

囊性纤维化相关糖尿病的临床诊疗指南

张健薇 编译 马晓伟 审校

【提要】 囊性纤维化相关糖尿病(CFRD)是囊性纤维化患者最常见的并发症。囊性纤维化基金会、美国糖尿病学会和儿童内分泌学会共同发表该临床治疗指南,对 CFRD 的筛查、诊断和医疗管理提出共识,并着重于 CFRD 的特殊管理。

【关键词】 囊性纤维化相关糖尿病;临床治疗;指南

doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2012.03.001

Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes ZHANG Jian-wei, MA Xiao-wei. Department of Endocrinology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

【Summary】 Cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) is the most common comorbidity in people with cystic fibrosis. These guidelines are the result of a joint effort between the Cystic Fibrosis Foundation, the American Diabetes Association, and the Pediatric Endocrine Society. The guidelines include recommendations for screening, diagnosis, and medical management of CFRD. This report focuses on aspects of the clinical care unique to CFRD.

【Key words】 Cystic fibrosis-related diabetes; Clinical care; Guideline

囊性纤维化相关糖尿病(CFRD)是囊性纤维化(CF)患者最常见的并发症,青少年 CF 患者中发生率约 20%,成年患者中为 40%~50%。尽管 CFRD 兼有 T1DM 和 T2DM 的一些特征,但其临床本质截然不同。CFRD 主要由胰岛素缺乏引起,尽管与急慢性疾病相关的胰岛素抵抗(IR)水平的波动也在其中发挥了作用。并发 CFRD 对 CF 患者的肺功能和生存率都将产生不利的影响,且该风险在女性中尤其明显。与其他类型的糖尿病患者相比,尽管目前有些 CFRD 患者已经六七十岁,但尚无死于动脉粥样硬化性疾病的报道病例。

本指南是囊性纤维化基金会(CFF)、美国糖尿病学会(ADA)、儿童内分泌学会(PES)共同制定的。目的是为 CF 患者、护理人员和医学专家所用,指南包括 CFRD 的筛查、诊断和医疗管理的共识,并着重于 CFRD 的特殊管理。

一、方法

2009 年,CFF 联合 ADA 和 PES 召集 CF 委员会和糖尿病专家,讨论更新了 CFRD 的临床治疗指南。约翰霍普金斯大学的调查者们对指南委员会提出的相关临床问题的证据进行回顾,将回顾报告提交委员会,用来制定指南。每条建议的证据尽可能按照 ADA 和美国预防服务任务部(USPSTF)分级系统进行分级(表 1)。采纳现已发表的指南中合理的建议,以共识发表。委员会还对回顾报告中没提到的或

文献中证据有限的一些问题达成共识。建议将随着新的证据进行更新。在指南发布 3 年后将进行回顾并做必要的更新。表 2 中列出委员会的建议摘要。

二、筛查

CFRD 常无临床表现。在其他人群,非知晓糖尿病的主要后果是大血管和微血管病变。在 CF 患者中,糖尿病对营养和肺部的影响引起了更多关注。CFRD 与体重下降、蛋白质分解、肺功能下降及死亡率增加相关,因此有必要进行定期筛查。

1. CFRD 的筛查试验

虽然 HbA_{1c} 可能是 T2DM 的标准筛查试验,但委员会最终认定它对 CFRD 诊断的敏感性不够,因此 HbA_{1c} 不能作为 CFRD 的筛查试验。

不推荐将 HbA_{1c} 作为 CFRD 的筛查试验。(ADA-B; USPSTF-D)

在 CF 人群,果糖胺、尿糖和随机血糖水平的灵敏度均较低。也不推荐将持续血糖监测作为筛查工具,因为用此种方式检测到的间歇高血糖不能用于诊断糖尿病,且没有判定其临床意义的与结局相关的数据。测定 FPG 可以确定 CFRD,但对于 FPG 不高的患者不能除外,因此仅检测 FPG 将会漏诊近一半的患者。便携式血糖仪进行的自我血糖监测(SMBG)用于筛查 CFRD 也不够准确,因为国际标准化组织仅要求 95%血糖仪读数在实际血糖水平 20%的波动范围之内。

表 1 临床实践推荐的证据分级系统

ADA 评级分类系统				
证据水平		描述		
A		来自实施良好的、可推广的、有适度效能的随机对照临床试验的明确证据,包括: • 实施良好的多中心临床试验的证据 • 荟萃分析的证据,分析中对质量进行分级 强制性的非试验性证据,即牛津循证医学中心创建的“全或无”规则 支持性证据,来自实施良好的随机对照临床试验,有适度的效能,包括: • 在一个或多个研究单位实施良好的临床试验的证据 • 分析中采用质量分级的荟萃分析证据		
B		支持性证据,来自实施良好的队列研究,包括: • 来自实施良好的前瞻性队列研究或注册登记研究的证据 • 来自实施良好队列研究的荟萃分析的证据 支持证据,来自实施良好的病例对照研究		
C		支持证据,来自对照较差或无对照的研究,包括: • 一些随机临床试验的证据,试验中有一个或以上的主要、或有 3 个或以上次要的方法学上的缺陷点,可能会使结果不可信 • 一些观察性研究的证据,研究的偏差可能性大(例如以往的病例做对照进行的病例比较) 具有同等分量的、与支持推荐的证据相冲突的证据		
E		专家共识或临床经验		

USPSTF 推荐分级系统				
效应评价				
证据质量	大	中	小	无/负 *
高	A	B	C	D
中	B	B	C	D
低	证据不足(I)			

* D 级:结果与有些结论相悖的研究

由于 HbA_{1c} 及其他试验在诊断 CFRD 上均表现欠佳, OGTT 被选定为 CFRD 的筛查试验。OGTT 固有的变异性和 CF 患者长期本身的个体变异性决定 OGTT 并非完美的试验。纵向随访研究显示,经 OGTT 诊断的糖尿病与 CF 患者重要的临床结局包括 4 年肺功能下降率、微血管并发症的风险与早期死亡的风险相关。一项多中心、多国家的研究提示,OGTT 可以确定胰岛素治疗获益的患者。

