

» 个人简介



袁涛

内分泌科

主任医师，副教授，

硕士研究生导师

- 基本情况：2001年毕业于中国协和医科大学临床医学八年制，获得博士学位。在北京协和医院内分泌科工作至今。
- 研究方向：糖尿病基础和临床研究。
- 学术成就：在国内外核心期刊上以第一作者发表中英文论文40余篇。
- 学术兼职：现任北京医学会糖尿病学分会青年委员，中华医学会内分泌学分会高尿酸学组委员。



糖尿病药物处方审核要点

-糖尿病的药物治疗

袁涛

2022-6-25

- 2型糖尿病流行病学
- 糖尿病诊断和分型
- 糖尿病治疗药物
- 国内外指南更新



表1 我国8次全国糖尿病流行病学调查情况汇总

调查年份	诊断标准	调查人数(万)	年龄(岁)	糖尿病患病率(%)	IGT患病率(%)	筛选方法
1980 ^a	兰州标准	30	全人群	0.67	无数据	尿糖+馒头餐 2hPG 筛选高危人群
1986	WHO 1985	10	25~64	1.04	0.68	馒头餐 2hPG 筛选高危人群
1994	WHO 1985	21	25~64	2.51	3.20	馒头餐 2hPG 筛选高危人群
2002	WHO 1999	10	≥18	城市 4.5; 农村 1.8	1.6(IFG 为 2.7)	空腹血糖筛选高危人群
2007 至 2008	WHO 1999	4.6	≥20	9.7	15.5 ^c	OGTT
2010	WHO 1999	10	≥18	9.7	无数据	OGTT
2013 ^b	WHO 1999	17	≥18	10.4	无数据	OGTT
2015 至 2017 ^b	WHO 1999	7.6	≥18	11.2	无数据	OGTT

注:WHO为世界卫生组织;IGT为糖耐量减低;IFG为空腹血糖受损;2hPG为餐后2 h血糖;OGTT为口服葡萄糖耐量试验。^a诊断标准为空腹血浆血糖≥130 mg/dl(1 mmol/L=18 mg/dl)和(或)2hPG≥200 mg/dl和(或)OGTT曲线上3点超过诊断标准[0 min为125 mg/dl、30 min为190 mg/dl、60 min为180 mg/dl、120 min为140 mg/dl、180 min为125 mg/dl(30 min或60 min为1点),血糖测定为邻甲苯胺法,葡萄糖为100 g];^b调查数据除了汉族人以外还包括其他少数民族人群;^c糖尿病前期包括IFG、IGT或二者兼有

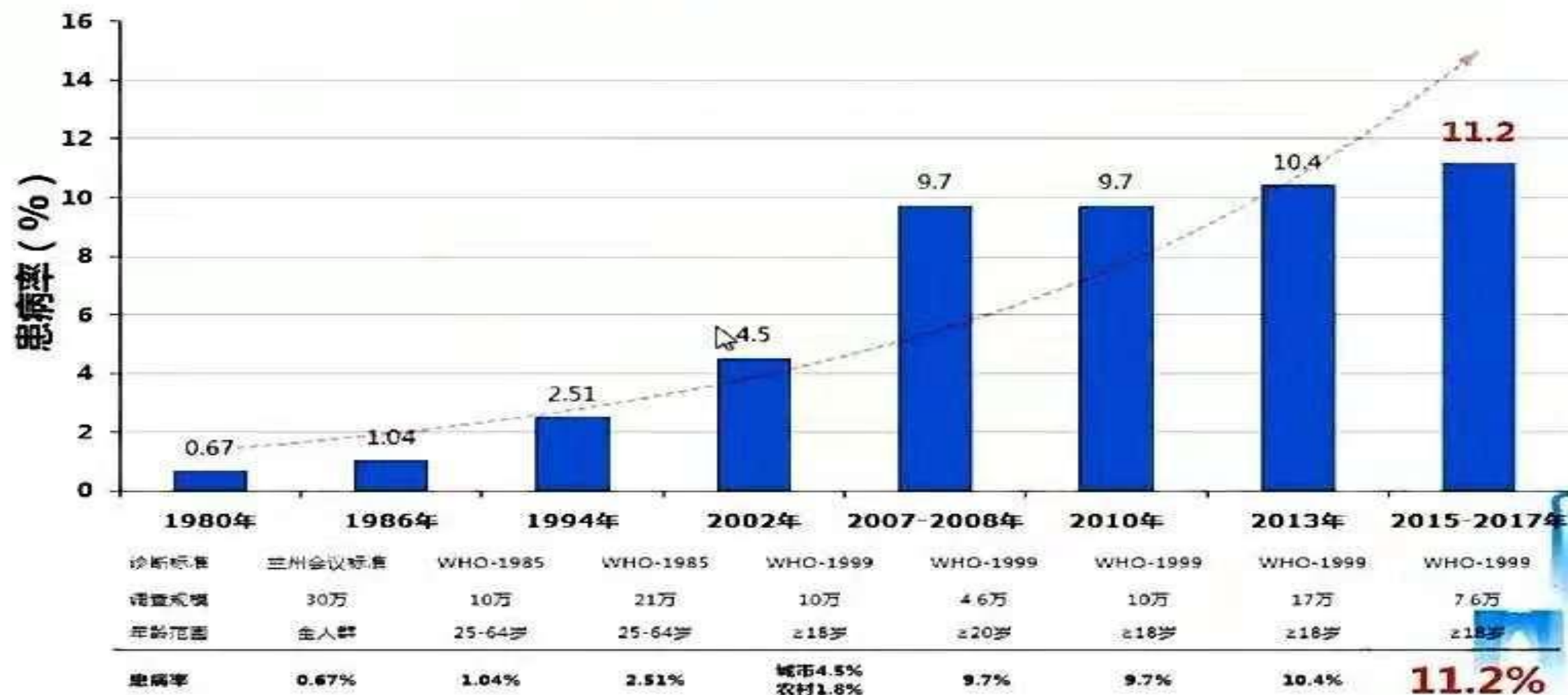
更新要点一：最新流调数据糖尿病患病率**11.2%**（WHO标准）



表 2 糖代谢状态分类(世界卫生组织 1999 年)

糖代谢状态	静脉血浆葡萄糖(mmol/L)	
	空腹血糖	糖负荷后 2 h 血糖
正常血糖	<6.1	<7.8
空腹血糖受损	≥6.1 , <7.0	<7.8
糖耐量减低	<7.0	≥7.8 , <11.1
糖尿病	≥7.0	≥11.1

注:空腹血糖受损和糖耐量减低统称为糖调节受损,也称糖尿病前期;空腹血糖正常参考范围下限通常为 3.9 mmol/L



表 3 糖尿病的诊断标准

诊断标准	静脉血浆葡萄糖 或 HbA _{1c} 水平
典型糖尿病症状	
加上随机血糖	≥11.1 mmol/L
或加上空腹血糖	≥7.0 mmol/L
或加上 OGTT 2 h 血糖	≥11.1 mmol/L
或加上 HbA _{1c}	≥6.5%
无糖尿病典型症状者,需改日复查确认	

注:OGTT 为口服葡萄糖耐量试验;HbA_{1c} 为糖化血红蛋白。典型糖尿病症状包括烦渴多饮、多尿、多食、不明原因体重下降;随机血糖指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的血糖,不能用来诊断空腹血糖受损或糖耐量减低;空腹状态指至少 8 h 没有进食热量

» HbA1c诊断糖尿病的注意事项



- 临床检验中心组织的室间质量评价计划，我国的 HbA1c 检测标准化程度逐步提高。
- 国内一些横断面研究，中国成人HbA1c 诊断糖尿病的最佳切点为 6.2%~6.5%。
- 为了与 WHO 诊断标准接轨，推荐在采用标准化检测方法且有严格质量控制的医疗机构，可以将 $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ 作为糖尿病的补充诊断标准。
- 在以下情况下只能根据静脉血浆葡萄糖水平诊断糖尿病:镰状细胞病、妊娠(中、晚期)、葡萄糖- 6- 磷酸脱氢酶缺乏症、艾滋病、血液透析、近期失血或输血、促红细胞生成素治疗等。



糖尿病病因学分型



表4 糖尿病病因学分型(WHO1999的分型体系)

- 一、1型糖尿病
 - 1. 免疫介导性
 - 2. 特发性
- 二、2型糖尿病
- 三、特殊类型糖尿病
 - 1. 胰岛β细胞功能遗传性缺陷:第12号染色体,肝细胞核因子-1α(HNF-1α)基因突变(MODY3);第7号染色体,葡萄糖激酶(GCK)基因突变(MODY2);第20号染色体,肝细胞核因子-4α(HNF-4α)基因突变(MODY1);线粒体DNA突变;其他
 - 2. 胰岛素作用遗传性缺陷:A型胰岛素抵抗;矮妖精貌综合征(leprechaunism);Rabson-Mendenhall综合征;脂肪萎缩性糖尿病;其他
 - 3. 胰腺外分泌疾病:胰腺炎、创伤/胰腺切除术后、胰腺肿瘤、胰腺囊性纤维化、血色病、纤维钙化性胰腺病及其他
 - 4. 内分泌疾病:肢端肥大症、库欣综合征、胰高糖素瘤、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进症、生长抑素瘤、醛固酮瘤及其他
 - 5. 药物或化学品所致的糖尿病:Vacor(N-3吡啶甲基N-P硝基苯尿素)、喷他脲、烟酸、糖皮质激素、甲状腺激素、二氮嗪、β-肾上腺素能激动剂、噻嗪类利尿剂、苯妥英钠、γ-干扰素及其他
 - 6. 感染:先天性风疹、巨细胞病毒感染及其他
 - 7. 不常见的免疫介导性糖尿病:僵人(stiff-man)综合征、胰岛素自身免疫综合征、胰岛素受体抗体及其他
 - 8. 其他与糖尿病相关的遗传综合征:Down综合征、Klinefelter综合征、Turner综合征、Wolfram综合征、Friedreich共济失调、Huntington舞蹈病、Laurence-Moon-Beidel综合征、强直性肌营养不良、卟啉病、Prader-Willi综合征及其他
- 四、妊娠期糖尿病

注:MODY:青少年的成人起病型糖尿病



表 4 中国人常见的 MODY 类型及临床特征

MODY 分型	蛋白质(基因)	临床特征
1	肝细胞核因子-4 α (HNF4A)	青春期或成年早期进行性胰岛素分泌受损;高出生体重及新生儿暂时性低血糖;对磺脲类药物敏感
2	葡萄糖激酶(GCK)	病情稳定,非进行性空腹血糖升高;通常无需药物治疗;微血管并发症罕见;OGTT 2 h 血糖较空腹血糖轻度升高(<3 mmol/L)
3	肝细胞核因子-1 α (HNF1A)	青春期或成年早期进行性胰岛素分泌受损;肾糖阈下降;OGTT 2 h 血糖较空腹血糖显著升高(>5 mmol/L);对磺脲类药物敏感
5	肝细胞核因子-1 β (HNF1B)	血糖升高伴肾发育性疾病(肾囊肿);泌尿生殖道畸形;胰腺萎缩;高尿酸血症;痛风
10	胰岛素(INS)	胰岛素分泌缺陷,通常需要胰岛素治疗
13	钾离子通道 Kir6.2(KCNJ11)	胰岛素分泌缺陷,对磺脲类药物敏感

注:MODY 为青少年的成人起病型糖尿病;OGTT 为口服葡萄糖耐量试验

满足以患者为中心的个体化治疗

- 个体化设定血糖的控制目标
- 个体化选择治疗方案





表7 中国2型糖尿病的综合控制目标

测量指标	目标值
毛细血管血糖 (mmol/L)	
空腹	4.4~7.0
非空腹	<10.0
糖化血红蛋白 (%)	<7.0
血压 (mmHg)	<130/80
总胆固醇 (mmol/L)	<4.5
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	
男性	>1.0
女性	>1.3
甘油三酯 (mmol/L)	<1.7
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	
未合并动脉粥样硬化性心血管疾病	<2.6
合并动脉粥样硬化性心血管疾病	<1.8
体重指数 (kg/m ²)	<24.0



