

糖尿病学新动态

TRENDS IN DIABETOLOGY



Bayer HealthCare

MEDCyber

医学空间

联合奉献

2003 岁末献词



陈家伦

上海第二医科大学附属瑞金医院
上海市内分泌代谢病研究所

经编委会成员及全国范围写稿专家的共同努力,拜耳医药保健有限公司的大力赞助,及灵智大洋医学传播公司的精心编辑出版,作为医学继续教育的学术性刊物《糖尿病学新动态》已走过了5年的历程。已出版各期内容各有重点、对糖尿病学的新观点、新理论、新数据、新诊断标准、新防治方法等热点进行介绍、分析、评议。内容包括我国糖尿病及糖尿病前期发病率急骤升高的状况及应采取的相应对策;糖尿病前期生活方式改良及必要时药物干预在预防糖尿病及心血管危险因素上的意义;我国超重及肥胖症发病率上升趋势、诊断标准及其在发生糖尿病、心血管病上的影响;胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能障碍的发病机制,检测方法及其在糖尿病发生、发展上的作用;脂质代谢异常在糖尿病病因、发病机制、并发症发生上的独特作用(糖脂病、脂毒性)以及严格控制高血糖基础上全面控制心血管危险因素在降低心血管及微血管病变上的重要性等方面的专题论述。基本符合了《糖尿病学新动态》的刊名,初步达到了给糖尿病继续教育提供较新颖参考资料的目的。

科学的发展日新月异,糖尿病学的内容不断更新,希望在下一个5年里,扩大的编委会将邀请国内外更多的专家参与《糖尿病学新动态》的选题、写稿、编辑,使之进一步提高,更好的实现本刊第1期前言中所作的承诺:以严谨的科学态度,公正、客观的学术立场,详实的数据和精练的文字,全面论述国内外糖尿病学领域的最新进展及热点问题,以期有助于我国从事糖尿病防治的医务工作者在理论与实践结合上的提高。■

编委寄语



项坤三
上海市第六人民医院

《糖尿病学新动态》已成功出版了九期，在众多糖尿病专家的支持和各期主编、编委的努力耕耘下，杂志越办越好，读者越来越多。衷心希望有更多的医务工作者支持《糖尿病学新动态》的成长，为糖尿病学的发展贡献力量。



陈家伟
江苏省人民医院

糖尿病在炎黄子孙中并不少见，种群不同患病率有差别。掌握先进科学技术，探索其病因、发病机制，积极防治。用航天精神指引我们从事糖尿病学工作者奋勇前进。



王 姮
北京协和医院

《糖尿病学新动态》在糖尿病的发病机理、发病过程及临床治疗等多方面给予读者诸多的新知识、新启示。本杂志受到读者欢迎，相信会越办越精彩。今后，若能增加些临床治疗的实用指导为新方法、新药物的内容，则更有助于临床医师的提高。



杨文英
北京中日友好医院

寄语《糖尿病学新动态》，祝这棵小树今后成长更加茁壮，更加茂盛，更多医生从中获益。



程 桦
中山大学附属第二医院

祝愿《糖尿病学新动态》杂志内容越来越丰富，风格越来越成熟，更多的专家支持杂志，更多的读者阅读杂志，使之在传播糖尿病防治知识中担起重任。



潘长玉
中国人民解放军总医院

寄语《糖尿病学新动态》：继往开来，掌握新动态，反映新情况，领略新思路，探讨新问题，努力进取，不断创新。



朱榕星
复旦大学附属华山医院

希望《糖尿病学新动态》继续报道糖尿病重要的基础和临床前沿研究动向和更多的糖尿病心血管病干预信息。



傅祖植
中山大学附属第二医院

《糖尿病学新动态》为有志于糖尿病防治研究的医务人员提供了一个交流的平台，也为广大糖尿病患者提供了一个了解糖尿病防治的窗口，促进了糖尿病学诊治的发展。希望《糖尿病学新动态》报道更多的最新研究，为临床工作者提供有益的指导。



宁 光
上海第二医科大学附属瑞金医院

糖尿病的研究进展是突飞猛进的，使糖尿病患者更快得到最新的糖尿病防治知识是每一个医生的职责，《糖尿病学新动态》无疑起到了很好的媒介作用。

Contents 目录

专辑 1

国际糖尿病大型临床研究新进展

- 英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)——糖尿病研究的又一个里程碑 1
- STOP-NIDDM, 一项用 α -糖苷酶抑制剂在糖耐量异常人群中预防2型糖尿病的国际性研究: 理论基础、设计和初筛数据资料 5
- 阿卡波糖对非胰岛素依赖性糖尿病的治疗作用 10
- 餐后高血糖状态的临床意义 17

专辑 2

2型糖尿病防治现状与发展

- 一次关于中国2型糖尿病防治现状与发展的大讨论 19
- 糖尿病的大血管病变 22
- 糖尿病与胆固醇 24
- 阿卡波糖可以改善伴有胰岛素抵抗的2型糖尿病代谢异常吗? 29
- 健康人中阿卡波糖(Acarbose)和伏列波糖(Voglibose)效果比较 33

专辑 3

肥胖与2型糖尿病

- 亚太地区肥胖症的重新评估及治疗 37
- 肥胖与2型糖尿病 43
- 不同BMI水平对血糖、血压及血脂的影响 48
- 中国人肥胖与冠心病, 糖尿病发病危险因素的关联 49

专辑 4

糖尿病合并心血管病变的防治

- 柏林心血管危险处理国际学术研讨会综述 51
- 糖尿病患者的高血压治疗 54
- 2型糖尿病患者的血脂异常及其治疗 59
- 糖尿病患者动脉粥样硬化的防治 63

专辑 5

IGT概念的变迁及现状

- IGT概念的变迁及现状 67
- IGT的定义——专家学术研讨会会议纪要 69
- 葡萄糖耐量减低为什么不是一种疾病? 71
- 葡萄糖调节受损的临床特点、胰岛素敏感性及胰岛素分泌 74
- “高度重视IGT干预”专家学术研讨会会议纪要 76
- 附录: 糖尿病诊断标准、试验方法及有关病理生理估测公式 84

专辑 6

胰岛素抵抗与代谢综合征

- 胰岛素抵抗评估及胰岛素缺乏对其影响 85
- 胰岛素抵抗某些新进展(概要) 89
- 胰岛素抵抗与代谢综合征 91
- 阿卡波糖对糖尿病老年患者胰岛素敏感性的影响 94

专辑 7

 β 细胞功能与2型糖尿病

- 预防2型糖尿病的重要性及可行性 101
- 胰岛 β 细胞功能紊乱与2型糖尿病 105
- 胰岛 β 细胞功能评估 111
- 2型糖尿病病变过程中 β 细胞功能紊乱及其衰竭的可能机制 114
- 第一相胰岛素分泌的重要性: 对2型糖尿病治疗的提示 118
- 以GLP-I为基础的治疗是否能预防2型糖尿病患者进行性胰岛细胞功能恶化? 120
- 胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能紊乱是2型糖尿病发生过程中每个阶段糖耐量恶化的独立预测因素 121
- 负荷后血浆葡萄糖和负荷后血糖高峰较空腹血糖及糖化血红蛋白与动脉粥样硬化的关系更明显 122
- 餐后血葡萄糖 123

Contents 目录

专辑8 糖尿病与脂质代谢紊乱

- 糖尿病的脂质谱异常改变 125
- 脂代谢紊乱(脂质毒性)在2型糖尿病患者发病中的地位和作用 127
- 2型糖尿病合并脂代谢紊乱的主要病理机制 131
- 对糖尿病患者进行调脂治疗: 从预防性试验所得到的经验 133

专辑9 糖调节受损研究进展

- 糖调节受损(Impaired glucose regulation)的概念及含义 139
- 糖调节受损的流行病学现状 141
- 不同糖调节受损的特点及对2型糖尿病的预测性 143
- 糖调节受损对心血管疾病的预测性 146
- IGT/IFG 干预研究的述评 148
- 附录: 阿卡波糖和二甲双胍可能对2型糖尿病有预防作用 154

《糖尿病学新动态》是在拜耳医学保健有限公司继续教育基金的独家赞助下,由医学空间暨灵机营销咨询(上海)有限公司的医学教育品牌编辑制作。

编委会成员 (排名不分先后)