在患者处于稳定基线健康状态的时期(自病情急性恶化后至少 6 周),依据 WHO 方案在清晨进行 OGTT 试验。患者至少禁食 8 h(不禁水),试验前 3 d 每天至少摄入 150g 糖类。患者饮用含有 1.75g/kg 葡萄糖(最多 75g)的糖水后安静地坐或卧 2h。测定患者 FPG 和 2hPG 水平。除非患者随机血糖>11.1mmol/L 且有多尿、多饮等糖尿病典型症状,或符合两个糖尿病诊断标准(如 FPG、2hPG 均升高或 OGTT 试验显示糖尿病曲线且 HbA_{1c}>6.5%),否则需要重复试验以明确诊断。

应用 75g OGTT 筛查 CFRD。(ADA-E;共识)

2. CFRD 的筛查年龄

有 3 项研究观察了 811 名受试者,提供了有关开始 CFRD 筛查的最适年龄的信息。这 3 项研究(1 项回顾性队列研究,1 项前瞻性队列研究,1 项横断面研究)报告了 10 岁后 CFRD 的患病率和发病率显著增高。胰腺功能完全或不全的患者均应进行筛查试验。委员会最后得出结论:这些研究提示对所有 CF 患者从 10 岁开始应每年筛查 CFRD。由

于营养和肺部情况恶化开始于 CFRD 诊断前的 6~24 个月,所以每年进行筛查以早期诊断 CFRD 是必要的。

所有 CF 患者从 10 岁起应每年筛查 CFRD。(ADA-B, USPSTF-B)

3. CF 患者急性发作期的筛查

CF 患者常会经历肺部情况恶化,有时需在医院或家中接受静脉抗生素等治疗,有时也包括全身糖皮质激素治疗。依据临床经验,在 CF 急性发作期发生的高血糖有时会在药物治疗 1~2 d 后恢复正常,但通常至少持续 2~6 周。CF 患者经常会出现病情加重,而高血糖在每次病情加重期间均会出现,通常 1 年发生几次。胰岛素缺乏和 IR 随时间进展。长期的微血管和肺部病变与急性期首次确诊 CFRD 后的病程相关,甚至与 NGT 或 IGT 的干预时间长短相关。

在急性期和/或 1 次冲击式全身糖皮质激素治疗期间,至少在前 48 h 内监测血糖水平,尤其是 FPG 和 2hPG 水平。如果血糖水平不符合 CFRD 的诊断标准,48 h 后可以停止血糖监测。在家中接受治疗的患者可以进行 SMBG。然而,SMBG 不够精确,不足以用于诊断 CFRD,高血糖还需经实验室血浆葡萄糖检测证实。

CF 患者在急性肺部病变加重需要静脉抗生素和/或全身糖皮质激素治疗时,在前 48 h 应监测 FPG 和 2hPG 水平以筛查 CFRD,如果通过 SMBG 发现高血糖,结果必须经合格的实验室证实。(ADA-E,共识)

