

论糖尿病治疗的持续性^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 李丹霁 余学锋^{*}, 武汉 430030

关键词 糖尿病; 血糖控制; 持续性; 降糖药物

中图分类号 R587.1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20200402

血糖的控制与糖尿病的微血管和大血管并发症关系密切。有多项观察性研究显示糖尿病患者的血糖与心血管并发症和死亡率之间呈线性关系^[1,2]。UKPDS 研究显示糖化血红蛋白(HbA1c)水平每减少1%,心梗的发生风险减低14%,微血管病变的发生率减低37%,糖尿病死亡风险减低14%^[3]。有效的血糖控制,即HbA1c < 7.0%可以有效减少糖尿病相关的大血管并发症,而<6.5%既可以减少大血管又可以减少微血管并发症^[4]。对糖尿病治疗而言,虽然可以通过药物治疗等手段纠正糖尿病患者的血糖状态使血糖达标,但是患者难以长期维持在治疗最初的降糖效果。

降糖效果的长期维持使血糖达标被称为降糖治疗的持续性(durability),指的是在治疗方案不改变的情况下,能够在较长时间内(>1年)保持HbA1c达标的同时不增强治疗的强度(包括降糖药剂量和种类的增加),或是减少或延缓糖尿病并发症的发生发展^[5]。能较好维持血糖达标的治疗方式能延缓糖尿病的进展,还能减少“临床治疗惰性”等问题的发生^[6]。因此,如何有效改善糖尿病血糖控制方式的持续性是我们目前糖尿病治疗面临的关键问题。

糖尿病治疗持续性的现状

2009年,DeFronzo等^[7]指出目前糖尿病的治疗手段难以维持长久的降糖效果,降糖效果常在治疗半年到1年后开始减弱,包括空腹血糖和糖化血红蛋白的反弹,5年后大部分患者难以继续沿用原有的方案维持血糖。基于糖尿病的慢性本质,血糖达标状态的长期维持比血糖短期内得到控制更为重要,因此有必要了解血糖控制失效的原因。

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的发生与胰岛素抵抗和B细胞的功能受损有关,肥胖和运动过少会使有胰岛素抵抗基因背景的患者出现外周胰岛素抵抗和肝糖原合成受损,而胰岛beta细

胞为了保证器官对葡萄糖的正常利用会不断地代偿性分泌胰岛素,久而久之beta细胞功能开始衰竭,一开始表现为餐后血糖(postprandial plasma glucose, PPG)升高,之后发展为空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)升高,进而出现明显的糖尿病状态。当患者出现空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)时,beta细胞量已经从正常量减少了50%,出现明显糖尿病状态时则会进一步下降。有研究发现当患者出现糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)时,beta细胞功能已经下降了80%,并且beta细胞的功能还会随着糖尿病的进展进一步下降^[8]。糖尿病治疗的初始阶段之所以能够达到较好的疗效是由于患者的胰岛beta细胞功能尚有残存,而随着糖尿病的进展,beta细胞功能继续恶化直到完全耗竭。由于大部分降糖药物的主要机制在于促进胰岛beta细胞分泌胰岛素,因此糖尿病治疗后期常常难以使用药物维持治疗初期的效果。在药物治疗10年后,50%的患者需要注射外源性胰岛素维持血糖正常^[9]。

造成beta细胞功能受损的原因多样,主要的因素有以下几种:①beta细胞被迫持续高强度分泌胰岛素,最终耗竭;②肥胖所致的beta细胞周围脂肪异位沉积,所带来的脂毒性导致beta细胞分泌功能受损;③糖尿病患者过高的血糖水平带来的糖毒性造成beta细胞受损;④胰岛淀粉样蛋白多肽的过度分泌(hypersecretion of islet amyloid polypeptide, IAPP)^[7]。

因此,想要维持降糖治疗的持续性,根本在于维持、改善甚至逆转beta细胞功能。目前评价beta细胞功能的方法有:高糖钳夹术、静脉葡萄糖耐量(intravenous glucose tolerance test, IVGTT)-胰岛素/C肽释放试验、口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)联合胰岛素释放试验、稳态模型、β细胞功能指数、精氨酸刺激试验和胰高血糖素刺激试验^[10]。但以上方法难以动态和长期的评价beta细胞功能的变化。2002年Wallace和Matthews通过分析UKPDS的数据,建立了一种用血糖指标的年增长率间接反映beta细胞衰退情况的指标,定义为衰退系数

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No.81974109;No.81570740)

