

糖尿病循证治疗学

Evidence-Based Diabetes Care

原 著 Hertzel C. Gerstein

R. Brian Haynes

主 译 纪向虹 王 欣

副主译 瓮占平 张淑萍 王胜蓝

于新娟 鲁 春

人 民 卫 生 出 版 社

Translation of Evidence-Based Diabetes Care, by Hertz C. Gerstein, R. Brian Haynes

The original English language work has been published by BC Decker Inc. Hamilton, Ontario, Canada
© 2001 BC Decker Inc

Now distributed and published by
People's Medical Publishing House-USA, Ltd.
2 Enterprise Drive, Suite 509
Shelton, CT 06484, USA
Tel: (203) 402-0646
E-mail: info@pmph-usa.com

Translated into Chinese by People's Medical Publishing House
© 2010 People's Medical Publishing House
Beijing, China

敬告：本书的作者、评阅者和编者均尽极大努力以确保治疗、药物和剂量方案准确，在本书付印时均符合标准。然而，由于不断有新研究成果和新临床经验出现，专家和专家之间合理的意见差异和出现人为谬误的可能性，故要求读者在作出临床决策时运用个人的判断，需要时，咨询和比较其他来源的资料。我们特别建议读者在处方或使用某种药物前查对一下制造商所提供有关该药物的资料，特别是对自己不熟悉或不经常使用的药物。

图书在版编目 (CIP) 数据

糖尿病循证治疗学/(加) 格斯丁 (Gerstein, H.) 主
编; 纪向虹等主译. —北京: 人民卫生出版社, 2010. 10
ISBN 978-7-117-13305-0

I. ①糖… II. ①格… ②纪… III. ①糖尿病-治疗
学 IV. ①R587.105

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 159670 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中 医、卫生资格考试培训

版权所有，侵权必究！

图字：01-2009-4541

糖尿病循证治疗学

主 译: 纪向虹 王 欣
出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)
地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号
邮 编: 100021
E-mail: pmph@pmph.com
购书热线: 010-67605754 010-65264830
010-59787586 010-59787592
印 刷: 潮河印业有限公司
经 销: 新华书店
开 本: 787×1092 1/16 印张: 33 字数: 844 千字
版 次: 2010 年 10 月第 1 版 2010 年 10 月第 1 版第 1 次印刷
标准书号: ISBN 978-7-117-13305-0/R·13306
定 价: 76.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

编者名单

Michael A. Adams, PhD
Professor of Pharmacology and Toxicology
Queen's University
Kingston, Ontario

Sonia Anand, MD, MSc
Assistant Professor
McMaster University
Hamilton General Hospital
Hamilton, Ontario

Carolyn Beck, MD
Pediatrics Resident, Department of Pediatrics
University of Toronto
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario

Iain S. Begg, MB, FRCS (Edin), FRCSC, FRCOphth.
Associate Professor, Departments of
Ophthalmology and Medicine
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia

Gillian L. Booth, MD, MSc, FRCPC
University of Toronto
Division of Endocrinology and Metabolism
St. Michael's Hospital
Toronto, Ontario

Sarah Capes, MD, FRCPC
Assistant Professor, Department of Medicine
McMaster University
Hamilton, Ontario

Alice Y. Y. Cheng, MD
Department of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario

Jo-Anne Clarke, BSc
McMaster University
Hamilton, Ontario

Jacqueline Curtis, MD, FRCPC
Fellow, Pediatric Endocrinology
University of Toronto
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario

Denis Daneman, MB, BCh, FRCPC
Professor, Department of Pediatrics
University of Toronto
Chief, Division of Endocrinology
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario

Sean F. Dinneen, MD, FRCPI, FACP
Consultant Diabetologist
Addenbrookes Hospital
Cambridge, United Kingdom

Lisa Dolovich, PharmD
Department of Family Medicine
McMaster University
Centre for Evaluation of Medicines
St. Joseph's Hospital
Hamilton, Ontario
Faculty of Pharmacy
University of Toronto
Toronto, Ontario

John Dupre, MA, BSc, BMBCh, FRCP, FACP
Professor, Departments of Medicine and
Physiology
University of Western Ontario
London, Ontario

Marcia Frank, RN, MHSc, CDE
Clinical Nurse Specialist, Diabetes Team
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario

Subhas C. Ganguli, MD, FRCPC
Clinical Scholar, Department of
Gastroenterology
McMaster Medical Centre
Hamilton, Ontario

Hertzel C. Gerstein, MD, MSc, FRCPC
Professor, Departments of Medicine
Clinical Epidemiology and Biostatistics
Director, Division of Endocrinology
and Metabolism
McMaster University Faculty of Health Sciences
Hamilton, Ontario

Russell E. Glasgow, PhD
Senior Scientist
AMC Cancer Research Center
Vashon, Washington

