

2型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见

李延兵¹, 马建华², 母义明^{3*}, 等

1. 中山大学附属第一医院内分泌科, 广东 广州 510120; 2. 南京市第一医院内分泌科, 江苏 南京 210029; 3. 解放军总医院内分泌科, 北京 100853; 等

[摘要] 胰岛素强化治疗是强化血糖控制的重要方法之一。临床上, 伴有明显的高血糖症状的新诊断2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者, 或者已诊断为T2DM、使用两种或两种以上口服降糖药联合治疗3个月以上血糖仍明显升高[糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA_{1c})>9.0%], 以及已经起始胰岛素治疗且经过充分的剂量调整血糖仍未达标(HbA_{1c}>7.0%)的T2DM患者, 往往需要进行短期的胰岛素强化治疗以短时间内改善高糖毒性。然而, 对短期胰岛素强化治疗的具体指征、治疗方案的选择、胰岛素剂量调整方法, 以及强化治疗之后的后续治疗方案如何选择等仍缺乏具体指导。因此, 中国内分泌学专家基于现有的证据和临床经验, 制订了《2型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见》。

[关键词] 胰岛素强化治疗; 糖尿病, 2型; 指导意见

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-2809(2017)09-0005-09

Chinese expert opinion on short-term intensive insulin therapy for type 2 diabetes

LI Yan-bing¹, MA Jian-hua², MU Yi-ming^{3*}, et al

1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong 510120, China; 2. Department of Endocrinology, Nanjin First Hospital, Nanjing Jiangsu 210029, China; 3. Department of Endocrinology, Peoples Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China; et al.

[Abstract] Intensive insulin therapy is one of important methods to intensive glucose controlling for type 2 diabetes. In clinical practice, short-term intensive insulin therapy is usually intended on following type 2 diabetes with: ①newly-diagnosed patients with significant hyperglycemia; ②uncontrolled hyperglycemia (HbA_{1c}>9.0%) with more than two hypoglycemic agents and certain duration of diabetes or failure to blood glucose targeting (HbA_{1c}>7.0%) with insulin initiation therapy and titration. Nevertheless, there was no guidance to specify the indications, choose approaches, or identify titration algorithms of intensive insulin therapy and then following regimes. Accordingly, Chinese experts established the guiding opinions of short-term intensive insulin therapy for type 2 diabetes based on the evidences and clinical practice experiences.

[Key words] Intensive Insulin Therapy; Diabetes Mellitus, Type 2; Guidance Opinion

中国成人糖尿病患病率已攀升至11.6%, 患者数量达1.14亿, 然而糖尿病的治疗率仅为25.8%, 血糖控制达标率仅为39.7%^[1]。加强对糖尿病患者的随访管理, 提高治疗率和血糖控制达标率, 减少或延缓糖尿病并发症的发生发展, 仍然任重而道远。

糖尿病是心血管疾病的独立危险因素, 尽管当前大型临床研究^[2-6]对“强化血糖控制能否降低2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者心血管疾病发生风险”的结果不完全一致, 但针对大型临床研究

的荟萃分析结果^[7]发现: 强化血糖控制可以使大血管事件的发生率降低9%, 心肌梗死的发生率降低15%。当然, 糖尿病大血管并发症不仅受血糖的影响, 更易受血压、血脂等多种代谢因素的影响。因此, 为改善糖尿病患者的临床转归, 我们应重视以血糖控制为基础兼顾多重心血管危险因素的综合治疗。

胰岛素强化治疗是强化血糖控制的重要方法之一。临床上, 伴有明显高血糖的新诊断T2DM患者[糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA_{1c})>9.0%或空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)>11.1mmol/L, 或伴有明显高血糖症状]; 具有一定病程, 已经使用两种或两种以上口服降糖药联合治疗但血糖仍明显升高(HbA_{1c}>9.0%), 或已起始胰岛素治疗且经过充分的剂量调整血糖仍未达标(HbA_{1c}>7.0%)的T2DM患者, 往往需要进行短期的胰岛素强化治疗以改善血糖控制。然而, 对短期胰岛素强化治疗的具体指

作者简介: 李延兵, 女, 教授, 博士生导师。中山大学附属第一医院内分泌科主任, 广东省卫生厅内分泌重点实验室主任。电话: 020-87332200; E-mail: easd04lyb@126.com

通讯作者: 母义明, 男, 主任医师, 教授, 博士生导师。现任解放军总医院内分泌科主任、中华医学会内分泌学会主任委员。电话: 010-68182255; E-mail: muyiming@301hospital.com.cn

收稿日期: 2017-4-25 接受日期: 2017-4-30

征、治疗方案的选择、胰岛素剂量调整方法,以及强化治疗之后的后续治疗方案如何选择等仍缺乏具体指导。因此,临床内分泌学专家制订了《2型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见》,以帮助基层临床医生充分理解并合理使用短期胰岛素强化治疗这一方法,更好地管理糖尿病。

