

# Analysis of Fasting Hypoglycemia in Hospitalized Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Pan Zhu<sup>1</sup>, Tong Chen<sup>1</sup>, Xiaodong Sun<sup>2</sup>, Jietao Zhang<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Weifang Medical University, Weifang Shandong

Email: \*qdszjt163@163.com

Received: May 5<sup>th</sup>, 2020; accepted: May 25<sup>th</sup>, 2020; published: Jun. 1<sup>st</sup>, 2020

## Abstract

**Objective:** To retrospectively analyze the occurrence of fasting hypoglycemia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus in Qingdao University Affiliated hospital, and to analyze the difference of incidence of fasting hypoglycemia in different insulin types and hypoglycemic regimens, and to provide reference for the treatment of senile diabetes mellitus. **Methods:** Through the database of inpatients in our hospital, the type 2 diabetic patients aged 65 and above who were hospitalized at Qingdao University Affiliated hospital from January 1, 2012 to July 31, 2018 were retrieved, 1) The patients were divided into insulin group (group 1) and non-insulin group (group2) according to whether insulin was included in the medicine. 2) The patients with hypoglycemic drugs containing premixed insulin were group A and group B with long-acting insulin. 3) According to the group of discharged departments, the endocrine department is group C, non-endocrine patients are group D, compare the incidence of fasting hypoglycemia in different groups. **Results:** 1) In hospitalized elderly patients with type 2 diabetes mellitus, the incidence of fasting hypoglycemia in group 2 was higher than that in group 1, ( $P < 0.05$ ); after grouping according to age, there was significant difference between the two groups ( $P < 0.05$ ). 2) The incidence of fasting hypoglycemia in Group A was higher than that in group B ( $P = 0.001$ ); after grouping according to the age, in patients between [75, 80] and above 80 years old, the incidence of fasting hypoglycemia in group A was higher than that in group B ( $P < 0.05$ ). 3) Grouping by department, there was no difference between the incidence of fasting hypoglycemia in group C and group D ( $P > 0.05$ ); the proportion of premixed insulin used in group C was lower than group D ( $P < 0.05$ ). 4) In patients with fasting blood glucose  $\leq 3.9$  mmol/L, the most widely used hypoglycemic scheme is oral hypoglycemic drug combined with insulin (32.09%), followed by insulin alone (24.04%), oral hypoglycemic drugs alone accounted for the least proportion (20.94%). **Conclusion:** With the increase of age, the incidence of fasting hypoglycemia in elderly patients with T2DM increased gradually; the incidence of fasting hypoglycemia with premixed insulin was higher in type 2 diabetic patients aged 75 years and over.

## Keywords

Elderly People, Diabetes, Type 2, Inpatients, Hypoglycemia, Insulin

\*通讯作者。

# 住院老年2型糖尿病空腹低血糖分析

祝盼<sup>1</sup>, 陈瞳<sup>1</sup>, 孙晓东<sup>2</sup>, 张杰涛<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院, 山东 青岛

<sup>2</sup>潍坊医学院, 山东 潍坊

Email: qdszjt163@163.com

收稿日期: 2020年5月5日; 录用日期: 2020年5月25日; 发布日期: 2020年6月1日

## 摘要

目的: 回顾性分析住院老年2型糖尿病(T2DM)患者空腹低血糖(空腹血糖 $\leq 3.9$  mmol/L)发生状况, 分析不同胰岛素种类其空腹低血糖发生情况, 为老年糖尿病治疗提供参考依据。方法: 通过我院住院患者数据库, 检索2012年1月1日至2018年7月31日在我院住院的年龄65岁及以上的T2DM患者, 1) 根据用药是否包含胰岛素分为胰岛素组(1组)和非胰岛素组(2组)。2) 应用预混胰岛素的患者为A组, 应用长效胰岛素的患者为B组。3) 依据出院科室分组, 内分泌科患者为C组, 非内分泌科患者为D组, 比较各组空腹低血糖发生率有无差异。结果: 1) 2组空腹低血糖发生率高于1组( $P < 0.05$ ); 按照年龄分层后差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。2) A组空腹低血糖发生率高于B组( $P = 0.001$ ); 按照年龄分层后, [75, 80]及80岁以上年龄段差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。3) C组患者空腹低血糖发生率与D组无差异( $P > 0.05$ ); C组预混胰岛素应用比例低于D组( $P < 0.05$ )。4) 在空腹血糖 $\leq 3.9$  mmol/L的患者中, 应用最多的降糖方案为口服降糖药物联合胰岛素(32.09%), 其次为单用胰岛素者(24.04%), 单用口服降糖药物者比例最少(20.94%)。结论: 随年龄增加, 老年T2DM患者空腹低血糖发生率呈逐渐升高的趋势; 年龄在75岁及以上的T2DM患者中, 应用预混胰岛素空腹低血糖发生率更高。

