

Investigation on the Application of Metformin in Elderly Diabetic Patients

Yongyu Dai^{1*}, Tong Chen², Lifang Zhang², Xuejuan Zhang², Jietao Zhang^{2#}

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Email: 296276429@qq.com, #qdszjt163@163.com

Received: May 25th, 2020; accepted: Jun. 11th, 2020; published: Jun. 18th, 2020

Abstract

Objective: To provide rational references to the treatment for diabetes, survey the usage of metformin of application under different levels of kidney function among elderly Type 2 Diabetes (T2DM) patients in a general hospital. **Methods:** Determine the usage of metformin among patients in combination with related guides by retrieving the information of hospitalized elderly patients with T2DM from April, 2012 to June, 2019, extracting one patients' age, sex, the inpatient department and application of Serum creatinine (Scr), Hemoglobin A1c (HbA1c) and metformin and calculating the average of glomerular filtration rate (EGFR) with the help of the hospital information system (HIS). **Results:** 1) Among the 16,550 elderly T2DM patients with complete data collection, 1,117 has unreasonable usage of metformin, accounting for the rate of 9.59%. Among them, 347 (2.10%) do not stop taking the metformin in time, and 770 (4.65%) do not adjust the dose in time. 2) Among the 1,117 patients with unreasonable usage of metformin, 384 are males (34.38%) and 733 are females (65.62%), and the average age was (75.92 ± 6.62) years old. Among the samples, 198 cases have Scr within the normal range but eGFR is less than 45 ml/(min·1.73 m²), accounting for 17.73%. And 762 cases (68.22%) have Scr within the normal range but eGFR is 45 - 60 ml/(min·1.73 m²). 3) Among the departments on unreasonable usage of medicine, the top one is cardiovascular department, the rate accounting for 26.95%, followed by endocrinology, general medicine, neurology, health care, emergency and severe diseases, and nephrectomy, with a cumulative composition ratio of 91.79%. **Conclusion:** There is unreasonable usage of metformin in elderly diabetics in general hospitals. The renal function should not be just judged by blood creatinine. Various measures should be taken to promote the development of reasonable drug use.

Keywords

Metformin, Renal Function, Elderly Patients with Diabetes Mellitus, The Rational Use of Drugs, Investigation

*第一作者。

#通讯作者。

二甲双胍在老年糖尿病患者中应用的现状调查

代泳宇^{1*}, 陈 瞳², 张利方², 张雪娟², 张杰涛^{2#}

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院全科医学科, 山东 青岛

Email: 296276429@qq.com, #qdszjt163@163.com

收稿日期: 2020年5月25日; 录用日期: 2020年6月11日; 发布日期: 2020年6月18日

摘 要

目的: 调查某综合医院老年2型糖尿病(Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)患者, 在不同肾功能水平下二甲双胍实际应用情况, 指导合理用药。**方法:** 利用医院医疗信息管理系统(HIS系统), 调取该院2012年4月至2019年6月住院的老年T2DM患者病例, 提取该患者年龄、性别、住院科室、血清肌酐(Serum creatinine, Scr)、糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)及二甲双胍的应用情况, 计算患者平均肾小球滤过率(Epidermal growth factor receptor, eGFR), 结合相关指南判断患者的二甲双胍应用情况。**结果:** 1) 共收集资料齐全的老年T2DM患者16550例, 1117例存在二甲双胍使用不合理, 不合理用药率9.59%, 其中347例(2.10%)未及时停药, 770例(4.65%)未及时调整剂量; 2) 1117例不合理用药患者中, 男性384例(34.38%), 女性733例(65.62%), 人均年龄(75.92 ± 6.62)岁。其中Scr位于正常值范围内, 但eGFR小于45 ml/(min·1.73 m²)共198例, 占17.73%。其中Scr位于正常值范围内, 但eGFR 45~60 ml/(min·1.73 m²)共762例, 占68.22%。3) 用药科室不合理分布中, 心血管内科居首位, 占26.95%, 其次为内分泌内科、综合内科、神经内科、保健科、急诊与重症、肾病科, 累计构成比在91.79%。**结论:** 综合医院老年糖尿病患者中存在二甲双胍用药不合理现象, 用药时应避免单纯根据Scr来判断肾功能状况, 应采取多种措施共同促进合理用药发展。

