

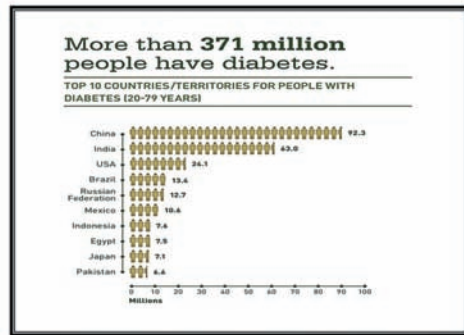
# 多重危险因素控制-2型糖尿病患者的综合治疗

肖建中

(中日友好医院内分泌科 教授)



中日友好医院内分泌科 肖建中

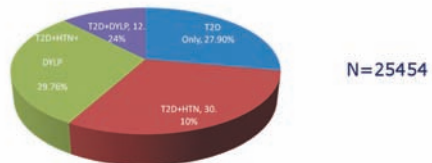


- 肖建中, 卫生部中日友好医院内分泌科副主任
- 理学博士、主任医师、教授、博士生导师
- 中华医学会糖尿病学分会委员
- 中华糖尿病杂志编委, 中国糖尿病杂志编委



参加大庆糖尿病预防研究和2007-08年全国糖尿病流行病学调查。获得过自然科学基金、卫生部科研基金、北京市重大项目课题和973项目资助, 是科技部十二五支撑项目课题“代谢性疾病发病机制和康复干预研究”课题之一的执行人。2012年北京市科技奖一等奖(排名第3), 中华医学奖二等奖(排名第3)。作为第一作者或共同作者, 发表论文100余篇, 其中被美国科学文献索引 (Science Citation Index) SCI收录30+篇, 包括著名的 New England Journal of Medicine, Circulation, Diabetes Care, Endocrinology.

## 3B研究--CVD高风险病人分布情况



- > 30% 病人有“三高”
- > 60% 病人同时患有高血压
- > 42% 病人同时患有血脂紊乱
- > 28% 2型糖尿病患者没有其它CVD风险因子

纪立农, 胡大一, CCMR特发表

### 内容

- 一、糖尿病和并发症的流行情况
- 二、循证医学的研究结果
  - 降血糖治疗
  - 降压治疗
  - 调脂治疗
  - 阿斯匹林治疗
- 三、综合治疗
- 四、糖尿病营养治疗

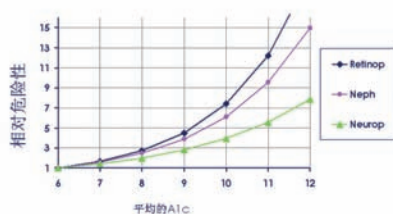
### 内容

- 一、糖尿病和并发症的流行情况
- 二、循证医学的研究结果
  - 降血糖治疗
  - 降压治疗
  - 调脂治疗
  - 阿斯匹林治疗
- 三、综合治疗

## 高血糖的早期干预

- 1型糖尿病:  
DCCT/EDIC研究
- 2型糖尿病:  
UKPDS研究/后续随访研究

## 糖尿病并发症进展的相对危险性 (DCCT)



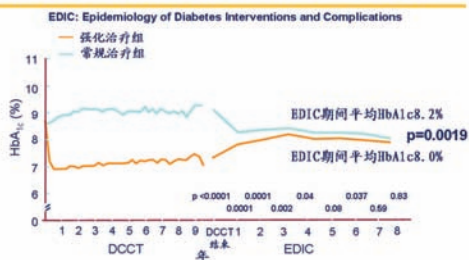
DCCT Research Group, *N Engl J Med* 1993, 329:977-986.

## 强化治疗带来的终身益处(DCCT)

- 与常规治疗组相比, 获得了 **15.3** 年无并发症的时间;
- 与常规治疗组相比, 延长了 **5.1** 年寿命;

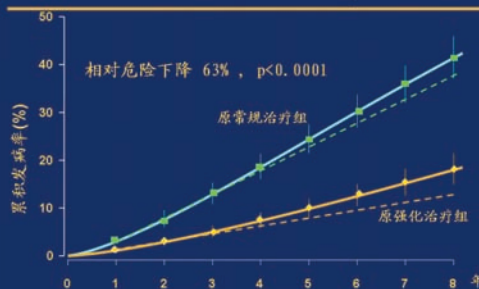
DCCT Study Group, *JAMA* 1996, 276:1409-1415.