4 编者名单

Jeannette M. Goguen, MD, FRCPC
Lecturer, University of Toronto
Department of Medicine
Staff Endocrinologist
St. Michael's Hospital
Toronto, Ontario

Gordon H. Guyatt, MD, MSc (Epid)
McMaster University
McMaster University Health Sciences Centre
Clinical Epidemiology and Biostatistics
Hamilton, Ontario

Jill Hamilton, MD, FRCPC
Assistant Professor, Department of Pediatrics
University of Toronto
The Hospital for Sick Children
Toronto, Ontario

Stewart B. Harris, MD, MPH, FCFP, FACPM
Associate Professor, Department of Family
Medicine
University of Western Ontario
London, Ontario

David T. Harvey, MD, FRCPC
Associate Professor of Medicine
Head, Division of PMTR
McMaster University
Hamilton Health Sciences – Henderson
Division
Hamilton, Ontario

R. Brian Haynes, MD, PhD, FRCPC, FACP
Professor of Clinical Epidemiology and Medicine
Chair, Department of Clinical Epidemiology
and Biostatistics
McMaster University Faculty of Health Sciences
Hamilton, Ontario

Jeremy P. W. Heaton, MD, FACS, FRCSC
Professor of Urology, Pharmacology and
Toxicology
Queen's University
Attending Staff, Kingston General Hospital
Kingston, Ontario

**Anne M. Holbrook, MD, PharmD, MSc,
FRCPC**
Associate Professor, Department of Medicine
McMaster University
McMaster University Medical Centre
Centre for Education of Medicines
St. Joseph's Hospital
Hamilton, Ontario

Dereck Hunt, MD, MSc, FRCPC
McMaster University
Hamilton Health Sciences Corporation
Hamilton, Ontario

Roman Jaeschke, MD, MSc
Associate Clinical Professor, Department of
Medicine
McMaster University
Hamilton, Ontario

Margaret L. Lawson, MD, MSc, FRCPC
Assistant Professor, Division of Endocrinology
and Metabolism
University of Ottawa
Department of Pediatrics
Children's Hospital of Eastern Ontario
Ottawa, Ontario

Lawrence A. Leiter, MD, FRCPC, FACP
Professor, Departments of Medicine and
Nutritional Sciences
Head, Division of Endocrinology and Metabolism
University of Toronto
St. Michael's Hospital
Toronto, Ontario

Mitchell A.H. Levine, MD, MSc, FRCPC
Associate Professor, Department of Clinical
Epidemiology and Biostatistics
McMaster University
Centre for Evaluation of Medicines
St. Joseph's Hospital
Hamilton, Ontario

Jeffrey Mahon, MD, MSc, FRCPC
Associate Professor, Departments of
Epidemiology and Medicine
University of Western Ontario
London, Ontario

Klas Malmberg, MD, PhD, FACC
Associate Professor, Department of Cardiology
Karolinska Hospital
Stockholm, Sweden

Finlay A. McAlister, MD, MSc
Assistant Professor, Division of General Internal
Medicine
University of Alberta
University of Alberta Hospital
Edmonton, Alberta

Graydon Meneilly, MD, FACP
Professor and Head Division of Geriatric
Medicine
University of British Columbia
Medical Director, Community and Specialty
Medicine
Vancouver Hospital
Vancouver, British Columbia

Laurie Mereu, MD
Assistant Professor, Department of Medicine
University of Alberta
University of Alberta Hospital
Edmonton, Alberta

Victor M. Montori, MD

Assistant Professor
Mayo Medical School
Fellow, Division of Endocrinology, Metabolism,
and Nutrition and Internal Medicine
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Alvaro Morales, MD, FRCSC, FACS

Professor, Urology and Oncology
Queen's University
Attending Staff, Kingston General Hospital and
Hotel Dieu Hospitals
Kingston, Ontario

Sarah E. Muirhead, MD, FRCPC

Assistant Professor, Division of Endocrinology
Department of Pediatrics
University of Ottawa
Children's Hospital of Eastern Ontario
Ottawa, Ontario

John D. Piette, PhD

Department of Health Research and Policy
Center for Primary Care and Outcomes Research
Stanford University
Menlo Park, California

Colette Raymond, BSc Pharm, PharmD student

Faculty of Pharmaceutical Sciences
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia

Edmond A. Ryan, MD

Professor, Department of Medicine
University of Alberta
Capital Health Authority
Edmonton, Alberta

Michael Schulzer, MD, PhD

Professor, Departments of Medicine and Statistics
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia

Andrew W. Steele, MD, FRCPC

Division of Nephrology
University of Toronto
St. Michael's Hospital
Toronto, Ontario
Lakeridge Health Corporation
Oshawa, Ontario

Sharon E. Straus, MD, FRCPC

Departments of Medicine and Geriatric Medicine
University of Toronto
Mount Sinai Hospital
Toronto, Ontario

