科学通报 2023 年 第 68 卷 第 28-29 期: 3834 ~ 3845
评 述
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

糖尿病预防研究的创举: 大庆糖尿病预防研究36年回顾

柴鑫[1], 王雅晨[1], 王金平[2], 巩秋红[3], 张娟[1*], 邵瑞太[1]

1. 中国医学科学院北京协和医学院群医学及公共卫生学院, 北京 100730;
2. 大庆油田总医院(大庆市第一医院)心内科, 大庆 163000;
3. 中国医学科学院北京协和医学院, 国家心血管病中心, 阜外医院内分泌中心, 北京 100037
* 联系人, E-mail: zhangjuan@sph.pumc.edu.cn

2023-05-22 收稿, 2023-08-10 修回, 2023-08-14 接受, 2023-08-15 网络版发表
慢性病群医学基地建设项目(WH10022022010)资助

摘要 糖尿病前期是血糖介于正常范围和糖尿病诊断标准之间的一类高血糖状态, 该人群每年有5%~10%的风险会进展为糖尿病, 终身患糖尿病的风险达70%. 糖尿病是全球五大慢性病之一, 每年造成近万亿美元的卫生支出. 我国糖尿病患者数量和因糖尿病死亡数量均位居全球首位, 且未来30年数量仍将增长, 预防糖尿病刻不容缓. 大庆糖尿病预防研究是世界上开始时间最早、干预时间和随访时间最长的通过改变生活方式预防糖尿病的随机对照研究, 与美国糖尿病预防项目、芬兰糖尿病预防研究共同被誉为糖尿病一级预防领域的里程碑式研究, 自1986年至今已有36年历史, 首次提供通过改变生活方式可以预防糖尿病的强有力证据, 并进一步证明生活方式干预在干预结束后能持续降低30年糖尿病发病风险和相关并发症(如视网膜病变、心血管疾病)及其死亡的发生风险, 甚至延长1.44年的寿命, 为糖尿病防控工作提供了科学证据. 随着人口老龄化进程加快和人均预期寿命提高, 糖尿病相关疾病负担日渐加重, 学习和借鉴大庆糖尿病预防研究为应对当前糖尿病挑战具有重要意义. 为此, 本文对大庆糖尿病预防研究的时代背景、研究设计、主要成果和贡献做系统介绍与回顾, 并对未来的糖尿病预防研究方向进行思考与展望.

关键词 糖尿病预防研究, 糖耐量受损, 生活方式干预, 饮食, 身体活动

近年来全球糖尿病和糖尿病前期患病率均呈上升趋势. 据估计, 2021年全球糖尿病患病人数达5.29亿, 预计2050年将达13.10亿[1], 糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)和空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)人数预计从2021年的4.64亿和2.98亿分别上升至2045年的6.38亿和4.14亿[2]. 我国是糖尿病患者数量和因糖尿病死亡数量最多的国家之一, 2018年成人糖尿病和糖尿病前期总患病率已超过50%[3], 每年因糖尿病造成的总费用达2502亿美元, 预计2030年将增至4604亿美元[4], 经济负担沉重. 因此, 积极开展糖尿病预防工作将有助于降低糖尿病相关负担, 提高人群健康水平和生活质量.

早在20世纪90年代, 国内外学者陆续发表了糖尿病预防和治疗领域的科学证据. 1986~1992年开展的大庆糖尿病预防研究(China Da Qing Diabetes Prevention Study, CDQDPS)首次证明糖尿病可以通过饮食或(和)运动干预预防[5], 英国前瞻性糖尿病研究(UK Prospective Diabetes Study, UKPDS)首次证实二甲双胍强化降糖治疗可以降低糖尿病微血管并发症的发生[6], 这两项研究为全球开展糖尿病的预防和治疗相关研究提供了

引用格式: 柴鑫, 王雅晨, 王金平, 等. 糖尿病预防研究的创举: 大庆糖尿病预防研究36年回顾. 科学通报, 2023, 68: 3834–3845
Chai X, Wang Y C, Wang J P, et al. Innovation in diabetes prevention research: The 36-year legacy of China Da Qing diabetes prevention study (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 3834–3845, doi: 10.1360/TB-2023-0489

© 2023《中国科学》杂志社

范例. 大庆糖尿病预防研究是世界上首个通过改变生活方式预防糖尿病的随机对照研究, 由时任中日友好医院内分泌科主任潘孝仁教授、美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)Peter Bennett教授和大庆油田总医院院长胡英华教授领衔, 至今已随访36年, 是世界糖尿病预防领域的丰碑, 并被国际知名医学杂志*Nat Med*列为过去100年糖尿病相关领域的重要里程碑事件之一. 在当前糖尿病防控形势严峻的情况下, 学习和借鉴大庆糖尿病预防研究对糖尿病防控工作具有重要意义. 因此, 本文对大庆糖尿病预防研究的时代背景、研究设计、主要成果和贡献做系统介绍与回顾, 并对未来的糖尿病预防研究方向做出展望.

1 大庆糖尿病预防研究的时代背景

20世纪80年代, 我国大力推行改革开放政策, 国民经济迅速腾飞, 伴随而来的人民生活方式变化势将引起糖尿病等慢性病的流行. 当时, 全球仍然缺乏糖尿病是否可以预防以及如何预防的强有力证据, 只有欧洲的少部分学者进行了尝试. 两个小型的英国研究[7,8]没有发现限制碳水化合物的摄入(120 g/d)或口服降糖药物(甲苯磺丁脲[7]、苯乙双胍[8,9])能降低IGT人群未来5~10年内发生糖尿病的风险. 瑞典开展的两项研究[10,11]发现, 接受饮食、运动或口服甲苯磺丁脲干预可以降低IGT人群的糖尿病发病率, 但由于这两项研究的样本来源受限, 研究设计不是随机化分组且失访率高, 结果难以令人信服.