## 关键词

老年人, 糖尿病, 2型, 住院, 低血糖症, 胰岛素

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

中国是全球糖尿病患者人数最多的国家, 根据已发表的全国性调查, 过去30年来, 中国糖尿病患病率急剧增加: 1980年不到1%, 2001年为5.5%, 2008年为5.7%。老年人、男性、城市居民、经济发达地区居民、超重和肥胖者的糖尿病患病率更高[1]。随着人口老龄化加重, 老年人在糖尿病患者中占据相当一部分比例, 2017年JAMA杂志发表的2013年中国流行病学调查结果也显示, 我国糖尿病总体患病率为10.9%, 糖尿病前期患病率为35.7%, 而在 $>60$ 岁的老年人群中糖尿病的患病率为20.2%, 糖尿病前期患病率为45.8% [2]。而低血糖症是糖尿病患者不可避免的一个并发症, 一次严重低血糖所带来的不良后果, 可能将会抵消掉数十年严格的血糖控制所带来的益处。由于老年人常合并有日常活动减少、肝脏及肾脏功能减退以及认知功能降低等多种并发症, 所以更容易发生低血糖, 从而造成严重不良后果[3]。研

究表明,住院老年糖尿病患者低血糖发生率更高[4]。胰岛素的使用与低血糖额外风险增加有关[5] [6]。加拿大关于低血糖流行状况的一项大型真实世界调查也表明,应用胰岛素或胰岛素促泌剂的成人糖尿病的低血糖发生率远比先前认为的要高[7]。一项真实世界研究表明起始胰岛素治疗时胰岛素的选择必须纳入 T2DM 的管理,从而减少症状性低血糖事件的发生并达到良好的 HbA1c 水平[8]。本文通过真实世界回顾性研究观察住院老年 T2DM 低血糖发生状况,比较是否应用胰岛素、胰岛素种类以及不同科室之间低血糖发生情况,希望对老年糖尿病患者血糖控制提供参考。

## 2. 对象与方法

### 2.1. 研究对象

通过我院住院患者数据库选取 2012 年 1 月 1 日至 2018 年 7 月 31 日于我院住院的年龄 65 岁及以上且出院诊断为 T2DM (诊断依据:典型糖尿病症状加上随机血糖 $\geq 11.1$  mmol/L 或空腹血糖 $\geq 7.0$  mmol/L 或葡萄糖负荷后 2 小时血糖 $\geq 11.1$  mmol/L)的患者共 43,784 例,入选患者年龄 65~102 岁,平均(74.56  $\pm$  7.23)岁,排除标准:合并恶性肿瘤、多器官功能衰竭、慢性肾功能衰竭、肝恶性肿瘤晚期等疾病;合并有胰岛素瘤等会引起低血糖的疾病的患者;数据及资料缺失的患者。所有患者观察:年龄、性别、用药、出院科室等资料以及空腹血糖(FBG)等生化指标。

### 2.2. 方法

#### 2.2.1. 根据是否应用胰岛素分组

按照上述检索条件,根据用药是否包含胰岛素分组,包含胰岛素者为 1 组,不包含胰岛素者为 2 组,比较两组空腹低血糖发生情况,并按照年龄 65~80 岁及以上,5 岁为间隔分层后比较两组之间空腹低血糖发生情况。

#### 2.2.2. 根据胰岛素种类进行分组

在胰岛素组患者中,用药(通用名称)包含精蛋白生物合成人胰岛素注射液或精蛋白重组人胰岛素注射液或精蛋白锌重组人胰岛素混合注射液或门冬胰岛素 30 注射液或精蛋白锌重组赖脯胰岛素混合注射液等预混胰岛素的患者为 A 组,用药(通用名称)包含重组甘精胰岛素注射液、甘精胰岛素注射液、地特胰岛素注射液等长效胰岛素的患者为 B 组,比较两组患者以及按照年龄分层后的空腹低血糖发生情况有无差异。

