

成人 2 型糖尿病胰岛素临床应用中国专家共识

前言

糖尿病已成为严重威胁国人最重要的慢性非传染性疾病之一^{1、2}。但糖尿病控制状况在我国不容乐观，甚至与纵向比较血糖控制情况无显著改善³⁴。更进一步 2011 年公布现状调查显示口服药联合胰岛素治疗的患者 85% HbA1c 控制未达标 (<7.0%)⁵；而糖尿病相关治疗费用中约 80% 用于糖尿病并发症的治疗⁶。

众所周知，随病程进展，2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能逐渐恶化⁷。因而理论上，随病程进展，为取得血糖良好控制，大部分 2 型糖尿病患者最终需胰岛素治疗⁸。然而，由于社会、经济和心理因素，胰岛素使用不足和使用过度的情况在我国同时并存。因此，规范胰岛素治疗对于改善糖尿病管理、提高广大医护人员的临床实践水平具有重要意义。

目前临床应用的胰岛素包括动物胰岛素、人胰岛素及胰岛素类似物。其中，因人胰岛素具免疫原性低、长期使用安全可靠、效价比高等优点，应用最为广泛，在 2 型糖尿病血糖管理中作用突出。胰岛素类似物通过改变人胰岛素结构从而改变其药代动力学特性，可分为超短效胰岛素类似物和长效胰岛素类似物，因作用时间的不同，胰岛素类似物有其各自的特点，但其使用和剂量调整原则与人胰岛素基本相同。

1、合理选择胰岛素治疗时机

对于 2 型糖尿病患者而言，尽早启动胰岛素治疗能减轻胰岛 β 细胞的负荷，尽快纠正高血糖状态，迅速解除高糖毒性，改善胰岛素抵抗，保护甚至逆转残存 β 细胞功能⁹¹⁰。多项研究表明，亚裔人不仅胰岛 β 细胞胰岛素分泌储备能力较西方白种人低，而且糖脂毒性及氧化应激等对 β 细胞毒害作用亦更显著^{11、12、1314}。因此，中国 2 型糖尿病患者需更早启动胰岛素治疗¹⁵¹⁶。

对于胰岛素起始治疗的时机，不同学术组织的推荐有所不同（详见附录）^{17、18、19、20、21、22、23、24252627}。综合现有证据，本共识建议：即便无并发症/合并症的新诊断 2 型糖尿病患者，若糖尿病症状明显，且 HbA1c $\geq 9.0\%$ 可考虑起始胰岛素治疗²⁸²¹；在采用生活方式干预及两种或两种以上口服药物，但 HbA1c 仍 $\geq 7.0\%$ 的患者，可在原口服药基础上联合胰岛素治疗，亦可改为胰岛素单药治疗²⁷。但也必须指出，在积极使用胰岛素的同时，应合理使用胰岛素，避免过度应用。

2、综合考虑各种因素，制定胰岛素治疗方案

1) 胰岛素治疗方案的选择

目前对于胰岛素起始治疗尚无循证医学证据证实何种治疗方案更优，因而各权威学术组织推荐的胰岛素启动治疗方案不尽相同。多数国家和地区（ADA/EASD 联合共识、台湾糖尿病临

床照护指引、NICE临床指南、IDF欧洲指南)推荐起始使用基础胰岛素。若血糖控制不达标,可加用餐时胰岛素。本专家共识同意AAACE/ACE专家共识的意见,即基础胰岛素、预混胰岛素、基础一餐时胰岛素或餐时胰岛素一日多次注射、餐时胰岛素加二甲双胍这四种胰岛素方案中任一种均可作为起始治疗,并考虑到前已提到的亚裔2型糖尿病β细胞功能缺陷更为显著的特点,基础胰岛素或餐时胰岛素加黄腺脲类降糖药,甚或加用α糖苷酶抑制剂也可作为起始治疗。

