

· 主题综述 ·

高血压合并 2 型糖尿病的治疗进展

李波 郭毅 田进文 邓珏琳

(解放军总医院海南医院心血管内科, 海南 三亚 572013)

【摘要】 高血压是心血管疾病的主要危险因素, 尤其是对于高血压病合并 2 型糖尿病的患者, 两种疾病并发可显著增加患者心、脑、肾等靶器官损害风险, 有效降低高血压和控制高血糖是降低心血管远期严重并发症的发生和降低该类患者病死率的关键。血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂是大多数指南推荐的首选降压药物, 二甲双胍、胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、钠-葡萄糖同向转运蛋白 2 抑制剂等降糖药物有一定协同降压作用。现简要阐述目前针对高血压合并 2 型糖尿病的患者在治疗上的进展。

【关键词】 高血压; 2 型糖尿病; 治疗

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.09.002

Therapy in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

LI Bo, GUO Yi, TIAN Jinwen, DENG Juelin

(Department of Cardiology, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan, China)

【Abstract】 Hypertension is a major risk factor for cardiovascular disease, especially in patients with hypertension and diabetes mellitus. Risk in cardio-cerebral vascular complication significantly increased in patients with both this combination. Therefore, the management of elevated blood pressure is a critical component of the comprehensive clinical management of diabetics. Guidelines recommended ACE inhibitors or ARBs as initial therapy for hypertension patients with diabetes mellitus. New antidiabetic drugs, such as GLP-1 receptor agonist, DPP-4 inhibitors and SGLT-2 inhibitors, may have positive effects on blood pressure. The article reviews the progress of therapy in hypertensive patients with diabetes mellitus.

【Key words】 Hypertension; Diabetes mellitus; Therapy

高血压是心血管疾病的主要危险因素, 尤其是对于合并糖尿病的患者, 两者相加的心血管的危害有乘积效应^[1]。而 2 型糖尿病患者异常升高的血糖及胰岛素抵抗是包括高血压病在内的多种心血管疾病发病的独立危险因素, 与此同时, 控制 2 型糖尿病患者的血压以及避免血压过度波动, 在预防或控制糖尿病患者的远期心血管并发症方面具有明显的功效, 当这些危险因素得到有效控制时, 获益非常明显^[2]。在中国, 高血压与 2 型糖尿病的发病率与患病率逐年增长, 据相关流行病学调查研究显示, 中国目前有 37.2% 的原发性高血压病患者同时伴有 2 型糖尿病^[3], 而另一方面, 有 60% ~ 80% 的糖尿病患者合并高血压^[4-5], 高血压的合并存在进一步增加了 2 型糖尿病患者的左心室室壁厚、蛋白尿和肾功能损伤的风险, 增加了心

血管疾病患者的不良心血管事件的发生, 增加了这类患者的经济负担^[6]。高血压病合并 2 型糖尿病严重损害患者的心、脑、肾等身体重要靶器官和机体血管系统, 进而出现冠状动脉粥样硬化性心脏病、心功能不全、神经中枢血管缺血或出血性卒中以及肾功能不全甚至尿毒症等并发症, 严重影响到这类患者的机体健康及生存质量。因此, 高血压和糖尿病合并发生时, 积极的降压治疗更应引起重视, 控制血糖的同时, 良好的血压管理, 才能更加有效地减少并发症的发生。现对高血压合并 2 型糖尿病患者的血压及血糖的防治进展进行综合阐述。

1 血压控制目标

对于这类患者, 控制血压的主要目标是尽可能减少患者远期出现心脑血管等重要血管事件。UKPDS 研

基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心 2018 年度开放课题 (NCRCG-PLAGH-2018014); 中国心血管健康联盟 V · G 基金 (2017-CCA-VG-027); 海南省重点研发 (ZDYF2019188); 三亚市医疗卫生科技创新项目 (2019YW12)

