



中国糖尿病及其并发症的流行病学

- 以2型糖尿病为主
- 经济发达程度与糖尿病患病率有关；
- 未诊断的糖尿病比例高于发达国家；
- 男性，低教育水平是糖尿病的易患因素；
- 2型糖尿病患者BMI水平约为 $25\text{kg}/\text{m}^2$ ；
- 国内缺乏儿童糖尿的流行病学资料；
- 糖尿病合并心脑血管疾病常见；



2013年最新数据

JAMA The Journal of the
American Medical Association

[Home](#) [Current Issue](#) [All Issues](#) [Online First](#) [Specialties & Topics](#) [CME](#) [Multimedia](#)

September 4, 2013, Vol 310, No. 9 >

[< Previous Article](#)

[Next Article >](#)

Original Investigation | September 4, 2013

Prevalence and Control of Diabetes in Chinese Adults

Yu Xu, PhD¹; Limin Wang, PhD²; Jiang He, MD, PhD³; Yufang Bi, MD, PhD¹; Mian Li, PhD¹; Tiange Wang, PhD¹; Linhong Wang, PhD²; Yong Jiang, MS²; Meng Dai, BS¹; Jieli Lu, MD, PhD¹; Min Xu, PhD¹; Yichong Li, MS²; Nan Hu, MS²; Jianhong Li, MS²; Shengquan Mi, PhD²; Chung-Shiuan Chen, MS³; Guangwei Li, MD, PhD⁴; Yiming Mu, MD, PhD⁵; Jiajun Zhao, MD, PhD⁶; Lingzhi Kong, MD⁷; Jialun Chen, MD¹; Shenghan Lai, MD, MPH⁸; Weiqing Wang, MD, PhD¹; Wenhua Zhao, PhD²; Guang Ning, MD, PhD¹; 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance Group

[\[+\] Author Affiliations](#)

JAMA. 2013;310(9):948-

成人糖尿病患病率: **11.6%**

糖尿病前期: **50.1%**

中国成人糖尿病及前期最新流调研究

JAMA data by Prof. Ning

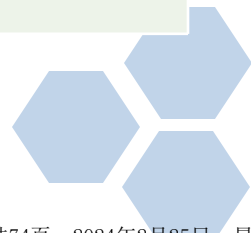
抽样	样本人群	<ul style="list-style-type: none"> • 2010年31个省共 98,658个成人 • ≥18岁 	
糖尿病患病率	结果	11.6%	9.7%
	糖尿病诊断标准	2010 ADA 标准 <ul style="list-style-type: none"> • FPG ≥7.0mM <u>or</u> • PPG ≥11.1mM <u>or</u> • HbA1c ≥6.5% 	1999 WHO criteria <ul style="list-style-type: none"> v FPG ≥7.0mM <u>or</u> v PPG ≥11.1mM <u>or</u>
糖尿病前期患病率	结果	50.1%	15.5%
	诊断标准	<ul style="list-style-type: none"> • FPG ≥5.6, <7.0mM <u>or</u> • PPG ≥7.8, <11.1mM <u>or</u> • HbA1c 5.7 - 6.4% 	<ul style="list-style-type: none"> v FPG ≥6.1, <7.0mM <u>or</u> v PPG ≥7.8, <11.1mM



糖尿病的诊断标准

诊断标准	静脉血浆葡萄糖水平
(1) 典型糖尿病症状（多饮，多尿，多食，体重下降）加上随机血糖监测	≥ 11.1
或	
(2) 空腹血糖（FPG）	≥ 7.0
或	
(3) 葡萄糖负荷后2h血糖	≥ 11.1
无糖尿病症状者，需改日重复检查	

注：空腹状态指至少8h没有进食热量；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（IFG）或糖耐量异常（IGT）。





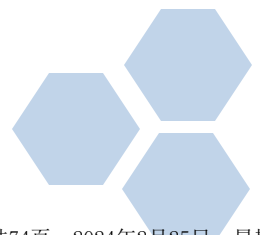
HbA1c诊断糖尿病？

- ❖ ADA、WHO : $\text{HbA}_{1\text{c}} \geq 6.5\%$ 作为诊断切点
- ❖ 我国：
 - $\text{HbA}_{1\text{c}}$ 诊断糖尿病切点的资料相对不足
 - $\text{HbA}_{1\text{c}}$ 测定的标准化程度不够

HbA1c诊断糖尿病？



本次指南仍不推荐在我国将HbA1c作为诊断标准





糖尿病的分型

糖尿病类型

1型糖尿病

2型糖尿病

特殊类型糖尿病

妊娠糖尿病

A 胰岛 β 细胞功能遗传性缺陷

胰岛素作用遗传性缺陷

胰腺外分泌疾病

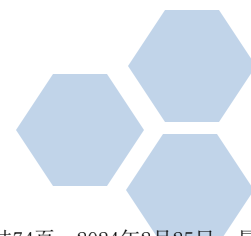
药物/化学品所致的糖尿病

内分泌疾病

感染

不常见的免疫介导性糖尿病

不常见的免疫介导性糖尿病





特殊类型的糖尿病

胰岛 β 细胞功能遗传性缺陷

第17号染色体，干细胞核因子-1 α (HNF-1 α) 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-1 α (HNF-1 α) 基因突变

