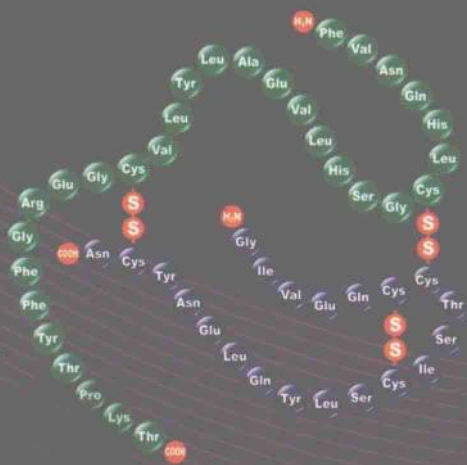


中国分子医学系列丛书

中国分子糖病学

主编 余元勋

方朝晖 鲍远程
何光远 李建平



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

中国分子医学系列丛书

中国分子糖尿病学

主编 余元勋
方朝晖
鲍远程
何光远
李建平



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国分子糖尿病学/余元勋等主编. —合肥:安徽科学技术出版社,2016.4

(中国分子医学系列丛书)

ISBN 978-7-5337-6872-0

I. ①中… II. ①余… III. ①糖尿病-分子生物学-研究 IV. ①R587.103

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 006000 号

中国分子糖尿病学

主编 余元勋 等

出版人:黄和平

选题策划:吴萍芝

责任编辑:吴萍芝

责任校对:程苗

责任印制:廖小青

封面设计:冯劲

出版发行:时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>

安徽科学技术出版社 <http://www.ahstp.net>

(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场,邮编:230071)

电话:(0551)63533323

印制:安徽新华印刷股份有限公司 电话:(0551)65859178

(如发现印装质量问题,影响阅读,请与印刷厂商联系调换)

开本:889×1194 1/16

印张:30

字数:860 千

版次:2016 年 4 月第 1 版

2016 年 4 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6872-0

定价:88.00 元

版权所有,侵权必究

本书编委会

主 编 余元勋(瑞士苏黎世大学医学博士,研究员,教授)

方朝晖(安徽中医药大学第一附属医院,教授,主任医师)

鲍远程(安徽中医药大学第一附属医院,教授)

何光远(安徽中医药大学中西医结合医院,院长,副教授)

李建平(安徽省医学高等专科学校,副教授)

副主编 李素梅(安徽省立医院,主任医师)

任 伟(安徽省立医院,主任医师)

王 勇(安徽省立医院,副主任医师)

徐 彬(安徽省医学高等专科学校,副研究员)

丁 平(同济医科大学附属医院,主任医师)

陈 瑾(中南大学附属医院,主任医师)

编 委 施车英 杨 春 戴 宁 陈 峰 李从圣 陈多学 陈 森 黄 强

序

21 世纪初,人类基因组 DNA 测序的完成,有助于阐明一些疾病的遗传基础;进入后基因组时期,在蛋白质、基因、基因 SNP 等水平,对疾病的发病机制进一步深入研究;基础科学的研究进展,大大发展了信号通路、离子通道、细胞因子、基因芯片、治疗作用等的分析技术,由此可深入研究疾病的分子机制、分子分型、分子诊断、分子靶向治疗、个体化给药方法、疾病预后的分子预测、大样本临床随机对照试验(RCT)等。新的技术、新的仪器设备、新的方法不断应用于临床,迅速地促进了临床医学的发展。一些重要疾病的研究、诊断、治疗内容,已今非昔比。《中国分子医学系列丛书》的出版,无疑是近年来分子医学成果在医学界的一次精彩亮相,其中蕴藏着极为重大的学术感召力,是对医学专业精神的传承和发扬。

人生“七十而从心所欲,不逾矩”。由七十高龄的余元勋教授等著名专家共同编写的《中国分子医学系列丛书》,主要在分子、细胞层次水平上比较清楚地阐述了一些重要疾病的信号分子、信号通路、细胞因子、离子通道等的改变,分子病理机制、分子药理机制、靶向治疗原理、新药作用等方面的进展;阐述一些重要疾病的临床诊断、治疗原则与目前防治的进展;《中国分子医学系列丛书》引用资料是2006—2014年的国内外文献及一些国内专家的研究成果,反映了21世纪初在一些疾病防治领域的最新成果。这些成果有些已达到了国内国际先进水平。

本书内容丰富,阐述具有条理性、逻辑性,注意联系基础研究与临床实践、中西医结合,在对重要疾病分子医学学说的系统化方面,已反映了国内国际先进水平,填补了国内分子医学专业图书的缺憾。近几十年来,由于临床与基础医学家的共同努力,使一些疾病的分子、细胞研究与临床的相关内容日益丰富,方法较为复杂,技术难度较高。

