

# 糖尿病诊治新进展

## ——解读美国糖尿病学会《2010 版糖尿病诊疗指南》

吴菁 谷卫

糖尿病是一种困扰全球的慢性代谢性疾病。据 WHO 数据资料统计,全球已有糖尿病患者 1.85 亿左右,预测到 2025 年全世界糖尿病患者人数将达到 3.33 亿。目前,对该病的诊治仍存在治疗达标率低、并发症风险巨大的现状。2010 年美国糖尿病学会(ADA)《糖尿病诊疗指南》(简称“指南”)以最新的临床研究证据为基础,提出了一些糖尿病诊断与治疗的新概念。

### 一、糖尿病分类与诊断

1. 糖化血红蛋白(HbA1c)  $\geq 6.5\%$  纳入糖尿病的诊断标准:“指南”首次正式将 HbA1c  $\geq 6.5\%$  作为糖尿病诊断标准之一,其余 3 项标准未变,包括空腹血糖(FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L、口服葡萄糖耐量试验(OGTT) 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L、典型高血糖症状或高血糖危象伴随机血糖  $\geq 11.1$  mmol/L。同时还强调,HbA1c 应采用国家(美国)HbA1c 标准化方案认可的检测方法,并采用糖尿病控制与并发症试验(DCCT)参照的测定法进行标化。

HbA1c 测定作为糖尿病诊断的指标有其独特的优势:①HbA1c 无需患者做空腹准备;②HbA1c 的水平相对稳定,变异系数较小,重复性较好;③HbA1c 提供了过去 2~3 个月的平均血糖水平,能更好地反映血糖的整体情况;④HbA1c 实验室检测方法在全世界的标准化已达成共识,其结果也将更具有可靠性。但是 HbA1c 的这些优势也必须权衡以下一些问题:HbA1c 检测费用过高,在发展中国家的某些地方应用受限;HbA1c 水平与平均血糖在某些个体存在不完全的相关性等。此外,对任何改变红细胞寿命的因素,如溶血性贫血、缺铁性贫血、再生障碍性贫血等,因 HbA1c 可能造成误诊,仍应采用传统的血糖标准对糖尿病进行诊断。

关于 HbA1c 诊断糖尿病的最佳切点,1997 年的专家委员会报告中就提到,糖尿病视网膜病变(DR)的患病率开始增高时的 HbA1c 水平为 6.0%~7.0%。一项对 Borch-Johnsen 等的研究资料<sup>[1]</sup>及 1997 年专家委员会报告中提到的 3 项研究数据分析表明,对于糖尿病较特异的“中等程度”视网膜病变,其患病率开始增加时的反映血糖水平的 HbA1c 水平是 6.5%。基于已有的流行病学资料,2009 年专家委员会指出,HbA1c  $\geq 6.5\%$  用于诊断糖尿病是比较合理的,因为该切点也正是视网膜病变风险开始增加的临界点,对于确定糖尿病人群具有足够的准确性、敏感性及特异性。

然而,国内大部分医院目前仍以血糖作为糖尿病诊断的指标,HbA1c 主要用于随访监测病情。不能采用 HbA1c 作为诊断标准的主要障碍,是全国 HbA1c 检测方法的标准化及准确性问题。此外,对于国内大部分糖尿病(尤其是糖尿病早期)患者而言,其血糖增高主要以餐后为主,因此 HbA1c 6.5% 的切点是否适用中国人还有待进一步研究证实。

2. “糖尿病高危类型”取代“糖尿病前期”,并增加了 HbA1c 的界定值:与“糖尿病前期”相比,“糖尿病高危类型”能更好地表达糖尿病进展过程中的中间高血糖状态,并意味着该种状态并非一定发展为糖尿病,从而加强了临床预防糖尿病的信心。目前,除了空腹血糖受损(IFG, FPG 5.6~6.9 mmol/L)和糖耐量减低(IGT, 75 g OGTT 中 2 h 血糖 7.8~11.0 mmol/L),“指南”还将 HbA1c 水平为 5.7%~6.4% 的患者也归类为“糖尿病高危类型”。HbA1c 5.7% 的界值来自于以下资料:2006 年的一项前瞻性研究提示,HbA1c 5.7% 是预测患者 6 年内进展为糖尿病的最佳切点,其敏感性和特异性分别为 66% 和 88%<sup>[2]</sup>;对 2005—2006 年的全美健康与营养普查(NHANES)数据进行受试者工作特征曲线(ROC)分析发现,相对于 IFG 和 IGT, HbA1c 切点定为 5.7% 时诊断糖尿病的敏感性(39%)与特异性