## DCCT/EDIC研究 (1型糖尿病): EDIC研究期间, 两组血糖水平逐渐接近

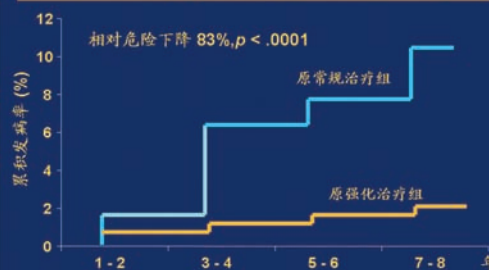


*N Engl J Med* 1993;329:977-86, EDIC: *JAMA* 2002;287:2563-9

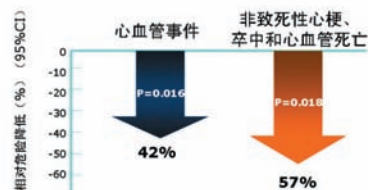
## EDIC 8年随访: 视网膜病变进展情况 (校正DCCT结束时水平)



## DCCT/EDIC 蛋白尿 >300 mg/24h 新发病例的累积发病率



## DCCT长期随访: 血糖控制达标显著降低心脑血管危险



平均随访: **6.5年 (1983-1993)** (获益60%)

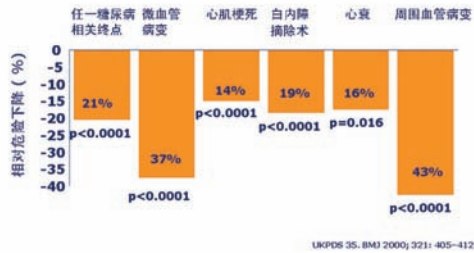
强化组血糖控制目标:  
餐前血糖: 3.9-6.7 mmol/L  
餐后血糖峰值: 10.0 mmol/L

ADA 2005, 13 June, San Diego.

## DCCT/EDIC: Metabolic memory “代谢记忆”效应

- The pathophysiological mechanisms responsible for the improvement in outcomes and for the prolonged effects of early intervention remain unclear; we have referred to the latter phenomenon as “metabolic memory.”
- 引起早期干预获得远期临床终点收益的病理生理机制并不清楚。此现象称为“代谢记忆”。

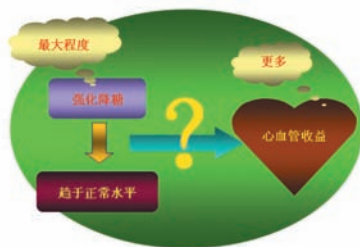
### UKPDS:平均HbA<sub>1c</sub>每降低1%带来的收益



### UKPDS结果表明:

- HbA<sub>1c</sub> 水平和并发症危险之间存在连续性关系
- HbA<sub>1c</sub> 水平越低, 并发症发病危险越低
- 强化降糖并不存在阈值, 在患者能够耐受的前提下, HbA<sub>1c</sub> 水平越低就越好

### 强化降糖的美好愿景



### 2008年ADA两大降糖与心血管收益研究

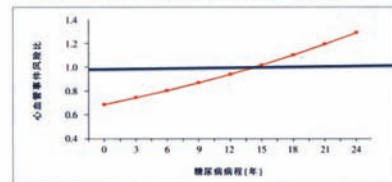
— ACCORD及ADVANCE

### ACCORD/ADVANCE研究共同点

- ★ 研究目的:
  - 比较强化降糖与常规降糖对并发症, 尤其大血管并发症的作用
- ★ 基线资料特点
  - 患者病程长, 分别为10年、8年
  - 用药较复杂, 常为多种药物联合应用
- ★ 结果:
  - 强化组大血管事件无显著收益, ACCORD研究强化组甚至死亡率增加
  - 强化组低血糖发生率均显著高于常规组