Daniel Tessier, MD, MSc

Professor, Faculty of Medicine
Sherbrooke University
Clinician Researcher
Sherbrooke Geriatric University Institute
Sherbrooke, Québec

Gervais N. Tougas, MD, CM, FRCPC

Associate Professor, Division of
Gastroenterology
Director, Motility Laboratory
McMaster University
McMaster University Medical Centre
Hamilton, Ontario

Susan M. Webster-Bogaert, BSc(kin), MA

Research Associate, Department of Family
Medicine
University of Western Ontario
Centre for Studies in Family Medicine
London, Ontario

Rena R. Wing, PhD

Professor, Department of Psychiatry and
Human Behavior
Brown Medical School
Providence, Rhode Island

Jean-François Yale, MD, CSPQ

Associate Professor, McGill Nutrition Centre
McGill University
Director, Metabolic Day Centre
Royal Victoria Hospital
Montreal, Québec

**Salim Yusuf, MBBS, DPhil, FRCPC, FRCP
(UK), FACC***

Professor of Medicine
Director, Division of Cardiology
Director, Population Health Research Institute
McMaster University
Hamilton, Ontario

Bernard Zinman, MDCM, FACP, FRCP

Department of Medicine
University of Toronto
Mount Sinai Hospital
Toronto, Ontario

Douglas W. Zochodne, MD, FRCPC

Professor, University of Calgary
Consultant in Neurology
Foothills Medical Center
Calgary, Alberta

前言

为什么要进行糖尿病循证治疗？

糖尿病是一种常见的慢性疾病，至今仍然是不可治愈的。虽然糖尿病是根据空腹血糖水平的升高来定义的，但是其很显著的特点是有许多相关的异常，如胰腺 β 细胞功能的异常以及胰岛素对脂肪、蛋白质和碳水化合物代谢的活性和效果异常。这些异常会对患者的生活质量产生巨大影响。尤其 1 型糖尿病，如果不适当地鉴别和治疗，甚至可以导致死亡。更值得注意的是，糖尿病患者易并发严重的慢性疾病，包括但不局限于失明、肾衰竭、末梢神经损害、截肢、冠心病、外周血管疾病和脑血管疾病。事实上，糖尿病和相关的代谢异常往往在血糖水平升高至糖尿病范畴之前就出现了，在发达国家这些疾病大部分是由糖尿病和相关代谢异常引起的。

已收集的证据表明上述很多问题可以通过应用新治疗方法和自我护理行为成功地治疗、缓解甚至预防。主要的挑战是怎样把这些研究证明的先进成果与医疗保健工作者、患者及患者家属沟通。

本书的原理，是强调和证明那些来自糖尿病相关内科疾病的诊断、预后和治疗的实用临床研究的证据。本工作是为提出问题的临床医师或研究者设计的，这些问题包括“激光疗法防止失明的证据是什么及其效果怎样？有微白蛋白尿的患者患糖尿病肾病的风险有多大？高血糖的程度是心脏病的一个危险因素吗？”。像这样，会发现很多描述诊断试验的分析调查、预后相关危险因素的队列研究及各种治疗的随机试验的文献。虽然尽量做到全面，但肯定此中描述的证据并不代表文献搜索无遗漏。作者辨别那些支持他们结论的相关引用文并对引用证据的质量进行分级，以提供有力的结论，这些结论总结在每章篇末。

鉴于此，本书不是对糖尿病的全面综述。糖尿病领域有很多关于病理生理学和生物化学的优秀综述和教科书，本书没有对此再赘述。另外，本书不是临床实践指导方针的纲要，也不应该用于指导临床实践。但是它可以用于评价临床指导方针或帮助制定一个新的指导方针，但本书提到的“循证”只代表指导方针发展过程中的一个因素。最后，因为本书内容涵盖的是当代糖尿病治疗的范围，很明显读者会发现在许多当前可行的循证证据上有很多漏洞。只要有可能，通过引用证据的低等级或对所讨论题目的经验方法的描述来确定和反映明显证据的缺乏。

希望我们的方法有助于辨别作为当前临床实践基础的证据的优劣，使来自研究的证据与患者的情况及愿望之间达到最佳配合。我们还希望，这将鼓励更多的糖尿病最佳治疗的研究和调查，这样才能最终减少或消除与糖尿病相关的卫生负担。

Hertzel C. Gerstein
R. Brian Haynes

目 录

循 证 医 学

第 1 章	什么是循证医学?	1
第 2 章	什么是预后?	6
第 3 章	如何选择和应用诊断性试验?	13
第 4 章	如何解决具体问题,并将循证医学应用于实践.....	22
第 5 章	循证临床实践指南	43