#### 2.2.3. 根据住院科室进行分组

依据科室不同将患者分为内分泌科与非内分泌科住院患者,内分泌科患者为 C 组,非内分泌科患者为 D 组,比较不同科室之间的胰岛素应用以及空腹低血糖发生情况。

#### 2.2.4. 根据空腹低血糖患者的降糖方案分类

同样通过我院住院患者数据库,按照上述检索条件调取患者数据,从中筛选出空腹血糖 $\leq 3.9$  mmol/L (糖尿病患者低血糖定义为静脉血糖 $\leq 3.9$  mmol/L)的患者,分析在该部分患者中,降糖方案的使用情况。根据口服降糖药物(包括磺酰脲类、格列奈类、双胍类、噻唑烷二酮类、 $\alpha$ -糖苷酶抑制剂、DPP-IV 抑制剂、GLP-I 受体激动剂)及胰岛素应用情况分为四类,分别为单用口服降糖药物,单用胰岛素,口服降糖药物联合胰岛素以及未用药者,统计各方案在空腹低血糖患者中所占比例。

### 2.3. 统计学处理

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验或方差分析;计数资料以(%)表示,采用卡方检验进行分析,用 SPSS21.0 统计软件处理数据。

### 3. 结果

#### 3.1. 老年 T2DM 空腹低血糖发生情况

住院老年 T2DM 患者 43,784 例中, 空腹低血糖的总体发生率为 2.86%, 其中男性 21,461 例, 女性 22,323 例, 平均(74.56 ± 7.23)岁。

#### 3.2. 1 组和 2 组患者一般资料及空腹低血糖发生情况

1 组患者 17,544 例, 其中男性 8737 例, 女性 8807 例, 年龄 74.10 ± 7.00 岁, 2 组患者 26240 例, 其中男性 12724 例, 女性 13516 例, 平均(74.86 ± 7.37)岁, (见表 1); 2 组空腹低血糖发生率(3.71%)高于 1 组(2.09%) ( $X^2 = 93.664, P < 0.05$ ) (见表 2); 按照年龄分层后, 各年龄段非胰岛素组空腹低血糖发生率(3.21%、3.75%、4.02%、4.03%)均高于胰岛素组(1.65%、1.93%、2.45%、2.57%), 且两组比较差异有统计学意义( $X^2 = 32.173, X^2 = 29.483, X^2 = 15.461, X^2 = 15.659, P < 0.05$ ) (见表 3); 且随着年龄增长两组患者的空腹低血糖发生率均呈现逐渐升高的趋势(见图 1)。

**Table 1.** General information of patients in group 1 and group 2

**表 1.** 1 组 2 组患者一般资料

组别	性别(男/女)	年龄( $\bar{x} \pm S$ )
1 组	17,544 (8737/8807)	74.10 ± 7.00
2 组	26,240 (12,741/13,516)	74.86 ± 7.37
总数	43,784 (21,478/22,323)	74.56 ± 7.23

注: 1 组为用药包含胰岛素的老年 2 型糖尿病患者, 2 组为用药不包含胰岛素的老年 2 型糖尿病患者。

**Table 2.** Comparison of incidence of fasting hypoglycemia between group 1 and group 2

**表 2.** 1 组和 2 组空腹低血糖发生率比较

组别	FBG ≤ 3.9 mmol/L (%)
1 组	366/17,544 (2.09%)
2 组	974/26,240 (3.71%)
$X^2$	93.664
$P$	0.000

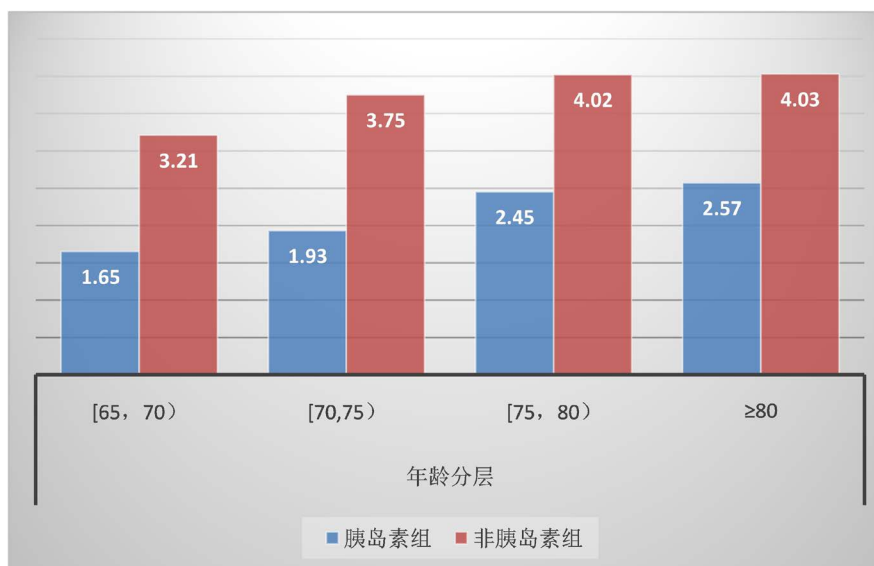
注: 1 组为应用预混胰岛素的老年患者, 2 组为应用长效胰岛素的老年患者; FBG 为空腹血糖;  $P < 0.05$  表明两组空腹低血糖发生率有差异。