陈家伦教授 潘长玉教授 项坤三教授 朱禧星教授 王 姮教授
陈家伟教授 傅祖植教授 杨文英教授 宁 光教授 程 桦教授

编辑制作:
医学空间


medcyber.com
医学空间

上海市淮海中路887号
永新大厦11楼(200020)
电话: (8621)64675868
传真: (8621)64675869

赞助者:
拜耳医药保健有限公司



Bayer HealthCare

北京市朝阳区光华路12号
科伦大厦9层(100020)
电话: (010)65814097
传真: (010)65813945

英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)——糖尿病研究的又一个里程碑

中国人民解放军总医院 潘长玉

1 UKPDS 的研究结果和意义

在众多的糖尿病患者中,2型糖尿病患者占90%以上。2型糖尿病是以高血糖为特征的一种代谢性疾病,而其慢性并发症大小血管的病变则是这类患者致死的主要原因。有关糖尿病控制与并发症的研究(DCCT)以及斯德哥尔摩糖尿病干预研究(SDIS)业已充分显示,降低血糖可以延缓1型糖尿病患者微血管并发症的发生与发展,而且可以使其各种血管并发症的危险性有所下降,其下降范围为35%-70%。但是有关降低血糖对2型糖尿病并发症的影响而进行的前瞻性、随机对照研究则为数有限,且意见不一。如:第一篇是美国大学糖尿病研究组(UGDP)的一项研究,其结果显示,强化血糖控制对新诊断的2型糖尿病患者没有好处,而且磺脲药(D860)和双胍类(降糖灵)可增加心血管死亡率。但由于每组只有200人,且在研究中未采用表示长时间代谢控制的HbA_{1c}指标,设计也存在某些不足,因而其结论的可靠性引起不少非议;第二篇对照研究是日本Kumamoto研究,其结果是显示多次胰岛素注射使血糖控制能明显地(40%-70%)减少2型非肥胖糖尿病患者微血管病变的危险性。但样本只有110例,而且研究结果未显示对大血管病变的效果。第三篇有关2型糖尿病153例男性患者的随机对照研究,随诊仅27个月的结果显示,尽管强化治疗组HbA_{1c}与常规治疗组比较相差2%,但强化治疗对心血管事件的发生没有明显差异。

为了进一步明确在2型糖尿病患者中控制血糖与防止糖尿病并发症的关系,英国的一项前瞻性糖尿病研究(United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS)便在1977年开始启动,最后报道发表于1998年,其间治疗的平均时间为11年。花费达2300万英镑(3860万美元),可谓耗资巨大。现简介如下:

UKPDS 的研究目的

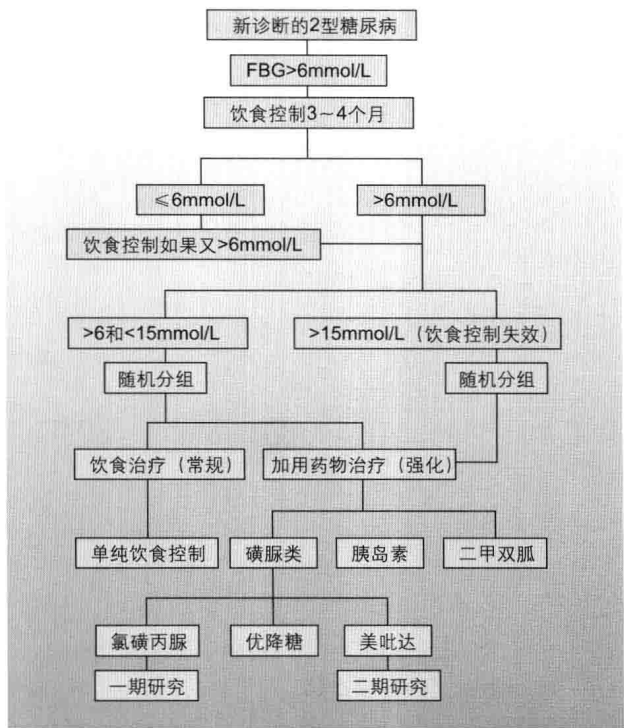
- 强化治疗使血糖接近正常(FBG<6.0mmol/L,HbA_{1c}<7.0%),观察是否能减少患者病死率和改善其生活质量。
- 严格控制血压(<150/85mmHg),观察是否能减少其并发症的危险性。
- 比较不同降糖、降压治疗的特殊优缺点。

UKPDS 的设计方案

UKPDS系一项多中心,前瞻性,长时间(20年),大样本随机分组的对照试验。

降糖措施有单纯饮食控制或另加氯磺丙脲、优降糖、胰岛素、二甲双胍以及阿卡波糖;降压措施用开博通、氯酰心安。

图1 UKPDS设计方案(控制血糖)



本研究自1977-1991年间,共收集来自英国的23个糖尿病中心新诊断的2型糖尿病患者5102例,年龄为25-61岁。入选为4209例(85%)。全部患者在经饮食治疗后其空腹血糖仍>6mmol/L者,则被随机分为不同治疗组。控制血糖和控制血压设计方案见图1和图2。

入选时,50%的UKPDS患者已有下列糖尿病并发症:

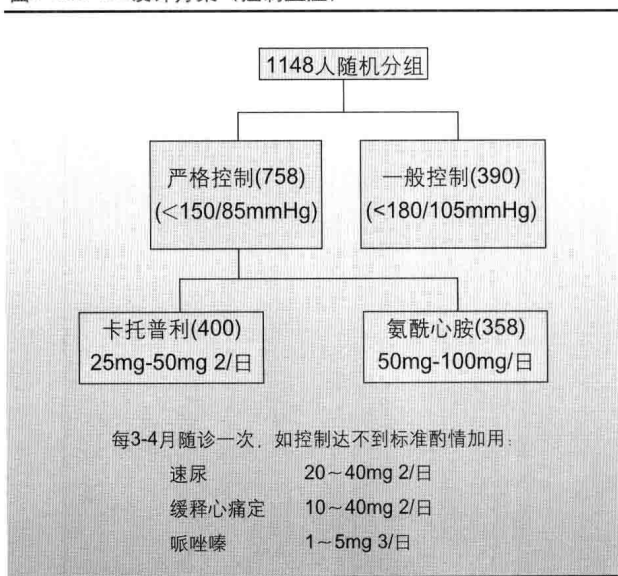
- ▲ 8% 心血管疾病
- ▲ 37% 单眼有微血管病或者较严重的视网膜病
- ▲ 18% 双眼视网膜病
- ▲ 18% 微白蛋白尿
- ▲ 4% 临床白蛋白尿
- ▲ 13% 腱反射消失
- ▲ 39% 高血压(>160/90mmHg)或已接受降压治疗。

UKPDS 观察的临床终点(Endpoint)

- 致死性终点
 - ▲ 糖尿病相关的死亡
 - ▲ 心血管病
 - ▲ 脑卒中
 - ▲ 肾脏
- 非致死性终点
 - ▲ 心肌梗死
 - ▲ 心绞痛/缺血性心脏病
 - ▲ 大的卒中
 - ▲ 大的肢体并发症

- ▣ 高或低血糖
- ▣ 非糖尿病相关的死亡
- ▣ 各种意外
- ▣ 癌症
- ▣ 其他特殊原因
- ▣ 单眼致盲
- ▣ 肾功衰竭
- ▣ 白内障摘除
- ▣ 玻璃体出血
- ▣ 心力衰竭
- ▣ 光凝治疗

图2 UKPDS设计方案 (控制血压)



UKPDS 的研究结果(平均 10 年)

一. 控制血糖

(一) 强化治疗组与常规治疗组相比 HbA_{1c} 低 0.9%(两组分别为 7.0% 和 7.9%)。并发症的危险度减少：

- ↓ 12% 一般糖尿病相关的终点 P=0.29
- ↓ 25% 微血管病变 P=0.0099
- ↓ 16% 心肌梗死 P=0.052
- ↓ 24% 白内障摘除 P=0.046
- ↓ 21% 视网膜病(12 年) P=0.015
- ↓ 33% 白蛋白尿(12 年) P=0.0006

(二) 强化治疗中各种降糖药组间的治疗效果，HbA_{1c} 下降程度无显著差异；二甲双胍与磺脲药联合应用后一般糖尿病相关的终点危险度较单用磺脲组下降 19%(P<0.033)，而对糖尿病相关死亡的危险率和所有原因的死亡率分别增加 96% 和 60%(P<0.0039, P<0.041)。此不一致的情况尚需进一步分析解释。

(三) 磺脲药对心血管危险度的下降度，虽未达到统计学显著差异(P=0.052)，但 UKPDS 的分析显示磺脲类药物并

不增加心肌梗死和心血管病的死亡。

(四) 胰岛素未加重动脉粥样斑块形成。

二. 控制血压

(一) 严格控制组血压，较一般控制组血压减低 10/5mmHg(两组分别为 144/82 和 154/87mmHg, P<0.0001)，并发症的危险度减少：

- ↓ 24% 一般糖尿病相关终点 P=0.0046
- ↓ 32% 糖尿病相关终点 P=0.019
- ↓ 44% 卒中 P=0.013
- ↓ 37% 微血管病 P=0.092
- ↓ 56% 视网膜病进展 P=0.038
- ↓ 47% 视力恶化 P=0.0036