总体而言,预混胰岛素治疗达标率更高,基础胰岛素治疗低血糖发生率相对较低^{29,30,31}。亚裔糖尿病患者中餐后血糖升高更常见^{2, 32},餐后血糖在血糖达标中的作用更显著³³。中国2型糖尿病防治指南(2010年版)指出²⁷,每日一次基础胰岛素或每日1-2次预混胰岛素均可作为两种口服药物联合治疗控制血糖不达标者的胰岛素起始治疗方案,如基础胰岛素或预混胰岛素与口服药物联合治疗控制血糖不达标则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗(基础胰岛素加餐时胰岛素或每日三次预混胰岛素类似物)。

2) 不同类别胰岛素的选择

目前用于临床的胰岛素包括动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物。由于潜在免疫原性等问题,动物胰岛素在大多数地区使用逐渐减少,人胰岛素和胰岛素类似物使用逐渐增多。人胰岛素与人体自身分泌的胰岛素结构完全相同,胰岛素类似物通过改变氨基酸分子序列而改变胰岛素药代动力学特性。短期研究表明,胰岛素类似物与人胰岛素相比,控制HbA1c的能力相似,但使用更方便,在减少低血糖发生的潜在危险方面胰岛素类似物优于人胰岛素,这一优势主要表现在1型糖尿病患者^{34、35}。目前尚缺乏胰岛素类似物对患者长期终点事件,如死亡率、糖尿病相关微血管和大血管并发症等方面的证据。多项荟萃分析显示^{36、37、38、39、40、41、42、43},在2型糖尿病患者中,胰岛素类似物在HbA1c达标率、胰岛素剂量、体重、日间低血糖、严重低血糖和副作用方面与人胰岛素相当,长效胰岛素类似物对夜间低血糖的改善优于NPH⁴⁴。

药物经济学已经成为评价临床治疗方案的重要手段之一。在选择2型糖尿病治疗方案时,应综合考虑控制医疗费用、患者病情及其支付能力等多方面因素。作为发展中国家,我国医疗资源仍相对匮乏,且糖尿病患者人数众多且增长迅猛,在为2型糖尿病制定胰岛素治疗方案时更应考虑以上诸多因素。人胰岛素经济、安全、有效,在2型糖尿病治疗中发挥重要的作用。正是基于成本和效益比基础上,《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2009年版)》亦对胰岛素的选择做出规定(附录4)。

3) 合理的药物配伍,避免药物不良反应的产生和叠加

单独使用胰岛素的主要不良反应是低血糖和体重增加。推荐采用胰岛素/口服药联合方案,以增加降糖疗效,同时减少低血糖和体重增加发生危险。

二甲双胍与胰岛素联用可减少体重增加，减少外源性胰岛素用量⁴⁶。在我国 α -葡萄糖苷酶抑制剂使用非常广泛，与胰岛素联用在有效改善血糖的同时，减少胰岛素使用剂量，减少体重增加的幅度和趋势^{46,47,48}。因此，在无禁忌症的各类人群中均可与胰岛素联用。

促泌剂的主要不良反应与胰岛素一致，同样是低血糖和体重增加，因此，除基础胰岛素外，不建议胰岛素和促泌剂的联合使用⁴⁹。

3、胰岛素治疗个体化

在中国，多数糖尿病患者居住在县以下及农村地区，经济、受教育程度、医疗保障及医疗水平等诸多影响血糖控制的因素差别极大。因此，临床医生在制定胰岛素方案、剂量调整和设定糖尿病血糖控制目标时除考虑病理生理因素即病情外，还必须考虑社会经济因素，社会经济因素的重要性在某些特定患者甚至超过病理生理因素。因此，应根据病理生理和社会经济因素的差异，统筹考虑安全性、可行性和科学性，制定个体化的治疗方案和血糖控制目标。

治疗目标

- 长期血糖控制目标：一般而言，以反映最近 2—3 月血糖控制情况的 HbA1c 为主要目标，兼顾空腹和餐后血糖达标。（具体可参照《中国成人 2 型糖尿病 HbA1c 控制目标的专家共识》，附录 3）。
- 短期血糖控制目标：一般住院患者，降糖治疗以即时血糖达标为主要目标。一般推荐 7.8—11.1mmol/L(140—200mg/dl)为宜，不建议给予强化降糖治疗。
- 特殊情形

