

中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识 (2011 年)

中华医学会内分泌学分会

2 型糖尿病是危害人类健康的主要疾病之一,是冠心病的独立危险因素^[1,2]。2 型糖尿病患者血脂异常的发生率明显高于非糖尿病患者,是 2 型糖尿病患者心血管并发症发生率增加的重要危险因素^[3,4]。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)的结果显示,血脂异常是糖尿病患者发生致死性和非致死性心肌梗死的首要危险因素^[5]。我国 20 家中心城市三甲医院内分泌专科门诊 2 型糖尿病血脂异常现状的调查情况显示:78.51% 的 2 型糖尿病患者伴有血脂异常,患者知晓率仅 55.5%,而血脂异常的总体治疗率仅 44.8%,已治疗者总体达标率仅 11.6%,显示我国 2 型糖尿病血脂异常管理状况仍很不理想,应引起我们足够重视。由于血脂异常通常没有明显症状,往往通过体检或发生了心脑血管事件后才得以发现,因而及早发现 2 型糖尿病患者血脂异常并给予早期干预,可防治动脉粥样硬化、减少心脑血管事件、降低死亡率,其治疗意义与血糖控制相当^[6,7]。

一、2 型糖尿病患者血脂异常的特点

2 型糖尿病患者的脂代谢异常与胰岛素抵抗和腹型肥胖等代谢综合因素有关^[8-10]。导致患者血脂异常的主要原因是由于胰岛素不足、胰岛素抵抗等所致的极低密度脂蛋白(VLDL)、甘油三酯(TG)的产生过多和清除缺陷^[11,12]。2 型糖尿病患者的血脂谱以混合型血脂紊乱多见,其特征性的血脂谱包括:空腹和餐后 TG 水平升高,即使在空腹血糖和 TG 水平控制正常后往往还存在餐后高 TG 血症,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平降低^[13];总胆固醇水平和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)正常或轻度升高,且 LDL-C 发生质变,小而致密的 LDL-C 水平升高^[14]。富含甘油三酯脂蛋白(triglyceride-rich lipoprotein)的载脂蛋白(apo)B-100 和 apoB-48 水平升高,apo-C III 水平升高,apo-C II/apo-C III 以及 apo-C III/apo-E 的比值升高^[15]。

二、2 型糖尿病患者血脂检测时机及监测频率

2 型糖尿病患者在确诊时均应检测其血脂、脂蛋白和载脂蛋白水平,根据基线水平以制定相应的干预策略;如果患者血脂谱位于正常范围且无其他心血管风险,在糖尿病治疗过程中每年至少要进行一次血脂谱的检测;如果患者血脂谱正常且有多重心血管危险因素(男性 ≥ 45 岁或女性 ≥ 55 岁、吸烟、肥胖和早发缺血性心血管病家族史等)^[16],在诊断糖尿病后应当每 3 个月监测血脂谱一次^[17]。

对于血脂谱异常的 2 型糖尿病患者,若仅仅是给予生活方

式干预,则建议 6~8 周后监测血脂水平,以决定是否需调整治疗方案;若给予调脂药物治疗,初始干预 4 周后应监测血脂水平,若仍未达标,则调整治疗方案,再经 4 周后复查;对于血脂水平控制达标的糖尿病患者[LDL-C < 2.6 mmol/L(100 mg/dl), HDL-C > 1.25 mmol/L(50 mg/dl), TG < 1.7 mmol/L(150 mg/dl)],建议每半年监测一次血脂谱^[18,19]。

三、2 型糖尿病患者心血管危险度的评估

2 型糖尿病患者是否需要开始使用调脂药或干预的强度取决于其血脂的水平、所具有的危险因素的严重程度、同时具有的危险因素的数目,因此全面评估心血管综合危险度是防治 2 型糖尿病患者血脂异常的前提^[20,21]。

高危人群:(1) 无心血管疾病(CVD),但年龄 > 40 岁并有 1 个以上 CVD 危险因素者[高血压、吸烟、肥胖、微量白蛋白尿、早发缺血性心血管病家族史、年龄(男性 > 45 岁,女性 > 55 岁)、女性绝经期后等]。(2) 无 CVD,年龄 < 40 岁,但 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L(100 mg/dl)或合并多个危险因素^[20]。

极高危人群:糖尿病合并心脑血管疾病、糖尿病合并颈动脉斑块或狭窄、糖尿病合并周围动脉病变患者,无论其基线 LDL-C 水平如何均属于极高危人群。

四、2 型糖尿病患者调脂治疗的策略和目标

1. 2 型糖尿病患者的血脂干预均应以治疗性生活方式改变为基础,并应该贯穿 2 型糖尿病治疗全过程^[11,22];治疗性生活方式改变包括饮食调节(减少饱和脂肪酸及胆固醇的摄入,控制碳水化合物的摄入量)、减轻体重、增加运动、戒烟、限酒、限盐等^[23]。