表 2 CFRD 临床治疗推荐摘要

筛查推荐
1. 不推荐将 HbA _{1c} 作为 CFRD 的筛查试验。(ADA-B; USPSTF-D)
2. 推荐应用 75g OGTT 筛查 CFRD。(ADA-E; 共识)
3. 所有 CF 患者从 10 岁起应每年筛查 CFRD。(ADA-B; USPSTF-B)
4. CF 患者在急性肺部病加重需要静脉抗生素和/或全身糖皮质激素治疗时, 在前 48 h 应监测 FPG、2hPG 水平以筛查 CFRD, 如果通过 SMBG 发现高血糖, 结果必须经合格的实验室检查证实。(ADA-E; 共识)
5. 对于持续肠内营养的 CF 患者, 为筛查 CFRD, 推荐在肠内营养的中期及结束时测定血糖水平, 在家中每月检测 1 次。SMBG 测定的高血糖必须经实验室血浆葡萄糖检测证实。(ADA-E; 共识)
6. 计划妊娠或已证实妊娠的 CF 妇女如果在妊娠前 6 个月内未进行正规的 CFRD 筛查, 那么就应当进行 75g OGTT 试验筛查是否已患 CFRD。(ADA-E; 共识)
7. 对于无 CFRD 的 CF 妊娠妇女, 推荐在妊娠第 12~16 周及第 24~28 周进行两次 75g OGTT, 在第 0、1、2h 分别测量血糖, 以筛查 GDM。(ADA-E; 共识)
8. 对于有 GDM(在妊娠期间首次诊断为糖尿病)的 CF 妇女, 推荐在妊娠结束后 6~12 周再次进行 75g OGTT 以筛查 CFRD。(ADA-E; 共识)
9. 对于无 CFRD 的 CF 患者, 如果在最近 6 个月内未进行 CFRD 筛查, 那么在移植手术前需行 OGTT 筛查。在围手术监护期直到出院, 需密切监测患者血糖水平。对于出院时尚未达到 CFRD 诊断标准的患者此后的筛查指南与其他 CF 患者相同。(ADA-E; 共识)
诊断推荐
1. 在病情稳定时期, 对于 CF 患者应根据 ADA 标准确诊 CFRD。除非患者同时存在明确的高血糖症状(如多尿、烦渴), 否则应当在不同的两天内进行试验以排除实验室误差; FPG 或 HbA _{1c} 的阳性检测结果可作为确证试验, 但是如果 FPG 和 HbA _{1c} 结果正常, 则要进行 OGTT 或重复进行 OGTT。如果仍不能确诊糖尿病, 患者需每年常规检测。(ADA-E; 共识)
●OGTT 2hPG≥11. 1mmol/L
●FPG≥7. 0 mmol/L
●HbA _{1c} ≥6. 5% (HbA _{1c} <6. 5%不能排除 CFRD, 因为在 CF 患者中该结果常常假性偏低)
●典型的糖尿病症状(多尿和烦渴)同时, 伴有随机血糖水平≥11. 1mmol/L
2. 在急性发作期(在医院或家中静脉抗生素治疗, 全身糖皮质激素治疗), FPG≥7. 0mmol/L 或 2hPG≥11. 1mmol/L 持续 48h 以上即可诊断 CFRD。(ADA-E; 共识)
3. 对于持续胃肠营养的 CF 患者, 在不同的 2 d 内给养的中点或结束时血糖水平超过 11. 1mmol/L 时即可诊断 CFRD。(ADA-E; 共识)
4. 应当根据国际糖尿病和妊娠研究组(IADPSG)的建议诊断 GDM; 依据 75g OGTT 试验 0、1 和 2 h 血糖水平满足下列任何一条即可诊断糖尿病:
●FPG>5. 1mmol/L
●1hPG>10. 0mmol/L
●2hPG>8. 5mmol/L
合并 GDM 的 CF 患者不认为有 CFRD, 但需要在妊娠结束后 6~12 周进行 CFRD 筛查。(ADA-E; 共识)
5. 区分 CFRD 患者是否伴有家族史是没有必要的。(ADA-B; USPSTF-D)
6. CFRD 发病日期应当定义为 CF 患者首次满足诊断标准的时间, 即使随后高血糖有所缓解。(ADA-E; 共识)
管理推荐
1. 理想的是, CFRD 患者应当每 3 个月接受 1 次有糖尿病和 CF 专业知识的多学科专家团队的指导。(ADA-E; 共识)
2. CFRD 患者应当接受符合国家标准的糖尿病教育计划中正在进行的 DSME。(ADA-E; 共识)
3. 伴有 CFRD 的 CF 患者应当使用胰岛素治疗。(ADA-A; USPSTF-B)
4. 在改善 CFRD 患者营养和代谢方面, 口服降糖药不如胰岛素有效, 因此除临床试验外不推荐使用。(ADA-A; USPSTF-D)
5. 接受胰岛素治疗的 CFRD 患者应每日至少 3 次进行 SMBG。(ADA-E; 共识)
6. CFRD 患者应当努力达到 ADA 对所有糖尿病患者提出的目标血糖水平, 但要牢记对于一些患者适合高于或低于目标血糖值, 个体化非常重要。(ADA-E; 共识)
7. 推荐 CFRD 患者每 3 个月监测 1 次 HbA _{1c} 。(ADA-E; 共识)
8. 为降低微血管并发症的风险, 绝大多数 CFRD 患者 HbA _{1c} 的治疗目标值≤7%, , 但要牢记一些患者 HbA _{1c} 目标值可以较高或较低, 个体化非常重要。(ADA-B; USPSTF-B)
9. 对 CFRD 患者仍推荐 CFF 循证指南对于营养管理的建议。(ADA-E; 共识)
10. 建议 CFRD 患者每周应当进行中等强度的有氧运动且不应少于 150 min。(ADA-E; 共识)
对糖尿病并发症的推荐
1. 推荐对 CFRD 患者和护理人员进行有关低血糖的症状、预防和治疗, 以及胰升血糖素的应用知识进行宣教。(ADA-E; 共识)
2. 每次常规糖尿病随访, 都应按照 ADA 指南对 CFRD 患者进行血压测定。如果发现患者的 SBP≥130mmHg 或者 DBP≥80mmHg, 或儿童患者的血压在相应年龄和性别人群的第 90 百分位以上时, 应该在不同日再次测量血压, 以明确高血压的诊断。(ADA-E; 共识)
3. 根据 ADA 指南, 推荐在 CFRD 确诊或者如果 CFRD 诊断的日期不明确, 则从首次诊断空腹高血糖的时刻起, 5 年后开始每年监测糖尿病微血管并发症。(ADA-E; 共识)
4. 所有已诊断高血压或微血管并发症的 CFRD 患者都接受 ADA 对所有糖尿病人群所推荐的治疗, 对钠及蛋白质同有限制。(ADA-E; 共识)
5. 建议对胰腺外分泌功能正常, 或者伴有肥胖、冠心病家族史、或移植后免疫抑制治疗中任何风险因素的 CFRD 患者, 每年进行血脂谱检查。(ADA-E; 共识)

4. 对持续肠内营养的 CF 患者的筛查

持续肠内营养补充治疗是对营养不良的 CF 患者的常见处理。虽然关于这方面的资料很少,但是发现肠内营养中的高血糖可能阻碍体重的增加。委员会认为,医院内经胃管进行肠内营养的中期和结束即刻应检测血糖,在家中每月 1 次用 SMBG 测定相同时间点的血糖水平。SMBG 测定的高血糖必须经实验室血浆葡萄糖检测证实。

对于持续肠内营养的 CF 患者,为筛查 CFRD,推荐在肠内营养的中期及结束时测定血糖水平,在家中每月检测 1 次。SMBG 测定的高血糖必须经实验室血浆葡萄糖检测证实。(ADA-E;共识)

5. 对妊娠或计划妊娠的 CF 患者的筛查

妊娠是一种明显的 IR 状态,许多 CF 妇女不能分泌额外的胰岛素来满足这种需求。除了高血糖对胎儿影响外,糖尿病使许多 CF 妇女在妊娠期间更加难于达到正氮平衡以满足妊娠期间体重的增加。

不伴 CFRD 的 CF 妇女如果计划妊娠,应当在妊娠前进行评估以排除 CFRD,如果在妊娠前 6 个月内未进行 OGTT,一旦确定妊娠就应立即进行筛查。由于 CF 妇女在怀孕期间高血糖[妊娠糖尿病(GDM)]的风险很高,应当在妊娠第 3 个月末和第 6 个月末进行两次 75g OGTT。

