

医学新进展

DOI: 10.19538/j.nk2018040112

2017年糖尿病重要临床进展回顾

陈欣蕾, 彭玮琪, 欧青, 张雨薇

关键词: 糖尿病; 指南; 专家共识; 临床研究

中图分类号: R587.1 文献标识码: A

Review of clinical advances in diabetes mellitus in 2017. CHEN Xin-lei, PENG Wei-qi, OU Qing, ZHANG Yu-wei. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

2017年,糖尿病及其并发症的诊治与综合管理仍是国内外内分泌专家研究的热点,各专家委员会纷纷发布指南与共识,新的研究成果亦不断涌现。本文对过去一年临床重要指南与研究进行综述,旨在为临床提供参考与借鉴。

1 重要指南与共识

1.1 美国糖尿病学会(ADA)发布2017年ADA糖尿病医学诊疗标准^[1]。更新后标准有如下改变:(1)在糖尿病的分类与诊断方面:①新增1型糖尿病(T1DM)的分期,以自身免疫抗体阳性、血糖异常及临床症状为诊断标准将1型糖尿病分为三期。将多项自身免疫抗体指标阳性及无糖耐量减低(IGT)或空腹血糖受损(IFG)定为自身免疫及血糖正常前驱期;将多项自身免疫抗体指标阳性、血糖异常即表现出IFG和(或)IGT、空腹血糖(FPG)5.6~6.9 mmol/L、餐后2h血糖7.8~11.0 mmol/L、糖化血红蛋白(HbA_{1c})5.7%~6.4%或增加 $\geq 10\%$ 的患者定为自身免疫及血糖异常前驱期;将出现临床症状并确诊为糖尿病的患者定为新发高血糖症状期。②9磅(4.08 kg)或以上婴儿生产史不再作为前期和2型糖尿病(T2DM)的独立危险因素。③妊娠糖尿病(GDM)是否进展为2型糖尿病的诊断,建议将筛查时间由产后6~12周提前至产后4~12周。(2)在2型糖尿病治疗的肥胖管理方面:将“减重手术”更名为“代谢手术”,扩大了手术适应证中的身体质量指数(BMI)阈值,并新增对亚裔美国人的阈值划定,建议BMI ≥ 30 (亚裔美国

人为27.5)且有减重意愿的T2DM患者可选择代谢手术。此外还建议对代谢手术患者进行心理健康评估,并对手术单位、团队资质做了规定。(3)糖尿病患者的血压管理:糖尿病患者应在每次就诊时常规测量血压,多数糖尿病患者的血压控制目标为 $<140/90$ mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),但为追求孕妇长期健康及最小化胎儿损害风险,应适当放宽患有糖尿病和慢性高血压的孕妇的血压控制目标,变更为(120~160)/(80~105) mmHg。在治疗药物选择上,建议使用4类被证实有益于心血管预后的降压药,即血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体阻断剂(ARB)、噻嗪类利尿剂和二氢吡啶类钙通道阻断剂。

1.2 美国临床内分泌医师协会(AACE)和美国内分泌学会(ACE)联合发表2017年版AACE/ACE 2型糖尿病综合管理方案共识声明^[2],强调肥胖和糖尿病前期是2型糖尿病及其大血管并发症的危险因素,并提出了进一步建议:(1)生活方式干预:①运动管理上,肯定了可穿戴技术的作用,通过计步及记速软件采集运动信息,为患者监测日常运动、改善运动方式提供参考。②睡眠管理上,强调充足的睡眠对于保持能量和健康的重要性,睡眠剥夺可加重胰岛素抵抗、高血压、高血糖以及血脂异常的风险。建议对于睡眠较差的患者,尤其是疑似中度风险睡眠呼吸暂停综合征(OSA)的患者可以进行家庭治疗,高风险OSA者可以寻求睡眠专家进行专业的评估和治疗。(2)降糖药物:①美国食品与药物管理局(FDA)修订了二甲双胍的包装标识,估算肾小球滤过率(eGFR)将替代血清肌酐成为衡量慢性肾脏疾病患者是否能够使用该药物的标准。由于乳酸酸中毒的风险,指南不建议

