

成人 2 型糖尿病基础胰岛素临床应用 中国专家指导建议

纪立农 陆菊明 朱大龙 洪天配 周智广 郭晓蕙 曾龙驿 郭立新 李强 单忠艳 冯凭 杨涛 邹大进 赵家军 姬秋和 李小英 李启富 童南伟 陈璐璐 李焱 陈莉明 杨立勇 彭永德 冉兴无

【摘要】 T2DM 患者随着病情进展,胰岛 β 细胞功能减退,需要进行胰岛素补充或替代治疗以达到有效的血糖控制。基础胰岛素作为 2 型糖尿病治疗的重要策略,在中国存在起始治疗较晚,起始剂量偏低且剂量调整不足等情况。为规范基础胰岛素在临床中的合理使用,中国专家基于最新的循证证据,共同制定此指导建议,对基础胰岛素常用临床方案的适用人群、起始方法、剂量调整方法等做出了推荐,有助于临床医生进一步改善糖尿病管理和血糖控制。

【关键词】 基础胰岛素;糖尿病,2 型

doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2017.01.002

Chinese expert recommendation on basal insulin treatment in adult type 2 diabetes mellitus JI Li-nong, LU Ju-ming, ZHU Da-long, et al. Department of Endocrinology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Corresponding author: JI li-nong, E-mail: jilinong@gmail.com

【Summary】 With the progression of type 2 diabetes and decline of beta-cell function, insulin should be used for better glucose control. Basal insulin is the important solution in diabetes treatment, but is initiated late and titrated insufficiently in Chinese clinical practice. For better diabetes management, Chinese experts develop this recommendation based on latest evidence to guide clinicians how to optimize basal insulin usage.

【Key words】 Basal insulin; Diabetes mellitus, type 2

一、前言

T2DM 是慢性进展性疾病,随着自然病程的进展,胰岛 β 细胞功能进行性减退,胰岛素补充或替代治疗成为控制 T2DM 患者高血糖的有效手段^[1-2]。基础胰岛素是常用的胰岛素治疗方案,具有低血糖风险低,使用简单方便等优点^[3-4],国内外指南^[5-8]均推荐,口服降糖药治疗血糖控制不佳时即可起始基础胰岛素与口服药联合治疗。但临床研究^[9]显示,中国 T2DM 患者起始基础胰岛素治疗较晚(起始胰岛素时 HbA_{1c} 已达 9.6%),起始剂量偏低且在起始

治疗后剂量调整不足,是导致起始胰岛素治疗后血糖控制不满意的重要原因。为规范基础胰岛素在临床中的合理使用,我国内分泌临床专家基于循证医学依据,共同制定了《成人 2 型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议》,以供临床参考。

二、基础胰岛素种类及其特点

在生理非进食状态下胰岛 β 细胞持续分泌的胰岛素被称为基础胰岛素,约占胰岛素全天分泌总量的 50%。基础胰岛素通过抑制肝脏中肝糖原分解和糖异生作用而减少肝糖输出控制基础血糖^[10]。经皮

作者单位:100044 北京大学人民医院内分泌科(纪立农);中国人民解放军总医院内分泌科(陆菊明);南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科(朱大龙);北京大学第三医院内分泌科(洪天配);中南大学湘雅二医院内分泌研究所(周智广);北京大学第一医院内分泌科(郭晓蕙);中山大学附属第三医院内分泌科(曾龙驿);卫生部北京医院内分泌科(郭立新);哈尔滨医科大学附属第二医院内分泌代谢病科(李强);中国医科大学附属第一医院内分泌科(单忠艳);天津医科大学总医院内分泌科(冯凭);南京医科大学第一附属医院内分泌科(杨涛);第二军医大学附属长海医院内分泌科(邹大进);山东大学附属省立医院内分泌科(赵家军);第四军医大学西京医院内分泌科(姬秋和);复旦大学附属中山医院内分泌科(李小英);重庆医科大学附属第一医院内分泌科(李启富);四川大学华西医院内分泌科(童南伟、冉兴无);华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科(陈璐璐);中山大学附属第二医院内分泌科(李焱);天津医科大学代谢病医院(陈莉明);福建医科大学附属第一医院代谢病研究室(杨立勇);上海交通大学附属第一人民医院内分泌科(彭永德)

