

· 专题论坛：糖代谢异常与卒中 ·



论坛主持人：贺茂林 教授
maolinh@hotmail.com

编者按

本期发表的文章从不同角度对“缺血性卒中/短暂性脑缺血发作 (TIA) 血糖管理的中国专家共识”进行解读。目前国内外指南对卒中血糖管理的推荐意见不尽相同，特别是最近发表的几个大型临床试验，如ACCORD、ADVANCE、VADT以及UKPDS的后10年研究等，这些临床研究在血糖控制达标值等问题上也莫衷一是，以致使不少医生无所适从。“缺血性卒中/短暂性脑缺血发作血糖管理的历史、现实和未来”一文对中外指南的差异进行了比较，这有助于读者了解不同指南的观点及“中国专家共识”出台的背景和意义。“中国专家共识”首次明确提出：应对既往无糖代谢异常（包括糖尿病和糖尿病前期）病史的缺血性卒中/TIA患者常规行OGTT检查，以避免仅依靠空腹血糖筛查，而漏诊糖耐量异常（IGT）及单纯负荷后高血糖（IPH）患者。“餐后高血糖与卒中”和“糖耐量异常与卒中”2篇文章进一步阐述了上述建议的依据和重要性。“控制高血糖防治卒中的临床研究”一文比较全面地介绍了有关的主要临床研究。虽然流行病学研究已证实血糖增高是卒中的独立危险因素，但迄今临床试验仍未证实严格的控制高血糖可以减少卒中发生的风险。这些临床试验所提供的循证依据有助于我们更好地理解“中国专家共识”中控制高血糖防治卒中的推荐意见。此外，“卒中的血糖管理”一文进一步说明了“中国专家共识”提出的“REACH”原则。

贺茂林

论坛主持人简介：

贺茂林，北京大学第九临床医学院暨北京世纪坛医院神经内科主任，北京大学医学部神经病学系副主任，中华医学会北京神经内科分会常委兼秘书，中华医学会神经病学分会委员及脑血管病学组和神经生化学组委员，北京市脑血管病防治专家委员会委员，卫生部全国医学专业中级和高级技术职称资格考试专家委员会委员，《中华神经科杂志》、《中国卒中杂志》等杂志编委。曾任北京大学第一医院神经内科副主任。

“缺血性卒中/短暂性脑缺血发作血糖管理”的历史、现实和未来

——“缺血性卒中/短暂性脑缺血发作血糖管理的中国专家共识”解读之中外指南的比较

■ 王拥军

【关键词】 糖尿病, 2型; 脑梗死; 脑缺血发作, 短暂性; 血糖; 指南

指南或共识均以循证医学的证据为基础。循证医学的发展,特别是新证据的不断产生,必然促进指南的更新和发展。美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)/卒中协会(American Stroke Association, ASA),欧洲卒中组织(European Stroke Organization, ESO),中华医学会神经病学分会于不同时间分别制定了有关卒中的急性期治疗和二级预防指南,均包括血糖管理内容。中华医学会糖尿病学分会、美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)、国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)也于不同时间分别制定“糖尿病指南”。由于卒中患者的糖代谢异常管理兼有一般性和特殊性,所以,“卒中防治指南”中的“血糖管理”内容参照了相应的“糖尿病指南”并作出调整。在纵向上和横向上比较中外指南的异同,有利于明晰思路,进一步理解“缺血性卒中/短暂性脑缺血发作(transient ischemia attack, TIA)血糖管理的中国专家共识(以下简称‘中国共识’)”的形成基础(历史)、主要内容(现实)和更新方向(未来)。本共识解读中糖尿病类型中只涉及2型糖尿病。

1 糖代谢异常对卒中的影响作用

糖代谢异常包括糖尿病(diabetes

mellitus, DM)、空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)和糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)。其核心机制是胰岛素分泌相对或绝对不足和胰岛素抵抗。糖代谢异常增加动脉粥样硬化的危险,同时增加其他动脉粥样硬化危险因素,如高血压、肥胖和脂质代谢紊乱的危险。因此,糖代谢异常增加卒中的发病风险,队列研究证实DM增加缺血性卒中发病风险,风险比(risk ratio, RR) 8~6^[1]; IGT增加缺血性卒中发病风险, RR 1.51~3.57^[2]; 高血糖影响卒中患者的预后,增加卒中的病死率,这在各项卒中指南比较一致。可见,糖代谢异常和卒中有密切的关系。