成人T2DM患者个体化HbA1c控制目标设定的主要影响因素



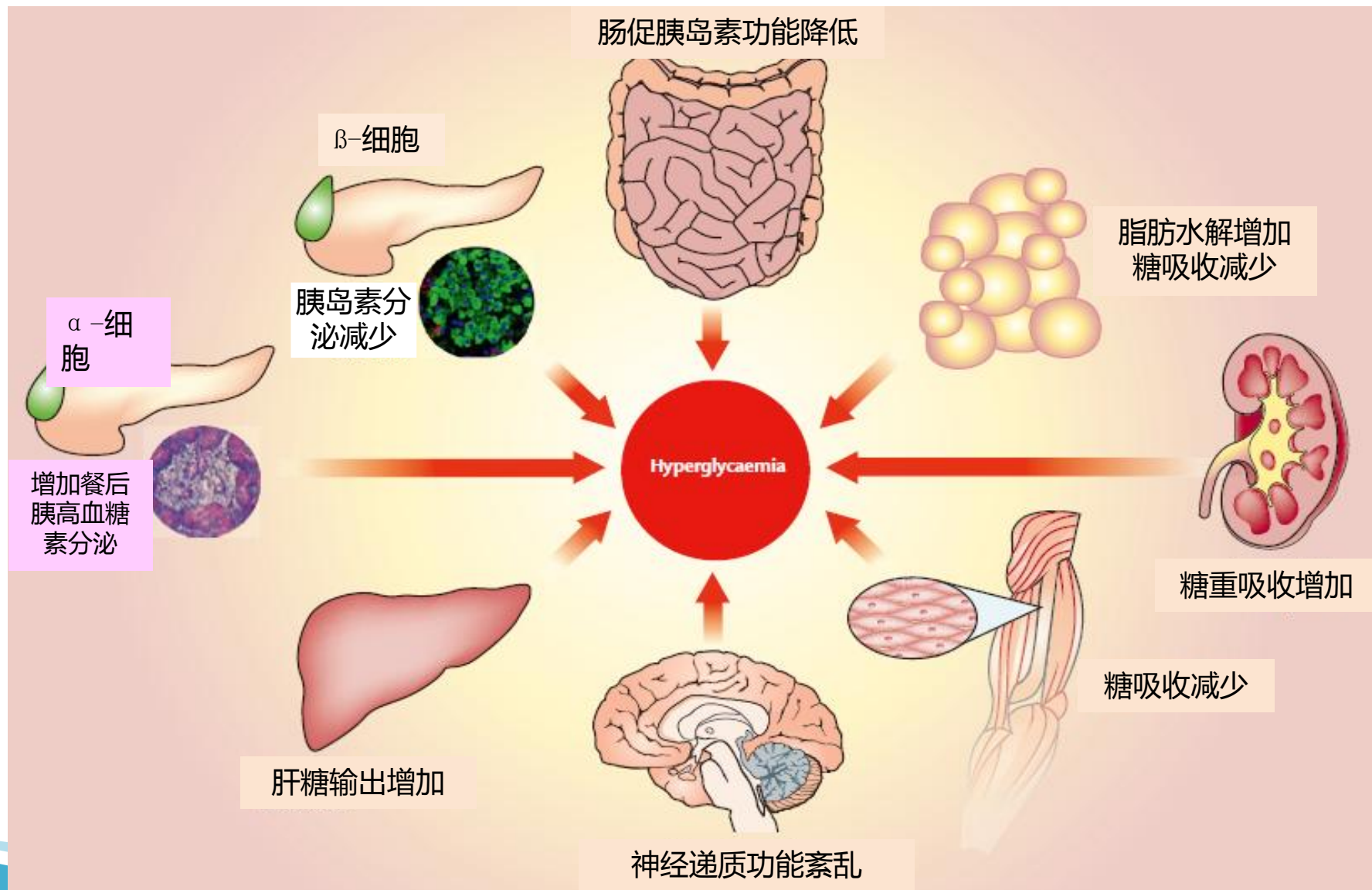


糖尿病的综合治疗

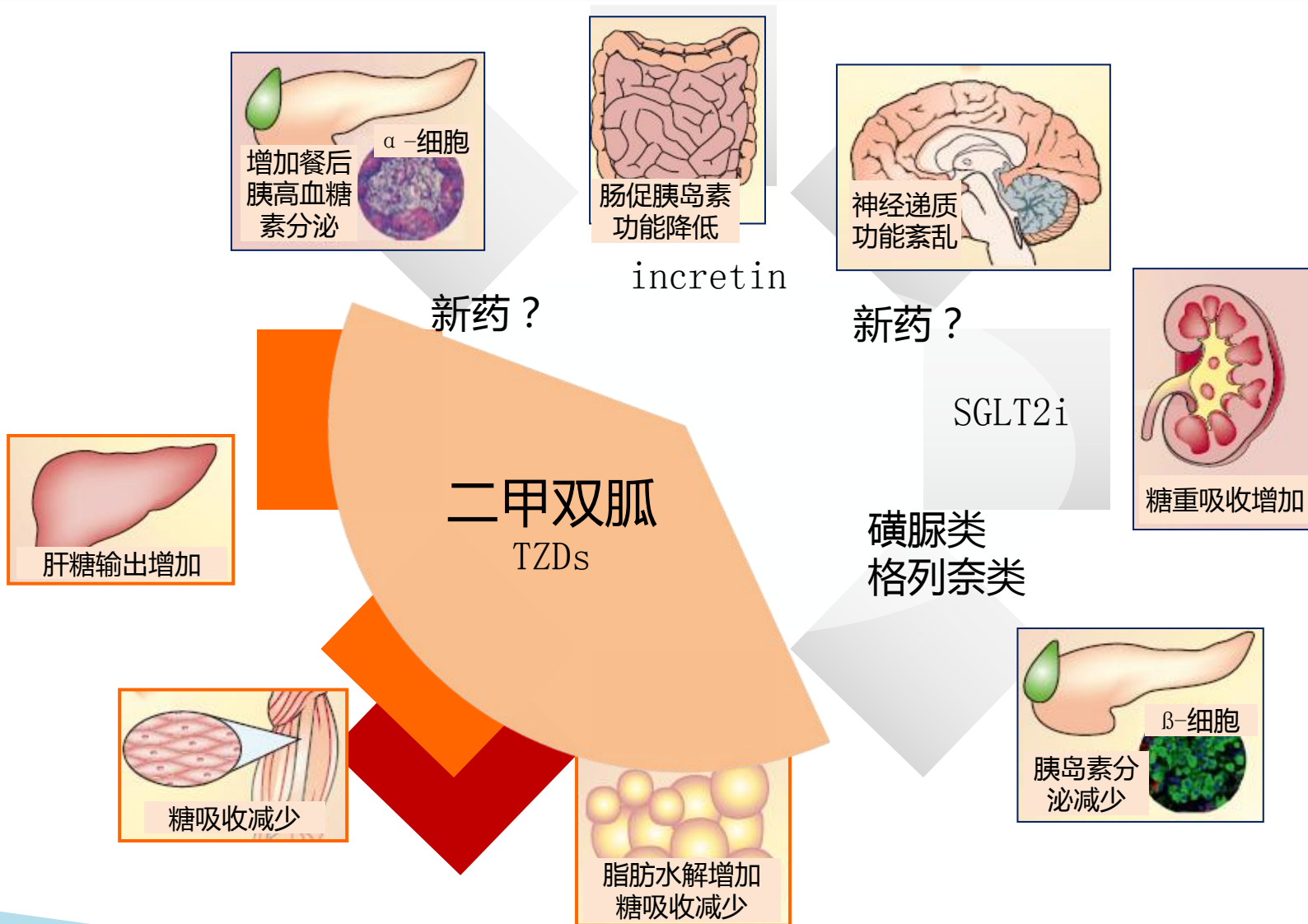




糖尿病是多重机制共同作用的结果

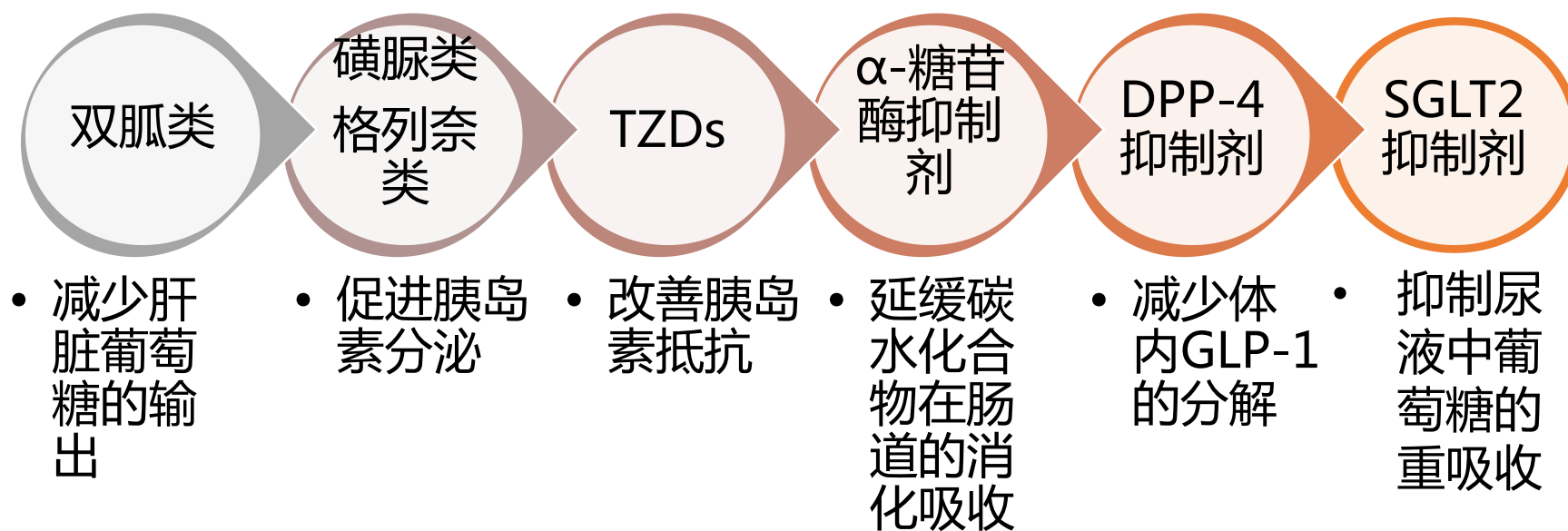


>> 传统药物作用机制





口服降糖药分类



- 剂量-效应关系，最小有效剂量0.5g，最佳剂量2.0g，最大剂量2.55g
- 减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗
- 二甲双胍作为2型糖尿病患者的一线用药和联合用药中的基础用药
- HbA1c下降1%-1.5%
- 体重下降，UKPDS研究示减少肥胖2型糖尿病患者心血管事件和死亡
- 单用时不导致低血糖，但与胰岛素或促胰岛素分泌剂联用时可增加低血糖发生的危险性



二甲双胍



- 副作用为胃肠道反应，小剂量起始、餐中或餐后服来减轻
- 罕见的严重副作用是诱发乳酸酸中毒。双胍类药物禁用于肾功能不全（血肌酐水平男性 $>1.5\text{mg/dL}$ ，女性 $>1.4\text{mg/dL}$ 或肾小球滤过率 $<45\text{ml/min/1.73m}^2$ ）、肝功能不全、严重感染、缺氧或接受大手术的患者。正在服用二甲双胍者当eGFR 在 $45 \sim 59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 不需停用，可以适当减量继续使用。
- 二甲双胍与乳酸性酸中毒发生风险间的关系尚不确定
- 长期使用二甲双胍者应注意维生素B12缺乏的可能性，每年检测一次
- 在作造影检查使用碘造影剂时，应暂时停用二甲双胍，在检查完成至少48h且复查肾功能无恶化后可继续使用



