血糖值在早期诊断中更具优势

表2 糖代谢状态分类(WHO 1999)

| 糖代谢分类 | 静脉血浆葡萄糖 (mmol/L) | |
|--------------|------------------|-------------|
| | 空腹血糖 | 糖负荷后 2 h 血糖 |
| 正常血糖 | <6.1 | <7.8 |
| 空腹血糖受损 (IFG) | 6.1 ~ <7.0 | <7.8 |
| 糖耐量减低 (IGT) | <7.0 | 7.8 ~ <11.1 |
| 糖尿病 | ≥7.0 | ≥11.1 |

VS



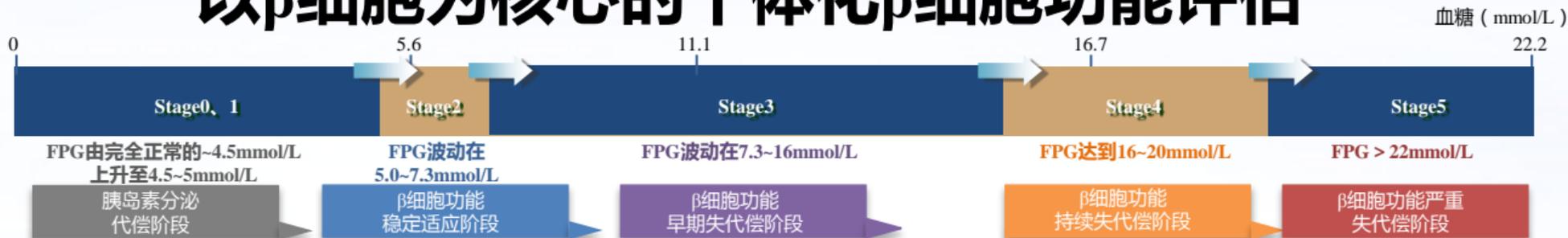
以β细胞为核心有助于早期糖尿病诊疗



How



以β细胞为核心的个体化β细胞功能评估



血糖 (mmol/L)
0 5.6 11.1 16.7 22.2

| 评估方法 | 适用的β细胞功能状态阶段 | | | | | 应用 | 性质 |
|-------------------|--------------|--|-----------------------------------|--|--|-------|-----|
| 口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) | | | <600 pmol/L | | | 临床/科研 | 功能性 |
| 高葡萄糖钳夹试验 | | | | | | 科研 | 功能性 |
| 静脉葡萄糖耐量试验 (IVGTT) | | | | | | 临床/科研 | 功能性 |
| 胰岛素脉冲式分泌 | | | | | | 临床/科研 | 功能性 |
| 盐酸精氨酸试验 | | | | | | 临床/科研 | 功能性 |
| 胰高糖素试验 | | | | | | 临床/科研 | 功能性 |
| 影像学 | | | T1DM : 70%-80% ↓ T2DM : 25%-50% ↓ | | | 临床/科研 | 数量性 |

贾伟平, 等. 从基础到临床对胰岛β功能的评估. 中华内分泌代谢杂志 2005,21(4):4a1-4a2 ; 陈晨, 等. 胰岛β细胞功能评估. 医学综述 2014,20(9):1561-1564 ; 黄桔熬, 等. 功能显像在糖尿病诊断中的应用展望. 中华内分泌代谢杂志 2014,30(4):357-359 ; 郭晓蕙. 胰岛素分泌受损与2型糖尿病β细胞的衰竭 中华内分泌代谢杂志 2009,25(2):4-6; Jones AG, et al. Diabet Med 2013,30(7):803-817

适用
原因

C肽对内源性胰岛素分泌的评估精准性高

C肽与胰岛素的分泌量相等

C肽不受外源性胰岛素影响

特点

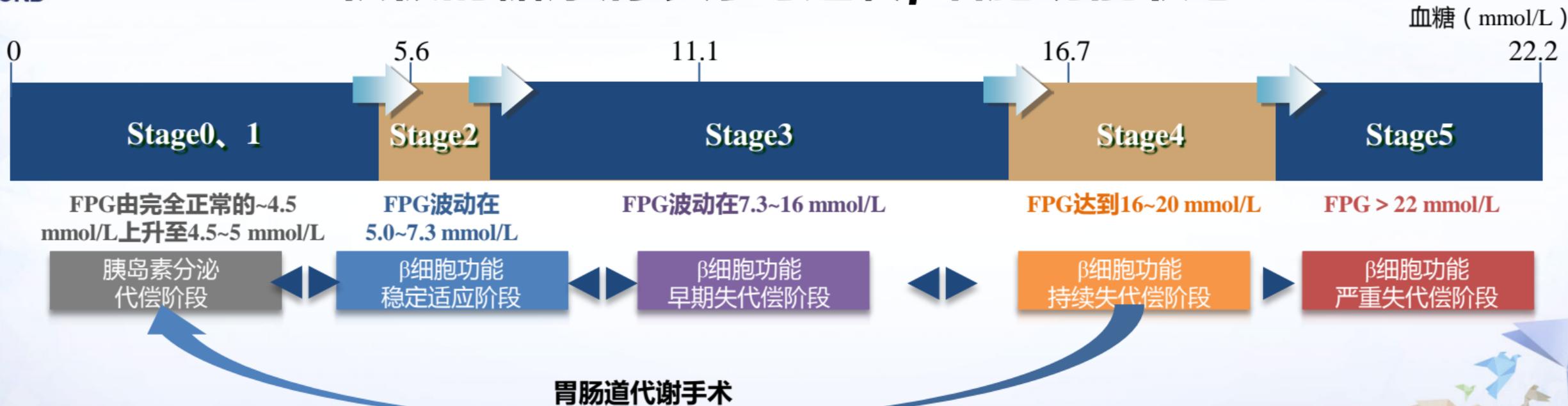
- 用C肽值评估 β 细胞功能常用于接受胰岛素治疗的糖尿病患者，其值不受外源性胰岛素的影响
- C肽在外周循环中以恒定速率被清除，而胰岛素清除速率可变，导致直接测量结果不一致；C肽肝脏清除率低，可忽略不计
- 体内C肽的降解速度比胰岛素慢（半衰期：20-30min vs. 3-5min），为 β 细胞反应波动提供了更稳定的测试窗口
- 健康人群空腹C肽值：**300-600 pmol/L**；餐后C肽值：**1000-3000 pmol/L**

