

中国糖尿病患者低血糖管理的专家共识

中华医学会内分泌学分会

低血糖是糖尿病患者长期维持正常血糖水平的制约因素^[1],因此低血糖风险最小化是糖尿病管理中需要解决的一个重要问题^[2]。

一、低血糖的定义、诊断和分级

低血糖是由多种原因引起的血糖浓度过低状态;血糖降低并出现相应的症状及体征时,称为低血糖症。目前对低血糖生化检测阈值的定义尚未达成共识,根据美国糖尿病学会,加拿大糖尿病学会和欧洲药品管理局对低血糖最新的诊断标准,血糖水平 ≤ 3.9 mmol/L (70 mg/dl)即可诊断低血糖^[3]。低血糖严重程度可以根据患者的临床表现进行分级(表1):包括轻、中、重度^[4]。糖尿病患者发生低血糖是临床上最为常见的病因,可反复发生,有时可危及生命^[5,6]。糖尿病患者对于重度低血糖的最好防御就是在血糖下降的早期自己能感知到低血糖,并且立即进食可以快速吸收的碳水化合物。不能产生和(或)不能觉察到这样的症状,称为无感知性低血糖,是一个严重的临床问题,使重度低血糖的危险增加了约十倍。

表1 低血糖的临床分级

1) 轻度:出现自主神经症状-患者可自行处理
2) 中度:出现自主神经症状和神经性低血糖症状-患者可自行处理
3) 重度:血糖浓度 < 2.8 mmol/L (< 50 mg/dl),可能出现意识丧失-需他人协助治疗

二、低血糖的危险因素

对因治疗而反复发生低血糖的患者,应考虑传统的和提示对抗低血糖的防卫机制减弱的危险因素(表2)。

社会因素是导致低血糖发生的另一个重要且必须考虑的

表2 糖尿病患者低血糖危险因素

传统危险因素
1) 胰岛素或胰岛素促分泌剂过量、给药时间不当或剂型错误
2) 外源性葡萄糖摄入 ^[3] 减少或延迟(如未正常进食,隔夜禁食,等)
3) 内源性葡萄糖生成下降(如大量饮酒,等)
4) 葡萄糖利用增加(如运动,等)
5) 胰岛素敏感性增高(如减重后、运动量增加后、或血糖控制改善,以及夜间,等)
6) 胰岛素清除能力降低(如肾功能不全,等)
对抗低血糖的防卫机制减弱的危险因素
1) 内源性胰岛素缺乏
2) 严重低血糖发作及(或)不能察觉低血糖发作的病史,近来发生过低血糖,运动或睡眠后
3) 降糖治疗过于激进(HbA _{1c} 过低、设定的血糖控制目标较低或血糖下降过快)
4) 垂体、肾上腺皮质功能减退等

问题。在我国,由于医疗卫生体制尚不健全,城市和农村的教育以及医疗资源配置差异悬殊,用于自我血糖监测的血糖仪和试纸尚未被医保覆盖,一些落后地区的药物配给也存在不足。很多糖尿病患者对糖尿病以及治疗引起的低血糖的危险性认识不够、依从性差、几乎不能进行自我血糖监测,亦不具备自我管理疾病能力,从而增加了严重的低血糖的发生,加重患者病情和经济负担。

三、糖尿病患者低血糖的发生率及其危害

大多数1型糖尿病患者不能避免低血糖发生,每周平均发作2次症状性低血糖,一生中可发作数千次。30%~40%的1型糖尿病患者每年发生严重低血糖事件(需要他人的救助),严重低血糖事件的发生率为1~1.7次(患者/年),可伴有癫痫或昏迷(表3)。

表3 严重低血糖事件的发生率(100患者/年)

研究,时间,文献	n	事件发生率	说明
1型糖尿病			
英国低血糖研究组,2007 ^[7]	57 ^a	320	前瞻性、多中心研究
	50 ^b	110	
DCCT,1997 ^[8]	711	62	临床试验,胰岛素强化治疗组
2型糖尿病			
英国低血糖研究组,2007 ^[7]	77 ^c	70	前瞻性、多中心研究
	89 ^d	10	
Akram,2006 ^[9]	401	44	回顾性、临床调查
Donnelly,2005 ^[10]	175	35	前瞻性、人群研究
Henderson,2003 ^[11]	215	28	回顾性、临床调查