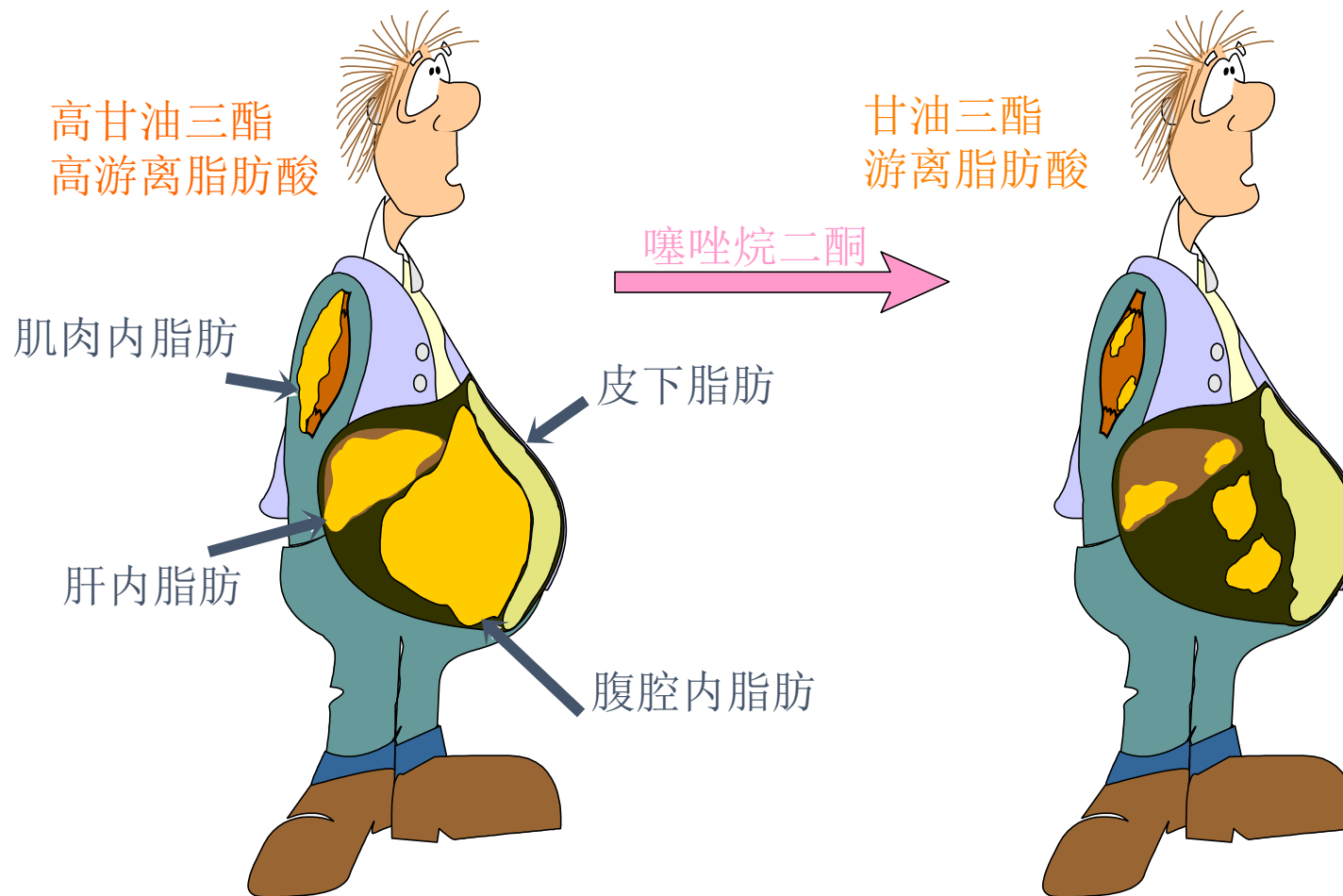
- 第一代
 - 甲磺丁脲 (tolbutamide)
 - 氯磺丙脲 (chlorpropamide)
- 第二代
 - 格列苯脲 (glibenclamide)
 - 格列齐特 (gliclazide)
 - 格列吡嗪 (glipizide)
 - 格列喹酮 (gliquidone)
- 第三代
 - 格列美脲 (glimepiride)

- HbA1c降低1%-1.5%
- 格列苯脲、格列喹酮、格列齐特、格列吡嗪和格列美脲
- 副作用：低血糖，特别是老年和肝、肾功能不全患者；体重增加
- 肾功能轻度不全的患者，宜选择格列喹酮
- 非缓释剂型，餐前30分钟服用
- 患者依从性差时，建议服用每天一次的磺脲类药物，与进餐时间无关

- 我国上市的有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈
- 具有吸收快、起效快和作用时间短的特点
- HbA1c 下降0.5%-1.5%
- **餐前即刻服用**，可单独使用或与其它降糖药物联合应用（磺脲类除外）
- 低血糖和体重增加，但低血糖的发生频率和程度较磺脲类药物轻
- 格列奈类药物可以在肾功能不全患者中使用



噻唑烷二酮对脂肪分布的影响





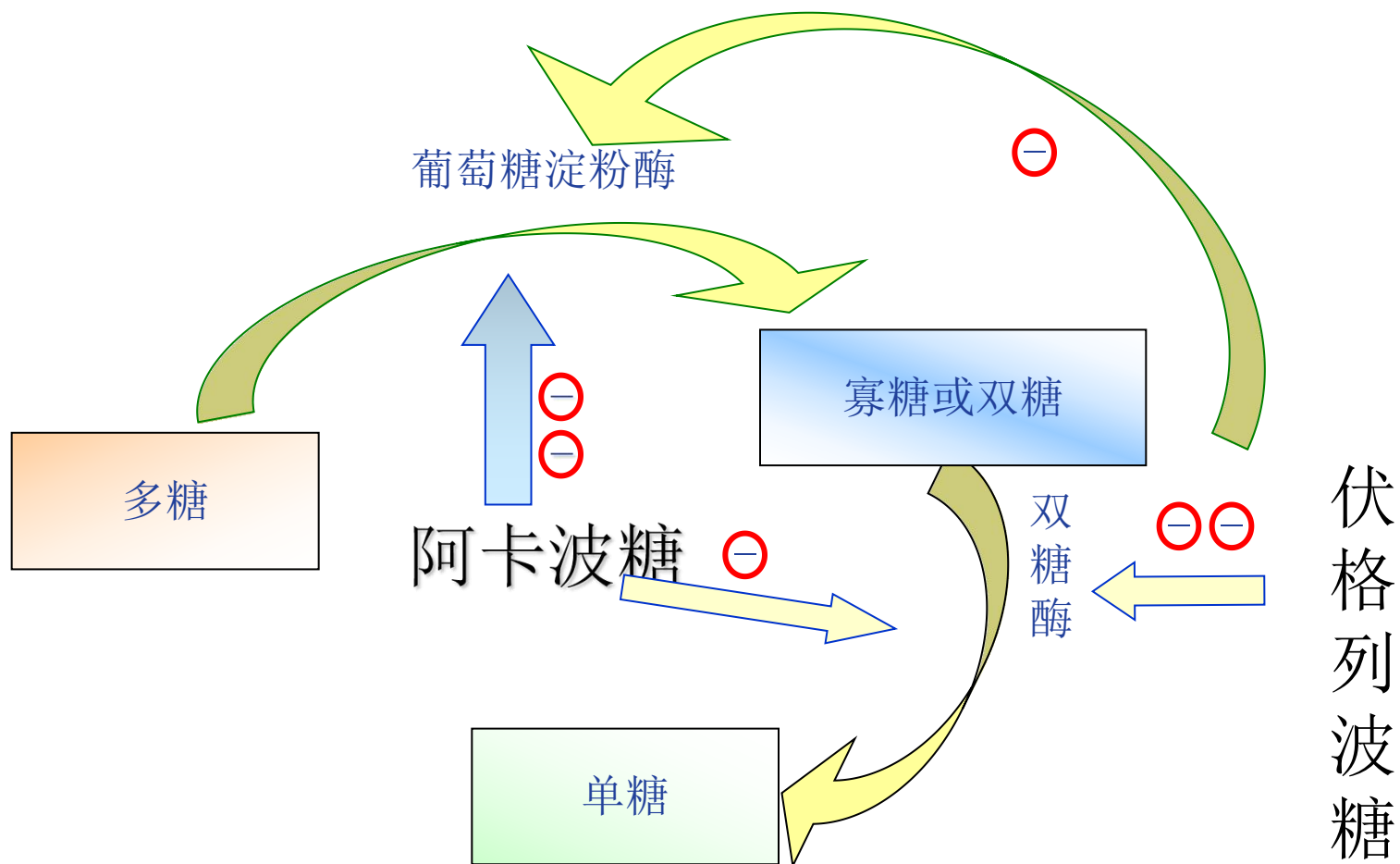
噻唑烷二酮类药物



- 罗格列酮和吡格列酮及其与二甲双胍的复方制剂
- 增加靶细胞对胰岛素的敏感性
- HbA1c下降0.7%-1.0%
- 单用时不导致低血糖，但与胰岛素或促胰岛素分泌剂联用时可增加发生低血糖的风险
- 体重增加和水肿，在与胰岛素联合使用时更加明显
- 还与骨折和心衰风险增加相关。**在有心衰（纽约心衰分级II级以上）的患者、有活动性肝病或转氨酶增高超过正常上限2.5倍的患者、以及有严重骨质疏松和骨折病史的患者中应禁用本类药物**



α -葡萄糖苷酶抑制剂的作用机理



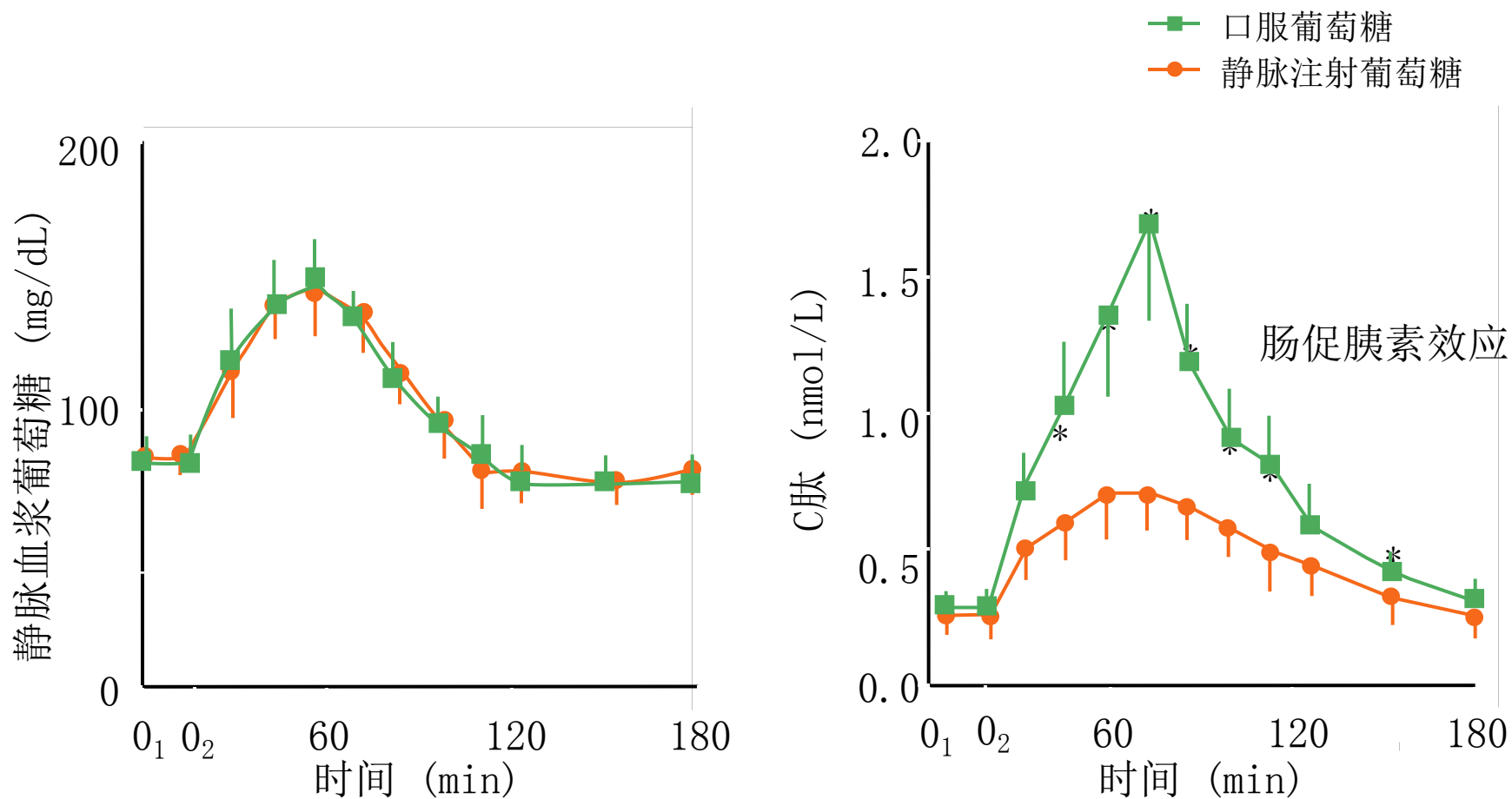
» α -糖苷酶抑制剂



- 阿卡波糖，伏格列波糖和米格列醇
- 抑制碳水化合物在小肠上部的吸收而降低餐后血糖
- 适用于以碳水化合物为主要食物成分和餐后血糖升高的患者
- HbA1c下降0.5%
- 不增加体重，可与磺脲类、双胍类、噻唑烷二酮类或胰岛素合用
- 胃肠道反应（腹胀、排气多）。服药时从小剂量开始，逐渐加量是减少不良反应的有效方法
- 单用时通常不会发生低血糖；合用 α -糖苷酶抑制剂的患者如果出现低血糖，治疗时需使用葡萄糖或蜂蜜，而食用蔗糖或淀粉类食物纠正低血糖的效果差