| | | C肽切点 | 备注 |
|----------------------|-------------------|---------------------------------------|---|
| 协助 糖尿病诊断 | T1DM诊断 | 非空腹“随机”C肽<600 pmol/L | —— |
| | 区分T1DM和T2DM | 空腹C肽约300 pmol/L，刺激后C肽约600 pmol/L | —— |
| | MODY诊断 | 随机血清C肽≥200 pmol/L | 30岁以下诊断为糖尿病且病程 > 3年时，随机血清C肽≥200 pmol/L建议考虑进行MODY诊断 |
| 协助 糖尿病治疗 及预后判断 | 区分是否有胰岛素需求 | 刺激后C肽300~800 pmol/L | —— |
| | 确定绝对胰岛素缺乏/绝对胰岛素需求 | 空腹C肽 < 80 pmol/L，刺激后C肽 < 200 pmol/L | —— |
| | 预测代谢手术后T2DM的缓解 | 术前空腹C肽<1000 pmol/L，术前空腹C肽>2000 pmol/L | 术前空腹C肽<1000 pmol/L的患者术后缓解率为55%，术前空腹C肽>2000 pmol/L的患者术后缓解率为90% |
| | 判断胰岛细胞的移植和移植后的监测 | <100 pmol/L | C肽<100 pmol/L（空腹和/或混合膳食耐受试验）已作为胰岛细胞移植的标准，并作为完全移植失败的评判标准 |