2 关注糖代谢异常

缺血性卒中/TIA患者是糖代谢异常的高危人群。既往研究证实,约有2/3缺血性卒中或TIA患者合并糖代谢异常,其中IGT约占30%^[3]; 在新近日本研究中,对既往无DM病史的113名缺血性患者在其发病2周进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),结果显示,DM占24.8%, IGT占34.5%^[4]。可见在缺血性卒中/TIA住院患者中, IGT和DM比例相当,即IGT在各种糖代谢异常的构成比达到或超过50%。而若仅凭空腹血糖诊断,则所有IGT患者将漏诊。据此,“中国共识”强调

基金项目

国家科技重大专项资助项目(2008ZX09312-008)

国家重点基础研究发展规划资助项目(973计划项目)(2009CB521905)

作者单位

100050 北京市
首都医科大学附属北京天坛医院神经内科

通信作者

王拥军
yongjunwang111@yahoo.com.cn

“对于既往无DM病史且FPG<7 mmol/L的患者在病情稳定后应常规行OGTT检查”从而减少漏诊,指导临床实践,具有积极的意义。而此前各项中外卒中指南中的有关论述未涉及。

在2010年,ADA颁布了新的指南——“标准糖尿病管理2010”(表1~3)^[5]。新指南中增加糖化血红蛋白(HbA_{1c})作为糖代谢异常的诊断之一。HbA_{1c}检测方法须符合国家糖化血红蛋白标准化项目(National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP)或糖尿病控制和并发症研究(Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)认证。HbA_{1c}≥6.5%诊断为DM(缺乏明确的高血糖时,需要重复检查确定诊断),HbA_{1c} 5.7%~6.4%诊断为糖调节受损[impaired glucose regulation, IGR(包括IGT和IFG),

又称糖尿病前期]。ADA现在还将HbA_{1c}水平为5.7%~6.4%的患者归类为“糖尿病高危人群”,用以取代“糖尿病前期诊断”。检测HbA_{1c}使筛查更方便,可以在不需空腹的单一血液样本中进行,且不受近期机体应激状态的影响。因此,HbA_{1c}可用于卒中患者DM的筛检,特别适于那些由于吞咽困难等原因不能配合OGTT筛查的患者。这可能在“中国共识”的未来更新中得到体现。当然,HbA_{1c}有局限性,如其水平受血红蛋白影响,其准确性仍然需要进一步流行病学验证。

3 急性期高血糖干预的时机和干预目标

卒中急性期合并高血糖和预后差相关,这在不同的卒中指南中有相近的描述,溶栓治疗的效果也受到高血糖的影响。其机制可能包括无氧酵解加重脑组织的酸中毒、乳酸性酸中毒、自由基损害,导致脑屏障的破坏、加重脑水肿和促进脑梗死出血转化。但关于降糖治疗能否改善卒中的预后,能否减少血管事件发生的证据有限。卒中急性期血糖干预的时机和干预目标,不同指南的观点存在差异(表4)。AHA/ASA指南(2007年)制定的卒中急性期血糖干预时机分为I级证据和II级证据。I级证据认为“需要给予治疗的确切血糖值并不明确,认为>11.1 mmol/L开始给予治疗较为合理,一般认为目标为7.8~10 mmol/L。”这和其他卒中指南的描述相似。II级证据比较激进,认为“以前设定的血糖干预的最小阈值偏高,可采用更低的阈值(>7.8~10 mmol/L)开始应用胰岛素治疗”^[6]。其参照依据主要为重症患者的血糖管理证据,由于目标人群为外科重症患者(n=1548)^[7],参考性差,同时样本量小,因此证据级别低(II级证据,C级推荐)。NICE-SUGAR研究(Normo-glycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation)是一项关于重症患者

表1 糖尿病诊断标准(ADA2010)

1	HbA _{1c} ≥6.5%,此化验应采用NGSP认证方法和标准化的DCCT研究推荐的测定方法* 或
2	空腹血糖≥7.0mmol/L,空腹定义为至少8h无能量摄取* 或
3	OGTT试验中餐后2h血糖≥11.1mmol/L,OGTT应该按照世界卫生组织(WHO)的推荐方法完成,给予糖负荷,75g无水葡萄糖溶解在水中* 或
4	具有典型的高血糖或高血糖危象的患者,随机血糖≥11.1mmol/L

*如果缺乏明确的高血糖症状,需要重复检测来进一步确定有无糖尿病

表2 HbA_{1c}和血糖对应关系

HbA _{1c} (%)	平均血浆血糖	
	mg/dl	mmol/L
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

