

·标准与规范·

2 型糖尿病起始胰岛素后方案转换的临床指导建议

《2 型糖尿病起始胰岛素后方案转换的临床指导建议》编写委员会

2 型糖尿病(T2DM)的治疗是一个长期的过程。新诊断患者大多可在生活方式干预的基础上,起始口服降糖药物(oral antidiabetic agents, OADs)治疗;如有显著临床症状且血糖明显升高,则可给予短期胰岛素强化治疗。新诊断患者给予胰岛素强化治疗解除高糖毒性后,胰岛 β 细胞功能可能部分恢复,再根据患者病情给予个体化治疗方案。

开始 OADs 治疗后,随着病程进展,部分患者需要补充外源性胰岛素。而用胰岛素治疗的患者其胰岛素治疗方案需根据临床实际做出调整,以保证血糖长期达标。目前的临床指南尚缺乏对 OADs 疗效不佳的人群进行胰岛素治疗方案转换的具体临床指导(如转换的时机和转换方法等)。基于此,本临床指导建议的制定,旨在规范 OADs 控制不佳并起始胰岛素治疗的患者进行胰岛素转换的方案,以利于临床医师充分了解胰岛素方案调整技巧,并将其应用于实践中。

国内外指南推荐的胰岛素起始方案有:(1)基础胰岛素,即在原有 OADs 基础上加用基础胰岛素;(2)预混胰岛素,在 OADs 基础上联合预混胰岛素 1 次/d 或预混胰岛素 2 次/d。

起始胰岛素治疗后,随着 β 细胞功能不断衰竭,对胰岛素需求增加,需进一步优化治疗方案(如图 1),常见的方案调整包括:(1)逐渐增加预混胰岛素(类似物)注射次数,由 1 次/d 调整为 2 次/d,或由 2 次/d 调整为预混胰岛素类似物 3 次/d;(2)在原有基础胰岛素方案基础上,根据病情增加 1~3 次餐时胰岛素;(3)基础胰岛素治疗方案疗效不佳时,停用基础胰岛素并转换为预混胰岛素类似物 2~3 次/d 或预混人胰岛素 2 次/d;(4)进一步的优化方案还包括持续皮下胰岛素输注(CSII)。在优化胰岛素治疗方案中,在基础胰岛素基础上增加 1~3 次餐时胰

本文要点

- 在调整方案前需综合评估患者情况;确定需要调整方案的患者,需评估患者血糖水平和依从性等情况,制定个体化治疗方案策略
- 当原有胰岛素方案无法满足治疗需求,如患者糖化血红蛋白控制不佳,或反复出现低血糖,或难以依从原有方案,可考虑调整胰岛素方案
- 1~2 次/d 胰岛素注射可作为起始方案的选择;预混胰岛素(类似物)2~3 次/d 或基础+1~3 次餐时胰岛素方案,则可作为起始胰岛素后进一步调整方案的选择,两种治疗方案可以互相转换
- 胰岛素短期强化后,可根据血糖控制目标、胰岛 β 细胞功能及治疗意愿等,决定是否继续原有降糖方案或进行调整。如胰岛素每日剂量 ≤ 1.0 U/kg 可考虑调整为预混胰岛素方案。对餐时胰岛素需求较少的患者可调整为基础胰岛素治疗方案,如餐后血糖控制不佳可加用口服降糖药或改为其他胰岛素方案