线粒体 DNA

其他

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

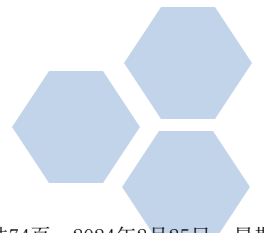
脂肪萎缩性糖尿病

其他



糖尿病治疗的首要目标—— 全面控制血糖长期达标

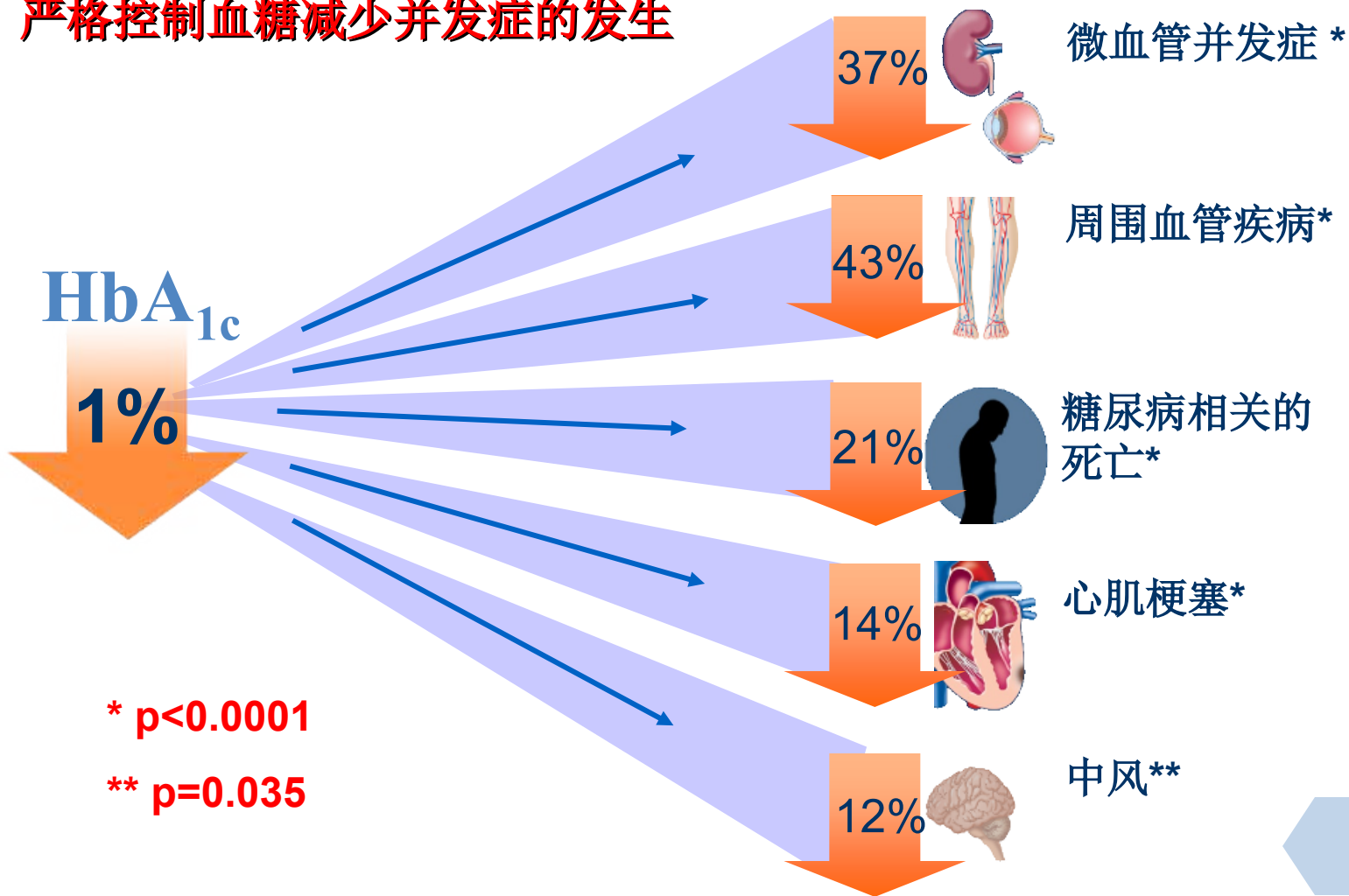
——第64届ADA大会Banting奖得主Brownlee博士





强化血糖控制达标的意义

严格控制血糖减少并发症的发生



* $p < 0.0001$

** $p = 0.035$

Stratton IM et al. *BMJ* 2000; 321: 405–412.





