

百家争鸣

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000703

2015 AACE/ACE 糖尿病综合管理指南与 2015 ADA 糖尿病诊疗标准关于心血管疾病危险因素管理的比较

李 静, 童南伟

(四川大学华西医院内分泌代谢科, 成都 610041)

Comparison on cardiovascular risk factor prevention between 2015 AACE/ACE guideline and 2015 ADA guideline

Li Jing, Tong Nanwei

(Department of Endocrinology, Huaxi Hospital, Sichuan University)

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2015-06-01

近年来,我国经济的发展和城市化进程的加快带来生活方式的巨大改变,总热卡摄入增加、体力活动减少、肥胖的患病率持续增加,随之而来的是糖尿病患病率的持续增长。1994 年我国的糖尿病流行病学调查显示 25~64 岁的人群中 2.5% 为糖尿病患者^[1];而 2008 年的数据发现,20 岁及以上人群中糖尿病患病率已达 9.7%^[2]。

糖尿病带来严重的疾病和社会经济负担,其危害主要与其并发症及心血管疾病(cardiovascular diseases, CVD)相关。CVD 包括脑卒中、冠心病和外周动脉疾病 3 类大血管病变,是糖尿病患者最主要的致死和致残原因^[3-4],也在糖尿病直接和间接医疗开支中占的比例最大^[5]。CVD 可以发生于糖尿病前,也可以在糖尿病后,不一定是并发症,但 CVD 的防治是降低糖尿病死亡的关键。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)常伴发的高血压、高脂血症、肥胖等均是 CVD 的独立风险因素。针对这些风险因素进行综合管理可有效预防和延缓糖尿病患者 CVD 的发生。但对于如何管理 CVD 的风险因素,不同的指南观点存在差异,也会给我国临床医生带来一些困惑。本文就 2015 美国内分泌医师协会(American Association of Clinical Endocrinologists, AACE)与美国内分泌协会(American College of Endocrinology, ACE)临床实践指南:糖尿病综合管理计划(以下简称 AACE/ACE 指南)与 2015 美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病诊疗

标准(以下简称 ADA 标准)中关于 CVD 风险因素管理部分异同点进行比较^[5-6],并结合我国情况给予一定点评。

1 血压管理

2015 ADA 标准建议合并高血压的糖尿病患者血压控制靶目标为收缩压<140 mmHg,舒张压<90 mmHg;对某些患者(如较年轻或蛋白尿患者),在不带来过度治疗负担时,血压可控制更严格,如收缩压<130 mmHg,舒张压<80 mmHg;糖尿病患者降压药物应包括血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors, ACEI)或血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB);常需多种药物使血压达标(包括噻嗪类利尿剂和最大剂量的 ACEI 或 ARB)^[5]。2015 AACE/ACE 指南认为血压总体控制目标为 130/80 mmHg;只要该靶目标可安全达到且不带来药物不良反应,对一些患者可考虑进一步强化降压(如 120/80 mmHg);一般情况较差且合并其他疾病的患者或服用降压药物有不良反应的患者血压控制目标可放宽;降压药物选择上与 ADA 标准一致,首选 ACEI 或 ARB^[6]。

血压控制的靶目标一直存在争议,既往的指南多推荐糖尿病患者血压控制的靶目标<130/80 mmHg。尽管流行病学资料支持更严格的血压控制,但随机对照干预试验的结果显示严格血压控制并未带来额外获益。近年包括 2015 ADA 标准和 2014 美国高血压指南(Eighth Joint National Committee, JNC-8)均已将糖尿病患者血压控制靶目标放宽至<140/90 mmHg。2015 AACE/ACE 指南基于流行病学的资料即血压与糖尿病患者 CVD 相关性的研究依然沿用 130/80 mmHg 的目标值,证据级别低,且强化降压会明显增加降压药物的使用及不良事件的发生,如低血压和药物不良反应。我们认同 JNC-8 的观点,即一般情况下糖尿病患者血压控制靶目标应放宽至<140/90 mmHg,年轻或蛋白尿患者可控制在 130/80 mmHg

作者简介:李 静, Email:lijingcd@hotmail.com,

研究方向:糖尿病及发病机制。

通信作者:童南伟,四川大学华西医院内分泌代谢科主任,教授,博士生导师。现任中华医学会内分泌学分会副主任委员。中华医学会内分泌学分会糖尿病学组组长,肥胖学组副组长。国家卫计委合理用药专家委员会内分泌代谢专家组专家,国家卫计委医师定期考核专家委员会内分泌代谢专家。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150709.2013.012.html>
(2015-07-09)

