

# 冠心病患者血糖管理策略

李俭强 李 悦 薛竟宜 李为民

**【摘要】** 糖代谢异常在冠心病患者中普遍存在,两者并存显著增加心血管事件的风险,患者预后较差。提高冠心病患者血糖管理意识,注重糖代谢异常的早期筛查并制定合理有效的血糖管理策略,有利于减少心血管事件,显著改善患者预后。

**【关键词】** 冠心病;糖代谢异常;糖尿病;血糖管理

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.01.013

冠心病和糖尿病存在共同的发病基础,两者互为高危因素的密切关系日益受到关注。研究表明,超过 2/3 冠心病患者合并糖代谢异常(包括糖尿病和糖尿病前期),而冠心病则是糖尿病患者的主要死因<sup>[1]</sup>。因此,对冠心病患者进行糖代谢异常的早期筛查及制定合理的血糖管理策略至关重要。

## 1 冠心病与糖代谢异常的关系

炎症反应是冠心病发生、发展的重要环节,糖尿病同样存在过度激活的炎症反应,两者是同一病理过程在不同组织的表现。糖代谢异常可通过损伤血管内皮、激活血小板及氧化应激等方面促进动脉硬化进程,从而导致冠心病<sup>[2]</sup>。East-West 研究入选 1059 例无心肌梗死病史的 2 型糖尿病患者和 1373 例有心肌梗死病史的非糖尿病患者,比较两组患者发生心血管事件的风险<sup>[3]</sup>。结果显示:随访 7 年,两组患者心肌梗死发生率相似;随访 18 年,两组患者冠心病死亡率相似。该研究结果提示,糖尿病是冠心病的高危因素,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者发生心血管事件的风险明显增加。基于大量的循证医学证据,2001 年美国国家胆固醇教育计划成人治疗指南 III (NCEP-ATP III)将糖尿病列为冠心病的等危症。此外,NAVIGATOR 研究及中国心脏调查等同样证实,糖代谢异常在冠心病患者中普遍存在,但漏诊率较高,且未得到心血管医师的足够重视<sup>[1,4]</sup>。因此,对冠心病患者进行糖代谢异常的早期筛查,并采取有效干预措施,有利于减少糖代谢异常对冠心病患者预后的不良影响。

## 2 糖代谢异常的早期筛查指标

糖代谢异常包括糖尿病和糖尿病前期,而糖尿病前期(也称糖耐量异常)又分空腹血糖受损和糖耐量受损(IGT),大多数未干预的糖耐量异常患者

最终发展为 2 型糖尿病。糖代谢异常早期筛查指标主要是空腹血糖和餐后血糖,而糖化血红蛋白(HbA1c)反映过去数周内平均血糖水平,主要为确诊糖尿病患者制定治疗方案以及疗效监测提供依据,不适用于糖代谢异常的早期筛查。

### 2.1 空腹血糖

空腹血糖是筛查糖代谢异常的首选指标,主要反映  $\beta$  细胞基础胰岛素分泌状况和肝脏胰岛素抵抗程度,控制空腹血糖也是降低总体血糖的基础和关键。2012 年美国糖尿病学会与欧洲糖尿病研究学会(ADA/EASD)联合发布的糖尿病指南充分肯定了空腹血糖在糖尿病诊断和血糖控制中的重要地位<sup>[5]</sup>。空腹血糖受损是指空腹血糖高于正常值但低于糖尿病诊断标准。

### 2.2 餐后血糖

餐后血糖主要反映  $\beta$  细胞储备功能和外周组织胰岛素抵抗程度,与空腹血糖相比,餐后血糖对发生心血管事件风险具有更好的预测价值。冠心病患者多合并餐后高血糖,而糖尿病筛查往往忽略餐后血糖检测。中国心脏调查结果显示,如果仅测空腹血糖而不测餐后血糖,糖代谢异常漏诊率高达 80%。IGT 是指餐后 2 h 血糖高于正常但低于糖尿病诊断标准,是介于正常与糖尿病之间的糖代谢紊乱状态。口服葡萄糖耐量试验(OGTT)是目前评估 IGT 的方法,有利于早期发现 IGT 患者。研究表明,在 IGT 阶段已存在明显的冠心病风险,其程度与糖尿病基本相当,是全因死亡和心血管病死亡的独立预测因素<sup>[6]</sup>。餐后血糖监控是冠心病患者血糖管理的重要组成部分,加强餐后血糖监控可降低和延缓冠心病的发生和进展。

