内分泌调控与代谢疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003948



肢端肥大症合并糖尿病的研究进展

张斯羽，谭惠文
（四川大学华西医院内分泌代谢科，成都 610041）

【摘 要】糖代谢异常是肢端肥大症的常见并发症之一。肢端肥大症患者的糖代谢异常的患病率远高于正常人群，合并糖尿病（diabetes mellitus，DM）的肢端肥大症患者的肿瘤和心血管疾病患病率增加。生长激素（growth hormone，GH）和胰岛素样生长因子-1对肢端肥大症患者的糖代谢的影响不一致，另外治疗肢端肥大症的手术或药物（如生长抑素受体配体制剂）可能会对机体内葡萄糖代谢有扰动或影响，亟待厘清。本综述关注肢端肥大症患者糖代谢异常的诊断和治疗及相关研究进展，旨在明确最佳治疗策略以更好地管理肢端肥大症及相关代谢并发症。

【关键词】肢端肥大症；糖尿病；生长激素；胰岛素样生长因子-1
【中图分类号】R587.1 【文献标志码】A

Research advances in acromegaly comorbid with diabetes mellitus

Zhang Siyu，Tan Huiwen
（*Department of Endocrinology and Metabolism，West China Hospital，Sichuan University*）

【Abstract】Abnormal glucose metabolism is one of the common complications of acromegaly. Patients with acromegaly have a significantly higher prevalence rate of abnormal glucose metabolism compared with the normal population，and the patients with acromegaly and diabetes mellitus（DM） have significantly higher prevalence rates of tumor and cardiovascular diseases. Growth hormone and insulin-like growth factor-1 have different effects on glucose metabolism in patients with acromegaly，and surgeries or drugs（such as somatostatin receptor ligands） for the treatment of acromegaly may disturb or affect glucose metabolism in the body，which requires further clarification. This article reviews the research advances in the diagnosis and treatment of abnormal glucose metabolism in patients with acromegaly，in order to identify optimal treatment strategies and achieve better management of acromegaly and related metabolic complications.

【Key words】acromegaly；glucose metabolism；growth hormone；insulin-like growth factor-1

肢端肥大症是一种罕见的内分泌疾病，据报道患病率为0.006%，其特征是生长激素（growth hormone，GH）和胰岛素样生长因子（insulin-like growth factor-1，IGF-1）过量，绝大部分的病例由分泌GH的垂体神经内分泌瘤引起[1]。肢端肥大症的临床症状和体征源于靶组织的激素效应和垂体肿瘤的占位效应。包括四肢肢端、面部和软组织过度生长、关节炎、多汗症、内脏长大、糖代谢紊乱、高血压、肥厚型心肌病、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征（obstructive sleep apnea syndrome，OSAS）和肿瘤风险增加[1-2]。

糖代谢异常[包括合并糖尿病（diabetes mellitus，DM）、糖调节受损（impaired glucose regulation，IGR）]是肢端肥大症常见的并发症之一，肢端肥大症患者DM患病率明显增加，继发性糖尿病（secondary diabetes mellitus，SDM）在肢端肥大症可高达55%。肢端肥大症患者SDM是由于GH和IGF-1过量分泌影响胰岛素敏感性、糖异生和胰腺β细胞功能障碍[3-5]。

作者介绍：张斯羽，Email：zsiyu0711@163.com，
研究方向：内分泌代谢疾病。
通信作者：谭惠文，医学博士（国家留学基金管理委员会公派美国斯坦福大学医学院内分泌代谢暨老年病学中心联合培养），副主任医师，硕士研究生导师，四川大学华西医院内分泌代谢科医疗组长、垂体瘤及相关疾病诊疗中心秘书，四川大学华西临床医学院留学生内科学课程负责人。研究方向为内分泌代谢（下丘脑-垂体疾病）。目前担任中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会委员，中国高等教育学会医学教育专业委员会诊断学分会青年委员，四川省医学会内科学专业委员会委员。四川省学术和技术带头人后备人选，第三批中央单位对口支援新疆克拉玛依市优秀干部人才，中央组织部第九批援疆医生/克拉玛依市特聘医疗专家。曾荣获教育部第二届全国高校微课大赛决赛教学设计奖（2015年），四川省科学技术进步奖三等奖（2016年），四川省高等教育教学成果奖二等奖（2021年），四川大学教学成果特等奖（2022年）。Email：huiwent2016@scu.edu.cn。
基金项目：四川省科技厅重点基金资助项目（编号：2023YFS0259）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250922.2349.015
（2025-09-23）

