

· 糖尿病临床研究 ·

应用瞬感扫描式葡萄糖监测系统观察阿卡波糖对 2 型糖尿病患者血糖波动的影响

贾童林 陈刚 武俊伟 田琴琴 杨铁城 邓丽丽 谢良梅 张金萍 李芳 唐琦 陆菊明

【摘要】 目的 应用瞬感扫描式葡萄糖监测系统(FSL-CGM)观察阿卡波糖对 T2DM 患者血糖波动的影响及相关参数的变化。方法 选取 2017 年 6~11 月于北京瑞京糖尿病医院住院治疗的 T2DM 患者 37 例,采用 3×3 交叉设计分成 3 组,在继续原治疗方案基础上分别进入阿卡波糖、主食分餐、不分餐对照 3 个阶段,每阶段 3 d,研究期间使用 FSL-CGM 仪器连续监测血糖 9 d。结果 共 31 例患者完成试验,阿卡波糖数据组、主食分餐数据组与不分餐对照数据组相比,平均血糖波动幅度 [(2.13±0.73)vs (2.78±1.02)vs (3.30±1.21)],餐后血糖波动幅度 [(1.60±0.65)vs (2.29±1.21)vs (2.92±1.44)]均降低($P<0.05$),阿卡波糖数据组低于主食分餐数据组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与主食分餐数据组、不分餐对照数据组相比,阿卡波糖数据组日间血糖平均绝对差降低 [(1.00±0.41)vs (1.22±0.61)vs (1.31±0.56)], $P<0.05$],主食分餐数据组日间血糖平均绝对差下降,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 根据 FSL-CGM 监测结果,阿卡波糖与主食分餐均有效降低 T2DM 患者血糖波动,阿卡波糖的效果更明显。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 阿卡波糖; 血糖波动; 瞬感扫描式葡萄糖监测系统

doi:10.3969/j.issn.1006-6187.2019.07.011

Evaluation of efficacy of Acarbose on glycemic variability using FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in type 2 diabetes mellitus JIA Tonglin, CHEN Gang, WU Junwei, et al. Department of Endocrinology, Beijing Ruijing Diabetes Hospital, Beijing 100079, China

Corresponding author: LU Juning, Email: 13911682036@126.com

【Abstract】 Objective To observe the therapeutic effect of acarbose on glycemic variability in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients using FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system (FSL-CGM). **Methods** Using 3×3 cross-over design, 37 T2DM patients were randomly divided into three groups, with each group containing 3 phases (acarbose, staple food and no-staple-food control). Treatment order was different in different groups. Each phase lasted for 3 days. Blood glucoses were monitored by FSL-CGM system. The data from different stages were summarized into acarbose group (Acar), staple food group (Dis-food) and non-staple-food control group (Con). **Results** 31 patients completed the trial. Compared with Con group, the mean amplitude of glycemic excursion (MAGE) and Postprandial Glycemic Excursion (PPGE) were significant decreased in Acar group and Dis-food group [(2.13±0.73)vs (2.78±1.02)vs (3.30±1.21); (1.60±0.65)vs (2.29±1.21)vs (2.92±1.44)], $P<0.05$]. Acarbose treatment was more effective than staple-food ($P<0.05$). Compared with Con group, the means of daily difference (MODD) was decreased in Acar group [(1.00±0.41)vs (1.31±0.56)], $P<0.05$], but not in Dis-food group (1.22±0.61). **Conclusion** Based on the FSL-CGM monitoring, acarbose and staple-food can effectively reduce blood sugar fluctuations in T2DM patients, and the effect of acarbose is more obvious.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Acarbose; Glycemic variability; FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system

作者单位: 100079 北京瑞京糖尿病医院内分泌科(贾童林、陈刚、武俊伟、田琴琴、杨铁城、邓丽丽、谢良梅、张金萍、李芳、唐琦); 中国人民解放军总医院内分泌科(陆菊明)

通信作者: 陆菊明, Email: 13911682036@126.com

长期以来, 糖尿病的血糖管理主要关注 HbA_{1c} 水平的控制。然而, 最新研究^[1]表明, 血糖波动 (GV) 比 HbA_{1c} 对疾病结局产生更重要影响。GV 也称血糖变异性, 表现为频繁的高、低血糖交替和总体血糖控制失衡^[2]。GV 通过活化氧化应激、损伤内皮细胞功能、激活凝血系统和加剧炎症反应等多种过程参与糖尿病慢性并发症的进展^[3]。目前研究^[4-6]表明, GV 是低血糖的相关危险因素, 是多数糖尿病并发症的疑似危险因素, 也是人体糖代谢不稳定的标志。