中国2型糖尿病的控制目标

指 标	目标值
血糖 (mmol/L)	
空腹	3.9~7.2
非空腹	<10.0
HbA1c (%)	<7.0

❖ 糖尿病个体化治疗

❖ 根据患者个体的病理病生缺陷及临床特征从以下三个方面来设定HbA_{1c}的控制目标。

患者血糖控制收益

出现低血糖事件风险

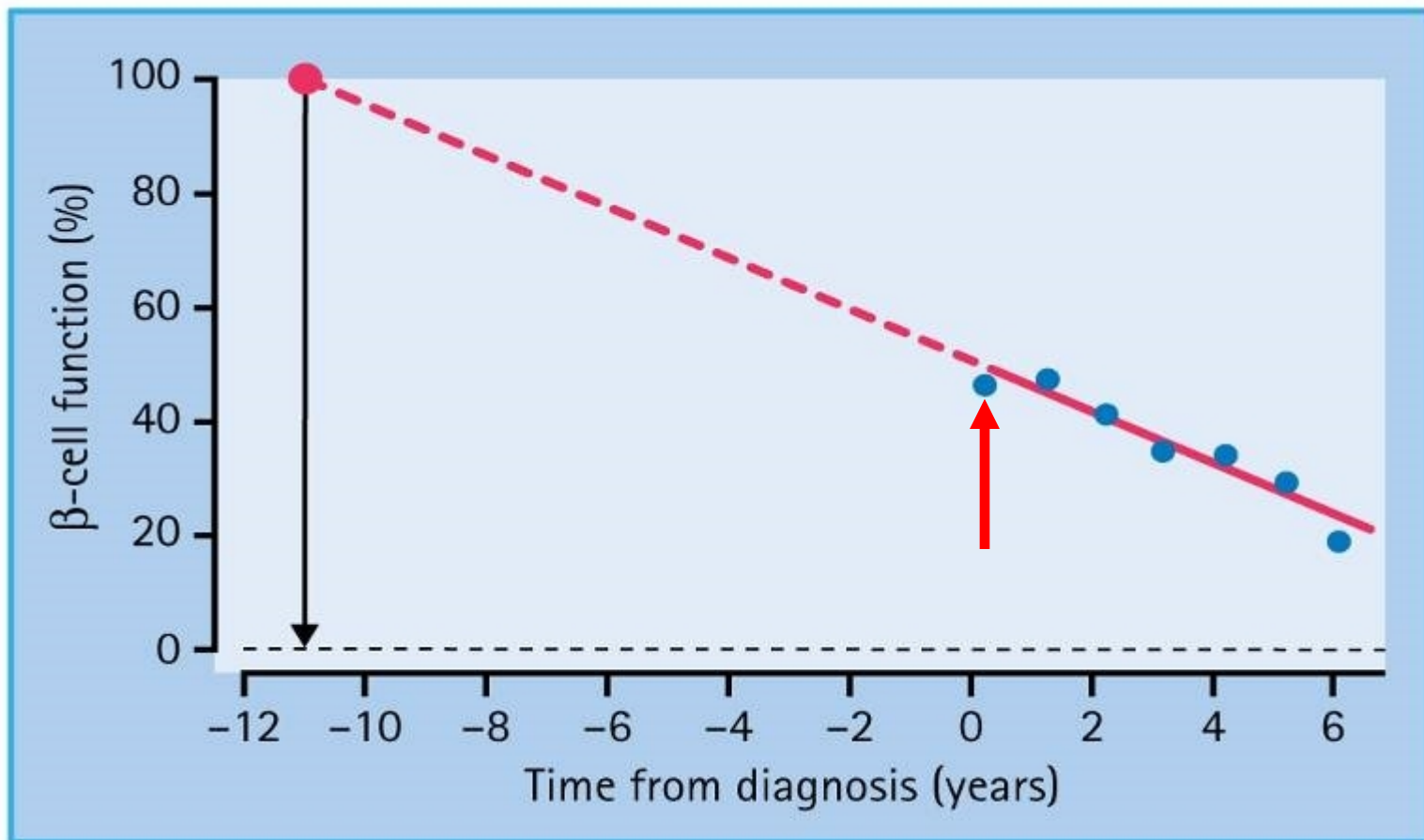
低血糖事件引发的后果





2型糖尿病是一种进展性疾病

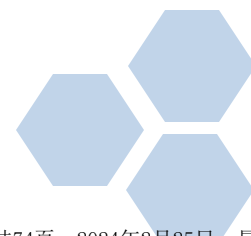
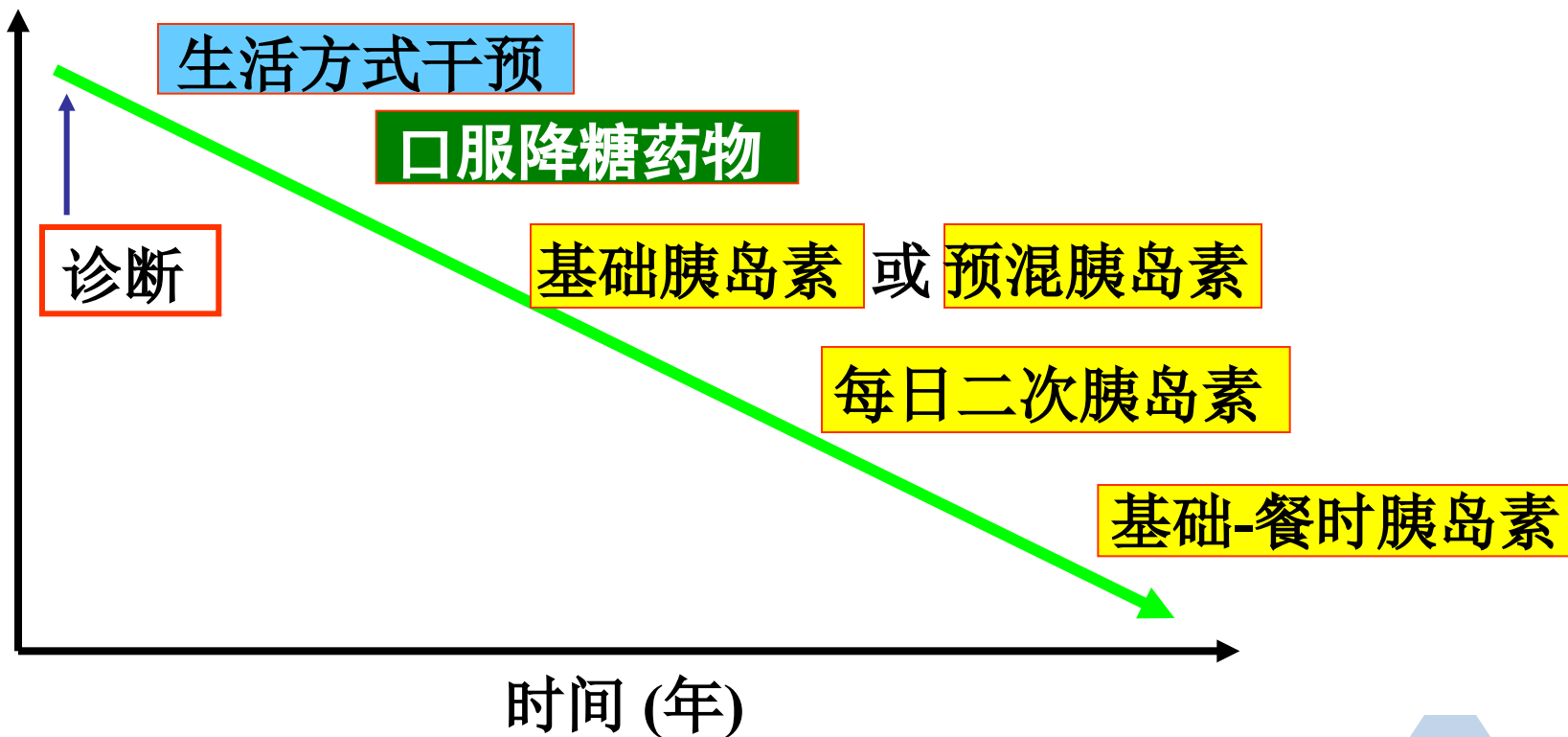
- √ 2型糖尿病患者诊断时仅剩余不足50%的 β 细胞功能
- √ 随着疾病进展， β 细胞功能逐渐下降





随着 β 细胞功能减退需不断调整治疗方案

β 细胞功能





2型糖尿病治疗路径

如血糖控制不达标 (A1C \geq 7.0%) 则进入下一步治疗

■ 主要治疗路径

■ 备选治疗路径



随疾病进展，
胰岛素治疗方案需
要不断调整和优化



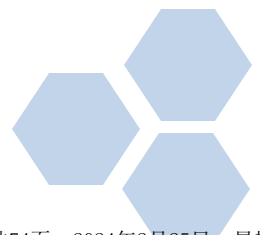