计划妊娠或已证实妊娠的 CF 妇女如果在妊娠前 6 个月内未进行正规的 CFRD 筛查,应当进行 75g OGTT 试验筛查是否已患 CFRD。(ADA-E;共识)

对于无 CFRD 的 CF 妊娠妇女,推荐在妊娠第 12~16 周及第 24~28 周进行两次 75g OGTT,在第 0、1、2h 分别测量血糖,以筛查 GDM。(ADA-E;共识)

对于有 GDM(在妊娠期间首次诊断为糖尿病)的 CF 妇女,推荐在妊娠结束后 6~12 周再次进行 75g OGTT 以筛查 CFRD。(ADA-E;共识)

6. 对进行移植的 CF 患者的筛查

移植后 CF 患者在术后监护期间几乎都需要胰岛素治疗,其中许多患者需要长期胰岛素治疗。移植前 CFRD 的诊断在术后早期可能会增加手术并发症和降低患者的生存率,感染、出血和多器官衰竭是术后早期死亡的最常见原因。积极治疗可能会改善预后。

对于无 CFRD 的 CF 患者,如果在最近 6 个月内未进行 CFRD 筛查,那么在移植手术前需行 OGTT 筛查。在围手术监护期直到出院,需密切监测患者血糖水平。对于出院时尚未达到 CFRD 诊断标准的患者此后的筛查指南与其他 CF 患者相同。(ADA-E;共识)

三、诊断(图 1)

1. CF 患者葡萄糖耐量异常谱

ADA 将糖尿病定义为连续葡萄糖耐量异常的一部分(附表 1, 见于 <http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/dc10-1768/DC1>)。CF 患者中很少有真正“正常”的葡萄糖耐

量。许多患者 FPG 和 2hPG 水平正常,但在 OGTT 中间点[不确定的高血糖(INDET)]或随机检测或持续血糖监测中发现血糖水平升高。也可能存在 IFG(5.6~6.9mmol/L)。IFG 或 INDET 对 CF 患者的临床意义尚不清楚。在一般人群中,IFG 或 INDET 被视为糖尿病前期,将来进展为糖尿病的风险较高。在青春期前的 CF 患儿中,IGT 和 INDET 与早发 CFRD 相关。

2. 病情稳定的门诊患者 CFRD 的诊断标准

ADA 已制定的糖尿病诊断标准包括 FPG、OGTT 2hPG 和 HbA_{1c} 的水平。以普通人群微血管病变风险为基础,CF 患者也是微血管病变的风险人群,因为众所周知 CFRD 对 CF 患者的肺部情况有不利影响,且肺部疾病是 CFRD 患者的主要死因,委员会曾提出是否将 CF 人群 CFRD 的诊断切点降低。不太严重的葡萄糖耐量异常状态如 IGT 也与肺功能下降相关。然而,目前尚无足够的与结局相关的数据明确是否更为严格的血糖诊断切点能够更为恰当地反映 CF 人群的风险。

在病情稳定时期,对于 CF 患者应根据 ADA 标准确诊 CFRD。除非患者同时存在明确的高血糖症状(如多尿、烦渴),否则应当在不同的两天内进行试验以排除实验室误差;FPG 或 HbA_{1c} 的阳性检测结果可作为确证试验,但是如果 FPG 和 HbA_{1c} 结果正常,则要进行 OGTT 或重复进行 OGTT。如果仍不能确诊糖尿病,患者需每年常规检查。(ADA-E;共识)

●OGTT 2hPG $\geq$ 11.1mmol/L

●FPG $\geq$ 7.0 mmol/L

●HbA_{1c} $\geq$ 6.5%(HbA_{1c} $<$ 6.5%不能排除 CFRD,因为在 CF 患者中该结果常常假性偏低)

●典型的糖尿病症状(多尿和烦渴),同时伴有随机血糖水平 $\geq$ 11.1mmol/L。

3. 急性加重期或持续营养时 CFRD 的诊断

当患者处于病情不稳定时期,需考虑 CFRD 诊断的特殊情况。CF 患者在病情急性加重等应激或持续胃肠营养情况下首先表现为高血糖。在应激消除后血糖可能恢复正常。过去,这种情况被称为“间歇性 CFRD”。终点调查的随访数据显示,CF 的病死率与在急性发作期中高血糖持续 48h 以上时首次诊断 CFRD 有关。基于以上经验,委员会提出以下建议。

在急性发作期(在医院或家中静脉抗生素治疗,全身糖皮质激素治疗),FPG $\geq$ 7.0mmol/L 或 2hPG $\geq$ 11.1mmol/L 持续 48h 以上即可诊断 CFRD。(ADA-E;共识)

对于持续胃肠营养的 CF 患者,在不同的 2 d 内给养的中点或结束时血糖水平超过 11.1mmol/L 时即可诊断 CFRD。(ADA-E;共识)

