

# 肝源性糖尿病对HBV相关慢性肝衰竭患者临床特征的影响

杨春, 陈文, 吴刚, 唐黎, 张强

## ■背景资料

肝源性糖尿病继发于慢性肝病, 而慢性肝衰竭是慢性肝病患者常见的终末期类型, 研究发现肝源性糖尿病与肝硬化患者并发症的发生及预后相关, 但尚缺乏其对慢性肝衰竭临床特征影响的临床研究。

杨春, 泸州医学院附属医院消化内科 四川省泸州市 646000  
陈文, 吴刚, 唐黎, 张强, 泸州医学院附属医院感染科 四川省泸州市 646000

杨春, 主治医师, 主要从事慢性肝炎发病机制的研究。

泸州市科技局基金资助项目, No. 2013-S-48(1/30)

作者贡献分布: 主要实验、数据分析和文章起草由杨春与陈文完成; 病例选择、样本取材及临床资料整理由杨春、陈文、吴刚、唐黎及张强完成; 课题设计、文章修改及审阅由陈文完成。

通讯作者: 陈文, 主治医师, 646000, 四川省泸州市江阳区太平街25号, 泸州医学院附属医院感染科. y400123321@163.com

电话: 0830-3165623

收稿日期: 2014-08-21 修回日期: 2014-09-17

接受日期: 2014-09-30 在线出版日期: 2014-11-18

## Impact of hepatogenous diabetes on clinical features of patients with HBV related chronic liver failure

Chun Yang, Wen Chen, Gang Wu, Li Tang, Qiang Zhang

Chun Yang, Department of Digestive Diseases, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Wen Chen, Gang Wu, Li Tang, Qiang Zhang, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, Sichuan Province, China

Supported by: Foundation of Luzhou Science and Technology Bureau, No. 2013-S-48(1/30)

Correspondence to: Wen Chen, Attending Physician, Department of Infectious Diseases, the Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, 25 Taiping Street, Jiangyang District, Luzhou 646000, Sichuan Province, China. y400123321@163.com

Received: 2014-08-21 Revised: 2014-09-17

Accepted: 2014-09-30 Published online: 2014-11-18

## Abstract

**AIM:** To investigate the impact of hepatogenous diabetes (HD) on the clinical features of patients with hepatitis B virus (HBV) related chronic liver failure (CLF).

**METHODS:** One hundred and eighty-seven patients with HBV related CLF were divided into either an HD group ( $n = 65$ ) or a control group ( $n = 122$ ). The liver and kidney function, HBV DNA level, coagulation function, glycosylated hemoglobin Alc (HbAlc) level, Child-Pugh score, model for end-stage liver disease (MELD)

score, complications and mortality at 24 wk were analyzed. The correlations between HbAlc level and Child-Pugh score and MELD score were analyzed by linear correlation analysis. Unconditional binary response logistic regression model was used to determine the correlations between HbAlc level and the incidence of complications and mortality at 24 wk.

**RESULTS:** The incidence of HD in patients with HBV related CLF was 34.76%. The level of total bilirubin (TBIL), international normalized ratio (INR), creatinine (CRE), HbAlc, Child-Pugh score and MELD score were significantly higher in the HD group ( $P < 0.05$ ). The incidence rates of spontaneous peritonitis and hepatorenal syndrome and mortality at 24 wk were also significantly higher in the HD group ( $P < 0.05$ ). There were positive correlations between the HbAlc level and Child-Pugh score ( $r^2 = 0.17$ ,  $F = 14.74$ ,  $P = 0.021$ ) and MELD score ( $r^2 = 0.19$ ,  $F = 16.61$ ,  $P = 0.014$ ) in patients with CLF. Logistic regression analysis identified that high HbAlc level was related to the high incidence of spontaneous peritonitis ( $P = 0.019$ , OR = 2.27) and hepatorenal syndrome ( $P = 0.023$ , OR = 1.02) and high mortality at 24 wk ( $P = 0.032$ , OR = 0.85).

