

·标准与规范·

中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)

中华医学会糖尿病学分会

前 言

40 年来,随着我国人口老龄化与生活方式的变化,糖尿病从少见病变成一个流行病,糖尿病患病率从 1980 年的 0.67% 飙升至 2013 年的 10.4%。相应地,科学技术的发展也带来我们对糖尿病的认识和诊疗上的进步,血糖监测方面从只能在医院检测血糖,发展到持续葡萄糖监测、甚至无创血糖监测,治疗方面从只有磺脲类、双胍类和人胰岛素等种类很少的降糖药,到目前拥有二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂、胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (SGLT2) 抑制剂、多种胰岛素类似物等种类丰富、且不良反应较少的药物,还有对于肥胖 2 型糖尿病患者的代谢手术治疗等。

有鉴于此,自 1991 年中华医学会糖尿病学分会 (CDS) 成立后,就一直致力于通过多种途径促进我国糖尿病学术交流以及提高学术水平。除了组织大型流行病学调查、召开全国糖尿病年会外,还积极制定或修订糖尿病相关指南和规范,以帮助各级医师开展糖尿病的早期发现、诊断及治疗,减少糖尿病并发症的危害,从而降低糖尿病相关社会和经济负担。

从 2003 至 2014 年,CDS 相继颁布了四版中国糖尿病防治指南。指南制定的宗旨是坚持防治结合的方针,立足中国人群循证医学证据,着眼于临床应用的适用性和实用价值,对于规范临床医疗实践、改善中国糖尿病防控现状起到了重要的指导作用。2014 年以来,国际上不断涌现出诊断和治疗糖尿病的新方法、新技术、新证据,我国在糖尿病领域的研究也取得了很大进展,获得了更多的糖尿病及其慢性并发症预防、诊断、监测及治疗的循证医学新证据。为此,更新我国的糖尿病防治指南势在必行。

自 2016 年 9 月开始,CDS 邀请了心血管内科、精神心理科、营养学、中医学、文献学等相关专家,与本学科专家共同成立指南编写委员会及工作小组,对 4 年来糖尿病相关领域新的临床证据进行梳理,汇中外精华、融百家智慧,历时一年余精心修订出这本新的 2 型糖尿病防治指南。

在新指南内容表述中,首次增加了要点提示和证据级别,根据证据质量、临床意义、普遍性、适用性等将证据级别分为 A、B、C 三个等级。这些证据级别水平的推荐建议是在系统评价的基础上由多学科专家反复讨论形成的,具体定义已在

2017 年版中国 2 型糖尿病防治指南的编写说明中详细阐述。

本版指南的修订还参考了世界卫生组织、中华医学会临床指南制定的标准流程以及借鉴了国际相关指南如美国糖尿病指南制定标准。在指南修订过程中产生的费用均由 CDS 负责,避免与厂家产生利益冲突。

在现代医学中,指南犹如灯塔,指明航行的方向;指南又如桥梁,将科学证据与临床实践联通起来。尤其对于年轻医师和基层工作者,指南及共识起到规范职业行为及指明职业发展方向的作用。但是,我们应该理解,指南并不能取代临床经验和技能,在实践中常常会面临指南没有涉及、存在矛盾、甚至难以实施的领域。同时,指南并非绝对真理,也需要基于临床证据的发展而不断更新。临床医师要努力理解并遵循指南,掌握扎实基本技能,同时在实践中发现问题并寻找解决问题的方法,从而在临床上游刃有余,从“必然王国”走向“自由王国”。

中国 2 型糖尿病流行病学

要点提示

- 我国成人 2 型糖尿病患病率(2013 年)为 10.4%,各民族有较大差异
- 肥胖人群糖尿病患病率升高了 2 倍
- 未诊断糖尿病比例达 63%

一、我国 2 型糖尿病的流行病学演进

30 多年来,我国成人糖尿病患病率显著增加。1980 年全国 14 省市 30 万人的流行病学资料显示,糖尿病的患病率为 0.67%^[1]。1994 至 1995 年全国 19 省市 21 万人的流行病学调查显示,25~64 岁的糖尿病患病率为 2.28%,糖耐量异常 (IGT) 患病率为 2.12%^[2]。2002 年中国居民营养与健康状况调查同时进行了糖尿病的流行情况调查,该调查利用空腹血糖 >5.5 mmol/L 作为筛选指标,高于此水平的人做口服葡萄糖耐量试验 (OGTT),结果显示在 18 岁以上的人群中,城市人口的糖尿病患病率为 4.5%,农村为 1.8%^[3]。2007 至 2008 年,CDS 组织全国 14 个省市开展了糖尿病流行病学调查,我国 20 岁及以上成年人的糖尿病患病率为 9.7%^[4]。2010 年中国疾病预防控制中心 (CDC) 和中华医学会内分泌学分会调查了中国 18 岁及以上人群糖尿病的患病情况,显示糖尿病患病率为 9.7%^[5]。2013 年我国慢性病及其危险因素监测显示,18 岁及以上人群糖尿病患病率为 10.4%^[6](表 1)。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003

通信作者:贾伟平,Email:wpjia@sju.edu.cn

表 1 我国 7 次全国糖尿病流行病学调查情况汇总

调查年份(诊断标准)	调查人数(万)	年龄(岁)	糖尿病患病率(%)	IGT患病率(%)	筛选方法
1980(兰州标准)	30	全人群	0.67	—	尿糖+馒头餐 2hPG 筛选高危人群
1986(WHO 1985)	10	25~64	1.04	0.68	馒头餐 2hPG 筛选高危人群
1994(WHO 1985)	21	25~64	2.28	2.12	馒头餐 2hPG 筛选高危人群
2002(WHO 1999)	10	≥18	城市 4.5, 农村 1.8	1.6(IFG 2.7)	FPG 筛选高危人群
2007 至 2008(WHO 1999)	4.6	≥20	9.7	15.5 ^b	OGTT
2010(WHO 1999)	10	≥18	9.7	—	OGTT
2013(WHO 1999) ^c	17	≥18	10.4	—	OGTT

注:WHO:世界卫生组织;OGTT:口服葡萄糖耐量试验;IGT:糖耐量异常;IFG:空腹血糖受损;FPG:空腹血糖;2hPG:餐后 2 h 血糖;血糖 1 mmol/L=18 mg/dl;^a诊断标准为空腹血浆血糖≥130 mg/dl 或(和)餐后 2 h 血糖≥200 mg/dl 或(和)OGTT 曲线上 3 点超过诊断标准[0' 125, 30' 190, 60' 180, 120' 140, 180' 125, 其中 0'、30'、60'、120'、180' 为时间点(分), 30' 或 60' 为 1 点;125、190、180、140 为血糖值(mg/dl), 血糖测定为邻甲苯胺法, 葡萄糖为 100 g];^b糖尿病前期, 包括 IFG、IGT 或二者兼有(IFG/IGT);^c2013 年数据除汉族以外, 还包括其他少数民族人群;—:无数据

二、我国糖尿病流行特点

1. 以 2 型糖尿病为主, 1 型糖尿病及其他类型糖尿病少见。2013 年全国调查中 2 型糖尿病患病率为 10.4%, 男性高于女性(11.1%比 9.6%)。

2. 各民族间的糖尿病患病率存在较大差异: 满族 15.0%、汉族 14.7%、维吾尔族 12.2%、壮族 12.0%、回族 10.6%、藏族 4.3%。

3. 经济发达地区的糖尿病患病率明显高于不发达地区, 城市高于农村(12.0%比 8.9%)。

4. 未诊断糖尿病比例较高。2013 年全国调查中, 未诊断的糖尿病患者占总数的 63%。

5. 肥胖和超重人群糖尿病患病率显著增加, 肥胖人群糖尿病患病率升高了 2 倍。2013 年按体质指数(BMI)分层显示, BMI<25 kg/m²者糖尿病患病率为 7.8%, 25 kg/m²≤BMI<30 kg/m²者患病率为 15.4%, BMI≥30 kg/m²者患病率为 21.2%。

三、我国糖尿病流行的可能影响因素

1. 城市化: 随着经济的发展, 我国的城市化进程明显加快, 城镇人口占全国人口比例从 2000 年的 34% 上升到 2016 年的 57%^[7]。城市化导致人们生活方式改变, 体力活动明显减少, 生活节奏的加快也使得人们长期处于应激环境, 这都与糖尿病的发生密切相关。

2. 老龄化: 我国 60 岁以上老年人的比例逐年增加, 2000 年为 10%, 到 2006 年增加到 13%, 2008、2013 年的调查中 60 岁以上的老年人糖尿病患病率均在 20% 以上^[4]。

3. 超重肥胖患病率增加: 《中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)》^[8]显示, 全国 18 岁及以上成人超重率为 30.1%, 肥胖率为 11.9%, 比 2002 年上升了 7.3 和 4.8 个百分点, 6~17 岁儿童青少年超重率为 9.6%, 肥胖率为 6.4%, 比 2002 年上升了 5.1 和 4.3 个百分点。

4. 中国人的遗传易感性: 2 型糖尿病的遗传易感性存在着种族差异。与高加索人比较, 在调整性别、年龄和 BMI 后, 亚裔人糖尿病的风险增加 60%。在发达国家及地区居住的华人糖尿病的患病率显著高于高加索人^[6]。目前全球已经定位超过 100 个 2 型糖尿病易感位点, 其中仅 30% 在中国人群中得到验证, 另外在中国人中发现 PAX4、NOS1AP 等

多个 2 型糖尿病易感基因^[9-12], 这些基因可增加中国人 2 型糖尿病发生风险达 5%~25%。与中国人 2 型糖尿病显著相关的 40 个易感位点构建的遗传评分模型可应用于预测中国人 2 型糖尿病的发生, 且主要与胰岛 β 细胞功能衰退有关^[13]。

糖尿病的诊断与分型

要点提示

- 空腹血糖、随机血糖或 OGTT 后 2 h 血糖是糖尿病诊断的主要依据, 没有糖尿病典型临床症状时必须重复检测以确认诊断
- 按病因将糖尿病分为 1 型糖尿病、2 型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病四个主要类型

一、糖尿病的诊断

糖尿病的临床诊断应依据静脉血浆血糖而不是毛细血管血糖检测结果。若无特殊提示, 文中所提到的血糖均为静脉血浆葡萄糖水平值。

目前国际通用的诊断标准和分类是 WHO(1999 年)标准。糖尿病诊断、糖代谢状态分类标准和糖尿病的分型类型见表 2~4^[14-15]。

空腹血浆葡萄糖或 75 g OGTT 后的 2 h 血浆葡萄糖值可单独用于流行病学调查或人群筛查。如 OGTT 目的是用于明确糖代谢状态时, 仅需检测空腹和糖负荷后 2 h 血糖。我国资料显示仅查空腹血糖则糖尿病的漏诊率较高, 理想的调查是同时检查空腹血糖及 OGTT 后 2 h 血糖值。OGTT 其他时间点血糖不作为诊断标准。建议已达到糖调节受损的人群, 应行 OGTT 检查, 以提高糖尿病的诊断率。

急性感染、创伤或其他应激情况下可出现暂时性血糖增高, 若没有明确的糖尿病病史, 就临床诊断而言不能以此时的血糖值诊断糖尿病, 须在应激消除后复查, 再确定糖代谢状态, 检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})有助于诊断。

2011 年 WHO 建议在条件具备的国家和地区采用 HbA_{1c}

表2 糖代谢状态分类(WHO 1999)

糖代谢分类	静脉血浆葡萄糖(mmol/L)	
	空腹血糖	糖负荷后 2 h 血糖
正常血糖	<6.1	<7.8
空腹血糖受损(IFG)	≥6.1, <7.0	<7.8
糖耐量异常(IGT)	<7.0	≥7.8, <11.1
糖尿病	≥7.0	≥11.1

注:IFG 和 IGT 统称为糖调节受损,也称糖尿病前期

表3 糖尿病的诊断标准

诊断标准	静脉血浆葡萄糖(mmol/L)
(1)典型糖尿病症状(烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降)加上随机血糖或加上	≥11.1
(2)空腹血糖或加上	≥7.0
(3)葡萄糖负荷后 2 h 血糖无典型糖尿病症状者,需改日复查确认	≥11.1

注:空腹状态指至少 8 h 没有进食热量;随机血糖指不考虑上次用餐时间,一天中任意时间的血糖,不能用来诊断空腹血糖异常或糖耐量异常

表4 糖尿病病因学分型(WHO1999的分型体系)

一、1 型糖尿病
1. 免疫介导性
2. 特发性
二、2 型糖尿病
三、特殊类型糖尿病
1. 胰岛 β 细胞功能遗传性缺陷:第 12 号染色体,肝细胞核因子-1α(HNF-1α)基因突变(MODY3);第 7 号染色体,葡萄糖激酶(GCK)基因突变(MODY2);第 20 号染色体,肝细胞核因子-4α(HNF-4α)基因突变(MODY1);线粒体 DNA 突变;其他
2. 胰岛素作用遗传性缺陷:A 型胰岛素抵抗;矮妖精貌综合征(leprechaunism);Rabson-Mendenhall 综合征;脂肪萎缩性糖尿病;其他
3. 胰腺外分泌疾病:胰腺炎、创伤/胰腺切除术后、胰腺肿瘤、胰腺囊性纤维化、血色病、纤维钙化性胰腺病及其他
4. 内分泌疾病:肢端肥大症、库欣综合征、胰高糖素瘤、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进症、生长抑素瘤、醛固酮瘤及其他
5. 药物或化学品所致的糖尿病:Vacor(N-3 吡啶甲基 N-P 硝基苯尿素)、喷他咪、烟酸、糖皮质激素、甲状腺激素、二氮嗪、β-肾上腺素能激动剂、噻嗪类利尿剂、苯妥英钠、γ-干扰素及其他
6. 感染:先天性风疹、巨细胞病毒感染及其他
7. 不常见的免疫介导性糖尿病:僵人(stiff-man)综合征、胰岛素自身免疫综合征、胰岛素受体抗体及其他
8. 其他与糖尿病相关的遗传综合征:Down 综合征、Klinefelter 综合征、Turner 综合征、Wolfram 综合征、Friedreich 共济失调、Huntington 舞蹈病、Laurence-Moon-Beidel 综合征、强直性肌营养不良、卟啉病、Prader-Willi 综合征及其他
四、妊娠期糖尿病

注:MODY:青少年的成人起病型糖尿病

诊断糖尿病,诊断切点为 HbA_{1c}≥6.5%^[16]。我国 2010 年开始进行“中国糖化血红蛋白教育计划”,随后国家食品药品监督管理局发布了《糖化血红蛋白分析仪》的行业标准,国家卫生

和计划生育委员会(卫计委)临床检验中心发布了《糖化血红蛋白实验室检测指南》,并实行了国家临床检验中心组织的室间质量评价计划,我国的 HbA_{1c}检测标准化程度逐步提高,但各地区差别仍较大。因此,本指南推荐,对于采用标准化检测方法并有严格质量控制的医院,可以开展用 HbA_{1c}作为糖尿病诊断及诊断标准的探索研究。国内一些研究结果显示,在中国成人中 HbA_{1c}诊断糖尿病的最佳切点为 6.2%~6.4%。以 6.3%的依据为多。

二、糖尿病的分型

本指南采用 WHO(1999 年)的糖尿病病因学分型体系,根据病因学证据将糖尿病分 4 大类,即 1 型糖尿病、2 型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病(GDM,表 4)。

1 型糖尿病、2 型糖尿病和 GDM 是临床常见类型。1 型糖尿病病因和发病机制尚不清楚,其显著的病理学和病理生理学特征是胰岛 β 细胞数量显著减少和消失所导致的胰岛素分泌显著下降或缺失。2 型糖尿病的病因和发病机制目前亦不明确,其显著的病理生理学特征为胰岛素调控葡萄糖代谢能力的下降(胰岛素抵抗)伴随胰岛 β 细胞功能缺陷所导致的胰岛素分泌减少(或相对减少)。特殊类型糖尿病是病因学相对明确的糖尿病。随着对糖尿病发病机制研究的深入,特殊类型糖尿病的种类会逐渐增加。

三、各种类型糖尿病的特点

1. 1 型和 2 型糖尿病的主要鉴别点

血糖水平不能区分 1 型还是 2 型糖尿病。即使是被视为 1 型糖尿病典型特征的糖尿病酮症酸中毒(DKA)在 2 型糖尿病也会出现。在患者起病初期进行分类有时确实很困难。目前诊断 1 型糖尿病主要根据临床特征。

1 型糖尿病具有以下特点:发病年龄通常小于 30 岁;三多一少症状明显;以酮症或酮症酸中毒起病;体型非肥胖;空腹或餐后的血清 C 肽浓度明显降低;出现自身免疫标记:如谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、胰岛细胞抗体(ICA)、人胰岛细胞抗原 2 抗体(IA-2A)、锌转运体 8 抗体(ZnT8A)等。如果不确定分类诊断,可先做一个临时性分类用于指导治疗。然后依据对治疗的反应以及随访观察其临床表现,再重新评估、分型。在 1 型糖尿病中,有一种缓慢进展的亚型,即成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA),在起病早期与 2 型糖尿病的临床表现类似,需要依靠 GADA 以及其他胰岛自身抗体的检测才能明确诊断。

2. 胰岛 β 细胞功能遗传性缺陷所致特殊类型糖尿病

(1)线粒体 DNA 突变糖尿病:线粒体基因突变糖尿病是最为多见的单基因突变糖尿病,占中国成人糖尿病中的 0.6%。绝大多数线粒体基因突变糖尿病是由线粒体亮氨酸转运 RNA 基因[tRNA^{Leu}(UUR)]上的线粒体核苷酸序列 3243 上的 A→G(A3243G)突变所致。最为常见的临床表现为母系遗传,糖尿病或伴耳聋。对具有下列一种尤其是多种情况者应疑及线粒体基因突变糖尿病:①在家系内糖尿病的传递符合母系遗传。②起病早伴病程中胰岛 β 细胞分泌功能明显进行性减低或尚伴体重指数低且胰岛自身抗体检测

阴性的糖尿病患者。③伴神经性耳聋的糖尿病患者。④伴中枢神经系统、骨骼肌表现、心肌病、视网膜色素变性、眼外肌麻痹或乳酸性酸中毒的糖尿病患者或家族中有上述表现者。对疑似者首先应 tRNA^{Leu}(UUR)A3243G 突变检测。

(2)青少年的成人起病型糖尿病(MODY):MODY 是一种以常染色体显性遗传方式在家系内传递的早发但临床表现类似 2 型糖尿病的疾病。MODY 是临床诊断。目前通用的 MODY 诊断标准是三点:①家系内至少三代直系亲属内均有糖尿病患者,且其传递符合常染色体显性遗传规律。②家系内至少有一个糖尿病患者的诊断年龄在 25 岁或以前。③糖尿病确诊后至少在两年内不需使用胰岛素以控制血糖。目前,国际上已发现了 14 种 MODY 类型,中国最常见的类型及特征见表 5^[17-29]。

3. GDM

定义和诊断见糖尿病的特殊情况中孕期糖尿病一节。

2 型糖尿病的三级预防

一、2 型糖尿病防治中的三级预防目标

一级预防目标是控制 2 型糖尿病的危险因素,预防 2 型糖尿病的发生;二级预防的目标是早发现、早诊断和早治疗 2 型糖尿病患者,在已诊断的患者中预防糖尿病并发症的发生;三级预防的目标是延缓已发生的糖尿病并发症的进展、降低致残率和死亡率,并改善患者的生存质量。

二、一级预防的策略

2 型糖尿病的一级预防指在一般人群中开展健康教育,提高人群对糖尿病防治的知晓度和参与度,倡导合理膳食、控制体重、适量运动、限盐、控烟、限酒、心理平衡的健康生活方式,提高社区人群的糖尿病防治意识。

多项随机对照研究显示,IGT 人群接受适当的生活方式干预可延迟或预防 2 型糖尿病的发生。中国大庆研究的生活方式干预组推荐患者增加蔬菜摄入量、减少酒精和单糖的摄入量,鼓励超重或肥胖患者(BMI>25 kg/m²)减轻体重,增加日常活动量,每天进行至少 20 min 的中等强度活动^[30];生活方式干预 6 年,可使以后 14 年的 2 型糖尿病累计发生风险下降 43%^[31]。芬兰糖尿病预防研究(DPS)的生活方式干预组推荐个体化饮食和运动指导,每天至少进行 30 min 有氧运动和阻力锻炼,目标是体重减少 5%,脂肪摄入量<总

要点提示

- 针对高危人群进行糖尿病筛查,有助于早期发现糖尿病(B)
- 如果空腹血糖≥6.1 mmol/L 或任意点血糖≥7.8 mmol/L 时,建议进行 OGTT(A)
- 糖尿病前期患者应给予生活方式干预,以降低糖尿病的发生风险(A)
- 血糖控制目标应分层管理,对于新诊断、年轻、无并发症或合并症的 2 型糖尿病患者,建议及早采用强化血糖控制,以降低糖尿病并发症的发生风险;对于糖尿病病程较长、老年、已经发生过心血管疾病的 2 型糖尿病患者,要注意预防低血糖,并且充分评估强化血糖控制的利弊得失(A)
- 对于合并有其他心血管危险因素的二型糖尿病患者中,建议采取降糖、降压、调脂及应用阿司匹林治疗等综合管理措施,以预防心血管疾病和糖尿病微血管病变的发生(A)
- 对于合并严重并发症的糖尿病患者,推荐至相关专科治疗

热量的 30%;该研究平均随访 7 年,可使 2 型糖尿病发生风险下降 43%^[32]。美国预防糖尿病计划(DPP)研究的生活方式干预组推荐患者摄入脂肪热量<25%的低脂饮食,如果体重减轻未达到标准,则进行热量限制;生活方式干预组中 50%的患者体重减轻了 7%,74%的患者可以坚持每周至少 150 min 中等强度的运动;生活方式干预 3 年可使 IGT 进展为 2 型糖尿病的风险下降 58%^[33]。随访累计达 10 年后,生活方式干预组体重虽然有所回升,但其预防 2 型糖尿病的益处仍然存在^[34]。此外,在其他国家的 IGT 患者中开展的生活方式干预研究也同样证实了生活方式干预预防 2 型糖尿病发生的有效性。

本指南建议,糖尿病前期患者应通过饮食控制和运动以降低糖尿病的发生风险,并定期随访及给予社会心理支持,以确保患者的生活方式改变能够长期坚持下来;定期检查血糖;同时密切关注其他心血管危险因素(如吸烟、高血

表 5 中国人常见的青少年的成人起病型糖尿病(MODY)

MODY 分型	基因	临床特征
1	肝细胞核因子-4α(HNF-4α)	青春期或成年早期进行性胰岛素分泌受损;高出体重及新生儿暂时性低血糖;对磺脲类敏感
2	葡萄糖激酶(GCK)	病情稳定,非进行性空腹血糖升高;通常无需药物治疗;微血管并发症罕见;OGTT 后 2 h 血糖较空腹血糖轻度升高(<3 mmol/L)
3	肝细胞核因子-1α(HNF-1α)	青春期或成年早期进行性胰岛素分泌受损;肾糖阈下降;OGTT 后 2 h 血糖较空腹血糖显著升高(>5 mmol/L);对磺脲类敏感
5	肝细胞核因子-1β(HNF-1β)	血糖升高伴肾发育性疾病(肾囊肿);泌尿生殖道畸形;胰腺萎缩;高尿酸血症;痛风
10	胰岛素(INS)	胰岛素分泌缺陷,通常需要胰岛素治疗
13	钾离子通道 Kir6.2(KCNJ11)	胰岛素分泌缺陷,对磺脲类敏感

压、血脂异常等),并给予适当的干预措施。具体目标为:

(1)使超重或肥胖者 BMI 达到或接近 24 kg/m^2 ,或体重至少下降 7%;

(2)每日饮食总热量至少减少 400~500 kcal (1 kcal=4.184 kJ);

(3)饱和脂肪酸摄入占总脂肪酸摄入的 30%以下;

(4)中等强度体力活动至少保持在 150 min/周。

三、二级预防的策略

2 型糖尿病防治中的二级预防指在高危人群中开展疾病筛查、健康干预等,指导其进行自我管理。

(一)高危人群的定义

1. 成年人中糖尿病高危人群的定义

在成年人(>18 岁)中,具有下列任何一个及以上的糖尿病危险因素者:

(1)年龄 ≥ 40 岁;

(2)有糖尿病前期(IGT、IFG 或两者同时存在)史;

(3)超重(BMI $\geq 24 \text{ kg/m}^2$)或肥胖(BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$)和(或)中心型肥胖(男性腰围 $\geq 90 \text{ cm}$,女性腰围 $\geq 85 \text{ cm}$);

(4)静坐生活方式;

(5)一级亲属中有 2 型糖尿病家族史;

(6)有妊娠期糖尿病史的妇女;

(7)高血压[收缩压 $\geq 140 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg}=0.133 \text{ kPa}$)和(或)舒张压 $\geq 90 \text{ mmHg}$],或正在接受降压治疗;

(8)血脂异常[高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) $\leq 0.91 \text{ mmol/L}$ 和(或)甘油三酯(TG) $\geq 2.22 \text{ mmol/L}$],或正在接受调脂治疗;

(9)动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)患者;

(10)有一过性类固醇糖尿病病史者;

(11)多囊卵巢综合征(PCOS)患者或伴有与胰岛素抵抗相关的临床状态(如黑棘皮征等);

(12)长期接受抗精神病药物和(或)抗抑郁药物治疗和他汀类药物治疗的患者^[35-36]。

在上述各项中,糖尿病前期人群及中心型肥胖是 2 型糖尿病最重要的高危人群,其中 IGT 人群每年约有 6%~10% 的个体进展为 2 型糖尿病^[31,34,37]。