1985年, 全球处于糖尿病防治困局, 中日友好医院潘孝仁教授放弃脂类代谢研究, 转而去做糖尿病预防研究[12]. 为开展随机对照研究, 大庆糖尿病预防研究协作组(以下简称协作组)对研究现场的选取做了充分调研, 考虑需满足以下4个条件: (1) 短时间能找到研究所需的对象(即糖尿病高危人群); (2) 研究对象居住稳定, 人口流动小以减少失访; (3) 当地有愿意做糖尿病预防干预的医务人员; (4) 当地政府对研究的支持[12]. 协作组最终选定大庆油田作为研究现场. 首先, 1980年全国糖尿病患病率仅为0.67%[13], 而1986年大庆当地的患病率已达到1.18%, 超过全国平均水平. 当时大庆油田是我国最大的陆上油田和重要的石油化工基地, 人均收入长期位居我国前列, 当地人民生活条件较好, 食盐、肉类摄入多, 运动少, 肥胖等多个糖尿病危险因素并存, 容易找到较多的糖尿病高危人群. 其次, 当时大庆的生活条件和福利好, 工作机会多, 人们留在当地的意愿高, 人口流动相对较小. 第三, 大庆作为当年发达的工业区, 医疗资源较为丰富, 选择以诊所为研究现场, 保证了充足的卫生人力资源. 最后, 当时的大庆油田总指挥部给研究资助了27万元, 在当时是一笔不小的费用, 反映了政府的大力支持, 这是保证研究顺利开展的坚强后盾. 大庆当时是非常合适的研究地点, 人们的生活状态在一定程度上代表了未来几十年中国人普遍的生活方式和状态[12], 在大庆开展糖尿病预防研究对未来的中国具有指导意义.

选定好研究现场后, 协作组与大庆当地研究人员共同开展并完成了为期6年的大庆糖尿病预防研究. 对于当时中国经济不够发达、降糖药物无法普及的现况, 协作组选择以简单的饮食或(和)运动干预作为预防糖尿病的主要手段, 且干预内容和目标与现有指南或共识推荐内容和目标几乎一致(表S1), 充分证明这是一项符合我国基本国情、具有预见性和引领性的研究.

2 大庆糖尿病预防研究的设计、目的和方法

大庆糖尿病预防研究包括3个阶段, 即糖尿病高危人群筛查、IGT人群生活方式干预及干预结束后长期随访观察(图1), 其中IGT人群生活方式干预是大庆糖尿病预防研究的核心内容. 大庆糖尿病预防研究是全球首个通过生活方式进行糖尿病一级预防的随机对照研究, 研究以诊所为单位进行随机分组, 采取以饮食或(和)运动为主要内容的生活方式干预, 是目前干预时间最长的糖尿病预防研究, 与美国糖尿病预防项目(Diabetes Prevention Program, DPP)[14]、芬兰糖尿病预防研究(Diabetes Prevention Study, DPS)[15]共同被誉为糖尿病一级预防领域的里程碑式研究. 为了探索生活方式干预对健康的长期影响, 协作组在干预结束后又开展了长期随访观察, 并于2008[16]、2014[17]和2019年[18]分别在*Lancet*系列杂志发表了20、23和30年的随访结果, 提供了生活方式干预可以预防糖尿病大血管和微血管并发症及相关死亡的强有力证据.

2.1 糖尿病高危人群筛查

糖尿病高危人群筛查于1986年6~12月进行, 历时半年[5], 筛查流程如图1所示. 当年大庆市25岁及以上人口为281589人, 协作组随机选取了大庆油田一半的诊所(33家)作为研究现场, 对其服务范围内25~74岁在职工人、退休工人和家庭成员共126715人开展筛查, 其中110660人(87.3%)同意并在附近的诊所参加了筛

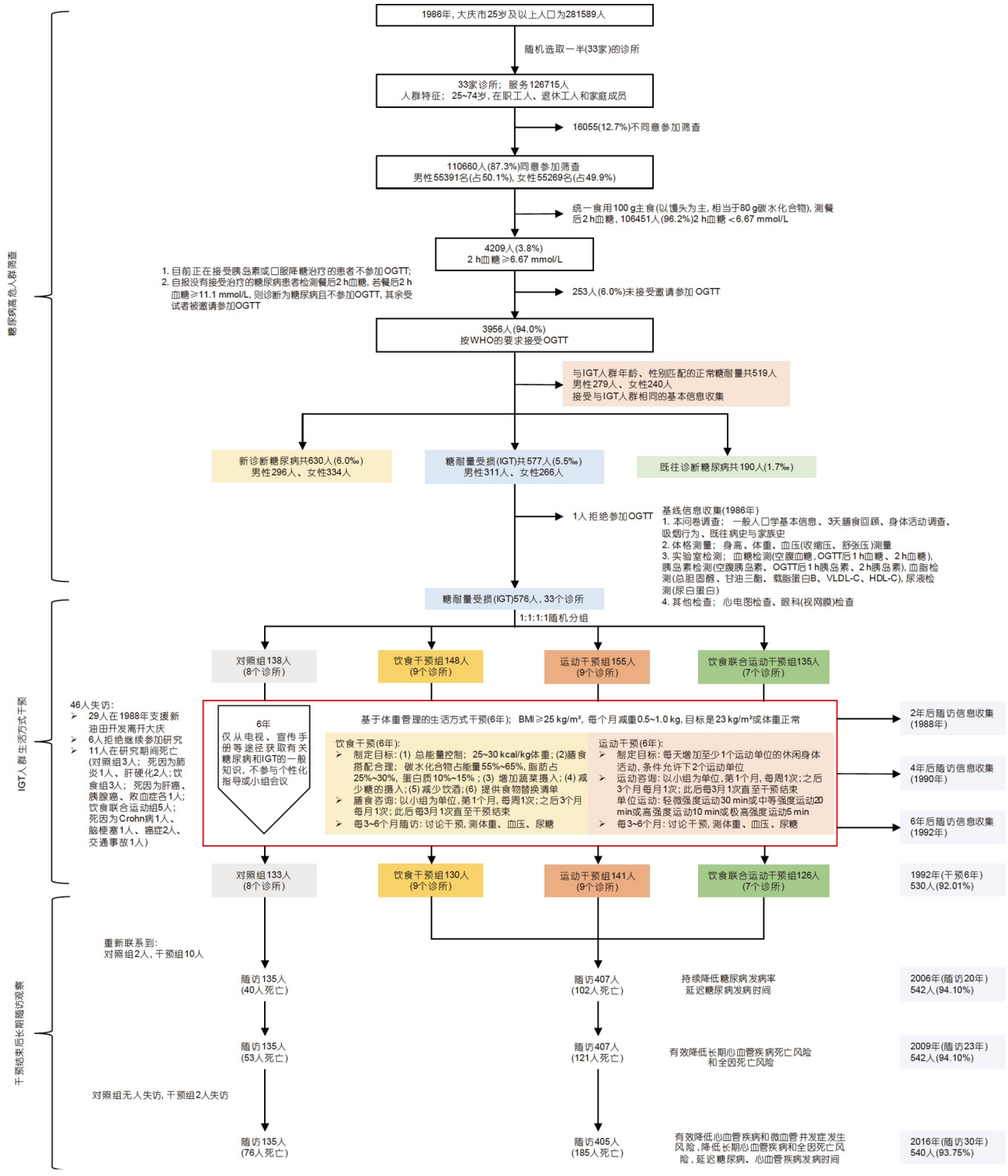

图 1 (网络版彩色)大庆糖尿病预防研究设计(1986~2016)
Figure 1 (Color online) Study design for CDQDPS (1986–2016)