^{*}通信作者:余学锋, E-mail:xfyu188@163.com

(coefficient of failure, CoF)。使得量化糖尿病进展速度与评价治疗持续性有了更简单易行的测量指标。

虽然治疗持续性应该作为评价治疗方案优劣的重要指标之一。但是由于评价治疗持续性需要较长的随访时间(>1年)^[5],而主流的临床试验多为“治疗达标(treat-to-target efficacy trials)”为目的,研究时长通常为26周左右,难以评估治疗的长期效果,因此评估糖尿病治疗持续性的研究很少。最早开始关注治疗效果持续性的大型研究是2006年发表的ADOPT研究^[11];此后的十几年中评价持续性的大型研究仅有2012年的EUREXA研究^[12]、2019年的VERIFY研究^[13]、2019年的DUAL VIII研究^[14],以及2013年启动的尚未发表的GRADE研究^[15]。由于这些研究所用到的终点评价指标不统一,且对评价指标的定义也不相同,导致难以横向对比不同研究中治疗方式的持续性,增加了综合比较降糖治疗持续性的难度,见表1。本文将重点讨论几种评价治疗持续性的指标,为以后的临床研究提供参考。

糖尿病治疗持续性的评价指标

目前,用来评价糖尿病治疗持续性的指标如下:

治疗失效率 包括治疗失败率和治疗强化率,这二者的意义基本相同,区别在于发生治疗失效后是否采取补救措施。

治疗失败率即治疗失败的患者占有参与研究患者的比例。在2006年发表的ADOPT研究中首次使用单药治疗失败率作为评价治疗效果持续性的指标,其治疗失败定义为以研究药物的最大剂量或最

大耐受剂量治疗至少6周后进行连续试验,FPG均>180 mg/dL^[11]。而在EUREXA研究中定义为治疗3个月后HbA1c>9.0%,或治疗6个月后连续2次随访时HbA1c>7.0%^[12]。在VERIFY研究^[13]中则将治疗失败定义为治疗13周后,连续2次测量HbA1c>7.0%。所以目前对于治疗失败率的界定并不一致,使得无法通过直接比较治疗失败率来判断各种药物治疗的长期达标能力。

治疗强化率即治疗过程中需要增加药物种类或剂量的患者占有参与研究患者的比例。DUAL VIII研究中,需要开始加强治疗的标准是从第26周开始的连续2次就诊中HbA1c>7.0%^[14]。这实际上与治疗失败率的意义类似。

HbA1c达标率 在不同的观察期(例如1~2年)内比较HbA1c达标的患者占有参与者的比例,以此来判断某种药物治疗效果的持续性。2018年发表的一项比较各种药物治疗达标率的研究中,纳入了美国Centricity Electronic Medical Records数据库的163081例年龄18~80岁T2DM患者的数据,患者在二甲双胍的基础上联用二肽基肽酶4抑制剂(DPP-4i)、磺脲类(SU)、胰高血糖素样肽1(GLP-1)类似物、胰岛素或噻唑烷二酮类(TZD)药物,评估患者的疗效,结果显示与磺脲类药物或胰岛素治疗的患者相比,使用GLP-1和TZD类药物治疗的患者在2年内HbA1c达标率更高^[18]。2019年纳入254个中心跨越了34个国家的VERIFY研究显示,早期联合维达列汀与二甲双胍(MET)治疗的患者5年的HbA1c达标率(<7.0%)为63%,高于持

表1 关于降糖疗效持续性的大型临床研究

研究	年份	随访时间	评估指标	主要结论	持续性比较
ADOPT ^[11]	2006	5年	累积单药治疗失败率; HOMA-beta;CoF	罗格列酮优于二甲双胍, 二甲双胍优于格列本脲	TZD > MET > SU
EUREXA ^[12]	2012	4年	糖化达标率;治疗失败率	每日两次艾塞那肽优于格列美脲	GLPi-1 > SU
HARMONY-3 ^[16]	2013	2年	药物补救率	阿必鲁泰优于西格列汀, 格列美脲最差	GLP-1 > DPP-4i > SU
VERIFY ^[13]	2019	5年	糖化达标率; 治疗失败率;CoF	维达列汀联用二甲双胍优于 单用二甲双胍	DPP-4i + MET > MET
DURATION-1 ^[17]	2019	7年	药物补救率	艾塞那肽1周1次持续性较好	-
DUAL VIII ^[14]	2019	2年	糖化达标率;治疗加强率	德谷胰岛素联用利拉鲁肽 优于单用甘精胰岛素	GLP-1RA + insulin > insulin
GRADE ^[15]	未发表	7年	-	对比格列美脲、西格列汀、 利拉鲁肽、甘精胰岛素的持续性	-