2. 2 型糖尿病患者调脂治疗的首要目标是降低 LDL-C^[24,25](图 1):(1) 高危患者:首选他汀类调脂药,使 LDL-C 目标 < 2.6 mmol/L(100 mg/dl);(2) 极高危患者:不论基线 LDL-C 水平如何,立即选用他汀类调脂药,使 LDL-C 目标 < 2.07 mmol/L(80 mg/dl)。若经最大耐受剂量的他汀类调脂药治疗后仍未达到上述治疗目标,建议将 LDL-C 比基线降低 30%~40%,或合用胆固醇吸收抑制剂等其他调脂药^[26]。

3. 其他治疗目标:(1) 高 TG 血症:治疗目标是 TG < 1.7 mmol/L(150 mg/dl),强调首先严格控制血糖,血糖控制后,部分患者 TG 可恢复正常。TG 在 1.70~2.25 mmol/L,应首先开始治疗性生活方式干预;如 TG 在 2.26~4.5 mmol/L,应在治疗性生活方式干预同时开始使用贝特类;如 TG > 4.5 mmol/L,应首先考虑先使用贝特类迅速降低 TG 水平,以预防发生急性胰腺炎^[21,27]。(2) 低 HDL-C 血症:如伴高 LDL-C,首要目标仍是降低 LDL-C; HDL-C 的治疗目标:男性 > 1.04 mmol/L(40

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.09.002

执笔人单位:150086 哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌代谢病科、哈尔滨医科大学激素与内分泌疾病重点实验室