对已合并心脑血管疾病或危险因素的 2 型糖尿病患者，或老年糖尿病患者，过于激进的降糖治疗策略可能对心血管系统产生潜在的危害，进而抵消或掩盖其心血管获益；降糖治疗本身所引起的低血糖是最值得关注的因素之一⁵⁰。越来越多的证据显示，对于缺血性心脏病患者，每一次严重低血糖事件均可能为患者带来致命性的影响^{51、52}。由于脑组织代谢的特殊性，卒中患者对低血糖的耐受性更低⁵³，应采取相对宽松的降糖治疗策略与目标值，避免低血糖的发生。

肾功能不全和尿毒症时肾脏对胰岛素的降解明显减少，同时胰岛素排出速率下降，胰岛素可能在体内蓄积，患者出现氮质血症即血液中的尿素氮达 9mmol/L(25mg/dL)以上、肌酐达 178 μ mol/L 以上时，应根据血糖的监测及时减少和调整胰岛素的用量，使血糖维持在正常范围内。胰岛素应优先选择短效、速效剂型，也可选择中效或预混剂型。

4、胰岛素治疗的教育与监测

在过去的十几年中，我国糖尿病防治事业取得了一定成效，但仍需看到，绝大多数患者血糖控制未能达标，血糖和代谢控制的现状与治疗指南的控制目标仍有较大的差距。糖尿病患者和医护人员均对胰岛素治疗存在诸多顾虑⁵⁴，这将不可避免地延误胰岛素治疗，从而增加患者罹患并发症的风险⁵⁵。同时，2011年发布的2型糖尿病患者糖化血红蛋白控制状况调查显示，口服药联合胰岛素治疗的患者85% HbA1c控制不达标 (<7.0%)⁶。因此，加强患者教育使其正确理解胰岛素和使用胰岛素，并对现有的胰岛素使用者加强管理尤为重要。

1) 加强患者教育

研究表明，与一般性护理相比，结构化的管理显著改善患者的血糖、血压和血脂达标情况，明显减少了患者死亡和并发症，增强患者的依从性，更好的管理糖尿病^{56、57}。NICE 临床指南推荐，对于所有使用胰岛素的糖尿病患者，原则上都应给予结构化管理，包括：结构化教育、持续的电话随访、定期血糖监测、低血糖及急性血糖波动的管理等。同时，最好的糖尿病管理是团队式管理，糖尿病管理团队的主要成员应包括：执业医师（基层全科医师和/或内分泌糖尿病专科医师），糖尿病教育者（教育护士），营养师，运动康复师，患者及其家属；必要时还可以增加眼科，心血管科，肾脏病科，血管外科，产科，足病和精神心理学等不同学科专业人士。通过多学科的专业合作可以明显改善疾病控制和治疗满意度，提高生活质量。

2) 自我血糖监测

自我血糖监测是指导血糖控制达标的重要措施，也是减少低血糖风险的重要手段。对于注射胰岛素的患者，必须进行自我血糖监测。监测的频率取决于治疗的目标和方式：①应用 MDI 或 CSII 的患者血糖在目标水平及其以上者，每天至少 3 次 SMBG；②注射胰岛素前或调整胰岛素泵入速度前要测血糖；③口服降糖药单用、口服降糖药+每日一次胰岛素，或每日一次胰岛素单用者，每天至少监测 2 次血糖（早、晚餐前）；④血糖达标者每天至少监测 1 次血糖；⑤血糖不达标者，应监测餐前和餐后 2h；⑥发生过低血糖、怀疑或有低血糖风险时，运动前或有低血糖症状时需要监测血糖；也可考虑检测凌晨 2AM 至 3AM 之间血糖；⑦疾病期间要更频繁监测血糖，一旦血糖 >250 mg/dl，需检测酮体；⑧新诊断 T2DM 监测 1 周空腹、餐前、餐后 2h 血糖，记录血糖趋势，每次复诊前做 1 周血糖记录。