1 胰岛素强化治疗的定义和疗程

胰岛素强化治疗是指在饮食控制和运动疗法的基础上,通过每日多次(3~4次)皮下注射胰岛素,或使用胰岛素泵持续皮下输注胰岛素(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII),使血糖获得满意控制的治疗方法。

短期胰岛素强化治疗时需要对治疗方案和胰岛素剂量进行精细化调整,减少低血糖不良事件。为

确保患者安全,一般需要患者住院治疗,而具体疗程尚无定论。国内多中心随机对照研究对新诊断的T2DM患者给予短期胰岛素强化治疗2~3周,可显著修复患者β细胞功能,重塑第一时相,有51%接受CSII治疗和45%接受每日4次胰岛素注射治疗的患者获得了1年以上的血糖临床缓解(无需使用降糖药物,仅依靠生活方式干预使FPG<7.0mmol/L、2h餐后血糖(postprandial blood glucose, PPG)<10.0mmol/L^[8]);另一项国内研究对病程为(6.8±5.6)年的T2DM患者进行短期CSII治疗1~2周,患者的β细胞功能也得到显著改善,治疗期间内源性胰岛素分泌受到抑制,并且受抑制幅度与治疗前后β细胞功能改善程度相关^[9]。关于更长疗程的胰岛素强化治疗,加拿大一项在病程平均3年的T2DM患者进行每日4次注射胰岛素强化治疗(4~8周)的临床研究发现:强化治疗4周血糖

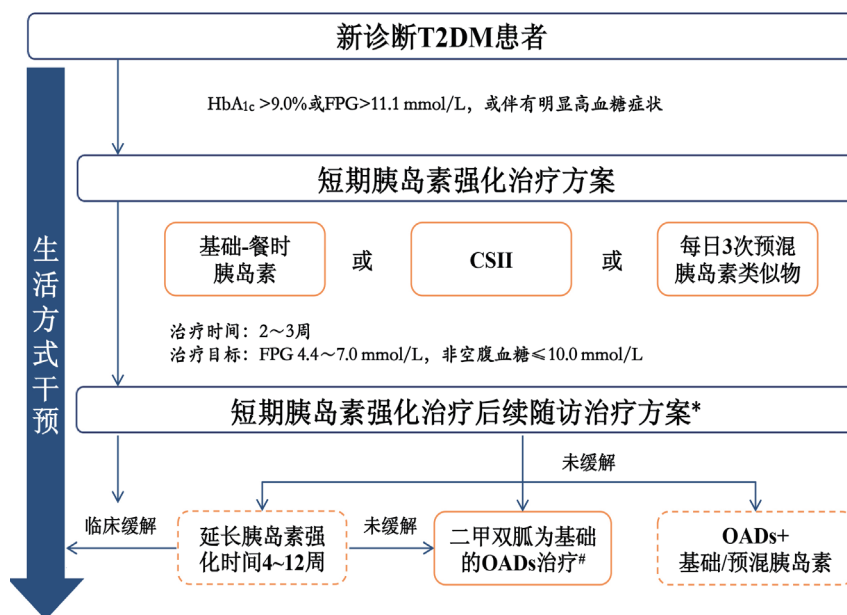


图1 新诊断T2DM短期胰岛素强化治疗流程图

Fig 1 Management of short-term intensive insulin therapy for newly-diagnosed type 2 diabetes