(二) 卡托普利与氨酰心胺在 2 型糖尿病伴高血压患者中的治疗效果(包括减少一般糖尿病相关的危险度，糖尿病相关死亡率及微血管病的危险度)相等。

UKPDS 的结论

● UKPDS 是目前唯一对 2 型糖尿病及其并发症及生活质量所进行的一项全面长期的多中心的随机研究。

● 本研究肯定了 2 型糖尿病患者并发症的发病率高。入选时即有 50% 患者患有不同程度的相关并发症；10 年后约 1/3 患者的并发症需要治疗。

● 强化血糖和严格血压控制能够减少 2 型糖尿病并发症的危险性。

● UKPDS 所涉及的各种药物均可采用，各种药物的治疗处理效果相当。随着病程延长，多种药物联合治疗常常是必需的。对超重者，二甲双胍显示出优点多，可考虑首选。

● 从成本效益(Cost effectiveness)的角度分析，强化并严格控制血糖和血压，是经济节省的，每例患者每年可节省 26 英镑。

UKPDS 的意义

UKPDS 研究因其证明了代谢和血压控制的有效价值而被评价为糖尿病研究的又一个里程碑。它向所有卫生保健人员提供了一个机遇来加强对糖尿病采取主动治疗的意识，同时也向病人提供了一个机遇来非常认真地对待自身的疾病。如此大规模长时期的干预研究自然需依靠主管行政机构及各有关方面共同努力，紧密配合，周密组织，贯彻始终，才能最终完成预期的目标任务，这是不言而喻的。

从研究中能得到的启发

- 对 2 型糖尿病控制的目标值至少宜为 HbA_{1c} < 7%，血

压接近正常($<144/82\text{mmHg}$)。

●对2型糖尿病诊断和治疗均需更早一些,因为UKPDS征集的病人中,50%是漏诊的,而有50%患者入选诊断初期已有不同程度的相关并发症。

●早期诊治就应注意针对餐后高血糖的早期高血压,因为这不但表示2型糖尿病和糖尿病并发症的早期改变,而且也是糖尿病并发症病理生理过程中的主要危险因素。

●由于2型糖尿病患者 β 细胞功能进行性减退,联合治疗就是必需的。但是UKPDS原定的联合用药种类和方式已不能满足达到控制目标的要求,因此必需关注新药的开发和应用。

●应加强开展有关强化治疗与考虑成本效益关系的教育,以期各方面人员能够认识到早期诊治并联合用药可以确保经济省钱,切实受惠。

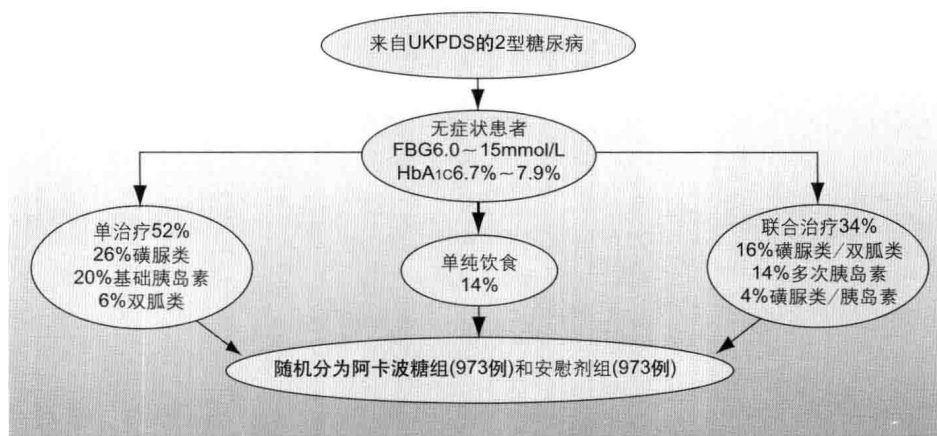
由上可见,无论从病例样本的大小,治疗研究时间的长短,以及设计方法的科学性,所用指标的有效价值等各种角度来说UKPDS超过了以往的同类研究。不妨说在2型糖尿病方面,UKPDS是大样本的有价值的科研成果。尽管也存在某些不足之处,有些在当时未能考虑,其他一些问题也因设计年久,有待继续探索完善。但是它仍然可资所有从事糖尿病生理、病理、药理、药物实验研究人员及临床工作者参考。

2 在UKPDS研究中的阿卡波糖

近些年有越来越多的研究显示,餐后血糖增高,是糖尿病慢性并发症的重要危险因素之一。UKPDS的中期结果表明,受试的2型糖尿病患者,随着病程的延长,血糖水平的逐渐增高,以致设计的治疗方案不能够充分地控制这类患者的餐后高血糖。有鉴于此,UKPDS的研究者针对餐后高血糖作为控制目标,在研究后期增加了当时新上市的阿卡波糖进行干预治疗,目的旨在观察阿卡波糖在大样本的2型糖尿病患者中长期治疗的有效性及安全性,具体地评价在UKPDS原有治疗的基础上,加用阿卡波糖否减低患者的 HbA_{1c} 水平,延缓糖尿病的进展,改善 β 细胞的功能以及病人对治疗的顺应性等。

选自UKPDS的1946例2型糖尿病患者,在原有治疗用药不变的基础上加用阿卡波糖观察3年。其具体方案见图3

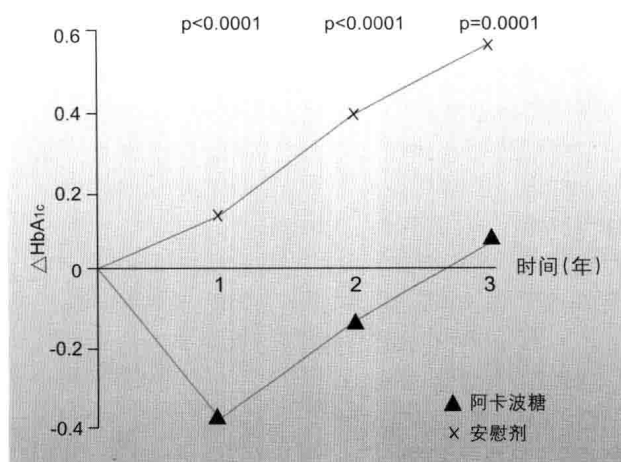
图3 UKPDS中阿卡波糖的治疗设计



阿卡波糖的用法和用量:起始量为 50mg 1次/日,一月内逐渐增至 50mg 3次/日,以此剂量持续服用4个月,改为 100mg 3次/日进行维持。

三年治疗结果显示,与安慰剂组相比,阿卡波糖治疗能使 HbA_{1c} 降低 0.5% 。三年治疗对 HbA_{1c} 影响的效果见图4。空腹血糖有所下降,但 $P=0.073$ 。低血糖发生的频率少,体重改变不大。而在安慰剂中接受磺脲药和胰岛素治疗的患者,体重增加。胃肠道不良反应(主要指腹胀腹泻等)在治疗第一年明显较对照组多,到第三年时,则两组差异分别

图4 UKPDS中阿卡波糖治疗三年对 HbA_{1c} 的作用



为 61% 和 42%，无显著性意义(P>0.05)。因此分析认为，第一年阿卡波糖比安慰剂不良反应发生频率偏高的原因之一可能是与本研究入选的患者一般糖尿病病程较长，正接受多种降糖、降压和降脂药物的联合治疗等综合因素有关。

这三年治疗的经验是：注意用药从小剂量开始，逐渐增加到治疗剂量，并向患者解释药物作用机制及病情，争取患者理解和配合，这些对取得更好的治疗效果均甚重要。事实上，UKPDS中有关阿卡波糖的研究，是迄今为止用它进行随机和安慰剂对照治疗 2 型糖尿病为时最长的一项临床研究。其研究结果明确显示，三年阿卡波糖治疗可以使患者的 HbA_{1c} 降低 0.5%。这一疗效应当说是来之不易的，因为受试者都是些长期多种药难以满意控制的患者。该研究再次显示阿卡波糖不增加低血糖的发生频率，不影响患者的体重。由于其吸收甚微，全身药物吸收少，有很好的安全性，因此，对早期轻型的 2 型糖尿病患者应是理想的治疗药物。这一主要作用于餐后高血糖的药物，UKPDS再次显示可成功地与其他一些药物(如磺脲类、二甲双胍、胰岛素以及降压药)联合应用。阿卡波糖和其他药联合应用的效果见表 1。

