

中国成人 2型糖尿病 HbA_{1c}控制目标的专家共识解读

曹明明, 童南伟

文章编号: 1005-2194(2011)02-0113-03 中图分类号: R5 文献标志码: A

摘要: 血糖控制是延缓糖尿病进展及并发症的重要措施之一,但个体化的糖化血红蛋白(HbA_{1c})控制目标值在不同的患者究竟如何还存在分歧。为了满足中国糖尿病治疗工作的需要,中华医学会内分泌学会组织相关专家,对中国成人2型糖尿病HbA_{1c}控制目标提出了初步共识:不统一推荐成人2型糖尿病的HbA_{1c}控制目标,从病情分层和社会因素的差异建议相对较合理的HbA_{1c}值。强调血糖控制必须安全、可行、科学,坚持个体化原则,其中安全性最重要。同时强调血糖之外的其他血管病危险因素的控制也十分重要。

关键词: 2型糖尿病;糖化血红蛋白

Interpretation of Chinese Society of Endocrinology(2010) — consensus statement on HbA_{1c} control target in adults with type 2 diabetes in China CAO Mingming, TONG Nanwei Division of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China

Summary: Glycemic control is one of the important treatments for delaying the progression and complications in diabetes but divergences exist on the individual HbA_{1c} control target of different patients. A preliminary consensus on the HbA_{1c} control target in adults with type 2 diabetes is proposed by experts of Chinese Society of Endocrinology (CSE). Instead of recommending a general standard value for all patients, a reasonable target is suggested to satisfy the different conditions and social factors. Some important principles must be followed for the glycemic control, including safety, feasibility, scientificity and individualization, among which the most important one is safety. Besides to control plasma glucose, we should pay equal attention to the other risk factors of vascular disease at the same time.

Keywords: type 2 diabetes; HbA_{1c}



童南伟, 教授、主任医师、博士生导师。四川大学华西医院大内科副主任。曾在美国哈佛大学 Joslin 糖尿病中心、耶鲁大学医学院、美国约翰霍普金斯医院短期培训学习。兼任中华医学会内分泌学会常务委员、糖尿病学组组长、肥胖学组副组长。《中华糖尿病杂志》《中华内分泌代谢杂志》、《中国实用内科杂志》等杂志编委。

随着生活水平的提高、生活模式的改变以及人口的老齡化,中国糖尿病患病率增长迅猛,2007年已经达 9.7%,其中 2型糖尿病(T2DM)占糖尿病总人数的 93.7%,这些流行病学调查数据提示我国 2型糖尿病已经严重威胁公众

健康、导致沉重的社会经济负担^[1]。为了更好的指导我国糖尿病管理工作,中华医学会内分泌学会组织相关专家编写了中国成人 2型糖尿病 HbA_{1c}控制目标专家共识,并于 2010年 8月在大连举行的内分泌年会上正式公布。

1 共识编写的背景和特点

目前,虽然公认控制血糖可以延缓糖尿病的进展及其并发症发生,但控制的理想目标值一直是争论的焦点。糖尿病患者心血管风险干预研究 (ACCORD)、退伍军人糖尿病研究 (VADT)和糖尿病与心血管疾病行动研究 (ADVANCE)的结果显示,强化降糖治疗对某些特殊(相当部分已有大血管疾病,病程近 10年,平均年龄 60岁左右)的 T2DM 患者的大血管病变无明显益处,由此引发了全球临床医生关于糖尿病强化治疗理念的热烈讨论:是否放宽血糖控制目标患者受益更多?