4. CF 患者的 GDM

对高血糖和不良妊娠结局(HAPO)的研究显示,在普通

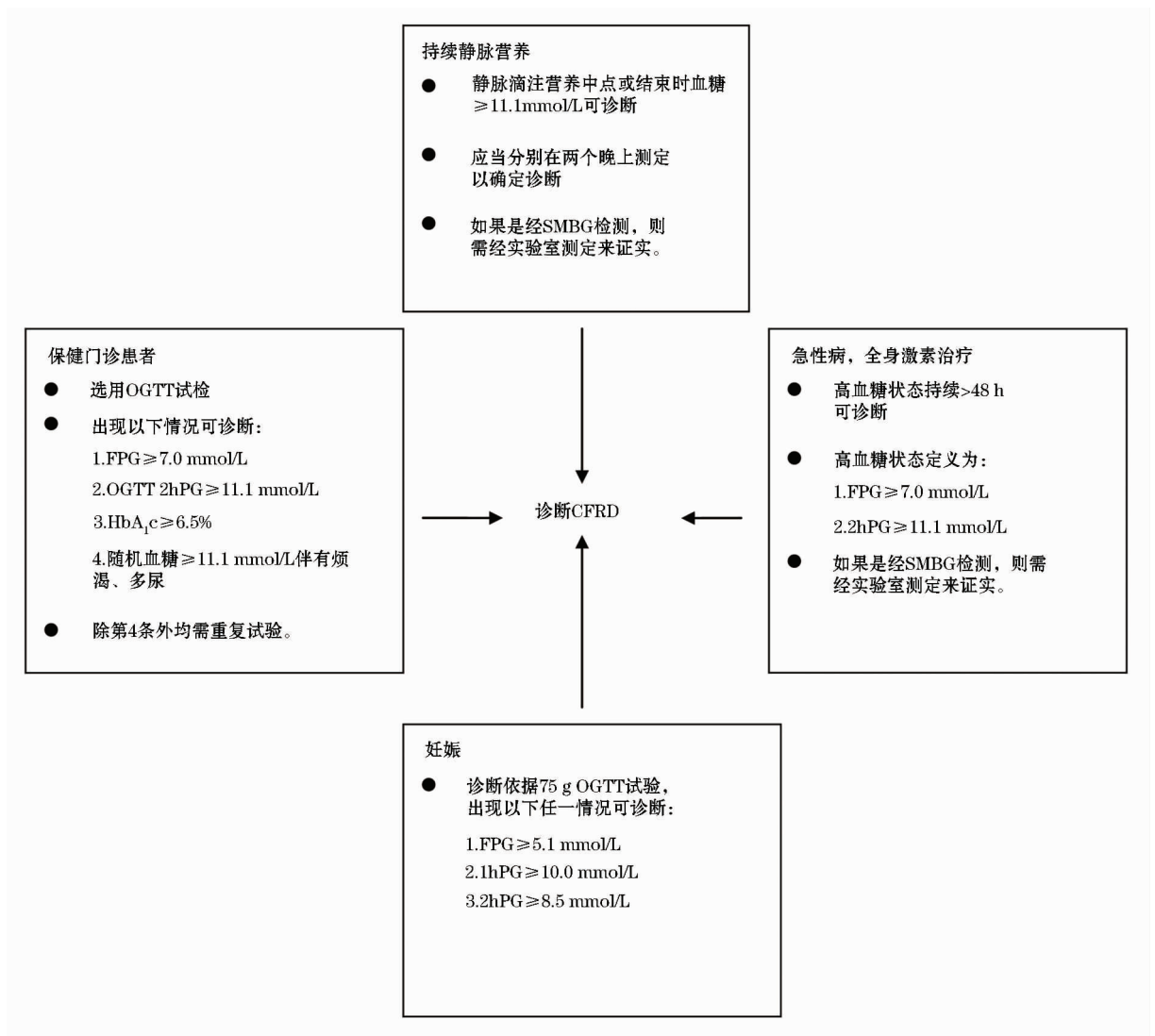


图 1 在不同情况下 CFRD 的诊断标准

人群中, 孕妇在妊娠 24~28 周出现血糖升高时, 新生儿围生期与产妇预后不良的风险持续存在, 最近一项多中心随机研究证实, 积极治疗轻症 GDM 可以改善预后。

应当根据国际糖尿病和妊娠研究组(IADPSG)的建议诊断 GDM, 根据 75gOGTT 试验 0、1、2 h 血糖水平满足下列任何一条即可诊断 GDM。

- $\text{FPG} > 5.1 \text{ mmol/L}$
- $1\text{hPG} > 10.0 \text{ mmol/L}$
- $2\text{hPG} > 8.5 \text{ mmol/L}$

合并 GDM 的 CF 患者不认为有 CFRD, 但需要在妊娠结束后 6~12 周进行 CFRD 筛查。(ADA-E; 共识)

5. 有无家族史(FH)的 CFRD 的区别

1998 年 CFF 的 CFRD 共识会议建议, CFRD 患者应当依据有无 FH 分类, 因为尚不清楚其治疗需求上的不同。然而, 最近的一项回顾性队列研究发现, 78 名 CFRD FH(-) 患者和 77 名 CFRD FH(+) 患者的胰岛素治疗对其营养状况和肺功能有相似的改善作用。另外, 在一项随机对照试验

中, 胰岛素治疗扭转了 CFRD FH(-) 患者体重持续下降的情况, 表明两组 CFRD 患者均应接受胰岛素治疗且不必要在诊断上进行区分。

没有必要区分 CFRD 患者是否伴有 FH。(ADA-B; USPSTF-D)

6. CFRD 的发病日期

确定 CFRD 的发病日期非常重要, 因为远期预后与 CFRD 病程相关。CF 患者随年龄增长胰岛素合成持续下降, 因此糖耐量逐渐恶化。然而, 在任何时候, CF 患者的糖耐量都可能会因个体的整体健康水平而发生剧烈波动。

委员会将 CFRD 的发病时间定义为患者首次满足糖尿病诊断标准的时间。一项有关 CFRD 的纵向研究, 将 CFRD 发病日期定为首次 OGTT 阳性或首次在急性病期持续高血糖的时间点, 结果证实 CFRD 病程与临床相关结局包括微血管并发症和死亡率相关。在病情稳定期, 高血糖可不需治疗自行缓解, 但在应激时胰岛素的分泌不足以控制血糖, 高血糖会再次出现。

尽管在一般人群中,伴有应激性高血糖的重症患者不能被诊断为糖尿病,但对在 CF 慢性病的急性加重期发生高血糖的患者,建议不同。CF 患者与疾病相关的高血糖是胰岛素缺乏和 IR 的反映,将重复出现。按上述标准定义 CFRD 有助于早期干预,改善远期预后。