03

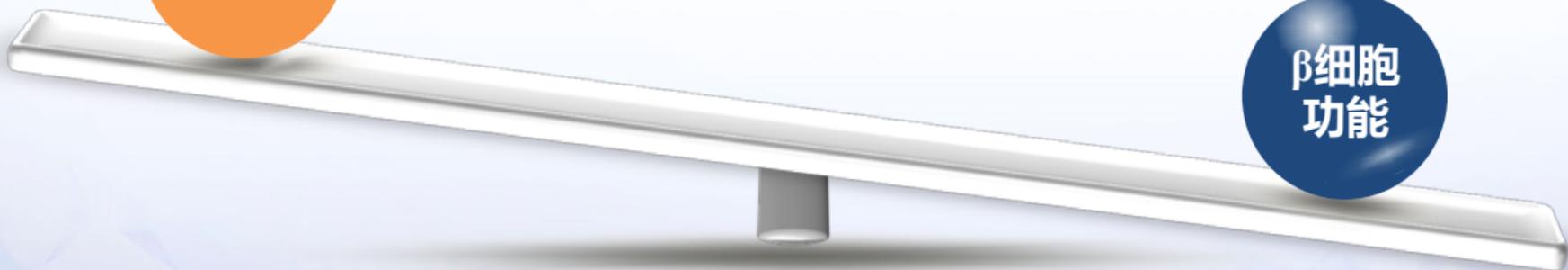
以 β 细胞为核心的个体化治疗方案

积极的糖尿病诊疗可逆转β细胞功能状态



血糖水平不能完全体现β细胞功能状态

16.7 mmol/L

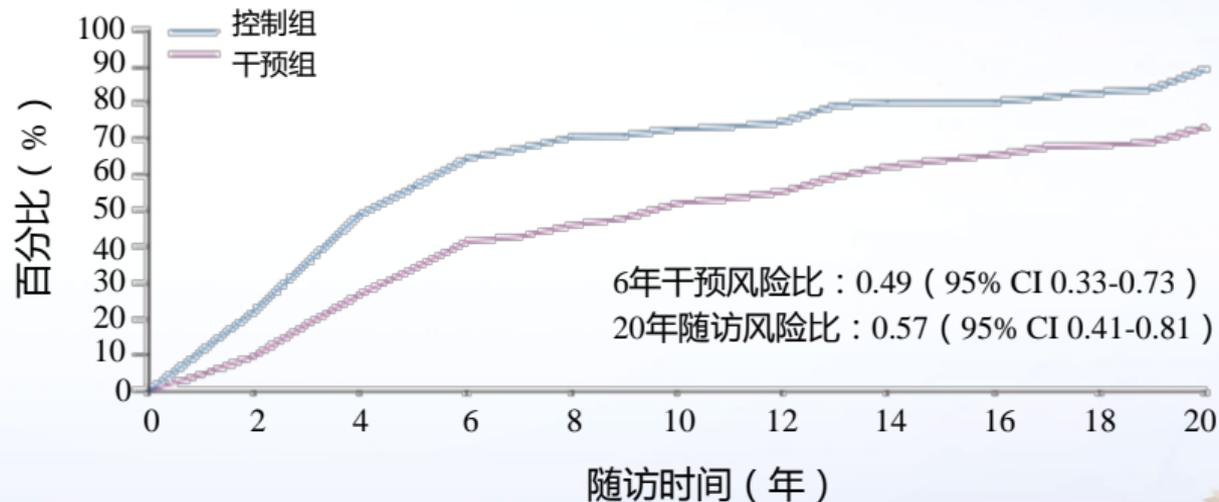


新诊断T2DM患者

根据不同阶段β细胞功能状态，选择个体化治疗方案



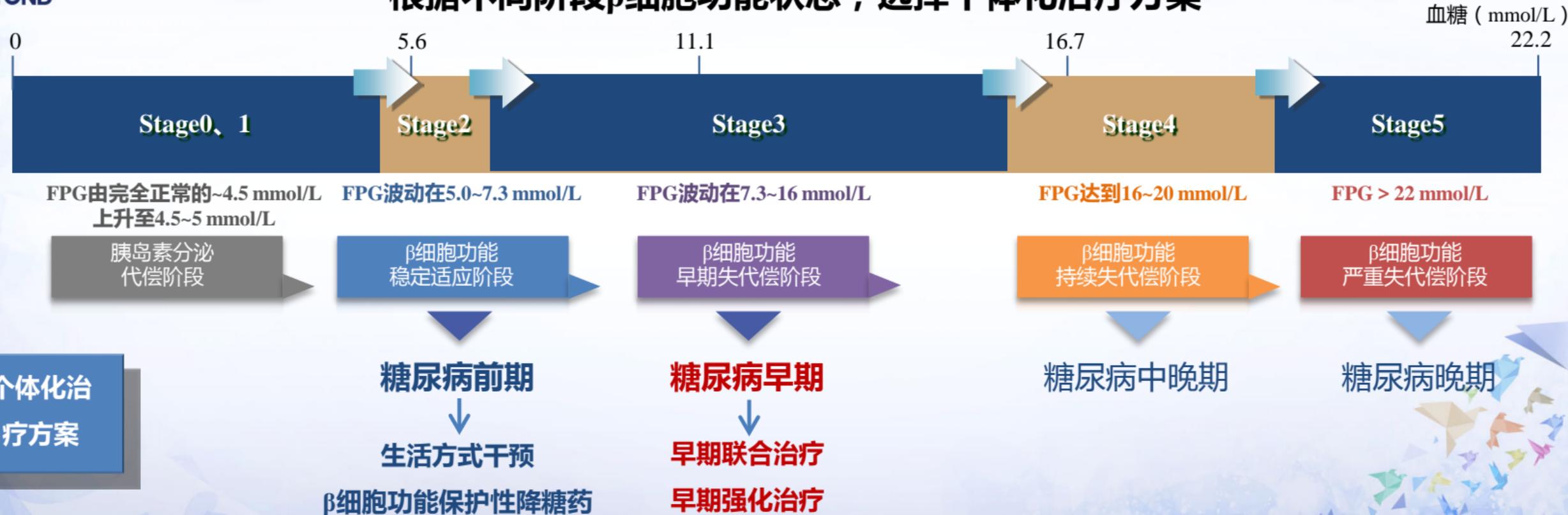
- 大庆研究对糖耐量受损的人群，即糖尿病前期患者采用饮食、运动或饮食联合运动治疗进行生活方式干预。20年随访研究结果显示，生活方式干预可以长期预防糖尿病的发生
- 生活方式干预可改善胰岛素敏感性、恢复第一时相胰岛素分泌缺陷**



20年随访期间糖尿病累积发生率

| 降糖药物 | 作用机制 | 临床循证支持 (延缓IGT至T2DM) | 备注 |
|------------------|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| TZDs | 降低胰岛素抵抗；降低脂毒性 | √ | 非常有效地预防IGT进展至T2DM |
| GLP-1 RAs | 刺激GLP-1受体；增强胰岛素分泌 | √ | 有效预防肥胖人群进展至糖尿病前期 |
| DPP-4i | 提高GLP-1水平；增强胰岛素分泌 | √ | 仍需在糖尿病前期患者中展开长期研究 |
| 二甲双胍 | 降低胰岛素抵抗；提高GLP-1水平 | √ | 效用低于TZDs和GLP-1RAs |
| 胰岛素 | 补充内源性胰岛素，使β细胞获得休息 | √ | ORIGIN研究显示，甘精胰岛素可降低非糖尿病患者的糖尿病发生风险 |
| α-糖苷酶抑制剂 | 抑制碳水化合物的吸收 | √ | 可能是由于抑制碳水化合物的吸收 |
| 磺脲类 | 关闭K _{ATP} 通道；刺激胰岛素分泌 | — | — |
| 格列奈类 | 关闭K _{ATP} 通道；刺激胰岛素分泌 | — | — |
| SGLT-2抑制剂 | 抑制葡萄糖的重吸收 | — | — |