**Table 3.** Comparison of incidence of fasting hypoglycemia after stratified by age between group 1 and group 2

**表 3.** 1 组及 2 组按照年龄分层后空腹低血糖发生率比较

组别	年龄分层空腹低血糖发生率(%)			
	[65, 70]	[70, 75]	[75, 80]	≥80
1 组	1.65 (95/5745)	1.93 (85/4413)	2.45 (85/3463)	2.57 (101/3923)
2 组	3.21 (252/7861)	3.75 (234/6248)	4.02 (209/5205)	4.03 (279/6926)
$X^2$	32.173	29.483	15.461	15.659
$P$	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 1 组为用药包含胰岛素的老年患者, 2 组为用药不包含胰岛素的老年患者;  $P < 0.05$  表明两组空腹低血糖发生率有差异。



**Figure 1.** Incidence of fasting hypoglycemia in insulin group and non insulin group (%)

**图 1.** 胰岛素组以及非胰岛素组空腹低血糖发生率(%)

### 3.3. A 组和 B 组患者一般资料及空腹低血糖发生情况

A 组患者 6702 例, 其中男性 3132 例, 女性 3570 例, 平均( $74.47 \pm 6.90$ )岁, B 组患者 8329 例, 其中男性 3817 例, 女性 4512 例, 平均( $74.11 \pm 6.99$ )岁, (见表 4); A 组空腹低血糖发生率为 5.25%, B 组为 4.15%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), (见表 5); 按照年龄分组后, [75, 80]及 80 岁以上年龄段 A 组空腹低血糖发生率(6.37%, 5.67%)高于 B 组(4.60%, 4.17%), 两组比较差异有统计学意义( $P = 0.034$ ;  $P = 0.037$ ), (见表 6)。

**Table 4.** General information of patients in group A and group B

**表 4.** A 组及 B 组患者一般资料

组别	性别(男/女)	年龄( $\bar{x} \pm s$ )
A 组	6702 (3132/3570)	$74.47 \pm 6.90$
B 组	8329 (3817/4512)	$74.11 \pm 6.99$
总数	15,031 (6949/8082)	$74.27 \pm 6.95$

注: A 组为应用预混胰岛素的老年 2 型糖尿病患者, B 组为应用长效胰岛素的老年 2 型糖尿病患者。

**Table 5.** Comparison of incidence of fasting hypoglycemia between group A and group B

**表 5.** A 组及 B 组空腹低血糖发生率比较

组别	FBG $\leq 3.9$ mmol/L (%)
A 组	352/6702 (5.25%)
B 组	346/8329 (4.15%)
$\chi^2$	10.111
$t$	0.001

注: A 组为应用预混胰岛素的老年患者, B 组为应用长效胰岛素的老年患者; FBG 为空腹血糖;  $P < 0.05$  表明两组空腹低血糖发生率有差异。

**Table 6.** Comparison of incidence of fasting hypoglycemia after stratified by age between group A and group B  
**表 6.** A 组及 B 组按照年龄分层后空腹低血糖发生率比较

组别	年龄分层空腹低血糖发生率(%)			
	[65, 70]	[70, 75]	[75, 80]	≥80
1 组	4.33 (87/2009)	5.04 (85/1685)	6.37 (86/1350)	5.67 (94/1658)
2 组	3.65 (98/2688)	4.40 (93/2112)	4.60 (74/1610)	4.17 (80/1919)
$\chi^2$	1.423	0.862	4.520	4.328
$P$	0.233	0.353	0.034	0.037

