● 指南与共识 ●

中国成人2型糖尿病 HbA_{1C} 控制目标的专家共识

中华医学会内分泌学分会

目前,2型糖尿病及其并发症已经成为危害公众 健康的主要疾病之一,控制血糖是延缓糖尿病进展及 其并发症发生的重要措施之一。虽然 HbA₁c是评价血 糖控制水平的公认指标,但应该控制的理想水平即目 标值究竟是多少还存在争议。糖尿病控制与并发症试 验(DCCT,1993)、熊本(Kumamoto,1995)、英国前瞻性 糖尿病研究(UKPDS,1998)等高质量临床研究已经证 实,对新诊断的糖尿病患者或病情较轻的患者进行严 格的血糖控制会延缓糖尿病微血管病变的发生、发展, 其后续研究 DCCT-EDIC(2005)、UKPDS-80(2008)还 证实早期有效控制而糖对大血管也有保护作用[15]。 这些研究终点的 HbA₁c控制在7.5% 左右,那么年龄较 大、糖尿病病程较长、部分已有心血管疾病(CVD)或 伴 CVD 极高危因素的糖尿病人群进一步降低血糖,对 CVD 的影响将会如何?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)等对该类人 群平均5年左右的干预,结果显示强化降糖治疗使 HbA₁₀<6.5%,患者死亡风险和大血管事件发生并无 进一步减少, ACCORD 甚至表明控制 HbA1c 水平接近 正常值(<6.4%)会增加这类患者死亡率[68]。这些与 理论或预期不一致结果产生的原因尚不确定,可能与 人组人群差异、低血糖、体重增加、随访时间长短及评 估方法等诸多因素有关,但过分苛求血糖正常化可能 是主要原因之一。ACCORD、VADT 数据分析提示对 病程长、有低血糖史、有 CVD 或合并 CVD 极高危因素 的患者,盲目地进行强化达标治疗,会明显增加低血糖 和心血管事件发生。各权威组织推荐的血糖控制目标 HbA₁c的水平也不尽相同,美国糖尿病协会(ADA)认 为一般情况下血糖控制目标值 HbA₁₀<7%^[9];国际糖 尿病联盟(IDF)、美国内分泌医师协会/美国内分泌协 会(AACE/ACE)、英国健康与临床优化研究所 (NICE)、全球有效管理糖尿病合作组织(GPEDM)和 加拿大糖尿病协会(CDA)则建议一般情况时 HbA_{1c}<

DOI;10.3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2011. 05.003 通信作者单位:610041 成都,四川大学华西医院内分泌科 通信作者: 童南伟, Email; buddyjun@ hotmail. com 6.5%^[10-14];中华医学会糖尿病分会推荐的一般 HbA_{1c} 目标值为<6.5%^[15]。

糖尿病患者血糖控制目标应该遵循个体化原则, 即对血糖控制的风险(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,这一点已是专家 共识。在我国,多数糖尿病患者居住在县以下及农村 地区,经济、受教育程度、医疗保障及医疗水平等诸多 影响血糖控制的因素差别极大,地域差别较强,因此临 床医生在设定糖尿病血糖控制目标时除考虑病理生理 因素即病情外,还必须考虑社会因素,社会因素的重要 性在某些特定患者甚至超过病情。比如自我血糖监测 (SMBG)在我国开展不普遍,因此防范严重低血糖的 发生必须放在首位, HbA_{1c}目标的制定应统筹考虑安 全性、可行性和科学性。我们不主张笼统推荐成人2 型糖尿病的 HbA1c控制目标,而是根据病情分层和社 会因素的差异建议相对合理的 HbA₁c值,力争做到安 全达标。从病情因素考虑,大致将患者分为以下6类。