通讯作者: 邓珏琳, E-mail: juelind2012@163.com

究^[7]是早期证明 2 型糖尿病伴高血压患者降压获益的大型临床研究之一,研究结果显示,对于 2 型糖尿病患者,相比未严格控制的血压人群,良好的血压控制组人群,其糖尿病相关终点事件风险降低 24%,糖尿病相关死亡风险降低 32%,脑卒中风险降低 44%,微血管相关终点事件减少 37%。有个高血压治疗目标的前瞻性 HOT 临床研究^[8]提示 2 型糖尿病合并原发性高血压患者,将其舒张压控制低于 80 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 具有显著心血管获益。因此,在美国 JNC7 指南^[9]及中国高血压病防治指南^[10]中均推荐,对于中国 2 型糖尿病患者人群,尽可能将血压控制在 130/80 mm Hg 以下。但随后的 ADVANCE 研究^[11]及 ACCORD-BP 研究^[12]均未发现糖尿病患者在小于此目标值血压有明显获益。尤其是无明确证据支持关于高危患者收缩压目标值应 <130 mm Hg 的建议^[13]。因此,结合循证医学证据及荟萃分析结果,2013 版美国糖尿病协会(ADA)指南^[14]建议:尽可能将血压控制目标设定低于 140/80 mm Hg 时,对于 2 型糖尿病合并高血压患者获益显著,而对于部分特殊患者(如年轻患者)可在不增加医疗负担的同时,将收缩压降低至 130 mm Hg 以下是合理的。但 2017 年底美国心脏病学院(ACC)/美国心脏协会(AHA)发布的高血压指南^[5]指出,将高血压病的诊断标准降低为 130/80 mm Hg,由此在国内外引起了较大争议。而最新 ADA 公布的糖尿病指南^[15]仍建议 2 型糖尿病合并高血压患者的血压控制目标应小于 140/90 mm Hg,对于合并心血管疾病高危因素的患者,更低的血压控制目标(<130/80 mm Hg)可能使患者获益更大。而中国最新高血压防治指南^[1]建议,对于合并 2 型糖尿病的高血压病患者,其合适的血压控制目标应低于 130/80 mm Hg,而对于老年 2 型糖尿病患者或合并严重心绞痛的冠心病患者,为保证心脑等重要脏器的血流灌注压,其降压目标值应小于 140/90 mm Hg。

2 降压药物的应用

药物治疗是控制 2 型糖尿病患者高血压的主要治疗方法,中国指南^[1]推荐,对于 2 型糖尿病患者,如首诊测量血压为 130 ~ 139/80 ~ 89 mm Hg,可暂时给予小于 3 个月的包括适当运动、低盐饮食等非药物干预,如血压经过干预后仍不能达标者,应立即启动口服降压药物控制血压。而对于血压 >140/90 mm Hg 的 2 型糖尿病患者,无需等待非药物干预是否能改善血压水平,应立即开始降压药物治疗。此外,对于降压药物的选择,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素 II 受体阻滞剂(ARB)类药物除外明确的降压作用,还有改善糖尿病患者体内胰岛素抵抗、减少体内脂肪堆积、减轻蛋白尿等作用,因此,对于 2 型糖尿病患者合并微量白蛋白尿应优先考虑使用 ACEI 和 ARB

类药物^[11]。而 ACEI 与 ARB 对患者远期心血管事件结果的影响无显著差异^[16]。对于合并 2 型糖尿病的高血压患者,二氢吡啶类和非二氢吡啶类钙通道阻滞剂都可以应用。长效钙通道阻滞剂对糖代谢无不良影响,因而可作为不能耐受 ACEI/ARB 治疗的 2 型糖尿病合并高血压患者的首选药物,或在单用 ACEI/ARB 治疗血压不能达标时与之联合应用。指南^[1]推荐,2 型糖尿病患者如有反复低血糖发生,在选择降糖药物时,应避免或慎用 β 受体阻滞剂,因其可减轻低血糖所致的心慌等症状,一定程度上减轻了低血糖症状,可能影响低血糖的判断和及时救治。此外, β 受体阻滞剂宜从小剂量开始使用。

3 降糖药物的选择和应用

高血压合并 2 型糖尿病患者的降糖治疗原则为通过适当的生活方式干预及联合药物对多种心血管危险因素进行综合治疗。大多数 2 型糖尿病患者首选二甲双胍初始治疗,如血糖未达标,可加用其他降糖药物。值得注意的是,对于近年出现的一些新型口服降糖药物,如胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 和二肽激肽酶 4 抑制剂类药物因其较少见的低血糖反应及对体重影响小而被临床上广泛应用,此外,其可能具有的降低血压等心血管保护作用成为人们关注的热点^[17]。动物研究^[18-19]发现经血管紧张素 II 诱导的高血压小鼠模型,给予 GLP-1 类似物利拉鲁肽或二肽激肽酶 4 抑制剂可导致血压显著降低,甚至改善心脏舒张功能,其机制可能是 GLP-1 可促使机体心房利尿钠肽水平升高,发挥利钠、利尿进而降低血压。同样在临床研究^[20-21]中亦发现利拉鲁肽对于 2 型糖尿病患者的血压具有积极作用,利拉鲁肽组患者平均下降 2 ~ 3 mm Hg,而对照格列美脲组血压轻度升高。另外,新型降糖药物钠-葡萄糖同向转运蛋白 2 (SGLT-2) 抑制剂类药物近年被发现不仅有很好的降糖效果,它还有降低血压,减轻体重,降低甘油三酯、尿酸,改善胰岛素抵抗等部分心血管保护作用^[22-23]。SGLT-2 抑制剂可平稳降低收缩压(3 ~ 5 mm Hg)和舒张压(2 ~ 3 mm Hg),且不存在代偿性心动过速的情况^[24]。而对于 SGLT-2 抑制剂影响机体血压的机制目前尚不明确,可能的作用机制包括渗透性利尿、降低体重、改善机体胰岛素抵抗以及直接作用于血管本身的效应等^[25]。因此,新的 ADA 指南^[26]充分采纳了最新研究结果,推荐恩格列净、利拉鲁肽以及坎格列净用于部分有心血管合并症的糖尿病患者。