注: A 组为应用预混胰岛素的老年患者, B 组为应用长效胰岛素的老年患者; FBG 为空腹血糖;  $P < 0.05$  表明两组空腹低血糖发生率有差异。

### 3.4. C 组和 D 组患者一般资料及空腹低血糖发生率与胰岛素应用情况

C 组患者 3726 例, 其中男性 1569 例, 女性 2157 例, 平均(73.20 ± 6.47)岁, D 组患者 11305 例, 其中男性 5380 例, 女性 5925 例, 平均(74.62 ± 7.07)岁, (见表 7); C 组老年 T2DM 患者空腹低血糖(空腹血糖 ≤ 3.9 mmol/L)发生率为 4.80%, 高于 D 组(4.58%), 但两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。内分泌科老年 T2DM 患者应用预混胰岛素者为 25.76%, 而非内分泌科为 50.79%, 且两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), (见表 8)。

**Table 7.** General information of patients in group C and group D

**表 7.** C 组及 D 组患者一般资料

组别	性别(男/女)	年龄( $\bar{x} \pm s$ )
C 组	3726 (1569/2157)	73.20 ± 6.47
D 组	11,305 (5380/5925)	74.62 ± 7.07
总数	15,031 (6949/8082)	74.27 ± 6.95

注: C 组为内分泌科老年 2 型糖尿病, D 组为非内分泌科老年 2 型糖尿病。

**Table 8.** Comparison of incidence of fasting hypoglycemia and insulin application in group C and D

**表 8.** C 组及 D 组空腹低血糖发生率与胰岛素应用情况比较

组别	FBG ≤ 3.9 mmol/L (%)	预混胰岛素(%)
C 组	179/3726 (4.80%)	960/3726 (25.76%)
D 组	518/11305 (4.58%)	5742/11,305 (50.79%)
$\chi^2$	0.312	710.419
$P$	0.576	0.000

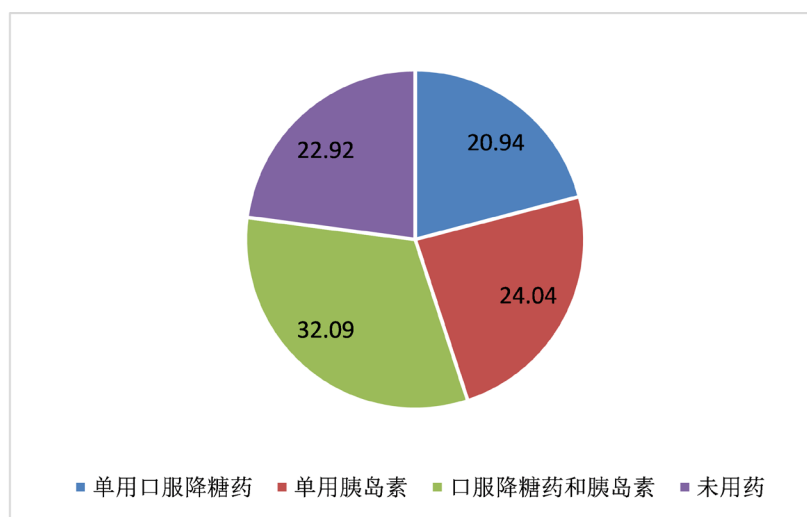
注: C 组为内分泌科, D 组为非内分泌科; FBG 为空腹血糖;  $P < 0.05$  表明两组有差异。

### 3.5. 空腹血糖 ≤ 3.9 mmol/L 的患者降糖药物应用情况分析

通过我院住院患者数据库, 共筛选出空腹血糖 ≤ 3.9 mmol/L 的患者共 807 例(男性 378 例, 女性 429 例, 平均年龄 75.07 岁), 其中单用口服降糖药物占 20.94%, 单用胰岛素者占 24.04%, 口服降糖药物联合胰岛素以及未用药者分别占 32.09% 以及 22.92% (见表 9, 图 2)。

**Table 9.** Drug distribution ratio of hospitalized elderly T2DM patients with fasting hypoglycemia  
**表 9.** 住院老年 T2DM 空腹低血糖患者用药分布比

用药种类	人数	比例(%)
单用口服降糖药	169	20.94
单用胰岛素	194	24.04
口服降糖药和胰岛素	259	32.09
未用药	185	22.92