**CONCLUSION:** The clinical features of patients with HBV related CLF complicated with HD are more serious. High HbAlc level is a risk factor for spontaneous peritonitis, hepatorenal syndrome and worse prognosis in patients with HBV related CLF.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Hepatogenous diabetes; Hepatitis B virus; Chronic liver failure; Clinical features

Yang C, Chen W, Wu G, Tang L, Zhang Q. Impact of hepatogenous diabetes on clinical features of patients with HBV related chronic liver failure. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(32): 5036-5040 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i32.5036>

## ■同行评议者

张进祥, 副教授, 华中科技大学同济医学院附属协和医院

## 摘要

**目的:** 观察肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)对乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)患者临床特征的影响。

**方法:** 187例HBV相关CLF患者分为肝源性糖尿病组(HD组,  $n = 65$ )和非肝源性糖尿病组(对照组,  $n = 122$ )。回顾性分析HD组及对照组间肝肾功、凝血功能、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)水平、Child-Pugh评分、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分、并发症及24 wk死亡率差异。分析HbA1c水平与HBV相关CLF患者并发症及预后的相关性。

**结果:** HBV相关CLF患者中HD发生率为34.76%。HD组总胆红素、INR、肌酐(creatinine, CRE)、HbA1c水平及Child-Pugh评分、MELD评分明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HD组患者原发性腹膜炎、肝肾综合征发生率及24 wk死亡率明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HBV相关CLF患者HbA1c水平与Child-Pugh评分( $r^2 = 0.17$ ,  $F = 14.74$ ,  $P = 0.021$ )及MELD评分正相关( $r^2 = 0.19$ ,  $F = 16.61$ ,  $P = 0.014$ )。HbA1c水平是HBV相关CLF患者发生原发性腹膜炎( $P = 0.019$ ,  $OR = 2.27$ )、肝肾综合征( $P = 0.023$ ,  $OR = 1.02$ )及24 wk死亡( $P = 0.032$ ,  $OR = 0.85$ )的危险因素。

**结论:** 并发HD的HBV相关CLF患者病情更为严重, 预后更差。高HbA1c水平是HBV相关CLF患者并发症的发生和不良预后的危险因素。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 肝源性糖尿病; 乙型肝炎病毒; 慢性肝衰竭; 临床特征

**核心提示:** 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢性肝衰竭患者中肝源性糖尿病发生率为34.76%, 并发肝源性糖尿病的慢性肝衰竭患者病情更为严重, 预后更差。高糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin)水平是慢性肝衰竭患者并发症的发生和不良预后的危险因素。

杨春, 陈文, 吴刚, 唐黎, 张强. 肝源性糖尿病对HBV相关慢性肝衰竭患者临床特征的影响. 世界华人消化杂志 2014; 22(32): 5036-5040 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/5036.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i32.5036>

## 0 引言

肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)多见于肝硬化等慢性肝病<sup>[1]</sup>, 慢性肝衰竭(chronic liver failure, CLF)是指在肝硬化基础上出现肝功能进行性减退和失代偿, 在我国慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染是CLF发生的主要原因<sup>[2]</sup>。有报道表明HD与肝硬化门静脉高压及上消化道出血相关<sup>[3]</sup>, 且可以影响肝硬化患者的远期预后<sup>[4]</sup>, 但对于HD对HBV相关CLF的影响尚鲜见报道。因此, 本研究回顾性分析HD对HBV相关CLF患者临床特征、并发症及预后的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 187例HBV相关CLF患者来源于2012-04/2014-03泸州医学院附属医院消化内科及感染科住院HBV慢性感染患者, 诊断均符合肝衰竭诊治指南(2012年版)中慢性肝衰竭诊断标准<sup>[2]</sup>。其中男149例, 女38例, 平均年龄 $52.94 \pm 10.32$ 岁。排除: (1)因乙醇、药物、中毒及自身免疫等其他原因所致肝脏损伤; (2)合并甲型肝炎病毒(hepatitis A virus, HAV)、丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)和戊型肝炎病毒(hepatitis E virus, HEV)感染; (3)妊娠晚期; (4)肝癌或者其他恶性肿瘤肝转移者。