执笔人:李强, Email: hrbliq@yahoo.com.cn

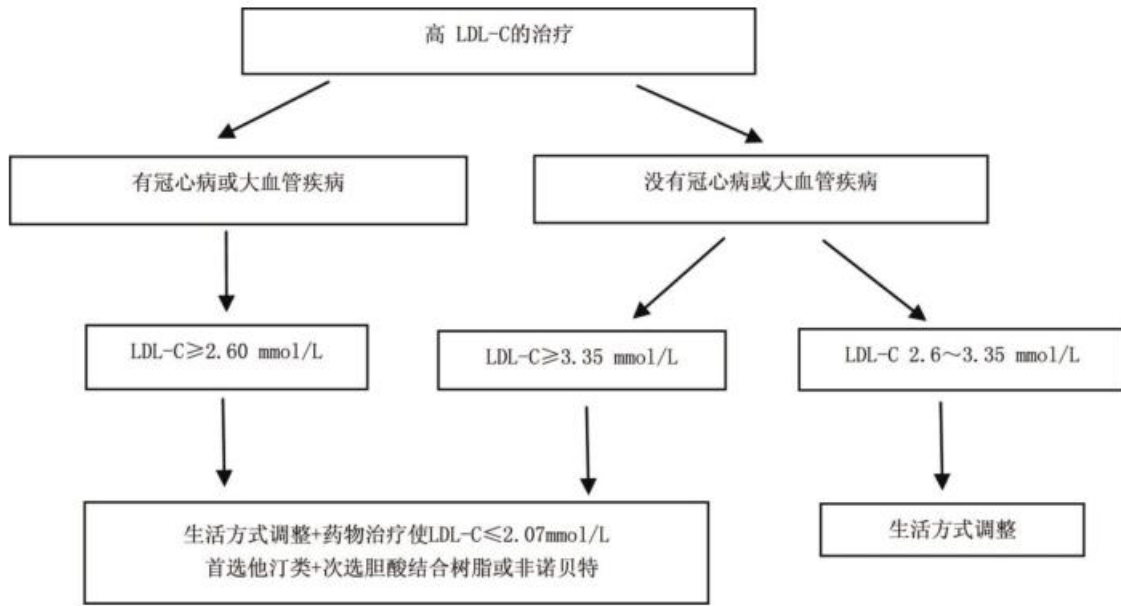


图 1 高 LDL-C 血症的治疗流程

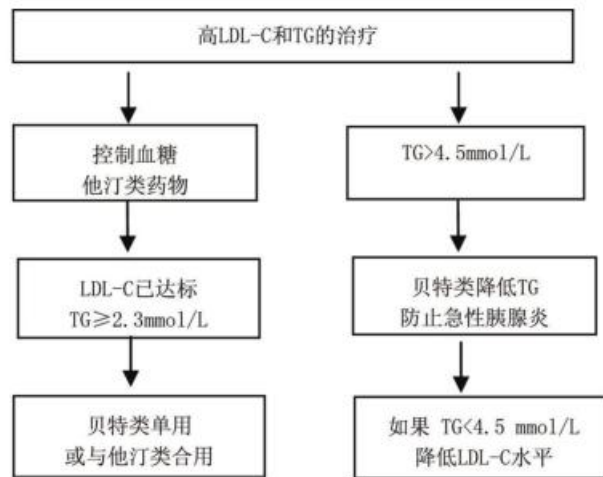


图 2 高 LDL-C 合并 TG 血症的治疗流程

mg/dl), 女性 > 1.4 mmol/L (50 mg/dl)。可通过治疗性生活方式干预, 或选用贝特类药物^[28]。(3) 混合性高脂血症 (高 LDL-C + 高 TG): 强调首先严格控制血糖, 强化治疗性生活方式干预。首要目标仍是降低 LDL-C, 可首选他汀类调脂药; 如 LDL-C 已达标, TG 仍 ≥ 2.3 mmol/L 改为贝特类或与他汀类合用。如 TG > 4.5 mmol/L 时首选贝特类降低 TG^[29], 如果 TG < 4.5 mmol/L, 应降低 LDL-C 水平^[16] (图 2)。

五、2 型糖尿病患者调脂治疗中应注意的若干问题

1. 规范用药: 为了提高 2 型糖尿病患者调脂治疗的达标率, 降低 2 型糖尿病血脂异常患者发生心脑血管疾病风险, 并保证用药安全性, 提倡规范使用调脂药^[30]。

2. 调脂药剂量与疗效: 对极高危患者是否应通过增加调脂药物剂量以进一步降低 LDL-C 有不同看法。通常认为: 标准剂量的他汀类可降低 LDL-C 的幅度达 30% ~ 40%; 他汀类剂量加倍, LDL-C 降幅仅增加 6%, 但不良反应增加; 另外, 体内胆固醇水平长期过低的安全性也未定论。故不宜为片面追求更

低的 LDL-C 目标值而过度增大药物剂量, 必要时他汀类可与其他调脂药合用^[24, 31]。

3. 联合用药: 2 型糖尿病患者常见混合性高脂血症, 单一调脂药大剂量时不良反应增加, 为了提高调脂治疗的达标率, 往往需不同类别调脂药联合应用^[32]。(1) 他汀类和贝特类联合: 混合性高脂血症经单用他汀类或贝特类未达标者, 可考虑两药联合治疗^[33, 34]。尽管目前有证据表明两药合理联用是安全的^[35], 但除非特别严重的混合性血脂异常, 一般应单药治疗^[36]; 必要时谨慎联合, 但剂量应小; 两药分开时间服用; 当他汀类和贝特类联用时, 首选非诺贝特^[37]; 有以下特殊情况者慎用 (老年、严重肝肾疾病、甲状腺功能减退等), 并严密监测和随访, 一旦出现异常, 及时停药。(2) 他汀类和依折麦布联合: 单用他汀类调脂药治疗后 LDL-C 仍未达标者, 可考虑他汀类和依折麦布联合。现有证据表明依折麦布和小剂量他汀类联合应用比单独增加他汀类剂量能更好地改善血脂紊乱, 且安全性好^[38, 39]。

4. 长期维持治疗:糖尿病血脂异常患者的调脂治疗在血脂达标后,仍需长期维持治疗。已有证据表明,长期调脂治疗可给患者带来更大的获益^[40]。由于炎症和不稳定状态会持续一段时间,如糖尿病患者发生了急性冠脉综合征(ACS)事件后,他汀类强化治疗应至少坚持 2 年,此后用有效剂量长期治疗。

5. 加强血脂谱异常患者健康教育与管理:强调健康教育的重要性、行为科学的影响、血脂异常的危害、达标及长期治疗的获益等,贯彻血脂谱管理理念。

六、2 型糖尿病患者调脂治疗时药物不良事件的监测

1. 使用调脂药过程,尤其联合用药者应密切监测安全性,特别在老年、低体重、多系统疾病、同时使用多种药物、围手术期等患者更应该加强监测。

2. 大多数患者对他汀类的耐受性良好^[41]。常见不良反应包括头痛、失眠、抑郁、以及消化不良、腹泻、腹痛、恶心等消化道症状,通常较轻且短暂,常不需要特殊处理^[42]。但仍有极少数病例发生肝脏转氨酶如丙氨酸氨基转移酶(ALT)和门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高,且呈剂量依赖性。因此建议在治疗前和开始治疗后半个月监测肝功能,如用药前 ALT>正常上限 3 倍暂不用药;开始治疗后如发生肝功能异常,建议减少他汀类剂量,并在调整治疗方案后半个月再次监测肝功能;如果 AST 和 ALT 仍超过正常上限 3 倍,建议暂停给药,停药后仍需每周复查肝功能,直至恢复正常。如果肝功能正常,建议每 3 个月监测一次。据报道,多数他汀类药物长期使用可能会引起血糖的升高,所以用药过程中需检测血糖的变化^[43]。胆汁郁积和活性肝病为使用他汀类药物的禁忌证^[44]。

