

胰岛素抵抗相关临床问题专家共识(2022 版)

中华医学会糖尿病学分会

通信作者:朱大龙,南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科,南京 210008, Email: zhudalong@nju.edu.cn; 母义明,解放军总医院第一医学中心内分泌科,北京 100853, Email: muyiming@301hospital.com.cn

【摘要】 胰岛素抵抗是常见的临床现象,是 2 型糖尿病、非酒精性脂肪性肝病、动脉粥样硬化性心血管疾病等慢性代谢相关性疾病和一些少见病、罕见病的病理生理学基础。为增进广大临床医师对胰岛素抵抗的认识,中华医学会糖尿病学分会组织专家编写了《胰岛素抵抗相关临床问题专家共识(2022 版)》。本版共识以问答的形式对胰岛素抵抗相关问题进行解读,旨在提高临床医师对胰岛素抵抗的管理水平,改善临床疗效和患者预后。

【关键词】 糖尿病; 胰岛素抵抗综合征; 胰岛素抵抗; 胰岛素; 肥胖

Expert consensus on insulin resistance (2022 edition)

Chinese Diabetes Society

Corresponding authors: Zhu Dalong, Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China, Email: zhudalong@nju.edu.cn; Mu Yiming, Department of Endocrinology, First Medical Center of People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China, Email: muyiming@301hospital.com.cn

胰岛素抵抗不仅是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)、多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)、动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)等慢性代谢相关性疾病的“共同土壤”,还是一些少见病和罕见病的病理生理学基础。胰岛素抵抗在临床上极为常见。美国国家健康和营养调查结果显示,18~44 岁成人中约 40% 存在胰岛素抵抗^[1]。美国内分泌学院认为,美国的 T2DM 患者中超过 90% 存在胰岛素抵抗^[2]。国内的一项研究显示,中国≥25 岁成人胰岛素抵抗的标化患病率为 29.22%^[3]。科学评估和管理胰岛素抵抗具有重要意义。有鉴于此,中华医学会糖尿病学分会组织专家在 2018 年发布的《胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见》^[4]基础上,编写了《胰岛素抵

抗相关临床问题专家共识(2022 版)》,以期增进广大临床医师对胰岛素抵抗的认识和管理水平,改善临床疗效和患者预后。共识主要推荐意见见表 1。

第一章 胰岛素抵抗的定义、机制、病因及危害

问题 1: 何谓胰岛素抵抗?

胰岛素抵抗是胰岛素敏感性降低和(或)胰岛素反应性下降的状态^[5]。胰岛素有多种生理作用,包括抑制肝糖异生、促进糖原和脂质合成、增加肌肉和脂肪组织摄取葡萄糖、刺激细胞增生等,胰岛素抵抗一般特指其降糖作用下降^[5]。

问题 2: 胰岛素抵抗的机制如何?

胰岛素抵抗的机制极为复杂,不同病因所致胰岛素抵抗的机制亦有差异。胰岛素的降糖作用依

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220905-00446

收稿日期 2022-09-05 本文编辑 费秀云

引用本文:中华医学会糖尿病学分会. 胰岛素抵抗相关临床问题专家共识(2022 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(12): 1368-1379. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220905-00446.



中华医学会糖尿病学分会
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



表1 主要推荐意见表

推荐序号	推荐意见	推荐级别 (强度)	证据水平 (质量)
1	对超重/肥胖、糖尿病、高血压、ASCVD、NAFLD 等患者应评估胰岛素抵抗	II a	B
2	临床医师可根据使用目的和条件等具体情况选择胰岛素抵抗的评估方法	I	B
3	建议对胰岛素抵抗者充分评估心血管风险及糖尿病风险,并行心血管疾病和糖尿病的筛查	I	A
4	不论是否合并糖尿病,建议胰岛素抵抗者都应进行生活方式干预,并贯穿于疾病管理的始终	I	A
5	胰岛素抵抗患者每日热卡减少 12% 以上(消瘦者除外),超重/肥胖的胰岛素抵抗患者每日热卡减少 20%~30% 以使体重降低 5% 以上	I	B
6	建议胰岛素抵抗者减少饱和脂肪、反式脂肪的摄入;控制碳水化合物总量,减少高升糖指数食物;控制果糖摄入;总膳食纤维摄入量不低于 35 g/d,或补充膳食纤维 15 g/d	I	A
7	建议胰岛素抵抗者保持每周至少 150 min 中等强度的有氧运动,并与抗阻运动结合	I	A
8	合并 T2DM 的胰岛素抵抗患者建议给予二甲双胍治疗;如血糖不达标,在没有禁忌证的情况下,建议联合 TZD 或 PPAR 泛激动剂	I	A
9	合并 T2DM 的胰岛素抵抗患者,如存在 ASCVD 或 ASCVD 高风险,建议联合具有心血管获益证据的 GLP-1RA 或 SGLT2i	I	A
10	糖尿病前期、T2DM 伴胰岛素抵抗患者,如既往出现短暂性脑缺血发作或卒中,建议联合吡格列酮,以降低卒中复发的风险;如存在 ASCVD 或 ASCVD 高风险,建议联合可降低卒中风险的 GLP-1RA	I	A
11	合并 T2DM 的胰岛素抵抗患者,如存在心力衰竭,建议联合 SGLT2i	I	A
12	合并 T2DM 的胰岛素抵抗患者,如存在慢性肾脏病,建议联合具有肾脏获益证据的 SGLT2i 或 GLP-1RA(优先选择 SGLT2i)	I	A
13	合并 PCOS 的胰岛素抵抗患者,可在生活方式干预的基础上使用二甲双胍、TZD 或 PPAR 泛激动剂	II b	B
14	肥胖的胰岛素抵抗患者,如生活方式干预不能控制体重,可使用减重药物	II b	B
15	重度肥胖的胰岛素抵抗患者,如生活方式干预联合减重药物不能控制体重,可在充分评估风险和获益的情况下行减重手术	II a	B

注:参考美国心脏病学学院与美国心脏学 2015 年联合制订的心血管疾病一级预防指南的推荐级别和证据水平分类。ASCVD 为动脉粥样硬化性心血管疾病;NAFLD 为非酒精性脂肪性肝病;T2DM 为 2 型糖尿病;TZD 为噻唑烷二酮类;PPAR 为过氧化物酶体增殖物激活受体;GLP-1RA 为胰高血糖素样肽-1 受体激动剂;SGLT2i 为钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂。推荐级别(强度)中 I 为推荐,II a 为应当考虑,II b 为可以考虑,III 为不推荐;证据水平(质量)中 A 为高质量证据,B 为中等质量证据,C 为有限数据或专家意见

赖于胰岛素受体-胰岛素受体底物-磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)-磷脂酰肌醇-3 磷酸依赖的蛋白激酶(3-phosphoinositide-dependent kinase, PDK)-AKT 通路,该通路任何环节受损皆能引起胰岛素抵抗^[5-9]。升糖激素增加、糖脂毒性、炎症、氧化应激、内质网应激、线粒体功能紊乱等均与胰岛素抵抗有关^[8-11]。

问题 3:胰岛素抵抗的病因有哪些?

胰岛素抵抗的病因包括遗传因素和获得性因素两方面。遗传因素包括基因突变、染色体异常及某些遗传易感性。突变胰岛素综合征是一种特殊的遗传性胰岛素抵抗,系胰岛素基因突变所致,该病存在内源性胰岛素抵抗,但对正常的外源性胰岛素并无抵抗^[5]。获得性因素是诱发胰岛素抵抗的主要原因,包括增龄、肥胖、脂肪组织发育不良、骨骼肌量减少、运动不足、营养失衡、环境污染物、微量营养素缺乏、昼夜节律紊乱、精神应激、药物应用(包括糖皮质激素、抗精神病药物等)、高胰岛素血症及高血糖等^[5-12]。此外,胰岛素或胰岛素受体的自身抗体亦能引起严重的胰岛素抵抗^[5-6]。很多内

分泌疾病(如库欣综合征、肢端肥大症、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进症等)可引起体内拮抗胰岛素的激素增加,产生胰岛素抵抗。肥胖是目前胰岛素抵抗最常见的原因。国人由于脂肪分布的特点(易出现内脏肥胖),在相同的体重指数下较西方人群更易出现胰岛素抵抗。

问题 4:胰岛素抵抗有何危害?

