

C肽在2型糖尿病管理中的最新应用进展： 从生物标志物到临床决策工具

许 茜, 周厚地*

重庆医科大学附属大学城医院内分泌与代谢科, 重庆

收稿日期: 2026年3月15日; 录用日期: 2026年4月9日; 发布日期: 2026年4月16日

摘 要

2型糖尿病(T2DM)作为一类慢性代谢性疾病, 其核心病理特征为胰岛素抵抗以及胰岛 β 细胞功能的渐进性衰退。以往临床主要借助C肽完成糖尿病的分型与诊断工作, 而越来越多的研究证实, 该指标的临床价值远不止于此。本文通过系统梳理相关研究, 总结了C肽在辅助分型诊断、评估并发症风险以及优化治疗方案等方面的重要价值, 旨在推动糖尿病管理模式由传统经验型向精准化、个体化方向发展。

关键词

2型糖尿病, C肽, 胰岛素抵抗

Recent Advances in the Application of C-Peptide in Type 2 Diabetes Management: From Biomarker to Clinical Decision Tool

Qian Xu, Houdi Zhou*

Department of Endocrinology and Metabolism, The University-Town Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: March 15, 2026; accepted: April 9, 2026; published: April 16, 2026

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic metabolic disease characterized by insulin resistance and progressive impairment of pancreatic β -cell function. Clinically, C-peptide has long been used

*通讯作者。

文章引用: 许茜, 周厚地. C肽在2型糖尿病管理中的最新应用进展: 从生物标志物到临床决策工具[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 3314-3323. DOI: 10.12677/acm.2026.1641593

for the classification and diagnosis of diabetes, yet a growing body of evidence indicates that its clinical value extends far beyond these applications. This article systematically reviews the relevant literature and summarizes the important roles of C-peptide in assisting disease classification and diagnosis, stratifying the risk of complications, and optimizing therapeutic strategies, aiming to promote the transformation of diabetes management from a traditional empirical model to precision and personalized care.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, C-Peptide, Insulin Resistance

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病已成为全球高发的慢性代谢类疾病, 胰岛素抵抗与胰岛 β 细胞功能的渐进性衰退是其最核心的病理生理改变。在病情进展过程中, 临床医生需要及时且精准地判断患者自身胰岛素的分泌水平, 这对掌握疾病发展阶段、预判远期并发症发生风险以及制定个性化治疗方案均具有十分关键的意义。C 肽属于多肽类物质, 在胰岛素原分解过程中, 其与胰岛素按等分子比例一同分泌, 具备不被肝脏首次代谢清除、半衰期更久、且不受外源胰岛素影响等优势, 也正因如此, C 肽逐渐成为评估胰岛 β 细胞功能的重要参考指标[1][2]。在过去的常规临床工作中, C 肽检测多用于鉴别 1 型与 2 型糖尿病, C 肽水平显著降低也是确诊 1 型糖尿病的重要参考依据[3][4]。但随着对 2 型糖尿病异质性研究的不断深入, C 肽所发挥的临床作用早已不再局限于疾病的分型与诊断。

近年来, 大量国内外相关研究开始重新审视 C 肽在 2 型糖尿病中的复杂生理与病理生理学意义。与 1 型糖尿病中 C 肽的绝对缺乏导致发病不同, 2 型糖尿病患者体内 C 肽水平呈现动态变化, 疾病早期 C 肽会因高血糖而代偿性高分泌, 但随着病情发展, 由于胰岛 β 细胞功能不全, 其水平会进行性下降, 这种动态变化与糖尿病的自然发展病程、对治疗产生的反应以及并发症风险密切相关[5][6]。更为复杂的是, C 肽被发现本身具有独立的生物活性, 其可能通过多种细胞信号通路直接参与血管功能的调节, 提示 C 肽在糖尿病并发症发生发展中的作用呈现出保护性与有害性并存的双重性[7]-[9], 这种双重性使得解读 2 型糖尿病患者的 C 肽水平变得具有挑战性, 同时也使得 C 肽有超越传统诊断工具的潜在价值。

本篇综述旨在系统梳理近年来关于 C 肽在 2 型糖尿病中应用的最新研究进展, 我们将深入探讨 C 肽在 2 型糖尿病中的生理与病理生理学机制, 阐明不同检测方法的临床意义和解读要点, 重点分析 C 肽水平与各类慢性并发症风险之间复杂的关联, 并评估临床上如何利用患者的 C 肽水平指导其临床分型诊断、风险分层及治疗策略的调整。最后, 我们也将探讨 C 肽本身作为一种治疗手段在 2 型糖尿病中的潜力与争议, 以期临床实践提供基于循证医学的决策参考, 并展望未来进一步研究方向。

2. C 肽在 2 型糖尿病中的生理与病理生理学

2.1. C 肽的分泌在不同病程中的变化

从 2 型糖尿病自然发生发展进程来看, 胰岛 β 细胞功能经历了一个动态演变过程。疾病初期, 患者体内产生胰岛素抵抗, 内环境中葡萄糖升高, 继而导致胰岛 β 细胞代偿性增生和过度分泌胰岛素, 最终

C 肽水平升高[10]。这种高 C 肽血症常与肥胖、高血压、高甘油三酯等代谢综合征组分同时存在, 是胰岛素抵抗状态的重要标志之一[11][12]。然而此代偿能力并非无限, 随着病程延长, 遗传因素[13]、糖脂毒性、氧化应激等因素共同作用导致胰岛 β 细胞功能进行性衰退, 胰岛素和 C 肽的分泌能力逐渐下降[14]。Morita S 等的一项针对日本人群的长达 10 年的纵向观察发现, 患者空腹 C 肽水平呈逐年下降趋势, 且这种下降与 KCNJ11 基因多态性相关[13]。从高分泌到低分泌的转变是 2 型糖尿病中肽 C 水平变化的基本过程, 反映了疾病从胰岛素抵抗占主导地位的阶段向胰岛素缺乏占主导地位的阶段发展的进程。