通信作者:纪立农, E-mail: jilinong@gmail.com

下注射的外源性基础胰岛素药物具有和内源性基础胰岛素相似的特性,能模拟正常人体的生理性基础胰岛素作用^[11]。

目前,国内临床使用的基础胰岛素主要包括中效胰岛素(NPH,中性鱼精蛋白锌胰岛素)、长效胰岛素(PZI,精蛋白锌胰岛素)和长效人胰岛素类似物(甘精胰岛素,地特胰岛素等)(表 1)。NPH 是人胰岛素锌晶体与鱼精蛋白结合而制成的基础胰岛素,作用时间 13~16 h,且具有明显峰值,变异性较大,低血糖发生的风险相对高^[12]。长效人胰岛素类似物甘精胰岛素在人胰岛素的基础上经氨基酸序列修

饰,能更好地模拟生理性胰岛素分泌,减少低血糖风险^[13-16],是我国使用最广泛的基础胰岛素。甘精胰岛素在中性 pH 液中溶解度低,皮下注射后形成细微沉淀物,其中的多聚体在皮下持续缓慢释放,达到 24 h 平稳、无峰的血药浓度^[10]。地特胰岛素是另一种长效人胰岛素类似物,在人胰岛素的基础上经分子结构修饰,皮下注射后自我聚集作用增强,同时添加的脂肪酸侧链与白蛋白可逆结合,从而可延长药物的吸收和作用时间^[17],相对长效人胰岛素类似物,中效胰岛素的价格较低。

表 1 基础胰岛素种类及其特点

胰岛素种类	起效时间 (h)	峰值时间 (h)	持续时间 (h)	特点
中效胰岛素(NPH) ^[7]	2.5~3.0	5~7	13~16	作用曲线具有峰值,作用时间短
长效胰岛素(PZI) ^[7]	3.0~4.0	8~10	长达 20	作用曲线具有峰值
甘精胰岛素 ^[7,11]	2.0~3.0	平稳,无显著峰值	长达 30	平稳,无显著峰值,作用时间长,每日注射 1 次
地特胰岛素 ^[11]	2.0~3.0	平稳,无显著峰值	长达 24	平稳,无显著峰值,作用时间长,每日注射 1 次或 2 次 ^[18]

三、基础胰岛素临床使用方案

1. 概述:控制高血糖与微血管、大血管病变发生的风险下降相关^[19-20]。临床研究^[21-23]证实,糖尿病患者早期进行积极有效的降糖治疗,能够显著降低血管并发症的发生风险,而在病程较长的患者中,强化降糖并未带来心血管获益^[24-26]。所以糖尿病患者早期即维持良好的血糖控制至关重要。随着病情进展,T2DM 患者胰岛 β 细胞功能逐渐减退,胰岛素补充或替代治疗成为 T2DM 高血糖管理的重要手段^[2,7]。对于使用 1~2 种口服药血糖控制不佳的患者,即可以考虑联合基础胰岛素注射以进一步改善血糖控制^[2,5-7]。对于口服降糖药与基础胰岛素联合使用后血糖仍无法达标的患者,可以使用基础胰

岛素联合 1~3 次餐时胰岛素治疗进一步控制血糖^[5-7]。

血糖控制的目标应根据个体化原则,综合考虑患者的年龄、病程、预期寿命、伴发疾病、降糖治疗方案及患者意愿等情况制定。对于大多数非妊娠成年 T2DM 患者,合理的血糖控制目标为 HbA_{1c}<7%、FPG 4.4~7.0 mmol/L;对于病程较短、预期寿命较长、无严重并发症或低血糖风险低的患者可设定较为严格的血糖控制目标,HbA_{1c}≤6.5%、FPG<6.1 mmol/L;而对于有严重低血糖史、预期寿命较短、合并严重并发症的患者,血糖控制目标较为宽松,HbA_{1c}<8.0%、FPG<8.0 mmol/L 或更高^[2,5,7](表 2)。

