

JAMA Dermatol, 2015, 151(3): 320-327.

[15] 刘蕊君, 李情洁, 游进会, 等. 四层绷带包扎促进下肢静脉性溃疡愈合及压力维持的效果评价[J]. 护理学杂志, 2016, 31(1): 57-58.

[16] 张莹, 周文琴. 中药熏洗疗法用于慢性下肢溃疡的研究进展[J]. 护理学杂志, 2017, 32(24): 103-105.

[17] O'Meara S, Cullum N, Nelson E A, et al. Compression for venous leg ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(11): CD000265.

[18] Harlander-Locke M, Lawrence P F, Alktaifi A, et al. The impact of ablation of incompetent superficial and perforator veins on ulcer healing rates[J]. J Vasc Surg, 2012, 55(2): 458-464.

[19] 薛晴, 卜炜琴, 冯金娥. 下肢静脉溃疡患者运动干预研究进展[J]. 护理学报, 2018, 25(2): 37-40.

[20] 杨牟, 张居文. 下肢静脉疾病诊断与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 38-40.

[21] Simka M. Calf muscle pump impairment and delayed healing of venous leg ulcers: air plethysmographic fin-

dings[J]. J Dermatol, 2007, 34(8): 537-544.

[22] Barwell J R, Taylor M, Deacon J, et al. Ankle motility is a risk factor for healing of chronic venous leg ulcers[J]. Phlebology, 2001, 16(1): 38-40.

[23] Kan Y M, Delis K T. Hemodynamic effects of supervised calf muscle exercise in patients with venous leg ulceration: a prospective controlled study[J]. Arch Surg, 2001, 136(12): 1364-1369.

[24] World Health Organization. Physical activity [EB/OL]. (2017-02-10) [2017-12-07]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs385/en/>.

[25] Dix F P, Reilly B, David M C, et al. Effect of leg elevation on healing venous velocity and ambulatory venous pressure in venous ulceration[J]. Phlebology, 2005, 20(2): 87-94.

[26] Van Hecke A, Grypdonck M, Defloor T. A review of why patients with leg ulcers do not adhere to treatment [J]. J Clin Nurs, 2009, 18(3): 337-349.

(本文编辑 宋春燕)

## 糖尿病视网膜病变患者血糖管理的最佳证据总结

胡延秋<sup>1</sup>, 杨雪蓝<sup>2</sup>, 葛畅<sup>2</sup>

Evidence summary of glycemic control in patients with diabetic retinopathy Hu Yanqiu, Yang Xuelan, Ge Chang

**摘要:**目的 总结糖尿病视网膜病变患者血糖管理的最佳证据。方法 计算机检索国内外循证资源数据库及文献数据库关于糖尿病视网膜病变患者血糖管理的所有指南、证据总结、最佳实践、系统评价及专家共识等,检索时限为建库至2018年1月。由3名研究者对检索到的文献进行评价和资料提取,对符合质量标准的文献进行证据提取。结果 共纳入12篇文献,其中临床指南6篇、专家共识1篇、系统评价5篇。经过评价,总结出11条糖尿病视网膜病变患者血糖管理的证据。结论 血糖管理在糖尿病视网膜病变的任一阶段均有益处,但血糖控制要结合患者的实际情况,权衡利弊因素,有针对性地选择证据。医疗机构也要强化健康教育和指导,提高患者对血糖重要性的认知。

**关键词:**糖尿病视网膜病变; 血糖控制; 血糖; 证据总结; 循证护理

**中图分类号:**R473.5;R587.2 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2019.02.086

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR)是糖尿病微血管并发症之一,中晚期糖尿病患者均会出现不同程度的视网膜血管病变。DR是全球成人不可逆性盲的主要原因之一,视力损失也使患者的生活质量严重受损<sup>[1-2]</sup>。据报道,DR的患病率高达24.7%~37.5%<sup>[3]</sup>。相关研究证实高血糖是DR发病的唯一独立危险因素<sup>[4]</sup>,因此做好血糖的控制管理对于DR患者至关重要。但如何对DR患者进行血糖管理,目前多凭借临床工作经验,相关控制规范/标准也较为分散,缺少临床研究和高质量的证据支持。因此,本研究通过系统检索国内外DR患者血糖管理的证据,旨在为DR患者的血糖管理提供循证依据。