表3 糖尿病高危人群分类

1	IFG	空腹血糖在5.6~6.9mmol/L
2	IGT	OGTT试验中2h血糖在7.8~11.0mmol/L
3	IGR	HbA _{1c} 5.7%~6.4%

表4 不同指南中缺血性卒中/TIA血糖管理的比较

年份	学术组织	指南/共识	急性期治疗	二级预防目标
2005	中华医学会神经病学分会	中国脑血管病防治指南	当患者血糖增高超过11.1mmol/L时,应立即给予胰岛素治疗,将血糖控制在8.3mmol/L以下。开始使用胰岛素时应1~2h监测血糖一次。当血糖控制之后,通常需要给予胰岛素维持。	
2006	AHA/ASA	缺血性卒中/TIA二级预防指南	无	缺血性卒中/TIA患者合并糖尿病时,要求血糖尽量接近正常水平,减少微血管并发症和大血管并发症。HbA _{1c} 应小于或等于7.0%。
2007	AHA/ASA	成人缺血性脑卒中早期治疗指南	I级证据:需要给与治疗的确切血糖值并不明确,认为>11.1mmol/L开始给与治疗较为合理,一般认为目标为7.8~10mmol/L。 II级证据:有证据表明,卒中发病后24h内持续高血糖(>7.8mmol/L)和预后不良相关。以前设定的血糖干预的最小阈值偏高,可能采用更低的阈值(>7.8~10mmol/L)开始应用胰岛素治疗(II级证据,C级推荐)。严格监测血糖避免低血糖的发生。	无
2008	ESO	缺血性卒中和TIA管理指南	急性缺血性卒中给与积极降糖治疗是否改善预后的证据有限。对于急性缺血性卒中合并中度的高血糖患者,目前尚不能推荐给与常规静点胰岛素治疗。目前卒中单元的现实情况是当血糖>10mmol/L给予降糖治疗。	对于卒中合并2型糖尿病患者,若未应用胰岛素,推荐应用吡格列酮。
2010	AHA/ASA	卒中进展2009	NICE-SUGER结果发表,ITT分析显示在强化降糖组(血糖4.4~6.1mmol/L)死亡率明显高于对照组(目标血糖10.0mmol/L)。血糖在6.1~10.0mmol/L是审慎的。	无
2010	中国专家共识委员会	缺血性卒中/TIA血糖管理中国专家共识	当患者血糖增高超过10.0mmol/L时,应立即给予胰岛素治疗,将血糖控制在8.3mmol/L以下。	一般情况下,建议HbA _{1c} 治疗目标为<7.0%。
2006	IDF	2型糖尿病指南2005	无	HbA _{1c} <6.5%。
2008	中华医学会糖尿病学分会	中国2型糖尿病防治指南(2007年版)	无	HbA _{1c} <6.5%。 在不发生低血糖的情况下尽量接近正常水平。
2010	ADA	糖尿病的标准治疗-2010	对于重症患者,当血糖>10mmol/L持续存在时,应给予胰岛素治疗。对于大多数重症患者,胰岛素治疗的目标值7.8~10mmol/L。对于非重症患者,没有明确的目标,若给予胰岛素治疗,餐前血糖<7.8mmol/L,随机血糖<10.0mmol/L,前提是这些指标能够安全地达到。对于既往严格控制血糖的患者,指标可以更严格;对于存在严重合并症的患者,指标适当放松。	HbA _{1c} <7.0%是大多数成年人大血管和微血管疾病预防的合理目标,除非有新的证据。对于既往有低血糖并发症,预期寿命短,严重的微血管或大血管并发症或严重的合并症患者,应该采用更为宽松的指标。

强化降糖的RCT研究(n=6104),结论于2009年发表,认为在成人ICU,强化降糖增加患者1年死亡率,强化治疗组(目标血糖4.5~6.0 mmol/L)死亡率高于对照组(目标血糖10 mmol/L) [RR=1.14, 95%置信区间(confidence interval, CI), 1.02~1.28; P=0.02]^[8]。Meta分析显示对于外科重症患者,强化降糖治疗能够降低死亡率(RR 0.63, 95%CI 0.44~0.91);对于其他重症患者则未能降低死亡率(内科ICU: RR 1.0, 95%CI 0.78~1.28; 混合ICU: RR 0.99, 95%CI 0.86~1.12)^[9]。ADA指南(2010年)基于最新的循证医学证据,推荐“对于重症患者,当血糖>10 mmol/L持续存在时,应给予胰岛素治