注:^a胰岛素治疗 > 15 年;^b胰岛素治疗 < 5 年;^c胰岛素治疗 > 5 年;^d胰岛素治疗 < 2 年

2型糖尿病患者的低血糖发生率较1型糖尿病患者低。严重低血糖事件在2型糖尿病早期并不常见,但随着病情的进展,低血糖的发生和血糖控制的关系逐渐密切,在胰岛素治疗开始后的最初几年,低血糖风险相对较低,到病程后期,风险可大大增高,强化治疗增加低血糖发生率是不可避免的^[12]。

低血糖的症状和体征是由于神经元缺乏葡萄糖所致,可分为2类:自主神经系统症状和神经低血糖症状(表4),前者由自主神经系统兴奋引起,伴有肾上腺髓质释放肾上腺素进入血液循环以及靶组织内交感神经末梢分泌去甲肾上腺素;后者是大脑缺乏葡萄糖所致。自主神经系统症状的出现往往早于神经低血糖症状。持续性的严重低血糖会引起意识丧失,造成永久性的神经损伤,甚至死亡。因此,低血糖是2型糖尿病患者达到血糖控制的主要障碍,尤其是使用胰岛素治疗的患者。反复的低血糖将导致高血糖状态,从而增加糖尿病并发症风险,最终降低患者的生活质量,并导致医疗花费增加。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2012.08.004

通信作者单位:200025上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢科,上海市内分泌代谢病临床医学中心,上海市内分泌代谢病研究所(王卫庆)

表 4 低血糖的症状与体征

自主神经系统症状		神经低血糖性	
症状	体征	症状	体征
饥饿感	面色苍白	虚弱、乏力	中枢性失明
流汗	心动过速	头晕	低体温
焦虑不安	脉压增宽	头痛	癫痫发作
感觉异常		意识模糊	昏迷
心悸		行为异常	
震颤		认知障碍	
		视物模糊、复视	

四、低血糖的处理

1. 接受降糖治疗的糖尿病患者,当血糖浓度骤降或低于 3.9 mmol/L (70 mg/dl) 时,应采取措施,调整治疗方案,注意预防发生低血糖的可能。

2. 对反复发生低血糖的患者,应考虑各种引发低血糖的危险因素。对于发生无感知低血糖的患者,应该放宽血糖控制目标,严格避免再次发生低血糖。

3. 低血糖的治疗方法:如果患者神志清醒,可以吞咽,推荐在可能情况下进食碳水化合物,如不能安全进食,必须胃肠道外给糖或药纠正低血糖。

在糖尿病患者中,大多数无症状性低血糖(由自测血糖或持续血糖监测发现)或轻、中度症状性低血糖可由患者自行治疗,口服 15~20 g 葡萄糖,最理想的是给予葡萄糖片,其次如含糖果汁、软饮料、牛奶、糖果、其他点心或进餐(表 5),临床症状一般在 15~20 min 内缓解。但在胰岛素诱发的低血糖中,口服葡萄糖后血糖升高的时间根据胰岛素药效维持时间有所不同,在血糖水平升高后不久,如是长效口服降糖药或中长效胰岛素应进食较多点心或进餐;并连续监测血糖。

表 5 相当于 15 g 葡萄糖的碳水化合物

1) 2~5 个葡萄糖片,视不同商品标识而定(最佳治疗)
2) 10 块水果糖
3) 两大块方糖
4) 150~200ml 新鲜水果汁、可乐
5) 一杯脱脂牛奶
6) 一大勺的蜂蜜或玉米汁

当低血糖患者无法口服碳水化合物时,必须通过胃肠外途径进行治疗。标准的治疗方法是经静脉注射葡萄糖;标准初始剂量为 25 g;静脉给予葡萄糖,应该小心谨慎,传统的一次给予 50 ml 50% 葡萄糖的疗法,其葡萄糖浓度大,对组织有很大毒性,曾有静脉注射 50% 葡萄糖外渗导致手部截肢的案例。重要的是给予葡萄糖的总量,100 ml 25% 的葡萄糖,甚至 150~250 ml 10% 的葡萄糖液更安全一些。在患者能够安全进食时,尽早进食,并连续监测血糖。