GH 和 IGF-1 在糖代谢中扮演重要角色，但其对肢端肥大症的糖调节的影响存在争议[6]。肢端肥大症患者 SDM 的病理生理机制还与脂肪分解过度和脂肪分布改变导致的胰岛素抵抗（insulin resistance，IR）增加有关[7]。肢端肥大症患者的糖代谢异常与心血管疾病（cardiovascular diseases，CVDs）发病率和死亡率的风险增加有关。本文聚焦肢端肥大症患者糖代谢异常及 SDM 治疗策略，有助于明确其最佳治疗策略以更好地管理肢端肥大症及相关代谢并发症。

1 继发性糖尿病的病理生理机制

肢端肥大症是一种 IR 状态。根据最近的 1 项 meta 分析（492 例肢端肥大症患者 vs. 12 745 例非肢端肥大对照人群）发现，初治患者的胰岛素敏感性的稳态模型评估（homeostasis model assessment for insulin resistance，HOMA-IR）高于对照人群[8]。队列研究结果一致，肢端肥大症患者静脉葡萄糖耐量试验期间胰岛素敏感性和反映胰岛 β 功能的快速相分泌功能降低[9]，正常血糖-高胰岛素钳夹期间葡萄糖输注速率（glucose infusion rate，GIR）和反应 IR 程度的指标葡萄糖处置指数（glucose disposal rate，GDR）降低[10-11]。这些胰岛素敏感性指数不仅在 SDM 患者中受损，而且在糖耐量正常（normal glucose tolerance，NGT）的肢端肥大症患者中也有所降低[8-9,11-12]，这表明 IR 和胰岛功能障碍是肢端肥大症中葡萄糖代谢的主要病理生理原因。

GH 的导致血糖升高的作用优于 IGF-1 的胰岛素增敏作用。1 项前瞻性队列研究揭示，糖耐量受损（impaired glucose tolerance，IGT）和 DM 患者的血清胰岛素样生长因子-1/生长激素（insulin-like growth factor 1/growth hormone，IGF-1/GH）比值低于 NGT 患者，提示该比值失衡可能通过调控胰岛素敏感性参与糖代谢紊乱的病理生理机制[13]。然而，现有证据表明胰岛素抵抗指数（如 HOMA-IR）与 IGF-1 呈负相关，而与 GH 浓度无明显关联[10-13]，这一矛盾现象提示 GH 在代谢调控中的主导效应可能涉及非经典信号通路[如酪氨酸激酶/信号转导与转录激活子（the Janus kinase/signal transducer and activator of tran-ions，JAK/STAT）信号通路]激活或组织特异性受体表达差异，须通过多组学整合分析进一步阐明其分子机制[14]。

2 肢端肥大症患者糖尿病流行病学特点

肢端肥大症患者的糖代谢紊乱，包括 DM 和空腹血糖受损（impaired fasting glucose，IFG）、糖耐量受损（impaired glucose tolerance，IGT），后两者统称为糖尿病前期（pre-diabetes mellitus，pre-DM）即 IGR。研究表明，约 30% 的肢端肥大症患者在诊断时患有糖尿病，SDM 的患病率随着肢端肥大症的持续时间而增加，但尽管肢端肥大症的生化缓解，SDM 仍经常持续存在[11]。肢端肥大症 SDM 患病率在不同的研究中报道差异较大，往往与研究对象和分类方法、糖尿病和糖尿病前期的诊断的标准密切相关[11]。有研究提示，在肢端肥大症患者中 IGR 的 IFG 和 IGT 的患病率分别为 7%~22% 和 6%~45%，而 SDM 的发病率可达 16%~56%[15-16]。肢端肥大症糖代谢异常的发生与糖尿病家族史、高龄、体质指数（body mass index，BMI）增加及和诊断时 IGF-1 浓度较高相关[16]。另外，性别可能在代谢变化中起决定作用，在 1 项基于人群的队列的肢端肥大症登记研究中，女性患者的 SDM 患病率或风险增加[16]。因为与男性肢端肥大症相比，无论 GH 和 IGF-1 水平高低，未经治疗的活动性肢端肥大症女性患者表现出更高的基础胰岛素水平和 HOMA-IR，内脏脂肪功能障碍和代谢综合征特征更为突出[17]。垂体大腺瘤（肿瘤最大直径≥10 mm）和高血压在肢端肥大症合并 SDM 患者中更为普遍[17]。