由于HD目前尚无统一诊断标准, 我们参照姜丽萍等<sup>[5]</sup>标准诊断HD, 主要条件包括: (1)肝病史发生于糖尿病史之前; (2)既往无糖尿病史及糖尿病家族史; (3)有明确肝损害证据; (4)糖尿病诊断符合2010年中国2型糖尿病诊治指南标准<sup>[6]</sup>; (5)血糖和糖耐量的好转与恶化与肝功能改变相关; (6)排除垂体、肾上腺等疾病及药物所致的继发性高血糖。

根据诊断结果将187例HBV相关CLF患者分为分为肝源性糖尿病组(HD组,  $n = 65$ ), 其中男51例, 女14例, 平均年龄 $53.82 \pm 10.13$ 岁; 及非肝源性糖尿病组(对照组,  $n = 122$ ), 其中男98例, 女24例, 平均年龄 $52.59 \pm 10.47$ 岁。2组患者间年龄及性别构成差异无统计学意义。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集:** 以患者初次诊断为CLF为基线, 收集基线时患者肝肾功能、HBV DNA水平、血常规、凝血全套等临床指标。计算基线时患者Child-Pugh评分及终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分, MELD

## ■研究前沿

慢性肝衰竭是严重的终末期肝病, 其发病机制复杂, 预后差。与其并发症发生和预后相关的影响因素是肝病研究者关注的重点。

## ■相关报道

肝源性糖尿病的发生是胰岛素抵抗及分泌进行性损害的共同结果, 其可以通过加重肝纤维化及诱导炎症损伤恶化肝脏疾病, 临床研究证实其与肝硬化门静脉高压及上消化道出血相关, 且可以影响肝硬化患者的远期预后。

## ■ 创新盘点

对于肝源性糖尿病的研究多基于肝硬化患者,本研究首次研究了肝源性糖尿病对慢性肝衰竭患者的影响,并分析了糖化血红蛋白水平在慢性肝衰竭患者的表达及临床意义。

表 1 2组患者间临床特征比较

指标	HD组	对照组	P值
n	65	122	
HBV DNA(Log10 IU/mL)	5.01 ± 2.46	4.89 ± 2.04	0.746
ALT(U/L)	204.13 ± 112.89	219.17 ± 103.36	0.314
TBIL(μmol/L)	231.01 ± 83.61	198.35 ± 79.48	0.013
ALB(g/dL)	28.37 ± 4.83	29.09 ± 5.26	0.227
INR	2.87 ± 0.76	2.61 ± 0.84	0.043
CRE(μmol/L)	103.27 ± 36.54	89.33 ± 40.86	0.029
Child-Pugh评分	12.08 ± 1.36	11.71 ± 1.39	0.030
MELD评分	26.54 ± 7.01	24.82 ± 4.39	0.015
HbA1c(%)	7.96 ± 1.23	5.19 ± 0.19	0.000
原发性腹膜炎n(%)	41(63.08)	54(44.26)	0.021
肝性脑病n(%)	23(35.38)	27(22.13)	0.058
肝肾综合征n(%)	24(36.92)	25(20.49)	0.023
上消化道出血n(%)	17(26.15)	18(14.75)	0.076
24 wk死亡率n(%)	44(67.69)	63(51.64)	0.044

ALT: 谷丙转氨酶; TBIL: 总胆红素; ALB: 白蛋白; INR: 国际标准化比值; CRE: 血肌酐; MELD: 终末期肝病模型; HbA1c: 糖化血红蛋白; HD: 肝源性糖尿病。

分值 =  $3.8 \times \ln[\text{胆红素}(\text{mg/dL})] + 11.2 \times \ln[\text{国际标准化比值(international normalized ratio, INR)}] + 9.6 \times \ln[\text{肌酐}(\text{mg/dL})] + 6.4 \times (\text{病因: 胆汁淤积性或酒精性为0, 其他为1})$ 。同时以高压液相法(HPLC)测定基线时糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)水平。