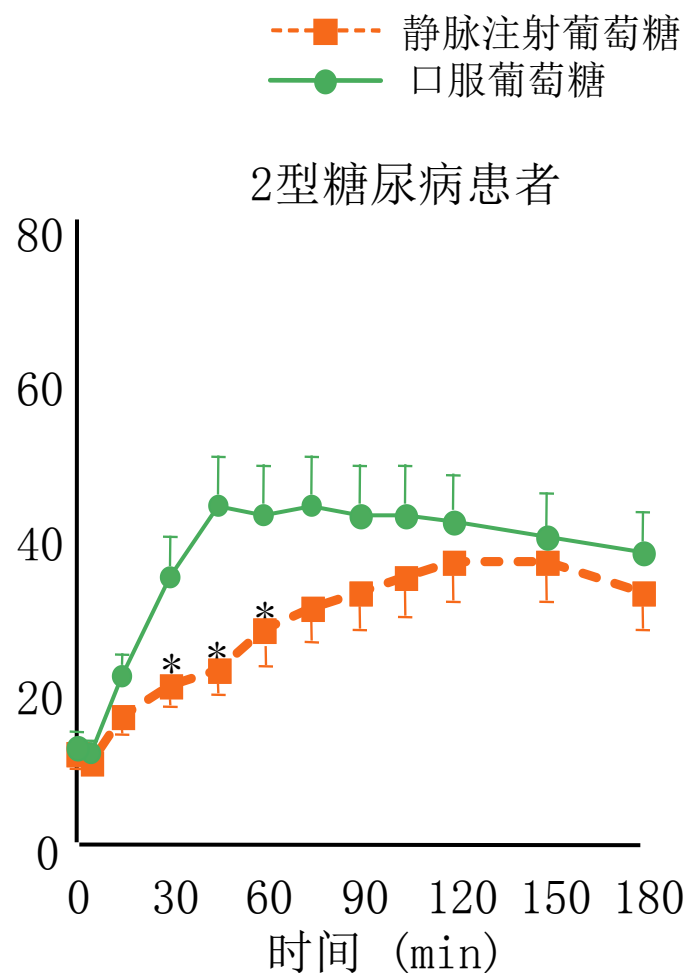
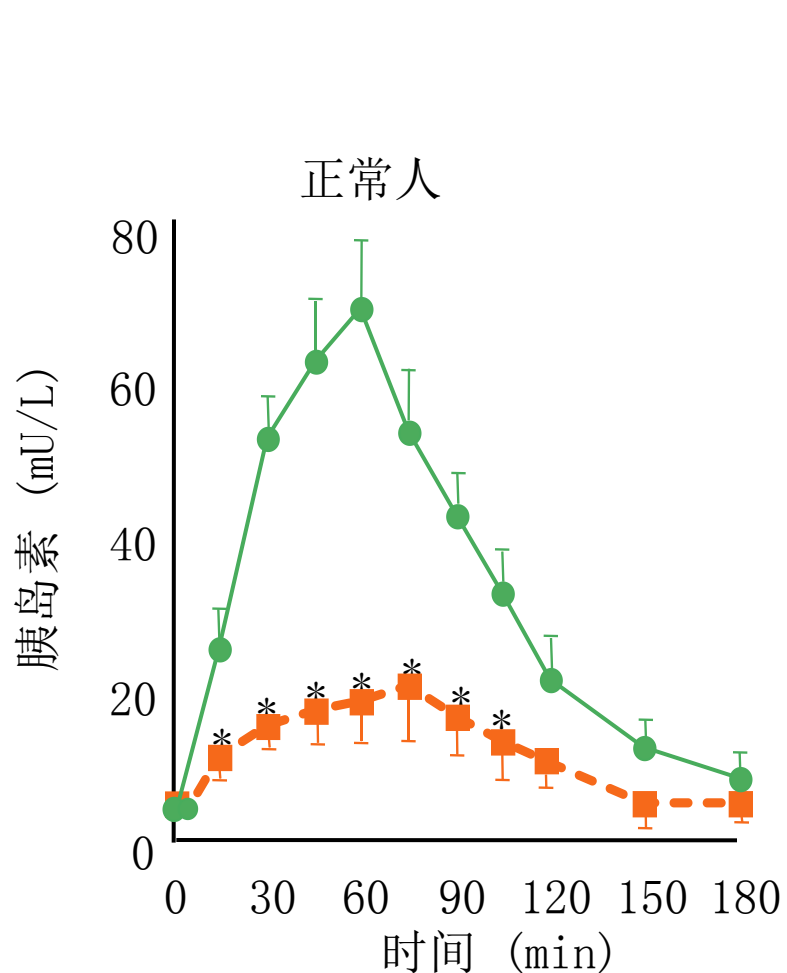


肠促胰岛素效应





2型糖尿病中肠促胰素作用减弱



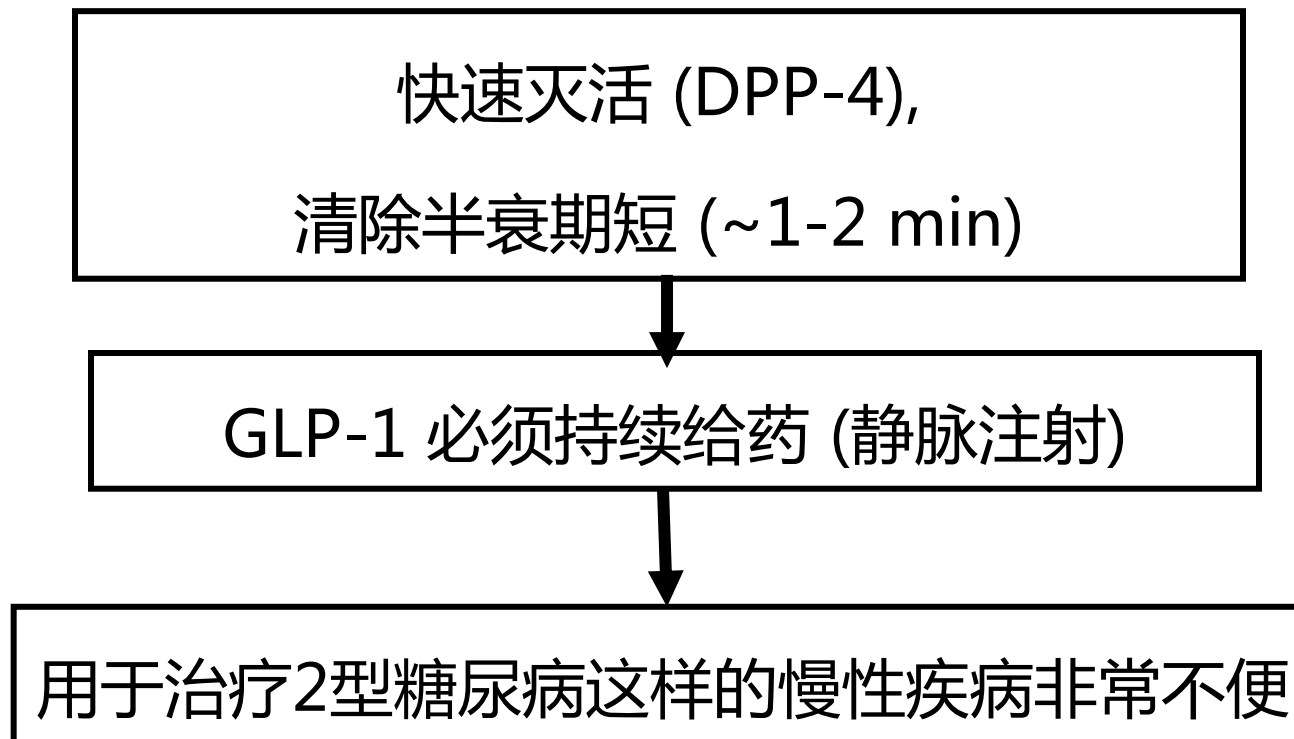
>> 两种主要的肠促胰素的比较



	GLP-1	GIP
主要合成部位	L 细胞 (回肠和结肠)	K 细胞 (十二指肠和空肠)
2型糖尿病患者中分泌 ↓	是	否
餐后胰高糖素 ↓	是	否
食物摄入 ↓	是	否
延缓胃排空	是	否
促进 β 细胞增殖	是	是
促进胰岛素生物合成	是	是



快速灭活限制了GLP-1 的临床治疗价值





GLP-1为主改善血糖控制的方法



- 模拟 GLP-1作用的药物（GLP-1受体激动剂）
 - 依据药代动力学分为：
 - 短效：贝那鲁肽、艾塞那肽、利司那肽
 - 长效：利拉鲁肽、艾塞那肽周制剂、度拉糖肽、司美格鲁肽、洛塞那肽
 - 根据其分子结构的特点分为：
 - 与人GLP-1氨基酸序列同源性较低，基于美洲蜥蜴唾液多肽Exendin-4结构合成的如艾塞那肽、利司那肽和洛塞那肽；
 - 与人GLP-1氨基酸序列同源性较高，基于人GLP-1结构，通过少数氨基酸残基替换、加工修饰得到的，如利拉鲁肽、贝那鲁肽（为天然人GLP-1）、度拉糖肽等
- 延长内源性GLP-1活性的药物
 - DPP-4抑制剂



二肽基肽酶-IV 抑制剂（DPP-IV 抑制剂）



- 西格列汀（捷诺维）、维格列汀（佳维乐）、沙格列汀（安立泽）、利格列汀（欧唐宁）、阿格列汀（尼欣那）
- 抑制DPP-IV 而减少GLP-1 在体内的降解，增加GLP-1的水平
- HbA1c 降低0.4%-0.9%
- 单独使用不增加低血糖发生的风险，对体重的作用为中性或轻度增加
- 胃肠道反应较轻



DPP-4i在肝、肾功能不全患者中的使用



抑制剂	肾功能不全			肝功能不全	
	轻度(CrCl ≥50 ml/min)	中度 (CrCl ≥30–<50 ml/min)	重度/ESRD (CrCl <30 ml/min)	轻度 /中度	重度
西格列汀 (EU, USA)	√	目前不推荐使用 (EU) 1/2 剂量 (USA)	目前不推荐使用 (EU) 1/4 剂量 (USA)	√	目前不推荐使用
维格列汀 (EU)	√	目前不推荐使用	目前不推荐使用	不推荐使用	不推荐使用
沙格列汀 (EU,USA)	√	目前不推荐使用 (EU) 1/2 剂量(USA)	目前不推荐使用 (EU) 1/2 剂量 (USA)	√ (中度：慎用)	目前不推荐使用
阿格列汀 (日本)	√	1/2 剂量	1/4 剂量	√	目前不推荐使用
利格列汀 (USA)	√	√	√	√	√



GLP-1RA的药代动力学和药效学特点



表 10 中国上市的 GLP-1RA 的药代学和药效学特点

项目	通用名			
	艾塞那肽	利拉鲁肽	利司那肽	贝那鲁肽
商品名	百泌达	诺和力	利时敏	谊生泰
英文名	Exenatide	Liraglutide	Lixisenatide	Benaglutide
达峰时间	2.1 h	8~12 h	1.0~3.5 h	19 min
半衰期	2.4 h	13 h	3 h	11 min
规格	5、10 mg/次预填充笔(60次)	18 mg 预填充笔(可调剂量, 分别为0.6、1.2、1.8 mg)	10、20 µg/次 预 填 充 笔 (14次)	4.2 mg 笔芯配合谊生泰注射笔
用法	早晚餐前 60 min, 两次注射 至少间隔 60 min 以上; 皮下注射	一天中任何时间; 皮下注射	每日 1 次, 每日任何一餐前 1 h 内; 皮下注射	三餐前 5 min; 皮下注射
用量	5~10 µg 每日 2 次	0.6~1.8 mg 每日 1 次	10~20 µg 每日 1 次	0.1~0.2 mg 每日 3 次
肾功能不全时用药	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不推荐	终末期肾病不推荐	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不推荐	不适用

项目	通用名		
	度拉糖肽	艾塞那肽周制剂	洛塞那肽
商品名	度易达	百达扬	孚来美
英文名	Dulaglutide	Exenatide once-weekly	Loxenatide
达峰时间	48 h	2 个高峰 ^a	67~118 h
半衰期	108~112 h	2.4 h 每次释放	104~121 h
规格	0.75、1.50 mg 单次注射笔	2 mg 单次注射预填充笔	0.1、0.2 mg 卡氏瓶配合笔式注射器
用法	一天中任何时间, 每周同一天; 皮下注射	一天中任何时间, 每周同一天; 皮下注射	一天中任何时间, 每周同一天; 皮下注射
用量	0.75~1.50 mg 每周 1 次	2 mg 每周 1 次	0.1~0.2 mg 每周 1 次
肾功能不全时用药	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不推荐	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不推荐	eGFR<30 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不推荐

注: GLP-1RA 为胰高糖素样肽-1 受体激动剂; eGFR 为估算的肾小球滤过率; ^a2 周微球表面结合的艾塞那肽释放, 6~7 周微球内的艾塞那肽释放



GLP-1受体激动剂



- 能有效降低血糖，能部分恢复胰岛 β 细胞功能，降低体重，改善血脂谱及降低血压。
- 可单独使用或与其他降糖药物联合使用。GLP- 1RA联合胰岛素治疗能减少胰岛素剂量。
- 适合伴ASCVD或高危心血管疾病风险的T2DM患者，且低血糖风险较小。
- 主要不良反应为轻~中度的胃肠道反应，包括腹泻、恶心、腹胀、呕吐等。多见于治疗初期，随着使用时间延长，不良反应逐渐减轻。
- 一些在中国尚未上市的GLP- 1RA也 显示了良好的降糖疗效和心血管获益，如司美格鲁肽 (Semaglutide)、口服司美格鲁肽、阿比鲁肽(Abiglutide)