关键词

二甲双胍, 肾功能, 老年糖尿病, 合理用药, 现状调查

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

二甲双胍作为治疗 T2DM 的一线用药, 临床应用 60 余年, 具有降低血糖、保护心血管、调节肠道菌群、治疗自闭症等多种作用[1] [2] [3] [4] [5], 临床获益明显。若无禁忌症, 二甲双胍被推荐作为治疗 T2DM 的首选和全程药物[1]。然而, 二甲双胍应用并非百无禁忌。随着肾功能下降, 二甲双胍会显著降低血清碳酸氢盐水平, 增高代谢性酸中毒风险[6]。指南明确要求, 中度肾功能受损时, 二甲双胍应根据肾功能进行药物剂量调整。本研究通过对 2012 年 4 月至 2019 年 6 月, 该院老年 T2DM 患者的二甲双胍实际应用情况进行分析, 旨在探究真实世界中用药情况, 促进患者合理用药, 指导医疗决策。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

2.1.1. 入组标准

2012年4月至2019年6月该院老年T2DM住院患者16,550例,纳入标准:患者年龄 ≥ 65 岁;出院诊断为2型糖尿病;年龄、性别、住院科室、Scr、HbA1c及二甲双胍的用药时间、剂量、频次、停药时间等指标齐全。

2.1.2. 排除标准

其他影响肾脏功能的疾病:如急性肾损伤、系统性红斑狼疮、流行性出血热、多发性骨髓瘤等疾病。

2.2. 研究方法

利用 HIS 系统调取相关数据;应用 CKD-EPI 公式[7],用 Scr 来计算 eGFR,具体为: $eGFR = a \times (Scr/b)^c \times 0.993^d$,其中 a 值女性为 144,男性为 141; b 值女性为 0.7,男性为 0.9; c 值:女性 $Scr \leq 61.89 \mu\text{mol/L}$, c 值为-0.329,男性 $Scr \leq 61.89 \mu\text{mol/L}$, c 值为-0.411,女性或男性 $Scr > 61.89 \mu\text{mol/L}$, c 值为-1.209; d 值为年龄。根据中华糖尿病学会(CDS)、美国糖尿病学会(ADA)等糖尿病诊疗标准推荐[8] [9],二甲双胍需根据 eGFR 水平调整剂量,具体原则如下: $eGFR \geq 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 正常使用, $eGFR 45 \sim 59 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时调整剂量, $eGFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 时禁用。本次研究以入院后第一次测定 Scr 为标准(正常检测值: $31 \sim 132 \mu\text{mol/L}$),观察测定肌酐后 1 天内二甲双胍应用情况,是否及时调整剂量或停药情况。以下情况均视为不合理用药:① $eGFR < 45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 未停用;② $eGFR 45 \sim 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$,未调整原有方案,或总剂量超过 1500 mg/d 。

2.3. 统计方法

采用 SPSS 24.0 软件,对上述变量行正态分布检验,进行描述性分析。同时计算二甲双胍不合理使用情况、不合理用药科室及科室的累计构成比,进行帕累托图绘制分析。

3. 结果

3.1. 临床及生化特征

16,550 例老年 T2DM 患者中,男性 7931 例(47.63%),女性 8619 例(52.37%),人均年龄为 (74.46 ± 7.13) 岁,平均住院天数为 (10.70 ± 7.28) 天,平均 HbA1c 为 $(7.94 \pm 1.73)\%$,平均 Scr 为 $(101.64 \pm 100.22) \mu\text{mol/L}$,平均 eGFR 为 $(75.72 \pm 35.32) \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 。

3.2. 二甲双胍使用情况

16,550 例老年 T2DM 患者中,共有 7869 名患者使用二甲双胍,用药比占 47.55%。1117 例存在不合理用药问题,不合理率为 9.59%。其中 347 例(2.10%)未及时停药,770 例(4.65%)未及时调整剂量。

3.3. 不合理使用患者肌酐及 eGFR 分析

1117 例不合理用药患者中,男性 384 例(34.38%),女性 733 例(65.62%),人均年龄 (75.92 ± 6.62) 岁。其中 Scr 位于正常值范围内,但 $eGFR 45 \sim 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 共 762 例,占 68.22%。Scr 位于正常值范围内, eGFR 小于 $45 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 共 198 例,占 17.73%。

