·标准与规范·

新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识

中华医学会糖尿病学分会

2009 年美国内分泌学会(AACE)发表的 2 型糖尿病血糖控制指南中明确提到,新诊断的 2 型糖尿病患者经过短期的生活方式干预后,糖化血红蛋白(HbA1c)水平仍 >9% 时,可以直接使用胰岛素起始治疗[1]。在中华医学会糖尿病学分会颁布的 2010 版中国 2 型糖尿病防治指南中也提到,新诊断的 2 型糖尿病伴有明显高血糖时可以短期使用胰岛素治疗,在高血糖得到控制和症状缓解后可根据病情调整治疗方案[2]。但对于这部分患者如何具体起始胰岛素治疗,胰岛素停用后下一步的治疗方案如何选择等均缺乏具体指引,本共识是对指南这部分内容的补充。

一、我国新诊断 2 型糖尿病患者的发病情况

近年来,我国新诊断 2 型糖尿病患者的发病率显著增加。1999—2005 年,哈尔滨地区新发 2 型糖尿病的发生率以每年 12% 的速度在增长[3];2007 年上海地区研究发现,每年糖尿病新发病率远超过美国同期水平[4]。目前,我国尚缺乏历年的糖尿病发病率数据,参考美国近年来新诊断患者的发病率,推算出中国每年新发病例数在 680 ~ 740 万。而最新的覆盖全国的 HbA1c 筛查网数据显示:我国新诊断 2 型糖尿病患者 HbA1c 超过 9% 的患者比例达 28.8%。因此,我国 2 型糖尿病新发患者显现出人群数量大和诊断时超过 1/4 患者血糖水平较高的临床特点。

二、对新诊断 2 型糖尿病患者采用短期胰岛素强化治疗获益的临床证据

1997 年,Ilkova 等[5]率先对新诊断的 2 型糖尿病患者进行短期胰岛素强化治疗,13 例患者经 2 周的胰岛素泵(CSII)治疗后,其中 9 例病情缓解(即不需要药物治疗,单纯通过医学营养治疗和运动疗法使血糖维持在正常水平)。此后来自加拿大和中国的多个临床研究证实,短期胰岛素强化治疗对新诊断的 2 型糖尿病患者具有独特的优势,特别是对 β 细胞功能的恢复和改善具有积极的作用。其中,2004 年加拿大的 Ryan 等[6]对 16 例新诊断 2 型糖尿病患者采用 2 ~ 3 周的每天多次胰岛素注射(MDI)治疗,治疗后及随访 1 年时患者口服葡萄糖耐量试验中胰岛素曲线下面积明显改善,7 例患者获得血糖缓解。Li 等[7]使用 CSII 对 126 例新诊断的 2 型糖尿病患者短期强化治疗,12 及 24 个月的糖尿病缓解率分别为 47.1% 及 42.3%,且病情缓解组的稳态模型评估的胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β)明显升高。这些临床观察性研究(循证医学证据级别:C 级)提示 2 型糖尿病早期短期胰岛素强化治疗可以诱导其病情的缓解。2008 年 Weng 等[8]对 382 例新诊断的 2 型糖尿病患者进行了平行对照组研究,比较了胰岛素与口服降糖药强化治疗的差异。该研究发现:短期强化治疗具有良好的临床疗效;与口服降糖药组相比,早期胰岛素强化治疗组血糖 1 年缓解率更高,CSII 组为 51.1%,MDI 组为 44.9%,口服降糖药组则为 26.7%;胰岛素第一时相分泌在胰岛素治疗组显著改善。该研究为多中心随机对照试验,进一步证明了短期胰岛素强化治疗可改善患者的胰岛 β 细胞功能,并使部分新诊断 2 型糖尿病患者病情缓解(循证医学证据级别:B 级)。2013 年,Kramer 等[9]发表的一项荟萃分析证明,短期胰岛素强化治疗可诱导部分新诊断 2 型糖尿病患者较长期的血糖缓解,并改善 2 型糖尿病的主要病理生理机制,体现为 HOMA-β 及稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的明显改善(循证医学证据级别:A 级)。另一方面,Lingvay 等[10]和 Opsteen 等[11]的 2 项研究显示,新诊断 2 型糖尿病患者给予短期胰岛素强化治疗后,患者的治疗满意度及生活质量评分都远高于治疗前,证明患者能够很好地接受短期胰岛素强化这种治疗方式。

2012 年发表的甘精胰岛素初始干预转归研究(ORIGIN)[12]关注早期长期使用胰岛素是否会带来远期心血管获益。结果发现,早期基础胰岛素长期治疗未能减少糖尿病前期和糖尿病患者心血管疾病的发生风险。该研究也证明,早期长期使用基础胰岛素是安全的,未增加肿瘤发生的风险。因此,对

