

• 综述 •

## 从 2015 美国糖尿病协会《糖尿病医学诊疗标准》看降糖药物治疗新进展

陆菊明

(解放军总医院内分泌科, 北京 100853)

**【摘要】**美国糖尿病协会发表的 2015《糖尿病医学诊疗标准》在 2014 版的基础上根据糖尿病领域最新的和最受关注的研究进展结果进行了修改。笔者将对该版诊疗标准中降糖药物治疗的更新内容做一简要解读, 以便临床医师、药师了解 2 型糖尿病药物治疗的最新进展, 对临床工作有所助益。

**【关键词】**糖尿病; 糖尿病医学诊疗标准; 药物治疗

**【中图分类号】** R977.15

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)04-0001-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.04.001

### Update on hypoglycemic agent therapy in Standards of Medical Care in Diabetes (2015) published by ADA

LU Ju-ming

(Department of Endocrinology, Chinese PLA, Beijing 100853, China)

**【Abstract】** Standards of Medical Care in Diabetes - 2015<sup>1</sup> published by American Diabetes Association this year is an amendment of 2014 edition based on results from the latest and essential researches. This article intends to interpret the updates of pharmacotherapy for type 2 diabetes in this Standard, so as to be referred by clinicians and pharmacists.

**【Keywords】** diabetes mellitus; Standards of Medical Care in Diabetes; medication

作为一种非传染性慢性疾病, 糖尿病已成为一个巨大且越来越突出的全球健康问题。据国际糖尿病联盟 (IDF) 估计, 目前全球有 3.28 亿人患有糖尿病, 3.16 亿人为糖尿病前期 (易患糖尿病人群)。到 2035 年, 全球糖尿病患者人数可能高达 5.92 亿。不断攀升的糖尿病患病率不仅对人们生命健康带来威胁, 也给社会带来沉重的经济负担。仅 2013 年全球即有约 510 万人死于糖尿病, 糖尿病相关的治疗费用高达 5 480 亿美元<sup>[1]</sup>。在如此严峻的形势下, 糖尿病管理已成为当前公共卫生健康的核心问题。

美国糖尿病协会 (ADA) 发布的《糖尿病医学诊疗标准》<sup>[2]</sup>, 旨在为美国的医务工作者、科研人员、广大患者等提供糖尿病治疗目标、策略和疗效评估方法。该诊疗标准建立在循证医学和专家共识基础之上, 且每年都会根据糖尿病领域最新的和最受关

注的研究进展结果加以修改完善。2015 年新发布的诊疗标准, 在 2014 版的基础上, 在糖尿病筛查、降糖药物治疗、冠心病风险管理、特殊人群糖尿病管理等方面做出了大幅更新。笔者将对该版诊疗标准中降糖药物治疗的更新内容做一简要解读。

#### 1 降糖治疗路径

本版诊疗标准延续以往的阶梯式治疗路径, 推荐根据 HbA1c 控制水平逐渐增加用药种类。

在生活方式干预基础上, 二甲双胍仍是推荐的一线治疗药物。如果患者对二甲双胍不耐受或有禁忌证, 则采用磺脲类、噻唑烷二酮、DPP-4 抑制剂、SGLT2 抑制剂、GLP-1 受体激动剂及胰岛素这 6 种二线降糖药物中的 1 种作为起始药物治疗。

若治疗 3 个月 HbA1c 未达标, 则考虑增加 1

【收稿日期】 2015-06-15

【作者简介】 陆菊明, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 糖尿病流行病学, 糖尿病前期的干预, 糖尿病血管并发症的发病机制, Tel: (010) 55499201, E-mail: lujuming301@126.com

种二线降糖药物。

此外,新版诊疗标准也借鉴了美国临床内分泌医师学会(AACE)指南中根据HbA<sub>1c</sub>水平起始单药/两药治疗的方法:对HbA<sub>1c</sub> ≥ 9.0%的患者,可考虑起始两药联合治疗;当血糖 ≥ 300~350 mg/dL (≥ 16.7~19.4 mmol/L) 和(或)HbA<sub>1c</sub> ≥ 10%~12%,尤其是出现症状或显著代谢异常(如酮症)时,则考虑二甲双胍联合胰岛素或GLP-1受体激动剂治疗。

由于糖尿病患者之间存在较大的个体差异,因此在降糖药物的选择上,应遵照以患者为中心的原则,结合患者的病程、合并症、期望寿命等个体情况,从疗效、低血糖风险、对体重的影响、不良反应、费用等多个角度对降糖药物进行综合性评估,兼顾有效性和安全性,以选择适合的个体化降糖治疗方案。

