

·指南与共识·

中国 1 型糖尿病胰岛素治疗指南

中华医学会糖尿病学分会

中国 1 型糖尿病(T1DM) 现况
与规范胰岛素治疗的必要性

一、中国 T1DM 患者生存状况

(一)中国 T1DM 患者血糖达标率低

2003 年北京地区儿童青少年糖尿病控制管理状况调查研究显示,平均年龄 12 岁的 T1DM 患者平均糖化血红蛋白(HbA_{1c})为 9.8%,在西太平洋地区各国家和地区排名中位列第 9,血糖控制不良者占 64.2%^[1]。2004 年上海地区儿童青少年糖尿病血糖控制调查发现,15 岁以前发病患者平均 HbA_{1c} 为 8.9%^[2]。来自广东省 T1DM 转化医学研究 2011 年的数据显示,年龄中位数 29.6 岁的 T1DM 患者平均 HbA_{1c} 为 8.6%^[3]。2013 年北京地区 T1DM 儿童血糖控制管理状况研究显示,18 岁以下患者平均 HbA_{1c} 为 8.5%,血糖控制达标率仅 15.0%^[4]。2013 年重庆、武汉、成都地区的 T1DM 儿童青少年生存质量调查及分析发现,12 岁以上青少年 HbA_{1c}>7.5% 者占 39.3%^[5]。我国上述调查观察的患者数量较少,虽然不能完全反映实际情况,但已显示与 2009 年美国“SEARCH for Diabetes in Youth”研究调查中 20 岁以下 T1DM 患者 HbA_{1c} 达标率为 44.4%、平均 HbA_{1c} 水平为 8.18% 相比,有一定差距^[6]。

(二)中国 1 型糖尿病患者急慢性并发症发生率高

2002 年美国一项 T1DM 急性并发症调查研究显示,T1DM 患者糖尿病酮症酸中毒(DKA)的发生率为 8/100 次人年,严重低血糖事件的发生率为 19/100 次人年^[7]。美国 Joslin 糖尿病中心“50 年奖章”项目随访的 351 例 50 年以上病程的 T1DM 患者中有超过 40% 的患者未合并糖尿病相关并发症^[8]。而广东省 T1DM 转化医学研究的调查显示,T1DM 患者的 DKA 发生率达 26.4 次/100 人年^[9]。另一项针

对西太平洋地区 T1DM 患者的流行病学调查研究也表明,中国大陆地区 T1DM 患者的低血糖事件发生率高达 38.8 次/100 人年,且微血管并发症发生率位于各地区前列^[10]。

(三)中国 T1DM 患者寿命短

美国 Joslin 糖尿病中心“50 年奖章”项目在 1997 至 2007 年间共招募到 443 例病程长于 50 年的 T1DM 患者,而 2012 年由中华医学会糖尿病学分会启动的“呵护生命,携手同行”T1DM 患者关爱项目招募的病程 30 年以上的 T1DM 患者仅为 105 例^[8]。

二、中国 T1DM 胰岛素治疗方案与国外差异

中国 3C 研究发现,国际倡导的“基础+餐时”胰岛素强化治疗方案在我国应用率低,接受调查的 764 例 T1DM 患者,仅 34.7% 使用每日注射 4 次的基础加餐时胰岛素治疗方案,而有 45.0% 采用每日 2 针的胰岛素治疗方案,且使用每日 2 次注射方案者以儿童、青少年居多^[11]。广东省 T1DM 转化医学研究对 1 270 例入组患者的分析显示,仅有 12.5% 的患者使用胰岛素泵治疗,34.3% 的患者使用每日注射 4 次的基础加餐时胰岛素治疗方案^[9]。西太平洋地区 T1DM 流行病学调查显示,我国胰岛素治疗以每日 2 次方案者居多(占 67.9%),持续皮下胰岛素输注(CSII)使用率较低(4.7%),与西方国家相比有显著差距^[10,12]。

三、规范中国 T1DM 胰岛素治疗的必要性

规范我国 T1DM 胰岛素治疗,有利于患者达到良好的血糖控制,减少血糖波动,降低低血糖和糖尿病并发症的风险,提高患者生活质量、延长寿命。本指南根据中国 T1DM 特点,参考国际主流指南、大型临床研究结果,对胰岛素类型和胰岛素治疗方案的选择、胰岛素剂量的确定和调整策略、血糖监测和评估的方法等方面做出相应的规范和指导。

胰岛素类型

一、按制剂来源分类

分为动物胰岛素、人胰岛素、人胰岛素类似物。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.10.005