2.2. C 肽的信号通路及生物学效应

C 肽并非惰性的副产物, 越来越多的证据表明其具有广泛的生物学效应, 主要通过激活多条信号通路来实现, 包括 p38 MAPK、ERK1/2、Akt、PKC 等。在胰岛素和 C 肽缺乏的环境中, 如 1 型糖尿病或晚期 2 型糖尿病, 生理剂量的 C 肽补充显示出促进内皮细胞一氧化氮生成、抑制活性氧生成、抗细胞凋亡、抑制血管平滑肌细胞增殖以及减少白细胞粘附等重要保护作用, 并有助于改善微循环、保护神经及肾功能[7][8][15]。Xu S 等人一项动物实验证实, 对伴有肾病的 2 型糖尿病大鼠补充生理剂量 C 肽, 可通过激活蛋白激酶 A 抑制纤连蛋白合成从而减轻肾损伤, 且此效应独立于血糖控制[16]。

2.3. C 肽的双重特性

在胰岛素抵抗与早期 2 型糖尿病常伴随的高 C 肽水平状态下, 相关机制会变得更为复杂。此时动脉管壁内可出现 C 肽异常蓄积, 并被巨噬细胞所摄取[17]。体内外多项研究结果证实, 浓度偏高的 C 肽能够增强单核细胞趋化作用, 刺激人体肾脏系膜细胞增殖, 诱导血管内皮细胞发生迁移, 并加快载脂蛋白 E 基因缺陷小鼠的动脉粥样硬化病变进程[17]-[20]。上述促炎与促动脉粥样硬化相关作用提示, 2 型糖尿病患者体内长期偏高的 C 肽, 或许会直接参与大血管并发症的发生发展。C 肽所具备的双重特性, 使其在 2 型糖尿病并发症中的临床意义一直存在争议: 一方面, 该指标可在一定程度体现胰岛 β 细胞的残余功能, 对微血管具有一定保护效果; 另一方面, 当 C 肽水平超出正常范围时, 又可能作为独立危险因素, 推动大血管病变的出现[21][22]。这种看似相互矛盾的研究结论, 可能与 C 肽在不同组织中的作用差异、浓度依赖效应以及与其他代谢分子的相互调控密切相关。

2.4. 肾功能不全对 C 肽水平的影响

慢性肾脏病显著改变 C 肽在体内的代谢过程, 其核心机制在于肾脏清除率的下降导致其在血液循环中蓄积。除清除率改变外, 慢性肾脏病状态下全身性的代谢紊乱构成一个复杂的病理生理网络, 患者常存在胰岛素抵抗, 其机制涉及尿毒症毒素、慢性炎症状态、代谢性酸中毒及维生素 D 缺乏等多种因素[23]。与此同时, 肾脏对胰岛素的清除同样减少, 这延长了胰岛素的血浆半衰期, 可能导致外周血胰岛素浓度升高[24]。这些变化共同作用, 使得难以准确区分高水平 C 肽究竟源于 β 细胞分泌功能的保留, 还是仅仅因为肾脏清除障碍导致的蓄积, 抑或是胰岛素抵抗背景下代偿性高分泌的结果, 为解读 C 肽所代表的生理学意义带来挑战。韩国一项纳入 1185 例糖尿病患者的研究显示, 随机 C 肽仅在 CKD 1~2 期糖尿病患者中有一定参考价值, 可用于预测低血糖风险; CKD 3~5 期因肾脏清除下降致 C 肽假性升高, 传统参考范围基本失效[25]。

3. C 肽的检测方法、解读与临床评估

3.1. C 肽的相关检测

准确评估 C 肽水平是其在临床应用中发挥价值的前提, 目前 C 肽的检测可在各种样本和不同刺激条

件下进行测定, 每种方法各具优缺点。血清或血浆 C 肽检测最为常用, 包括空腹、随机和刺激后(如混合餐或胰高血糖素刺激)测量, 其中, 胰高血糖素刺激试验被认为是评估胰岛 β 细胞储备功能的可靠方法, 但因操作相对复杂, 目前临床已逐渐减少使用[26]。随机(非空腹) C 肽测量因便捷性高而备受关注, Berger B 的既往研究证实其在区分 1 型糖尿病和 2 型糖尿病方面比空腹测定和胰高血糖素刺激测定更为有效[27]。近年来, 尿 C 肽与肌酐比值作为一种完全非侵入性的检测方法, 显示出巨大的临床潜力, 单次餐后尿 C 肽/肌酐比值(UCPCR)与血清 C 肽有良好相关性, 可部分校正肾功能对 C 肽排泄的影响, 用于评估不同肾功能状态患者的胰岛 β 细胞功能[28]。有文献综述表明, UCPCR 对准确识别糖尿病类型具有中到高度的敏感性和特异性, 例如, UCPCR < 0.2 nmol/mmol 提示 1 型糖尿病或绝对胰岛素缺乏, 而 > 0.2 nmol/mmol 则支持 2 型糖尿病或单基因糖尿病的诊断[29] [30]。