目前正值国内社会与经济发达的盛世,医学界需要这样深入总结、系统整理的分子医学丛书。本丛书可作为临床各级医师、医学研究人员的参考书,也能作为科研、教学、培养博士生与研究生的工具书。

是为序。

复旦大学 吴超群教授

2015 年 5 月

前 言

细胞外的各种分子经受体所介导的细胞信号通路等,作用于基因组靶基因的表达、修饰细胞内的大分子、调节细胞代谢及细胞器;在糖尿病条件下,又可产生许多病理性的细胞信号通路等的改变。因此,基于个体某种信号通路的特殊改变,研发新的糖尿病靶向药物,专一性地给予靶向治疗,能取得准确的疗效,减少副作用。

本书中详述糖尿病细胞信号通路的组成、活性调节,以及这些细胞信号通路与疾病的关系和已发现的相应的靶向药物等;相关的疾病涉及糖尿病以及心脑血管疾病、肝肾肺疾病。本书引用了大量 2006 年到 2014 年的国内外文献,反映了 21 世纪初这方面的最新成果。本书编写时组织的一批著名专家,作为科研、教学、医疗的学术带头人,已有了一批这方面的研究成果并被汇编入书。

本书内容丰富,资料新、图表多,讲解具有系统性、准确性、逻辑性,注意联系临床疾病的发病机制与治疗原则,还用几章论述了糖尿病临床应用的最新药物。本书在疾病相关的细胞信号通路知识的系统化方面,汲取了一些已达到国际先进水平的科研成果。本书可用为临床各科、药物研究、生命科学等专业人员进行医药创新,科研,教学,培养博士生、研究生等的有益的参考书、工具书。

本书在出版过程中,得到了全国人大常委会有关专门委员会、安徽省卫生计生委、安徽出版集团、安徽医科大学、安徽中医药大学、安徽医学高等专科学校、安徽省优生优育遗传中心等各方面领导、朋友的关心与帮助,在此特表示衷心的感谢。

由于细胞信号通路方面的研究发展很快,新成果不断出现,我们的编写难免有不足之处,恳请前辈、同仁、广大读者多多提出指正意见,以便再版时改正。

余元勋教授
2015 年 5 月

目 录

第一章 绪言	1
第二章 糖尿病与胰岛	12
一、胰岛素的生物合成及功能	12
二、胰岛素受体信号通路	18
三、胰岛细胞的再生、增殖	32
四、胰岛 β 细胞的数量与功能	33
五、2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能损伤的机制	36
六、胰岛 β 细胞功能的评估	37
七、胰岛毛细血管微循环	40
八、阻断 RAS 对糖尿病胰岛形态与功能的影响	41
九、 K_{ATP} 通道关闭促使胰岛素分泌	41
十、胰岛 ϵ 细胞与 Ghrelin 及其受体	42
十一、AMPK 与胰岛 β 细胞功能	43
十二、胰岛纤维化与 2 型糖尿病	44
十三、胰岛移植及胰岛干细胞移植	45
十四、胰岛 β 细胞的分离纯化	48
十五、胰升糖素样肽-1 对胰岛 β 细胞的影响	48
第三章 高糖毒性与高脂毒性	50
一、概述	50
二、血脂和脂蛋白代谢与糖尿病	53
三、脂蛋白受体与糖尿病	57
四、调节血脂药	65
五、糖尿病/冠心病防治中的调脂药物应用	79
六、减肥	79
第四章 胰岛素抵抗	83
一、概述	83
二、细胞胰岛素抵抗时的信号分子变化	87
三、胰岛素抵抗时的信号通路及成员改变	88
第五章 糖尿病与肥胖	118
一、脂肪组织的分泌功能	119
二、下丘脑与肥胖	123
三、肥胖与 2 型糖尿病	125
四、胰岛素抵抗、2 型糖尿病中的脂肪代谢异常	128
五、脂肪干细胞	133
六、肥胖与心血管疾病	134
七、肥胖与糖尿病/高血压	134
八、肥胖患者的高凝、ROS、HSP	137
九、肥胖与高尿酸血症(HUA)	139