通信作者:郭立新, Email: glx1218@163.com; 杨涛, Email: yangt@njmu.edu.cn

二、按作用时间分类

1. 胰岛素:短效胰岛素,也称常规胰岛素;中效胰岛素,如中性鱼精蛋白胰岛素。长效胰岛素,如鱼精蛋白锌胰岛素。

2. 胰岛素类似物:速效胰岛素类似物,包括赖脯胰岛素、门冬胰岛素和谷赖胰岛素。长效胰岛素类似物,目前国内有甘精胰岛素和地特胰岛素。

常规胰岛素是目前广泛使用的静脉输注胰岛素剂型,速效胰岛素类似物可静脉输注,但评估和注意事项较多,未被广泛推荐。中效胰岛素、长效胰岛素及其类似物只能用于皮下注射,不能用于静脉输注(表1)。

T1DM 胰岛素治疗

一、T1DM 胰岛素治疗原则^[13-21]

1. T1DM 患者因自身胰岛素分泌绝对缺乏,完全或部分需要外源性胰岛素替代以维持体内糖代谢平衡和生存。

2. T1DM 患者胰岛功能差,需要通过外源性胰岛素以模拟生理性胰岛素分泌方式进行胰岛素补充,基础加餐时胰岛素治疗是 T1DM 首选胰岛素治疗方案。

3. 应用基础加餐时胰岛素替代治疗,尽可能避免低血糖的前提下使血糖达标,能够降低 T1DM 远期并发症发生率。

4. 建议胰岛素治疗方案应个体化,方案的制定需兼顾胰岛功能状态、血糖控制目标、血糖波动幅度与低血糖发生风险。

5. 基础加餐时胰岛素替代治疗方法包括每日多次胰岛素注射(multiple daily injection, MDI)和持续皮下胰岛素输注(CSII)。

二、T1DM 胰岛素治疗方案

(一)MDI

基础胰岛素可通过中效胰岛素、长效胰岛素或长效胰岛素类似物给予,餐时胰岛素可通过短效胰岛素、或速效胰岛素类似物给予(表2)。与中效胰岛素相比,长效胰岛素类似物空腹血糖控制更好,夜间低血糖发生风险更低。

(二)CSII

1. 采用人工智能控制的胰岛素输入装置,持续皮下胰岛素输注短效胰岛素或速效胰岛素类似物提供基础和餐时胰岛素,可模拟生理性胰岛素分泌模式。

2. 中效胰岛素、长效胰岛素、长效胰岛素类似物及预混胰岛素不能用于持续皮下胰岛素输注。

3. 速效胰岛素类似物吸收快、起效迅速,在持续皮下胰岛素输注中更具优势。

4. 胰岛素泵使用适应证:(1)MDI 方案血糖控制不理想者;(2)频发低血糖和/或发生无症状低血糖者;(3)妊娠糖尿病患者;(4)对胰岛素极度敏感者(胰岛素泵比皮下注射更精确);(5)既往发生过黎明现象者(此类患者可通过提高基础胰岛素量来对抗清晨高血糖);(6)因神经病变、肾病、视网膜病变等糖尿病并发症或根据病情需要加强血糖管理者;(7)实施 MDI 方案的患者有意愿且有良好的自我管理能力的,包括频繁的自我血糖监测、碳水化合物计算、胰岛素剂量调整。

三、胰岛素初始剂量

(一)MDI 方案

1. 初始 MDI 方案:(1)体重在成年理想体重正负 20% 以内的 T1DM,若无特殊情况每日胰岛素需要总量 0.4~0.8 U/kg,每日总量也可以最小剂量 12~18 U 起始;儿童根据年龄、体重及血糖情况酌情处理。(2)每日胰岛素基础量=全天胰岛素总量×

表 1 常用胰岛素药代动力学特点

胰岛素种类		起效时间	达峰时间	持续时间
胰岛素				
短效	普通胰岛素(人/动物)	30~60 min	2~4 h	6~8 h
中效	中性鱼精蛋白胰岛素(人)	2.5~3 h	5~7 h	13~16 h
长效	鱼精蛋白锌胰岛素(人)	3~4 h	8~10 h	长达 20 h
胰岛素类似物				
速效	赖脯胰岛素	10~15 min	1~1.5 h	3~5 h
	门冬胰岛素	10~15 min	1~2 h	3~5 h
	谷赖胰岛素	10~15 min	1~2 h	3~5 h
长效	甘精胰岛素	2~3 h	无峰	长达 30 h
	地特胰岛素	2~3 h	6~8 h	长达 24 h

表 2 1 型糖尿病每日多次胰岛素注射方案

方案	早餐前	中餐前	晚餐前	睡前
方案 1	短效/速效	短效/速效	短效/速效	中效/长效
方案 2	短效/速效	短效/速效	短效/速效	长效类似物
方案 3	短效/速效+中效/长效	短效/速效	短效/速效	中效/长效