基于以上，成人 2 型糖尿病胰岛素临床应用中国专家共识推荐如下：

1. 合理把握胰岛素启动治疗时机。新诊断 2 型糖尿病患者 HbA1c $\geq 9.0\%$ ，或合并严重并发症，或两种以上口服降糖药控制不能达到治疗目标者，启动胰岛素治疗。
2. 选择适宜的胰岛素初始治疗方案。
 - 基础胰岛素或预混胰岛素均可作为胰岛素起始治疗方案；

- 应结合患者病情、经济等各方面的因素综合考虑，选择对血糖控制的风险与益处、成本与效益和可行性方面进行科学评估，寻找较为合理的平衡；也应根据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2009年版）》的要求，选择使用疗效相当、但更经济的胰岛素。
- 3. 胰岛素的治疗方案及血糖控制目标应个体化，尤其要考虑患者的年龄、病程、心血管疾病等合并症。临床医生在制定胰岛素方案、剂量调整和设定糖尿病血糖控制目标时，应根据患者的具体情况进行个体化治疗。
- 4. 加强胰岛素使用患者的教育与监测。加强患者教育使其正确理解和使用胰岛素，并对现有的胰岛素使用者加强管理。通过多学科的专业合作和糖尿病教育、评估随访、定期血糖监测等全程管理，改善疾病控制和治疗满意度，提高生活质量。

附录 1: 已上市胰岛素种类及其特点

胰岛素种类	商品名	起效时间	达峰时间	持续时间	特点
速效					
谷赖胰岛素 Insulin Glulisine	Apidra	5-15 min	30-90 min	3-5 h	餐前 0-15min 或餐后 15min 内注射;
赖脯胰岛素 Insulin Lispro	优泌乐	5-15 min	30-120 min	3.5-4.75 h	有效控制餐后血糖;
门冬胰岛素 Insulin Aspart	诺和锐	5-15 min	30-90 min	3-5 h	餐后 2-5 h 及夜间低血糖发生率低
短效					
常规人胰岛素 RI	优泌林 R 诺和灵 R 甘舒霖 R 重和林 R	30-60 min	2-3h	5-8h (6.5h)	餐前 30-45min 注射; 与生理状态比较: 起效慢—效果差, 持续时间长—延后的低血糖。
中效					
低精蛋白锌人胰岛素 NPH	优泌林 N 诺和灵 N 重和林 N	2- 4 h	4-10 h	10-16 h	作为基础胰岛素, 平台时间短, 吸收曲线变异大, 低血糖风险高
长效					
地特胰岛素 Insulin detemir	诺和平	3- 8 h	—	5.7- 23.2 h	T2DM 每日注射一次, T1DM 每日可注射两次;
甘精胰岛素 Insulin glargine	来得时	2- 4 h	—	20- 24 h	吸收曲线重复性好
预混					
75% NPL, 25% Lispro	优泌乐 25	5-15 min	双峰	10-16 h	餐前 15min 或餐后即刻注射;
50% NPL, 50% Lispro	优泌乐 50	5-15 min	双峰	10-16 h	
70% NPA, 30% Aspart	诺和锐 30	5-15 min	双峰	10-16 h	每日注射 2 次即可覆盖餐后血糖; 灵活性低于基础-追加方案
70% NPH, 30% RI	优泌林 70/30 诺和灵 30R 重和林 M30	30-60 min	双峰	10-16 h	
50% NPH, 50% RI	诺和灵 50R	30-60 min	双峰	10-16 h	