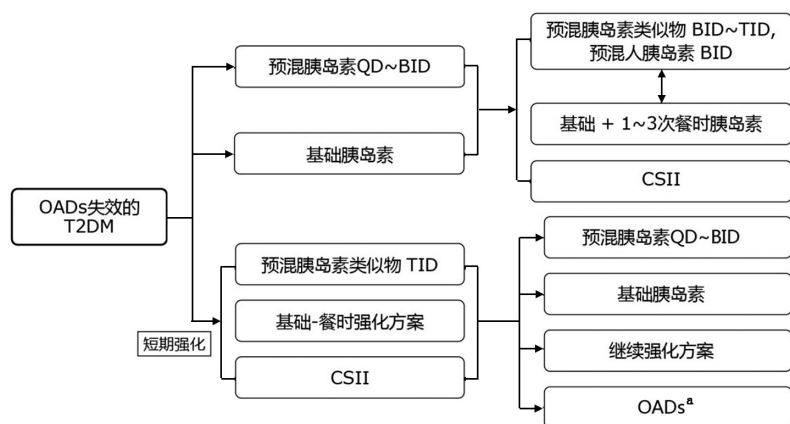
胰岛素方案和预混胰岛素治疗方案可互相转换。

胰岛素治疗方案调整在临床实践中非常重要。一项长达 4 年随访的非干预观察性研究显示,45% 的胰岛素治疗患者进行了方案调整^[1]。目前已有多个研究证实不同胰岛素方案转换的有效性和安全性^[2-10]。本临床指导建议将探讨常见胰岛素治疗方案转换的时机或适用人群、调整方法、OADs 联合应用和自我血糖监测(SMBG)是否需要调整等问题。

问题一:在调整胰岛素治疗方案前,需对患者进行哪些评估?

1. 是否存在引起血糖升高的可逆性因素:了解是否因饮食或运动变化、心理应激、私自改变胰岛素治疗方案、治疗依从性等原因引起血糖升高。如存在上述情况,待纠正可逆因素后,再决定是否调整治疗方案。

2. 胰岛素注射技术是否合理:胰岛素注射错误经常会发生。对正在皮下注射胰岛素的患者,应当



注: OADs: 口服降糖药; T2DM: 2 型糖尿病; QD: 1 次/d; BID: 2 次/d; TID: 3 次/d; CSII: 持续皮下胰岛素输注; ^a一部分有明显诱因导致血糖升高的患者, 胰岛素短期强化后, 可调整为原有 OADs 方案

图1 T2DM 患者起始胰岛素后常见的治疗方案调整

常规检查患者注射部位及注射方法是否正确。如果是注射错误, 则需要对患者进行正确注射技术和方法指导。

3. 剂量滴定: 评估胰岛素剂量滴定是否充分, 如充分滴定剂量后, 血糖仍未达标则应调整治疗方案。

4. 血糖情况: 当给予胰岛素治疗后糖化血红蛋白(HbA_{1c})不达标时, 则需同时评估餐后血糖和空腹血糖是否达标, 并根据血糖情况选择不同方案。

5. 是否为发生低血糖的高危患者: 病程长、老龄、有多种并发症和合并症等均是发生低血糖的高危因素。发生低血糖的高危患者, 需考虑调整血糖控制目标, 并给予胰岛素类似物治疗。来自亚洲人群的临床研究证实, 胰岛素类似物可显著减少低血糖发生风险^[11-12]。

6. 其他因素: 综合评估糖尿病并发症、合并症及其他联合用药等情况, 并结合患者治疗意愿和依从性, 制定个体化转换方案。治疗花费、注射次数、方案的复杂性以及患者自我管理的能力等因素均可能影响治疗意愿和长期依从性。

综上, 在调整方案前需评估是否存在可逆转的影响因素, 胰岛素剂量是否充分调整等情况; 在确定需要调整治疗方案的患者, 应根据患者实际情况, 制定个体化的治疗方案策略。

问题二: 预混胰岛素 1 次/d 疗效不佳时, 应如何调整方案?