表 2 主要推荐意见

项目	推荐内容
口服药联合基础胰岛素	
适用人群	高血糖伴明显高血糖症状的新诊断 T2DM 患者;1~2 种口服降糖药(超重肥胖患者 1~3 种口服药)规范治疗 3 个月以上血糖控制仍未达标的患者;预混胰岛素治疗(<50 U/d)血糖控制不佳,或频繁发作低血糖,或对每日 2 次预混胰岛素注射依从性差者
基础胰岛素起始方法	通常 0.1~0.3 U/(kg·d)起始,肥胖或 HbA _{1c} >8%,可 0.2~0.3 U/(kg·d)起始;从预混胰岛素调整为基础胰岛素治疗的患者,可依据血糖水平设定为总胰岛素剂量的 60%~80%
基础胰岛素调整方案	在医生指导下,根据 FPG 每周调整 2~6 U 直至 FPG 达标;患者进行剂量自我调整,推荐每 3 天调整 2 U 直至 FPG 达标
基础联合餐时胰岛素方案	
适用人群	口服降糖药联合基础胰岛素治疗,FPG 达标,HbA _{1c} 仍未达标患者;使用多次预混胰岛素治疗,血糖控制不佳或血糖波动较大的患者;需短时间内纠正高血糖的患者
胰岛素起始方法	口服降糖药联合基础胰岛素治疗的患者,基础胰岛素维持原剂量,主餐/早餐前餐时胰岛素 4~6 U;预混胰岛素转换为基础联合餐时方案的患者,可按照目前总剂量的 40%~50%作为基础胰岛素起始,余量作为餐时胰岛素,三餐平均分配;需短时间内控制高血糖者,可根据 0.3~0.5 U/(kg·d)估算总量;50%为基础胰岛素,50%为餐时胰岛素,三餐平均分配
胰岛素调整方案	逐步增加餐时胰岛素方案:根据下一餐前血糖值,每周调整 1~2 次餐时胰岛素,每次调整 1~2 U 或 10%~15%,直至达到下一餐的餐前血糖目标,根据每 3~6 个月 HbA _{1c} 结果,可逐渐增加至 2~3 次餐时胰岛素治疗 基础联合餐时胰岛素强化治疗方案:根据 FPG 值,增加基础胰岛素剂量 1~4 U 或 10%~20%;根据下一餐前血糖值,增加餐时胰岛素剂量 1~2 U 或 10%

2. 口服降糖药联合基础胰岛素方案

(1) 适用人群: 高血糖(FPG>11.1 mmol/L, 或 HbA_{1c}>9%) 伴明显高血糖症状的新诊断 T2DM 患者; 1~2 种口服降糖药(超重或肥胖患者 1~3 种口服降糖药) 规范治疗 3 个月以上血糖控制仍未达标者; 正在接受预混胰岛素治疗(低于 50 U/d) 的患者血糖控制不佳, 频繁发作低血糖者, 或对每日 2 次预混胰岛素注射依从性差者。

早期良好的血糖控制是降低远期并发症风险的重要手段。对于血糖较高伴高血糖症状的新诊断糖尿病患者, 口服降糖药很难在短期内使血糖得到满意的控制^[7], 可使用口服降糖药与基础胰岛素联合治疗^[2,5-6], 使血糖达标^[27], 并部分恢复胰岛 β 细胞功能^[28]。对于已使用口服降糖药治疗的患者, 当 1~2 种较大剂量的口服降糖药规范治疗 3 个月以上血糖仍未达标时, 也可联合使用基础胰岛素以进一步控制血糖^[2,5-7]。对 15 项随机对照研究进行的汇

总分析^[29]也提示, 使用二甲双胍和/或磺脲类药物血糖控制不佳的 T2DM 患者, 起始基础胰岛素治疗后, 能有效控制血糖, 且不会增加严重低血糖发生的风险。

对于临床中使用口服药联合预混胰岛素治疗的患者, 若其血糖控制不满意且患者病程较短, 有一定残存胰岛 β 细胞功能, 也可尝试调整为基础胰岛素与口服降糖药联合治疗。研究^[30]发现, 在血糖控制不满意, 病程<10 年, 预混胰岛素剂量<50 U/d 的患者中, 将预混胰岛素转换为基础胰岛素联合口服药治疗方案后, 能够显著改善血糖, 并较继续使用并优化预混胰岛素低血糖发生的风险低。

(2) 与基础胰岛素联合使用的口服降糖药种类及注意事项: 不同口服降糖药的降糖作用机制不同, 临床上与基础胰岛素联合使用时, 需根据药物特点, 注意监测血糖及可能出现的不良反应(表 3)。