3.2. 联合检测指标的应用

仅解读单一检测结果而得到的信息往往有限, 研究发现结合血糖水平计算的比值或指数能更准确地反映胰岛 β 细胞功能, 餐后 C 肽与葡萄糖的比值尤其有价值, 因为它能更准确地反映胰岛素 β 细胞的最大分泌能力[31]。一项研究比较了多种 C 肽指数, 发现口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中 1 小时 C 肽/血糖值与胰岛 β 细胞功能的相关性最强, 对糖尿病的诊断价值最高[32], 类似的另一项研究指出餐后 C 肽与葡萄糖比值被证实是糖尿病视网膜病变的优异评估标志物[31]。C 肽胰岛素抵抗指数被认为受肝脏胰岛素清除率的影响较小, 作为一种新指标可能更适用于评估 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗状态[33]。胰岛素原/C 肽比值同样是一个可应用的指标, 因为胰岛素原主要经肝脏代谢, 受肾功能影响较小, 可更敏感地反映 β 细胞应激和分泌功能障碍[34]。另外, 连续血糖监测(CGM)因不受肾功能影响, 在肾功能不全人群中可以与 C 肽联合使用作为 β 细胞功能评估的补充[25]。

在临床实践中, 检查方法的选择应全面考虑检查目的、患者状况及可行性。对于糖尿病分型而言, 随机 C 肽或 UCPCR 是较为简便实用的门诊检查方法[35]; 在评估低血糖风险或胰岛素治疗需求时, 随机 C 肽 < 200 pmol/L (约 0.6 ng/mL)是将胰岛素严重缺乏、血糖变异性大、低血糖风险高患者从人群中识别出来的关键截点[36] [37]。值得注意的是, 目前检查方法和实验室尚未完全标准化, 且许多文献资料中缺乏检查限值、正常范围及变异系数等信息, 这影响了不同医院和人群间结果的可比性和解释性[38]。因此在确定参考值或进行纵向比较时, 应谨慎考虑所用检查方法的特点。

4. C 肽水平与 2 型糖尿病慢性并发症风险的相关性

C 肽水平与 2 型糖尿病慢性并发症风险之间的关系并非简单的线性相关, 而是呈现出复杂、非线性甚至矛盾的特征, 深刻体现了其在微血管并发症与大血管并发症中的双重性。

4.1. C 肽与微血管并发症

就微血管并发症而言, 大量证据支持较高的 C 肽水平具有保护作用, 多项横断面和队列研究一致表明, C 肽水平较低时(尤其是餐后 C 肽或 C 肽增量), 糖尿病视网膜病变[39]-[42]、糖尿病肾病[43] [44]以及糖尿病周围神经病变[45]-[47]和心脏自主神经病变[48]风险显著增加, 而且这种保护作用独立于血糖控制水平。例如, 一项针对中国 T2DM 患者的研究发现, 较高的餐后 180 分钟 C 肽水平与较低的 DR 风险独立相关[39]。另一项研究显示, 30 分钟餐后 C 肽水平及其增量是 DR 进展的负相关预测因子[41]。对于糖尿病肾病, 餐后 2 小时的 C 肽水平、C 肽增量与血糖的比值, 独立地与肾功能下降速度减慢和糖尿病肾病进展风险降低相关[44], 并且这种保护作用在某些亚人群(如男性、65 岁以下、诊断时间不足 10 年的患者)中尤为显著。周围神经病变方面, C 肽水平越低则临床和亚临床神经病变的发生风险越高, 且 C 肽

水平与角膜神经形态学参数呈正相关[46] [47]。

4.2. C 肽与大血管并发症

然而, C 肽与大血管并发症的关系却呈现另一种情况, 较高的 C 肽水平, 特别是空腹 C 肽, 被普遍认为是心血管疾病的危险标志物。研究证实, 空腹 C 肽水平与冠状动脉疾病患病率及严重程度呈正相关, 且这种关联独立于肥胖状态[49] [50]。在新诊断的 2 型糖尿病患者中, 较高的空腹 C 肽水平预示着更高的 10 年动脉粥样硬化性心血管疾病风险[51]。一项针对接受冠状动脉造影患者的大型队列研究甚至发现, 基线 C 肽水平是全因死亡和因心血管疾患死亡的独立预测因子[52]。以上正相关关系可能通过 C 肽与血脂异常(如高甘油三酯)、尿酸升高[53]、胰岛素抵抗等代谢紊乱的关联来给出部分解释, 但也可能与 C 肽直接的促动脉粥样硬化作用有关, 例如其刺激血管平滑肌细胞增殖和单核细胞趋化[19]。

这种“微血管保护、大血管有害”的模式并非绝对, 总的来说存在阈值效应和 U 型关系, 关于糖尿病肾病的研究揭示了这种复杂性: 既有研究显示低 C 肽增加肾病风险[42], 也有研究发现过高 C 肽(如 >2.84 ng/mL)可能转而促进糖尿病肾病的发生, 呈现 U 型关系[54]。同样地, 对于视网膜病变, 尽管多数研究支持保护作用, 但也有研究提示当空腹 C 肽超过约 4.11 ng/mL 时, 其保护效应可能达到甚至削弱了这种保护作用[40]。这种非线性关系提示, 对 C 肽水平的临床解读需要结合具体浓度范围, 过高或过低都可能与不良结局风险增加相关。

5. 基于 C 肽水平的临床分型、风险分层与治疗策略指导

为优化临床管理, 临床医师需要充分认识到 2 型糖尿病的高度异质性, 利用可靠、易获得的生物标志物对患者进行精准分型和风险分层, 而 C 肽作为胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的综合反映, 已成为临床的核心评估工具之一。

