

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.17.022

文章编号: 1005-8982(2017)17-0103-05

不同胰岛素皮下注射方案 T2DM 患者的 血糖变异性比较*

荣义华, 谷巍, 耿建林, 张雪坤, 张茹

(河北省衡水市哈励逊国际和平医院 内分泌科, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 比较胰岛素泵治疗血糖达标的 2 型糖尿病(T2DM)患者改用不同胰岛素皮下注射方案后的血糖变异性。**方法** 选取住院 T2DM 患者 360 例,均给予胰岛素泵控制血糖,待血糖控制达标后,随机分为门冬胰岛素联合地特胰岛素(Asp+Det)组、门冬胰岛素 30(Asp30)组、诺和灵 50R(Nov50R)组,每组各 120 例。记录患者出院时的一般资料和生化指标,治疗 3 个月后来院复查血糖及相关指标,并采用 72 h 动态血糖监测系统,获取患者第 3 个 24 h 内平均血糖(MBG)、最大血糖波动幅度(LAGE)、1 d 内平均血糖波动幅度(MAGE)、血糖变异系数(CV)及空腹血糖变异系数(CV-FPG)。**结果** ①各组 3 个月后体重指数、餐后 2 h 血糖(2 hPG)及糖化血红蛋白(HbA1c)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Nov50R 组空腹血糖、胰岛素总用量及低血糖发生率均高于 Asp+Det 组和 Asp30 组,Asp+Det 组和 Asp30 组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);②各组 24 h MBG 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Nov50R 组和 Asp30 组 LAGE、MAGE、CV 及 CV-FPG 高于 Asp+Det 组,Nov50R 组 LAGE、CV 及 CV-FPG 高于 Asp30 组。**结论** 糖尿病患者胰岛素泵治疗血糖达标后改用 Asp+Det 治疗较单用 Asp30 或 Nov50R 血糖控制更平稳,且胰岛素用量和低血糖发生率更低。

关键词: 2 型糖尿病;胰岛素泵;皮下注射;血糖变异性

中图分类号: R589.2

文献标识码: A

Comparison of blood glucose variability of different insulin injection programs after intensive therapy using a insulin pump in patients with type 2 diabetes*

Yi-hua Rong, Wei Gu, Jian-lin Geng, Xue-kun Zhang, Ru Zhang
(Department of Endocrinology, Harrison International Peace Hospital,
Hengshui, Hebei 053000, China)

Abstract: Objective To compare the blood glucose variability of different subcutaneous insulin injection programs after intensive therapy using a insulin pump in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** A total of 360 T2DM patients were treated with insulin pump and then converted to use insulin aspart with insulin detemir (Asp+Det group), insulin aspart 30 (Asp30 group) and Novolin 50R (Nov50R group), each group had 120 cases. The general data and biochemical indexes were recorded at discharge. Blood glucose and other related indexes were tested after 3 months of treatment. The third 24-h mean blood glucose (MBG), the largest amplitude of glycemic excursion (LAGE), the mean amplitude of glycemic excursions (MAGE) within one day, coefficient variation (CV) and CV-FPG were monitored with continuous glucose monitoring system. **Results** There was no significant difference in BMI, 2-h PG or HbA1c among the three groups ($P>0.05$). The FPG, the total insulin dosage and the rate of hypoglycemic events in the Nov50R group were higher than those in the Asp+Det group and the Asp30 group ($P<0.05$), but there was no significant difference between the Asp+Det and Asp30 groups ($P>0.05$). There was no statistical significance in 24-h

收稿日期:2017-01-03

* 基金项目:河北省衡水市科学技术研究与发展计划(No:15006)

[通信作者] 谷巍, E-mail: star76761@163.com

MBG among the three groups ($P > 0.05$). The LAGE, MAGE, CV and CV-FPG in the Nov50R and Asp30 groups were higher than those in the Asp+Det group ($P < 0.05$); and the LAGE, CV and CV-FPG in the Nov50R group were higher than those in the Asp30 group ($P < 0.05$). **Conclusions** The blood glucose variability of insulin Asp with insulin Det after intensive therapy using a insulin pump in patients with type 2 diabetes is lower than that of only Asp30 or Nov50R, and the insulin dosage and the rate of hypoglycemic events are lower.