向糖尿病转化和对 2 型糖尿病治疗的深入研究，更加引人注目。■

表1 筛选人群之特点

特点	研究时间	ΔHbA _{1c} vs安慰剂	作者
阿卡波糖+饮食	2年	-0.82%	Hascge, et al. 1998
阿卡波糖+双胍类	24周	-0.25%	Rosenslock, et al. 1998
阿卡波糖+磺脲类	12周	-0.8%	Willms, et al. 1998
阿卡波糖+胰岛素	26周	-0.69%	Kelley, et al. 1998
阿卡波糖+多种组合	3年	-0.5%	Holman, et al. 1998

由于受到 UKPDS 的影响和启示，加之对糖尿病患病情况和病理生理的深入理解，预防 2 型糖尿病的必要性和可能性更加受到人们的关注，促成了多个针对糖耐量减低(IGT)的干预治疗。其中包括单用和联合应用阿卡波糖预防 IGT 向 2 型糖尿病转化的大型研究就有 4 个，如加拿大、德国等联合实施的“停止糖尿病(STOP NIDDM)”、英国 10 个中心进行的“早期糖尿病干预试验(EDIT)”，“荷兰阿卡波糖干预 IGT 研究(DAISI)”以及美国 NIH 组织的“糖尿病预防研究(DPP)”等均在实施之中，尤其 DPP 的研究被人为是检验“葡萄糖毒害学说”在预防 2 型糖尿病中样本量最大，时间最长的临床干预试验，最后完成时间为 2002 年。

由上可见，阿卡波糖在 UKPDS 中显示了控制餐后高血糖等减低 HbA_{1c} 的明确作用，使采用阿卡波糖阻止 IGT

参考文献

1. DCCT Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in IDDM. *New England Journal of Medicine* 1993;329:977-87.
2. UGDP. A study of the effect of hypoglycaemic agents on vascular complications in patient with adult-onset diabeter. *Diabetes* 1970; 19(suppl.2):747-830.
3. Ohkubo Y, Kishkawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevente the progression of diabetic microvascular compcasiions in Japanese patients with NIDDM. *Diabetes Research Clinic* 1995;28:103-17.
4. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diatetes(UKPDS 33).
5. UKPDS Group. Effect of intensive blood-group control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes(UKPDS34). *Lancet* 1998;352:854-66.
6. Turnet RC: The UKPDS: a review. *Diabetes Care* 1998;21(suppl. 3):C35-C38.

STOP-NIDDM, 一项用 α -糖苷酶抑制剂在糖耐量异常人群中预防 2 型糖尿病的国际性研究: 理论基础、设计和初筛数据资料

Chiasson JL 等

2 型糖尿病是公认的发病率、死亡率及其治疗费用均增高的健康大敌。而所有 2 型糖尿病患者有糖尿病发病之前必经糖耐量低减(IGT)阶段。1979 年, 美国国家糖尿病资料组 and 世界卫生组织(WHO)糖尿病专家委员会首次确认 IGT 为一种疾病状况。最近, 糖尿病诊断与分类专家委员会对其诊断标准做了进一步的修正。

成人 IGT 患病率的变动范围, 在欧洲为 3%-10%, 在北美为 11%-20%。虽然 IGT 与糖尿病特异性的并发症并不相关联, 但它的确增加了发生 2 型糖尿病和心血管疾病的危险性。大量研究表明, 全世界不同人种和不同区域, 由 IGT 发展成 2 型糖尿病的比例在每年 1.5%-7.3% 间变动。此外, 糖耐量低减是一组心血管疾病危险因素中的一部份, 这些危险因素包括躯干性肥胖、高血压、高甘油三酯、低 HDL 胆固醇即谓之 X 综合征, 或代谢综合征。这些疾病均以胰岛素抵抗和高胰岛素血症为特征。

胰岛素抵抗是导致糖耐量低减的首要异常因素。然而, 只要 β 细胞能够代偿性地增加胰岛素的分泌, 即可维持正常糖耐量; 只有当 β 细胞失偿后才发生 IGT, 最初表现为餐后高血糖, 如此则进一步加剧胰岛素抵抗及 β 细胞功能缺陷, 是为葡萄糖毒性现象。大部份 IGT 患者最终会发展成 2 型糖尿病。

基于此种认识, 便存在一种假说, 即任何可以减轻胰岛素抵抗、或可以保护 β 细胞、或两者兼而有之的治疗性干预措施, 均可预防或延缓 IGT 病人由 IGT 发展成 2 型糖尿病。阿卡波糖, 作为一种 α -糖苷酶抑制剂, 是极富潜力的预防 2 型糖尿病的药物。我们在以前的研究已显示, 阿卡波糖能延缓 IGT 患者胃肠道对糖类的吸收, 降低餐后血糖升高的水平, 从而降低餐后血胰岛素水平。餐后血胰岛素释放的减少, 减轻了 β 细胞的负担, 理论上讲, 可以保护胰岛素分泌细胞。实验也显示, 对上述患者用阿卡波糖治疗 4 个月, 则显著减轻胰岛素抵抗。我们也进一步证实, 长期使用阿卡波糖治疗 2 型糖尿病未见毒性作用, 因此, 阿卡波糖可作为预防糖尿病长期使用的首选药物。

上述观察为“预防糖尿病研究”(Study to Prevent NIDDM, STOP-NIDDM)提供了理论基础。该研究的一期目标是研究阿卡波糖对 IGT 转变成 2 型糖尿病的转化率的作用, 二期目标是评估阿卡波糖治疗对糖耐量、胰岛素敏感性、高胰岛素血症、人体测量值、血压、血脂、心血管事件发生与发展的影响。本文描述了该研究(STOP-NIDDM)的设计, 并对初筛数据资料加以讨论。

1. 研究设计及方法

STOP-NIDDM 是一项国际性多中心的、以安慰剂为对

照的随机化临床研究, 在加拿大、德国、奥地利、北欧诸国(挪威、丹麦、瑞典和芬兰)、以色列和西班牙进行。

研究人群

主要以报纸广告从高危人群中征募受试者。入选本研究的受试者, 按 WHO 标准以口服 75g 葡萄糖后 2 小时的血糖浓度测定被诊为 IGT(血糖浓度 $\geq 7.8\text{mmol/L}$ 或 $\geq 140\text{mg/dl}$, 并 $< 11.1\text{mmol/L}$ 或 $< 200\text{mg/dl}$), 且其空腹血糖(FPG)值 $\geq 5.6\text{mmol/L}$ (或 101mg/dl) 但 $< 7.8\text{mmol/L}$ (或 $< 140\text{mg/dl}$)。该范围内发展成 2 型糖尿病的危险性已呈 3-4 倍增高。在新的糖尿病诊断标准中, FPG 的界定值已降至 7.0mmol/L (126mg/dl)。因此, 尽管受试者口服 75g 葡萄糖后 2 小时血糖水平仍在先前(和现行的)IGT 诊断标准范围内($7.8-11.0\text{mmol/L}$, 或 $140-199\text{mg/dl}$), 但 FPG 测定值在 $7.0-7.8\text{mmol/L}$ ($126-140\text{mg/dl}$) 间被认为已患有糖尿病。其体重指数(BMI)在 $25-40\text{kg/m}^2$ 的 40-70 岁的男女性均为候选者, 其中那些血清肌酐水平 $\geq 130\ \mu\text{mol/L}$ ($\geq 1.5\text{mg/dl}$), 空腹血浆甘油三酯水平 $\geq 10\text{mmol/L}$ ($\geq 886\text{mg/dl}$) 者, 肝酶升高至正常范围上限(ULN)1.8 倍以上者, 或促甲状腺素(TSH)在 ULN 1.5 倍以上者, 或低于正常下限($< 0.3\text{mIU/L}$)者均不在入选之列; 既往 3 个月内以全身糖皮质激素、 β -阻滞剂、噻唑类利尿剂以及烟酸等药物治疗者亦不入选。主要的剔除标准是以是否使用与异常胃肠动力有关的药物, 或可改变营养吸收的药物为依据。所有在近期内发生心血管事件者亦被剔除。

