

在我们的日常临床实践中，是否应遵循 2 型糖尿病治疗指南？

Do we correctly follow type 2 diabetes mellitus therapeutic guidelines in daily clinical practice?

A. Calderón, V. Barrios, G. Romero, V. Pérez

EASD 2007 poster

摘要

背景和目的：2 型糖尿病（T2D）的诊断和治疗指南是根据随机化对照临床试验的结果制定的。目前，还不清楚在日常临床实践中这些指南是否被遵循和应用。因此，我们试图确定被纳入 Post-Adelante 研究中，使用两种或者多种口服抗糖尿病药物（OAD）仍然控制不良，但是按照 2005 年美国糖尿病协会/欧洲糖尿病研究协会指南会从起始胰岛素治疗受益的 2 型糖尿病患者的谱系，以及评估对这些指南的依从程度。

材料和方法：Post-Adelante 研究是一项为期 4 个月的观察性多中心研究，旨在检测使用口服抗糖尿病药物不能良好控制，起始胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者的代谢和心血管疾病谱。它的目的是评估在初级医疗机构在口服抗糖尿病药物治疗中加用胰岛素 4 个月后的有效性。这项研究获得了当地伦理委员会的批准。所有患者都填写了书面知情同意书。

结果：在被纳入研究的 1714 例 2 型糖尿病患者中，1500 例患者数据有效而被用于分析。55.8% 为女性，年龄为 64.7 ± 10.8 岁，体重指数为 29.2 kg/m^2 ，糖化血红蛋白为 $8.6 \pm 1.1\%$ ，晨间空腹血糖（FPG）为 $10.5 \pm 2.8 \text{ mmol/L}$ ($189.9 \text{ mg} \pm 50 \text{ mg/dL}$)，2 型糖尿病持续时间为 10.5 ± 6.6 年。二甲双胍（Met）是用的最多的药物（80.6%）的患者，其次是磺酰脲类（SU）（75.3%）， α 葡萄糖苷酶抑制剂（GI）（22.2%），快速胰岛素促分泌剂（RAS）（9.2%）和格列酮类（GTZ）（5.6%）。最常用的是每日二甲双胍剂量 2550 毫克（47% 的患者服用二甲双胍）；磺酰脲类：格列本脲 15mg（40.8% 的患者服用磺酰脲类）； α 葡萄糖苷酶抑制剂：阿卡波糖 300mg（59.05% 的患者服用 α 葡萄糖苷酶抑制剂）；快速胰岛素促分泌剂：瑞格列奈 6mg；格列酮类：罗格列酮 4mg（17.3%）。17.3% 的患者使用一种（其中 46.2% 使用二甲双胍，43.1% 使用磺酰脲类），69.3% 的患者使用两种，13.2% 的患者使用三种口服抗糖尿病药物。用的最多的组合是二甲双胍+磺酰脲类双重治疗（70.5% 的患者使用两种口服抗糖尿病药物）以及二甲双胍+磺酰脲类+ α 葡萄糖苷酶抑制剂三重治疗（72.1% 的患者使用三种口服抗糖尿病药物）。虽然 71.2% 的患者糖化血红蛋白 $\geq 8\%$ ，87% 的患者空腹血糖 $> 7.8 \text{ mmol/L}$ ($> 140 \text{ mg/dL}$)，但是只有 13.2% 的患者使用三种抗糖尿病药物进行加强治疗。医生改变治疗的原因是：血糖控制不良（97.7% 的病例），依从性差（18.4% 的患者），低血糖（6.6%）或者由于患者要求而改变治疗（4.0%）。由于起始胰岛素治疗，28.4% 的患者中断口服抗糖尿病药物治疗，44.4% 的患者使用基础胰岛素（BI）加一种口服抗糖尿病药物，25.4% 的患者使用两种抗糖尿病药物加基础胰岛素，1.6% 的患者使用三种抗糖尿病药物加基础胰岛素，0.08% 的患者使用 4 种口服抗糖尿病药物加基础胰岛素。除了使用胰岛素之外，57.8% 的患者使用二甲双胍，30.7% 的患者使用磺酰脲类，9.9% 的患者使用 α 葡萄糖苷酶抑制剂，5.4% 的患者使用快速胰岛素促分泌剂，3.0% 的患者使用格列酮类。最长用的每日二甲双胍剂量也降低至 1.7mg（42.8% 的患者服用二甲双胍），而没有观察到与其他口服抗糖尿病药物最常用剂量相关的改变。用的最多的治疗是二甲双胍+基础胰岛素（31.3% 的患者），随后是基础胰岛素（28.4%），二甲双胍+磺酰脲类+基础胰岛素（17.3%）和磺酰脲类+基础胰岛素（6.9%）。