Keywords: type 2 diabetes; insulin pump; subcutaneous injection; blood glucose variability

随着糖尿病病程的进展,患者胰岛素 β 细胞功能进行性衰退,易出现糖尿病并发症,而胰岛素是控制血糖的重要手段^[1]。对需要胰岛素治疗的 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者,先给予胰岛素泵持续皮下输注胰岛素强化血糖控制,使血糖全面达标后再改用多次皮下胰岛素注射,是目前最常用的治疗模式。停泵后应给予多少剂量的胰岛素才可以维持血糖达标并减少停泵后的血糖波动,观察其剂量变化,以实现血糖的快速达标,避免低血糖的发生,具有重要的现实意义。因此,为给患者提供最有效的治疗方案,本研究通过观察胰岛素泵治疗血糖达标的 T2DM 患者改用 3 种不同的多次胰岛素皮下注射方案后的血糖变异性状况,探讨最佳的胰岛素注射方案,旨在为临床应用提供试验性证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月 -2016 年 1 月于河北省衡水市哈励逊国际和平医院内分泌科住院的 T2DM 患者 360 例。其中,男性 197 例,女性 163 例;年龄 35 ~ 70 岁,平均 (63.55 ± 4.71) 岁;病程 2.0 ~ 8.5 年,平均 (5.33 ± 1.41) 年。纳入标准:糖尿病诊断符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准;经过饮食控制、运动及使用 ≥ 2 种口服降糖药物治疗后,血糖仍控制不佳。排除标准:已知或怀疑对胰岛素过敏的患者;曾使用过胰岛素的患者;合并糖尿病急性并发症者;合并肝肾功能不全、心衰、感染、精神疾病及其他代谢性疾病者;孕期及哺乳期女性。研究经过本院伦理委员会审核,患者均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 胰岛素泵治疗和分组 所有患者均接受糖尿病宣教,并进行饮食控制和相关运动,并于入院当天停用口服药,采用 Mini Med 508 型胰岛素泵(美国美敦力公司)经皮下持续输注门冬胰岛素(丹麦诺和诺德公司)控制血糖。起始剂量按 $0.4 \sim 0.6$ IU/(kg·d) 计算,根据年龄、近期血糖控制情况等适当增减总量的 10%。其中,全天所需胰岛素总量的 50%为

基础量,剩下 50%为 3 餐前用量,根据血糖控制情况调整剂量,目标血糖为空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) $5.0 \sim 8.0$ mmol/L,餐后 2 h 血糖(two-hour postprandial plasma glucose, 2 hPG) $7.0 \sim 10.0$ mmol/L,低血糖为 <3.9 mmol/L 或出现低血糖反应。应用胰岛素泵治疗血糖达标并平稳 3 d 后,采用随机数字表法将患者分为门冬胰岛素联合地特胰岛素组(Asp+Det 组)120 例,3 餐前门冬胰岛素用量不变,睡前地特胰岛素用量为原泵每日基础胰岛素量等量转换;门冬胰岛素 30 组(Asp30 组)120 例,3 次/d,3 餐前即刻皮下注射;早餐前用量 = 用泵时早餐前量数据 + 06:00 ~ 12:00 的基础量总和 + 10% ~ 20%量,午餐前用量 = 用泵时午餐前量数据 + 12:00 ~ 18:00 的基础量总和 + 10% ~ 20%量,晚餐前用量 = 用泵时晚餐前量数据 + 18:00 ~ 次日晨 6:00 基础量总和 + 10% ~ 20%量。诺和灵 50R 组(Novolin 50R 组)120 例,2 次/d,早餐前用量 = 用泵时早餐前量数据 + 用泵时中餐前量 + 06:00 ~ 18:00 的基础量总和 + 10% ~ 20%量。晚餐前用量 = 用泵时晚餐前量数据 + 18:00 ~ 次日早晨 06:00 的基础量总和 + 10% ~ 20%量。转换后根据血糖调整胰岛素用量,控制的标准与胰岛素泵治疗时相同,连续 3 d 视为达标。患者出院后自行家中监测血糖,门诊随访指导调整胰岛素剂量。