1.2.2 治疗与随访: 所有患者均给予内科综合治疗, 包括HBV DNA定量阳性者给予核苷类似物抗病毒治疗, 保肝、退黄、促进肝细胞再生, 补充能量、维生素及新鲜冰冻血浆, 纠正酸碱失衡及电解质紊乱, 防治并发症等。部分CLF患者在内科治疗基础上加用人工肝血浆置换加血浆灌流治疗。合并HD患者给予胰岛素控制血糖。

分析患者基线时及治疗过程中自发性腹膜炎、肝性脑病、肝肾综合征及上消化道出血的发生率。所有未死亡出院CLF患者门诊或者电话随访24 wk, 病情好转或稳定至24 wk的患者视为存活, 病情恶化濒临死亡、死亡者及失访患者均视为死亡。

**统计学处理** 采用SPSS13.0软件进行数据分析。计量资料采用mean ± SD描述, 2组间均数比较采用成组设计t检验; 计数资料以率描述, 组间比较采用 $\chi^2$ 检验; 计量资料间相关性分析采用直线相关分析; 二分类非条件Logistic回归分析HbA1c水平与患者并发症发生及预后的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组患者临床特征比较 187例HBV相关CLF患者中并发HD 65例, 发生率为34.76%。HD组及对照组患者间谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、白蛋白(albumin, ALB)、HBV DNA定量水平差异无统计学意义。HD组总胆红素(total bilirubin, TBIL)、INR、CRE、HbA1c水平及Child-Pugh评分、MELD评分明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。HD组患者原发性腹膜炎、肝肾综合征发生率及24 wk死亡率明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。上消化道出血及肝性脑病及发生率在2组间差异无统计学意义(表1)。

2.2 HbA1c水平与Child-Pugh评分及MELD评分相关性分析 直线相关分析表明, HBV相关CLF患者HbA1c水平与Child-Pugh评分( $r^2 = 0.17$ ,  $F = 14.74$ ,  $P = 0.021$ )及MELD评分( $r^2 = 0.19$ ,  $F = 16.61$ ,  $P = 0.014$ )正相关(图1)。

2.3 HbA1c水平与并发症及预后的关系 由于2组间TBIL、INR、Cr水平及Child-Pugh评分、MELD评分差异有统计学意义, 故我们将上述5种因素与HbA1c水平一起进行多因素二分类非条件Logistic回归分析。结果表明高HbA1c水平是HBV相关CLF患者发生原发性腹膜炎( $P = 0.019$ , OR = 2.27)、肝肾综合征( $P = 0.023$ , OR = 1.02)及24 wk死亡情况( $P = 0.032$ , OR = 0.85)的危险

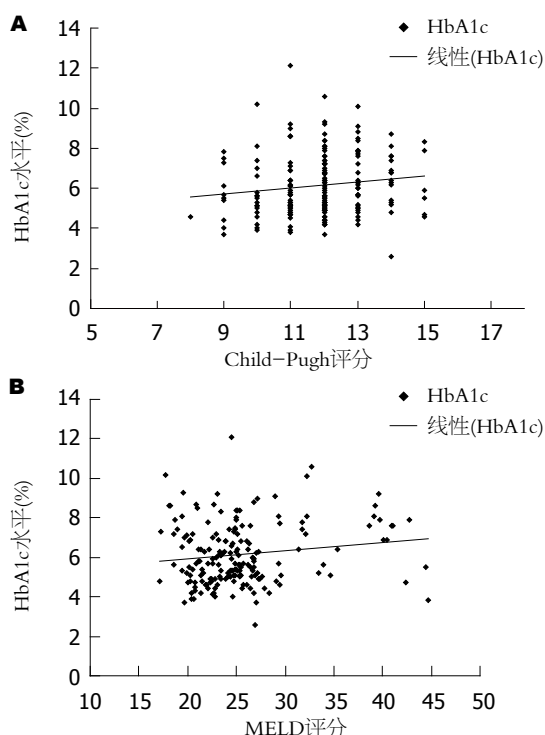


图1 HbA1c水平与Child-Pugh评分及MELD评分相关性分析散点图。A: HbA1c水平与Child-Pugh评分相关性分析散点图; B: HbA1c水平与MELD评分相关性分析散点图。HbA1c: 糖化血红蛋白; MELD: 终末期肝病模型。