十、肥胖与高同型半胱氨酸血症	140
第六章 糖尿病与代谢综合征	142
一、肥胖与代谢综合征	142
二、代谢综合征的发病机制	144
三、肥胖/代谢综合征对糖尿病心血管并发症的作用	150
第七章 糖尿病与氧化应激	153
一、糖尿病与氧化应激	154
二、活性氧(ROS)信号通路的生化机制	157
三、糖尿病中与活性氧相关的分子	159
四、糖尿病肾病与氧化应激	169
五、胰岛素抵抗与氧化应激	170
六、糖尿病视网膜病变与氧化应激	171
第八章 糖尿病与己糖胺通路	172
一、概述	172
二、己糖胺通路与糖尿病	174
第九章 糖尿病与多元醇通路及蛋白质非酶糖化	176
一、概述	176
二、多元醇通路	179
三、RAGE	181
四、多元醇通路的相关分子	184
第十章 糖尿病与血管内皮功能紊乱	185
一、血管内皮细胞	185
二、糖尿病中的内皮功能障碍和血液、血流变化	187
三、内皮祖细胞的生物学特性	190
四、内皮细胞相关黏附分子	190
五、糖尿病中内皮功能障碍的发生机制	191
六、血管新生的机制	204
七、糖尿病心肌病发病机制	216
八、糖尿病与高血压	223
九、中间水平高血糖与微血管并发症	226
十、糖尿病合并高血压等的治疗	226
第十一章 1型糖尿病的免疫发病机制	234
一、概述	234
二、T淋巴细胞的作用	236
三、B淋巴细胞的作用	240
四、自然杀伤细胞的作用	240
五、树突细胞的作用	240
六、CD4 ⁺ CD25 ⁺ 调节性T细胞的作用	241
七、1型糖尿病发病机制研究的新进展	242
第十二章 糖尿病的遗传学基础	243
一、1型糖尿病相关基因	243
二、2型糖尿病相关基因	247

第十三章 糖尿病并发神经病变	251
一、糖尿病并发神经病变发病机制	251
二、糖尿病的中枢神经系统并发症	252
三、糖尿病周围神经并发症	253
四、糖尿病神经病变的诊断和检测手段	256
五、糖尿病周围神经病变诊疗规范	258
六、糖尿病中的动脉钙化与糖尿病脑病	262
第十四章 糖尿病视网膜病	264
一、糖尿病视网膜病的危险因素	264
二、糖尿病视网膜病的病变	264
三、糖尿病视网膜病的国际临床分类法	266
四、糖尿病黄斑水肿的国际临床分类法	267
五、糖尿病视网膜病的诊断	267
六、糖尿病视网膜病的发病机制及治疗	269
七、糖尿病视网膜病与黏附分子	272
八、生长激素抑素治疗糖尿病微血管病变	273
九、黄斑水肿的治疗	273
第十五章 糖尿病肾病	275
一、糖尿病肾病的病理改变	275
二、糖尿病肾病的发病机制	276
三、糖尿病肾病的药物治疗	287
四、他汀类药物防治糖尿病肾病	290
第十六章 糖尿病足	292
一、2007 年糖尿病足处置和预防指南	292
二、糖尿病足治疗的进展	297
第十七章 糖尿病性骨质疏松	300
一、糖尿病性骨质疏松的发病机制	300
二、糖尿病性骨质疏松的药物治疗	302
第十八章 糖尿病血糖检测及意义	305
一、血糖	305
二、糖化血红蛋白	308
三、糖化血清白蛋白、果糖胺	310
四、终末糖基化产物	311
五、尿液分析	311
六、胰岛 β 细胞功能测定	313
七、糖尿病自身免疫检查	314
八、IFG 与 IGT	315
九、餐后高血糖	316
第十九章 糖尿病的营养治疗	319
一、糖尿病患者的能量及营养素供给	319
二、糖尿病患者饮食设计方法	329
三、糖尿病食谱设计	330
四、特殊情况及并发症处理	334

第二十章 胰岛素的治疗方法	338
一、胰岛素治疗的生化基础	338
二、胰岛素的给药途径	340
三、胰岛素治疗的适应证	342
四、胰岛素与其他药物的相互作用	342
五、胰岛素皮下给药的使用原则及治疗方案	343
六、胰岛素治疗时清晨或早上空腹高血糖的处理	347
七、胰岛素治疗的不良反应及处理	348
八、胰岛素泵皮下连续输注的原理、适应证、禁忌证	350
九、1 型糖尿病的胰岛素治疗	352
十、2 型糖尿病的胰岛素治疗	353
十一、胰岛素类似物	356
十二、预混人胰岛素	359
十三、胰岛素第 1 时相分泌	359
十四、注射胰岛素时的注意事项及并发症的护理	360
十五、应用胰岛素泵治疗糖尿病患者的护理	361
十六、抗糖尿病口服药物应用情况分析与使用中应注意的问题	363
第二十一章 口服抗糖尿病药物	365
一、磺酰脲类药物	367
二、双胍类降糖药	378
三、 α 糖苷酶抑制剂	385
四、噻唑烷二酮	389
五、格列奈类促胰岛素分泌药	393
六、胰升糖素样肽-1 及其类似物、DPP-IV 抑制剂	399
七、控制胰升糖素分泌药物	403
八、增加 β 细胞数量的药物	404
九、促胰岛素分泌剂的研究进展	406
十、AGE 及 PKC 抑制剂	407
十一、糖尿病血管并发症的治疗	409
十二、糖尿病肾病中 RAS 阻断剂的使用	413
十三、抗同型半胱氨酸血症的方法	415
十四、小干扰 RNA	415
十五、口服降糖药在孕妇中使用的有效性及其安全性	417
第二十二章 中医中药治疗糖尿病	418
一、根据古方治则的研究	418
二、糖尿病防治的实验研究	420
三、中药降糖研究	420
四、中药降糖成分研究	422
五、代谢综合征中医药治疗	422
六、干预糖耐量减低的中医疗法	423
七、糖尿病足的中医治疗	424
八、糖尿病视网膜病变的中医治疗	425
九、糖尿病性黄斑水肿的中医治疗	425