CSII: 持续皮下输注胰岛素; OADs: 口服降糖药; FPG: 空腹血糖

*根据患者年龄、病程、血糖特点、胰岛功能、强化治疗期间胰岛素用量、糖尿病并发症等情况选择后续随访治疗方案

#黄色实线表示未获得临床缓解的患者后续多数采取此治疗方案

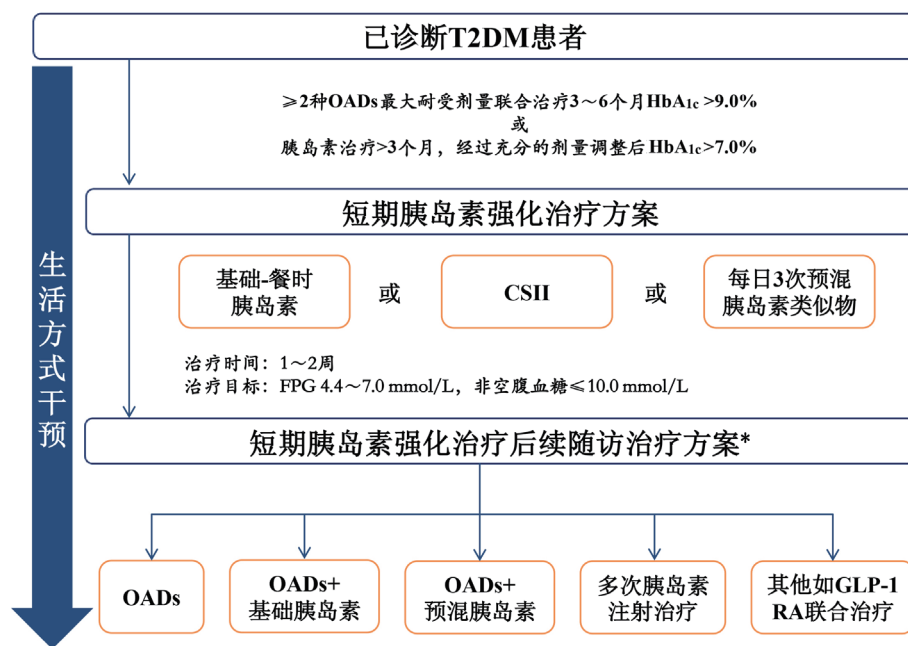


图2 已诊断T2DM短期胰岛素强化治疗流程图

Fig 2 Management of short-term intensive insulin therapy for non newly-diagnosed type 2 diabetes

CSII: 持续皮下输注胰岛素; OADs: 口服降糖药; FPG: 空腹血糖; GLP-1RA: GLP-1受体激动剂

*根据患者年龄、病程、血糖特点、胰岛功能、强化治疗期间胰岛素用量、糖尿病并发症等情况选择后续随访治疗方案

不能缓解的患者, 从第3周开始胰岛素的使用剂量和血糖值均明显高于强化治疗4周血糖能缓解的患者, 且低血糖事件也更多, 提示延长强化治疗期并不能带来更多临床获益^[10]。综上所述, 胰岛素强化治疗的疗程尚无定论, 需要根据患者的具体情况制订个体化治疗方案。

2 短期胰岛素强化治疗的目的

T2DM患者在不同病程阶段进行短期胰岛素强化治疗的目的有所不同: ①对伴有明显高血糖症状的新诊断T2DM患者, 通过短期胰岛素强化治疗最大程度地将血糖控制在正常或接近正常, 可以去除高糖毒性对胰岛细胞的损伤, 明显修复β细胞功能, 可使近一半患者获得1年以上的临床缓解期^[8,11], 对未能获得临床缓解的患者也有助于简化其后续治疗方案。②具有一定病程的、使用多种口服药联合

治疗血糖仍明显升高、或使用胰岛素治疗经过充分的剂量调整血糖仍未达标或血糖波动大的T2DM患者, 其由于β细胞功能进行性下降、不良的生活方式、感染等应激加重胰岛素抵抗等, 致使原治疗方案难以实现血糖控制达标, 此类患者进行短期胰岛素强化治疗的主要目的是在较短时间内缓解高糖毒性, 部分恢复胰岛功能, 再通过对治疗方案的精细化调整, 维持血糖长期达标, 减少各种远期并发症的发生。

3 短期胰岛素强化治疗的血糖控制目标、适用人群和治疗方案

3.1 血糖控制目标 T2DM患者短期胰岛素强化治疗的疗程较短, 因此, 不以HbA_{1c}达标作为治疗目标, 血糖控制目标重点是FPG和PPG: 一般FPG控制目标在4.4~7.0mmol/L, 非空腹血糖≤10mmol/L^[12]; 对于

年轻、病程短、无并发症的新诊断T2DM患者FPG控制在4.4~6.1mmol/L,非空腹血糖在 ≤ 8.0 mmol/L,更容易获得临床缓解^[13-16]。

患者在接受短期胰岛素强化治疗时,应同时进行医学营养及运动治疗,加强糖尿病患者教育。

3.2 适用人群

(1)新诊断的T2DM患者,当HbA_{1c}>9.0%或FPG>11.1mmol/L,或伴有明显高血糖症状时可启用短期胰岛素强化治疗。患者病程越短,诊断时HbA_{1c}和FPG越低,经过短期胰岛素强化治疗往往能获得更好的胰岛功能改善,更高比例的患者获得临床缓解^[8,17]。

(2)已诊断T2DM(具有一定病程)且正在接受降糖药物治疗,因血糖显著升高或血糖波动较大,需短期内纠正高血糖或严重血糖波动状态的患者,包括:① ≥ 2 种口服降糖药最大耐受剂量联合治疗3个月以上HbA_{1c}>9.0%者;②已经使用基础胰岛素或每日2次预混胰岛素且经过充分的剂量调整治疗3个月以上仍然血糖控制不佳(HbA_{1c}>7.0%)或反复发生低血糖者,以上情况均可考虑进行短期胰岛素强化治疗。

以下人群不推荐短期胰岛素强化治疗:老年人、体质较差、低血糖风险高、预期寿命较短、伴有严重慢性并发症或伴发疾病的T2DM患者。

3.3 治疗方案 短期胰岛素强化治疗方案包括基础-餐时胰岛素注射方案、CSII以及每日3次预混胰岛素类似物注射方案。三种短期胰岛素强化治疗方案的特点比较见表1。基础-餐时胰岛素方案及CSII均可以很好地模拟生理性的胰岛素分泌,患者住院期