查, 男性55391人(占50.1%)、女性55269人(占49.9%). 受试者统一食用100 g主食(以馒头为主, 相当于80 g碳水化合物)后2 h测量血糖, 血糖浓度≥6.67 mmol/L的4209人(3.8%)为参加口服葡萄糖耐量试验(oral glucose

tolerance test, OGTT)的潜在人群. 筛查时正在接受治疗的糖尿病患者不参加OGTT; 自报未接受过糖尿病治疗的受试者在早餐后2 h测定血糖, 若餐后2 h血糖≥11.1 mmol/L则诊断为糖尿病且不参加OGTT; 其余受试者被邀请参加OGTT. 最终共有3956人(94.0%)按照当时世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的要求参加了OGTT检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、服糖后1和2 h血糖[19]. 根据1985年WHO的诊断标准(表1)[20], 其中577人被诊断为IGT, 630人被诊断为新发糖尿病, 190人为既往患有糖尿病, 粗略估计当时大庆市IGT、新发糖尿病和既往患糖尿病的流行率分别为5.5‰、6.0‰和1.7‰. 从此, 7.7‰就成为中国第一个以世界统一糖尿病诊断标准的糖尿病患病率. 作为对照, 另有与IGT人群年龄、性别相匹配的正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT)共519人接受与IGT相同的基本信息收集[5].

2.2 IGT人群生活方式干预

2.2.1 随机化分组

经筛查诊断的577名IGT, 按体重指数(body mass index, BMI)≥25 kg/m^{2}及BMI<25 kg/m^{2}分层, 以1:1:1:1的比例随机分配至对照组(138人)、饮食干预组(148人)、运动干预组(155人)以及饮食联合运动干预组(135人), 1人因拒绝参加OGTT被排除, 576名IGT于1986年在医务人员指导下填写连续3天的膳食情况调查表、身体活动调查表和详细的调查问卷, 并完成体格测量、实验室检测和心电图检查等项目(图1)[21].

2.2.2 生活方式干预

(1) 对照组, 仅从电视、宣传手册等途径获取有关糖尿病和IGT的一般知识. 在1986~1992年的研究期间不参与限制热量摄入或增加身体活动的个性化指导和小组咨询.

(2) 饮食干预组, 医务人员通过团体讲课、播放电视和发放宣传手册等途径对受试者进行宣教, 同时面对面进行个性化指导, 并组织开展以小组为单位的膳食指导培训班, 要求受试者限制热量摄入, 其中BMI <25 kg/m^{2}的轻体力劳动者每日摄入总热量为25~30 kcal/kg体重, 鼓励BMI≥25 kg/m^{2}者限制到25 kcal/kg体重, 并设置减重目标, 每月减重0.5~1.0 kg, 直至BMI达到23 kg/m^{2}或体重正常; 其他膳食原则包括碳水化合物、蛋白质及脂肪供能比分别为55%~65%、10%~15%及25%~30%, 限制酒精和糖类摄入, 鼓励多吃蔬菜, 所有人都持有包含每天常用食物摄入量清单和食物替代清单的膳食推荐手册.

(3) 运动干预组, 同样以医务人员为主导, 通过面对面个性化指导和以小组为单位的运动指导培训班, 鼓励受试者结合工作性质和身体状况适当增加身体活动, 要求每周坚持5天, 建议50岁以下无心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)或关节炎者每天增加至少1~2个运动单位(表2), 冬季尽量选择室内运动.

表 1 1985年WHO关于糖尿病和IGT的诊断标准

Table 1 Diagnostic criteria for diabetes mellitus and IGT based on WHO (1985)

	空腹血糖		OGTT后2 h血糖
糖尿病	≥7.8 mmol/L	或	≥11.1 mmol/L
IGT	<7.8 mmol/L	且	≥7.8且<11.1 mmol/L
NGT	<7.8 mmol/L	且	<7.8 mmol/L

表 2 运动单位交换表[5]

Table 2 Activities recommended for one unit of exercise[5]

运动强度	代谢当量[a)]	运动时间(min)	运动种类
轻度	1.5~3METs	30	散步、乘车(站立)、购物、清扫房间、炊事
中等强度	3~6METs	20	快走、下楼梯、骑自行车(平地)、洗衣、跳舞
高强度	6~9METs	10	慢跑、上楼梯、老年迪斯科、排球、乒乓球
极高强度	>9METs	5	爬坡、踢足球、游泳

a) 代谢当量(MET)是指维持静息代谢所需要的耗氧量, 1 MET相当于1 kg体重、1 min摄取3.5 mL的氧量, 即1 kg体重、1 h消耗1 kcal热量. 表中所示为一个运动单位, 相当于消耗80 kcal热量

(4) 饮食联合运动干预组, 采用饮食干预组的措施限制热量摄入, 同时采用运动干预组的措施增加身体活动.

在饮食或(和)运动干预组中, 个性化指导与小组咨询的频率均为干预第1个月内每周1次(共4次), 之后3个月内每月1次(共3次), 随后每3个月1次直至干预结束.