研究设计

总计 1418 例患有 IGT 及 FPG 浓度 ≥ 5.6 但 $< 7.8\text{mmol/L}$ (≥ 101 但 $< 140\text{mg/dl}$) 的受试者随机分组, 并按双盲法予安慰剂或阿卡波糖治疗, 两者均在每日 3 餐进食之前服用, 每日 3 次。在刚入选本研究之时, 所有受试者均得到遵从降低体重或维持体重饮食的指导, 并鼓励做常规锻炼。为避免胃肠道副作用, 或使之降至最小限度, 阿卡波糖的剂量从每日 50mg 开始, 以 2 周为一间隔期逐级增加剂量, 每次剂量增加 50mg/日, 直至达最大剂量 100mg, 每日 3 次, 或至最大耐受剂量。在平均随访时间为 3.9 年的研究期内, 受试者每 3 个月由协理护士检查一次, 每 6 个月由研究人员检查一次。治疗期末, 尚有 3 个月的单盲安慰剂清除期, 嗣后, 重复结果测定。整个研究方案已由有关机构评审委员会审定, 每位受试者已在知情同意书上签字。

结果测定

一期结果是以 75g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)观察糖尿病的发生。OGTT 每年测定一次, 但当每 3 个月一次的随访发现受试者 FPG 水平 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ (126mg/dl) 时,

OGTT 则每 3 个月进行一次。如果 OGTT 确诊为 2 型糖尿病，受试者即已达终点，他们将仍然保留在本项研究中，以盲法继续接受研究药物的治疗，并监测其二期目标终点。

二期终点中包括由阿卡波糖治疗引致的糖耐量改善(根据 OGTT 确定从 IGT 逆转成正常糖耐量)的评估。做 OGTT 时，留取血样供胰岛素的测定，评估其对胰岛素基线值及葡萄糖负荷时效应值的疗效。随机分组之前，所有符合入选标准的受试者均做第 2 次 OGTT，也同时测定其胰岛素基线值及刺激后的效应值。研究人员对第 2 次测试结果并不知晓，但是这些结果将包含在最终分析中。以多次采样静脉葡萄糖耐量试验(FSIGTT)，在研究人群中随机抽选的 10%(n=120)的最小样本模型做胰岛素敏感试验测定。胰岛素敏感指数(SI)和葡萄糖效应值(Se)则以 Bergnans 最小模型测定法对胰岛素的 FSIGTT 做定量分析。胰岛素和葡萄糖的数据随之由 Diane Finegood 输入 MINMOD 计算机系统以确定 S_I 和 S_G 值。

受试者在脱去鞋子及上衣后穿着检查服进行人体测定，用软尺经髂嵴水平测得腰围，在股骨大转子水平或最大臀围处测得臀围。腰-臀比率参数作为肥胖症上下半身脂肪的指数。体重指数(BMI)则以公斤体重除以米高度的平方计算而得。

所有心血管事件均被记录在案，并须经相关临床和/或实验室证实：1 心肌梗塞：心电图(ECG)异常或心肌酶谱升高；2 脑血管意外：神经系统检查呈异常发现；3 充血性心力衰竭：胸部 X 异常。所有受试者在随机分组前、研究结束时或当有临床指征时均应接受标准数字式 12 导联 ECG 的检查。研究期内所获的 ECG_s 由两位独立的心脏病学专家阅读以交互印证。据加拿大高血压学会推荐，血压应每 3 个月监测一次。每次测血压时，受试者应休息 5 分钟，测量应有 3 个数值，取其均值，如平均在 >140mmHg/90mmHg 时则认定血压升高，如此则应在 2 周内复测；如确诊为高血压，抗高血压治疗即应开始。应首选钙通道拮抗剂；仅当钙拮抗剂控制血压无效时，才加用 α 阻滞剂或 ACE 拮抗剂，因后两者可增高胰岛素敏感性。β 阻滞剂或噻嗪类药是最后的选择，因为它们可降低胰岛素敏感性。

营养状况评估于随机化分组前进行，其后每年一次。记录具有代表性的 3 天(2 个周日和 1 个周末日)的饮食品种和数量，以及锻炼活动情况。在研究初期，已超重者将接受降低体重的饮食指导，正常体重者接受维持体重饮食的指导。在整个研究过程中饮食的质与量的重大变化的确定将依据文献。

高效液相色谱法测定 HbA_{1c} 的基线值、随机化分组后

每年的测定值及在研究结束时的测定值：血清胰岛素以高特异性双位点单克隆抗体免疫测定法测定；血清总胆固醇(TC)和总甘油三酯(TG)以酶法测定；HDL 胆固醇的测定则以硫酸右旋糖酐-氯化镁沉淀去除非 HDL 胆固醇所测定的胆固醇含量值。当 TG 浓度 <4.51mmol/L 时，以公式 LDL=[(TC-HDL)-TG] ÷ 2.2 计算得 LDL 胆固醇值。

测定血脂的基线值、每年一次测定值及冲洗期的测定值；血浆葡萄糖以葡萄糖氧化酶或已糖激酶法测定。

实验室测定与交互印证

一位研究人员负责数据的交互印证。采集供葡萄糖、胰岛素、血脂分析的冷冻血清或血浆样品每 4 个月一次送往参与测定工作的实验室；供测定 HbA_{1c} 的全血样品，每次抽样后即送。每个样品在各实验室测定 10 次。

葡萄糖：据变异分析法计算实验室间和实验室内的均数、标准差(SD_s)和变异系数(CV_s)，对分析物浓度和实验室变异做重复测定双径变异分析(ANOVA)以确定来自于不同研究中心的均值间的差异是否有显著性。各实验室每个分析物的每个浓度值将以标准差指数(SDI)表示，其计算如：SDI=(实验室均值 - 组均数) ÷ 组标准差

当 SDI > 2 时，提示该实验室结果是均值的 2SD 以上，与组均值不符。每个实验室测得每个浓度结果将按 Levey-Jennings 控制图作图。图上 X 轴为实验次数(在整个研究中，每个采集的血样测定 10 次)，Y 轴为 SDI。

如果某实验室的 SDI 连续 2 次 > 2，则认为该实验室与组均值持续不一致。不同的受影响的分析物浓度的组均值则可以实验室均值做图。经观察，如果相关呈线性，可以最小平方方法计算回归方程，并允许按下列方法以组平均值对实验室结果进行修正：Y = mX + b, Y 为组均值，X 为实验室结果，m 为斜率，b 为 Y 轴上截距。如差异是非线性的，则以曲线来拟合。

胰岛素和血脂：用实验室间和实验室内平均值 SD_s 和 CV_s 表示每个浓度，并以重复测定 ANOVA 方法确定实验室之间差异是否显著性。每个分析物的不同浓度回归分析，各中心实验室将收到其本身结果与其它实验室结果制图。此外，另有一个显示所有实验室的值与组均值的关联性的图，用回归方程依据组均值修正所有测试结果。

HbA_{1c}：用双份样品评估实验室内变异。重复测定 ANOVA 法评估实验室间的变异。回归分析将如胰岛素和血脂测定。

样本大小的估计

假定：(1) 每年转化率为 7%

(2) 36% 危险性不降(安慰剂组 27.1% 至阿卡波糖 17.2%)

(3) 10% 退出率

在一定可信限范围计得每一随机化治疗组需 600 名受试者。

统计学分析

疗效分析是本研究中一期目标, 仅当完全依从治疗方案的受试者可进入二期目标的分析。此研究的基本变因是发生糖尿病的时间, 将以 Kaplan-Meter 曲线显示两个治疗组的数据, 由 Cox 危险比数模型做严格分析, 此包含可以影响结果的任何基线值变动的协方差。二期目标终点将用比数法概括, 并用重复 ANOVA 法进行分析。

中期分析

按 O' Brie-Fleming 法判定一期目标终点, 即糖尿病发生的时间。第 1 次分析将在受试者随机分组后随访 1 年以上进行, 此后分析将每隔 6 个月一次。因此自研究开始至终末的全程中最多进行 5 次(包括 1 年后随访的第 1 次)。在第 1 次和最后 1 次分析时, 当 P 值分别是小于 0.00001, 0.001, 0.008, 0.023 和 0.043 时认为结果是有显著意义。

数据安全性与质量评估委员会

一个独立的, 名为数据安全性与质量评估委员会(DSQRC)业已创建, 旨在评估是否在整个研究阶段中所有研究人员和赞助商处于盲态进行数据结果分析, 并确保科学完整性和可信性。DSQRC 由一位主度, 一位生物统计学专家和二位流行病学专家组成, 委员会将在不同阶段, 受命评估(1)数据的质量; (2)研究药物的疗效; (3)药物的安全性。DSQRC 向上级委员会汇报, 上级委员会由主要研究人员, 5 名协同研究人员及 5 名赞助者拜耳公司的代表组成。