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2010.10.003

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院内分泌科

通信作者:谷卫,Email:guwei1957@yahoo.com.cn

(91%)之和最高。其他研究表明, HbA1c 为 5.7% 的患者发生糖尿病的风险性与糖尿病预防计划 (DPP) 临床研究中的高危受试者相当。

此修订增加了 HbA1c 指标项, 将显著扩大糖尿病高危人群的范畴, 使糖尿病防线前移, 有利于及早发现潜在的糖尿病患者。

糖尿病高危人群具有高糖尿病及心血管病患病风险, 甚至部分患者已经伴微血管及心血管病。因此, 应重视对糖尿病高危人群的筛查, 及时发现高危个体, 同时加强教育、及早干预。

## 二、妊娠糖尿病(GDM)的筛查与诊断

GDM 是指在妊娠过程中首次发现或发生的葡萄糖不耐受或糖耐量异常, 是妊娠期常见并发症之一。由于其发生率高, 严重危害母婴健康, 近年来对 GDM 的筛查与诊断越来越重视。目前, “指南”对 GDM 筛查与诊断仍采用 ADA 在 2004 年制定的标准, 但同时强调 ADA 正打算与美国产科组织讨论采用国际糖尿病与妊娠研究组 (IADPSG) 的标准作为 GDM 的筛查和诊断标准。IADPSG 推荐所有无糖尿病史的妊娠女性均应在妊娠 24 ~ 28 周时行 75 g OGTT 检测, 诊断切点为空腹血糖 5.1 mmol/L, 餐后 1 h 血糖 10 mmol/L, 2 h 血糖 8.5 mmol/L, 其主要依据来源于高血糖和不良妊娠结局的研究结果<sup>[3]</sup>。

由于不同种族、不同生活方式者的糖代谢有一定的差异, 目前各国 GDM 的诊断标准仍未达到统一, 而采用 IADPSG 标准有望消除这种局面。

## 三、糖尿病护理与治疗

1. 糖尿病自我管理教育 (DSME): DSME 作为糖尿病医疗工作的重要组成部分, 有助于患者在明确诊断时即开始进行有效的自我管理, 还有助于患者积极应对有关病情与治疗等方面出现的变化。另一方面, 患者在进行 DSME 的过程中融入了自身的需求、目的及生活经验, 对 DSME 的知识及技能的丰富和发展也起到了促进作用。此外多项研究表明, DSME 能改善临床疗效 (如降低 HbA1c、减轻体重)、生存质量及健康状态, 并减少费用。因此, “指南”也对 DSME 的重要价值予以高度重视, 建议根据国家 (美国) 标准, 糖尿病诊断一旦明确即有必要接受 DSME。有效的自我管理和生存质量是决定 DSME 效果的关键因素, 应作为医疗工作的一部分进行监督和评价; DSME 应将心理的教育与管理考虑在内, 因为心理健康与糖尿病预后良好有很强的相关性。因 DSME 能减少花费及改善疗效, 其费用应当由第三方来承担。

2. 囊性纤维化相关糖尿病 (CFRD): CFRD 是囊性纤维化患者最常见的合并疾病, 在青少年和成年患者中的发病率中分别为 20% 和 40% ~ 50%。作为一种特殊类型的糖尿病, CFRD 具有 1 型糖尿病和 2 型糖尿病的一些特点, 其首要病变是由于部分胰岛组织的纤维变性坏死而导致胰岛素分泌缺陷。此外, 遗传性胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷、胰岛素抵抗及炎症也可能参与其中。基于 CFRD 的病理生理特点, 已有专家推荐胰岛素治疗作为 CFRD 患者控制血糖的标准疗法。