GLP-1受体激动剂



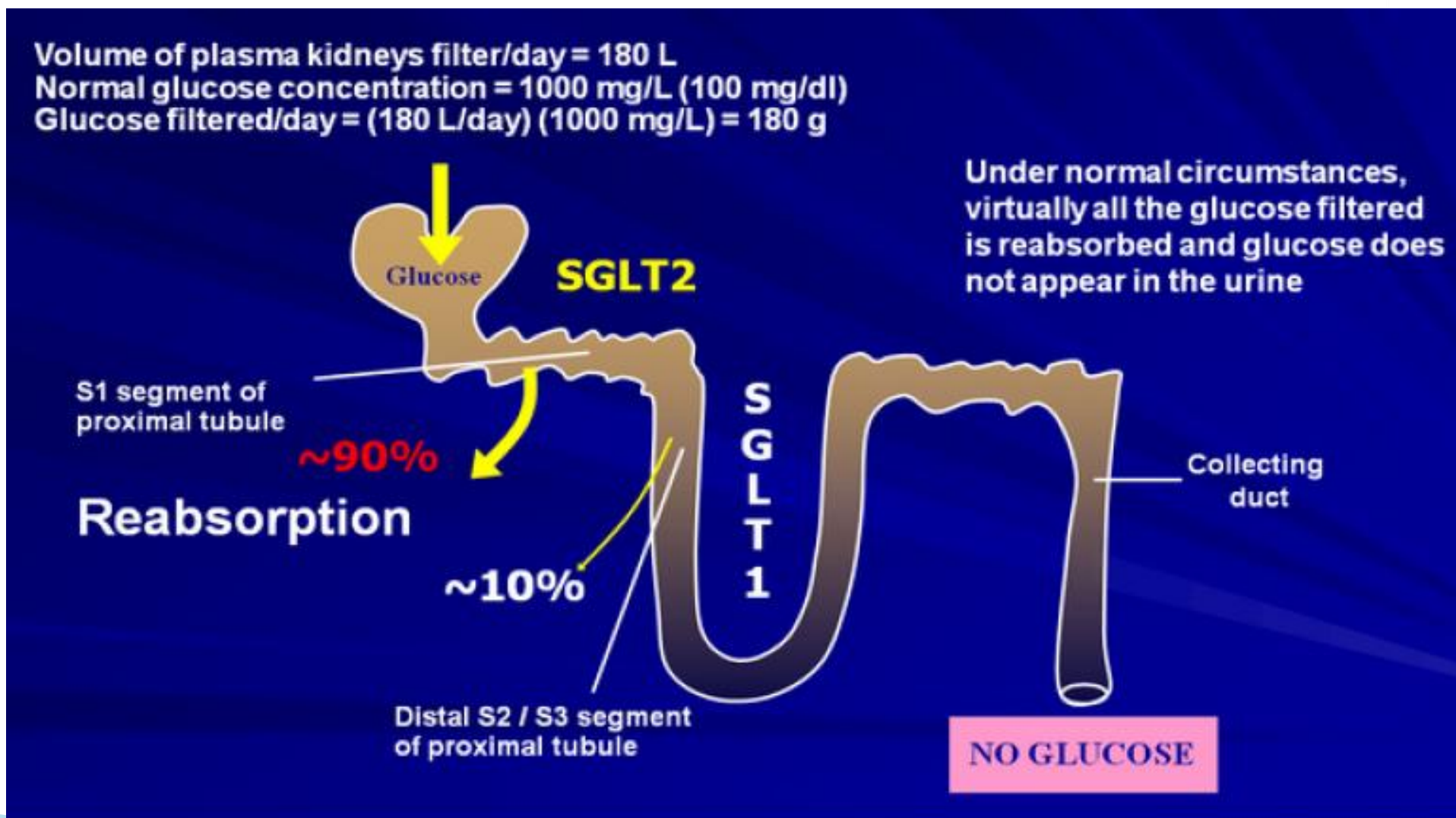
- GLP- 1RA与基础胰岛素的复方制剂如甘精胰岛素利司那肽复方制剂 (iGlarLixi)、德谷胰岛素利拉鲁肽注射液(IDEGLIRA)在胰岛素使用剂量相同或更低的情况下，降糖效果优于基础胰岛素，并且能减少低血糖风险，避免胰岛素治疗带来的体重增加等不良反应。
- 注意事项
 - 不能用于由甲状腺髓样癌既往史或家族史患者，以及MEN-2患者
 - 不能用于炎症性肠病和糖尿病性胃轻瘫患者
 - 应注意胰腺炎的风险



钠-葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂



BPA



- 达格列净（安达唐），恩格列净（欧唐静），卡格列净（怡可安），艾托格列净
- 抑制近端肾小管SGLT2，减少葡萄糖重吸收
- 降低HbA1c 0.5-1.2%，减轻体重（0.6-3.0kg），收缩压下降
- SGLT2i 可单用或联合其他降糖药物治疗成人T2DM，目前在1型糖尿病（T1DM）、青少年及儿童中无适应证。
- SGLT2i 单药治疗不增加低血糖风险，但与胰岛素或胰岛素促分泌剂联用时则增加低血糖风险，应下调胰岛素或胰岛素促分泌剂的剂量。

- SGLT2i 在轻、中度肝功能受损 (Child- Pugh A、B 级)患者中使用无需调整剂量，在重度肝功能受损(Child- Phgh C 级)患者中不推荐使用。 SGLT2i 不用于 $eGFR < 30 \text{ ml/min} \cdot (1.73\text{m}^2)$ 的患者。
- 常见不良反应为泌尿系统和生殖系统感染及与血容量不足相关的不良反应。
- 罕见不良反应包括DKA，可发生在血糖轻度升高或正常时，多存在DKA诱发因素或属于DKA高危人群。如怀疑DKA，应停止使用SGLT2i，并对患者进行评估，立即进行治疗。
- 用药过程中还应警惕急性肾损伤。



胰岛素治疗



- 胰岛素治疗是控制高血糖的重要手段。
- T1DM患者需依赖胰岛素维持生命，也必须使用胰岛素控制高血糖，并降低糖尿病并发症的发生风险。
- T2DM虽不需要胰岛素来维持生命，但当口服降糖药效果不佳或存在口服药使用禁忌时，仍需使用胰岛素以控制高血糖，并减少糖尿病并发症的发生风险。
- 在某些时候，尤其是病程较长时，胰岛素治疗可能是最主要的、甚至是必需的控制血糖措施。



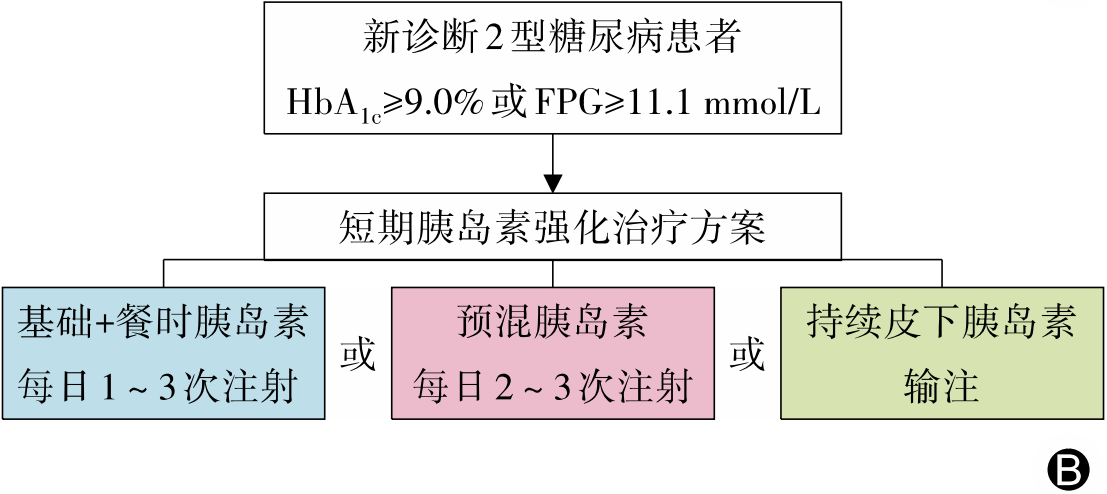
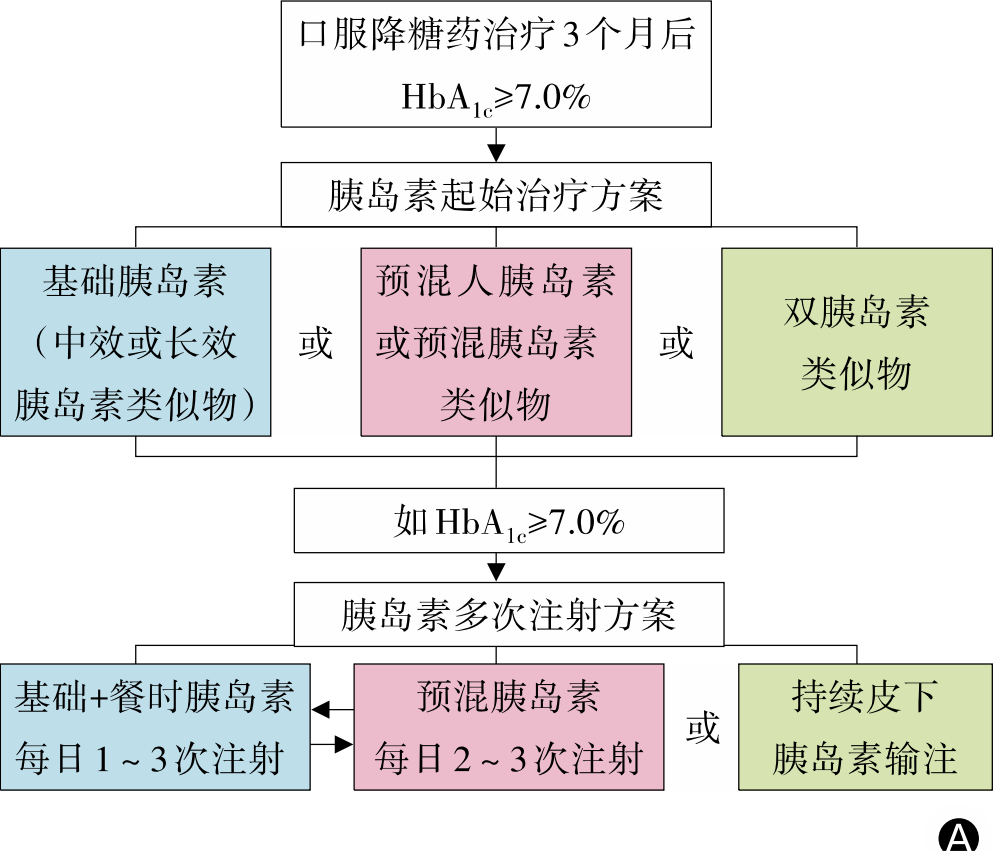
胰岛素的分类



- 根据来源和化学结构的不同，胰岛素可分为：
 - 动物胰岛素
 - 人胰岛素
 - 胰岛素类似物
- 根据作用特点的差异，胰岛素又可分为：
 - 超短效（速效）胰岛素类似物：门冬胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖胰岛素
 - 常规(短效)胰岛素：……R
 - 中效胰岛素：NPH
 - 长效胰岛素、长效胰岛素类似物：甘精胰岛素U100，甘精胰岛素U300，地特胰岛素、德谷胰岛素
 - 预混胰岛素、预混胰岛素类似物：R或速效胰岛素+精蛋白（30%与70%比例、25%与75%比例、50%与50%比例）
 - 双胰岛素类似物：德谷门冬胰岛素（门冬30%+德谷70%）
- 胰岛素类似物与人胰岛素相比控制血糖的效能相似，但在模拟生理性胰岛素分泌和减少低血糖发生风险方面优于人胰岛素。