3.4. 二甲双胍不合理用药科室分布及累托帕图

不合理用药科室分布方面，心血管内科居首位，占 26.95%，其次以内分泌内科、综合内科、神经内科、保健科、急诊与重症、肾病科为主，累计构成比 91.79%，占主要因素(表 1、图 1)。

Table 1. The proportion and factor types of irrational drug use departments

表 1. 不合理用药科室的构成比及因素分型

科室	例数(n)	构成比(%)	累计构成比(%)	因素类型
心血管内科	301	26.95	26.95	A
内分泌内科	215	19.25	46.2	
综合内科	202	18.08	64.28	
神经内科	109	9.76	74.06	
保健科	102	9.13	83.19	B
急诊与重症	73	6.54	89.73	
肾病科	23	2.06	91.79	C
呼吸内科	20	1.79	93.58	
消化内科	13	1.16	94.74	
心血管外科	11	0.98	95.72	
普通外科	10	0.9	96.62	
其他内科	9	0.81	97.43	
泌尿外科	7	0.63	98.06	
神经外科	7	0.63	98.69	
骨科	6	0.54	99.23	
肿瘤科	5	0.45	99.68	
血液内科	2	0.18	99.86	
耳鼻喉科	1	0.09	99.95	
妇产科	1	0.09	100	
合计	1117			

注：A 类为 0~80%；B 类为 80%~90%；C 类为 90%~100%。

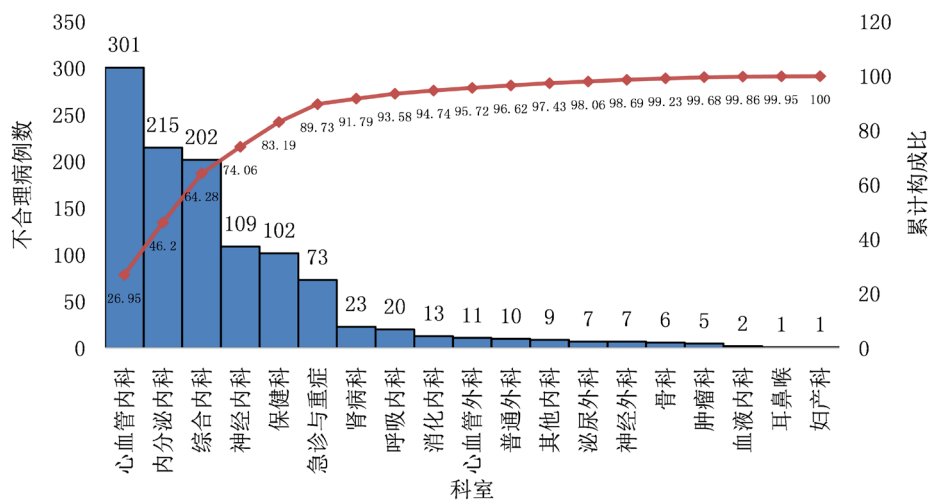


Figure 1. Distribution of irrational drug use departments
图 1. 不合理用药科室分布

4. 讨论

二甲双胍主要通过抑制肝糖异生, 从而降低空腹血糖[10]。服用二甲双胍的患者 T2DM 持续时间更短, 血糖水平更低, 肾功能衰竭发生率更低, 糖尿病并发症更少[11]。其主要以原型经肾脏排出, 对肾脏无损害, 可能具有保护作用。但对于肾功能减退患者, 二甲双胍的肾脏清除率下降, 血浆二甲双胍浓度升高, 可导致乳酸性酸中毒等不良反应发生, 危及生命。对于 65 岁以上的老年 T2DM 患者, 肾功能正常者二甲双胍仍是一线首选用药。既能达到良好降糖效果, 同时低血糖发生率较低。但对于已出现肾功能减退的老年 T2DM 患者, 需要定期检测肾功能, 并根据 eGFR 水平及时调整二甲双胍剂量[1]。西班牙研究显示, 20%~40%的 T2DM 患者存在中度至重度肾功能损害[12]。这需要我们在使用二甲双胍类似特殊药物时特别注重。

