

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.035>

2型糖尿病患者糖皮质激素相关血糖管理的研究进展

李娜 综述 王彦 审校

(山西医科大学第一临床医学院, 太原 030000)

[摘要] 目前糖尿病已成为最常见的慢性代谢性疾病之一, 而2型糖尿病患者合并慢性阻塞性肺疾病、肿瘤、血液系统疾病、肾病、皮肤病、风湿免疫病等时往往离不开糖皮质激素(glucocorticoids, GC)的治疗, 但在糖尿病患者中应用GC可能会加重糖尿病病情, 使血糖控制恶化甚至导致严重并发症, 导致糖皮质激素在2型糖尿病患者中应用难度增大, 目前对此类患者的管理主要基于临床医生对药理学的理解和个人经验, 其血糖管理现状不容乐观。

[关键词] 2型糖尿病; 糖皮质激素; 血糖管理; 并发症

Research progress on glucocorticoid-related blood glucose management in patients with type 2 diabetes

LI Na, WANG Yan

(The First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract At present, diabetes has become one of the most common chronic metabolic diseases, and patients with type 2 diabetes often have glucocorticoids when they are associated with chronic obstructive pulmonary disease, tumor, blood system diseases, kidney diseases, skin diseases, rheumatism and immune diseases. Treatment with glucocorticoids (GC), but the use of GC in patients with diabetes may aggravate the condition of diabetes, worsen blood glucose control and even lead to serious complications, making glucocorticoids more difficult to apply in patients with type 2 diabetes. At present, such patient management is mainly based on the understanding of pharmacology and the personal experience of clinicians, and the current status of blood glucose management is not optimistic.

Keywords type 2 diabetes; glucocorticoids; glycemic management; complications

随着我国居民生活水平的提高和人口老龄化, 糖尿病发病率日趋升高。2013年我国慢性病及其危险因素监测^[1]显示: 18岁及以上人群糖尿病患病率为10.4%。糖皮质激素(glucocorticoids, GC)因其抗炎、抗过敏、抑

制免疫、中和内毒素等的作用^[2-3]成为风湿免疫疾病、慢性炎症性疾病急性加重期等的唯一有效药物^[4], 但糖皮质激素的不良反应使其在临床应用中受限颇多, 在同时患有糖尿病人群中使用更是可能导致高渗高血糖综合征等严重后

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-05

通信作者 (Corresponding author): 王彦, Email: wyroad@126.com

果^[5],造成的血糖波动也可能促进糖尿病慢性并发症的发生^[6],有损糖尿病患者远期生存质量,因此需要临床医生投入更多的关注及重视。

1 2型糖尿病糖皮质激素应用的背景

1.1 糖尿病患者应用糖皮质激素治疗的临床常见情况

糖皮质激素可以短期服用中高剂量治疗癌症和一系列包括肺、胃肠道、神经、血液、心血管系统、关节、肾和皮肤等部位的炎症性疾病,糖尿病合并上述疾病启用糖皮质激素治疗时可引起血糖更大范围的波动^[7-8]。也可以长期服用较低剂量GC,通常低于10 mg/d,以减轻慢性炎症性疾病进展^[9-10]或防止器官移植后排斥反应的长期治疗。

1.2 糖尿病患者应用糖皮质激素时的种类、给药频率、给药时间选择

糖尿病患者应用糖皮质激素治疗时,应尽量选择同等治疗效果下造成血糖波动小的类别。关于种类的选择、给药途径对血糖的影响的研究比较少。近期一项研究^[11]显示:地塞米松对血糖的影响最大,而泼尼松影响较小;Suh等^[12]建议的糖皮质激素给药时间为中午或晚餐,同时给予中效胰岛素。使用不同的给药时间、剂量和方法,给药方式例如吸入,口服、注射或局部应用等都可能影响高血糖的发展^[13-14]。

2 2型糖尿病糖皮质激素应用的血糖波动

2.1 血糖波动特点

应用糖皮质激素造成的血糖波动取决于用药的种类、用量、时间^[15]。由于2型糖尿病患者本身升糖激素作用高峰在上午,其血糖谱的特点是餐后高血糖,尤其以早餐后最为显著,表现为早餐后患者的血糖达峰最快,峰值最高,波动幅度最大^[16]。而糖尿病患者应用糖皮质激素治疗后血糖特点的研究较少。有研究^[7-8]显示:在糖尿病人群中,应用GC导致葡萄糖升高比在非糖尿病人群更严重,但主要升高午餐后血糖水平。但最近有研究^[17]结果提示:与非糖尿病患者不同,糖尿病患者应用甲强龙后血糖水平升高的程度依次为晚餐后>午餐后>早餐后。血糖达峰时间延迟至晚餐后约1.5 h,血糖水平呈阶梯式上升。另有研究^[11]表明:地塞米松升血糖作用较强的松及甲强龙强,但总体趋势相同。糖尿病人群应用GC导致的更精