1. 方案调整时机: 当胰岛素日剂量达到 30 U, 或治疗 ≥ 3 个月血糖仍不达标, 或在剂量调整过程中反复出现低血糖, 则需考虑改成预混胰岛素 2 次/d。

研究显示在门冬胰岛素 30 由 1 次/d 增至 2 次/d 可进一步提高 HbA_{1c} 达标率, 且不增加低血糖风险^[2]。

2. 胰岛素治疗方案调整原则: 将全天总剂量 1:1 分配到早、晚餐前注射, 然后根据血糖调整胰岛素剂量。调整为预混胰岛素 2 次/d 后, 二甲双胍和 α-糖苷酶抑制剂可继续使用; 视患者个体情况决定是否继续使用噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZD); 不建议联合应用胰岛素促泌剂, 否则可能增加低血糖风险。血糖监测则参考预混胰岛素 2 次/d SMBG 原则, 见附表 1。

问题三: 预混胰岛素 2 次/d 血糖控制不达标时, 应如何调整方案?

1. 方案调整时机: 充分调整剂量且合理联合 OADs 后, HbA_{1c} 或餐后血糖不达标, 或在调整剂量过程中反复出现低血糖, 预混胰岛素 2 次/d 无法满足治疗需求时, 则需调整方案。

2. 可选择的胰岛素治疗方案: (1) 在预混人胰岛素 2 次/d 疗效不佳, 或反复出现低血糖, 或患者难以依从注射胰岛素后需等待 30 min 方进食, 可考虑调整为预混胰岛素类似物 2 次/d。来自中国人群随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)显示, 预混人胰岛素治疗 HbA_{1c} 不达标的患者, 转为预混胰岛素类似物治疗(患者调节剂量比研究者调节剂量), 其中两组较基线 HbA_{1c} 分别下降了 1.33% 和 1.31%^[5]; 一项纳入 165 个 RCT, 包括 13 466 例患者的中国人群的 Meta 分析显示, 相较预混人胰岛素, 门冬胰岛素 30 治疗的患者 HbA_{1c} 降幅和终点餐后血糖水平改善更显著, 且总体、夜间和重度低血糖风险分别降低 63%、80% 和 76%^[11]。(2) 在预混胰岛素 2 次/d 午餐后血糖控制不佳, 也可考虑调整为预混胰岛素类似物 3 次/d。来自中国人群研究证实, 预混胰岛素类似物 3 次/d 较预混胰岛素类似物 2 次/d 可进一步改善血糖, 且不增加低血糖风险^[13]。(3) 转为基础-餐时胰岛素方案。一项中国人群的研究显示, 既往使用预混胰岛素 2 次/d 的人群转为预混胰岛素类似物 3 次/d 或基础-餐时方案, 两组疗效与安全性相当^[4]。(4) 转为 CSII。

3. 胰岛素治疗方案调整原则: (1) 在预混人胰岛素 2 次/d 调整为预混胰岛素类似物 2 次/d 时, 胰岛素日剂量等剂量转换, 1:1 分配于早、晚餐前, 并根据血糖情况进一步调整剂量。调整为预混胰岛

素类似物后,可继续联合原有 OADs 治疗,但胰岛素促泌剂除外;或参考问题 2 中的 OADs 联合原则。(2)在预混胰岛素 2 次/d 调整为预混胰岛素类似物 3 次/d 时,胰岛素日剂量的调整可参考 2 种方法:①早晚餐前等剂量转换,午餐前加 2~6 U;②将每日两次给药方案的早餐前剂量分到早餐和午餐前给药,然后根据血糖调整胰岛素剂量。(3)在预混胰岛素 2 次/d 调整为基础-餐时胰岛素方案时,将日剂量等量转为基础-餐时胰岛素方案的日剂量,按照原先预混胰岛素剂量的 40%~50%作为基础胰岛素剂量,剩余量作为餐时胰岛素,三餐平均分配。(4)在预混胰岛素 2 次/d 调整为 CSII 时,CSII 全天胰岛素总量换算见附表 2,每日基础输注量=全天胰岛素总量 $\times$ (40%~60%)(平均 50%),餐前大剂量一般为初始全天胰岛素用量的 50%,按照三餐 1/3、1/3、1/3 分配。

当胰岛素治疗方案调整为预混胰岛素类似物 3 次/d、基础-餐时胰岛素方案和 CSII 时,二甲双胍可继续使用,而 α -糖苷酶抑制剂和 TZD 则需要根据临床情况决定是否继续使用,不联合胰岛素促泌剂。血糖监测原则应调整为多次胰岛素注射方案的 SMBG 原则,见附表 3。

问题四:基础胰岛素方案血糖控制不达标时,应如何调整方案?