根据不同阶段β细胞功能状态，选择个体化治疗方案



1

早期联合治疗

- 原理：实现机制互补，最大程度维护 β 细胞功能

2

早期强化治疗

- 诱导治疗：短期胰岛素强化治疗
原理：改善可逆性 β 细胞功能障碍
- 维持治疗：？
原理：维持诱导治疗对 β 细胞功能的改善作用

新诊断T2DM患者早期联合治疗 实现机制互补，最大程度维护β细胞功能

二甲双胍

一线降糖药物，但不能阻止β细胞功能衰退

磺脲类

胰岛素分泌剂，主要通过刺激胰岛β细胞分泌胰岛素

TZDs

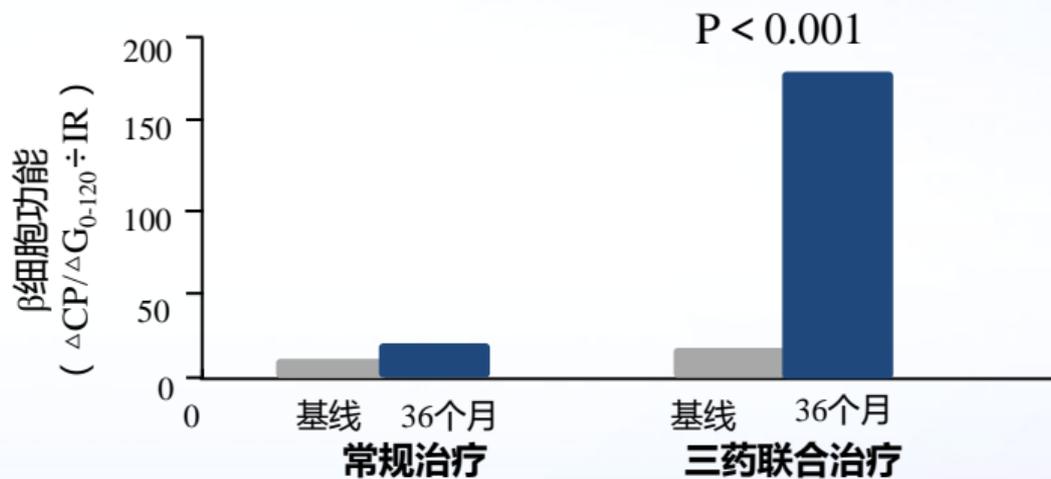
胰岛素增敏剂，可保护β细胞功能

DPP-4i

可改善β细胞功能

GLP-1
RAs

改善β细胞功能并能长期维持



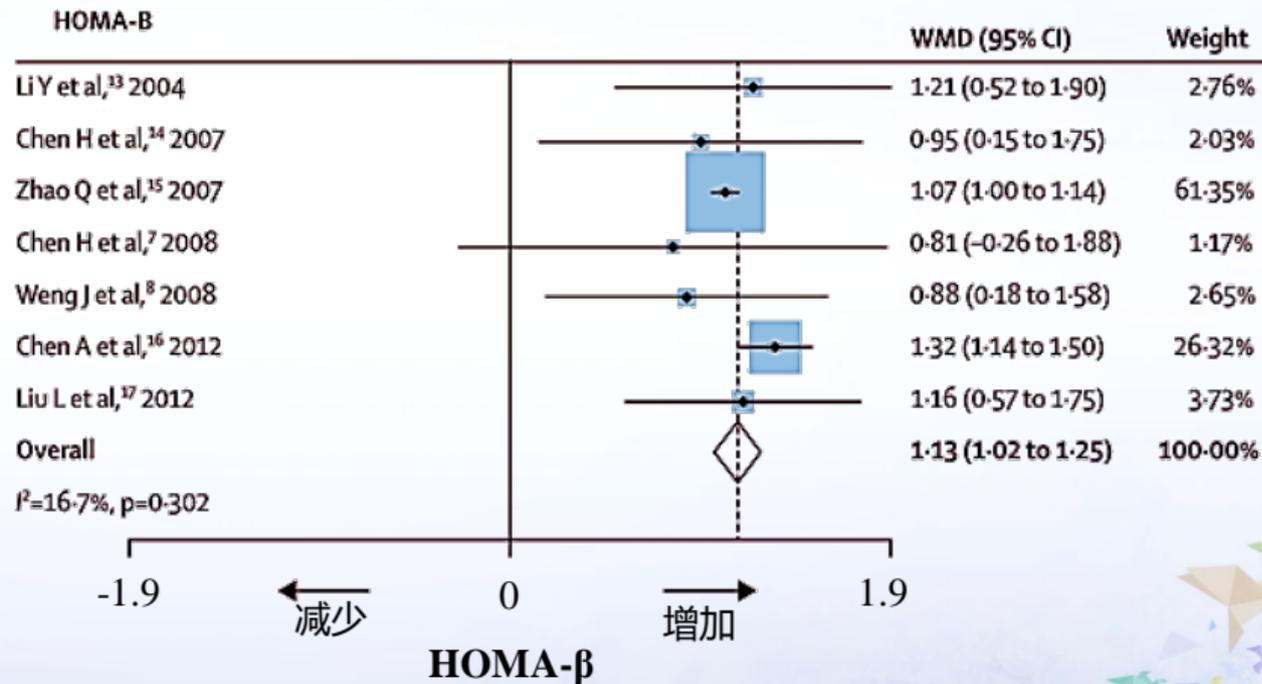
早期不同治疗方案对β细胞功能的影响

常规治疗：二甲双胍治疗后依次添加磺脲类和胰岛素

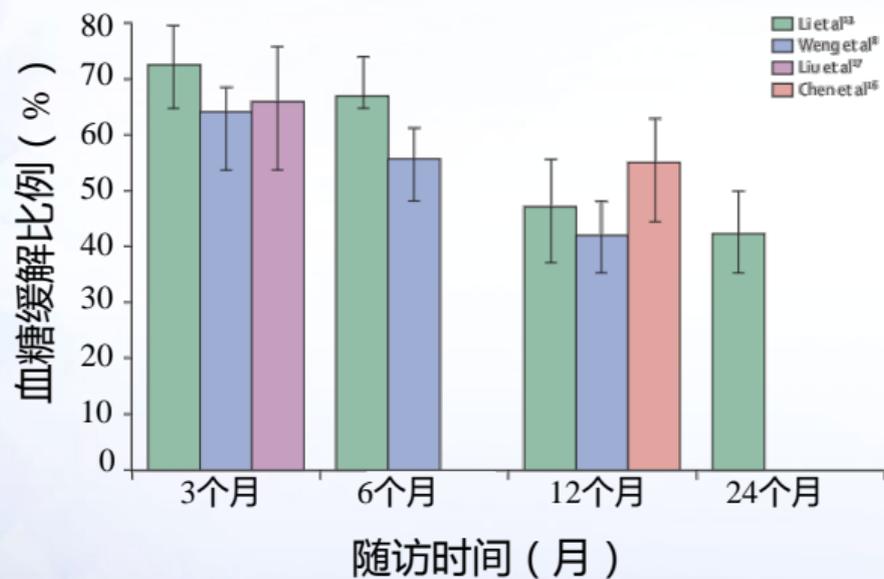
三药联合治疗：二甲双胍+吡格列酮+GLP-1RA

新诊断T2DM早期起始三药联合治疗，可显著改善β细胞功能