(40%~60%), 长效胰岛素一般 1 次注射, 中效胰岛素可每日 1 次或每日 2 次注射。(3) 每日餐时量一般按餐时总量的 35%、30%、35% 分配在早中晚餐前。

2. CSII 方案改换 MDI 方案^[22]: (1) 1 天胰岛素总量(U)=现用胰岛素剂量总和(U)(部分患者每日胰岛素总剂量需要增加 10%~20%)。 (2) 3 次餐前短效或速效胰岛素加睡前 1 次中效胰岛素治疗方案: 早餐前胰岛素剂量=CSII 早餐前大剂量+早餐前至午餐前的基础输注率总和, 中餐前胰岛素剂量=CSII 中餐前大剂量+中餐前至晚餐前的基础输注率总和, 晚餐前胰岛素剂量=CSII 晚餐前大剂量+晚餐前至睡前的基础输注率总和, 睡前中效胰岛素剂量=睡前至次日早餐前的基础输注率总和。 (3) 3 次餐前短效或速效胰岛素加睡前 1 次长效胰岛素类似物治疗方案: 早餐前胰岛素剂量=CSII 早餐前大剂量, 中餐前胰岛素剂量=CSII 中餐前大剂量, 晚餐前胰岛素剂量=CSII 晚餐前大剂量, 睡前长效胰岛素类似物剂量大约相当于 CSII 全天基础输注率总和。 (4) 3 次餐前短效或速效胰岛素, 早餐前及睡前各加 1 次中效胰岛素治疗方案: 早餐前胰岛素剂量=CSII 早餐前大剂量, 早餐前中效胰岛素剂量=CSII 早餐前至晚餐前胰岛素的基础输注率总和, 中餐前胰岛素剂量=CSII 中餐前大剂量, 晚餐前胰岛素剂量=CSII 晚餐前大剂量+晚餐前至睡前的基础输注率总和, 睡前中效胰岛素剂量=睡前至次日早餐前的基础输注率总和。

(二) CSII 方案^[22]

(1) 初始 CSII 方案的患者 1 天胰岛素总量(U)=体重(kg)×(0.4~0.5) U/kg; (2) 由 MDI 转换为 CSII 方案: MDI 方案的患者 1 天胰岛素总量(U)=用泵前胰岛素用量(U)×(70%~100%); (3) 每日基础量=全天胰岛素总量×(60%~40%), T1DM 常规分为 6 或更多个时间段, 以尽量减少或避免低血糖事件, 或根据血糖情况分段设置基础输注率; (4) 餐时追加量=全天胰岛素总量×(40%~60%), 根据早中晚三餐比例一般按 1/3、1/3、1/3 或 1/5、2/5、2/5 分配, 之后根据血糖监测结果调整。

四、特殊情况下的胰岛素治疗

T1DM 自然病程中胰岛功能衰竭速度存在个体差异, 胰岛素治疗根据患者胰岛功能的衰竭程度和对胰岛素的敏感性差异, 遵循个体化原则。

(一) T1DM 蜜月期

1. 初诊 T1DM 患者经胰岛素规范治疗后可出现受损的胰岛功能部分缓解期, 可短期停用胰岛素, 或每日使用很少量胰岛素治疗, 其血糖水平也能维持在接近正常或正常的范围内^[23-24], 此阶段称为 T1DM 蜜月期。在此阶段根据血糖监测情况, 可每日≤3 次小剂量胰岛素(包括预混胰岛素)注射, 但应以维持血糖达标为准。

2. T1DM 蜜月期仍应进行血糖监测, 对于出现血糖波动大、血糖不易控制, 需频繁调整胰岛素用量者建议及时评估患者胰岛功能并及时改用胰岛素强化治疗方案^[13-14, 17, 25]。

(二) 脆性糖尿病阶段

1. 脆性糖尿病阶段是指由于胰岛 β 细胞功能完全衰竭, 出现血糖巨幅波动, 高血糖与低血糖同日内交替出现, 频发不可预知的严重低血糖; 可发生酮症酸中毒; 糖尿病急慢性并发症的发生率及糖尿病相关的死亡率均较高^[26-28]。一定病程后 T1DM 可进入脆性糖尿病阶段, 少数进展迅速的 T1DM 在确诊时即可进入脆性糖尿病阶段。

2. 脆性糖尿病阶段的胰岛素治疗, 建议使用 CSII 方案^[26-28], 或速效胰岛素类似物联合长效胰岛素类似物方案。联合应用非促泌剂类的口服药可能有助于减轻血糖波动, 但尚缺少临床证据。

