

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.024

双时相门冬胰岛素 30 联合艾塞那肽对血糖控制不佳 2 型糖尿病的疗效及安全性分析 *

曹卫娟¹ 李 青^{1△} 周国艳¹ 李桂彩¹ 彭耀金^{2△}

(1 湖南师范大学附属湘东医院 湖南 醴陵 412200; 2 湖南师范大学医学院 湖南 长沙 410013)

摘要 目的: 探讨双时相门冬胰岛素 30 联合艾塞那肽在口服降糖药物和基础胰岛素血糖控制不佳的 2 型糖尿病的疗效及安全性。**方法:** 将在我院接受治疗的 72 例既往使用的口服降糖药联合基础胰岛素治疗血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者随机、平行、开放平分成治疗组(BIAsp30+ 艾塞那肽治疗, 早餐和晚餐前注射 BIAsp30 和艾塞那肽注射液)和对照组(睡前 1 次皮下注射甘精胰岛素), 两组均与二甲双胍联合用药。比较两组治疗前后 8 点血糖谱; 比较两组日胰岛素用量、BMI、HbA1c 以及低血糖发生次数; 比较两组不良事件。**结果:** 治疗 8 周、16 周后, 两组 8 个点血糖与治疗前相比均有明显下降, 差异有显著性($P<0.05$); 治疗 8 周后、16 周后, 治疗组早餐前和早餐后 2 小时血糖、午餐前和午餐后 2 小时血糖值分别与对照组的血糖相比, 有统计学差异($P<0.05$); 两组之间的晚餐前和晚餐后 2 小时血糖、睡觉前血糖(晚上 10 点)和凌晨 3 点血糖相互比较无显著性差异($P>0.05$); 治疗 16 周后, 每天胰岛素类似物用量、BMI 组间比较无统计学意义($P>0.05$); 两组治疗后 HbA1c 分别与治疗前相比有统计学意义($P<0.05$), 治疗组治疗后 HbA1c 与对照组治疗后 HbA1c 相比, 差异有显著性($P<0.05$); 两组低血糖发生次数有明显差异($P<0.05$); 两组不良事件次数相互比较无统计学意义($P>0.05$)。**结论:** BIAsp30 联合艾塞那肽可显著改善基础胰岛素联合 OAD 血糖控制不佳的 2 型糖尿病患者的血糖控制, 有效控制血糖, 并具有良好的安全性。

关键词: 时相门冬胰岛素 30; 艾塞那肽; 2 型糖尿病

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)28-5495-04

Analysis of the Efficacy and Safety of the Biphasic Insulin Aspart 30 Combined with Exenatide Treating Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Human Insulin*

CAO Wei-juan¹, LI Qing^{1△}, ZHOU Guo-yan¹, LI Gui-cai¹, PENG Yao-jin^{2△}

(1 The affiliated Xiangdong hospital of Hunan Normal University, Liling, Hunan, 412200, China;

2 School of Medicine, Hunan normal University, Changsha, Hunan, 410013, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy and safety the biphasic insulin aspart 30 (BIAsp30) combined with exenatide Glargine patients with type 2 diabetes patients switching from basal integrated with oral anti-diabetic drugs. **Methods:** 76 patients with T2DM inadequately controlled on basal insulin with oral anti-diabetic drugs were divided randomly, openly, parallel into two groups, the treating group (n=36) was treated BIAsp30 combined with exenatide; while the control group was treated with (n=36) glargine. Both of the two groups were accepted with Metformin. Comparing the glucose spectrum of 8 time points, the dosage of insulin analogs, BMI, HbA1c, overall hypoglycemia and the adverse events between two groups. **Results:** After 8 weeks and 16 weeks' treatment, the blood glucose of 8 time points at the two groups decreased, which was statistical to compare that before treatment at the same group($P<0.05$); Besides, the glucose before breakfast, glucose after breakfast, glucose before lunch, glucose after lunch in the treating groups was statistical less than that in the control group ($P<0.05$); However, there was no statistical meaning to compare the remaining glucose of 4 time points at the two groups ($P>0.05$); After 16 weeks' treatment, there was no statistical difference of the dosage of insulin analogs, BMI between two group ($P>0.05$); and it was statistical to compare the HbA1c in the treating group than that in the control group ($P<0.05$); the HbA1c after treatment in the treating group was less than that after treatment in the control group ($P<0.05$); there was no statistical difference of the overall hypoglycemia and the adverse events between two groups($P>0.05$).