2型糖尿病胰岛素治疗路径





起始胰岛素治疗时胰岛素制剂的选择和剂量



- 基础胰岛素：中效胰岛素和长效胰岛素类似物
 - 当仅使用基础胰岛素治疗时，保留原有各种口服降糖药物，不必停用胰岛素促泌剂
 - 起始剂量为0.1~0.2 U/kg·d。HbA1c>8.0%者，可考虑0.2~0.3 U/kg·d起始；BMI≥25 kg/m²者，可考虑0.3 U/kg·d起始。根据FBG调整剂量，通常每3~5天调整1次，每次调整1~4 U直至FBG达标。最大剂量可为0.5~0.6 U/kg·d。
- 预混胰岛素：预混人胰岛素和预混胰岛素类似物
 - 每日1次预混胰岛素：起始剂量一般为0.2 U/kg·d，晚餐前注射。根据患者FBG调整胰岛素用量，通常每3~5天调整1次，每次调整1~4 U直至FBG达标。
 - 每日2次预混胰岛素：起始剂量一般为0.2~0.4 U/kg·d，按1:1的比例分配到早餐前和晚餐前。根据空腹血糖和晚餐前血糖分别调整晚餐前和早餐前的胰岛素用量，每3~5天调整1次，根据血糖水平每次调整的剂量为1~4 U，直到血糖达标。
- 双胰岛素类似物：目前上市的双胰岛素类似物只有德谷门冬双胰岛素(IDegAsp)
 - 一般从0.1~0.2 U/kg·d开始，于主餐前注射，根据FBG调整剂量直至达标
 - 剂量达到0.5 U/kg·d或30~40 U餐后血糖仍控制不佳，或患者每天有两次主餐时，可考虑改为每天注射2次



胰岛素的多次皮下注射和持续皮下胰岛素输注(CSII)



- MDI：在胰岛素起始治疗的基础上，经过充分的剂量调整，如血糖仍未达标或出现反复低血糖，需进一步优化治疗方案。可以采用餐时+基础胰岛素(2~4 次/d)或每日2~3 次预混胰岛素类似物进行胰岛素强化治疗。
- CSII：随着新技术的发展，除了经典的胰岛素泵以外，含有CGM的胰岛素泵(SAP)、混合闭环胰岛素泵、贴敷式胰岛素泵以及具有低血糖暂停功能和预测低血糖暂停功能的胰岛素泵等新型的胰岛素泵相继问世
- 短期胰岛素强化治疗
 - 对于HbA1c $\geq$ 9.0%或空腹血糖 $\geq$ 11.1 mmol/L伴明显高血糖症状的新诊断T2DM患者，可实施短期胰岛素强化治疗，治疗时间在2周至3个月为宜，治疗目标为空腹血糖 4.4~7.0 mmol/L，非空腹血糖 $<$ 10.0 mmol/L，可暂时不以HbA1c达标作为治疗目标。





糖尿病治疗中的低血糖



- 低血糖诊断标准
 - 对非糖尿病患者来说，低血糖症的诊断标准为血糖 $< 2.8 \text{ mmol/L}$
 - 而接受药物治疗的糖尿病患者只要血糖 $< 3.9 \text{ mmol/L}$ 就属于低血糖。
- 低血糖分级
 - 1级低血糖：血糖 $< 3.9 \text{ mmol/L}$ 且 $\geq 3.0 \text{ mmol/L}$;
 - 2级低血糖：血糖 $< 3.0 \text{ mmol/L}$;
 - 3级低血糖：没有特定血糖界限，伴有意识和(或)躯体改变的严重事件，需要他人帮助的低血糖。
- 低血糖的治疗
 - 糖尿病患者如发生低血糖，应给予15~20g葡萄糖并于15 min 后检测血糖。
- 低血糖健康教育是预防和治疗低血糖的重要措施，应该对患者进行充分的低血糖教育，特别是接受胰岛素或胰岛素促分泌剂治疗的患者。



妊娠期降糖药的应用-胰岛素



- 胰岛素制剂是国内得到批准的妊娠期控制血糖的药物
- 可应用于孕期的胰岛素类型
 - 所有的人胰岛素（短效、中效及预混的人胰岛素）
 - 胰岛素类似物（门冬胰岛素、赖脯胰岛素及地特胰岛素）
- 由于孕期胎盘引起的胰岛素抵抗导致的餐后血糖升高更为显著的特点，预混胰岛素应用存在局限性，不作为常规推荐。

- 二甲双胍

- 多项二甲双胍与胰岛素在妊娠期应用的头对头研究及荟萃分析显示：使用二甲双胍在控制餐后血糖、减少孕妇体重增加，以及新生儿严重低血糖的发生方面都有益处，孕早期二甲双胍暴露并不增加任何先天畸形的风险
- 对二甲双胍治疗的育龄期T2DM患者以及严重胰岛素抵抗应用二甲双胍治疗的PCOS患者，可在服用二甲双胍的基础上怀孕，怀孕后是否停用二甲双胍，需视血糖及患者意愿综合判断，酌情继续应用或加用二甲双胍
- 由于我国尚无二甲双胍孕期应用的适应证，需在知情同意的情况下应用，不推荐妊娠期单用二甲双胍，需在胰岛素基础上联合应用。

- 除二甲双胍外，其他口服降糖药均不推荐应用于孕期



降糖药物对CVD的影响



当前 EASD/ADA 临床指南

生活方式
+
二甲双胍

二联治疗

二甲双胍
+ GTZ

二甲双胍
+ SU

二甲双胍
+ GLP-1 RA

二甲双胍
+ DPP-4 i

二甲双胍
+ SGLT-2 i

在二甲双胍基础上加用哪种药物？
关注CVD效应

GTZ: 格列酮类

SU: 磺脲类药物

GLP-1 RA: 胰高糖素样肽-1受体激动剂

DPP-4 i: 二肽基肽酶IV抑制剂

SGLT-2 i: 钠-葡萄糖共转运体2抑制剂



FDA指南（2008）后现有降糖药物的心血管和心肾结局研究：DPP4抑制剂



	SAVOR-TIMI 53 (n = 16,492)	EXAMINE (n = 5,380)	TECOS (n = 14,671)	CARMELINA (n = 6,979)	CAROLINA (n = 6,042)
干预	沙格列汀 / 安慰剂	阿格列汀 / 安慰剂	西格列汀 / 安慰剂	利格列汀 / 安慰剂	利格列汀 / 格列美脲
主要入选标准	2型糖尿病，CVD病史或合并多种CVD风险因素	2型糖尿病，入组随机化前15-90天发生ACS	2型糖尿病，CVD病史	2型糖尿病，高CV及肾脏风险	2型糖尿病，高CV风险
年龄	65.1	61	65.4	65.8	64.0
糖尿病病程(年)	10.3	7.1	11.6	14.7	6.2
中位随访时间(年)	2.1	1.5	3	2.2	6.3
平均基线 A1C (%)	8	8	7.2	7.9	7.2
试验结束时组间A1C差异 (%)	-0.3	-0.3	-0.3	-0.36	0
主要观察终点	3-点 MACE 1.00 (0.89–1.12)	3-点 MACE 0.96 (95% UL 1.16)	4-点 MACE 0.98 (0.89–1.08)	3-点 MACE 1.02 (0.89–1.17)	3-P MACE 0.98(0.84–1.14)
心血管死亡	1.03 (0.87–1.22)	0.85 (0.66–1.10)	1.03 (0.89–1.19)	0.96 (0.81–1.14)	1.00 (0.81–1.24)
心梗	0.95 (0.80–1.12)	1.08 (0.88–1.33)	0.95 (0.81–1.11)	1.12 (0.90–1.40)	1.03 (0.82–1.29)
卒中	1.11 (0.88–1.39)	0.91 (0.55–1.50)	0.97 (0.79–1.19)	0.91 (0.67–1.23)	0.86 (0.66–1.12)
心衰入院	1.27 (1.07–1.51)	1.19 (0.90–1.58)	1.00 (0.83–1.20)	0.90 (0.74–1.08)	1.21 (0.92–1.59)
全因死亡	1.11 (0.96–1.27)	0.88 (0.71–1.09)	1.01 (0.90–1.14)	0.98 (0.84–1.13)	0.91 (0.78–1.06)
肾病恶化	1.08 (0.88–1.32)	—	—	1.04 (0.89–1.22)	—



FDA指南（2008）后现有降糖药物的心血管和心肾结局研究：GLP-1 RA



	ELIXA (n = 6,068)	LEADER (n = 9,340)	SUSTAIN-6 (n = 3,297)	EXSCEL (n = 14,752)	Harmony Outcomes (n = 9,463)	REWIND (n = 9,901)	PIONEER-6 (n = 3,183)
干预	利司那肽 / 安慰剂	利拉鲁肽 / 安慰剂	司美格鲁肽注射制剂 QW/ 安慰剂	艾塞那肽QW / 安慰剂	阿必鲁肽 / 安慰剂	度拉糖肽 / 安慰剂	司美格鲁肽口服制剂 / 安慰剂
主要入选标准	2型糖尿病，ACS病史 (<180天)	2型糖尿病；年龄≥50岁， 合并CVD、CKD或HF病 史；年龄≥60岁，合并 CV风险因素	2型糖尿病；年龄≥50岁， 合并CVD、CKD或HF病 史；年龄≥60岁，合并 CV风险因素	2型糖尿病，合并或不合 并CVD病史	2型糖尿病，CVD病史	2型糖尿病，ASCVD病 史或ASCVD风险因素	2型糖尿病合并高CV风 险（年龄≥50岁伴确诊 CVD或CKD，或年龄 ≥60岁且至少有一个心 血管危险因素
年龄	60.3	64.3	64.6	62	64.1	66.2	66
糖尿病病程（年）	9.3	12.8	13.9	12	13.8	10.5	14.9
中位随访时间（年）	2.1	3.8	2.1	3.2	1.6	5.4	1.3
既往 CVD/CHF (%)	100/22	81/18	60/24	73.1/16.2	100/20.2	32/9	84.7/12.2
平均基线A1C (%)	7.7	8.7	8.7	8	8.7	7.4	8.2
试验结束时组间A1C差 异 (%)	-0.3	-0.4	-0.7 或 - 1.0	-0.53	-0.52	-0.61	-0.7
主要观察终点	4-点 MACE 1.02 (0.89–1.17)	3-点 MACE 0.87 (0.78–0.97)	3-点 MACE 0.74 (0.58–0.95)	3-点 MACE 0.91 (0.83–1.00)	3-点 MACE 0.78 (0.68–0.90)	3-点 MACE 0.88 (0.79–0.99)	3-点 MACE 0.79(0.57–1.11)
心血管死亡	0.98 (0.78–1.22)	0.78 (0.66–0.93)	0.98 (0.65–1.48)	0.88 (0.76–1.02)	0.93 (0.73–1.19)	0.91 (0.78–1.06)	0.49 (0.27–0.92)
心梗	1.03 (0.87–1.22)	0.86 (0.73–1.00)	0.74 (0.51–1.08)	0.97 (0.85–1.10)	0.75 (0.61–0.90)	0.96 (0.79–1.15)	1.18 (0.73–1.90)
卒中	1.12 (0.79–1.58)	0.86 (0.71–1.06)	0.61 (0.38–0.99)	0.85 (0.70–1.03)	0.86 (0.66–1.14)	0.76 (0.61–0.95)	0.74 (0.35–1.57)
心衰住院	0.96 (0.75–1.23)	0.87 (0.73–1.05)	1.11 (0.77–1.61)	0.94 (0.78–1.13)	—	0.93 (0.77–1.12)	0.86 (0.48–1.55)
全因死亡	0.94 (0.78–1.13)	0.85 (0.74–0.97)	1.05 (0.74–1.50)	0.86 (0.77–0.97)	0.95 (0.79–1.16)	0.90 (0.80–1.01)	0.51 (0.31–0.84)
肾病恶化	—	0.78 (0.67–0.92)	0.64 (0.46–0.88)	—	—	0.85 (0.77–0.93)	—