2.2.3 随访与管理

针对饮食或(和)运动干预组, 医务人员通过团体讲课、播放电视和发放宣传手册等途径进行宣教并举办饮食或(和)运动干预培训班, 定期对受试者进行指导咨询. 为了使饮食、运动干预和检查检测方法的标准化, 以及了解受试者对干预方案的执行情况, 所有参与该研究的医务人员每年需参加为期2天的培训, 并每隔3个月(1986~1988年)或6个月(1988~1992年)对所有受试者随访1次, 测量其体重、血压, 检测尿糖, 了解受试者一般健康状况和对干预方案的执行情况, 如果尿糖呈阳性则测量早餐(食用100 g主食, 以馒头为主)后2 h血糖. 分别于1988、1990、1992年每隔2年采取与基线相同的方法对受试者进行全面系统的检查, 包括身高、体重、血压、OGTT和心电图等. 在干预过程中, 如果怀疑受试者已经发展为糖尿病, 则进行OGTT, 如果FPG<7.8 mmol/L且2 h血糖介于7.8~11.1 mmol/L则按原方案进行干预, 如果FPG≥7.8 mmol/L或2 h血糖≥11.1 mmol/L, 则在7~14天后再次进行OGTT以确定诊断. 若重复测量结果正常或符合IGT诊断则继续按原方案实施干预, 如果符合糖尿病诊断标准, 则确认该受试者已到达研究终点, 并对其进行常规的糖尿病治疗. 如果受试者血糖结果达到了糖尿病诊断标准(即2次FPG≥7.8 mmol/L或随机血糖≥11.1 mmol/L)时患有某种急性病, 则应在急性病痊愈后2~3个月内重复开展OGTT, 以确定血糖升高是由应激引起还是已进展为糖尿病.

2.3 干预结束后长期随访观察

自2005年以来, 美国疾控中心的专家和WHO有关负责人考虑到大庆糖尿病预防研究中收集的资料尤为珍贵, 非常关注该研究的远期结局, 分批资助了100万美元[12]. 协作组对受试者进行了长达20、23和30年的随访, 并在随访观察中增加了踝肱指数、眼底照相、体能测试、骨密度测定和尼龙单丝试验等检查项目, 以进一步评估为期6年的生活方式干预结束后, 能否预防糖尿病和相关并发症(如CVD等大血管并发症、糖尿病视网膜病变等微血管并发症)以及相关死亡的发生等.

3 大庆糖尿病预防研究的主要成果和贡献

大庆糖尿病预防研究在过去36年陆续报告多个有关糖尿病预防的强有力证据, 其主要发现和成果简要总结如表S2所示.

3.1 生活方式干预可以预防糖尿病

1997年, 协作组在*Diabetes Care*上首次发表了为期6年的生活方式干预可以有效降低IGT人群糖尿病发病风险的结果, 提供了使用非药物干预预防糖尿病的强有力证据[5]. 具体来说, 对照组IGT人群的糖尿病6年累积发生率达67.7%, 而在饮食干预组、运动干预组及饮食联合运动干预组发病率分别为43.8%、41.1%和46.0%, 进一步调整基线BMI和FPG影响后, 与对照组相比, 3个干预组的6年累积糖尿病发病风险分别降低31%、46%和42%, 干预组间未见明显差异. 随后美国[14]、芬兰[15]、印度[22]、日本[23]等国家均发现生活方式干预能有效预防糖尿病, 验证了生活方式干预在其他国家或种族人群中同样可以预防糖尿病.

既然干预对IGT人群总体有效, 那么哪些人可以通过简单的生活方式干预收获很好的效果, 而哪些人可能需要额外的干预才能获得良好收益, 从而实现精准干预、提高成本效益呢? 基于这个科学问题, 协作组又对基线测量了胰岛素和FPG的284名IGT进行分析, 发现生活方式干预对胰岛素抵抗程度较轻和胰岛素敏感性较高的IGT更有效, 而对于胰岛素抵抗程度较严重的IGT患者, 仅通过改变生活方式预防糖尿病的效果较差, 可能需要额外的干预[24,25]. 这也提示可以通过测量胰岛素和FPG评估胰岛素敏感性制定个性化干预方案提供参考依据.

3.2 生活方式干预能持续降低糖尿病数十年的发病风险以及相关并发症和死亡风险

然而, 在接受6年的生活方式干预后, 如果不再继续接受相应的干预, 这种预防糖尿病的效果是否仍然存在以及能维持多久仍然不知道. 糖尿病并发症是致伤、致残、致死的主要原因, 这种时间有限的生活方式干预预防糖尿病的效果能维持多久? 能否进一步减少糖尿病相关的并发症和死亡非常值得探索. 在国际组织和同行的支持下, 协作组又对完成干预的受试者进行长期随访观察, 由于3个干预组之间在6年干预结束时预防糖尿病的效果没有统计学差异, 且考虑到统

计效能, 协作组在随访研究中将3个干预组进行合并为一组分析. 2008年, 协作组于*Lancet*再次发表结果, 即在干预结束后的14年之久, 干预组糖尿病发病率比对照组降低43%, 糖尿病发病时间推迟约3.6年[16], 这也在后来的美国[26,27]、芬兰[28,29]研究中得到证实. 除此之外, 协作组调整年龄和临床指标后, 6年的生活方式干预还能降低严重视网膜病变的发生风险(*HR*=0.53, 95% *CI* 0.29~0.99), 但是未发现严重肾病(*HR*=1.05, 95% *CI* 0.16~7.05)或神经病变方面的显著差异, CVD死亡和全因死亡风险也未见统计学差异[30], 美国DPP研究随访21年[31,32]、芬兰DPS研究随访10.6年[33]同样未发现CVD死亡或全因死亡风险方面的统计学差异, 可能的原因是糖尿病患者发展为严重肾病、神经病变或死亡需要长达15~20年, 甚至20年以上[34,35], 结局事件发生数较少, 导致置信区间很宽, 不能达到所需的统计功效.

死亡是疾病转归中最差的健康结局, 如果生活方式干预能有效降低IGT人群未来的死亡风险, 这将大大提升这种干预的价值. 遗憾的是, 随访20年时未发现生活方式干预对预防死亡有效, 其可能的原因是随访时间不够长, 那么如果继续追踪随访, 生活方式干预是否有可能降低死亡风险呢? 协作组针对该问题在20年随访基础上继续追踪3年后发现6年的生活方式干预能有效降低IGT人群23年CVD死亡风险(*HR*=0.59, 95%*CI* 0.36~0.96)和全因死亡风险(*HR*=0.71, 95%*CI* 0.51~0.99), 并能持续降低糖尿病发病风险(*HR*=0.55, 95% *CI* 0.40~0.76)[17], 证明生活方式干预对预防死亡风险的有效性. 事实上, 根据协作组对IGT人群的追踪发现, 干预组和对照组间CVD死亡率的差异在20年随访时已经初露端倪, 差异已经达到17%(但无统计学意义)[16], 直到随访23年后才发现两组间显著的统计学差异, 这也提示在糖尿病预防研究中要评估生活方式干预对远期结局的效益, 需要足够长时间的随访.