2. 儿童和青少年中糖尿病高危人群的定义

在儿童和青少年(≤ 18 岁)中,超重(BMI $>$ 相应年龄、性别的第 85 百分位)或肥胖(BMI $>$ 相应年龄、性别的第 95 百分位)且合并下列任何一个危险因素者:

(1)一级或二级亲属中有 2 型糖尿病家族史;

(2)存在与胰岛素抵抗相关的临床状态(如黑棘皮征、高血压、血脂异常、PCOS、出生体重小于胎龄者);

(3)母亲怀孕时有糖尿病史或被诊断为 GDM^[35]。

(二)高危人群的糖尿病筛查

高危人群的发现可以通过居民健康档案、基本公共卫生服务和机会性筛查(如在健康体检中或在进行其他疾病的诊疗时)等渠道。糖尿病筛查有助于早期发现糖尿病,提高糖尿病及其并发症的防治水平。因此,应针对高危人群

进行糖尿病筛查^[35]。

1. 糖尿病筛查的年龄和频率

对于成年人的糖尿病高危人群,宜及早开始进行糖尿病筛查。对于儿童和青少年的糖尿病高危人群,宜从 10 岁开始,但青春期提前的个体则推荐从青春期开始。首次筛查结果正常者,宜每 3 年至少重复筛查一次^[35]。

2. 糖尿病筛查的方法

对于具有至少一项危险因素的高危人群应进一步进行空腹血糖或任意点血糖筛查。其中空腹血糖筛查是简单易行的方法,宜作为常规的筛查方法,但有漏诊的可能性。如果空腹血糖 $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 或任意点血糖 $\geq 7.8 \text{ mmol/L}$ 时,建议行 OGTT(空腹血糖和糖负荷后 2 h 血糖)。

也推荐采用中国糖尿病风险评分表,对 20~74 岁普通人群进行糖尿病风险评估。该评分表的制定源自 2007 至 2008 年全国 14 省、自治区及直辖市的糖尿病流行病学调查数据,评分值的范围为 0~51 分,总分 ≥ 25 分者应进行 OGTT^[4,38]。

(三)药物干预预防 2 型糖尿病

在糖尿病前期人群中进行药物干预的临床试验显示,降糖药物二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、噻唑烷二酮类药物(TZDs)、GLP-1 受体激动剂以及减肥药奥利司他等药物治疗可以降低糖尿病前期人群发生糖尿病的风险。其中,二甲双胍和阿卡波糖在糖尿病前期人群中长期应用的安全性证据较为充分,而其他药物长期应用时则需要全面考虑花费、不良反应、耐受性等因素。然而,由于目前尚无充分的证据表明药物干预具有长期疗效和卫生经济学益处,故国内外相关指南尚未广泛推荐药物干预作为预防糖尿病的主要手段。对于糖尿病前期个体,只有在强化生活方式干预 6 个月效果不佳,且合并有其他危险因素者,方可考虑药物干预,但必须充分评估效益/风险比和效益/费用比,并且做好充分的医患沟通和随访。需要指出的是,目前已经完成的药物预防糖尿病的临床研究并未采用生活方式干预失败的患者作为研究对象,因此对生活方式干预无效的糖尿病前期患者是否对药物干预敏感尚无临床证据。

(四)血糖控制

糖尿病控制与并发症试验(DCCT)、英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)等严格控制血糖的临床研究结果提示,在处于糖尿病早期阶段的患者中,严格控制血糖可以显著降低糖尿病微血管病变的发生风险。随后的长期随访结果显示,早期严格血糖控制与长期随访中糖尿病微血管病变、心肌梗死及死亡的发生风险下降相关^[39-40]。这表明,对新诊断的 2 型糖尿病患者,早期进行严格血糖控制可以降低糖尿病微血管和大血管病变的发生。

本指南建议,对于新诊断、年轻、无并发症或合并症的 2 型糖尿病患者,建议及早采用严格的血糖控制,以降低糖尿病并发症的发生风险。

(五)血压控制、血脂控制及阿司匹林的使用

UKPDS 研究显示,在新诊断的 2 型糖尿病患者中,强化

血压控制不但可以显著降低糖尿病大血管病变的发生风险,还可显著降低微血管病变的发生风险^[41]。高血压最佳治疗试验(HOT)以及其他抗高血压治疗临床试验的糖尿病亚组分析也显示,强化血压控制可以降低无明显血管并发症的糖尿病患者发生心血管病变的风险^[42]。英国心脏保护研究-糖尿病亚组分析(HPS-DM)、阿托伐他汀糖尿病协作研究(CARDS)等大型临床研究显示,在没有明显血管并发症的糖尿病患者中,采用他汀类药物降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的策略可以降低心血管事件的发生风险^[43-44]。在多个临床试验进行系统评价的结果显示,具有心血管疾病高危因素的 2 型糖尿病患者中,阿司匹林对心血管疾病具有一定的保护作用^[45]。

本指南建议,对于没有明显糖尿病血管并发症但具有心血管危险因素的二型糖尿病患者,应采取降糖、降压、调脂(主要是降低 LDL-C)及应用阿司匹林治疗,以预防心血管疾病和糖尿病微血管病变的发生。

四、2 型糖尿病防治中三级预防的策略

(一)继续血糖、血压、血脂控制

强化血糖控制可以降低已经发生的早期糖尿病微血管病变(如非增殖期视网膜病变、微量白蛋白尿等)进一步发展的风险^[39-40]。但在糖尿病病程较长、年龄较大且具有多个心血管危险因素或已经发生过心血管疾病的人群中,强化血糖控制对降低心血管事件和死亡发生风险的效应较弱。相反,控制糖尿病心血管风险行动(ACCORD)研究还显示,在上述人群中,强化血糖控制与全因死亡风险增加存在相关性^[46-48]。已有充分的临床证据表明,在已经发生过心血管疾病的 2 型糖尿病患者中,应采用降压、调脂或阿司匹林联合治疗,以降低 2 型糖尿病患者再次发生心血管事件和死亡的风险^[49]。

本指南建议,对于糖尿病病程较长、老年、已经发生过心血管疾病的 2 型糖尿病患者,继续采取降糖、降压、调脂(主要是降低 LDL-C)、应用阿司匹林治疗等综合管理措施,以降低心血管疾病及微血管并发症反复发生和死亡的风险,但应依据分层管理的原则。

(二)对已出现严重糖尿病慢性并发症,推荐至相关专科治疗。

糖尿病的教育和管理

糖尿病是一种长期慢性疾病,患者日常行为和自我管理能力是糖尿病控制与否的关键之一,因此,糖尿病的控制不是传统意义上的治疗而是系统的管理。糖尿病自我管理教育可促进患者不断掌握疾病管理所需的知识和技能,结合不同糖尿病患者的需求、目标和生活经验,并受循证指导^[50]。接受糖尿病自我管理教育的患者,血糖控制优于未接受教育的患者,同时,拥有更积极的态度、科学的糖尿病知识和较好的糖尿病自我管理行为^[51-52]。

一、基本原则

糖尿病治疗的近期目标是通过控制高血糖和代谢紊乱

要点提示

- 糖尿病患者均应接受糖尿病自我管理教育,以掌握自我管理所需的知识和技能(B)
- 糖尿病自我管理教育应以患者为中心,尊重和响应患者的个人爱好、需求和价值观,并以此来指导临床决策(A)
- 糖尿病自我管理教育和支持可改善临床结局和减少花费(B)
- 医护人员应在最佳时机为糖尿病患者提供尽可能个体化的糖尿病自我管理教育(B)
- 采用接受过规范化培训的糖尿病教育者为患者提供糖尿病自我管理教育(B)

来消除糖尿病症状和防止出现急性代谢并发症,糖尿病治疗的远期目标是通过良好的代谢控制达到预防慢性并发症、提高患者生活质量和延长寿命的目的。为了达到这一目标,应建立完善的糖尿病教育和管理体系,主要推荐如下^[53-55]。

1. 糖尿病患者在诊断后,应接受糖尿病自我管理教育,掌握相关知识和技能,并且不断学习。

2. 糖尿病自我管理教育和支持应以患者为中心,尊重和响应患者的个人爱好、需求和价值观,以此指导临床决策。

3. 糖尿病自我管理教育是患者的必修教育课,该课程应包含延迟和预防 2 型糖尿病的内容,并注重个体化。

4. 糖尿病自我管理教育和支持可改善临床结局和减少花费。

5. 当提供糖尿病自我管理教育和支持时,健康教育提供者应该考虑治疗负担和患者自我管理的自我效能和社会与家庭支持的程度。

6. 医护人员应在最佳时机为糖尿病患者提供尽可能全面的糖尿病自我管理教育。

7. 在规范化的专科糖尿病教育护士培养基础上,为患者提供糖尿病自我管理教育。

二、教育和管理的目标

每位糖尿病患者一旦确诊即应接受糖尿病教育,教育的目标是使患者充分认识糖尿病并掌握糖尿病的自我管理能力。糖尿病自我管理教育的总体目标是支持决策制定、自我管理行为、问题解决和与医疗团队积极合作,最终改善临床结局、健康状况和生活质量^[56]。

三、教育和管理的形式

糖尿病自我管理教育可以是集体教育,如大课堂式、小组式,也可以是个体教育。内容包括饮食、运动、血糖监测和自我管理能力的指导,小组式或个体化形式的针对性更强。糖尿病自我管理教育的方式包括个体教育、集体教育、个体和集体教育相结合、远程教育^[56]。

集体教育:包括小组教育和大课堂教育。小组教

育指糖尿病教育者针对多个患者的共同问题同时与他们沟通并给予指导,每次教育时间 1 h 左右,患者人数 10~15 人为佳。大课堂教育^[57]指以课堂授课的形式由医学专家或糖尿病专业护士为患者讲解糖尿病相关知识,每次课时 1.5 h 左右,患者人数在 50~200 人不等,主要针对对糖尿病缺乏认识的患者以及糖尿病高危人群。

个体教育:指糖尿病教育者与患者进行一对一的沟通和指导,适合一些需要重复练习的技巧学习,如自我注射胰岛素、自我血糖监测(SMBG)。在健康教育目标制定时重视患者的参与,在方案实施过程中,细化行为改变的目标,重视患者的回馈,以随时对方案做出调整^[57]。

远程教育:可通过手机或互联网传播糖尿病自我管理健康教育相关资讯^[56,58]。

根据患者需求和不同的具体教育目标以及资源条件,可采取多种形式的教育。包括演讲、讨论、示教与反示教、场景模拟、角色扮演、电话咨询、联谊活动、媒体宣传等^[57]。

糖尿病的教育和指导应该是长期和及时的,特别是当血糖控制较差、需调整治疗方案时,或因出现并发症需进行胰岛素治疗时,必须给以具体的教育和指导。而且教育应尽可能标准化和结构化,并结合各地条件做到“因地制宜”。

四、教育管理的流程和框架

应包含对教育对象的基本评估,确定需解决的问题,制定有针对性的目标及计划、实施的方案以及效果评价。

(1)评估:资料收集,包括病情、知识、行为、心理;

(2)发现问题:找出患者在知识和行为上主要存在的问题;

(3)制定目标:确定经教育后患者在知识和行为上所能达到的目标;

(4)列出计划:根据患者情况(初诊、随诊),体现个体化和可行性;

(5)实施:采用具体教育方法和技巧对患者进行教育;

(6)效果评价:反馈频度、内容,制定下一步教育方案^[57]。

五、自我管理教育和支持的实施

1. 自我管理教育和支持者,强调多学科团队

每个糖尿病管理单位应有一名受过专门培训的糖尿病教育护士,设专职糖尿病教育者的岗位,以保证教育的质量。最好的糖尿病管理模式是团队式管理。糖尿病管理团队的基本成员应包括:执业医师[普通医师和(或)专科医师]、糖尿病教员(教育护士)、营养师、运动康复师、患者及其家属。

2. 自我管理教育和支持者的关键时间点

(1)诊断时;

(2)每年的教育、营养和情感需求的评估时;

(3)出现新问题(健康状况、身体缺陷、情感因素或基本生活需要),影响自我管理时;

(4)需要过渡护理时^[52]。

3. 自我管理教育和支持的有效评估

逐步建立定期随访和评估系统,以确保所有患者都能

进行咨询并得到及时的正确指导。

六、糖尿病教育的基本内容

(1)糖尿病的自然进程;

(2)糖尿病的临床表现;

(3)糖尿病的危害及如何防治急慢性并发症;

(4)个体化的治疗目标;

(5)个体化的生活方式干预措施和饮食计划;

(6)规律运动和运动处方;

(7)饮食、运动、口服药、胰岛素治疗及规范的胰岛素注射技术;

(8)SMBG 和尿糖监测(当血糖监测无法实施时),血糖测定结果的意义和应采取的干预措施;

(9)SMBG、尿糖监测和胰岛素注射等具体操作技巧;

(10)口腔护理、足部护理、皮肤护理的具体技巧;

(11)特殊情况应对措施(如疾病、低血糖、应激和手术);

(12)糖尿病妇女受孕必须做到有计划,并全程监护;

(13)糖尿病患者的社会心理适应;

(14)糖尿病自我管理的重要性。

血糖监测

要点提示

- 血糖监测是糖尿病管理中的重要组成部分,其结果有助于评估糖尿病患者糖代谢紊乱的程度,制定合理的降糖方案,反映降糖治疗的效果并指导治疗方案的调整(A)

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(CGM)、HbA_{1c}和糖化白蛋白(GA)的检测等。其中毛细血管血糖监测包括患者 SMBG 及在医院内进行的床边快速血糖检测。

一、毛细血管血糖监测

SMBG 是糖尿病综合管理和教育的组成部分,建议所有糖尿病患者均需进行 SMBG。SMBG 的频率应根据患者病情的实际需要来决定,兼顾有效性和便利性。例如每天轮换进行餐前和餐后 2 h 的配对血糖监测,能够改善患者的 HbA_{1c}水平,且不影响生活质量^[59-60]。具体原则如下:

(1)因血糖控制非常差或病情危重而住院治疗者应每天监测 4~7 次血糖或根据治疗需要监测血糖;

(2)采用生活方式干预控制糖尿病的患者,可根据需要有针对性地通过血糖监测了解饮食控制和运动对血糖的影响来调整饮食和运动;

(3)使用口服降糖药者可每周监测 2~4 次空腹或餐后 2 h 血糖;

(4)使用胰岛素治疗者可根据胰岛素治疗方案进行相应的血糖监测:使用基础胰岛素的患者应监测空腹血糖,根据空腹血糖调整睡前胰岛素的剂量;使用预混胰岛素者应

监测空腹和晚餐前血糖,根据空腹血糖调整晚餐前胰岛素剂量,根据晚餐前血糖调整早餐前胰岛素剂量,空腹血糖达标后,注意监测餐后血糖以优化治疗方案;

(5)特殊人群(围手术期患者、低血糖高危人群、危重症患者、老年患者、1 型糖尿病、GDM 等)的监测,应遵循以上血糖监测的基本原则,实行个体化的监测方案。

二、HbA_{1c}

HbA_{1c}在临床上已作为评估长期血糖控制状况的金标准,也是临床决定是否需要调整治疗的重要依据。标准的 HbA_{1c}检测方法的正常参考值为 4%~6%,在治疗之初建议每 3 个月检测 1 次,一旦达到治疗目标可每 6 个月检查一次。对于患有贫血和血红蛋白异常疾病的患者,HbA_{1c}的检测结果是不可靠的。HbA_{1c}测定所采用的方法应可以溯源到 DCCT 实验中曾使用过的 HbA_{1c}检测方法。

三、GA

GA 能反映糖尿病患者检测前 2~3 周的平均血糖水平,其正常参考值为 11%~17%^[61-62]。GA 对短期内血糖变化比 HbA_{1c}敏感,是评价患者短期糖代谢控制情况的良好指标,尤其是对于糖尿病患者治疗方案调整后的疗效评价。此外,GA 可用于糖尿病筛查^[63],并辅助鉴别急性应激如外伤、感染等所导致的应激性高血糖。对于患有肾病综合征、肝硬化等影响白蛋白更新速度的疾病的患者,GA 的检测结果是不可靠的。

四、CGM

CGM 是指通过葡萄糖传感器监测皮下组织间液的葡萄糖浓度变化的技术,可以提供更全面的血糖信息,了解血糖波动的特点,为糖尿病个体化治疗提供依据。回顾性 CGM 系统的适应证为:

- (1)1 型糖尿病;
- (2)需要胰岛素强化治疗的 2 型糖尿病患者;
- (3)在 SMBG 指导下使用降糖治疗的 2 型糖尿病患者,仍出现下列情况之一:①无法解释的严重低血糖或反复低血糖,无症状性低血糖、夜间低血糖;②无法解释的高血糖,特别是空腹高血糖;③血糖波动大;④出于对低血糖的恐惧,刻意保持高血糖状态的患者;
- (4)GDM 或糖尿病合并妊娠;

(5)患者教育。在合适的情况下,回顾性 CGM 还可用于评估临床研究结果^[64-67]。实时 CGM 系统的适应证为: HbA_{1c}<7%的儿童和青少年 1 型糖尿病患者;HbA_{1c}≥7%的儿童和青少年 1 型糖尿病患者中,有能力每日使用和操作仪器者;有能力接近每日使用的成人 1 型糖尿病患者;非重症监护室使用胰岛素治疗的住院 2 型糖尿病患者^[68];围手术期 2 型糖尿病患者等。

中国 20~69 岁人群 CGM 正常参考值范围见表 6^[69-70]。同时,24 h 平均葡萄糖(24hMG)值与 HbA_{1c}具有良好的相关性,可进行相互转化,24hMG=1.198×HbA_{1c}-0.582。其中 HbA_{1c}为 6.0%、6.5%及 7.0%时,对应的 CGM 的 24hMG 分别

表 6 中国成年人持续葡萄糖监测的正常参考值(以 24 h 计算)

参数类型	参数名称	正常参考值
葡萄糖水平	平均葡萄糖水平	< 6.6 mmol/L
	≥ 7.8 mmol/L 的比例及时间	< 17% (4 h)
	≤ 3.9 mmol/L 的比例及时间	< 12% (3 h)
葡萄糖波动	葡萄糖水平标准差(SD)	< 1.4 mmol/L

为 6.6、7.2 和 7.8 mmol/L^[71]。此外,推荐采用“三步法”标准分析模式解读 CGM 图谱及数据,对于 3 d 的监测结果,建议第一步分析夜间血糖,第二步看餐前血糖,第三步看餐后血糖;每个步骤先观察低血糖、后看高血糖,并找到具体的原因以指导调整治疗方案。对于 14 d 的监测结果,建议第一步看达标时间,第二步看血糖波动,第三步看低血糖风险。

2 型糖尿病综合控制目标和高血糖的治疗路径

要点提示

- 对大多数非妊娠成年 2 型糖尿病患者,合理的 HbA_{1c}控制目标为<7%(A);血压<130/80 mmHg; LDL-C<2.6 mmol/L(未合并动脉粥样硬化性心血管疾病),或<1.8 mmol/L(合并动脉粥样硬化性心血管疾病);BMI<24.0 kg/m²
- 更严格的 HbA_{1c}控制目标(如<6.5%,甚或尽可能接近正常)适合于病程较短、预期寿命较长、无并发症、未合并心血管疾病的 2 型糖尿病患者,其前提是无低血糖或其他不良反应(B)
- 相对宽松的 HbA_{1c}目标(如<8.0%)更适合于有严重低血糖史、预期寿命较短、有显著的微血管或大血管并发症(B)
- 生活方式干预是 2 型糖尿病的基础治疗措施,应贯穿于糖尿病治疗的始终。单纯生活方式不能使血糖控制达标时,应开始药物治疗(A)
- 2 型糖尿病药物治疗的首选是二甲双胍。若无禁忌证,二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中(A)
- 一种口服药治疗而血糖仍不达标者,采用二种,甚至三种不同作用机制的药物联合治疗。如血糖仍不达标,则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗(A)

2 型糖尿病患者常合并代谢综合征的一个或多个组分的临床表现,如高血压、血脂异常、肥胖症等。伴随着血糖、血压、血脂等水平的升高及体重的增加,2 型糖尿病并发症的发生风险、发展速度及其危害等将显著增加。因而,对 2 型糖尿病基于循证医学证据的科学、合理的治疗策略应该是综合性的,包括降血糖、

降血压、调节血脂、抗血小板、控制体重和改善生活方式等治疗措施。降糖治疗包括控制饮食、合理运动、血糖监测、糖尿病教育和应用降糖药物等综合性治疗措施^[49,72-74]。

一、2 型糖尿病的综合控制目标^[72-73,75]

2 型糖尿病理想的综合控制目标视患者的年龄、合并症、并发症等不同而异(表 7)。治疗未能达标不应视为治疗失败,控制指标的任何改善对患者都将有益,将会降低相关危险因素引发并发症的风险,如 HbA_{1c} 水平的降低与糖尿病患者微血管并发症及神经病变的减少密切相关(图 1, HbA_{1c} 从 10% 降至 9% 对减低并发症发生风险的影响要大于其从 7% 降至 6%)。

表 7 中国 2 型糖尿病综合控制目标

指标	目标值
血糖(mmol/L)*	
空腹	4.4~7.0
非空腹	<10.0
糖化血红蛋白(%)	<7.0
血压(mmHg)	<130/80
总胆固醇(mmol/L)	<4.5
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	
男性	>1.0
女性	>1.3
甘油三酯(mmol/L)	<1.7
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	
未合并动脉粥样硬化性心血管疾病	<2.6
合并动脉粥样硬化性心血管疾病	<1.8
体质指数(kg/m ²)	<24.0

注:1 mmHg=0.133 kPa;*毛细血管血糖

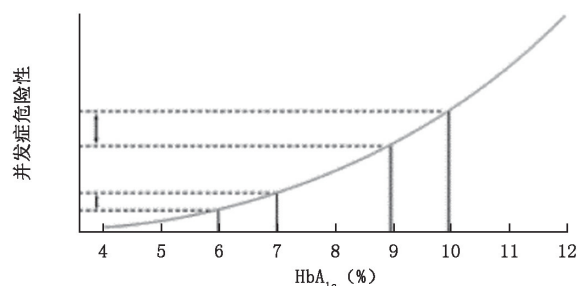


图 1 糖化血红蛋白(HbA_{1c})与并发症危险性关系

制定 2 型糖尿病患者综合调控目标的首要原则是个体化,应根据患者的年龄、病程、预期寿命、并发症或合并症病情严重程度等进行综合考虑。

HbA_{1c} 是反映长期血糖控制水平的主要指标之一。对大多数非妊娠成年 2 型糖尿病患者而言,合理的 HbA_{1c} 控制目标为 <7%。更严格的 HbA_{1c} 控制目标(如 <6.5%, 甚或尽可能接近正常)适合于病程较短、预期寿命较长、无并发症、未合并心血管疾病的 2 型糖尿病患者,其前提是

无低血糖或其他不良反应。相对宽松的 HbA_{1c} 目标(如 <8.0%)可能更适合于有严重低血糖史、预期寿命较短、有显著的微血管或大血管并发症,或有严重合并症、糖尿病病程很长,尽管进行了糖尿病自我管理教育、适当的血糖监测、接受有效剂量的多种降糖药物包括胰岛素治疗,仍很难达到常规治疗目标的患者。儿童、孕妇、住院和病情危重患者等特殊人群的控制标准参见相关章节。应该避免因过度放宽控制标准而出现急性高血糖症状或与其相关的并发症。在治疗调整中,可将 HbA_{1c} ≥ 7% 作为 2 型糖尿病启动临床治疗或需要调整治疗方案的重要判断标准。血糖控制应根据 SMBG 的结果以及 HbA_{1c} 水平综合判断。表 8 列举了 HbA_{1c} 浓度与平均血糖水平之间的关系。

表 8 糖化血红蛋白(HbA_{1c})与平均血糖关系对照表^[57]

HbA _{1c} (%)	平均血浆葡萄糖水平[mmol/L(mg/dl)]
6	7.0(126)
7	8.6(154)
8	10.2(183)
9	11.8(212)
10	13.4(240)
11	14.9(269)
12	16.5(298)