因素。HbA1c水平不是HBV相关CLF患者发生消化道出血及肝性脑病的危险因素。

### 3 讨论

本研究以HBV相关CLF患者为对象, 回顾性分析了HD对HBV相关CLF患者临床特征、并发症及预后的影响。研究发现在泸州医学院附属医院HBV相关CLF患者HD发生率为34.76%。国内报道的HBV相关肝硬化患者HD发生率多为20%左右, 如黄海滨等<sup>[7]</sup>报道的16.7%及王昕红等<sup>[8]</sup>报道的28.9%。HD的发生是胰岛素抵抗及分泌进行性损害的共同结果, 约有60%-80%的肝硬化患者表现为高胰岛素血症及严重的抗胰岛素性, 抗胰岛素性是肝硬化患者糖耐量异常、HD的重要因素<sup>[9]</sup>。慢性肝病时胰岛素的抵抗及分泌异常随着肝功能的恶化逐渐发展, 研究<sup>[10]</sup>发现在HCV相关肝硬化患者Child-Pugh分级越高, HD的发生率越高, Child-Pugh C级患者HD发生率高达59.49%。CLF在肝硬化基础上发生, 我们的研究对象均为Child-Pugh B、C级患者, 所以HD发生率较普通肝硬化患者高。

研究<sup>[11,12]</sup>表明胰岛素可以活化肝星状细胞, 也可以通过调节细胞外基质降解而参与肝纤维

化的发生发展, 导致更为严重的肝硬化。而且, 胰岛素抵抗可以诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等细胞因子释放, 加重肝脏炎症<sup>[13]</sup>。因而临床观察表明合并HD的肝硬化患者门静脉压力更高, 更易发生上消化道出血<sup>[3]</sup>, 而HD也是肝硬化患者发生并发症及死亡的高危因素<sup>[14]</sup>。我们的研究表明HD组患者TBIL、INR、CRE水平及Child-Pugh评分、MELD评分明显高于对照组; 并发症中原发性腹膜炎及肝肾综合征发生率也明显高于对照组, 且具有更高的24 wk死亡率。以上结果证实合并HD的CLF患者具有更为明显的肝脏功能损害, 发生严重并发症的比例更高, 故而预后更差。另外, 糖尿病本身可导致机体免疫力下降, 使慢性肝病患者发生感染的风险增加<sup>[4]</sup>, 这也是合并HD的CLF患者发生并发症风险增加及预后较差的重要原因。我们的研究发现上消化道出血及肝性脑病的发生率在2组间差异无显著性。究其原因可能为: (1)CLF时上消化道出血及肝性脑病的发生受如饮食、药物等肝外因素影响较多; (2)本研究发现这2者的发生率在HD组有增高趋势, 但无统计学意义, 考虑与HD组病例数较小有关, 尚需扩大样本量进一步分析。

HbA1c可反映4-8 wk内糖尿病患者的平均血糖水平和糖代谢的总体情况, 较空腹、餐后血糖及口服糖耐量实验有更好的稳定性, 更适用于分析血糖水平与疾病关系的研究<sup>[15]</sup>。研究<sup>[16]</sup>发现HbA1c与糖尿病的冠心病等血管并发症的终点事件之间存在显著性相关。关于HbA1c在HBV相关CLF患者的表达及意义尚未见报道。我们研究发现HD组患者HbA1c水平明显高于对照组, 在HBV相关CLF患者HbA1c水平与Child-Pugh评分及MELD评分正相关; 进一步的多因素二分类非条件Logistic回归分析表明高HbA1c水平是HBV相关CLF患者发生原发性腹膜炎、及肝肾综合征及24 wk死亡情况的危险因素。提示HbA1c水平与HBV相关CLF患者病情及预后相关, 可以作为预测患者并发症的发生和不良预后的危险因子。

### 4 参考文献

- Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: risk factors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 280-288 [PMID: 19140227]
- 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会分会重型肝炎与人工肝学组. 肝衰竭