3.3 生活方式干预降低并发症及死亡风险归因于糖尿病预防的有效性

生活方式干预能有效预防死亡的原因是什么? 是否可能是因为预防了糖尿病使得死亡风险下降? 协作组将追踪到的542人按随访10年内进展为糖尿病, 随访10~20年期间进展为糖尿病以及随访20年内未进展为糖尿病进行分组, 发现3组累积死亡率分别为37.8%、28.6%和13.9%, 进一步调整基线年龄、性别、干预措施和其他潜在混杂因素后进行Cox回归分析, 结果显示, 与随访20年内未进展为糖尿病的IGT人群相比, 20年内进展为2型糖尿病后其死亡风险增加73%[36], 也就是说, IGT人群死亡风险增高, 大部分归因于进展为糖尿病, 这也能侧面解释为什么生活方式干预能有效预防死亡.

上述结果表明, IGT死亡风险升高可能归因于糖尿病的进展, 那么关于CVD和微血管并发症是否也如此呢? 协作组根据干预结束时受试者的血糖转归情况分为进展为糖尿病组(252人, 46.7%)、维持IGT组(114人, 21.1%)、恢复为NGT组(174人, 32.2%), 追踪干预结束后24年内糖尿病、CVD和微血管并发症的发病情况. 结果发现, 与干预期间进展为糖尿病的受试者相比, 恢复为NGT的人群24年内CVD、微血管并发症的发病风险分别降低37%(*HR*=0.63, 95% *CI* 0.47~0.85)、66%(*HR*=0.34, 95% *CI* 0.20~0.56), 维持IGT的人群相应风险分别降低34%(*HR*=0.66, 95% *CI* 0.47~0.91)、52%(*HR*=0.48, 95% *CI* 0.29~0.81), 同时推迟了糖尿病、CVD和微血管并发症的发病时间, 且使用当前的诊断标准进行敏感性分析, 结果仍保持稳定[37]. 换言之, CVD和微血管并发症的发病风险增高和发病时间提前也可部分归因为糖尿病的进展.

随访观察的结果显示, 生活方式干预不仅能预防糖尿病及其远期并发症和死亡, 还能延长寿命. 2019年协作组于*Lancet Diabetes Endocrinol*发表了30年的随访研究结果, 发现30年后仍有上述健康获益, 尽管效果相对有所减弱(表3). 此外, 生活方式干预使糖尿病和CVD发病时间分别延迟3.96年(95%*CI* 1.25~6.67)和4.64年(95%*CI* 1.05~8.22), 平均预期寿命增加1.44年(95%*CI* 0.20~2.68)[18]. 进一步根据多变量模型的二次分析, 校正糖尿病发病时间后, 各主要结局的干预效果显著性消失, 提示CVD的发病率降低可能归因于糖尿病发病时间的延迟.

但也有学者用新的IGT诊断标准对该结论提出不同看法. Tian等人[38]认为, 大庆糖尿病预防研究当年使用的是1985年WHO诊断标准, 即当时的IGT标准中FPG<7.8 mmol/L, 而目前的诊断标准为FPG <7.0 mmol/L, 也就是说当时诊断为IGT的人群, 用现在的标准去看, 原来诊断为IGT的部分人是糖尿病, 那么用现在的标准来看干预是否有类似的效果? 协作组针对该问题开展事后二次分析, 剔除基线FPG为7.0~7.8 mmol/L的受试者34人(干预组29人, 对照组5人)后发现, 排除这些受试者没有改变干预的有效性, 只有效应值*HR*的微小变化(图2和图3)[39], 侧面印证生活方

表 3 大庆糖尿病预防研究随访20、23与30年主要结局比较[16~18,30]a)

Table 3 Comparison of primary outcomes at 20-, 23-, and 30-year follow-up of the CDQDPS

主要结局	随访20年	随访23年	随访30年
糖尿病发病率	0.57 (0.41~0.81)$^{+}$	0.55 (0.40~0.76)$^{+}$	0.61 (0.45~0.83)$^{+}$
CVD发病率	0.98 (0.71~1.37)	—	0.74 (0.59~0.92)$^{+}$
中风	—	—	0.75 (0.59~0.96)$^{+}$
冠心病	—	—	0.73 (0.51~1.04)
心力衰竭	—	—	0.71 (0.48~1.04)
微血管疾病复合终点*	—	—	0.65 (0.45~0.95)$^{+}$
视网膜病变	0.53 (0.29~0.99)$^{+}$	—	0.60 (0.38~0.95)$^{+}$
肾脏疾病	1.05 (0.16~7.05)	—	0.68 (0.36~1.28)
神经病变	8.6% vs. 9.1% (P=0.89)**	—	0.57 (0.24~1.36)
CVD死亡率	0.83 (0.48~1.40)	0.59 (0.36~0.96)$^{+}$	0.67 (0.48~0.94)$^{+}$
全因死亡率	0.96 (0.65~1.41)	0.71 (0.51~0.99)$^{+}$	0.74 (0.61~0.89)$^{+}$

a) 表格内的数据为干预组与对照组相比的风险比HR(95%*CI*). *, 微血管疾病复合终点是指出现视网膜病变、肾脏疾病或神经病变等任一终点; **, 未提供HR(95%*CI*), 表格内数据为干预组vs.对照组的尼龙单丝试验阳性率; +, 差异有统计学意义, 即P<0.05

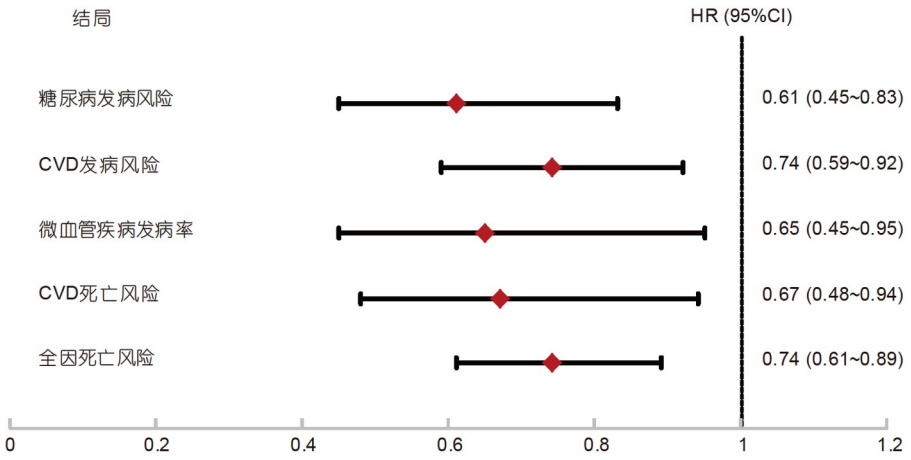

图 2 (网络版彩色)基于1985年WHO诊断标准, 6年生活方式干预降低30年后糖尿病、CVD发病风险和CVD死亡、全因死亡风险效果的森林图

Figure 2 (Color online) Forest plot of the efficacy of a 6-year lifestyle intervention on the risk of incident diabetes and CVD, and the risk of CVD mortality and all-cause mortality at 30-year follow-up among individuals with IGT based on the 1985 WHO diagnostic criteria

式对IGT人群的干预效果的稳定性.

