

欧洲糖尿病预防指南（上）

鲍尔

【摘要】背景 在世界范围内，2型糖尿病（T2DM）以及其相关并发症的流行率导致社会经济负担越来越高。目标 本指南旨在提供以循证医学为基础的2型糖尿病预防建议。方法 欧洲多学科联盟对目前采用SIGN标准对2型糖尿病患者进行筛查和干预有效性评估的研究进行系统性回顾。结果 肥胖和久坐生活方式属于主要的可控风险因素。年龄和种族属于不可控风险因素。病例发现，应该采取分步进行（step-wise）的程序使用风险问卷调查和OGTT。糖耐量减低和/或空腹血糖受损者属于高危人群，应该区分优先次序给予强化干预。在高危成人人群，生活方式干预可延缓2型糖尿病的发生。这需要社会各团体支持以创造利于提高健康的环境。保持减重效果（体重下降 $\geq 5\%$ ）可降低风险。目前，二甲双胍（metformin）、阿卡波糖（acarbose）和奥利司他（orlistat）考虑用于预防糖尿病的二线治疗。在儿童青少年和贫困人群，应该采用针对性的有计划特殊途径，提高糖尿病预防的认识，进而改变生活方式。获得社会支持的饮食和体育锻炼的生活方式干预更有效。成本效益分析应该纳入社会视角。结论 在成人人群，生活方式干预是有成本效益的，应该融入经评估的护理模型。有效的预防计划基于持久的政府倡议，包括宣传、社区支持、财政和立法方面的支持、民营部门以及新闻媒体的参与。

引言

据估计，2010年全球糖尿病患者的数量将达到2.85亿，几乎一半是在年龄20岁~60岁群体。在欧洲，年龄20岁~79岁的糖尿病患者数量约5500万，到2030年这个数字将上升到6600万，除非有效的预防策略能够贯彻落实。2型糖尿病（T2DM）约占糖尿病的90%。2型糖尿病患者的心血管疾病（CVD）风险增加2~4倍，并且至少三分之二会死于CVD。增加的CVD风险在糖尿病前期已经存

在，特别是有糖耐量减低（IGT）和/或代谢综合征（MetSy）的个体。糖尿病及其并发症不仅给个人也给社会带来了巨大负担。直接医疗费用（约占30%的社会总成本）在2010年约700亿美元。据估计，如果一个人在40岁时被诊断有糖尿病，男性的平均生存年限缩短11.6年，生活质量调整后为18.6年；女性的平均寿命缩短14.3年，生活质量调整后为22.0年。因此，2型糖尿病及其并发症的一级预防是一个重大的公共卫生问题。

遗传、环境因素和生活方式使2型糖尿病在过

表1 2型糖尿病的风险因素

不可控的风险因素	可控的风险因素
年龄	超重和肥胖
家族史/遗传倾向	缺乏运动
易患种族	宫内发育迟缓/早产儿
妊娠糖尿病 (GDM) 史	空腹血糖受损 (IFG) /糖耐减低 (IGT)
多囊卵巢综合症(PCOS)	代谢综合征 (MetSy)
	不健康的饮食
	致糖尿病的药物
	抑郁
	致肥胖/糖尿病的环境
	低收入

去的几十年里日益流行。2型糖尿病的对照试验提供强有力的证据证明生活方式干预预防糖尿病有效。因此, 鉴于预防2型糖尿病成功的可能性, 欧洲各国政府和保健系统存在着一个重要的机会。

为了扭转2型糖尿病流行, 欧洲多学科联盟 (IMAGE 计划: www.image-project.eu) 制定了2型糖尿病预防指南, 旨在为医务人员、卫生保健机构提供循证为基础的建议。

风险和目标人群的定义

风险的定义

2型糖尿病的风险主要由可控和不可控的风险因素 (表1) 的数量和严重程度确定。

不可控风险因素

年龄 年龄是最强的2型糖尿病风险因素之一。来自13个欧洲国家的糖尿病和糖耐量减低的流行病学数据已经由DECODE研究小组公布。无论性别, 糖尿病患病率随着年龄 (一直到80岁) 的上升而上升。糖尿病患者60岁以下不到10%, 在80岁以上超过20%。欧洲人群的平均口服糖耐量试验 (OGTT) 2小时血糖浓度 (2-hPG) 随着年龄的升高而升高, 特别是50岁以上的人群。相对于男性, 女性有较高的平均2-hPG水平, 尤其是70岁以上的人群。平均空腹血糖 (FPG) 水平只是随着年龄轻微地增长。男性在30岁~69岁比女性有较高的FPG水