十、糖尿病周围神经病变的中医治疗	426
十一、糖尿病性骨质疏松症的中医治疗	428
十二、糖尿病肾病的中医治疗	429
十三、肥胖的中医治疗	430
第二十三章 健康教育	437
一、糖尿病社区健康教育	437
二、2 型糖尿病前期的干预	440
三、2 型糖尿病的运动疗法	441
第二十四章 抗氧化自由基营养素及保健品	448
一、氧自由基与衰老	448
二、抗氧化自由基营养素及保健品	450
附录 英汉名词对照	459

第一章 绪 言

公元前约 500 年,《黄帝内经》将糖尿病称为消渴病,认为有多饮、多食、多尿等症状。目前全世界约有 1.6 亿糖尿病患者,2010 年中国糖尿病患者已超过 9 600 万,中国成年人糖尿病患病率达 9.65%,男性为 10.2%,女性为 9.0%,城市为 12.3%,农村为 8.4%。

2009 年以来,国际糖尿病界开始对许多的糖尿病研究结果进行再总结,这将对糖尿病的认识、防治和研究方向产生重大影响。对 1 型和 2 型糖尿病的大样本全基因组相关分析研究,发现了多个糖尿病易感基因,其中与 2 型糖尿病相关的基因已经达到 20 多个;也发现了许多与空腹血糖、血压和体重相关的基因。目前积累的研究成果,使糖尿病界总体上对糖尿病发病机制、防治的认识已达到分子水平,进入了分子糖尿病学时代;对胰岛、胰岛素受体信号通路、胰岛素抵抗、糖毒性与脂毒性、肥胖、代谢综合征、炎症、氧化应激、内皮功能障碍、糖尿病并发症、中西药物、饮食治疗、运动治疗、胰岛干细胞移植等方面的认识已经深化,已可将分子糖尿病学的知识系统化,这对国际糖尿病界特别有意义。糖尿病是遗传与环境因素综合作用的结果,涉及易感基因、表观遗传作用、糖脂代谢紊乱、炎症、氧化应激、免疫反应等。

2010 年中国 2 型糖尿病防治指南在网上公开发表,可从中读到有益的知识。

2014 年中国成人 2 型糖尿病预防的专家共识已在网上发表,确定了糖尿病高危人群定义、诊断标准、筛查方法、管理方法、控制目标、糖尿病前期流行病学特征及危害,提出了干预方法,详细内容可在网上阅读。

目前对 2 型糖尿病高血糖治疗的新共识,首先是在降糖药的选择和应用上,应注意“核心治疗药”及个体化精细治疗。在对历来降糖药治疗全面总结的基础上,已根据“有预期降糖效果、可减少慢性并发症、安全、应用方便、经济”的原则,认定二甲双胍类、磺酰脲类(SUs)和胰岛素类这三类药属核心治疗药,在当前降糖治疗中占主导地位。噻唑烷二酮类(TZDs)、胰升糖素样肽(GLP-1)受体激动剂为二级治疗药。 α -葡萄糖苷酶抑制剂类、格列奈类、胰淀素(Amylin)受体激动剂、胰淀素类似物、二肽基肽酶-4(DPP-IV)抑制剂等,列为其他选择性治疗药。应重视以餐后高血糖为主要目标的 2 型糖尿病患者的降糖,应给予格列奈类、阿卡波糖等。在使用罗格列酮时,应注意其可致水、钠潴留及充血性心衰。生活方式干预是糖尿病患者的基本治疗方法。