Contents

1

糖尿病口服药治疗

2

糖尿病胰岛素治疗





口服降糖药分类

❖ 胰岛素增敏剂—针对胰岛素抵抗

双胍类

噻唑烷二酮类

❖ 促泌剂—针对胰岛素分泌不足

磺脲类促泌剂

非磺脲类促泌剂—格列奈类

❖ 糖苷酶抑制剂—延缓单糖吸收





双胍类药物—增加胰岛素敏感性

种类

- ◆ 苯乙双胍
- ◆ 二甲双胍

作用机理尚未完全阐明，包括

- 减少肝脏葡萄糖的输出
- 促进外周葡萄糖利用，尤其是肌肉
- 降低脂肪和葡萄糖的氧化
- 减少小肠葡萄糖的吸收
- 不刺激胰岛素分泌





二甲双胍作为首选治疗的原因

- ❖ 近年来我国2型糖尿病患病率明显增高，且肥胖或超重者比例增加。一些研究证明二甲双胍对体重正常者也有良好的疗效。
- ❖ 因此，参考了IDF的指南，在生活方式干预的基础上**首选二甲双胍**，如不能达标再采取进一步的措施。
- ❖ 如果没有二甲双胍的禁忌症，该药物应该一直保留在糖尿病的治疗方案中。
- ❖ 同时也考虑到部分患者如消瘦，有胃肠道反应等因素，不适合用二甲双胍的患者，可以选择其他药物。





双胍类药物综述

长处:

- ❖ 降糖能力强、有助于降低体重
- ❖ 一些临床研究显示二甲双胍有心血管保护作用、减少肿瘤发生趋势

不良反应:

❖ 消化道反应:

金属味、厌食、恶心、呕吐、腹胀、腹泻

❖ 乳酸性酸中毒

多发于老年人，缺氧性状态、心肺、肝肾功能不全的患者为尤
服用苯乙双胍的患者相对多见

- ❖ 长期使用二甲双胍的糖尿病患者30%存在叶酸和维生素B₁₂吸收不良





噻唑烷二酮类

❖ 曲格列酮

❖ 罗格列酮

❖ 吡格列酮

❖ 作用机制：

- 高选择性激活PPAR γ (过氧化物酶增殖体激活受体 γ)
- 增加肌肉胰岛素介导的葡萄糖摄取
- 增加外周组织对胰岛素的敏感性
- 增加肝脏的胰岛素敏感性
- 增强皮下脂肪组织的脂肪合成，而对内脏脂肪组织的合成不起作用





噻唑烷二酮类药物的不良反应

2010年9月，权威药物管理机构就罗格列酮事件发表声明：

FDA：严格限制罗格列酮使用

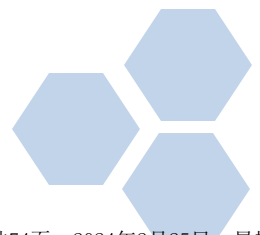
EMA：罗格列酮暂停上市许可

SFDA：严格限制使用

而同为TZD类的吡格列酮并没有受到限制

**2007年始，针对罗格列酮争论热点：
潜在的**不良缺血性心血管事件****

Steven E, et al. N Engl J Med 2007;356:1-15





口服降糖药分类

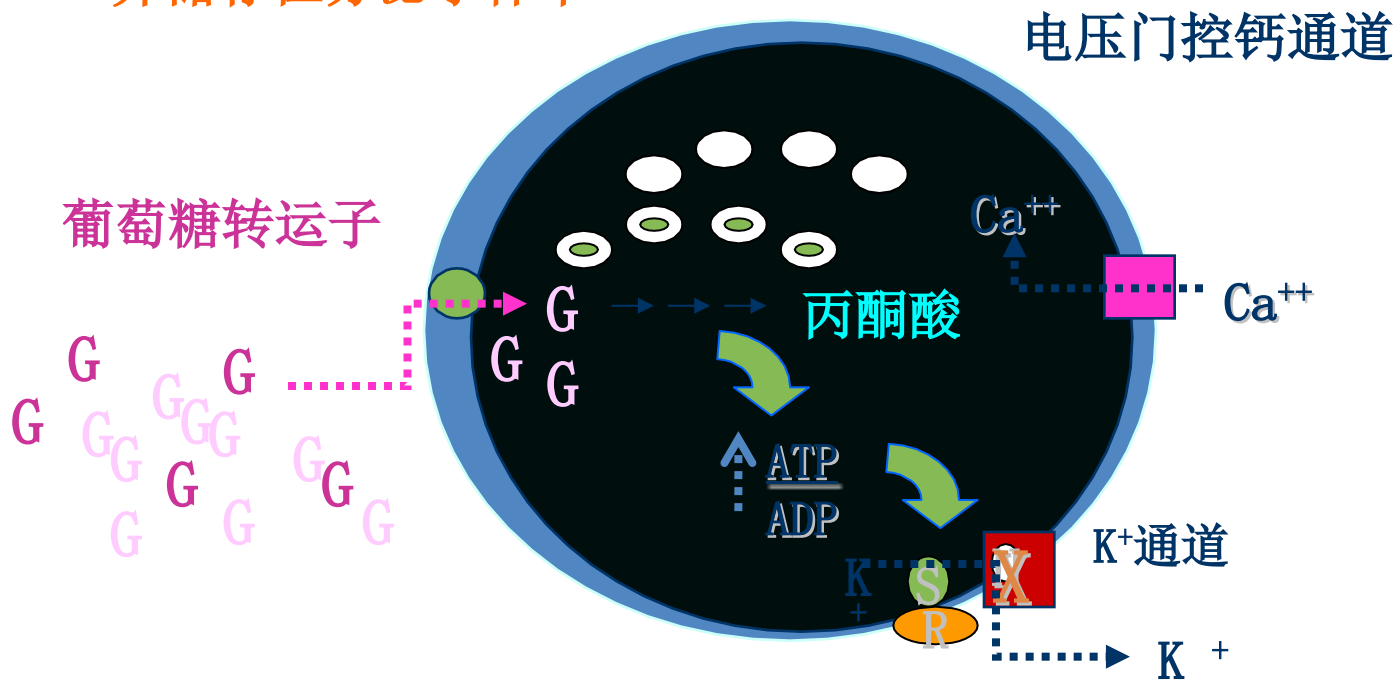
- ❖ 胰岛素增敏剂—针对胰岛素抵抗
 - 双胍类
 - 噻唑烷二酮类
- ❖ 促泌剂—针对胰岛素分泌不足
 - 磺脲类促泌剂
 - 非磺脲类促泌剂—格列奈类
- ❖ 糖苷酶抑制剂—延缓单糖吸收