平, 但70岁以后女性高于男性。在欧洲中年人群, 糖调节受损 (糖耐量减低/IGT和空腹血糖受损/IFG, 或两者) 的患病率约为15%, 而中老年人群为35%~40%。在过去的几年中, 在肥胖患病率显著增加的国家, 糖尿病的发病年龄降低显著 (幅度相当大)。目前, 新诊2型糖尿病的儿童占儿童总人口多达50%的比例。更早发生2型糖尿病导致更早的并发症。在肥胖的儿童和青少年, 甚至在MetSy诊断前就可以出现增加CVD的风险因素, 在青春期就被诊断的代谢异常往往会持续到成年。

家族史/遗传倾向 该疾病的发生率在同卵双胞胎高度一致 (60%~90%), 在异卵双胞胎较低 (17%~37%)。父母亲任一位有2型糖尿病, 其孩子的糖尿病发生风险为40%, 此风险在总人口约为7%。在Botnia研究中, 有阳性家族史 (一级亲属中至少有一人受到影响) 的个体发生该疾病的危险比为2.2。近年来, 已经确定有大量的遗传变异可使2型糖尿病风险增加。迄今为止, 全基因组关联研究 (Genome-wide association studies) 对2型糖尿病的基因遗传学知识提供了最多的信息。确定至少有25个基因位点是2型糖尿病的易感基因。每个易感等位基因对2型糖尿病发病的影响程度约10%~40%。这些基因中的大多数似乎都是影响的 β 细胞功能, 而不是胰岛素敏感性。总的来说, 这些基因变异只能解释糖尿病风险属于基因部分的不到10%。因此, 尽管我们对2型糖尿病的遗传基础

取得了令人鼓舞的进步,使用遗传信息作为达到预防工作目标的工具,实在是言之过早。

种族 多种族的研究表明,暴露于恶劣条件时,有些少数民族有特别高的胰岛素抵抗和2型糖尿病发生倾向。族群间糖尿病的患病率差别很大。拉美裔的糖尿病患病率比白人高1.9倍。拉美裔(较白人)的糖尿病发病的年龄较早,与糖尿病相关的并发症和死亡率也较高。非裔加勒比人和印度人(较白人)也表现出较高的2型糖尿病患病率。促使印度人患2型糖尿病风险增加的一个重要因素之一,是该种族(较白种人)有更严重的胰岛素抵抗。

妊娠糖尿病(GDM) GDM是指妊娠期经OGTT和/或FPG检测的血糖值达到糖尿病范畴,包括发生和首次确诊有糖尿病的患者。据估计,妊娠女性中有3%~5%有GDM。GDM既往史和后来的2型糖尿病及其并发症的进展强相关。最近纳入20项研究的荟萃分析结果显示,有GDM既往史的妇女,未来发生2型糖尿病风险增加约7.5倍(和否认有GDM既往史的妇女比较)。种族因素已经被证明是GDM的一个独立危险因素。在DPP试验,随机分配到安慰剂组的有GDM既往史的妇女,2型糖尿病发病率比否认有GDM既往史的妇女高约70%,尽管基线时的血糖耐受在同等水平。建议GDM后对血糖代谢状态进行评估,包括:①产后1~3天,行FPG或随机血糖检测,以确定是否仍然持续(GDM时的血糖代谢状态)或有显性糖尿病(overt diabetes);②产后6~12周,行口服葡萄糖耐量试验(OGTT);③产后一年,行OGTT;④以后的每年,行空腹血糖检测;⑤每三年或妊娠前,行OGTT,并根据此数据对糖代谢进行分层。

多囊卵巢综合征(PCOS) 全球大约每15名妇女中就有一名患有PCOS,育龄期妇女有PCOS者多达10%,该病具有家族聚集性和种族差异性。目前,主要有三种PCOS定义。美国国立卫生研究院(NIH)的标准是,存在雄激素过多症(hyperandrogenism)和/或高雄激素血症(hyperandrogenemia),慢性不排卵(chronic anovulation),并排除相关疾病,如高泌乳素血症(hyperprolactinemia)、甲状腺疾病和先天性肾上腺皮质增生症。2003年Rotterdam(荷兰的