Key words: Biphasic insulin aspart 30; Exenatide; T2DM

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5495-04

* 基金项目: 湖南省教育厅资助项目(13C536)

作者简介: 曹卫娟(1979-), 女, 主治医师, 主要从事内分泌相关疾病的治疗与研究

△通讯作者: 李青, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事内分泌相关疾病的治疗与研究, E-mail: 1402598379@qq.com;

彭耀金, E-mail: 20503027@qq.com

(收稿日期: 2014-03-12 接受日期: 2014-04-20)

前言

糖尿病是一种与人民生活习惯、生活方式、体重以及饮食结构密切相关的慢性内分泌疾病^[1,2]。随着我国人口老龄化速度加快,人民物质生活的改善和提高,我国糖尿病的发病率和病死率也越来越高,到2030年患病人数将高达4230万^[3]。2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)又叫非胰岛素依赖糖尿病,大多在35~40岁以后发病,发病率占糖尿病患者的95%以上^[4,5]。T2DM主要采用基础胰岛素作为起始治疗^[6,7],并且当口服降糖药物(OAD)控制血糖效果不佳时,往往联用基础胰岛素治疗成为一种常规的治疗方案之一。T2DM患者部分存在胰岛素抵抗,这往往又将增加胰岛素用量,从而诱发低血糖事件并导致体重增加^[8,9]。因此,应用具有更强化的胰岛素联合改善胰岛素 β 细胞的药物成为合理而有效的治疗手段。本研究旨在探究基础胰岛素联合口服降糖药治疗血糖不理想的T2DM患者转为双时相门冬胰岛素30(BIAsp30)联合艾塞那肽的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对象:选取在本院住院的被确诊为2型糖尿病患者72例(诊断根据1999年世界卫生组织标准^[10]),年龄在30~70岁,(1)体重指数(BMI): $23.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 40.0 \text{ kg/m}^2$;(2)糖化血红蛋白(HbA1c): $7.5\% \leq \text{HbA1c} \leq 12.0\%$;(3)空腹血糖(FBG): $\text{FBG} > 7.0 \text{ mmol/L}$;正在接受每日1次或2次基础胰岛素的治疗时间 ≥ 3 个月;(4) $0.3 \text{ U/kg} < \text{每日胰岛素总用量} < 1.8 \text{ U/kg}$ 。排除标准:(1)接受BIAsp30治疗的时间 ≥ 4 周;(2)对本胰岛素和其他辅料成分过敏的受试者;(3)女性处于妊娠或者哺乳期;(4)正在参加其他受试研究或先前已入组本研究。本实验得到了伦理委员会批准,所有受试者签署知情同意书。

1.2 治疗方法

1.2.1 研究用药 双时相门冬胰岛素30(BIAsp30,诺和锐30,诺和诺德(中国)制药有限公司,国药准字S20133006),100 U/ml,3 ml/支;干精胰岛素注射液(赛诺菲安万特(北京)制药有限公司,国药准字S20060062),3 毫升:300 单位/笔芯/预填充;二甲双胍(格华止,中美上海施贵宝制药有限公司产品,国药准字H20023370),0.5g/片;艾塞那肽注射液(百泌达,美国Baxter Pharmaceutical Solutions LLC, H20090382),0.25 mg/ml,2.4 ml/支。

1.2.2 研究设计 试验包括2周筛选期,4周导入期和16周治疗期。筛选期:评价是否符合入组条件。符合研究要求进入导入期:继续先前胰岛素治疗方案,将之前的OAD改用二甲双胍治疗,在导入期剂量以500 mg/d作为起始值,剂量可增至最大耐受剂量1500 mg/d或者2000 mg/d。导入期结束后,FBG $> 7.0 \text{ mmol/L}$ 患者将进入治疗期。治疗期:患者停止原胰岛素治疗,将所有进入治疗期的患者随机平分成治疗组(BIAsp30+艾塞那肽治疗,早餐和晚餐前注射BIAsp30和艾塞那肽注射液)和对照组(睡前1次皮下注射甘精胰岛素),两组均与二甲双胍联合用药。转换后起始剂量由研究者根据临床经验判断,一般维持原量或略高(增加剂量不超过原剂量的10%)。每日剂量分配

为早餐和晚餐前各用总量的50%的量。在整个治疗期,根据平均餐前血糖值调整胰岛素剂量^[11]。每日以胰岛素剂量调整目标为餐前血糖 $\leq 6.1 \text{ mmol/L}$ 。