结论: 根据美国糖尿病协会/欧洲糖尿病研究协会 2005 指南, 口服抗糖尿病药物的选择和用量是正确的, 但是, 为了达到足够的血糖控制, 添加治疗的效果明显不足。根据新的美国糖尿病协会/欧洲糖尿病研究协会 2006 指南, 当起始基础胰岛素治疗时, 似乎有必要增加或者改变药物选择和联合用药策略。

介绍

- 2 型糖尿病(T2D)治疗的国际性指南反应了英国前瞻性糖尿病研究¹和熊本研究²的结果, 并且显示了需要维持严格的血糖控制以降低 2 型糖尿病患者的长期并发症风险的其他研究结果(表 1)
- 2006 年, 由美国糖尿病协会(ADA)和欧洲糖尿病研究协会(EASD)制定了 2 型糖尿病治疗起始和调整的国际性共识指南³
- 这项指南的建立是为了帮助指导 2 型糖尿病的治疗。治疗规则强调:
 - 正常血糖目标的达到和维持
 - 当靶标血糖目标没有达到或者维持时, 应该迅速加用药物或者换用新的治疗方案
 - 对未达到靶标的患者早期加用胰岛素治疗
- 在口服降糖药的基础上加用基础胰岛素简单易行, 可以被良好耐受并且高度有效^{4, 5}
- 还不清楚这些指南是否在日常临床实践中得到遵循或者应用, 特别是在基础医疗机构。

表 1. 定义 2 型糖尿病的血糖目标			
血糖控制	健康	ADA ⁶	IDF ⁷
糖化血红蛋白%	<6	<7	≤6.5
平均 FPG, mmol/L (mg/dL)	<5.6 (<100)	5—7.2 (90—130)	<6 (<110)
平均 PPG, mmol/L (mg/dL)	<7.8 (<140)	<10 * (<180)	<7.8 * * (<140)

* 餐后 1—2 小时; * * 餐后 2 小时; ADA=美国糖尿病协会; FPG=空腹血糖; IDF=国际糖尿病联盟; PPG=餐后血糖

研究目的

- 本研究的目的是确定在西班牙初级医疗机构中, 使用口服抗糖尿病药物(OADs)控制不良, 按照指南会从起始胰岛素治疗受益的 2 型糖尿病患者的谱系, 以及当血糖控制不足时初级医疗机构的医生所采用的应对这种疾病的策略
- 此外, 这项研究旨在评估对这些指南以及近期的美国糖尿病协会/欧洲糖尿病研究协会的共识的依从程度³
- 我们在这里呈现观察开始时的患者特征, 以及胰岛素治疗的开始

研究设计和方法

研究设计

- Post-Adelante 研究是一项基于西班牙的为期 4 个月的观察性多中心研究
- 治疗选择和用量调整, 包括对口服抗糖尿病药物的任何改变, 根据医生的判断进行, 反应了他们的日常临床实践

研究人群

●共有 1714 例使用口服抗糖尿病药物控制不足，以前未使用过胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者被纳入这项研究，这项研究获得了当地伦理委员会的批准。所有患者都填写了书面同意表格