1. 方案调整时机:(1)治疗 3 个月,如空腹血糖已达标,但 HbA_{1c} 或餐后血糖仍高于目标值;(2)或基础胰岛素日剂量超过 0.4~0.6 U/kg;(3)或基础胰岛素治疗后,餐后血糖增幅 ≥ 3 mmol/L [餐后血糖增幅(mmol/L)=餐后 2 h 血糖-空腹血糖]。基础胰岛素治疗方案无法满足治疗需求时,则需调整方案。

2. 可选择的胰岛素治疗方案:转为基础胰岛素加 1~3 次餐时胰岛素方案、预混胰岛素 2 次/d 方案或 CSII 方案。已有多项 RCT 证实基础胰岛素疗效不佳时转为基础胰岛素加 1~3 次餐时胰岛素方案或预混胰岛素 2 次/d 方案的有效性和安全性^[3, 6-8]。而近期一项 Meta 分析显示,在进一步优化胰岛素方案时,基础胰岛素加 1~3 次餐时胰岛素方案或预混胰岛素 2 次/d 方案在 HbA_{1c} 降幅、低血糖发生率、体重增幅以及胰岛素剂量均相似^[14]。但 Vora 等^[7]提示,给予基础+1 次餐时胰岛素的 7.6% 的患者出现了胰岛素意外过量,其中 1 例出现了重度低血糖,其可能的原因为患者混淆注射装置所致。因此,预混胰岛素可能有利于减少混淆注射装置导致的药物过量,便于患者长期依从。Liebl 等^[10]研究则

显示,既往使用基础胰岛素的患者,转为预混胰岛素类似物 2 次/d 对比基础+3 次餐时胰岛素,基础-餐时方案 HbA_{1c} 降幅更显著,但重度低血糖增加,因此,在转换为基础-餐时方案时,应加强患者教育及血糖监测,以避免重度低血糖发生。

3. 胰岛素治疗方案调整原则:(1)在调整为预混胰岛素 2 次/d 时,可将相同日剂量等量转换,并 1:1 分配于早、晚餐前,然后根据血糖调整胰岛素剂量。方案调整后,二甲双胍和 α -糖苷酶抑制剂可继续使用;视患者个体情况决定是否继续使用 TZD;不建议联用胰岛素促泌剂,可能增加低血糖风险。血糖监测原则参考附表 1。(2)在调整为基础+1~3 次餐时胰岛素方案:①基础胰岛素维持原剂量,主餐前予餐时胰岛素 4 U,或 0.1 U/kg,或 10% 基础胰岛素剂量。②或者根据每餐碳水化合物摄入量计算餐时胰岛素剂量,每 15 克碳水化合物给予 1 U 餐时胰岛素,可增加剂量直至血糖达标^[15]。根据血糖可逐渐增加至 2~3 次餐时胰岛素治疗^[16]。血糖监测原则参考附表 3。(3)在调整为 CSII 方案时,全天胰岛素总量换算见附表 2,每日基础输注量=全天胰岛素总量 $\times$ (40%~60%)(平均 50%),餐前大剂量一般为初始全天胰岛素用量的 50%,按照三餐 1/3、1/3、1/3 分配。

方案调整后,OADs 联合应用和血糖监测则需做出相应调整。

问题五:胰岛素短期强化治疗后应如何调整方案?