胰岛素抵抗的危害是多方面的:(1)使胰岛 β 细胞胰岛素分泌代偿性增加,诱发代偿性高胰岛素血症,促进脂质合成,引起肥胖、脂肪异位沉积和血脂紊乱。(2)随着胰岛 β 细胞代偿功能的减退,逐渐出现高血糖直至糖尿病。(3)代偿性高胰岛素血症可兴奋交感神经系统,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,增加肾小管钠水重吸收,引起血压升高。(4)引起血管内皮细胞功能紊乱,一氧化氮产生减少,而内皮缩血管物质产生增加。内皮细胞损伤连同血脂紊乱、高血压可促进动脉粥样硬化,引起 ASCVD。(5)胰岛素抵抗还与 PCOS、肿瘤、Alzheimer 病和衰老等有关^[13-16]。



第二章 胰岛素抵抗的分型、分类

问题 5: 何谓受体前胰岛素抵抗?

如果胰岛素抵抗发生在胰岛素与其受体结合之前,则称为受体前胰岛素抵抗。拮抗胰岛素的激素增加、胰岛素抗体引起的胰岛素抵抗属于受体前胰岛素抵抗^[5, 17-18]。

问题 6: 何谓受体水平胰岛素抵抗?

胰岛素受体异常引起的胰岛素抵抗称为受体水平胰岛素抵抗。胰岛素受体基因突变、受体数目降低或亲和力下降引起的胰岛素抵抗属于受体水平胰岛素抵抗^[5, 18]。

问题 7: 何谓受体后胰岛素抵抗?

胰岛素受体后信号转导异常所致胰岛素抵抗称为受体后胰岛素抵抗。*PIK3R1* 基因突变导致的 SHORT 综合征以及 *AKT2*、*TBC1D4*、*PRKCE* 基因突变引起的胰岛素抵抗均属于受体后胰岛素抵抗。游离脂肪酸可通过 Randle 循环抑制葡萄糖的代谢,所引起的胰岛素抵抗也属于受体后抵抗^[5, 18]。

问题 8: 何谓生理性胰岛素抵抗?

生理性胰岛素抵抗系生理性因素所诱发,是相对于病理性胰岛素抵抗而言的。常见的可诱发胰岛素抵抗的生理性因素有青春期、饥饿、妊娠、增龄、应激等^[19]。生理性胰岛素抵抗和病理性胰岛素抵抗的区分并不是绝对的,如妊娠诱发的胰岛素抵抗一般归入生理性胰岛素抵抗的范畴,但其在妊娠糖尿病的发生发展过程中具有重要的作用。

问题 9: 何谓原发性胰岛素抵抗? 何谓继发性胰岛素抵抗?

原发性胰岛素抵抗指的是胰岛素信号转导途径中相关分子基因突变所致胰岛素抵抗,包括胰岛素受体基因突变及胰岛素受体后信号分子的基因突变。肥胖、脂肪组织发育不良、升糖激素分泌过多、高血糖、药物等引起的胰岛素抵抗则属于继发性胰岛素抵抗^[20]。

问题 10: 何谓选择性胰岛素抵抗?

胰岛素有多种生物学效应,这些效应通常由不同的信号通路介导。胰岛素抵抗主要表现在降糖效应的信号通路方面(其他信号通路介导的效应相对完好),称为通路选择性胰岛素抵抗,简称选择性胰岛素抵抗^[5]。选择性胰岛素抵抗在肝脏特别明显:胰岛素抑制肝糖异生的作用存在抵抗,促进脂质合成的作用并无抵抗。脂肪、肌肉、肾脏、血管内皮细胞及血管平滑肌也存在选择性胰岛素抵抗^[21-24]。

问题 11: 何谓脑胰岛素抵抗?

脑胰岛素抵抗指的是脑对胰岛素的敏感性或反应性降低。脑是胰岛素靶器官,神经元和胶质细胞均表达胰岛素受体。胰岛素可调节轴突生长、突触功能、神经递质摄取和释放、胶质细胞功能^[25-26]。脑胰岛素抵抗与 T2DM 相关的认知功能降低、Alzheimer 病有关^[25-26]。也有学者将脑胰岛素抵抗称为中枢性胰岛素抵抗^[27]。

问题 12: 何谓 β 细胞胰岛素抵抗?

β 细胞也是胰岛素靶细胞。 β 细胞分泌的胰岛素可通过自分泌或旁分泌的方式作用于 β 细胞自身的胰岛素受体,调控 β 细胞的功能。 β 细胞胰岛素抵抗指的是 β 细胞对胰岛素的敏感性或反应性降低。目前对 β 细胞胰岛素效应及 β 细胞胰岛素抵抗的意义尚有不同意见。有人认为胰岛素作用于 β 细胞后使胰岛素分泌增加,并可促进 β 细胞增生,外源性胰岛素亦有此作用^[28-31], β 细胞胰岛素抵抗是引起 β 细胞功能减退的重要机制之一。也有观点认为胰岛素对 β 细胞的胰岛素分泌有负反馈抑制作用^[32], β 细胞胰岛素抵抗可增加胰岛素的分泌^[33]。

问题 13: 何谓外周性胰岛素抵抗?

胰岛素对血糖的调节依赖于肝脏、骨骼肌和脂肪这 3 大靶器官。在胰岛素的生理作用中,骨骼肌和脂肪组织通常被视为“外周组织”。因此,外周性胰岛素抵抗指的是骨骼肌和脂肪组织对胰岛素的敏感性或反应性降低。一般来说,外周性胰岛素抵抗是相对于肝胰岛素抵抗而言的。由于脑也是胰岛素靶器官,因此有时外周性胰岛素抵抗是相对于中枢性胰岛素抵抗或脑胰岛素抵抗而言的^[27]。

问题 14: 1 型糖尿病存在胰岛素抵抗吗?

部分 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 也存在胰岛素抵抗。T1DM 较无糖尿病的对照人群胰岛素敏感性降低 30%~50%^[34]。T1DM 需要胰岛素治疗,因胰岛素由外周给药,与生理性胰岛素分泌直接由门静脉入肝不同,故存在相对外周高胰岛素血症,这是造成 T1DM 患者胰岛素抵抗的主要原因^[35]。此外,胰岛素治疗及生活方式变化诱导的超重、肥胖(尤其是腹型肥胖)也是 T1DM 患者胰岛素抵抗的重要原因。

第三章 胰岛素抵抗综合征的概念和分型

问题 15: 何谓胰岛素抵抗综合征?

胰岛素抵抗引起的临床综合征称为胰岛素抵



抗综合征^[5]。胰岛素抵抗综合征具有高度异质性,包含两个临床类别:一是由 X 综合征演变而来,为代谢综合征的同义词,也称为 Reaven 综合征,系特定遗传易感性基础上由不良生活方式所诱发,但确切病因未明;另一病因相对明确,由胰岛素受体信号通路中重要信号分子基因突变、脂肪组织发育不良相关基因突变及胰岛素受体抗体等所致^[5],此类胰岛素抵抗综合征多较严重。

问题 16: 胰岛素抵抗综合征和代谢综合征是一回事吗?