●纳入标准：

- 在研究就诊之前，患者被诊断为 2 型糖尿病至少 2 年
- ≥ 18 岁
- 使用最大剂量或者亚最大剂量的口服抗糖尿病药物
- 联合治疗至少 3 个月后仍然代谢控制不足

●排除标准：

- 使用胰岛素的患者

方案

●记录临床数据，包括患者特征，心血管风险因素，糖化血红蛋白和血糖（BG）谱，糖尿病相关的并发症以及当前的药物治疗（类型和剂量）

●根据预设的统计学分析计划，统计学分析是描述性的。针对定性变量计算绝对和相对频率。对所有的定量变量，平均值、标准差、中位值、最小值、最大值、第一和第三分位数进行计算

结果

患者特征

●在 4 个月的观察期开始，被纳入研究的 1714 例 2 型糖尿病患者中，1500 例患者数据有效而被用于分析。

●这些患者的一般特征被列于表 2 中

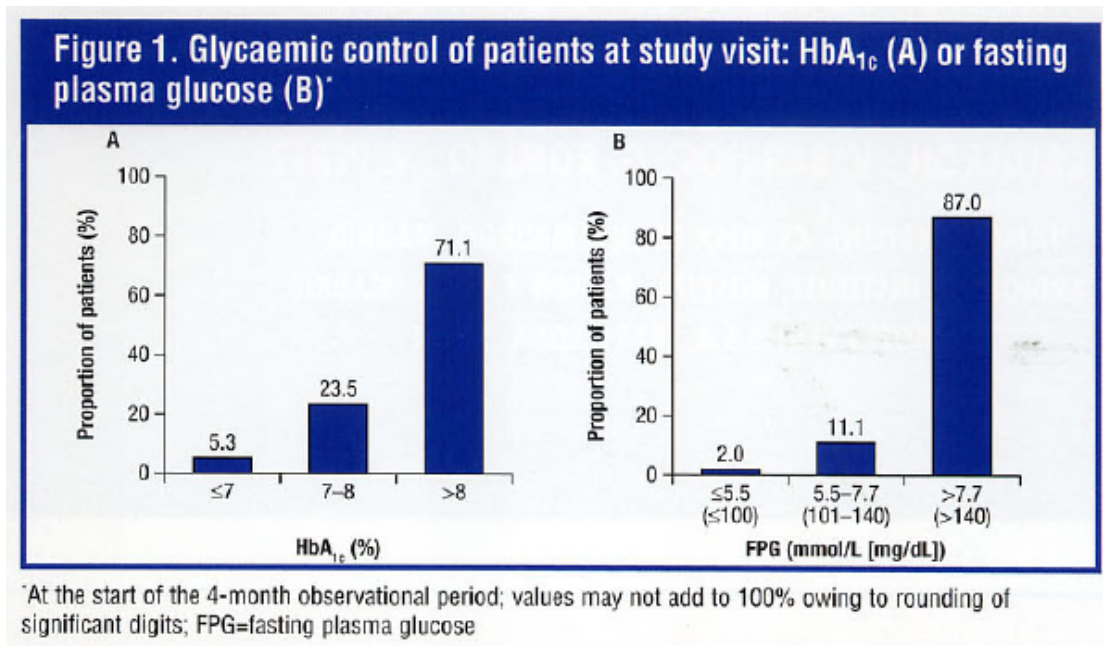
	平均数±标准差
男性/女性，%	44.2/55.8
年龄，岁	64.7±10.8
身高，厘米	163.5±8.8
糖尿病持续时间，年	10.5±6.6
体重，公斤	77.6±16.1
腹围，厘米	100.6±16.2
收缩压/舒张压，毫米汞柱	139±15/81±9
总胆固醇，mg/dL	216.0±40.4
LDL 胆固醇，mg/dL	133.1±45.3
HDL 胆固醇，mg/dL	53.7±18.4
甘油三酯，mg/dL	163.9±84.5
白蛋白尿，mg/24 小时	86.0±280.2