确的血糖波动特点有待于以后更大样本量的研究来确定。

2.2 血糖波动监测方法

既往有糖尿病病史或糖尿病前期者,即使应用低剂量糖皮质激素,也应密切监测血糖,以防止高血糖急症的发生^[18-19]。发生过低血糖症的患者需要在糖皮质激素减量后1~3 d比平常更频繁地监测血糖水平^[20]。长期应用糖皮质激素的糖尿病患者,一般血糖控制的目标为:餐前血糖<7.0 mmol/L,餐后血糖<10 mmol/L, HbA1c <7%^[19]。目前临床上血糖监测方法包括利用血糖仪进行的毛细血管血糖监测、持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)、HbA1c和糖化白蛋白(glycated albumin, GA)的检测等。长期服用(超过2个月)糖皮质激素者, HbA1c可更准确反映糖皮质激素引起的高血糖。对于HbA1c水平可能不可靠的患者,例如血红蛋白病,肾衰竭或贫血、最近输血的患者,果糖胺测量将是更好的选择^[18]。GA对短期内血糖变化比HbA1c敏感,是评价患者短期糖代谢控制情况的良好指标,但由于糖皮质激素治疗时合并肾病综合征等影响白蛋白更新速度的基础疾病,而使用受限,目前尚缺乏其在糖皮质激素诱导的高血糖应用价值的研究。目前临床上常用的监测方案有指尖毛细血管血糖监测及CGM。对于指尖血糖监测,采用测定空腹血糖方法可能会低估糖皮质激素导致的血糖升高,尤其是在临床常见的每日早晨一次中效糖皮质激素给药模式^[19]。而对于短期应用糖皮质激素者,监测午餐后及晚餐前血糖随机血糖则显得十分重要^[13]。当然,糖尿病患者空腹血糖也可能增高,故空腹血糖也应监测。停用糖皮质激素后,也会有升高血糖的作用。这与长期糖皮质激素增多加重的腹型肥胖和胰岛素抵抗有关^[21]。所以糖尿病患者应用糖皮质激素时应在开始用药前及停药后均需要坚持监测血糖。CGM包括回顾性、实时和按需读取式(intermittently viewed CGM, iCGM),新型扫描式葡萄糖监测(flash glucose monitoring, FGM)被视为iCGM的代表,2014年FGM获批在欧盟上市,为血糖监测领域带来重大革新,该技术兼备回顾性和实时性的功能,佩戴期间不需要指血校准,只需要扫描就可以获得即时葡萄糖值,可以提供连续14 d的动态葡萄糖图谱(ambulatory glucose profile, AGP)。2017年英国糖尿病协会、ADA、EASD等先后发布FGM应用指南与共识,2018年10月《中国扫描式葡萄糖监测技术临床应用专家共

识》(以下简称“共识”)正式发布^[22],“共识”称其适应证广泛,其中血糖波动大或合并特殊情况的患者也被推荐使用。在条件允许的情况下,2型糖尿病患者应用糖皮质激素时启用新型的FGM动态血糖监测将可能极大地改善目前此类患者血糖控制现状。