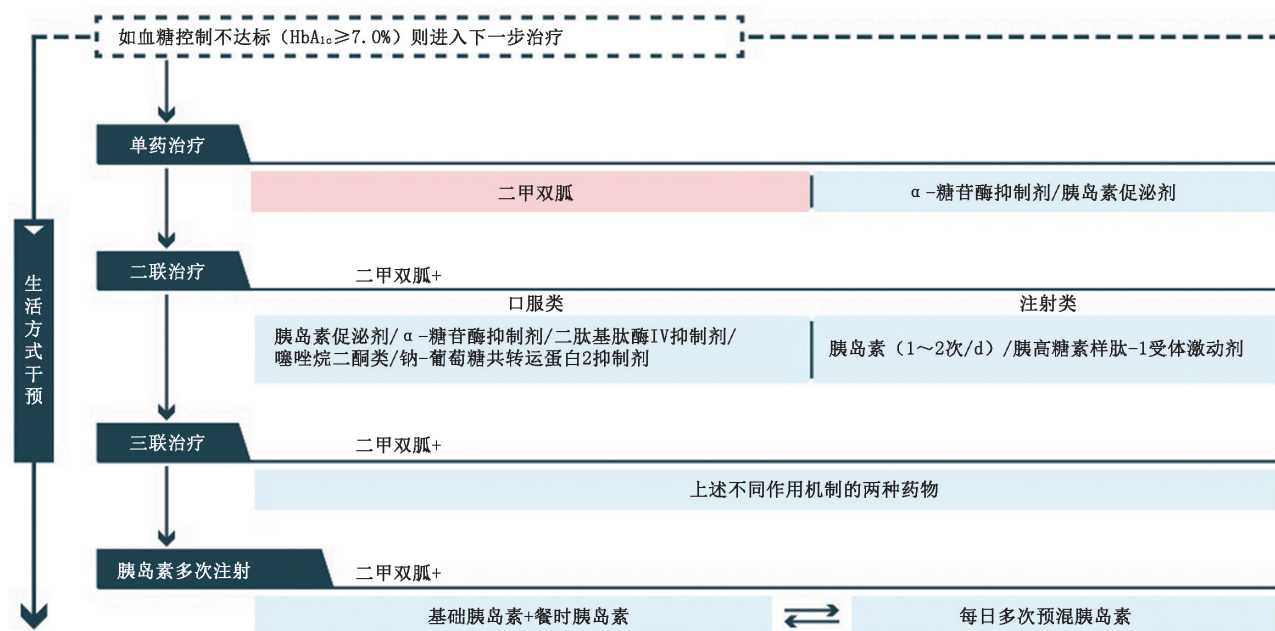
糖尿病合并高血压的情况临床常见。较年轻和病程较短的患者,可能不需要过多治疗就可以实现将血压降至 130/80 mmHg 以下。老年患者血压目标值可适当放宽至 150/90 mmHg。

二、2 型糖尿病高血糖控制的策略和治疗路径

2 型糖尿病是一种进展性的疾病,随着病程的进展,血糖有逐渐升高的趋势,控制高血糖的治疗强度也应随之加强,常需要多种手段的联合治疗。生活方式干预是 2 型糖尿病的基础治疗措施,应贯穿于糖尿病治疗的始终^[72-74,76]。如果单纯生活方式不能使血糖控制达标,应开始单药治疗,2 型糖尿病药物治疗的首选是二甲双胍。若无禁忌证,二甲双胍应一直保留在糖尿病的治疗方案中^[77-78]。不适合二甲双胍治疗者可选择 α-糖苷酶抑制剂或胰岛素促泌剂^[72]。如单独使用二甲双胍治疗而血糖仍未达标,则可进行二联治疗,加用胰岛素促泌剂^[40,79]、α-糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂、TZDs、SGLT2 抑制剂、胰岛素或 GLP-1 受体激动剂^[80-81]。三联治疗:上述不同机制的降糖药物可以三种药物联合使用。如三联治疗控制血糖仍不达标,则应将治疗方案调整为多次胰岛素治疗(基础胰岛素加餐时胰岛素或每日多次预混胰岛素)。采用多次胰岛素治疗时应停用胰岛素促泌剂。

2 型糖尿病高血糖治疗路径见图 2。

一日多次胰岛素注射见胰岛素章节。



注: HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; 二甲双胍为单药治疗的首选, 在胰岛素多次注射时, 对于肥胖患者可考虑加用二甲双胍; 本图是根据药物疗效和安全性、卫生经济学等方面的临床证据以及我国国情等因素权衡考虑后推荐的主要药物治疗路径

图2 2型糖尿病高血糖治疗简易路径

2型糖尿病的医学营养治疗

要点提示

- 2型糖尿病及糖尿病前期患者均需要接受个体化医学营养治疗, 由熟悉糖尿病治疗的营养师(医)师或综合管理团队(包括糖尿病教育者)指导下完成(A)
- 应在评估患者营养状况的前提下, 设定合理的营养治疗目标, 调整总能量的摄入, 合理、均衡分配各种营养素, 达到患者的代谢控制目标, 并尽可能满足个体饮食喜好(B)

医学营养治疗是糖尿病的基础治疗手段, 包括对患者进行个体化营养评估、营养诊断、制定相应营养干预计划, 并在一定时期内实施及监测。此治疗通过调整饮食总能量、饮食结构及餐次分配比例, 有利于血糖控制, 有助于维持理想体重并预防营养不良发生, 是糖尿病及其并发症的预防、治疗、自我管理以及教育的重要组成部分。

一、医学营养治疗的目标

参考美国糖尿病学会(ADA)2017膳食指南及中国糖尿病医学营养治疗指南(2015)的要求^[82-83], 确定糖尿病医学营养治疗的目标:

1. 维持健康体重: 超重/肥胖患者减重的目标是3~6个月减轻体重的5%~10%。消瘦者应通过合理的营养计划达到并长期维持理想体重。
2. 供给营养均衡的膳食, 满足患者对微量营养素的

需求。

3. 达到并维持理想的血糖水平, 降低 HbA_{1c} 水平。

4. 减少心血管疾病的危险因素, 包括控制血脂异常和高血压。

二、膳食营养因素

(一) 能量

1. 糖尿病前期或糖尿病患者应当接受个体化能量平衡计划, 目标是既要达到或维持理想体重, 又要满足不同情况下营养需求。

2. 超重或肥胖的糖尿病患者, 应减轻体重, 不推荐2型糖尿病患者长期接受极低能量(<800 kcal/d)的营养治疗。

(二) 脂肪

1. 膳食中由脂肪提供的能量应占总能量的20%~30%。
2. 饱和脂肪酸摄入量不应超过饮食总能量的7%, 尽量减少反式脂肪酸的摄入。单不饱和脂肪酸是较好的膳食脂肪来源, 在总脂肪摄入中的供能比宜达到10%~20%。多不饱和脂肪酸摄入不宜超过总能量摄入的10%, 适当增加富含n-3脂肪酸的摄入比例。

3. 参考中国居民膳食指南(2016), 应控制膳食中胆固醇的过多摄入^[84]。

(三) 碳水化合物

1. 膳食中碳水化合物所提供的能量应占总能量的50%~65%^[84]。对碳水化合物的数量、质量的体验是血糖控制的关键环节^[85]。

2. 低血糖指数食物有利于血糖控制, 但应同时考虑血糖负荷。

3. 糖尿病患者适量摄入糖醇和非营养性甜味剂是安全的。过多蔗糖分解后生成的果糖或添加过量果糖易致TG

合成增多,不利于脂肪代谢^[86]。

4. 定时定量进餐,尽量保持碳水化合物均匀分配。

5. 控制添加糖的摄入,不喝含糖饮料。

(四)蛋白质

1. 肾功能正常的糖尿病患者,蛋白质的摄入量可占供能比的 15%~20%,保证优质蛋白质比例超过三分之一。

2. 推荐蛋白摄入量约 $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,过高的蛋白摄入(如 $>1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)与蛋白尿升高、肾功能下降、心血管及死亡风险增加有关,低于 $0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的蛋白摄入并不能延缓糖尿病肾病进展,已开始透析患者蛋白摄入量可适当增加。蛋白质来源应以优质动物蛋白为主,必要时可补充复方 α -酮酸制剂。

3. 推荐摄入范围内,单纯增加蛋白质不易引起血糖升高,但可能增加胰岛素分泌反应。

(五)饮酒

1. 不推荐糖尿病患者饮酒。若饮酒应计算酒精中所含的总能量。

2. 女性一天饮酒的酒精量不超过 15 g,男性不超过 25 g (15 g 酒精相当于 350 ml 啤酒、150 ml 葡萄酒或 45 ml 蒸馏酒)。每周不超过 2 次。

3. 应警惕酒精可能诱发的低血糖,避免空腹饮酒。

(六)膳食纤维

豆类、富含纤维的谷物类(每份食物 $\geq 5 \text{ g}$ 纤维)、水果、蔬菜和全谷物食物均为膳食纤维的良好来源。提高膳食纤维摄入对健康有益。建议糖尿病患者达到膳食纤维每日推荐摄入量,即 10~14 g/1 000 kcal。

(七)钠

1. 食盐摄入量限制在每天 6 g 以内,每日钠摄入量不超过 2 000 mg,合并高血压患者更应严格限制摄入量^[87-88]。

2. 同时应限制摄入含钠高的调味品或食物,例如味精、酱油、调味酱、腌制品、盐浸等加工食品等。

(八)微量营养素

糖尿病患者容易缺乏 B 族维生素、维生素 C、维生素 D 以及铬、锌、硒、镁、铁、锰等多种微量营养素,可根据营养评估结果适量补充。长期服用二甲双胍者应预防维生素 B₁₂ 缺乏。不建议长期大量补充维生素 E、维生素 C 及胡萝卜素等具有抗氧化作用的制剂,其长期安全性仍待验证。

(九)膳食模式

不同的膳食干预模式要求在专业人员的指导下,结合患者的代谢目标和个人喜好(例如:风俗、文化、宗教、健康理念、经济状况等),设计个体化的饮食治疗方案。合理膳食模式指以谷类食物为主,高膳食纤维摄入、低盐低糖低脂肪摄入的多样化膳食模式。合理膳食可以降低 2 型糖尿病风险 20%^[89]。6 项大型队列研究和 21 项随机对照试验的 Meta 分析:每天摄入 48~80 g 全谷物,2 型糖尿病发病风险降低 26%^[90]。此外,Meta 分析多个国家研究的 43 万人群,高畜肉摄入增加 2 型糖尿病发生风险 20%^[91],因此,建议控制畜肉摄入量。同时监测血脂、肾功能以及营养状况的变化^[8,92-95]。

三、营养教育与管理

营养教育与管理有助于改善糖耐量,减低患者发展为糖尿病的风险,并有助于减少糖尿病患者慢性并发症的发生。应对糖尿病患者设立教育与管理的个体化目标与计划^[96]。

2 型糖尿病的运动治疗

要点提示

- 成年 2 型糖尿病患者每周至少 150 min 中等强度有氧运动(B)
- 成年 2 型糖尿病患者应增加日常身体活动,减少久坐时间(B)
- 血糖控制极差且伴有急性并发症或严重慢性并发症时,慎重运动治疗(B)

运动锻炼在 2 型糖尿病患者的综合管理中占重要地位。规律运动有助于控制血糖,减少心血管危险因素,减轻体重,提升幸福感,而且对糖尿病高危人群一级预防效果显著。流行病学研究结果显示:规律运动 8 周以上可将 2 型糖尿病患者 HbA_{1c} 降低 0.66%;坚持规律运动 12~14 年的糖尿病患者病死率显著降低。

2 型糖尿病患者运动时应遵循以下原则:

1. 运动治疗应在医师指导下进行。运动前要进行必要的评估,特别是心肺功能和运动功能的医学评估(如运动负荷试验等)。

2. 成年 2 型糖尿病患者每周至少 150 min(如每周运动 5 d,每次 30 min)中等强度(50%~70%最大心率,运动时有点用力,心跳和呼吸加快但不急促)的有氧运动。研究发现即使一次进行短时的体育运动(如 10 min),累计 30 min/d,也是有益的。

3. 中等强度的体育运动包括:快走、打太极拳、骑车、乒乓球、羽毛球和高尔夫球。较大强度运动包括快节奏舞蹈、有氧健身操、慢跑、游泳、骑车上坡、足球、篮球等^[97]。

4. 如无禁忌证,每周最好进行 2~3 次抗阻运动(两次锻炼间隔 $\geq 48 \text{ h}$)^[98],锻炼肌肉力量和耐力。锻炼部位应包括上肢、下肢、躯干等主要肌肉群,训练强度为中等。联合进行抗阻运动和有氧运动可获得更大程度的代谢改善。

5. 运动项目要与患者的年龄、病情及身体承受能力相适应,并定期评估,适时调整运动计划。记录运动日记,有助于提升运动依从性。运动前后要加强血糖监测,运动量大或激烈运动时应建议患者临时调整饮食及药物治疗方案,以免发生低血糖。

6. 养成健康的生活习惯。培养活跃的生活方式,如增加日常身体活动,减少静坐时间^[99-100],将有益的体育运动融入日常生活中。

7. 空腹血糖 $>16.7 \text{ mmol/L}$ 、反复低血糖或血糖波动较大、有 DKA 等急性代谢并发症、合并急性感染、增殖性视网

膜病变、严重肾病、严重心脑血管疾病(不稳定性心绞痛、严重心律失常、一过性脑缺血发作)等情况下禁忌运动,病情控制稳定后方可逐步恢复运动。

戒烟

吸烟有害健康。吸烟与肿瘤、糖尿病、糖尿病大血管病变、糖尿病微血管病变、过早死亡的风险增加相关。研究表明 2 型糖尿病患者戒烟有助于改善代谢指标、降低血压和白蛋白尿。应劝告每一位吸烟的糖尿病患者停止吸烟或停用烟草类制品,减少被动吸烟,对患者吸烟状况以及尼古丁依赖程度进行评估,提供咨询、戒烟热线、必要时加用药物等帮助戒烟。

高血糖的药物治疗

要点提示

- 生活方式干预是糖尿病治疗的基础,如血糖控制不达标($HbA_{1c} \geq 7.0\%$)则进入药物治疗(A)
- 二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂或胰岛素促泌剂可作为单药治疗的选择,其中二甲双胍是单药治疗的首选(A)
- 在单药治疗疗效欠佳时,可开始三联治疗、三联治疗或胰岛素多次注射(B)

一、口服降糖药物

高血糖的药物治疗多基于纠正导致人类血糖升高的两个主要病理生理改变——胰岛素抵抗和胰岛素分泌受损。根据作用效果的不同,口服降糖药可分为主要以促进胰岛素分泌为主要作用的药物(磺脲类、格列奈类、DPP-4 抑制剂)和通过其他机制降低血糖的药物(双胍类、TZDs、 α -糖苷酶抑制剂、SGLT2 抑制剂)。磺脲类和格列奈类直接刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素;DPP-4 抑制剂通过减少体内 GLP-1 的分解、增加 GLP-1 浓度从而促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素;双胍类的主要药理作用是减少肝脏葡萄糖的输出;TZDs 的主要药理作用为改善胰岛素抵抗; α -糖苷酶抑制剂的主要药理作用为延缓碳水化合物在肠道内的消化吸收。SGLT2 抑制剂的主要药理作用为通过减少肾小管对葡萄糖的重吸收来增加肾脏葡萄糖的排出。

糖尿病的医学营养治疗和运动治疗是控制 2 型糖尿病高血糖的基本措施。在饮食和运动不能使血糖控制达标时应及时采用药物治疗。

2 型糖尿病是一种进展性的疾病。在 2 型糖尿病的自然病程中,对外源性的血糖控制手段的依赖会逐渐增大。临床上常需要口服药物间及口服药与注射降糖药间(胰岛素、GLP-1 受体激动剂)的联合治疗。

(一)二甲双胍

目前临床上使用的双胍类药物主要是盐酸二甲双胍。

双胍类药物的主要药理作用是通过减少肝脏葡萄糖的输出和改善外周胰岛素抵抗而降低血糖。许多国家和国际组织制定的糖尿病诊治指南中均推荐二甲双胍作为 2 型糖尿病患者控制高血糖的一线用药和药物联合中的基本用药。对临床试验的系统评价显示,二甲双胍的降糖疗效(去除安慰剂效应后)为 HbA_{1c} 下降 $1.0\% \sim 1.5\%$,并可减轻体重^[101-103]。在我国 2 型糖尿病人群中开展的临床研究显示,二甲双胍可使 HbA_{1c} 下降 $0.7\% \sim 1.0\%$ ^[104-105]。在 $500 \sim 2\,000\text{ mg/d}$ 剂量范围之间,二甲双胍疗效呈现剂量依赖效应^[104,106],在低剂量二甲双胍治疗的基础上联合 DPP-4 抑制剂的疗效与将二甲双胍的剂量继续增加所获得的血糖改善程度和不良事件发生的比例相似^[107-108]。UKPDS 结果证明,二甲双胍还可减少肥胖的 2 型糖尿病患者心血管事件和死亡^[78]。在我国伴冠心病的 2 型糖尿病患者中开展的针对二甲双胍与磺脲类药物对再发心血管事件影响的临床随机分组对照试验结果显示,二甲双胍的治疗与主要心血管事件的显著下降相关^[109]。单独使用二甲双胍不导致低血糖,但二甲双胍与胰岛素或胰岛素促泌剂联合使用时可增加低血糖发生的风险。二甲双胍的主要不良反应为胃肠道反应。从小剂量开始并逐渐加量是减少其不良反应的有效方法。双胍类药物禁用于肾功能不全[血肌酐水平男性 $>132.6\text{ }\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dl),女性 $>123.8\text{ }\mu\text{mol/L}$ (1.4 mg/dl)或预估肾小球滤过率($eGFR$) $<45\text{ ml/min}$]^[110]、肝功能不全、严重感染、缺氧或接受大手术的患者。正在服用二甲双胍者当 $eGFR$ 在 $45 \sim 59\text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 之间时不需停用,可以适当减量继续使用。造影检查如使用碘化对比剂时,应暂时停用二甲双胍^[110]。二甲双胍与乳酸性酸中毒发生风险间的关系尚不确定^[111]。长期使用二甲双胍者应注意维生素 B12 缺乏的可能性。

(二)磺脲类药物

磺脲类药物属于胰岛素促泌剂,主要药理作用是通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素,增加体内的胰岛素水平而降低血糖。磺脲类药物可使 HbA_{1c} 降低 $1.0\% \sim 1.5\%$ (去除安慰剂效应后)^[112]。前瞻性、随机分组的临床研究结果显示,磺脲类药物的使用与糖尿病微血管病变和大血管病变发生的风险下降相关^[40,46,113]。目前我国上市的磺脲类药物主要为格列本脲、格列美脲、格列齐特、格列吡嗪和格列喹酮。磺脲类药物如果使用不当可导致低血糖,特别是在老年患者和肝、肾功能不全者;磺脲类药物还可导致体重增加。有肾功能轻度不全的患者,宜选择格列喹酮。消渴丸是含有格列本脲和多种中药成分的固定剂量复方制剂。消渴丸的降糖效果与格列本脲相当。与格列本脲相比,消渴丸低血糖发生的风险低,改善糖尿病相关中医证候的效果更显著^[114]。

(三)TZDs

TZDs 主要通过增加靶细胞对胰岛素作用的敏感性而降低血糖。目前我国上市的 TZDs 主要有罗格列酮和吡格列酮。在我国 2 型糖尿病患者中开展的临床研究结果显

示 TZDs 可使 HbA_{1c} 下降 0.7%~1.0% (去除安慰剂效应后)^[115-117]。

TZDs 单独使用时不导致低血糖,但与胰岛素或胰岛素促泌剂联合使用时可增加低血糖发生的风险。体重增加和水肿是 TZDs 的常见不良反应,这些不良反应在与胰岛素联合使用时表现更加明显。TZDs 的使用与骨折和心力衰竭风险增加相关^[118-119]。有心力衰竭(纽约心脏学会心功能分级 II 级以上)、活动性肝病或转氨酶升高超过正常上限 2.5 倍及严重骨质疏松和有骨折病史的患者应禁用本类药物。

(四)格列奈类药物

格列奈类药物为非磺脲类胰岛素促泌剂,我国上市的有瑞格列奈、那格列奈和米格列奈。此类药物主要通过刺激胰岛素的早时相分泌而降低餐后血糖,可将 HbA_{1c} 降低 0.5%~1.5%^[120]。此类药物需在餐前即刻服用,可单独使用或与其他降糖药联合应用(与磺脲类降糖药联合应用需谨慎)。在我国新诊断的 2 型糖尿病患者中,瑞格列奈与二甲双胍联合治疗较单用瑞格列奈可更显著地降低 HbA_{1c},但低血糖的风险显著增加^[121]。

格列奈类药物的常见不良反应是低血糖和体重增加,但低血糖的风险和程度较磺脲类药物轻。格列奈类药物可以在肾功能不全的患者中使用^[120]。

(五) α -糖苷酶抑制剂

α -糖苷酶抑制剂通过抑制碳水化合物在小肠上部的吸收而降低餐后血糖。适用于以碳水化合物为主要食物成分和餐后血糖升高的患者。国内上市的 α -糖苷酶抑制剂有阿卡波糖、伏格列波糖和米格列醇。在我国 2 型糖尿病患者开展的临床研究结果显示:

(1)在初诊的糖尿病患者中每天服用 300 mg 阿卡波糖的降糖疗效与每天服用 1 500 mg 二甲双胍的疗效相当;

(2)在初诊的糖尿病患者中阿卡波糖的降糖疗效与 DPP-4 抑制剂(维格列汀)相当;

(3)在二甲双胍治疗的基础上阿卡波糖的降糖疗效与 DPP-4 抑制剂(沙格列汀)相当。 α -糖苷酶抑制剂可与双胍类、磺脲类、TZDs 或胰岛素联合使用。在中国冠心病伴 IGT 的人群中的研究显示阿卡波糖能减少 IGT 向糖尿病转变的风险^[122-125]。

α -糖苷酶抑制剂的常见不良反应为胃肠道反应如腹胀、排气等。从小剂量开始,逐渐加量可减少不良反应。单独服用本类药物通常不会发生低血糖。用 α -糖苷酶抑制剂的患者如果出现低血糖,治疗时需使用葡萄糖或蜂蜜,而食用蔗糖或淀粉类食物纠正低血糖的效果差。

(六)DPP-4 抑制剂

DPP-4 抑制剂通过抑制 DPP-4 而减少 GLP-1 在体内的失活,使内源性 GLP-1 的水平升高。GLP-1 以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌,抑制胰高糖素分泌^[126]。目前在国内外上市的 DPP-4 抑制剂为西格列汀、沙格列汀、维格列汀、利格列汀和阿格列汀。在我国 2 型糖尿病患者中的临床研究结果显示 DPP-4 抑制剂的降糖疗效(减去安慰剂效

应后):可降低 HbA_{1c} 0.4%~0.9%^[104-105,126-140]。单独使用 DPP-4 抑制剂不增加低血糖发生的风险,DPP-4 抑制剂对体重的作用为中性或轻度增加^[126]。西格列汀、沙格列汀、阿格列汀不增加心血管病变发生风险^[141-143]。在 2 型糖尿病患者使用沙格列汀的心血管结果评估研究中观察到在具有心血管疾病高风险的患者中,沙格列汀的治疗与因心力衰竭而住院的风险增加相关^[142]。在有肾功能不全的患者中使用西格列汀、沙格列汀、阿格列汀和维格列汀时,应注意按照药物说明书来减少药物剂量。在有肝、肾功能不全的患者中使用利格列汀时不需要调整剂量^[126]。我国的研究显示在二甲双胍联合西格列汀的基础上加格列美脲、格列奇特缓释片、瑞格列奈或阿卡波糖后可以进一步降低 HbA_{1c}^[144]。

(七)SGLT2 抑制剂

SGLT2 抑制剂通过抑制肾脏肾小管中负责从尿液中重吸收葡萄糖的 SGLT2 降低肾糖阈,促进尿葡萄糖排泄,从而达到降低血液循环中葡萄糖水平的作用^[145-146]。SGLT2 抑制剂降低 HbA_{1c} 幅度大约为 0.5%~1.0%;减轻体重 1.5~3.5 kg,降低收缩压 3~5 mmHg。我国的研究与国际研究一致。SGLT2 抑制剂与其他口服降糖药物比较,其降糖疗效与二甲双胍相当。在具有心血管高危风险的 2 型糖尿病患者中应用 SGLT2 抑制剂恩格列净或卡格列净的临床研究结果显示,该药物可使主要心血管不良事件和肾脏事件复合终点发生发展的风险显著下降,心衰住院率显著下降^[81,147]。SGLT2 抑制剂单独使用时不增加低血糖发生的风险,联合胰岛素或磺脲类药物时,可增加低血糖发生风险。SGLT2 抑制剂在中度肾功能不全的患者可以减量使用。在重度肾功能不全患者中因降糖效果显著下降不建议使用。SGLT2 抑制剂的常见不良反应为生殖泌尿道感染,罕见的不良反应包括酮症酸中毒(主要发生在 1 型糖尿病患者)。可能的不良反应包括急性肾损伤(罕见)、骨折风险(罕见)和足趾截肢(见于卡格列净)^[81,146,148-150]。

目前在我国被批准临床使用的 SGLT2 抑制剂为达格列净、恩格列净和卡格列净。

二、GLP-1 受体激动剂

GLP-1 受体激动剂通过激动 GLP-1 受体而发挥降低血糖的作用。GLP-1 受体激动剂以葡萄糖浓度依赖的方式增强胰岛素分泌、抑制胰高糖素分泌,并能延缓胃排空,通过中枢性的食欲抑制来减少进食量^[151-153]。目前国内上市的 GLP-1 受体激动剂为艾塞那肽、利拉鲁肽、利司那肽和贝那鲁肽^[154-158],均需皮下注射。GLP-1 受体激动剂可有效降低血糖,并有显著降低体重和改善 TG、血压和体重的作用。单独使用 GLP-1 受体激动剂不明显增加低血糖发生的风险。GLP-1 受体激动剂可以单独使用或与其他降糖药联合使用。多项临床研究结果显示,在一种口服降糖药(二甲双胍、磺脲类)治疗失效后加用 GLP-1 受体激动剂有效。GLP-1 受体激动剂的常见不良反应为胃肠道症状(如恶心、呕吐等),主要见于初始治疗时,不良反应可随治疗时间延长逐渐减轻。

研究报道,利拉鲁肽、利司那肽和艾塞那肽在伴有心血管病史或心血管危险因素的二型糖尿病患者中应用,具有有益的作用及安全性^[80,159-160]。

三、胰岛素

要点提示

- 2型糖尿病患者在学习方式和口服降糖药联合治疗的基础上,若血糖仍未达到控制目标,应尽早(3个月)开始胰岛素治疗(A)
- 2型糖尿病患者的胰岛素起始治疗可以采用每日1~2次胰岛素(A)
- 胰岛素的多次注射可以采用每天2~4次或持续皮下胰岛素输注(CSI)方法(A)
- 对于HbA_{1c}≥9.0%或空腹血糖≥11.1 mmol/L同时伴明显高血糖症状的新诊断2型糖尿病患者可考虑实施短期(2周至3个月)胰岛素强化治疗(A)