磺脲类促泌剂作用机制

β 细胞生成胰岛素
并储存在分泌小体中



K^+ 通道阻断——细胞膜建立极性





磺脲类药物的化学名

- ❖ 格列本脲
- ❖ 格列齐特
- ❖ 格列吡嗪
- ❖ 格列喹酮

- ❖ 格列美脲





磺脲类药物 综述

优势：

- ❖ 降糖能力强（降低A1c 1.5–2.0%）
- ❖ 应用历史悠久，有大型临床研究支持

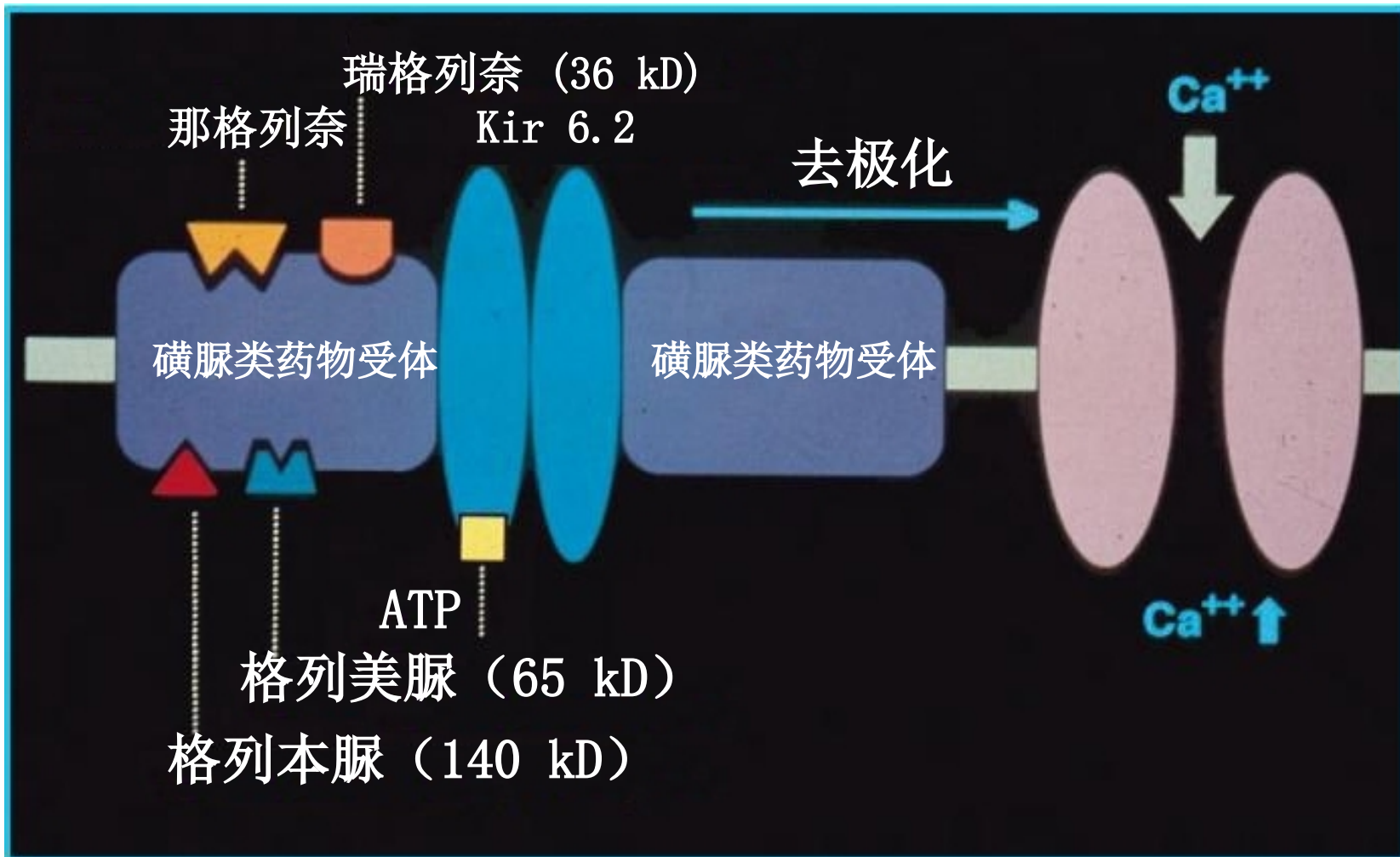
不良反应

- ❖ 磺脲类主要不良反应为低血糖
—特别是在老年患者、肝肾功能不全患者中
- ❖ 体重增加（高胰岛素血症、低血糖）
- ❖ 5%的胃肠道反应
- ❖ 皮肤瘙痒、斑丘疹
- ❖ 少数血液学反应，血小板减少、粒细胞缺乏等





非磺脲类促泌剂：格列奈类





格列奈类

❖ 瑞格列奈

❖ 那格列奈

本类药物主要通过刺激胰岛素的早期分泌而降低餐后血糖，具有吸收快、起效快和作用时间短的特点，可降低HbA1c 0.3%-1.5%。此类药物需在餐前即刻服用，可单独使用或与其它降糖药物联合应用（磺脲类除外）。