(三) 儿童青少年 T1DM

1. 儿童青少年 T1DM 可采用短效胰岛素、中效胰岛素或长效胰岛素进行方案组合, 近年来也有部分胰岛素类似物被中国食品药品监督管理局(CFDA)批准用于儿童和青少年糖尿病的治疗, 包括门冬胰岛素(2 岁以上)、赖脯胰岛素(12 岁以上)、地特胰岛素(6 岁以上)和甘精胰岛素(6~18 岁适应证获批过程中)。

2. 因特殊情况无法坚持基础加餐时胰岛素治疗方案的儿童青少年患者, 如短期使用预混胰岛素治疗, 必须加强血糖监测、及时根据血糖情况重新调整胰岛素治疗方案, 避免长期血糖不达标带来的各种急、慢性并发症。

3. 青春期患者为维持正常生长发育, 应保证足够能量摄入, 此时可适当增加胰岛素用量。

4. 进入青春期后, 体内性激素、生长激素等胰

胰岛素拮抗激素分泌增多,胰岛素需要量增加;血糖水平较青春期前明显升高且波动较大,需要加强血糖监测,适时调整胰岛素治疗方案。

(四)T1DM 合并妊娠

1.T1DM 合并妊娠可采用短效胰岛素、中效胰岛素或长效胰岛素进行方案组合,或使用胰岛泵治疗。目前经 CFDA 批准可用于妊娠糖尿病和糖尿病合并妊娠患者的胰岛素类似物制剂是门冬胰岛素和地特胰岛素。

2.T1DM 女性患者无论在妊娠前、妊娠期及产后都应保证充足的营养和良好的血糖控制。

3.妊娠时胎盘分泌的孕激素、雌激素有拮抗胰岛素作用,胎盘分泌的胰岛素酶使血液中胰岛素水平和活性降低,妊娠中后期胰岛素需要量,尤其是日间胰岛素需要量增加。随着胎盘娩出,拮抗胰岛素的激素及破坏胰岛素的酶急剧减少或消失,分娩后患者胰岛素的需要量快速减少,一般分娩后 2~3 d 胰岛素可减量至原量的 1/3~1/2。

(五)其他特殊情况

1.T1DM 超重或肥胖者存在胰岛素抵抗,胰岛素需要量增加,必要时可联合二甲双胍(10 岁以下儿童禁用)。

2.T1DM 合并感染和处于应急状态时,胰岛素需要量增加。

3.T1DM 患者禁食时,仍然需要基础胰岛素补充,之后根据进食和血糖逐渐恢复并调整餐时胰岛素。

4.肾功能衰竭者根据血糖监测结果适当减少胰岛素用量。

五、影响胰岛素作用的因素^[29]

(一)影响胰岛素作用的常见因素

若患者血糖控制不理想,应考虑下列因素的可能^[13-14]:(1)注射方法和注射部位是否正确;(2)自我血糖监测是否规范;(3)自我管理意识和技巧;(4)生活方式尤其是饮食和运动不规律;(5)心理与社会心理困境;(6)其他可能的原因,如胃轻瘫等。

(二)影响胰岛素作用的其他因素^[29]

1.拮抗胰岛素作用的因素

(1)糖皮质激素、促肾上腺皮质激素、胰高血糖素、雌激素、口服避孕药、甲状腺素、肾上腺素、噻嗪类利尿剂、苯妥英钠等可升高血糖浓度,合用时应调整胰岛素用量;(2)某些钙通道阻滞剂如可乐定、丹那唑、生长激素、肝素、H₂受体拮抗剂、吗啡等药物可改变糖代谢,使血糖升高,因此与上述药物合

用时,胰岛素应适当加量;(3)吸烟可通过释放儿茶酚胺而拮抗胰岛素的降糖作用,还能减少皮肤对胰岛素的吸收,因此吸烟的 T1DM 患者突然戒烟时应适当减少胰岛素用量。

2.协同胰岛素作用的因素

(1)雄激素、单胺氧化酶或抑制剂可增强胰岛素的降糖作用;(2)抗凝血药物、水杨酸盐、磺胺类药物及抗肿瘤药物甲氨蝶呤等可与胰岛素竞争结合血浆蛋白,从而使血液中游离胰岛素水平增高;(3)中等量至大量的乙醇可增强胰岛素引起的低血糖作用,引起严重、持续的低血糖,在空腹或肝糖原储备较少的情况下更易发生;(4)奎尼丁、氯喹、奎宁等可延缓胰岛素的降解,使血中胰岛素浓度升高从而加强其降糖作用;(5)血管紧张素转化酶抑制剂、溴隐亭、氯贝特、酮康唑、锂、茶碱、甲苯咪唑可通过不同方式直接或间接影响致血糖降低,胰岛素同上述药物合用时应适当减量;(6)奥曲肽可抑制生长激素、胰高血糖素及胰岛素的分泌,并使胃排空延迟及胃肠道蠕动减缓,引起食物吸收延迟,从而降低餐后高血糖,在开始使用奥曲肽时,胰岛素应适当减量,以后再根据血糖调整。