2 结果

STOP-NIDDM 的筛选工作始于 1996 年初, 于 1998 年 2 月 28 日结束。受试者通过报纸广告征募, 从高危人群中筛选。我们在本文中发表了至 1997 年 3 月 1 日止的筛选资料。至其时, 对 4424 人进行 OGTT, 可用资料为

88.5%(3919 人, 表 1)。在所有筛选出的人群中, 30.6%(n=1200)患有糖耐量异常。3919 人中, 13.3%(n=521)有先前未诊的糖尿病, 17.3%(n=679)患有 IGT; 10.5%(n=412)之 FPG \geq 5.6mmol/L, 但符合入选本研究的条件。综观此研究人群的数据资料, 7% 之有一次的 FPG \geq 7.0 但 $<$ 7.8mmol/L (\geq 126 但 \leq 140mg/dl), 而新诊断标准规定两次 FPG \geq 7.8mmol/L 方可确定糖尿病诊断。

各组中所筛选的人群年龄无显著差别, 但可观察到 IGT 有随年龄增加而些微增加的趋势, 即 OGTT 正常结果者年龄为 52.5 岁, 而 2 型糖尿病者年龄为 54.9 岁。

90% 以上受试者中可以确定有至少一种以上的已知发展糖尿病危险因素。但是, 危险因素数并不能区分受试者中哪些人患有糖尿病, 哪些人是 FPG 高于或低于 5.6mmol/L (101mg/dl) 的 IGT 者, 以及哪些人是正常糖耐量。这个发现出人意料, 因为筛选人群的征募是依据其危险因素的。同理, 在 90% 以上筛选出的受试者有糖尿病家庭史, 但不同组内(正常糖耐量, IGT 及糖尿病)受试者无显著差异。BMI $>$ 27kg/M² 的肥胖者在正常筛选人中的频率(64.5%) 趋低于糖耐量低减者中的频率(76.3%)。已知高血压史的血脂异常史者在糖耐量异常人群中的比例趋于增高: 在正常糖耐量人群中患有高血压者仅 34.7%, 而 IGT 并 FPG \geq 5.6mmol/L 者中为 47.5%, 糖尿病患者中为 50.7%; 同样, 已知血脂异常史者, 在 OGTT 正常人群中较低(44.2%), 而在 IGT 人群中则为 49.8%, 在 IGT 并 FPG \geq 5.6mmol/L 人群占 51.2%, 在糖尿病人群中占 59.3%。女性中, 27%(n=237) 以上曾有妊娠糖尿病史, 然此发病率在糖耐量减低者与正常 OGTT 者间并无差异。

结论

STOP-NIDDM 研究组已在制订研究设计、决定样本大小、选择适当干预 2 型糖尿病药物方面做了极大的努力。

表 1: 筛选人群之特点

特点	正常	总计 IGT	IGT 并 FPG \geq 5.6mmol	糖尿病
OGTT 结果(%)	69.5	17.3	10.5	13.3
年龄均数(岁)	52.5	54.4	54.8	54.9
糖尿病史(%)	91.0	93.0	93.0	94.0
BMI \geq 27kg/M ² (%)	64.5	76.3	78.2	74.3
高血压史(%)	34.7	43.8	47.5	50.7
血脂异常史(%)	44.2	49.8	51.2	59.3
妊娠糖尿病史(女性中%)	26.0	29.7	22.8	28.0

初筛数据资料已证实了STOP-NIDDM的可行性,并提供了研究人群的有趣信息。

此研究是直接随机化双盲的,安慰剂为对照的临床试验。由于这是一项多国多中心的研究,协调工作非常复杂,各参与中心监控也尤为困难。所幸的是,本研究的赞助者拜耳公司提供了坚实的基础,并派出训练有素的人员参加,以保证此研究协调工作顺利,以及参与中心的监控是适当及时的。但是,为保证数据的质量和可信度,由一个独立的小组进行随机化分组以及对数据做分析。随后,数据将移送至独立于赞助商和研究小组的DSQRC。又因本研究的多国性,也使之难以在一个中心实验室测定所有数值。据此,交互印证方案在各实验室采用,以确保各测定值的重演性。

为确定研究时间长短以便监测到受试者糖尿病的发生,我们必须考虑每年中预期的事件数及研究受试者的人数,我们确定此项研究为期3年,即当最后一位受试者入选后为本研究的开始,预期的平均时间为3.9年。据文献报道,每年由IGT转变为2型糖尿病人比例为1.5-3%,平均为每年3-4%。最为恒定的预期发展为糖尿病的因素是FPG。用 $FPG \geq 5.6\text{mmol/L} (\geq 101\text{mg/dl})$ 作为诊断标准,IGT发展成糖尿病的危险性增加3-4倍。因此,在IGT人群中,预期转变率为每年约10%,我们保守地以转变率为每年7%来估计样本大小。我们也假定危险性降低36%是具有临床意义的,更重要的是费用较为经济。Eastman等提出发展成糖尿病的危险性降低20%的成本效益值为每人每年\$42,135。而且,大庆的研究显示,生活方式的改变,如饮食、锻炼等可使转变率降低达40%。因此可以确定,危险性降低36%是实际的。

最后,我们假定3年期间退出率为10%,这个比率是以早期糖尿病国际性临床试验(EDIT)为基础的,那是一项阿卡波糖、二甲双胍,以及阿卡波糖加用二甲双胍在防止糖耐量恶化的为期3年的多中心研究。据此保守估计,预计所需能满足一期目标的人群数在每一随机等量分入各治疗组做为期3年研究应为1200人。为增加研究的可靠度,决定增加受试者数至1400人,并延长自最后一位受试者入选起的治疗时间为3年,为此我们预计平均为3.9年。

治疗方法选择,是基于我们对糖耐量异常的病理生理的认识以及阿卡波糖的应用经验。我们已经显示,对IGT受试者,阿卡波糖可减轻 β 细胞的负担,因此理论上讲,可以保护 β 细胞,有效降低胰岛素抵抗。而且,我们亦在一项对2型糖尿病人的长期研究中发现,阿卡波糖并无毒性,依从性好。这样,该药物具有适合长期预防2型糖尿病所

需的所有特质。

从该研究的初步筛选资料得到了入选本研究的高危人群的一些发现,资料表明10.5%(约1/10)被筛选的受试者符合研究条件,即使认为17.3%的病例患IGT,这个数值仍低于高危人群中的比例。在欧洲及北美成年人中IGT的患病率已近10%,然而,大多数IGT患者年龄65岁,而我们筛选的人群平均年龄为 52.7 ± 0.01 岁,这个发现提示了年龄越大的患者参加本研究的兴趣越低,很可能是因为他们认为自己已经太老而不能从该预防性临床研究中得到多大益处,年轻些的人似乎更关心他们的遗传背景和近期内健康状况。我们筛选的人群中女性略多于男性,但在文献中发现的糖耐量减低的人群中性别无明显的差异。

糖尿病家族史者在有IGT、2型糖尿病以及OGTT结果正常的人群中比例无区别。假定糖尿病家族史是对报纸征募广告响应最为常的原因的话,那么这一结果与我们以往的观点大相径庭。在糖耐量正常的人群中肥胖者低于糖耐量减低人群,这一事实与肥胖在发生IGT和糖尿病的作用上是一致的。在糖耐量减低人群中高血压和高血脂患病率的增加,提示了高血糖可能是发生心血管疾病的危险因素。这一关系在Sanlmin Valloy糖尿病研究中已被揭示。但这并不排除高血糖是导致心血管疾病直接的原因。

STOP-NIDDM试验将于2001年完成,计划对阿卡波糖在预防IGT转变为糖尿病上的功效加以研究;从高危人群中筛选病例证实了该实验的可行性。我们相信实验结果将会对糖尿病发生产生很大的影响,我们也希望此研究能提供有力的证据,即特定的干预药物可以成功地降低全球糖尿病的发生率。■