### 1 资料与方法

**1.1 检索策略** 以糖尿病视网膜病变、血糖等为中文关键词,以diabetic retinopathy, glucose, glycemic,

guideline, systematic review, meta-analysis, evidence summary, consensus等为英文关键词,检索JBI Library、Cochrane Library、美国指南网(NGC)、苏格兰学院间指南网(SIGN)、PubMed、中国知网及中国生物医学文献数据库(CBM)等数据资源,检索时限为建库至2018年1月。本研究证据的纳入标准为公开发表的指南、证据总结、最佳实践、系统评价以及专家共识,排除标准为证据的介绍或解读、不同语种及重复收录的证据。

### 1.2 文献质量评价标准

**1.2.1 指南的评价标准** 采用AGREE II评价系统<sup>[5-6]</sup>对临床指南进行质量评价。该评价工具主要包括6个领域23个条目:范围和目的、参与人员、制定的严谨性、清晰性、应用性、编辑独立性,每个条目从1~7分评分(1=很不同意,7=很同意),每个领域的得分为该领域所有条目分数之和,然后计算每个领域的标准化总分。各领域的标准化总分=(所有评价者的评价总分-最小可能得分)/(最大可能得分-最小可能得分)×100%。此外还有2个全面评价条目,即指南的总体质量得分(1~7分)和是否推荐使用(推荐、修改后推荐和不推荐)。

作者单位:1. 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院手术室(上海,200031);

2. 复旦大学护理学院

胡延秋,女,硕士,护师,838335208@qq.com

科研项目:复旦大学附属眼耳鼻喉科医院护理科研基金项目(201701)

收稿:2018-08-20;修回:2018-10-21

专家共识指南按照澳大利亚 JBI 循证卫生保健中心的质量评价标准<sup>[5]</sup>进行评价。该评价标准共 7 个条目:是否明确标注了观点的文献来源;作者在该领域是否具有一定的影响力;所提出的观点是否以患者利益为中心;是否阐述了该观点的逻辑依据或经验基础;对观点的分析是否有据可依;所提出的观点与以往文献是否有不一致的地方;所提出的观点是否被该领域的同行认可。每个条目按照“是”、“否”“不清楚”进行评定。

**1.2.2 系统评价的质量评价标准** 采用 2017 年更新的 AMSTAR 2(A Measure Tool to Assess Systematic Reviews)<sup>[7-8]</sup>对系统评价进行方法学质量评价。AMSTAR 由 Shea 等<sup>[9]</sup>于 2007 年制定,是国际

上应用最广泛的系统评价方法学质量评价工具。共包括 16 项评价标准,按照“是”、“部分是”、“否”进行判断,总体质量评价为“高”、“中”、“低”、“极低”。

**1.3 证据的质量评价过程** 本研究小组包括 3 名经过循证护理学课程培训的硕士研究生,该研究过程由 3 名成员进行,按照上述文献质量评价标准分别独立评价,意见不一致时,请本领域专家仲裁。所有文献质量评价结果达成一致后最终决定纳入或排除。

**2 结果**

**2.1 纳入研究的一般情况** 本研究共纳入 12 篇文献,其中临床指南 6 篇<sup>[10-15]</sup>、专家共识 1 篇<sup>[16]</sup>、系统评价 5 篇<sup>[17-21]</sup>。见表 1。

表 1 纳入研究的一般情况

文题	发布机构/第一作者	证据性质	发表时间
Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association <sup>[10]</sup>	美国糖尿病协会	循证指南	2017
Eye care of the patient with diabetes mellitus <sup>[11]</sup>	美国眼视光学会	循证指南	2014
Diabetic retinopathy PPP <sup>[12]</sup>	美国眼科学会	循证指南	2014 年颁布,2016、2017 更新
Diabetic retinopathy guidelines <sup>[13]</sup>	英国皇家眼科医学院	循证指南	2013、2015 更新
Retinopathy <sup>[14]</sup>	加拿大糖尿病学会临床指南专家委员会	循证指南	2013
Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy <sup>[15]</sup>	加拿大眼科学会	循证指南	2012
我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年) <sup>[16]</sup>	中华医学会眼科学会眼底病学组	专家共识	2014
Effects of intensive glycaemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials <sup>[17]</sup>	Zhang 等	系统评价	2015
Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus <sup>[18]</sup>	Fullerton 等	系统评价	2014
Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus <sup>[19]</sup>	Hemmingsen 等	系统评价	2013
Management of diabetic retinopathy: a systematic review <sup>[20]</sup>	Mohamed 等	系统评价	2007
Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes <sup>[21]</sup>	Wang 等	系统评价	1993