附录 2：各学术组织关于胰岛素治疗时机和起始治疗方案的推荐

学术组织	指南/共识	胰岛素起始时机	起始胰岛素方案
ADA	Standards of Medical Care in Diabetes—2011	在 LSM 和二甲双胍基础上 HbA1c \geq 7.0%；新诊断有明显体重减轻或其他严重高血糖症状的患者；	—
ADA/EASD	Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and adjustment of Therapy (2006)	在 LSM 和二甲双胍干预或再加用磺脲类、格列奈类药物的基础上，血糖仍不达标时 (HbA1c \geq 7.0%)	基础胰岛素，2—3 个月后 HbA1c \geq 7.0%加用餐时胰岛素
ADA/EASD	Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy (2008)	在 LSM 和二甲双胍干预或再加用磺脲类药物的基础上，血糖仍不达标时 (HbA1c \geq 7.0%)	基础胰岛素，2—3 个月后 HbA1c \geq 7.0%加用餐时胰岛素
ACE/AACE	Road Maps to Achieve Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus (2007)	新诊断 HbA1c $>$ 10.0%；已治疗患者血糖不达标 HbA1c $>$ 6.5%；	基础胰岛素、餐时胰岛素或预混胰岛素
AACE/ACE	Consensus on Type 2 Diabetes: An Algorithm for Glycemic Control (2009)	新诊断的 2 型糖尿病患者 HbA1c \geq 9.0%、有明显糖尿病症状；或使用其他药物不能达标 (HbA1c \geq 6.5%)	基础胰岛素、预混胰岛素、基础—餐时胰岛素或 MDI、餐时胰岛素加二甲双胍这四种胰岛素方案中任一种均可作为起始治疗
IDF	Global Guideline for Type 2 Diabetes (2005)	最大剂量口服降糖药 HbA1c $>$ 7.5%	基础胰岛素或预混胰岛素或 MDI
IDF 西太平洋区	Type 2 Diabetes Practical Targets and Treatments (2005)	最大剂量口服降糖药 HbA1c $>$ 6.5%；明显体重下降；不确定糖尿病诊断分型	基础胰岛素
IDF 欧洲区	A Desktop Guide to Type 2 Diabetes Mellitus(1999)	最大剂量口服降糖药 HbA1c $>$ 7.5%；	NPH 一天一次/一天两次或预混胰岛素
NICE	Type 2 diabetes: National clinical guideline for	二甲双胍和磺脲治疗，HbA1c \geq 7.5%	NPH

	management in primary and secondary care (update) (2008)		
台湾地区糖尿病学会	糖尿病临床照护指引	新诊断 HbA _{1c} ≥ 9.0%；口服药治疗不达标 (HbA _{1c} > 7.0%)	基础胰岛素，不达标改为预混胰岛素或基础-餐时胰岛素方案
CDS	中国 2 型糖尿病防治指南 (2010)	较大剂量多种口服药物联合治疗后 HbA _{1c} 仍大于 7.0% 时；无明显诱因的体重下降；血糖较高的初发 T2DM	基础胰岛素或预混胰岛素，不达标改为基础-餐时胰岛素或一天三次预混胰岛素类似物

附录 3：中国成人 2 型糖尿病 HbA_{1c} 目标值建议

HbA _{1c} 水平	适用人群
< 6.0%	新诊断、年轻、无并发症及伴发疾病，降糖治疗无低血糖和体重增加等副作用；无需降糖药物干预者；糖尿病合并妊娠；妊娠期新发现的糖尿病
< 6.5%	<65 岁无糖尿病并发症和严重伴发疾病；糖尿病计划妊娠
< 7.0%	<65 岁口服降糖药物不能达标合用或改用胰岛素治疗；≥65 岁，无低血糖风险，脏器功能良好，预期生存期 > 15 年；胰岛素治疗的糖尿病计划妊娠
≤ 7.5%	已有心血管疾病 (CVD) 或 CVD 极高危
< 8.0%	≥65 岁，预期生存期 5-15 年
< 9.0%	≥65 岁或恶性肿瘤预期生存期 < 5 年；低血糖高危人群；执行治疗方案困难者如精神或智力或视力障碍等；医疗等条件太差

注：达标的前提是安全可行；HbA_{1c} 较高者应防止高血糖症状和急性代谢紊乱。

附录 4：《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录（2009 年版）》

分类	编号	中文名称	备注
甲类	339	动物源胰岛素	◇
乙类	340	重组人胰岛素	◇
乙类	341	超短效人胰岛素类似物	◇；限反复发作低血糖的 I 型、脆性糖尿病
乙类	342	长效人胰岛素类似物	◇；限反复发作低血糖或有重度合并症的老年糖尿病患者