以下。

2 血脂管理

2015 ADA 标准建议 <40 岁且合并其他 CVD 风险因素 [包括低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) ≥ 2.6 mmol/L、高血压、吸烟、肥胖和超重] 的成人糖尿病患者,应考虑中等或高强度他汀治疗与生活方式干预; >40 岁且未合并其他 CVD 风险因素的成人糖尿病患者,也应考虑中等强度他汀治疗与生活方式干预; 40~75 岁且合并其他 CVD 风险因素的成人糖尿病患者,应考虑高强度他汀治疗与生活方式干预; >75 岁且合并其他 CVD 风险因素的成人糖尿病患者,应考虑中等或高强度他汀治疗与生活方式干预; 已发生 CVD 的成人糖尿病患者,无论年龄和是否合并其他 CVD 风险因素,均应使用高强度他汀; 空腹甘油三酯 (triglycerides, TG) ≥ 5.7 mmol/L 时,应评估是否存在继发性因素,并加用药物降低胰腺炎风险; 联合治疗 (他汀/贝特类和他汀/烟酸类) 较单用他汀并未显示出额外的心血管获益,不作推荐^[9]。

在血脂管理上,2015 AACE/ACE 指南建议不合并 CVD 或主要心血管风险因素的糖尿病患者 (中危 CVD 风险), 血脂治疗靶目标是 LDL-C < 2.6 mmol/L, 非 LDL-C < 3.4 mmol/L; 高心血管风险患者 [已发生 CVD 或合并至少一个主要 CVD 风险因素, 如高血压、家族史、低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、吸烟的糖尿病患者], 不论基线 LDL-C 水平如何, 在生活方式干预的同时均应启动他汀的治疗, 治疗的靶目标为 LDL-C < 1.8 mmol/L, 非 LDL-C < 2.6 mmol/L; 在无禁忌症时应选用他汀类药物; LDL-C 达标, 但 TG ≥ 2.3 mmol/L 和/或 HDL-C 降低 (< 0.9 mmol/L), 应使用贝特、烟酸或高剂量 ω -3 游离脂肪酸使非 LDL-C 达标; TG ≥ 5.7 mmol/L 时应启用贝特类、烟酸和/或高剂量 ω -3 游离脂肪酸^[9]。

2015 ADA 标准与 2013 美国胆固醇治疗指南对糖尿病伴其它 CVD 风险因素者均放弃 LDL-C 和/或非 LDL-C 治疗目标值, 仅仅依据 CVD 预防分级推荐不同强度的他汀治疗方案。这两者的绝大部分研究证据均来自于白种人及黑人, 并不一定适合中国人群。国内患者对他汀类药物的耐受性较差, 使用 ADA 推荐剂量的半量可能更安全, 如阿托伐他汀 10~20 mg 与 20~40 mg 分别代表我国中等和高强度他汀治疗也许是合理的。而 AACE/ACE 指南依然沿用根据 CVD 事件发生风险进行危险分层, 并制定个体化的血脂控制目标, 我们认同该指南的观点。在 TG 管理方面, 我们推荐接受 AACE 的观点, 不能放弃 TG 这个指标, LDL-C 达标后若 TG ≥ 2.3 mmol/L 是应考虑加用贝特类; 尤其对于 TG ≥ 5.7 mmol/L 的患者, 应考虑首先选用贝特类而非他汀, 以减少急性胰腺炎的发生风险。

3 血糖管理

3.1 血糖控制靶目标

二者均建议应根据患者预期寿命、糖尿病病程、是否存

在微血管并发症、合并症、低血糖风险等个体化制定血糖控制靶目标。2015 AACE/ACE 指南对大部分非妊娠成人糖尿病患者血糖控制靶目标应为糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) $\leq 6.5\%$; 新发或无明显 CVD 的 T2DM 患者, 血糖应达到正常或接近正常的标准; 对于已发生 CVD 的患者, 血糖的控制目标应放宽 (如 HbA1c 7%~8%)^[6]。ADA 标准则将大部分非妊娠成人糖尿病患者血糖控制目标定为 HbA1c < 7%, 某些患者 (如无明显 CVD) 血糖控制可更严格, 如 HbA1c < 6.5%; 已发生大血管并发症的患者, 同样建议放宽血糖控制目标, 如 HbA1c < 8%^[5]。