五、低血糖的预防

1. 血糖控制应个体化, HbA_{1c} 控制目标也应个体化

鉴于良好的血糖控制对微血管有长期益处,推荐在安全的前提下采用最低的平均血糖水平(HbA_{1c})作为血糖控制目标,但需根据每个患者的情况制定个体化的治疗方案以达到疗效的最大化和低血糖风险的最小化。ADA、IDF、CDS 和 CSE 均推荐只要能保证安全,应尽可能降低 HbA_{1c} 水平,通常定在 7.0% 以下。实际上,糖尿病患者 HbA_{1c} 的控制水平往往仍高于推荐水平,即使如此,最终对患者仍有明显的长期益处。而对

HbA_{1c} 很低的患者,则应注意发生低血糖的可能。《中国成人 2 型糖尿病 HbA_{1c} 控制目标的专家共识》^[13] 强调对于降糖目标的设定,要求做到个体化(表 6)。对于糖尿病病程 >15 年、有无感知低血糖病史、有严重伴发病如肾功能不全或全天血糖波动较大并反复出现低血糖症状的患者,很难设定其 HbA_{1c} 的目标,最重要的是避免低血糖的发生, HbA_{1c} 控制在 7%~9% 是可以接受的^[13]。

表 6 中国成人 2 型糖尿病 HbA_{1c} 目标值建议

HbA _{1c} 目标值	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不良反应者;勿需降糖药物干预者;合并妊娠者;妊娠期新发现的糖尿病患者
<6.5%	65 岁,无糖尿病并发症和严重伴发疾病;糖尿病计划妊娠者
<7.0%	<65 岁,口服降糖药物不能达标合用或改用胰岛素治疗者; >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者
≤7.5%	已有心血管疾病(CVD)或 CVD 极高危者
<8.0%	≥65 岁,预期生存期 5~15 年者
<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;医疗等条件太差者

2. 患者的管理和教育

患者的管理和教育对于减少低血糖发生率密切相关。为了预防糖尿病患者发生低血糖,(1)应当与每一位患者保持随访和联系,跟踪和监测治疗情况;(2)加强患者教育,帮助其正确认识和识别低血糖发作之前的症状和体征,增强低血糖识别的能力,可减少患者对于低血糖的担忧和恐惧,并能够预防许多该类事件的发生;(3)每次和患者接触均详细说明并询问低血糖情况,尤其是使用胰岛素和胰岛素促泌剂的患者;(4)与患者家属的沟通也可以帮助发现一些患者本人并未意识到的低血糖发作的线索。

3. 自我血糖监测(SMBG)

SMBG 是糖尿病综合管理和教育的组成部分,建议所有糖尿病患者都进行 SMBG,特别是在胰岛素治疗的患者中应用 SMBG 能改善代谢控制、并可能减少糖尿病相关终点事件。即使患者并不表现出对于低血糖的顾虑,严格的自我血糖监测记录,可帮助发现是否存在低血糖的发生。目前《中国血糖监测临床应用指南(2011 年版)》^[14] 推荐,胰岛素治疗的患者需要每日至少 3 次的 SMBG,可根据不同的治疗制定个体化监测方案(表 7)。如有低血糖表现需随时测血糖。如出现不可解释的空腹高血糖或夜间低血糖,应监测夜间血糖。

对于在 SMBG 指导下使用降糖治疗的 2 型糖尿病患者,仍出现无法解释的严重低血糖或反复低血糖,无症状性低血糖、夜间低血糖,无法解释的高血糖,特别是空腹高血糖,血糖波动大,出于对低血糖的恐惧,刻意保持高血糖状态的患者, SMBG 结果良好但 HbA_{1c} 始终不达标者,建议进行动态血糖监测(CGM);此外,1 型糖尿病、胰岛素强化治疗的 2 型糖尿病,也是首选推荐进行 CGM 的人群^[14]。

4. 各种治疗方案的低血糖风险回顾和推荐

(1) 2 型糖尿病

表 7 血糖自我监测方案

	空腹	早餐后	午餐前	午餐后	晚餐前	晚餐后	睡前
多次胰岛素注射							
治疗的患者							
未达标	×	×	✓	×	✓	×	×
已达标	×				×	×	×
每日两次预混胰岛素注射治疗的患者							
未达标							
每周 3 天	×				×		
复诊前 1 天	×	×		×		×	×
已达标							
每周 3 次	×				×	×	
复诊前 1 天	×	×		×		×	×
非胰岛素治疗患者的短期强化监测							
每周 3 天	×	×	✓	×	×	×	×