- 新诊断T2DM患者采用短期胰岛素强化治疗14-21天后，HOMA-β水平升高
- 糖尿病早期，即残存β细胞数量最多时，糖毒性的可逆性效果最大。短期胰岛素强化治疗可消除糖毒性，对β细胞功能的改善起到核心作用；此外，胰岛素抑制脂肪分解、抗炎、抗凋亡的其他作用也帮助改善β细胞功能



短期胰岛素强化治疗后患者HOMA-β水平变化情况



短期胰岛素强化治疗后血糖缓解的患者比例

短期胰岛素强化治疗后，随访3个月患者无药维持的血糖缓解率达**66.1%**，但随着时间的延长，患者的血糖缓解率逐渐下降

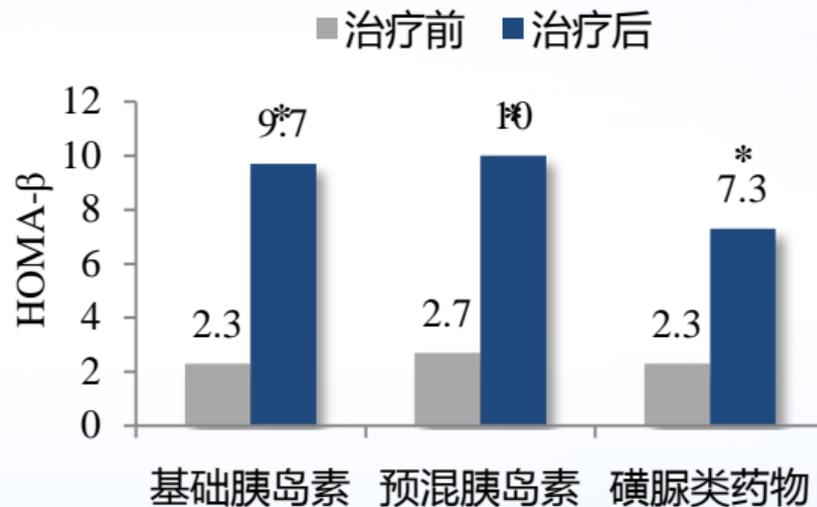


提示：短期胰岛素强化治疗后仍需继续采取维持治疗方案以维持β细胞功能的改善作用

维持治疗方案：

- 转为OAD治疗
- 继续使用胰岛素治疗

- 新诊断T2DM患者短期胰岛素强化后，继续采用胰岛素或OAD治疗， β 细胞功能得到显著恢复
- 短期胰岛素强化治疗能通过解除高糖毒性提高胰岛素敏感性，短期内可改善胰岛素抵抗，并在一定程度上保护了胰岛 β 细胞功能。后续胰岛素或OAD治疗可明显改善胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗，恢复早相分泌，提高胰岛素敏感性