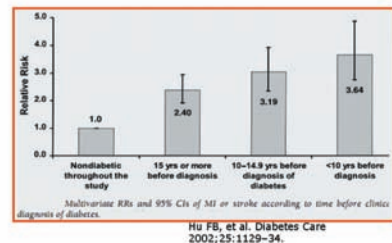
### 心血管事件发生风险比随病程延长显著增高

VADT研究中强化组糖尿病病程与心血管事件风险比关系



Hyperglycemia + Time = Complications

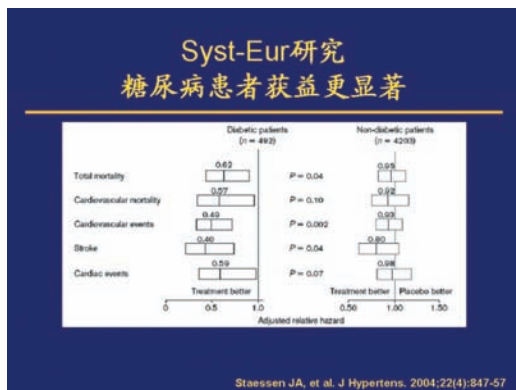
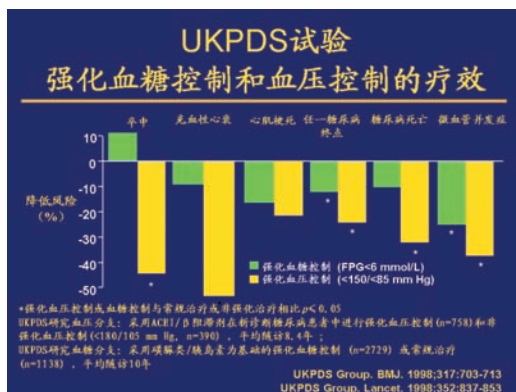
### 糖尿病诊断之前,心血管疾病风险就已经增加



尽早干预, 平稳达标!

## 内容

- 一、糖尿病和并发症的流行情况
- 二、循证医学的研究结果
  - 降血糖治疗
  - 降压治疗
  - 调脂治疗
  - 阿司匹林治疗
- 三、综合治疗
- 四、

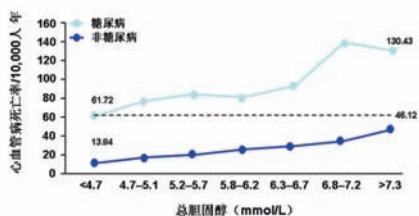


降压治疗,不可或缺!

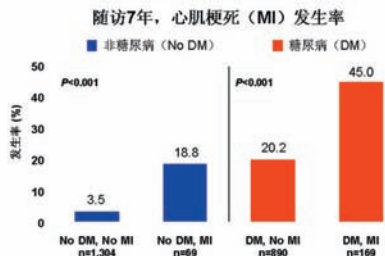
## 内容

- 一、糖尿病和并发症的流行情况
- 二、循证医学的研究结果
  - 降血糖治疗
  - 降压治疗
  - 调脂治疗
  - 阿司匹林治疗
- 三、综合治疗
- 四、糖尿病营养治疗

### 糖尿病患者的心血管病死亡率高



### 糖尿病是冠心病等危症



### LDL-C是糖尿病患者最强的风险独立预测因子 (UKPDS)

	CHD风险增加 (%)
LDL-C $\uparrow$ 1 mmol/L	57
HDL-C $\downarrow$ 0.1 mmol/L	15
收缩压 $\uparrow$ 10 mmHg	15
HbA <sub>1c</sub> $\uparrow$ 1%	11
吸烟	

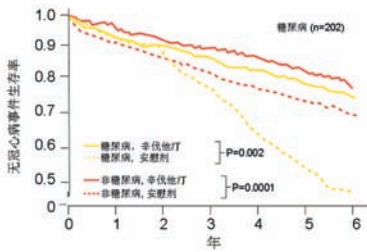
Adapted from Turner RC, et al. BMJ. 1998;316:823-826.

“动脉粥样硬化血脂异常”  
(=血脂异常, 糖尿病/胰岛素抵抗)

- 高甘油三酯血症 (HTG)
- HDL-C降低
- 低而密LDL升高
- (VLDL-C升高)
- (非HDL-C)

-冠心病已知预测因子  
-代表LDL, Lp (a), IDL和VLDL; 所有动脉粥样硬化的载脂蛋白B含脂蛋白

他汀治疗对非糖尿病和糖尿病患者的疗效比较



Pyyra K, et al. Diabetes Care. 1997;20(4):614-620.