血糖控制靶目标方面, 两个指南稍有差异, 其中 2015 AACE/ACE 指南血糖控制靶目标更严格。但这种细微差别并不太重要, 因为二者均建议血糖控制应个体化, 在安全的前提下预期寿命长、无并发症的患者 HbA1c 应尽量控制正常。我们认为, CVD 一级预防者 (请注意我们建议按 CVD 的分级预防可能更合理) HbA1c 可酌情控制在 7% 以下, 但 CVD 二级预防者 HbA1c 酌情控制在 7.5%~8.5% 可能是合理的。这样也兼顾了糖尿病的微血管并发症问题。当然血糖目标宽松时不能增加感染和高血糖危象的风险。

3.2 血糖控制措施

2015 AACE/ACE 指南与 ADA 标准均推荐糖尿病患者应进行生活方式干预, 如生活方式咨询、运动、减重教育等^[5-6]。降糖药物选择方面, 2015 ADA 标准建议初治疗的 T2DM 患者在无禁忌症和可耐受的情况下首选二甲双胍; HbA1c > 9% 时可考虑口服降糖药联合使用; 新诊断的 T2DM 伴有明显症状和/或高 HbA1c (> 10%~12%), 可考虑选择胰岛素为初始用药, 酌情联用其他药物; 非胰岛素单药达到最大可耐受剂量仍不能使血糖达标或维持 HbA1c 在目标水平超过 3 个月时, 考虑联用, 如磺脲类、噻唑烷二酮 (thiazolidinedione, TZD)、胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) 受体激动剂、钠葡萄糖协同转运蛋白 2 (sodium-glucose cotransporter 2, SGLT2) 抑制剂、二肽酰基肽酶 4 (dipeptidyl peptidase 4, DPP-4) 抑制剂或基础胰岛素; 合并有症状的心衰时, 应避免使用 TZD^[5]。而 2015 AACE/ACE 指南对血糖的控制更激进, 建议初始 HbA1c < 7.5% 时, 起始用药可选择二甲双胍、GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂、SGLT2 或 α -糖苷酶抑制剂 (α -glucosidase inhibitor, AGI) 单药治疗; 初始 HbA1c > 7.5% 时可采用联合治疗, 推荐二甲双胍联合另一种药物, 优选低血糖风险小和不增加体质量的, 如 GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂和 SGLT2, 磺脲类和格列奈类因低血糖风险仅作为排在最后的选择; 纽约心脏病学会心功能 3 到 4 级的充血性心力衰竭患者禁忌使用 TZD^[6]。

初治者胰岛素的应用方面, AACE/ACE 指南认为 HbA1c > 9% 伴有症状时, 单用胰岛素或联用二甲双胍或别的口服药; 而 ADA 标准认为初治者 HbA1c > 10%~12% 或空腹血糖 > 16.7 mmol/L 或最高血糖 > 19.4 mmol/L 或酮症时才考虑用胰岛素, 可见 ADA 标准对初治者用胰岛素更保守。两者均建议对于 1 型糖尿病、口服降糖药血糖控制不佳或有症状性高血糖的 T2DM 均应使用胰岛素^[5-6]。我们认为使用胰岛素应该如 ADA 标准推荐的一样保守一些, 因为胰岛素给病人的生活带来不便, 同时需要更频繁的血糖检测, 更重要的是胰岛素与口服降糖药相比无明显获益。

ADA 标准在 T2DM 患者降糖药物的选择中较 AACE/ACE 指南更加强调二甲双胍的地位,这一点与我国 T2DM 防治指南一致^[7]。二甲双胍相对 AACE/ACE 指南中其他几种一线口服降糖药价格更低,且心血管保护作用较确切。ADA 标准基本不推荐 AGI 类药物控制血糖,因为其作用较弱,服用次数多,在西方人中不良反应发生率高^[9]。但我国高血糖人群餐后血糖升高较空腹高血糖更常见,且中国人对 AGI 类药物耐受性普遍较西方人好,甚至耐受性优于二甲双胍,同时又可减重,且价格较新型降糖药便宜,所以 AGI 类药物在我国糖尿病患者的血糖控制中仍处于较重要的地位。

2015 AACE/ACE 指南在初始药物的选择中,将 HbA1c 进行分层,不同水平 HbA1c 药物选择有区别,对临床医师的指导性较强,对于初始血糖较高的患者也许可更快控制血糖^[6]。但目前没有快速降糖有额外获益的证据,我们认为一般情况下不应快速降糖。AACE/ACE 指南对新药的认可度更高,如 GLP-1 受体激动剂、DPP-4 抑制剂和 SGLT2 都作为一线用药^[6]。但这些药远期安全性尚不清楚,价格较高,不适合我国国情。AACE/ACE 指南中磺脲类药物地位较低,但 ADA 标准没有这种观点。我国成人 T2DM 患者的病理生理特点为胰岛 β 细胞分泌胰岛素功能下降比胰岛素敏感性降低更明显,加之磺脲类药物相对低廉的价格,能有效改善胰岛 β 细胞功能,远期安全性清楚,所以磺脲类药物在中国 T2DM 患者中有重要的地位。