疗。对于大多数重症患者,胰岛素治疗的目标值7.8~10 mmol/L。对于非重症患者,没有明确的目标,若给予胰岛素治疗,目标为餐前血糖<7.8 mmol/L,随机血糖<10.0 mmol/L,前提是这些指标能够安全地达到。对于既往严格控制血糖的患者,指标可以更严格;对于存在严重合并症的患者,指标适当放松”。该推荐更为详尽、合理,可操作性强,“中国共识”可以借鉴,但此推荐的有效性有待于在缺血性卒中/TIA人群中进一步验证。

4 应激性高血糖

卒中急性期高血糖是由多种原因引起的。

目前指南推荐并没有考虑到高血糖的原因^[10]。应激性高血糖通常指高血糖在疾病稳定后逐渐恢复到正常血糖水平,一般指既往无DM的患者。但应激性高血糖还包括另外一种类型,在DM(已知DM和新发现DM)基础上原有血糖控制不佳(图1)。因此应激性高血糖在病理生理上是一个异质体。急性卒中患者应该检查HbA_{1c},减少糖代谢异常的漏诊。应该在今后的研究中比较两类应激性高血糖的自然史和对卒中预后的影响,比较正常糖耐量患者和DM血糖控制至正常水平患者的卒中预后,才能制定合适的治疗方案,使强化降糖策略安全、有效。

5 二级预防的血糖控制目标值

循证医学证据表明DM增加卒中的复发风险。这在各项卒中指南中是一致的观点。分歧主要表现在:对合并DM的卒中患者,二级预防血糖控制的目标值是HbA_{1c}<6.5%还是HbA_{1c}<7.0%(表1)。

英国糖尿病前瞻性研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)的流行病学分析和成本效果分析为二级预防血糖控制的目标值提供重要参考。UKPDS研究提示临床并发症和血糖密切相关,HbA_{1c}降低1%则任何终点事件或DM相关性死亡减少21%。推荐在不发生低血糖的情况下尽量接近正常水平(HbA_{1c}<6.0%)^[12]。结合成本效果分析的结论^[13],IDF 2型糖尿病指南2005/加拿大糖尿病指南英国国家卫生与临床优化研究所(National Institute for Clinical Excellence, NICE)指南/中华医学会糖尿病分会2008年公布的《中国2型糖尿病防治指南(2007年版)》推荐二级预防血糖控制的目标值是HbA_{1c}<6.5%。

关于强化降糖治疗的大型临床试验结果的最新公布为指南的制定提供了更多的依据。UKPDS研究10年随访结果显示,强化降

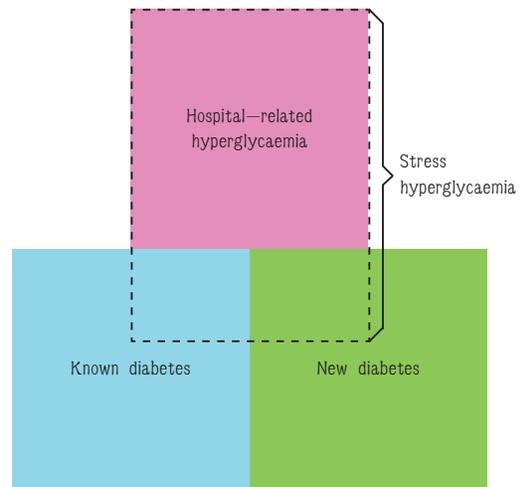


图1 应激性高血糖分类^[11]

糖治疗组[HbA_{1c}为7.0%(6.2%~8.2%)]较传统降糖治疗组[HbA_{1c}为7.9%(6.9%~8.8%)]心肌梗死和全因死亡减少,差别具有统计学意义^[14]。而2008年公布结果的三大临床试验——糖尿病患者心血管病危险因素控制研究(Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD研究)/糖尿病治疗和血管保护行动:培哌普利/吲达帕胺固定剂量复方制剂与格列齐特缓释片对照评估研究(Action in Diabetes and Vascular Disease: preterAx and diamicron mr Controlled Evaluation, ADVANCE研究)/退伍军人糖尿病研究(Veterans Affairs Diabetes Trial, VADT研究)却得到了强化降糖治疗的阴性结论。ACCORD研究因强化降糖组[HbA_{1c}为6.7%(6.2%~7.2%)]较标准治疗组[HbA_{1c}为7.5%(7.0%~8.2%)]死亡率增加[(1.41%/年 vs 1.14%/年,危险率比(hazard ratio, HR) 1.22, 95%CI 1.01~1.46)]而被迫提前终止^[15]。ADVANCE研究中强化降糖治疗组(HbA_{1c}均数6.5%)与标准对照组(HbA_{1c}为7.3%)相比较,强化降糖治疗组并没有减少血管源性死亡^[16]。VADT研究中强化降糖治疗组(HbA_{1c}为6.9%)与标准对照组(HbA_{1c}为8.4%)相比较,全因性死亡

