【规范与指南】胰岛素抵抗相关临床问题专家共识(2022版)

原创 中华糖尿病杂志 中华糖尿病杂志 2022年12月21日 17:00 北京

文章来源:中华糖尿病杂志, 2022,14(12):1368-1379

摘要

点击标题下「蓝色微信名」可快速关注

作者: 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;母义明,解放军总医院第一医学中心内分泌科

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

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)》。 平,改善临床疗效和患者预后。

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

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

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。 表1 主要推荐意见表 证据 推荐 级别 水平 推荐意见

序号 (強 (庚 度) 量) 对超重/肥胖、糖尿病、高血压、ASCVD、NAFLD等患者应评估胰岛素抵抗 临床医师可根据使用目的和条件等具体情况选择胰岛豪抵抗的评估方法 2 I В 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 Ι A 不论是否合并错误病,建议胰岛素抵抗者都应进行生活方式干预,并贯至于疾病管理的始终 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 В 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 6

g/d, 或补充膳食纤维15 g/d 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 Ι A 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 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茯益证据的GLP-1RA或SGLT2i Ι A 糖尿病前期、T2DM伴胰岛素抵抗患者,如既往出现短暂性肠缺血发作或卒中,建议联合吡格列酮,以降低卒中复发的风险;如存在ASCVD或 A ASCVD高风险,建议联合可降低卒中风险的GLP-1RA 合并T2DM的胰岛素抵抗患者,如存在心力衰竭,建议联合SGLT2I Ι Д 11

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SLP-1RA(优先选择SGLT2i) 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 13 В Пb 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 ΠЬ В 軍度肥胖的陳岛賽斯抗事者,如生活方式干预联合減軍药物不能控制体軍,可在充分评估风险和获誉的情况下行減軍手术 15

制剂。推荐级别(强度)中I为推荐,IIa为应当考虑,IIb为可以考虑,II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

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为壁唑烷二酮类;PPAR为过氧化物酶体增殖物激活受体;GLP-1RA为胰高糖素样肽-1受体激动剂;SGLT2i为钠-葡萄糖共转运蛋白2抑 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?

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 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 [5,6,7,8,9]。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 [8,9,10,11]。

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

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)

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, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 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 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, 14, 15, 16]。 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路径中相关分子基因突变所致胰岛素抵抗,包括胰岛素受体

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 [21,2] 2, 23, 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14:1型糖尿病存在胰岛素抵抗吗?

问题16: 胰岛素抵抗综合征和代谢综合征是一回事吗?

问题17:何谓遗传性胰岛素抵抗综合征?

问题18: 何谓A型胰岛素抵抗综合征?

问题20:何谓C型胰岛素抵抗综合征?

问题21: 何谓胰岛素受体病?

问题22: 何谓皮下胰岛素抵抗综合征?

高是皮下胰岛素抵抗综合征的重要特点。

问题23:哪些患者需要评估胰岛素抵抗?

最低四分位数作为胰岛素抵抗的切点或界值。

问题26:怎样选择胰岛素抵抗评估指标?

[6]

采用FSIVGTT。

加到35 q/d [53]。

2]

问题30:运动能改善胰岛素抵抗吗?

问题31:二甲双胍能改善胰岛素抵抗吗?

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?

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?

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?

第四章 胰岛素抵抗的评估

者胰岛素抵抗的重要原因。

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

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^[28,29,30,31],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

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

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]。

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:—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。

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、

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分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 [5,6,7,37]。引起胰岛素抵抗的染色体异常疾病常

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

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]。

见的有Down综合征、Turner综合征、Klinefelter综合征、Prader-Willi综合征等。

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。

C型胰岛素抵抗综合征—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,

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

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

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

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]。

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。

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(insulinsuppression 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

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

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

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—

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

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

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

mU/L, OGTT胰岛素峰值>350 mU/L, 胰岛素剂量>3 U·kq-1·d-1, 日胰岛素总量>300 U。

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?

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 ¹⁴ 8,49]。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^{[5,4} ^{9,50]}。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

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

运动可以提高胰岛素敏感性 [59]。 有氢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,还能增加肌肉含重和骨密度,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氫训练。Mai等 [61] 的研究则显示,缺氢性运动改善胰岛

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^{[6}

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

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

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 mg·kg⁻¹·min⁻¹升高到7.1 mg·kg⁻¹

·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 [6

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。

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]。

^{8]}。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 [73,7]^{4]} 。西格列他钠(chiglitazar)为全球首个获批的PPAR泛激动剂,该药为PPARγ全激动剂,为PPARa 和PPARβ/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PPARa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±2.33)mg·kg⁻¹·min⁻¹显蓄增加到(7.64±1.81)mg·kg⁻¹·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]。

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=0.005 9)。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±1.58)mg·kg⁻¹

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,可显菩改善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 [87,88,89,90]。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 [5,9] 1,92]; 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、a-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、a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

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?

·min⁻¹增加到 (4.80±1.52) mg·kg⁻¹·min⁻¹ (*P*=0.003 6) 。

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,胃旁路手术可显善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 参考文献略