他汀疗效不依赖于基础血脂水平

亚组 [mmol/L(mg/dL)]	安慰剂 n (%)	阿托伐他汀 n (%)	RR (CI)
LDL-C ≥3.1 (120)	66 (9.5)	44 (6.1)	0.62 (0.43, 0.91)
LDL-C <3.1 (120)	61 (8.5)	39 (5.6)	0.63 (0.42, 0.94)
P= .96			
HDL-C ≥1.35 (54)	62 (8.4)	36 (5.2)	0.59 (0.39, 0.89)
HDL-C <1.35 (54)	65 (9.6)	47 (6.4)	0.66 (0.45, 0.95)
P= .71			
TG ≥1.7 (150)	67 (9.6)	40 (5.5)	0.56 (0.38, 0.82)
TG <1.7 (150)	60 (8.4)	43 (6.1)	0.71 (0.48, 1.05)
P= .40			
TC ≥5.4 (200)	71 (10.1)	44 (6.2)	0.59 (0.41, 0.86)
TC <5.4 (200)	56 (7.9)	39 (5.5)	0.67 (0.45, 1.01)
P= .67			

.2 .4 .6 .8 1 1.2  
他汀更好 安慰剂更好

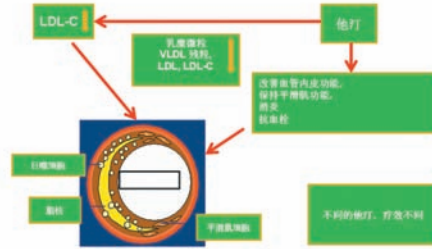
Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Lancet. 2004;364:685-696.

循证医学研究表明

无论有无CHD病史、血糖的控制情况、基线LDL-C水平、血压情况、肥胖、年龄及性别, 糖尿病患者均可从他汀治疗中获益。

Adapted from Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet. 2002;360:7-22; Armitage J, Collins R. Heart. 2000;84:357-360; Heart Protection Study Collaborative Group. Lancet. 2003;361:2005-2016.

他汀降脂之外的作用



NCEP ATP III中有关血脂异常处理建议

- 主要治疗目标: LDL-C
- 糖尿病: CHD 等危症
- 糖尿病患者: LDL-C 把目标为 <100 mg/dL
- 治疗建议:
  - LDL-C 100-129 mg/dL:
    - 加强生活方式干预治疗
    - 必要时加用药物治疗 (贝特类或烟酸类)
    - 强化他汀治疗
  - LDL-C ≥130 mg/dL:
    - 同时启动生活方式干预和降脂药物治疗
- LDL-C 达标, 但 TG ≥200 mg/dL: 非HDL-C (<130 mg/dl) 为次要目标

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001;285:2486-2497.

NCEP 指南强调: TG 和非HDL-C 为血脂管理的重要指标

甘油三酯血症的治疗目标

- “极高” TG ≥500
  - 主要目标: 降低TG
  - 次要目标: 降低LDL-C 和非HDL-C
- “高” TG 200-499
  - 主要目标: 降低LDL-C
  - 次要目标: 降低non-HDL-C (VLDL-C\* and LDL-C)

\*VLDL-C水平受甘油三酯水平的影响  
对于TG ≥500 mg/dl的成人患者, 除了饮食干预, Omega-3有助于降低TG水平。

Third Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). Circulation. 2002;106:3143-3421.

ADA/ACC 2008 年共识声明  
心血管病和血脂异常患者的治疗目标

	目标		
	LDL-C	非HDL-C	Apo B
极高危患者 • 已知 CVD • 糖尿病合并 ≥1 个主要危险因素*	<70 mg/dL	<100 mg/dL	<80 mg/dL
高危患者 • 非糖尿病或已知CVD, 但合并 ≥2 主要CVD 危险因素* • 糖尿病但无其他主要CVD 危险因素*	<100 mg/dL	<130 mg/dL	<90 mg/dL