1.2.2 观察指标 嘱所有研究对象于 3 个月后住院复测体重指数(body mass index, BMI)、FPG、2 hPG 及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c),并收集胰岛素总剂量及低血糖发生率,胰岛素总剂量定义为患者住院复测时使用的胰岛素总剂量。低血糖定义为患者自行在家中监测的血糖值 <3.9 mmol/L 或出现低血糖反应。

于入院后第 2 天早上 9 点行 72 h 动态血糖监测系统(continuous blood glucose monitoring system, CGMS)监测,前 48 h,每晚 7 点,为患者取下 CGMS,根据上传的血糖值调整胰岛素用量,选取最后 1 个 24 h 监测的血糖值作为目的指标,观察血糖变异性,包括:① 24 h 平均血糖(24 h mean blood glucose, 24 hMBG);CGMS 24 h 监测期间 288 个测定值的平

均水平;②最大血糖波动幅度(largest amplitude of glycemic excursions,LAGE):CGMS 24 h 监测期间最大和最小的血糖值之差;③日内平均血糖波动幅度(mean amplitude of glycemic excursions,MAGE):受试者 24 h 血糖波动幅度 >1 个血糖值标准差(standard deviation,SD)的血糖波动,以波动峰值到谷值的方向计算其波动幅度,MAGE 为所有血糖波动幅度的平均值;④血糖变异系数(coefficient variation,CV):SD 除以 24 hMBG;⑤空腹血糖变异系数(coefficient variation fasting plasma glucose,CV-FPG):SD 除以 24 h 平均 FPG。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验,计数资料以率表示,用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.0125, P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组入组时的一般资料和生化指标的比较

3 组入组时的年龄、糖尿病病程、BMI、收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood

pressure,DBP)、FPG、2 hPG 及等比较,经方差分析,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 3 组 3 个月后复测时血糖及相关指标的比较

3 个月后共 328 例患者来院完成复诊,复诊率 91.11%(328/360)。其中,Asp+Det 组 111 例、Asp30 组 115 例及 Nov50R 组 102 例,各组低血糖发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=19.660, P=0.000$),Nov50R 组低血糖发生率与 Asp+Det 组比较,差异有统计学意义($\chi^2=17.313, P=0.000$),Nov50R 组低血糖发生率与 Asp30 组比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.481, P=0.016$)。

3 组 3 个月后 BMI、2 hPG 及 HbA1c 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而 3 组 FPG 和胰岛素总剂量比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。Nov50R 组 FPG 与 Asp+Det 组比较,差异有统计学意义($t=3.244, P=0.002$),Nov50R 组胰岛素总剂量与 Asp+Det 组比较,差异有统计学意义($t=4.201, P=0.000$)。Nov50R 组 FPG 与 Asp30 组比较,差异有统计学意义($t=2.327, P=0.024$),Nov50R 组胰岛素总剂量与 Asp30 组比较,差异有统计学意义($t=2.319, P=0.024$)。见表 2。

表 1 3 组入组时的一般资料和生化指标的比较 ($n=120$)

组别	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	SBP/ ($\text{mmHg}, \bar{x} \pm s$)	DBP/ ($\text{mmHg}, \bar{x} \pm s$)	FPG/ ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)
Asp+Det 组	60/60	63.25 ± 4.21	5.31 ± 1.29	24.08 ± 2.70	108.46 ± 8.81	79.51 ± 6.73	6.54 ± 1.44
Asp30 组	67/53	62.00 ± 5.19	5.71 ± 1.23	24.70 ± 2.59	112.43 ± 7.55	84.64 ± 9.71	6.01 ± 1.32
Nov50R 组	70/50	65.08 ± 3.64	5.06 ± 1.44	24.54 ± 2.51	107.89 ± 9.35	82.22 ± 7.39	6.71 ± 1.20
<i>F</i> / χ^2 值	1.771	2.474	1.230	0.303	1.650	2.031	1.518
<i>P</i> 值	0.421	0.930	0.300	0.740	0.201	0.141	0.228