除了传统临床分类中基于临床表型的分类外, 许多研究还添加了更详细的分组分析。研究显示, 在年龄、体质指数(BMI)和糖化血红蛋白(HbA1c)等变量基础上加入 UCPCR, 可以将 2 型糖尿病患者更具体地分为具有不同胰岛 β 细胞功能、胰岛素抵抗水平和并发症风险的亚组, 例如早发胰岛素缺乏型、早发胰岛素抵抗型、晚发胰岛素抵抗型等[55]。对超过 12000 名随机对照试验参与者的分析也证实, 基于年龄、HbA1c、BMI 和空腹 C 肽的新糖尿病亚组分类(如严重胰岛素缺乏型、严重胰岛素抵抗型、轻度肥胖相关型等)在试验人群中同样存在, 且各亚组的并发症发生率和临床特征显著不同[56]。这种分类有助于了解疾病的性质, 预测其进展, 并为个体化治疗提供依据。

C 肽水平在预测治疗需求和治疗反应方面具有重要价值, 最直接的应用是预测胰岛素治疗的必要性, 较低的 C 肽水平是未来需要启动胰岛素治疗的强预测因子[57] [58]。非空腹 C 肽指数结合 HbA1c、肌酐等指标, 可以构建预测未来胰岛素治疗的临床模型[57]。同样, 胰腺剪切波弹性成像测量的硬度参数联合 C 肽指数, 也能有效区分需要或不需要胰岛素治疗的患者[59]。对于已经使用胰岛素的患者, 低 C 肽水平(尤其是 <0.6 ng/mL)与血糖变异性增加和低血糖发生率增加密切相关[35] [36]。因此, 检测 C 肽有助于识别那些需要更谨慎的胰岛素滴定、更密集的血糖监测以及低血糖防范教育的“脆弱”患者。

在指导口服药或联合治疗方案选择上, C 肽也能提供支持。餐后 C 肽与空腹 C 肽的比值是评估胰岛 β 细胞分泌潜力的良好指标, 较高的比值(如 $C2/C0 \geq 2.5$)提示胰岛分泌功能较好, 这类患者可能对基础胰岛素联合口服药的治疗方案反应更佳[60] [61]。相反, 对于长期口服药治疗仍血糖控制不佳的患者, 若检测发现 C 肽水平极低(如 <0.5 ng/mL), 则提示胰岛 β 细胞功能已严重衰竭, 应积极评估并启动胰岛素治疗, 而非盲目增加口服药种类或剂量。此外, 有证据提示, 在保留一定胰岛 β 细胞功能的患者中, 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂更可能优先考虑, 而不是胰岛素促泌剂[62]。

在血糖管理策略上, 了解患者的 C 肽状态有助于设定合理控糖目标和选择合适干预手段。对于残存 C 肽分泌较少的患者, 过于严格的血糖控制可能带来非常严重的低血糖风险, 因此目标值可能需要适当放宽, 并优先选择低血糖风险低的药物。近期研究还探索了胰高血糖素/C 肽比值等新指标在血糖控制评估中的价值[63]。总之, 将 C 肽整合到临床解决方案中, 能够推动 2 型糖尿病管理从“一刀切”向“个体化”和“精准化”迈进。

6. C 肽在 2 型糖尿病中的治疗潜力与争议

基于 C 肽在 1 型糖尿病中表现出的明确保护作用, 尤其是在改善神经病变和肾脏血流方面, 提出一个问题: 补充 C 肽是否也能为 2 型糖尿病患者带来治疗获益? 但现有证据更多地指向了谨慎与争议。

与 1 型糖尿病普遍存在的绝对 C 肽缺乏不同, 2 型糖尿病患者的 C 肽水平谱很广, 囊括早期的高分泌到晚期的低分泌。在疾病早期或胰岛素抵抗阶段, 患者本身已处于高 C 肽血症状态, 基础研究表明, 此时过高的 C 肽可能通过促进炎症细胞募集、血管平滑肌增殖等机制, 反而加速动脉粥样硬化进程[20]。观察性研究也发现, 高水平的 C 肽与增加的心血管疾病风险相关[49][51]。因此, 在此阶段补充外源性 C 肽缺乏用以支撑的理论依据, 甚至可能对患者有害。

目前相关争议的核心, 主要围绕那些已发展至胰岛素分泌严重匮乏的晚期 2 型糖尿病患者——这类患者的临床特征, 实际上已与“胰岛素缺乏型”糖尿病极为相似, 其体内 C 肽水平往往处于较低状态。部分基础研究为这一领域的探索带来了潜在转机, 比如在自发性 2 型糖尿病 GK 大鼠模型中, 合并肾病的大鼠, 其血清 C 肽水平明显低于正常对照组, 而补充生理剂量的 C 肽后, 大鼠的尿蛋白排泄量及肾小球病理损伤均得到了改善[16], 这一结果提示, 在 C 肽水平偏低的状态下, 补充性治疗或许具备保护肾脏的潜在价值。但遗憾的是, 当前尚未有大型临床研究, 针对晚期 2 型糖尿病人群, 对 C 肽补充疗法展开系统且全面的评估。

临床观察性研究所得出的结果, 进一步加剧了这一问题的复杂性。多项相关研究表明, 在 2 型糖尿病患者中, C 肽水平与并发症之间的关联, 可能存在一个“最佳范围”。无论是 C 肽水平过高还是过低, 都可能与不良临床结局相关: 举例来说, 糖尿病肾病的发病风险与空腹 C 肽水平呈 U 型关联[43], 而过高的 C 肽水平, 可能会降低其对视网膜病变的保护作用[40]。更有研究直接指出, 鉴于 C 肽与甘油三酯代谢紊乱之间存在密切联系, 补充 C 肽这一方式, 对于延缓 2 型糖尿病及其并发症的进展, 或许并无实际益处[12]。