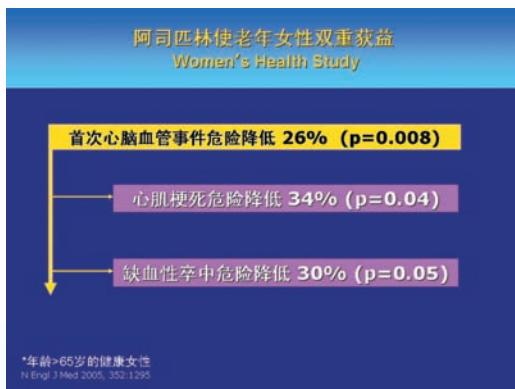
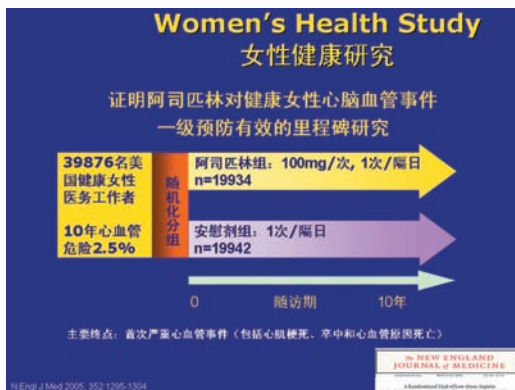
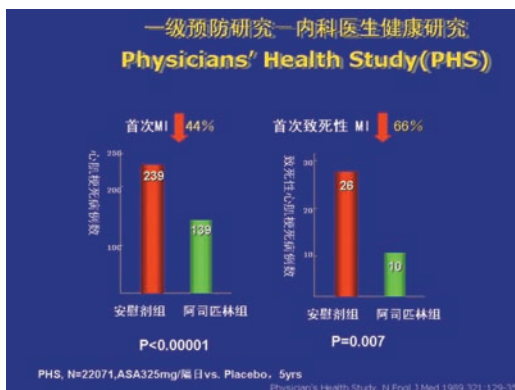
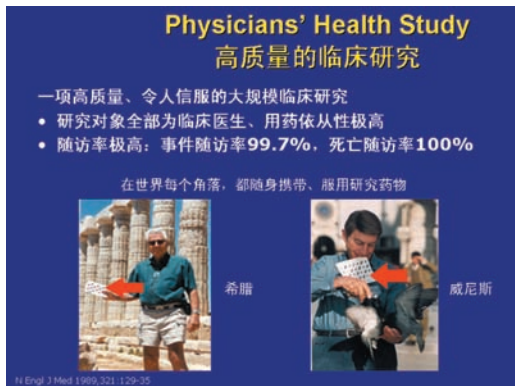
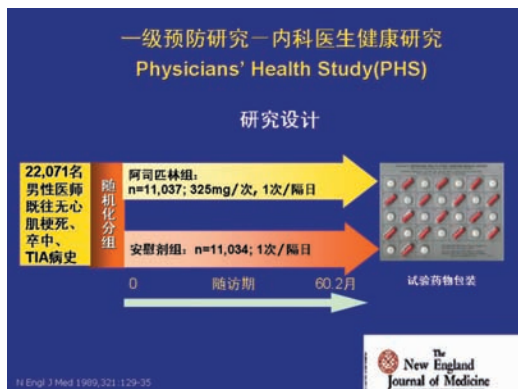
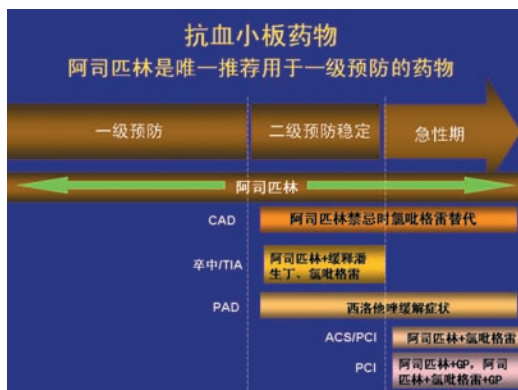
\*对于只接受他汀治疗的患者, 如HDL-C水平持续较低, 非HDL-C尤其是Apo B水平较高, 建议联合用药, 推荐他汀联合烟酸联合治疗...

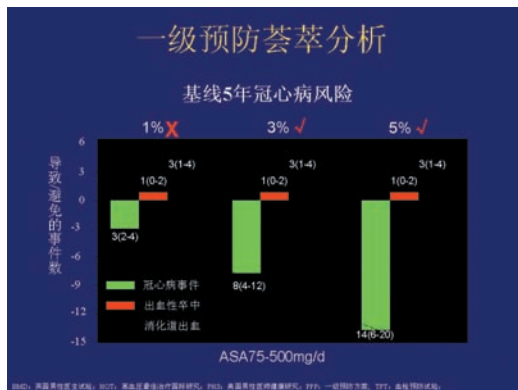
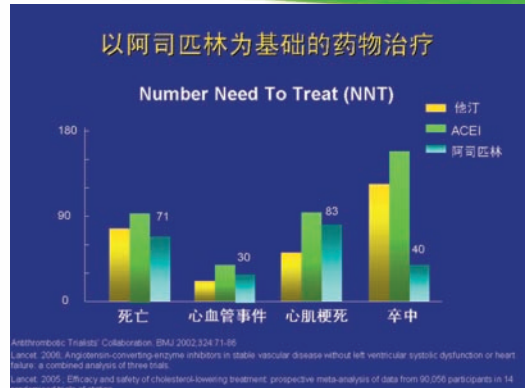
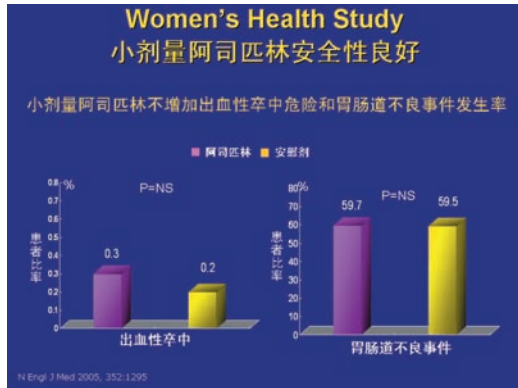
• 除了高血脂, 主要危险因素包括吸烟, 高血压, 和冠心病家族史