注: CoF:衰竭系数;DPP-4i:二肽基肽酶4抑制剂;GLP-1:胰高血糖素样肽1类似物;MET:二甲双胍;SU:磺脲类药物;TZD:噻唑烷二酮类药物

续使用二甲双胍单药患者(60%),因此认为前者的持续性好于后者^[13]。可见,HbA1c 的达标率已经被作为评价治疗持续性的重要指标之一。

衰退系数 衰退系数(coefficient of failure, CoF)是 2002 年由 Wallace 和 Matthews 创建的评价持续性的重要指标,作者通过分析 UKPDS 研究的数据,证明 beta 细胞的衰退速度可以通过血糖指标(包括空腹血糖和糖化血红蛋白)的年增长率来间接表示^[19]。因为持续监测患者 HOMA-beta 指数的变化在临床研究中较难实现。在 ADOPT 研究中,对比了 3 个实验组 HOMA-beta 指数的变化情况,也计算了 3 个组的 CoF 指数^[11]。HOMA-beta 指数下降最快的 SU 组拥有更高的 CoF 指数,而下降最慢的 TZD 组则 CoF 指数最低,由此可见 CoF 用来评价胰岛 beta 细胞功能的衰退情况较为准确。

由于评价持续性尚缺乏统一评价指标,以上 3 类指标均可以评价治疗持续性,但不同研究中关于治疗失败率等定义不相同,唯一统一的评价指标是 CoF,但该指标尚未在所有研究中推广应用。

影响治疗持续性的因素

Beta 细胞功能受损 目前认为降糖效果的逐渐丢失是由于患者胰岛 beta 细胞的逐渐衰竭所致,是糖尿病逐渐进展所面临的必然结果^[5,7],糖尿病的治疗基本以控制血糖过高为主,而较常忽略胰岛细胞功能的保护问题。为了改善治疗的持续性,最根本的问题在于如何保护胰岛 beta 细胞功能、减缓其衰竭甚至逆转 beta 细胞功能进展。

体重控制 体重增加可以导致疾病进展加速,体重每增加 1 磅(0.453 公斤),糖尿病进展的几率就增加 2%^[20]。而减重却有助于胰岛 beta 细胞功能的改善。体重减轻 5% 的患者的 beta 细胞功能与基线相比增加 29%^[21]。自从 DIRECT 研究证实减重可以逆转糖尿病后^[22],近几年高度关注糖尿病的可逆性,胰岛细胞功能尚存的患者可以通过减重使得胰岛 beta 细胞功能得到恢复,进而恢复到一种非糖尿病状态(non-diabetic state),即不需要药物维持控制就可以维持稳定且达标的血糖水平,使得糖尿病的“治愈”成为可能^[23]。从机制上讲,减重可以使得异位脂肪沉积得到减轻,尤其是肝脏和胰腺的脂肪沉积得到改善进而减轻胰岛素抵抗,从而使得胰岛 beta 细胞功能得到恢复^[24]。体重对 beta 细胞功能的影响主要有以下 3 个方面:①体重增加所带来的游离脂肪酸长期暴露会带来 beta 细胞的氧

化应激和凋亡,进而导致 beta 细胞功能逐渐衰竭^[25,26];②体重增加带来的异位脂肪化加重胰岛素抵抗,进而需要更高的血糖刺激 beta 细胞来分泌胰岛素,以补偿胰岛素抵抗带来的负面影响,久而久之导致 beta 细胞功能衰竭(declining beta-cell compensation for insulin resistance)^[24];③体重增加所带来的脂肪因子(adipokines)增加,这些脂肪因子中有很多被证实与 beta 细胞功能的衰退存在相关性(IL-1、IL-6、CRP、瘦素和脂联素)^[27]。由于体重的减轻对胰岛细胞功能具有保护作用,理论上讲在糖尿病治疗过程中,良好的体重控制能够改善治疗的持续性,但该结论有待大型临床研究证实。

治疗药物的种类 目前已知某些种类的降糖药物具有明确的 beta 细胞保护功能,例如 TZD 可以通过激动 PPAR γ 减轻脂肪组织炎症状态,进而减轻胰岛素抵抗,使得胰岛 beta 细胞功能得到恢复。通过动物实验^[28,29]和人体实验^[30]均被证实,DPP-4 抑制剂与 GLP-1 激动剂具有 beta 细胞保护作用。DPP-4 敲除的小鼠有更好的胰岛素敏感性和更少的胰岛肥大,并且对链脲佐菌素诱导的胰岛细胞数量损失有抵抗能力^[31]。此外 DPP-4 还可以发挥抗炎作用^[32~34],因此可以减轻 beta 细胞功能的丢失^[35]。磺脲类药物却会加速 beta 细胞衰竭,表现为拥有较高继发性失败率(又称磺脲类药物治疗失效)^[36],其机制可能与磺脲类药物反复刺激胰岛细胞分泌胰岛素有关。