间优先推荐基础-餐时胰岛素注射治疗或胰岛素泵(经济条件较好者)方案,其优势是能够使患者血糖安全、快速恢复到稳定达标状态,缩短住院时间,患者治疗满意度高。

短期胰岛素强化治疗期间应停用胰岛素促泌剂,可继续使用二甲双胍或 α -糖苷酶抑制剂等口服降糖药,视患者个体情况决定是否停用噻唑烷二酮类药物。

(1)基础-餐时胰岛素方案:即每日睡前注射1次基础胰岛素(长效胰岛素类似物或中效人胰岛素)+3次餐时胰岛素(速效胰岛素类似物或短效人胰岛素)。基础-餐时胰岛素治疗方案能较好地模拟生理性胰岛素分泌模式,是比较经典的胰岛素强化治疗方案,在获得有效血糖控制的同时也更经济。

初始剂量设定和剂量调整:对于新诊断T2DM或 ≥ 2 种口服降糖药最大耐受剂量联合治疗3~6个月血糖仍明显升高(HbA_{1c}>9.0%)者进行短期胰岛素强化治疗时,在保持相对恒定的饮食及活动量的情况下,可根据患者体重、病情、生理需要量等估算胰岛素的初始总剂量:初始每日总量(IU)=体重(kg) $\times$ (0.4~0.5)(IU/kg);基础胰岛素占全天总量的40%~60%,余下部分按可按1/3、1/3、1/3或1/5、2/5、2/5的比例分配三餐前注射。对于具有一定病程且已经使用基础或预混胰岛素治疗HbA_{1c}仍不达标的患者,短期胰岛素强化治疗初始剂量可按照以下原则:①基础胰岛素联合口服降糖药治疗的患者,若FPG达标,PPG不达标,基础胰岛素维持原剂量,口服降糖药改为三餐前给予餐时胰岛素4~6IU;FPG也未达标者根据FPG测值调整基础胰岛素剂量;②预

表1 三种短期胰岛素强化治疗方案的特点

Tab 1 Characteristics of three short-term intensive insulin therapy

方案	基础-餐时胰岛素	CSII	每日3次预混胰岛素类似物
特点	◆能较好地模拟生理胰岛素分泌模式;可针对患者的空腹和三餐后血糖值方便灵活地调整基础和餐时胰岛素剂量 ◆需要患者有良好地依从性,饮食组成相对固定,每天活动量变化不大 ◆注射次数相对较多;需要注射两种胰岛素	◆最接近人体胰岛素分泌生理模式;可根据患者的血糖情况灵活调整餐前大剂量及基础输注量 ◆患者就餐时间和运动方面更有弹性 ◆患者达标时间和住院时间短 ◆费用高;对医护人员的操作技术和患者知识储备要求高	◆在模拟生理胰岛素分泌方面逊于CSII和基础-餐时胰岛素方案 ◆更适合于午餐量较大、每日注射2次预混胰岛素难以控制午餐后血糖的患者 ◆注射次数相对较少;仅需要一种胰岛素,减少人为差错的发生

混胰岛素转换为基础-餐时方案时，可按照目前总剂量的40%~50%作为基础胰岛素起始剂量，余量作为餐时胰岛素，三餐平均分配。

应根据空腹血糖调整基础胰岛素用量，根据每餐后血糖与之前的餐前血糖差值调整餐时胰岛素用量。推荐先调整基础胰岛素剂量，再调整餐时胰岛素剂量，建议每1~3天调整1次，基础胰岛素剂量每次调整2~6IU或10%~20%(见表2)，餐后2h血糖与同一餐前血糖升高<2mmol/L时仅调整基础胰岛素，>3mmol/L时调整餐时胰岛素，每次调整剂量2~4IU或10%~15%，直至监测血糖达标。同时应严格注意低血糖并查找原因，尤其是夜间低血糖，原因不明时，减少基础胰岛素剂量10%~20%。

血糖监测：在治疗开始阶段应每日监测血糖7

表2 基础胰岛素剂量调整方案

Tab 2 Adjusting the basic insulin dose regimen

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

次，建议涵盖三餐前和三餐后2h及睡前血糖。如有低血糖表现可随时测血糖。如出现不可解释的空腹高血糖或夜间低血糖症状，应监测凌晨3:00血糖或在有条件的情况下使用动态血糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)。达到治疗目标后建议每日自我监测血糖4次。

若基础-餐时胰岛素方案治疗效果不佳，应检查：①饮食结构和热量摄入以及运动时间和运动量；②基础和餐时胰岛素的比例和剂量；③血糖监测的准确性；④是否存在严重的胰岛素抵抗；⑤治疗过程中发现胰岛功能差、血糖波动大的患者应注意排除成人隐匿性自身免疫性糖尿病。每日4次胰岛素皮下注射方案仍难以控制血糖平稳时，建议改用CSII治疗。