Brunzell JD, et al. Diabetes Care. 2008;31:811-822.

## 内容

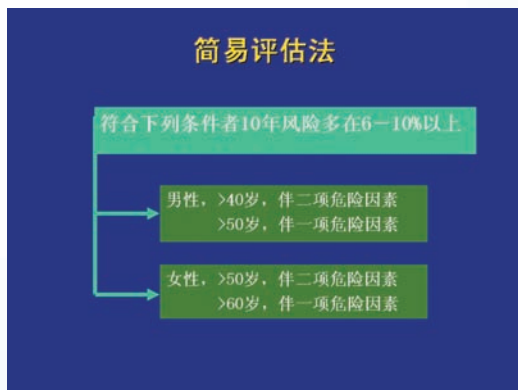
- 一、糖尿病和并发症的流行情况
- 二、循证医学的研究结果
  - 降血糖治疗
  - 降压治疗
  - 调脂治疗
  - 阿司匹林治疗
- 三、综合治疗
- 四、糖尿病营养治疗





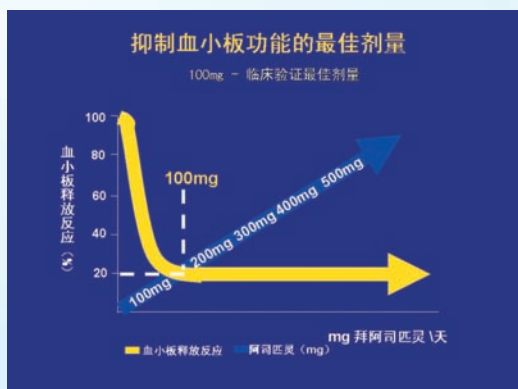
### 糖尿病患者心血管风险评估(CDS 指南2010)

高危心血管风险	10年心血管风险>10%。包括大部分>50岁的男性或>60岁的女性合并1项危险因素(即心血管疾病家族史、高血压、吸烟、血脂异常或蛋白尿)
中危心血管风险	有1个或多个危险因素的中青年患者(即男性<50岁或女性<60岁),或无危险因素的老年患者(即男性>50岁或女性>60岁),或10年心血管风险5%~10%的患者
低危心血管风险	男性<50岁或女性<60岁且无其他心血管危险因素,或10年心血管风险<5%



### 抗血小板治疗用法推荐(CDS 指南2010)

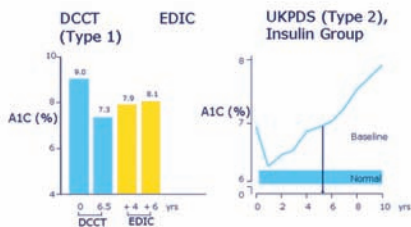
二级预防	<ul style="list-style-type: none"> <li>具有心血管疾病病史的糖尿病患者应用阿司匹林75~150 mg/d作为二级预防措施</li> </ul>
一级预防	<ul style="list-style-type: none"> <li>具有高危心血管风险患者: 应用小剂量(75~150 mg/d)阿司匹林</li> <li>具有中危心血管风险患者: 可考虑使用小剂量阿司匹林(75~150 mg/d)</li> <li>低危心血管风险的成人糖尿病患者: 不推荐阿司匹林</li> </ul>



### 内容

- 一、糖尿病和并发症的流行情况
- 二、循证医学的研究结果
  - 降血糖治疗
  - 降压治疗
  - 调脂治疗
  - 阿司匹林治疗
- 三、综合治疗
- 四、糖尿病营养治疗