注: ×; 需监测血糖的时间点; ✓; 可酌情选择监测血糖的时间点

(a) 口服降糖药物治疗: 一线治疗药物中, 一些胰岛素促泌剂, 如磺脲类和氯茴苯酸类, 尤其是血浆半衰期较长药物, 容易导致患者低血糖的发生风险升高。不同促泌剂低血糖发生率存在差异。传统磺脲类药物低血糖发生率相对较高^[15,16]。在 UKPDS 研究^[17]中, 氯磺丙脲组低血糖事件年发生率为 1.0%, 格列本脲组为 1.4%。ADVANCE 研究中, 以格列齐特缓释片为基础的强化治疗, 严重低血糖发生率仅为 UKPDS 研究中强化治疗组的 1/4^[18], 37; 在 GUIDE 研究中, 格列齐特缓释片与格列美脲疗效相当, 但发生低血糖的患者降低 50%^[19]。

来自于 216 项对照试验和队列研究的 meta 分析^[15], 采用两次系统回顾分析, 对有关口服降糖药在 2 型糖尿病患者中的应用进行总结, 发现使用磺脲类药物 (尤其是格列本脲) 治疗的患者低血糖发生率显著高于使用二甲双胍或噻唑烷二酮 (TZD) 类药物。此外, 使用磺脲类药物联合其他药物治疗的患者, 其低血糖的发生率显著高于使用二甲双胍或磺脲类药物单药治疗的患者^[15]。因此, 对于低血糖高危人群, 推荐使用低血糖风险较小的药物^[20]。

目前美国临床内分泌医师协会/美国内分泌协会的指南推荐使用一些新的降糖药物, 如 DPP4 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂。鉴于这些药物对胰岛素的刺激和对胰高糖素的抑制作用是葡萄糖依赖的, 因此低血糖的发生风险有所降低。

(b) 胰岛素治疗: 可显著增加患者低血糖的发生风险, 尤其是严重低血糖的发生风险。UKPDS 研究发现, 在新诊断为 2 型糖尿病的非肥胖人群中, 使用磺脲类药物或胰岛素进行强化治疗的患者 6 年内低血糖累积发生率最高, 分别为 45% 和 76%。然而, 使用胰岛素治疗的患者严重低血糖事件的发生率 (11.2%) 较使用磺脲类药物治疗的患者 (3.3%) 成比例增加。

Meta 分析结果显示, 长效胰岛素类似物的使用可降低 2 型糖尿病患者所有低血糖事件^[21-24], 而速效胰岛素类似物可降低 2 型糖尿病患者夜间低血糖的发生^[25]。Rosenstock 等^[26]对使用甘精胰岛素和 NPH 的临床试验进行 meta 分析, 发现使用甘精胰岛素的 2 型糖尿病患者 ($n=1142$), 与使用 NPH 胰岛素患

者 ($n=1162$) 相比, 血糖达标比例类似, 但所有低血糖事件减少 11%, 夜间低血糖减少 26%, 尤其值得强调的是, 严重低血糖事件风险和严重夜间低血糖事件风险分别降低 46% 和 59%; 有关地特胰岛素与 NPH 胰岛素的为期 26 周的随机对照研究同样显示, 两组 HbA_{1c} 控制水平类似, 但地特胰岛素组所有低血糖风险降低 47%, 夜间低血糖风险降低 55%^[27]; 有关速效胰岛素类似物与预混胰岛素的随机双盲交叉对照研究发现, 使用门冬胰岛素 30 和诺和灵 30R 的患者相比, 24 h 内整体低血糖率并无显著差异, 但夜间低血糖事件的发生率在门冬胰岛素组显著降低^[25]。

因此, 对于因注射胰岛素而发生低血糖的 2 型糖尿病患者, 我们推荐, 可以将 NPH 和正规或预混胰岛素 1 天 2 次, 改为基础+强化治疗方案, 后者用长效胰岛素类似物作为基础量。采用该方案治疗的患者, 如夜间或黎明发生低血糖, 提示基础胰岛素过量; 如白天发生低血糖, 则说明餐前胰岛素过量。使用速效胰岛素类似物可减少夜间低血糖的发生。虽然胰岛素治疗方案应按患者的生活方式制定和调整, 但未进食并不等于不需要测定血糖; 如已知或怀疑夜间发生低血糖, 则睡前监测尤为重要。血糖持续监测有助于发现夜间低血糖。使用胰岛素的患者在运动过程中或运动后不久常发生低血糖; 如事先已有安排, 锻炼前应进食适量碳水化合物及 (或) 减少胰岛素用量。如系临时决定, 应测定血糖, 该步骤常可提醒患者适当进食。