T1DM 血糖监测与评估

一、T1DM 血糖监测方法

血糖监测对反映降糖治疗的效果及指导治疗方案的调整有重要的意义。血糖监测方法包括应用血糖仪进行的自我血糖监测(SMBG)、动态血糖监测(CGM)和 HbA_{1c}的测定。其中 SMBG 是血糖监测的基本形式^[19,30]。

(一)SMBG^[12-15,19,30]

1.血糖达标者每天监测 4 次血糖(早餐前、中餐前、晚餐前、睡前)。

2.治疗开始阶段或出现以下情形时可增加 SMBG 频率至 7 次/d 或以上(包括进餐前后、睡前、运动前后、发生低血糖时):血糖控制不达标;强烈的血糖控制意愿而 HbA_{1c}未达标者;低血糖事件发生频率增加或对低血糖症状的感知降低;应激状态;备孕、孕期和哺乳期;处于特殊生活状态(如长时间驾驶、从事高危活动或外出旅游等)。

(二)HbA_{1c}监测^[13-15,19,30]

血糖控制良好的情况下,成人 T1DM 患者每 3~6 个月、儿童和青少年 T1DM 患者每 3 个月检测 1 次 HbA_{1c}。

(三)CGM 监测^[12-15,19,30]

1.CGM 监测是 SMBG 有益的补充,推荐有条件的患者血糖波动较大时进行 CGM 监测。

2.存在以下情况的 T1DM 患者强烈推荐采用 CGM 监测方案:(1)新生儿、婴幼儿、学龄前儿童、妊娠期血糖波动较大时;(2)有严重并发症或正在接受可能导致血糖波动的治疗者;(3)现阶段有无感知的低血糖、夜间低血糖、较高频率的低血糖事件(每周 2 次以上),严重影响生活者。

二、T1DM 血糖评估方法

(一)HbA_{1c} 达标

1.综合考虑每日活动量、良好血糖控制的意愿、发生并发症的可能性、合并症、低血糖发生频率和低血糖史等因素,为每个 T1DM 患者制定个体化的糖化目标。一般成人 T1DM 合理的 HbA_{1c} 控制目标是<7.0%。无低血糖、病程较短、预期寿命较长和无明显心脑血管并发症者建议目标更严格(<6.5%)。

2.年龄<18 岁的青少年患者 HbA_{1c} 目标为<7.5%。

3.其他特殊人群或情况下,血糖达标目标遵从个体化原则:老年患者如无并发症且预期寿命长者,HbA_{1c} 目标为<7.5%;合并轻中度并发症者 HbA_{1c} 目标为<8.0%;合并严重并发症、一般情况差者 HbA_{1c} 目标为<8.5%。

(二)低血糖

1.低血糖指有典型低血糖症状且血糖≤3.9 mmol/L,典型症状:冷汗、饥饿、头痛、恶心、眩晕、心悸、震颤、虚弱,严重者可有脑功能受损症状。

2.无症状性低血糖指不伴有典型低血糖症状但血糖≤3.9 mmol/L 的低血糖事件;症状性低血糖指有低血糖症状但没有血糖监测值(但推测其症状由血糖≤3.9 mmol/L 引起)的低血糖事件;相对低血糖指患者自觉有低血糖的典型症状,并自认为发生了低血糖但血糖>3.9 mmol/L 的低血糖事件;严重低血糖指患者不能自救,需要他人帮助、需要紧急救治的低血糖事件。

3.有低血糖风险的患者在每次就诊时应该询问症状性和无症状性低血糖,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,应该重新评估其治疗方案。

4.如患者有无症状低血糖或严重低血糖事件,应该放宽血糖控制目标,严格避免近期再次发生无症状性低血糖或严重低血糖事件的风险。

(三)血糖波动

1.日内血糖波动的评估指标包括平均血糖波动幅度(MAGE)、血糖水平的标准差(SDBG)、血糖波动于某一范围的时间百分比、曲线下面积或频数分布、最大血糖波动幅度(LAGE)、M-值。

2.日间血糖波动的评估指标包括空腹血糖变异系数(FPG-CV)和日间血糖平均绝对差(MODD)。

3.餐后血糖波动的评估指标包括平均进餐波动指数(MIME)和餐后血糖的时间与曲线下面积增值(IAUC)。

本指南执笔专家: 杨涛(南京医科大学第一附属医院)、郭立新(卫生部北京医院)、翁建平(中山大学第三医院)、周智广(中南大学湘雅二医院)