(2)CSII：即胰岛素泵治疗，是采用人工智能控制的胰岛素输入装置，通过持续皮下输注胰岛素(速效胰岛素类似物或短效人胰岛素)的方式，通过

个体化的基础率和餐前大剂量胰岛素设置，最大程度地模拟胰岛素的生理性分泌模式，从而达到更好地控制血糖的胰岛素治疗方法。对于新诊断T2DM患者，CSII与每日多次胰岛素注射(multiple daily injections, MDI)在血糖控制及糖尿病临床缓解率方面无显著差别^[8]，但CSII低血糖发生风险更低，同时能够提高患者生活质量，但医疗费用稍高。对于已经使用MDI治疗血糖控制不佳(8%~12%)的T2DM患者，改用CSII较MDI带来更好的血糖控制，HbA_{1c}可进一步降低0.8%^[18,19]。

初始剂量设定和剂量调整：此前未接受过胰岛素治疗的T2DM患者，初始每日总量(IU)=体重(kg)×(0.4~0.6)(IU/kg)，基础输注量占全天胰岛素总量的40%~60%，餐前大剂量按照1/3、1/3、1/3分配；已接受胰岛素治疗的T2DM患者，胰岛素每日总量=用泵前胰岛素用量×(80%~100%)。可按照以下标准衡量是否应该调整胰岛素泵剂量：①30原则：每餐前血糖与前一餐餐后2h，血糖相比改变<1.7mmol/L(30mg/dL)；②50原则：每餐后2h血糖与同一餐前血糖相比改变<2.8mmol/L(50mg/dL)。详情参考2014年版《中国胰岛素泵治疗指南》^[20]。

血糖监测：采取自我血糖监测的患者的监测方案同前(基础-餐时胰岛素治疗血糖监测方案)。血糖控制不佳者可通过CGM更详细地了解血糖波动的情况，以指导胰岛素泵治疗方案的调整。

(3)每日3次预混胰岛素类似物方案：每日3次预混胰岛素类似物注射是一种简单的强化治疗方案。预混胰岛素类似物可选择低预混胰岛素类似物或中预混胰岛素类似物。有研究表明，预混胰岛素类似物每日3次的强化治疗方案较每日2次治疗的血糖达标率更高，两组夜间低血糖发生率和体重改变无明显差别^[21]。

初始剂量设定和剂量调整：在预混胰岛素每日2次注射基础上改为预混胰岛素类似物每日3次注射，方法为：早、晚餐前等剂量转换，或酌情减少早餐前剂量2~4IU；午餐前加2~4IU或每日胰岛素总剂量的10%，同时建议将预混人胰岛素改为预混

胰岛素类似物,详情参考2016年版《预混胰岛素临床应用共识》^[22]。根据睡前和三餐前的血糖水平调整胰岛素剂量,住院患者每1~3天调整一次,每次调整1~4U,直到血糖达标。

对于严重高糖毒性,需要基础-餐时胰岛素或CSII强化治疗,但不愿意接受该强化治疗方案的患者,则可尝试每日3次预混胰岛素类似物起始治疗。临床上一般为0.2~0.4IU/(kg·d),按2:1:2分配到早餐前、午餐前和晚餐前。国内两项关于每日3次预混胰岛素类似物治疗的大型临床研究显示,血糖达标时的每日胰岛素总剂量的中位数(标准差)分别是0.74(0.25)及0.86(0.34)IU/kg^[21,23]。临床医生一定要根据患者具体情况决定预混胰岛素类似物的类别、日总剂量和三餐前剂量的分配比例,并注意进行剂量优化,严密监测低血糖事件。

血糖监测:监测方案同前(基础-餐时胰岛素治疗血糖监测方案);如出现不可解释的空腹高血糖或夜间低血糖时,应监测夜间血糖,并减少胰岛素剂量10%~20%。

若每日3次预混胰岛素类似物方案治疗效果不佳,可考虑改用基础-餐时胰岛素注射或CSII强化治疗。

4 短期胰岛素强化治疗之后续治疗

4.1 血糖控制目标的设定 T2DM患者经过短期胰岛素强化治疗之后,其长期血糖控制目标应参照2013年版《中国2型糖尿病防治指南》,即FPG 4.4~7.0mmol/L,非空腹血糖≤10mmol/L, HbA_{1c}≤7.0%。同时综合考虑患者的年龄、病程、预期寿命、是否存在并发症或伴发疾病、是否存在可导致严重低血糖的疾病及危险因素,以及其他社会因素如医疗条件、经济条件、健康需求等情况,遵循个体化的原则。除血糖之外的其他心脑血管疾病危险因素的管理同样重要,甚至更重要。