本次研究中, 我们发现二甲双胍用药占比为 47.55%, 侧面证实其作为 T2DM 一线用药, 临床应用广泛。另一方面, 存在 9.59%患者不合理使用二甲双胍, 超禁忌使用或未及时调整剂量。有研究者调查某院 1023 名肾功能不全患者用药情况, 发现 30.69%患者存在不合理用药情况, 其中抗菌药物居首位, 肾病科不合理用药问题最多[13]。临床常用药物不合理使用, 易对患者生命健康造成安全隐患, 其合理用药及药物安全性更值得关注。本次研究二甲双胍不合理用药方面, 约 85.95%患者 Scr 处于检测正常范围内, 但通过 CKD-EPI 公式计算, eGFR 已达到中度甚至更严重肾功能不全。我们推测大部分临床工作者可能单纯根据 Scr 来判断肾功能, 而忽视计算 eGFR 来指导二甲双胍使用, 当然不排除有计算 eGFR 后仍未按照指南要求使用的情况。

本次研究发现二甲双胍不合理使用比例较高, 国外亦然。一项西班牙研究发现[11], 35.3%的患者在存在严重肾功能衰竭(eGFR < 30 ml/(min·1.73 m²))情况下, 仍接受二甲双胍治疗。苏格兰的研究发现[14], 24.5%的 T2DM 患者超禁忌使用二甲双胍, 只有 25%的患者因肾功能损害而停止服用二甲双胍。一项来自美国的研究发现[15], 在存在严重肾功能不全或急性心力衰竭等绝对禁忌症情况下, 约 25%的患者仍使用二甲双胍。同样的研究表明[16], 意大利的 41%患者超禁忌症使用二甲双胍。合理规范二甲双胍的使用, 我国尚需大规模临床调查研究。

本次研究与国外研究相比, 二甲双胍药物不合理使用率低, 考虑存在以下原因: ① 国内外临床指南存在差异, 可能与民族、生活习惯及国情等因素有关。澳大利亚指南指出, 二甲双胍在 eGFR 小于 60 ml/(min·1.73 m²)时不需剂量调整。② 上述国外研究来自多个中心、多地区, 包括住院、门诊病人, 包括初级卫生保健中心及高级医疗中心, 每个医疗中心医疗水平、医务人员水平有所差异, 不合理使用率相对较高, 本次研究仅纳入某三甲医院住院病人, 医疗水平相对较高, 用药相对规范。③ 上述国外研究根据肝功能障碍、肾功能不全、乳酸酸中毒、急性心力衰竭等多个并发症来综合判定二甲双胍是否合理, 而本次研究仅纳入肾功能研究, 故结果有所差异。

该院的 T2DM 患者中, 二甲双胍的合理用药水平尚需提高。其原因可能有: ① 临床医师不予重视 eGFR 指标, 未结合患者性别、年龄、体重等指标计算 eGFR, 在血清肌酐测定值处于正常值范围内默认为肾功能正常, 从而指导药物使用。② 沿用患者住院前治疗方案, 未因 eGFR 变化而动态调节二甲双胍用药情况。③ 医务人员临床知识不熟练, 及临床药师、医疗系统等监管力度不够。④ 普通内科, 特别是心血管内科、内分泌内科等科室, 因就诊人数多, 疾病谱广, 用药情况复杂, 且合并高血压、冠心病、DM 等疾病的老年人占很大比例, 疏忽某些特殊药物的合理应用, 其不合理用药更有待规范。

为规范临床用药, 减少不良反应, 可采取如下措施: ① 加强临床医师、临床药师等医务人员用药知识培训, 针对肾功能不全患者, 应结合肾功能合理选择药物及调整用药剂量; ② 完善医院医疗信息管理系统, 加强临床用药的监督检查工作, 对特殊患者提出警示, 及时拦截不合理用药情况, 实现用药全程的监控预警。③ 对于类似二甲双胍等特殊药物, 各部门共同做好备案登记工作, 进行必要指标随访, 为下次合理给药剂量的调整提供参考。综上, 通过多方面、全方位措施, 为特殊患者的合理用药保驾护航[13]。