**2.2 纳入研究的质量评价结果**

**2.2.1 指南的质量评价** 6 篇指南<sup>[10-15]</sup>的标准化得分在范围和目的、制定的严谨性、清晰性、应用性 4 个领域均>80%,标准化得分<30%的领域数为 0。6 篇指南总体质量评价得分为 5.33~6.67,质量均较高,强烈推荐使用。专家共识指南<sup>[16]</sup>的研究团队在国内专科学术领域影响力较强,且指南中提出的观点有据可循,总体质量高。

**2.2.2 系统评价的质量** 5 篇系统评价最大的方法学质量问题为文献检索策略不明确、未考虑灰色文献、未列出排除研究的清单、缺少对纳入研究偏倚风险的评估、未讨论发表偏倚对研究结果的影响等。最终 2 项系统评价为高质量<sup>[18-19]</sup>,1 项为中等质量<sup>[17]</sup>,其余 2 项为低质量<sup>[20-21]</sup>。

**2.3 最佳证据总结** 针对来源于上述 12 篇纳入文献的证据,根据其参考的原始研究类型及设计,采用 JBI 证据分级系统(2014 版)<sup>[22]</sup>进行证据分级,将证据等级划分为 Level 1~5,同时根据 JBI FAME 结构(即证据的有效性、可行性、适宜性和临床意义),由研究小组共同商议决定证据的推荐强度(A/B 级推荐)。总结得出 11 条 DR 患者血糖管理的最佳证据,见表 2。

**3 讨论**

血糖管理是控制 DR 进一步发展的关键,目前国内关于 DR 患者的血糖管理缺少科学化的证据支持。本研究总结目前关于 DR 患者血糖控制的有关证据,且采用国际上公认的评价工具进行质量评价,并对证据出处寻根溯源,再结合 JBI 证据等级及推荐级别系统,科学评判证据,为临床医护人员提供血糖管理的循证依据。证据 1~3 提示对糖尿病患者进行血糖管理的必要性,可预防 DR 的发展、进展,改善远期预后。糖尿病并发症控制研究(DCCT)<sup>[23]</sup>对 1 441 例患者进行 6.5 年的前瞻性队列研究显示,严格血糖控制较传统控制方法减少了 DR 的危险,也减缓增殖性视网膜病变和严重非增殖性视网膜病变的危险;英国前瞻性糖尿病研究(UKPADS)<sup>[24]</sup>纳入 3 867 例 2 型糖尿病患者进行长达 10 年的随机对照研究,也证实严格的血糖控制可使糖尿病患者在延缓 DR 长期进展方面获益;糖尿病心血管并发症防控研究(ACCORD)<sup>[25]</sup>也显示,强化血糖控制可减少 2 型糖尿病 DR 进展的风险。本研究纳入的 4 项系统评价也有类似的结果。Zhang 等<sup>[17]</sup>纳入 7 项研究显示,严格控制血糖可以减少 2 型糖尿病患者视网膜光凝或玻璃体切割手术以及黄斑水肿的风险,延缓 DR,但是无助于

降低 DR 发生率以及严重视力损失或失明。Hemmingsen 等<sup>[19]</sup>纳入 9 项原始研究显示,对于 2 型糖尿病患者严格控制血糖可减少 DR 危险。Fullerton 等<sup>[18]</sup>发现,严格血糖控制可降低 1 型糖尿病患者 DR

的危险、延缓 DR 进展,与 2 型糖尿病的研究结果类似。Mohamed 等<sup>[20]</sup>建议 DR 患者 HbA1c 的理想水平是 <7%,有助于减少 DR 的发生发展。