阿卡波糖是一种小肠壁细胞刷状缘的 α -糖苷酶抑制剂, 通过延缓肠道葡萄糖吸收来降低餐后高血糖^[7]。无论单用还是与其他药物联合使用, 都可改善中国糖尿病患者的血糖波动^[7-10]。分餐制饮食是中国人常用的血糖管理方式, 对于降低 T2DM 患者餐后高血糖、减缓血糖波动、维持血糖稳定性具有一定的作用^[11-12]。迄今为止, 尚无关于阿卡波糖与分餐饮食在控制血糖波动的效果方面的研究。瞬感扫描式葡萄糖监测系统 (FSL-CGM) 是一种连续记录 14 d 血糖值和预测血糖波动趋势的工具, 可用于评估和采取降低血糖波动的治疗策略^[13-14], 越来越多地应用于临床。本研究应用 FSL-CGM 系统观察并比较阿卡波糖与主食分餐对 T2DM 患者血糖波动的影响, 旨在为临床控制血糖波动提供依据。

对象与方法

一、研究对象

选取 2017 年 6~11 月于北京瑞京糖尿病医院住院治疗的 T2DM 患者 37 例, 其中男 10 例, 女 27 例。纳入标准: 符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 年龄 18~80 岁, HbA_{1c} 6.0%~8.5%, 近期无低血糖发生。排除标准: (1) 妊娠、准备妊娠或哺乳期患者; (2) 有明显消化和吸收障碍的慢性胃肠道功能紊乱患者; (3) 由于肠胀气可能恶化的患者 (如严重疝气、肠梗阻和胃肠溃疡); (4) 严重肾功能损害患者 [肌酐清除率 < 25 ml/(min·1.73 m²)]; (5) 对阿卡波糖药物成份过敏患者; (6) 使用餐时胰岛素 (速效或超短效胰岛素类似物)、预混胰岛素、预混胰岛素类似物、服用餐时血糖调节剂 (格列奈类)、注射用胰高糖素样肽 1 受体激动剂、除阿卡波糖

外的其他 α -糖苷酶抑制剂等对餐后血糖影响大的药物患者; (7) 不配合或无法配合治疗方案患者; (8) 研究人员认为不适合参加本研究的患者。本研究由北京瑞京糖尿病医院伦理委员会审批通过, 所有受试者均签署知情同意书。

二、研究方法

1. 研究步骤: 研究采取 3×3 交叉设计。所有患者按入组先后顺序, 根据随机数字表分配进入 A、B、C 组, 分别进入不同的干预阶段。3 种干预方式分别为阿卡波糖 (原方案+阿卡波糖)、主食分餐 (原方案+主食分餐)、不分餐对照 (继续原方案, 主食不分餐, 不口服阿卡波糖)。干预顺序 A 组为阿卡波糖—主食分餐—主食不分餐对照, B 组为主食不分餐对照—阿卡波糖—主食分餐, C 组为主食分餐—主食不分餐对照—阿卡波糖。每个干预阶段历时 3 d, 研究共持续 9 d。(图 1)

2. 干预方法: 每日 3 次、每次口服 100 mg 阿卡波糖 (拜耳制药公司)。计算患者 24 h 摄入的热量, 首先计算理想体重 (理想体重 = 身高 - 105), 然后根据计算结果、工作性质和劳动强度并参照原来的生活方式等因素, 计算出患者每日所需总热量, 患者在住院期间均按轻体力活动计算, 即理想体重者 25 kcal/(kg·d), 肥胖或者超重者 20 kcal/(kg·d), 消瘦者 30 kcal/(kg·d); 营养物质分配为碳水化合物占总热量的 60%, 蛋白质占总热量的 20%, 脂肪占总热量的 20%; 三餐各分配 1/3 总热量。主食分餐方法参考国内外临床研究中所用的方法^[11-12, 15], 分为三次正餐时每次进食本餐主食量的 2/3, 测定 2 hPG 后再进食剩余主食; 主食统一采用标准面粉制作的馒头, 患者在研究期间由我院营养科指导下医院食堂统一配餐。