ADOPT 研究的结论为 SU 药物的持续性最差,MET 其次,罗格列酮持续性最好^[11]。2004 年一项对比吡格列酮与阿卡波糖 CoF 的研究显示 TZD 药物治疗持续性优于阿卡波糖^[37]。EUREXA 研究显示 GLP-1 药物持续性较 SU 更好^[12]。另有 2014 年持续 4 年的研究显示,钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT-2)抑制剂类药物持续性优于 SU^[38]。VERIFY 研究显示联用 DPP-4 抑制剂药物比单用 MET 持续性更佳^[13]。2019 年一项持续 2 年的研究显示 SGLT2 抑制剂类(SGLT-2i)药物持续性优于 DPP-4^[39]。2013 年启动的为期 7 年的 GRADE 研究最近即将接近尾声,该研究对比了 GLP-1 类似物与 SGLT-2 抑制剂的持续性,但结论目前还未发表^[15]。

因此,目前可以得出的结论是磺脲类药物在所有降糖药中持续性最差,但是双胍类药物、噻唑烷二酮类药物以及几类新型药物如 GLP-1 类似物、SGLT-2i 和 DPP-4i 的持续性孰优孰略并没有确切的结论,见表 1。降糖药物的持续性的比较仍需要大

型系统临床研究的证实。

其他 2020 年 DISCOVER 研究显示,6 个因素与糖尿病治疗持续性显著相关:年龄、基线糖化血红蛋白水平、收入、二线治疗、医保类型以及糖尿病持续时间^[40]。2017 年的另一项研究显示持续性更好的患者拥有更好的教育背景和更高的 HOMA-beta,并且发现达到目标血糖的时间越短治疗的持续性越好,<3 个月就达到目标值的人群的持续性是其他人群的 6 倍^[41]。

总结及展望

在未来的糖尿病治疗中,如何控制血糖长期处于稳定状态是需要攻克的难题之一。目前未发现有效的措施可以改善糖尿病治疗的持续性,并且对于持续性的评价方式不完善,评价持续性的指标定义不统一,导致难以横向对不同治疗的持续性进行比较。为了使血糖控制更加持久稳定,糖尿病的长期治疗应优先考虑使用持续性较好的药物。一些改善 beta 细胞功能的措施(如减重)或许可以帮助改善治疗的持续性。未来关于如何改善治疗的持续性仍是一个需要深入研究的方向。

参考文献

- Gudbjornsdottir S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al. Additive effects of glycaemia and dyslipidaemia on risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: an observational study from the Swedish National Diabetes Register[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(10): 2544-2551.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(6): 421-431.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000, 321(7258): 405-412.
- Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(3): 636-643.
- Kalra S, Kamaruddin NA, Visvanathan J, et al. Defining Disease Progression and Drug Durability in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Eur Endocrinol*, 2019, 15(2): 67-69.
- Okemah J, Peng J, Quinones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review[J]. *Adv Ther*, 2018, 35(11): 1735-1745.
- DeFronzo RA, Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes*, 2009, 58(4): 773-795.
- Ferrannini E, Gastaldelli A, Miyazaki Y, et al. beta-Cell function in subjects spanning the range from normal glucose tolerance to overt dia-

- betes: a new analysis[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(1): 493-500.
- U. K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U. K. Prospective Diabetes Study Group[J]. *Diabetes*, 1995, 44(11): 1249-1258.
- Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications[J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2013, 23(3): 266-280.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(23): 2427-2443.
- Gallwitz B, Guzman J, Dotta F, et al. Exenatide twice daily versus glimepiride for prevention of glycaemic deterioration in patients with type 2 diabetes with metformin failure (EUREXA): an open-label, randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2012, 379(9833): 2270-2278.
- Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial[J]. *The Lancet*, 2019, 394(10208): 1519-1529.
- Aroda VR, González-Gálvez G, Grön R, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2019, 7(8): 596-605.
- Nathan DM, Buse JB, Kahn SE, et al. Rationale and design of the glycemia reduction approaches in diabetes: a comparative effectiveness study (GRADE)[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2254-2261.
- Ahren B, Johnson SL, Stewart M, et al. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in patients with type 2 diabetes taking metformin[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2141-2148.
- Philis-Tsimikas A, Wysham CH, Hardy E, et al. Efficacy and tolerability of exenatide once weekly over 7 years in patients with type 2 diabetes: An open-label extension of the DURATION-1 study[J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33(3): 223-230.
- Montvida O, Shaw JE, Blonde L, et al. Long-term sustainability of glycaemic achievements with second-line antidiabetic therapies in patients with type 2 diabetes: A real-world study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(7): 1722-1731.
- Wallace TM, Matthews DR. Coefficient of failure: a methodology for examining longitudinal beta-cell function in Type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2002, 19(6): 465-469.
- Pani LN, Nathan DM, Grant RW. Clinical predictors of disease progression and medication initiation in untreated patients with type 2 diabetes and A1C less than 7%[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(3): 386-390.
- Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4): 591-601.