CFRD 发病日期应当定义为 CF 患者首次满足诊断标准的时间,即使随后高血糖有所缓解。(ADA-E; 共识)

四、CFRD 的管理

1. 医疗小组

根据 ADA 指南,CFRD 应当由 CF 和糖尿病专业的医疗专家组成的多学科团队进行管理。糖尿病小组应当对 CFRD 非常熟悉,了解 CFRD 和 T1DM、T2DM 在病理生理学和治疗上的不同。糖尿病和 CF 的医护人员间良好的沟通是必要的。团队沟通不良,以及来自糖尿病和 CF 医护人员的不恰当的或相对立的治疗建议是 CFRD 患者应激的重要来源。

虽然针对 CF 患者的数据还很少,但是对于一般糖尿病人群,已经明确给予患者教育和必要的支持在确定治疗目标和实现管理计划中发挥着核心的作用。初始和持续的糖尿病自我管理教育(DSME)是糖尿病治疗的重要组成部分。除了医疗方面的问题,以患者为中心的医疗小组的作用还在于鼓励和支持糖尿病患者及其家庭。治疗小组应当注意一些社会心理问题,能够识别抑郁症的风险。良好的情绪与糖尿病的预后密切相关,如再诊断有糖尿病会给患者带来重大心理负担和相关的经济方面的担忧。

理想的是,CFRD 患者应当每 3 个月接受 1 次有糖尿病和 CF 专业知识的多学科专家团队的指导。(ADA-E; 共识)

CFRD 患者应当接受符合国家标准的糖尿病教育计划中正在进行的 DSME。(ADA-E; 共识)

2. 药物治疗

CFRD 患者存在胰岛素缺乏,根据已有资料,胰岛素是被推荐的唯一治疗药物。有证据表明,接受胰岛素治疗血糖得到控制的 CF 患者在体重、蛋白质合成、肺功能和生存率上均有所改善。有 10 项研究(总计 783 名参与者)观察接受胰岛素治疗的 CFRD 患者,包括 1 项随机对照研究,5 项前后对比研究,1 项回顾性队列研究,1 项前瞻性队列研究和 2 项病例对照研究。研究揭示 CFRD 患者的预后改善与胰岛素使用相关,也包括没有家族史的患者。研究报告患者肺功能(5 项研究)、营养状况(7 项研究)和血糖/HbA_{1c} 控制(2 项研究)有改善,肺部病变恶化率(1 项研究)和死亡率(1 项研究)降低。

几乎没有证据证实哪个具体的胰岛素治疗方案对 CFRD 患者更好,对每个患者应当进行临床评估以选择最佳治疗方案。对有家族史的 CFRD 患者通常采取标准的基础—餐时胰岛素治疗方案,包括每天多次基础和速效胰岛素联合皮下注射,或持续皮下速效胰岛素输注(胰岛素泵)。

CFRD 患者除了在急性发作期,仍存在内源性胰岛素分泌,因此治疗上常常类似于 T1DM 蜜月期。在急性发作或全身糖皮质激素治疗时期,患者对胰岛素的需要量陡然上升为病情稳定期的 2~4 倍。一旦病情缓解,通常需要 4~6 周使胰岛素的需要量逐渐回到基线水平。在这个时期需要密切监测低血糖的发生。具体的胰岛素治疗建议见附表 2(网址同附表 1)。

在前次的共识会议中,对于无 FH 的 CFRD 患者是否需要胰岛素治疗的问题还不肯定。最近完成的 1 项研究显示,无 FH 的 CFRD 患者餐前速效胰岛素治疗能够逆转长期以来的体重减轻,是胰岛素治疗的适应人群。对有 FH 的 CFRD 患者单纯基础胰岛素治疗或基础—餐时胰岛素治疗是否能同样获益这一点还有待证实。

现有的数据表明,对于 CFRD 患者,口服药物不如胰岛素有效。4 项研究(包括 153 名参与者)比较了口服降糖药物与胰岛素治疗 CFRD 的效果。其中包括 1 项随机对照试验,1 项随机对照交叉试验,1 项前瞻性队列研究,和 1 项回顾性队列研究。研究的口服降糖药包括磺脲类(如格列本脲)、双胍类、氯茴苯酸类(如瑞格列奈)和噻唑烷二酮类。2 项观察报告,口服降糖药治疗组与胰岛素治疗组相比,患者肺功能、营养状况和血糖/HbA_{1c} 控制水平没有差异。然而,两项随机试验提示,在营养状况、血糖/HbA_{1c} 控制水平及 2 h 和 5 h 胰岛素曲线下面积的改善方面口服降糖药不如胰岛素有效。与各种非胰岛素类糖尿病药物相关的潜在 CF 特异的关注事项见附表 3(网址同附表 1)。

伴有 CFRD 的 CF 患者应当使用胰岛素治疗。(ADA-A; USPSTF-B)

在改善 CFRD 患者营养和代谢方面,口服降糖药不如胰岛素有效,因此除临床试验外不推荐使用。(ADA-A; USPSTF-D)

3. 管理目标

ADA 已经确立了糖尿病患者血糖控制的目标。主要是依据降低患者微血管并发症风险的需要确立的,因此也适用于 CFRD 患者,有小的变动(见附表 4,网址同附表 1)。基于高血糖与营养状况和肺部疾病之间的关系,是否 CF 患者血糖控制目标应该更严格目前尚未确定。为了血糖安全地达标,ADA 建议所有接受胰岛素治疗的患者至少每日 3 次进行 SMBG。在 CF 患者持续血糖监测已被验证可能对部分患者的临床治疗是有用的。

接受胰岛素治疗的 CFRD 患者应每日至少 3 次进行 SMBG。(ADA-E; 共识)

CFRD 患者应当努力达到 ADA 对所有糖尿病患者提出的目标血糖水平,但要牢记对于一些患者适合高于或低于目标血糖值,个体化非常重要。(ADA-E; 共识)