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.20.002

通信作者:翁建平,510630 广州,中山大学附属第三医院内分泌与代谢病学科,Email:wengjp@vip.163.com

万方数据

2型糖尿病患者早期长期应用胰岛素的益处尚需更多临床研究的证据。

三、新诊断2型糖尿病患者适合短期胰岛素强化治疗的临床指征和疗程

AACE指南[1]中认为:对初发2型糖尿病患者,HbA1c >9%即可给予胰岛素治疗。在众多的短期胰岛素强化治疗研究中,纳入的研究对象空腹血糖均在7 mmol/L以上,而其中大多数进行了1年或1年以上随访的研究证明,对空腹血糖 > 11.1 mmol/L的患者使用短期胰岛素强化治疗,可以带来β细胞功能的改善,部分患者可以达到长期血糖缓解[6-7,13-14]。因此,我们推荐对HbA1c >9%或空腹血糖 >11.1 mmol/L的新诊断2型糖尿病患者使用短期胰岛素强化治疗。对于短期治疗的疗程,已有的研究中多数研究采用2~3周的治疗疗程,少数研究延长到3个月。结合临床,我们推荐治疗时间在2周至3个月为宜,治疗目标是空腹和餐后2 h血糖达标,不以HbA1c达标作为治疗目标。

四、不同短期胰岛素强化治疗方案的选择

综合相关的国内外多个临床研究可见,尽管目前可以用来进行胰岛素强化治疗的方案很多,包括CSII、MDI和预混胰岛素每天注射2或3次方案,但采用不同胰岛素强化方案比较疗效的研究较少。2008年Weng等[8]报道,CSII与MDI相比,在血糖控制及糖尿病缓解率方面没有明显差别。而2010年韩国发表的一个回顾性分析中发现,预混胰岛素与MDI相比,在血糖控制及糖尿病缓解率方面同样没有明显差别[15]。杨洁等[16]对30例初诊2型糖尿病患者进行每天3次门冬胰岛素30注射液(诺和锐30)强化治疗2周,治疗后血清胰岛素及C肽第一时相分泌明显增加,HOMA-IR明显降低。因此我们认为:在胰岛素强化治疗方案的选择方面,CSII、MDI或预混胰岛素每天注射2或3次的方案均可以根据实际情况选择。

五、胰岛素强化治疗时的血糖控制目标

胰岛素强化治疗血糖控制目标遵循2010版中国2型糖尿病防治指南的控制目标[2],即空腹血糖3.9~7.2 mmol/L(70~130 mg/dl),非空腹血糖≤10.0 mmol/L(180 mg/dl)。胰岛素强化治疗时应同时对患者进行医学营养治疗及运动治疗;胰岛素剂量的具体调整方法参考2010版中国2型糖尿病防治指南[2]。

六、短期胰岛素强化治疗之后续治疗

大量的临床研究证实,短期胰岛素强化治疗可使部分新诊断2型糖尿病患者获得临床缓解,缓解期为3~59个月[5-9,13-14]。因此我们推荐:对于短期胰岛素强化治疗未能诱导缓解的患者,是否继续使用胰岛素治疗或改用其他药物治疗,应由内分泌专科医生根据患者的具体情况来确定。对治疗达标且临床缓解者,可定期(如3个月)随访监测;当血糖再次升高,对空腹血糖 >7.0 mmol/L或餐后2 h血糖 > 10.0 mmol/L的患者重新起始药物治疗,用药选择参考2010版中国2型糖尿病防治指南[2]。

七、短期胰岛素强化治疗血糖监测方案

在胰岛素强化治疗过程中,需要密切监测血糖。强化治疗阶段,血糖监测方案需每周至少3 d,每天监测5~7个时间点血糖,指导胰岛素剂量和方案的调整。在胰岛素强化治疗结束后,仅需要医学营养治疗及运动锻炼即可以维持血糖水平正常的患者,我们推荐前3个月每月进行血糖监测,观察空腹血糖和餐后2 h血糖的变化;进而每3个月进行1次血糖检测。对于需要口服药物治疗的患者,按照2011年版中国血糖监测临床应用指南推荐的方案进行[17]。

八、新诊断2型糖尿病患者使用短期胰岛素强化治疗的其他注意事项

短期胰岛素强化治疗新诊断2型糖尿病方案适用于成人2型糖尿病患者。糖尿病患者合并急性并发症如酮症酸中毒或重度慢性并发症时,其胰岛素治疗方案和时间参照相关的指南。对进行短期胰岛素强化治疗的患者,应加强糖尿病的患者教育。2012年Chen等[18]的研究发现,短期胰岛素强化治疗后,新诊断2型糖尿病患者中缓解组(血糖缓解时间在1年以上者)与非缓解组(血糖缓解时间不足1年者)相比,其治疗前和随访阶段都表现出更积极的态度,以及更好的自我管理能力。因此,在新诊断2型糖尿病患者接受短期胰岛素强化治疗前,临床医生和教育护士应该给患者提供详细充分的糖尿病和胰岛素应用方面的知识,以及方案结束后的监测和后续治疗方案的指导,以加强患者对疾病的信心和管理能力,以期提高短期胰岛素强化治疗的效果。具体的教育内容参考2010版中国2型糖尿病防治指南[2]。

九、结语

新诊断2型糖尿病患者的起始治疗方案与其预后密切相关,短期胰岛素强化治疗对于部分血糖较高(空腹血糖 >11.1 mmol/L)的新诊断2型糖尿病患者有明显益处,并已在临床上较广泛开展。也因