1 级治疗方案应选用核心治疗药,起始治疗(指患者一经确诊糖尿病即开始 in 生活方式干预基础上的给药)首选二甲双胍等;第 2 步视病情、血糖、糖基化血红蛋白(HbA_{1c})水平选择加药,HbA_{1c} 水平 $>8.5\%$ 视为重症,选核心药物中作用较快和较强的降糖药磺酰脲类或基础胰岛素或早期联合用药;如血糖水平接近正常(HbA_{1c} 水平 $<7.5\%$),则可选择作用较缓和、起效较慢的降糖药;第 3 步,即更重或第 2 步治疗后不达标者,应改为强化胰岛素治疗。2 级治疗方案为选择二级治疗药,如 TZDs、GLP-1 受体激动剂。分级治疗时要结合患者体重、胰岛素抵抗(IR)、 β 细胞功能状态、血糖等综合考虑选药。目前,我国糖尿病患者知晓率为 36.1%,治疗率为 34.1%,血糖控制率为 13.5%。

应重视葡萄糖毒性及脂毒性对 β 细胞的损伤作用,重视对胰岛 β 细胞的保护。糖尿病大血管炎症的发病因素重要性排序为:高血脂、高血压、吸烟、高血糖、HbA_{1c} 水平上升。高血糖可导致糖尿病患者大血管内皮功能和结构改变、氧化应激,加重动脉粥样硬化。在国际上三个临床试验强化血糖控制组和标准治疗组的研究中,血压、血脂都达到了控制目标的水平,控制水平大致相同。强化降压治疗可明显改善心血管疾病发生的风险,但未发现强化降压和强化降糖间存在明显的相关性。在临床工作中,防治糖尿病大血管病变的重点,仍然要放在降糖、降压、调脂和抗凝治疗的综合达标上。过度严格地控制血糖,虽然可减少微血管病变发生的风险,但不能降低糖尿病(DM)

全因死亡率,有时可增加死亡率,这时不合适的强化治疗应转为标准治疗。控制 HbA_{1c} 水平 < 7.0%,可使治疗的安全性增大;降低餐后高血糖可减少糖尿病大血管病发病率。2 型糖尿病(T2DM)患者的主要死因,为心血管疾病所导致的死亡。

2 型糖尿病(T2DM)是一种以高血糖为特征、胰岛素相对缺乏、胰岛素抵抗为主的疾病,T2DM 患者常为多个心血管危险因素聚集体,为了改善 T2DM 患者的结局,在临床中应按照下列指南的要求,全面落实经循证医学研究有效的防治并发症的基本措施,落实降低血低密度脂蛋白(LDL-C)、调脂、降压、抗凝、降糖的综合治疗。1 型糖尿病是自身免疫功能缺陷引发胰岛素绝对缺乏为主的疾病,占糖尿病人群的 5%~10%。

(一)目前糖尿病的诊断标准

(1) HbA_{1c} ≥ 6.5%。这项化验应在有国家糖化血红蛋白标准程序(NGSP)合格证书,并按照糖尿病控制与并发症试验(DCCT)标准化的测试方法测试的实验室中进行。

(2) FBG ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl)。空腹的定义为至少 8 h 没有热量摄入。

(3) 口服糖耐量试验(OGTT) 2 h 血浆葡萄糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)。该试验应按照 WHO 所描述的方法进行,使用的葡萄糖负荷,相当于溶解于水中的 75 g 无水葡萄糖。

(4) 在有经典的高血糖症状或高血糖危象的患者中,随机血浆血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl)。

(二)无症状患者中测试有无糖尿病

(1) 在无症状人群中,测试有无糖尿病并评估未来发生糖尿病的风险,应在以下人群进行:有超重或肥胖(体质指数即 BMI ≥ 25 kg/m²),和有一个或者更多糖尿病患病危险因素的任何年龄的成年人。在没有这些危险因素的人群,应该在 45 岁开始测试。

(2) 如测试结果正常,以后应最少每 3 年重复测试一次。

(3) 如测试有无糖尿病或评估糖尿病的风险,HbA_{1c}(A_{1c})、FBG、2hPBG(75gOGTT)的检测都是合适的。

(4) 在那些发现未来罹患糖尿病风险增加的患者中,应该评估并且在合适的情况下,治疗其他的心脑血管疾病(CVD)危险因素。

(三)妊娠糖尿病的筛查与诊治

(1) 使用危险因素分析和口服葡萄糖耐量试验(OGTT),来筛查妊娠糖尿病(GDM)。

(2) GDM 的妇女,应在产后 6~12 周随访筛查是否有糖尿病或糖尿病前期发生。

(四)预防 2 型糖尿病

(1) 糖耐量减退(IGT)、空腹血糖受损(IFG)或 HbA_{1c} 5.7%~6.4% 的患者,应参与一个有效的持续进行的计划,使体重减轻 5%~10%,并且增加体力活动,至少每周 150 min 中等强度运动(如走路)。

(2) 随访咨询对获得成功很重要。糖尿病预防可节约花费。

(3) 除了生活方式咨询外,在发生糖尿病的高危者(包括同时具有 IFG 和 IGT 加其他危险因素如 HbA_{1c} > 6%、高血压、低 HDL-C、高三酰甘油、一级亲属有糖尿病史的人群)和 60 岁以下肥胖人群中,应考虑使用二甲双胍。