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(81400665)

作者单位: 四川大学华西医院内分泌科, 四川成都 610041

通信作者: 张雨薇, 电子信箱: doczhangyuwei@sina.com

eGFR <30 mL/(min \cdot 1.73m 2)的患者使用二甲双胍,并建议eGFR在30~45 mL/(min \cdot 1.73m 2)的患者减少每天二甲双胍的总剂量;③建议在基础胰岛素日总量高于0.5 U/kg且血糖控制不佳时应考虑加用餐时胰岛素,继续提升基础胰岛素剂量非但不能降低HbA $_{1c}$,还将提高低血糖风险。(3)减重:提出已经超重或肥胖的糖尿病前期和2型糖尿病患者应将减重作为终身目标,强调减重治疗为一种生活方式疗法,并提出BMI ≥ 27 伴有并发症或BMI ≥ 30 时伴或不伴并发症的患者应使用减重药物以达到长期治疗效果。

1.3 2017年AACE/ACE血脂异常管理和动脉粥样硬化疾病预防指南^[3]由AACE及ACE联合发布。指南在动脉粥样硬化性心脏病(ASCVD)风险程度分级中新增“极高危”组,其危险因素包括(1)LDL-C <1.81 mmol/L的进行性ASCVD(包括不稳定型心绞痛)。(2)已出现临床心血管疾病的糖尿病、慢性肾脏疾病3或4期、杂合子家族性高胆固醇血症患者。(3)早发ASCVD史(男性55岁前,女性65岁前)。其血脂控制目标为:低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) <1.42 mmol/L、非高密度脂蛋白胆固醇(Non-HDL-C) <2.97 mmol/L、三酰甘油(TG) <1.69 mmol/L、载脂蛋白B(Apo B) <1.42 mmol/L。确诊为T2DM的患者被纳入高危及以上分层,同时,具有15年以上病史或伴有 ≥ 2 个心血管危险因素(如蛋白尿、3期或4期慢性肾脏疾病、确诊后进行强化治疗 >5 年)、HbA $_{1c}$ 控制不佳或胰岛素抵抗并出现代谢综合征的T1DM患者也被视为具有与T2DM相同的风险。此外,对于生活方式干预后仍存在血脂异常的儿童和10岁以上的青春期人群,推荐启动药物治疗,特别是符合以下条件者:(1)LDL-C ≥ 4.91 mmol/L;(2)接受充分生活方式干预后,LDL-C ≥ 4.13 mmol/L且存在 ≥ 2 种心血管危险因素;(3)有早发ASCVD家族史;(4)超重、肥胖或其他导致胰岛素抵抗综合征的因素。

1.4 国际糖尿病联盟(IDF)2017年发布糖尿病足临床实践推荐为主题的建议^[4],旨在推进糖尿病足(DF)的早期筛查与治疗,呼吁所有医疗从业者“在窗口期”即患者表现出神经病变但未出现溃疡时早期治疗DF以将溃疡扼制于未然。糖尿病足溃疡易出现感染并导致下肢截肢及神经源性骨折等后果。将患者根据周围神经症状进展程度及血压、周围循环状况、是否患甲癣等分为低危、中危、高危和很高危

四个层次,建议不同层次的患者选择合适的足部穿戴物并定期做全面的糖尿病足检查,出现周围神经病变(PN)的患者爱护双足清洁、及时治疗甲癣及预防足外伤。建议将50岁以上糖尿病患者、具外周动脉疾病(PAD)危险因素(心脑血管疾病、血脂异常、高血压、吸烟及5年以上糖尿病史)或任何年龄层出现足部溃疡、坏疽的患者作为PAD高危人群,每年行PAD筛查。