表 3 基础胰岛素与不同口服降糖药联合方案的特点与注意事项

药物	口服降糖药的作用机制 ^[7]	联用益处	注意事项
二甲双胍	改善 IR, 抑制肝糖输出, 提高外周组织对葡萄糖的摄取和利用	机制互补, 低血糖风险小, 体重增加不明显 ^[31]	—
磺脲类	刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 增加体内胰岛素水平	更好地解决胰岛素分泌不足的缺陷。短效磺脲类药物并有助于改善餐后血糖(PPG) ^[32]	可不减少药物剂量, 但需注意监测血糖, 避免低血糖
α-糖苷酶抑制剂	抑制糖苷酶活性, 延缓碳水化合物在小肠上部的吸收	进一步降低 PPG ^[33-35]	—
格列奈类	刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素	在基础胰岛素的全天持续作用基础上促进餐时胰岛素分泌, 进一步降 PPG ^[34-36]	可不减少药物剂量, 需注意监测血糖, 避免低血糖
TZDs	增加外周组织对胰岛素作用的敏感性, 增加葡萄糖利用	在胰岛素用量较高的患者中使用, 改善血糖控制并可减少胰岛素用量 ^[36]	可能导致水钠潴留, 增加心力衰竭风险, 需要密切监测
二肽基肽酶-4 (DPP-4 抑制剂)	提高内源性胰升血糖素样肽-1(GLP-1)水平, 增强胰岛素分泌, 抑制胰升血糖素分泌	进一步改善血糖 ^[37]	不增加低血糖发生风险
钠-葡萄糖协同转运蛋白-2 (SGLT-2) 抑制剂	抑制近端肾小管对葡萄糖的重吸收, 使大量的葡萄糖从尿液中排出	协同降糖, 低血糖风险小, 体重增加少 ^[38]	—

(3) 临床使用建议

① 基础胰岛素起始方法: 血糖明显增高伴有明显高血糖症状的新诊断糖尿病患者或口服降糖药治疗血糖控制不佳的患者起始基础胰岛素时, 可根据体重计算起始剂量, 通常为 0.1~0.3 U/(kg·d)^[2,5,7], 肥胖患者或 HbA_{1c}>8.0% 时, 可考虑 0.2~0.3 U/(kg·d) 起始^[6,39]。从预混胰岛素治疗转换为基础胰岛素时, 可依据血糖水平, 按照原预混胰岛素总剂量的 60%~80% 起始基础胰岛素^[40]。如 HbA_{1c}≤8.0% 时, 甘精胰岛素起始

剂量=原预混胰岛素总量×0.6; HbA_{1c}>8% 时, 甘精胰岛素推荐起始剂量=原预混胰岛素总量×0.8^[40]。口服药种类和剂量根据患者个体情况酌情选择和调整。

② 剂量调整方案: 剂量调整是胰岛素治疗中至关重要的一环, 起始基础胰岛素治疗后, 需根据 FPG, 在避免低血糖的情况下及时调整胰岛素剂量。只有通过积极的剂量调整, 才能获得有效的血糖控制。多数患者长效胰岛素类似物剂量达到约 0.5 U/(kg·d) 前, 可通过继续调整剂量控制血糖, 而无

需调整治疗方案^[2,41]。在血糖未达到设定的血糖目标值前,建议患者在医生指导下,根据 FPG,每周调整 2~6 U 基础胰岛素直至 FPG 达标^[42]。对于能进行血糖监测、感知低血糖、进行自我管理的患者,医生可指导其进行简便易行的自我胰岛素剂量调整,每 3 天调整 2~3 U 直至 FPG 达标^[43-44](表 4)。

表 4a 医生调整剂量方案
(以 FPG 目标 6.1 mmol/L 为例)

FPG (mmol/L)	基础胰岛素剂量调整 (U)
<4.4	-2
4.4~6.1	不调整
6.2~7.8	+2
7.9~9.9	+4
>10.0	+6

表 4b 患者自我调整剂量方案
(以 FPG 目标 6.1 mmol/L 为例)