GH 和 IGF-1 水平与糖代谢改变的关系存在争议。肢端肥大症 GH 水平升高与 SDM 患病率增加有关[18]，而另外的研究显示肢端肥大症患者诊断时更高的 IGF-1 水平与 SDM 高风险相关[14]。另外，肢端肥大症本身的病程和严重程度可能会影响糖代谢异常的发展，因为疾病未控制的肢端肥大症患者的 SDM 风险会明显增加[19]。尽管有证据显示肢端肥大症患者的发病率和心血管死亡率增加，SDM 对肢端肥大症这些不良后果的影响尚不明确[20]。最近 1 项加拿大的研究提示 DM 可能增加肢端肥大症肿瘤恶性变风险的可能性。在纳入 106 例肢端肥大症合并糖尿病患者的回顾性研究中，垂体外恶性肿瘤的发生率高于 NGT 的肢端肥大症患者（n=292，OR=2.873），尤其是泌尿生殖系统和头颈部的恶性肿瘤[21]。我国 1 项回顾性研究也提示合并 DM 的肢端肥大症患者的恶性肿瘤发生率明显高于 NGT 的肢端肥大症患者（13.2% vs. 3.8%，P<0.01）[22]。然而，上述这些研究存在一定局限性，因为随着肢端肥大症患者病程发展和生化指标的升高，糖尿病和肿瘤发生的风险也增加，可能存在偏倚[23]。Holdaway IM 等[24]研究发现，SDM 与肢端肥大症患者死亡率增加有关。意大利注册研究也发现 DM 是肢端肥大症患者死亡率的重要预测因子，但目前尚无数据表明对糖尿病的干预可以改变肢端肥大症的死亡率[25]。

肢端肥大症患者糖代谢异常比较突出，与 GH/IGF-1 水平相关，其危险因素包括性别、BMI，且存在糖代谢异常的肢端肥大症患者合并肿瘤风险增加。

3 肢端肥大症的治疗对于糖代谢的影响

肢端肥大症各种治疗方法和药物对于葡萄糖代谢可产生不同程度的影响[26]。

3.1 垂体手术对于肢端肥大症糖代谢的影响

手术是大多数肢端肥大症患者的一线治疗方法，分为经

鼻蝶垂体瘤切除手术（transphenoidal surgery，TSS）和开颅手术，前者应用广泛，后者只在少数情况下应用[26]。垂体TSS术后肢端肥大症患者生化控制对于糖代谢有积极改善作用，术后患者胰岛素敏感性提高，患者糖代谢有所改善。现有临床数据表明，23%~58%的肢端肥大症患者糖代谢可恢复正常，且多在垂体瘤术后4~8周可观察到这个现象[27]。1项纳入151例肢端肥大症患者的前瞻性研究发现，手术后IGT和SDM的比例明显下降[28]。最新的荟萃分析显示，垂体手术对肢端肥大症患者空腹血糖（fasting plasma glucose，FPG）、空腹胰岛素（fasting insulin，FINS）、HbA1c水平和HOMA-IR等葡萄糖代谢指标有积极影响[29]。

3.2 药物治疗对于肢端肥大症糖代谢的影响

3.2.1 生长抑素受体配体（somatostatin receptor ligands，SRLs） 第一代SRLs用于治疗肢端肥大症[30]。奥曲肽和兰瑞肽这2种第一代**SRLs**药物对生长抑制素受体2（somatostatin receptor 2，SSTR2）表现出较高的结合亲和力，对SSR5表现出中等亲和力[30-31]。SSR2主要在α细胞中表达，而SSR5主要在β细胞中表达。第一代SRLs对SSR2特异性高亲和力，在抑制GH高分泌的同时可导致葡萄糖稳态轻微恶化，包括葡萄糖耐量下降和空腹胰岛素水平，但FPG或HbA1c无明显变化[31]。研究表明，SRLs药物和手术后控制良好的肢端肥大症患者之间空腹血糖和HbA1c没有差异，提示第一代SRLs制剂对于糖代谢影响相对有限，总体中性[32]。SRLS治疗对每个肢端肥大症患者葡萄糖代谢的总体影响取决于胰岛素敏感性改善和胰岛素分泌恶化之间的动态相互作用，口服葡萄糖耐量试验（oral glucose tolerance test，OGTT）的胰岛素敏感性指数和稳态指数（homeostatic model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）可以侧面反映胰岛素敏感性和β细胞的胰岛素分泌功能[33]。1项荟萃分析研究表明，使用第一代SRLs治疗肢端肥大症可以增加OGTT后的血清葡萄糖水平，增加HbA1c并降低血清胰岛素水平[34]。在SRLs治疗之前，IGR或DM的存在并不是肢端肥大症治疗后糖代谢结果的明显决定因素[35]。