3. 一般资料收集: 记录所有患者的姓名、年龄、病程、入院前和在院期间所有用药情况。所有患者均于入组前检测血压、身高、体重、WC, 计算 BMI; 禁食 8 h, 次日晨抽取肘静脉血, 检测 HbA_{1c}、FPG、2 hPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C, 其中 FPG、2 hPG 采用 GOD 法测定; TG 采用 GPO-POO 法测定; TC 采用酶法测定; HDL-C、LDL-C 采用直接法测定。生化分析仪选用日本东芝 Toshiba TBA-120, 选用上海蓝怡公司试剂。HbA_{1c} 采用高效液相色谱法检测, 仪器用日本

Arkray 公司 HA-8160 型全自动糖化血红蛋白分析仪,采用上海艾科来 ELUENT80A 试剂。

所有患者均于入组前 48 h 佩戴 FSL-CGM 系统(雅培公司),共佩戴 14 d。FSL-CGM 每 15 min 自动测量 1 次皮下组织葡萄糖浓度并记录。分组后用 Nova StatStrip Xpress 院内血糖监测系统(美国强生公司)记录患者三餐前后和睡前(21:30~22:00)指尖血糖(BG),病情变化随时测 BG 并记录,测量持续 9 d。同时用 FSL-CGM 记录上述时间血糖值。每次 BG 和 FSL-CGM 测得的数值对患者单盲。总共观察时间为 9 d。(图 1)

本研究参考了关于血糖波动管理共识^[16-17]的建议,采用的血糖波动评估指标具体包括:血糖变异系数(CV)、平均血糖波动幅度(MAGE)、最大血糖波动幅度(LAGE)、空腹血糖变异系数(CV-FPG)、日间血糖平均绝对差(MODD)、餐后血糖波动幅度(PPGE)、餐后血糖的时间与曲线下面积

增值(IAUC)、血糖水平标准差(SDBG)。

三、统计学处理

根据 FSL-CGM 和 Nova StatStrip Xpress 记录的血糖数据,计算出 A、B、C 组患者在 3 个干预阶段的血糖波动参数。由于每例患者均经历了 3 个阶段,统计时将数据合并为阿卡波糖数据组、主食分餐数据组和不分餐对照数据组,对各组数据进行比较及各组间两两比较。为了避免前一干预方式的后续影响导致评估结果误差,将每治疗阶段的前 2 d 作为观察期,单独比较每种干预阶段第 3 天的血糖波动参数值。

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以 $n(\%)$ 表示;采用单因素方差分析对阿卡波糖、单纯主食分餐、不分餐阶段各项指标进行各组间比较,再以 LSD 法进行两两比较。以 $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

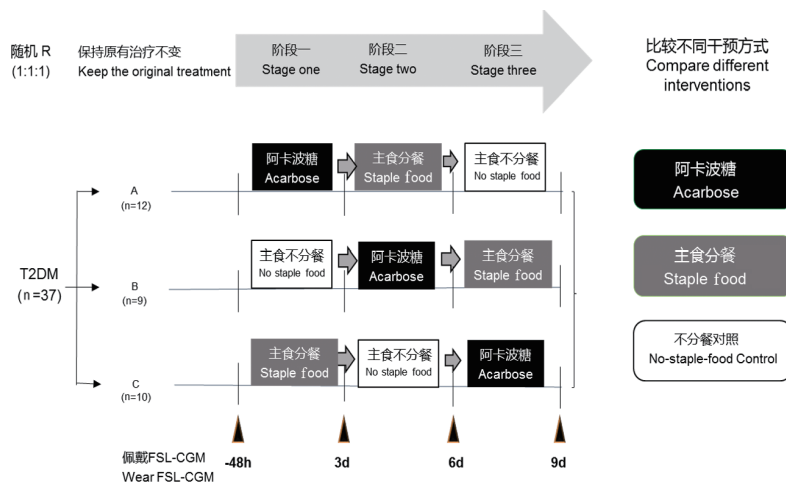


图 1 各组研究设计

Fig 1 Study design

结果

一、患者基线特征

共纳入 37 例 T2DM 患者中剔除不符合要求患者 6 例,其中 4 例中途退出,1 例病情变化不能完成观察,1 例未按要求进行血糖干预。31 例完成试验,其中男 8 例,女 23 例。平均年龄(64.4±6.2)岁,平均糖尿病病程(9.4±7.5)年。