本指南专家委员会名单: 陈丽(山东大学齐鲁医院)、陈莉明(天津医科大学代谢病医院)、窦京涛(解放军总医院)、郭立新(卫生部北京医院)、郭晓蕙(北京大学第一医院)、纪立农(北京大学人民医院)、姬秋和(第四军医大学西京医院)、贾伟平(上海交通大学附属第六人民医院)、匡洪宇(哈尔滨医科大学附属第一医院)、李玲(中国医科大学附属盛京医院)、李启富(重庆医科大学附属第一医院)、李小英(复旦大学附属中山医院)、刘静(甘肃省人民医院)、冉兴无(四川大学华西医院)、时立新(贵阳医科大学附属医院)、宋光耀(河北省人民医院)、翁建平(中山大学第三医院)、肖新华(中国医学科学院北京协和医院)、杨立勇(福建医科大学附属第一医院)、赵志刚(郑州颐和医院)、周智广(中南大学湘雅二医院)、朱大龙(南京大学附属鼓楼医院)、邹大进(第二军医大学长海医院)、房辉(河北省唐山工人医院)、巩纯秀(首都医科大学附属北京儿童医院)、顾卫琼(上海第二医科大学附属瑞金医院)、洪天配(北京大学第三医院)、虎子颖(河南省人民医院)、黄乐(天津市儿童医院)、贾晓凡(卫生部北京医院)、金晖(东南大学附属中大医院)、邝健(广东省人民医院)、李津(厦门大学附属第一医院)、李莉蓉(南京大学附属鼓楼医院)、李霞(中南大学湘雅二医院)、梁瑜祯(广西医科大学第一附属医院)、林少达(汕头大学医学院第一医院)、刘丽(广州市儿童医院)、刘建英(南昌大学第一医院)、柳洁(山西省人民医院)、刘煜(吉林大学第二医院)、罗飞宏(复旦大学附属儿科医院)、任路平(河北省人民医院)、单忠艳(中国医科大学第一附属医院)、苏本利(大连医科大学附属第二医院)、孙磊(山东大学齐鲁医院)、田浩明(四川大学华西医院)、肖建中(北京清华长庚医院)、闫朝丽(内蒙古医学院附属医院)、严晋华(中山大学附属第三医院)、杨涛(南京医科大学第一附属医院)、张锋(解放军第二五二医院)、张惠莉(青海大学附属医院)、张梅(南京医科大学第一附属医院)、周新丽(山东省立医院)、朱宇(北京大学人民医院)

附表 1 本文常用胰岛素中英文对照

常规胰岛素(regular insulin, RI);中性鱼精蛋白胰岛素(neutral protamine insulin hagedorn, NPH);鱼精蛋白锌胰岛素(protamine zinc insulin, PZI);赖脯胰岛素(insulin lispro, IL);门冬胰岛素(insulin aspart, PA);谷赖胰岛素(insulin glulisine, IG);甘精胰岛素(glargine);地特胰岛素(detemir)