中国人 T2DM 血管并发症的情况与欧美不相同。AD-

作者单位:四川大学华西医院内分泌科,成都 610041

通讯作者:童南伟,电子信箱:buddyjun@hotmail.com

VANCE 结果给了我们新的启示,中国人 2 型糖尿病及其并发症的发生特点提示我们可能比白种人需要更严格的降糖治疗。早前流行病学调查提示,黄种人糖尿病患者心脑血管事件和糖尿病肾病发生率与白种人有差异,讨论其原因往往考虑血糖、血压、血脂等多因素控制情况与西方白种人不同造成。但是 ADVANCE 在相同的降糖、降压条件下,亚洲糖尿病患者脑血管事件和肾病发生率仍明显高于白种人(约高 1 倍),心血管事件发生率却明显低于白种人(约为其 50%);亚洲患者的全因病死亡率比白种人低($P < 0.0001$);此研究的 5 年 10 955 次住院病例分析提示,亚洲人因糖尿病脑血管疾病和肾病产生的诊疗费比例也明显高于白种人,与最新国家疾病预防控制中心公布的我国死亡病因脑血管病明显多于心血管病的结论一致^[2-3]。值得一提的是 ADVANCE 不仅是迄今为止全球规模最大的 T2DM 强化降糖随机对照试验,而且我国入组的患者占总数的 1/3 (约 4000 例),也是迄今有终点事件的最大样本的中国人糖尿病研究,所以其结论对中国 T2DM 治疗具有重要的参考价值。2003 年中国糖尿病控制现状也显示,30% 糖尿病患者出现微量白蛋白尿,15% 出现大量蛋白尿,2% 出现明显的肾功能损害^[4]。众所周知,蛋白尿和(或)肾功损害是导致终末期肾脏病(ERSD)的主要病因之一,还是心血管病(CVD)的独立危险因素,其出现会严重影响患者预后。因此,我国糖尿病肾病的防治形势严峻,不容忽视。虽然糖尿病肾病的发生发展是多因素共同参与的结果,但和高血糖的关系较为肯定。无论从流行病学调查还是大规模随机对照临床试验均证实,随着 HbA_{1c} 的降低,糖尿病肾病的发生风险持续减少。2010 年欧洲糖尿病研究会(EASD)年会公布的 ADVANCE 最新亚组数据分析显示:即使是其特殊的入组条件,HbA_{1c} 降低对肾脏仍有保护作用,这种保护在入组时 HbA_{1c} < 7.0% 者也存在,且肾脏保护作用没有 HbA_{1c} 阈值。说明降低 HbA_{1c} 对各阶段糖尿病肾保护可能都有益处。所以我国 T2DM 患者并发症的特点是以脑血管病和肾损害为主,我们不可能完全照搬白种人的研究结果。

目前,临床降糖治疗强调个体化治疗,我们认为:对血糖控制的风险(risk)与获益(benefit)、成本(cost)与效益(effectiveness)和可行性(feasibility)方面进行科学评估,寻找较为合理的平衡,这就是个体化。共识以流行病学调查和循证医学为基础,参考国际权威指南的建议,并结合我国糖尿病特点特别是经济、卫生、文化等重要影响因素的地域和个体差异,很多人群没有自我血糖监测(SMBG)的条件等而制定。不主张笼统推荐成人 T2DM 的固定 HbA_{1c} 控制目标,考虑到临床实践过程的实用性,从病情分层和社会因素的差异建议相对较合理的 HbA_{1c} 值。

2 根据患者病情分层目标更具针对性和实用性

以下是在第九次全国内分泌学学术会议上,中华医学会内分泌学分会制定的“中国成人 2 型糖尿病 HbA_{1c} 控制目

标的专家共识”的解读^[5]。

2.1 无糖尿病并发症和严重伴发疾病的非老年(< 65 岁)患者 目标更加严格,强调时效性。一般目标值 HbA_{1c} < 6.5%;对于年轻、病程较短、治疗后无低血糖或体重增加等不良反应发生且有良好医疗条件的患者,血糖控制目标值应该更加严格,尽量使 HbA_{1c} < 6%。目前,我国新诊断的糖尿病患者人数逐年增加,越来越年轻化。这些患者绝大多数除糖尿病外并无并发症和其他疾病,考虑对患者预期寿命和生存质量的影响,应严格控制血糖,延缓糖尿病的发展和并发症的发生。同时必须强调早期干预,糖尿病病史越长的患者强化治疗后 CVD 危险性减低越小。糖尿病控制与并发症研究(DCCT)、英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)已经证实对新诊断的 1 型糖尿病和 T2DM 进行强化降糖治疗对微血管有持久的保护作用,二者后续的研究还显示即使停止强化治疗若干年后,早期强化干预组 10 年后显现出降糖的大血管保护作用。近年的 VADT 也提示,只有早期强化降糖才可以有效降低 CVD 和病死率,若病程 > 12 年,即使血糖控制在较好水平,仍易出现大血管并发症。所以,在糖尿病诊断时就应该严格控制血糖。