以下 T2DM 患者可给予胰岛素短期强化治疗:(1)新诊断且血糖明显升高的患者($HbA_{1c} \geq 9\%$,或空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或伴有明显高血糖症状);(2)已开始降糖药物治疗,但血糖显著升高或血糖波动较大,需要短期内纠正高血糖的患者^[17]。新诊断患者胰岛素强化后,大多调整为 OADs 和(或)生活方式干预,较少患者需要继续胰岛素治疗,本文对新诊断患者强化后续方案选择不做进一步讨论。对于经短期强化后解除高糖毒性,胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性部分恢复的患者可考虑调整方案。

1. 方案调整时机:诱因解除,胰岛素短期强化后血糖控制平稳,即可考虑调整为其他方案。

2. 胰岛素短期强化后治疗方案的选择:(1)有明确诱因引起血糖升高的患者,诱因消除后可继续强化治疗前的原有治疗方案,少部分 β 细胞功能较好的患者可仅给予生活方式干预;(2)对于短期强化前使用 OADs,但原方案不能维持降糖疗效的患

者,大多需继续胰岛素治疗,后续可调整为预混胰岛素或基础胰岛素方案;(3)对于短期强化前使用胰岛素,但原方案不能维持降糖疗效的患者,短期强化且血糖控制平稳后,可在原胰岛素方案基础上增加注射次数,或者调整为其他胰岛素方案。

需继续胰岛素治疗的患者,可根据患者血糖控制目标、 β 细胞功能及治疗意愿等,调整为以下胰岛素方案:(1)预混胰岛素,如强化方案胰岛素日剂量 ≤ 1.0 U/kg,转为预混胰岛素大多仍可满足外源性胰岛素需求。这是由于,中国人群 RCT 显示门冬胰岛素 30 2 次/d 或 3 次/d 最大日剂量可至 0.8~1.0 U/kg^[3,13]。对于胰岛素日剂量较大的患者,必要时需评估 β 细胞功能,结合血糖水平以决定是否可调整为预混胰岛素治疗方案。一项大样本观察性研究显示部分患者由基础-餐时强化方案转为门冬胰岛素 30,可改善 HbA_{1c}且不增加低血糖风险^[16]。基于该研究的结果,近 2 年美国糖尿病学会临床诊疗标准认可由基础-餐时胰岛素转为预混胰岛素的治疗方案转换^[19]。因此,对于部分患者由基础-餐时方案转为预混胰岛素,既可满足同时控制空腹血糖和餐后血糖的治疗需求,也有利于患者长期依从治疗。(2)基础胰岛素,如强化方案胰岛素日剂量较少且餐时胰岛素比例低,也可考虑转为基础胰岛素。调整后如餐后血糖不达标,必要时加用 OADs 控制餐后血糖。调整后如血糖不能持续达标,或餐后血糖仍控制不佳,可考虑进一步优化胰岛素方案,如加用餐时胰岛素注射,或调整为可同时覆盖基础和餐后血糖控制的预混胰岛素方案。

3. 胰岛素治疗方案调整原则:(1)由基础-餐时方案转为预混胰岛素 2 次/d:可将原胰岛素日剂量

减少 20%~30%,全天剂量按照 1:1 分配于早、晚餐前注射,并根据血糖进一步调整剂量。由 CSII 调整为预混胰岛素 2 次/d:早餐前注射剂量=[CSII 早餐前剂量+(6:00~18:00 的基础率)+CSII 午餐前量];晚餐前剂量=[CSII 晚餐前剂量+(18:00~6:00 基础率)]。依临床情况决定是否在此剂量基础上是否增加或减少 10%~20% 剂量,或维持原剂量。方案调整后,二甲双胍和 α -糖苷酶抑制剂可继续使用;视患者个体情况决定是否继续使用 TZD;不建议联用胰岛素促泌剂,可能增加低血糖风险。血糖监测原则参考附表 1。(2)在基础胰岛素方案时,将基础-餐时或 CSII 方案中的基础部分直接转为基础胰岛素剂量,同时监测空腹和三餐后血糖。血糖监测原则参考附表 4。调整为基础胰岛素方案后,如出现餐后血糖不达标,可联合 OADs 改善餐后血糖。血糖监测原则参考附表 4。