* 在 4 个月的观察期开始时；HDL=高密度脂蛋白；LDL=低密度脂蛋白；SD=标准差

血糖谱

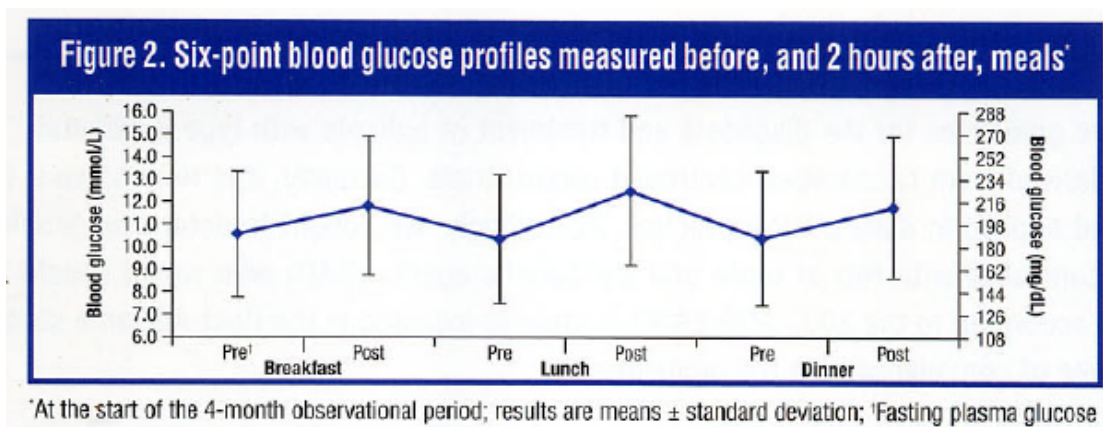
- 平均糖化血红蛋白为 $8.6 \pm 1.1\%$ ，有 71.1% 的患者糖化血红蛋白 $>8\%$ (图 1A)
- 平均空腹血糖 (FPG) 为 $10.5 \pm 2.8 \text{ mmol/L}$ ($190 \pm 50.3 \text{ mg/dL}$)，87.0% 的患者空腹血糖 $>7.7 \text{ mmol/L}$ ($>140 \text{ mg/dL}$) (图 1B)
- 6 点血糖谱如图 2 所示
- 在早餐、午餐和晚餐后 2 小时分别只有 6.6, 5.2 和 7.2% 的患者达到血糖 $<7.7 \text{ mmol/L}$ ($<140 \text{ mg/dL}$)

图 1。研究就诊时患者的血糖控制：糖化血红蛋白 (A) 或者空腹血糖 (B) *



* 在 4 个月的观察期开始时；由于显著数字的四舍五入，数值可能不会加至 100%；FPG=空腹血糖

图 2。餐前和餐后 2 小时测量的 6 点血糖谱 *



* 在 4 个月的观察期开始时；结果以平均数 \pm 标准差表示；[§] 空腹血糖

心血管风险因素

- 研究人群中共有 65.5% 的患者有 3 个或者更多的代谢综合征因子（表 3），包括：
 - 高血压：76.4%
 - 高血糖（一个或者多个血糖测量值 $>6.1\text{mmol/L}$ [$>110\text{mg/dL}$]）：100%
 - 高甘油三酯血症 $\geq 1.7\text{mmol/L}$ ($\geq 150\text{mg/dL}$)：49.2%
 - 腹部肥胖（男性腰围 ≥ 102 厘米；女性药物 $\geq 88\%$ 厘米）：60.2%
 - 高密度脂蛋白水平较低（在男性 $< 1.1\text{mmol/L}$ [$< 40\text{mg/dL}$]；在女性 $< 1.3\text{mmol/L}$ [$< 50\text{mg/dL}$]）：61.0%