一、无糖尿病并发症和严重伴发疾病的非老年(< 65 岁)患者

1. 一般将 HbA_{1c}控制于<6.5%,若降糖治疗无低血糖或体重增加等不良反应者可使 HbA_{1c}<6%^[10-15]。目前,新诊断糖尿病患者的人数逐年增加,越来越年轻化,尤其是 30~39 岁比例增加引起了临床医生的关注。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活质量的影响,应该严格控制血糖,目标值 HbA_{1c}<6.5%,我们也同意并推荐IDF 的建议,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的患者,血糖控制目标值应该尽量使 HbA_{1c}<6%^[10]。

研究表明,随着 HbA_{1c}水平的升高,发生 CVD 的 危险性相对增加,而且糖尿病病史越长的患者治疗后 CVD 危险性减低越小^[16];流行病学调查结果的 *meta* 分析显示,HbA_{1c}每增加 1%,2 型糖尿病心血管事件 的相对危险性为 1. 18,1 型糖尿病为 1. 15^[17]; ACCORD 亚组分析也提示,既往无 CVD 且 HbA_{1c}<8% 的患者强化治疗后 CVD 的发生及其死亡率明显下降,这与总体患者(平均病程 10 年,35% 发生过 CVD)的

研究结果恰恰相反^[6]。另一方面,DCCT-EDIC 经过后续8年的随访证实1型糖尿病患者早期强化治疗对微血管有持久的保护作用,并延缓动脉粥样硬化的发展^[4];UKPDS-80经过后续10年的长期随访发现对新诊断的2型糖尿病患者,强化降糖治疗不仅能减少微血管并发症的发生,还能显著降低患者的心肌梗死发生率和总死亡率^[5]。所以,观察到严格控制血糖对大血管的保护作用可能需要较长的时间。总之,不管从病理生理还是流行病学的角度,在糖尿病诊断时就严格控制血糖,同时控制体重、血脂、血压,抗血小板治疗,全面降低 CVD 危险因素会延缓慢性并发症的发生、发展^[18]。

2. 口服降糖药物未达标加用或改用胰岛素的患者,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不良反应^[10]。 Miller等^[19]对1055例2型糖尿病患者(平均年龄61岁,病程10.8年)的低血糖发生情况调查显示,在随访的7个月中有24.5%的患者至少发生过一次低血糖(有低血糖症状并且血糖<3.3 mmol/L),其中生活方式干预组(HbA_{1C}<6%)占11.8%,口服药物治疗组(HbA_{1C}<7%)占16.2%,胰岛素治疗组(HbA_{1C}<8.1%)占30.5%,而且随访过程中发生的5例严重低血糖事件(0.5%)均在胰岛素治疗组。UKPDS和ACCORD均发现胰岛素使体重增加,若体重增加,可能加重胰岛素抵抗,增加CVD风险^[9]。调查结果和临床经验提示对应用胰岛素治疗的患者适当放宽控制目标,也许患者受益更多。

3. 目前不必使用降糖药物的患者,即经过一定时间的降糖治疗后已经停用降糖药物,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%)^[10]。这些患者达到目标值的过程中仍存在低血糖风险,但其发生率较低,更严格的血糖控制能显著减缓慢性并发症的发生、发展,因此获益/风险比明显增加^[20]。

二、已有 CVD 或 CVD 极高危患者

糖尿病病史长,已患 CVD 或处于 CVD 极高危,我们推荐 HbA_{IC} ≤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_{IC}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^[6,8]。分析 ACCORD 的研究资料发现对病情较重的人组患者(平均年龄 62 岁,病程 10 年,伴 CVD 占 35%)进行强化降糖,可能是主要原因之一^[6]。对这些年龄大、病

程长、并发症和伴发疾病多的患者严格控制血糖,若发生低血糖可能诱发 CVD,增加患者的死亡风险。ACCORD中3或4种降糖药物同时应用力求快速达到控制目标(HbA_{1c}<6.0%),这明显增加低血糖的发生率和总死亡率。ADVANCE与 ACCORD 不同,其血糖控制力求平稳,低血糖发生率较低,效果也更好,至少没有增加 CVD 事件和死亡率。另外,虽然 DCCT-EDIC和 UKPDS-80提示,对病情较轻的患者进行早期强化降糖治疗大血管受益较多,但即使是新诊断糖尿病人群观察到降糖对大血管的保护作用也需要 10年以上^[4,5]。对伴 CVD或 CVD 极高危患者血糖控制目标要适当放宽,治疗过程中要避免血糖下降速度过快和发生低血糖;并且该组患者多同时服用其他干预CVD 危险因素的药物,应慎重选择降糖药物,注意药物的禁忌证和药物间的相互作用。

