

·胰岛素的临床应用·

《成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)》解读

张晶晶,洪天配*

北京大学第三医院 内分泌科,北京 100191

【摘要】《成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)》(简称2020版指导建议)已于2020年10月发表在《中国糖尿病杂志》上。2020版指导建议在2017版指导建议的基础上进行了更新,纳入了新的循证医学研究证据,并且在个体化的血糖控制目标、基础胰岛素种类、联合用药及临床应用方案等方面进行了修订。本文旨在对2020版指导建议中更新的内容及其循证医学证据、更新的临床意义等方面进行解读。

【关键词】基础胰岛素;2型糖尿病;指南更新

【中图分类号】R977.15;R587.1 【文献标识码】A 【文章编号】1672-3384(2021)05-0005-04

Doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2021.05.002

Interpretation of 2020 Chinese expert recommendations on basal insulin treatment in adult type 2 diabetes mellitus

ZHANG Jing-jing, HONG Tian-pei*

Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】Chinese expert recommendations on basal insulin treatment in adult type 2 diabetes mellitus 2020 edition (hereinafter referred to as "2020 recommendations") has been published in Chinese Journal of Diabetes in October 2020. The 2020 recommendations has been updated based on the 2017 recommendations, including new evidence-based medicine research, and revised in the aspects of individualized blood glucose control targets, basal insulin types, combination therapy, clinical application strategy, etc. This interpretation will focus on the updated contents and their best evidence and clinical importance in the 2020 recommendations.

【Key words】basal insulin; type 2 diabetes mellitus; guideline update

随着胰岛β细胞功能的进行性衰退,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者通常需要补充外源性胰岛素,以达到有效的血糖控制,其中基础胰岛素是T2DM胰岛素治疗的常用方案之一。迄今为止,我国基础胰岛素治疗存在起始治疗较晚、起始剂量偏低、剂量调整不充分等情况。为了进一步规范基础胰岛素的合理使用,《成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)》(简称2020版指导建议)由我国内分泌领域多位专家共同编写,已于2020年10月发表在《中国糖尿病杂志》上^[1]。2020版指导建议在2017版指导建议^[2]的基础上进行了更新,纳入了23项2017年之后发表的基础胰岛素

相关研究数据,其中10项为中国研究;新增了“医护患教育及自我血糖管理”一节;并在个体化的血糖控制目标、基础胰岛素种类、联合用药、临床应用方案等方面进行了更新和细化。本文就2020版指导建议更新的内容及其循证医学证据、临床意义等方面逐一进行解读。

1 2020版指导建议更新的主要亮点

1.1 个体化的血糖控制目标

应用基础胰岛素治疗时应该为T2DM患者设定个体化的血糖控制目标,综合考虑患者年龄、病程、预

*通信作者:洪天配, E-mail: tpho66@bjmu.edu.cn

期寿命、伴发疾病、降糖治疗方案、患者意愿等因素。关于个体化的糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)控制目标,2020版指导建议与2017版指导建议总体上基本保持一致。尽管如此,多项国内外最新的临床研究显示,新型基础胰岛素的应用能够进一步严格控制空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG),提高HbA1c达标率,且不增加低血糖发生风险^[3-5],故2020版指导建议对于所有T2DM患者的FPG控制目标都较2017版指导建议更为严格。对于大多数非妊娠的中国成年T2DM患者,FPG控制目标从4.4~7.0 mmol/L更新为4.4~6.1 mmol/L;对于病程较短、预期寿命较长、无严重并发症或低血糖风险较低的患者,FPG控制目标从<6.1 mmol/L更新为4.4~5.6 mmol/L;对于预期寿命较短、合并严重疾病、有严重低血糖史的患者,FPG控制目标从<8.0 mmol/L(或更高)更新为≤7.0 mmol/L(或更高),以期通过更严格的空腹血糖控制使HbA1c达标率显著提高。