格列奈类药物的常见副作用是低血糖和体重增加，但低血糖的发生频率和程度较磺脲类药物轻。





口服降糖药分类

❖ 胰岛素增敏剂—针对胰岛素抵抗

双胍类

噻唑烷二酮类

❖ 促泌剂—针对胰岛素分泌不足

磺脲类促泌剂

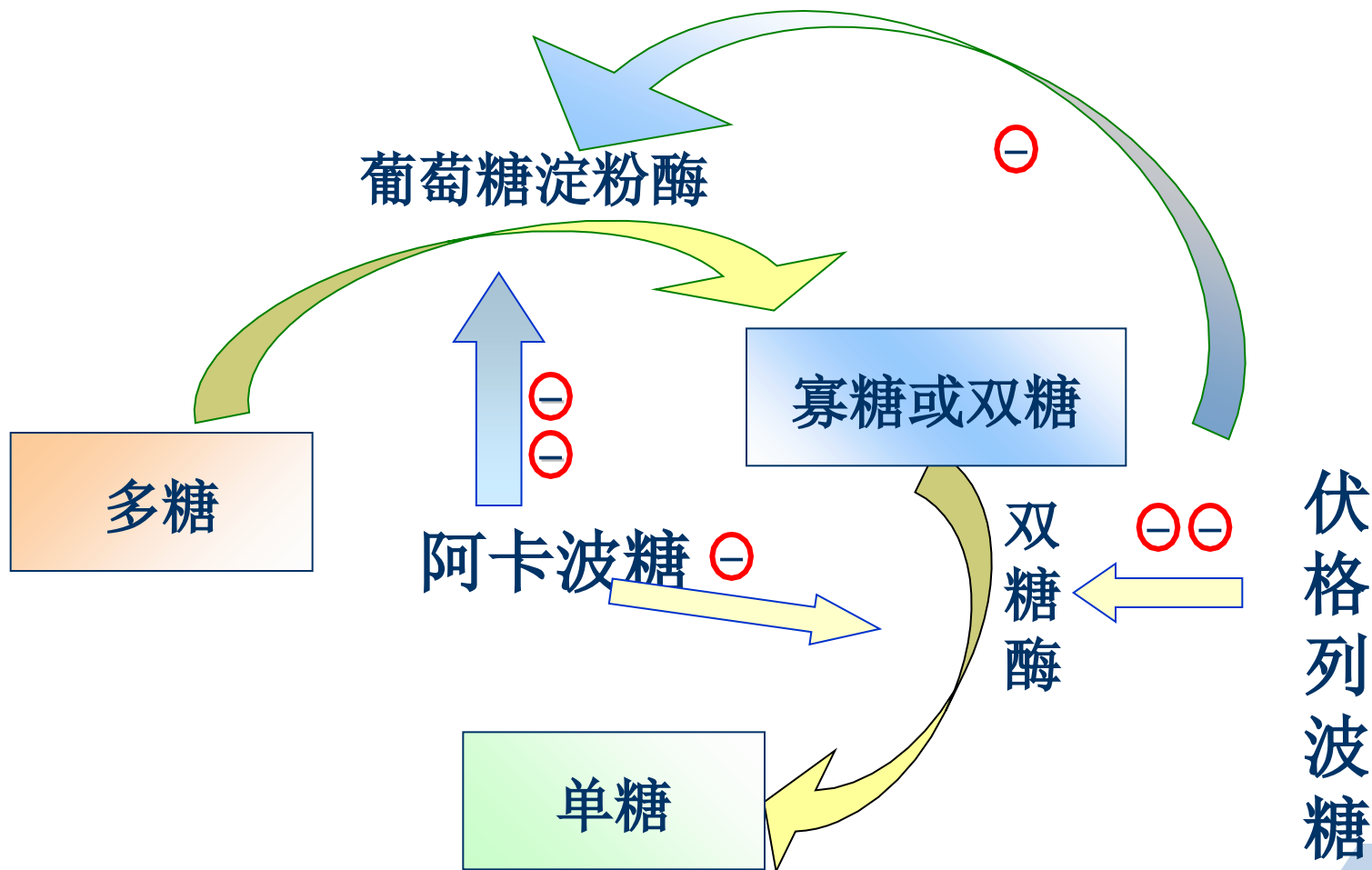
非磺脲类促泌剂—格列奈类

❖ 糖苷酶抑制剂—延缓单糖吸收





糖苷酶抑制剂的作用机理



伏格列波糖





α -葡萄糖苷酶抑制剂

- ❖ 阿卡波糖
- ❖ 伏格列波糖
- ❖ 米格列醇

α -糖苷酶抑制剂通过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。

α -糖苷酶抑制剂可使 HbA1c 下降 0.5%-0.8%，不增加体重。

α -糖苷酶抑制剂的常见不良反应为胃肠道反应。单独服用本类药物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，牛奶或蜂蜜。