三、老年糖尿病患者

多数指南并未单独设定老年糖尿病患者(>65岁)的血糖控制目标,这是因为老年患者的身体健康状况、脏器功能、认知功能以及预期寿命差异较大,不能一概而论;同时缺乏相关的循证医学证据指导制定个体化治疗目标。本共识专家认为应该就此特殊人群制定血糖控制目标,参考国外文献,建议血糖控制目标:若患者脏器功能和认知能力良好、预期生存期>15年,应严格控制 HbA_{1c} <7%^[21,22];若患者合并其他疾病、预期生存期 5~15年,可适当放宽 HbA_{1c} <8%^[21,22];若患者既往有严重低血糖史、合并其他严重疾病、预期生存期<5年,美国退伍军人事务局推荐控制目标可放宽到 HbA_{1c}<9%^[21,23,24]。HbA_{1c}较高者应避免发生高血糖症状、急性代谢紊乱和感染。

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对样硬化,一旦发生低血糖可诱发心肌梗死及脑卒中。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,导致患者人院,增加心理和经济负担。老年患者的预期寿命也很重要,严格的强化治疗会使生活质量下降、心理压力明显增大,如果预期生存期<5年,则获益/风险比显著下降^[21,22]。因此,对老年糖尿患者的血糖控制目标放宽程度应该因人而异,治疗措施应该简单易行,控制高血糖药物选择还需充分考虑患者脏器功能的减退程度。

四、低血糖高危险人群

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的发生,也许 HbA_{1c}控制在 7% ~9% 是可以接受的^[11,13,23,25]。 因为 Stratton 等^[25] 对 4 585 例 2 型糖尿病患者 10 年的随访表明,HbA_{1c}<7% 患者慢性并发症的发生和死亡风险最低;HbA_{1c}控制在 7% ~9%,上述风险虽然增加,但是相对增长缓慢;一旦 HbA_{1c}>9%,风险明显增加甚至翻倍。

所有大样本随机对照研究都证实强化治疗使低血糖的发生率明显增加,虽然严重低血糖事件发生率少,但对 UKPDS、前瞻性吡格列酮对大血管事件影响的临床研究(PROactive)、ADVANCE、VADT 和 ACCORD 五大临床研究的 meta 分析显示强化治疗组的严重低血糖发生率为 2.3%,常规治疗组为 1.2%,可见,强化治疗增加低血糖发生率是不可避免的^[26]。但是,如前面所述,低血糖除了直接造成相应的严重临床后果外,频繁或严重的低血糖影响糖尿病患者的治疗。调查表明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^[27]。因此低血糖高危人群的个体化血糖控制格外重要。

五、妊娠期高血糖

妊娠期高血糖包括糖尿病合并妊娠(妊娠前糖尿病)、妊娠期发现的糖尿病(overt 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)三种情况^[28]。

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 $^{[29]}$ 。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 $^{[29]}$ 。

妊娠前糖尿病或妊娠期发现的糖尿病在不发生低血糖前提下孕期血糖控制,理想目标值为 $HbA_{1c}<6\%$; 毛细血管血糖餐前、睡前及夜间不高于 5.4 mmol/L, 餐后峰值不高于 $7.1 \text{ mmol/L}^{[9,29]}$ 。 GDM 毛细血管血糖餐前<5.3 mmol/L,餐后 1 h<7.8 mmol/L 或 $2 \text{ h}<6.7 \text{ mmol/L}^{[9]}$ 。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,产科结局更好29。。