表 2 DR 患者血糖管理的最佳证据汇总

证据描述	发布机构/第一作者	证据等级	推荐强度
1. 糖尿病患者应该通过治疗手段将血糖控制在最佳范围内(如严格范围 HbA1c 7.0%),以预防糖尿病视网膜病变的发生和进展 <sup>[10,12,14-15,17-21]</sup>	美国糖尿病协会;美国眼科学会;加拿大眼科学会;加拿大糖尿病临床指南专委会; Zhang 等; Fullerton 等; Hemmingsen 等; Mohamed 等; Wang 等	Level 1a	A 级
2. 在糖尿病早期,良好的血糖控制对视网膜病变的远期结局有很重要的影响 <sup>[13,17-18,20]</sup>	英国皇家眼科医学院; Zhang 等; Mohamed 等; Fullerton 等	Level 1a	A 级
3. 在视网膜病变发展的任何一个阶段都可以看到控制好血糖的益处,如预防视网膜病变的发生、视网膜病变早期症状的控制、防止增生性视网膜病变的进展和视力下降 <sup>[13,17-18]</sup>	英国皇家眼科医学院; Zhang 等; Fullerton 等	Level 1a	A 级
4. 糖尿病患者的血糖目标因人而异,考虑到患者低血糖的危险、预期寿命、糖尿病病程及合并症等 <sup>[11]</sup>	美国眼视光学会	Level 3c	A 级
5. 对于 2 型糖尿病患者,必须权衡 HbA1c 6.5% 的获益和低血糖的风险,心血管病高风险的患者亦要考量心血管意外的危险 <sup>[15]</sup>	加拿大眼科学会	Level 1c	A 级
6. 对于有心血管意外风险的患者,应该设定个体化的 HbA1c 控制目标,通常为 6.5%~7.5% <sup>[13]</sup>	英国皇家眼科医学院	Level 1c	A 级
7. 伴有明确的心血管疾病和/或老年患者,血糖控制范围可以放宽 <sup>[13]</sup>	英国皇家眼科医学会	Level 1c	A 级
8. 要持续评估患者的治疗过程,以减少低血糖的发生 <sup>[13]</sup>	英国皇家眼科医学会	Level 1c	A 级
9. 黄斑水肿的患者避免使用吡格列酮 <sup>[13]</sup>	英国皇家眼科医学会	Level 3e	B 级
10. 验光师办公室应该储存速效升糖的碳水化合物食物(如葡萄糖液或片剂、含糖饮料或果汁),以防糖尿病患者进行眼部检查时发生低血糖 <sup>[11]</sup>	美国眼视光学会	Level 5b	A 级
11. 糖尿病护士及营养学教育者应为学生提供糖尿病健康教育和强化指导,可有助于减少低血糖风险 <sup>[11-12,16]</sup>	美国眼科学会;美国眼视光学会;中华医学会眼科学会眼底病学组	Level 5b	A 级

糖尿病患者的血糖控制应因人而异,对于合并症较多、心血管意外风险较高的患者不能盲目追求将血糖控制在较低水平,以免增加低血糖意外,HbA1c 维持在 6.5%~7.5% 比较合理。DCCT 6.5 年的长期随访研究显示,HbA1c 从 9.1% 降至 7.3%,DR 进展下降 76%<sup>[26]</sup>。另两项 UK 前瞻性研究也显示 HbA1c 从 7.9% 降至 7.0%,微血管病变危险下降 25%<sup>[24,27]</sup>。ACCORD 的研究则显示 HbA1c 从 7.5% 降至 6.4%,DR 风险下降 42%<sup>[25]</sup>;但若血糖严格控制在 HbA1c < 6.0%,则在 3.5 年内较血糖常规控制组(HbA1c 7.0%~7.9%)死亡人数增多<sup>[28]</sup>。Patel 等<sup>[29]</sup>将 11 140 例 2 型糖尿病患者随机分为血糖严格控制组(HbA1c < 6.5%)和常规控制组(HbA1c 7.3%),5 年随访研究显示,两组心血管意外事件发生风险差异无统计学意义,但血糖严格控制组发生严重低血糖事件的概率较高。另 1 项随机对照研究比较严格控制血糖组和常规控制组在 5 年内低血糖事件发生率,结果显示前者发生率为 2.7% 高于后者 1.5%,且严重低血糖被证实是发生大血管事件、心血管意外死亡等不良事件的危险因素<sup>[30]</sup>。

针对黄斑水肿患者是否使用吡格列酮,由于该证据的原始研究来自 1 项定性的系统评价<sup>[31]</sup>,纳入 4 项病例报告研究、2 项回顾性病例研究、1 项前瞻性观察性队列研究,各项研究结果均显示噻唑烷二酮类/格列酮类与糖尿病黄斑水肿存在一定联系。但由于纳

入的原始研究质量不佳,故推荐意见为 B 级,建议审慎使用。此外,对糖尿病患者进行眼部检查时,有必要准备速效升糖的碳水化合物以预防低血糖,并对糖尿病患者进行健康教育。我国 DR 临床诊疗指南<sup>[16]</sup>也建议对患者进行健康教育,告知患者降低血脂水平、维持接近正常的血糖水平和血压的重要性。

4 小结

良好的血糖控制对 DR 患者有重要意义,有助于延缓疾病进展,但同时也要权衡低血糖和心血管意外的风险,综合考量患者的年龄、病程、预期寿命等因素,谨慎设定血糖控制目标,并强化健康教育提高患者的认知水平。建议使用者评估患者的疾病情况和所在医疗机构的临床环境,有针对性地审慎选择证据。虽然证据 10~11 来自指南中的专家意见,证据等级较低,但证据对 DR 患者有着重要的临床价值,有助于低血糖事件的紧急处置、强化患者自我管理行为,且经济可行,因此推荐级别为 A 级。

参考文献:

[1] Fenwick E K, Pesudovs K, Khadka J, et al. The impact of diabetic retinopathy on quality of life: qualitative findings from an item bank development project[J]. Qual Life Res, 2012, 21(10): 1771-1782.  
 [2] 沙晓娟,毕宏生,潘华伟,等. 糖尿病视网膜病变患者生存质量及影响因素[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(2): 158-160.