如由短期强化调整为上述胰岛素方案后血糖仍控制不佳,可参考问题二、三、四进行评估以及进一步调整胰岛素方案。

综上所述,本临床指导建议旨在为 T2DM 患者起始胰岛素治疗后的胰岛素方案调整提供实用简化的临床指导(附表 5)。T2DM 的患者随着 β 细胞功能不断下降,最终多数患者需要补充外源性胰岛素。起始胰岛素治疗后,常需要根据患者病情和治疗需求及时调整胰岛素治疗方案,才能使血糖长期维持达标。在转换治疗方案时,需综合考虑疗效、安全性、经济性和患者依从性等因素,制定符合治疗需求的个体化胰岛素方案。规范、及时调整胰岛素方案是保证 T2DM 患者血糖长期平稳达标的关键之一。

附录

附表 1 预混胰岛素 2 次/d 注射患者的自我血糖监测方案^[18]

组别	监测日期	空腹	早餐后	午餐前	午餐后	晚餐前	晚餐后	睡前
未达标	每周 3 d	●				●		
	复诊前 1 d	●	●		●		●	●
已达标	每周 3 d	●				●	●	
	复诊前 1 d	●	●		●		●	●

注:“●”为需测血糖的时间

附表 2 已接受胰岛素治疗者换用胰岛素泵治疗时每日胰岛素用量的换算^[20]

使用泵前血糖控制情况	开始胰岛素泵治疗时推荐剂量
血糖控制良好、无低血糖	用泵前的胰岛素总量 $\times$ (75%~85%)
经常发生低血糖	用泵前的胰岛素总量 $\times$ 70%
高血糖、极少或无低血糖	用泵前的胰岛素总量 $\times$ 100%

附表3 多次胰岛素注射方案的自我血糖监测方案^[18]

组别	监测日期	空腹	早餐后	午餐前	午餐后	晚餐前	晚餐后	睡前
未达标	复诊前 1 d	●	●	☆	●	☆	●	●
已达标	复诊前 1 d	●				●	●	●

注：“●”需测血糖的时间；“☆”根据临床情况决定是否检测该点血糖

附表4 基础胰岛素方案的自我血糖监测^[18]

组别	监测日期	空腹	早餐后	午餐前	午餐后	晚餐前	晚餐后	睡前
未达标	每周 3 d	●						
	复诊前 1 d	●	●		●		●	●
已达标	每周 3 d	●	●				●	
	复诊前 1 d	●	●		●		●	●