附表 2 本指南推荐内容与推荐级别汇总

序号	推荐内容	推荐级别
1 型糖尿病的胰岛素治疗原则		
1	1 型糖尿病患者因自身胰岛素分泌绝对缺乏,需要外源性胰岛素替代治疗(完全性或部分性),以维持体内糖代谢平衡和生存。	1 类
2	1 型糖尿病患者胰岛功能通常很差,需要应用外源性胰岛素模拟生理性胰岛素分泌模式,故基础加餐时胰岛素治疗是 1 型糖尿病患者首选胰岛素治疗方案。	1 类
3	应用基础加餐时胰岛素替代治疗,在避免低血糖的前提下尽可能使血糖达标,能够减少 1 型糖尿病远期并发症发生风险。	1 类
4	建议胰岛素治疗方案应个体化,治疗方案制定需综合考虑胰岛功能状态、血糖控制目标、血糖波动幅度、低血糖风险等因素。	1 类
5	基础加餐时胰岛素替代治疗方案包括每日多次胰岛素注射(MDI)和持续皮下胰岛素输注(CSII)。	1 类
1 型糖尿病的每日多次胰岛素注射方案		
6	基础胰岛素可通过长效胰岛素类似物、中效胰岛素或长效胰岛素给予,餐时胰岛素可通过速效胰岛素类似物或短效胰岛素给予。	1 类
7	与中效胰岛素相比,长效胰岛素类似物控制空腹血糖更好,夜间低血糖发生风险更低;与短效胰岛素相比,速效胰岛素类似物控制餐后血糖更好,总体低血糖发生风险更低。	1 类
1 型糖尿病连续皮下胰岛素输注方案		
8	CSII 给予短效胰岛素或速效胰岛素类似物提供基础和餐时胰岛素,可模拟生理性胰岛素分泌模式。	1 类
9	中效胰岛素、长效胰岛素、长效胰岛素类似物及预混胰岛素不能用于 CSII。	1 类
10	速效胰岛素类似物吸收快、起效迅速,在 CSII 中更具优势。	1 类
1 型糖尿病特殊情况下的胰岛素治疗方案		
11	1 型糖尿病自然病程中胰岛功能衰竭速度存在个体差异,蜜月期和脆性糖尿病阶段的胰岛素治疗和血糖监测需要更加关注。	1 类
12	初诊 1 型糖尿病经胰岛素规范治疗后可能出现受损胰岛功能的部分缓解现象(蜜月期),部分患者短期停用或每日≤3 次小剂量胰岛素(包括预混胰岛素)注射可维持血糖达标。	1 类
13	因特殊情况无法坚持基础加餐时胰岛素治疗方案的患者,如短期使用预混胰岛素治疗,必须加强血糖监测,及时根据血糖情况重新调整胰岛素治疗方案,避免长期血糖不达标带来的各种急、慢性并发症危害。	2A 类
14	1 型糖尿病胰岛功能完全丧失后可进入脆性糖尿病阶段,血糖波动幅度大、频发严重低血糖,建议使用 CSII 方案或速效胰岛素类似物联合长效胰岛素类似物方案。	1 类
15	青春期为保证足够能量摄入,维持正常生长发育,可适当增加胰岛素用量。	1 类
16	1 型糖尿病计划或合并妊娠患者,无论在妊娠前、妊娠期及分娩后都应保证充足的营养和良好的血糖控制。	1 类
1 型糖尿病的血糖监测方法		
17	常用血糖监测方法包括自我血糖监测(SMBG)、糖化血红蛋白(HbA _{1c})监测和动态血糖监测(CGM)。	1 类
18	血糖控制良好情况下,成人 1 型糖尿病患者每 3~6 个月、儿童和青少年 1 型糖尿病患者每 3 个月检测 1 次 HbA _{1c} ;血糖控制不佳时或调整治疗方案时,应增加检测频率。	1 类
19	SMBG 频率需根据血糖控制水平决定,治疗开始阶段或血糖未达标者,每天监测 7~10 次;血糖达标者每天监测 4 次;特殊情况下可增加监测频率,并强调餐前血糖监测的重要性。	1 类
20	糖尿病诊断后,启用胰岛素治疗时即应要求患者掌握 SMBG 技能,除指尖外,暂不推荐其他部位作为 SMBG 的采血部位。	1 类
21	对于因血糖波动大而采用可灵活调整胰岛素剂量的 MDI 或 CSII 方案者,建议使用 CGM。	1 类
1 型糖尿病的血糖评估方法		
22	1 型糖尿病患者血糖评估指标包括空腹血糖、餐后血糖、HbA _{1c} 及血糖波动幅度。	1 类
23	HbA _{1c} 控制目标应个体化: (1)成人 1 型糖尿病 HbA _{1c} 控制目标通常为<7.0%;无低血糖史、病程较短、预期寿命较长及无明显心血管并发症者建议更严格的 HbA _{1c} 的目标(<6.5%)。 (2)年龄<18 岁的儿童青少年患者 HbA _{1c} 目标为<7.5%。 (3)老年患者如无并发症且预期寿命长者,HbA _{1c} 目标为<7.5%;合并轻度并发症者 HbA _{1c} 目标为<8.0%;合并严重并发症、一般情况差者 HbA _{1c} 目标为<8.5%。	1 类
24	计划妊娠者应尽可能将 HbA _{1c} 控制到接近<7.0%。	1 类
25	应定期评估和记录 1 型糖尿病患者发生低血糖、严重低血糖、无症状性低血糖、症状性低血糖及相对低血糖事件的发生情况。	1 类
26	对于出现无症状性低血糖、或出现过一次或多次严重低血糖的患者,应该重新评估其胰岛素治疗方案。	1 类
27	如患者出现无症状性低血糖或严重低血糖事件,应放宽血糖控制目标,严格避免近期再次发生这类事件的风险。	1 类
28	血糖波动的评估指标包括: (1)日内血糖波动:平均血糖波动幅度、血糖水平的标准差等。 (2)日间血糖波动:空腹血糖变异系数和日间血糖平均绝对差。 (3)餐后血糖波动:平均进餐波动指数和餐后血糖的时间与曲线下面积增值。	1 类

注:推荐级别分类:1 类:基于高水平证据(如随机对照临床试验)提出的建议,专家组一致同意;2A 类:基于低水平证据提出的建议,专家组一致同意;2B 类:基于低水平证据提出的建议,专家组基本同意,且无明显分歧;3 类:基于任何水平证据提出的建议,专家组意见存在明显的分歧。除非特别指明,本指南对所有建议均要求至少达成 2A 类共识