糖尿病的定义和重要意义

第 6 章	什么是糖尿病?	56
第 7 章	成人糖尿病的短期临床后果	62
第 8 章	儿童和青少年糖尿病的诊断和短期临床后果	98

糖尿病的病因学分类

第 9 章	什么是 1 型糖尿病?	114
第 10 章	什么是 2 型糖尿病?	137
第 11 章	什么是妊娠期糖尿病?	149

预防和糖尿病筛查

第 12 章	糖尿病的早期检测和预防	167
--------	-------------------	-----

降低血糖水平的策略

第 13 章	教育和居家血糖监测	188
第 14 章	2 型糖尿病的减重治疗	225
第 15 章	治疗 2 型糖尿病常用的口服降糖药	245
第 16 章	矿物质、维生素、纤维素及中药在高血糖治疗中的不同作用	261
第 17 章	1 型和 2 型糖尿病胰岛素治疗	286
第 18 章	妊娠期糖尿病的治疗	305
第 19 章	老年糖尿病的治疗	329
第 20 章	低血糖	338

糖尿病远期并发症

第 21 章	眼部疾病	352
--------	------------	-----

第 22 章	肾脏疾病	382
第 23 章	周围神经性病变	414
第 24 章	心血管疾病	435
第 25 章	糖尿病患者的足部并发症:足部溃疡与截肢.....	460
第 26 章	糖尿病相关性肌肉骨骼损伤的风险因素以及分类	467
第 27 章	勃起功能障碍	475
第 28 章	糖尿病与消化系统	489

提 供 护 理

第 29 章	提供糖尿病患者护理	510
--------	-----------------	-----

循证医学

第1章

什么是循证医学？

摘要

循证医学是指将从临床研究中得到的最佳证据明确地、审慎地、公正地应用于患者的个体化管理中。本书为糖尿病保健治疗学引入循证医学概念,重点对支持糖尿病的诊断、预后、危险评估、管理的参考文献等临床证据进行论述,寻找“循证医学证据”,确定证据分级或推荐强度,并引用文献佐证,并将这些信息与从临床个体患者获得的证据相结合以期待改善糖尿病患者的结局。

引言

糖尿病是一种极为常见,但却复杂而严重的慢性疾病,同时也是其他慢性疾病(通常指糖尿病的慢性并发症)的高危因素,这无论在发达国家还是发展中国家都是影响人类健康的重大疾病,其对目前和将来的影响是发人深省的,有利的一面是大量的新增糖尿病患者为临床研究提供了丰富资源,但是患者太多也使研究受到很多负面影响,因此对糖尿病的相关研究提出了更高的要求,这也是编写本书的目的所在。

本章描述了本书通篇采取的方法,并以其作为理论依据,问题如下:

1. 什么是循证医学?
2. 为什么重点论述循证糖尿病治疗?
3. 证据是怎样建立并分级的?

什么是循证医学？

当代研究中有大量证据是关于糖尿病管理的。本书力从1型、2型糖尿病及其并发症的诊断,预后,发病风险,预防和治疗等各方面收集证据。“卫生保健研究”是关于临床应用研究中对疾病预后、诊断、预防和治疗的研究,而不是建立在应用研究之上的基础和初级临床研究,这并不是对基础研究的轻视,而是应用研究显然有必要建立相关学科的研究(包括生物学,生理学,机械学,病理生理学等),虽然基础研究为临床决策提供了支持,但是不能说明用诊断性试验是比别的方法好或者不好,不能用来评估患病个体或普通人群中的发病率及不良患病结局的风险,也不能评估对来自临床或社区典型病例实行临床干预的效果,这种认识只有从实践中获得,从临床研究中解答这些问题。这样的研究正是“循证医学”的研究,即“从临床治疗研

究中,负责慎重的寻找最合适的证据对患者实行个体化管理”^[1]。

为什么重点论述循证糖尿病治疗?

本书努力将临床保健研究中得到的重要证据应用到临床实践领域中。这种转换对今天的患者产生了显著的效益,因为作为过去 20 年来具有里程碑意义的研究已经证明,糖尿病患者 in 生活质量、发病率以及成本保留的干预措施等方面收到前所未有的益处,但不幸的是,关于糖尿病的治疗质量的研究^[2]揭示了在充分利用现有的知识情况下做出的治疗与大多数糖尿病患者实际接受的治疗之间存在巨大的差距,其中原因繁多复杂^[3,4],这将在第 5 章中将进一步讨论,这其中最重要的原因之一是临床医师的进步难以跟上不断发展的科学实践。当然,如书中所述,糖尿病患者治疗是复杂的,从加强血糖控制,降低血压,血脂到有效治疗相关并发症,包括心血管疾病,眼部疾病,神经系统疾病,肾脏疾病,糖尿病足。然而,针对临床的不同情况,有的治疗方案同糖尿病的治疗相矛盾(如某些药物可升高血糖),或有不良反应从而妨碍其在患者个体的使用。不能指责临床医师和病人不知如何掌握错综复杂的糖尿病治疗,也不要怪罪他们不了解不断更新的新进展,毕竟,根据一个人临床实践中获得的知识构成,几乎不可能始终如一地遵守每一条治疗指南。