(一)概述

胰岛素治疗是控制高血糖的重要手段。1型糖尿病患者需依赖胰岛素维持生命,也必须使用胰岛素控制高血糖,并降低糖尿病并发症的发生风险^[161]。2型糖尿病患者虽不需要胰岛素来维持生命,但当口服降糖药效果不佳或存在口服药使用禁忌时,仍需使用胰岛素,以控制高血糖,并减少糖尿病并发症的发生危险^[40,46-48,162-163]。在某些时候,尤其是病程较长时,胰岛素治疗可能是最主要的、甚至是必需的控制血糖措施。

医务人员和患者必须认识到,与口服药相比,胰岛素治疗涉及更多环节,如药物选择、治疗方案、注射装置、注射技术、SMBG、根据血糖监测结果所采取的行动等^[164-165]。与口服药治疗相比,胰岛素治疗需要医务人员与患者间更多的合作,并且需要患者掌握更多的自我管理技能。开始胰岛素治疗后应继续指导患者坚持饮食控制和运动,并加强对患者的教育和指导,鼓励和指导患者进行SMBG并掌握根据血糖监测结果来适当调节胰岛素剂量的技能,以控制高血糖并预防低血糖的发生。开始胰岛素治疗的患者均应通过接受有针对性的教育来掌握胰岛素治疗相关的自我管理技能,了解低血糖发生的危险因素、症状以及掌握自救措施。

根据来源和化学结构的不同,胰岛素可分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物。根据作用特点的差异,胰岛素又可分为超短效胰岛素类似物、常规(短效)胰岛素、中效胰岛素(NPH)、长效胰岛素、长效胰岛素类似物、预混胰岛素和预混胰岛素类似物。胰岛素类似物与人胰岛素相比控制血糖的效能相似,但在减少低血糖发生风险方面胰岛素类似物优于人胰岛素。

(二)胰岛素的起始治疗

1. 1型糖尿病患者在发病时就需要胰岛素治疗,且需终

身胰岛素替代治疗^[161]。

2. 新发2型糖尿病患者如有明显的高血糖症状、发生酮症或酮症酸中毒,可首选胰岛素治疗。待血糖得到良好控制和症状得到显著缓解后再根据病情确定后续的治疗方案。

3. 新诊断糖尿病患者分型困难,与1型糖尿病难以鉴别时,可首选胰岛素治疗。待血糖得到良好控制、症状得到显著缓解、确定分型后再根据分型和具体病情制定后续的治疗方案。

4. 2型糖尿病患者在生活方式和口服降糖药治疗的基础上,若血糖仍未达到控制目标,即可开始口服降糖药和起始胰岛素的联合治疗^[72]。

5. 在糖尿病病程中(包括新诊断的2型糖尿病),出现无明显诱因的体重显著下降时,应该尽早使用胰岛素治疗。

6. 根据患者具体情况,可选用基础胰岛素或预混胰岛素起始胰岛素治疗。

(1)胰岛素的起始治疗中基础胰岛素的使用^[166-167]:①基础胰岛素包括中效人胰岛素和长效胰岛素类似物。当仅使用基础胰岛素治疗时,保留原有各种口服降糖药物,不必停用胰岛素促泌剂。②使用方法:继续口服降糖药治疗,联合中效人胰岛素或长效胰岛素类似物睡前注射。起始剂量为0.1~0.3 U·kg⁻¹·d⁻¹。根据患者空腹血糖水平调整胰岛素用量,通常每3~5天调整1次,根据血糖水平每次调整1~4 U直至空腹血糖达标。③如3个月空腹血糖控制理想但HbA_{1c}不达标,应考虑调整胰岛素治疗方案。

(2)预混胰岛素的使用^[168-170]:①预混胰岛素包括预混人胰岛素和预混胰岛素类似物。根据患者的血糖水平,可选择每日1~2次的注射方案。当HbA_{1c}比较高时,使用每日2次注射方案。②每日1次预混胰岛素:起始的胰岛素剂量一般为0.2 U·kg⁻¹·d⁻¹,晚餐前注射。根据患者空腹血糖水平调整胰岛素用量,通常每3~5天调整1次,根据血糖水平每次调整1~4 U直至空腹血糖达标。③每日2次预混胰岛素:起始的胰岛素剂量一般为0.2~0.4 U·kg⁻¹·d⁻¹,按1:1的比例分配到早餐前和晚餐前。根据空腹血糖和晚餐前血糖分别调整早餐前和晚餐前的胰岛素用量,每3~5天调整1次,根据血糖水平每次调整的剂量为1~4 U,直到血糖达标。④1型糖尿病在蜜月期阶段,可短期使用预混胰岛素每日2~3次注射。预混胰岛素不宜用于1型糖尿病的长期血糖控制。

(三)胰岛素的多次治疗^[171-178]

1. 多次皮下注射胰岛素

在胰岛素起始治疗的基础上,经过充分的剂量调整,如患者的血糖水平仍未达标或出现反复的低血糖,需进一步优化治疗方案。可以采用餐时+基础胰岛素(2~4次/d)或每日2~3次预混胰岛素进行胰岛素强化治疗。使用方法如下:

(1)餐时+基础胰岛素:根据睡前和餐前血糖的水平分别调整睡前和餐前胰岛素用量,每3~5天调整1次,根据血

糖水平每次调整的剂量为 1~4 U,直至血糖达标。

开始使用餐时+基础胰岛素方案时,可在基础胰岛素的基础上采用仅在一餐前(如主餐)加用餐时胰岛素的方案。之后根据血糖的控制情况决定是否在其他餐前加用餐时胰岛素。

(2)每日 2~3 次预混胰岛素(预混人胰岛素每日 2 次,预混胰岛素类似物每日 2~3 次):根据睡前和三餐前血糖水平进行胰岛素剂量调整,每 3~5 天调整 1 次,直到血糖达标。

研究证明在 2 型糖尿病患者采用餐时+基础胰岛素(4 次/d)与每日 3 次预混胰岛素类似物进行治疗时,降低 HbA_{1c} 的效能、低血糖发生率、胰岛素总剂量和对体重的影响在两组间无明显差别^[174]。

2. 持续皮下胰岛素输注(CSII)

CSII 是胰岛素强化治疗的一种形式,需要使用胰岛素泵来实施治疗。经 CSII 输入的胰岛素在体内的药代动力学特征更接近生理性胰岛素分泌模式。与多次皮下注射胰岛素的强化胰岛素治疗方法相比,CSII 治疗与低血糖发生的风险减少相关。在胰岛素泵中只能使用短效胰岛素或速效胰岛素类似物。

CSII 的主要适用人群有:1 型糖尿病患者、计划受孕和已孕的糖尿病妇女或需要胰岛素治疗的 GDM 患者、需要胰岛素强化治疗的 2 型糖尿病患者。

3. 短期胰岛素强化治疗方案^[179-183]:对于 HbA_{1c}≥9.0%或空腹血糖≥11.1 mmol/L 伴明显高血糖症状的新诊断 2 型糖尿病患者可实施短期胰岛素强化治疗,治疗时间在 2 周至 3 个月为宜,治疗目标为空腹血糖 4.4~7.0 mmol/L,非空腹血糖<10.0 mmol/L,可暂时不以 HbA_{1c} 达标作为治疗目标。胰岛素强化治疗时应同时对患者进行医学营养及运动治疗,并加强对糖尿病患者的教育。胰岛素强化治疗方案包括基础-餐食胰岛素治疗方案(多次皮下注射胰岛素或 CSII)或预混胰岛素每天注射 2 或 3 次的方案。具体使用方法如下。

(1)多次皮下注射胰岛素:基础+餐时胰岛素每日 1~3

次注射。血糖监测方案需每周至少 3 d,每天 3~4 点血糖监测。根据睡前和三餐前血糖水平分别调整睡前和三餐前的胰岛素用量,每 3~5 天调整 1 次,根据血糖水平每次调整的剂量为 1~4 U,直到血糖达标。

(2)每日 2~3 次预混胰岛素(预混人胰岛素每日 2 次,预混胰岛素类似物每日 2~3 次):血糖监测方案需每周至少 3 d,每天 3~4 点血糖监测。根据睡前和餐前血糖水平进行胰岛素剂量调整,每 3~5 天调整 1 次,根据血糖水平每次调整的剂量为 1~4 U,直到血糖达标。

(3)CSII:血糖监测方案需每周至少 3 d,每天 5~7 点血糖监测。根据血糖水平调整剂量直至血糖达标。

对于短期胰岛素强化治疗未能诱导缓解的患者,是否继续使用胰岛素治疗或改用其他药物治疗,应由糖尿病专科医师根据患者的具体情况来确定。对治疗达标且临床缓解者,可定期(如 3 个月)随访监测;当血糖再次升高,即:空腹血糖≥7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖≥10.0 mmol/L 的患者重新起始药物治疗。

(四)特殊情况下胰岛素的应用

围手术期、感染、妊娠(见相关章节)。

(五)胰岛素注射装置和注射技术^[164]

患者可根据个人需要和经济状况选择胰岛素注射装置[胰岛素注射笔(胰岛素笔或特充装置)、胰岛素注射器或胰岛素泵]。

胰岛素注射装置的合理选择和正确的胰岛素注射技术是保证胰岛素治疗效果的重要环节。接受胰岛素治疗的患者应接受与胰岛素注射相关的教育,以掌握正确的胰岛素注射技术。

胰岛素注射技术相关的教育内容包括:胰岛素治疗方案、注射装置的选择及管理、注射部位的选择、护理及自我检查、正确的注射技术(包括注射部位的轮换、注射角度及捏皮的合理运用)、注射相关并发症及其预防、选择长度合适的针头、针头使用后的安全处置。

2 型糖尿病胰岛素治疗路径见图 3。

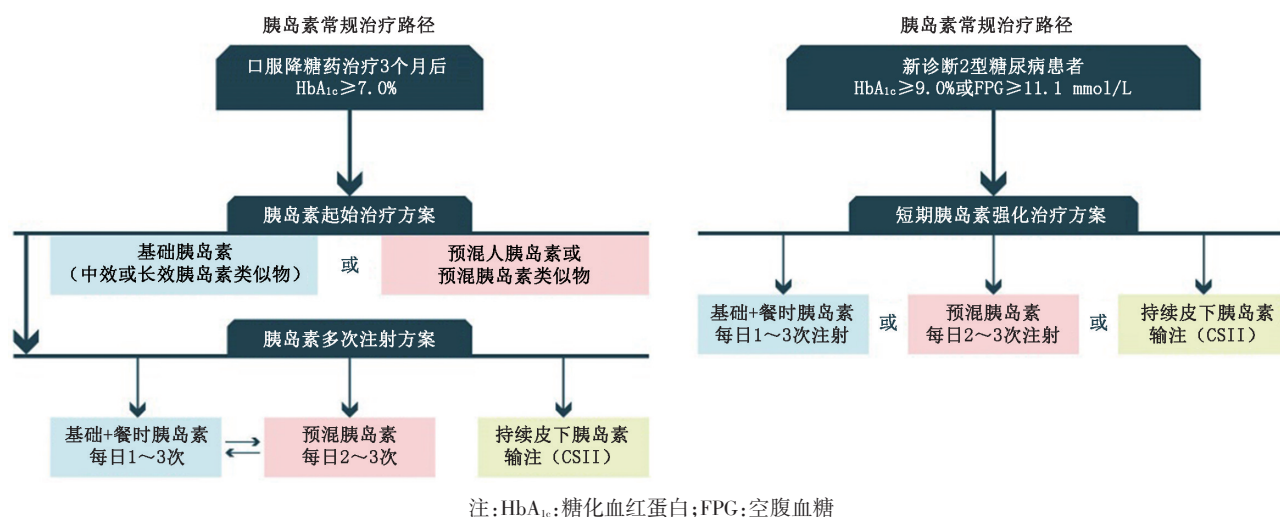


图3 2型糖尿病胰岛素治疗路径

2 型糖尿病的代谢手术治疗

要点提示

- 肥胖的成人 2 型糖尿病尽量通过生活方式及药物治疗,血糖仍然控制不佳者建议代谢手术治疗(B)
- 代谢手术需要多学科共同协作,进行术前、术中及术后的全程管理(C)
- 手术后患者应定期监测微量营养素和评估营养状态(C)

肥胖是 2 型糖尿病的常见伴发症。肥胖与 2 型糖尿病发病以及心血管病变发生的风险增加显著相关^[184]。尽管肥胖伴 2 型糖尿病的非手术减重疗法如控制饮食、运动、药物治疗能在短期内改善血糖和其他代谢指标,但在有些患者中,这些措施对长期减重及维持血糖良好控制的效果并不理想。此外,有些降糖药物(如磺脲类、格列奈类、TZDs 和胰岛素)会增加体重。

临床证据显示,减重手术治疗可明显改善肥胖伴 2 型糖尿病患者的血糖控制,甚至可使一些糖尿病患者的糖尿病“缓解”。来自国内的报道显示,手术 1 年后糖尿病缓解率可达 73.5%^[185]。有多项临床证据表明,与强化生活方式干预和降糖药物治疗相比,手术能更有效地减轻体重和改善血糖,同时可使血脂、血压等代谢指标得到全面控制,因此,减重手术已更名为代谢手术。代谢手术尚能显著降低糖尿病大血管及微血管并发症的发生风险,明显改善肥胖相关疾病^[186-190]。此外,非糖尿病肥胖患者在接受手术治疗后发生糖尿病的风险也显著下降。2009 年 ADA 在 2 型糖尿病治疗指南中正式将代谢手术列为治疗肥胖伴 2 型糖尿病的措施之一。2011 年,国际糖尿病联盟也发表立场声明,正式承认代谢手术可作为治疗伴有肥胖的 2 型糖尿病的方法。2011 年, CDS 和中华医学会外科学分会也就代谢手术治疗 2 型糖尿病达成共识^[191],认可代谢手术是治疗伴有肥胖 2 型糖尿病的手段之一,并鼓励内外科合作共同管理接受代谢手术的 2 型糖尿病患者^[192]。2016 年,国际糖尿病组织发布联合声明,代谢手术首次被纳入 2 型糖尿病的临床治疗路径^[193]。

一、代谢手术的适应证

年龄在 18~60 岁,一般状况较好,手术风险较低,经生活方式干预和各种药物治疗难以控制的 2 型糖尿病($HbA_{1c} > 7.0\%$)或伴发疾病并符合以下条件的 2 型糖尿病患者,可考虑代谢手术治疗^[194]。

1. 可选适应证: $BMI \geq 32.5 \text{ kg/m}^2$, 有或无合并症的 2 型糖尿病,可行代谢手术^[195]。
2. 慎选适应证: $27.5 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 32.5 \text{ kg/m}^2$ 且有 2 型糖尿病,尤其存在其他心血管风险因素时,可慎重选择代谢手术^[196]。
3. 暂不推荐: $25.0 \text{ kg/m}^2 \leq BMI < 27.5 \text{ kg/m}^2$, 如果合并 2 型糖尿病,并有中心型肥胖(腰围男性 $\geq 90 \text{ cm}$, 女性 $\geq 85 \text{ cm}$),

且至少有额外的下述 2 条代谢综合征组分: 高 TG、低 HDL-C、高血压。手术应在患者知情同意情况下,严格按研究方案进行。这些手术的性质应被视为纯粹的临床研究,且事先应有医学伦理委员会批准;目前证据不足,暂不推荐为临床常规治疗方法。

二、代谢手术的禁忌证^[193]

1. 滥用药物、酒精成瘾、患有难以控制的精神疾病患者,以及对代谢手术的风险、益处、预期后果缺乏理解能力的患者。

2. 1 型糖尿病的患者。

3. 胰岛 β 细胞功能已明显衰竭的 2 型糖尿病患者。

4. 外科手术禁忌者。

5. $BMI < 25 \text{ kg/m}^2$ 。

6. GDM 及其他特殊类型的糖尿病。

三、代谢手术的疗效判定

术后仅用生活方式治疗可使 $HbA_{1c} \leq 6.5\%$, 空腹血糖 $\leq 5.6 \text{ mmol/L}$, 可视为 2 型糖尿病已缓解^[197]。

四、代谢手术的术式与选择

推荐通过腹腔镜手术,手术方式主要有 4 种:

1. 袖状胃切除术: 需要切除约 80% 的胃, 留下“袖管”样的长管状胃通道, 限制食物摄取, 去除胃部抗肠促胰素物质, 2 年内减重 60%~70%, 2 型糖尿病的缓解率为 70%。手术不改变人体消化道结构, 不产生营养物质缺乏, 手术操作相对简单, 术后并发症较少, 并发症及再次手术率是所有代谢手术中最低的。目前认为, 此手术是中重度肥胖伴 2 型糖尿病的首选术式。袖状胃切除术后, 还可根据效果转化为 2 期胃旁路术^[198]。

2. 胃旁路术: 这一手术旷置了远端胃大部、十二指肠和部分空肠, 既限制胃容量又减少营养吸收, 使肠-胰岛轴功能恢复正常。随访 5 年, 2 型糖尿病缓解率 83%。操作较为复杂, 创伤大, 并发症发生率高, 术后需要营养物质监测与补充。用于 2 型糖尿病病程相对较长需要减重更多的患者^[199-200]。

3. 可调节胃束带术: 属限制性手术, 将环形束带固定于胃体上部形成近端胃小囊, 并将出口直径限制在 12 mm, 在束带近胃壁侧装有环形水囊, 并与置于腹部皮下的注水装置相连。术后通过注水或放水调节出口内径。早期饮食教育至关重要, 防止胃小囊扩张。术后 2 年 2 型糖尿病缓解率 60%。此种术式再手术率和复发率较高, 目前临床上已很少使用。

4. 胆胰旁路术: 虽然减重效果好, 2 型糖尿病缓解率可达 95%, 但手术操作极为复杂, 并发症和死亡率均较高, 容易出现维生素、微量元素营养物质, 特别是蛋白质缺乏, 术后必须严格监控营养代谢紊乱状况, 并予以补充。对于 $BMI \geq 50 \text{ kg/m}^2$ 的严重肥胖伴 2 型糖尿病患者可以考虑选择此种术式^[197]。目前临床上较少使用。

五、代谢手术的风险

手术治疗肥胖症伴 2 型糖尿病有一定的短期和长期风

险,该治疗方法的长期有效性和安全性,特别是在我国人群中的有效性和安全性尚有待评估。多项 Meta 分析显示,胃旁路术后 30 d 死亡率为 0.3%~0.5%,90 d 死亡率为 0.35%。可调节胃束带术的死亡率为 0.1%。深静脉血栓形成和肺栓塞是手术引起死亡的重要原因。术后并发症还包括出血、吻合口瘘、消化道梗阻、溃疡等。远期并发症包括营养缺乏、胆石症、内疝形成等。建议卫生行政主管部门设立该类手术的资格准入制度,以保证手术的有效性和安全性。我国应进行手术治疗与药物治疗的随机对照研究,特别是以并发症为终点的前瞻性研究。多达 50% 的代谢手术最初糖尿病缓解,而之后报告复发,这种暂时缓解的分界点尚不明确^[200]。

六、代谢手术的管理

代谢手术的综合管理应由内分泌科和外科医师合作完成^[201-203]。

1. 术前筛选及评估:由具有内分泌专业知识的内科医师对于内科治疗效果不佳的糖尿病患者进行筛选,并对具有代谢手术适应证的患者进行术前评估。术前准备评估六要素:

(1)明确诊断与评估:肥胖病因、体重与 BMI、减重病史、肥胖相关合并症、主观减重意愿、排除手术风险大的人群、内分泌实验检测[包括促甲状腺激素(TSH)测定、PCOS 患者检查睾酮、皮质醇等]。

(2)常规实验室检查:糖代谢(空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HbA_{1c}、C 肽)、血脂、肝肾功能、尿常规、血常规、促凝血试验、营养评估(铁、维生素 B12、叶酸、维生素 D3 等)。

(3)心肺功能评估:睡眠呼吸暂停监测、肺功能监测、24 h 动态心电图和动态血压测定、超声心动图、胸片等。

(4)消化系统评估:检测幽门螺杆菌、肝胆 B 超检查有无胆石症、上消化道内镜检查排除肿瘤等。

(5)神经及精神系统评估:食欲与行为、精神疾患(抑郁症等)。

(6)术前努力减重,积极控制血糖,戒烟、手术前后怀孕指导(针对育龄女性)、手术费用知情指导等。

2. 代谢手术治疗:2 型糖尿病患者的手术治疗因患者的特殊情况,治疗过程及围手术期处理可能涉及多个不同的临床学科参与,所以建议手术应在二级及二级以上的综合性医疗单位开展。术者应为中级及中级以上职称、长期在普外科执业的胃肠外科医师,并在了解各种术式的治疗原理和操作准则,经系统指导、培训后方可施行手术。

3. 术后管理

(1)限制总热量,采用渐进式的阶段饮食,清流质约 1 周,流质约 1 个月、软质、固体食物。进食速度放慢,每餐进食约 30 min;少食多餐,细嚼慢咽,以防止胃出口梗阻、呕吐;循序渐进,达到每日建议的总热量。

(2)术后饮食禁忌。避免食用浓缩的甜食,包括饮料、点心,防止出现倾倒综合征;避免油炸和不易消化的食物;

避免在进餐时喝汤和喝水,可在 2 餐之间或餐后 45 min 再摄入汤水;避免在 3 个月内摄取冰水、咖啡、茶类、酒精等刺激物。

(3)保证蛋白质的摄入,每天至少 60~120 g 蛋白,尤其应摄入优质蛋白,如鱼、鸡、猪、羊、牛等肉类,豆腐、豆花、牛奶(低脂或脱脂)、鸡蛋等。

(4)补足水分,每日饮水 1 500~2 000 ml。

(5)补充维生素和微量营养素,推荐每日补充维生素 D 3 000 U、钙 1 200~1 500 mg、铁元素 150~200 mg、叶酸 400 μg、维生素 B12 1 000 mg,以及其他微量元素。

(6)术后坚持运动,提高减重疗效,改善健康相关的生活质量。每天至少运动 30 min。

4. 术后随访:术后需要熟悉本领域的代谢手术医师、内科医师及营养师团队对患者进行终身随访。术后最初 2 年至至少每 6 个月随访 1 次,以后至少每年随访 1 次^[193]。饮食指导是保证手术治疗效果、避免术后远期并发症、改善患者术后各种不适的至关重要的一环,其目的是形成新的饮食习惯来促进并维持减重的改善,同时又能补充必需的营养,避免患者不适和减少手术副作用发生的风险。

2 型糖尿病患者的心脑血管疾病防治

要点提示

- 糖尿病患者常伴有高血压、血脂紊乱等心脑血管病变的重要危险因素(A)
- 糖尿病患者至少应每年评估心血管病变的风险因素(B)
- 对多重危险因素的综合控制可显著改善糖尿病患者心脑血管病变和死亡发生的风险(A)

糖尿病是心、脑血管疾患的独立危险因素。与非糖尿病人群相比,糖尿病患者发生心、脑血管疾病的风险增加 2~4 倍。空腹血糖和餐后血糖升高,即使未达到糖尿病诊断标准,心、脑血管疾病发生风险也显著增加^[204-206]。糖尿病患者经常伴有高血压、血脂紊乱等心脑血管病变的重要危险因素^[207]。

临床证据显示,严格的血糖控制对减少 2 型糖尿病患者发生心、脑血管疾病及其导致的死亡风险作用有限,特别是那些病程较长、年龄偏大和已经发生过心血管疾病或伴有多个心血管危险因素的患者^[208]。但是,对多重危险因素的综合控制可显著改善糖尿病患者心脑血管病变和死亡发生的风险^[49]。因此,对糖尿病大血管病变的预防,需要全面评估和控制心血管疾病危险因素(高血糖、高血压和血脂紊乱),并进行适当的抗血小板治疗。

目前,在我国 2 型糖尿病患者中,心血管危险因素的发生率高但控制率较低,在门诊就诊的 2 型糖尿病患者中,血

糖、血压和血脂控制综合达标率仅为 5.6%^[207]。阿司匹林的应用率也偏低^[207,209]。临床上应更积极地筛查和治疗心血管危险因素并提高阿司匹林的治疗率。

一、筛查

糖尿病确诊时及以后,至少应每年评估心血管病变的风险因素,评估的内容包括心血管病现病史及既往史、年龄、有无心血管危险因素(吸烟、高血压、血脂紊乱、肥胖特别是腹型肥胖、早发心血管疾病的家族史)、肾脏损害(尿蛋白排泄率增高等)、心房颤动(可导致卒中)。静息时的心电图检查对 2 型糖尿病患者心血管疾病的筛查价值有限,对大血管疾病风险较高的患者应进一步检查来评估心脑血管病变情况。

二、心血管病变风险因素的控制

(一)降压治疗

要点提示

- 一般糖尿病合并高血压患者的降压目标应低于 130/80 mmHg(A)
- 老年或伴严重冠心病的糖尿病患者,可采取相对宽松的降压目标值(A)
- 糖尿病患者的血压水平如果超过 120/80 mmHg 即应开始生活方式干预以预防高血压的发生(B)
- 糖尿病患者的血压 $\geq 140/90$ mmHg 者可考虑开始药物降压治疗。血压 $\geq 160/100$ mmHg 或高于目标值 20/10 mmHg 时应立即开始降压药物治疗,并可以采取联合治疗方案(A)
- 五类降压药物(ACEI、ARB、利尿剂、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂)均可用于糖尿病患者,以前两类为糖尿病降压治疗药物中的核心用药(A)