1.2 新型的长效胰岛素类似物

长效胰岛素类似物在2017版指导建议中的地特胰岛素和甘精胰岛素的基础上,加入了新的成员甘精胰岛素U300和德谷胰岛素。甘精胰岛素U300是一种新型的长效胰岛素类似物,其制剂为pH 4.0的酸性溶液,皮下注射后形成更加致密的微沉淀,微沉淀中的甘精胰岛素六聚体缓慢释放并逐渐分解为二聚体再到单体,然后被吸收入血,从而发挥长效降糖作用。甘精胰岛素U300的半衰期接近19 h,作用时间达36 h。德谷胰岛素是另一种新型的长效胰岛素类似物,其在人胰岛素的基础上进行了分子结构修饰并添加了1个16碳脂肪二酸侧链,在胰岛素制剂中以双六聚体形式存在,皮下注射后形成六聚体长链,缓慢释放出六聚体并逐渐分解为二聚体再到单体,单体脂肪二酸侧链再与白蛋白结合,显著延长胰岛素的吸收和作用时间。德谷胰岛素的半衰期达25 h,作用时间超过42 h^[6]。研究显示,2种新型长效胰岛素类似物治疗24周内的降糖疗效相当,整体低血糖和夜间低血糖的发生率也相当^[7];与甘精胰岛素U100或地特胰岛素相比,可实现相似的血糖控制,并显著减少低血糖的发生率^[8-9]。

1.3 基础胰岛素与GLP-1受体激动剂联合治疗

基于多个国际指南对于GLP-1受体激动剂(GLP-1 receptor agonist, GLP-1RA)的推荐^[3, 10-11],

2020版指导建议新增了基础胰岛素与GLP-1RA联合应用的内容,提到了两者联合应用的指征,即推荐剂量或最大耐受剂量的GLP-1RA[±口服降糖药(oral anti-diabetic drug, OAD)]规范治疗3个月以上HbA1c仍不达标(尤其是伴有FPG控制不达标)的患者,或者基础胰岛素(±OAD)规范治疗3个月以上HbA1c仍不达标的患者,建议使用两者的联合治疗方案(亦即GLP-1RA联合基础胰岛素方案、基础胰岛素联合GLP-1RA方案),以期使血糖控制得到进一步改善的同时,实现体质量控制,且不额外增加低血糖风险^[12]。

2 临床应用建议更新的主要内容及其临床研究证据

2.1 临床应用方案

2.1.1 口服降糖药联合基础胰岛素方案 2020版指导建议纳入了新的临床研究证据,与OAD联合预混胰岛素类似物相比,OAD联合长效胰岛素类似物对血糖控制的改善程度相似,但低血糖风险更小,体质量增加更少^[13]。因此,2020版指导建议推荐对于FPG>11.1 mmol/L或HbA1c>9%或伴有明显高血糖症状的新诊断T2DM患者,或者已应用≥1种OAD规范治疗3个月以上HbA1c仍不达标的T2DM患者,可采用OAD与基础胰岛素联合治疗,以进一步控制血糖。有关起始治疗方案,中国的临床研究显示,体质指数(body mass index, BMI)≥25 kg/m²的T2DM患者起始给予甘精胰岛素时,可考虑按照每日0.3 U/kg的剂量起始^[14]。对于有能力进行血糖监测、感知低血糖、进行自我管理患者,2020版指导建议强调了医师可指导其进行简便易行的自我胰岛素剂量调整,以尽快达到血糖的良好控制。对于甘精胰岛素,患者还可采用每日调整1 U直至FPG达标的简单方法进行自我剂量调整^[15]。

2.1.2 预混胰岛素方案向基础胰岛素方案的转换

基础胰岛素既可与OAD或GLP-1RA联合应用作为胰岛素的初始治疗,也可与餐时胰岛素联合应用作为胰岛素的强化治疗;此外,基础胰岛素还可用于预混胰岛素治疗血糖控制不佳、频繁出现低血糖发作或希望减少注射次数的患者。2020版指导建议将2017版指导建议中的临床应用方案进一步细化,新增了基础胰岛素与GLP-1RA联合治疗方案的内容,并且专

门讨论了“预混胰岛素方案向基础胰岛素方案的转换”,推荐意见如下:对于应用预混胰岛素虽经剂量调整但血糖控制不满意,或频繁出现低血糖发作,或对每日2次注射依从性差,且病程<10年的患者,可将预混胰岛素方案转换为基础胰岛素联合 OAD 治疗方案。一项中国的观察性临床研究显示,转换治疗后可显著改善血糖控制,减少低血糖发生风险^[16]。对于每日2~3次预混胰岛素治疗方案仍无法满意控制血糖或频繁出现低血糖发作的患者,还可考虑改用基础胰岛素联合餐时胰岛素治疗。基础胰岛素临床应用方案的细化,可使医学专业人员在今后的胰岛素种类选择和剂量调整中更加有据可循。