这组人群中两类患者应适当调整:一类是口服降糖药物未达标加用胰岛素(口服药与胰岛素合用)或改用胰岛素(单用胰岛素)的患者,其血糖控制目标值可适当放宽至 HbA_{1c} < 7%,以减少低血糖和体重增加这两大副作用。另一类是目前无需使用降糖药物的患者,即经过一定时间的降糖治疗已经停用降糖药物,仅使用生活方式干预血糖控制很好,其目标值应该更严格(HbA_{1c} < 6%),虽然仍存在低血糖风险但其发生率较低,良好血糖控制却能显著减缓慢性并发症的发生、发展,获益风险比明显增加。

2.2 已有 CVD 或 CVD 极高危患者 放宽目标,平稳降糖。糖尿病病史长,已患 CVD 或处于 CVD 极高危,推荐 HbA_{1c} ≤ 7.5%,因为他们发生或再次发生 CVD 风险明显增加,低血糖风险较高,目前还没有足够的证据证明 HbA_{1c} 控制在 7% 以下对大血管的益处。大规模随机对照试验,如 ACCORD VADT 和 ADVANCE 的结果表明,强化降糖 5 年内并未发现大血管受益,ACCORD 甚至显示总死亡风险反而有所增加,这种与理论或预期不一致的结果,可能与对病情较重的入组患者(病程大于 8 年,其中 30% ~ 40% 已经患有 CVD)进行强化降糖有很大关系。尤其,ACCORD 中 3~4 种降糖药物同时应用力求快速达到控制目标(HbA_{1c} < 6.0%),明显增加低血糖的发生率,体重也明显增加,一旦发生低血糖更易诱发 CVD,增加患者的死亡风险。

2.3 老年(> 65 岁)糖尿病患者 目标放宽程度依据预期寿命和身体健康状况因人而异,若患者器官功能和认知能力良好、预期生存期 > 15 年,应严格控制 HbA_{1c} < 7%;若患者合并其他疾病、预期存活期 5~15 年,可适当放宽到 HbA_{1c} < 8%;若患者既往有严重低血糖史、合并其他严重疾病、预期存活期 < 5 年,推荐控制目标可放宽到 HbA_{1c} <

9%。

对老年尤其高龄 (> 80岁) 患者的血糖控制目标总体放宽主要原因是老年人的神经反应比较迟钝或存在神经病变, 容易发生无感知低血糖, 患者常在没有任何征兆的情况下发生低血糖昏迷, 这种情况如果发生在夜间非常危险, 往往因错过抢救时机导致严重脑损伤甚至死亡; 而且老年人多伴有心脑血管动脉粥样硬化, 一旦发生低血糖可诱发心肌梗死及脑卒中。有时即使是轻微的低血糖也可能引起患者摔伤、骨折等机体损伤, 导致患者入院, 增加心理和经济负担。放宽目标的同时, 特别强调对 HbA_{1c} 较高者应避免发生高血糖症状和高血糖引发的急性代谢紊乱。

2.4 低血糖高危人群 糖尿病病程 > 15年、有无感知低血糖病史、有严重伴发病如肝肾功能不全或全天血糖波动较大并反复出现低血糖症状的患者, 很难设定其 HbA_{1c} 的靶目标, 最重要的是避免低血糖发生, 也许 HbA_{1c} 控制在 7% ~ 9% 可以接受。虽然 HbA_{1c} 控制在 7% ~ 9%, CVD 等风险有所增加, 但是病情进展相对缓慢, 而且有研究提示有时 HbA_{1c} 控制在 8% ~ 9% 比 7% ~ 8% 患者获益更多; 一旦 HbA_{1c} > 9%, 获益风险比明显下降。

这类患者一旦出现频繁或严重的低血糖会明显降低患者对血糖控制达标的积极性, 还可能会出现防御性进食, 增加患者体重形成恶性循环; 而且一次严重低血糖超过 6 h 有可能导致脑细胞不可逆性坏死。因此, 低血糖高危人群的个体化血糖控制格外重要。