高血压是糖尿病的常见并发症或伴发病之一,流行状况与糖尿病类型、年龄、是否肥胖以及人种等因素有关,发生率为 30%~80%。我国门诊就诊的 2 型糖尿病患者中约 30%伴有高血压^[207]。1 型糖尿病患者出现的高血压常与肾脏损害加重相关,而 2 型糖尿病患者合并高血压通常是多种心血管代谢危险因素并存的表现,高血压也可出现在糖尿病发生之前。糖尿病与高血压的并存使心血管病、卒中、肾病及视网膜病变的发生和进展风险明显增加,也增加了糖尿病患者的病死率。反之,控制高血压可显著降低糖尿病并发症发生和发展的风险^[210]。

根据《中国高血压防治指南 2010》以及 HOT 的亚组结果,一般糖尿病合并高血压者降压目标应 $<130/80$ mmHg^[211-212];老年或伴严重冠心病的糖尿病患者,考虑到血压过低会对患者产生不利影响,可采取相对宽松的降压目标值,血压控制目标可放宽至 $<140/90$ mmHg^[213]。糖尿病患者就诊时应当常规测量血压以提高糖尿病患者的高血压知晓率^[72]。当诊室血压测量确诊高血压后,鉴于糖尿病患者

易出现夜间血压增高和清晨高血压现象,建议患者在有条件的情况下进行家庭血压测量和 24 h 动态血压监测,便于有效地进行糖尿病患者血压管理。

生活方式干预是控制高血压的重要手段,主要包括健康教育、合理饮食、规律运动、戒烟限盐、控制体重、限制饮酒、心理平衡等^[72]。

对糖尿病患者血压升高的初始干预方案应视血压水平而定。糖尿病患者的血压水平如果超过 120/80 mmHg 即应开始生活方式干预以预防高血压的发生。血压 $\geq 140/90$ mmHg 者可考虑开始药物降压治疗^[214]。糖尿病患者血压 $\geq 160/100$ mmHg 或高于目标值 20/10 mmHg 时应立即开始降压药物治疗,并可以采取联合治疗方案^[211,215]。

降压药物选择时应综合考虑降压疗效、心脑肾的保护作用、安全性和依从性以及对代谢的影响等因素。糖尿病患者降压治疗的获益主要与血压控制本身有关^[216]。由于糖尿病患者易存在夜间血压升高,可在 24 h 动态血压评估的基础上指导及调整药物使用,必要时可考虑睡前服药。优选长效制剂有效平稳控制 24 h 血压(包括夜间血压与晨峰血压),以减少血压昼夜波动,预防心脑血管病事件发生。五类降压药物(ACEI、ARB、利尿剂、钙拮抗剂、 β 受体阻滞剂)均可用于糖尿病患者^[214,217-220],其中 ACEI 或 ARB 为首选药物^[217]。为达到降压目标,通常需要多种降压药物联合应用。联合用药推荐以 ACEI 或 ARB 为基础的降压药物治疗方案^[218],可以联合钙拮抗剂、小剂量利尿剂或选择性 β 受体阻滞剂^[219]。在联合方案中更推荐单片固定复方制剂(ARB/钙拮抗剂或 ARB 或 ACEI/利尿剂)^[221-223]。固定复方制剂在疗效、依从性和安全性方面均优于上述药物自由联合^[46,224-225]。

(二)调脂治疗

要点提示

- 推荐降低 LDL-C 作为首要目标。依据患者 ASCVD 危险高低,推荐将 LDL-C 降至目标值(A)
- 临床首选他汀类调脂药物(A)。LDL-C 目标值:极高危 <1.8 mmol/L,高危 <2.6 mmol/L
- 起始宜应用中等强度他汀,根据个体调脂疗效和耐受情况,适当调整剂量,若胆固醇水平不能达标,与其他调脂药物联合使用(B)
- 如果 LDL-C 基线值较高,现有调脂药物标准治疗 3 个月后,难以使 LDL-C 降至所需目标值,则可考虑将 LDL-C 至少降低 50% 作为替代目标(B)
- 如果空腹 TG ≥ 5.7 mmol/L,为了预防急性胰腺炎,首先使用降低 TG 的药物(C)

2 型糖尿病患者常有血脂异常,表现为血 TG、极低密度脂蛋白(VLDL)水平升高、游离脂肪酸(FFA)水平升高,

HDL-C 水平下降,持续性餐后高脂血症以及 LDL-C 水平轻度升高,小而密的 LDL(sLDL)和小而密的 HDL 均增加^[226]。这些血脂代谢异常是引起糖尿病血管病变的重要危险因素。

循证医学研究表明,降低总胆固醇(TC)和 LDL-C 水平进而显著降低糖尿病患者发生大血管病变和死亡风险^[44]。临床上可根据 ASCVD 发病风险进行分层:极高危:有明确 ASCVD 病史。高危:无 ASCVD 病史的糖尿病患者。

糖尿病患者每年至少应检查一次血脂(包括 TC、TG、LDL-C、HDL-C),接受调脂药物治疗者,根据疗效评估的需求,应增加血脂检测的次数。

推荐患者保持健康生活方式,是维持合适血脂水平和控制血脂紊乱的重要措施,主要包括减少饱和脂肪酸、反式脂肪酸和胆固醇的摄入;增加 n-3 脂肪酸、黏性纤维、植物固醇/甾醇的摄入;减轻体重;增加运动及戒烟、限酒等。

进行调脂药物治疗时,推荐降低 LDL-C 作为首要目标,非 HDL-C 作为次要目标。依据患者 ASCVD 危险高低,推荐将 LDL-C 或非 HDL-C 降至目标值(表 9)^[227]。

表 9 糖尿病患者不同心血管病危险 LDL-C 和非 HDL-C 达标值(mmol/L)

危险等级	LDL-C	非 HDL-C
极高危	<1.8	<2.6
高危	<2.6	<3.4

注:LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇

临床首选他汀类调脂药物。起始宜应用中等强度他汀,根据个体调脂疗效和耐受情况,适当调整剂量,若胆固醇水平不能达标,与其他调脂药物联合使用(如依折麦布),可获得安全有效的调脂效果。

如果 LDL-C 基线值较高,现有调脂药物标准治疗 3 个月,难以使 LDL-C 降至所需目标值,则可考虑将 LDL-C 至少降低 50%作为替代目标。

临床上也有部分极高危患者 LDL-C 基线值已在基本目标值以内,这时可将其 LDL-C 从基线值降低 30%左右。

LDL-C 达标后,若 TG 水平仍较高(2.3~5.6 mmol/L),可在他汀治疗的基础上加用降低 TG 药物如贝特类(以非诺贝特首选)或高纯度鱼油制剂,并使非 HDL-C 达到目标值。如果空腹 TG≥5.7 mmol/L,为了预防急性胰腺炎,首先使用降低 TG 的药物^[227]。

(三)抗血小板治疗

1. 抗血小板治疗降低 ASCVD 风险证据:阿司匹林在有心肌梗死史和卒中史的高危患者可以有效降低 ASCVD 的发病率和死亡率(二级预防)。2009 年 1 项 Meta 分析^[228]纳入了 16 项研究[6 项入选陈旧性心肌梗死人群,10 项入选既往短暂性脑缺血发作或卒中人群]阿司匹林二级预防随机试验(17 000 例患者,10 年平均心血管疾病风险 81.9%,43 000 人年,3 306 例严重血管事件),结果显示阿司匹林显著降低

要点提示

- 糖尿病合并 ASCVD 者需要应用阿司匹林(75~150 mg/d)作为二级预防(A)
- ASCVD 并阿司匹林过敏患者,需要应用氯吡格雷(75 mg/d)作为二级预防(B)
- 阿司匹林(75~100 mg/d)作为一级预防用于糖尿病的心血管高危患者,包括:年龄≥50 岁,而且合并至少 1 项主要危险因素(早发 ASCVD 家族史、高血压、血脂异常、吸烟或蛋白尿)(C)

严重血管事件风险 19%(6.69%/年比 8.19%/年, $P<0.0001$)和冠状动脉事件风险 20%(4.3%/年比 5.3%/年, $P<0.0001$),降低缺血性卒中风险 22%(0.61%/年比 0.77%/年, $P=0.04$)和全部卒中风险 19%(2.08%/年比 2.54%/年, $P=0.002$),但轻度增加出血性卒中($P=0.07$),明显增加颅内大出血发生率($RR=2.69$;95%CI 1.25~5.76; $P=0.01$)。

阿司匹林在 6 个大型一般人群一级预防的 Meta 分析^[229]:入选 95 000 例,包括近 4 000 例糖尿病患者,总体发现阿司匹林降低了严重心血管事件 12%($RR=0.88$,95%CI 0.82~0.94)。非致命性心肌梗死下降率最高,冠心病死亡或总卒中率稍降。证据显示了阿司匹林疗效的性别差异:在男性显著降低 ASCVD 事件,而在女性则显著降低脑卒中,但在严重心血管事件方面无性别差异。在二级预防中也未发现阿司匹林有性别差异^[228]。另 1 项 Meta 分析中,阿司匹林降低主要血管事件的疗效在糖尿病($RR=0.88$,95%CI 0.67~1.15)和非糖尿病人群($RR=0.87$,95%CI 0.79~0.96)相似;阿司匹林中度降低缺血性血管事件,显著降低并存的基础 ASCVD 风险;主要不良反应是消化道出血增加。阿司匹林用于 ASCVD 一级预防 10 年,每治疗 1 000 例患者可逆转和可导致的事件数见表 10^[230-231]。阿司匹林预防 ASCVD 事件的数量高于或相似于出血事件数量,但二者对长期健康的影响显然不同^[232]。

2. 抗血小板治疗在糖尿病伴心血管高危人群的应用方法:目前对于阿司匹林一级预防的推荐:年龄(男性和女性)≥50 岁,并有至少另外 1 项主要危险因素(早发 ASCVD 家族史,高血压,血脂异常,吸烟,或慢性肾脏病/蛋白尿),且无出血高风险^[233-236]。

3. 阿司匹林在糖尿病低危和中危人群的应用:阿司匹林不推荐在 ASCVD 低危患者(如 50 岁以下的男性和女性,糖尿病不伴有主要 ASCVD 危险因素)中应用,因为其有限获益可能会被出血风险冲淡。中危患者(非老年患者伴 1 个或多个危险因素,或老年患者不伴危险因素)是否应用需要临床具体判断。患者是否愿意长期应用阿司匹林也应当考虑^[237]。年龄≥80 岁或<30 岁的人群和无症状的外周动脉粥样硬化(狭窄程度<50%)人群,目前证据尚不足以作出一级预防推荐,需个体化评估^[238]。

4. 阿司匹林应用的合适剂量:在包括糖尿病患者的大多数临床研究中,阿司匹林的平均剂量为 50~650 mg/d,但

表 10 阿司匹林用于 ASCVD 一级预防 10 年,每治疗 1 000 例患者可预防的和可导致的不良事件数

观察内容	均数(范围)	RR/OR(95%CI)
可预防的事件		
任何原因的死亡	3.95(3.3~4.6)	0.94(0.88~1.00)
主要心血管事件	7.20(6.0~8.4)	0.90(0.85~0.96)
全部冠心病事件	5.55(4.7~6.4)	0.85(0.69~1.06)
结直肠癌死亡	3.50(3.4~3.6)	0.91(0.74~1.11)
癌症死亡	5.10(1.7~8.5)	0.76(0.66~0.88)~0.93(0.84~1.03)
可导致的不良事件		
大出血	4.70(4.6~4.8)	1.54(1.30~1.82)~1.62(1.31~2.00)
消化道出血	9.25(6.8~11.7)	1.37(1.15~1.62)
出血性卒中	0.90(0.8~1.0)	1.32(1.00~1.74)~1.38(1.01~1.82)

注:主要心血管事件指心血管病死亡、非致死性心肌梗死或卒中

集中在 100~325 mg/d 范围。鲜有证据支持某一个剂量,但用最低剂量会有助于减少不良反应^[239]。阿司匹林的合适剂量是 75~150 mg/d。

5. P2Y₁₂受体拮抗剂应用指征:ASCVD 阿司匹林过敏患者,需要应用氯吡格雷(75 mg/d)作为二级预防。

急性冠脉综合征(ACS)患者需要应用 1 种 P2Y₁₂受体拮抗剂与阿司匹林联用至少 1 年,延长可能获益更多。证据支持非经皮冠状动脉介入治疗(PCI)患者应用替格瑞洛或氯吡格雷,PCI 患者应用氯吡格雷、替格瑞洛或普拉格雷^[240]。糖尿病合并心肌梗死史(1~3 年前)患者,替格瑞洛加阿司匹林可以显著减低缺血性事件包括心血管病和冠心病死亡^[241]。尚需更多的研究观察糖尿病 ACS 患者这些治疗的长期疗效。

低血糖

要点提示

- 低血糖分类:
 - (1) 血糖 ≤ 3.9 mmol/L
 - (2) 血糖 < 3.0 mmol/L
 - (3) 没有特定血糖界限,伴有严重认知功能障碍需要其他措施帮助恢复的低血糖
- 需要为糖尿病患者制定个体化的治疗方案以达到控制血糖疗效的最大化和低血糖风险的最小化
- 注意引起低血糖发生的诱因,预防和及时治疗低血糖

糖尿病患者在治疗过程中可能发生血糖过低现象。低血糖可导致不适甚至生命危险,也是血糖达标的主要障碍,应该引起特别注意。

一、低血糖的诊断标准

对非糖尿病患者来说,低血糖症的诊断标准为血糖 < 2.8 mmol/L。而接受药物治疗的糖尿病患者只要血糖水平

≤ 3.9 mmol/L 就属低血糖范畴。糖尿病患者常伴有自主神经功能障碍,影响机体对低血糖的反馈调节能力,增加了发生严重低血糖的风险。同时,低血糖也可能诱发或加重患者自主神经功能障碍,形成恶性循环。

二、可引起低血糖的降糖药物

胰岛素、磺脲类和非磺脲类胰岛素促泌剂均可引起低血糖。其他种类的降糖药(如二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、TZDs)单独使用时一般不会导致低血糖。应用 DPP-4 抑制剂、GLP-1 受体激动剂和 SGLT2 抑制剂的低血糖风险较小。

三、低血糖的临床表现

与血糖水平以及血糖的下降速度有关,可表现为交感神经兴奋(如心悸、焦虑、出汗、饥饿感等)和中枢神经症状(如神志改变、认知障碍、抽搐和昏迷)。但老年患者发生低血糖时常可表现为行为异常或其他非典型症状。夜间低血糖常因难以发现而得不到及时处理。有些患者屡发低血糖后,可表现为无先兆症状的低血糖昏迷。

ACCORD、糖尿病与血管疾病行动研究(ADVANCE)等临床研究显示,严格的血糖控制会增加低血糖的风险,并且严重低血糖可能与患者死亡风险升高有关,因而对糖尿病患者需要制定个体化的血糖控制目标(A)^[242-244]。

四、低血糖分层

(1) 血糖警惕值:血糖 ≤ 3.9 mmol/L,需要服用速效碳水化合物和调整降糖方案剂量;

(2) 临床显著低血糖:血糖 < 3.0 mmol/L,提示有严重的、临床上有重要意义的低血糖;

(3) 严重低血糖:没有特定血糖界限,伴有严重认知功能障碍且需要其他措施帮助恢复的低血糖^[73,245];

五、低血糖的可能诱因及预防对策

(1) 胰岛素或胰岛素促泌剂:应从小剂量开始,逐渐增加剂量,谨慎地调整剂量;

(2) 未按时进食,或进食过少:患者应定时定量进餐,如果进餐量减少则相应减少降糖药物剂量,有可能误餐时应提前做好准备;

(3) 运动量增加:运动前应增加额外的碳水化合物摄入;

(4)酒精摄入,尤其是空腹饮酒:酒精能直接导致低血糖,应避免酗酒和空腹饮酒;

(5)严重低血糖或反复发生低血糖:应调整糖尿病的治疗方案,并适当调整血糖控制目标;

(6)使用胰岛素的患者出现低血糖时,应积极寻找原因,精心调整胰岛素治疗方案和用量;

(7)糖尿病患者应常规随身备用碳水化合物类食品,一旦发生低血糖,立即食用(A)。

六、低血糖的治疗

糖尿病患者血糖 ≤ 3.9 mmol/L,即需要补充葡萄糖或含糖食物。严重的低血糖需要根据患者的意识和血糖情况给予相应的治疗和监护(图4)。

低血糖是糖尿病患者长期维持正常血糖水平的制约因素,严重低血糖发作会给患者带来巨大危害。预防和及时治疗低血糖可以帮助患者达到最适血糖水平,延缓并减少并发症的发生。

糖尿病急性并发症

一、DKA

DKA是由于胰岛素严重缺乏和升糖激素不适当升高引起的糖、脂肪和蛋白代谢严重紊乱综合征,临床以

要点提示

- 酮体的检测推荐采用血清酮体,若无法检测血清酮体,可检测尿酮体。血清酮体 ≥ 3 mmol/L或尿酮体阳性(2+以上)为DKA诊断的重要标准之一(B)
- 补液是首要治疗措施,推荐首选生理盐水。原则上先快后慢,第1小时输入生理盐水,速度为 $15\sim 20$ ml $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ (一般成人1.0~1.5 L)。随后的补液速度需根据患者脱水程度、电解质水平、尿量、心、肾功能等调整(A)
- 胰岛素治疗推荐采用连续静脉输注 0.1 U $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$;重症患者可采用首剂静脉注射胰岛素 0.1 U/kg,随后以 0.1 U $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ h $^{-1}$ 速度持续输注(A)
- 治疗过程中需监测血糖、血清酮体或尿酮体,并根据血糖或血糖下降速度调整胰岛素用量(B)
- 在血钾 < 5.2 mmol/L并有足够尿量(> 40 ml/h)时即开始补钾(B)
- 严重酸中毒(pH < 7.0)需适当补充碳酸氢钠液(B)

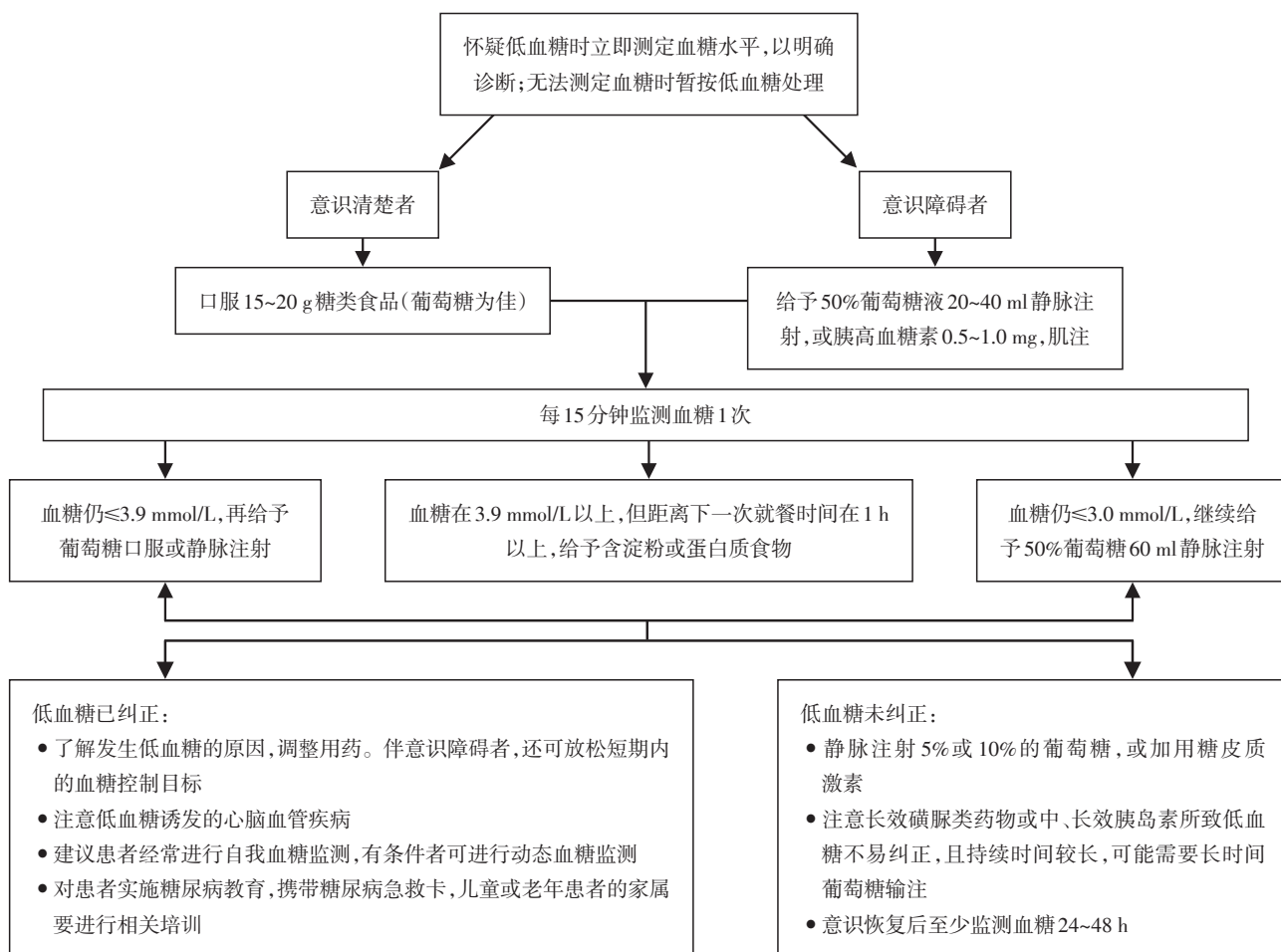


图4 低血糖诊治流程

高血糖、高血清酮体和代谢性酸中毒为主要表现。1 型糖尿病有发生 DKA 的倾向;2 型糖尿病亦可发生 DKA。DKA 的发生常有诱因,包括急性感染、胰岛素不当减量或突然中断治疗、饮食不当、胃肠疾病、脑卒中、心肌梗死、创伤、手术、妊娠、分娩、精神刺激等。

(一)临床表现

DKA 分为轻度、中度和重度。仅有酮症而无酸中毒称为糖尿病酮症;轻、中度除酮症外,还有轻至中度酸中毒;重度是指酸中毒伴意识障碍(DKA 昏迷),或虽无意识障碍,但血清碳酸氢根低于 10 mmol/L。

DKA 常呈急性发病。在 DKA 发病前数天可有多尿、烦渴多饮和乏力症状的加重,失代偿阶段出现食欲减退、恶心、呕吐、腹痛,常伴头痛、烦躁、嗜睡等症状,呼吸深快,呼气中有烂苹果味(丙酮气味);病情进一步发展,出现严重失水现象,尿量减少、皮肤黏膜干燥、眼球下陷,脉快而弱,血压下降、四肢厥冷;到晚期,各种反射迟钝甚至消失,终至昏迷。

(二)化验检查

首要的实验室检查应包括:血糖、尿素氮/肌酐、血清酮体、电解质、渗透压、尿常规、尿酮体、血气分析、血常规、心电图等。若怀疑合并感染还应进行血、尿和咽部的细菌培养^[1]。

(三)诊断

如血清酮体升高或尿糖和酮体阳性伴血糖增高,血 pH 和(或)二氧化碳结合力降低,无论有无糖尿病病史,都可诊断为 DKA。具体诊断标准见表 11^[246]。

(四)治疗

DKA 的治疗原则为尽快补液以恢复血容量、纠正失水状态,降低血糖,纠正电解质及酸碱平衡失调,同时积极寻找和消除诱因,防治并发症,降低病死率。对单有酮症者,需适当补充液体和胰岛素治疗,直到酮体消失。DKA 应按以下方法积极治疗^[247-249]。

1. 补液:能纠正失水,恢复血容量和肾灌注,有助于降低血糖和清除酮体。治疗中补液速度应先快后慢,第 1 小时输入生理盐水,速度为 15~20 ml·kg⁻¹·h⁻¹(一般成人 1.0~1.5 L)。随后补液速度取决于脱水程度、电解质水平、尿量等。要在第 1 个 24 h 内补足预估的液体丢失量,补液治疗是否奏效,要看血流动力学(如血压)、出入量、实验室指标及临床表现。对有心、肾功能不全者,在补液过程中要监测血浆渗透压,并经常对患者心脏、肾脏、神经系统状况进行评估以防止补

液过多。

当 DKA 患者血糖≤13.9 mmol/L 时,须补充 5% 葡萄糖并继续胰岛素治疗,直至血清酮体、血糖均得到控制。

2. 胰岛素:小剂量胰岛素连续静脉滴注方案已得到广泛认可,本指南推荐采用连续胰岛素静脉输注 0.1 U·kg⁻¹·h⁻¹,但对于重症患者,可采用首剂静脉注射胰岛素 0.1 U/kg,随后以 0.1 U·kg⁻¹·h⁻¹ 速度持续输注。若第 1 小时内血糖下降不足 10%,或有条件监测血清酮体时,血清酮体下降速度<0.5 mmol·L⁻¹·h⁻¹,且脱水已基本纠正,则增加胰岛素剂量 1 U/h^[246]。