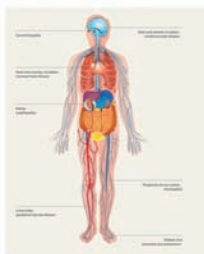
### DCCT 和 UKPDS的经验: 长期强化治疗非常困难



DCCT/EDIC Research Group. *New Engl J Med* 2000; 342:981-989  
Sheffield H et al. *Diabetes* 2003; 52 (Suppl 2):A33  
UK Prospective Diabetes Study Group (UKPDS) 33  
*Lancet* 1998; 352:837-843

### 糖尿病的并发症及其危险因素

- 心血管疾病风险增加2-4倍  
病因: 高血压、高胆固醇、高凝、高血糖
- 视网膜病变是成人失明的主要原因  
病因: 高血压、高血糖
- 糖尿病肾病是导致肾功能衰竭的主要原因  
病因: 高血压、高血糖
- 糖尿病足是非创伤性截肢的主要原因  
病因: 高血压、高胆固醇、高凝、高血糖



### 已经获得充分循证医学证据的糖尿病标准防治措施

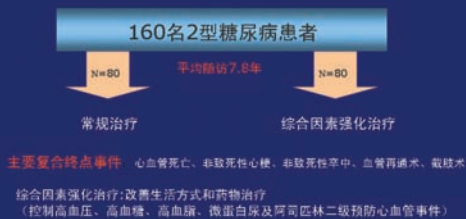
措施	适宜技术	获益
生活方式干预	教育、饮食控制、运动、评价干预依从性的工具等	糖尿病发病风险降低58%
血糖控制	教育、饮食控制、运动、药物、血糖监测等	HbA1c每降低1%，微血管病变风险下降30%
血压控制	教育、低盐饮食、药物、监测血压等	血压每下降10mmHg，大血管、微血管病变及死亡风险下降35%
血脂控制	低脂饮食、他汀类降脂药	心血管事件相关死亡风险下降25%-55%，死亡风险下降43%
抗凝治疗	阿司匹林	心梗导致的死亡风险下降28%，心血管疾病导致的死亡下降18%
眼底病变筛查	眼底照相	严重失明的风险下降60%-70%
糖尿病足筛查	足部检查、神经病变筛查	截肢的风险下降50%-60%
糖尿病教育	宣教资料、课程、经验分享等	知识增长，行为改良，血糖控制.....

### 综合治疗

研究表明，综合控制糖尿病患者的多重危险因素是患者获益的重要保障。

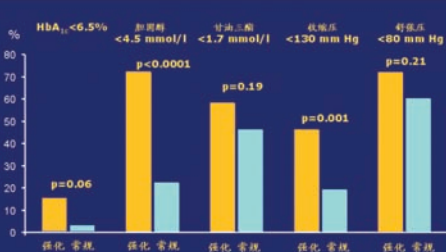
- ➔ 积极干预高血压与血脂异常
- ➔ 合理应用阿司匹林与他汀类药物。
- ➔ 严格改善生活方式（饮食控制、合理运动、控制体重、戒烟限酒等）

### Steno-2研究：探讨综合因素强化治疗糖尿病



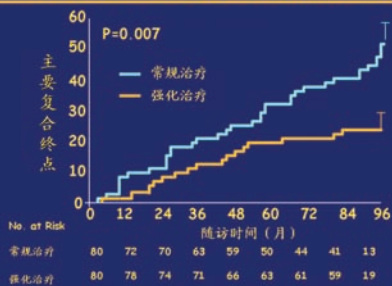
*N Engl J Med*. 2003 Jan 30;348(5):383-93.

### STENO-2研究：强化治疗的达标比例



Gaede P, et al., *N Engl J Med* 2003; 348:383-93.

### Steno 2研究 强化治疗对心血管复合终点的影响



P. Gaede, et al. *NEJM* 348:383-393, 2003

### Steno-2研究 强化治疗的绝对获益

- NNT = 1/绝对风险下降(AAR\*, absolute risk reduction)
- 微血管并发症
  - UKPDS (血糖↓) NNT 39.2
  - UKPDS (血压↓) NNT 12.2
  - Steno (↓血糖/血压/血脂/微量白蛋白尿) NNT 1.5
- 主要冠心病事件
  - HOT 研究 NNT 16
  - 4S 研究 NNT 5
  - CARE 研究 NNT 12

\*AAR = 对照组事件发生率-治疗组事件发生率

P. Gaede, et al. *NEJM* 348:383-393, 2003



## 内容

- 一、糖尿病和并发症的流行情况
- 二、循证医学的研究结果
  - 降血糖治疗
  - 降压治疗
  - 调脂治疗
  - 阿斯匹林治疗
- 三、综合治疗
- 四、糖尿病营养治疗