胰岛素抵抗综合征和代谢综合征有一定区别。首先,胰岛素抵抗综合征包含两个临床类别:由特定遗传易感性及不良生活方式所诱发的胰岛素抵抗综合征和遗传性及胰岛素受体抗体所致胰岛素抵抗综合征,只有前者和代谢综合征被视为同义词。其次,即使是前者,和代谢综合征也有区别:胰岛素抵抗综合征概念相对模糊,没有明确的诊断标准,而代谢综合征有相对明确的诊断标准。此外,代谢综合征的组分较少,而胰岛素抵抗综合征的组分较多,其中很多并不是代谢综合征的组分,如 PCOS、NAFLD、睡眠呼吸暂停综合征是胰岛素抵抗综合征的组分但不是代谢综合征的组分^[5, 36]。

问题 17: 何谓遗传性胰岛素抵抗综合征?

由基因突变或染色体异常引起的胰岛素抵抗综合征称为遗传性胰岛素抵抗综合征^[5-6]。引起遗传性胰岛素抵抗综合征的基因突变为胰岛素信号通路的基因突变及非胰岛素信号通路的基因突变两类,前者包括胰岛素受体基因突变、PI3K 基因突变、AKT2 基因突变等,后者包括 MC4R 基因突变、POMC 基因突变、瘦素基因突变、瘦素受体基因突变等^[5-7, 37]。引起胰岛素抵抗的染色体异常疾病常见的有 Down 综合征、Turner 综合征、Klinefelter 综合征、Prader-Willi 综合征等。

问题 18: 何谓 A 型胰岛素抵抗综合征?

A 型胰岛素抵抗综合征由胰岛素受体基因突变所致。胰岛素受体基因突变除引起 A 型胰岛素抵抗综合征外,还可导致 Donohue 综合征和 Rabson-Mendenhall 综合征。Donohue 综合征即以前所称矮妖精貌综合征,由胰岛素受体基因的纯合突变所致,临床表现最重,除严重的高胰岛素血症外还伴其他发育异常、脂肪营养不良、矮小、多毛和黑棘皮病,多在 3 岁内夭折。Rabson-Mendenhall 综

合征系胰岛素受体基因复合杂合突变所致,也有特殊面容、皮下脂肪减少、牙发育异常、多毛、黑棘皮等表现,但轻于 Donohue 综合征,绝大多数患者可存活到青春期。A 型胰岛素抵抗综合征由胰岛素受体基因杂合突变所致,表现最轻,患者多为女性,常伴多毛、黑棘皮和 PCOS。

问题 19: 何谓 B 型胰岛素抵抗综合征?

胰岛素受体自身抗体引起的胰岛素抵抗综合征称为 B 型胰岛素抵抗综合征。该综合征除有高血糖外,常有严重的高胰岛素血症、黑棘皮、高雄激素表现,并可伴有其他自身免疫性疾病,部分患者还存在低血糖。抗胰岛素受体抗体阳性是确诊该病的依据。

问题 20: 何谓 C 型胰岛素抵抗综合征?

C 型胰岛素抵抗综合征一般指胰岛素抵抗合并黑棘皮和高雄激素,也称为高雄激素-胰岛素抵抗-黑棘皮综合征^[38]。C 型胰岛素抵抗综合征与 A 型胰岛素抵抗综合征有相似之处,但也有不同。C 型胰岛素抵抗综合征患者一般有肥胖(A 型一般无肥胖),且胰岛素受体基因无突变^[38]。有人认为,C 型胰岛素抵抗综合征系胰岛素受体后缺陷所致^[39]。也有学者将 C 型胰岛素抵抗综合征归入 A 型胰岛素抵抗综合征。此外,最近陈适等报道一种新的胰岛素自身免疫综合征,有严重胰岛素抵抗,无低血糖,他们将这种非低血糖型胰岛素自身免疫综合征命名为 C 型胰岛素抵抗综合征^[17]。

问题 21: 何谓胰岛素受体病?

胰岛素受体病指的是胰岛素受体基因突变或胰岛素受体自身抗体引起的胰岛素抵抗综合征,前者属于遗传性胰岛素抵抗综合征^[5-6],后者即 B 型胰岛素抵抗综合征。

问题 22: 何谓皮下胰岛素抵抗综合征?

对皮下注射的胰岛素抵抗但对静脉注射的胰岛素反应正常称为皮下胰岛素抵抗综合征(subcutaneous insulin resistance syndrome, SIRS)。SIRS 的发生机制有两种:皮下组织胰岛素降解增加和胰岛素从皮下组织转运到血循环障碍^[5, 40]。皮下注射胰岛素不能使循环胰岛素水平升高是皮下胰岛素抵抗综合征的重要特点。

第四章 胰岛素抵抗的评估

问题 23: 哪些患者需要评估胰岛素抵抗?

超重/肥胖、糖尿病、高血压、ASCVD、NAFLD、



PCOS、睡眠呼吸暂停综合征等患者常伴有胰岛素抵抗,这些患者应评估胰岛素抵抗并根据评估结果给予相关处理。

问题 24: 评估胰岛素抵抗的方法有哪些?

胰岛素抵抗的评估方法有很多种,概括起来有以下几类^[4-5]。(1)简易人体测量学指标:如体重、体重指数、腰围、腰臀比等。(2)胰岛素剂量和循环胰岛素水平。(3)直接测定法:包括高胰岛素-正糖钳夹技术(hyperinsulinemic euglycemic clamp, HEC)和胰岛素抑制试验(insulin-suppression test, IST),前者用葡萄糖输注率(glucose infusion rate, GIR)反映外周组织胰岛素敏感性,后者以稳态血糖浓度(steady-state plasma glucose, SSPG)反映胰岛素敏感性。(4)间接测定法:如频繁采血静脉葡萄糖耐量试验的微小模型分析(minimal model analysis of frequently sampled intravenous glucose tolerance test, FSIVGTT)。(5)简易替代指数:分为源于空腹稳态的替代指数和源于动态试验的替代指数两类,前者包括稳态模型评估胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、定量胰岛素敏感性检测指数(quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI)、Bennett 胰岛素敏感性指数(insulin sensitivity index, ISI)、李光伟指数、空腹胰岛素倒数^[41]等,后者包括 Matsuda 指数、Stumvoll 指数、Gutt 指数等。直接测定法、间接测定法和简易替代指数的计算方法和优缺点参见《胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见》^[4]。这些评估方法所用的参数目前尚没有公认的界值或切点。世界卫生组织曾将 HEC 试验中葡萄糖摄取低于所研究背景人群最低四分位数定义为胰岛素抵抗。以此类推,用其他评估方法也可用所研究背景人群的胰岛素抵抗参数的最高四分位数或胰岛素敏感性参数的最低四分位数作为胰岛素抵抗的切点或界值。

如果要精确评估肝脏胰岛素抵抗则要采用同位素示踪技术测定肝脏葡萄糖产生(hepatic glucose production, HGP)速率^[4-5]。近年还有学者用脑磁图和正电子发射计算机断层显像技术测定脑胰岛素敏感性,用功能磁共振成像方法测定下丘脑胰岛素敏感性^[42-43]。

问题 25: 如何用胰岛素剂量和血胰岛素水平反映胰岛素抵抗程度?

胰岛素剂量、血浆或血清胰岛素水平可用于胰岛素抵抗的评估及 T2DM 胰岛素抵抗的分级^[38]。

一般胰岛素抵抗的空腹胰岛素水平为 20~70 mU/L (1 mU/L=6.00 pmol/L),口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)胰岛素峰值为 150~350 mU/L,胰岛素剂量为 1~2 U·kg⁻¹·d⁻¹,日胰岛素总量<200 U;严重胰岛素抵抗的空腹胰岛素水平>70 mU/L,OGTT 胰岛素峰值>350 mU/L,胰岛素剂量为 2~3 U·kg⁻¹·d⁻¹,日胰岛素总量为 200~300 U;极度胰岛素抵抗的空腹胰岛素水平>70 mU/L,OGTT 胰岛素峰值>350 mU/L,胰岛素剂量>3 U·kg⁻¹·d⁻¹,日胰岛素总量>300 U。

空腹血胰岛素>30 mU/L 可以作为遗传性胰岛素抵抗综合征和 B 型胰岛素抵抗综合征的诊断依据之一^[6]。

问题 26: 怎样选择胰岛素抵抗评估指标?