1.3 观察指标

①治疗前(第0周)到治疗后(第24周)之间FPG、2hPG和HbA1c生化指标的变化。②治疗前后8点血糖谱。各组在治疗开始前(第0周)和治疗结束时(第16周)进行8点血糖谱测定。即早餐前血糖、午餐前血糖、晚餐前血糖、早餐后2小时血糖、午餐后2小时血糖、晚餐后2小时血糖、睡觉前血糖(晚上10点)和凌晨3点。③治疗结束时,观察各组受试者每天胰岛素类似物的用量,观察BMI变化,观察不良事件及低血糖发生率。

1.4 统计学方法

采用SPSS18.0统计学软件,所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm S$)表示,计量资料采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料的比较

两组患者年龄、性别、BMI、FPG、HbA1c、病程以及其它生化指标等临床资料相互比较差异无显著性($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。

表1 两组患者治疗前基本临床资料的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical basic data between two groups($\bar{x} \pm s$)

Indexes	Treating group (n=36)	Control group (n=36)
Age(year)	51.62 $\pm$ 9.21	52.78 $\pm$ 9.83
BMI (kg/m ²)	25.27 $\pm$ 4.58	25.89 $\pm$ 4.86
Male/Female	20/16	19/17
FPG (mmol/L)	12.55 $\pm$ 4.32	13.14 $\pm$ 3.72
HbA1c (%)	8.66 $\pm$ 1.17	8.71 $\pm$ 0.93
Duration of diabetes (year)	10.67 $\pm$ 2.25	11.04 $\pm$ 2.77
TG (mmol/L)	2.72 $\pm$ 0.71	2.41 $\pm$ 0.86
TC (mmol/L)	5.20 $\pm$ 1.27	5.63 $\pm$ 1.85
LDL-c (mmol/L)	2.51 $\pm$ 1.09	2.37 $\pm$ 0.78
HDL-c (mmol/L)	1.32 $\pm$ 0.37	1.39 $\pm$ 0.42

2.2 两组治疗前后8点血糖谱的比较

治疗8周、16周后,两组8个点血糖与治疗前相比均有明显下降,差异有显著性($P < 0.05$)。治疗8周后、16周后,治疗组早餐前和早餐后2小时血糖、午餐前和午餐后2小时血糖值分别与对照组的血糖相比,有统计学差异($P < 0.05$)。两组之间的晚餐前和晚餐后2小时血糖、睡觉前血糖(晚上10点)和凌晨3点血糖相互比较无显著性差异($P > 0.05$)。

2.3 两组日胰岛素用量、BMI、HbA1c以及低血糖发生次数的比较

两组治疗16周后,治疗组每天胰岛素类似物用量少于对照组,但差异无显著性($P > 0.05$);两组治疗后BMI增加,组间比较差异显著性($P > 0.05$);两组治疗后HbA1c分别与治疗前相比,下降幅度有统计学意义($P < 0.05$),治疗组治疗后HbA1c与对照组治疗后HbA1c相比,差异有显著性($P < 0.05$);治疗组发

生低血糖事件 6 次,其中轻度低血糖 2 次,症状性低血糖 4 次, 糖 6 次,症状性低血糖 7 次,重度低血糖 0 次,两组低血糖发生重度低血糖 0 次,对照组发生低血糖事件 13 次,其中轻度低血糖 1 次,重度低血糖 0 次,次数有明显差异($P<0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者治疗前后 8 点血糖的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the changes of glucose profile of 8 time points between two groups($\bar{x} \pm s$)

Blood glucose change (mmol/L)	Treating group(n=36)			Control group(n=36)		
	before treating	treat for 8w	treat for 16w	before treating	treat for 8w	treat for 16w
Blood glucose before breakfast	12.53± 3.77*	8.67± 2.05 **	6.43± 1.13**	12.27± 3.49*	10.42± 2.05*	8.04± 1.78*
Blood glucose after breakfast	16.58± 4.13*	11.38± 3.67**	7.95± 1.36**	15.76± 5.62*	13.57± 3.44*	10.28± 3.09*
Blood glucose before lunch	10.79± 3.26*	8.27± 2.05**	6.43± 1.13**	11.12± 3.57*	9.68± 2.39*	8.78± 1.92*
Blood glucose after lunch	19.25± 5.39*	13.48± 3.83**	11.36± 2.78**	19.64± 6.27*	15.86± 4.99*	13.42± 3.52*
Blood glucose before supper	11.73± 3.58*	9.71± 2.57*	7.62± 2.02*	11.02± 4.15*	9.35± 2.27*	7.13± 2.49*
Blood glucose after supper	16.26± 5.33*	13.64± 4.09*	11.75± 3.41*	15.59± 4.69*	12.86± 4.25*	11.26± 3.17*
Blood glucose before sleep	13.55± 5.08*	10.66± 4.13*	8.94± 3.29*	12.75± 3.83*	10.88± 4.79*	8.31± 2.28*
Blood glucose at 3am	9.72± 3.36*	7.84± 2.45*	6.19± 1.57*	9.58± 2.49*	8.03± 3.11*	6.63± 1.27*

Note: * $P<0.05$ VS. the control group; ** $P<0.05$ VS. pre-treatment at the same group.