除此之外, 临床实践中部分药物的使用, 可能会影响 C 肽检测结果的解读, 进而间接关联到临床“治疗”相关决策。以沙库巴曲缬沙坦为例, 该药物通过抑制脑啡肽酶的活性, 减少多种肽类物质的降解, 使用该药物的患者, 其尿 C 肽水平会出现升高, 这一现象可能导致临床医师过高估计患者实际的胰岛素分泌能力, 因此在评估患者胰岛功能时, 需格外关注其长期用药情况[64]。综合以上所有因素来看, 当前将 C 肽作为治疗手段应用于 2 型糖尿病的临床实践, 仍处于探索阶段, 缺乏充足的临床证据支撑其常规推广使用。未来的相关研究, 需严格筛选适宜的目标人群(例如明确合并严重胰岛素缺乏及特定微血管并发症的患者), 并设计科学严谨的临床试验, 以此验证 C 肽补充疗法的疗效与安全性。

7. 结论与未来展望

本综述通过系统梳理近年来的相关研究证据, 展示了 C 肽在 2 型糖尿病管理中的多维价值, 从传统诊断工具拓展至精准分型、风险分层与治疗决策的核心生物标志物。C 肽分泌水平随疾病病程呈动态演变, 早期代偿性升高、晚期进行性下降, 精准对应胰岛素抵抗至 β 细胞衰竭的病理进程。C 肽兼具微血管保护与大血管潜在危害的双重生物学特性, 使其与糖尿病慢性并发症呈现复杂的非线性关联。同时,

C 肽代谢高度依赖肾脏清除, 肾功能不全可导致其假性升高, 显著影响结果判读, 需结合 eGFR 分层解读或校正。当前, 空腹/随机 C 肽、尿 C 肽/肌酐比值及 C 肽/血糖比值等联合检测指标, 已可用于糖尿病精准分型、低血糖风险预警、胰岛素治疗时机判断与个体化方案优化。尽管 C 肽补充治疗在基础研究中显示出肾脏与神经保护潜力, 但在 2 型糖尿病中的临床应用仍存在争议, 缺乏大型循证证据支持。综上, C 肽凭借检测便捷、稳定可靠、临床适用性广等优势, 已成为推动 2 型糖尿病管理从经验模式向精准化、个体化转型的关键生物标志物。

展望未来, 基于现有研究进展与不足, 未来研究可从以下方向深入探索: 首先, 统一 C 肽检测方法、参考区间与质控标准, 构建正常参考范围及基于年龄、性别、BMI 及其他指标的校正公式, 以提升多中心、跨人群结果可比性。其次, 建立肾功能分层下的 C 肽参考体系或肾功能校正的 C 肽评估模型, 现有 C 肽参考范围及截点多根据正常人群建立, 未来需深入研究 C 肽肾脏清除机制, 开发适用于 CKD 人群的校正 C 肽算法, 解决中重度肾功能不全时 C 肽假性升高导致的评估偏差, 扩大临床适用场景。另外, 需要更多前瞻性研究来明确 C 肽水平变化情况与特定并发症发生发展的因果关系, 并确立适用于不同人群、不同并发症风险预测的最佳 C 肽阈值或指数。最后, 关于 C 肽治疗潜力的探索, 必须基于对 2 型糖尿病不同亚组的精准识别, 未来研究应聚焦于那些真正存在 C 肽相对或绝对缺乏、且可能从补充治疗中获益的特定患者群体, 通过精心设计的随机对照试验来提供高级别证据, 还可以推进智能化临床决策工具研发, 构建 AI 辅助决策系统, 自动生成分型、分层与用药建议, 进一步提升基层糖尿病精准管理能力。总之, C 肽已成为连接 2 型糖尿病病理生理、临床表型与治疗决策的重要桥梁, 充分理解和合理应用这一生物标志物, 将有力推动 2 型糖尿病的管理向着更精准、更个体化和更有效的方向迈进。

参考文献

- [1] Ong, K.L., Stafford, L.K., McLaughlin, S.A., Boyko, E.J., Vollset, S.E., Smith, A.E., *et al.* (2023) 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. *The Lancet*, **402**, 203-234. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)01301-6)
- [2] Saisho, Y. (2016) Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Marker of B Cell Function: Implication for the Management of Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, Article 744. <https://doi.org/10.3390/ijms17050744>
- [3] Leighton, E., Sainsbury, C.A. and Jones, G.C. (2017) A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Therapy*, **8**, 475-487. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0265-4>
- [4] Alemán-Contreras, R., Gómez-Díaz, R.A., Noyola-García, M.E., Mondragón-González, R., Wachter, N. and Ferreira-Hermosillo, A. (2024) Utility of Fasting C-Peptide for the Diagnostic Differentiation of Patients with Type 1, Type 2 Diabetes, MODY, and LADA. *Life*, **14**, Article 550. <https://doi.org/10.3390/life14050550>
- [5] Kumar, N., Khan, A.A., Yadav, A., *et al.* (2025) Correlation of C-Peptide Levels with Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*, **17**, e93754.
- [6] Iqbal, S., Jayyab, A.A., Alrashdi, A.M. and Reverté-Villarroya, S. (2023) The Predictive Ability of C-Peptide in Distinguishing Type 1 Diabetes from Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine Practice*, **29**, 379-387. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.01.004>
- [7] Jones, A.G. and Hattersley, A.T. (2013) The Clinical Utility of C-Peptide Measurement in the Care of Patients with Diabetes. *Diabetic Medicine*, **30**, 803-817. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>
- [8] Lin, Y.Y., McCrimmon, R.J. and Pearson, E.R. (2025) Exploring the Potential Role of C-peptide in Type 2 Diabetes Management. *Diabetic Medicine*, **42**, e15469. <https://doi.org/10.1111/dme.15469>
- [9] Vinay, E.S., Laxmi Narsimha Rao, B., Saf, N. and Gautam, D. (2026) C-Peptide in Precision Diabetes Care and beyond: A Comprehensive Review. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, **19**, Article 11795514251397811. <https://doi.org/10.1177/11795514251397811>
- [10] Souto, S.B., Campos, J.R., Fangueiro, J.F., Silva, A.M., Cicero, N., Lucarini, M., *et al.* (2020) Multiple Cell Signalling Pathways of Human Proinsulin C-Peptide in Vasculopathy Protection. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 645. <https://doi.org/10.3390/ijms21020645>
- [11] Dakroub, A., Dbouk, A., Asfour, A., Nasser, S.A., El-Yazbi, A.F., Sahebkar, A., *et al.* (2024) C-Peptide in Diabetes: A