“指南”中主要强调, 新近的证据显示早期诊断和胰岛素冲击疗法, 能显著降低 CFRD 患者死亡率。有关新的 CFRD 的临床治疗推荐将会在 2010 年专家共识报告中发表。

3. 糖尿病诊治: van den Berghe 等<sup>[4]</sup>对外科重症监护病房的患者研究显示, 严格控制血糖水平 (4.4 ~ 6.1 mmol/L) 能有效降低病死率。但是, 目前 ADA 和美国临床内分泌医师学会 (ACCE) 的专家对大量临床研究资料分析认为, 强化血糖控制并未减少病死率, 反而可能使其增加, 同时低血糖发生率明显升高。产生不一致的原因尚不完全清楚, 可能与检测方法、受试者的选择及营养状态等有关。因此, 基于新的临床证据, 指南对院内糖尿病患者的血糖控制目标进行了更新, 推荐对血糖水平持续升高超过 10.0 mmol/L 的重症患者, 应启动胰岛素治疗。启动胰岛素治疗后, 对大部分院内重症患者血糖应控制在 7.8 ~ 10.0 mmol/L; 而对非危重高血糖患者, 如使用胰岛素治疗, 餐前血糖控制目标为 < 7.8 mmol/L, 随机血糖为 < 10.0 mmol/L。

临床中血糖控制目标是个很灵活的问题, 并没有确定的血糖值, 应结合患者的年龄、糖尿病病程、并发症情况、预期寿命等综合考虑, 即强调整体化。目前多项研究已表明, 强化血糖控制可降低糖尿病患者微血管及神经并发症的发生, 且对新诊断的糖尿病患者还可降低心血管疾病 (CVD) 的风险。因而, 从预防微血管、神经和大血管并发症考虑, “指南”建议将非妊娠成人糖尿病患者 HbA1c 控制的总体目标定为 < 7.0% (血糖均数为 8.6 mmol/L)。此外有研究表明, HbA1c 从 < 7.0% 控制到接近正常范围还能使患者微血管病变进一步受益。因此, 在临床上需结合血脂、血压、尿液肾功能及各种并发症检查结果, 对患者进行综合评估, 如对糖尿病病史较短、预期寿命较长、无明显 CVD 并发症, 且无低血糖及其他不良反应的患者, 将 HbA1c 控制在更低水平

( $<6.5\%$ ) 是合理的;而对于糖尿病病史较长、有严重的低血糖病史、预期寿命有限,合并大血管及微血管病患者,HbA1c 控制目标可适度放宽至接近  $7.0\%$ 。

#### 四、糖尿病并发症的预防与治疗

1. 抗血小板治疗:近来,抗栓试验者(ATT)协作组的荟萃分析结果对阿司匹林在一级预防中的作用提出了质疑<sup>[5]</sup>。此外另有两项随机对照研究结果表明,阿司匹林在糖尿病患者一级预防中未能显著降低心血管终点事件发生率<sup>[6-7]</sup>。2009年,ADA、美国心脏协会(AHA)、美国心脏病学会(ACC)召集部分专家对相关临床资料进行分析,指出对CVD发病低危人群(如 $<50$ 岁的男性或 $<60$ 岁的女性且无其他主要危险因素者)使用阿司匹林作为预防CVD,尚缺乏足够证据。因此,“指南”中对抗血小板治疗部分也进行了全面修订。“指南”推荐:在心血管风险增加的1型或2型糖尿病患者(10年危险性 $>10\%$ )中,可以使用阿司匹林( $75\sim 162\text{ mg/d}$ )作为一级预防,这些患者包括大多数 $>50$ 岁的男性或 $>60$ 岁的女性,并至少合并其他一项主要危险因素(CVD家族史、高血压、吸烟、血脂异常或蛋白尿)。