3.4 生活方式干预在不同IGT亚型人群中糖尿病预防效果差异的探索

由于目前的诊断标准对IGT人群进行了更细的区分, 即IGT人群中可能存在FPG水平正常的人群, 这部分人被称为i-IGT, 另一部分人群的FPG水平处于正常以上、糖尿病诊断标准以下, 被称为IGT合并IFG(IGT+IFG). 由于IFG与IGT本身的病理生理机制的差异[40,41], 这两类糖尿病前期状态是否对生活方式干预的效果存在差异仍不明了. 对此, 协作组以美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)的诊断标准, 根据基线FPG水平5.6 mmol/L分为i-IGT组和IGT+IFG组, 评估生活方式干预对不同FPG水平的IGT人群的效果, 发现无论基线FPG水平如何, 生活方式干预都能降低IGT人群糖尿病发病率, 且在同一随访时间相比i-IGT组的糖尿病累积发病率更低, 更晚发生糖尿病(发病延迟时间: 6.41年 vs. 2.21年). 同时发现生活方式干预能有效降低IGT+IFG人群的微血管并发症发病风险, 而CVD、全因死亡风险在i-IGT人群中下降明显, 由于

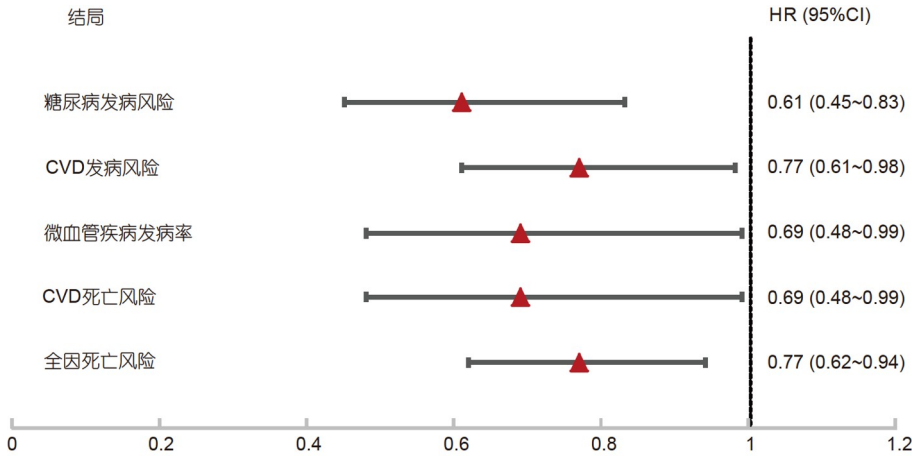

图 3 (网络版彩色)基于1999年WHO诊断标准, 6年生活方式干预降低30年后糖尿病、CVD发病风险和CVD死亡、全因死亡风险效果的森林图
Figure 3 (Color online) Forest plot of the efficacy of a 6-year lifestyle intervention on the risk of incident diabetes and CVD, and the risk of CVD mortality and all-cause mortality at 30-year follow-up among individuals with IGT based on the 1999 WHO diagnostic criteria

心血管事件一般比微血管并发症发生较晚, 因此, 可以认为6年的生活方式干预在i-IGT人群中的长期获益可能更大.

4 糖尿病预防研究的未来与展望

抚今追昔, 大庆糖尿病预防研究给中国乃至世界带来了许多惊喜, 开辟了全球糖尿病预防之路. *Nat Rev Endocrinol*评论"迫切需要采取行动将大庆研究获得的健康收益转化到社区(The urgent need for action to translate these benefits to communities around the world cannot be overstated)"[42], 剑桥大学Nicholas J Wareham教授评论"大庆研究显示生活方式干预降低心血管死亡和全因死亡风险的效果, 是一个真正的突破(a real breakthrough)"[43], *Lancet Diabetes Endocrinol*评论"大庆糖尿病预防研究非常具有远见(with great foresight), 30年的随访结果给加强糖尿病预防提供了更多合理性(more reasons to extend diabetes prevention)"[44], 但这条路上仍然充满许多挑战. 首先, 随着糖尿病前期诊断标准的变化及对糖尿病前期认识的不断深入, 孤立的IFG或单纯性HbA1c升高的糖尿病前期亚人群引人注目, 生活方式干预对其是否有效仍然未知[45,46]. 其次, 互联网的迅猛发展给糖尿病及其前期的管理带来了机遇, 基于移动技术管理糖尿病患者或糖尿病前期人群从而减重[47~50]或改善血糖[51]已有不少报道, 而在糖尿病前期人群中进行数字化管理是否能有效降低糖尿病及其远期结局发病风险也悬而未决. 再次, 尽管大庆糖尿病预防研究提供了生活方式干预可以降低糖尿病相关的长期血管并发症的证据, 但由于目前未见其他研究观察到类似效果[26,31~33], 仍需要更多、更长期的研究探索和进一步证实生活方式干预在不同人群中的长期效果. 最后, 尽管全球在"将糖尿病预防研究转化为实践"方面做出了许多努力, 但其辐射的人群仍不足目标人群的1%[52], 因此运用实施科学的方法, 找出实施过程中的促进和阻碍因素, 针对特定环境和人群选择适宜的实施策略, 将其有效引入社区并使之推广, 评估干预在社区中实施的可行性、可接受度、适宜度、保真度、可持续性、实施成本等内容也是非常必要的[53,54], 这将为遏制糖尿病的流行提供依据.