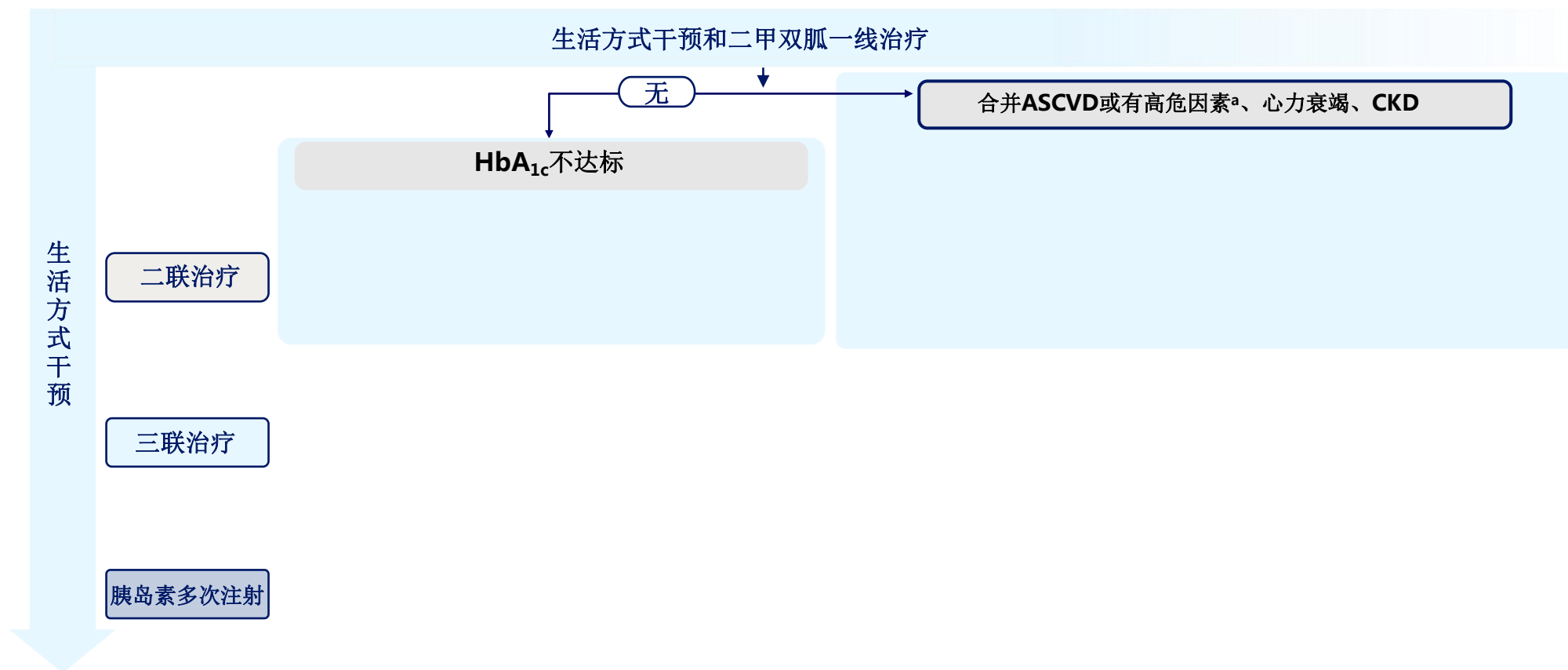
FDA指南 (2008) 后现有降糖药物的心血管和心肾结局研究 : SGLT2i



	EMPA-REG OUTCOME (n = 7,020)	CANVAS (n = 10,142)	DECLARE-TIMI 58 (n = 17,160)	CREDENCE (n = 4,401)	DAPA-HF (n = 4,744; 1,983 合并糖尿病)
干预	恩格列净 / 安慰剂	卡格列净 / 安慰剂	达格列净 / 安慰剂	卡格列净 / 安慰剂	达格列净 / 安慰剂
主要入选标准	2型糖尿病, 合并CVD病史	2型糖尿病; 年龄≥30岁, 合并CVD病史; 年龄≥50岁, 合并2项以上CV风险因素	2型糖尿病, 合并ASCVD病史或多项ASCVD危险因素	2型糖尿病, 蛋白尿性肾脏疾病	NYHA心功能分级 II-IV 且射血分数≤40%, 伴或不伴糖尿病
年龄 (年)	63.1	63.3	64	63	66
糖尿病病程 (年)	57% >10	13.5	11.0	15.8	N/A
中位随访时间 (年)	3.1	3.6	4.2	2.6	1.5
既往 CVD/CHF (%)	99/10	65.6/14.4	40/10	50.4/14.8	100% 合并CHF
平均基线A1C (%)	8.1	8.2	8.3	8.3	—
试验结束时组间A1C差异 (%)	-0.3	-0.58	-0.43	-0.31	N/A
主要观察终点	3-点 MACE 0.86 (0.74-0.99)	3-点 MACE 0.86 (0.75-0.97)	3-点 MACE 0.93 (0.84-1.03) 心血管死亡或因心衰住院 0.83 (0.73-0.95)	终末期肾病、血清肌酐倍增、 肾脏或心血管死亡 0.70(0.59-0.82)	心衰恶化或心血管死亡 0.74 (0.65-0.85) 与是否伴糖尿病无关
心血管死亡	0.62 (0.49-0.77)	0.87 (0.72-1.06)	0.98 (0.82-1.17)	0.78 (0.61-1.00)	0.82 (0.69-0.98)
心梗	0.87 (0.70-1.09)	0.89 (0.73-1.09)	0.89 (0.77-1.01)	—	—
卒中	1.18 (0.89-1.56)	0.87 (0.69-1.09)	1.01 (0.84-1.21)	—	—
心衰住院	0.65 (0.50-0.85)	0.67 (0.52-0.87)	0.73 (0.61-0.88)	0.61 (0.47-0.80)	0.70 (0.59-0.83)
全因死亡	0.68 (0.57-0.82)	0.87 (0.74-1.01)	0.93 (0.82-1.04)	0.83 (0.68-1.02)	0.83 (0.71-0.97)
肾病恶化	0.61 (0.53-0.70)	0.60 (0.47-0.77)	0.53 (0.43-0.66)	见主要观察终点	0.71 (0.44-1.16)

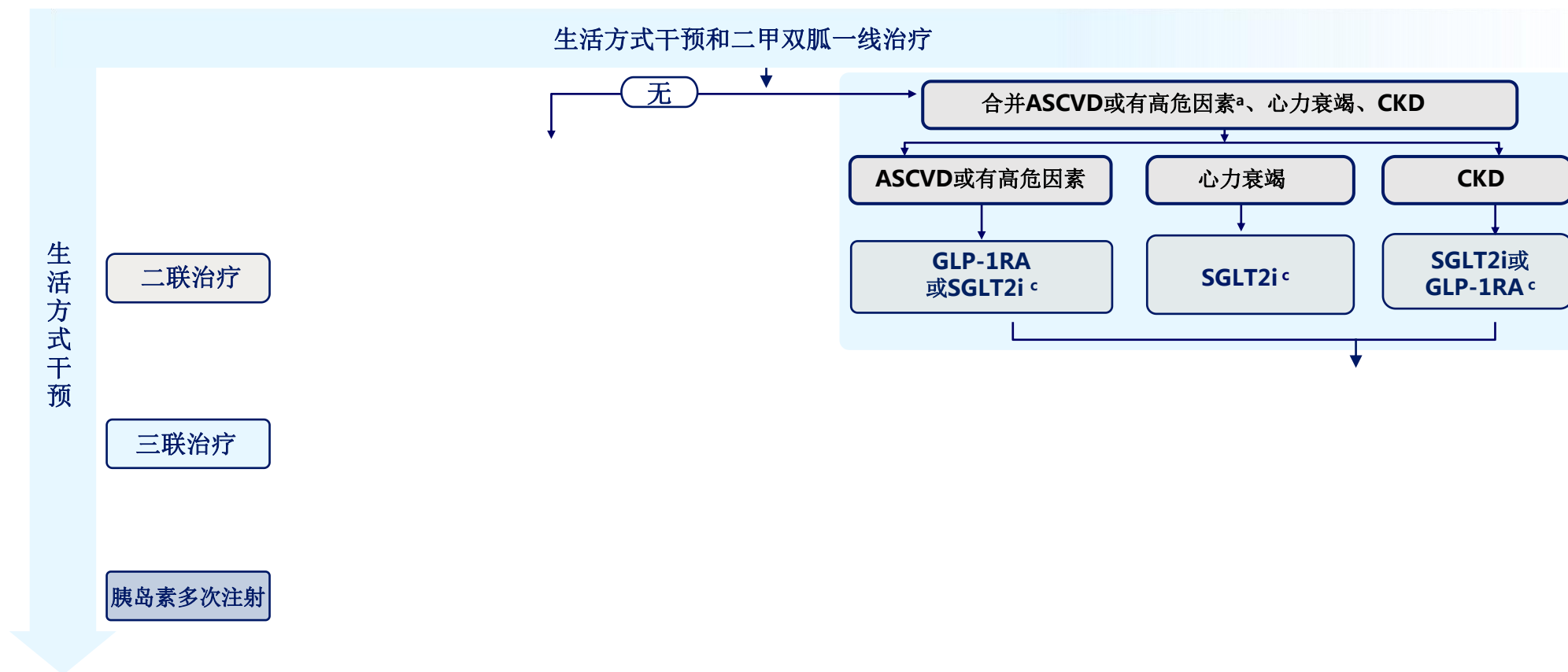


2020 CDS指南路径同时保留心血管结局导向和降糖导向





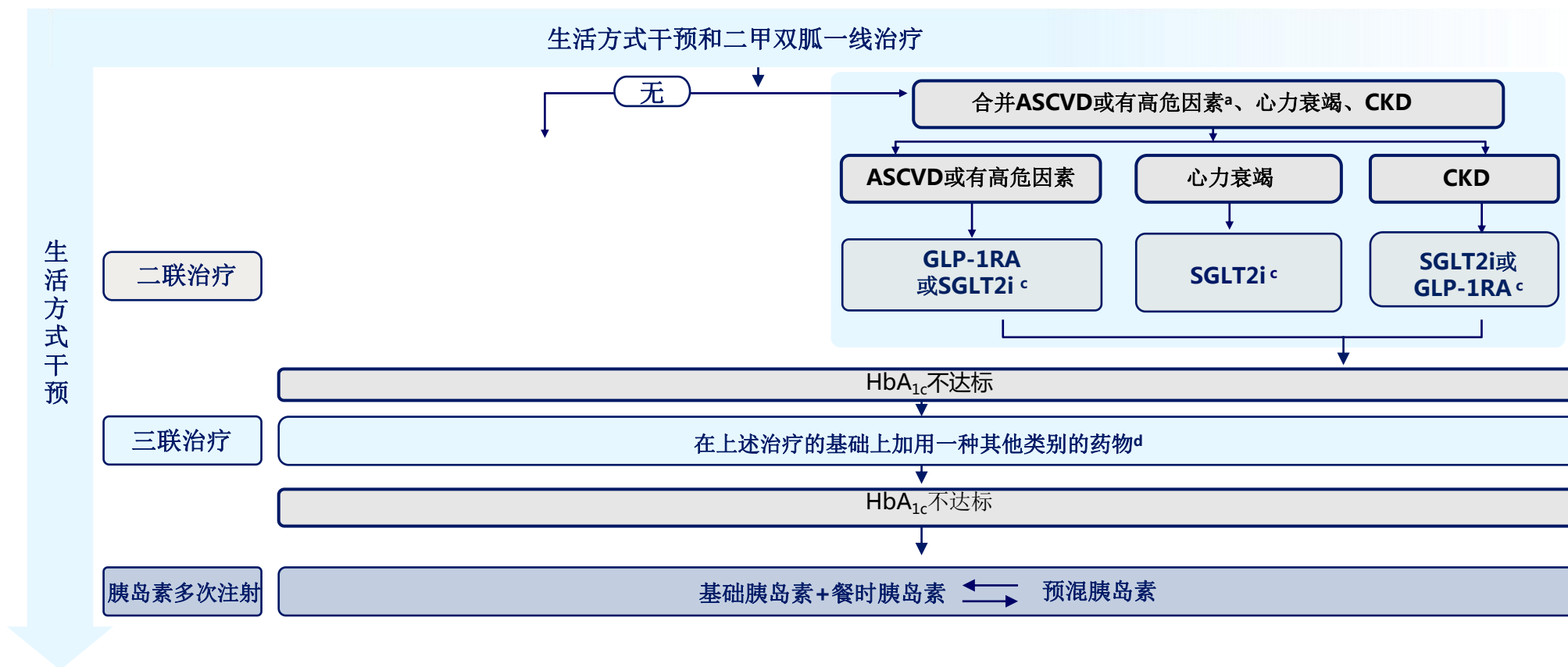
首先评估是否合并ASCVD或高危因素，是则推荐联合有获益证据药物



HbA_{1c}，糖化血红蛋白；ASCVD，动脉粥样硬化性心血管疾病；CKD，慢性肾脏病；DPP-4i，二肽基肽酶-4抑制剂；TZD，噻唑烷二酮；SGLT2i，钠葡萄糖共转运蛋白2抑制剂；GLP-1RA，胰高血糖素样肽-1受体激动剂。a 高危因素指年龄≥55岁伴以下至少1项：冠状动脉或颈动脉或下肢动脉狭窄≥50%，左心室肥厚；c 加用具有ASCVD、心力衰竭或CKD获益证据的GLP-1RA或SGLT2i