鹿特丹港市)给出的标准是,除了排除相关疾病外还包括以下两个或两个以上症状:排卵次数减少或不排卵,临床和/或生化指标显示有雄激素过多症和多囊性卵巢。最近的由雄激素过多协会(AES)工作组在2006年给出的PCOS定义如下:多毛症(hirsutism)和/或高雄激素血症,排卵次数减少和/或多囊性卵巢,并排除其他的雄激素过多症或相关疾病。在未选定的育龄妇女,采用NIH标准时她们的平均PCOS发病率为6.5%~8.0%,采用2003年Rotterdam标准得出的PCOS发病率结果不一样,后者比前者得出的数据高1.5倍。

导致PCOS的病因不完全清楚,但研究显示可能涉及到一个强有力的受妊娠环境和生活方式影响的遗传因素。大多数PCOS妇女(比年龄和BMI匹配的妇女)有更严重的胰岛素抵抗和 β 细胞功能受损。在PCOS妇女,约30%有糖耐量减低(IGT),高达10%有糖尿病。在美国,年龄达到40岁的所有PCOS妇女,高达40%可进展为2型糖尿病或IGT。在PCOS妇女,肥胖者比体重正常者有更严重的内分泌紊乱,进而“赋予”特别高的2型糖尿病风险。在PCOS妇女,GDM、高血压(妊娠诱发)和先兆子痫(怀孕后期的高血压状态,伴有体重剧增、水肿、蛋白尿和严重头痛,不及时治疗可导致惊厥)的发病率更高。最近的一项荟萃分析显示,在PCOS妇女,GDM风险增加约3倍(OR 2.94, 95% CI 1.70~5.08)。

可控危险因素

超重和肥胖 任何年龄的肥胖(BMI \geq 30kg/m²)和超重(BMI 25~30kg/m²)使IGT和T2DM的风险增加。这种风险至少部分原因在于诱导了胰岛素抵抗。超过80%的2型糖尿病病例可归因于肥胖。逆转“肥胖”可降低2型糖尿病发生风险和改善糖尿病患者的血糖控制。有研究(Nurses' Health Study)发现,BMI和2型糖尿病呈强相关(曲线关系)。年龄调整后,BMI $>$ 35kg/m²比BMI $<$ 22 kg/m²者,糖尿病相对风险增加6.1倍。在以腰围确定的上身肥胖或腹部肥胖者,有最严重的胰岛素抵抗和最高的2型糖尿病发病率。脂肪主要集中在近臀部和腿部地区的“女性肥胖”,与糖耐量减低和CVD风险增加的相关性缺失。然而,旨在比较腰围(或腰臀比)和

表2 依据空腹血糖和75g OGTT 2hPG的糖稳态类别

	静脉血浆(mmol/l/mg/dl)	毛细血管全血(mmol/l/mg/dl)
空腹血糖		
正常水平	<6.1/<110	<5.6/<100
IFG	6.1~7.0/110~126	5.6~6.1/100~110
糖尿病	>7.0/>126	>6.1/>110
OGTT 2hPG		
正常水平	<7.8/<140	<7.8/<140
IGT	7.8~11.1/140~200	7.8~11.1/140~200
糖尿病	>11.1/>200	>11.1/>200

BMI在预测2型糖尿病进展方面的强度的研究,并没有得到谁更有优势的结果。

缺乏运动 根据研究(Nurses' Health Study)的最新数据,肥胖和缺乏运动都是有助于2型糖尿病进展的独立因素:由肥胖造成的严重风险似乎大于缺乏运动导致的后果。多项研究已证明体育运动对预防糖尿病的益处。