参考文献

1 Ong K L, Stafford L K, McLaughlin S A, et al. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Lancet, 2023, 402: 203–234
2 Rooney M R, Fang M, Ogurtsova K, et al. Global prevalence of prediabetes. Diabetes Care, 2023, 46: 1388–1394
3 Wang L, Peng W, Zhao Z, et al. Prevalence and treatment of diabetes in China, 2013–2018. JAMA, 2021, 326: 2498–2506
4 Liu J, Liu M, Chai Z, et al. Projected rapid growth in diabetes disease burden and economic burden in China: A spatio-temporal study from 2020 to 2030. Lancet Regional Health-Western Pac, 2023, 33: 100700

5 Pan X R, Li G W, Hu Y H, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and diabetes study. Diabetes Care, 1997, 20: 537–544
6 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 1998, 352: 837–853
7 Keen H, Jarrett R J, McCartney P. The ten-year follow-up of the Bedford Survey (1962–1972): Glucose tolerance and diabetes. Diabetologia, 1982, 22: 73–78
8 Jarrett R J, Keen H, Fuller J H, et al. Worsening to diabetes in men with impaired glucose tolerance ("borderline diabetes"). Diabetologia, 1979, 16: 25–30
9 Jarrett R J, Keen H, Fuller J H, et al. Treatment of borderline diabetes: Controlled trial using carbohydrate restriction and phenformin. Br Med J, 1977, 2: 861–865
10 Sartor G, Scherstén B, Carlström S, et al. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: Prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. Diabetes, 1980, 29: 41–49
11 Eriksson K F, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. Diabetologia, 1991, 34: 891–898
12 Wang J P, Chen Y Y, Gong Q H, et al. Breakthrough in diabetes and cardiovascular disease prevention: A 30-year study of diabetes prevention in Daqing (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2018, 48: 902–908 [王金平, 陈燕燕, 巩秋红, 等. 糖尿病和心血管病预防的破冰之旅——大庆糖尿病预防研究30年. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 902–908]
13 National Diabetes Research Group. A mass survey of diabetes mellitus in a population of 300000 in 14 provinces and municipalities in China (in Chinese). Chin J Int Med, 1981, 20: 678–683 [全国糖尿病研究协作组调查研究组. 全国14省市30万人口中糖尿病调查报告. 中华内科杂志, 1981, 20: 678–683]
14 Knowler W C, Barrett-Connor E, Fowler S E, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med, 2002, 346: 393–403
15 Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson J G, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med, 2001, 344: 1343–1350
16 Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: A 20-year follow-up study. Lancet, 2008, 371: 1783–1789
17 Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: A 23-year follow-up study. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2: 474–480
18 Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7: 452–461
19 WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second report. World Health Organ Tech Rep Ser, 1980, 646: 1–80
20 Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser, 1985, 727: 1–113
21 Pan X R, Li G W, Hu Y H, et al. Effect of dietary and/or exercise intervention on incidence of diabetes in 530 subjects with impaired glucose tolerance from 1986–1992 (in Chinese). Chin J Int Med, 1995, 34: 108–112 [潘孝仁, 李光伟, 胡英华, 等. 饮食和运动干预治疗对糖尿病发病率的影响——530例糖耐量低减人群六年前瞻性观察. 中华内科杂志, 1995, 34: 108–112]
22 Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, et al. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia, 2006, 49: 289–297
23 Saito T. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels. Arch Intern Med, 2011, 171: 1352–1360
24 Li G, Hu Y, Yang W, et al. Effects of insulin resistance and insulin secretion on the efficacy of interventions to retard development of type 2 diabetes mellitus: The DA Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Res Clin Pract, 2002, 58: 193–200
25 Li G W, Jiang Y Y, Yang W Y, et al. Influence of insulin resistance and insulin secretion on the outcome of life-style intervention to prevent type 2 diabetes in subjects with IGT (in Chinese). Chin J Diabetes, 1999, 7: 131–134 [李光伟, 姜亚云, 杨文英, 等. 胰岛素抵抗及胰岛素分泌对2型糖尿病预防干预效果的影响——糖尿病预防干预策略探讨. 中国糖尿病杂志, 1999, 7: 131–134]
26 Diabetes Prevention Program Research G. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: The Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3: 866–875
27 Perreault L, Kahn S E, Christophi C A, et al. Regression from pre-diabetes to normal glucose regulation in the diabetes prevention program. Diabetes Care, 2009, 32: 1583–1588

28 Lindström J, Peltonen M, Eriksson J G, et al. Improved lifestyle and decreased diabetes risk over 13 years: Long-term follow-up of the randomised Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Diabetologia, 2013, 56: 284–293

29 Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: Follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. Lancet, 2006, 368: 1673–1679

30 Gong Q, Gregg E W, Wang J, et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: The China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Diabetologia, 2011, 54: 300–307

31 Goldberg R B, Orchard T J, Crandall J P, et al. Effects of long-term metformin and lifestyle interventions on cardiovascular events in the diabetes prevention program and its outcome study. Circulation, 2022, 145: 1632–1641

32 Lee C G, Heckman-Stoddard B, Dabelea D, et al. Effect of metformin and lifestyle interventions on mortality in the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. Diabetes Care, 2021, 44: 2775–2782

33 Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study—secondary analysis of the randomized trial. PLoS One, 2009, 4: e5656

34 Nelson R G, Newman J M, Knowler W C, et al. Incidence of end-stage renal disease in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in pima indians. Diabetologia, 1988, 31: 730–736

35 Kunzelman C L, Knowler W C, Pettitt D J, et al. Incidence of proteinuria in type 2 diabetes mellitus in the Pima Indians. Kidney Int, 1989, 35: 681–687

36 Gong Q, Zhang P, Wang J, et al. Changes in mortality in people with IGT before and after the onset of diabetes during the 23-year follow-up of the Da Qing Diabetes Prevention Study. Diabetes Care, 2016, 39: 1550–1555

37 Chen Y, Zhang P, Wang J, et al. Associations of progression to diabetes and regression to normal glucose tolerance with development of cardiovascular and microvascular disease among people with impaired glucose tolerance: A secondary analysis of the 30 year Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. Diabetologia, 2021, 64: 1279–1287

38 Tian S, Li H, Wu J, et al. Lifestyle intervention and impaired glucose tolerance in the Da Qing Study. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7: 669–670

39 Li G, Zhang P, Bennett P H. Lifestyle intervention and impaired glucose tolerance in the Da Qing study – Authors' reply. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7: 670

40 Campbell M D, Sathish T, Zimmet P Z, et al. Benefit of lifestyle-based T2DM prevention is influenced by prediabetes phenotype. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16: 395–400

41 Færch K, Vaag A, Holst J J, et al. Natural history of insulin sensitivity and insulin secretion in the progression from normal glucose tolerance to impaired fasting glycemia and impaired glucose tolerance: The Inter99 Study. Diabetes Care, 2009, 32: 439–444