六、其他情况

与2型糖尿病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。比如:恶性肿瘤、老年痴呆症、癫痫等。若患者预期寿命<5年者,HbA_{1c}不应超过9%;预期寿命更长

者,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、高龄及独居者等,其血糖的控制目标应适当放宽,HbA_{1c}不应超过9%,主要防止血糖过高引起的症状、急性代谢紊乱、感染和低血糖的发生。

社会因素是决定血糖控制目标的另一个重要且必须考虑的问题,对美国不同种族的糖尿病患者在降糖治疗过程中的依从性和血糖控制情况的调查表明,那些医疗保障差的患者,治疗的依从性、血糖的自我管理能力和血糖的控制水平明显下降^[30]。但是,医疗保障差的人群总花销并不比平均水平低,这主要是因为忽视糖尿病治疗导致血糖过低或过高,引起相关疾病发生而入院诊治^[31]。在我国,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,他们对糖尿病相关知识知之甚少,对糖尿病的危险性认识不够、依从性差、几乎不能进行血糖自我监测(SMBG),这类患者的血糖控制目标应依据患者的病情综合考虑,适当放宽,尽量避免因严重的低血糖或高血糖发生,加重患者病情和经济负担。

对中国成人2型糖尿病 HbA_{1c}目标值的适用人群 以 HbA_{1c}水平分层,总结于表1。

表 1 中国成人 2型糖尿病 HbA_{1c}目标值建议

	TEMAN TEMAN TEMPORE
HbA _{1C} 水平	适 用 人 群
<6.0%	新诊断、年轻、无并发症及伴发疾病,降糖治疗无低血糖和体重增加等不良反应,勿需降糖药物干预者;糖尿病合并妊娠;妊娠期发现的糖尿病
<6.5%	<65 岁无糖尿病并发症和严重伴发疾病;糖尿病计划妊娠
<7.0%	<65 岁口服降糖药物不能达标合用或改用胰岛素治疗;≥65 岁,无低血糖风险,脏器功能良好,预期生存期>15 年;胰岛素治疗的糖尿病计划妊娠
≤7.5%	已有心血管疾病(CVD)或 CVD 极高危
<8.0%	≥65 岁, 预期生存期 5 ~ 15 年
<9.0%	≥65 岁或恶性肿瘤预期生存期<5 年;低血糖高危人群;执行治疗方案困难者如精神或智力或视力障碍等;医疗等条件太差

注:达标的前提是安全可行: HbA_{IC} 较高者应防止高血糖症状、急性代谢紊乱和感染

总之,糖尿病患者的血糖控制目标要因人而异,像GPEDM 倡导的"量体裁衣"(tailoring)式管理血糖,有些患者可适当放宽,不要因为过分强调 HbA_{1c}这标或正常化增加患者低血糖和死亡风险^[13]。HbA_{1c}受检测方法和血红蛋白、红细胞转换、年龄等诸多因素的影响,也不能反映瞬时血糖水平及血糖波动,常规开展HbA_{1c}测定还有困难,且目前国内尚缺乏检测方法的标准化,因此必须充分结合血糖监测才能真正了解糖代谢的控制情况^[32]。HbA_{1c}的监测可依据病情每3~6个月进行一次。应该依据病情、治疗方案的不同结合患者的经济、文化、对治疗的依从性、医疗条件等多

种因素,制定个体化的降糖策略,达到安全平稳降糖。必须强调血糖以外的 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、延缓或减少糖尿病并发症的发生同样十分重要。

参加"中国成人2型糖尿病 HbA_{1c}控制目标的专家共识"讨论的专家名单: 童南伟、宁光、赵家军、母义明、李光伟、许樟荣、高妍、潘长玉、李秀钧、李焱、李强、单忠艳、高鑫、陈璐璐、郭晓蕙、洪天配、李彩萍、刘志民、刘超、施秉银、严励、王佑民、陈兵、王坚、汤旭磊、邓华聪、苏青、马中书、崔巍、徐勇、翁孝刚、刘艳、杜建玲等。