2.3 血糖波动可能的机制

糖尿病患者应用糖皮质激素时血糖波动的可能机制主要包括GC加剧患者本身的胰岛素抵抗程度、加速胰岛细胞功能减退和对内源性“升糖激素”的双重作用。GC是经典的拮抗胰岛素激素,其拮抗胰岛素的降糖效应是造成血糖波动的主要原因^[23]。外源性GC造成糖尿病患者血糖波动的机制包括:1)促进糖异生,增加肝内胰岛素抵抗。皮质类固醇通过激活参与碳水化合物肝代谢的众多基因直接增加内源性葡萄糖的产生,导致糖异生增加^[24-25],且增强了糖异生途径中的限速酶烯醇化酶的表达,加速糖异生^[23]。2)降低葡萄糖在外周组织中(脂肪和骨骼肌)的摄取和利用^[26-27]。3)体内GC的异常升高对自身激素如肾上腺素、胰高血糖素及生长激素的升糖效应有“协同”和“允许”的作用^[26]。4)糖皮质激素还可以通过受体和受体后作用降低机体本身对胰岛素降糖的敏感性,导致糖代谢紊乱出现^[28-29]。5)GC还造成胰岛细胞功能减退,胰岛素分泌下降及释放减少。GC可减少葡萄糖转运蛋白2(glucose transporter 2, GLUT2)及葡萄糖激酶(glucokinase, GK)的表达,导致葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损^[30];上调电压依赖式钾离子通道的活性,导致钙离子内流减少,增加 α_2 肾上腺素受体的表达,导致cAMP含量下降和蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)活性下降,从而导致胰岛素释放减少^[31]。6)糖皮质激素也导致GLP-1诱导的胰岛素分泌减少^[32]。7)糖皮质激素降低糖原合成酶的活性,使得糖原合成减少,血糖升高^[33]。8)长期应用糖皮质激素导致下丘脑-垂体-肾上腺轴系统受抑制,致使内源性肾上腺皮质激素分泌减少,升糖效应减弱,易造成夜间或晨起低血糖,但糖尿病患者自身糖皮质激素分泌增多,主要呈现为早餐后高血糖,因此,还有待进一步研究探讨糖尿病患者应用糖皮质激素后夜间、晨起的血糖波动特点。9)糖尿病患者应用糖皮质激素时往往合并体内的急慢性炎症反应,而炎症性疾病可通过间接机制诱导 β 细胞功能障碍,超敏C-反应蛋白升高与 β 细胞功能降低相关^[34]。综合以上,外源性应用GC治疗时,可能发生更严重的胰岛素分

泌减少、胰岛素抵抗和内源性激素分泌紊乱,造成患者更大范围的血糖波动。

3 2型糖尿病糖皮质激素应用的血糖管理策略

虽然早期就有研究^[35]报道糖皮质激素治疗可以升高血糖。然而,距Hench等^[36]于1949年首次报道糖皮质激素的临床获益并获得诺贝尔医学奖至今近70年的时间,糖皮质激素诱导的高血糖的最佳治疗方法仍不清楚。研究^[37]表明:血糖波动可以增加心血管疾病死亡风险。且在2型糖尿病患者,短期或餐后高血糖与急性炎症和内皮功能障碍有关^[38],控制糖尿病患者应用GC时的血糖波动显得尤为重要。临床管理此类患者主要依赖于临床经验和对糖皮质激素药代动力学和药效学的掌握。理想的治疗方法是提高胰岛素敏感性,针对餐后高血糖,不会加剧GC的不良反应如体重增加和骨折风险,并减少这些患者的心血管事件风险。对于空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L的糖皮质激素应用者,胰岛素治疗为首选治疗;而空腹血糖 < 11.1 mmol/L的糖皮质激素应用者,可考虑使用口服降糖药物^[13]。

3.1 非药物饮食运动疗法

与所有类型的高血糖一样,改善血糖控制的第一步就是生活方式干预,包括运动和饮食^[39]。对于糖皮质激素应用者,无论是否患有糖尿病,都推荐进行生活方式干预(低热卡饮食和充足的中等强度以下运动)^[40]。根据前述研究^[7-8,17],2型糖尿病患者糖皮质激素应用时主要以晚餐后和午餐后血糖升高为主,因此此类患者可适量减少午餐和晚餐热量摄入,并适量增加午餐后和晚餐后运动,以尽可能减少餐后高血糖波动。

3.2 口服降糖药物

理论上,在可用于治疗糖皮质激素加重的糖尿病的全部口服药中,应优选针对餐后高血糖并快速起效的药剂。目前研究^[41]表明:口服药物不能充分控制住住院患者的高血糖,而浮动治疗方案常发生低血糖,因此口服降糖药目前多用于治疗轻度糖皮质激素诱导的高血糖症(血糖 < 200 mg/dL),可用于没有糖尿病或通过生活方式干预或口服降糖药物充分控制的糖尿病患者^[13]。理论上,促泌剂如磺酰脲类、格列奈类,促胰岛素分泌、抑制食欲的胰高血糖素样肽类似物(glucagon-like peptide-1, GLP-1)、二肽基肽酶4抑制剂(DPP-4抑制剂),