DPP-4抑制剂, GLP-1受体激动剂及SGLT-2抑制剂是近年来应用于临床的新型降糖药物,具有较好的疗效和安全性,随着临床应用经验和循证证据的不断积累,在ADA指南中的推荐地位也不断提升,下面将对其逐一进行阐述。

## 2 新型降糖药物

### 2.1 DPP-4抑制剂

DPP-4抑制剂主要通过抑制DPP-4酶对肠促胰岛素,尤其是胰高糖素样肽-1(GLP-1)的降解,提高循环中活性GLP-1的浓度,从而以葡萄糖依赖的方式调节胰岛素和胰高糖素分泌,达到改善血糖控制的目的<sup>[3]</sup>。

临床研究<sup>[4]</sup>显示, DPP-4抑制剂单药治疗可降低HbA<sub>1c</sub> 0.4%~1.0%,联合治疗可降低HbA<sub>1c</sub> 0.7%~1.2%。多个临床随机对照研究和荟萃分析显示,二甲双胍单药治疗控制不佳的2型糖尿病患者,加用DPP-4抑制剂和加用磺脲类药物的疗效相当<sup>[5]</sup>。另外,值得注意的是, DPP-4抑制剂降糖疗效与基线HbA<sub>1c</sub>水平相关,基线HbA<sub>1c</sub>水平越高,降糖效果越显著<sup>[6]</sup>。

DPP-4抑制剂的耐受性良好,低血糖风险低,不良反应为荨麻疹等过敏性症状。在胰腺安全性方面,目前没有证据显示该类药物增加胰腺炎或胰腺癌风险,但对于既往有胰腺炎历史的患者,不推荐使用该类药物。在心血管安全性方面,沙格列汀的SAVOR-TIMI53研究、阿格列汀的EXAMINE研究和西格列汀的TECOS研究均显示, DPP-4抑制剂用于2型糖尿病合并心脑血管高危因素的患者,

与加用安慰剂组相比,不增加心血管事件风险<sup>[7-9]</sup>。但关于其与心衰住院风险,目前尚存争议。

与传统胰岛素促泌剂相比, DPP-4抑制剂具有更贴合糖尿病病理机制的α/β细胞双重调节作用:葡萄糖浓度依赖性地诱导胰腺β细胞分泌和合成胰岛素,抑制α细胞分泌胰高血糖素,在有效降低血糖的同时不增加低血糖发生。此外, DPP-4抑制剂不增加体重,不良反应较少。有鉴于此,2012年发表的美国糖尿病学会与欧洲糖尿病研究学会(ADA / EASD)联合立场声明首次将DPP4抑制剂列入治疗路径,尤其当治疗目标为避免低血糖或体重增加时, DPP-4抑制剂是特别推荐药物之一。2015年诊疗标准沿用了以上推荐。

对于2型糖尿病患者的院内血糖管理,2015诊疗标准指出DPP-4抑制剂可能具有应用价值。该推荐主要基于一项评估西格列汀在2型糖尿病内科及手术患者中的疗效和安全性的多中心、开标、随机对照研究。该研究证明DPP-4抑制剂西格列汀单药或联合基础胰岛素治疗普通内科或手术的2型糖尿病患者安全有效,且能显著减少日均胰岛素剂量<sup>[10]</sup>。

### 2.2 GLP-1受体激动剂

GLP-1受体激动剂是一类可以与GLP-1受体结合,产生各种GLP-1受体激动后效应的多肽。其结构经过修饰,不易被DPP-4酶剪切失活,在体内有更长的半衰期。由于其浓度往往高于GLP-1生理浓度, GLP-1受体激动剂不仅具有葡萄糖依赖性调节胰岛素和胰高糖素分泌的作用,还可以延缓胃排空,降低食欲增加饱腹感,从而降低体重。此外,在实验研究中发现具有抑制β细胞凋亡,改善糖尿病患者β细胞功能;提高外周肌肉对胰岛素的敏感性;保护和改善心脏功能等多种作用。与传统降糖药物相比, GLP-1受体激动剂对糖尿病患者的病机干预更为全面。

在1项共纳入39项RCT研究17 860例T2DM患者的Meta分析中,比较不同治疗药物联合二甲双胍治疗HbA<sub>1c</sub>、低血糖和体重影响。分析结果显示, GLP-1受体激动剂与胰岛素降糖疗效相当,且低血糖风险更低,能显著减轻患者体重<sup>[11]</sup>。另一项纳入7项研究<sup>[12]</sup>荟萃分析显示, GLP-1受体激动剂相比其他降糖药物,达到HbA<sub>1c</sub> < 7.0%且无低血糖和体重增加的患者比例更高。