### ■应用要点

本研究从临床角度证实肝源性糖尿病与慢性肝功能衰竭及预后相关, 有助于临床医生重视对肝源性糖尿病的诊断和治疗。

### ■名词解释

肝源性糖尿病: 指继发于肝实质损害的糖尿病, 临床表现以高血糖, 葡萄糖耐量减低为特征; 慢性肝衰竭: 在肝硬化基础上, 发生的肝功能进行性减退和失代偿。

## ■同行评价

本研究从临床研究的角度探索肝源性糖尿病与慢性肝功能衰竭及预后的关系,有临床指导意义。

- 3 Jeon HK, Kim MY, Baik SK, Park HJ, Choi H, Park SY, Kim BR, Hong JH, Jo KW, Shin SY, Kim JM, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Kim YJ, Cha SH, Kim DJ, Suk KT, Cheon GJ, Kim YD, Choi DH, Lee SJ. Hepatogenous diabetes in cirrhosis is related to portal pressure and variceal hemorrhage. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 3335-3341 [PMID: 23912248 DOI: 10.1007/s10620-013-2802-y]
- 4 García-Compeán D, Jáquez-Quintana JO, González-González JA, Lavalle-González FJ, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. [Diabetes in liver cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 473-482 [PMID: 23628170 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.01.012]
- 5 姜丽萍, 赵金满. 肝源性糖尿病的诊断与治疗. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 617-621
- 6 中华医学会糖尿病病学分会. 2010年版中国2型糖尿病防治指南. *中国糖尿病杂志* 2012; 20: S1-S37
- 7 黄海滨, 陈建荣, 俞智华. 肝硬化并发肝源性糖尿病临床特点分析. *实用肝脏病杂志* 2013; 16: 163-164
- 8 王昕红, 张光文, 禹萌. 乙型肝炎后肝硬化伴发糖代谢异常97例. *世界华人消化杂志* 2010; 18: 303-305
- 9 Berzigotti A, Abraldes JG. Impact of obesity and insulin-resistance on cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 527-533 [PMID: 23731977 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.03.005]
- 10 原保贝. 丙型肝炎肝硬化合并肝源性糖尿病临床分析. *临床医学* 2011; 31: 65-67
- 11 Lin J, Zheng S, Chen A. Curcumin attenuates the effects of insulin on stimulating hepatic stellate cell activation by interrupting insulin signaling and attenuating oxidative stress. *Lab Invest* 2009; 89: 1397-1409 [PMID: 19841616 DOI: 10.1038/labinvest.2009.115]
- 12 Coletta DK, Mandarino LJ. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance from the outside in: extracellular matrix, the cytoskeleton, and mitochondria. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301: E749-E755 [PMID: 21862724 DOI: 10.1152/ajpendo.00363.2011]
- 13 Roden M. Mechanisms of Disease: hepatic steatosis in type 2 diabetes--pathogenesis and clinical relevance. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 335-348 [PMID: 16932311]
- 14 Gundling F, Schepp W, Schumm-Draeger PM. Hepatogenous diabetes in cirrhosis: academic sport or a neglected disease? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120: 469-471 [PMID: 22976313 DOI: 10.1055/s-0032-1311641]
- 15 Mo M, Zhong W, Zhao G, Ruan Y, Zhang H, Shi L, Lu D, Yang Q, Li Y, Jiang Q, Li R, Xu WH. Combining glycosylated hemoglobin A1c and fasting plasma glucose for diagnosis of type 2 diabetes in Chinese adults. *BMC Endocr Disord* 2013; 13: 44 [PMID: 24099651 DOI: 10.1186/1472-6823-13-44]
- 16 Caputo S, Andersen H, Kaiser M, Karnieli E, Meneghini LF, Svendsen AL. Effect of baseline glycosylated hemoglobin A1c on glycemic control and diabetes management following initiation of once-daily insulin detemir in real-life clinical practice. *Endocr Pract* 2013; 19: 462-470 [PMID: 23337147 DOI: 10.4158/EP12269.OR]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