完成实验患者原治疗方案为:地特胰岛素+盐

酸二甲双胍 1 例;地特胰岛素/甘精胰岛素+盐酸二甲双胍 11 例;盐酸二甲双胍单药治疗 12 例;盐酸吡格列酮单药治疗 2 例;格列齐特缓释片单药治疗 1 例;格列美脲单药治疗 1 例;盐酸二甲双胍+格列齐特缓释 1 例;甘精胰岛素+盐酸二甲双胍 1 例;二甲双胍+盐酸吡格列酮 1 例。

所有患者基线资料及血生化指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。(表 1)

表 1 各组基线资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

Tab 1 Baseline clinical characteristics [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

组别 Group	例数 <i>n</i>	男 Male	女 Female	年龄(岁) Age(year)	病程(年) Duration(year)	身高 Height(cm)	体重 Weight(kg)
A	12	4(33.3)	8(66.7)	62.1±5.6	9.8±7.1	163.2±7.2	69.4±11.4
B	9	2(22.2)	7(77.8)	67.7±7.8	9.8±7.4	160.1±4.8	71.0±11.6
C	10	2(20.0)	8(80.0)	63.4±5.1	8.7±7.9	163.4±7.3	72.4±11.3

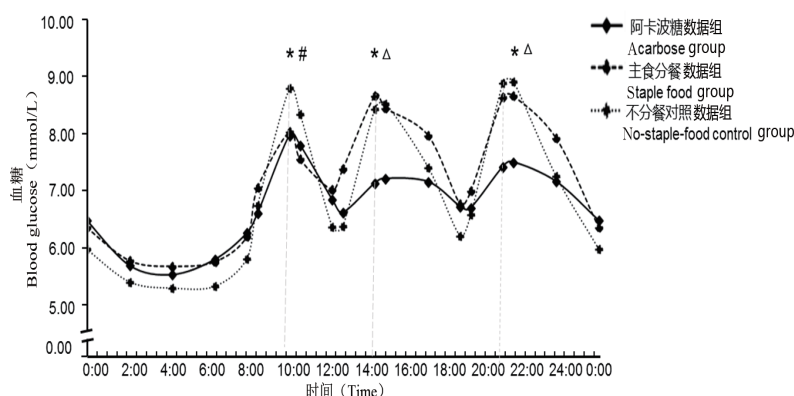
组别 Group	BMI (kg/m ²)	WC (cm)	HbA _{1c} (%)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	TG (mmol/L)
A	26.0±3.1	90.1±10.2	7.22±0.82	7.78±3.02	17.28±4.16	1.34±0.52
B	27.8±5.0	94.7±13.5	6.29±1.78	7.19±1.58	15.73±5.03	1.90±0.64
C	27.0±3.2	92.8±7.5	6.77±0.65	8.12±3.15	16.56±6.02	1.56±1.01

组别 Group	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
A	4.47±1.00	2.57±0.75	1.41±0.42	133.9±13.0	81.5±10.9
B	5.63±0.93	3.17±0.87	1.81±0.41	136.0±15.5	83.3±5.0
C	4.58±1.50	2.38±0.99	1.65±0.63	129.2±14.8	77.4±5.3

二、血糖变化及血糖波动情况

和不分餐数据组 24 h 内血糖变化情况如图 2。

研究期间,阿卡波糖数据组、主食分餐数据组



10:00/14:00/21:00:阿卡波糖数据组 vs 不分餐对照数据组 Acarbose group vs no-staple-food control group, * $P < 0.05$; 10:00:主食分餐数据组 vs 不分餐数据对照数据组 Staple food group vs no-staple-food control group, # $P < 0.05$; 14:00/21:00:阿卡波糖数据组 vs 主食分餐数据组 Acarbose group vs staple food group, $\Delta P < 0.05$

图 2 三数据组 24 h 血糖波动情况

Fig 2 24 h glycemic variability in three groups

三、各组血糖波动参数比较

应用 ANOVA 分析结果显示,不排除洗脱期计算,除 CV-FPG 以外,各组所有参数间差异均有统计学意义。其中 CV-BG、SDBG、MAGE、LAGE、PPGE 值三组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); MODD、IAUC 值三组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。将每个阶段前 2 d 作为洗脱期,根据第 3 天数据计算,除 CV-FPG、IAUC 以外所有参数的各组间差异均有统计学意义,其中 CV-BG、SDBG、MAGE、LAGE、PPGE 各组间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.01$); MODD 各组