第二代SRLs帕瑞肽对SSR5具有高亲和力，相较于第一代SRLs，帕瑞肽治疗相关高血糖率明显更高[36]。帕瑞肽对肢端肥大症患者葡萄糖代谢产生不利影响，减少胰岛素和胰高血糖素分泌，但对胰高血糖素分泌影响较小，这种不平衡的分泌导致葡萄糖代谢异常[36]。临床试验数据的分析，肢端肥大症患者接受帕瑞肽治疗相关高血糖和DM发生率分别为41.5%~42.4%和23.6%~24.2%[37-38]。在使用帕瑞肽治疗期间，原合并IGT或DM的肢端肥大症患者更容易出现血糖恶化，在另一项研究中，非糖尿病（基线）和生化对照的接受SRLs治疗的肢端肥大症患者在6年随访中，血糖状态总体恶化了44%，在SRLs治疗停止和肢端肥大症的手术治疗后是完全可逆的[39]。这项研究表明，在没有不受控制的肢端肥大或预先存在的DM等混杂因素的情况下，SRLs对葡萄糖代谢的存在直接不利影响[39]。第二代SRLs帕瑞肽诱导的高血糖发病速度较快，但停药后可逆，在患有糖尿病、HbA1c升高、年龄较大（年龄>40岁）、血脂异常和IGF-1基线循环水平升高的肢端肥大症患者更容易发生这种情况[40]。

3.2.2 生长激素受体拮抗剂——培维索孟 培维索孟是一种聚乙二醇化人类生长激素受体拮抗剂（growth hormone receptor antagonists，GHRA），与SRLs不同，它有助于肢端肥大症患者维持良好的葡萄糖稳态结果[41]。在肢端肥大症患者中，培维索孟比SRLs制剂更有利影响葡萄糖代谢，培维索孟和SRLs都可以改善葡萄糖代谢，且与IGF-1的变化无关[42]。培维索孟短期给药会减少肝脏内源性葡萄糖的产生，同时抑制皮下或内脏脂肪分解，对于外周组织胰岛素敏感性有积极影响[43]。对ACROSTUDY的数据分析表明，培维索孟降低了SDM肢端肥大症患者的FPG以及IGT患者的百分比（6.4% vs. 11.2%）[44]。最近的临床观察研究显示，用培维索孟治疗肢端肥大症患者FPG和HbA1c有所改善，但在组合使用培维索孟和SRLs时是否能抵消SRL对葡萄糖代谢的负面影响仍有争议[45]。

3.2.3 多巴胺受体激动剂（dopamine receptor agonists，DAs） DAs激活2型多巴胺受体（dopamine receptor 2，DR2），DR2可能在体细胞瘤中表达，也可以在胰岛和脂肪细胞中存在[46]。与SRLs相反，DAs对葡萄糖代谢的影响是有益的[47]。特别是溴隐亭可以改善肢端肥大症患者的葡萄糖耐量，并降低胰岛素和胰高血糖素水平[47-48]。溴隐亭被美国食品药品监督局（Food and Drug Administration，FDA）和欧洲药品监督局（European Medicines Agency，EMA）批准为抗糖尿病药物。这表明DA的抗糖尿病特性可能独立于其GH抑制作用。同样，在培维索孟治疗基础上联合卡麦角林治疗会减少餐后葡萄糖上升[49]。DAs治疗肢端肥大症糖代谢异常的潜在机制可能涉及胰高血糖素减少、脂肪细胞的直接影响和催乳素的抑制[50]。

综上所述，治疗肢端肥大症的药物对于血糖影响异质性大：第一代SRLs对血糖影响中性，而第二代SRLs帕瑞肽明显增加高血糖风险，GHRA培维索孟改善胰岛素敏感性和血糖；DAs独立改善糖代谢，降低胰高血糖素。因此，在使用药物治疗肢端肥大症时需要根据糖代谢情况综合考虑药物方案的个体化。

3.3 放射治疗对于肢端肥大症糖代谢的影响

放射治疗通常用作持续生化未缓解或肿瘤生长的肢端肥大症患者的三线治疗[26,51]。接受放射治疗的肢端肥大症患者在完全起效阶段将需要过渡性药物（SRLs或DAs）治疗，因为放射治疗可能需要5~10年才能实现肢端肥大症的生化控制[52]。1项研究比较了手术和放疗[常规放疗或伽玛刀放射手术（Gamma knife radiosurgery，GKRS）]对肢端肥大症患者的长期效果，结果发现手术组异常糖代谢的频率下降（n=56，从37%到20%），而放疗组略有增加（n=42，从14%到

26%）[53]。

此外，放疗组肢端肥大症患者中超重、高血压、血脂异常比例增加，但FPG、HbA1c和HOMA-IR在最后一次访视时没有组间差异[53]。1项2023年的前瞻性研究调查了23例手术治疗的无糖尿病肢端肥大症患者（12例同时接受放疗）和12名健康对照者的糖代谢，结果显示在接受和未接受放疗的患者中，基线FPG、胰岛素、胰高血糖素样肽1受体激动剂（GLP-1 receptor agonists，GLP-1RAs）使用、循环中胃抑制多肽和胰高血糖素水平没有差异[54]。此外，单独接受手术和放疗的肢端肥大症患者在OGTT刺激后的血糖、胰岛素、肠促胰岛素和胰高血糖素水平也没有明显差异[54]。因此，鉴于这些有限的数据，放疗对肢端肥大症患者糖代谢的具体影响仍不确定[55]。