“备注”栏标有“◇”的药品，因其组成和适应症类似而进行了归类，所标注的名称为一类药品的统称。

附录 5：缩略语表

英文缩写	英文全称	中文全称
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists	美国临床内分泌医师协会
ACE	American College of Endocrinology	美国内分泌学会
ADA	American Diabetes Association	美国糖尿病协会
CDS	Chinese Diabetes Society	中华医学会糖尿病学分会
EASD	European Association for the Study of Diabetes	欧洲糖尿病研究协会
IDF	International Diabetes Federation	国际糖尿病联盟
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	英国国立临床规范研究所

参考文献:

- ¹中国 2 型糖尿病防治指南.中华医学会糖尿病分会,2007.
- ² Yang WY, Lu JM, Weng JP, et al .Prevalence of Diabetes among Men and Women in China. *N Engl J Med.* 2010 ,25;362(12):1090-1101
- ³ Changyu Pan, Wenying Yang, Weiping Jia, et al. Management of Chinese patients with type 2 diabetes,1998–2006: the Diabcare-China surveys. *Current Medical Research and Opinion*, 2009, 25(1): 39-45.
- ⁴ Yan Bi, Dalong Zhu, Jinluo Cheng, et al. The Status of Glycemic Control: A Cross-Sectional Study of Outpatients With Type 2 Diabetes Mellitus Across Primary, Secondary, and Tertiary Hospitals in the Jiangsu Province of China. *Clinical Therapeutics*, 2010, 32(5): 973-983.
- ⁵ http://cdschina.org/news_show.jsp?id=705.html, 2011—2—13。
- ⁶唐玲, 陈兴宝, 陈慧云, 等。中国城市 2 型糖尿病及其并发症的经济负担。中国卫生经济, 2003, 12: 21—23.
- ⁷ U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes.* 1995;44:1249-1258
- ⁸ Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies(UKPDS 49). *JAMA*, 1999, 281: 2005-2012
- ⁹ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998
- ¹⁰ 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(3): 273-81.
- ¹¹ H. Sakuraba, H. Mizukami, N. Yagihashi, et al. Reduced beta-cell mass and expression of oxidative stress-related DNA damage in the islet of Japanese Type II diabetic patients. *Diabetologia*, 2002,45: 85-96.
- ¹² Lei Qian, Lihong Xu, Xuelian Fu, et al. Early insulin secretion failure leads to diabetes in Chinese subjects with impaired glucose regulation. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009, 25: 144-149.
- ¹³ Torrens JI, Skurnick J, Davidow AL, et al. Ethnic differences in insulin sensitivity and beta-cell function in premenopausal or early perimenopausal women without diabetes: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Diabetes Care*, 2004, 27(2): 354-61.
- ¹⁴安雅莉, 高妍, 朱倩, 等。中国新诊断2型糖尿病胰岛素分泌和胰岛素抵抗特点调查。中华内分泌代谢杂志, 2008年, 24(3): 256—260.
- ¹⁵ 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(9626): 1753-60.
- ¹⁶ Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care*, 2008, 31(10): 1927-32.
- ¹⁷ American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2011. *Diabetes Care*, 2011, 34 (suppl. 1): S11-61.
- ¹⁸ DM. Nathan, JB. Buse, MB. Davidson, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29(8):1963-1972.