可根据使用目的、使用场景和条件选择胰岛素抵抗评估指标。在日常临床工作中,可用简易人体测量学指标、胰岛素剂量和循环胰岛素水平粗略判断患者是否有胰岛素抵抗及抵抗程度^[5]。在大样本临床研究(尤其是流行病学研究)中,可选择简易替代指数,如 HOMA-IR 等。有钳夹试验设备的单位如果要精确评估胰岛素抵抗程度可采用 HEC。如果要精确测定胰岛素敏感性又没有钳夹试验的设备,可采用 FSIVGTT。

值得注意的是,临床上怀疑由胰岛素抗体引起的胰岛素抵抗时,最好能检测血浆游离胰岛素和总胰岛素水平,因为血中胰岛素抗体可能会严重干扰临床常规采用的胰岛素免疫测定方法(尤其是双抗体夹心免疫测定)的检测结果^[17]。

第五章 胰岛素抵抗的管理策略

问题 27: 管理胰岛素抵抗的策略有哪些? 如何选择?

胰岛素抵抗的管理策略包括 3 个方面:生活方式干预、药物治疗和代谢手术。生活方式干预包括健康膳食、增加运动、消除精神应激、戒烟、限酒、保持正常的睡眠、补充矿物质和微量元素等^[5],是最常用也是最基本的管理措施,适用于所有人,应贯穿于整个管理过程的始终^[5]。药物治疗只适合部分人群。药物治疗改善胰岛素抵抗的机制有 3 方面:直接作用(部分药物有直接改善胰岛素抵抗的作用);通过控制高血糖间接改善胰岛素抵抗;通过减重间接改善胰岛素抵抗。由于目前用于治疗胰岛素抵抗药物的适应证多数为 T2DM,因此药物治



疗通常适用于有 T2DM 的胰岛素抵抗患者。对于没有糖尿病的肥胖胰岛素抵抗患者,如生活方式干预不能有效改善肥胖和胰岛素抵抗,可考虑使用减重药物。代谢手术主要用于生活方式干预和药物治疗均不能获得满意效果的较严重肥胖者,手术宜在经验丰富的多学科合作团队中开展。术前应充分评估手术的风险和获益,术后应定期随访,给患者必要的健康指导及营养评估。

问题 28: 如何调整膳食以改善胰岛素抵抗?

膳食控制可改善胰岛素抵抗。Yoshino 等^[44]的研究显示,严格的膳食控制[体重减轻(17.8±1.2)%]可显著改善肝脏、骨骼肌和脂肪组织胰岛素敏感性,且作用与胃旁路手术无差异。

膳食总热卡、膳食成分及进食时间均影响胰岛素敏感性^[5, 45-46]。热卡限制和心脏代谢风险研究显示,每日热卡减少 11.9% 可显著改善胰岛素抵抗^[47]。建议胰岛素抵抗患者每日热卡减少 12% 以上(消瘦者除外),超重/肥胖的胰岛素抵抗者建议每日热卡减少 20%~30% 以使体重降低 5% 以上^[48-49]。不饱和脂肪有一定的减轻胰岛素抵抗的作用。建议将膳食饱和脂肪所占热卡控制到总热卡的 10% 以下,严格控制反式脂肪的摄入,减少动物来源的饱和脂肪,并适当增加多不饱和脂肪酸^[5, 49-50]。单糖、二糖及升糖指数高的碳水化合物刺激胰岛素分泌,诱发高胰岛素血症及肥胖,促进胰岛素抵抗^[51]。建议胰岛素抵抗者将碳水化合物控制到总热卡的 50% 左右,其中全谷类至少占总碳水化合物的一半,严格控制单糖(尤其是果糖)和二糖的摄入,减少高升糖指数食物^[6]。极低碳水化合物膳食或生酮膳食的长期安全性尚不清楚,故不推荐肥胖的胰岛素抵抗者长期采用该膳食模式。动物蛋白通过刺激胰高糖素分泌而诱发胰岛素抵抗,而植物蛋白则减轻胰岛素抵抗^[5]。建议膳食蛋白所提供的热卡占总热卡的 15%~20%,并适当增加植物蛋白占比(肾功能不全者除外)^[5]。补充膳食纤维可显著改善外周胰岛素抵抗^[52],建议成人每日补充 15 g 膳食纤维或将膳食纤维摄入量增加到 35 g/d^[53]。

问题 29: 间歇性禁食较单纯热卡控制更有效改善胰岛素抵抗吗?

间歇性禁食是常用的减重、改善胰岛素抵抗的方法,包括隔日禁食(alternate day fasting, ADF)、5:2 膳食和限时进食(time-restricted eating, TRE)3 种^[54-55]。间歇性禁食是否较单纯热卡控制更有效

改善胰岛素抵抗,不同研究的结果存在差异。Harvie 等^[56]的研究显示,短期 5:2 膳食较单纯热卡控制能更有效改善胰岛素抵抗。Trepanowski 等^[57]的研究显示,ADF 的减重、改善胰岛素抵抗作用与单纯热卡控制相当。最近张惠杰等在中国人群的研究显示,热卡控制不论是否联合 TRE 都能够有效降低体重、改善胰岛素抵抗,但通过 TRE 控制热卡并不优于单纯热卡控制^[58]。

问题 30: 运动能改善胰岛素抵抗吗?

运动可以提高胰岛素敏感性^[59]。有氧运动是最常见的运动形式,建议胰岛素抵抗患者保持每周至少 150 min(每周运动 5 d,每次 30 min)中等强度(50%~70% 最大心率)的有氧运动,如步行、慢跑、打太极拳、骑自行车、跳健身舞、做韵律操等。抗阻运动(如举哑铃、做仰卧起坐及俯卧撑、负重深蹲、臀桥等)不仅可改善胰岛素抵抗,还能增加肌肉含量和骨密度,可与有氧运动联合。无氧运动改善胰岛素抵抗是否优于有氧运动,尚无定论。Chobanyan-Jürgens 等^[60]的研究显示,缺氧性耐力训练改善胰岛素抵抗的作用并不优于常氧训练。Mai 等^[61]的研究则显示,缺氧性运动改善胰岛素抵抗的作用强于常氧性运动。近年的研究表明,高强度间歇性运动可有效改善胰岛素敏感性^[62]。

运动宜在专业人员指导下进行,视身体状态选择合理的运动方式。有心脑血管疾病的老年人应避免高强度剧烈运动,有低血糖风险的患者应注意防范运动诱导的低血糖。

问题 31: 二甲双胍能改善胰岛素抵抗吗?

Cusi 等^[63]基于钳夹试验的临床研究显示,与安慰剂相比,二甲双胍可降低 T2DM 患者 HGP 约 17% ($P<0.01$),但葡萄糖消除速率没有差异。Karlsson 等^[64]也发现,二甲双胍不增加新诊 T2DM 患者胰岛素介导的全身葡萄糖摄取和骨骼肌葡萄糖摄取。目前认为二甲双胍改善胰岛素抵抗的作用主要发生在肝脏,对外周胰岛素抵抗的作用较弱。二甲双胍具有良好的药物可及性,价格低廉,不良反应少,并能改善多重心血管危险因素。对于合并 T2DM 的胰岛素抵抗患者建议给予二甲双胍治疗。二甲双胍也可用于治疗 PCOS 的胰岛素抵抗^[65]。

问题 32: 噻唑烷二酮类对胰岛素抵抗的治疗价值如何?