阿司匹林作为有效、价廉且不良作用较小的抗血小板凝聚药物,目前在我国应用广泛。临床上如何正确使用阿司匹林呢?首先,是适应人群的选择。除了上述的一级预防人群外,对于有CVD病史的糖尿病患者,应使用阿司匹林( $75\sim 162\text{ mg/d}$ )作为二级预防;发生急性冠状动脉综合征后的糖尿病患者,应服用阿司匹林( $75\sim 162\text{ mg/d}$ )联合氯吡格雷( $75\text{ mg/d}$ )治疗1年。而对阿司匹林过敏、有出血倾向、接受抗凝治疗、近期有消化道出血及不能使用阿司匹林的活性肝病等,则需暂停阿司匹林的使用,可用氯吡格雷等其他抗血小板药物。另外,阿司匹林治疗不增加视网膜出血的风险,因此视网膜病变不是阿司匹林治疗的禁忌证。再次剂量的选择,目前尚无证据支持某个特定剂量,而最低有效剂量有助于减少药物不良反应的发生。目前“指南”及《中国2型糖尿病防治指南》均推荐 $75\sim 162\text{ mg/d}$ 作为一级及二级预防。

还需正确认识阿司匹林抵抗(AR)现象,特别是糖尿病患者的AR问题。关于阿司匹林在动脉硬化性CVD中的临床应用,中国专家共识(2005年)指出:“AR通常是指阿司匹林治疗未能引起预期的生物学效应(如抑制血小板聚集、抑制血栓素的生物合成、使出血时间延长)或未能预防动脉硬化血栓

事件的现象”。临床医生应根据其临床特征,同时结合某些化验室检查,如血小板聚集功能的比浊法、快速血小板功能试验、花生四烯酸的代谢产物的检测等早期筛查AR,通过增加阿司匹林的剂量、换用或合用其他抗血小板药物如氯吡格雷,从而努力减少临床血栓事件的发生。

2. 视网膜病变的筛查和治疗:糖尿病视网膜病变作为1型和2型糖尿病高度特异的血管并发症,是导致20~74岁成人新发失明的最常见原因。为了更好地对糖尿病视网膜病变进行筛查和治疗,除了以往推荐的眼科综合检查外,“指南”还指出眼底照相术可作为糖尿病视网膜病变的一个筛查工具并应由有经验的眼科医师阅片。虽然高质量的眼底照相术可以检测出绝大多数临床表现明显的视网膜病变,但它并不能替代定期眼科综合检查。

对于门诊及住院的糖尿病患者除关注血糖控制情况,还应注重糖尿病并发症的筛查,如定期(半年~1年)筛查眼底,检查周围神经、微血管及大血管病变,及早发现糖尿病并发症。对患者进行早期教育及治疗,不仅提高糖尿病患者的生存质量,还可节约有限的医疗卫生资源。

#### 五、改善糖尿病治疗的策略

有效改善糖尿病治疗的策略将有助于改善糖尿病进展指标(如HbA1c、血脂水平及血压)。基于有关慢性病照护模式(CCM)的新的临床研究资料<sup>[8]</sup>，“指南”对“改善糖尿病治疗的策略”进行了大幅度的修改。具体策略包括:①实施DSME;②由医护人员参与开发临床实践指南;③应用由指南改写的清单,以改进患者对标准治疗的依从性;④为患者和医务人员提供自动提醒装置,监测并反馈疾病进程和转归的相关数据;⑤不断分析和改善医护人员的工作质量;⑥改善实践措施,包括即时的HbA1c检测、糖尿病患者定期回访以及特定时间的系列随访;⑦应用电子病历记录或用患者注册系统等追踪系统;⑧在医生的监督下,整合护士、药剂师和其他医护人员为患者提供可能的个体关照。

#### 参 考 文 献

- [1] Borch-Johnsen K, Colagiuri S. DETECT-2: early detection of type 2 diabetes and IGT. *Diabetes Voice*, 2003, 48(4): 11-13.
- [2] Droumaguet C, Balkau B, Simon D, et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care*, 2006, 29: 1619-1625.
- [3] HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 1991-2002.

- [4] van den Berghe C, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001, 345:1359-1367.
- [5] Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease; collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373: 1849-1860.
- [6] Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes; a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 300: 2134-2141.
- [7] Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008, 337: a1840.
- [8] Coleman K, Austin BT, Brach C, et al. Evidence on the chronic care model in the new millennium. *Health Aff (Millwood)*, 2009, 28:75-85.