二甲双胍,胰岛素增敏类如噻唑烷二酮类药物(thiazolidinediones, TZDs)都可以应用在糖皮质激素诱导的高血糖治疗。这些药物的优点是迅速促胰岛素分泌作用和低成本。然而,这些药物作用持续时间较长,可能会在短期内增加低血糖的风险。格列奈类起效快和持续时间短,适用于糖皮质激素诱导的高血糖并且在早晨可降低发生低血糖的风险^[13]。对于无法或不愿进行胰岛素注射的轻度高血糖患者,可考虑在餐前服用短效促分泌剂如那格列奈或瑞格列奈^[18]。在中效糖皮质激素每日2次以上给药,长期制剂如地塞米松或关节内糖皮质激素诱导的高血糖,磺脲类药物也可能是一种有效的选择,因为它们的高血糖作用持续24 h并且夜间低血糖的风险相对较低^[13]。第二代磺脲类药物,如格列齐特,由于其起效迅速,因此是口服治疗的主要药物^[18],最适合午餐前给药以靶向餐后高血糖。T2DM患者应用GLP-1类似物治疗的临床研究^[42]已表明:GLP-1类似物能抑制食欲,减轻体质量,减少腹部脂肪,改善血脂紊乱等;而糖皮质激素的不良反应包括增强食欲,增加体质量,增加腹部脂肪,导致血脂紊乱。研究^[43]提示:在健康人群中,GLP-1受体激动剂能阻止糖皮质激素诱导的糖代谢异常及胰岛细胞功能障碍。而最近研究^[44]发现:同时接受DPP-4抑制剂治疗可改善接受高剂量泼尼松龙治疗患者的胰岛功能。静脉输注艾塞那肽可以预防健康患者高剂量泼尼松龙引起的糖耐量异常^[45],GLP-1受体激动剂和DPP-4抑制剂有望成为治疗2型糖尿病糖皮质激素应用血糖管理的新策略。Radhakutty等^[46]推荐:对接受长期低剂量泼尼松龙治疗的门诊患者可使用二甲双胍,接受短期泼尼松龙治疗的住院患者可使用基于中效胰岛素(neutral protamine hagedorn, NPH)的基础推注胰岛素治疗方案进行高血糖的一线治疗。在糖尿病患者中是否可以采用此建议有待进一步研究。吡格列酮虽然可以改善肝脏和外周的胰岛素敏感性,但其有不良反应如体重增加,骨折风险和体液潴留,可能会加剧糖皮质激素的不良反应^[47-48]。研究^[49]报道:急性淋巴细胞白血病化疗过程中同时使用二甲双胍和吡格列酮增加无进展生存的额外益处。然而,二甲双胍和吡格列酮治疗短暂的糖皮质激素诱导的高血糖的有效性因其起效缓慢而受到限制^[13]。

3.3 胰岛素

对于糖皮质激素诱导的高血糖症,胰岛素

治疗通常是不可避免的,特别是在糖尿病患者中^[50]。在开始胰岛素治疗时,糖尿病患者应减少之前磺脲类药物的剂量以防止低血糖,而其他口服降糖药可以继续^[18]。短期使用糖皮质激素是最常见的治疗方案之一,其特征在于高初始剂量和随着潜在疾病改善而逐渐减量,继而导致初始的中度至重度高血糖症,并随糖皮质激素剂量的变化血糖迅速变化,这种高血糖波动是暂时的。解决这类情况的理想降糖药物应该是起效快并且降糖作用强。各种口服降糖药由于有限的降糖效果,起效慢,治疗糖皮质激素诱导的高血糖的有效性是有限的^[13],并且许多应用GC的疾病是口服降糖药的禁忌证,且糖尿病患者中不乏血糖>200 mg/dL的患者。因此在这些情况下,胰岛素通常是首选药物。

3.3.1 胰岛素种类

对于胰岛素种类的选择,由于NPH峰值效应和作用持续时间与泼尼松龙诱导的高血糖模式紧密匹配^[23],可能更优于其他种类的胰岛素。然而,国外几个小样本临床研究^[51-54]未能最终证实NPH胰岛素用于糖皮质激素诱导的高血糖症患者的益处。研究^[51]显示:短期泼尼松龙应用,甘精胰岛素联合门冬胰岛素与NPH胰岛素联合门冬胰岛素治疗的平均血糖水平或低血糖发生率没有差异;地塞米松的血清半衰期和作用持续时间较泼尼松龙长,基于目前对其药代动力学的理解,当使用地塞米松时,甘精胰岛素或地特胰岛素可以替代基础胰岛素以匹配较长的高血糖效应^[23]。