本书为读者提供了循证医学的指南,书中囊括了目前关于糖尿病治疗最有力的证据,并且以建立循证证据的方法,来总结临床实践的要点内容;并依据证据强度将其进行分级,使之明确的支持引文。这样,读者就可以独立地判断作者对疾病做出的诊断,预后,治疗等方面的价值。本书不仅是为临床医师和研究人员而编写的参考用书,而且还可以为糖尿病患者对自身进行评估和管理提供一些指导。

不能用从研究中得到的证据直接做出结论,也不能从临床医师和患者中直接做出结论,实际临床判断和做出决断必须在与科研证据和考虑众多元素的建议相平衡的情况下,包括临床情况和患者自己的愿望和考虑(图 1-1)。在对患者做临床评估时,医生结合病史、体格检查、诊断实验、社会因素、合并症情况及其他因素,依据自己的经验对证据进行收集和分析。医师必须保证将患者的愿望和顾虑在决策及判定结果中考虑进去。没有任何一个医生在进行糖尿

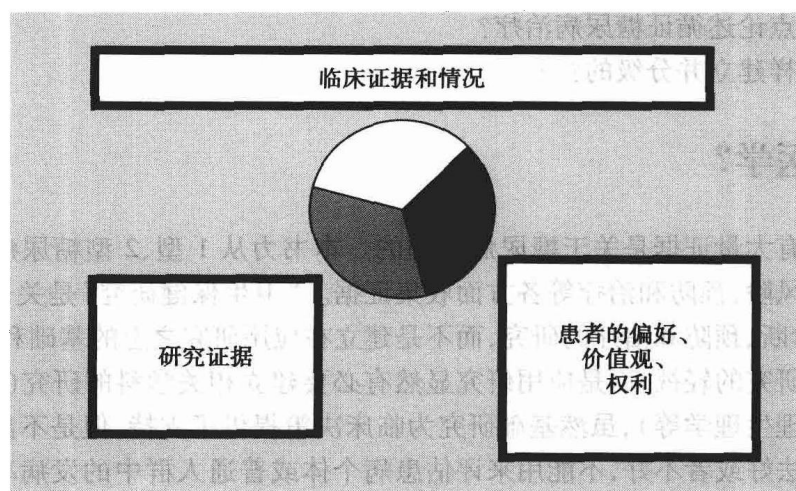


图 1-1 临床评估和决策

病治疗时不重视患者的临终遗言,在决策中如不考虑进来会不可避免的漏掉相关信息,因此,证据这个定义包括来自研究的证据(外部证据)和来自患者本身的证据(内部证据)。

证据是怎样建立和分级的？

从有关糖尿病及其保健治疗的研究中收集证据堪称是一大壮举。但事实上(如果是的话),这样的壮举将有悖于这本书的撰写用意,即使得从研究得到的最佳证据不能与临床评估和决策之间相互沟通。因此,在以下章节中将讲述最佳证据是如何处理重要的临床问题的,包括如何确定临床诊断,估计预后和风险,如何进行糖尿病的预防、治疗及处理其慢性并发症。

在检索文献时,作者访问了若干研究摘要数据库,均明确符合科学价值和临床相关性标准^[5],还检索了 MEDLINE 和其他相关的数据库和研究网站,包括美国糖尿病协会([www. diabetes. org](http://www.diabetes.org)),加拿大糖尿病协会(www. diabetes. ca),以及糖尿病,消化道和肾脏疾病研究所(www. niddk. nih. gov)。

作者还提供了循证信息的证据质量的评价标准,这些标准是以加拿大高血压学会^[6]和加拿大糖尿病协会^[7]定期更新的临床实践指南为基础的。这些标准在表 1-1 列出,在以下关于糖尿病预后、诊断、治疗等章节中将有详细论述。