2.1.3 基础胰岛素联合餐时胰岛素方案 2020版指导建议与2017版指导建议基本保持一致。

2.2 特殊人群中的应用

2.2.1 老年糖尿病患者 2020版指导建议再次强调了老年糖尿病患者血糖控制目标一般较为宽松,但我国老年糖尿病患者大多为新发糖尿病,病程在10年以内,预期寿命在10年以上,且有条件接受健康管理好糖尿病的患者,因此在制定老年糖尿病血糖控制目标时,应不单关注衰弱老年患者,还应考虑大多数老年患者的长期获益^[17]。基于此,2020版指导建议借鉴了《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》对于老年糖尿病患者更为严格的血糖控制目标,将HbA1c 7.5%~8.0%更新为<7.5%,对于出现糖尿病并发症或合并多种疾病的患者,才可进一步放宽HbA1c控制目标至<8.0%^[17-19]。但需注意这是针对应用基础胰岛素治疗的老年糖尿病患者,而不是针对所有老年糖尿病患者。对于应用低血糖风险较高的其他降糖治疗方案的老年糖尿病患者,其血糖控制目标还需根据相关指南进行推荐。

2.2.2 妊娠期糖尿病与糖尿病合并妊娠患者

2017版指导建议对于妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)和糖尿病合并妊娠(pre-gestational diabetes mellitus, PGDM)两类患者,分别设定了不同的血糖控制目标。相比之下,2020版指导建议将GDM和PGDM两类患者的血糖控制目标进行了统一,推荐妊娠期间血糖控制目标如下:FPG <5.3 mmol/L,餐后1 h血糖<7.8 mmol/L,餐后2 h血糖<6.7 mmol/L;如果没有明显的低血糖风险,HbA1c水平控制在<6%最佳;如果有低血糖倾向,

HbA1c控制水平可放宽至≤7%^[10, 19]。

2.2.3 T2DM合并慢性肾脏病患者 2020版指导建议删除了“围手术期患者”的内容,新增了“T2DM合并慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者”的推荐意见。对于CKD患者的血糖控制目标,CKD 1~3期患者,如预期寿命较长,无严重血管并发症,血糖控制目标可与正常人群相同(HbA1c<7%);CKD 4~5期患者,如预期寿命较短,可适当放宽HbA1c目标至<8.5%^[20]。对于CKD患者的药物选择,CKD 1~3a期患者,尽量选择肾脏排泄较少的药物,优先选择具有肾功能保护作用的药物^[21];CKD 3b~5期患者宜采用胰岛素治疗,推荐选择低血糖风险低并有利于患者自我管理的胰岛素,如长效胰岛素类似物^[22-23]。对于胰岛素剂量的调整,推荐小剂量起始胰岛素,小幅度调整剂量,以避免低血糖^[20, 22]。

2.2.4 肠内/肠外营养患者 2020版指导建议与2017版指导建议总体上基本保持一致。

2.3 医护患教育及自我血糖管理

2020版指导建议新增了“医护患教育及自我血糖管理”一节,同时强调了对于医护和患者教育的重要性。研究显示,对于医师实行教育和质量改善措施后,可将患者血糖达标率从教育前的27.2%提高至36.5%^[24];对于患者的教育可使接受基础胰岛素治疗的T2DM患者FPG达标率显著提高^[25]。医护患教育的目的是为了克服临床惰性,及时起始和调整胰岛素剂量,提高FPG和HbA1c达标率,优化血糖控制质量^[26]。对于接受胰岛素治疗的患者,应给予完整的胰岛素应用教育和辅导,具体内容包括:心理适应、自我血糖监测、胰岛素注射技术、胰岛素剂量适当调整、低血糖识别、预防和自救等多个方面^[25]。患者教育大多以护士为主导,强调了专科护士在糖尿病教育和管理优化中的重要作用^[26]。

3 小结

2020版指导建议纳入了多项在中国人群中开展的基础胰岛素相关的新研究,强调了应用基础胰岛素治疗时医护患教育及自我血糖管理的重要性。在制定个体化的血糖控制目标时,对于大多数非妊娠的中国成年T2DM患者,FPG 4.4~6.1 mmol/L是更理想的血糖控制目标。新的基础胰岛素制剂(甘精胰岛素

U300和德谷胰岛素)和新的联合治疗方案(基础胰岛素+GLP-1RA)的加入,有望使血糖控制水平得到进一步改善,且不增加低血糖发生风险。临床应用方案和特殊人群中的应用推荐意见的更新和细化使该指导建议的内容更加全面,适用人群及其血糖控制目标更加明确,治疗方案更加具体,从而为医学专业人员对基础胰岛素的临床规范化使用提供更好的指导意见,有助于进一步提高我国T2DM患者的血糖管理水平。