共同治疗

- 患者使用最多的共同治疗是他汀类（52.3% 的患者），其次是乙酰水杨酸（38.8% 的患者（图 3）

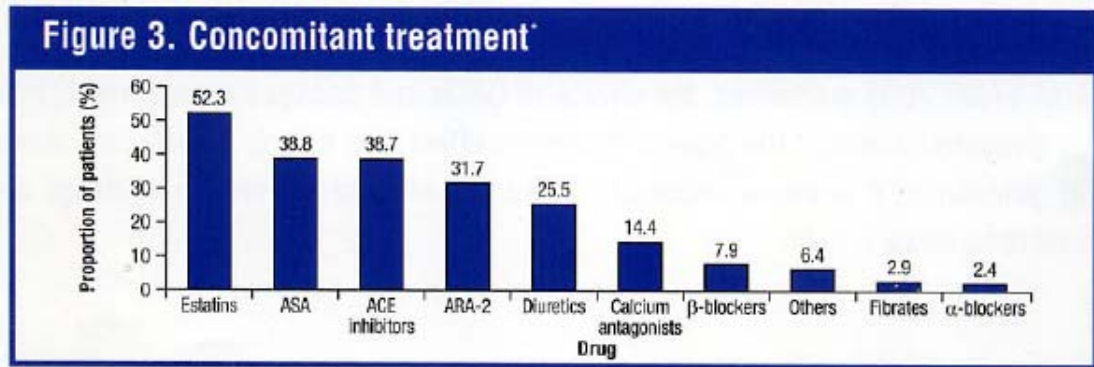
疾病相关的并发症

- 多个微血管和大血管并发症被诊断（图 4）

成分	N	%	
高血压，血压 $\geq 130/80\text{mmHg}$	1141	76.4	
空腹血糖 $\geq 6.1\text{mmol/L}$ ($\geq 110\text{mg/dL}$)	1500	100	
空腹血甘油三酯 $\geq 1.7\text{mmol/L}$ ($\geq 150\text{mg/dL}$)	717	49.2	
腰围	总的	696	60.2
	男性 $\geq 102\text{cm}$	208	42.3
	女性 $\geq 88\text{cm}$	488	77.8
高密度脂蛋白低	总的	852	61.0
	男性 $< 1.1\text{mmol/L}$ ($< 40\text{mg/dL}$)	105	17.6
	女性 $< 1.3\text{mmol/L}$ ($< 50\text{mg/dL}$)	323	43.2

* 在 4 个月的观察期开始时；BP=血压；HDL=高密度脂蛋白

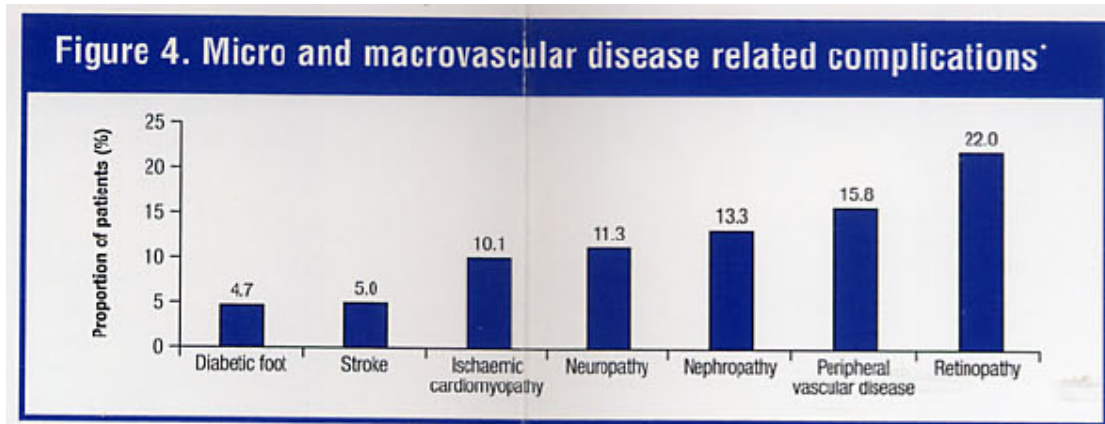
图 3。共同治疗 *



* At the start of the 4-month observational period; ACE=angiotensin converting enzyme; ARA=angiotensin-receptor antagonist; ASA=acetylsalicylic acid