## 3 冠心病患者血糖管理策略

### 3.1 药物干预

3.1.1 IGT 阶段 糖代谢异常对心血管系统的损害是一个缓慢、渐进的过程,这些损害在 IGT 阶段

已经启动,而在糖尿病阶段再控制血糖则失去血糖干预的最佳时机<sup>[7]</sup>。因此,预防糖代谢异常患者发生心血管并发症的关键在于早期发现及早期干预。STOP-NIDDM 研究是一项多中心、双盲、安慰剂对照试验,纳入 1429 例 IGT 患者,随机分为阿卡波糖组或安慰剂组,主要终点是观察阿卡波糖能否延缓 IGT 患者进展为 2 型糖尿病,次要终点是评价阿卡波糖对 IGT 患者发生心血管事件的影响<sup>[8]</sup>。结果显示:与安慰剂相比,阿卡波糖使 IGT 患者进展为 2 型糖尿病的风险减少 36%、心血管事件风险减少 49%(其中对心肌梗死的影响最为显著),明显延缓颈动脉内膜中层厚度的进展程度。该研究结果提示,阿卡波糖可明显延缓 IGT 患者进展为 2 型糖尿病,具有显著的心血管保护作用。2008 年在中国启动的阿卡波糖心血管评估(ACE)研究,旨在评价冠心病合并 IGT 患者接受早期血糖干预对心血管事件的影响<sup>[9]</sup>。ACE 研究为前瞻性、双盲、多中心的随机对照试验,由心血管病和糖尿病领域共同合作,拟入选 7500 例冠心病合并 IGT 患者,随机分为阿卡波糖组或安慰剂组。研究主要终点为新发心血管事件发生率(包括心血管死亡、心脏复苏、非致死性心肌梗死及卒中等),次要终点为新发糖尿病发生率,研究将于 2013 年结束。ACE 研究结果的公布必将对我国冠心病合并 IGT 患者的血糖管理策略产生深远影响,其结果令人期待。

**3.1.2 糖尿病阶段 降糖治疗可显著降低糖尿病患者微血管及大血管并发症的发生率,但强化降糖治疗能否进一步减少大血管事件的风险仍有争议。**英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)是早期进行的评价常规降糖治疗与强化降糖治疗对 2 型糖尿病患者心血管并发症的影响<sup>[10]</sup>。研究纳入 3867 例 2 型糖尿病患者,随机分为常规降糖治疗组(目标空腹血糖 $<15\text{ mmol/L}$ )或强化降糖治疗组(目标空腹血糖 $<6\text{ mmol/L}$ ),平均随访 10 年。结果显示,与常规降糖治疗组相比,强化降糖治疗组 HbA<sub>1c</sub> 水平显著降低(7.0% 比 7.9%),各种微血管事件减少 25%,而大血管事件发生率却未见明显差异。UKPDS 研究结束后,对其中 3277 例患者进行了 10 年的后续随访,发现强化降糖治疗组微血管事件减少的获益仍然存在,且心肌梗死发生率亦有显著降低,似乎见到强化降糖治疗减少大血管事件的一丝曙光<sup>[11]</sup>。然而,ACCORD、ADVANCE 及 VADT 等三项研究结果的相继揭晓使人们对强化降糖治疗的希望彻底破灭。ACCORD 研究旨在评价 2 型糖尿病患者强化降糖治疗能否降低心血管事件危险性<sup>[12]</sup>。研

究入选 10 251 例 2 型糖尿病患者,随机分为标准治疗组或强化降糖治疗组,主要复合终点包括非致死性心肌梗死、非致死性卒中及心源性死亡。结果表明,强化降糖治疗不仅未起到大血管保护作用,且全因死亡率与心血管死亡率显著高于标准治疗组,被迫提前终止试验。ADVANCE 研究入选 11 140 例 2 型糖尿病患者,旨在观察强化降糖治疗对大血管和微血管事件的影响,平均随访 5 年<sup>[13]</sup>。结果显示,强化降糖治疗使包括微血管与大血管事件在内的复合终点发生率降低 10%。进一步分析发现,心血管获益主要来自于肾脏事件的减少,而主要大血管事件无显著差异。研究者拟进行 ADVANCE-ON 研究,即对 ADVANCE 研究入选患者进行后续随访,观察强化降糖治疗对 2 型糖尿病患者心血管事件风险的长期影响<sup>[14]</sup>。VADT 研究在退伍军人中进行,入选的 1791 例 2 型糖尿病患者随机分为标准治疗组或强化降糖治疗组,平均随访 5.6 年<sup>[15]</sup>。结果显示,两组在大血管事件发生率、全因死亡率、甚至微血管事件发生率上均无显著差异,而强化降糖治疗组严重低血糖的发生率较高。