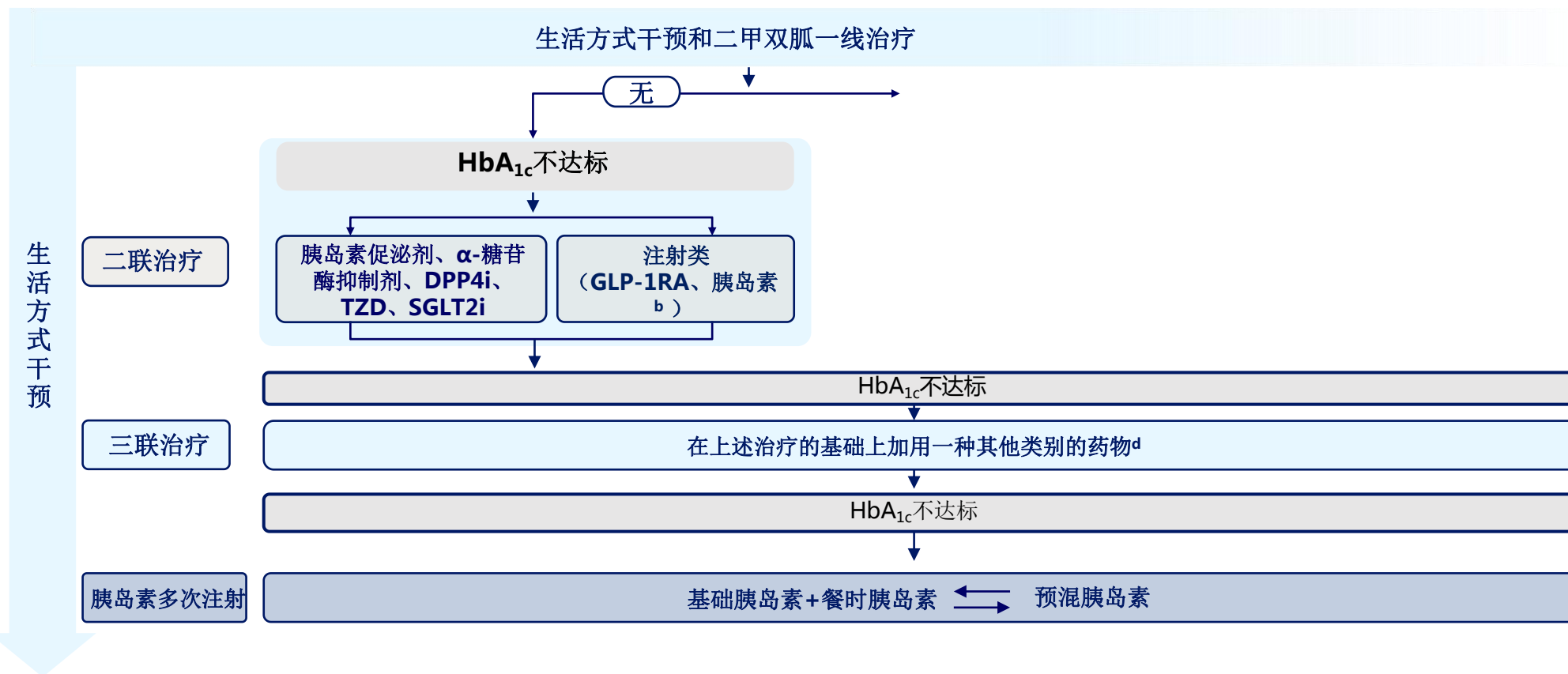
若二联治疗后HbA_{1c}不达标则以血糖为导向加用其他类别药物



HbA_{1c}，糖化血红蛋白；ASCVD，动脉粥样硬化性心血管疾病；CKD，慢性肾脏病；DPP-4i，二肽基肽酶-4抑制剂；TZD，噻唑烷二酮；SGLT2i，钠葡萄糖共转运蛋白2抑制剂；GLP-1RA，胰高血糖素样肽-1受体激动剂。a高危因素指年龄≥55岁伴以下至少1项：冠状动脉或颈动脉或下肢动脉狭窄≥50%，左心室肥厚；b 通常选用基础胰岛素；c 加用具有ASCVD、心力衰竭或CKD获益证据的GLP-1RA或SGLT2i；d 有心力衰竭者不用TZD



对于无ASCVD或高危因素等合并症患者进入血糖导向路径



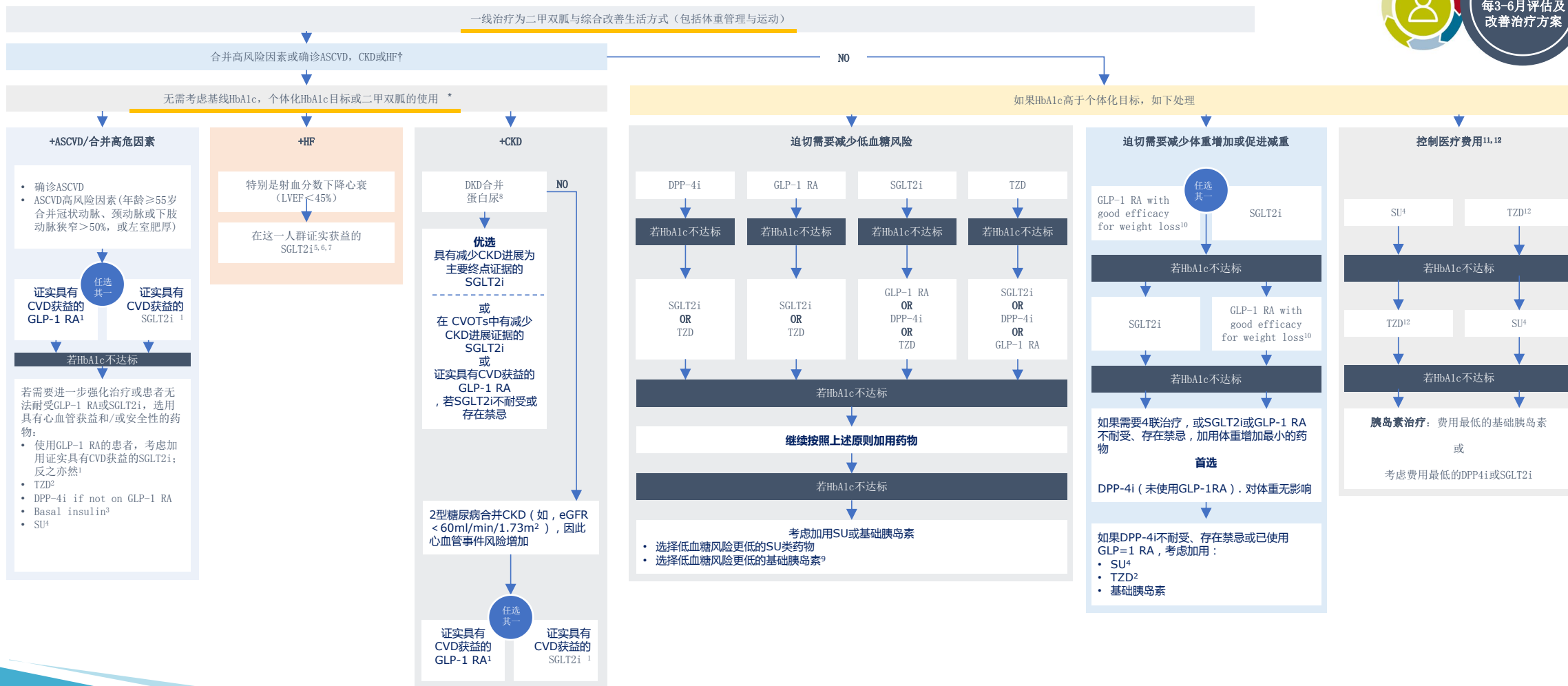
HbA_{1c}，糖化血红蛋白；ASCVD，动脉粥样硬化性心血管疾病；CKD，慢性肾脏病；DPP-4i，二肽基肽酶-4抑制剂；TZD，噻唑烷二酮；SGLT2i，钠葡萄糖共转运蛋白2抑制剂；GLP-1RA，胰高糖素样肽-1受体激动剂。a高危因素指年龄 ≥ 55 岁伴以下至少1项：冠状动脉或颈动脉或下肢动脉狭窄 $\geq 50\%$ ，左心室肥厚；b 通常选用基础胰岛素；c 加用具有ASCVD、心力衰竭或CKD获益证据的GLP-1RA或SGLT2i；d 有心力衰竭者不用TZD。



2021 ADA: 2型糖尿病患者的治疗路径



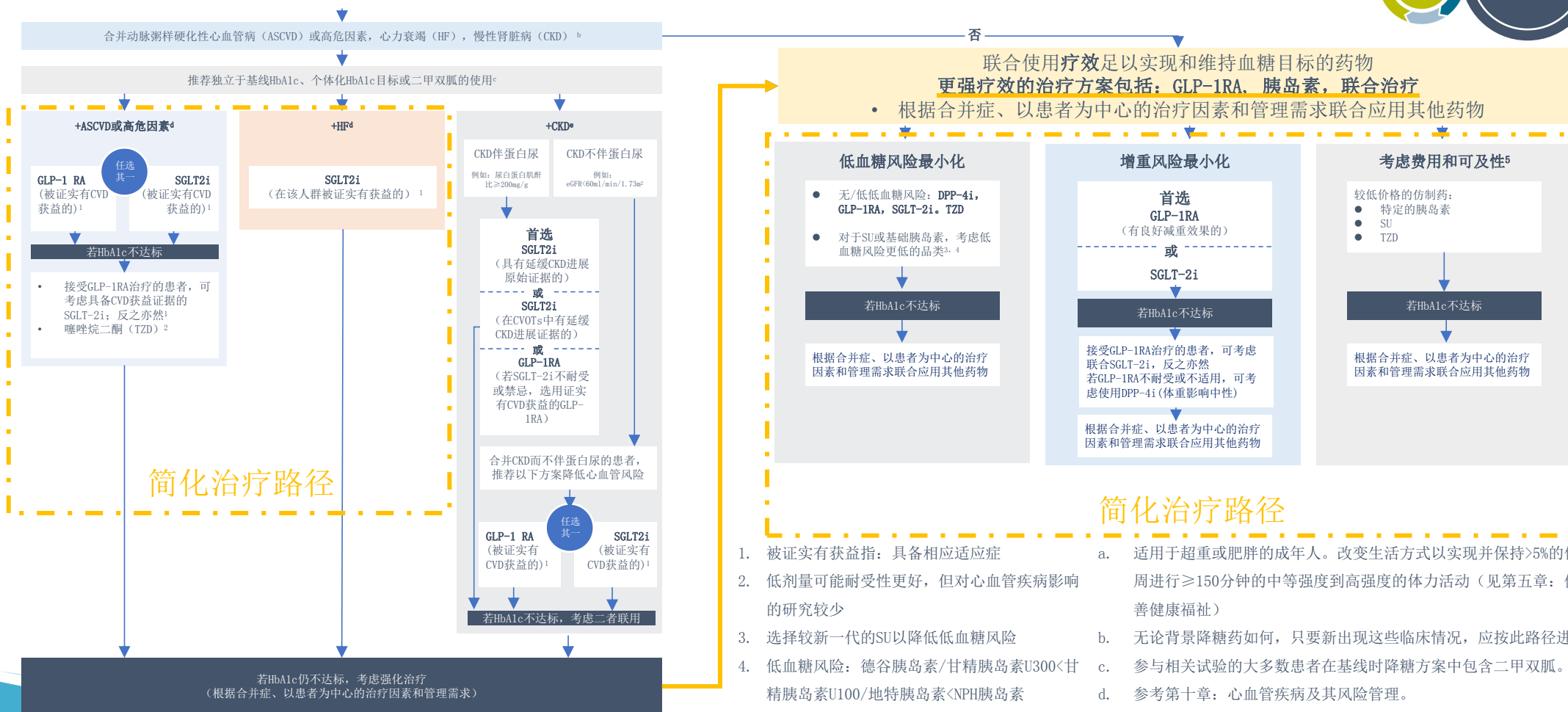
避免治疗惰性，
每3-6月评估及
改善治疗方案



2022 ADA: 2型糖尿病患者的治疗路径



一线疗法取决于合并症、以患者为中心的治疗因素（包括成本、可及性）和管理需求，通常包括二甲双胍和综合生活方式的改变^a



1. 被证实有获益指：具备相应适应症
 2. 低剂量可能耐受性更好，但对心血管疾病影响的研究较少
 3. 选择较新一代的SU以降低低血糖风险
 4. 低血糖风险：德谷胰岛素/甘精胰岛素U300<甘精胰岛素U100/地特胰岛素(NPH)胰岛素
 5. 考虑各个国家和地区特定的药物成本
- a. 适用于超重或肥胖的成年人。改变生活方式以实现并保持 $>5\%$ 的体重减轻，建议每周进行 ≥ 150 分钟的中等强度到高强度的体力活动（见第五章：促进行为改变和改善健康福祉）
 - b. 无论背景降糖药如何，只要新出现这些临床情况，应按此路径进行。
 - c. 参与相关试验的大多数患者在基线时降糖方案中包含二甲双胍。
 - d. 参考第十章：心血管疾病及其风险管理。
 - e. 参考第十一章：慢性肾脏疾病及其风险管理，以及各产品说明书中的eGFR要求

- 糖尿病治疗是综合治疗
- 个体化治疗
- 药物治疗需考虑患者需求：口服药、注射制剂
- 不同作用机制药物的联合治疗
- 减少或延缓糖尿病并发症



Thanks !