4 结论

高血压合并 2 型糖尿病非常常见,因其具有多种共同发病机制及危险因素,并且可能存在相互促进、互为危险因素的情况而值得关注。在实际的临床工作中,应结合高血压合并 2 型糖尿病患者的特殊情况,

机体重要脏器对血压及血糖水平的耐受情况,各种合并症综合考虑,选择对血糖影响小的降压药物,用药中需及时评估患者血压和血糖情况。除此,还需定期监测心血管疾病、肾功能损害的情况,及时预防和干预各项危险因素的发生,才能有效地降低高血压合并 2 型糖尿病患者的远期心脑血管并发症发生率及病死率。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中华医学会心血管病学分会中国医师协会高血压专业委员会,等. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(1): 24-56.
- [2] Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses[J]. BMJ, 2016, 352:i717.
- [3] 胡大一,刘力生,余金明,等. 中国门诊高血压患者治疗现状登记研究[J]. 中华心血管病杂志, 2010,38(3):230-238.
- [4] Porapakkham Y, Pattaraarchachai J, Aekplakorn W. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension and diabetes mellitus among the elderly: the 2004 National Health Examination Survey III, Thailand[J]. Singapore Med J, 2008, 49(11): 868-873.
- [5] Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(19): e127-e248.
- [6] Yandrapalli S, Pal S, Nabors C, et al. Drug treatment of hypertension in older patients with diabetes mellitus[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(7): 633-642.
- [7] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 [J]. BMJ, 1998, 317(7160): 703-713.
- [8] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group[J]. Lancet, 1998, 351(9118): 1755-1762.
- [9] Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report [J]. JAMA, 2003, 289(19): 2560-2572.
- [10] 张文博,黄星荷,李静. 高血压的流行趋势和治疗进展 2019 [J]. 心血管病学进展, 2019, 40(3): 331-337.
- [11] Patel A, Macmahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomized controlled trial[J]. Lancet, 2007, 370(9590): 829-840.
- [12] Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus [J]. N Engl J Med, 2010, 362(17): 1575-1585.
- [13] Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal[J]. J Hypertens, 2009, 27(5): 923-934.
- [14] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013 [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (Suppl 1): S11-S66.
- [15] American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42 (Suppl 1): S103-S123.
- [16] Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis [J]. BMJ, 2013, 347:f6008.
- [17] 李波,陈韵岱. 胰高血糖素样肽 1 影响动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 427-432.
- [18] Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure [J]. Nat Med, 2013, 19(5): 567-575.
- [19] Arora AR, Sowers JR, Bender SB, et al. Dipeptidylpeptidase inhibition is associated with improvement in blood pressure and diastolic function in insulin-resistant male Zucker obese rats[J]. Endocrinology, 2013, 154(7): 2501-2513.
- [20] Zinman B, Gerich J, Buse JB, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD) [J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1224-1230.
- [21] Nauck M, Frid A, Hermansen K, et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study [J]. Diabetes Care, 2009, 32(1): 84-90.
- [22] Joannides CN, Mangiafico SP, Waters MF, et al. Dapagliflozin improves insulin resistance and glucose intolerance in a novel transgenic rat model of chronic glucose overproduction and glucose toxicity [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(8): 1135-1146.
- [23] Bolinder J, Ljunggren O, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(3): 1020-1031.
- [24] Scheen AJ. EMPA-REG OUTCOME: Empagliflozin reduces mortality in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk [J]. Rev Med Liege, 2015, 70(11): 583-589.
- [25] Zhao D, Liu H, Dong P. Empagliflozin reduces blood pressure and uric acid in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. J Hum Hypertens, 2019, 33(4): 327-339.
- [26] American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41 (Suppl 1): S86-S104.

收稿日期: 2019-10-10