4.2 如何制订强化治疗之后续治疗方案 在临床实际工作中,影响血糖控制的因素很多。对短期胰岛素强化治疗的后续治疗方案,目前相关研究尚少。

(1)新诊断的T2DM患者:哪些患者经过短期胰

岛素强化治疗后血糖能够获得临床缓解目前暂无精确的预测模型。国内多中心(randomized controlled trial, RCT)显示^[8],新诊断T2DM患者进行早期、短期胰岛素强化治疗,起病时较年轻、体重较重、FPG及HbA_{1c}水平较低、达标时间更短、治疗后胰岛功能改善更显著的患者更倾向于出现临床缓解,后续通过生活方式干预就能获得良好的血糖控制。国内研究发现^[13],在短期胰岛素强化治疗后血糖获得缓解1年以上的患者,在CSII撤离前(第14天)的平均胰岛素日剂量是(31.6±14.4)IU,而对照组是(41.7±17.8)IU。可见,强化治疗达标后胰岛素减量的速率也能提示患者后续是否有机会获得无药缓解^[13],剂量减少50%以上则获得临床缓解的几率更大。对部分患者结束胰岛素强化治疗次日的血糖进行分析,FPG<6.1mmol/L的患者更有希望获得更长时间的无药缓解^[24]。在随访中发现强化治疗后1个月的1,5脱水山梨醇(1,5-anhydro-D-glucitol, 1,5-AG)水平>8.9mg/L也是预测患者长期停药的有效指标^[25]。此外,患者对疾病的认识和态度、自我管理能力都是影响强化治疗后患者血糖控制的重要因素^[26]。具有上述多种特征的新诊断T2DM患者更可能获得血糖的无药缓解。因此,新诊断T2DM患者治疗2~3周,胰岛素剂量减少50%以上,结束胰岛素强化治疗次日FPG<6.1mmol/L的患者可考虑停用降糖药物,仅采取生活方式干预,停药后需注意定期(1~3个月)随访监测血糖,使血糖控制维持于FPG<7mmol/L,PPG<10mmol/L。

短期胰岛素强化治疗未能诱导血糖临床缓解的患者,可改成以二甲双胍为基础的序贯降糖治疗方案^[27]。国内学者对新诊断T2DM患者进行胰岛素强化治疗2周后,随机改为二甲双胍联合预混胰岛素类似物,或基础胰岛素类似物,或磺脲类药物进行后续治疗3个月,发现三组患者均维持了良好的血糖控制^[28]。另有国内研究提示,在早期胰岛素强化治疗2~3周后1年序贯以二甲双胍为基础的口服降糖药与甘精胰岛素的疗效相似^[29]。一项为期6年的研究提示二甲双胍、格列本脲和吡格列酮的三药

联合方案与二甲双胍联合胰岛素的方案相比,在改善血糖控制和胰岛功能方面没有显著差异^[30]。上述研究结果提示,对于新诊断T2DM经过早期短期胰岛素强化治疗后未能成功诱导血糖临床缓解的患者,可以选用二甲双胍为基础的口服降糖药治疗,或者联合1~2次的胰岛素治疗,以维持长期的血糖控制。

(2)具有一定病程、已诊断的T2DM患者:针对这部分患者,强化治疗后的后续治疗方案选择的循证医学证据较少。患者的病程、血糖水平和胰岛功能是强化治疗后治疗方案选择的重要依据^[31]。适时选择合适的后续治疗方案,既能避免过度治疗,又可利用现有的有效治疗方法使患者的血糖安全达标。

国内一项研究对病程(6.8±5.6)年的T2DM患者给予短期CSII治疗,待血糖控制达标后,维持CSII 1周,可见胰岛功能明显改善^[9]。日本对291例病程10年以上的T2DM患者进行为期7天的基础-餐时胰岛素强化治疗,之后先给予口服胰岛素促泌剂联合 α -糖苷酶抑制剂治疗,3d后若早、晚餐前血糖均高于7.8mmol/L则加用每日2次预混胰岛素治疗,单纯空腹血糖高于7.8mmol/L则加用基础胰岛素治疗,研究期的第14天再次根据血糖水平调整降糖方案(方法同上)。结果显示,口服降糖药治疗组患者的胰岛功能明显优于胰岛素联合治疗组^[32]。

临床上,我们常采用“先强化后简化”的治疗模式:经过短期胰岛素强化治疗后患者的胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗均可获得不同程度的改善,部分年轻、无严重并发症、胰岛 β 细胞功能尚好的口服药治疗失效的患者可以恢复对原有口服药的敏感性,维持原来的口服降糖药治疗方案;部分患者需要启用基础胰岛素联合口服降糖药治疗方案,年龄小、BMI高、强化治疗期间餐时胰岛素用量较

低、具有一定的胰岛 β 细胞功能的患者更适合转换为此方案^[33];对于肥胖的T2DM患者,可以序贯以GLP-1RA联合治疗为主的模式进行血糖的后续管理。对于病程较长、血糖水平较高、胰岛功能较差(如空腹C肽<0.4nmol/L,刺激后<0.6nmol/L)的患者,则可能需要序贯以每天2次以上的胰岛素治疗方案。

总体而言,T2DM患者短期强化治疗后续治疗方案如何选择,哪种方案更加优化,尚需更多更长期的临床研究进一步探索和验证。

5 短期胰岛素强化治疗中低血糖的发生原因及对策

低血糖是胰岛素强化治疗最大的安全性问题,也是影响糖尿病患者血糖控制达标的重要因素之一。2017年美国糖尿病学会(ADA)^[34]将低血糖分为低血糖警戒线、具有临床意义的低血糖及严重低血糖(见表3)。低血糖轻则导致心悸、出虚汗等,重则导致昏迷,甚至死亡。临床医生应掌握发生低血糖的原因和预防措施,在临床实践中加以重视,降低治疗过程中的低血糖风险,减少严重低血糖事件发生。