- Player in a Dual Hormone Disorder? *Journal of Cellular Physiology*, **239**, e31212. <https://doi.org/10.1002/jcp.31212>
- [12] Alves, M.T., Ortiz, M.M.O., dos Reis, G.V.O.P., Dusse, L.M.S., Carvalho, M.D.G., Fernandes, A.P., *et al.* (2019) The Dual Effect of C-Peptide on Cellular Activation and Atherosclerosis: Protective or Not? *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **35**, e3071. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3071>
- [13] Nagaratnam, S., Rojo, S., Long Bidin, M.B., Rahim, N.S.C., Tharmathurai, S., Arip, M., *et al.* (2023) A Cross-Sectional Study to Assess Beta-Cell Function in Individuals with Recently Diagnosed Young-Onset Type 2 Diabetes Mellitus and Its' Complications. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, **38**, 20-27. <https://doi.org/10.15605/jafes.038.02.13>
- [14] Cui, D., Feng, X., Lei, S., Zhang, H., Hu, W., Yang, S., *et al.* (2024) Pancreatic β -Cell Failure, Clinical Implications, and Therapeutic Strategies in Type 2 Diabetes. *Chinese Medical Journal*, **137**, 791-805. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003034>
- [15] Li, H.F. and Zhu, Z.M. (2025) Involvement of C-Peptide in the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus through Triglyceride-Centered Lipid Metabolism. *Hormones*, **25**, 129-137.
- [16] Xu, S., Jiang, Y., Wang, H., Wang, Z., Liu, H., Peng, L., *et al.* (2015) C-Peptide Ameliorates Renal Injury in Type 2 Diabetic Rats through Protein Kinase A-Mediated Inhibition of Fibronectin Synthesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **458**, 674-680. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.022>
- [17] Funakoshi, S., Fujimoto, S., Hamasaki, A., Fujiwara, H., Fujita, Y., Ikeda, K., *et al.* (2011) Analysis of Factors Influencing Postprandial C-Peptide Levels in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Comparison with C-Peptide Levels after Glucagon Load. *Journal of Diabetes Investigation*, **2**, 429-434. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2011.00126.x>
- [18] Richards, J.P., Bowles, E.A., Gordon, W.R., Ellsworth, M.L., Stephenson, A.H. and Sprague, R.S. (2015) Mechanisms of C-Peptide-Mediated Rescue of Low O₂-Induced ATP Release from Erythrocytes of Humans with Type 2 Diabetes. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **308**, R411-R418. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00420.2014>
- [19] Morita, S., Shimajiri, Y., Matsuoka, Y., Kadoya, Y., Yamada, S., Matsuoka, T., *et al.* (2025) Exploring Genetic Risk Factors for β -Cell Deterioration in Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from Longitudinal C-Peptide Analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **222**, Article 112049. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.112049>
- [20] Marx, N., Walcher, D., Raichle, C., Aleksic, M., Bach, H., Grüb, M., *et al.* (2004) C-Peptide Colocalizes with Macrophages in Early Arteriosclerotic Lesions of Diabetic Subjects and Induces Monocyte Chemotaxis *in Vitro*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **24**, 540-545. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000116027.81513.68>
- [21] Vasic, D., Spyrtantis, A., Durst, R., Bach, H., Vogt, S., Rottbauer, W., *et al.* (2012) C-Peptide Induces Human Renal Mesangial Cell Proliferation *in Vitro*, Activating Src-Kinase, PI-3 Kinase and ERK1/2. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **351**, 337-341. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2012.01.011>
- [22] Walcher, D. and Marx, N. (2009) C-Peptide in the Vessel Wall. *The Review of Diabetic Studies*, **6**, 180-186. <https://doi.org/10.1900/rds.2009.6.180>
- [23] de Boer, I.H., Zelnick, L., Afkarian, M., Ayers, E., Curtin, L., Himmelfarb, J., *et al.* (2016) Impaired Glucose and Insulin Homeostasis in Moderate-Severe CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*, **27**, 2861-2871. <https://doi.org/10.1681/asn.2015070756>
- [24] Rahhal, M., Gharaibeh, N.E., Rahimi, L. and Ismail-Beigi, F. (2019) Disturbances in Insulin-Glucose Metabolism in Patients with Advanced Renal Disease with and without Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **104**, 4949-4966. <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00286>
- [25] Kwon, S.Y., Park, J., Park, S.H., Lee, Y., Kim, G., Hur, K.Y., *et al.* (2025) Plasma C-Peptide Levels and the Continuous Glucose Monitoring-Defined Coefficient of Variation in Risk Prediction for Hypoglycemia in Korean People with Diabetes Having Normal and Impaired Kidney Function. *Endocrinology and Metabolism*, **40**, 268-277. <https://doi.org/10.3803/enm.2024.2083>
- [26] Vasic, D., Marx, N., Sukhova, G., Bach, H., Durst, R., Grüb, M., *et al.* (2012) C-Peptide Promotes Lesion Development in a Mouse Model of Arteriosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **16**, 927-935. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01365.x>
- [27] Yan, S.T., Sun, J., Gu, Z.Y., *et al.* (2022) The Bidirectional Association of C-Peptide with Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults and Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Cardiovascular Diabetology*, **21**, Article No. 201. <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01636-z>
- [28] Leberherz, C. and Marx, N. (2013) C-Peptide and Its Career from Innocent Bystander to Active Player in Diabetic Atherogenesis. *Current Atherosclerosis Reports*, **15**, Article No. 339. <https://doi.org/10.1007/s11883-013-0339-3>
- [29] Hernanz-Rodriguez, G., Pedrianes-Martin, P., de Pablos-Velasco, P. and Rodriguez-Perez, A. (2018) Pancreatic Beta Cell Function Is Preserved in the Short Term in Patients with Type 2 Diabetes Undergoing Non-Urgent Surgery. *Minerva Endocrinology*, **43**, 109-116. <https://doi.org/10.23736/s0391-1977.17.02593-7>