* 在 4 个月的观察期开始时；ACE=血管紧张素转换酶；ARA=血管紧张素受体拮抗剂；ASA=乙酰水杨酸

图 4。微血管和大血管疾病相关的并发症 *



* At the start of the 4-month observational period

* 在 4 个月的观察期开始时

遵循指南的治疗目标

- 在美国糖尿病协会/欧洲糖尿病研究协会指南³发布之前，在西班牙可以获取的 2 型糖尿病治疗指南是美国糖尿病协会标准⁹，认为糖化血红蛋白 < 7% 是血糖控制的治疗目标，如果糖化血红蛋白 > 8%，就应该加强治疗
- 根据美国糖尿病协会的建议，表 4 显示了由西班牙科学会⁹的共识提出的对西班牙 2 型糖尿病患者治疗的控制标准，以及被研究患者的平均值

表 2。2 型糖尿病的控制标准（根据美国糖尿病协会的建议）⁸ *

		靶标	强力干预	Post-Adelante 研究（平均值）
糖化血红蛋白	%	< 7	> 8	8.5

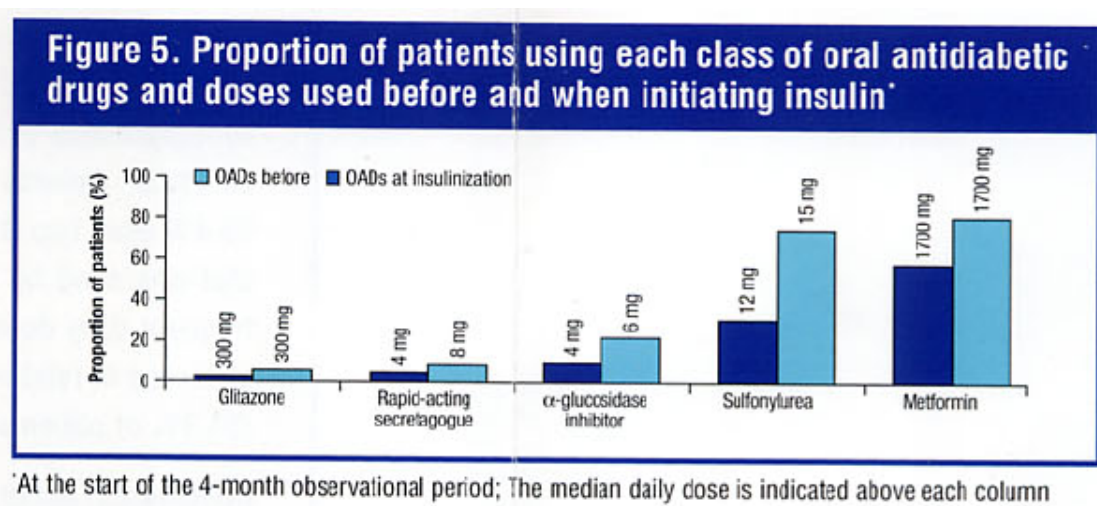
TC	mmol/L	<5.2	>6	5.5
	mg/dL	<200	>230	212
LDL	mmol/L	<2.5	>3.4	3.4
	mg/dL	<100	>130	131
HDL	mmol/L	>1.1	>0.9	13
	mg/dL	>40	>35	50
TG	mg/dL	<1.7	>2.3	1.7
	mg/dL	<150	>200	15
血压	mmHg	130/80	≥140/90	140/80
吸烟习惯		No	No	No(80.9%患者)