增加,结果无统计学意义($HR=1.07$; $95\%CI$, $0.81\sim 1.42$; $P=0.62$)^[17]。比较得到阳性结果的UKPDS研究与得到阴性结论的ACCORD研究/ADVANCE研究/VADT研究的基线资料,发现后者入选患者具有如下特点:前者入组患者DM病史短,心血管疾病风险低;后者DM病史长(平均8~11年),有心血管疾病病史或存在动脉粥样硬化的多重危险因素。对ACCORD研究/ADVANCE研究/VADT研究亚组分析表明,在DM病史短,基线HbA_{1c}水平较低或无心血管疾病病史的亚组,强化降糖治疗的获益具有统计学意义^[18]。

基于以上证据的分析,ADA糖尿病的标准治疗-2010则推荐HbA_{1c}<7.0%是大多数成年人大血管和微血管疾病预防的合理目标,除非有新的证据。和HbA_{1c}<7.0%相比较,在HbA_{1c}尽量接近正常水平(HbA_{1c}<6.0%)时,对小血管事件的预防能够进一步获益,尽管获益很小。因此,对于某些患者(DM病史短/预期生存期长/无严重的心血管疾病),只要不出现低血糖或其他治疗不良反应,可以采用低于HbA_{1c}<7.0%的较严格目标。既往有低血糖并发症,预期寿命短,严重的微血管或大血管并发症或严重的合并症患者,应该采用更为宽松的目标^[7]。ADA糖尿病的标准治疗-2010指南通过“获益可能性分层”使二级预防血糖控制的目标值更科学,更具操作性和临床指导意义。对卒中患者进行分层,采用不同的二级预防降糖策略,可能使卒中人群最大获益。这需要新的临床试验来证实上述假设。

6 其他危险因素的控制

糖代谢异常增加其他动脉粥样硬化危险因素,因此高血压和脂质代谢紊乱的控制更严格。血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂能够减少肾病的进展,推荐作为DM患者降压治疗的首选^[6]。

7 结语

总之,“中国共识”较好地反应了目前国内外的最佳证据,具有重要的实践指导意义。但证据主要集中在观察研究方面,目前缺乏证据等级较高的针对卒中二级预防的干预性研究,需要不断完善和更新。

参考文献

- 1 Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group[J]. Stroke, 2006, 37:1583-1633.
- 2 Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample--the Funagata study[J]. Metabolism, 2008, 57:333-338.
- 3 Vancheri F, Curcio M, Burgio A, et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus[J]. QJM, 2005, 98:871-878.
- 4 Urabe T, Watada H, Okuma Y, et al. Prevalence of abnormal glucose metabolism and insulin resistance among subtypes of ischemic stroke in Japanese patients[J]. Stroke, 2009, 40:1289-1295.
- 5 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33: s11-s61.
- 6 Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists[J]. Stroke, 2007, 38:1655-1711.
- 7 van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al.

- Intensive insulin therapy in the critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345:1359-1367.
- 8 NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:1283-1297.
 - 9 Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data[J]. *CMAJ*, 2009, 180:821-827.
 - 10 Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia[J]. *Lancet*, 2009,; 373:1798-1807.
 - 11 Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia[J]. *Lancet*, 2009,373:1798-1807.
 - 12 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000, 321:405-412.
 - 13 Gray A, Raikou M, McGuire A, et al. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group[J]. *BMJ*, 2000, 320:1373-1378.
 - 14 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359:1577-1589.
 - 15 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358:2545-2559.
 - 16 ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358:2560-2572.
 - 17 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360:129-139.
 - 18 Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al. Intensive glucose lowering therapy reduces cardiovascular disease events in VADT participants with lower calcified coronary atherosclerosis[J]. *Diabetes*, 2009, 59:2642-2648.

(收稿日期: 2010-03-20)