5.1 低血糖的发生原因 在患者接受短期胰岛素强化治疗过程中,个体化的血糖目标、患者教育、饮食干预、运动管理、胰岛素剂量的调整、血糖监测等均与低血糖的发生有关。如:①血糖控制目标设定过于严格或片面追求短期达标;②胰岛素强化治疗方案制订或胰岛素剂量调整不合理;③饮食结构不当,导致摄入热量过低,或运动过量;④血糖监测时间点有误或频率不足;⑤合并用药:同时应用某些能增强胰岛素作用的药物,如磺胺类、水杨酸制剂等;⑥合并特殊情况:呕吐、腹泻、分娩后,同时合并甲状腺功能减退症、肾上腺皮质功能减退症、肝肾功能不全等疾患;⑦预混胰岛素治疗时比

表3 低血糖的分类

Tab 3 Classification of hypoglycemia

水平	血糖标准	意义
低血糖警戒线	$\leq 3.9\text{mmol/L}$	需要速效碳水化合物治疗,并调整降糖治疗剂量
具有临床意义的低血糖	$< 3.0\text{mmol/L}$	提示存在严重、有临床意义的低血糖
严重低血糖	无具体的血糖切点	与严重认知功能障碍相关的低血糖症,需要外部援助

例不恰当、预混制剂使用前未充分摇匀或胰岛素使用不当等。

5.2 低血糖的对策

(1)尽量避免上述引起低血糖的诱因，怀疑低血糖时立即测定血糖以确诊。

(2)处理低血糖：迅速给予糖水或碳水化合物食物，重症者需静脉输注50%的葡萄糖。使用胰岛素治疗的患者应暂停泵治疗，检查泵是否工作正常；设定程序是否正确：时间、基础输注率、餐前大剂量、每日总量；检查状态屏和储药器：如储药器内的胰岛素量少于状态屏的显示量，可能为胰岛素泵输注胰岛素过量。

(3)调整胰岛素用量：①基础和餐时胰岛素用量在建议范围内宜从小剂量起始，逐渐加量直至血糖达标。②纠正高血糖毒性后胰岛素敏感性会有一定程度的增加，尤其是某些新诊断的T2DM患者在使用胰岛素强化治疗后更易发生低血糖，因而胰岛素应及时减量。

声明 本指导意见代表《2型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见》专家组的立场。在缺乏随机对照试验或临床实践问题特殊说明的情况下，参加讨论的专家使用的是他们的判断和经验。制订本指导意见是为临床提供指导和参考，而不是对所有个体患者的规定，不能代替临床医生的判断。

参与讨论的专家(按姓氏拼音排序)

陈璐璐 单忠艳 洪天配 姬秋和 李强 李延兵
李焱 马建华 母义明 沈洁 石勇铨 时立新
孙子林 肖新华 徐向进 许雯 尹士男 余学锋
曾龙驿 朱大龙

参考文献

- [1] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [2] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33) [J]. Lancet, 1998, 352: 837-853.
- [3] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(24): 2560-2572.
- [4] Abaira C, Duckworth W, McCarren M, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial[J]. Journal of Diabetes and its Complications, 2003, 17: 314-322.
- [5] Duckworth W, Abaira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. The New England journal of medicine, 2009, 360: 129-139.
- [6] Origin Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia[J]. N Engl J Med, 2012, 367: 319-328.
- [7] Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Turnbull FM, Abaira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2009, 52: 2288-2298.
- [8] 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 multicenter randomised parallel-group trial[J]. Lancet, 2008, 371(9626): 1753-1760.
- [9] 刘娟, Tuladhar J, 柯伟健, 等. 短期胰岛素泵强化治疗期间2型糖尿病患者胰岛功能变化对预后的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, (5): 293-298.
- [10] Stein CM, Kramer CK, Zinman B, et al. Clinical predictors and time course of the improvement in β -cell function with short-term intensive insulin therapy in patients with Type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2015, 32(5): 645-652.
- [11] Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function[J]. Diabetes Care, 2004, 27(11): 2597-2602.
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [13] Liu L, Ke W, Wan X, et al. Insulin requirement profiles of short-term intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and its association with long-term glycemic remission[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 108(2): 250-257.
- [14] Liu J, Liu J, Fang D, et al. Fasting plasmaglucoase after intensive insulin therapy predicted long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. Endocr J, 2013, 60(6): 725-732.
- [15] Liu L, Wan X, Liu J, et al. Increased 1,5-anhydroglucitol predicts glycemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with short-term intensive insulin therapy[J]. Diabetes Technol Ther, 2012, 14(9): 756-761.
- [16] Chen A, Huang Z, Wan X, et al. Attitudes toward diabetes affect maintenance of drug-free remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short-term continuous subcutaneous insulin infusion treatment[J]. Diabetes Care, 2012, 35(3): 474-481.
- [17] 李延兵, 曾龙驿, 时立新, 等. 早期强化治疗对不同血糖水平新诊断2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能和预后的影响[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(1): 9-13.
- [18] Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. Lancet, 2014, 384(9950): 1265-1272.