**Figure 2.** Drug distribution ratio of patients with fasting hypoglycemia (%)  
**图 2.** 空腹低血糖患者用药分布比(%)

#### 4. 讨论

众所周知,胰岛素治疗的局限在于体重增加以及低血糖[9] [10]。低血糖是实现良好血糖管理的一个障碍,并且会对生活质量、医疗资源以及生产力产生消极影响。一项针对成人糖尿病患者低血糖有关因素的研究表明,与低血糖有关的因素包括职业、糖尿病类型、病程以及胰岛素的应用[11]。美国糖尿病协会将低血糖的预防作为糖尿病管理的重要组成部分[12]。对于住院糖尿病患者而言,减少低血糖事件的发生非常重要。因为低血糖事件是不良结局和死亡的独立危险因素[13]。显然,低血糖与胰岛素的剂量有关,关于低血糖与胰岛素种类的关系有以下两种观点。一种观点认为:预混胰岛素相较于长效胰岛素更容易引起低血糖。一项包括 5077 名针对成年患者的队列研究表明,基础胰岛素(中效胰岛素、甘精胰岛素、地特胰岛素)、预混胰岛素均可有效降低 T2DM 患者的 HbA1c。不同类型的胰岛素在降低糖化血红蛋白水平方面同样有效,但是预混胰岛素的体重增加及低血糖风险更高[14]。另外一项前瞻性的试验也表明,对于成年住院糖尿病患者而言,预混人胰岛素在血糖控制方面与基础胰岛素相似,但低血糖发生率明显高于基础胰岛素[15]。另一种观点则认为,预混胰岛素与长效胰岛素在低血糖发生率方面并无差异。一项有关亚洲 T2DM 患者预混胰岛素有效性与安全性的系统回顾中,多项研究均表明预混胰岛素与基础胰岛素在低血糖发生率方面无显著差异[16]。我们对住院老年 T2DM 患者大样本回顾性研究结果显示,相比应用预混胰岛素,应用长效胰岛素的患者空腹低血糖发生率更低;按照年龄分层后,年龄在 75 岁及以上的患者长效胰岛素的空腹低血糖发生率低且差异有统计学意义。

我们通过对应用胰岛素以及非胰岛素的住院老年 T2DM 患者分析,发现未应用胰岛素的患者空腹低

血糖发生率反而较高。得出这一结论的原因可能是由于患者和医务人员对应用胰岛素关注度较口服降糖药物更高,可能在一定程度上减少了低血糖的发生。一方面,有研究发现血糖控制不良与低血糖症密切相关[17],这一现象不排除由于非胰岛素组存在血糖控制不佳的情况。另一方面,低血糖的传统危险因素包括年龄、性别、种族、BMI、糖尿病病程、降糖药物的应用、血糖控制水平、肾脏功能、尿白蛋白水平以及认知功能[18]。这些因素可能都会对低血糖的发生产生影响。

一项来自国家糖尿病、内分泌和遗传学中心的研究表明与使用单一降糖药物相比,多种降糖药物联合使用会使低血糖风险增加。当患者联合使用多种降糖药物时,尤其是联合磺酰脲类和胰岛素者,专业人士及患者自身应该格外警惕低血糖的发生[19],这与我们的统计结果一致,在低血糖患者中,应用胰岛素联合口服降糖药物者所占比例最高。同时,我们的研究也存在一些局限性。低血糖的发生受多种因素的影响,我们的研究仅仅分析了是否应用胰岛素、胰岛素种类等对于空腹低血糖的影响。

总之,我们一定要关注老年糖尿病患者治疗中的低血糖,选择个体化的降糖方案,从而减少空腹低血糖的发生。

该研究取得青岛大学附属医院伦理许可委员会批准。

## 基金项目

山东省自然科学基金——基于NAMPT/NAD<sup>+</sup>/SIRT1探讨Insin改善肥胖/代谢综合征血管周围脂肪组织功能异常的机制研究(ZR2018MH008)。