间比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两种结果基本相同,不同只在 IAUC 上可见。应用 LSD 进行各组间两两比较,结果显示,不排除洗脱期计算,阿卡波糖组、主食分餐组与不分餐对照组 CV-BG、MAGE、PPGE 值相比均明显降低 ($P < 0.05$),阿卡波糖组比主食分餐组降低更明显 ($P < 0.05$)。阿卡波糖组与主食分餐组、不分餐对照组 SDBG、LAGE、MODD、IAUC 相比均降低 ($P < 0.05$);但主食分餐组较不分餐对照组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CV-FPG 阿卡波糖组优于主食分餐组和不分餐对照组 ($P < 0.05$)。将每干预阶段前 2 d 作

为洗脱期,应用 LSD 比较 3 个治疗阶段第 3 天的日内血糖变异系数,结果显示:阿卡波糖组和主食分餐组的 MAGE、LAGE、PPGE 值均低于不分餐对照组($P < 0.05$),且阿卡波糖组比主食分餐组降低更明显($P < 0.05$)。阿卡波糖组 SDBG、MODD

低于主食分餐组和不分餐对照组($P < 0.05$);主食分餐组与不分餐对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组 IAUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(表 2)

表 2 各组血糖波动参数比较($\bar{x} \pm s, n = 31$)

Tab 2 Comparison of glycemic variability parameters in each treatment stage($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别 Group	指血糖变异系数 Finger glu CV(%)	SDBG (mmol/L)	Day 3 SDBG (mmol/L)	MAGE (mmol/L)	Day 3 MAGE (mmol/L)
不分餐对照 No-staple-food control	0.243±0.064	1.86±0.72	1.86±0.69	3.30±1.21	3.32±1.29
主食分餐 Staple food	0.208±0.057*	1.68±0.70	1.76±0.76	2.78±1.02*	2.73±0.93*
阿卡波糖 Acarbose	0.178±0.046**	1.25±0.38**	1.18±0.34**	2.13±0.73**	2.12±0.82**
组别 Group	CV-FPG (%)	LAGE (mmol/L)	Day 3 LAGE (mmol/L)	MODD (mmol/L)	Day 3 MODD (mmol/L)
不分餐对照 No-staple-food control	0.20±0.10	6.99±2.25	6.94±2.32	1.26±0.48	1.31±0.56
主食分餐 Staple food	0.20±0.10	6.49±2.37	6.59±2.36*	1.29±0.74	1.22±0.61
阿卡波糖 Acarbose	0.16±0.05**	5.11±1.45**	4.74±1.24**	1.03±0.48**	1.00±0.41**
组别 Group	PPGE (mmol/L)	Day 3 PPGE (mmol/L)	IAUC [mmol/(L·H)]	Day 3 IAUC [mmol/(L·H)]	
不分餐对照 No-staple-food control	2.93±1.47	2.92±1.44	15.75±3.80	15.76±4.10	
主食分餐 Staple food	2.15±1.02*	2.29±1.21*	16.31±4.16	16.17±3.84	
阿卡波糖 Acarbose	1.62±0.71**	1.60±0.65**	14.56±3.01**	14.42±3.23	

与不分餐对照组比较 vs No-staple-food control group, * $P < 0.05$; 与主食分餐组比较 vs Staple-food group, ** $P < 0.05$

讨论

阿卡波糖都具有较好的维持血糖稳定的作用,国际糖尿病联盟(IDF)^[18]、英国国家优化卫生与保健研究所(NICE)^[19]、美国临床内分泌医师协会(AACE)联合美国内分泌学会(ACE)^[20]、ADA^[21]和中华医学会糖尿病分会^[22]等指南均推荐阿卡波糖可用于维持糖尿病患者血糖稳定性的治疗。

持续血糖监测是辅助血糖管理达标,尤其是血糖波动达标的重要保证^[23]。目前常用便携式血糖仪检测指尖血糖的方法,需要每次针刺采血,患者痛感明显,导致心理恐惧而不愿意主动监测血糖^[24-26]。研究^[27]证实,因葡萄糖不断从毛细血管向组织间液自由弥散,组织间液的葡萄糖水平可以代表血糖指标。近年来通过检测皮下组织间液葡萄糖水平间接反映血糖水平的实时动态血糖监测系