(2) 1 型糖尿病

Meta 分析结果显示, 长效胰岛素类似物的使用可降低 1 型糖尿病患者所有低血糖事件^[22,28], 而速效胰岛素类似物可降低 1 型糖尿病患者所有低血糖和夜间低血糖的发生^[29]。1 型糖尿病患者中, 地特胰岛素与门冬胰岛素联合使用, 与 NPH 胰岛素联合短效胰岛素相比, 低血糖风险显著降低, 其中所有低血糖风险减少 21%, 夜间低血糖风险减少 55%^[28]; 在 1 型糖尿病孕妇中进行的中心、开放、平行对照研究中, 速效胰岛素类似物与短效胰岛素相比, 血糖控制水平无显著差异, 但全天低血糖风险降低 28%, 夜间低血糖风险降低 52%, 白天低血糖风险降低 15%^[29]。因此, 对于 1 型糖尿病患者, 包括儿童、成人及妊娠期妇女, 均推荐采用基础+餐时胰岛素治疗方案, 以长效胰岛素类似物作为基础量, 餐时推荐使用速效胰岛素类似物, 尽可能减少低血糖事件的发生。

有关每日多次胰岛素注射 (MDIs) 或持续胰岛素输注 (CSII) 的低血糖风险, 目前尚不明确。部分学者提出, CSII 与 MDI 相比, 可有效改善血糖控制, 并降低严重低血糖发生风险。但对近期 (2002 ~ 2007 年) 发表的 15 项比较 CSII 与 MDI 的 RCT 研究的 meta 分析 (其中 13 项在 1 型糖尿病中进行) 结果显示, 使用 CSII 的患者轻度、夜间、严重低血糖, 与使用 MDI 患者相比, 存在改善的趋势, 但无统计学意义^[30]。

5. 处理问题性低血糖的推荐方案

问题性低血糖包括患者无感知性低血糖发作、需要他人救治的低血糖发作、患者失去自我控制的发作、患者失去知觉或癫痫发作^[31]。首先应尽量排除增加低血糖风险的合并症 (缺乏皮质醇、生长激素、甲状腺素、导致吸收不良的疾病如肠道疾