* 在 4 个月的观察期开始时；HDL=高密度脂蛋白；LDL=低密度脂蛋白；TC=总胆固醇；TG=甘油三酯

口服抗糖尿病药物

- 在被纳入这项分析的 1474 例患者中，255（17.3%）例患者服用一种，1022（69.3%）例患者服用两种，197（13.4%）例患者服用三种或者更多种抗糖尿病药物（26 例患者在入组时未说明使用口服抗糖尿病药物）
- 在起始胰岛素治疗前和治疗时使用的口服抗糖尿病药物的类型和剂量被列于图 5 中。
- 最常用的治疗是二甲双胍加磺酰脲类，研究人群中 49.4% 的患者使用这两种药物，其次是二甲双胍加磺酰脲类加 α 葡萄糖苷酶抑制剂（9.6%）和二甲双胍单药（8.1%）

图 5. 起始胰岛素治疗之前和治疗时使用每种口服抗糖尿病药物的患者比例 *



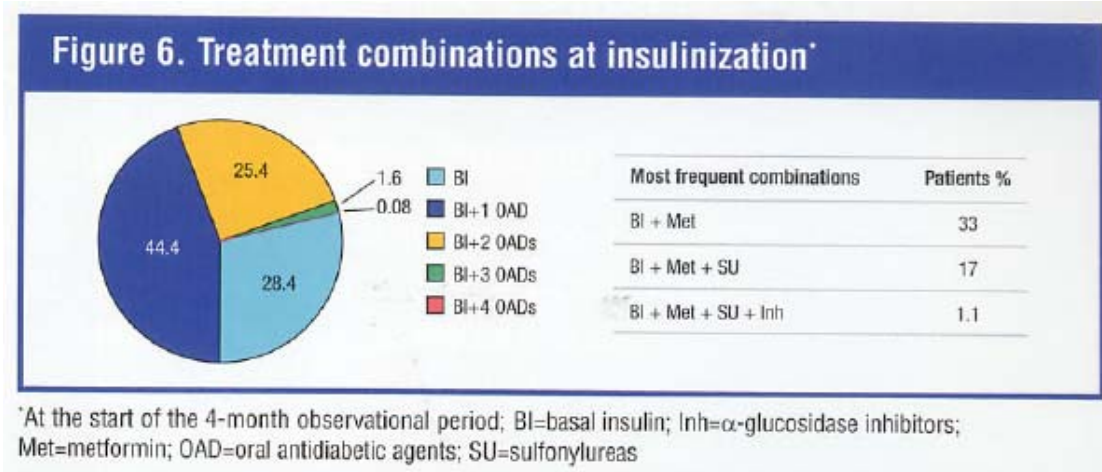
* 在 4 个月的观察期开始时；中位每日剂量在每个柱状体上方标出

治疗调整

- 在胰岛素治疗开始时，28.4% 的患者中断口服抗糖尿病药物治疗，如图 6 所示
- 大多数常用的联合也出示在图 6 中
- 使用胰岛素的患者的平均剂量在图 7 中显示
- 在观察期开始时共有 1418（94.5%）的患者的治疗被调整（图 8）

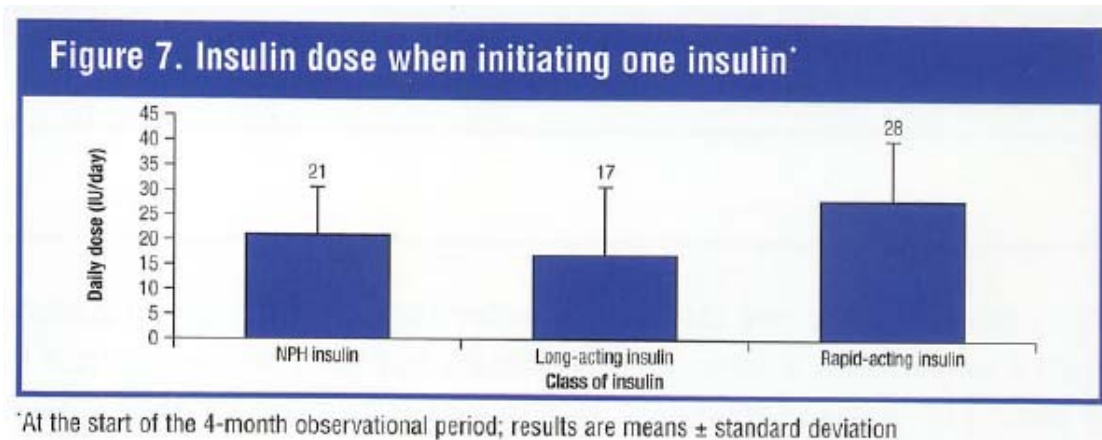
●在这次就诊时，1277（85.1%）例患者起始胰岛素治疗，1180（78.7%）的患者使用长效基础胰岛素，26（1.7%）例患者使用中效胰岛素，12（0.8%）例患者使用短效胰岛素（常规）