2.5 妊娠期高血糖 参照最新由“国际糖尿病与妊娠研究联合组织”推荐的妊娠期高血糖的诊断和分类, 分为糖尿病合并妊娠(孕前糖尿病)、妊娠期新发现的糖尿病 (gestational diabetes) 指妊娠期 HbA_{1c} 或血糖达到糖尿病诊断标准) 和妊娠糖尿病 (GDM) 3种情况。

对于计划妊娠的糖尿病患者, 应严格控制血糖目标值 HbA_{1c} < 6.5%, 如应用胰岛素可适当放宽 HbA_{1c} < 7% 以防止低血糖发生。不建议 HbA_{1c} > 8% 的患者妊娠, 这些患者应首先应控制血糖, 因为高血糖会明显增加早期流产和胎儿畸形风险。孕期血糖控制、妊娠前糖尿病或妊娠期新发现的糖尿病在不发生低血糖前提下, 理想目标值为 HbA_{1c} < 6%, 同时需监测毛细血管血糖。临床研究显示, 相对于餐前血糖而言, 餐后血糖的良好控制可更好地减少并发症, 尤其是巨大儿出生; 相对于餐后 2 h 血糖, 控制好餐后 1 h 血糖, 产科结局更好。

2.6 其他情况 与 T2DM 并存的其他疾病比较多, 这些情况下血糖控制目标目前缺乏相应的循证医学证据和共识。如恶性肿瘤、老年痴呆症、癫痫等。若患者预期寿命 < 5年, HbA_{1c} 不应超过 9%; 预期寿命更长 HbA_{1c} 可控制在 7% 左右。执行治疗方案较困难的情况, 如精神或智力障碍

者、视力障碍者、老年及高龄独居者等, 其血糖的控制目标应适当放宽, HbA_{1c} 不应超过 9%, 此时主要防止血糖过高引起的症状、急性代谢紊乱和低血糖的发生。

3 凸显社会因素的重要性

降糖策略的可行性同样至关重要, 我国很多糖尿病患者居住在县以下及农村地区, 家庭收入和受教育程度较低、医疗保障及医疗条件差, 对糖尿病的危险性认识不够、依从性差、几乎不能进行 SMBG, 研究提示这类患者往往忽视糖尿病治疗从而导致急诊入院的比例明显增高。对这类患者应将病情因素和社会因素综合考虑, 可行性大于科学性, 适当放宽血糖的控制目标, 选择成本效益比高的治疗方案, 尽量避免因严重的低血糖或高血糖发生而加重患者病情和经济负担。

综上, 共识建议糖尿病患者的血糖控制目标要因人而异, 像全球有效管理糖尿病合作组织 (GPEDM) 倡导的“量体裁衣” (tailoring) 式管理血糖, 有些患者可适当放宽。共识中反复强调达标的前提是安全平稳, 避免低血糖和体重增加等不良反应。虽然 HbA_{1c} 是衡量糖尿病患者血糖控制的“金指标”, 但由于 HbA_{1c} 测定的影响因素诸多, 也不能反映瞬时血糖水平及血糖波动, 尤其在我国常规开展 HbA_{1c} 测定还有困难, 所以不能替代血糖监测, 必须与 SMBG 充分结合才能真正了解糖代谢的控制情况。最后, 共识强调血糖以外的 CVD 风险因素如血压、血脂、体重以及促凝状态等控制, 戒烟及生活方式干预对防止或延缓或减少糖尿病并发症的发生同样十分重要, 综合干预效果更显著。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): B1227- B1245.
- [2] Clarke PM, Glasziou P, Patel A, et al. Event rates, hospital utilization and costs associated with major complications of diabetes: a multicountry comparative analysis [J]. PLoS Med 2010 7(2): e10002361- 10.
- [3] 中华人民共和国卫生部. 第三次全国死因调查主要情况 [EB/OL]. <http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/wsb/pwafb/200804/33517.htm>.
- [4] 潘长玉, 中国区合作调查组. 中国糖尿病控制现状 - 指南与实践的差距 亚洲糖尿病治疗现状调查 1998-2001 及 2003 年中国区结果介绍 [J]. 国外医学内分泌学分册, 2005, 25(3): 174- 178.
- [5] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病 HbA_{1c} 控制目标的专家共识 [C]. 第九次全国内分泌学术会议, 2010 2010-11-15 收稿 本文编辑: 刘瑾