- [30] Berger, B., Stenström, G. and Sundkvist, G. (2000) Random C-Peptide in the Classification of Diabetes. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **60**, 687-693. <https://doi.org/10.1080/00365510050216411>
- [31] Zhou, W., Li, J., Yuan, X., Wang, W., Zhou, H., Zhang, H., *et al.* (2022) Application of Urine C-Peptide Creatinine Ratio in Type 2 Diabetic Patients with Different Levels of Renal Function. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 1052794. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1052794>
- [32] Pappachan, J.M., Sunil, B., Fernandez, C.J., Lahart, I.M. and Ashraf, A.P. (2022) Diagnostic Test Accuracy of Urine C-Peptide Creatinine Ratio for the Correct Identification of the Type of Diabetes: A Systematic Review. *Endocrinology*, **18**, Article 2. <https://doi.org/10.17925/ee.2022.18.1.2>
- [33] Hope, S.V., Jones, A.G., Goodchild, E., Shepherd, M., Besser, R.E.J., Shields, B., *et al.* (2013) Urinary C-Peptide Creatinine Ratio Detects Absolute Insulin Deficiency in Type 2 Diabetes. *Diabetic Medicine*, **30**, 1342-1348. <https://doi.org/10.1111/dme.12222>
- [34] Freese, J., Al-Rawi, R., Choat, H., Martin, A., Lunsford, A., Tse, H., *et al.* (2021) Proinsulin to C-Peptide Ratio in the First Year after Diagnosis of Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, e4318-e4326. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab463>
- [35] Zheng, Z., Liu, N., Zhang, Y., Gu, X., Li, H. and Yu, X. (2025) Postprandial C-Peptide to Glucose Ratio as a Promising Systemic Marker of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Translational Vision Science & Technology*, **14**, 27. <https://doi.org/10.1167/tvst.14.7.27>
- [36] Zhang, H., Bian, B., Hu, F. and Su, Q. (2017) OGTT 1h Serum C-Peptide to Plasma Glucose Concentration Ratio Is More Related to Beta Cell Function and Diabetes Mellitus. *Oncotarget*, **8**, 51786-51791. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15239>
- [37] Okura, T., Nakamura, R., Fujioka, Y., Kawamoto-Kitao, S., Ito, Y., Matsumoto, K., *et al.* (2018) CPR-IR Is an Insulin Resistance Index That Is Minimally Affected by Hepatic Insulin Clearance—A Preliminary Research. *PLOS ONE*, **13**, e0197663. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197663>
- [38] Briggs, L., Read, A., Darch, S., Williams, E.L., Loh, W.J. and Kenkre, J.S. (2026) The Evolution of C-Peptide's Role in Diabetes Care. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity*, **33**, 16-24. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000947>
- [39] Christensen, M.B., Gæde, P., Hommel, E., Gotfredsen, A. and Nørgaard, K. (2020) Glycaemic Variability and Hypoglycaemia Are Associated with C-Peptide Levels in Insulin-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes & Metabolism*, **46**, 61-65. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.02.002>
- [40] Makina, J., S, M. and S.R., R. (2025) Correlation between Serum C-Peptide Level and Diabetic Retinopathy According to Estimated Glomerular Filtration Rate in Patients with Type 2 Diabetes. *Irish Journal of Medical Science*, **194**, 873-877. <https://doi.org/10.1007/s11845-025-03919-2>
- [41] Dekker, P., de Vries, M., Aanstoot, H. and Groen, J. (2022) Which C-Peptide Assay Do You Use? Increasing Need for Describing C-Peptide Assay Performance. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, **28**, 101-103. <https://doi.org/10.5114/pedim.2022.113741>
- [42] Li, Y., Liu, B., Xue, M., Zhang, Y., Jia, X., Guo, K., *et al.* (2025) Correlation between C-Peptide and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 35896. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-19714-z>
- [43] Ma, J., Han, C., Lv, Y. and Cai, H. (2025) Non-Linear Relationship between Fasting C-Peptide and Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus—A Retrospective Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **18**, 1035-1045. <https://doi.org/10.2147/dms0.s501361>
- [44] Pan, T., Gao, J., Cai, X., Zhang, H., Lu, J. and Lei, T. (2023) The Average 30-Minute Post-Prandial C-Peptide Predicted Diabetic Retinopathy Progress: A Retro-Pro prospective Study. *BMC Endocrine Disorders*, **23**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01300-x>
- [45] Kim, B.Y., Jung, C.H., Mok, J.O., *et al.* (2012) Association between Serum C-Peptide Levels and Chronic Microvascular Complications in Korean Type 2 Diabetic Patients. *Acta Diabetologica*, **49**, 9-15. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0249-6>
- [46] Chen, L., Hu, Y., Ma, Y. and Wang, H. (2023) Non-Linear Association of Fasting C-Peptide and Uric Acid Levels with Renal Dysfunction Based on Restricted Cubic Spline in Patients with Type 2 Diabetes: A Real-World Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1157123. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1157123>
- [47] Yang, Q., Liu, Y., Peng, J., Pan, J., Chen, L., Cui, J., *et al.* (2023) High Levels of Serum C-Peptide Are Associated with a Decreased Risk for Incident Renal Progression in Patients with Type 2 Diabetes: A Retrospective Cohort Study. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **11**, e003201. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2022-003201>
- [48] Potaliya, U., Tak, S. and Goyal, M. (2023) Association of C-Peptide Level with Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes: An Observational Cross-Sectional Preliminary Study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research &*