参考文献

1. Wetterhall SF, et al. *Diabetes Care* 1992;15:960.
2. Rubin RJ and Altman WM. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 78: 809A.
3. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979;28:1039.
4. World Health Organization. Geneva world Health Org. 1994 (Tech. Rep Ser. No 844).
5. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183.
6. King H, et al. *Diabetes Care* 1993;16:157.
7. Harris MI. *Diabet Med* 1996;13(suppl 2):S9.
8. Donahue RP and Orchard TJ. *Diabetes Care* 1992;15:1141.
9. Reaven GM. *Diabetese* 1988;37:1595.
10. DeFronzo RA, et al. *Diabetes Care* 1992;15:318.
11. Rossetti L, et al. *Diabetes Care* 1990;13:610.
12. Dowse GK, et al. *Diabetes Care* 1991;14:968.
13. Chiasson J-L, et al. *Diabetes Care* 1996;19:1190.
14. Chiasson J-L, et al. *Ann Intern Med* 1994;121:928.
15. Saad ME, et al. *N Engl J Med* 1988;319:1500.
16. Bergman RN, et al. *J Clin Invest* 1987;79:790.
17. Finegood DT, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1538.
18. Dawson KG, et al. *CMAJ* 1993;149:821.
19. Carruthers SG, et al. *CMAJ* 1993;149:289.
20. Chan JCN, et al. *Diabetes Care* 1994;17:859.
21. Cole RA, et al. *Metabolism* 1978;27:289.
22. Sobey WJ, et al. *Biochem J* 1989;260:535.
23. Warmick GR, et al. *Clin Chem* 1982;28:1379.
24. Friedewald WT, et al. *Clin Chem* 1972;18:499.
25. DeMetz DL and Lan KKG. *Stat Med* 1994;13:1341.
26. Eastman RC, et al. in LeROth D, et al. (Eds.), Philadelphia, Lippincott-Raven. 1996. P621.
27. Pan X, et al. *Diabetes Care* 1997;26:537.
28. Mykkance L, et al. *Diabetes Care* 1990;13:1099.
29. Burchfiel CM, et al. *Am J Epidemiol* 1990;131:57.
30. Singer DE, et al. *Diabetes* 1992;41:202.
31. Gerstein HC and Yusuf S. *Lancet* 1996;347:949.

(陈苓译自 Chiasson JL, et al., *Diabetes Care* 1998; 21:1720-1725, 沈稚舟校)

阿卡波糖对非胰岛素依赖性糖尿病的治疗作用

Hanefeld M

引言

糖尿病的继发并发症与血糖的长期控制情况有高度相关性，由美国糖尿病协会进行的糖尿病控制及并发症(DCCT)研究结果表明，胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)的血糖控制情况，以糖化血红蛋白(HbA_{1c})作为观察指标，与糖尿病特异并发症的发病率和进展密切相关。此外，最近的三项前瞻性研究证明 HbA_{1c}/HbA_{1c} 的比值对非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)的心肌梗塞和心血管病死亡的发生是一项很有意义的预测指标。对初诊 NIDDM 病人，随访 11 年糖尿病干预研究(DIS)发现，餐后高血糖对心肌梗塞和所有原因的死亡率是独立的危险因素，按照 NIDDM 治疗方案，餐后血糖、血压、甘油三酯得到较好控制者，并发症的发生明显减少。

当前对 NIDDM 有了一系列饮食控制治疗和药物干预治疗，但继发性并发症的发生率之高令人关注，即使一些似乎控制较好的糖尿病患者也是如此，这可能部分与餐后血糖迅速升高有关，饮食控制结合口服降糖药或胰岛素治疗，对餐后高血糖的控制和远期疗效仍差。

英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)资料证明，现有的糖尿病治疗方案在 NIDDM 的治疗上存在副作用和局限性，对某些病人有潜在的严重副作用，因此限制了药物治疗(表 1)。对伴有高胰岛素血症和胰岛素抵抗的早期肥胖性

表 1: 2型糖尿病不同治疗方案的疗效与副作用的比较

(n=5102)	HbA _{1c} (%)	低血糖		体重(%)
		严重(%)	合计(%)	
单纯饮食控制	0.5	0.2	1	+1.7
饮食控制+二甲双胍	-0.2	0.3	6	+0.7
饮食控制+格列苯脲	-0.3	1.4	27	+4.8
饮食控制+氯磺丙脲	-0.4	0.4	14	+3.5
饮食控制+胰岛素	-0.2	1.8	36	+4.8

UKPDS 3年随访资料

HbA_{1c} 糖化血红蛋白

NIDDM，考虑使用长效磺脲类药物时尤其如此。

阿卡波糖是一种新型降糖药，通过延缓碳水化合物的消化吸收，减轻了餐后高血糖的发生，副作用不多。本文对阿卡波糖结合当前所用的降糖药进行文献复习。

磺脲类

磺脲类是疗效肯定的口服降糖药，其作用是促使胰岛素分泌，对许多 NIDDM 患者可有效地降低血糖水平，但至今未能证明该类药能降低 NIDDM 的远期并发症的发生

率。

一些对磺脲类降低糖化血红蛋白水平的作用评价的研究表明，约 6 个月的短期治疗可降低 HbA_{1c} 1%，但长期观察对 HbA_{1c} 影响作用有限，如 UKPDS 研究表明与对照组比较，磺脲类治疗 3 年，HbA_{1c} 仅下降 0.8%。

另一重要的问题是其诱发的低血糖的程度，磺脲类刺激胰岛素分泌可引起长时间的高胰岛素血症，这可能是致命的，尤其对老年患者来说。Jennings 等报告接受磺脲类治疗的病人，中度低血糖的发生率约 20%，UKPDS 也报告低血糖发生率为 20%-30%，特别重要的是磺脲类治疗所导致的致命性并发症的发生率高于其他口服降糖药，如双胍类等。

磺脲类也伴有引起体重增加的倾向，这可增加高血压发生的可能性。UKPDS 报告，治疗随访 3 年，格列苯脲(优降糖)治疗 NIDDM 引起体重平均增加 4.8 公斤，如用氯磺丙脲(特泌胰)体重平均增加 3.5 公斤。DIS 的进一步分组分析发现，与仅用饮食控制相比，磺脲类治疗的病人的体重指数(BMIs)和血压测定值均高。

据大学组糖尿病研究项目组(UGDP)报告，病人接受甲苯磺丁脲治疗后死亡率增加，但由于该研究报告在设计 and 心血管病变监测上的不是而受质疑。Berger 等推测心肌钾通道的抑制是该现象可能的解释。磺脲类衍生物，如格列苯脲可阻止 KATP 通道的开放，对心肌缺血的动物实验表明，它可以加大心肌梗塞的范围，但磺脲类也确能减少心律失常的发生率。

二甲双胍

二甲双胍是一种较老的降糖药，能促进外周血胰岛素在肌肉系统的利用，并抑制肝糖原的产生，降低高胰岛素血症和提高胰岛素敏感性。许多研究表明二甲双胍治疗还可降低 HbA_{1c} 1%-2%，单药应用或对单用磺脲类无效者联合其他降糖药应用，均可达到此目的。二甲双胍作为一线用药，对空腹高血糖和高胰岛素血症的 II b 型糖尿病特别有效。

虽然二甲双胍广泛用于 NIDDM，但有许多禁忌症，如存在肝脏损害、肾脏损害和心衰时，二甲双胍也可引起乳酸酸中毒，因此，用于老年及同时患有多种疾病的人时大受限制，这在 NIDDM 的治疗中是一个特殊的问题，因有相当比例的病人是老年人和患有其他疾病的患者。

二甲双胍可引起厌食，但不影响治疗。在治疗的开始

1-2年可减轻体重1-2kg,有些研究报道可轻度减少低密度脂蛋白胆固醇和甘油三脂,还有研究报道二甲双胍可促进纤溶并有轻度降压作用。除非与胰岛素或磺脲类合用,二甲双胍不引起低血糖问题。

胰岛素

强化胰岛素治疗在胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)的临床优点,美国多中心糖尿病控制和并发症临床研究(DCCT)已作了研究,这是一项强化胰岛素治疗和常规胰岛素治疗的大型对照研究,研究发现强化胰岛素治疗十年间降低HbA_{1c}约8.9%~7.2%。

与常规胰岛素治疗相比,强化胰岛素治疗降低肾脏病变,视网膜病变和神经病变的发生率约60%。尽管强化胰岛素治疗并未使血糖水平、HbA_{1c}值达到正常水平,平均血糖水平仍在155mg/dl,高于正常范围40%,但在DCCT的强化胰岛素治疗中伴有低血糖的发生率升高了2-3倍,强化胰岛素治疗组发生严重低血糖需要治疗的是62%病人年,而在常规治疗组是19%病人年;低血糖昏迷的发生,前者为16人,而后者为5人。强化胰岛素治疗还可引起明显的体重增加。强化胰岛素治疗成功地用于2型糖尿病,但对伴有GAD抗体的消瘦性2型糖尿病的治疗中,胰岛素的早期应用以防止胰岛功能耗竭。

临床经验提示肥胖的NIDDM患者多有因胰岛素抵抗所致的高胰岛素血症,因此强化胰岛素治疗所致的体重增加的可能在这些病人中应予以特别的关注。UKPDS中胰岛素治疗3年后同样看到DCCT报告的强化胰岛素治疗所引起的体重增加。Henry等使用强化胰岛素治疗,迅速改善了对2型糖尿病的控制,但伴有高胰岛素血症,6个月内体重进行性增加了8.7公斤。