ADA 认为 HbA_{1c} 是 T1DM 和 T2DM 血糖控制的首要目标。尽管 CF 患者 HbA_{1c} 水平可能看似偏低,但与 NGT

或 IGT 的 CF 患者相比,CFRD 患者的 HbA_{1c} 通常较高,并且 HbA_{1c} 升高与微血管并发症风险增加相关。1 项在病程 10 年以上 CFRD 患者中的研究显示,伴有视网膜病变和/或白蛋白尿的患者平均 HbA_{1c} 水平为 8.0%,而无眼病或肾脏改变的患者平均 HbA_{1c} 水平为 5.8%,伴有微血管并发症的患者中 HbA_{1c} 水平≥7.0%者占 83%,这与来自普通糖尿病人群的研究数据一致。对于患者个体而言,HbA_{1c} 的高低可作为判断血糖控制好坏的一种实用指标。因此建议常规检测 HbA_{1c}。

推荐 CFRD 患者每 3 个月检测 1 次 HbA_{1c}。(ADA-E; 共识)

为降低微血管并发症的风险,绝大多数 CFRD 患者 HbA_{1c} 的治疗目标值≤7%,但要牢记一些患者 HbA_{1c} 目标值可以较高或较低,个体化非常重要。(ADA-B; USPSTF-B)

4. CFRD 患者的饮食和运动

CF 患者对营养的需求是众所周知的。为维持 BMI 而摄入充足的热量是 CF 患者健康和生存的关键因素,所以诊断 CFRD 并不能改变 CF 患者通常的饮食建议(表 3)。目标

是使 CF 患者实现和维持良好的营养状态和血糖水平正常。

CF 患者由于同时存在静息状态能量消耗增加和因吸收不良而引起的热量丢失增加,因此需要高热量饮食,通常摄入量为相应年龄日建议量的 120%~150%。然而,高热量摄入量的需求并不能替代良好的营养和健康平衡的膳食这一既定原则。年龄在 2~20 岁时 BMI≥第 50 百分位、成年女性的 BMI≥22kg/m²、成年男性的 BMI≥23kg/m² 是所有 CF 患者的目标。与 CF 患者通常的饮食相结合,计算糖类和胰岛素/糖类的比率来指导胰岛素治疗的方法可以帮助优化血糖控制。

对 CFRD 患者仍推荐 CFF 循证指南对于营养管理的建议。(ADA-E; 共识)

运动有益,而且众所周知其对健康起至关重要的作用。包括伴有严重肺病[第 1 秒用力呼气容积(FEV1)预测值<40%]的患者,大多数 CF 患者能够从事一定强度的有氧运动。

建议 CFRD 患者每周应当进行中等强度的有氧运动且不应少于 150 min。(ADA-E; 共识)

表 3 CFRD 患者的饮食推荐

营养物质	T1DM 和 T2DM	CFRD
热量	根据生长需要,维持或减少饮食	相应年龄中国居民膳食营养参考摄入量(DRI)的 1.2~1.5 倍,根据体重增长和生长需要进行个体化调整。
糖类	个体化。通过监测糖类的摄入来达到血糖控制。选择水果、蔬菜、全麦、富含纤维的食物、豆类及低脂牛奶。美国食品和药物管理局建立的消费指南认为糖醇和非营养性甜味剂也是安全的。	个体化。通过监测糖类的摄入来达到血糖控制。因人工甜味剂含热量较低,应少量应用。
脂肪	饱和脂肪应限制在总热量的 7%以下,最大限度地减少反式脂肪的摄入;膳食胆固醇应限制在 200 mg/d。每周吃两份或以上的富含 n-3 不饱和脂肪酸的鱼类。	对脂肪的类型没有限制。高脂肪饮食对维持体重是必要的。目标是脂肪占总热量的 35%~40%。
蛋白质	占总热量的 15%~20%。肾病患者应降低到 0.8~1.0g/kg	相应年龄 DRI 的 1.2~1.5 倍,肾病无需减量。
钠	为了控制血压,钠的摄入应控制在 2300mg/d 以下。	无限制,高盐饮食,特别是在温暖环境下和/或在体育锻炼时。
维生素、矿物质	除非有缺乏,否则没有必要补充。	常规补充 CF 特定的多种维生素或一种复合维生素,添加脂溶性维生素 A、D、E 和 K。
乙醇	如果饮酒,应限制在中等摄入量,女性要限制在每日 1 单位,男性应限制在每日 2 单位以下。(1 单位是指 12 盎司的啤酒或者一小杯烈酒或者 4~5 盎司的葡萄酒。)	由于 CF 患者中肝病发生率高,还有可能应用有肝毒性的药物,因此饮酒需要征求内科医师意见。
特殊情况 GDM	为控制体重和血糖,应限制热量和糖类的摄入。	无热量或糖类的限制;为增加体重,热卡摄入量适量。
IGT	建议体重降低 5%~10%,低脂饮食。	避免体重减轻。全天摄入糖类;饮用富含营养物质的饮料。

五、并发症

1. CFRD 的急性并发症

CFRD 的急性并发症包括低血糖和糖尿病酮症酸中毒(DKA)或高渗性高血糖状态。由于 DKA 并不常见,所以不常规要求 CFRD 患者监测酮体,对于任何有 DKA 的 CF 患者都必须筛查糖尿病自身抗体,以排除 T1DM 的可能。

不严重(即不需要他人帮助)的低血糖甚至在无 CFRD 的 CF 患者中也很常见。低血糖可以发生在空腹状态[可能反映了营养不良和(或)由于炎症和感染而增加了对能量的需求]及进餐后(与胰岛素分泌延迟和紊乱有关)。同其他接受胰岛素治疗的患者一样,胰岛素诱导的低血糖也可发生在 CFRD 患者,尽管在 CF 患者中较少见到严重低血糖。CF 患