参 考 文 献

- [1] 邓洪容, 武革, 罗国春, 等. 广东省 1 型糖尿病患者血糖控制现状及相关因素的横断面调查[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(46): 3257-3261. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.46.006.
- [2] 支涤静, 沈水仙, 罗飞宏, 等. 上海地区儿童青少年糖尿病血糖控制及并发症调查[J]. 复旦学报(医学版), 2004, 31(1): 84-86, 92. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2004.01.024.
- [3] 巩纯秀, 倪桂臣, 刘敏, 等. 18 岁以下 1 型糖尿病病人管理状况的评估[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(3): 172-175. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2003.03.008.
- [4] Petitti DB, Klingensmith GJ, Bell RA, et al. Glycemic control in youth with diabetes: the SEARCH for diabetes in Youth Study[J]. J Pediatr, 2009, 155(5): 668-672.e1-3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.05.025.
- [5] 李荣, 熊丰, 胡玉娟, 等. 1 型糖尿病儿童青少年生存质量调查及分析[J]. 浙江大学学报(医学版), 2013, 42(4): 388-395. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2013.04.004.
- [6] 吴迪, 巩纯秀, 孟曦, 等. 近 10 年北京地区 1 型糖尿病患儿血糖控制管理状况[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(14): 1096-1098. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2013.14.017.
- [7] Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes[J]. JAMA, 2002, 287(19): 2511-2518.
- [8] Sun JK, Keenan HA, Cavallerano JD, et al. Protection from retinopathy and other complications in patients with type 1 diabetes of extreme duration: the joslin 50-year medalist study[J]. Diabetes Care, 2011, 34(4): 968-974. DOI: 10.2337/dc10-1675.
- [9] 严晋华, 杨黛稚, 邓洪容, 等. 广东省 1 型糖尿病患者酮症酸中毒发病率及其危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(12): 897-901. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.12.005.
- [10] Craig ME, Jones TW, Silink M, et al. Diabetes care, glycemic control, and complications in children with type 1 diabetes from Asia and the Western Pacific Region[J]. J Diabetes Complications, 2007, 21(5): 280-287. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2006.04.005.
- [11] McGuire H, Kissimova-Skarbek K, Whiting D, et al. The 3C study: coverage cost and care of type 1 diabetes in China--study design and implementation[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(2): 307-310. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.016.
- [12] Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2011, 12(1): 11-17. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00650.x.
- [13] National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Type 1 Diabetes in Adults: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care [M]. London: Royal College of Physicians (UK), 2004.
- [14] National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Diabetes (Type 1 and Type 2) in Children and Young People: Diagnosis and Management[M]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2015.
- [15] Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2014, 37(7): 2034-2054. DOI: 10.2337/dc14-1140.
- [16] Kahn CR, Weir GC, King GL, et al. Joslin's Diabetes Mellitus [M]. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- [17] Danne T, Bangstad HJ, Deeb L, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2014, 15 Suppl 20: S115-134. DOI: 10.1111/pedi.12184.
- [18] Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, et al. Williams Textbook of Endocrinology[M]. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011.
- [19] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [20] 廖二元, 莫朝晖. 内分泌学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007.
- [21] Jameson JL, De Groot LJ. Endocrinology: Adult and Pediatric [M]. 7th ed. Philadelphia: Elsevier-Health Sciences Division, 2016.
- [22] 母义明, 尹士男, 纪立农. 胰岛素泵规范治疗教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2011.
- [23] Jackson RL, Boyd JD, Smith TE. Stabilization of the diabetic child[J]. Am J Dis Child, 1940, 59(2): 332-341.
- [24] Acerini C, Craig ME, de Beaufort C, et al. Introduction to ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium[J]. Pediatr Diabetes, 2014, 15 Suppl 20: S1-3. DOI: 10.1111/pedi.12182.
- [25] Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Booth G, Cheng AY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada[J]. Can J Diabetes, 2013, 37 Suppl 1: S4-7. DOI: 10.1016/j.cjcd.2013.01.010.
- [26] Bertuzzi F, Verzaro R, Provenzano V, et al. Brittle type 1 diabetes mellitus[J]. Curr Med Chem, 2007, 14(16): 1739-1744.
- [27] Vantghem MC, Press M. Management strategies for brittle diabetes[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2006, 67(4): 287-296.
- [28] Cartwright A, Wallymahmed M, Macfarlane IA, et al. The outcome of brittle type 1 diabetes--a 20 year study[J]. QJM, 2011, 104(7): 575-579. DOI: 10.1093/qjmed/hcr010.
- [29] 许曼音, 陆广华, 陈名道. 糖尿病学[M]. 2 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2010.
- [30] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 7(10): 603-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.10.004

(收稿日期: 2016-08-31)

(本文编辑: 霍永丰)