当 DKA 患者血糖降至 13.9 mmol/L 时,应减少胰岛素输入量至 0.05~0.10 U·kg⁻¹·h⁻¹,并开始给予 5% 葡萄糖液,此后需要根据血糖来调整胰岛素给药速度和葡萄糖浓度,并需持续进行胰岛素输注直至 DKA 缓解。缓解标准参考如下:血糖<11.1 mmol/L,血清酮体<0.3 mmol/L,血清 HCO₃⁻≥15 mmol/L,血 pH 值>7.3,阴离子间隙≤12 mmol/L^[246]。不可完全依靠监测尿酮值来确定 DKA 的缓解,因尿酮在 DKA 缓解时仍可持续存在^[247]。

3. 纠正电解质紊乱:在开始胰岛素及补液治疗后,若患者的尿量正常,血钾低于 5.2 mmol/L 即应静脉补钾,一般在每升输入溶液中加入氯化钾 1.5~3.0 g,以保证血钾在正常水平。治疗前已有低钾血症,尿量≥40 ml/h 时,在补液和胰岛素治疗时必须补钾。严重低钾血症可危及生命,若发现血钾<3.3 mmol/L,应优先进行补钾治疗,当血钾升至 3.5 mmol/L 时,再开始胰岛素治疗,以免发生心律失常、心脏骤停和呼吸肌麻痹^[246]。

4. 纠正酸中毒:DKA 患者在注射胰岛素治疗后会抑制脂肪分解,进而纠正酸中毒,一般认为无需额外补碱。但严重的代谢性酸中毒可能会引起心肌受损、脑血管扩张、严重的胃肠道并发症以及昏迷等严重并发症。本指南推荐仅在 pH<7.0 的患者考虑适当补碱治疗^[246]。每 2 小时测定 1 次血 pH 值,直至其维持在 7.0 以上。治疗中加强复查,防止过量。

5. 去除诱因和治疗并发症:如休克、感染、心力衰竭和心律失常、脑水肿和肾衰竭等。

(五)治疗监测

治疗过程应准确记录液体入量及出量、血糖及血清酮体。

(六)DKA 的预防

我国研究见到,当随机血糖超过 19.05 mmol/L(血清酮体≥3 mmol/L)时,可预警 DKA^[250]。

表 11 糖尿病酮症酸中毒(DKA)的诊断标准

DKA	血糖(mmol/L)	动脉血 pH	血清 HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	尿酮体 ^a	血清酮体 ^a	血浆有效渗透压 ^b	阴离子间隙(mmol/L) ^c	神经状态
轻度	>13.9	7.25~7.30	15~18	阳性	阳性	可变	>10	清醒
中度	>13.9	7.00~<7.25	10~<15	阳性	阳性	可变	>12	清醒/嗜睡
重度	>13.9	<7.00	<10	阳性	阳性	可变	>12	木僵/昏迷

注:^a硝普盐反应方法;^b血浆有效渗透压的计算公式:2×([Na⁺]+[K⁺])(mmol/L)+血糖(mmol/L);^c阴离子间隙的计算式:[Na⁺]-[Cl⁻+HCO₃⁻](mmol/L)

二、高血糖高渗状态(HHS)

要点提示

- 补液是治疗 HHS 的首要措施,原则上先快后慢(A)
- 补液首选 0.9% 氯化钠,当血糖下降至 16.7 mmol/L 时,需补充 5% 含糖液(B)
- HHS 治疗中应适时评估有效血浆渗透压以监测治疗反应(B)
- 当单纯补液后血糖仍大于 16.7 mmol/L 时,开始启用胰岛素治疗(A)

HHS 是糖尿病的严重急性并发症之一,临床以严重高血糖而无明显酮症酸中毒、血浆渗透压显著升高、脱水和意识障碍为特征。

(一)临床表现

HHS 起病隐匿,一般从开始发病到出现意识障碍需要 1~2 周,偶尔急性起病,约 30%~40% 无糖尿病病史^[251]。常先出现口渴、多尿和乏力等糖尿病症状,或原有症状进一步加重,多食不明显,有时甚至厌食。病情逐渐加重出现典型症状,主要表现为脱水和神经系统两组症状和体征^[246,252]。通常患者的血浆渗透压 >320 mOsm/L 时,即可以出现精神症状,如淡漠、嗜睡等;当血浆渗透压 >350 mOsm/L 时,可出现定向力障碍、幻觉、上肢拍击样粗震颤、癫痫样发作、偏瘫、偏盲、失语、视觉障碍、昏迷和阳性病理征。

(二)诊断

HHS 的实验室诊断参考标准是^[246,253]:

- (1) 血糖 ≥ 33.3 mmol/L;
- (2) 有效血浆渗透压 ≥ 320 mOsm/L;
- (3) 血清 $\text{HCO}_3^- \geq 18$ mmol/L 或动脉血 pH ≥ 7.30 ;
- (4) 尿糖呈强阳性,而血清酮体及尿酮体阴性或为弱阳性;
- (5) 阴离子间隙 <12 mmol/L。

(三)治疗

主要包括积极补液,纠正脱水;小剂量胰岛素静脉输注控制血糖;纠正水、电解质和酸碱失衡以及去除诱因和治疗并发症。

1. 补液:24 h 总的补液量一般应为 100~200 ml/kg^[246]。推荐 0.9% 氯化钠作为首选^[246,252]。补液速度与 DKA 治疗相仿,第 1 小时给予 1.0~1.5 L,随后补液速度根据脱水程度、电解质水平、血渗透压、尿量等调整。治疗开始时每小时检测或计算血有效渗透压[公式: $2 \times ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+]) (\text{mmol/L}) + \text{血糖} (\text{mmol/L})$],并据此调整输液速度以使其逐渐下降,速度为 3~8 mOsmol $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ^[254]。当补足液体而血浆渗透压不再下降或血钠升高时,可考虑给予 0.45% 生理盐水。24 h 血钠下降速度应不超过 10 mmol/L^[255]。HHS 患者补液本身即可使血糖下降,当血糖下降至 16.7 mmol/L 时需补充 5% 含糖液,直到血糖得到控制^[246]。

2. 胰岛素:当单纯补液后血糖仍大于 16.7 mmol/L 时,开

始应用胰岛素治疗^[254]。使用原则与治疗 DKA 大致相同,以 0.1 U $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 持续静脉输注。当血糖降至 16.7 mmol/L 时,应减慢胰岛素的滴注速度至 0.02~0.05 U $\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,同时续以葡萄糖溶液静滴,并不断调整胰岛素用量和葡萄糖浓度,使血糖维持在 13.9~16.7 mmol/L,直至 HHS 高血糖危象的表现消失^[246]。

3. 补钾:HHS 患者总体钾是缺失的,补钾原则与 DKA 相同。

4. 抗凝治疗:HHS 患者发生静脉血栓的风险显著高于 DKA 患者,高钠血症及抗利尿激素分泌的增多可促进血栓形成^[256-257]。除非有禁忌证,建议患者住院期间接受低分子肝素的预防性抗凝治疗^[257]。

5. 连续性肾脏替代治疗(CRRT):早期给予 CRRT 治疗,能有效减少并发症的出现,减少住院时间,降低患者病死率,其机制为 CRRT 可以平稳有效地补充水分和降低血浆渗透压。另外,CRRT 可清除循环中的炎性介质、内毒素,减少多器官功能障碍综合征(MODS)等严重并发症的发生。但 CRRT 治疗 HHS 仍是相对较新的治疗方案,还需要更多的研究以明确 CRRT 的治疗预后^[258-259]。

6. 其他治疗:包括去除诱因,纠正休克,防治低血糖和脑水肿、预防足部压疮等。

糖尿病慢性并发症

一、糖尿病肾病

要点提示

- 推荐所有 2 型糖尿病患者每年至少进行一次尿白蛋白/肌酐比值(UACR)和 eGFR 评估(B)
- 有效的降糖治疗、血压控制可延缓糖尿病肾病的发生和进展(A)
- 对糖尿病伴高血压且 UACR >300 mg/g 或 eGFR <60 ml $\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的患者,首选 ACEI 或 ARB 类药物治疗(A)
- 对伴高血压且 UACR 30~300 mg/g 的糖尿病患者,推荐首选 ACEI 或 ARB 类药物治疗(B)
- 推荐糖尿病肾病患者每日蛋白摄入量约 0.8 g/kg,开始透析者蛋白摄入量适当增加(B)
- 对 eGFR <30 ml $\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$ 的糖尿病肾病患者,应积极准备肾脏替代治疗(A)

慢性肾脏病(CKD)包括各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍。糖尿病肾病是指由糖尿病所致的 CKD。我国约 20%~40% 的糖尿病患者合并糖尿病肾病,现已成为 CKD 和终末期肾病的主要原因^[260-261]。糖尿病肾病的危险因素包括年龄、病程、血压、肥胖(尤其是腹型肥胖)、血脂、尿酸、环境污染物等^[262-265]。诊断主要依赖于尿白蛋白和 eGFR 水平,治疗强调以降糖和降压为基础的综合治疗,规律随访和适时转诊可改善糖尿病肾病预后。

(一) 筛查

确诊 2 型糖尿病后每年应至少进行一次肾脏病变筛查,包括尿常规、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)和肌酐(计算 eGFR)。这种筛查方式有助于发现早期肾脏损伤,并鉴别其他一些常见的非糖尿病性肾病。1 型糖尿病患者一般 5 年后才会发生糖尿病肾病,2 型糖尿病患者在诊断时即可伴有糖尿病肾病。成本效益分析显示在我国新诊断的 2 型糖尿病中进行糖尿病肾病筛查可节省医疗费用^[266]。有研究显示我国早发 2 型糖尿病(即 40 岁之前诊断)患糖尿病肾病的风险显著高于晚发 2 型糖尿病^[267]。

(二) 诊断

糖尿病肾病通常是依据 UACR 增高或 eGFR 下降、同时排除其他 CKD 而做出的临床诊断。以下情况应考虑非糖尿病肾病并及时转诊至肾脏专科:活动性尿沉渣异常(血尿、蛋白尿伴血尿、管型尿)、短期内 eGFR 迅速下降、不伴视网膜病变(特别是 1 型糖尿病)、短期内 UACR 迅速增高或肾病综合征。值得注意的是,视网膜病变并非诊断 2 型糖尿病患者糖尿病肾病的必备条件。病理诊断为糖尿病肾病的金标准,病因难以鉴别时可行肾穿刺病理检查,但不推荐糖尿病患者常规行肾脏穿刺活检。

推荐采用随机尿测定 UACR。24 h 尿白蛋白定量与 UACR 诊断价值相当,但前者操作较为繁琐。随机尿 UACR ≥ 30 mg/g 为尿白蛋白排泄增加。在 3~6 个月内重复检查 UACR,3 次中有 2 次尿蛋白排泄增加,排除感染等其他因素即可诊断白蛋白尿。临床上常将 UACR 30~300 mg/g 称为微量白蛋白尿,UACR >300 mg/g 称为大量白蛋白尿。UACR 升高与 eGFR 下降、心血管事件、死亡风险增加密切相关。UACR 测定存在较多影响因素,如感染、发热、显著高血糖、显著高血压、24 h 内运动、心力衰竭、月经等,结果分析时应考虑这些因素。

推荐检测血清肌酐,使用 MDRD 或 CKD-EPI 公式计算 eGFR(参考 <http://www.nkdep.nih.gov>)。当患者 eGFR <60 ml $\cdot$ min $^{-1}\cdot(1.73$ m $^2)^{-1}$ 时,可诊断为 GFR 下降。eGFR 下降与心血管疾病、死亡风险增加密切相关。近期来自中国的研究显示轻度的 eGFR 下降即可增加心血管疾病风险^[268]。

糖尿病肾病诊断确定后,应根据 eGFR 进一步判断 CKD 严重程度,见表 12。

表 12 慢性肾脏病(CKD)分期

CKD 分期	肾脏损害程度	eGFR[ml $\cdot$ min $^{-1}\cdot(1.73$ m $^2)^{-1}$]
1 期(G1)	肾脏损伤伴 eGFR 正常 ^a	≥ 90
2 期(G2)	肾脏损伤伴 eGFR 轻度下降 ^a	60~89
3a 期(G3a)	eGFR 轻中度下降	45~59
3b 期(G3b)	eGFR 中重度下降	30~44
4 期(G4)	eGFR 重度下降	15~29
5 期(G5)	肾衰竭	<15 或透析

注:eGFR:预估肾小球滤过率;^a肾脏损伤定义:白蛋白尿(UACR ≥ 30 mg/g),或病理、尿液、血液或影像学检查异常^[265]

肾脏病改善全球预后(KDIGO)指南建议联合 CKD 分期(G1~G5)和白蛋白尿分期(A1 期:UACR <30 mg/g, A2 期:UACR 30~300 mg/g, A3 期:UACR >300 mg/g)描述和判定糖尿病肾病的严重程度^[269]。例如,当糖尿病患者 eGFR 为 70 ml $\cdot$ min $^{-1}\cdot(1.73$ m $^2)^{-1}$ 、UACR 80 mg/g,则为糖尿病肾病 G2A2。

(三) 治疗

1. 改变不良生活方式:如合理控制体重、糖尿病饮食、戒烟及适当运动等。

2. 营养:推荐蛋白摄入量约 0.8 g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$,过高的蛋白摄入(如 >1.3 g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$)与蛋白尿升高、肾功能下降、心血管及死亡风险增加有关,低于 0.8 g $\cdot$ kg $^{-1}\cdot$ d $^{-1}$ 的蛋白摄入并不能延缓糖尿病肾病进展,已开始透析患者蛋白摄入量可适当增加。我国 2 型糖尿病伴白蛋白尿患者维生素 D 水平较低,补充维生素 D 或激活维生素 D 受体可降低 UACR,但能否延缓糖尿病肾病进展尚有争议^[270-271]。蛋白质来源应以优质动物蛋白为主,必要时可补充复方 α -酮酸制剂。

3. 控制血糖:有效的降糖治疗可延缓糖尿病肾病的发生和进展,推荐所有糖尿病肾病患者进行合理的降糖治疗。有研究显示,SGLT2 抑制剂有降糖之外的肾脏保护作用^[149],GLP-1 受体激动剂亦可能延缓糖尿病肾病进展^[272]。部分口服降糖药物需要根据肾脏损害程度相应调整剂量。肾功能不全的患者可优选从肾脏排泄较少的降糖药,严重肾功能不全患者宜采用胰岛素治疗。

4. 控制血压:合理的降压治疗可延缓糖尿病肾病的发生和进展,推荐 >18 岁的非妊娠糖尿病患者血压应控制在 140/90 mmHg 以下。对伴有白蛋白尿的患者,血压控制在 130/80 mmHg 以下可能获益更多^[260]。舒张压不宜低于 70 mmHg,老年患者舒张压不宜低于 60 mmHg。

对糖尿病伴高血压且 UACR >300 mg/g 或 eGFR <60 ml $\cdot$ min $^{-1}\cdot(1.73$ m $^2)^{-1}$ 的患者,强烈推荐 ACEI 或 ARB 类药物治疗。对于这类患者,ACEI/ARB 类药物不仅减少心血管事件,而且延缓肾病进展,包括终末期肾病的发生^[260]。

对伴高血压且 UACR 30~300 mg/g 的糖尿病患者,推荐首选 ACEI 或 ARB 类药物。对于这些患者,ACEI/ARB 类药物可延缓蛋白尿进展和减少心血管事件,但减少终末期肾病发生的证据不足^[273-275]。

对不伴高血压但 UACR ≥ 30 mg/g 的糖尿病患者,使用 ACEI 或 ARB 类药物可延缓蛋白尿进展^[275],但尚无证据显示 ACEI/ARB 可带来肾脏终点事件(如终末期肾病)获益^[276]。

有研究显示双倍剂量 ACEI/ARB 类药物,可能获益更多^[273]。治疗期间应定期随访 UACR、血清肌酐、血钾水平,调整治疗方案。用药两个月内血清肌酐升高幅度 $>30\%$ 常常提示肾缺血,应停用 ACEI/ARB 类药物^[277]。临床研究显示在血清肌酐 ≤ 265 μ mol/L(3.0 mg/dl)的患者应用 ACEI/ARB 类药物是安全的。血清肌酐 >265 μ mol/L 时应用 ACEI/ARB 类药物是否有肾脏获益尚存争议^[277-278]。

对不伴高血压、尿 UACR 和 eGFR 正常的糖尿病患者,

ACEI/ARB 不能延缓肾病进展^[279],且可能增加心血管风险^[280],不推荐使用 ACEI 或 ARB 类药物进行糖尿病肾病预防。ACEI 和 ARB 对糖尿病肾病的作用类似,考虑到高钾血症和 eGFR 迅速下降风险,不推荐联合使用 ACEI 和 ARB 类药物。

醛固酮受体拮抗剂可降低尿蛋白、延缓 eGFR 下降,但其存在升高血钾风险,且是否有肾脏终点事件获益尚需进一步验证^[281]。微循环扩张剂、抗纤维化类药物、中药提取物对糖尿病肾病的长期作用有待验证。

5. 透析治疗和移植:当 eGFR<60 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 时,当评估并治疗潜在的 CKD 并发症;<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 时,应积极咨询肾脏专科,评估是否应当接受肾脏替代治疗。透析方式包括腹膜透析和血液透析,有条件的患者可行肾移植。

6. 纠正血脂异常:见调脂治疗章节。

(四)随访与转诊

1. 随访:所有患者需每年检查 UACR、血清肌酐、血钾水平。3~4 期的患者需密切随访 CKD 相关的代谢紊乱,如维生素 D、血红蛋白、碳酸氢盐、钙磷代谢、甲状旁腺激素等。应根据病情的严重程度确定患者的随访频率^[269]。

2. 转诊:出现下述情况的糖尿病患者应转诊至肾脏专科:

(1)糖尿病肾病进展至 4~5 期,考虑肾脏替代治疗;

(2)出现 CKD 相关的代谢紊乱,如贫血、继发性甲状旁腺功能亢进、代谢性骨病、难治性高血压等;

(3)临床考虑非糖尿病肾病,如 eGFR 短期内迅速下降、蛋白尿短期内迅速增加、肾脏影像学异常、合并难治性高血压等。有研究显示糖尿病肾病 4 期即开始咨询肾脏专科可以显著降低诊疗费用、提升医疗质量、延缓透析时间^[282]。

二、糖尿病视网膜病变

要点提示

- 2 型糖尿病患者应在诊断后进行首次综合性眼检查。1 型糖尿病患者在诊断后的 5 年内应进行综合性眼检查。随后,无糖尿病视网膜病变者,至少每 1~2 年进行复查,有糖尿病视网膜病变者,则应增加检查频率(B)
- 良好地控制血糖、血压和血脂可预防或延缓糖尿病视网膜病变的进展(A)
- 对于筛查中发现的中度及中度以上的非增殖期视网膜病变患者应由眼科医师进行进一步分级诊断

糖尿病视网膜病变是糖尿病最常见的微血管并发症之一,也是处于工作年龄人群第一位的不可逆性致盲性疾病。糖尿病视网膜病变尤其是增殖期视网膜病变,是糖尿病特有的并发症,罕见于其他疾病^[260]。糖尿病视网膜病变的主要危险因素包括糖尿病病程、高血糖、高血压^[283]和血脂紊乱^[284],其他相关危险因素还包括糖尿病合并妊娠(不包

括 GDM 和妊娠期显性糖尿病)。另外,缺乏及时的眼底筛查、吸烟、青春发育期和亚临床甲状腺功能减退^[286]也是糖尿病视网膜病变的相关危险因素,常被忽略。而遗传是糖尿病视网膜病变不可干预的危险因素。2 型糖尿病患者也是其他眼部疾病早发的高危人群,这些眼病包括白内障、青光眼、视网膜血管阻塞及缺血性视神经病变等。

存在微动脉瘤可作为鉴别糖尿病视网膜病变与糖尿病合并其他眼底病变的指标。糖尿病视网膜病变常与糖尿病肾病同时伴发。糖尿病视网膜病变合并微量白蛋白尿可作为糖尿病肾病的辅助诊断指标^[287]。糖尿病视网膜病变尿液特异性蛋白可能也有预测糖尿病肾病进展的作用^[288]。

(一)诊断与分级

在内分泌科筛查发现威胁视力的视网膜病变,特别是从防盲的角度考虑,推荐使用 2002 年国际眼病学会制定的糖尿病视网膜病变分级标准,该标准将糖尿病黄斑水肿纳入到糖尿病视网膜病变中进行管理^[289]。

1. 糖尿病视网膜病变的临床分级标准见表 13。

2. 糖尿病黄斑水肿的分级标准见表 14。

(二)筛查

糖尿病视网膜病变(包括糖尿病黄斑水肿)的患者可能无明显临床症状,因此,从防盲角度来说,定期做眼底检查尤为重要。2 型糖尿病在诊断前常已存在一段时间,诊断时视网膜病变的发生率较高,因此,2 型糖尿病患者在确诊后应尽快进行首次眼底检查和其他方面的眼科检查。

表 13 糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准(2002 年)

病变严重程度	散瞳眼底检查所见
无明显视网膜病变	无异常
非增殖期视网膜病变(NPDR)	
轻度	仅有微动脉瘤
中度	微动脉瘤,存在轻于重度 NPDR 的表现
重度	出现下列任何一个改变,但无 PDR 表现: (1)在 4 个象限中都有多于 20 处视网膜内出血 (2)在 2 个以上象限中有静脉串珠样改变 (3)在 1 个以上象限中有显著的视网膜内微血管异常
增殖期视网膜病变(PDR)	出现以下一种或多种改变:新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血

表 14 糖尿病黄斑水肿分级(2002 年)

病变严重程度	眼底检查所见
无明显糖尿病黄斑水肿	后极部无明显视网膜增厚或硬性渗出
有明显糖尿病黄斑水肿	后极部有明显视网膜增厚或硬性渗出
轻度	后极部存在部分视网膜增厚或硬性渗出,但远离黄斑中心
中度	视网膜增厚或硬性渗出接近黄斑但未涉及黄斑中心
重度	视网膜增厚或硬性渗出涉及黄斑中心

在没有条件全面开展由眼科医师进行眼部筛查的情况下,由内分泌科经培训的技术人员使用免散瞳眼底照相机,拍摄至少两张以黄斑及视乳头为中心的 45°角的眼底后极部彩色照片,进行分级诊断,是可行的糖尿病视网膜病变筛查方法^[290]。

对于筛查中发现的中度及中度以上的非增殖期视网膜病变患者应由眼科医师进行进一步分级诊断。

初筛:2 型糖尿病患者应在明确诊断后短期内由经培训的专业人员进行首次散瞳后的眼底筛查。而 1 型糖尿病患者,在诊断后的 5 年内应进行筛查。

(三)随访

无糖尿病视网膜病变患者推荐每 1~2 年行一次检查;轻度非增殖期视网膜病变患者每年 1 次,中度非增殖期病变患者每 3~6 个月 1 次;重度非增殖期病变患者每 3 个月 1 次。

患有糖尿病的女性如果准备妊娠,应做详细的眼科检查,应告知妊娠可增加糖尿病视网膜病变的发生危险和(或)使其进展。怀孕的糖尿病患者应在妊娠前或第一次产检、妊娠后每 3 个月及产后 1 年内进行眼科检查。指南不适用于 GDM 和妊娠期显性糖尿病患者,因为这两类患者的视网膜病变危险并不增高。

对于有临床意义的黄斑水肿应每 3 个月进行复查。

推荐采用光学相干断层成像评估视网膜厚度和视网膜病理变化发现糖尿病黄斑水肿。

关于远程医疗在糖尿病视网膜病变筛查和管理中的作用目前仍有争议,多项研究得出的结论并不一致。

(四)治疗

1. 良好地控制血糖、血压和血脂可预防或延缓糖尿病视网膜病变的进展^[40,283-284,161]。

2. 突发失明或视网膜脱离者需立即转诊眼科;伴有任何程度的黄斑水肿,重度非增殖性糖尿病视网膜病变及增殖性糖尿病视网膜病变的糖尿病患者,应转诊到对糖尿病视网膜病变诊治有丰富经验的眼科医师。

3. 激光光凝术仍是高危增殖性糖尿病视网膜病变患者及某些严重非增殖性视网膜病变患者的主要治疗^[291-292]。

4. 玻璃体腔内注射抗血管内皮生长因子(VEGF)适用于威胁视力的糖尿病性黄斑水肿^[293]。

5. 皮质激素局部应用也可用于威胁视力的糖尿病视网膜病变和黄斑水肿。

6. 对于糖尿病性黄斑水肿,抗 VEGF 注射治疗比单纯激光治疗更具成本效益;但在增殖性糖尿病视网膜病变治疗中,抗 VEGF 治疗结果并不理想。

7. 视网膜病变不是使用阿司匹林治疗的禁忌证,阿司匹林对视网膜病变没有疗效,但也不会增加视网膜出血的风险。

8. 非诺贝特可减缓糖尿病视网膜病变进展、减少激光治疗需求^[284]。

9. 轻中度的非增殖期糖尿病视网膜病变患者在控制代谢异常和干预危险因素的基础上,可进行内科辅助治疗和随访。这些辅助治疗的循证医学证据尚不多。目前常用的

辅助治疗包括:抗氧化、改善微循环类药物,如羟苯磺酸钙。活血化淤类中成药复方丹参、芪明颗粒和血栓通胶囊等也有糖尿病视网膜病变辅助治疗的相关报道。

三、糖尿病神经病变

要点提示

- 所有 2 型糖尿病患者确诊时和 1 型糖尿病患者诊断 5 年后,应进行糖尿病神经病变筛查。随后至少每年筛查一次(B)
- 评估远端对称性多神经病变应包括详细病史、温度觉、针刺觉(小纤维功能)、压力觉和震动觉(大纤维功能)。所有糖尿病患者应进行 10 g 尼龙丝检查以明确足溃疡和截肢的风险(B)
- 良好的血糖控制可以延缓糖尿病神经病变的进展(B)