宫内发育迟缓/早产儿 出生体重和2型糖尿病风险呈负相关。小于胎龄儿(SGA,指出生体重在相同胎龄平均体重的第10个百分点以下的婴儿,相当于出生体重<2500克)个体成年后 β 细胞功能降低,胰岛素抵抗和2型糖尿病发生风险增加。出生时瘦弱的个体,成年后会受到胰岛素抵抗的影响,如那些出生时低体重的个体,中年时可能超重,并且有最严重的胰岛素抵抗和最大的2型糖尿病风险。出生时体重偏大(>4000g)和2型糖尿病风险增加相关。大于胎龄儿指出生体重在相同胎龄平均体重的第90个百分点以上的婴儿。纳入14项研究的荟萃分析显示,出生体重和糖尿病风险有一个U型关系。高和低的出生体重同样会增加以后的糖尿病风险(OR 1.36和1.47,分别)。无论体重,早产的儿童可能有增加的2型糖尿病风险。

空腹血糖受损(IFG)和糖耐量减低(IGT) 早期糖代谢异常表现为IFG和IGT。通常被称为糖尿病前期(prediabetes)。IFG指空腹血糖(FPG)水平在6.1~6.9mmol/l。2003年的美国糖尿病协会(ADA)把较低临界值降到5.6mmol/l,但在2006年并没有被世界卫生组织(WHO)接受(表2)。IGT指75g OGTT 2hPG在7.8~11.1

mmol/l,并存在FPG<7mmol/l。很显然,上述两者的定义有重叠部分。因此,其他名词已经被建立,即单独空腹血糖受损(isolated IFG, i-IFG),单独糖耐量减低(isolated IGT, i-IGT)和空腹血糖受损加上糖耐量减低(IFG+IGT)。

在不同种族群体,IFG和IGT的发生率差别很大,并随年龄的增加而增加。IGT多见于女性。IFG和IGT代表不同的代谢异常。有报告称,IFG和IGT个体的糖尿病进展有很大不同,根据基于人口的种族研究,非高加索人群的T2DM发生率较高。

最近的两项荟萃分析发现,在IGT组、IFG组、i-IGT组或i-IFG组,没有证据表明在2型糖尿病风险上有差异,但两者都得出这样的结论,IFG+IGT组(和其他所有组比较)的2型糖尿病风险增加显著。第一个纳入了44项研究的荟萃分析结果显示,每年进展为糖尿病的未经调整的相对危险(RR),在IGT组为6.02,在IFG组为5.55,在IFG+IGT组为12.21。第二个纳入了40项研究的荟萃分析结果显示,每年进展为糖尿病的未经调整的RR,在IGT组为6.35,在IFG组为4.66,在IFG+IGT组为12.13。值得注意的是,涉及与IFG相关的风险时,大多数文献采用IFG较老的分界点(6.1~6.9mmol/l),而较近的由ADA在2003年定义的分界点(5.6~6.9mmol/l)仍有待评估。

根据现有数据,大多数糖尿病前期个体(可能高达70%),最终将进展为糖尿病。然而,一些持续时间较短的研究显示,糖尿病前期者在3~5年中,约25%进展为糖尿病,25%恢复到正常糖耐量状态,50%保持在糖尿病前期状态。

代谢综合征(MetSy) MetSy指一种代谢异常的集结状态,常有心血管疾病危险因素,并与胰岛素抵抗相关。MetSy使CVD风险增加高达2倍。尽管有几个诊断标准(由不同的机构提出),但是其独一无二的病理生理基础一直是持续争论的话题。应用最广泛的是由国家胆固醇教育计划(NCEP ATPIII)定义的标准,包括中心性肥胖、高FPG、高甘油三酯、低HDL-C和高血压。最近一些国际组织发表联合声明,建议统一MetSy的定义。尽管存在这样的事实,即MetSy可强烈预测未来进展为2型糖尿病,但是,几项报告结果显示,单一的血糖监测措施比MetSy能更好预测糖尿病事件。然而,最近的一项心脏研究(San Antonio heart study)分析结果显示,由NCEP定义的MetSy标准能预测2型糖尿病事件,并独立于存在的高FPG。MetSy和iIFG一样,能很好预测2型糖尿病事件(OR5.03Vs.7.07)。如果这两个条件同时产生,2型糖尿病风险增加更显著(OR21.0)。

饮食因素 饮食被认为发挥重要的作用。一些数据表明,某些饮食因素可以预测2型糖尿病事件,但是混杂因素限制了许多临床营养研究。即使是随机的临床营养试验也经常因一些缺憾而“蒙受损失”,可能是因为起始干预疾病太晚、不能持续足够的时间或动力不足。此外,一种特定的营养素所产生的有利(或有害)的影响,可能只能在联合其他营养素或特定摄入剂量的条件下才能显现。最后,对饮食干预的依从性差,是营养研究的另一个常见问题。但显然,饮食可以通过影响体重来影响2型糖尿病的进展。已证明,促进减肥的饮食模式可降低2型糖尿病风险。最近发现,更高的2型糖尿病风险和饮食结构相关,特别是低纤维饮食。