参考文献

- [1] Steffes M, Molitch M, Chavers B, et al. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. J Am Med Assoc, 2003, 290: 2159-2167
- [2] Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care, 2000, 2; 21-29.
- [3] Hayden MR. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet, 1998, 352; 837-853.
- [4] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med, 2005, 353; 2643-2653.
- [5] Chalmers J, Cooper ME. UKPDS and the legacy effect. N Engl J Med, 2008, 359: 1618-1620.
- [6] ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med, 2010, 1575-1585.
- [7] Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, et al. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. Diabetes, 2009, 58;2642-2648.
- [8] Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care, 2009, 32:187-192.
- [9] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. Diabetes Care, 2010, 33 (Suppl 1): S11-S61.
- [10] International Diabetes Federation. World Diabetes Conference Montreal. http://www.idf. 2009. idiabetes. com. cn/bz-9.
- [11] Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. AACE/ACE Consensus Statement. Endocr Parct, 2009, 15;540-559.
- [12] Home P, Mant J, Diaz J, et al. Management of type 2 diabetes: summary of updated NICE guidance. Br Med Assoc, 2008, 336:1306-1308.
- [13] Prato SD, LaSalle J, Matthaei S, et al. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Int J Clin Pract, 2010, 64:295-304.
- [14] Woo V. Important differences: Canadian Diabetes Association 2008

- clinical practice guidelines and the consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia, 2009, 52;552-553.
- [15] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南. 中华内分泌 代谢杂志,2008,24:增录 2a-l-增录 2a-23.
- [16] Del Prato S. Megatrials in type 2 diabetes. From excitement to frustration? Diabetologia, 2009, 52;1219-1226.
- [17] Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis; glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med, 2004, 141; 421-431.
- [18] Ganda OP, Center JD. A targeted, multifactorial intervention reduced mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. N Engl J Med, 2008, 358:580-591.
- [19] Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med, 2001, 161: 1653-1659.
- [20] Espeland M. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes; one-year results of the Look AHEAD trial. Diabetes Care, 2007, 30;1374-1383.
- [21] Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. Cleve Clin J Med ,2008,75:70-78.
- [22] Joslin Diabetes Center. Guideline for Care of Older Adults with Diabetes. 2007, http://www.joslin.org/docs/Guideline_For_Care_Of _Older_Adults_with_Diabetes.pdf.
- [23] Pogach L, Engelgau M, Aron D. Measuring progress toward achieving hemoglobin A1c goals in diabetes care; pass/fail or partial credit. JAMA, 2007,297;520-523.
- [24] Pogach LM, Brietzke SA, Cowan Jr CL, et al. VA/DoD Diabetes Guideline Development Group. Development of evidence-based clinical practice guidelines for diabetes; the Department of Veterans Affairs/ Department of Defense guidelines initiative. Diabetes Care, 2004, 27; B82-B89
- [25] Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ, 2000, 321: 405-412.
- [26] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet, 2009, 373; 1765-1772.
- [27] Thompson CJ, Cummings JF, Chalmers J, et al. How have patients reacted to the implications of the DCCT? Diabetes Care, 1996, 19:876-879.
- [28] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care, 2010, 33:676-682.
- [29] International Diabetes Federation. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes. 2009, http://www.idf.org/webdata/docs/Pregnancy_EN_ BTD_odf
- [30] Oglesby AK, Secnik K, Barron J, et al. The association between diabetes related medical costs and glycemic control; a retrospective analysis. Cost Eff Resour Alloc, 2006, 4; 1-8.
- [31] Dowell MA, Rozell B, Roth D, et al. Economic and clinical disparities in hospitalized patients with type 2 diabetes. J Nurs Scholarsh, 2004, 36: 66-72
- [32] Bloomgarden ZY. A1C: recommendations, debates, and questions. Diabetes Care, 2009, 32: e141-e147.

(收稿日期:2010-11-08) (本文编辑:周丽斌)