3.3.2 胰岛素剂量

对于胰岛素剂量的计算,美国内分泌学会临床实践指南^[55]推荐住院患者糖皮质激素诱导的高血糖胰岛素起始剂量0.3~0.5 U/(kg·d)。也有推荐根据糖皮质激素剂量和体重计算胰岛素用量为每增加10 mg泼尼松每日胰岛素剂量增加0.1 U/kg,最高可达0.4 U/kg^[23]。但是,这些建议的证据有限。有国外研究^[51,54]显示:未接受过胰岛素治疗的患者每日胰岛素剂量为0.5 U/kg,加上补充胰岛素导致每日胰岛素剂量超过0.6 U/kg。没有发生严重低血糖事件,CGM测量的葡萄糖低于4 mmol/L仅占当天2%的时间。对于正在使用胰岛素降糖治疗的糖尿病患者应用糖皮质激素时胰岛素剂量的研究较少。国外有研究^[51]将每日胰岛素剂量增加了30%或0.5 U/kg,以较大者为准,但是在连续血糖监测期间,1 d中70%的时间葡萄糖水平高于10 mmol/L。由于糖皮质激素对血糖的影响是累积的,因此需要每天进行重新评估。对于原有基础推注方案(每天4~5剂)的患者,可能需要将比例

从50%基础和50%餐时改为30%基础和70%餐时, 或保持相同的基础剂量和增加餐时胰岛素^[18]。对于仅有基础胰岛素且血糖控制不佳的患者, 可能需要在午餐和晚餐中添加速效胰岛素类似物^[13]。对于持续显著高血糖且血糖水平 >300 mg/dL的患者, 需要进行更积极的胰岛素治疗, 如静脉胰岛素输注, 更高剂量的胰岛素, 或更频繁的速效胰岛素矫正^[56]。一旦开始胰岛素治疗, 建议每天监测血糖值, 根据过去24 h内校正胰岛素的总量及时调整基础胰岛素剂量; 尤其应加强三餐后血糖的监测与控制, 防止血糖大幅度的波动; 减少睡前胰岛素剂量, 防止低血糖事件发生; 根据GC剂量的增减, 及时调整胰岛素的剂量; 尽量减少摄入影响糖代谢的药物, 并应充分考虑到诸如老龄、肥胖等的危险因素。糖皮质激素诱导的高血糖患者如果最初达不到治疗目标需要比其他临床情况更大地增加胰岛素剂量^[53]。补充胰岛素剂量在糖皮质激素治疗的患者中也更高^[56]。虽然缺乏支持证据, 但一直建议减少泼尼松龙剂量时应成比例地减少胰岛素剂量^[51]。Yates等^[57]报道: 将每日泼尼松龙剂量分为2个日剂量会降低白天葡萄糖峰值并平均每日葡萄糖水平, 但葡萄糖含量在夜间较高。因此患者每日两次泼尼松龙导致高血糖最好用长效基础胰岛素治疗, 如甘精胰岛素或地特胰岛素, 如果有餐后血糖升高, 可与短效胰岛素组合。用地塞米松治疗的患者所需的胰岛素剂量尚未得到很好的研究, 但应考虑到它与泼尼松龙相比更强效的糖皮质激素效力^[13]。

4 糖皮质激素应用对糖尿病患者血糖以外的重要影响

4.1 对糖尿病患者认知功能、抑郁情绪的影响

研究^[58]指出: 约1/4的2型或1型糖尿病患者存在抑郁症状或抑郁障碍。有证据^[59-61]表明: 焦虑、抑郁等负性情绪可加重糖尿病的疾病。改善糖尿病患者的抑郁、焦虑情绪, 不但有助于提高患者的生活质量, 也有助于糖尿病的控制^[59,62]。而糖皮质激素可能通过脑内海马区域影响认知能力及精神行为, 但具体机制未明。已有临床研究^[63-64]证实: 2型糖尿病患者中存在着下丘脑-垂体-肾上腺轴的功能亢进和循环皮质醇水平的升高。并且研究^[65-66]发现糖尿病患者认知功能障碍、抑郁情绪可能与糖尿病患者糖皮质激素水平升高有关。鉴于这一可能的机制, 在糖尿病患者外源性糖皮质激素的使用过程中, 心理状态的评估和适度的干预