一般肥胖与胰岛素抵抗增加有关,而胰岛素治疗又可导致肥胖及胰岛素抵抗的加重,使胰岛素的需要量增加,继而又加重肥胖,形成不良循环。体重增加可导致高血压,血脂异常,动脉粥样硬化。最近,护理保健研究(NHS)资料证明,超重女性的总死亡率和心血管疾病死亡率有所增加,体重增加对血糖的控制、血压、糖尿病并发缺血性心脏病均有不良影响。

NIDDM的胰岛素治疗应限于胰岛素分泌不足、饮食控制和口服降糖药达不到适当控制的患者,因胰岛素治疗可显著改善生活质量,在这种情况下即使是老年人,也应及时使用胰岛素。退伍军人事务合作研究对血糖的控制和2

型糖尿病并发症的观察表明,经强化胰岛素治疗,血糖控制可达到接近正常水平,持续数年而无体重增加和血脂、血压方面的有害作用。对口服降糖药不能控制的NIDDM使用胰岛素,又要避免可能的副作用,一种有效的方案是晚上使用NPH胰岛素并联合使用口服降糖药,如阿卡波糖或磺脲类。因此,适当应用胰岛素治疗对药物治疗血糖达不到理想控制的NIDDM是基本选择,对于诊断有明确的胰岛素不足的II a型糖尿病,可作为首选治疗。

阿卡波糖

作用方式: α -葡萄糖苷酶是一族小肠粘膜结合酶,参与碳水化合物的消化和吸收,阿卡波糖通过抑制 α -葡萄糖苷酶产生作用。

单糖如葡萄糖和果糖,可直接从小肠吸收。双糖如蔗糖,多糖如淀粉,必须先分解为单糖才能被吸收,这一消化过程由 α -葡萄糖苷酶完成,包括葡萄糖淀粉酶,糊精酶,异构麦芽糖酶,麦芽糖酶,蔗糖酶等。

当进食相当量的精制碳水化合物,其消化吸收过程通常在小肠前段迅速发生,正常时不涉及小肠后段(回肠)。结果餐后血糖迅速升高,对糖尿病患者造成不良后果。阿卡波糖抑制了 α -葡萄糖苷酶,延迟了碳水化合物的消化和吸收。用药后,由于吸收大部分发生在回肠,餐后的血糖升高不明显,也避免了餐后高胰岛素血症。阿卡波糖不影响钠离子依赖性葡萄糖转运,因此不影响口服葡萄糖的吸收。

药物动力学:对动物和人的研究表明,在混合性碳水化合物负荷后,阿卡波糖可明显降低餐后血糖。阿卡波糖可引起一系列改变,使2型糖尿病的各期代谢改变,平抑血糖曲线,降低餐后血糖水平,减轻高胰岛素血症,并减少了肝脏的甘油三酯生物合成。阿卡波糖还可抑制胰岛素抵抗的发生(图1)。

最近发现,服用阿卡波糖后有胰高糖素样多肽1(GLPI)的长时间升高,此肽由小肠下段和结肠产生,它可刺激胰岛素的合成和分泌,抑制胰高糖素的分泌,还可能增进胰岛素的外周作用。

临床效果:阿卡波糖作为一线用药单药使用和与其它降糖药合用已进行了广泛的研究。对饮食控制无效的病人,与安慰剂对照研究表明,阿卡波糖能诱导HbA_{1c}水平下降0.6%-2.5%(表2)。作为其它降糖药的辅助用药,阿卡波糖可改善血糖的控制。

剂量-效应关系:一项多国参加涉及420名患者的5组

图1: 2型糖尿病机制示意图

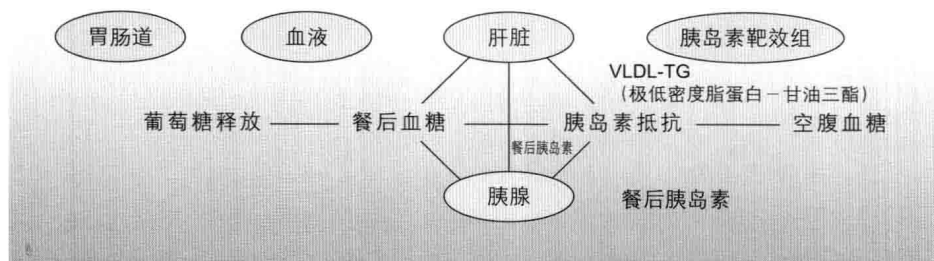


表2: 阿卡波糖降低HbA_{1c}/HbA₁的作用

作者, 年份	降低率		基线值	
	HbA _{1c} (%)	HbA ₁ (%)	HbA _{1c} (%)	HbA ₁ (%)
Coniff et al. 1995	0.6		6.9	
Hanefel et al. 1991		0.7		9.2
Santeusanio et al. 1993	0.7		7.2	
Holman et al. 1996	0.8		7.9	
Coniff et al. 1995	0.8		8.7	
Chiasson et al. 1994	0.9		6.7	
Hoffmann and Spengler 1994	1.0		5.3	
May 1995		1.3		10.6
Hotta et al. 1993		1.4		11.1
Hoffmann and Spengler 1996	1.2		9.7	
Spengler et al. 1990		2.3		10.8
Braun et al. 1996	2.5		10.0	
Hoffmann et al. 1990		3.2		10.7
均值 ± 标准误	1.1 ± 0.22	1.8 ± 0.44	8.2 ± 0.44	10.5 ± 0.33

* 对不HbA_{1c}基线值的长期研究(3-12个月, 每日剂量100mgx3次)

平行比较研究, 证明了阿卡波糖的剂量-效应关系, 这一研究观察了阿卡波糖25mg tid, 50mg tid, 100mg tid, 200mg tid 和安慰剂分别使用6个月的情况。

HbA_{1c}的测定结果表明, 各治疗组间有差异, 25mg tid 剂量组 HbA_{1c} 测定值下降 0.5%, 而 200mg tid 剂量组, HbA_{1c} 下降 1%。

阿卡波糖作为一线用药(单药治疗);对饮食控制疗法后血糖和HbA_{1c}水平仍高的NIDDM使用阿卡波糖治疗进行了大量的对照研究, 并评价其疗效。一些综述文献已对这些研究结果做了概括, 如 Tuomilehto 评价了截止于 1988 年的早期研究资料, 这是一项 400 多位患者的大样本分析, 400 多例患者采用阿卡波糖 100mg tid 治疗, 结果表明空

腹血糖平均下降 10%, 餐后血糖值平均下降 20%。

我们进行了一项包括 94 名 NIDDM 病人的安慰剂对照研究, 这些接受药物治疗的门诊病人都经过平均 60 个月的饮食控制。与安慰剂相比较, 阿卡波糖每天 100mg 治疗 24 周可使空腹血糖和餐后血糖水平下降 1.4mmol/L, 而安慰剂仅为 0.6mmol/L。治疗组的 HbA_{1c} 也由 9.3% 降至 8.65%, 安慰剂组为 9.4% 至 9.32%。HbA_{1c} 水平高于 10% 的病人, 经过阿卡波糖的治疗可使 HbA₁ 下降 1.24%, 餐后高胰岛素水平下降 30%。与之形成对比的是, 空腹胰岛素浓度保持不变而餐后高甘油三酯水平下降至少 14%。空腹血糖的持续下降而空腹胰岛素水平不变提示胰岛素敏感度的提高。

另一项相似的研究, 让 86 名单纯饮食控制效果欠佳的病人接受阿卡波糖 100mg tid 治疗 24 周, 证实上述结果。阿卡波糖的治疗可使 HbA_{1c} 由 10%

降至 7.5%。与之相对照, 安慰剂组的病人只由 10% 降至 9%。这种与阿卡波糖相关的 HbA_{1c} 显著改善见于曾接受为期平均仅 12 个月饮食治疗的病人, 提示阿卡波糖对早期饮食治疗失败者特别有效。

药物上市后监测对超过 10,000 位病人代表性数据资料的分析而得出的调研结果, 支持上述安慰剂对照研究的发现。此项数据资料显示, 根据最初的临床状况, 延长阿卡波糖单用治疗即可使 HbA_{1c} 下降 1-2 个百分点。这些结果与 DCCT 的胰岛素强化治疗预期疗效相一致。在 DCCT 中, 此疗法可使远期并发症的发生率减少。

阿卡波糖同磺脲类的疗效比较

阿卡波糖的疗效已同磺脲类做过比较。在一项研究