糖尿病神经病变是糖尿病最常见的慢性并发症之一,病变可累及中枢神经及周围神经,以后者多见。糖尿病神经病变的发生与糖尿病病程、血糖控制等因素相关,病程达 10 年以上者,易出现明显的神经病变临床表现^[294-296]。

糖尿病中枢神经病变是指大脑、小脑、脑干、脊髓 1 级运动神经元及其神经纤维的损伤,另外还包括在脊髓内上行的感觉神经纤维的损伤。糖尿病周围神经病变(DPN)是指周围神经功能障碍,包含脊神经、颅神经及植物神经病变,其中以远端对称性多发性神经病变(DSPN)最具代表性。

(一)DPN 的分型及临床表现^[72]

1. DSPN:双侧肢体疼痛、麻木、感觉异常等。

2. 近端运动神经病变:一侧下肢近端严重疼痛为多见,可与双侧远端运动神经同时受累,伴迅速进展的肌无力和肌萎缩。

3. 局灶性单神经病变(或称为单神经病变):可累及单颅神经或脊神经。颅神经损伤以上睑下垂(动眼神经)最常见,其次为面瘫(面神经)、眼球固定(外展神经)、面部疼痛(三叉神经)及听力损害(听神经)。

4. 非对称性的多发局灶性神经病变:同时累及多个单神经的神经病变称为多灶性单神经病变或非对称性多神经病变。可出现麻木或疼痛。

5. 多发神经根病变:最常见为腰段多发神经根病变,主要为 L2、L3 和 L4 等高腰段的神经根病变引起的一系列单侧下肢近端麻木、疼痛等症状。

6. 自主神经病变:可累及心血管、消化、呼吸、泌尿生殖等系统,还可出现体温调节、泌汗异常及神经内分泌障碍。

(二)DPN 的筛查与诊断

1. 糖尿病 DSPN 的筛查

糖尿病 DSPN 是 DPN 的最常见类型,2 型糖尿病确诊时,1 型糖尿病在诊断后 5 年,至少每年筛查一次^[1]。

有典型症状者易于发现和诊断,无症状者需要通过体

格检查或神经电生理检查做出诊断。在临床工作中联合应用踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉等 5 项检查来筛查 DPN^[294,297]。最常用的方法为用 128 Hz 音叉评估震动觉(大纤维功能)以及 10 g 尼龙丝评估压力觉以明确足溃疡和截肢的风险,故更适用于基层医疗单位或大规模人群筛查^[298]。

2. 糖尿病 DSPN 的诊断

(1)诊断标准:①明确的糖尿病病史;②诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;③临床症状和体征与 DPN 的表现相符;④有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者,5 项检查(踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉)中任 1 项异常;无临床症状者,5 项检查中任 2 项异常,临床诊断为 DPN^[294,297];⑤排除以下情况:其他病因引起的神经病变,如颈腰椎病变(神经根压迫、椎管狭窄、颈腰椎退行性变)、脑梗死、格林-巴利综合征;严重动静脉血管性病变(静脉栓塞、淋巴管炎)等;药物尤其是化疗药物引起的神经毒性作用以及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤。如根据以上检查仍不能确诊,需要进行鉴别诊断,可以做神经肌电图检查^[72,294,299]。

(2)临床诊断流程:主要根据临床症状和体征,临床诊断有疑问时,可以做神经传导功能检查等。DSPN 的诊断流程图见图 5^[297,300-302]。

(3)诊断分层^[72,294,299]:确诊:有糖尿病 DSPN 的症状或体征,同时存在神经传导功能异常;临床诊断:有糖尿病 DSPN 的症状及 1 项体征为阳性,或无症状但有 2 项以上(含 2 项)体征为阳性;疑似:有糖尿病 DSPN 的症状但无体征或无症状但有 1 项体征阳性;亚临床:无症状和体征,仅存在神经传导功能异常。

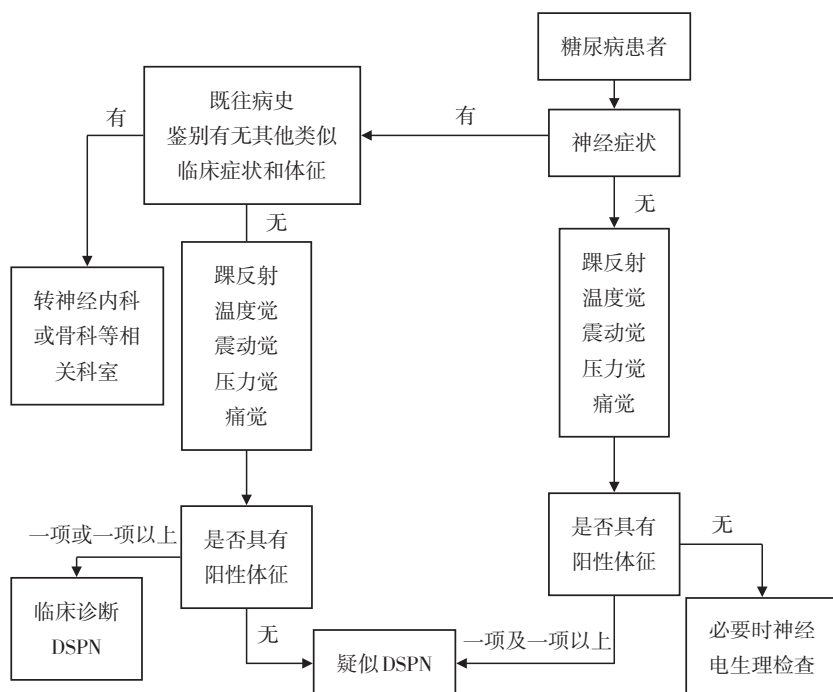


图5 远端对称性多发性神经病变(DSPN)诊断流程

3. 糖尿病自主神经病变的诊断

(1)心血管自主神经病变:表现为直立性低血压、晕厥、冠状动脉舒缩功能异常、无痛性心肌梗死、心脏骤停或猝死。可以采用心率变异性及体位性血压变化测定、24 h 动态血压监测等辅助诊断^[72,294,302]。

(2)消化系统自主神经病变:表现为吞咽困难、呃逆、上腹饱胀、胃部不适、便秘、腹泻及排便障碍等。胃电图、胃排空的闪烁图扫描(测定固体和液体食物排空的时间)等有助于诊断^[72,294,302]。

(3)泌尿生殖系统自主神经病变:性功能障碍,在男性表现为勃起功能障碍和(或)逆向射精^[293]。在女性,表现为性欲减退,性交疼痛^[294,302]。对于勃起功能障碍应考虑进行性激素水平评估来排除性腺机能减退。此外,还应排除药物及其他原因导致的病变^[303]。膀胱功能障碍表现为排尿障碍、尿失禁、尿潴留、尿路感染等。超声检查可判定膀胱容量、残余尿量等确定糖尿病神经膀胱。

(4)其他自主神经病变:表现为出汗减少或不出汗,而导致手足干燥开裂,容易继发感染。由于毛细血管缺乏自身张力,致静脉扩张,易在局部形成微血管瘤而继发感染^[72]。对低血糖感知异常,当支配内分泌腺体的自主神经发生病变时,糖尿病患者在低血糖时应激激素如儿茶酚胺、生长激素等分泌常延迟或减少,造成患者对低血糖感知减退或无反应,低血糖恢复的过程延长^[304-305]。

(三)治疗

1. 针对病因治疗^[72,294,296]

(1)血糖控制:积极严格地控制高血糖并保持血糖稳定是预防和治疗 DPN 的最重要措施。

(2)神经修复:常用药物有甲钴胺、神经生长因子等。

(3)其他:神经营养因子、肌醇、神经节苷酯和亚麻酸等。

2. 针对神经病变的发病机制治疗

(1)抗氧化应激:通过抑制脂质过氧化,增加神经营养血管的血流量,增加神经 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶活性,保护血管内皮功能。常用药物为硫辛酸^[72,306]。

(2)改善微循环:周围神经血流减少是导致 DPN 发生的一个重要因素。通过扩张血管、改善血液高凝状态和微循环,提高神经细胞的血氧供应,可有效改善 DPN 的临床症状。常用药物为前列腺素 E_1 、贝前列素钠、西洛他唑、己酮可可碱、胰激肽原酶、钙拮抗剂和活血化瘀类中药等^[307]。

(3)改善代谢紊乱:通过抑制醛糖还原酶、糖基化产物、蛋白激酶 C、氨基己糖通路、血管紧张素转化酶而发挥作用。常用药物为醛糖还原酶抑制剂,如依帕司他^[308]。

3. 疼痛管理

治疗痛性糖尿病神经病变的药物如下

(1) 抗惊厥药: 包括普瑞巴林、加巴喷丁、丙戊酸钠和卡马西平等。普瑞巴林可以作为初始治疗药物, 改善症状^[72,294,309]。

(2) 抗抑郁药物: 包括度洛西汀、阿米替林、丙米嗪和西替普兰等。度洛西汀可以作为疼痛的初始治疗药物^[72,294,306]。

(3) 阿片类药物(曲马多和羟考酮)和辣椒素(capsaicin)等。由于具有成瘾性和发生其他并发症的风险较高, 阿片类药物曲马多不推荐作为治疗 DSPN 疼痛的一、二线药物^[72,294]。

4. 自主神经病变的治疗

(1) 考虑短期使用胃复安等治疗糖尿病性胃轻瘫。

(2) 勃起功能障碍的治疗: 除了控制其他危险因素如高血压和血脂异常外, 主要治疗药物为磷酸二酯酶 5 型抑制剂, 可以作为一线治疗, 经尿道前列腺素海绵体内注射、真空装置和阴茎假体可以改善患者的生活质量^[294,297,302]。

(四) 预防

良好的代谢控制, 包括血糖、血压、血脂管理等是预防糖尿病神经病变发生的重要措施, 尤其是血糖控制至关重要。定期进行神经病变的筛查及评估, 重视足部护理, 降低足部溃疡的发生风险。

四、糖尿病性下肢血管病变

要点提示

- 糖尿病患者教育与行为改变可以预防下肢动脉粥样硬化性病变(LEAD)发生; 对于 LEAD 患者, 可以改善患者的下肢运动功能(B)
- 筛查 LEAD 的高危因素并给予早期干预, 纠正不良生活方式, 如戒烟、限酒、控制体重、严格控制血糖、血压、血脂, 可以预防 LEAD 发生(A)
- 运动康复锻炼: 指导患者积极进行运动康复训练, 有助于改善患者的下肢运动功能(A)
- 可采用扩血管药物治疗 LEAD(B)
- 在内科保守治疗无效时, 需转入相关专科治疗

下肢动脉病变是外周动脉疾病的一个组成成分, 表现为下肢动脉的狭窄或闭塞^[310]。与非糖尿病患者相比, 糖尿病患者更常累及股深动脉及胫前动脉等中小动脉^[311]。其主要病因是动脉粥样硬化, 但动脉炎和栓塞等也可导致下肢动脉病变, 因此糖尿病患者下肢动脉病变通常是指下肢动脉粥样硬化性病变(LEAD)。LEAD 的患病率随年龄的增大而增加, 糖尿病患者与非糖尿病患者相比, 发生 LEAD 的危险性增加 2 倍^[312]。依据调查方法和调查对象的不同, LEAD 的患病率报道不一。在我国, 多次大样本的调查显示, 根据踝肱指数(ABI)检查结果判断, 50 岁以上合并至少一种心血管危险因素的患者中, 五分之一左右的患者合并 LEAD^[297,313-316]。

LEAD 与冠状动脉疾病和脑血管疾病等动脉血栓性疾

病常同时存在, 故 LEAD 对冠状动脉疾病和脑血管疾病有提示价值^[317]。LEAD 对机体的危害除了导致下肢缺血性溃疡和截肢外, 更重要的是这些患者的心血管事件的风险性明显增加, 死亡率更高^[297,318-319]。LEAD 患者的主要死亡原因是心血管事件, 在确诊 1 年后心血管事件发生率达 21.1%, 与已发生心脑血管病变者再次发作风险相当^[320]。ABI 越低, 预后越差^[321], 下肢多支血管受累者较单支血管受累者预后更差^[322]。

(一) LEAD 的筛查^[323-324]

对于 50 岁以上的糖尿病患者, 应该常规进行 LEAD 的筛查。伴有 LEAD 发病危险因素(如合并心脑血管病变、血脂异常、高血压、吸烟或糖尿病病程 5 年以上)的糖尿病患者应该每年至少筛查一次。

对于有足溃疡、坏疽的糖尿病患者, 不论其年龄, 应该进行全面的动脉病变检查及评估。具体筛查路径见图 6^[324]。

(二) LEAD 的诊断^[325]

1. 如果患者静息 ABI ≤ 0.90 , 无论患者有无下肢不适的症状, 应该诊断 LEAD;

2. 运动时出现下肢不适且静息 ABI ≥ 0.90 的患者, 如踏车平板试验后 ABI 下降 15%~20%, 应该诊断 LEAD;

3. 如果患者静息 ABI < 0.40 或踝动脉压 < 50 mmHg 或趾动脉压 < 30 mmHg, 应该诊断严重肢体缺血(CLI)。

LEAD 一旦诊断, 临床上应该进行 Fontaine's 分期, 见表 15。

表 15 下肢动脉粥样硬化性病变(LEAD)的 Fontaine's 分期

分期	临床评估
I	无症状
II a	轻度间歇性跛行
II b	中到重度间歇性跛行
III	缺血性静息痛
IV	缺血性溃疡或坏疽

(三) LEAD 的预防及治疗

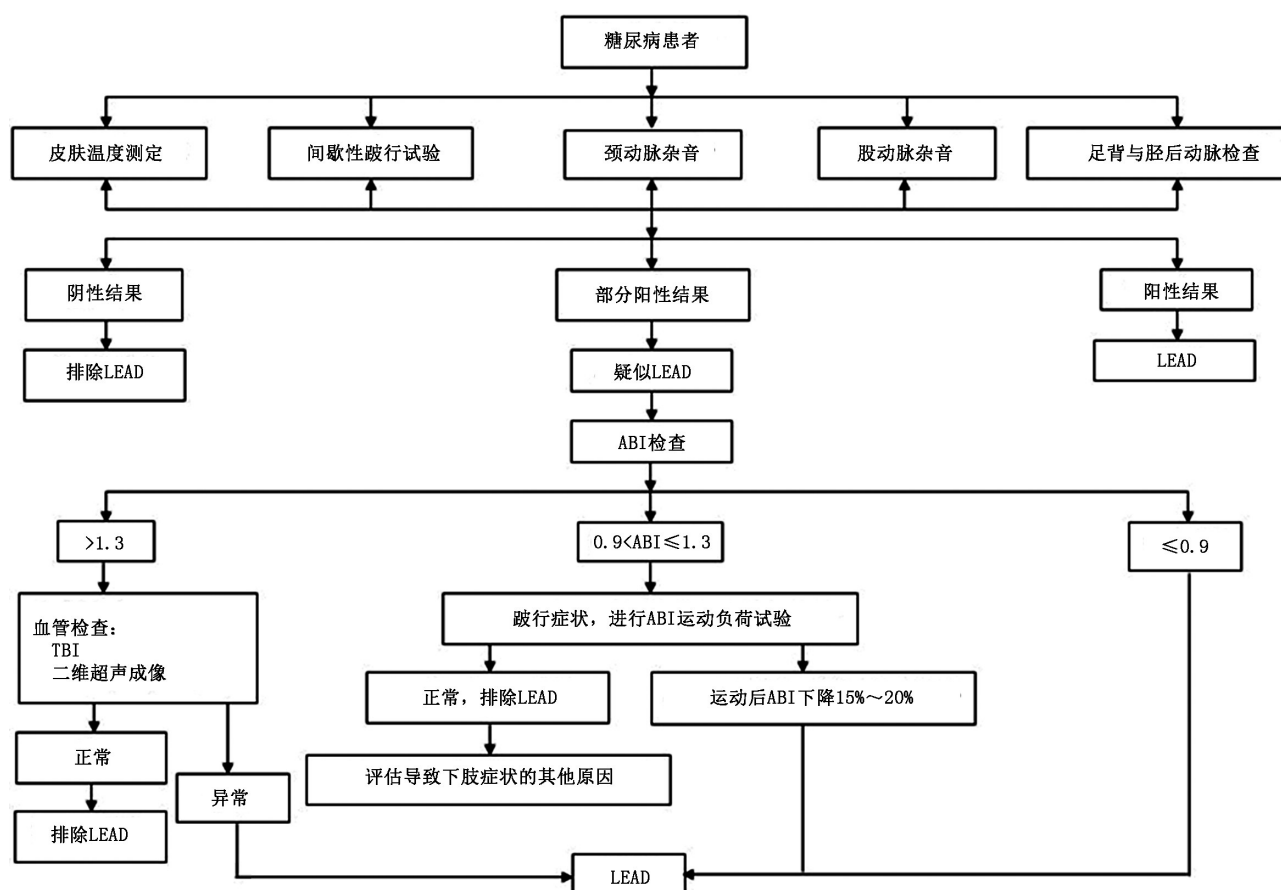
1. LEAD 的治疗目的^[324]

包括预防全身动脉粥样硬化性疾病的进展, 预防心血管事件, 预防缺血导致的溃疡和肢端坏疽, 预防截肢或降低截肢平面, 改善间歇性跛行患者的功能状态。需要强调的是, 由于多数有 LEAD 的糖尿病患者往往合并周围神经病变, 这些患者常缺乏 LEAD 的临床症状, 因此, 医务人员对糖尿病患者常规进行 LEAD 筛查至关重要。

2. 糖尿病性 LEAD 的预防

(1) 糖尿病患者教育可以预防 LEAD 发生; 对于 LEAD 患者, 可以改善患者的下肢运动功能, 改善患者的身体状况^[326]; 简要的心理干预可以改善患者的步行行为, 增加无痛性行走距离, 提高患者的生活质量^[327]。

(2) 糖尿病性 LEAD 的一级预防^[324,328]: 筛查糖尿病性 LEAD 的高危因素, 早期干预, 即纠正不良生活方式, 如戒烟、限酒、控制体重、严格控制血糖、血压、血脂。有助于防



注: TBI: 趾肱指数; ABI: 踝肱指数

图6 糖尿病患者通过全面动脉体格检查及踝肱指数筛查下肢动脉粥样硬化性病变(LEAD)的流程

止或延缓 LEAD 的发生。年龄 50 岁以上的糖尿病患者, 尤其是合并多种心血管危险因素者, 都应该口服阿司匹林以预防心血管事件。对于阿司匹林过敏者或合并有溃疡者, 可服用氯吡格雷。

(3) 糖尿病性 LEAD 的二级预防: 对于有症状的 LEAD 患者, 在一级预防的基础上, 指导患者运动康复锻炼, 时间至少持续 3~6 个月^[329]以及给予相应的抗血小板药物^[330]、他汀类调脂药^[331]、ACEI^[332-333]及血管扩张药物治疗, 可以改善患者的下肢运动功能。

对于间歇性跛行患者尚需使用血管扩张药物^[324]。目前所用的血管扩张药主要有脂微球包裹前列地尔、贝前列素钠、西洛他唑、盐酸沙格雷酯、茶呋胺、丁咯地尔和己酮可可碱等。

(4) 糖尿病性 LEAD 的三级预防: 主要针对慢性严重肢体缺血患者, 即临床上表现为静息痛或缺血性溃疡, Fontaine's 分期在 3 期以上与 Rutherford's 分类在 II 级 3 类以上者^[325]。由于严重肢体缺血患者血管重建术后 3 年累积截肢或死亡率高达 48.8%, 远高于间歇性跛行患者 (12.9%)^[334], 因此其治疗的最终目的是减轻缺血引起的疼痛、促进溃疡愈合、避免因肢体坏死而导致的截肢、提高生活质量^[324]。

在内科保守治疗无效时, 需行各种血管重建手术, 包括外科手术治疗和血管腔内治疗, 可大大降低截肢率, 改善生

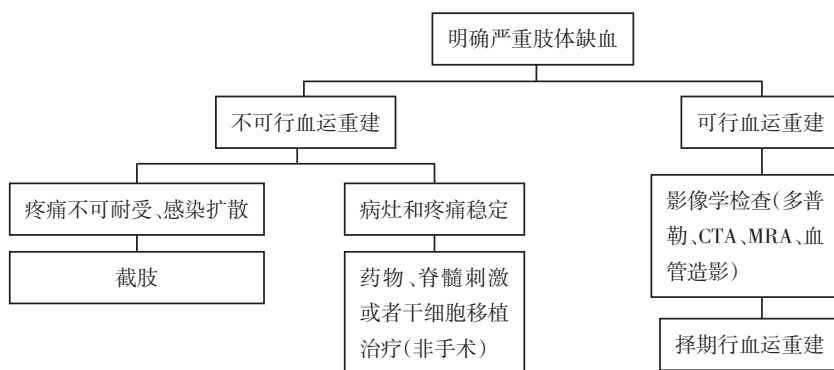
活质量^[324]。外科手术治疗包括动脉内膜剥脱术、人造血管和(或)自体血管旁路术等。血管腔内治疗具有微创、高效、可同时治疗多平面病变、可重复性强等优点, 是目前 LEAD 的首选治疗方法。特别适用于高龄、一般情况差、没有合适的可供移植的自体血管以及流出道条件不好的 LEAD 患者。当出现不能耐受的疼痛、肢体坏死或感染播散, 则考虑行截肢手术^[324]。

LEAD 的三级预防要求临床多学科协作^[335], 即首先由糖尿病专科医师评估患者全身状况, 做到尽可能地降低心血管并发症的发生; 同时评估其血管条件, 创造经皮血管腔内介入治疗或外科手术治疗条件, 血管外科和血管腔内介入治疗医师一起讨论手术方式, 做出术中和术后发生心血管事件的抢救预案, 并且在手术成功后给予随访及药物调整^[336-337]。只有这样, 才能最大限度地改善糖尿病性 LEAD 患者的血循环重建, 减少截肢和死亡^[338]。

LEAD 三级预防的治疗流程见图 7。

五、糖尿病足病

糖尿病足病是糖尿病最严重和治疗费用最高的慢性并发症之一, 重者可以导致截肢和死亡。我国 14 省市 17 家三甲医院调查显示, 2007 至 2008 年住院慢性溃疡患者中糖尿病患者占 33%, 而 1996 年调查时仅为 4.9%, 提示目前我国慢性皮肤溃疡的病因与发达国家相似^[339-340]。新近调查研究发现, 我国



注:CTA:CT血管成像;MRA:磁共振血管成像

图7 下肢动脉粥样硬化性病变三级预防流程图

要点提示

- 对所有糖尿病患者每年进行全面的足部检查,详细询问以前大血管及微血管病变的病史,评估目前神经病变的症状(疼痛、烧灼、麻木感)和下肢血管疾病(下肢疲劳、跛行)以确定溃疡和截肢的危险因素(B)
- 检查应包括皮肤视诊,评估足部畸形,神经评估(10 g 尼龙丝试验和针刺或振动觉试验或踝反射)血管评估(下肢和足部血管搏动)(B)
- 对所有糖尿病患者都应该给予综合的足部自我管理的教育(B)
- 糖尿病足溃疡的治疗强调多学科协作诊治(B)

50岁以上糖尿病患者1年内新发足溃疡的发生率为8.1%,治愈后糖尿病足溃疡患者1年内新发足溃疡的发生率为31.6%^[341]。2010年的调查显示,我国三甲医院中,由于糖尿病所致截肢占全部截肢的27.3%,占非创伤性截肢的56.5%^[342]。2012至2013年的调查发现我国糖尿病足溃疡患者的总截肢(趾)率降至19.03%,其中大截肢率2.14%,小截肢(趾)率16.88%^[343];糖尿病足溃疡患者的年死亡率为14.4%^[341],而截肢(包括大截肢和小截肢)后的5年死亡率高达40%^[344]。因此,预防和治疗足溃疡可以明显降低截肢率及死亡率。

(一)糖尿病足病的诊断及分级

糖尿病足病是糖尿病患者因下肢远端神经异常和不同程度的血管病变导致的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏。因此,所有糖尿病慢性并发症中,糖尿病足病是相对容易识别、预防比较有效的并发症。

糖尿病足病一旦诊断,临床上应该进行分级评估,目前临床上广为接受的分级方法主要是Wagner分级和Texas分级^[345]。

1. Wagner分级:此分级方法首先由 Meggitt 于1976年提出,Wagner后来加以推广的,是目前临床及科研中应用最为广泛应用的分级方法。见表16。

2. Texas 分级法:Texas 分级法是由美国 Texas San Antonio 大学 Lavery 等提出的,此分级方法从病变程度和病因两个方面对糖尿病足溃疡及坏疽进行评估,更好地体现

了创面感染和缺血的情况,相对于Wagner分级在评价创面的严重性和预测肢体预后方面更好。见表17。

(二)糖尿病足病的预防

糖尿病足病强调“预防重于治疗”。

糖尿病足病治疗困难,但预防则比较有效。应对所有的糖尿病患者的足部进行定期检查,包括足有否畸形、胼胝、溃疡、皮肤颜色变化;足背动脉和胫后动脉搏动、皮肤温度以及有否感觉异常等。如果患者足部动脉搏动正常,尼龙丝触觉正常,没有足畸形以及没有明显的糖尿病慢性并发症,这类患者属于无足病危险因素的患者,可进行一般的糖尿病足病预防教育。