(收稿日期:2010-07-21)

(本文编辑:姜民慧)

## 糖尿病抗血小板治疗

张楚 季伟琴

糖尿病人群是心血管疾病的高危人群,糖尿病血栓性事件已成为糖尿病患者死亡的最主要原因之一。据统计,男性糖尿病患者发生冠心病的风险是非糖尿病患者的 2~3 倍,女性则可达 3~5 倍<sup>[1]</sup>。美国国家胆固醇教育计划成人治疗组第三次报告(NCEP-ATP III)指出,糖尿病是冠心病的等危症<sup>[2]</sup>。由于糖尿病患者常具有多种动脉粥样硬化及血栓形成的危险因素,包括血脂异常、肥胖、高血压、高凝状态等,因此 75% 的糖尿病患者最终的死亡原因是血栓性疾病,其中血小板激活在其中起关键作用。因而,抗血小板治疗可显著减少缺血性事件的发生。

抗血小板药物主要包括:①血栓素 A<sub>2</sub> 抑制剂:阿司匹林;②磷酸二酯酶抑制剂:双嘧达莫(潘生丁)、西洛他唑(培达);③二磷酸腺苷受体阻滞剂:噻氯匹定(抵克力得)、氯吡格雷(波立维)。本文对糖尿病的抗血小板治疗做一简要综述。

### 一、阿司匹林的一级、二级预防

阿司匹林的一级预防指干预尚未发生心脑血管事件但存在危险因素的人群,防止首次心脑血管事件发生。二级预防指对已经发生心脑血管事件的患者采取预防措施,目的是降低疾病死亡率,同时预防心脑血管事件的再次发生。

1. 阿司匹林对糖尿病心脑血管事件一级预防的作用:有 4 项临床试验证实了糖尿病患者应用阿司匹林一级预防心脑血管事件的疗效。内科医师健康研

究(PHS)是阿司匹林对心血管事件一级预防研究的里程碑,共 22 071 名健康的美国内科医师作为受试者参与该随机临床对照研究,试验组口服阿司匹林 325 mg,隔日 1 次<sup>[3]</sup>。该试验原计划随访 8 年,但第 5 年的中期结果显示阿司匹林疗效显著,伦理委员会要求试验提前结束。PHS 结果显示,阿司匹林使首次心肌梗死(心梗)的发生率降低 44%,首次致死性心梗发生率降低 66%。糖尿病亚组分析显示,阿司匹林使心梗发生率由 10.1% 降至 4.0%,相对危险度为 0.39,其中阿司匹林的疗效在男性糖尿病患者中得到显著放大<sup>[3]</sup>。糖尿病视网膜膜病变早期治疗研究(ETDRS)再次证实,阿司匹林在心血管疾病一级预防中的作用显著<sup>[4]</sup>。该研究是混合了一级预防和二级预防的大型随机临床对照研究,共纳入 3711 例 1 型和 2 型糖尿病患者,其中阿司匹林治疗组口服阿司匹林 325 mg/d,随访 5 年,阿司匹林组心梗危险下降了 28%<sup>[4]</sup>。高血压最佳治疗试验(HOT)是一项有 18 790 例受试者参加的大型随机临床对照研究,评价高血压患者最佳降压标准及阿司匹林对高血压患者心脑血管事件预防的疗效,其中阿司匹林治疗组口服阿司匹林 75 mg/d,平均随访 3.8 年,阿司匹林使心血管事件危险降低 15% ( $P=0.03$ ),心梗危险降低 36% ( $P=0.002$ ),糖尿病亚组分析也得到了类似的结果。该试验同时指出,收缩压 < 160 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 的患者使用阿司匹林是安全的<sup>[5]</sup>。2005 年报道的女性健康研究(WHS)结果显示,在有 39 876 名健康女性医务工作者( $\geq 45$  岁)参与的阿司匹林一级预防随机临床对照研究中,治疗组口服阿司匹林 100 mg、