CONFIDENCE研究评估了艾塞那肽、胰岛素

和吡格列酮治疗新诊断患者的降糖疗效，结果<sup>[13]</sup>显示，艾塞那肽可降低 HbA1c 1.8%，与胰岛素相当(HbA1c 1.7%)，显著优于吡格列酮(HbA1c 1.5%， $P<0.001$ )。在降糖作用之外，艾塞那肽还可以改善  $\beta$  细胞功能，降低甘油三酯、血压水平。同时研究显示，GLP-1 受体激动剂具有舒张血管、改善内皮功能、减轻炎症反应的作用，对中枢神经系统具有的潜在保护作用也引起广泛关注和研究。

GLP-1 受体激动剂常见的副作用为胃肠道症状(如恶心、呕吐等)，主要见于初始治疗时，症状可随治疗时间延长逐渐减轻。心血管安全性方面，在 2015 年 ADA 会议上公布的 ELIXA 研究达到了非劣效终点，证明对于合并急性心血管事件高危风险的 2 型糖尿病成人患者，与对照组相比，利司那肽不增加心血管事件风险<sup>[14]</sup>。在胰腺安全性方面，目前没有证据显示该类药物增加胰腺炎或胰腺癌风险，但对于既往有胰腺炎历史的患者，不推荐使用该类药物。对于有甲状腺髓样癌(MTC)既往史或家族史患者以及 2 型多发性内分泌肿瘤综合征患者(MEN 2)不得使用利拉鲁肽。

2015 诊疗标准建议，“如果最大耐受剂量的口服单药治疗 3 个月不能达到或维持 HbA1c 目标，可加用第 2 种口服药物、GLP-1 受体激动剂或基础胰岛素；胰岛素治疗 3 个月后，空腹血糖达标但 HbA1c 仍高于正常，应调整胰岛素方案，加用 GLP-1 受体激动剂或餐时胰岛素。”

对于 2 型糖尿病患者的院内血糖管理，2015 诊疗标准参考了一项在 40 例年龄  $\geq 18$  岁，血糖水平为 140~400 mg/dL 的心脏重症监护室(CICU)患者中评估静脉注射艾塞那肽控制血糖的可行性、疗效及安全性的前瞻性、单中心、开放式、非随机化

研究。该研究证实，静脉注射艾塞那肽降低 CICU 患者血糖水平安全有效、耐受性好<sup>[15]</sup>。因此，GLP-1 受体激动剂对于 2 型糖尿病患者的院内血糖管理具有一定的价值。

### 2.3 钠-葡萄糖协同转运体-2(SGLT-2)抑制剂

健康人体肾脏每天滤过 160~180 g 的葡萄糖，而滤过的葡萄糖几乎全部在近端肾小管被重吸收。SGLT-2 抑制剂主要通过抑制近端肾小管 SGLT-2 对葡萄糖的重吸收，降低肾糖阈，增加尿糖排出，从而降低血糖。由于 SGLT-2 抑制剂的降糖作用不依赖于胰岛素，其疗效不受  $\beta$  细胞功能或胰岛素抵抗影响，可被应用于 2 型糖尿病的任何阶段，甚至在  $\beta$  细胞胰岛素分泌功能严重衰退之后。

因此，2015 诊疗标准首次将 SGLT-2 抑制剂列入二线治疗药物之一，并指出 SGLT-2 抑制剂可降低 HbA1c 0.5%~1.0%，在与磺脲类等口服降糖药的头对头随机对照研究中，SGLT-2 抑制剂显示出相似的 HbA1c 降低效力，且低血糖风险较低<sup>[16]</sup>。但由于该类药物的作用机制依赖于肾小球滤过率，其疗效在  $eGFR < 45\sim 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$  的患者中下降，因此不推荐用于此类人群。

除降低血糖、改善糖毒性外，SGLT-2 抑制剂还可减轻体重、降低血压、降低血尿酸水平和白蛋白尿。治疗 6~12 个月可减轻体重约 2 kg，降低收缩/舒张压约 2~4/1~2 mmHg<sup>[16]</sup>。

SGLT-2 抑制剂的主要不良反应为泌尿、生殖道感染，女性高于男性。但感染多为轻、中度，经标准治疗可治愈。此外，由于 SGLT-2 抑制剂可致渗透性利尿，对于老年人、应用利尿剂的患者应谨慎，以避免血容量下降相关的不良反应。