1.5 中华医学会内分泌学分会发布《糖尿病患者血糖波动管理专家共识》^[5],共识指出血糖波动与糖尿病慢性并发症的发生和发展密切相关,糖尿病患者理想的血糖控制目标不仅是糖化血红蛋白,亦应尽量减少血糖波动。血糖的波动与胰岛B细胞功能减退、高升糖指数(GI)食物摄入以及降糖药物的应用等因素相关,因此,应重点关注餐后血糖高、胰岛功能差、使用胰岛素或胰岛素类似物或胰岛素促泌剂、低血糖风险高、长病程、高龄的糖尿病患者血糖波动情况。基于此,共识推荐:(1)血糖波动的监测方式:主要有动态血糖监测(CGM)及自我血糖监测(SMBG)两种,CGM为评估血糖波动的主要手段,较为精准但操作复杂不适合在糖尿病患者中普及。SMBG则具有方便、经济及可行性高的特点,但其精准度不及CGM。(2)特殊人群血糖管理:推荐糖尿病合并慢性肾脏病,尤其是eGFR <45 mL/(min \cdot 1.73m 2)的患者,其血糖控制目标应遵循个体化原则,尽量避免低血糖的发生;共识强调在合并心血管疾病的糖尿病患者中,一旦发生严重低血糖,可能诱发心肌梗死、严重心律失常、卒中、猝死等严重事件,对于这类人群,应尽量在避免低血糖的情况下使血糖控制达标。因此,共识建议,对于老年、病程长、合并心血管疾病的糖尿病患者,为了避免低血糖带来的风险,HbA $_{1c}$ 控制目标应适当宽松至 $<7.5\% \sim 8.0\%$ 。

1.6 中国营养学会发布了《中国糖尿病膳食指南(2017)》,这是中国首次发行糖尿病膳食指南,主要关注2型糖尿病的膳食管理,后续将逐步完善1型糖尿病、妊娠期糖尿病等方面的相关建议^[6]。指南推荐:吃、动平衡,合理用药,控制血糖,达到或维持健康体重;主食定量,粗细搭配,全谷物、杂豆类占1/3;多吃蔬菜、水果适量,种类、颜色要多样;常吃鱼禽,蛋类和畜肉适量,限制加工肉类;奶类豆类天天有,零食加餐合理选择;清淡饮食,足量饮水,限制饮酒;定时定量,细嚼慢咽;注意进餐顺序;注重自我管理,

定期接受个体化营养指导。

1.7 欧洲视网膜专家协会 (EURETINA) 发布糖尿病黄斑水肿 (DME) 的管理指南,与先前指南相比主要有如下变化:(1)抗血管内皮生长因子 (VEGF) 药物取代激光光凝作为一线治疗 DME 的方案,但不否认激光光凝在表现为局灶性黄斑水肿且渗漏灶位于中心凹外的一种血管源性亚型和水肿厚度低于 $300\mu\text{m}$ 的患者治疗中仍具有一定的作用^[7]。目前抗 VEGF 药物中应用于治疗 DME 的主要有贝伐单抗、阿柏西普、兰尼单抗,具体的药物选择需要参照患者的最佳矫正视力 (BCVA) 评分,当评分小于 69 时需选用阿柏西普和兰尼单抗,若 ≥ 69 则三种药物都适用。(2)强调糖皮质激素在治疗 DME 上的应用,具心血管疾病、植入人工晶体及不愿每月注射抗 VEGF 药物的患者应考虑将糖皮质激素作为一线治疗方案。激素中首选地塞米松,患者需定期监测眼内压,若 6 个月的疗程后症状仍未缓解可考虑再次治疗。