(4) 在糖尿病前期患者中,检测糖尿病的发生,应每年进行。

(五)血糖检测

(1) 使用多次胰岛素注射,或采用胰岛素泵治疗的患者,每天应进行自我血糖检测(SMBG)

3 次或以上。

(2) 对胰岛素注射次数每天少于 3 次, 非胰岛素治疗或医学营养治疗(MNT)的患者, SMBG 可对指导治疗成功有所帮助。

(3) 为了达到餐后血糖控制达标, 餐后 SMBG 是适宜的。

(4) 当患者采用 SMBG 时, 应该接受 SMBG 技术培训, 接受用 SMBG 数据来调整治疗的指导, 并且进行常规随访评估。

(5) 对某些成年 1 型糖尿病患者(年龄>25 岁), 持续血糖检测(CGM)结合胰岛素强化治疗方案, 有助于降低 HbA1c。

(6) 对于儿童、青少年和年轻的成年人, CGM 能帮助降低 HbA1c。成功与否取决于是否继续使用这一设备。

(7) 在无症状低血糖或频发低血糖患者中, CGM 可作为 SMBG 的一种补充。

(六) HbA1c

(1) 对治疗达标(和血糖控制稳定)的患者, 每年至少进行两次 HbA1c 检测。

(2) 对血糖控制达标而改变了治疗方案的患者, 每季度应进行一次 HbA1c 检测。

(3) 必要时采用快速 HbA1c 检测, 可及时决定是否改变治疗方案。

(七) 成人血糖控制目标

(1) HbA1c 降到 7%, 可在 1 型和 2 型糖尿病患者中, 显著减少糖尿病微血管和神经的并发症。

(2) 在 1 型和 2 型糖尿病患者中, 强化血糖控制与标准血糖控制相比, 没有发现脑血管病变(CVD)结局的显著减少。长期随访提示, 诊断糖尿病的最初几年即将 HbA1c 控制于 7% 以下或左右, 长期大血管并发症风险可减少。对于非妊娠成年人来说, 为了减少大血管并发症风险, HbA1c 控制目标为<7%是合理的。

(3) HbA1c 越接近正常, 蛋白尿越少, 在微血管结局上可带来益处。因此, 在选择的患者中, 在不发生显著的低血糖或其他治疗不良反应的前提下, 医生可合理建议比<7%更低的 HbA1c 目标。这些患者包括糖尿病病程短、预期寿命长和没有显著脑血管病变(CVD)的患者。

(4) 对于有严重低血糖史、预期寿命有限、有显著微血管或大血管并发症, 或有严重合并症和已患糖尿病很长时间, 并且尽管进行了糖尿病自我管理教育、合适的血糖监测和有效剂量的多种降糖药物包括胰岛素, 仍很难达到常规治疗目标的患者, 较为宽松的 HbA1c 目标, 而不是常规治疗目标的<7%, 可能更为合适。

(八) 医学营养治疗

1. 整体推荐

(1) 任何糖尿病及糖尿病前期患者, 都应根据需要接受个体化的医学治疗(MNT), 来达到营养治疗目标, 如能在熟悉糖尿病 MNT 的注册营养师的指导下完成会更好。

(2) MNT 可节省费用和改善结局。

2. 能量平衡、超重、肥胖

(1) 在超重、肥胖伴胰岛素抵抗的患者中, 中度体重减轻, 可有效减少胰岛素抵抗。因此, 对于所有超重、肥胖患者(包括已经有糖尿病和有糖尿病风险的患者), 均建议减轻体重。

(2) 对于减轻体重, 短期(至少 1 年)内低碳水化合物饮食或低脂肪限制热量饮食, 可能是有效的。

(3) 对于低碳水化合物饮食治疗的患者, 应该监测血脂、肾功能和蛋白质摄取(在肾病患者中)

和按需调整降糖治疗。

(4)体力活动和行为方式的改善,是体重减轻计划的重要部分。

3. 糖尿病的一级预防

(1)在2型糖尿病高危人群中,应重点强调生活方式的改善,包括中度的体重减轻(7%)、规律的中度运动(每周150 min)、饮食控制包括减少热量和减少膳食脂肪的摄入,能显著减少发生糖尿病的风险。