4 肢端肥大症糖尿病的治疗

美国糖尿病学会（American Diabetes Association，ADA）将继发于肢端肥大症的糖尿病归类为特殊类型糖尿病，但目前尚缺乏肢端肥大症SDM相关的国际共识指南[5]。肢端肥大症共识小组（2021年）建议对肢端肥大症SDM采用与2型糖尿病相同的治疗途径[26]。根据ADA和欧洲糖尿病协会（The European Association For The Study of Diabetes，EASD）的指南，T2DM的一线治疗是生活方式干预，包括饮食调整和体质量控制[56-57]。肢端肥大症SDM患者通常表现为严重IR，部分低BMI患者体脂率较低，但减重和加强运动对血糖稳态的影响利弊尚存争议[58]。此外，还缺乏大型研究评估不同的抗糖尿病药物在肢端肥大症SDM中的作用，在选择肢端肥大症降糖药物时应该遵循个体化原则[58]。

2023年Moustaki M等[58]的meta分析显示，二甲双胍在肢端肥大症SDM患者中展现出独特优势：改善肝脏胰岛素敏感性而不影响GH分泌；降低IGF-1水平约15%（95%CI=8%~22%）；与SRLs联用时不增加低血糖风险。1项纳入70例肢端肥大症合并SDM患者的临床研究，15.7%的患者通过饮食控制，65.7%的患者接受二甲双胍作为单药或与其他口服抗糖尿病药物联合使用，21.5%的患者接受胰岛素治疗，所有SDM患者都实现良好的血糖控制（平均HbA1c=6.4%）和糖尿病微血管病的低发生率[25]。此外，噻唑烷二酮（thiazolidinedione，TZDs）已被证明可实现肢端肥大症患者最佳血糖控制，并实现胰岛素停用[59]。

另外钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor，SGLT2i）和GLP-1RA制剂对于肢端肥大症SDM患者也是优选的治疗药物[60-61]。SGLT-2i作为一种新型的口服降糖药物，通过与葡萄糖竞争性结合转运蛋白，有效抑制肾脏近曲小管SGLT-2的活性，减少肾小管上皮细胞对葡萄糖的重吸收，增加尿中葡萄糖的排泄，兼备抑制钠离子重吸收、轻度利尿作用，以及减重作用，所以对于合并DM的肢端肥大症患者适用[61]。最近发表的9例接受SGLT2is的肢端肥大症SDM患者的病例系列显示，在没有不良事件的情况下，HbA1c减少了1%[60]。在接受SGLT2i治疗的肢端肥大症SDM患者中，仅有1例发生DKA病例[61]。最近发表的1项多中心研究表明，与胰岛素相比，利拉鲁肽和西格列汀在249例随机患者中作为二甲双胍治疗基础上的二线治疗效果更好[60]。最新Ⅳ临床研究数据和肢端肥大症患者帕瑞肽相关高血糖管理的专家共识建议，均提示在合适的SDM肢端肥大症患者中使用GLP-1 RA作为一线治疗，在心血管高风险或合并慢性肾病的肢端肥大症患者中使用SGLT2-i作为二线治疗[62-65]。事实上，除了GLP1-RA和SGLT2-i的降血糖效应外，还有越来越多的证据表明它们在降低心血管风险方面的作用，这些风险在肢端肥大症患者中通常非常高，尽管生化缓解，但往往很难改善[66]。笔者认为在肢端肥大症SDM患者中，未来越来越多地使用GLP1-RA和SGLT2-i来控制糖代谢异常是可取的。

5 小结与展望

糖代谢异常是肢端肥大症的常见并发症，对于肢端肥大症患者的健康状态和死亡风险有重要影响，预防措施和优化SDM治疗对这些肢端肥大症患者至关重要。GH和IGF-1都在糖代谢中起重要作用，肢端肥大症中葡萄糖代谢的关键环节是IR，主要源于过度脂肪分解和脂肪分布改变。GH和IGF-1对糖代谢影响在流调中结果不完全一致。肢端肥大症合并糖尿病，CVDs和癌症风险会升高，TSS可明显改善肢端肥大症患者糖代谢状态，第一代SRLs对于肢端肥大症患者糖稳态显示出中性作用，而第二代SRLs帕瑞肽可能对于糖代谢存在负面作用，但生长激素受体拮抗剂培维索孟和DAs制剂卡麦角林对于糖代谢改善倾向有利，放射治疗对肢端肥大症患者糖代谢的具体影响仍不确定。笔者认为，未来还需要更多地研究明确各种治疗方式和药物对于肢端肥大症SDM的影响和综合治疗策略的优化。

总体而言，肢端肥大症SDM是相对温和，容易通过饮食或药物治疗来控制。未来需要更多的临床研究来观察糖尿病药物对于肢端肥大症SDM患者的疗效，并确定用于2型糖尿病患者的治疗策略是否同样适用于这类肢端肥大症SDM患者。

参 考 文 献

[1] Fleseriu M，Langlois F，Dawn S，et al. Acromegaly：pathogenesis，diagnosis，and management[J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2022，10（11）：804-826.