2 重大实验研究

2.1 LEADER 试验二次分析结果 LEADER 试验是一项大型双盲、随机对照试验,旨在探究利拉鲁肽对 2 型糖尿病并发症结局的影响。试验共纳入 2 型糖尿病患者 9340 例,按照随机化原则,将受试者分为实验组与对照组,在常规降糖和降压基础上分别应用利拉鲁肽 (皮下注射,最大剂量 1.8mg/d) 或安慰剂治疗。首次分析结果于 2016 年 ADA 年会上发布,显示利拉鲁肽能够显著降低 2 型糖尿病主要心血管事件风险 (心血管事件死亡、非致死性心肌梗死及非致死性卒中)^[8]。2017 年 8 月,试验公布了第二次分析结果,以复合肾脏结局 (新发持续性大量蛋白尿、血肌酐成倍增长、终末期肾病及肾病导致的死亡) 为研究终点,探究利拉鲁肽对 2 型糖尿病患者肾脏结局的长期影响,中位随访时间为 3.84 年^[9]。结果显示,实验组较对照组发生复合肾脏结局的发生率降低,其中最主要表现为较低的新发持续性大量蛋白尿发生率。结果表明在 2 型糖尿病常规治疗中加用利拉鲁肽能够延缓糖尿病肾病的进展,降低复合肾脏结局风险。

2.2 STAMPEDE 试验 5 年结果 2017 年 2 月,一项研究单独强化内科治疗与联合减重手术对糖尿病患者预后影响的试验 (STAMPEDE 试验)^[10] 公布了其 5 年随访结果。结果提示,对于 BMI 为 27~43

的 2 型糖尿病患者,药物治疗联合减重手术比单独药物治疗更有效地改善高血糖问题。该试验共纳入 150 例患者并随机分组,在随访 1 年与 3 年的结果中均显示联合胃旁路术或袖状胃切除术较单独药物治疗能更加显著地改善 2 型糖尿病患者的血糖控制、降低心血管风险、提高生活质量并减少药物使用,此次随访 5 年的结果旨在探究联合减重手术对于 2 型糖尿病患者的长期影响。研究结果显示,主要研究终点 ($\text{HbA}_{1c} \leq 6.0\%$) 的达标率中,联合胃旁路手术的患者达标率为 29%,联合袖状胃切除术的患者为 23%,单独药物治疗的患者为 5%;此外,在减重、TG 水平、HDL-C、胰岛素用量和改善生活质量上,联合减重手术治疗的患者亦优于仅接受药物治疗的患者。

2.3 ACE 试验 ACE 试验是一项双盲、随机、安慰剂对照试验,其结果于 2017 年第 53 届欧洲糖尿病研究协会年会 (EASD) 上发布^[11]。试验共纳入 6526 名年龄 ≥ 50 岁并确诊伴有糖耐量受损的冠心病或急性冠脉综合征的中国患者,将其随机分为两组,患者在接受标准化心血管二级预防治疗的基础上,分别接受每日 3 次 50mg 阿卡波糖或安慰剂治疗,中位随访时间为 5 年。试验主要复合终点为非致死性心肌梗死、非致死性卒中、心血管死亡、因不稳定性心绞痛或心力衰竭住院,次要终点有新发糖尿病发生率、全因死亡率和至个体心血管事件或死亡的时间等。结果显示阿卡波糖组较安慰剂组复合心血管事件发生率未显著下降,阿卡波糖组的新发糖尿病发生率较安慰剂组显著下降。试验表明在伴有糖耐量受损的冠心病或急性冠脉综合征的中国患者中,应用阿卡波糖能够降低新发糖尿病风险,但未能降低主要心血管不良事件风险。

3 美国食品及药物管理局 (FDA) 糖尿病用药更新

3.1 扩展 GLP-1 类似物利拉鲁肽的适应证 基于 LEADER 试验中实验组较安慰剂组主要心血管事件发生率降低的研究结果,肯定其在 2 型糖尿病降低心脏病发作及卒中等心血管疾病风险上的作用^[12]。这亦是 FDA 首次肯定药物用于降低 2 型糖尿病心血管风险。

3.2 批准 Freestyle Libre Flash 血糖监测系统在成人糖尿病患者血糖监测上的应用 这是首个无需采集指尖血样本进行校准的连续血糖监测系统,适用于 18 岁以上患者^[13]。该产品通过在皮下内置传感