与 UKPDS 研究相比,ACCORD、ADVANCE 及 VADT 研究均采用了目标血糖值更低的强化降糖策略,但结果却未如预期,不仅未显示出大血管获益,其不良反应事件反而有所增加,这也与新近发表的一项荟萃分析的结论相一致<sup>[16]</sup>。上述证据提示,现行强化降糖策略难以有效降低糖尿病患者的的大血管事件危险性。因此,在今后的临床实践与试验研究中,应注重开发更加安全有效的新型降糖药物,针对不同心血管危险水平的患者制定个体化的降糖治疗策略<sup>[17]</sup>。对一般情况较好、糖尿病病史较短、无并发症且年龄较轻者,可采取较严格的血糖控制目标( $\text{HbA}_{1c}<7\%$ );而对于高龄、糖尿病病史较长、心血管风险较高、尤其是有严重低血糖病史的患者则应采取较宽松的血糖控制策略( $\text{HbA}_{1c}<7.5\%\sim 8\%$ ),减少低血糖对患者预后的不利影响<sup>[5]</sup>。

### 3.2 生活方式改变

合理饮食、体重控制、适当运动及戒烟限酒等生活方式的改善仍是血糖控制的基石。积极改变生活方式可减少或延迟药物治疗,降低糖尿病患者发生心血管疾病的危险,是改善远期预后的最有效途径。

### 3.3 全面血糖监测

HbA<sub>1c</sub> 被视为监测糖尿病治疗效果的金标准,但不是反映血糖水平的惟一指标,空腹血糖、餐后

血糖及血糖变异性等同样重要。此外,临床医生应指导患者进行血糖自我检测,获得血糖水平的实时信息,善于分析监测结果,合理调整治疗方案以达到最优优化血糖控制。

### 3.4 多重危险因素综合干预

研究表明,综合干预高血压、高血脂及高血糖等多重危险因素是糖尿病患者心血管获益的重要保障<sup>[18]</sup>。全面控制各种冠心病危险因素已成为当今血糖管理的最新理念,这也是减少心血管并发症的有效手段。

### 3.5 健康教育

大多数冠心病患者没有意识到冠心病与糖代谢异常之间的关系,甚至一些合并糖尿病的患者对血糖控制也不够重视。因此,健康教育是冠心病患者血糖管理策略的重要内容,通过健康教育提高患者对高血糖相关知识的掌握程度和自我管理疾病的能力及信心,有利于改善患者预后。

## 4 血糖管理中的注意事项

(1)冠心病患者的降糖药物选择十分重要,无禁忌又使心血管获益的降糖药物是首选。(2)平稳降糖,注意低血糖发生。(3)冠心病患者常需服用多种药物,因此要重视联合用药的安全性。(4)冠心病患者出院前都应行血糖评估,并推荐其出院后血糖干预的最佳方式。

冠心病和糖尿病是威胁人类健康的常见疾病,对冠心病患者进行血糖管理是心血管疾病防治的大趋势。心内科医生应提高对血糖管理的认识,与内分泌科同行合作,探索冠心病患者血糖管理的最佳模式,从而构筑冠心病的全面防线。

## 参 考 文 献

- [1] Hu DY, Pan CY, Yu JM, et al. The relationship between coronary artery disease and abnormal glucose regulation in China: the China Heart Survey [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(21): 2573-2579.
- [2] Khardori R, Nguyen DD. Glucose control and cardiovascular outcomes: reorienting approach [J]. *Front Endocrinol*, 2012, 3(8): 110-115.
- [3] Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(12): 2901-2907.
- [4] Califf RM, Boolell M, Haffner SM, et al. Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial [J]. *Am Heart J*, 2008, 156(4): 623-632.
- [5] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1364-1379.
- [6] Avitabile NA, Banka A, Fonseca VA. Glucose control and cardiovascular outcomes in individuals with diabetes mellitus: lessons learned from the megatrials [J]. *Heart Fail Clin*, 2012, 8(4): 513-522.
- [7] Macisaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type2 diabetes [J]. *Heart Lung Circ*, 2011, 20(10): 647-654.
- [8] Delorme S, Chiasson JL. Acarbose in the prevention of cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2005, 5(2): 184-189.
- [9] 胡大一, 郭艺芳, 孙艺红. 稳定性冠心病患者血糖管理的中国专家共识(修订版讨论稿) [J]. *心脑血管病防治*, 2010, 10(1): 4-9.
- [10] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853.
- [11] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [12] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559.
- [13] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572.
- [14] Hamet P. What matters in ADVANCE and ADVANCE-ON [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(Suppl 1): 20-29.
- [15] Duckworth W, Abiraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2): 129-139.
- [16] Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d6898.
- [17] Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, et al. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 154(8): 554-559.
- [18] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 580-591.

(收稿:2012-09-10 修回:2012-10-09)

(本文编辑:朱 映)