42 Dagogo-Jack S. Prevention begets prevention – lessons from the Da Qing Study. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15: 442–443

43 Wareham N J. The long-term benefits of lifestyle interventions for prevention of diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2: 441–442

44 Lean M E J, Sattar N. Da Qing 30 years on: More reasons to extend diabetes prevention. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7: 417–419

45 Sathish T, Tapp R J, Shaw J E. Do lifestyle interventions reduce diabetes incidence in people with isolated impaired fasting glucose? Diabetes Obes Metab, 2021, 23: 2827–2828

46 Luo Y Y, Ji L N. Intervention for isolated impaired fasting glucose: Is there clinical evidence (in Chinese)? Chin J Diabetes Mellitus, 2020, 12: 283–288 [罗樱樱, 纪立农. 干预单纯空腹血糖受损——有临床证据吗? 中华糖尿病杂志, 2020, 12: 283–288]

47 Lee J H, Lim S Y, Cha S A, et al. Short-term effects of the internet-based Korea Diabetes Prevention Study: 6-Month Results of a community-based randomized controlled trial. Diabetes Metab J, 2021, 45: 960–965

48 Muralidharan S, Ranjani H, Mohan Anjana R, et al. Engagement and weight loss: Results from the mobile health and diabetes trial. Diabetes Tech Ther, 2019, 21: 507–513

49 Moin T, Damschroder L J, AuYoung M, et al. Results from a trial of an online diabetes prevention program intervention. Am J Prev Med, 2018, 55: 583–591

50 Bian R R, Piatt G A, Sen A, et al. The effect of technology-mediated diabetes prevention interventions on weight: A meta-analysis. J Med Internet Res, 2017, 19: e76

51 Block G, Azar K M, Romanelli R J, et al. Diabetes prevention and weight loss with a fully automated behavioral intervention by email, web, and mobile phone: A randomized controlled trial among persons with prediabetes. J Med Internet Res, 2015, 17: e240

52 Ackermann R T, O'Brien M J. Evidence and challenges for translation and population impact of the diabetes prevention program. Curr Diab Rep, 2020, 20: 9

53 Proctor E, Silmere H, Raghavan R, et al. Outcomes for implementation research: Conceptual distinctions, measurement challenges, and research

agenda. Adm Policy Ment Health, 2011, 38: 65–76
54 Mastellos N, Andreasson A, Huckvale K, et al. A cluster randomised controlled trial evaluating the effectiveness of eHealth-supported patient recruitment in primary care research: the TRANSFoRm study protocol. Implement Sci, 2015, 10: 15

补充材料

表S1 大庆糖尿病预防研究与现有指南/共识推荐饮食、运动干预内容及目标
表S2 大庆糖尿病预防研究主要发现与成果

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “糖尿病预防研究的创举: 大庆糖尿病预防研究36年回顾”

Innovation in diabetes prevention research: The 36-year legacy of China Da Qing diabetes prevention study

Xin Chai[1], Yachen Wang[1], Jinping Wang[2], Qiuhong Gong[3], Juan Zhang[1*] & Ruitai Shao[1]

[1] *School of Population Medicine and Public Health, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China;*
[2] *Department of Cardiology, Daqing Oilfield General Hospital (Daqing First Hospital), Daqing 163000, China;*
[3] *Center of Endocrinology, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Disease, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China*
* Corresponding author, E-mail: zhangjuan@sph.pumc.edu.cn

Prediabetes, also known as impaired glucose regulation (IGR), is an intermediate stage between normal glycemia and diabetes. It includes people with elevated, but sub-diabetic fasting glucose levels, called impaired fasting glucose (IFG), and postprandial glucose intolerance, called impaired glucose tolerance (IGT). In some diagnostic criteria, individuals with HbA1c 5.7%–6.4% are regarded as prediabetes as well. Around 5%–10% of individuals with prediabetes become diabetic annually, and up to 70% progress to diabetes within their lifetime. As one of the top five chronic diseases in healthcare globally, diabetes incurs an average medical expenditure of nearly one trillion dollars per year. China is the country with the highest number of diabetes cases and diabetes-related death worldwide, urgent action is needed to address diabetes in China. The China Da Qing Diabetes Prevention Study (CDQDPS), a randomized controlled trial started in 1986, demonstrated the efficacy of lifestyle intervention to prevent type 2 diabetes mellitus (T2DM). Along with the US Diabetes Prevention Program (DPP) and the Finnish Diabetes Prevention Study (DPS), the CDQDPS has been regarded as the landmark study for primary prevention of T2DM by lifestyle intervention, but with the longest duration of intervention and follow-up since 1986. Due to long-term follow-up of up to 30 years, the CDQDPS remains the only trial to date that reported the efficacy of lifestyle intervention to reduce the risk of cardiovascular disease (CVD) and death caused by T2DM among individuals with IGT.

The global epidemic of T2DM has prompted numerous studies and public health efforts to reduce its development. A crucial challenge is associated with the ununified diagnostic criteria of prediabetes by various international professional organizations, for instance, the American Diabetes Association (ADA) defines IFG as a fasting plasma glucose (FPG) level above 100 mg/dL (5.6 mmol/L), whereas the World Health Organization (WHO) sets the threshold at 110 mg/dL (6.1 mmol/L). Furthermore, the diagnosis of prediabetes based on different measurements: FPG, 2-hour plasma glucose, and HbA1c has different insulin sensitivity, β-cell function, and risk of developing T2DM and incident CVD events. Therefore, it’s important to investigate whether there is a difference in the efficacy of lifestyle intervention to prevent T2DM among individuals with prediabetes defined by different diagnostic criteria, such as isolated IFG (i-IFG), and elevated HbA1c.

Additionally, with the advent of the internet as a resource base for research and the need to bridge the know-do gap, further research is required to provide robust evidence on the effectiveness of digital intervention on lifestyle management in preventing T2DM, and it’s necessary to identify barriers and facilitators to implement lifestyle intervention and evaluate the acceptability, adoption, appropriateness, implementation costs, feasibility, fidelity, penetration, and sustainability of interventions.

All in all, this review summarizes the background, study design, main results, and contributions of the CDQDPS, and help inform future studies in diabetes prevention and public health efforts to address the epidemic of T2DM.

diabetes prevention study, impaired glucose tolerance (IGT), lifestyle intervention, diet, physical activity

doi: 10.1360/TB-2023-0489