3. 用药过程如有肌痛症状(包括肌肉疼痛或无力、肌炎和横纹肌溶解)强烈提示肌炎,立即检测肌酸激酶(CK),并与用药前比较,并注意排除甲状腺功能减退、过度运动等导致的肌酶升高。如出现肌肉症状,且 CK>正常上限 5 倍即停用他汀类药物;如 CK>正常上限 3~5 倍,每周监测症状和 CK 水平,如 CK 逐渐升高,应减药或停药。CK 降至正常后谨慎考虑是否重新用药,且重新用药起始剂量要小,原联合用药者先使用一种药物^[45,46]。横纹肌溶解是指有肌肉症状,伴 CK 显著升高超过正常上限的 10 倍(即 10×ULN,×ULN 表示酶学指标的正常上限倍数)和肌酐升高,常有褐色尿和肌红蛋白尿,这是他汀类最危险的不良反应,严重者可以引起死亡^[47]。若用药期间伴有可能引起肌溶解的其他情况,如败血症、创伤、大手术、低血压及抽搐等,也建议暂停给药^[28]。

4. 贝特类最常见的不良反应为胃肠道不适,多为轻微的恶心、腹泻和腹胀等。另外,偶见皮肤瘙痒、荨麻疹、皮疹、脱发、头痛、失眠和性欲减退等。长期服用贝特类时,需要警惕药物引起的肝、肾功能损害,因此在治疗开始后半个月应该监测肝、肾功能;个别患者服药后可能发生药物性横纹肌溶解症,若有上述症状,则应该立即检测血 CK 水平^[48]。另外,贝特类可使胆结石的发生率升高,个别患者服药后白细胞、红细胞和嗜酸性粒细胞可能减少,因此若有相应的症状和体征,应该进行相应的监测。

5. 烟酸可导致糖代谢异常或糖耐量恶化,一般不推荐在糖尿病患者中使用。若必须使用,应该定期监测血糖水平^[49]。

6. 2 型糖尿病患者常为混合型血脂异常,临床可能需要他汀类与贝特类药物联合应用,两药联用可能会增加不良反应的发生率^[50]。此时应该加强临床监测,警惕不良反应的发生。

七、血脂异常的预防策略

治疗性生活方式改变不仅是治疗 2 型糖尿病患者血脂异常的基础,更是预防 2 型糖尿病患者血脂异常的根本手段^[51]。因此,应教育患者调整饮食结构,并提倡健康生活方式。调整饮食结构包括控制总热量、减少饱和脂肪酸的摄入、增加不饱和脂肪酸的摄入、控制胆固醇的摄入、增加富含维生素、纤维等食物。健康生活方式包括减肥、戒烟、控制酒精、限制食盐、坚持有氧运动、注重心理健康、保持乐观豁达的生活态度等^[52]。这些均可以有效预防 2 型糖尿病患者的血脂异常。

总之,遵循专家共识中血脂异常的个体化处理原则,确定 2 型糖尿病患者调脂治疗的具体目标值,选用合适的调脂药物、剂量及疗程,是改善 2 型糖尿病伴血脂代谢异常患者临床预后的关键所在。治疗性生活方式改变可以有效预防 2 型糖尿病患者发生血脂异常。

专家共识负责人:宁光

参加讨论专家:宁光、曾正陪、滕卫平、李光伟、廖二元、母义明、赵家军、傅祖植、严励、许樟荣、冉兴无、罗佐杰、王佑民、陈兵、李彩萍、徐明彤、李强

志谢 感谢于萍、郭畅、孙懿琼、黄玉珏等在资料整理中的工作!

参 考 文 献

- [1] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. American Heart Association, American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2007, 30:162-172.
- [2] Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA*, 1999, 281:1291-1297.
- [3] Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56:1113-1132.
- [4] Fox CS, Coady S, Sorlie PD, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA*, 2004, 292:2495-2499.
- [5] Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*, 1998, 316:823-828.
- [6] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358:580-591.
- [7] Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*, 2007, 298:765-775.
- [8] Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med*, 2007, 120(3 Suppl 1):S12-S18.
- [9] Spinler SA. Challenges associated with metabolic syndrome. *Pharmacotherapy*, 2006, 26:209S-217S.
- [10] 贾伟平. 中国人代谢综合征的现状及其临床特征. *中华内分泌代谢杂志*, 2006, 22:增录 3s-6-增录 3s-8.
- [11] Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk; consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*, 2008, 31:811-822.