噻唑烷二酮类(thiazolidinedione, TZD)药物是经典的胰岛素增敏剂,通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated

receptor, PPAR) γ 而发挥作用。目前使用的 TZD 有吡格列酮和罗格列酮。TZD 既减轻肝脏胰岛素抵抗, 又改善外周胰岛素抵抗^[66]。李光伟等在中国人群的研究显示, 吡格列酮治疗 16 周可使 T2DM 患者的 GIR 从 $5.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 升高到 $7.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ^[67]。TZD 改善胰岛素抵抗的作用强于二甲双胍, 其与二甲双胍联合的作用优于单用 TZD^[68]。卒中后胰岛素抵抗干预研究显示, 吡格列酮不仅可改善胰岛素抵抗 (HOMA-IR 下降 24%), 还能降低卒中和心肌梗死风险^[69]。吡格列酮还可显著改善非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 患者的胰岛素抵抗, 并能延缓肝纤维化的进展^[70-71]。Bril 等^[72]的研究显示, 吡格列酮对合并 T2DM 的 NASH 患者的作用强于不合并 T2DM 者。TZD 有水钠潴留、增加容量负荷等不良反应, 需掌握好适应证和禁忌证^[66]。TZD 也可用于治疗 PCOS 的胰岛素抵抗, 但用药期间需避免妊娠^[65]。

问题 33: PPAR 泛激动剂对胰岛素抵抗的治疗价值如何?

PPAR 有 α 、 β/δ 、 γ 3 种亚型, 对 3 种亚型都有不同程度激动作用的激动剂称为 PPAR 泛激动剂^[73-74]。西格列他钠 (chiglitazar) 为全球首个获批的 PPAR 泛激动剂, 该药为 PPAR γ 全激动剂, 为 PPAR α 和 PPAR β/δ 部分激动剂^[75]。贾伟平等的研究显示, 西格列他钠降低 T2DM 患者的空腹血浆胰岛素浓度、HOMA-IR 效果优于西格列汀, 降低血浆游离脂肪酸水平与西格列汀相当^[76]。吕肖锋等^[77]的研究显示, 西格列他钠治疗可使 T2DM 患者的 HOMA-IR 值下降 1.4~2.3, 与吡格列酮的作用相当; 糖化血红蛋白降幅也与吡格列酮相当, 并有降低甘油三酯的作用 (可能与激活 PPAR α 有关)。伴胰岛素抵抗的 T2DM 患者在生活方式干预和二甲双胍治疗的基础上如血糖不达标, 在没有禁忌证的情况下可以联合 PPAR 泛激动剂。

问题 34: 胰高糖素样肽-1 受体激动剂能改善胰岛素抵抗吗?

目前常用的胰高糖素样肽-1 受体激动剂 (glucagon-like peptide-1 receptor agonist, GLP-1RA) 如利拉鲁肽、度拉糖肽、司美格鲁肽等皆可增加胰岛素敏感性。Jinnouchi 等^[78]发现, 利拉鲁肽治疗 4 周可使 GIR 从 $(5.51 \pm 2.33) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 显著增加到 $(7.64 \pm 1.81) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。Mari 等^[79]的研究显示, 度拉糖肽和二甲双胍都能改善 Matsuda 指数, 但度拉糖肽的作用弱于二甲双胍^[79]。司美格鲁肽治

疗 T2DM 可持续性研究显示, 司美格鲁肽 0.5 mg/周可使 HOMA-IR 降低 27.3%~36.0%, 1.0 mg/周可使 HOMA-IR 降低 32.4%~45.9%, 且胰岛素抵抗的改善主要得益于其减重作用^[80]。部分 GLP-1RA 可降低 T2DM 患者脑卒中风险^[81]。

问题 35: 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂能改善胰岛素抵抗吗?

钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, SGLT2i) 通过促进尿糖排泄改善葡萄糖毒性而增加胰岛素敏感性, 但可升高胰高糖素而增加 HGP^[82]。Merovci 等^[83]用 HEC 评估了达格列净对胰岛素敏感性的影响, 结果显示达格列净治疗 2 周使胰岛素刺激的葡萄糖消除速度增加了 17% ($P < 0.05$), 但肝脏胰岛素抵抗指数无显著性变化。Mudaliar 等^[84]发现, 达格列净治疗组 (12 周) 葡萄糖消除速度较安慰剂组增加 19.7% ($P = 0.0059$)。Goto 等^[85]用 HEC 法评估了恩格列净对胰岛素敏感性的影响, 结果显示恩格列净治疗 1 周可使 GIR 从 $(3.71 \pm 1.58) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 增加到 $(4.80 \pm 1.52) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ($P = 0.0036$)。

问题 36: 胰岛素治疗对胰岛素抵抗的影响如何?

胰岛素治疗对胰岛素抵抗具有双重影响。一方面, 高血糖可通过作用于胰岛素受体后通路诱导胰岛素抵抗^[5, 86], 胰岛素治疗通过消除高糖毒性而改善胰岛素敏感性。短期强化胰岛素治疗对新诊断的 T2DM 患者胰岛素抵抗的改善作用尤为明显, 可显著改善 GIR、HOMA-IR 和 Matsuda 指数, 且胰岛素敏感性改善更好的患者, 其强化治疗过程中胰岛素剂量降低的趋势更明显, 停药后获得缓解的机会也更高^[87-90]。另一方面, 循环中持续高胰岛素血症本身可诱导中枢和外周性胰岛素抵抗^[5, 91-92]; 长期的胰岛素治疗导致体重增加, 间接加重胰岛素抵抗。此外, 不适当过度使用胰岛素如导致低血糖, 还可通过刺激升糖激素分泌而引起胰岛素抵抗。因此, 胰岛素治疗对胰岛素抵抗的影响取决于总的净效应, 与病程、高血糖程度、治疗时长等因素有关。

问题 37: 磺脲类、格列奈类、 α -糖苷酶抑制剂和二肽基肽酶 IV 抑制剂能改善胰岛素抵抗吗?

格列奈类、 α -糖苷酶抑制剂和二肽基肽酶 IV 抑制剂对胰岛素抵抗影响甚微^[68, 93]。磺脲类中的格列美脲对胰岛素抵抗的影响研究结果不一致, 有研究显示其可改善胰岛素敏感性^[94], 也有研究认为其



不影响胰岛素敏感性^[95]。其他磺脲类对胰岛素抵抗无明显影响^[68, 93]。

问题 38: 减重药物能改善胰岛素抵抗吗?

目前我国批准的非降糖类减重药物仅有奥利司他。奥利司他主要通过减少肠道甘油三酯吸收来减轻体重,从而增加胰岛素敏感性。研究显示,奥利司他可以显著改善肥胖 T2DM 和 PCOS 患者的空腹血浆胰岛素水平和 HOMA-IR^[96-97]。利拉鲁肽和司美格鲁肽作为降糖药已在部分国家批准用于减重治疗,其减重适应证剂量高于降糖适应证剂量,其减重剂量改善胰岛素抵抗的作用强于降糖剂量。

问题 39: 代谢手术能改善胰岛素抵抗吗?