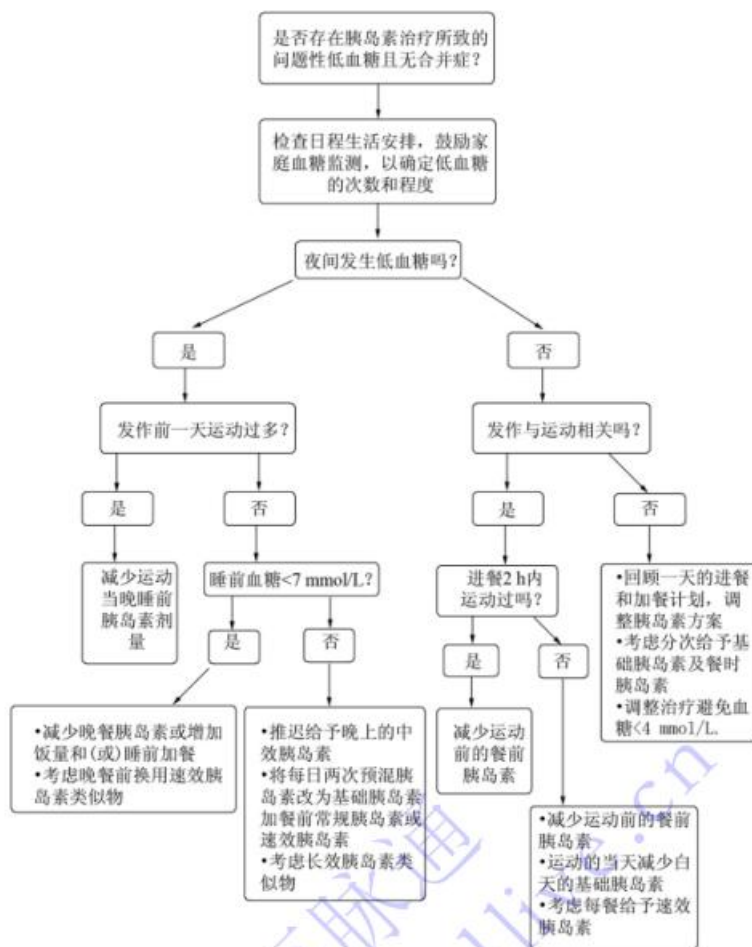


图1 处理问题性低血糖的推荐方案

病、胃轻瘫、厌食症等)。灵活而恰当的胰岛素或胰岛素促分泌剂用药方案,力求从胰岛素生理分泌和调节的角度制定更加贴近生理的治疗方案并正确调整剂量。此外,还应考虑各种已知的低血糖危险因素,比如进餐和加餐的时间和量,运动的安排及酒精的作用。调整糖尿病治疗方案使血糖不低于 4 mmol/L , 这样可以帮助无感知低血糖的患者恢复对低血糖警告症状的感知。图1列出了调整治疗方案以纠正低血糖的步骤。

六、总结和展望

低血糖是糖尿病潜在的严重并发症,严重低血糖发作会给患者带来巨大负担。某些降糖药物(如胰岛素促分泌剂和胰岛素治疗)可能会增加患者发生低血糖的风险,导致反复发作的躯体和心理疾病,并影响患者的血糖控制。低血糖发作还可能会导致患者发生心血管死亡、心肌梗死、心律不齐、自主神经系统功能异常和心肌缺血。患者对低血糖发作以及治疗相关风险的恐惧,可能会导致患者停止降糖治疗,这是患者达到血糖控制的重大障碍。预防低血糖就需要减少危险因素,及时调整治疗方案。教育糖尿病患者正确识别低血糖的症状和体征、加强自我血糖监测以及理解保持血糖控制的重要性是非常必要的。个体化治疗是避免低血糖的关键,调整降糖药物的剂量以确保疗效最大化,同时良好的监测确保低血糖风险最小化,尤其是对胰岛素治疗的患者。

参与本共识讨论的专家:宁光、王卫庆、陆洁莉、李彩萍、严励、郑少雄、高勇义、李红、李强、刘艳、秦贵军、汤旭磊、王佑民、姚勇利、白苏荣、池海谊、陈晖

参 考 文 献

- [1] Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*, 2008, 57: 3169-3176.
- [2] Cryer PE. Elimination of hypoglycemia from the lives of people affected by diabetes. *Diabetes*, 2011, 60:24-27.
- [3] Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2008, 25:245-254.
- [4] Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders; an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:709-728.
- [5] Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*, 2004, 350:2272-2279.
- [6] Cryer PE, Gerich JE. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1985, 313: 232-241.
- [7] Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes; effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*, 2007, 50:1140-1147.
- [8] The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research

- Group. *N Engl J Med*, 1993, 329:977-986.
- [9] Akram K, Pedersen-Bjergaard U, Carstensen B, et al. Frequency and risk factors of severe hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: a cross-sectional survey. *Diabet Med*, 2006, 23:750-756.
- [10] Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, et al. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*, 2005, 22:749-755.
- [11] Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, et al. Hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med*, 2003, 20:1016-1021.
- [12] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2009, 373:1765-1772.
- [13] 中国成人 2 型糖尿病 HbA_{1c} 控制目标的专家共识 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27:371-374.
- [14] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2011 年版). 中华医学杂志, 2011, 91:656-664.
- [15] Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 2007, 147:386-399.
- [16] Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*, 2007, 30:389-394.
- [17] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998, 352:837-853.
- [18] Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med*, 2008, 358:2630-2633.
- [19] Schemthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34:535-542.
- [20] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病胰岛素促泌剂应用的专家共识 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28:261-265.
- [21] Gough SC. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77:1-15.
- [22] Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*, 2005, 352:174-183.
- [23] Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, CD005613.
- [24] Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2003, 26:3080-3086.
- [25] McNally PG, Dean JD, Morris AD, et al. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007, 30:1044-1048.
- [26] Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2005, 28:950-955.
- [27] Hermansen K, Davies M, Derezinski T, et al. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2006, 29:1269-1274.
- [28] Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2004, 47:622-629.
- [29] Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women. *Diabetes Care*, 2007, 30:771-776.
- [30] Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, et al. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94:729-740.
- [31] 潘长玉, 主译. *Joslin 糖尿病学*. 北京:人民卫生出版社, 2007.
(收稿日期:2012-08-02)
(本文编辑:朱鉉达)