3 种新型降糖药物特征见表 1。

表 1 3 种新型降糖药物特征比较

项目	DPP-4 抑制剂	GLP-1 受体激动剂	SGLT-2 抑制剂
药物名称	西格列汀\沙格列汀\维格列汀 <sup>1)</sup> 阿格列汀\利格列汀	艾塞那肽/艾塞那肽周制剂/利拉鲁肽/阿必鲁肽/利司那肽/度拉糖肽	卡格列净/达格列净/艾格列净
作用机制	抑制 DPP-4 酶活性，增加肠促胰素(GLP-1, GIP)浓度	激动 GLP-1 受体	抑制近端肾小管 SGLT-2
主要生理作用	↑胰岛素分泌(葡萄糖依赖性)； ↓胰高糖素分泌(葡萄糖依赖性)	↑胰岛素分泌(葡萄糖依赖性)； ↓胃排空；↑饱腹感	抑制肾脏葡萄糖重吸收，增加尿糖
优点	低血糖少见；耐受性好	低血糖少见；↓餐后血糖波动； ↓心血管危险因素	低血糖少见；↓体重；↓血压； 可在 2 型糖尿病任何阶段应用
缺点	荨麻疹等皮肤症状；？急性胰腺炎；？心衰住院风险	胃肠道副作用(恶心/呕吐/腹泻)； ？急性胰腺炎；动物模型显示甲状腺髓样癌风险； 需注射；使用需经过培训	生殖系统感染；泌尿系统感染； 血容量下降/低血压/头晕；LDL-c

注：<sup>1)</sup> 维格列汀未在美国上市。



### 3 小结

随着对糖尿病病理机制了解的深入和糖尿病治疗循证证据的积累,“以患者为中心”的糖尿病管理理念已深入人心。笔者介绍的3类新型降糖药物(DPP-4抑制剂, GLP-1受体激动剂和SGLT-2抑制剂)都兼顾了降糖有效性和安全性,且具有降糖以外的多种获益,因此在诊疗标准中的地位不断提升。虽然关于这些药物尚有一些争议有待更多数据揭示,但相信这些新型降糖药物能为糖尿病管理的优化带来新的选择。

#### 【参考文献】

- [1] Federation International Diabetes, IDF Diabetes Atlas[M]. 6th ed. 2013: Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.
- [2] Association American Diabetes, Standards of Medical Care in Diabetes—2015[J]. Diabetes Care, 2015, 38 (Suppl1):S1-S2.
- [3] Deacon C F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review[J]. Diabetes Obes Metab, 2011. 13(1): 7-18.
- [4] Baetta R, Corsini A. Pharmacology of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: similarities and differences[J]. Drugs, 2011. 71(11): 1441-1467.
- [5] Scheen A J, Paquot N. Gliptin versus a sulphonylurea as add-on to metformin[J]. Lancet, 2012, 380(9840): 450-452.
- [6] Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Baseline glycemic parameters predict the hemoglobin A1c response to DPP-4 inhibitors: meta-regression analysis of 78 randomized controlled trials with 20,053 patients[J]. Endocrine, 2014, 46(1):43-51.
- [7] Scirica B M, Bhatt D L, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1317-1326.
- [8] White W B, Cannon C P, Heller S R, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1327-1335.
- [9] Green J B, Bethel M A, Armstrong P W, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015[Epub ahead of print].
- [10] Umpierrez G E, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study[J]. Diabetes Care, 2013, 36(11): 3430-3435.
- [11] Liu S C, Tu Y K, Chien M N, et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(9): 810-820.
- [12] Zinman B, Schmidt W E, Moses A, et al. Achieving a clinically relevant composite outcome of an HbA1c of <7% without weight gain or hypoglycaemia in type 2 diabetes: a meta-analysis of the liraglutide clinical trial programme[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(1): 77-82.
- [13] Xu W, Bi Y, Sun Z, et al. Comparison of the effects on glycaemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients of treatment with exenatide, insulin or pioglitazone: a multicentre randomized parallel-group trial (the CONFIDENCE study)[J]. J Intern Med, 2015, 277(1): 137-150.
- [14] Riddle Matthew C, Pfeffer M A. The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome—The Results of ELIXA. American Diabetes Association 75th Scientific Sessions[R]. 2015: Boston, MA.
- [15] Abuannadi M, Kosiborod M, Riggs L, et al. Management of hyperglycemia with the administration of intravenous exenatide to patients in the cardiac intensive care unit[J]. Endocr Pract, 2013, 19(1): 81-90.
- [16] Inzucchi S E, Bergensal R M, Buse J B, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(1): 140-149.