代谢手术可以改善胰岛素抵抗。Yoshino 等^[44]的研究显示,胃旁路手术可显著改善肝脏和外周组织胰岛素敏感性,但并不优于严格的膳食管理。荟萃分析显示,单吻合口胃旁路术、袖状胃切除术、Roux-en-Y 胃旁路术均可显著改善胰岛素抵抗^[98]。代谢手术改善胰岛素抵抗的机制尚未完全阐明,体重降低是最主要的原因^[99-100]。建议对有重度肥胖的胰岛素抵抗患者(如生活方式干预联合减重药物不能控制者),可在充分评估风险和获益的情况下行代谢手术。

总 结

胰岛素抵抗是 T2DM、NAFLD、PCOS、ASCVD 等多种慢性代谢相关性疾病的“共同土壤”,危害巨大。胰岛素抵抗的评估方法众多,每种评估方法各有利弊,因人而异,目前尚无统一的胰岛素抵抗评估指标和标准。胰岛素抵抗还是一些少见病和罕见病的病理生理学基础,对这些患者明确胰岛素抵抗的病因是实施精准治疗的前提,胰岛素抗体、胰岛素受体抗体、基因检测等方法有助于明确病因。探索简易、准确、标准化的胰岛素抵抗评估方法,拓展胰岛素抵抗病因检测方法是未来的研究方向。生活方式干预为改善胰岛素抵抗的基础治疗,应贯彻于管理的始终。部分患者可根据情况给予药物治疗。有重度肥胖的胰岛素抵抗患者,如生活方式干预联合减重药物不能有效控制者,可在充分评估风险和获益的情况下行代谢手术。

执笔者

苏青,上海交通大学医学院附属新华医院内分泌科,上海 200092, Email: suqingxinhua@126.com

臧丽,解放军总医院第一医学中心内分泌科,北京 100853, Email: zangli301@163.com

专家委员会名单(按姓氏拼音排序):

毕艳(南京大学医学院附属鼓楼医院)
陈丽(山东大学齐鲁医院)
窦京涛(解放军总医院第一医学中心)
郭立新(北京医院)
姬秋和(空军军医大学第一附属医院)
赖晓阳(南昌大学第二附属医院)
李小英(复旦大学附属中山医院)
李延兵(中山大学附属第一医院)
刘建萍(南昌大学第二附属医院)
刘建英(南昌大学第一附属医院)
刘礼斌(福建医科大学附属协和医院)
马建华(南京市第一医院)
母义明(解放军总医院第一医学中心)
冉兴无(四川华西医院)
单忠艳(中国医科大学附属第一医院)
沈山梅(南京大学医学院附属鼓楼医院)
时立新(贵黔国际总医院)
石勇铨(海军军医大学长征医院)
苏青(上海交通大学医学院附属新华医院)
夏维波(北京协和医院)
向光大(解放军中部战区总医院)
徐向进(解放军联勤保障部队第九〇〇医院)
余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院)
臧丽(解放军总医院第一医学中心)
章秋(安徽医科大学第一附属医院)
朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院)
利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Parcha V, Heindl B, Kalra R, et al. Insulin resistance and cardiometabolic risk profile among nondiabetic american young adults: insights from NHANES[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(1):e25-e37. DOI: 10.1210/clinem/dgab645.
- [2] Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome[J]. Endocr Pract, 2003, 9(3): 237-252.
- [3] 邢小燕, 杨文英, 杨兆军. 胰岛素抵抗指数在不同糖耐量人群中诊断代谢综合征的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2004, 12(3):182-186. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.03.007.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(6): 377-385. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.06.001.
- [5] 苏青, 臧丽. 胰岛素抵抗的历史、机制和管理[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 待发表.
- [6] Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, et al. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome[J]. Endocr J, 2022, 69(2): 107-113. DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0725.
- [7] Semple RK, Savage DB, Cochran EK, et al. Genetic syndromes of severe insulin resistance[J]. Endocr Rev,



- 2011, 32(4):498-514. DOI: 10.1210/er.2010-0020.
- [8] Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133-2223. DOI: 10.1152/physrev.00063.2017.
 - [9] James DE, Stöckli J, Birnbaum MJ. The aetiology and molecular landscape of insulin resistance[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(11): 751-771. DOI: 10.1038/s41580-021-00390-6.
 - [10] Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin resistance: from mechanisms to therapeutic strategies[J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(1):15-37. DOI: 10.4093/dmj.2021.0280.
 - [11] Batista TM, Haider N, Kahn CR. Defining the underlying defect in insulin action in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(5):994-1006. DOI: 10.1007/s00125-021-05415-5.
 - [12] Merz KE, Thurmond DC. Role of skeletal muscle in insulin resistance and glucose uptake[J]. *Compr Physiol*, 2020, 10(3):785-809. DOI: 10.1002/cphy.c190029.
 - [13] Janssen JAMJL. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15):7797. DOI: 10.3390/ijms22157797.
 - [14] Hari Kumar KVS. The good, the bad, and the ugly facets of insulin resistance[J]. *Med J Armed Forces India*, 2020, 76(1):4-7. DOI: 10.1016/j.mjafi.2019.07.001.
 - [15] Szosland K, Lewinski A. Insulin resistance——“the good or the bad and ugly”[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2018, 39(5):355-362.
 - [16] Kolb H, Kempf K, Röhling M, et al. Insulin: too much of a good thing is bad[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 224. DOI: 10.1186/s12916-020-01688-6.
 - [17] Liu H, Liang S, Li Y, et al. A novel type of extreme insulin resistance: nonhypoglycemic insulin autoimmune syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(4): 1051-1061. DOI: 10.1210/clinem/dgaa911.
 - [18] Gierach M, Gierach J, Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders[J]. *Endokrynol Pol*, 2014, 65(1):70-76. DOI: 10.5603/EP.2014.0010.
 - [19] 叶建平. 胰岛素的生理作用与胰岛素抵抗//项坤三. 特殊类型糖尿病[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011:97-104.
 - [20] Mokán M, Galajda P. Primary and secondary insulin resistance[J]. *Vnitř Lek*, 2019, 65(4):264-272.
 - [21] Tan SX, Fisher-Wellman KH, Fazakerley DJ, et al. Selective insulin resistance in adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(18):11337-11348. DOI: 10.1074/jbc.M114.623686.
 - [22] Horita S, Nakamura M, Suzuki M, et al. Selective insulin resistance in the kidney[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5825170. DOI: 10.1155/2016/5825170.
 - [23] Muniyappa R, Chen H, Montagnani M, et al. Endothelial dysfunction due to selective insulin resistance in vascular endothelium: insights from mechanistic modeling[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 319(3):E629-E646. DOI: 10.1152/ajpendo.00247.2020.
 - [24] Fu J, Yu MG, Li Q, et al. Insulin's actions on vascular tissues: physiological effects and pathophysiological contributions to vascular complications of diabetes[J]. *Mol Metab*, 2021, 52: 101236. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101236.
 - [25] Chen W, Cai W, Hoover B, et al. Insulin action in the brain: cell types, circuits, and diseases[J]. *Trends Neurosci*, 2022, 45(5):384-400. DOI: 10.1016/j.tins.2022.03.001.
 - [26] Kellar D, Craft S. Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and related disorders: mechanisms and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(9): 758-766. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30231-3.
 - [27] Erichsen JM, Fadel JR, Reagan LP. Peripheral versus central insulin and leptin resistance: role in metabolic disorders, cognition, and neuropsychiatric diseases[J]. *Neuropharmacology*, 2022, 203:108877. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108877.
 - [28] Bouche C, Lopez X, Fleischman A, et al. Insulin enhances glucose-stimulated insulin secretion in healthy humans [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(10):4770-4775. DOI: 10.1073/pnas.1000002107.
 - [29] Ansarullah, Jain C, Far FF, et al. Inceptor counteracts insulin signalling in β -cells to control glycaemia[J]. *Nature*, 2021, 590(7845): 326-331. DOI: 10.1038/s41586-021-03225-8.
 - [30] Lopez X, Cypess A, Manning R, et al. Exogenous insulin enhances glucose-stimulated insulin response in healthy humans independent of changes in free fatty acids[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(12): 3811-3821. DOI: 10.1210/jc.2011-0627.
 - [31] Halperin F, Lopez X, Manning R, et al. Insulin augmentation of glucose-stimulated insulin secretion is impaired in insulin-resistant humans[J]. *Diabetes*, 2012, 61(2):301-309. DOI: 10.2337/db11-1067.
 - [32] Elahi D, Nagulesparan M, Hershcopf RJ, et al. Feedback inhibition of insulin secretion by insulin: relation to the hyperinsulinemia of obesity[J]. *N Engl J Med*, 1982, 306(20): 1196-1202. DOI: 10.1056/NEJM198205203062002.
 - [33] Skovsø S, Panzhinskiy E, Kolic J, et al. Beta-cell specific Insr deletion promotes insulin hypersecretion and improves glucose tolerance prior to global insulin resistance[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 735. DOI: 10.1038/s41467-022-28039-8.
 - [34] Kaul K, Apostolopoulou M, Roden M. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2015, 64(12): 1629-1639. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.09.002.
 - [35] Gregory JM, Cherrington AD, Moore DJ. The peripheral peril: injected insulin induces insulin insensitivity in type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2020, 69(5): 837-847. DOI: 10.2337/dbi19-0026.
 - [36] Reaven GM. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2004, 33(2): 283-303. DOI: 10.1016/j.ecl.2004.03.002.
 - [37] Angelidi AM, Filippaios A, Mantzoros CS. Severe insulin resistance syndromes[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(4): e142245. DOI: 10.1172/JCI142245.
 - [38] Ovalle F. Clinical approach to the patient with diabetes mellitus and very high insulin requirements[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 90(3): 231-242. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.06.025.
 - [39] Krentz AJ. Insulin resistance[J]. *BMJ*, 1996, 313(7069): 1385-1389. DOI: 10.1136/bmj.313.7069.1385.
 - [40] Nakamura Y, Nagao M, Kobayashi S, et al. Insulin and heparin challenge tests are useful for choosing an optimal insulin regimen in a case of subcutaneous insulin resistance[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(5):1370-1373. DOI: 10.1111/jdi.13266.
 - [41] Kahn SE, Lachin JM, Zinman B, et al. Effects of