4 抗血小板治疗

二者均推荐 CVD 的二级预防推荐使用小剂量阿司匹林 (75~162 mg/d);10 年 CVD 风险>10% 的患者可使用阿司匹林一级预防^[5-6]。

尽管在某些低危的糖尿病患者中是否使用抗血小板治疗存在争议,对高 CVD 风险和明确诊断 CVD 的糖尿病患者,均推荐应用阿司匹林分别进行一级和二级预防,各指南包括中国的指南在药物的选择和推荐剂量上并无太大差异。

5 肥胖管理

2015 AACE/ACE 指南建议体质指数 (body mass index, BMI) ≥ 30 kg/m² 为肥胖,25~30 kg/m² 为超重;东南亚和亚裔印度人切点值应更低;应评估这些患者的肥胖相关并发症,如代谢综合征、睡眠呼吸暂停、骨关节炎等以确定疾病的严重程度并对肥胖进行分期;超重和肥胖患者体质量应减轻至少 5%~10%,应避免体质量进一步增加;合并严重肥胖相关并发症或 BMI ≥ 35 kg/m² 的 T2DM 患者,应考虑减重手术^[6]。而 ADA 标准认为 T2DM 患者体质量减轻 2~8 kg 可带来临床获益,尤其在疾病早期阶段;减重手术 BMI 切点与前者一致;但 ADA 标准并未给出超重和肥胖的 BMI 切点值,也未采用肥胖相关并发症的评估进行肥胖分期及指导治疗^[9]。

BMI 简单易测量,可反映全身性肥胖水平,在肥胖诊断中仍是首选指标。但在具体应用中 BMI 有其局限性,相同的

BMI 不代表同等的肥胖程度。2014 年 AACE 提出肥胖诊断和管理的新框架,提出肥胖诊断应从“以 BMI 为中心”转变为“以肥胖相关并发症为中心”,并结合 BMI 和肥胖相关并发症进行肥胖分期^[8]。相应的,2015 AACE/ACE 糖尿病综合管理指南增加对肥胖和超重患者需评估肥胖相关并发症的内容,可排除仅使用 BMI 的局限性,对肥胖的严重程度的评估和治疗方式的选择有重要意义。该指南所推荐的肥胖和超重的 BMI 切点值并不适合中国人,中国的糖尿病患者 BMI 维持在 18.5~23 kg/m² 可能是合适的。超重及肥胖患者适当减重且长期维持,初级目标为至少减重 3%~5%。

我国临床医生特别是内分泌科医师普遍对血糖控制更熟悉也更重视。我国糖尿病患者当中 HbA1c 达标率比血压和血脂达标率更高是不应该的^[9-10]。但我们应从改善预后的角度,关注糖尿病患者中 CVD 发生的所有可控风险因素,实际上从降低死亡和改善生活质量来看血压和血脂的控制比血糖控制获益更快、更大,因此这二者的控制比血糖更重要,必须强调糖尿病的综合管理,必须强调超越降糖的重要性。

参 考 文 献

- [1] Pan XR, Yang WY, Li GW, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994[J]. Diabetes Care, 1997, 20(11): 1664-1669.
- [2] Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010(362): 1090-1101.
- [3] Niskanen L, Turpeinen A, Penttilä I, et al. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis[J]. Diabetes Care, 1998, 21(11): 1861-1869.
- [4] Dale AC, Vatten LJ, Nilsen TI, et al. Secular decline in mortality from coronary heart disease in adults with diabetes mellitus: cohort study[J]. Br Med J, 2008(337): a236.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2015[J]. Diabetes Care, 2015, 38(s1): 1-93.
- [6] Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology—clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2015[J]. Endocr Prac, 2015, 21(0): 1-87.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 88(7): 1227-1245.
- [8] Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al. American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease[J]. Endocr Prac, 2014, 20(9): 977-989.
- [9] Ji LN, Zhi XY, Lu JM, et al. Hyperglycemia and blood pressure treatment goal: a cross sectional survey of 18350 patients with type 2 diabetes in 77 tertiary hospitals in China[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e103507.
- [10] Ji LN, Weng JP, Lu JM, et al. Hyperglycemia and duration of diabetes as risk factors for abnormal lipids: a cross sectional survey of 19,757 patients with type 2 diabetes in China[J]. J Endocrinol Invest, 2014, 37(9): 843-852.

(责任编辑:唐秋姗)