[2] Colao A，Grasso LFS，Giustina A，et al. Acromegaly[J]. Nat Rev Dis Primers，2019，5：20.

[3] Colao A，Ferone D，Marzullo P，et al. Systemic complications of ac-

romegaly：epidemiology，pathogenesis，and management[J]. Endocr Rev，2004，25(1)：102-152.

[4] Holdaway IM，Rajasoorya RC，Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly[J]. J Clin Endocrinol Metab，2004，89(2)：667-674.

[5] Melmed S，Casanueva FF，Klibanski A，et al. A consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications[J]. Pituitary，2013，16(3)：294-302.

[6] Frara S，Maffezzoni F，Mazziotti G，et al. Current and emerging aspects of diabetes mellitus in acromegaly[J]. Trends Endocrinol Metab，2016，27(7)：470-483.

[7] Møller N，Otto J. Effects of growth hormone on glucose，lipid，and protein metabolism in human subjects[J]. Endocr Rev，2009，30(2)：152-177.

[8] Biagetti B，Aulinas A，Casteras A，et al. *HOMA*-IR in acromegaly：a systematic review and meta-analysis[J]. Pituitary，2021，24(2)：146-158.

[9] Niculescu DA，Dusceac R，Caragheorgheopol A，et al. Disposition index in active acromegaly[J]. Front Endocrinol（Lausanne），2019，10：637.

[10] Wasada T，Aoki K，Sato A，et al. Assessment of insulin resistance in acromegaly associated with diabetes mellitus before and after transsphenoidal adenomectomy[J]. Endocr J，1997，44(4)：617-620.

[11] Alexopoulou O，Bex M，Kamenicky P，et al. Prevalence and risk factors of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus at diagnosis of acromegaly：a study in 148 patients[J]. Pituitary，2014，17(1)：81-89.

[12] Mori K，Iwasaki Y，Kawasaki-Ogita Y，et al. Improvement of insulin resistance following transsphenoidal surgery in patients with acromegaly：correlation with serum IGF-I levels[J]. J Endocrinol Invest，2013，36(10)：853-859.

[13] Fukuoka H，Takahashi Y，Iida K，et al. Low serum IGF-I/GH ratio is associated with abnormal glucose tolerance in acromegaly[J]. Horm Res，2008，69(3)：165-171.

[14] Niculescu D，Purice M，Coculescu M. Insulin-like growth factor-I correlates more closely than growth hormone with insulin resistance and glucose intolerance in patients with acromegaly[J]. Pituitary，2013，16(2)：168-174.

[15] Kreze A，Kreze-Spirova E，Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly[J]. Braz J Med Biol Res，2001，34(11)：1429-1433.

[16] Arosio M，Reimondo G，Malchiodi E，et al. Predictors of morbidity and mortality in acromegaly：an Italian survey[J]. Eur J Endocrinol，2012，167(2)：189-198.

[17] Ciresi A，Amato MC，Pivonello R，et al. The metabolic profile in active acromegaly is gender-specific[J]. J Clin Endocrinol Metab，2013，98(1)：51-59.

[18] Espinosa-de-los-Monteros AL，González B，Vargas G，et al. Clinical and biochemical characteristics of acromegalic patients with different abnormalities in glucose metabolism[J]. Pituitary，2011，14(3)：231-235.

[19] Carmichael JD，Broder MS，Cherepanov D，et al. The association between biochemical control and cardiovascular risk factors in acromegaly[J]. BMC Endocr Disord，2017，17(1)：15.

[20] Mazziotti G，Floriani I，Bonadonna S，et al. Effects of somatostatin analogs on glucose homeostasis：a metaanalysis of acromegaly studies[J]. J Clin Endocrinol Metab，2009，94(5)：1500-1508.

[21] Cheng S，Gomez K，Serri O，et al. The role of diabetes in acromegaly associated neoplasia[J]. PLoS One，2015，10(5)：e0127276.

[22] Wen-Ko C，Szu-Tah C，Feng-Hsuan L，et al. The impact of diabetes mellitus on the survival of patients with acromegaly[J]. Endokrynol Pol，2016，67(5)：501-506.