【参考文献】

- [1] 冉兴无, 母义明, 朱大龙, 等. 成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议(2020版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(10): 721-728.
- [2] 纪立农, 陆菊明, 朱大龙, 等. 成人2型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(1): 2-9.
- [3] Garber A J, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary[J]. Endocr Pract, 2020, 26(1): 107-139.
- [4] Ma J, Lei M, Li Y, et al. Influence of fasting glucose levels on achieving glycemic target in individuals with type 2 diabetes: a post hoc analysis[J]. Adv Ther, 2020, 37(9): 3816-3826.
- [5] Yang W, Ma J, Yuan G, et al. Determining the optimal fasting glucose target for patients with type 2 diabetes: results of the multicentre, open-label, randomized-controlled FPG GOAL trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2019, 21(8): 1973-1977.
- [6] Eliaschewitz F G, Barreto T. Concepts and clinical use of ultra-long basal insulin[J]. Diabetol Metab Syndr, 2016, 8(1): 2.
- [7] Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 units/mL versus insulin degludec 100 units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial [J]. Diabetes Care, 2018, 41(10): 2147-2154.
- [8] Meneghini L, Blonde L, Gill J, et al. Insulin glargine 300 U/mL versus first-generation basal insulin analogues in insulin-naïve adults with type 2 diabetes: 12-month outcomes of ACHIEVE Control, a prospective, randomized, pragmatic real-life clinical trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(11): 1995-2003.
- [9] 母义明, 郭立新, 李玲, 等. 德谷胰岛素和甘精胰岛素在未经胰岛素治疗的2型糖尿病受试者中的疗效和安全性比较: 一项国际多中心随机对照研究的中国亚组结果[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(9): 660-666.
- [10] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl): S1-S212.
- [11] Davies M J, D'Alessio D A, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetologia, 2018, 61(12): 2461-2498.
- [12] Yang W, Min K, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: the GetGoal-L-C randomized trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(2): 335-343.
- [13] Zhang X, Ma Y, Chen H, et al. A pragmatic study of mid-mixture insulin and basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral antihyperglycaemic medications: a lesson from real-world experience[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(8): 1436-1442.
- [14] Ji L, Wan H, Wen B, et al. Higher versus standard starting dose of insulin glargine 100 U/mL in overweight or obese Chinese patients with type 2 diabetes: results of a multicentre, open-label, randomized controlled trial (BEYOND VII) [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(5): 838-846.
- [15] Yale J F, Berard L, Groleau M, et al. TITRATION: a randomized study to assess 2 treatment algorithms with new insulin glargine 300 units/mL[J]. Can J Diabetes, 2017, 41(5): 478-484.
- [16] Zhang B, Zhao J, Yang W. Glycemic control and safety in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus who switched from premixed insulin to insulin glargine plus oral antidiabetics: a large, prospective, observational study [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2017, 33(3): e2863.
- [17] 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 中国老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 中国老年2型糖尿病诊疗措施专家共识(2018年版)[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(9): 626-641.
- [18] LeRoith D, Biessels G J, Braithwaite S S, et al. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1520-1574.
- [19] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [20] 杨文英, 陈璐璐, 谌贻璞, 等. 关于2型糖尿病合并慢性肾脏病患者应用胰岛素治疗的专家指导建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(10): 865-868.
- [21] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019年更新版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(6): 447-454.
- [22] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [23] Haluzik M, Cheng A, Müller-Wieland D, et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: a subanalysis from the BRIGHT trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(8): 1369-1377.
- [24] Weng J, Zhao J, Zhou Z, et al. Observational study evaluating the effectiveness of physician-targeted education for improving glycemic management of patients with type 2 diabetes (BEYOND II) [J]. J Diabetes, 2020, 12(1): 66-76.
- [25] 中华糖尿病杂志指南与共识编写委员会. 中国糖尿病药物注射技术指南(2016年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(2): 79-105.
- [26] 郭晓蕙, 陈莉明, 陈丽, 等. 移动医疗患者管理模式对2型糖尿病基础胰岛素治疗依从性及血糖控制12周的效果评估[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2016, 32(8): 639-646.

收稿日期: 2021-01-26 本文编辑: 蒋少薇