表 3 两组日胰岛素用量、BMI、HbA1c 以及低血糖发生次数的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of the dosage of insulin analogs, BMI, HbA1c, overall hypoglycemia($\bar{x} \pm s$)

Index	Treating group(n=36)	Control group(n=36)
The dosage of insulin analogs (U/d)	59.46± 20.53	62.71± 24.68
BMI(kg/m ²)		
Pre-treatment	25.27± 4.58	25.89± 4.86
Post-treatment	28.61± 5.02#	27.46± 4.58
HbA1c(%)		
Pre-treatment	8.66± 1.17	8.71± 0.93
Post-treatment	6.43± 0.72**	7.69± 0.85*
Overall hypoglycemia (time)	6#	13
Mild hypoglycemia (time)	2	6
Severe hypoglycemia (time)	0	0
Symptomatic hypoglycemia (time)	4	7

Note: # $P<0.05$ VS. the control group; ** $P<0.05$ VS. pre-treatment at the same group.

2.4 两组不良事件的比较

两组治疗前后肝肾功能、三大常规以及心电图等无异常变化。无严重不良事件报告。实验过程中治疗组有 8 名受试者报告 11 次不良事件,对照组有 10 名受试者报告 14 次不良事件。两组不良事件次数相互比较无统计学意义($P>0.05$)。其中不良事件主要是胃肠道紊乱。

3 讨论

严格控制血糖是治疗糖尿病及其如心血管疾病等并发症的根本措施,而胰岛素治疗已经成为有效控制血糖,延缓并发症的一种必须手段,因此合理应用和优化胰岛素治疗方案对血糖的全面达标有着重要意义。艾塞那肽是一种新型的降糖药物,为胰高血糖素样肽-1 受体激动剂,是促胰岛素分泌肽的人工合成品,该药在明显降低血糖浓度的同时也能降低体重^[12],

除此之外,还具有多种心血管益处^[13-15]。双时相门冬胰岛素 30 (BIAsp30)是一种预混胰岛素类似物,由 30% 的可溶性门冬胰岛素和 70% 精蛋白门冬胰岛素组成,是速效胰岛素类似物和中效胰岛素类似物的组合^[16]。门冬胰岛素起效快,作用时间短,鱼精蛋白晶体天冬氨酸胰岛素起效慢,作用时间长,二者结合更能发挥生理胰岛素样的作用,进而能有效控制血糖,降低低血糖发生的风险。大型非干预性研究的结果表明^[17-19],BIAsp30 为 T2DM 患者带来了血糖和安全性诸多方面的获益,并且当使用预混人胰岛素血糖控制欠佳时,转换为 BIAsp30 治疗是安全有效的。因此双时相门冬胰岛素 30(BIAsp30)成为国际糖尿病联盟和中华医学会糖尿病学分会推荐使用并在治疗糖尿病中广泛使用的胰岛素制剂^[20,21]。

AAACE/ACE 联合申明认为糖尿病患者口服降糖药联合基础胰岛素治疗后,如果血糖不理想,可用预混胰岛素治疗(一天

两次)^[2]。本次临床试验结果表明治疗两组治疗 16 周后 HbA1c 分别与治疗前相比,下降幅度有统计学意义($P<0.05$),治疗组治疗后 HbA1c 与对照组治疗后 HbA1c 相比,差异有显著性($P<0.05$);治疗组低血糖发生次数少于对照组,有明显差异($P<0.05$)。再次证明了 BIAsp30 控制血糖的有效性。8 点血糖谱实验结果表明治疗 8 周、16 周后,两组 8 个点血糖与治疗前相比均有明显下降,差异有显著性($P<0.05$)。治疗 8 周后、16 周后,治疗组早餐前和早餐后 2 小时血糖、午餐前和午餐后 2 小时血糖值分别与对照组的血糖相比,有统计学差异($P<0.05$),本次实验无重度低血糖事件,这充分显示了双时相门冬胰岛素 30(BIAsp30)联合艾塞那肽在控制血糖方面具有全面性。综上所述,双时相胰岛素 30(BIAsp30)联合艾塞那肽在治疗 T2DM 中疗效较好,安全性高,是临床治疗中可以推荐的一个较好的治疗方案。