- rosiglitazone, glyburide, and metformin on β -cell function and insulin sensitivity in ADOPT[J]. *Diabetes*, 2011, 60(5): 1552-1560. DOI: 10.2337/db10-1392.
- [42] Kullmann S, Valenta V, Wagner R, et al. Brain insulin sensitivity is linked to adiposity and body fat distribution [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1841. DOI: 10.1038/s41467-020-15686-y.
- [43] Rebelos E, Nummenmaa L, Dadson P, et al. Brain insulin sensitivity is linked to body fat distribution-the positron emission tomography perspective[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(4): 966-968. DOI: 10.1007/s00259-020-05064-7.
- [44] Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, et al. Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(8): 721-732. DOI: 10.1056/NEJMoa2003697.
- [45] Papakonstantinou E, Oikonomou C, Nychas G, et al. Effects of diet, lifestyle, chrononutrition and alternative dietary interventions on postprandial glycemia and insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2022, 14(4): 823. DOI: 10.3390/nu14040823.
- [46] Adeva-Andany MM, González-Lucán M, Fernández-Fernández C, et al. Effect of diet composition on insulin sensitivity in humans[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2019, 33: 29-38. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.05.014.
- [47] Kraus WE, Bhapkar M, Huffman KM, et al. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(9): 673-683. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30151-2.
- [48] Dyson PA, Twenefour D, Breen C, et al. Diabetes UK evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(5): 541-547. DOI: 10.1111/dme.13603.
- [49] Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(5): 731-754. DOI: 10.2337/dci19-0014.
- [50] Kahleova H, Hlozkova A, Fleeman R, et al. Fat quantity and quality, as part of a low-fat, vegan diet, are associated with changes in body composition, insulin resistance, and insulin secretion. A 16-week randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 615. DOI: 10.3390/nu11030615.
- [51] Hydes T, Alam U, Cuthbertson DJ. The impact of macronutrient intake on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): too much fat, too much carbohydrate, or just too many calories? [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 640557. DOI: 10.3389/fnut.2021.640557.
- [52] Robertson MD, Wright JW, Loizon E, et al. Insulin-sensitizing effects on muscle and adipose tissue after dietary fiber intake in men and women with metabolic syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(9): 3326-3332. DOI: 10.1210/jc.2012-1513.
- [53] Reynolds AN, Akerman AP, Mann J. Dietary fibre and whole grains in diabetes management: systematic review and meta-analyses[J]. *PLoS Med*, 2020, 17(3): e1003053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003053.
- [54] de Cabo R, Mattson MP. Effects of intermittent fasting on health, aging, and disease[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(26): 2541-2551. DOI: 10.1056/NEJMra1905136.
- [55] Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, et al. Clinical application of intermittent fasting for weight loss: progress and future directions[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(5): 309-321. DOI: 10.1038/s41574-022-00638-x.
- [56] Harvie M, Wright C, Pegington M, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women[J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(8): 1534-1547. DOI: 10.1017/S0007114513000792.
- [57] Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, et al. Effect of alternate-day fasting on weight loss, weight maintenance, and cardioprotection among metabolically healthy obese adults: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2017, 177(7): 930-938. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.0936.
- [58] Liu D, Huang Y, Huang C, et al. Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(16): 1495-1504. DOI: 10.1056/NEJMoa2114833.
- [59] Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/physical activity in individuals with type 2 diabetes: a consensus statement from the American College of Sports Medicine[J]. *Med Sci Sports Exerc*, 2022, 54(2): 353-368. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002800.
- [60] Chobanyan-Jürgens K, Scheibe RJ, Potthast AB, et al. Influences of hypoxia exercise on whole-body insulin sensitivity and oxidative metabolism in older individuals [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(11): 5238-5248. DOI: 10.1210/jc.2019-00411.
- [61] Mai K, Klug L, Rakova N, et al. Hypoxia and exercise interactions on skeletal muscle insulin sensitivity in obese subjects with metabolic syndrome: results of a randomized controlled trial[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2020, 44(5): 1119-1128. DOI: 10.1038/s41366-019-0504-z.
- [62] Sogaard D, Lund MT, Scheuer CM, et al. High-intensity interval training improves insulin sensitivity in older individuals[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2018, 222(4): e13009. DOI: 10.1111/apha.13009.
- [63] Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996, 81(11): 4059-4067. DOI: 10.1210/jcem.81.11.8923861.
- [64] Karlsson HK, Hällsten K, Björnholm M, et al. Effects of metformin and rosiglitazone treatment on insulin signaling and glucose uptake in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled study [J]. *Diabetes*, 2005, 54(5): 1459-1467. DOI: 10.2337/diabetes.54.5.1459.
- [65] 中华医学会妇产科学分会内分泌学组及指南专家组. 多囊卵巢综合征中国诊疗指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2018, 53(1): 2-6. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2018.01.002.
- [66] Raveendran AV, Fernandez CJ, Jacob K. Efficacy and cardiovascular safety of thiazolidinediones[J]. *Curr Drug Saf*, 2021, 16(2): 233-249. DOI: 10.2174/1574886315666201026125530.
- [67] Qian X, Wang H, Yang G, et al. Pioglitazone improved insulin sensitivity and first phase insulin secretion among obese and lean people with diabetes: a multicenter clamp study[J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9(2): 815-826. DOI: 10.1007/s13300-018-0401-9.