注：“●”为需测血糖的时间

附表5 探讨2型糖尿病(T2DM)患者胰岛素方案调整的主要研究

临床研究	入组人群 (样本量)	干预措施		研究结果	
		组 1	组 2	疗效	安全性
Garber, 2006 ^[2]	既往使用基础或 OADs 的患者(n=100)	单臂研究:BIAsp30 1次/d;每 16 周根据 HbA _{1c} 是否<6.5%,未达标则增加 1 次 BIAsp30,直至 3 次/d		BIAsp30 1 次/d、2 次/d 和 3 次/d 的 HbA _{1c} 达标率(<7%)分别为 41%、70%和 77%	增加注射次数后低血糖风险未显著增加
杨文英, 2017 ^[5]	既往使用基础胰岛素(n=437)	BIAsp30, 2 次/d	BIAsp30, 3 次/d	BIAsp30 2 次/d 和 3 次/d 的 HbA _{1c} 较基线均有改善, HbA _{1c} 降幅分别为 1.62%和 1.71%	两组低血糖风险相似
Jia, 2015 ^[4]	既往使用预混胰岛素(n=402)	预混胰岛素 3 次/d: LM50-LM50-LM25	基础+3 次餐时胰岛素	两组 HbA _{1c} 降幅的差异为 0%, 95% CI: -0.1~0.2	30 d 内夜间低血糖和总体低血糖发生率相当
Yang, 2016 ^[5]	既往使用预混人胰岛素(n=344)	BIAsp30 2 次/d 患者调节剂量	BIAsp30 2 次/d 研究者调节剂量	HbA _{1c} 降幅:研究者调节剂量组为 1.31%,患者调节剂量组 1.33%,两组无统计学差异	确证低血糖和夜间低血糖两组相当
Jin, 2016 ^[6]	既往使用基础胰岛素(n=233)	BIAsp30 2 次/d	基础+1~2 次餐时胰岛素	HbA _{1c} 降幅为 0.09%, 95% CI: -0.35~-0.16, 两组 HbA _{1c} 降幅相似	剂量稳定期(12~24 周), 两组低血糖的发生率相似
Vora, 2015 ^[7]	既往使用基础胰岛素(n=335)	BIAsp30 2 次/d	基础+1 次餐时胰岛素	HbA _{1c} 降幅和 HbA _{1c} 达标率均为非劣效	总体低血糖相似,但夜间低血糖基础-餐时胰岛素组更高
Tinahones, 2014 ^[8]	既往使用基础胰岛素(n=476)	LM25 2 次/d	基础+1 次餐时胰岛素	HbA _{1c} 降幅:预混胰岛素组为 1.3%,基础-餐时胰岛素组 1.08%,两组差异无统计学意义	总体低血糖和夜间低血糖发生率差异无统计学意义
Gao, 2014 ^[9]	既往使用基础胰岛素(n=348)	BIAsp30 2 次/d 患者调节剂量	BIAsp30 2 次/d 研究者调节剂量	HbA _{1c} 降幅:研究者调节剂量组为 0.97%,患者调节剂量组为 0.72%, 95% CI: 0.04~0.46	总体低血糖和夜间低血糖发生率相似
Liebl, 2009 ^[10]	既往使用基础胰岛素(n=791)	BIAsp30 2 次/d	基础+3 次餐时胰岛素	HbA _{1c} 降幅:预混胰岛素组为 1.23%,基础-餐时胰岛素组 1.56%,基础-餐时胰岛素组更优	基础-餐时组发生 11 例重度低血糖,预混胰岛素组为 0 例。夜间和轻度低血糖发生率相似
Wallia, 2014 ^[16]	既往使用甘精胰岛素或 NPH 的基础-餐时胰岛素治疗方案治疗者(n=1 024)	转为 BIAsp30(多数为 2 次/d)		HbA _{1c} 降幅:既往使用甘精胰岛素或 NPH 的基础-餐时方案转为 BIAsp30 治疗 24 周后的 HbA _{1c} 降幅分别为 2.5% 和 1.9% (均 P<0.001)	总体、重度和夜间低血糖的比例均较前降低(P<0.05)
Giugliano, Meta 分析 ^[14]	需胰岛素优化治疗的 T2DM 患者(n=5 255)	基础+1~3 次餐时胰岛素	预混胰岛素 2~3 次/d	两组 HbA _{1c} 降幅差异无统计学意义	两组低血糖发生率、体重增幅以及胰岛素剂量也差异无统计学意义

注:OADs:口服降糖药;NPH:中性鱼精蛋白锌胰岛素;BIAsp30:门冬胰岛素 30;LM50:赖脯胰岛素 50;LM25:赖脯胰岛素 25;HbA_{1c}:糖化血红蛋白

本临床指导建议编写委员会组长:朱大龙

参加本临床指导建议制定的专家名单(按姓氏拼音排序): 窦京涛(解放军总医院),姬秋和(第四军医大学西京医院),匡洪宇(哈尔滨医科大学附属第一医院),李焱(中山大学孙逸仙纪念医院),冉兴无