本研究具有一定的优势和局限性。主要的优势是我们使用了某三甲综合医院病历数据库, 该数据库数据真实、可靠, 能反映大量 T2DM 患者的真实临床记录。然而, 还存在一些不足。① 仅按 eGFR 来判断二甲双胍用药是否合理也存在一定的局限性。急性心力衰竭、酮症酸中毒、糖尿病高渗性昏迷、严重感染及缺氧疾病等同样是二甲双胍使用禁忌, 判断其是否合理应用, 应纳入研究。② 保证数据完整性同时, 未做到随机化。因心血管内科、内分泌内科、综合内科等科室就诊人数多, 糖化血红蛋白常规测定, 从而导致筛选后人数较其他科大幅增加, 患者基数大, 导致不合理用药比例增加。③ 该院为三甲医院, 医务人员临床知识较为扎实, 业务水平熟练, 用药尚规范, 但二甲双胍这一药物存在不合理比率大, 其他特殊药物是否用药合理性、其他较低级医院用药是否合理情况不得而知, 尚且需要大规模、多中心、多地区调查。

5. 结论

综合医院老年糖尿病患者中存在二甲双胍用药不合理现象, 用药时应避免单纯根据血肌酐来判断肾功能状况调整用药, 应采取多种措施指导合理用药, 同时需要更大规模调查研究真实世界中药物安全应用现状。

该研究获得受试者的知情同意, 及对隐私权的保护, 并通过医院伦理委员会审批, 不存在各方面的利益冲突。

参考文献

- [1] 母义明, 纪立农, 李春霖, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2018年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(3): 161-173.
- [2] Holman, R.R., Paul, S.K., Bethel, M.A., et al. (2008) 10-Year Follow-Up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **359**, 1577-1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
- [3] 陆付耳. 肠道及肠道菌群:糖尿病重要治疗靶点[C]//中国中西医结合学会内分泌专业委员会. 第十二次全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病、甲状腺疾病高峰论坛论文资料汇编. 中国中西医结合学会内分泌专业委员会: 中国中西医结合学会, 2019: 147-153, 146.
- [4] 钟洪雨, 王炼, 韩晓雨, 等. 二甲双胍治疗改善新生期 BTBR 小鼠海马神经发生缺陷[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(1): 1-8.
- [5] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 34-86.
- [6] Kuo, C.C., Yah, H.C., Chen, B., et al. (2015) Prevalence of Metformin Use and the Associated Risk of Metabolic Acidosis in US Diabetic Adults with CKD. *Medicine*, **94**, e2175. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002175>
- [7] Antonelli, I.R. (2006) Estimating Renal Function in Older People: A Comparison of Three Formulas. *Age & Ageing*, (2):2.
- [8] 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.
- [9] Anonymous. (2020) Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*, **43**, 77-88. <https://doi.org/10.2337/dc20-S007>
- [10] Kristoffer, F., Falk, H., Trine, N., et al. (2015) Disentangling Type 2 Diabetes and Metformin Treatment Signatures in the Human Gut Microbiota. *Nature*, **528**, 262-266. <https://doi.org/10.1038/nature15766>
- [11] Irene, R.T., Josep, F.N., Manel, M.C., et al. (2016) Noninsulin Antidiabetic Drugs for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Are We Respecting Their Contraindications? *Journal of Diabetes Research*, **2016**, Article ID: 7502489. <https://doi.org/10.1155/2016/7502489>
- [12] Vinagre, I., Mata-Cases, M., Hermsilla, E., et al. (2012) Control of Glycemia and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Type 2 Diabetes in Primary Care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*, **35**, 774-779. <https://doi.org/10.2337/dc11-1679>
- [13] 王利杰, 李继泉, 亢卫华, 等. 我院慢性肾功能不全患者合理用药情况调查及典型案例分析[J]. 中南药学, 2019, 17(1): 126-130.
- [14] Emslie-Smith, A.M., Boyle, D.I.R., Evans, J.M.M., et al. (2001) Contraindications to Metformin Therapy in Patients

-
- with Type 2 Diabetes—A Population-Based Study of Adherence to Prescribing Guidelines. *Diabetic Medicine*, **18**, 483-488. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00509.x>
- [15] Cheryl, H., Robb, M., Betsy, B., *et al.* (2002) Frequency of Inappropriate Metformin Prescriptions. *JAMA*, **287**, 2504-2505.
- [16] Calabrese, A.T., Coley, K.C., Dapos, S.V., *et al.* (2002) Evaluation of Prescribing Practices: Risk of Lactic Acidosis with Metformin Therapy. *Archives of Internal Medicine*, **162**, 434-437. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.4.434>