可能是必要的。这一机制需要引起临床医生的关注及以后的大型临床试验证实。

4.2 对糖尿病患者心血管风险的影响

流行病学研究^[10,67-68]表明: 糖皮质激素剂量越高, 全因和心血管病死率越高。持续的糖皮质激素治疗通过多种途径增加了未来心血管疾病的可能性, 血糖血脂代谢异常、动脉硬化及肾素血管紧张素醛固酮系统的激活可能是糖皮质激素直接或间接增加心血管风险的潜在机制^[69-70]。糖皮质激素对血脂水平的影响在正常人群与有潜在疾病的人群中是有差异的。在一项短期、健康受试者的前瞻性研究中^[70], 糖皮质激素导致高密度脂蛋白、三酰甘油、总胆固醇升高, 低密度脂蛋白无明显变化。另一项观察性研究^[71]表明糖皮质激素在治疗哮喘、心脏或肾移植和类风湿性关节炎时升高总胆固醇, 三酰甘油和低密度脂蛋白, 高密度脂蛋白可升高或降低。糖尿病患者采用糖皮质激素时, 往往同时合并炎症性疾病, 而炎症性疾病本身与心血管风险增加相关^[72]。所以, 此类人群的心血管疾病发生风险很高, 必须重视。

5 结语

2型糖尿病糖皮质激素应用是临床实践中常见且棘手的问题, 几乎影响所有医学专业。GC导致的血糖波动引起住院时间延长, 伤口愈合延迟, 感染增加和病死率升高, 临床医生应积极监测其发生情况并进行适当管理。2型糖尿病应用糖皮质激素血糖管理重要的是评估患者用药前的临床状况和高血糖的程度, 确定使用的糖皮质激素类型、剂量和给药频率, 认识各种降血糖药物的作用机制、药代动力学和药效学, 区别糖皮质激素的临时和长期治疗, 所有这些方面都使得此类患者治疗方案需个体化, 需注重治疗期间血糖监测, 据血糖值随时调整降糖方案, 减少血糖波动, 减少相关并发症的发生, 并适度干预糖皮质激素治疗期间的心理健康, 提高患者生活质量。而糖皮质激素的应用是否加重2型糖尿病患者认知下降和抑郁症发病率, 2型糖尿病应用糖皮质激素时胰岛素治疗变异性的影响因素, 糖皮质激素相关的心血管疾病的临床终点研究, 以及没有起始胰岛素治疗的2型糖尿病患者在应用糖皮质激素时口服药物治疗的有效性及种类选择, 都有待于之后的大规模临床研究进一步证实。将来, 进一步了解糖皮质激素诱导的高血糖的机制将有