## 糖尿病控制ABC与营养

- A1c: 总热量, 营养素比例, 组成  
Bp: 盐, 减肥治疗(热量)  
Cho: 胆固醇摄入限制

## 2型糖尿病的医学营养治疗

医学营养治疗是糖尿病综合治疗的重要组成部分, 是糖尿病的基础治疗。对医学营养治疗依从性差的患者很难达到理想的代谢控制水平。不良的饮食结构和习惯还可能导致高血压、血脂异常和肥胖等发生或加重。

糖尿病多重危险因素的控制离不开医学营养治疗。

糖尿病防治指南 中华医学会糖尿病学分会 2010年版

## 营养治疗总则

糖尿病及糖尿病前期患者都需要依据治疗目标接受个体化医学营养治疗, 由熟悉糖尿病治疗的营养(医)师指导完成更佳。应控制总能量的摄入, 合理、均衡分配各种营养物质。根据体重情况适当减少总能量的摄入, 尤其是超重和肥胖者。

糖尿病防治指南 中华医学会糖尿病学分会 2010年版

## 医学营养治疗的目标

1. 达到并维持理想的血糖水平;
2. 减少心血管疾病的危险因素, 包括控制血脂异常和高血压;
3. 提供均衡营养的膳食;
4. 减轻胰岛β细胞负荷;
5. 维持合理体重; 超重/肥胖患者减少体重的目标是在3-6个月减轻5%-10%的体重。消瘦患者应通过均衡的营养计划恢复并长期维持理想体重。

糖尿病防治指南 中华医学会糖尿病学分会 2010年版

## 营养素

- (一) 能量
1. 糖尿病患者提供的能量不超过总能量的10%。
  2. 饱和脂肪酸摄入量不超过总的热量能量的10%, 不宜摄入反式脂肪酸。
  3. 膳食纤维摄入量应达到总热量的10%。膳食纤维摄入量应达到总热量的10%。膳食纤维摄入量应达到总热量的10%。
  4. 膳食纤维摄入量应达到总热量的10%。
- (二) 碳水化合物
1. 糖尿病患者每日摄入碳水化合物的量占总能量的50%-60%。
  2. 碳水化合物摄入量应达到总热量的50%-60%。
  3. 碳水化合物摄入量应达到总热量的50%-60%。
  4. 碳水化合物摄入量应达到总热量的50%-60%。
- (三) 蛋白质
1. 糖尿病患者每日摄入蛋白质的量占总能量的10%-15%。
  2. 蛋白质摄入量应达到总热量的10%-15%。
  3. 蛋白质摄入量应达到总热量的10%-15%。
  4. 蛋白质摄入量应达到总热量的10%-15%。

- (四) 饮酒
1. 不推荐糖尿病患者饮酒, 饮酒时酒精摄入量应计入总能量范围内。
  2. 每日不超过1-2标准杯量(一标准杯量为: 啤酒200ml, 清酒150ml, 红酒100ml或白酒50ml, 各含酒精10g)。
  3. 酒精可能诱发使用磺脲类降糖药物的患者出现低血糖。
- (五) 膳食纤维
- 豆类、富含纤维的食物类(每份食物≥5g纤维)、水果、蔬菜和全谷物均为膳食纤维的良好来源。有队列研究结果显示, 在膳食纤维与2型糖尿病的发生密切相关, 但水果、蔬菜摄入的膳食纤维无此作用。不过, 总的来讲, 提高纤维摄入量对健康是有益的。建议糖尿病患者首先达到为普通人群推荐的膳食纤维每日摄入量, 即14g干重。
- (六) 盐
1. 食盐摄入量应限制在每天6g以内, 食盐摄入量应限制在每天6g以内。
  2. 限制摄入含盐量高的食物, 例如味精、酱油、加工食品、腌渍食品等。

## 糖尿病控制ABC与营养

- A1c: 总热量, 营养素比例, 组成  
Bp: 盐, 减肥治疗(热量)  
Cho: 胆固醇摄入限制



## 总结

- 中国糖尿病流行趋势严峻,并发症将更是社会和家庭的负担;
- 早期的降血糖对减少“坏的代谢记忆效应”非常重要;
- 在降血糖的同时,对血压/血脂的控制不可或缺;
- 阿司匹林可能是最具卫生经济学的药物;
- 综合危险因素控制,规范化管理将是解决之道;
- 医学营养治疗是糖尿病治疗的重要组成。

谢谢!