- Reviews*, **17**, Article 102725. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2023.102725>
- [49] Gao, L., Qin, J., Chen, Y., Jiang, W., Zhu, D., Zhou, X., *et al.* (2024) Risk Factors for Subclinical Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **17**, 417-426. <https://doi.org/10.2147/dms.o.s433024>
- [50] Zuo, A., Wang, C., Li, L., Qu, J., Cao, J., Chen, L., *et al.* (2020) The Association of Fasting C-Peptide with Corneal Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, **2020**, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/8883736>
- [51] Chung, J.O., Park, S.Y., Cho, D.H., *et al.* (2020) Association between Serum C-Peptide Level and Cardiovascular Autonomic Neuropathy According to Estimated Glomerular Filtration Rate in Individuals with Type 2 Diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, **128**, 607-614. <https://doi.org/10.1055/a-1017-3048>
- [52] Wang, L., Lin, P., Ma, A., Zheng, H., Wang, K., Li, W., *et al.* (2015) C-Peptide Is Independently Associated with an Increased Risk of Coronary Artery Disease in T2DM Subjects: A Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*, **10**, e0127112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127112>
- [53] Kumar, S. and Valliyot, B. (2024) Serum C-Peptide as a Predictor of Coronary Artery Disease in Middle-Aged Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Analytical Study. *Cureus*, **16**, e74422. <https://doi.org/10.7759/cureus.74422>
- [54] Zha, X.Y., Wei, C.S., Dong, J.J., *et al.* (2025) Elevated Fasting C-Peptide Levels Correlate with Increased 10-Year Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **18**, 51-59. <https://doi.org/10.2147/dms.o.s497309>
- [55] Marx, N., Silbernagel, G., Brandenburg, V., Burgmaier, M., Kleber, M.E., Grammer, T.B., *et al.* (2013) C-Peptide Levels Are Associated with Mortality and Cardiovascular Mortality in Patients Undergoing Angiography: The LURIC Study. *Diabetes Care*, **36**, 708-714. <https://doi.org/10.2337/dc12-1211>
- [56] Liu, Y., Zhao, X., Yang, Z., Wang, S., Han, C. and Zhang, H. (2022) Correlation between Serum C-Peptide-Releasing Effects and the Risk of Elevated Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Journal*, **69**, 773-784. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej21-0492>
- [57] Huang, Y., Wang, Y., Liu, C., Zhou, Y., Wang, X., Cheng, B., *et al.* (2022) C-Peptide, Glycaemic Control, and Diabetic Complications in Type 2 Diabetes Mellitus: A Real-World Study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **38**, e3514. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3514>
- [58] Wang, Y., Zou, X., Cai, X., Liu, W., Chen, L., Zhang, R., *et al.* (2021) Urinary C-Peptide/Creatinine Ratio: A Useful Biomarker of Insulin Resistance and Refined Classification of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes*, **13**, 893-904. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13203>
- [59] Landgraf, W., Bigot, G., Hess, S., Asplund, O., Groop, L., Ahlqvist, E., *et al.* (2022) Distribution and Characteristics of Newly-Defined Subgroups of Type 2 Diabetes in Randomised Clinical Trials: Post Hoc Cluster Assignment Analysis of over 12,000 Study Participants. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **190**, Article 110012. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.110012>
- [60] Iwamoto, Y., Kimura, T., Morimoto, Y., Kimura, Y., Komi, M., Watanabe, Y., *et al.* (2026) C-Peptide Index under Non-Fasting Conditions Can Predict the Likelihood of Future Insulin Therapy in Outpatients with Type 2 Diabetes Mellitus Not Receiving Insulin at Baseline. *Internal Medicine*, Article ID: 6495-25. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.6495-25>
- [61] Dario, T., Riccardo, G., Silvia, P., Mikiko, W., Daria, M., Andrea, P., *et al.* (2021) The Utility of Assessing C-Peptide in Patients with Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Acta Diabetologica*, **58**, 411-417. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01634-1>
- [62] Sugita-Hamada, M., Yokoo, T., Nakajima, N., Takahashi, Y., Osaki, A., Maruyama, M., *et al.* (2025) Simultaneous Evaluation of Shear Wave Elastography and C-Peptide Index for Predicting Need of Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: A Pilot Study. *Journal of Personalized Medicine*, **15**, Article 277. <https://doi.org/10.3390/jpm15070277>
- [63] Wei, Y., Quan, L., Zhou, T., Du, G. and Jiang, S. (2021) The Relationship between Different C-Peptide Level and Insulin Dose of Insulin Pump. *Nutrition & Diabetes*, **11**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00148-7>
- [64] Mu, P., Liu, D., Lin, Y., Liu, D., Zhang, F., Zhang, Y., *et al.* (2018) The Postprandial-to-Fasting Serum C-Peptide Ratio Is a Predictor of Response to Basal Insulin-Supported Oral Antidiabetic Drug(s) Therapy: A Retrospective Analysis. *Diabetes Therapy*, **9**, 963-971. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0404-6>