(2)对于2型糖尿病高危人群,应鼓励摄入膳食纤维20~30 g/d和食用全谷物食物(占谷物总摄入量的一半)。

4. 糖尿病治疗中膳食脂肪摄取

(1)饱和脂肪酸摄入量不应该超过脂肪酸总摄入量的7%。

(2)减少反式脂肪酸的摄入,能减少血低密度脂蛋白,并增加血高密度脂蛋白。

5. 糖尿病治疗中碳水化合物的摄取

(1)用碳水化合物计量、食物交换份或经验估算,监测碳水化合物量。

(2)对糖尿病患者来说,应考虑碳水化合物总量、升糖指数和升糖负荷。

(九)关于其他营养物质的建议

(1)糖醇和无营养甜味剂,每日摄入量在国家规定的范围内是安全的。

(2)成年糖尿病患者饮酒,每日摄入量应限制在适度水平(成年女性每天 ≤ 1 份,成年男性每天 ≤ 2 份);一份约为红葡萄酒15 ml。

(3)不主张补充常规抗氧化剂,如维生素E、维生素C和胡萝卜素。

(4)不推荐给糖尿病或肥胖者补充铬。

(5)饮食计划应该个体化,包括使食物选择最优化,以便所有微量营养素可达到膳食建议量(RDAs)/膳食参考摄入量(DRIs)。

(十)减肥手术

(1)体质指数(BMI) ≥ 35 kg/m²并患有2型糖尿病的成年人,特别是通过生活方式和药物治疗,很难控制糖尿病或相关合并症的患者,应该考虑进行减肥手术。

(2)实施减肥手术的2型糖尿病患者,需要终生的生活方式支持和医学监测。

(3)尽管小型研究表明,BMI在30~35 kg/m²的2型糖尿病患者接受减肥手术,在血糖控制上是有益的,但是目前没有足够的证据,来广泛推荐BMI < 35 kg/m²乃至 < 30 kg/m²的患者接受研究项目以外的减肥手术。

(4)在2型糖尿病患者中,减肥手术的长期获益、性价比及风险,应该与最优化的内科治疗 and 生活方式治疗,进行设计良好的随机对照试验,以进行比较。

(十一)糖尿病自我管理教育

(1)糖尿病患者在诊断后,应按国家标准接受糖尿病自我管理教育(DSME)。

(2)有效的自我管理和提高生活质量,是DSME的关键,应该当作治疗工作的一部分进行评估和监测。要给予糖尿病自我管理的支持。

(3)DSME应该考虑到心理问题,因为良好的情绪与良好的糖尿病结局相关。

(十二)体力活动

(1)糖尿病患者应被建议,每周至少进行150 min的中等强度的有氧体力活动(达到最大心率的50%~70%)。

(2)如果没有禁忌证,应该鼓励2型糖尿病患者每周进行3次体力活动。

(十三)心理社会评估与护理

(1)心理和社会状态,应成为糖尿病内科治疗的一部分。

(2)心理社会筛查和随访,应包括(但不限于)对疾病的态度、对治疗和预后的期望、情绪状态、与糖尿病相关的生活质量、生活来源(经济、社会和情感方面)及精神病史。

(3)当自我管理不佳时,可发现心理社会问题,如抑郁、愤怒、糖尿病相关的苦恼、焦虑、进食异常和认知功能损害。

(十四)低血糖

(1)对尚有意识的低血糖患者,首选治疗是葡萄糖(15~20 g),也可用任何形式的含有葡萄糖的碳水化合物。如果治疗15 min后的自我血糖检测(SMBG),显示持续的低血糖,需要重复该治疗。一旦自我血糖检测正常,患者应该进行一次正常饮食或加餐,以预防低血糖复发。

(2)有严重低血糖风险的患者,应备存胰升糖素制剂,看护者或患者家属,应学习它的注射方法。胰升糖素的注射,不要求必须由专业人员给予。

(3)对于无症状低血糖或出现过一次或多次严重低血糖的患者,应建议提高血糖目标值,以尽量避免至少在近几周内再次发生低血糖,这样可减少低血糖昏迷,并减少未来低血糖发作的风险。

(十五)免疫接种

(1)所有年龄 ≥ 6 个月的糖尿病患者,每年应接种流感疫苗。

(2)所有年龄 ≥ 2 岁的糖尿病患者,应该接种肺炎球菌多糖疫苗。如果疫苗接种时间间隔超过5年或年龄 ≥ 64 岁、以前接种过疫苗的患者,推荐再接种一次。其他再接种指征还包括:肾病综合征、慢性肾病及应用免疫抑制剂后。

(十六)血压升高/血压控制

1. 筛查和诊断

糖尿病患者每次常规就诊均应测量血压。收缩压 ≥ 130 mmHg或舒张压 ≥ 80 mmHg的患者,应该在另一天确认血压是否升高。重复测试收缩压 ≥ 130 mmHg或舒张压 ≥ 80 mmHg可以确认血压升高。