助于开发出新的没有代谢毒副作用的糖皮质激素受体激动剂。

参考文献

1. Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013[J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523.
2. 刘琳. 糖皮质激素作用机制的研究进展[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2014, 23(5): 472-476.
LIU Lin. Advances in the mechanism of glucocorticoid action[J]. *Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation*, 2014, 23(5): 472-476.
3. 李立博, 刘瑞娟. 糖皮质激素应用于疾病治疗的进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(35): 187.
LI Libo, LIU Ruijuan. Advance in the application of glucocorticoids in the treatment of diseases[J]. *Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use*, 2014, 7(35): 187.
4. Di Dalmazi G, Pagotto U, Pasquali R, et al. Glucocorticoids and type 2 diabetes: from physiology to pathology[J]. *J Nutr Metab*, 2012, 2012: 525093.
5. Baldwin D, Apel J. Management of hyperglycemia in hospitalized patients with renal insufficiency or steroid-induced diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(1): 114-120.
6. Carvalho LA, Urbanova L, Hamer M, et al. Blunted glucocorticoid and mineralocorticoid sensitivity to stress in people with diabetes[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2015, 51: 209-218.
7. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, et al. Continuous monitoring of circadian glycemc patterns in patients receiving prednisolone for COPD[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(6): 1789-1796.
8. Yuen KC, McDaniel PA, Riddle MC. Twenty-four-hour profiles of plasma glucose, insulin, C-peptide and free fatty acid in subjects with varying degrees of glucose tolerance following short-term, medium-dose prednisone (20 mg/day) treatment: evidence for differing effects on insulin secretion and action[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(2): 224-232.
9. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2011, 50(11): 1982-1990.
10. Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease[J]. *Ann Intern Med*, 2004, 141(10): 764-770.
11. 史丽, 张志英, 袁小飞, 等. 糖尿病患者应用糖皮质激素后的动态血糖特征及降糖方案调整[J]. *海南医学*, 2017, 28(9): 1394-1397.
SHI Li, ZHANG Zhiying, YUAN Xiaofei, et al. Dynamic blood glucose characteristics of diabetic patients after glucocorticoid treatment and the adjustment of hypoglycemic program[J]. *Hainan Medical Journal*, 2017, 28(9): 1394-1397.
12. Suh S, Park MK. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: an important but overlooked problem[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2017, 32(2): 180-189.
13. Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia[J]. *J Diabetes*, 2014, 6(1): 9-20.
14. Gulliford MC, Charlton J, Latinovic R. Risk of diabetes associated with prescribed glucocorticoids in a large population[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(12): 2728-2729.
15. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases[J]. *Nephron Clin Pract*, 2007, 105(2): c54-c57.
16. 周健, 贾伟平, 喻明, 等. 上海地区中国人餐后血糖状态的特征[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(14): 970-975.
ZHOU Jian, JIA Weiping, YU Ming, et al. The features of postprandial glucose state in type 2 diabetes mellitus[J]. *National Medical Journal of China*, 2006, 86(14): 970-975.
17. 戚玉欣, 李莉, 孙瑞霞, 等. 糖尿病患者静脉滴注甲基强的松龙后动态血糖特征及胰岛素方案调整[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(6): 468-472.
XIAN Yuxin, LI Li, SUN Ruixia, et al. Characteristics of daily blood glucose profiles of diabetes mellitus receiving methylprednisolone and adjustment of insulin[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2014, 30(6): 468-472.
18. Mills E, Devendra S. Steroid-induced hyperglycaemia in primary care[J]. *London J Prim Care (Abingdon)*, 2015, 7(5): 103-106.
19. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
Chinese Medical Association Diabetes Branch. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 edition)[J]. *Chinese Journal of Practical Internal Medicine*, 2018, 10(1): 4-67.
20. Lansang MC, Hustak LK. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them[J]. *Cleve Clin J Med*, 2011, 78(11): 748-756.
21. Colao A, Cuocolo A, Di Somma C, et al. Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(11): 3950-3955.
22. 中华医学会糖尿病学分会血糖监测学组. 中国扫描式葡萄糖监测技术临床应用专家共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(11): 697-700.
Chinese Medical Association Diabetes Branch Blood Glucose Monitoring Group. Expert consensus on clinical application of scanning glucose monitoring technology in China[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2018, 10(11): 697-700.

23. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia[J]. *Endocr Pract*, 2009, 15(5): 469-474.
24. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options?[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(2): 81-93.
25. Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 275(1-2): 43-61.
26. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1982, 54(1): 131-138.
27. Tappy L, Randin D, Vollenweider P, et al. Mechanisms of dexamethasone-induced insulin resistance in healthy humans[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994, 79(4): 1063-1069.
28. Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(10): 2119-2130.
29. Burén J, Lai YC, Lundgren M, et al. Insulin action and signalling in fat and muscle from dexamethasone-treated rats[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2008, 474(1): 91-101.
30. Penforinis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes[J]. *Diabetes Metab*, 2006, 32(5 Pt 2): 539-546.
31. 邹伏英, 王友莲. 类固醇糖尿病的诊断与治疗进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2013, 17(8): 564-566.
ZOU Fuying, WANG Youlian. Advance in the diagnosis and treatment of steroid diabetes[J]. *Chinese Journal of Rheumatology*, 2013, 17(8): 564-566.
32. Eriksen M, Jensen DH, Tribler S, et al. Reduction of insulinotropic properties of GLP-1 and GIP after glucocorticoid-induced insulin resistance[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5): 920-928.
33. Henriksen JE, Alford F, Vaag A, et al. Intracellular skeletal muscle glucose metabolism is differentially altered by dexamethasone treatment of normoglycemic relatives of type 2 diabetic patients[J]. *Metabolism*, 1999, 48(9): 1128-1135.
34. Dessein PH, Joffe BI. Insulin resistance and impaired beta cell function in rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9): 2765-2775.
35. Ward LE, Polley HF, Slocumb CH, et al. Cortisone in treatment of rheumatoid arthritis[J]. *J Am Med Assoc*, 1953, 152(2): 119-126.
36. Hench PS, Kendall EC. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis[J]. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1949, 24(8): 181-197.
37. Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study[J]. *Circulation*, 1997, 96(6): 1750-1754.
38. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1349-1354.
39. Hwang JL, Weiss RE. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(2): 96-102.
40. Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2011, 22(12): 499-506.
41. Brady VJ, Grimes D, Armstrong T, et al. Management of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with cancer: a review[J]. *Oncol Nurs Forum*, 2014, 41(6): E355-E365.
42. Bunck MC, Diamant M, Cornér A, et al. One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5): 762-768.
43. Bunck MC, 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.
44. van Genugten RE, van Raalte DH, Muskiet MH, et al. Does dipeptidyl peptidase-4 inhibition prevent the diabetogenic effects of glucocorticoids in men with the metabolic syndrome? A randomized controlled trial[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(3): 429-439.
45. van Raalte DH, van Genugten RE, Linszen MM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(2): 412-417.
46. Radhakutty A, Burt MG. Management of endocrine disease: Critical review of the evidence underlying management of glucocorticoid-induced hyperglycaemia[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(4): R207-207R218.
47. Meier C, Schwartz AV, Egger A, et al. Effects of diabetes drugs on the skeleton[J]. *Bone*, 2016, 82: 93-100.
48. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(11): 1106-1118.
49. Vu K, Busaidy N, Cabanillas ME, et al. A randomized controlled trial of an intensive insulin regimen in patients with hyperglycemic acute lymphoblastic leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2012, 12(5): 355-362.
50. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(1): 75-102.
51. Radhakutty A, Stranks JL, Mangelsdorf BL, et al. Treatment of prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalized patients: Insights