- [3] Yau J W, Rogers S, Kawasaki Y, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3):556-564.
- [4] 金佩瑶, 彭金娟, 邹海东, 等. 上海市新泾社区 2 型糖尿病居民 5 年随访的前瞻性调查研究 1. 糖尿病视网膜病变和糖尿病黄斑水肿的发病率及危险因素[J]. *中华实验眼科杂志*, 2016, 34(4):363-367.
- [5] 胡雁. 循证护理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 151-153.
- [6] AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of guidelines for research and evaluation II: AGREE II instrument [EB/OL]. (2013-09-01) [2018-04-05]. [http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument\\_2009\\_UP-DATE\\_2013.pdf](http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UP-DATE_2013.pdf).
- [7] Shea B J, Reeves B C, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both[J]. *BMJ*, 2017, 358:j4008.
- [8] 葛龙, 潘蓓, 潘佳雪, 等. 解读 AMSTAR-2—基于随机和(或)非随机对照试验系统评价的质量评价工具[J]. *中国药物评价*, 2017, 34(5):334-338.
- [9] Shea B J, Grimshaw J M, Wells G A, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2007, 7:10.
- [10] Solomon S D, Chew E, Duh E J, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(3):412-418.
- [11] American Optometric Association. Eye care of the patient with diabetes mellitus [EB/OL]. (2014-02-07) [2018-04-05]. <https://www.aoa.org/Documents/EBO/EyeCare-OfThePatientWithDiabetesMellitus%20CPG3.pdf>.
- [12] American Academy of Ophthalmology. Diabetic retinopathy PPP [EB/OL]. (2017-12-01) [2018-04-05]. <https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/diabetic-retinopathy-ppp-updated-2017>.
- [13] The Royal College of Ophthalmologists. Diabetic retinopathy guidelines [EB/OL]. (2013-07-01) [2018-04-05]. <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-301-FINAL-DR-GUIDELINES-DEC-2012-updated-July-2013.pdf>.
- [14] Boyd S R, Advani A, Altomare F, et al. Retinopathy [J]. *Can J Diabetes*, 2013, 37(Suppl 1):S137-S141.
- [15] Hooper P, Boucher M C, Cruess A, et al. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy [J]. *Can J Ophthalmol*, 2012, 47(2):S1-S30.
- [16] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014 年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11):851-865.
- [17] Zhang X, Zhao J, Zhao T, et al. Effects of intensive glycaemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Endocrine*, 2015, 49(1):78-89.
- [18] Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(2):D9122.
- [19] Hemmingsen B, Lund S S, Gluud C, et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(11):CD8143.
- [20] Mohamed Q, Gillies M C, Wong T Y. Management of diabetic retinopathy: a systematic review [J]. *JAMA*, 2007, 298(8):902-916.
- [21] Wang P H, Lau J, Chalmers T C. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes[J]. *Lancet*, 1993, 341(8856):1306-1309.
- [22] 王春青, 胡雁. JBI 证据预分级及证据推荐级别系统(2014 版)[J]. *护士进修杂志*, 2015, 30(11):964-967.
- [23] Nathan D M, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):977-986.
- [24] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):837-853.
- [25] Chew E Y, Ambrosius W T, Davis M D, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(3):233-244.
- [26] The Diabetes Control and Complications Trial. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes*, 1995, 44(8):968-983.
- [27] Matthews D R, Stratton I M, Aldington S J, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69 [J]. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122(11):1631-1640.
- [28] Gerstein H C, Miller M E, Byington R P, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2545-2559.
- [29] Patel A, Macmahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2560-2572.
- [30] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15):1410-1418.
- [31] Merante D, Menchini F, Truitt K E, et al. Diabetic macular edema: correlations with available diabetes therapies—evidence across a qualitative review of published literature from MEDLINE and EMBASE[J]. *Drug Saf*, 2010, 33(8):643-652.