表 1-1 根据临床推荐强度确定的证据分级

等级评定系统把重点研究疾病管理,诊断和预后,发病风险的文献分类,如下所述。	
疾病管理(治疗和预防)证据分类	
一篇论文中存在很多证据分级方法,虽然在细节方面有不同之处,但相同的是均把研究证据定位较高水平,这会尽可能地减少偏差以及使结论具有较强的可信性。以下是对证据分级简要合理的概括。	
证据分级	
Level 1A	大样本随机对照试验的系统综述或 Meta-分析 系统综述是通过提出一个新问题整合处理以前研究结果的一种方法,包括查找文献、检索、严格评价、分析证据及整合处理结果。 Meta-分析是一种统计学方法,将大量的试验结果数值进行结合,对治疗效果得出更加精确的评估,并监测出有效的治疗方法,这种治疗方法在以前小样本试验中没有统计学意义。 对于一个综述分级的标准(以便于能够用于支持指南)包括:①全面检索证据;②选择文献时避免偏见;③每篇文献可靠性的评估;④通过资料和恰当的分析支持结论,从而证明干预措施的有效性。 因为随机对照试验的系统综述将所有研究结果进行整合,所以治疗效果评估更加有说服力。
Level 1A	大样本随机对照试验有足够的力量回答这个问题 对于能够解答一个具体问题,对临床终极点有阳性统计结果的随机、安慰剂对照试验(RCT)被划为这个级别。这个结果在临床上也有重要性。 阴性 RCT(不支持测试干预治疗结果)如果样本量足够大能够排除临床相关的影响(例如,如果Ⅱ型错误很小,研究者能够确信阴性结果不是一个错误结果,是真实结果的估计),也被列为此级别。判断是阴性结果还是错误结果最简单的方法是看围绕相对危险或相对危险下降(作为1-相对危险计算)的可信区间。如果这个试验是阴性的,围绕相对危险度(或优势比)的可信区间包括1。如果95%可信区间上限<1.2或下限>0.8(如相对危险度下降被报告,这个数分别为<20%或>-20%),这个试验将已经不可能忽略20%的相对危险度下降(或增加)(95%可信),并且将定位1级水平。这明显是一个随意的、保守的切割值。虽然一些人认为相对危险下降<20%不应该被忽略,并且如果研究不能检测此值,那么这个研究分级应该低于1,但是现在许多研究并没有检测低于15%~20%的差异。

Level 1B	非随机临床试验或队列研究的权威性的结果 很少类型包括这样的研究,该研究中所有患者均从对照组中淘汰,相继一些或全部进入试验治疗组(例如,对坏疽进行截肢术)。
Level 2	随机对照试验或 RCT 综述不符合 Level 1 标准 没有充足的能力排除一个临床重要的结果,但是显示了这种排除趋势的 RCT 定位此级别。一个典型的例子是 1 型糖尿病患者接受强化治疗预防冠心病(来自糖尿病对照和并发症试验)。有统计学意义结果的随机试验如果没有临床重要性或没有可重复性,也不能定位此级别。
Level 3	非随机对照临床试验或队列研究 是指在这个研究中接受治疗组与同期未接受治疗组(不包括因不适合治疗而放弃治疗的患者)相比较。典型例子为糖尿病吸烟者对比糖尿病非吸烟者发生心肌梗死的 5 年危险性研究。
Level 4	其他研究设计和证据,包括意见一致的资料等
诊断研究的证据分级	
Level 1	a. 试验结果的独立解释(没有诊断或“金标准”结果) b. 诊断标准的独立解释(没有试验结果资料) c. 选择可能存在疾病的患者(没有意识到患有疾病) d. 试验和诊断标准可重复 e. 至少 50 个患者有疾病,50 个患者没有疾病
Level 2	满足 Level 1 的 4 条标准
Level 3	满足 Level 1 的 3 条标准
Level 4	满足 Level 1 的 2 条或更少标准
预后或危险性研究的证据分级	
Level 1	a. 有变量因素(例如微蛋白尿)而无变量结果(蛋白尿)的患者在起始队列时已经被选入。 b. 可复制的选入或排除标准 c. 随访样本量至少达 80% d. 对于外部预后因素进行统计学校正(混杂设计) e. 结果测量可重复
Level 2	标准 a 加上 3 个其他标准
Level 3	标准 a 加上 2 个其他标准
Level 4	标准 a 加上 1 个其他标准

如果读者认为本书对重要证据有遗漏或曲解,或认为所给信息不确切,应及时与作者或编辑联系。最后,着重说明本书的用意:本书可能仅仅是暂时能供您使用,糖尿病保健的快速发展可能会使本书提供的证据过时。但是有些汇总临床相关证据的相关网站和资源是定期更新的,这些都是重要的信息来源,可弥补本书不足之处。

参 考 文 献

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JA, et al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.
2. Weiner JP, Parente ST, Garnick DW, et al. Variation in office-based quality. A claims-based profile of care provided to Medicare patients with diabetes. JAMA 1995;273:1503-8.
3. Haynes RB, Sackett DL, Gray JAM, et al. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. ACP J Club 1996;125:A14-6; Evidence-Based Medicine 1996;1:196-8.
4. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, et al. Transferring evidence from research into practice: 4.

Overcoming barriers to application. ACPJ Club 1997;126:A14-6; Evidence-Based Medicine 1997; 2:68-70.

5. Purpose and procedure. ACPJ Club 1999;131:A15-6.
6. Feldman RD, Campbell N, Larochelle P, et al. Task Force for the Development of the 1999 Canadian Recommendations for the Management of Hypertension. Can Med Assoc J 1999;161:S1-21.
7. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. Can Med Assoc J 1998;159(Suppl 8):S1-29.