统(CGMS)应运而生^[28]。CGMS 具有连续、全面提供全天血糖信息、监测血糖波动趋势、及时发现不易被传统监测方法察觉的高血糖和低血糖等优势^[29-31]。本研究使用的 FSL-CGM 是新研发的扫描式动态血糖监测系统,无需指尖血校准,能自动测量,用扫描检测仪轻松扫描传感器即可获取并储存葡萄糖数据,可连续监测 14 d,为连续进行动态血糖监测提供了有用的手段。因 FSL-CGM 前 2 d 血糖检测数据不是很稳定,因此所有受试者均佩戴 FSL-CGM 2 d 后进入试验,记录 FSL-CGM 第 3~11 天的血糖监测数据并进行分析。

本研究采取 3 个处理、3 个阶段的交叉设计(简称为 3×3 交叉设计)。这种设计的优势在于节省样本量、增加试验效能,也就是用较少的试验个体达到较高的精度。当有基础数据时,还可扣

除基线的影响作协方差分析,研究效率较高^[32-33]。试验中将不分餐对照与单纯阿卡波糖干预和单纯主食分餐干预并列,成为单独的一种干预方式,便于观察在相同情况下,阿卡波糖和主食分餐减小 T2DM 患者血糖波动。31 例患者按不同次序经历全部 3 个干预阶段,将记录的血糖变化数据按不同干预方式分组合并分析,以保证样本量不变基础上达到最大的试验效能。并且,试验中每种干预方式持续 3 d,共 9 d,干预方式之间无间隔。为了消除前一种干预方式对后一干预方式的影响,设置间隔 2 d 作为观察期,血糖波动数据从第 3 天进行统计分析,相对保证了试验结果的可靠性。

本研究通过 FSL-CGM 观察结果可以发现, MAGE 作为反映日内血糖波动的重要参数,无论是各组间还是两两对比,差异均有统计学意义,显示平稳日内血糖波动,阿卡波糖的作用优于主食分餐和不分餐对照($P < 0.05$),主食分餐较不分餐对照对平稳日内血糖具有一定作用($P < 0.05$),但不能达到与口服 100 mg 阿卡波糖相同的疗效,PPGE 与 MAGE 大致相同。3 个阶段 MODD 比较发现,各组间差异有统计学意义($P = 0.032$),各组两两比较,阿卡波糖组小于主食分餐组和不分餐对照组($P < 0.05$),而主食分餐组与不分餐对照组比较,对日间血糖波动幅度的无显著改善。CV-FPG 三组间两两比较均无统计学差异($P = 0.403$),提示对于基线 HbA_{1c} 相对不高的患者,在保持原有治疗方案不变的情况下,无论是每日 3 次口服 100 mg 阿卡波糖,还是主食分餐,对 FPG 均无影响。比较 3 个阶段 SDBG、第 3 天 SDBG、LAGE、第 3 天 LAGE,同样显示阿卡波糖优于主食分餐或不分餐对照的效果($P < 0.001$)。

SDBG 和 LAGE 无显著改善。对于 T2DM 患者,无论日间血糖稳定性、日内血糖稳定性还是餐后血糖稳定性,阿卡波糖的治疗效果均优于主食分餐。主食分餐虽然在日内血糖稳定性和餐后血糖稳定性方面有效,但低于阿卡波糖干预,且在日间血糖稳定性上作用不明显。

综上所述,根据 FSL-CGM 系统监测结果,阿卡波糖以明显改善 T2DM 患者的 MAGE、PPGE、MODD,效果优于主食分餐。本研究规模所限,尚需大样本、多中心、随机对照试验加以验证。