(四川大学华西医院),石勇铨(第二军医大学附属长征医院),肖新华(中国医学科学院北京协和医院),苏本利(大连医科大学附属第二医院),孙亚东(吉林省人民医院),杨文英(中日友好医院),杨颖(中华糖尿病杂志编辑部),朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院)

参 考 文 献

- [1] Home PD, Dain MP, Freemantle N, et al. Four-year evolution of insulin regimens, glycaemic control, hypoglycaemia and body weight after starting insulin therapy in type 2 diabetes across three continents[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015,108(2):350-359. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.01.030.
- [2] Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006,8(1):58-66. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00563.x.
- [3] 杨文英, 缪珩, 张力辉, 等. 双时相门冬胰岛素 30 每日三次和每日两次在使用基础胰岛素联合口服降糖药血糖控制不佳的中国 2 型糖尿病患者中的有效性和安全性[G]//中华医学会. 中华医学会糖尿病分会第二十一次全国学术会议论文汇编, 重庆, 2017. 北京: 中华医学会, 2017: 313-314.
- [4] 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. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00041-8.
- [5] Yang W, Zhu L, Meng B, et al. Subject-driven titration of biphasic insulin aspart 30 twice daily is non-inferior to investigator-driven titration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with premixed human insulin: a randomized, open-label, parallel-group, multicenter trial[J]. *J Diabetes Investig*, 2016,7(1):85-93. DOI: 10.1111/jdi.12364.
- [6] Jin SM, Kim JH, Min KW, et al. Basal-prandial versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification after basal insulin optimization: a 24-week randomized non-inferiority trial[J]. *J Diabetes*, 2016,8(3):405-413. DOI: 10.1111/1753-0407.12312.
- [7] Vora J, Cohen N, Evans M, et al. Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015,17(12):1133-1141. DOI: 10.1111/dom.12528.
- [8] Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, et al. Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2014,16(10):963-970. DOI: 10.1111/dom.12303.
- [9] Gao Y, Luquez C, Lynggaard H, et al. The SimpleMix study with biphasic insulin aspart 30: a randomized controlled trial investigating patient-driven titration versus investigator-driven titration[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014,30(12):2483-2492. DOI: 10.1185/03007995.2014.960512.
- [10] Liebl A, Prager R, Binz K, et al. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2009,11(1):45-52. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00915.x.
- [11] 张雪莲, 杨文英. 门冬胰岛素 30 对比预混人胰岛素治疗中国 2 型糖尿病患者的有效性及安全性: 系统评价与 Meta 分析[G]//中华医学会. 中华医学会糖尿病分会第二十一次全国学术会议论文汇编, 重庆, 2017. 北京: 中华医学会, 2017: 263-264.
- [12] 郭晓蕙, 边芳, 董玉梅, 等. 双时相门冬胰岛素 50 与人胰岛素 50 的疗效和安全性比较: 一项随机交叉试验[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016,32(7):564-571. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.07.008.
- [13] 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. DOI: 10.2337/dc07-1992.
- [14] Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Endocrine*, 2016,51(3):417-428. DOI: 10.1007/s12020-015-0718-3.
- [15] Dieuzeide G, Chuang LM, Almaghami A, et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study[J]. *Prim Care Diabetes*, 2014,8(2):111-117. DOI: 10.1016/j.pcd.2013.07.005.
- [16] Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus[J]. *JAMA*, 2014,311(22):2315-2325. DOI: 10.1001/jama.2014.5951.
- [17] 李延兵, 马建华, 母义明. 2 型糖尿病短期胰岛素强化治疗临床专家指导意见[J]. *药品评价*, 2017,14(9):5-12,26. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2809.2017.09.001.
- [18] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南 (2015 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015,7(10):603-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.10.004.
- [19] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2017[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 Suppl 1:S1-135.
- [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) 节选 (上)[J]. *糖尿病临床*, 2014,8(8):353-359. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7851.2014.08.003.

(收稿日期:2017-12-18)

(本文编辑:杨颖)