(下转第26页)

- administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(3): 408-416.
- [8] Cander S, Dizdar OS, Oz Gul O, *et al.* Comparison of efficacy and safety of once- versus twice-daily insulin detemir added on to oral antidiabetics in insulin-naïve type 2 diabetes patients: 24-week, crossover, treat to target trial in a single center[J]. *Prim Care Diabetes*, 2014, 8(3): 256-264.
- [9] Tsai ST, Pathan F, Ji L, *et al.* First insulinization with basal insulin in patients with Type 2 diabetes in a real-world setting in Asia[J]. *J Diabetes*, 2011, 3(3): 208-216.
- [10] Nelson SE. Detemir as a once-daily basal insulin in type 2 diabetes[J]. *Clin Pharmacol*, 2011, 3: 27-37.
- [11] Home P, Kurtzhals P. Insulin detemir: from concept to clinical experience[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7(3): 325-343.
- [12] Klein O, Lyngé J, Endahl L, *et al.* Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(3): 290-299.
- [13] King AB. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(1): 69-71.
- [14] 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[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009, 11(6): 623-631.
- [15] Philis-Tsimikas A. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes[J]. *Clin Ther*, 2006, 28(10): 1569-1581.
- [16] Verges B, Brun JM, Tawil C, *et al.* Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28(1): 97-105.
- [17] 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[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17(10): 735-744.
- [18] Ji L, Zhang P, Zhu D, *et al.* Comparative effectiveness and safety of different basal insulins in a real-world setting[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, doi: 10.1111/dom.12920. [Epub ahead of print].
-
- (上接第12页)
- [19] Aronson R, Reznik Y, Conget I, *et al.* Sustained efficacy of insulin pump therapy compared with multiple daily injections in type 2 diabetes: 12-month data from the OpT2mise randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(5): 500-507.
- [20] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国胰岛素泵治疗指南(2014版).
- [21] Yang W, Ji Q, Zhu D, *et al.* Biphasic insulin aspart 30 three times daily is more effective than a twice-daily regimen, without increasing hypoglycemia, in Chinese subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes drugs[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(5): 852-856.
- [22] 中华医学会内分泌学分会. 预混胰岛素的临床应用共识(2016年版)[J]. *药品评价*, 2016, 13(9): 5-11.
- [23] Jia W, Xiao X, Ji Q, *et al.* Comparison of thrice-daily premixed insulin (insulin lispro premix) with basal-bolus (insulin glargine once-daily plus thrice-daily prandial insulin lispro) therapy in east Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with twice-daily premixed insulin: an open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(4): 254-262.
- [24] Liu J, Liu J, Fang D, *et al.* Fasting plasma glucose after intensive insulin therapy predicted long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients[J]. *Endocr J*, 2013, 60(6): 725-732.
- [25] Liu L, Wan X, Liu J, *et al.* Increased 1, 5-anhydroglucitol predicts glycemic remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes treated with short-term intensive insulin therapy[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(9): 756-761.
- [26] Chen A, Huang Z, Wan X, *et al.* Attitudes toward diabetes affect maintenance of drug-free remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes after short-term continuous subcutaneous insulin infusion treatment[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 474-481.
- [27] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识(2016年版) [J]. *药品评价*, 2016, 13(19): 5-18.
- [28] 杨彩娟, 黄启亚, 曾龙驿, 等. 新诊断2型糖尿病早期胰岛素强化治疗后三种治疗方案对胰岛β细胞功能及胰岛素抵抗的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(10): 613-617.
- [29] Cheng Q, Yang S, Zhao C, *et al.* Efficacy of metformin-based oral antidiabetic drugs is not inferior to insulin glargine in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy[J]. *J Diabetes*, 2015, 7(2): 182-191.
- [30] Harrison LB, Adams-Huet B, Li X, *et al.* Intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: results of a 6-year randomized trial[J]. *J Investig Med*, 2014, 62(4): 676-686.
- [31] Park S, Choi SB. Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continuous subcutaneous insulin infusion therapy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2003, 19(2): 124-130.
- [32] Fujiwara D, Takahashi K, Suzuki T, *et al.* Postprandial serum C-peptide value is the optimal index to identify patients with non-obese type 2 diabetes who require multiple daily insulin injection: Analysis of C-peptide values before and after short-term intensive insulin therapy[J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(6): 618-625.
- [33] Yoshihara T, Kumashiro N, Kanazawa Y, *et al.* Therapeutic efficacy of mitiglinide combined with once daily insulin glargine after switching from multiple daily insulin regimen of aspart insulin and glargine in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocr J*, 2006, 53(1): 67-72.
- [34] American Diabetes Association. Erratum. Glycemic Targets. Sec. 6. In Standards of Medical Care in Diabetes-2017[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(Suppl. 1): S48-S56.