图 6. 开始使用胰岛素时的治疗联合 *



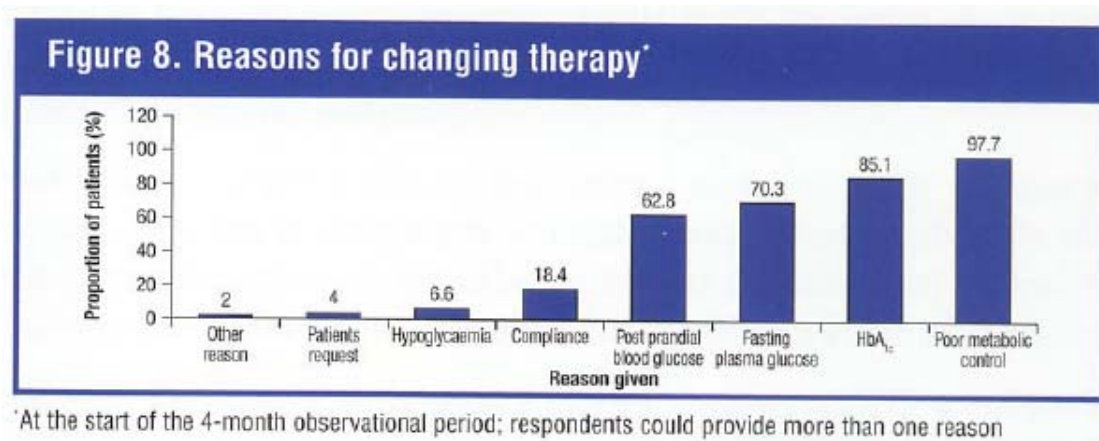
* 在 4 个月的观察期开始时；BI=基础胰岛素；Inh = α 葡萄糖苷酶抑制剂；Met=二甲双胍；OAD=口服抗糖尿病药物；SU=磺酰脲类

图 7. 起始一种胰岛素时的胰岛素剂量 *



* 在 4 个月的观察期开始时；结果是平均数 \pm 标准差

图 8. 改变治疗的原因 *



* 在 4 个月的观察期开始时；反应者会提供一个以上的原因

结论

- 总之，在观察开始时，被纳入这项研究的患者正在使用正确的口服抗糖尿病药物和剂量，这些治疗的根据是以前的国际和当地指南⁶⁻⁹
- 然而，这些结果显示，为了达到足够的血糖控制这种添加治疗的效果并不明显，需要改变治疗
- 加用胰岛素，包括长效胰岛素进行加强治疗是有必要的，并且被用于这项研究中的大多数患者
- 根据美国糖尿病协会/欧洲糖尿病研究协会的共识规则³，当起始基础胰岛素治疗时，似乎有必要增加或者改变药物选择和联合策略
- 最后，这项研究支持美国糖尿病协会/欧洲糖尿病研究协会指南³，即早期起始胰岛素治疗是重要的，因为在这项研究中的大多数患者已经使用了多种口服抗糖尿病药物，而血糖控制仍然不足

参考文献

本研究由赛诺非—安万特公司资助