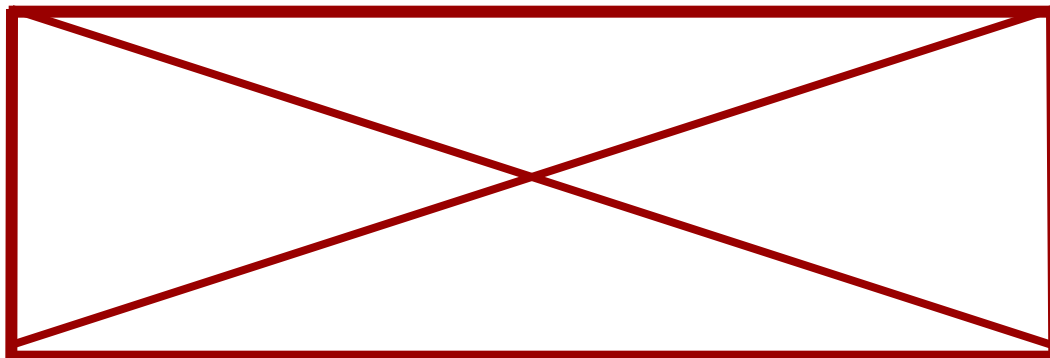




口服药物的联合应用

胰岛素促分泌剂
(磺脲类、非磺脲类)

双胍类



α -糖苷酶抑制剂

噻唑烷二酮类





新型降糖药物： GLP-1类似物 DPP-IV抑制剂





新型降糖药物：肠促胰素治疗

❖ GLP-1的生理作用

- 增加糖依赖性的胰岛素分泌
- 抑制胰高糖素分泌，增加糖清除
- 延缓胃排空和诱发饱感
- 改善外周胰岛素抵抗

❖ 天然GLP-1的局限性

- 半衰期短，易被**二肽基肽酶(DPP-IV)**降解



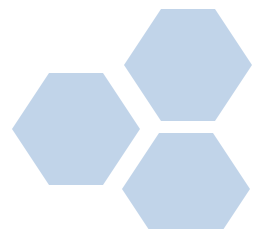
- ❖ 抵抗DPP-IV降解（GLP-1类似物）
- ❖ 抑制DPP-IV活性（DPP-IV抑制剂）





GLP-1类似物

- ❖ **Liraglutide (利拉鲁肽)**
- ❖ **Exenatide (艾塞那肽)**





利拉鲁肽：每日注射一次的GLP-1类似物

人GLP-1



被 DPP-4酶降解

半衰期 = 1.5-2.1 分钟

利拉鲁肽

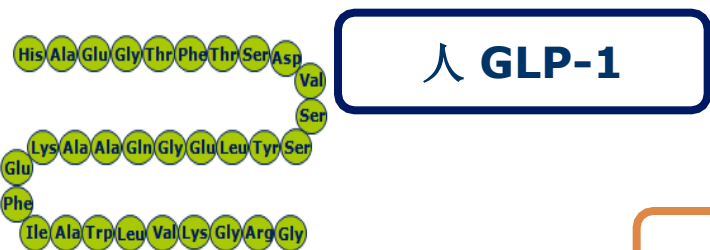


97% 的氨基酸与人GLP-1同源；
通过酰基化与白蛋白结合

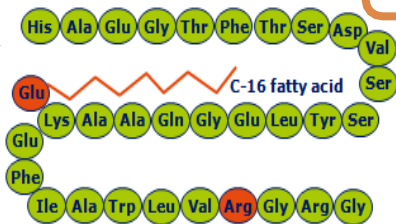
- 从皮下组织缓慢吸收
- 不易被DPP-4降解，不从肾脏滤过
- 血浆半衰期长，降糖作用>24 小时



利拉鲁肽与人GLP-1高度同源



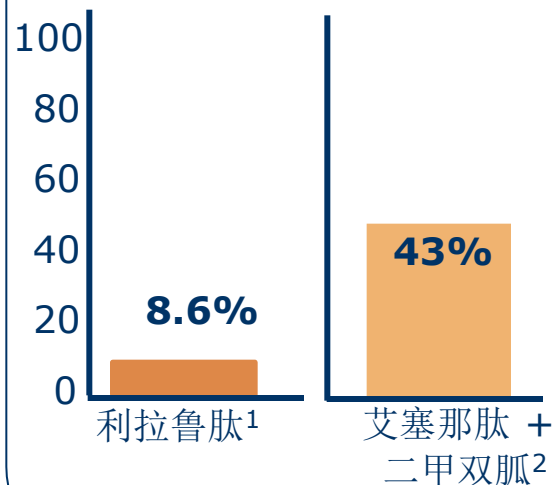
97% 氨基酸序列与人同源



53% 氨基酸序列与人同源



抗体滴度升高的患者的比例



Study duration: Liraglutide 26 weeks; exenatide 30 weeks.

¹Data on file; ²DeFronzo et al. *Diabetes Care* 2005;28:1092





新型降糖药物：DPP—IV抑制剂

❖ DPP—IV：可裂解GLP-1，导致GLP-1迅速水解



❖ 目前常见：

Januvia –磷酸西格列汀（捷诺维）



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/065313030021011142>