参 考 文 献

- [1] Kovatchev BP. Metrics for glycaemic control: from HbA_{1c} to continuous glucose monitoring. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13: 425-436.
- [2] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103: 256-268.
- [3] Škrha J, Šoupal J, Škrha J Jr, et al. Glucose variability, HbA_{1c} and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord*, 2016, 17: 103-110.
- [4] Cox DJ, Kovatchev BP, Julian DM, et al. Frequency of severe hypoglycemia in IDDM can be predicted from self-monitoring blood glucose data. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79: 1659-1662.
- [5] FLAT-SUGAR Trial Investigators. Glucose variability in a 26-week randomized comparison of mealtime treatment with rapid-acting insulin versus GLP-1 agonist in participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetes Care*, 2016, 39: 973-981.
- [6] Jin SM, Kim TH, Oh S, et al. Association between the extent of urinary albumin excretion and glycaemic variability indices measured by continuous glucose monitoring. *Diabet Med*, 2015, 32: 274-279.
- [7] Singla RK, Singh R, Dubey AK. Important aspects of post-prandial antidiabetic drug, Acarbose. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16: 2625-2633.
- [8] Yang HK, Lee SH, Shin J, et al. Acarbose add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus with Metformin and Sitagliptin failure: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Metab J*, 2019, 43: 287-301.
- [9] Schnell O, Weng J, Sheu WH, et al. Acarbose reduces body weight irrespective of glycemic control in patients with diabetes: results of a worldwide, non-interventional, observational study data pool. *J Diabetes Complications*, 2016, 30: 628-637.
- [10] Sun W, Zeng C, Liao L, et al. Comparison of acarbose and metformin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients with overweight and/or obesity. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32: 1389-1396.
- [11] Kahleova H, Malinska H, Kazdova L, et al. The effect of meal frequency on the fatty acid composition of serum phospholipids in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Nutr*, 2016, 35: 317-325.
- [12] Papakonstantinou E, Kontogianni MD, Mitrou P, et al. Effects of 6 vs 3 eucaloric meal patterns on glycaemic control and satiety in people with impaired glucose tolerance or overt type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabetes Metab*, 2018, 44: 226-234.
- [13] Fokkert MJ, Van Dijk PR, Edens MA, et al. Performance of the FreeStyle Libre Flash glucose monitoring system in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017, 5: e000320.
- [14] Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre flash glucose monitoring system on glycemic control,

- health-related quality of life, and fear of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*, 2017, 10: 1179551417746957.
- [15] 曾琼. 分餐进食对糖尿病患者早餐后血糖的影响. *分析检验医学与临床*, 2009, 6: 1052-1053.
- [16] 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识. *药品评价*, 2017, 14: 5-9.
- [17] Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 2017, 40: 1631-1640.
- [18] International Diabetes Federation Guideline Development Group. Global guideline for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 104: 1-52.
- [19] Chaplin S. NICE guidance on managing type 2 diabetes in adults. Wiley Online Library. 2015. Published: nice.org.uk/guidance/ng28.
- [20] Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015. *Endocr Pract*, 2015, 21: 1-87.
- [21] American Diabetes Association. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. *Diabetes Care*, 2017, 40: S1-S135.
- [22] 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). *中华糖尿病杂志*, 2014, 6: 447-498.
- [23] Selvan C, Thukral A, Dutta D, et al. Impact of self-monitoring of blood glucose log reliability on long-term glycemic outcomes in children with type 1 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21: 382-386.
- [24] Robert AA, Al Dawish MA, Braham R, et al. Type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia: major challenges and possible solutions. *Curr Diabetes Rev*, 2017, 13: 59-64.
- [25] Cemeroglu AP, Can A, Davis AT, et al. Fear of needles in children with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injections and continuous subcutaneous insulin infusion. *Endocr Pract*, 2015, 21: 46-53.
- [26] Al Hayek AA, Robert AA, Babli S, et al. Fear of selfinjecting and self-testing and the related risk factors in adolescents with type 1 diabetes: a cross-sectional study. *Diabetes Ther*, 2017, 8: 75-83.
- [27] Rebrin K, Steil GM. Can interstitial glucose assessment replace blood glucose measurements. *Diabetes Technology Ther*, 2000; 2: 461-472.
- [28] Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther*, 2016, 18: S3-S13.
- [29] Edge J, Acerini C, Campbell F, et al. An alternative sensor-based method for glucose monitoring in children and young people with diabetes. *Arch Dis Child*, 2017; 102: 543-549.
- [30] Bailey T, Bode BW, Christiansen MP, et al. The performance and usability of a factory-calibrated flash glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 17: 787-794.
- [31] Bonora B, Maran A, Ciciliot S, et al. Head-to-head comparison between flash and continuous glucose monitoring systems in outpatients with type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39: 1391-1399.
- [32] 方积乾, 陆盈. *现代医学统计学*. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 182-195.
- [33] Senn SJ. *Cross-Over Trials in Clinical Research*, 2nd Edition, Wiley: Chichester, 2002.

(收稿日期: 2018-09-27)

(本文编辑: 钱钰)