## 参考文献

- [1] Hu, C. and Jia, W. (2018) Diabetes in China: Epidemiology and Genetic Risk Factors and Their Clinical Utility in Personalized Medication. *Diabetes*, **67**, 3-11. <https://doi.org/10.2337/dbi17-0013>
- [2] Wang, L., Gao, P., Zhang, M., et al. (2017) Prevalence and Ethnic Pattern of Diabetes and Prediabetes in China in 2013. *JAMA*, **317**, 2515. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>
- [3] Fukuda, M., Doi, K., Sugawara, M., et al. (2015) Survey of Hypoglycemia in Elderly People With Type 2 Diabetes Mellitus in Japan. *Journal of Clinical Medicine Research*, **7**, 967-978. <https://doi.org/10.14740/jocmr2340w>
- [4] 方团育, 陈开宁, 全会标, 等. 高龄糖尿病住院患者发生低血糖的危险因素分析[J]. 山东医药, 2016, 56(22): 74-76.
- [5] Akram, K., Pedersen-Bjergaard, U., Borch-Johnsen, K., et al. (2006) Frequency and Risk Factors of Severe Hypoglycemia in Insulin-Treated Type 2 Diabetes: A Literature Survey. *Journal of Diabetes & Its Complications*, **20**, 402-408. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2005.08.005>
- [6] Schopman, J.E., Geddes, J. and Frier, B.M. (2010) Prevalence of Impaired Awareness of Hypoglycaemia and Frequency of Hypoglycaemia in Insulin-Treated Type 2 Diabetes. *Diabetes Research & Clinical Practice*, **87**, 64-68. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.013>
- [7] Ratzki-Leewing, A., Harris, S.B., Mequanint, S., et al. (2018) Real-World Crude Incidence of Hypoglycemia in Adults with Diabetes: Results of the InHypo-DM Study, Canada. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, **6**, e000503. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000503>
- [8] Živković, T.M.B., Đinđić, B.J., Toljić, D.Ž.Š., et al. (2018) Unmet Needs in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus Patients Starting Insulin Therapy with Basal or Premix Insulin in Routine Clinical Practice in Serbia. *Diabetes Therapy*, **10**, 71-80. <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0530-1>
- [9] Hussain, J. (2008) Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care*, **34**, S11-S61. <https://doi.org/10.2337/dc11-S011>
- [10] Matthaai, S., Bierwirth, R., Fritsche, A., et al. (2009) Medical Antihyperglycaemic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: Update of the Evidence-Based Guideline of the German Diabetes Association. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, **117**, 522-557. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239559>
- [11] Tiruneh, G.G., Abebe, N. and Dessie, G. (2019) Self-Reported Hypoglycemia in Adult Diabetic Patients in East Gojjam, Northwest Ethiopia: Institution Based Cross-Sectional Study. *BMC Endocrine Disorders*, **19**, Article No.: 17. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0341-z>
- [12] Association, A.D. (2010) Standards of Medical Care in Diabetes—2010. *Diabetes Care*, **33**, S11-S61.



<https://doi.org/10.2337/dc10-S011>

- [13] Turchin, A., Matheny, M.E., Shubina, M., *et al.* (2009) Hypoglycemia and Clinical Outcomes in Patients with Diabetes Hospitalized in the General Ward. *Diabetes Care*, **32**, 1153-1157. <https://doi.org/10.2337/dc08-2127>
- [14] Eliasson, B., Ekström, N., Bruce Wirta, S., *et al.* (2014) Metabolic Effects of Basal or Premixed Insulin Treatment in 5077 Insulin-Naïve Type 2 Diabetes Patients: Registry-Based Observational Study in Clinical Practice. *Diabetes Therapy*, **5**, 243-254. <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0068-9>
- [15] Bellido, V., Suarez, L., Rodriguez, M.G., *et al.* (2015) Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **38**, 2211-2216. <https://doi.org/10.2337/dc15-0160>
- [16] Sheu, H.H., Ji, L., Lee, W.J., *et al.* (2017) Efficacy and Safety of Premixed Insulin Analogs in Asian Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Journal of Diabetes Investigation*, **8**, 518-534. <https://doi.org/10.1111/jdi.12605>
- [17] Lipska, K.J., Warton, E.M., Huang, E.S., *et al.* (2013) HbA1c and Risk of Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, **36**, 3535-3542. <https://doi.org/10.2337/dc13-0610>
- [18] Lee, A.K., Lee, C.J., Huang, E.S., *et al.* (2017) Risk Factors for Severe Hypoglycemia in Black and White Adults With Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care*, **40**, 1661-1667. <https://doi.org/10.2337/dc17-0819>
- [19] Naser, A.Y., Wong, I.C.K., Whittlesea, C., *et al.* (2018) Use of Multiple Antidiabetic Medications in Patients with Diabetes and Its Association with Hypoglycaemic Events: A Case-Crossover Study in Jordan. *BMJ Open*, **8**, e024909. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024909>