器,患者只需用小巧、便携的读数器扫描传感器即可获得实时血糖值,可以更加便捷、准确地监测患者实时血糖。

3.3 批准新型的GLP-1类似物索马鲁肽应用于2型糖尿病患者 该药物旨在模拟一种能刺激胰岛素产生的肠道激素,具有良好的体重控制及改善HbA_{1c}效果^[14]。标签中黑框标明禁用于II型多发性内分泌腺瘤病(MEN II)患者。此外,SUSTAIN 6试验提示其与糖尿病视网膜病变的初期恶化有关,因此FDA建议具有糖尿病视网膜病变史的患者进行定期监测^[15]。

参考文献

- [1] Herman WH, Petersen M, Kalyani RR. Response to Comment on American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017[J]. Diabetes Care, 2017, 40(7): e94-e95.
- [2] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm--2017 Executive Summary[J]. Endocr Pract, 2017, 23: 207-238.
- [3] Paul SJ. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease[J]. Endocr Pract, 2017, 23(Suppl2): 1-87.
- [4] Labovitz J, Ibrahim A, Jude E, et al. Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for health care professionals[S]. Brussels: International Diabetes Federation, 2017: 1-70.
- [5] 母义明. 糖尿病患者血糖波动专家管理共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33: 633-636.
- [6] 葛声, 张片红. 中国糖尿病膳食指南(2017)[EB/OL]. (2017-05-22)[2017-12-16]. <http://www.cnsoc.org/acadconfn/70172120196.html>.
- [7] Ursula SE, Jose GA, Francesco B, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA)[R]. Ophthalmologica, 2017, 237: 185-222.
- [8] Marso SP, Daniels GH, Brownfrandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 839.
- [9] Mann JFE, Brownfrandsen K, Marso SP, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(9): 839-848.
- [10] Philip RS, Deepak LB, John PK, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 5-Year Outcomes[J]. N Engl J Med, 2017, 376: 641-51.
- [11] Holman RR, Coleman RL, Chan J, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5: 877-86.
- [12] U. S. Food and Drug Administration. Label of VICTOZA(liraglutide injection)[EB/OL]. (2017-08-25)[2017-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/022341s027lbl.pdf.
- [13] U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first continuous glucose monitoring system for adults not requiring blood sample calibration[EB/OL]. (2017-09-27)[2017-12-16]. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm577890.htm>.
- [14] U. S. Food and Drug Administration. Approval Letter[EB/OL]. (2017-12-05)[2017-12-16]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2017/209637s000ltr.pdf.
- [15] Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1834-1844.

2017-12-20收稿 本文编辑: 高 森

简 讯

中国消化医师年会即将召开

近年来,对消化疾病的研究和治疗手段快速发展,各种新技术、新方法、新产品不断涌现。为进一步促进我国消化疾病防治技术的发展,由中国医师协会、中国医师协会消化医师分会主办,湖北省医师协会消化医师分会、武汉大学人民医院承办的中国消化医师年会将在2018年7月20日至22日在湖北省武汉市举办。本次年会主旨发展和提高中国消化医师的技能、维护中国消化医师的合法权益、推广学术交流、普及行为规范。

本次会议将邀请国内外知名学者就消化领域最新进展做专题报告及现场演示,会议着力面向基层医师传播基础规范化的操作技术,继续保持最新消化相关指南发布、病例讨论、图像视频展示、学术交流活动。也希望借助此次机会向众多专业参会人员展示治疗领域的技术新高度,为临床手术开展提供有效助力,并为广大临床医师提供一个继续教育、探讨本学科发展方向,了解本学科新技术新进展的综合性平台,诚挚邀请您前来参会。

论文要求突出科学性、先进性、实用性,对专业实践和行业管理具有一定的指导意义。论文明确,资料可靠,必要时应作统计学处理。来稿必须是未在国内外刊物上公开发表的文章,无一稿两投,无署名争议等。本次投稿采用网络投稿方式,登陆大会官方网站 <http://www.cagh2018.org>, 点击“征文投稿→一键投稿”按钮,按系统提示进行网上论文投稿,恕不接收电子邮件和邮寄投稿。

联系人: 李俊垒, 邮箱: lijunlei@medmeeting.org, 手机号: 13311091225