2. 目标

(1)糖尿病患者收缩压应该控制在130 mmHg以下。

(2)糖尿病患者舒张压应该控制在80 mmHg以下。

3. 治疗

(1)收缩压130~139 mmHg或者舒张压80~89 mmHg的患者,应单独接受生活方式治疗最多3个月,如果血压仍然不达标,应给予药物治疗。

(2)诊断或随访时更严重的高血压患者(收缩压 ≥ 140 mmHg或者舒张压 ≥ 90 mmHg),应该在接受生活方式治疗外,接受药物治疗。

(3)高血压的生活方式治疗包括:如果超重,应该减轻体重;给予减肥模式的膳食方案,包括减少钠摄入、增加钾摄入、适度饮酒和增加体力活动。

(4)糖尿病合并高血压患者的药物治疗方案,应该包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),或者血管紧张素II受体阻断剂(ARB)。如果其中的一种不能耐受,应以另一种代替。如果血压仍然未达标、患者肾小球滤过率 $GFR \geq 30$ ml/(min $\cdot$ 1.73 m²)时,应该加用噻嗪类利尿剂,当患者 $GFR < 30$ ml/(min $\cdot$ 1.73 m²)时,应加用袢利尿剂。

(5)常需要多种药物联合治疗(2种或者更多种最大剂量的药物),才能达到血压控制目标。

(6)如果使用了ACEI、ARB或者利尿剂,应该密切监测肾脏功能和血清钾水平。

(7)有糖尿病和慢性高血压的妊娠者,建议血压目标值为(110~129)/(65~79) mmHg,这样可能对母亲长期健康有益,并且能减少胎儿生长受损。妊娠期间,AECI和ARB均属禁忌。

(十七)血脂异常及其治疗

1. 筛查

在大多数成人患者中,筛查空腹血脂谱至少每年一次。血脂值处于低危范围[LDL-C<2.59 mmol/L(100 mg/dl),HDL-C>1.3 mmol/L(50 mg/dl)和三酰甘油<1.7 mmol/L(150 mg/dl)]的成人,血脂可以每两年测定一次。

2. 治疗推荐与控制目标

(1)生活方式改变:应强调减少饱和脂肪酸、反式脂肪酸、胆固醇的摄取;增加 ω -3脂肪酸、膳食纤维和植物固醇的摄取;减肥(如果有指征);增加体力活动。这样的生活方式改变应被推荐用于改善糖尿病患者的血脂谱。

(2)所有下列糖尿病患者,无论基线血脂水平如何,在生活方式干预基础上,都建议加用他汀类调脂药:

①有明显的心血管病变(CVD)。

②没有CVD,但是年龄超过40岁,并具有一个或一个以上CVD危险因素。

(3)除以上情况外的低风险患者(如没有明显的CVD及年龄在40岁以下),如果患者LDL-C持续超过2.6 mmol/L(100 mg/dl),或多个CVD危险因素,应考虑在生活方式干预的基础上,加用他汀类调脂药。

(4)没有明显CVD的患者,LDL-C的基本目标是<2.6 mmol/L(100 mg/dl)。

(5)有明显CVD的患者,LDL-C目标应该<1.8 mmol/L(70 mg/dl),使用高剂量的他汀类调脂药是一种选择。

(6)如果药物治疗的患者,在最大可耐受剂量的他汀类调脂药治疗下,仍然没有达到以上治疗目标,使LDL-C比基线降低30%~40%,也是可接受的选择。

(7)建议控制三酰甘油水平<1.7 mmol/L(150 mg/dl),HDL-C男性>1.0 mmol/L(40 mg/dl),女性>1.3 mmol/L(50 mg/dl)。但是,以LDL-C水平为目标的他汀类调脂药治疗,依然是首先推荐的治疗策略。

(8)如果使用最大可耐受剂量的他汀类调脂药,仍然不能达标,可考虑联用他汀和其他调脂药,来达到降血脂目标。

(9)妊娠期间禁忌使用他汀类调脂药治疗。

3. 抗血小板药物

(1)在心血管风险增加(10年风险>10%)的1型或2型糖尿病患者中,可以考虑阿司匹林治疗(75~162 mg/d)作为一级预防策略。这包括年龄>50岁的男性或年龄>60岁的女性,同时至少还有一个主要危险因素(CVD家族史、高血压、吸烟、血脂异常或蛋白尿)。

(2)对于低风险的患者,如男性<50岁或女性<60岁、同时没有其他主要危险因素,目前没有足够的证据推荐将阿司匹林用于一级预防。在这一年龄组中,如果患者有多个其他风险因素,需要依靠临床判断对阿司匹林的应用。

(3)急性冠状动脉综合征后,采用阿司匹林(75~162 mg/d)联合氯吡格雷(75 mg/d),治疗至少1年是合理的。

4. 戒烟

(1)建议所有患者都应戒烟。