- 22 Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial[J]. The Lancet, 2018, 391(10120): 541-551.
- 23 Taylor R, Valabhji J, Aveyard P, et al. Prevention and reversal of Type 2 diabetes: highlights from a symposium at the 2019 Diabetes UK Annual Professional Conference[J]. Diabetic Medicine, 2019, 36(3): 359-365.
- 24 Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for beta Cell Recovery[J]. Cell Metab, 2018, 28(4): 547-556.
- 25 Giacca A, Xiao C, Oprea AI, et al. Lipid-induced pancreatic beta-cell dysfunction: focus on in vivo studies[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2011, 300(2): 255-262.
- 26 Hodson DJ, Mitchell RK, Bellomo EA, et al. Lipotoxicity disrupts incretin-regulated human beta cell connectivity[J]. J Clin Invest, 2013, 123(10): 4182-4194.
- 27 Xiang AH, Black MH, Shu YH, et al. Association of weight gain and fifteen adipokines with declining beta-cell function in Mexican Americans[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0201568.
- 28 Farilla L, Hui H, Bertolotto C, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats[J]. Endocrinology, 2002, 143(11): 4397-4408.
- 29 Mu J, Woods J, Zhou YP, et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2006, 55(6): 1695-1704.
- 30 Shah P, Ardestani A, Dharmadhikari G, et al. The DPP-4 inhibitor linagliptin restores beta-cell function and survival in human isolated islets through GLP-1 stabilization[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(7): 1163-1172.
- 31 Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review[J]. JAMA, 2015, 313(22): 2263-2273.
- 32 Omar BA, Vikman J, Winzell MS, et al. Enhanced beta cell function and anti-inflammatory effect after chronic treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin in an advanced-aged diet-induced obesity mouse model[J]. Diabetologia, 2013, 56(8): 1752-1760.
- 33 Makdissi A, Ghanim H, Vora M, et al. Sitagliptin exerts an anti-inflammatory action[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(9): 3333-3341.
- 34 Shao S, Xu Q, Yu X, et al. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and their potential immune modulatory functions[J]. Pharmacol Ther, 2020, 209: 107503.
- 35 Donath MY, Schumann DM, Faulenbach M, et al. Islet inflammation in type 2 diabetes: from metabolic stress to therapy[J]. Diabetes Care, 2008, 31(Suppl 2): 161-164.
- 36 Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, et al. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes[J]. Diabetes Care, 1986, 9(2): 129-133.
- 37 Goke B, Lubben G, Bates PC. Coefficient of beta-cell failure in patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone or acarbose[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2004, 112(2): 115-117.
- 38 Del Prato S, Nauck M, Duran-Garcia S, et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(6): 581-590.
- 39 Bailey CJ, Del Prato S, Wei C, et al. Durability of glycaemic control with dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, compared with saxagliptin, a DPP4 inhibitor, in patients with inadequately controlled type 2 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(11): 2564-2569.
- 40 Ling S, Sun P, Zaccardi F, et al. Durability of glycaemic control in patients with type 2 diabetes after metformin failure: Prognostic model derivation and validation using the DISCOVER study[J]. Diabetes Obes Metab, 2020.
- 41 Kim KJ, Choi JH, Kim KJ, et al. Determinants of Long-Term Durable Glycemic Control in New-Onset Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Metab J, 2017, 41(4): 284-295.

(2020-07-01 收稿)

《内科急重症杂志》2021 年各期重点号

- | | | | |
|----------------|-----------------|----------------|--|
| 第 1 期 消化系统疾病 | 第 2 期 血液病及风湿性疾病 | 第 3 期 神经及感染性疾病 | |
| 第 4 期 肾脏及内分泌疾病 | 第 5 期 呼吸系统疾病 | 第 6 期 心血管疾病 | |