FPG (mmol/L)	基础胰岛素剂量调整 (U)
<4.4	-2
4.4~6.1	不调整
>6.1	+2

3. 基础胰岛素联合餐时胰岛素方案

(1) 适用人群和使用方案:口服降糖药联合基础胰岛素治疗后,FPG 达标,HbA_{1c} 仍不达标者,或使用较大剂量基础胰岛素后[如 0.6 U/(kg·d)],血糖仍不达标者;使用多次预混胰岛素治疗,血糖控制不佳者或反复发作低血糖者;需短时间内纠正高血糖的糖尿病患者。

患者采用口服降糖药联合基础胰岛素治疗,FPG 已达标,但 HbA_{1c} 仍未达标时,可逐步增加 1~3 次餐时胰岛素注射以更好的控制血糖^[2,5-7]。如果患者在接受较高剂量基础胰岛素治疗后,血糖仍未达标,建议逐步增加餐时胰岛素进行治疗。预混胰岛素由于其短/速效胰岛素和中效胰岛素的比例固定,在提供个体化的胰岛素需求上有一定的局限性^[45-46]。对于每日多次预混胰岛素方案治疗,仍无法满足控制血糖或频发低血糖的患者,可以考虑使用基础联合餐时胰岛素治疗^[2,6]。

对于血糖水平显著增高并伴有高血糖症状的新诊断 T2DM 患者;或在糖尿病治疗过程中,需短时间内纠正高血糖的患者,推荐进行基础-餐时模式的短期胰岛素强化治疗^[7,47-48]。

(2) 临床使用建议

① 基础/餐时胰岛素起始方法:对于口服降糖药联合基础胰岛素治疗的患者,基础胰岛素可维持原剂量,主餐/早餐前给予餐时胰岛素 4 U^[2];对于之前使用预混胰岛素的,可按照原先预混胰岛素剂量的 40%~50%作为基础胰岛素,剩余量作为餐时胰岛素,三餐平均分配^[49-51];对于需短时间内纠正高血糖的患者,可根据 0.3~0.5 U/(kg·d)估算起始胰岛素总量^[47-52],其中,50%为基础胰岛素,50%为餐时胰岛素,三餐平均分配^[53-55]。

② 胰岛素治疗方案和剂量调整:逐步增加餐时胰岛素的治疗方案中,主餐/早餐起始 4~6 U 餐时胰岛素后,根据下一餐前血糖值,每周调整 1~2 次餐时胰岛素剂量,每次调整 1~2 U 或 10%~15% 直至达到下次餐前血糖目标;根据每 3~6 个月 HbA_{1c} 结果,如需要可逐渐增加至 2~3 次餐时胰岛素治疗^[2]。采用基础-三餐前胰岛素治疗方案时,如果血糖水平整体偏高,可先调整基础胰岛素剂量^[56-57],对于需尽快解除高血糖状态的情况,则可同时调整基础和餐时的剂量^[48]。条件允许时,在起始胰岛素治疗的早期可通过住院密切监测血糖每天调整胰岛素剂量^[58]。根据 FPG,调整基础胰岛素剂量 1~4 U 或 10%~20%;根据下一餐前血糖值,调整餐时胰岛素剂量 1~2 U 或 10%。如果出现空腹或夜间低血糖(<3.9 mmol/L)或低血糖症状,则可减少基础胰岛素和/或晚餐前的餐时胰岛素剂量 10%~20%;如果日间两餐间出现低血糖,则减少上一餐的餐时胰岛素剂量 10%~20%;如出现需他人协助的严重低血糖或随机血糖 <2.2 mmol/L,则减少 20%~40%胰岛素剂量^[5,59]。

四、基础胰岛素在特殊人群中的应用

1. 老年糖尿病患者:老年糖尿病患者常合并多种疾病,器官功能减退,且低血糖感知性弱、耐受性差,认知能力、自我管理能力下降^[7,60]。因此,老年糖尿病患者血糖控制目标一般较为宽松,HbA_{1c} 为 7.5%~8.0%,对于出现糖尿病并发症或合并多种疾病的患者,血糖控制目标可进一步放宽^[2,60-61]。在使用降糖药物控制血糖,预防和减少并发症的同时,需考虑老年患者的肝、肾功能及合并用药的相互作用