5

第 2 章

什么是预后？

前言

以一个近期诊断为 1 型糖尿病的 20 岁女性为例。通过互联网搜索,她已对糖尿病的一些相关知识有了一定的了解。此次就诊她有几个关于糖尿病及其可能出现的并发症的疑问需要医师来解释。她的母亲也是位糖尿病患者,刚刚接受了视网膜激光手术,并且患有肾衰竭,她想知道是否她的预后也是如此。无论是在与患者、同事的交往中,还是在自己的工作中,临床医师都要经常考虑预后方面的问题。

预后是指疾病可能发生的后果和这些后果发生的可能性。这些知识可以帮助患者或者医师了解疾病的后果,并且可以为疾病的诊断和治疗制定指南。例如:医师要不要给糖尿病患者进行微量白蛋白尿检查?一个有微量白蛋白尿的糖尿病患者要不要接受血管紧张素转换酶抑制剂治疗?

几种类型的研究给特定疾病的患者或有危险因素的个体的预后提供了信息。队列研究(研究者随访一组或几组研究对象一段时间,观察相关结果)是研究预后问题的最好的设计方法。虽然受试者不能代表某种疾病的整体,但是随机临床试验也可以作为预后信息的来源(因为它们通常包含详细的基础数据)。病例对照研究(研究者通过检测病例组有的暴露因素而对照组没有的暴露因素来回顾性地确定影响预后的因素)对于那些并发症少或者需要长时间随访的疾病来说是非常有用的。然而,由此得出结论,其推论的可靠性是有限的,因为可能存在选择和测量偏倚。

医师经常要为某一患者判断预后。临床文献经常报道患同种病不同亚群的患者有不同的预后。因此,通过观察某一患者的特有表现,有时可以更精确地预测其发生某些并发症的独有概率。例如:有 2 型糖尿病合并微量白蛋白尿的患者发生微血管和大血管并发症的风险就很高^[1,2]。

预后相关因素

预后因素包括与疾病结果相关的人口学(如年龄、性别、社会经济状况)、疾病类型(如 1 型或 2 型糖尿病)以及并发症(如糖尿病患者同时患有高血压或高脂血症)等因素。预后可以较好(如存活)或较差(发展为肾衰或致盲)。预后因素不一定是病因(实际上,预后因素常不是病因),但其必须与疾病发展至某一结果密切相关,并可用来预测结果。例如:尽管轻度的低钠血症不会导致患者死亡,但血清钠是充血性心力衰竭的一个重要预后指标(充血性心力衰竭患者,若有低钠血症,其死亡率高于血清钠正常者)^[3]。

危险因素与预后因素的区别在于它们是个个人行为或生活方式、环境接触、先天性或遗传特质等那些和健康相关的状况^[4]。例如:吸烟是肺癌的重要危险因素,但肿瘤分期才是肺癌患者最重要的预后因素^[5]。

危险因素可以是连续的(如高血压患者发生卒中的危险性与血压升高的程度直接相关)^[6],也可以是不连续的(如有糖尿病的高血压患者比没有糖尿病的高血压患者发生心血管疾病的风险要大)^[7]。各种危险因素可以同时出现在某些患者身上从而对疾病的发展产生协同效应。比如,相当高比例的高血压患者存在高脂血症、糖耐量异常并且还是吸烟者^[8]。此外,随着危险因素的增多,心血管疾病的致死率增高。芝加哥心脏病协会检测中心的高血压女性患者,如果她们的危险因素只有高血压,则其发生心源性死亡的相对危险度是2.2,如果再合并高脂血症其相对危险度是3.7,如果患者再抽烟,那么此风险会增加至8.9^[9]。虽然有些危险因素是无法改变的(如年龄和性别),但是对其他危险因素的治疗可以改善预后。例如,服用降压药的确能够减少卒中、心肌梗死、肾衰竭的发生率^[10]。

风险估计用于单个患者并不精确。因此,评价风险的多变量分析式应运而生^[11-13],它能够区分处于高风险和低风险亚群的患者间心血管事件的发生的差别^[14]。然而,这些风险评价工具无法确切判断具体患者的危险等级。随着计算机支持技术的发展和人们对基因与环境接触之间相互作用了解,我们对于个体的风险预测能力可能会有很大的提高。在此之前,严格地评价运用本书中所列举原则的风险评估工具是很重要的。