- [68] Derosa G, Maffioli P, Salvadeo SAT, et al. Direct comparison among oral hypoglycemic agents and their association with insulin resistance evaluated by euglycemic hyperinsulinemic clamp: the 60's study[J]. *Metabolism*, 2009, 58(8): 1059-1066. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.03.007.
- [69] Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(14): 1321-1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930.
- [70] Sharma BC, Kumar A, Garg V, et al. A randomized controlled trial comparing efficacy of pentoxifylline and pioglitazone on metabolic factors and liver histology in patients with non-alcoholic steatohepatitis[J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2012, 2(4): 333-337. DOI: 10.1016/j.jceh.2012.10.010.
- [71] Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2017; 177(5): 633-640. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607.
- [72] Bril F, Kalavalapalli S, Clark VC, et al. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2018, 16(4): 558-566. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.001.
- [73] Chandra A, Kaur P, Sahu SK, et al. A new insight into the treatment of diabetes by means of pan PPAR agonists[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 100(6):947-967. DOI: 10.1111/cbdd.14020.
- [74] Dixit G, Prabhu A. The pleiotropic peroxisome proliferator activated receptors: regulation and therapeutics[J]. *Exp Mol Pathol*, 2022, 124: 104723. DOI: 10.1016/j.yexmp.2021.104723.
- [75] Deeks ED. Chiglitazar: first approval[J]. *Drugs*, 2022, 82(1):87-92. DOI: 10.1007/s40265-021-01648-1.
- [76] Jia WP, Ma JH, Miao H, et al. Chiglitazar monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 3 trial (CMAS) [J]. *Science Bulletin*, 2021, 66(15): 1581-1590. DOI: org/10.1016/j.scib.2021.02.027.
- [77] 吕肖锋, 高勇义, 朱旅云, 等. 西格列他钠对 2 型糖尿病患者的疗效和安全性: 多中心、随机、双盲、平行对照临床试验 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(5):334-340. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.05.005.
- [78] Jinnouchi H, Sugiyama S, Yoshida A, et al. Liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analog, increased insulin sensitivity assessed by hyperinsulinemic-euglycemic clamp examination in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:706416. DOI: 10.1155/2015/706416.
- [79] Mari A, Del Prato S, Ludvik B, et al. Differential effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide and metformin on pancreatic β -cell and insulin sensitivity during a standardized test meal in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(8):834-839. DOI: 10.1111/dom.12671.
- [80] Fonseca VA, Capehorn MS, Garg SK, et al. Reductions in insulin resistance are mediated primarily via weight loss in subjects with type 2 diabetes on semaglutide[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(9): 4078-4086. DOI: 10.1210/jc.2018-02685.
- [81] Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: the gap seems to be leveling off[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1):205. DOI: 10.1186/s12933-021-01400-9.
- [82] Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(2):509-514. DOI: 10.1172/JCI70704.
- [83] Merovci A, Abdul-Ghani M, Mari A, et al. Effect of dapagliflozin with and without acipimox on insulin sensitivity and insulin secretion in T2DM males[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 1249-1256. DOI: 10.1210/jc.2015-2597.
- [84] Mudaliar S, Henry RR, Boden D, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin secretion with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(3): 137-144. DOI: 10.1089/dia.2013.0167.
- [85] Goto Y, Otsuka Y, Ashida K, et al. Improvement of skeletal muscle insulin sensitivity by 1 week of SGLT2 inhibitor use[J]. *Endocr Connect*, 2020, 9(7): 599-606. DOI: 10.1530/EC-20-0082.
- [86] Tripathy D, Merovci A, Basu R, et al. Mild physiologic hyperglycemia induces hepatic insulin resistance in healthy normal glucose-tolerant participants[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(7): 2842-2850. DOI: 10.1210/jc.2018-02304.
- [87] Wang H, Kuang J, Xu MT, et al. Predictors of long-term glycemic remission after 2-week intensive insulin treatment in newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(6): 2153-2162. DOI: 10.1210/jc.2018-01468.
- [88] Weng JP, Li YB, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9626):1753-1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X.
- [89] Liu LH, Ke WJ, Wan XS, et al. Insulin requirement profiles of short-term intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and its association with long-term glycemic remission[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(2): 250-257. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.011.
- [90] 刘烈华, 许丽娟, 柯伟健, 等. 短程胰岛素强化治疗后二甲双胍联合吡格列酮序贯治疗对新诊断 2 型糖尿病患者的作用 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(9):696-701. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200224-00096.
- [91] Chow HM, Shi M, Cheng A, et al. Age-related hyperinsulinemia leads to insulin resistance in neurons and cell-cycle-induced senescence[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(11):1806-1819. DOI: 10.1038/s41593-019-0505-1.
- [92] Turner MC, Martin NRW, Player DJ, et al. Characterising hyperinsulinemia-induced insulin resistance in human skeletal muscle cells[J]. *J Mol Endocrinol*, 2020, 64(3): 125-132. DOI: 10.1530/JME-19-0169.
- [93] Mastrototaro L, Roden M. Insulin resistance and insulin sensitizing agents[J]. *Metabolism*, 2021, 125: 154892. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154892.
- [94] Kabadi MU, Kabadi UM. Effects of glimepiride on insulin secretion and sensitivity in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Ther*, 2004,



- 26(1):63-69. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90006-9.
- [95] Tan M, Johns D, González Gálvez G, et al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group trial[J]. Clin Ther, 2004, 26(5):680-693. DOI: 10.1016/s0149-2918(04)90068-9.
- [96] Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, et al. Effects of 1-year orlistat treatment compared to placebo on insulin resistance parameters in patients with type 2 diabetes[J]. J Clin Pharm Ther, 2012, 37(2): 187-195. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2011.01280.x.
- [97] Panidis D, Farmakiotis D, Rousso D, et al. Obesity, weight loss, and the polycystic ovary syndrome: effect of treatment with diet and orlistat for 24 weeks on insulin resistance and androgen levels[J]. Fertil Steril, 2008, 89(4):899-906. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.04.043.
- [98] Liu DF, Ma ZY, Zhang CS, et al. The effects of bariatric surgery on dyslipidemia and insulin resistance in overweight patients with or without type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. Surg Obes Relat Dis, 2021, 17(9): 1655-1672. DOI: 10.1016/j.soard.2021.04.005.
- [99] Rosen CJ, Ingelfinger JR. Bariatric surgery and restoration of insulin sensitivity—it's weight loss[J]. N Engl J Med, 2020, 383(8):777-778. DOI: 10.1056/NEJMe2024212.
- [100] Wilding J. Weight loss is the major player in bariatric surgery benefits[J]. Nat Med, 2020, 26(11): 1678-1679. DOI: 10.1038/s41591-020-1117-8.

·读者·作者·编者·

欢迎国内外广大糖尿病相关医务工作者踊跃向本刊投稿

《中华糖尿病杂志》(ISSN 1674-5809, CN 11-5791/R)由中华医学会主办并编辑出版,是北京大学中文核心期刊、中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊。月刊,每期80面,国内外公开发行。2020年影响因子3.614。2022年35元/期,全年共420元。主要栏目包括:述评、专题笔谈、规范与指南、论著、短篇论著、指南解读、综述、病例报告,现向广大医务工作者及科研人员征集文稿,内容涉及:糖尿病人群流行病学调查及危险因素评估,糖尿病新型诊断技术和综合治疗的新理论、新策略与预防措施,糖尿病急、慢性并发症及重症监护,糖尿病发病机制的病理生理及免疫学、分子遗传学研究,患者教育与护理,社区管理和卫生经济学分析,糖尿病与其他疾病的关系等。本刊采用同行审稿制,审稿周期1~3个月,发表周期6~10个月。

投稿要求:(1)文稿应具有先进性、科学性、实用性。资料真实,数据准确,论点鲜明,结构严谨,文字精练,书写规

范。论著一般不超过8 000字符数(包括摘要、图表及参考文献);其他文稿视具体情况而定。(2)来稿需经作者单位审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)稿件须包含:题名、作者姓名、作者单位、第一作者简介、基金资助详情、通信作者地址、Email、电话及传真、投稿日期;论著应含中、英文摘要。(4)本刊需电子版投稿,请通过<http://zhtnbzz.yiigle.com>进行网上投稿,点击首页上方“投稿”后,先注册,然后进入期刊编审系统。该远程投稿系统可供作者随时查阅稿件状态。(5)投稿时无需交纳审稿费。

联系地址:100052 北京市西城区东河沿街69号,中华医学会《中华糖尿病杂志》编辑部。电话:010-51322267, 51322261。

本刊编辑部