用问题,减少低血糖发生^[7,13,60]。临床上常采用口服降糖药治疗,需胰岛素治疗情况下通常推荐使用基础胰岛素,尤其是低血糖风险较低的长效胰岛素类似物^[61-63]。除新诊断伴严重高血糖症状及某些特殊情况外,不推荐多次胰岛素注射的方案^[60-61]。

2. GDM 患者与糖尿病合并妊娠 (PGDM) 患者:妊娠期间高血糖会增加围生期母婴发生不良临床结局的风险,故相比一般糖尿病患者血糖控制应更加严格^[7]。GDM 血糖值控制在餐前 ≤ 5.3 mmol/L, 1 hPG 及 2 hPG 分别为 ≤ 7.8 或 6.7 mmol/L, HbA_{1c} $< 5.5\%$; PGDM 妊娠期餐前、夜间血糖及 FPG 宜控制在 ≤ 5.6 mmol/L, 餐后峰值血糖 5.6~7.1 mmol/L, HbA_{1c} $< 6.0\%$ ^[2]。GDM 与 PGDM 患者,通过饮食治疗血糖不能得到满意控制时,需起始胰岛素治疗^[7]。由于人胰岛素不通过胎盘屏障,因此 NPH 在妊娠期间使用不限制^[64]。长效人胰岛素类似物在妊娠妇女中临床对照研究证据有限,患者起始长效人胰岛素类似物治疗前,临床医生需充分考虑获益及潜在风险后选择治疗方案^[64]。

3. 围手术期患者:高血糖会增加感染发生率,延迟伤口愈合,因此对于择期手术的患者,手术前血糖控制在 FPG < 7.8 mmol/L, 2 hPG < 10.0 mmol/L。对于血糖长期升高者、特殊手术患者等需建立个体化目标^[7,65]。围手术期需使用胰岛素控制血糖^[7],入院前口服降糖药的患者,接受小手术的术前当晚及手术当天应停用口服降糖药,接受大手术则应在术前 3 天停用口服降糖药,均改为胰岛素治疗^[7]。术前和术后可正常饮食的高血糖患者可采用基础联合餐时胰岛素方案,大中型手术术中需要静脉使用胰岛素^[7]。对于常规(非心脏)手术患者,基础联合餐时方案相比仅使用短效或速效胰岛素的方案血糖控制更佳、围手术期并发症更少^[2,66-67]。入院前已使用胰岛素者,手术日停用早餐前短效/速效胰岛素,继续使用基础胰岛素。长效胰岛素在手术当日早晨予常规剂量的 50%~100%;中效胰岛素如为晚间注射,术前 1 d 予常规剂量的 75%,手术当日早晨予常规剂量的 50%~75%;预混胰岛素在手术当日早晨应更换为基础胰岛素,剂量为预混胰岛素中的中效成分的 50%~75%^[65]。大中型手术术后病情稳

定、恢复正常饮食者可予胰岛素皮下注射^[7,65]。一般起始总剂量为 0.4~0.5 U/(kg·d),年龄 ≥ 70 岁或 eGFR ≤ 60 ml/min 者减量至 0.2~0.3 U/(kg·d),其中,基础和餐时胰岛素各占 50%^[65]。

4. 肠内/肠外营养患者:接受肠内/肠外营养的住院糖尿病患者如血糖得不到满意控制,可增加并发症和死亡风险。无论是否诊断为糖尿病,接受人工营养的患者血糖 > 7.8 mmol/L 即可起始胰岛素治疗^[58]。已接受胰岛素治疗的大部分患者血糖控制目标推荐 7.8~10.0 mmol/L,更为严格的目标,如 6.1~7.8 mmol/L 适用于某些需要严格控制血糖的重症患者^[2]。持续肠内营养采用基础联合餐时方案(每日 1~2 次基础胰岛素联合每 4~6 h 一次短效/速效胰岛素),基础胰岛素按 0.15~0.25 U/(kg·d)起始^[58,68]。接受肠外营养的糖尿病患者可根据 7~10 U/100 g 葡萄糖的比例酌情添加胰岛素,皮下胰岛素注射也可作为补充^[2,58]。接受持续肠内/肠外营养的患者,推荐每 4~6 h 进行 1 次血糖监测^[69]。