万方数据

为如此，本共识期望能对规范相关的临床使用产生积极作用。临床上仍需要更多的研究来了解不同治疗疗程间是否有差异、影响患者缓解率的因素及如何预测哪些患者可能获得缓解等。近年来，关于2型糖尿病治疗已经取得了较大的进展，其中基于肠促胰素的2型糖尿病药物方案已在临床上应用多年，而手术治疗2型糖尿病在各国较广泛开展。这些临床治疗方式不仅取得了很好的临床疗效，也从多个角度提示2型糖尿病病情的可逆性，促使我们在制订新诊断2型糖尿病个体化治疗方案时考虑在血糖达标之外的更多需求，特别是其临床缓解的可能性。因此，亟需开展更多的临床研究积累临床证据，以指导我们的临床工作，服务于广大的患者。

执笔专家：翁建平

参与共识起草的专家（按姓氏笔画排序）：母义明（解放军总医院内分泌科）、宁光（上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科）、冉兴无（四川大学华西医院内分泌代谢科）、纪立农（北京大学人民医院内分泌科）、刘静（甘肃省人民医院糖尿病内分泌科）、朱大龙（南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科）、陈丽（山东大学齐鲁医院内分泌学科）、陈莉明（天津医科大学代谢病医院糖尿病内分泌科）、李小英（上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科）、李启富（重庆医科大学附属第一医院内分泌科）、陆菊明（解放军总医院内分泌科）、时立新（贵阳医学院附属医院内分泌代谢科）、宋光耀（河北省人民医院内分泌科）、邹大进（第二军医大学长海医院内分泌科）、杨立勇（福建医科大学附属第一医院内分泌科）、杨玉芝（黑龙江省人民医院内分泌科）、单忠艳（中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科）、周智广（中南大学湘雅二医院代谢内分泌科）、赵志刚（河南省人民医院内分泌代谢科）、郭立新（北京医院内分泌科）、郭晓蕙（北京大学第一医院内分泌科）、姬秋和（第四军医大学西京医院内分泌代谢科）、贾伟平（上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科）、翁建平（中山大学附属第三医院内分泌与代谢病学科）

参 考 文 献

[1] Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm forglycemic control. Endocr Pract, 2009, 15:540-559.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南（2010版）. 北京：北京大学医学出版社，2011.

[3] Liu M, Wang Z, Sun X, et al. Rapid increase in the incidence of clinically diagnosed type 2 diabetes in Chinese in Harbin between 1999 and 2005. Prim Care Diabetes, 2007, 1:123-128.

[4] Jia WP, Pang C, Chen L, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in a Chinese adult population: the Shanghai Diabetes Studies, a cross-sectional 3-year follow-up study in Shanghai urban communities. Diabetologia, 2007, 50: 286-292.

[5] Ilkova H, Glaser B, Tunçkale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. Diabetes Care, 1997, 20: 1353-1356.

[6] Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care, 2004, 27:1028-1032.

[7] Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function. Diabetes Care, 2004, 27: 2597-2602.

[8] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet, 2008, 371: 1753-1760.

[9] Kramer CK, Zinman B, RetnakaranR. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2013 [2013-03-10]. http://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(13)70006-8/fulltext. [published online ahead of print February 02, 2013].

[10] Lingvay I, Kaloyanova PF, Adams-Huet B, et al. Insulin as initial therapy in type 2 diabetes: effective, safe, and well accepted. J Investig Med, 2007, 55: 62-68.

[11] Opsteen C, Qi Y, Zinman B, et al. Effect of short-term intensive insulin therapy on quality of life in type 2 diabetes. J Eval Clin Pract, 2012, 18: 256-261.

[12] ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med, 2012, 367: 319-328.

[13] Chandra ST, Priya G, Khurana ML, et al. Comparison of gliclazide with insulin as initial treatment modality in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther, 2008, 10: 363-368.

[14] Xu W, Li YB, Deng WP, et al. Remission of hyperglycemia following intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a long-term follow-up study. Chin Med J (Engl), 2009, 122: 2554-2559.

[15] Chon S, Oh S, Kim SW, et al. The effect of early insulin therapy on pancreatic β-cell function and long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients. Korean J Intern Med, 2010, 25:273-281.

[16] 杨洁，唐瑛，华飞，等. 诺和锐30强化治疗对初诊2型糖尿病患者第一时相胰岛素分泌的影响. 中国糖尿病杂志，2009，17：616-618.

[17] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南（2011年版）. 中华医学杂志，2011，91：656-664.

[18] Chen A, Huang Z, Wan X, et al. Attitudes toward diabetes affect maintenance of drug-free remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short-term continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Diabetes Care, 2012, 35:474-481.

（收稿日期：2013-04-02）

（本文编辑：高洁）

万方数据

万方数据 WANFANG DATA 文献链接

新诊断2型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识

作者：中华医学会糖尿病学分会
作者单位：
刊名：中华医学杂志 ISTIC PKU
英文刊名：National Medical Journal of China
年，卷(期)：2013,93(20)

本文链接：http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhyx201320002.aspx