组别	2 hPG/ ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	HbA1c/ (%, $\bar{x} \pm s$)	TG/ ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	TC/ ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	HDL-C/ ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)	LDL-C/ ($\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$)
Asp+Det 组	8.49 ± 1.83	8.45 ± 1.52	1.48 ± 0.61	5.01 ± 0.95	1.30 ± 0.30	2.99 ± 0.54
Asp30 组	7.72 ± 1.29	8.20 ± 1.57	1.62 ± 0.45	4.40 ± 1.37	1.33 ± 0.22	3.11 ± 0.82
Nov50R 组	7.98 ± 1.17	8.70 ± 1.68	1.58 ± 0.42	4.92 ± 0.99	1.37 ± 0.38	2.92 ± 0.84
<i>F</i> 值	1.440	0.499	0.403	1.831	0.221	0.342
<i>P</i> 值	0.245	0.610	0.670	0.170	0.802	0.712

表 2 3 组 3 个月后复测时血糖及相关指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BMI/(kg/m^2)	FPG/(mmol/L)	2 hPG/(mmol/L)	HbA1c/%	胰岛素总剂量/(u/d)
Asp+Det 组($n=111$)	23.80 ± 1.69	7.66 ± 1.76	7.89 ± 1.80	8.81 ± 1.50	34.26 ± 6.66
Asp30 组($n=115$)	24.89 ± 2.19	7.19 ± 1.14	7.87 ± 0.94	8.43 ± 1.86	34.28 ± 8.07
Nov50R 组($n=102$)	24.55 ± 2.45	9.25 ± 1.69	8.08 ± 1.60	8.22 ± 1.56	39.20 ± 6.24
<i>F</i> 值	1.385	9.710	0.126	0.678	3.597
<i>P</i> 值	0.259	0.000	0.882	0.512	0.034

2.3 3 组血糖变异性的比较

3 组 24 hMBG 比较, 差异无统计学意义 ($F = 1.339, P = 0.270$), 3 组 LAGA、MAGE、CV 及 CV-FPG 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Nov50R 组 LAGE 与 Asp+Det 组比较, 差异有统计学意义 ($t = -2.896, P = 0.000$), Nov50R 组 MAGE 与 Asp+Det 组比较, 差异有统计学意义 ($t = -6.848, P = 0.005$), Nov50R 组 CV-FPG 与 Asp+Det 组比较, 差异有统计学意义 ($t = -10.796, P = 0.000$); Asp30 组 LAGE 与 Asp+Det 组

比较, 差异有统计学意义 ($t = -9.920, P = 0.000$), Asp30 组 MAGE 与 Asp+Det 组比较, 差异有统计学意义 ($t = -2.372, P = 0.021$), Asp30 组 CV-FPG 与 Asp+Det 组比较, 差异有统计学意义 ($t = -5.493, P = 0.000$), Nov50R 组 LAGE 与 Asp30 组比较, 差异有统计学意义 ($t = 3.952, P = 0.000$), Nov50R 组 CV 与 Asp30 组比较, 差异有统计学意义 ($t = -2.948, P = 0.005$), Nov50R 组 CV-FPG 与 Asp30 组比较, 差异有统计学意义 ($t = -3.121, P = 0.003$)。见表 3。