[23] Baris D，Gridley G，Ron E，et al. Acromegaly and cancer risk：a cohort study in Sweden and Denmark[J]. Cancer Causes Control，2002，13(5)：395-400.

[24] Holdaway IM，Bolland MJ，Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly[J]. Eur J Endocrinol，2008，159(2)：89-95.

[25] Cambuli VM，Galdiero M，Mastinu M，et al. Glycometabolic control in acromegalic patients with diabetes：a study of the effects of different treatments for growth hormone excess and for hyperglycemia[J]. J Endocrinol Invest，2012，35(2)：154-159.

[26] 中国垂体腺瘤协作组.中国肢端肥大症诊治共识(2021版)[J].中华医学杂志，2021，101(27)：2115-2126.
Chinese Pituitary Adenoma Collaboration Group. Chinese Consensus for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly (2021 edition) [J]. Chinese Med J，2021，101(27)：2115-2126.

[27] Shen M，Wang M，He WQ，et al. Impact of long-acting somatostatin analogues on glucose metabolism in acromegaly：a hospital-based study[J]. Int J Endocrinol，2018，2018：3015854.

[28] He WQ，Yan LL，Wang M，et al. Surgical outcomes and predictors of glucose metabolism alterations for growth hormone-secreting pituitary adenomas：a hospital-based study of 151 cases[J]. Endocrine，2019，63(1)：27-35.

[29] Cozzolino A，Feola T，Simonelli I，et al. Metabolic complications in acromegaly after neurosurgery：a meta-analysis[J]. Eur J Endocrinol，2020，183(6)：597-606.

[30] Giustina A，Biermasz N，Casanueva FF，et al. Consensus on criteria for acromegaly diagnosis and remission[J]. Pituitary，2024，27(1)：7-22.

[31] Gadelha MR，Bronstein MD，Brue T，et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly（PAOLA）：a randomised，phase 3 trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol，2014，2(11)：875-884.

[32] Gadelha M，Bex M，Colao A，et al. Evaluation of the efficacy and safety of switching to pasireotide in patients with acromegaly inadequately controlled with first-generation somatostatin analogs[J]. Front Endocrinol（Lausanne），2019，10：931.

[33] Bernabeu I，Pico A，Venegas E，et al. Safety of long-term treatment with pegvisomant：analysis of Spanish patients included in global ACROSTUDY[J]. Pituitary，2016，19(2)：127-137.

[34] Brue T，Lindberg A，Jan van der Lely A，et al. Diabetes in patients with acromegaly treated with pegvisomant：observations from acrostudy[J]. Endocrine，2019，63(3)：563-572.

[35] Alessia C，Tiziana F，Ilaria S，et al. Somatostatin analogs and glucose metabolism in acromegaly：a meta-analysis of prospective interventional studies[J/OL]. J Clin Endocrinol Metab，2018[epub ahead of print]. doi:10.1210/jc.2017-02566.

[36] Chiloiro S，Appetecchia M，Bianchi A，et al. Long-term

pasireotide-LAR treatment in the personalized therapy of patients with complex acromegaly: a collection of clinical experiences[J]. Drugs Context, 2024, 13: 2024-2021-2.

[37] Bhat SZ, Salvatori R. Current role of pasireotide in the treatment of acromegaly[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2024, 38(4): 101875.

[38] Corica G, Pirchio R, Milioto A, et al. Pasireotide effects on biochemical control and glycometabolic profile in acromegaly patients switched from combination therapies or unconventional dosages of somatostatin analogs[J]. J Endocrinol Invest, 2024, 47(3): 683-697.

[39] Wolf P, Dormoy A, Maione L, et al. Impairment in insulin secretion without changes in insulin resistance explains hyperglycemia in patients with acromegaly treated with pasireotide LAR[J]. Endocr Connect, 2022, 11(12): e220296.

[40] Gadelha M, Marques NV, Fialho C, et al. Long-term efficacy and safety of pasireotide in patients with acromegaly: 14 years of single-center real-world experience[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(12): 1571-1579.

[41] Giustina A, Uygur MM, Frara S, et al. Standards of care for medical management of acromegaly in pituitary tumor centers of excellence (PTCOE)[J]. Pituitary, 2024, 27(4): 381-388.

[42] Higham CE, Rowles S, Russell-Jones D, et al. Pegvisomant improves insulin sensitivity and reduces overnight free fatty acid concentrations in patients with acromegaly[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009, 94(7): 2459-2463.

[43] Grottoli S, Bianchi A, Bogazzi F, et al. Are there country-specific differences in the use of pegvisomant for acromegaly in clinical practice? An analysis from ACROSTUDY[J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(8): 1535-1545.