短期胰岛素强化联合后续方案治疗前后 β 细胞功能的变化

与治疗前（未接受短期胰岛素强化和后续治疗方案）相比，* $P < 0.05$

短期胰岛素强化治疗14天后，分别接受基础胰岛素类似物（甘精胰岛素）、预混胰岛素类似物（门冬胰岛素30）、磺脲类促胰岛素分泌剂组（格列齐特）进行后续治疗3个月

是否存在兼具诱导和维持治疗效果的早期治疗方案？

探索：间歇性胰岛素强化治疗是否 兼具诱导和维持治疗效果以保护β细胞功能

加拿大卫生研究院--RESET IT研究

RESET IT

2型糖尿病患者早期间歇性胰岛素强化治疗

试验组：二甲双胍联合间歇性胰岛素治疗

经过3周的胰岛素强化治疗后，进行持续的二甲双胍单药治疗，前两周每天两次二甲双胍500mg，试验期间每天两次二甲双胍剂量增至1000mg；每3个月治疗停用二甲双胍2周，改为间歇性胰岛素治疗，共在3、6、9、12、15、18、21个月时进行，第24个月进行最终结果评估

对照组：二甲双胍单药治疗

经过3周的胰岛素强化治疗后，进行持续的二甲双胍单药治疗，前两周每天两次二甲双胍500mg，试验期间每天两次二甲双胍剂量增至1000mg

试验共24个月

根据不同阶段β细胞功能状态，选择个体化治疗方案



临床上多注重糖尿病前期和早期患者的糖尿病诊疗，
常忽视糖尿病中晚期的患者



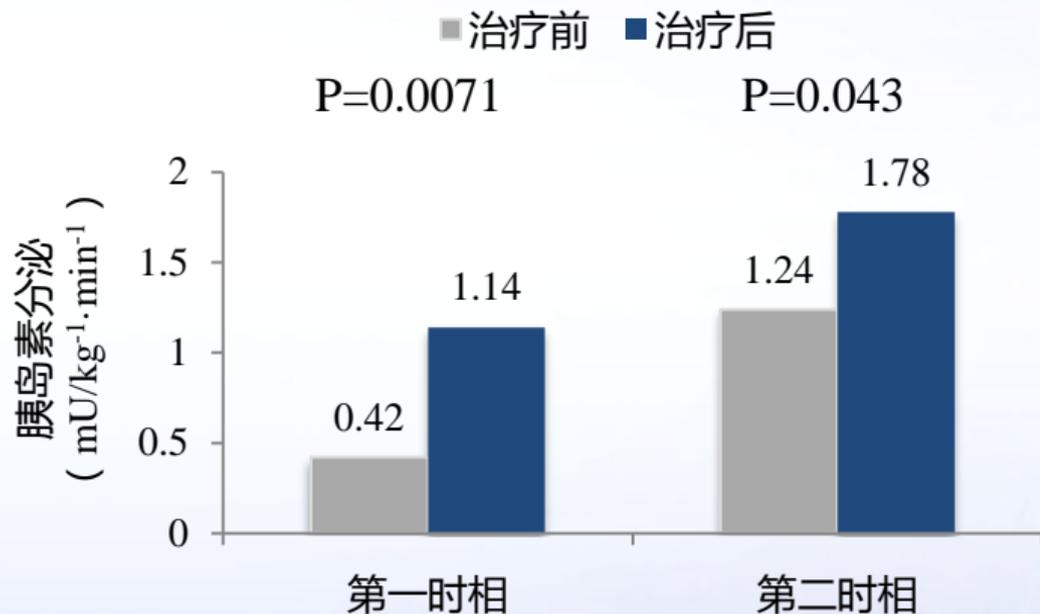
对于糖尿病中晚期患者，应给予怎样的临床治疗方案？

胰岛素优化治疗

- 基础胰岛素联合OAD治疗
- 基础胰岛素联合餐时胰岛素治疗
- 基础胰岛素联合GLP-1RA

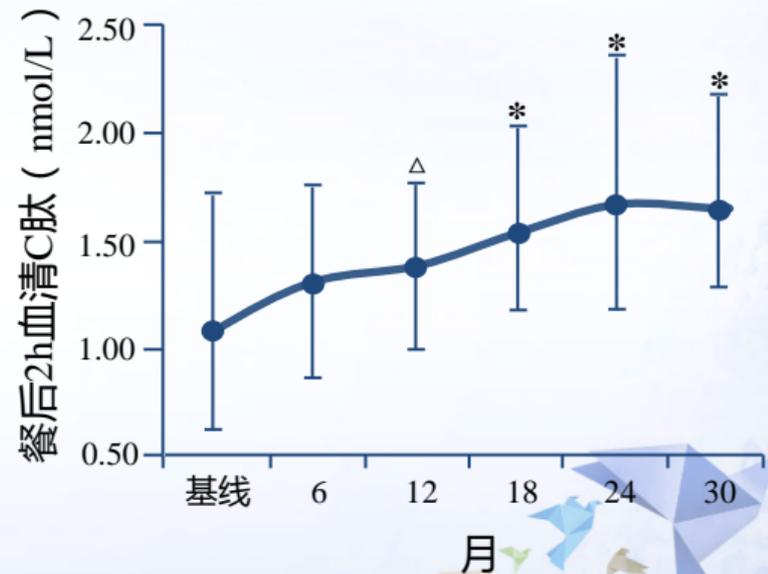
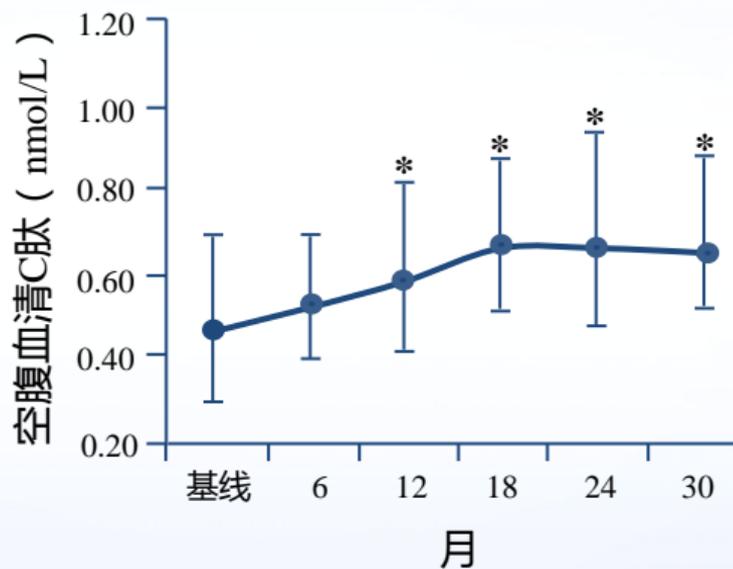
代谢手术