1)低纤维饮食 一些流行病学研究发现,低纤维(尤其是不溶性谷物纤维)饮食增加2型糖尿病风险。旨在针对生活方式干预预防糖尿病的研究中,增加饮食中的纤维含量往往是干预的一部分。纤维具有较低的血糖生成指数(GI),这可能有助于降低2型糖尿病风险。然而,高血糖生成指数和高血糖负荷饮食增加风险的证据是复杂的。最近,纳入37项前瞻性队列研究的荟萃分析显示,在经充分调整后的模型,高血糖负荷饮食(RR 1.27,95% CI 1.12~1.45)和高血糖生成指数(RR 1.40,

95%CI 1.23~1.59)两者都与2型糖尿病风险增加相关。必须强调的是,富含纤维的食物一般属于低GI,虽然不是所有的低GI食物一定是纤维含量高的。

2)低不饱和/饱和脂肪的比例 从动物脂肪饮食转变为植物脂肪饮食,可能降低2型糖尿病风险。单不饱和脂肪的摄入量增加似乎特别有益于健康。最近的研究表明,长链 $\omega-3$ 脂肪酸(LCFA)摄入量和糖尿病风险呈弱正相关。然而,早已确定,LCFA有益于其他健康结局。一直认为,摄入反式脂肪酸,与2型糖尿病和CVD风险增加相关。

3)其他营养素 虽不太一致但仍然有大量显著的证据表明,经常摄入适量酒精、水果、蔬菜、坚果和咖啡,可降低2型糖尿病风险。必须强调的是,人们不应单独摄入营养素,而是应在饮食中摄取多种营养成分。针对不同饮食模式(如地中海饮食)的研究,是审查饮食与2型糖尿病的可能关系的另一种途径。

致糖尿病药物 许多药物可能会恶化糖尿病患者的血糖控制,甚至导致糖尿病前期者进展为糖尿病。这些药物包括糖皮质激素、降压药(β -受体阻滞剂、噻嗪类利尿剂)、烟酸、免疫抑制药、促性腺激素释放激素激动剂、羟乙基磺酸戊双肽、二氮嗪、非典型抗精神病药物、天冬酰胺酶(抗肿瘤药)、丹那唑以及抗逆转录病毒药物(治疗HIV感染)。

致肥胖/致糖尿病环境 最近发现,2型糖尿病发病率增加,似乎和不利的环境变化密切相关。物品选择多样化、相当美味的食物、交通便利、用于工作和休闲的基础设施以及体力活动机会减少,是主要的致肥胖和致糖尿病的环境因素。改变成对我们有利的环境,是预防2型糖尿病的主要挑战。

吸烟对胰岛素敏感性和 β 细胞功能有不利影响,增加2型糖尿病风险。已确定,在哺乳动物,外源性化学物质可能导致葡萄糖和脂质代谢异常。

据报告,胰岛素抵抗和持久性有机污染物(POPs)的血药浓度强相关,特别是有机氯化物。也有人提出,现代食品加工可以产生致糖尿病化合物,如糖基化终产物、或已氧化的抗坏血酸和硫辛酸。

抑郁症 社会心理因素可能在一连串的事件导致MetSy进展中,发挥因果作用。抑郁症被认为是

2型糖尿病及其并发症的一个危险因素, 纳入9项纵向研究的荟萃分析结果表明, 有抑郁症的成人进展为2型糖尿病的风险增加。DPP试验的最近分析发现, 基线时使用抗抑郁药, 在安慰剂和强化生活方式干预组与糖尿病风险相关, 但在二甲双胍组这种相关性消失。