[44] Giampietro A, Chiloiro S, Urbani C, et al. Factors associated with disease control failure in acromegaly patients treated with pegvisomant: an ACROSTUDY analysis[J]. Endocr Connect, 2024, 13(3): e230247.

[45] Buchfelder M, van der Lely AJ, Biller BMK, et al. Long-term treatment with pegvisomant: observations from 2090 acromegaly patients in ACROSTUDY[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(6): 419-427.

[46] Lopez Vicchi F, Luque GM, Brie B, et al. Dopaminergic drugs in type 2 diabetes and glucose homeostasis[J]. Pharmacol Res, 2016, 109: 74-80.

[47] Chiba T, Chihara K, Minamitani N, et al. Effect of long term bromocriptine treatment on glucose intolerance in acromegaly[J]. Horm Metab Res, 1982, 14(2): 57-61.

[48] Rau H, Althoff PH, Schmidt K, et al. Bromocriptine treatment over 12 years in acromegaly: effect on glucose tolerance and insulin secretion[J]. Clin Investig, 1993, 71(5): 372-378.

[49] Besser GM, Pfeiffer RF, Thorner MO. Anniversary Review: 50 years since the discovery of bromocriptine[J]. Eur J Endocrinol, 2018, 179(2): 69-75.

[50] Hassanabad MF, Fatehi M. Current views on dopaminergic drugs affecting glucose homeostasis[J]. Curr Diabetes Rev, 2019, 15(2): 93-99.

[51] Giantini-Larsen AM, Uribe-Cardenas R, Juthani RG. Acromegaly: medical and surgical considerations[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2022, 55(2): 331-341.

[52] Hannon MJ, Barkan AL, Drake WM. The role of radiotherapy in acromegaly[J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(1): 42-49.

[53] Ronchi CL, Verrua E, Ferrante E, et al. Long-term effects of radiotherapy on cardiovascular risk factors in acromegaly[J]. Eur J Endocrinol, 2011, 164(5): 675-684.

[54] Jørgensen NT, Erichsen TM, Jørgensen MB, et al. Glucose metabolism, gut-brain hormones, and acromegaly treatment: an explorative single centre descriptive analysis[J]. Pituitary, 2023, 26(1): 152-163.

[55] Brue T, Rahabi H, Barry A, et al. Position statement on the diagnosis and management of acromegaly: The French National Diagnosis and Treatment Protocol (NDTP)[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2023, 84(6): 697-710.

[56] Popoviciu MS, Paduraru L, Nutas RM, et al. Diabetes mellitus secondary to endocrine diseases: an update of diagnostic and treatment particularities[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16): 12676.

[57] Guarnotta V, Emanuele F, Salzillo R, et al. Practical therapeutic approach in the management of diabetes mellitus secondary to Cushing's syndrome, acromegaly and neuroendocrine tumours[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1248985.

[58] Moustaki M, Paschou SA, Xekouki P, et al. Secondary diabetes mellitus in acromegaly[J]. Endocrine, 2023, 81(1): 1-15.

[59] Kim DDW, Goh J, Panossian Z, et al. Pioglitazone in acromegaly - an open-label, prospective study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2012, 77(4): 575-578.

[60] Störmann S, Schopohl J. Drug treatment strategies for secondary diabetes in patients with acromegaly[J]. Expert Opin Pharmacother, 2020, 21(15): 1883-1895.

[61] Quarella M, Walser D, Brändle M, et al. Rapid onset of diabetic ketoacidosis after SGLT2 inhibition in a patient with unrecognized acromegaly[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(5): 1451-1453.

[62] Samson SL, Gu F, Feldt-Rasmussen U, et al. Managing pasireotide-associated hyperglycemia: a randomized, open-label, phase Ⅳ study[J]. Pituitary, 2021, 24(6): 887-903.

[63] Adnan Z. Sodium glucose co-transporter inhibitors in patients with acromegaly and diabetes[J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(2): 77-79.

[64] De Fano M, Falorni A, Malara M, et al. Management of diabetes mellitus in acromegaly and Cushing's disease with focus on pasireotide therapy: a narrative review[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2024, 17: 2761-2774.

[65] Störmann S, Meyhöfer SM, Groener JB, et al. Management of pasireotide-induced hyperglycemia in patients with acromegaly: an experts' consensus statement[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 15: 1348990.

[66] Biagetti B, Araujo-Castro M, Marazuela M, et al. Treatment of acromegaly-induced diabetes: an updated proposal[J]. Pituitary, 2024, 28(1): 15.

（收稿：2025-03-27；修回：2025-05-15；录用：2025-06-21）

（责任编辑：曾　玲）

本文引用格式：

张斯羽，谭惠文. 肢端肥大症合并糖尿病的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(10)：1303-1308.