参考文献(References)

- [1] Hu F B, Manson J E, Stampfer M J, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(11): 790-797
- [2] Hu F B. Globalization of diabetes: the role of diet, lifestyle, and genes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1249-1257
- [3] 牛林艳,黄金. 糖尿病患者胰岛素使用的问题及教育管理现状[J]. *中华护理杂志*, 2013,60(02): 179-181
Niu Lin-yan, Huang Jin. The insulin usage problem of diabetes patients and education management status [J]. *Chin J Nurs*, 2013,60(02): 179-181
- [4] 潘长玉, 金文胜. 2 型糖尿病流行病学 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005,21(05): 491-495
Pan Chang-yu, Jin Wen-sheng. The epidemiology of type 2 diabetes [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2005,21(05): 491-495
- [5] Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 Suppl 1: S81-S90
- [6] Holman R R, Thorne K I, Farmer A J, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17): 1716-1730
- [7] 周磊,张弛明,葛新,等. 门冬胰岛素联合地特胰岛素对 2 型糖尿病强化治疗的疗效评价[J]. *现代生物医学进展*, 2013,13(21): 4159-4162
Zhou Lei, Zhang Chi-ming, Ge Xin, et al. In combination with insulin detemir, insulin aspart efficacy evaluation of intensive treatment of treatment of type 2 diabetes [J]. *Progress in modern Biomedicine*, 2013,13(21): 4159-4162
- [8] Weyer C, Bogardus C, Mott D M, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(6): 787-794
- [9] Chang Y H, Chang D M, Lin K C, et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011, 27(6): 515-527
- [10] Defronzo R A. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*. 1999, 131(4): 281-303
- [11] Gao Yan, Guo Xiao-hui, Zhou Zhi-guang, et al. Thrice daily regimen of biphasic insulin aspart (BIAsp50-50-30) versus twice daily regimen of biphasic insulin aspart 30 (BIAsp30-30), both in combination with metformin-Comparison of their efficacy and safety in T2DM patients [J]. *Chin J Diabetes*, 2012,20(09): 686-691
- [12] Norwood P, Liutkus J F, Haber H, et al. Safety of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes mellitus treated with a thiazolidinedione alone or in combination with metformin for 2 years [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(10): 2082-2090
- [13] Defronzo R A, Ratner R E, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5): 1092-1100
- [14] Drucker D J, Buse J B, Taylor K, et al. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9645): 1240-1250
- [15] Bunck M C, Diamant M, Eliasson B, et al. Exenatide affects circulating cardiovascular risk biomarkers independently of changes in body composition[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8): 1734-1737
- [16] 谭国据,陈俏容,林秋果,等. 双时相门冬胰岛素 30 与预混人胰岛素 30R 治疗 2 型糖尿病的疗效比较 [J]. *中国实用医药*, 2012,6(14): 10-11
Tan Guo-ju, Chen Qiao-rong, Lin Qiu-guo, et al. Premixed insulin aspart 30 and premixed human insulin 30R in treatment of type 2 diabetes[J]. *China Prac Med*, 2012,6(14): 10-11
- [17] 邹大进. 寻找平稳降糖、简便有效的胰岛素治疗方案 - 门冬胰岛素 30 临床研究启示[J]. *中国糖尿病杂志*, 2011,19(08): 631-633
Zou Da-jin. Soughting a safe, effective and flexible therapeutic regimen of insulin: the inspiration of BIAsp30 Clinical Trial[J]. *Chin J Diabetes*, 2011,19(08): 631-633
- [18] Makela J K, Schmuser C, Askonen K, et al. Starting or switching to biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) in type 2 diabetes: a multicenter, observational, primary care study conducted in Finland [J]. *Diabetes Res Clin Prac*, 2012, 95(1): 10-18
- [19] Balaji V, Balaji M S, Alexander C, et al. Premixed insulin aspart 30 (BIAsp 30) versus premixed human insulin 30 (BHI 30) in gestational diabetes mellitus: a randomized open-label controlled study [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(7): 529-532
- [20] Unnikrishnan A G, Tibaldi J, Hadley-Brown M, et al. Practical guidance on intensification of insulin therapy with BIAsp 30: a consensus statement[J]. *Int J Clin Pract*, 2009, 63(11): 1571-1577
- [21] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 版)[M]. 北京:北京大学医学出版社, 2011
Chinese Diabetes Society. The guideline of Chinese type 2 diabetes prevention (2010 edition) [M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2011
- [22] AACE/ACE Glycemic Control algorithm consensus panel. Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control[J]. *Endocr Pract*, 2009, 15: 541