社会经济地位低 几项研究结果表明, 社会经济地位 (SES) 低对总的健康状况不利, 如肥胖、吸烟、CVD和过早死亡。SES和2型糖尿病呈负相关, 弱势群体的发病率较高。在几个发达国家和不同民族, 关于这一点似乎是一致的。已发现, 糖尿病患病率和代谢紊乱与不同的SES评估工具 (如教育、职业、收入) 呈负相关。虽然总人口的2型糖尿病患病率在不断增加, 但SES偏低人群更为显著。一些 (但并非所有) 研究观察到, 童年时较低的SES, 和成年后2型糖尿病和CVD风险增加独立相关。其基本进程尚未完全清楚, 但较低的SES和糖尿病危险因素 (肥胖、腰围偏大、吸烟、饮食不当、缺乏运动) 的关系, 似乎是重要的。

确定目标人群

为了成功预防2型糖尿病, 建议分别采用针对整体人口和针对高危人群的措施。

针对整体人口的措施

需采用针对整体人口和针对个体的方法来预防糖尿病是IDF的共识。但是, 简单地传播2型糖尿病风险相关信息以及采用减少风险的战略, 还不足以扭转2型糖尿病流行的局面。要取得预防的成功, 重要的是要创造有利于实现和维持健康生活方式的环境。卫生部门自身无法完成这样基于广泛人口的环境改变。全国性的糖尿病预防计划是必要的, 其中应包括, IDF共识的组成部分, 即宣传、社区支持、财政和立法方面的支持、营销部门和新闻媒体的参与、以及提高总人口的知识水平和积极性。

和重点在高危人群的干预措施不同。据英国队列研究发现, 糖尿病发病率和旨在预防糖尿病的五个健康行为 (① BMI $<25\text{kg}/\text{m}^2$, ②脂肪摄入量 $<30\%$ 的摄入总能量, ③饱和脂肪摄入量 $<10\%$ 的摄入总能量, ④纤维摄入量 $15\text{g}/4184\text{KJ}$, ⑤体育

活动 $>4\text{h}/\text{周}$) 呈负相关。2型糖尿病发病率和实现这些目标的数量呈线性反比关系。所有达到五个目标的受试者, 没有一人进展为糖尿病, 没有达到任何一个目标的受试者的发病率最高。

针对高危人群的措施

目前一些国家 (如英国, 美国, 芬兰和法国) 正在通过目标筛查或机会性筛查来确定高危人群。IDF共识建议医务人员 (特别是初级医务人员) 使用机会性筛查。2型糖尿病和CVD风险可通过一个恰当的方法定量评估, 这些方法有, 血液检验 (空腹血糖、OGTT、血脂和HbA1c) 和其他存在的危险因素 (早发CVD家族史、高血压、内脏肥胖、缺乏体力活动、不健康的饮食和吸烟)。适当的针对所有已确定的危险因素的措施 (如抗高血压和血脂治疗、使用阿司匹林、戒烟、改变饮食习惯、运动、减肥), 应随后就启动。

IDF建议的机会性筛查 (或目标筛查) 的标准如下: 肥胖 (包括内脏)、糖尿病家族史、年龄、高血压和/或心脏疾病既往史、GDM史和使用药物史。英国国家健康服务 (National Health Service) 最近出版了最好的血管风险评估和管理的实践指南 (www.dh.gov.uk/publications)。根据这些指南 (旨在通过检测FPG或HbA1c来筛查2型糖尿病风险) 建议, 对年龄在40~74岁、肥胖和/或有高血压 ($\geq 140/90\text{mmHg}$) 的无症状者, 以及FPG $6\sim 7\text{mmol}/\text{l}$ 或HbA1c $6\sim 6.5\%$ 的糖尿病前期者, 行OGTT。

目标人群的干预措施

一致认为, 大多数患者在进展为糖尿病之前, 有一个糖尿病前期阶段。IGT患者是2型糖尿病的最高危人群, 有单独IFG和MetSy者, 也面临增加的风险。已观察到, 在伴有2或3个糖尿病前期状态 (IGT \pm IFG, \pm MetSy)者, 有特别高的转换率 ($>10\%$, 每年)。因此, 提出了一个预防糖尿病的优先顺序, 首先考虑IGT \pm IFG、 \pm MetSy者, 接着是IFG和/或MetSy者, 之后是有超重、肥胖、高血压或缺乏运动者, 最后的整体人口。必须强调, 主要的预防试验都集中在IGT (\pm IFG)者。鉴于资源有限, 强化的干预措施应该和风险程度匹配, 这意味着, 最高危人群应该得到力度最强的干预。