- 平均病程为 4.6 ± 3.0 年的T2DM患者，二甲双胍控制不佳时，起始甘精胰岛素治疗8周可显著提高第一和第二时相胰岛素分泌
- **通过胰岛素补充来减少对 β 细胞的分泌需求，使功能性 β 细胞获得休息；同时，胰岛素治疗还减轻了糖毒性和脂毒性对 β 细胞的不利影响**



起始胰岛素治疗后胰岛素分泌的改变

- 中位糖尿病病程为10年的T2DM患者，CSII治疗12个月后，患者C肽水平获得显著改善
- 长期CSII治疗最大程度模拟胰岛素的生理性分泌模式，在接近生理范围内长期纠正高血糖，以挽救β细胞
- 长期CSII治疗的作用机制可能是通过持续补充外源性胰岛素，替代内源性胰岛素使β细胞获得休息，或通过维持长期的正常血糖以保护β细胞免于因糖毒性而引起的凋亡



长期CSII治疗对β细胞功能的影响

与基线相比 *P < 0.0001, ΔP=0.022

探索：基础胰岛素联合GLP-1RA治疗 是否有助于保护 β 细胞功能

加拿大卫生研究院--PREVAIL研究

PREVAIL

艾塞那肽与胰岛素联合
治疗对2型糖尿病患者 β
细胞功能的保护作用

试验组：甘精胰岛素联合艾塞那肽



前4周，艾塞那肽5 ug皮下注射，每日两次（早晚餐前各一次），随后4周增至10 ug。睡时皮下注射甘精胰岛素，并调整剂量直至空腹血糖达标

对照组1：甘精胰岛素



睡时皮下注射甘精胰岛素，并调整剂量直至空腹血糖达标

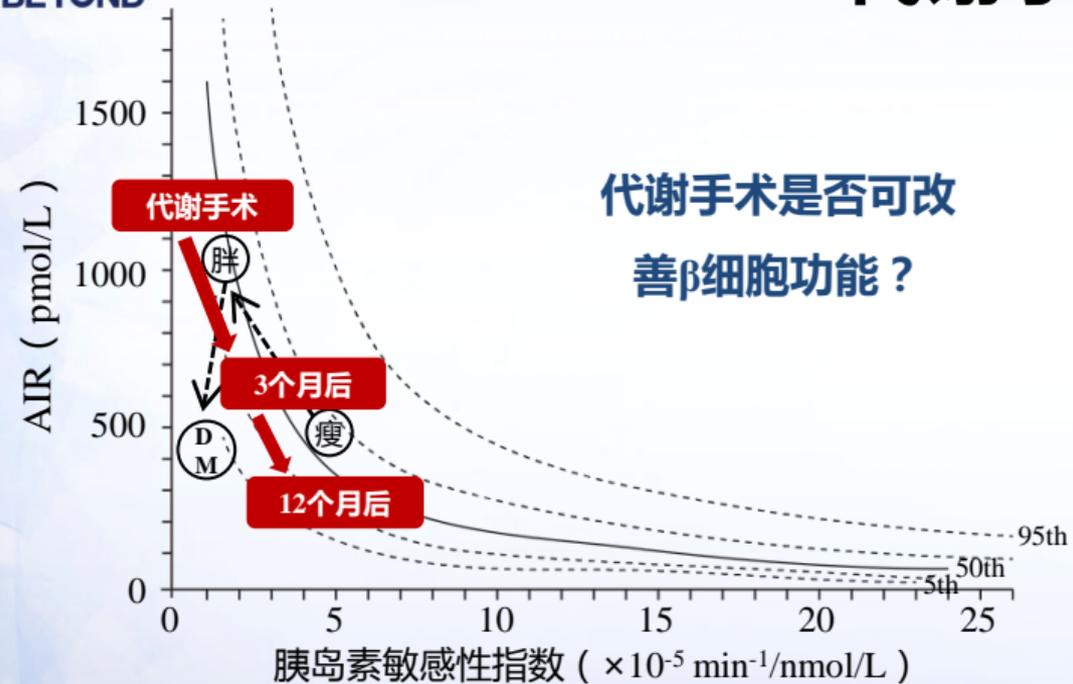
对照组2：甘精胰岛素联合赖脯胰岛素



每日多次胰岛素注射，包括睡时甘精胰岛素和餐时赖脯胰岛素并进行剂量调整

← 试验共8周 →

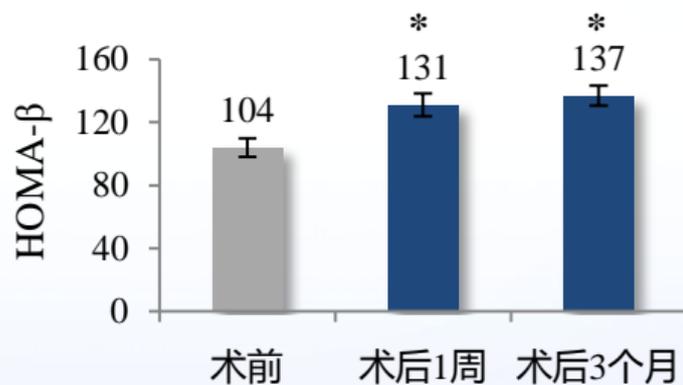
代谢手术可改善β细胞功能



β细胞失代偿的肥胖青少年经代谢手术后的β细胞功能变化

AIR：急性胰岛素反应

- 空腹C肽 < 700 pmol/L的T2DM患者接受Roux-en-Y胃旁路术1周后，β细胞功能改善



Roux-en-Y胃旁路术前后HOMA-β变化

与术前相比，*P < 0.01

代谢手术除了能够减少肝糖生成、增加葡萄糖的利用和效应，还能够改善β细胞功能/增加功能性β细胞的数量、改善胰岛素敏感性

根据不同阶段β细胞功能状态，选择个体化治疗方案



| 细胞来源 | 优势 | 劣势 | 自体移植 | 体外生成胰岛素 | 体内生成胰岛素 (小鼠) |
|---|---|--|------|---------|--------------|
| 整个胰腺移植 | 临床疗效获得证明 | 供体有限；有大手术风险；心脏病患病率增加；终身免疫抑制 | × | × | ✓ (人体内) |