- from a randomized, controlled study[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(4): 571-578.
52. Dhital SM, Shenker Y, Meredith M, et al. A retrospective study comparing neutral protamine hagedorn insulin with glargine as basal therapy in prednisone-associated diabetes mellitus in hospitalized patients[J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(5): 712-719.
53. Grommesh B, Lausch MJ, Vannelli AJ, et al. Hospital insulin protocol aims for glucose control in glucocorticoid-induced hyperglycemia[J]. *Endocr Pract*, 2016, 22(2): 180-189.
54. Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C, et al. 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[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 110(2): 158-165.
55. 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]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012, 97(1): 16-38.
56. Hawkins K, Donihi AC, Korytkowski MT. Glycemic management in medical and surgical patients in the non-ICU setting[J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(1): 96-106.
57. Yates CJ, Fourlanos S, Colman PG, et al. Divided dosing reduces prednisolone-induced hyperglycaemia and glycaemic variability: a randomized trial after kidney transplantation[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(3): 698-705.
58. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(6): 1069-1078.
59. de Groot M, Crick KA, Long M, et al. Lifetime duration of depressive disorders in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(12): 2174-2181.
60. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, et al. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(3): 420-426.
61. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study[J]. *Diabetes Care*, 1988, 11(8): 605-612.
62. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(27): 2611-2620.
63. Chiodini I, Adda G, Scillitani A, et al. Cortisol secretion in patients with type 2 diabetes: relationship with chronic complications[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(1): 83-88.
64. 田晓年, 杨建华, 潘希峰, 等. 2型糖尿病患者糖皮质激素变化的临床研究[J]. *临床内科杂志*, 2002, 19(3): 188-190.
TIAN Xiaonian, YANG Jianhua, PAN Xifeng, et al. Study on variations of glucocorticoids in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2002, 19(3): 188-190.
65. 常京豪, 周红, 卢万俊. 老年2型糖尿病患者的认知特征及其与血浆皮质醇水平变化的关系[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2009, 3(3): 121-126.
CHANG Jinghao, ZHOU Hong, LU Wanjun. Characteristics of cognition and plasma levels of cortisol in geriatric patients with type 2 diabetes[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases. Electronic Version*, 2009, 3(3): 121-126.
66. 许玲, 王德全, 任建民, 等. 2型糖尿病患者抑郁的患病率及其危险因素[J]. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11(1): 46-50.
XU Ling, WANG Dequan, REN Jianmin, et al. The prevalence of depression and its risk factors in type 2 diabetics[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2003, 11(1): 46-50.
67. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population-based case-control study[J]. *Heart*, 2004, 90(8): 859-865.
68. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(2): 415-421.
69. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia[J]. *Am J Med Sci*, 2013, 345(4): 274-277.
70. Brotman DJ, Girod JP, Garcia MJ, et al. Effects of short-term glucocorticoids on cardiovascular biomarkers[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(6): 3202-3208.
71. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system[J]. *Can J Cardiol*, 2000, 16(4): 505-511.
72. Steen KS, Lems WF, Visman IM, et al. High incidence of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(9): 1509-1510.

本文引用: 李娜, 王彦. 2型糖尿病患者糖皮质激素相关血糖管理的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(3): 760-767. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.035

Cite this article as: LI Na, WANG Yan. Research progress on glucocorticoid-related blood glucose management in patients with type 2 diabetes[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(3): 760-767. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.03.035