表 3 3 组血糖变异性的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	24 hMBG/(mmol/L)	LAGE/(mmol/L)	MAGE/mmol/L)	CV	CV-FPG
Asp+Det 组 ($n = 111$)	6.89 ± 1.01	4.93 ± 1.02	3.23 ± 0.34	16.97 ± 6.63	9.93 ± 3.18
Asp30 组 ($n = 115$)	7.40 ± 1.44	6.26 ± 1.26	4.45 ± 0.27	19.38 ± 6.54	14.18 ± 6.10
Nov50R 组 ($n = 102$)	7.54 ± 1.45	8.09 ± 1.95	4.35 ± 0.44	26.03 ± 8.10	19.77 ± 6.99
F 值	1.339	23.586	71.642	8.657	15.185
P 值	0.270	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

多年来, 人们更多的以 HbA1c 来衡量糖尿病患者的血糖控制水平, 平均 HbA1c 水平相当的患者, 血糖波动情况可能存在差异^[2]。血糖变异性是反映血糖波动的指标, 表示个体在单位时间内的血糖波动程度, 与血糖控制水平无关。近年来, 血糖变异性越来越受到重视, 血糖变异性与糖尿病慢性并发症密切相关, 波动性高血糖带来的危害高于持续性高血糖, 甚至会增加糖尿病患者死亡率^[3-4]。相比于多次胰岛素皮下注射, 胰岛素泵强化治疗具有胰岛素用量少、血糖达标快、血糖水平稳定及减缓糖尿病慢性并发症发生等特点^[5]。但由于胰岛素泵存在长期使用费用高、操作繁琐、佩戴不便及加重患者心理负担等诸多因素, 导致在我国 T2DM 患者中难以长期大规模应用^[6]。因此, 多数住院期间使用胰岛素泵治疗的 T2DM 患者在出院前均将面临改用每日多次皮下胰岛素注射治疗的问题。因受医生经验、认识度及习惯等方面的影响, 患者所接受的多次胰岛素治疗方案不同, 可能会出现血糖波动、血糖控制不达标, 甚至发生低血糖等不良事件^[7]。因此, 停用胰岛素泵后选择何种多次胰岛素皮下注射方案一直是临床医生实践中迫切需要解决的问题。

经过 3 个月的治疗发现, 各组 3 个月后 BMI、2 hPG 及 HbA1c 比较无差异, 提示 3 种方法均能较好的控制血糖, 而 Nov50R 组 FPG 高于 Asp+Det 组

和 Asp30 组 ($P < 0.05$), 与临床实际相符。本研究还发现, Nov50R 组 FPG、胰岛素总用量及低血糖发生率均高于 Asp+Det 组和 Asp30 组 ($P < 0.05$), 且 Asp+Det 组和 Asp30 组比较无差异, 提示胰岛素泵强化治疗血糖达标的患者改用 Asp 联合 Det 治疗胰岛素用量和低血糖发生率更低。Asp 起效迅速, 作用时间短, 能更好的模拟生物性胰岛素作用, 降低餐后血糖; Det 长效平稳的药物浓度曲线可以高度模拟人体内基础胰岛素分泌曲线, 有效避免 Somogyi 效应, 调整基础血糖水平, 从而有效减少低血糖发生风险。Asp30 的中短效胰岛素比例固定, 需兼顾降低餐后血糖和调整基础血糖水平。单用 Asp30 治疗的糖尿病患者 3 餐后血糖控制多不理想, 其原因与餐前有低血糖有关, Asp30 中含有中效胰岛素, 中效胰岛素浓度通常在注射后 4~6 h 达到峰值, 常出现夜间低血糖^[8]。因此, 与单用 Asp30 相比, Asp 联合 Det 低血糖发生率更低。

MAGE 被认为是评估血糖波动的金标准, 可以真正反映血糖的波动程度, 而不依赖于血糖的整体变化。CV 和 CV-FPG 是反映血糖离散程度的统计学指标, 也反映血糖的波动情况。CV-FPG 是糖尿病患者心血管疾病病死率的独立预测因子^[9]。本研究发现, Nov50R 组和 Asp30 组 LAGE、MAGE、CV-FPG 高于 Asp+Det 组, Nov50R 组 LAGE、CV 及 CV-FPG 高于 Asp30 组 ($P < 0.05$), 提示胰岛素泵强化治疗血