| 胰腺干细胞 | | 难以分离细胞和转分化因子 | ✓ | ✓ | × |
| 诱导多能干细胞 | 潜在的无限供应，同时避免胚胎干细胞的伦理问题 | 逆转录病毒使用和宿主基因组整合（用新的衍生方法克服）；长期移植的生存能力与功能性障碍 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 肝细胞 | 肝脏：理想的自体移植来源（易获取、再生）；细胞寿命长；起源于内胚层 | 难以获得足够的体外细胞数量支持移植治疗；可能仅能成为β细胞前体 | ✓ | × | ✓ |
| 骨髓干细胞 | 已建立获取方案；具有免疫保护特征（抑制β细胞、特异性T细胞）；即使没有分化成β细胞，体内胰岛素仍增加；刺激受损的胰腺组织中的β细胞再生 | 难以复制早期分化结果 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 胚胎干细胞（核移植胚胎干细胞、雌性胚胎干细胞样细胞、人睾丸衍生的胚胎干细胞样细胞） | 潜在的无限供应 | 畸胎瘤发展的风险；伦理争议；无长期研究；体外工作难度大；引起自身免疫反应 | × | ✓ | ✓ |
| 精原干细胞 | 潜在的无限供应；避免胚胎干细胞的伦理问题；无需外源基因来诱导多能性β细胞或分化为β细胞 | 无长期的研究；短期研究以男性为主；长期信息可能适用于女性卵巢干细胞 | ✓ | ✓ | ✓ |
| 间充质干细胞 | 免疫调节改善β细胞功能；自身免疫反应风险低；致癌风险更低 | 效果不完全、短暂，需长期管理和辅助治疗 | ✓ | ✓ | ✓ |

目前基于细胞治疗的金标准

“×”代表不可以，“✓”代表可以

胰岛 β 细胞功能受损是糖尿病发生发展的本质因素， β 细胞去分化是 β 细胞功能下降的主要原因之一，转分化其他细胞加重 β 细胞缺陷，而再分化可能为潜在治疗策略

以 β 细胞为核心的个体化诊断模式

糖尿病病程可根据 β 细胞的功能状态分为5个不同阶段，发现以 β 细胞为核心的糖尿病诊断较传统血糖值在早期诊断中更具有优势，可实现以 β 细胞为核心的个体化 β 细胞功能评估



以 β 细胞为核心的个体化治疗方案

β 细胞功能衰竭之前积极的糖尿病诊疗可逆转 β 细胞功能状态。根据不同阶段 β 细胞功能状态，选择个体化治疗方案

- 糖尿病前期：生活方式干预、 β 细胞功能保护性降糖药
- 糖尿病早期：早期联合治疗、早期强化治疗
- 糖尿病中晚期：胰岛素优化治疗、代谢手术
- 糖尿病晚期： β 细胞重塑



THANK YOU

菲越论道
2017
BEYOND FORUM
论今思辨 道本合鸣