者虽然对低血糖没有良好的胰升血糖素反应,但是有活跃的儿茶酚胺反应和正常的低血糖感知能力。包括胰升血糖素的应用在内的低血糖教育对患者及其家属都很重要。规律地,尤其是在不寻常活动、饮食改变或者疾病状态时,进行自我血糖监测是避免发生胰岛素诱导的低血糖的最好保护手段。

需要告知患者饮酒可诱发低血糖,以及低血糖时驾车或机械操作的危险性。应当鼓励患者运动,然而要告知他们在剧烈体育运动之前须检测血糖水平,并根据血糖水平和预计的锻炼强度和时长决定摄入额外的糖类或改变胰岛素剂量。

推荐对 CFRD 患者和护理人员进行有关低血糖的症状、预防和治疗,以及胰升血糖素的应用知识的宣教。(ADA-E; 共识)

2. CFRD 的慢性并发症

CFRD 患者病程在 5 年以上或发展为 FH 时临床上才出现明显的微血管病变。在普通糖尿病人群中,严格的血糖控制、应用 ACEI 或者 ARB 药物控制白蛋白尿联合良好的血压控制可以延缓糖尿病肾病(DN)的进展。尽管没有专门针对 CFRD 患者的研究数据,假定这类人群同样可以从中获益。ACEI 可导致约 10% 的患者发生咳嗽,咳嗽在开始用药后几个月内出现,这种不良反应在 CF 患者中有特殊意义,因为咳嗽加重是 CF 患者肺部情况恶化的表现之一。ARB 也可导致咳嗽,但频率较低(约 1%)。

早期 DN 的特点是微量白蛋白尿[单次尿白蛋白/肌酐比值(UACR) 30~299 $\mu\text{g}/\text{mg}$]。大量白蛋白尿(UACR $\geq 300 \mu\text{g}/\text{mg}$)是临床肾病的特点,预示肾病正向肾功能衰竭发展。患者肾病的诊断需要在 3~6 个月期间内的 3 次检查中有 2 次结果异常。在 CF 患者中,单纯因糖尿病引起的肾功能衰竭不常见,但有报道 CFRD 患者中 4%~21% 有微量白蛋白尿。近期剧烈运动、发热、高血压、充血性心力衰竭、感染、月经来潮和直立性蛋白尿都可导致尿白蛋白异常。因此,在得出微量白蛋白尿与 CFRD 相关的结论之前,需排除其他原因。

CFRD 患者中 10%~23% 伴有 DR,尽管已有个别的严重病例的报道,但其很少发生。与所有糖尿病患者一样,CFRD 患者也需要进行全面的视网膜检查,以评估视网膜病变是否存在,以及是否需要治疗。

对普通糖尿病人群推荐进行每年一次神经病学的检查和足部评估。当前的数据表明,在 CFRD 患者中,这类微血管并发症较轻。在 CF 患者中,无论其是否有 CFRD,胃轻瘫很常见,CFRD 在加重胃轻瘫中所起的作用难于确定。胃轻瘫可能使血糖难于取得良好的控制。

在 CF 成年患者,尤其是移植后患者中,高血压较常见。

尽管 CF 患者中尚没有动脉粥样硬化病例的记载,但高血压是 DN 的一个已知的危险因素。对于所有糖尿病患者,建议 SBP 和 DBP 目标分别为 $\leq 130\text{mmHg}$ 和 $\leq 80\text{mmHg}$,对于儿童患者血压应在相应年龄和性别人群的第 90 百分位以下。CF 患者很少伴有高脂血症,但这也可能发生,尤其是在移植后或胰腺功能尚全的个体中。有报道典型表现是 TC 水平很低,而单纯 TG 升高。由于 CF 患者是动脉粥样硬化心血管病的低危人群,所以目前尚不清楚血脂升高是否需要治疗,还没有关于 CF 患者血脂异常的药物治疗的有效性或安全性的数据。CFRD 不是自身免疫性疾病,所以,其他自身免疫性疾病的风险没有增加。

每次常规糖尿病随访,都应按照 ADA 指南对 CFRD 患者进行血压测定。如果发现患者的 SBP $\geq 130\text{mmHg}$ 或者 DBP $\geq 80\text{mmHg}$,或儿童患者的血压在相应年龄和性别人群的第 90 百分位以上时,应该在不同日再次测量血压,以明确高血压的诊断。(ADA-E; 共识)

根据 ADA 指南,推荐在 CFRD 确诊或者如果 CFRD 诊断的日期不明确,则从首次诊断空腹高血糖的时刻起,5 年后开始每年监测糖尿病微血管并发症。(ADA-E; 共识)

所有已诊断高血压或微血管并发症的 CFRD 患者都应接受 ADA 对所有糖尿病人群所推荐的治疗,对钠及蛋白质同样有限制。(ADA-E; 共识)

建议对胰腺外分泌功能正常,或者伴有肥胖、冠心病家族史、或移植后免疫抑制治疗中任何风险因素的 CFRD 患者,每年进行血脂谱检查。(ADA-E; 共识)

六、未来研究思考

CFRD 指南委员会确定了以下 CFRD 中最为迫切的研究问题。

1. 伴有葡萄糖耐量异常的非糖尿病 CF 患者能否从糖尿病治疗中获益? 如果能够获益,那么,哪种治疗方法对患者营养和肺部情况的影响最大?

2. CF 人群接受 OGTT 试验的阻碍是什么? 如何更好地克服阻碍?

3. CFRD 影响患者肺功能和生存的机制是什么?

4. CFRD 患者的血糖和/或 HbA_{1c} 的靶目标值应该与 ADA 的靶目标值不同吗?

5. 如何评估和提高患者对 CFRD 诊断的接受程度,以提高患者糖尿病自我管理水平和保持良好的心理社会状态?

(摘自 Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care, 2010, 33: 2697-2708.)

(收稿日期:2011-07-11)

(本文编辑:王方)