-
- ¹⁹ DM. Nathan, JB. Buse, MB. Davidson, et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2008, 31(12):1–11.
- ²⁰ ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. Road Maps to Achieve Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice*, 2007, 13(3): 261-268.
- ²¹ Helena W. Rodbard, Paul S. Jellinger, Jaime A. Davidson, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract*. 2009;15:540-559
- ²² International Diabetes Federation. Global Guideline for Type 2 Diabetes. 2005.
- ²³ Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group. Type 2 Diabetes Practical Targets and Treatments. 2005.
- ²⁴ International Diabetes Federation (European Region). A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 1999, 16: 1-36.
- ²⁵ NICE. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update)
- ²⁶ 中华民国糖尿病学会。台湾糖尿病临床照护指引，2007。
- ²⁷ 中华医学会糖尿病学分会。中国 2 型糖尿病防治指南（2010 年版）
- ²⁸ Retnakaran R, Drucker DJ. Intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes. *Lancet*, 2008, 371: 1725-6.
- ²⁹ Sanjay Kalra, Teresa Plata-Que, Dileep Kumar, et al. Initiation with once-daily BIAsp 30 results in superior outcome compared to insulin glargine in Asians with type 2 diabetes inadequately controlled by oral anti-diabetic drugs. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010, 88: 282-288.
- ³⁰ Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2007, 357(17): 1716-30.
- ³¹ Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 361(18): 1736-47.
- ³² W. P. Jia, C. Pang, L. Chen, 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(2):286-292.
- ³³ Wang JS, Tu ST, Lee IT, et al. Contribution of postprandial glucose to excess hyperglycaemia in Asian type 2 diabetic patients using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010 Nov 10.
- ³⁴ Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A: Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28:260–265, 2005
- ³⁵ Boehm BO. Home PD, Behrend C, et al. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabet Med*, 2002, 19(5): 393-399.
- ³⁶ Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. The Cochrane Collaboration. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library*, 2009, issue 1.
- ³⁷ Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. The Cochrane Collaboration. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (Review). *The Cochrane Library*, 2009, issue 4.
- ³⁸ Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS). Rapid-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus: Meta-analyses of Clinical Outcomes. Update of CADTH Technology Report No. 87. 2008, 2(2).

-
- ³⁹ Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS) . Long-Acting Insulin Analogues for the Treatment of Diabetes Mellitus:Meta-analyses of Clinical Outcomes.Update of CADTH Technology Report No.92. 2008, 2(1).
- ⁴⁰ Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG).Rapid-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus type 2. Executive summary of final reportA05-04, 2005.
- ⁴¹ Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG).Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2. Executive summary of final reportA05-03, 2009.
- ⁴² E. Mannucci, M. Monami, N. Marchionni. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2009, 11: 53–59.
- ⁴³ M. Monami, N. Marchionni, E. Mannucci. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2008, 81: 184-189.
- ⁴⁴ Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better postdinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
- ⁴⁵ Julianna C.N. Chan, Chaicharn Deerochanawong, A. Samad Shera, et al. Role of metformin in the initiation of pharmacotherapy for type 2 diabetes: An Asian-Pacific perspective. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2007, 75: 255-266.
- ⁴⁶ O. Schnell, G. Mertes, E. Standl. Acarbose and metabolic control in patients with type 2 diabetes with newly initiated insulin therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2007, 9: 853-858.
- ⁴⁷ SU Jian-bin, WANG Xue-qin, CHEN Jin-feng, et al. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin A1c and its response to further treatment with acarbose. *Chin Med J*, 2011,124(1):144-147.
- ⁴⁸ 马艳荣, 葛家璞, 伊万。胰岛素联合阿卡波糖治疗改善血糖波动, *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25(5): 512-514.
- ⁴⁹ M. Shawn McFarland, Tara N. Knight, Andrea Brown, et al. The continuation of oral medications with the initiation of insulin therapy in type 2 diabetes: a review of the evidence. *Southern Medical Journal*, 2010, 103(1): 58-65.
- ⁵⁰ The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2545-59.
- ⁵¹ Kosiborod M, McGuire DK. Glucose-Lowering Targets for Patients With Cardiovascular Disease: focus on inpatient management of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2010, 122(25): 2736-44.
- ⁵² Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26(6):1902-1912.
- ⁵³ Ntaios G, Egli M, Faouzi M, et al. J-Shaped Association Between Serum Glucose and Functional Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 2010, 41(10): 2366-70.
- ⁵⁴ Aaron Vinik. Advancing therapy in type 2 diabetes mellitus with early, comprehensive progression from oral agents to insulin therapy. *Clinical Therapeutics*, 2007, 29: 1236-53.
- ⁵⁵ Chan JC, Gagliardino JJ, Baik SH, et al. Multifaceted determinants for achieving glycemic control: the International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care*, 2008, 32(2): 227-33.
- ⁵⁶ Leung WY, So WY, Tong PC, et al.Effects of structured care by a pharmacist-diabetes specialist team in patients with Type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med*, 2005, 118(12): 1414. e21-27.
- ⁵⁷ Chan JC, So WY, Yeung CY, et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care*, 2009, 32(6): 977-82.