糖达标的患者改用 Asp 联合 Det 的血糖变异性低于单用 Asp30 或 Nov50R 治疗的患者。Det 是第 1 个通过酰化反应将脂肪酸与胰岛素分子结合而获得的长效胰岛素类似物。与中效胰岛素 (neutral protamine hagedorn, NPH)、甘精胰岛素相比, Det 具有个体内变异性小、无作用高峰及更少低血糖风险等优势, 且具有相似的降低血糖及 HbA1c 作用效应, 这使其能更好地模拟生理性基础胰岛素分泌模式的特性^[10]。Det 24 h 血糖曲线更加平稳, 在改善 T2DM 患者血糖变异性方面效果明显^[11]。Asp30 是门冬胰岛素和精蛋白结合门冬胰岛素的双相胰岛素类似物, 除其中含有的 NPH 容易出现夜间低血糖外, 临床中常为避免低血糖而减少剂量, 又会由于剂量缺少, 不足以克服黎明现象, 导致第 2 天早晨的空腹高血糖。另外, 由于 NPH 的特性, 注射前需摇晃均匀, 否则容易出现很大的个体差异, 导致 1 d 中的血糖波动很大。

综上所述, 糖尿病患者胰岛素泵治疗血糖达标后改用 Asp 联合 Det、单用 Asp30 或 Nov50R 均能较好的控制血糖, 但采用 Asp 联合 Det 治疗患者血糖变异性、胰岛素用量和低血糖发生率更低。但是由于本研究样本量和研究时间有限, 对于长期应用的体重变化、血糖控制维持状况及患者治疗依从性等指标未做比较, 还有待扩大样本量, 延迟观察时间做进一步研究。

参 考 文 献:

- [1] van BEEK M, ORAVECZ-WILSON K I, DELEKTA P C, et al. Bcl 10 links saturated fat overnutrition with hepatocellular NF- κ B activation and insulin resistance[J]. Cell Rep, 2012, 1(5): 444-452.
- [2] GOZASHTI M H, ESLAMI N, RADFAR M H, et al. Sleep pattern, duration and quality in relation with glycemic control in people with type 2 diabetes mellitus[J]. Iran J Med Sci, 2016, 41(6): 531-538.
- [3] HIRAKAWA Y, ARIMA H, ZOUNGAS S, et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the advance trial[J]. Diabetes Care, 2014, 37(8): 2359-2365.
- [4] ALABOUD A F, TOURKMANI A M, ALHARBI T J, et al. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetic mellitus in Central, Kingdom of Saudi Arabia[J]. Saudi Med J, 2016, 37(12): 1408-1411.
- [5] 徐有伟. 胰岛素泵强化治疗不同病程初诊 2 型糖尿病的临床观察及随访研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(18): 68-74.
- [6] 杨诗汝, 张新平. 胰岛素泵持续皮下输注 (CSII) 和多次皮下注射 (MDI) 治疗糖尿病的卫生经济学评价[J]. 药学与临床研究, 2014, 22(1): 92-95.
- [7] COHEN O, VALENTINE W. Do we need updated guidelines on the use of insulin pump therapy in type 2 diabetes? A review of national and international practice guidelines[J]. J Diabetes Sci Technol, 2016, 10(6): 1388-1398.
- [8] 苏本利. 双相门冬胰岛素 30 降低低血糖风险的优势[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(2): 190-192.
- [9] LIN C C, LI C I, YANG S Y, et al. Variation of fasting plasma glucose: a predictor of mortality in patients with type 2 diabetes[J]. Am J Med, 2012, 125(4): DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.07.027.
- [10] CHATTERJEE S, DAVIES M J. Current management of diabetes mellitus and future directions in care[J]. Postgrad Med J, 2015, 91(1081): 612-621.
- [11] 汪英, 袁莉, 万青, 等. 地特胰岛素与中效胰岛素对血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者血糖变异性的影响 [J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(3): 199-201.

(李科 编辑)