五、总结及展望

基础胰岛素是 T2DM 管理中重要的降糖措施,基础胰岛素的及时起始和合理充分的剂量调整能改善 T2DM 患者的整体血糖控制,也为之后更复杂的基础联合餐时胰岛素的治疗方案奠定了基础。临床工作中我们需加强对患者的教育和管理,适时起始基础胰岛素治疗并根据血糖水平进行剂量调整,通过适当的血糖监测和随访,实现长期平稳的血糖控制,降低糖尿病并发症发生的风险,改善患者生活质量和延长寿命。

参 考 文 献

- [1] Ismail-Beigi F. Pathogenesis and glycaemic management of type 2 diabetes mellitus: A physiological approach. Arch Iran Med, 2012, 15: 239-246.
- [2] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2016. Diabetes Care, 2016, 39(Suppl 1): S1-S112.
- [3] Lovre D, Fonseca V. Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Complications, 2015, 29: 295-301.
- [4] Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ. Three-year efficacy of complex

- insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1736-1747.
- [5] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. *Endocr Pract*, 2016, 22: 84-113.
- [6] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach. *Diabetes Care*, 2015, 38: 140-149.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版). *中国糖尿病杂志*, 2014, 22: 2-42.
- [8] 中华医学会内分泌学分会. 成人 2 型糖尿病胰岛素临床应用的专家共识 2013 版. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29: 1-6.
- [9] Ji L, Zhang P, Weng J, et al. Observational registry of basal insulin treatment (ORBIT) in patients with type 2 diabetes uncontrolled by oral hypoglycemic agents in China—Study design and baseline characteristics. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17: 735-744.
- [10] Borgoño CA, Zinman B. Insulins: past, present, and future. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41: 1-24.
- [11] Ronald K. Joslin 糖尿病学. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 679.
- [12] Freddy GE, Tânia B. Concepts and clinical use of ultra-longbasalinsulin. *Eliashewitz and Barreto Diabetol Metab Syndr*, 2016, 8: 2.
- [13] Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*, 2009, 180: 385-397.
- [14] Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14: 433-446.
- [15] Glargine 4002 Study Investigators. 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.
- [16] Home PD, Fritsche A, Schinzel S, et al. Meta-analysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12: 772-779.
- [17] Gillian M. Keating. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2012, 72: 2255-2287.
- [18] Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, et al. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 7: CD006383.
- [19] Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, et al. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 1999, 22: 233-240.
- [20] Costantino S, Paneni F, Cosentino F, et al. Hyperglycemia: a bad signature on the vascular system. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2015, 5: 403-406.
- [21] UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 Diabetes. UKPDS 3. *Lancet*, 1998, 352: 837-853.
- [22] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1577-1589.
- [23] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2643-2653.
- [24] The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 358: 2560-2572.
- [25] Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1392-1406.
- [26] 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: 2545-2559.
- [27] 汪敏, 薛耀明, 高方, 等. 甘精胰岛素和格列美脲对初诊 2 型糖尿病疗效的比较. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17: 374-376.
- [28] Mu PW, Chen YM, Lu HY, et al. Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28: 236-240.
- [29] Owens DR, Traylor L, Dain MP. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106: 264-274.
- [30] Yang WY, Lv XF, Li QF, et al. A prospective study to optimize insulin treatment by switching to insulin glargine in type 2 diabetic patients previously uncontrolled on premixed insulin: the optimization study. *Current Medical Research & Opinion*, 2012, 28: 533-541.
- [31] Owens DR, Traylor L, Dain MP, et al. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment

- arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106:264-274.
- [32] Leahy JL. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41:119-144.
- [33] Kim MK, Suk JH, Kwon MJ, et al. Nateglinide and acarbose for postprandial glucose control after optimizing fasting glucose with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 92:322-328.
- [34] Son JW, Lee IK, Woo JT, et al. A prospective, randomized, multicenter trial comparing the efficacy and safety of the concurrent use of long-acting insulin with mitiglinide or voglibose in patients with type 2 diabetes. *Endocr J*, 2015, 62:1049-1057.
- [35] Dashora UK, Sibal L, Ashwell SG, et al. Insulin glargine in combination with nateglinide in people with type 2 diabetes; a randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med*, 2007, 24:344-349.
- [36] Raskin P, Rendell M, Riddle MC, et al. A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24:1226-1232.
- [37] Mathieu C, Shankar RR, Lorber D, et al. A Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of co-administration of sitagliptin with intensively titrated insulin glargine. *Diabetes Ther*, 2015, 6:127-142.
- [38] Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17:936-948.
- [39] Denise R, Juliana B, Fatima RMA. Starting glargine in insulin-naive type 2 diabetic patients based on body mass index is safe. *World J Diabetes*, 2014, 5:69-75.
- [40] 卜石, 郭晓蕙, 杨文英. 预混胰岛素转为基础胰岛素联合口服降糖药治疗方案的 2 型糖尿病患者的临床特征分析. *中华医学杂志*, 2007, 87:3115-3118.
- [41] Pan CY, Patrick S, Chung KB, et al. Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 76:111-118.
- [42] Raskin PR, Hollander PA, Lewin A. Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. *Eur J Intern Med*, 2007, 18:56-62.
- [43] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104:1-52.
- [44] Blonde L, Merilainen M, Karwe V, et al. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets—the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11:623-631.
- [45] Bolli GB, DiMarchi RD, Park GD, et al. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia*, 1999, 42:1151-1167.
- [46] Luzio S, Dunseath G, Peter R, et al. Comparison of the pharmacoverstudy. *Diabetologia*, 2006, 49:1163-1168.
- [47] Kramer CK, Choi H, Zinman B, et al. Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: the impact of improvement in β -cell function. *Diabetes Care*, 2014, 37:1116-1123.
- [48] 陈家伦. 临床内分泌学. 上海: 上海科学技术出版社, 2011
- [49] Davies M, Sinnassamy P, Storms F. Insulin glargine-based therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes-sub-optimally controlled on premixed insulin therapies. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 79:368-375.
- [50] Mathieu C, Storms F, Tits J. Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the Atlantic study. *Acta Clin Belg*, 2013, 68:28-33.
- [51] Buturovic BA, Lekic A, Grulovic N. Improved glycaemic control with insulin glargine as part of a basal-bolus regimen in T2DM patients inadequately controlled on premixed therapy. *Med Arch*, 2013, 67:342-345.
- [52] Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110:158-165.
- [53] Koivisto V, Cleall S, Pontiroli AE. Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients; a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13:1149-1157.
- [54] Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV. Basal-bolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes; a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract*, 2015, 21:807-813.
- [55] Guerra YS, Lacuesta EA, Yrastorza R, et al. Insulin injections in relation to meals in the hospital medicine ward: comparison of 2 protocols. *Endocr Pract*. 2011, 17:737-746.
- [56] Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*, 2008, 30:1976-1987.

- [57] Li XW, Du T, Li WG, et al. Efficacy and safety of weight-based insulin glargine dose titration regimen compared with glucose level- and current dose-based regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study. *Clin Ther*, 2014, 36:1269-1275.
- [58] Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97:16-38.
- [59] Garber A, Abrahamson M, Barzilay J, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract*, 2013, 19:327-336.
- [60] Dunning T, Sinclair A, Colagiuri S. New IDF Guideline for managing type 2 diabetes in older people. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014, 103:538-540.
- [61] 中国老年学学会老年医学分会老年内分泌代谢委员会. 2013 版老年糖尿病诊疗措施专家共识. *中华内科杂志*, 2014, 53: 243-251.
- [62] Karnieli E, Baeres FM, Dzida G, et al. Observational study of once-daily insulin detemir in people with type 2 diabetes aged 75 years or older: a sub-analysis of data from the Study of Once daily LeVEmir (SOLVE). *Drugs Aging*, 2013, 30:167-175.
- [63] Pandya N, Digenio A, Gao L, et al. Efficacy and safety of insulin glargine compared to other interventions in younger and older adults: a pooled analysis of nine open-label, randomized controlled trials in patients with type 2 diabetes. *Drugs Aging*, 2013, 30: 429-38.
- [64] Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98:4227-4249.
- [65] 中华医学会麻醉学分会. 围术期血糖管理专家共识. *临床麻醉学杂志*, 2016, 32:93-95.
- [66] Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basalplus trial. *Diabetes Care*, 2013, 36:2169-2174.
- [67] Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*, 2011, 34:256-261.
- [68] Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep*, 2013, 13:155-162.
- [69] Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 2009, 32:1119-1131.

(收稿日期:2016-12-20)

(本文编辑:张婷婷)