群组预后相关研究的证据评估

面对预后问题时,临床医师应该从哪里寻找答案呢?传统上,他们一般求助于教科书或者当地的专家^[15]。传统的教科书在印刷的时候就已经过时了^[16],不可能提供最新的证据来帮助我们回答这些问题。然而,新一代教科书(如本书)产生了,这类教材致力于为重要的临床问题提供相关答案,并对支撑答案的证据进行汇总、分类且给予相应的级别。过去临床医师和方法学家合作来制定证据的级别,此级别用来评估和解释从预防^[17]和治疗^[18]措施获得的证据。制定这些系统,需要确定特定的科学方法来使研究结论的有效性最大化并对各种研究类型进行等级划分。表2-1列举了本书中所用的证据分级方法,可用它描述与预后相关的文献。

表2-1 预后相关文献中证据的分级

1 级	A. 已征集起始群组,患者有欲研究的不适症状但无相应疾病 B. 包含和排除标准的一致性 C. 至少对80%的受试者随访 D. 对额外的预后相关因素(混杂因素)进行统计学校准 E. 判断标准的一致性
2 级	符合以上标准(A)及4项其他标准中的3项
3 级	符合以上标准(A)及2项其他标准
4 级	符合以上标准(A)及1项其他标准

医师评估从某一预后研究获得的证据时,可以采用制定证据等级时所用的准则。别处^[5,19]也出版了一些指南,用于评估与预后相关的证据的有效性、重要性和适用性。

是否在病程中的同一时刻征集了某一特定的、有代表性的患者样本?

最理想的情况是,某一预后研究包含了所有患有欲研究疾病的患者,且从疾病一发生就开始进行研究。遗憾的是,这不可能做到。因此有必要从定义疾病和征集受试者这两方面来确

定报告结果与理想状况的相符程度。如果该研究所用的个体能代表整个人群(并反映疾病谱),那它就能令人放心。

从疾病进展中的哪一时刻开始对患者进行随访呢?表2-2中的指南告诉我们要“尽早”,即指初始队列(在疾病早期被征集来的一群患者),但医师可能需要疾病后期与预后相关的信息。因此,能在疾病的各个时间点征集患者的研究可能会提供有用的信息。然而,如果在疾病的不同时间点观察群组中的不同患者,那就不容易解释结果发生的相对时间。例如,有一旨在观察糖尿病患者肾病发展情况的研究,其研究对象有些刚被诊断为糖尿病,有些则患糖尿病10年或更久,对这些患者一起分析,其结果将难以解释。理想的队列中受试者都处在同一疾病的相近阶段。

对患者的随访时间是否足够长? 随访是否完整?

进行研究的理想随访期要持续到每位患者康复或出现某一其他预期结果或这段观察时间对医师或患者具有临床意义。如果随访时间短,出现预期结果的患者可能很少,这就难以为患者提供有用信息。

因无法取得联系而不能继续随访的患者越多,对出现结果的风险估计就越不精确。患者过于虚弱(或健康)而不能接受随访或患者已死亡,这些情况都可导致研究对象的丢失,如果不能记录这些丢失现象,研究的有效性就会受影响。然而,有时随访过程中的丢失现象不可避免且与预后无关。一项分析表明,这些丢失的患者和继续接受随访的患者在基础人口统计状况方面近似,这让我们或多或少放心了一些,毕竟某些类型受试者的丢失不是选择性的,但这一分析受限于那些在基准水平衡量的性状。调查者无法控制未经测量的性状,这些性状在判断预后时可能会显得重要,它们在丢失的受试者中可能更加普遍存在或更少。因此,多数再版的循证杂志要求至少80%的随访率来保证预后研究的有效性。

运用判断准则时,(研究人员)是否知情?

一项描述预后的研究有多个关键部分,这包括将确切的标准应用于每个结果、讨论如何运用这些标准,同时还要证明,研究人员应用这些标准时,对预后相关因素并不知情。如果要用某一判断来评估研究结果,不能让研究人员了解部分情况,这一点很关键,因为熟悉情况的调查者认为某一群体里的某一(某些)特征在判断预后方面比较重要,因此与其他个体相比,他们可能会更努力地在这一群体中寻找研究结果。如评估原定用于所有患者和(或)评估内容是确定的,如评估总死亡率,可能就不需要“屏蔽”。然而要判断死亡的根本原因比较困难,它要求研究人员对是否处在危险因素一无所知,以确保判断结果不偏不倚。

如果发现预后不同的亚群,是否已对重要的预后相关因素进行校准? 是否对独立的测试组进行了证实?

如果某一研究表明每一组患者的预后与其他组不同,那就要确定是否已对已知的预后相关因素进行了调整,以确保对亚群的预测不会因这些因素而失真。然而,即使做到了这些,某一预后相关因素的初次风险可能是不同预后患者间这一因素分布几率不同所造成的。因此,若在某一初始患者群体中发现某一变量是预后相关因素,可将这一群体视为训练组或假设促成组。事实上,如果调查者要在同一组数据中寻找多个可能的预后相关因素,在只有几率起作用的条件下,他们可能会发现几个。因此,最理想的情况是,用从另一个独立群组(即测试组)