表16 糖尿病足病的Wagner分级

分级	临床表现
0级	有发生足溃疡的危险因素,但目前无溃疡
1级	足部表浅溃疡,无感染征象,突出表现为神经性溃疡
2级	较深溃疡,常合并软组织感染,无骨髓炎或深部脓肿
3级	深部溃疡,有脓肿或骨髓炎
4级	局限性坏疽(趾、足跟或前足背),其特征为缺血性坏疽,通常合并神经病变
5级	全足坏疽

表17 糖尿病足病的Texas分级

分级	特点	分期	特点
0级	足部溃疡史	A期	无感染和缺血
1级	表浅溃疡	B期	合并感染
2级	溃疡累及肌腱	C期	合并缺血
3级	溃疡累及骨和关节	D期	感染和缺血并存

糖尿病足病相关知识教育可以减少糖尿病足病高危患者足溃疡的发生^[346-348],降低糖尿病足溃疡的复发率和增加无溃疡事件的生存率^[349],降低糖尿病足溃疡的截肢率^[347];降低医疗费用和提高患者的生活质量^[350]。但是绝大多数糖尿病患者缺乏糖尿病足病相关知识^[351],且未接受过糖尿病足病相关知识的教育^[352],而临床医师的态度决定了患者对于糖尿病足病相关知识的掌握以及正确进行日常足部护理实践^[353],强化教育可以提高糖尿病患者足病相关知识及改善正确的日常足部护理行为,提高患者的满意度^[354-355]。最好由糖尿病足病护士而不是普通的护士对糖尿病及糖尿病足病患者进行教育,才能达到更佳的效果^[356]。

预防糖尿病足病的关键点在于^[357-359]:定期检查患者是否存在糖尿病足病的危险因素;识别这些危险因素;教育患者及其家属和有关医务人员进行足的保护;穿着合适的鞋袜;去除和纠正容易引起溃疡的因素。

糖尿病患者及其家属的教育内容^[357-359]包括:每天检查双足,特别是足趾间;有时需要有经验的他人来帮助检查

足;定期洗脚,用干布擦干,尤其是擦干足趾间;洗脚时的水温要合适,低于 37℃;不宜用热水袋、电热器等物品直接保暖足部;避免赤足行走;避免自行修剪胼胝或用化学制剂来处理胼胝或趾甲;穿鞋前先检查鞋内有无异物或异常;不穿过紧的或毛边的袜子或鞋;足部皮肤干燥可以使用油膏类护肤品;每天换袜子;不穿高过膝盖的袜子;水平地剪趾甲;由专业人员修除胼胝或过度角化的组织;一旦有问题,及时找到专科医师或护士诊治。

(三)糖尿病足病的治疗

1. 在进行足溃疡治疗之前,首先要评估溃疡性质

神经性溃疡常见于反复受压部位,如跖骨头足底面、胼胝中央,常伴有感觉缺失或异常,而局部供血良好。缺血性溃疡多见于足背外侧、足趾尖部或足跟部,局部感觉正常,但皮肤温度低、足背动脉和(或)胫后动脉搏动明显减弱或消失。对于缺血性溃疡,则要重视解决下肢缺血,轻-中度缺血的患者可以实行内科治疗;病变严重的患者可以接受介入治疗或血管外科成形手术,待足部血供改善后再进行溃疡局部处理^[360-361]。对于神经性溃疡,主要是制动减压(减压鞋垫、糖尿病足鞋),特别要注意患者的鞋袜是否合适^[358]。

2. 足溃疡感染的处理

糖尿病足感染必须通过临床诊断,以局部或全身的体征或炎症的症状为基础。在选择抗生素控制感染之前,应进行溃疡创面细菌培养和药敏试验,细菌培养方法可选择严格清创后的棉拭子及病理组织培养^[362]。在细菌培养和药敏试验结果未出来之前,可经验性地选择抗生素。抗生素的替换根据治疗后的临床效果判断,若临床效果明显,即使药敏试验结果对该抗生素耐药,也应该持续使用该抗生素,若临床效果不明显或无效,且药敏试验结果对该抗生素耐药,则根据药敏试验结果替换抗生素。对于未合并骨髓炎的足溃疡感染,抗生素治疗疗程 1~2 周,合并骨髓炎的感染,抗生素治疗疗程至少 4~6 周^[363]。如同时合并严重缺血,抗生素使用时间还需要适当延长 1~2 周^[364]。但是,如果及时手术去除感染的骨组织,抗生素使用可以减少到 2 周^[365]。

(1)足溃疡创面的处理:彻底的糖尿病足溃疡的清创,有利于溃疡愈合。目前研究证据表明,采用水凝胶清创较纱布敷料、外科清创或蛆虫清创更有利于溃疡愈合^[366]。当清创到一定程度后,可选择溃疡局部负压吸引治疗(NPWT,包括真空辅助闭合及真空封闭引流),可促进肉芽生长和足溃疡的愈合^[367]。新近的研究发现改良负压吸引治疗(缓慢滴注的负压吸引治疗,NPWTi)是更有希望的一种治疗慢性创面的辅助治疗手段^[368],已有学者推荐其作为在糖尿病足溃疡标准治疗方法基础上的一种辅助治疗方法^[369]。当溃疡创面有新鲜肉芽组织,感染基本控制,可以选择生长因子^[370]和(或)自体富血小板凝胶治疗^[371-372],可加速肉芽生长和足溃疡的愈合。当溃疡肉芽生长到一定程度且周边有上皮爬行时,可选择适当的敷料^[373]和(或)脱细胞真皮基质^[374]、皮肤替代物^[375-376]以及脱细胞生物羊膜^[377]治疗,促进溃疡愈合。

(2)物理治疗:足溃疡创面高压氧治疗,有助于改善创面的炎症和微循环状况,促进创面愈合^[378-379]。

(3)转诊或会诊:非糖尿病足病专业的医务人员,应掌握何种情况下糖尿病足病需要及时转诊或会诊。一旦出现以下情况,应该及时转诊给糖尿病足病专科或请血管外科、骨科、创面外科等相关专科会诊;皮肤颜色的急剧变化、局部疼痛加剧并有红肿等炎症表现、新发生的溃疡、原有的浅表溃疡恶化并累及软组织和(或)骨组织、播散性的蜂窝组织炎、全身感染征象、骨髓炎等。及时转诊或多学科协作诊治有助于提高溃疡愈合率,降低截肢率和减少医疗费用^[380-382]。

糖尿病的特殊情况

一、围手术期糖尿病管理

要点提示

- 对多数住院糖尿病患者推荐血糖控制目标为 7.8~10.0 mmol/L(A)
- 急诊手术,应尽快做术前准备,并同时给予胰岛素降低高血糖,推荐胰岛素静脉输注治疗

糖尿病患者因其他原因需要进行手术治疗时应给予特别的关注。因为糖尿病患者常合并大血管和微血管并发症,这将增加手术风险。手术应激尚可使血糖急剧升高,增加术后管理的难度,亦是术后病死率增加的原因之一。此外,高血糖可造成感染发生率增加及伤口愈合延迟。因此围手术期的正确处理需要外科医师、糖尿病专科医师及麻醉医师之间良好的沟通与协作。围手术期糖尿病的管理主要包括以下几个方面:

1. 术前准备及评估

择期手术,应对血糖控制以及可能影响手术预后的糖尿病并发症进行全面评估,包括心血管疾病、自主神经病变和肾病。对多数住院患者推荐血糖控制目标为 7.8~10.0 mmol/L^[260,383-384],对少数患者如低血糖风险低、拟行心脏手术者及其他精细手术者可建议更为严格的血糖控制目标 6.1~7.8 mmol/L^[385],而对重症及低血糖风险高危患者可制定个体化血糖控制目标。口服降糖药治疗的患者在手术前 24 h 应停用二甲双胍,在接受小手术的术前当晚及手术当天应停用所有口服降糖药。对于口服降糖药血糖控制不佳及接受大、中手术的患者,应及时改为胰岛素治疗,基础胰岛素联合餐时胰岛素可以有效改善血糖控制。

急诊手术,主要评估血糖水平,有无酸碱、水、电解质平衡紊乱。如果存在,应及时纠正。如手术有利于减轻或缓解危急病情,无需在术前严格设定血糖控制目标,应尽快做术前准备,并同时给予胰岛素降低高血糖,推荐予胰岛素静脉输注治疗。

2. 术中处理

对于仅需单纯饮食治疗或小剂量口服降糖药即可使血

糖控制达标的 2 型糖尿病患者,在接受小手术时,术中不需要使用胰岛素。

在大中型手术中,需静脉应用胰岛素,并加强血糖监测,血糖控制的目标为 7.8~10.0 mmol/L。术中可输注 5% 葡萄糖液,100~125 ml/h,以防止低血糖。葡萄糖-胰岛素-钾联合输入是代替分别输入胰岛素和葡萄糖的简单方法,需根据血糖变化及时调整葡萄糖与胰岛素的比例。

3. 术后处理

在患者恢复正常饮食以前仍予胰岛素静脉输注,恢复正常饮食后可予胰岛素皮下注射。对不能进食的患者可仅给予基础胰岛素,可正常进餐者推荐予基础胰岛素联合餐时胰岛素的治疗方案。

对于术后需要重症监护或机械通气的患者,如血浆葡萄糖>10.0 mmol/L,通过持续静脉胰岛素输注将血糖控制在 7.8~10.0 mmol/L 范围内比较安全。

中、小手术后一般的血糖控制目标为空腹血糖<7.8 mmol/L,随机血糖<10.0 mmol/L。在既往血糖控制良好的患者可考虑更严格的血糖控制,同样应注意防止低血糖的发生。

二、危重症糖尿病患者血糖的管理

血糖监测与控制是危重症患者重要的诊疗内容,控制血糖可以使危重患者获益,但临床研究显示对危重患者强化降糖并未明显降低死亡率,甚至部分研究显示增加死亡风险^[386-387],因此对危重症糖尿病患者的血糖管理推荐遵循以下原则。

1. 血糖控制目标

对多数危重症糖尿病患者推荐血糖控制目标为 7.8~10.0 mmol/L^[384],对低血糖易感者可以根据患者的临床状态及合并症状况给予个体化血糖控制目标。

2. 治疗方案

对于危重症糖尿病患者强烈建议给予静脉胰岛素输注治疗,胰岛素剂量应依据每小时血糖监测结果进行调整,并应避免发生严重低血糖。

三、孕期糖尿病管理

要点提示

- 所有糖尿病患者应计划妊娠。孕前评价糖尿病控制状态及慢性并发症的情况(B)
- 建议糖尿病患者 HbA_{1c}<6.5% 时计划妊娠,以减少先天异常的风险(B)
- 所有未被诊断糖尿病的孕妇于孕 24~28 周行一步法 75 g OGTT 筛查(A)
- 推荐自我血糖监测(空腹和餐后),根据个体情况调整监测频率及时点,以实现血糖控制及预防低血糖风险(B)
- 生活方式改变是孕期糖尿病治疗的基础,如果不能达到治疗目标,应该加用药物治疗(A)
- 怀孕时首选药物是胰岛素,所有口服药物均缺乏长期安全性的数据(A)

(一) 孕期糖尿病的危害

1. 短期危害^[388]

可造成母亲先兆子痫、早产、手术产、羊水过多、产后出血、感染等。胎儿及新生儿可发生呼吸窘迫综合征、黄疸、低钙血症、低血糖、红细胞增多。巨大儿可引发的肩难产、新生儿缺血缺氧性脑病、骨折甚至死亡等。

2. 长期危害

母亲再次妊娠时糖尿病风险明显增加;代谢综合征及心血管疾病风险增加;子代发生肥胖、2 型糖尿病等代谢相关疾病风险明显增加。

(二) 孕期糖尿病与诊断标准

1. GDM

GDM 是指妊娠期间发生的不同程度的糖代谢异常,但血糖未达到显性糖尿病的水平,占孕期糖尿病的 80%~90%。根据 2008 年高血糖与不良妊娠结局研究^[389],以围产期不良结局增加 75% 的界值作为切点,国际妊娠合并糖尿病共识小组制定了新的 GDM 诊断切点,并于全球普遍应用。本指南采用此标准:孕期任何时间行 75 g OGTT,5.1 mmol/L≤空腹血糖<7.0 mmol/L,OGTT 1 h 血糖≥10.0 mmol/L,8.5 mmol/L≤OGTT 2 h 血糖<11.1 mmol/L,上述血糖值之一达标即诊断 GDM。但孕早期单纯空腹血糖>5.1 mmol/L 不能诊断 GDM,需要随访^[390]。

2. 妊娠期显性糖尿病

也称妊娠期间的糖尿病,指孕期任何时间被发现且达到非孕人群糖尿病诊断标准:空腹血糖≥7.0 mmol/L 或糖负荷后 2 h 血糖≥11.1 mmol/L,或随机血糖≥11.1 mmol/L^[391]。

3. 孕前糖尿病(PGDM)

指孕前确诊的 1 型、2 型或特殊类型糖尿病^[392]。

(三) 计划妊娠的糖尿病患者孕前管理

1. 孕前咨询^[393-394]

(1) 计划妊娠之前回顾如下病史:①糖尿病病程;②急性并发症;③慢性并发症;④糖尿病治疗情况;⑤其他伴随疾病和治疗情况;⑥月经史、生育史、节育史;⑦家庭和工作单位的支持情况。

(2) 了解糖尿病与妊娠之间的相互影响,评价血糖、HbA_{1c}、血压、心电图、眼底、肝肾功能等指标;血压控制在 130/80 mmHg 以下^[395];加强糖尿病相关知识教育;戒烟。

(3) 慢性并发症评价:孕前最有可能出现并发症的是病史>5 年、血糖控制欠佳的 1 型糖尿病。视网膜病变:妊娠可加重糖尿病视网膜病变。未经治疗的增殖期视网膜病变不建议怀孕。糖尿病肾病:妊娠可加重已有的肾脏损害。妊娠可对部分患者的肾功能造成永久性损害。肾功能不全对胎儿的发育有不良影响^[396]。糖尿病大血管病尤其心血管病变:有怀孕意愿的糖尿病妇女心功能应该达到能够耐受平板运动试验的水平。

2. 关于孕前药物应用^[395]

对二甲双胍无法控制的高血糖及时加用或改用胰岛素控制血糖,停用二甲双胍以外的其他类别口服降糖药^[394];停用 ACEI、ARB、β 受体阻滞剂和利尿剂降压药,改为拉贝洛

尔或二氢吡啶类钙拮抗剂控制血压;停用他汀类及贝特类调脂药物。鼓励孕前服用叶酸。

3. 孕前血糖目标

在不出现低血糖的前提下,空腹和餐后血糖尽可能接近正常,建议 $HbA_{1c} < 6.5\%$ 时妊娠。应用胰岛素治疗者可 $HbA_{1c} < 7.0\%$ ^[394],餐前血糖控制在 3.9~6.5 mmol/L,餐后血糖在 8.5 mmol/L 以下^[396]。

(四) 孕期糖尿病的筛查

1. 高危人群筛查

孕期高血糖危险人群包括^[391]:有 GDM 史、巨大儿分娩史、肥胖、PCOS、一级亲属糖尿病家族史、早孕期空腹血糖阳性者和无明显原因的多次自然流产史、胎儿畸形史及死胎史、新生儿呼吸窘迫综合征分娩史者等。第一次产检即应筛查血糖,如果空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和(或)随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或 75 g OGTT 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,无三多一少症状者不同日(应在 2 周内)重复测定,可诊断妊娠期显性糖尿病。具有 GDM 高危因素,如第一次产检评价血糖正常,则于孕 24~28 周行 75 g OGTT,必要时孕晚期再次评价。

2. 非高危人群筛查

建议所有未曾评价血糖的孕妇于妊娠 24~28 周进行 75 g OGTT 评价糖代谢状态。

(五) 孕期糖尿病的管理

1. 饮食和运动的指导

妊娠期间的饮食原则为既能保证孕妇和胎儿能量需要,又能维持血糖在正常范围,而且不发生饥饿性酮症。尽可能选择低生糖指数的碳水化合物。应实行少量多餐制,每日分 5~6 餐。鼓励孕期运动,包括有氧运动及阻力运动。每次运动时间小于 45 min。

2. 血糖监测

SMBG:血糖控制稳定或不需要胰岛素治疗的 GDM 妇女,每周至少测定一次全天 4 点(空腹和三餐后 2 h)血糖。其他患者酌情增加测定次数。持续葡萄糖监测适用于血糖欠佳的 PGDM,尤其是 1 型糖尿病患者。 HbA_{1c} 因孕中晚期红细胞转换速度加快,以及受妊娠期贫血影响, HbA_{1c} 常常被低估,GDM 应用价值有限。PGDM 患者的 HbA_{1c} 结果判定时需考虑影响因素^[395]。

3. 血压监测

妊娠期高血压疾病包括妊娠期高血压及慢性高血压合并妊娠,当收缩压 ≥ 140 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg 时,可考虑降压药物治疗;收缩压 ≥ 160 mmHg 和(或)舒张压 ≥ 110 mmHg,必须降压药物治疗。常用口服降压药包括拉贝洛尔(每次 50~150 mg,3~4 次/d)、二氢吡啶类钙离子拮抗剂、 α 受体阻滞剂酚妥拉明^[397]。但 ACEI 和 ARB 类孕期均不推荐使用。降压过程中需与产科医师密切合作,判断有无子痫前期或更重的妊娠期高血压疾病状态^[398]。

4. 体重管理

孕前肥胖及孕期体重增加过多均是 GDM 高危因素。

需从孕早期即制定孕期增重计划,结合基础 BMI,了解孕期允许增加的体重。孕期规律产检,监测体重变化,保证合理的体重增长(表 18)^[391,395-396]。

表 18 根据孕前体质指数(BMI)制定孕期体重增长计划

孕前 BMI (kg/m ²)	孕期体重增加 总量(kg)	妊娠中晚期体重增加 平均速率(kg/周)
低体重(<18.5)	12.5~18.0	0.51(0.44~0.58)
正常体重(18.5~24.9)	11.5~16.0	0.42(0.35~0.50)
超重(25.0~29.9)	7.0~11.5	0.28(0.23~0.33)
肥胖(>30.0)	5.0~9.0	0.22(0.17~0.27)

5. 孕期降糖药物

(1)胰岛素:①可应用于孕期的胰岛素类型:包括所有的人胰岛素:(短效、NPH 及预混的人胰岛素)。胰岛素类似物有:门冬胰岛素^[399-401]和赖脯胰岛素^[402]。②孕期胰岛素应用方案:对于空腹及餐后血糖均升高,推荐三餐前短效/速效胰岛素+睡前 NPH。由于孕期胎盘胰岛素抵抗导致的餐后血糖升高更为显著的特点,预混胰岛素应用存在局限性,不作为常规推荐。

(2)口服降糖药物:多项二甲双胍与胰岛素孕期应用的头对头研究证实了二甲双胍孕期应用的疗效及安全性,国内外针对二甲双胍的多个 Meta 分析^[403-404]提示,使用二甲双胍在控制餐后血糖、减少孕妇体重增加以及新生儿严重低血糖的发生方面都有益处。但由于我国尚无二甲双胍孕期应用的适应证,且口服降糖药物用于孕期糖尿病仍缺乏长期安全性的数据,本指南建议孕期不推荐使用口服降糖药。

生活方式干预+二甲双胍即可控制血糖的育龄期 2 型糖尿病患者以及胰岛素抵抗严重应用二甲双胍诱导排卵的 PCOS 患者,可在服用二甲双胍的基础上怀孕^[395],怀孕后停用二甲双胍。如孕期有特殊原因需要继续服用二甲双胍的患者,应在充分告知孕期使用二甲双胍利弊的前提下,在胰岛素基础上加用二甲双胍。

6. 妊娠期血糖控制目标与低血糖

(1)所有类型的孕期糖尿病孕期血糖目标:空腹血糖 < 5.3 mmol/L、餐后 1 h 血糖 < 7.8 mmol/L;餐后 2 h 血糖 < 6.7 mmol/L。

(2)孕期血糖控制必须避免低血糖。1 型糖尿病低血糖风险最高,其次为 2 型糖尿病和妊娠期显性糖尿病,GDM 低血糖最少。孕期血糖 < 4.0 mmol/L 为血糖偏低,需调整治疗方案,血糖 < 3.0 mmol/L 必须给予即刻处理。

7. 孕期糖尿病产后管理

(1)孕期高血糖对母儿两代人的影响不因妊娠终止而结束。

(2)产后 GDM 停用胰岛素,PGDM 和妊娠期显性糖尿病胰岛素剂量至少减少 1/3。

(3)鼓励母乳喂养。

(4)PGDM 产后管理同普通人群,妊娠期显性糖尿病产后需要重新评估糖尿病类型及糖代谢状态,GDM 需进行短

期及长期随访, 母子两代人代谢相关疾病风险均明显增加。

(5) GDM 随访: 产后 6~12 周行 75 g OGTT 评估糖代谢状态。长期随访: GDM 产后 1 年再行 75 g OGTT 评价糖代谢状态。之后的随访期间: 无高危因素者 2~3 年 OGTT 筛查一次。

四、儿童和青少年 2 型糖尿病

要点提示

- 儿童和青少年 2 型糖尿病在诊断的同时要注意是否存在伴发病或并发症, 包括高血压、微量白蛋白尿、眼底病变、睡眠呼吸障碍、血脂异常和脂肪肝等 (A)
- 青春期少女应注意是否合并 PCOS (B)
- 起始药物治疗可以单用二甲双胍或胰岛素, 或两者联合使用 (B)
- 如果存在糖尿病症状、严重高血糖, 存在酮症/ DKA 则需要胰岛素治疗 (A)

近年来, 我国儿童及青少年糖尿病发病率明显上升, 尤其是低龄儿童^[405-406]。儿童及青少年糖尿病的类型仍以 1 型为主, 约占儿童糖尿病的 90%。我国儿童青少年 1 型糖尿病的年发病率约为 0.6/10 万, 属低发地区, 但由于中国人口基数大, 故 1 型糖尿病患者的绝对数不少于 100 万。目前认为 1 型糖尿病的病因是在遗传易感性的基础上, 外界环境因素[化学和(或)病毒]引发机体自身免疫功能紊乱, 导致胰岛 β 细胞的损伤和破坏, 引起胰岛素分泌绝对不足。

近年来, 随着生活方式的改变, 儿童肥胖亦显著增加, 伴随着 2 型糖尿病呈上升趋势。全国 14 个中心的调查显示 2005 至 2010 年 2 型糖尿病患病率 10.0/10 万^[407], 浙江地区 2007 至 2013 年 5~19 岁 2 型糖尿病平均年龄标化发病率为 1.96/10 万^[408], 北京地区儿童 6~18 岁 2 型糖尿病患病率 0.6/1 000^[409]。因肥胖在 1 型糖尿病患儿中不少见, 有时儿童和青少年糖尿病的 1 型和 2 型糖尿病难于鉴别, 另外还有可能与 MODY 等特殊类型糖尿病混淆。

儿童 2 型糖尿病的发病机制亦与胰岛素抵抗及 β 细胞功能减退有关。但与成人 2 型糖尿病不同的是, 儿童的胰岛 β 细胞功能衰减的速度更快, 更早出现糖尿病并发症^[410], 且许多患儿起病时即合并其他代谢异常, 如血脂异常、高血压、尿白蛋白、PCOS 等。

(一) 儿童和青少年 2 型糖尿病的诊断

糖尿病的诊断标准与成人标准一致。2 型糖尿病的患儿一般有家族史、体型肥胖、起病隐匿、症状不明显、多无需使用胰岛素治疗, 或同时伴发黑棘皮病、高血压、血脂异常、PCOS、脂肪肝等。儿童及青少年 2 型糖尿病与 1 型糖尿病主要通过临床特征进行鉴别。此外, 在该人群中, 还应关注单基因突变糖尿病中的 MODY。

(二) 治疗

总体目标是: 通过饮食控制和体育锻炼取得和维持标

准体重, 使血糖处于正常水平, 同时改善高血压、高血脂、非酒精性脂肪肝等代谢紊乱, 防止及延缓慢性并发症的发生。血糖控制目标是空腹血糖 <7.0 mmol/L, HbA_{1c} 尽可能控制在 6.5% 以下。

1. 健康教育

不仅针对 2 型糖尿病患儿个体进行健康和心理教育, 同时更要对患儿家庭成员进行糖尿病相关知识的普及。合理的生活方式对病情的控制尤为重要。

2. 饮食治疗

饮食控制以维持标准体重、纠正已发生的代谢紊乱和减轻胰岛 β 细胞的负担为原则。6~12 岁儿童为 900~1 200 kcal/d, 13~18 岁则 1 200 kcal/d 以上。推荐每日碳水化合物供能比为 45%~60%。脂肪的摄入为 25%~30% 为宜。蛋白质摄入量占总能量的 15%~20%。

3. 运动治疗

运动方式和运动量的选择应该个体化, 根据性别、年龄、体型、体力、运动习惯和爱好制订适当的运动方案。运动方式可以是有氧运动、力量锻炼或柔韧性训练, 包括快走、慢跑、跳绳、游泳、杠铃、沙袋等。每天坚持锻炼至少 30 min, 每周至少 150 min。

4. 药物治疗

(1) 在生活方式干预不能很好控制血糖时, 需起始药物治疗, 可以单用二甲双胍或胰岛素, 也可两者联合使用, 根据血糖控制情况, 采用基础胰岛素或餐时胰岛素治疗。

(2) 二甲双胍剂量从 500 mg/d 开始, 每周增加 500 mg, 3~4 周增加到每次 1 000 mg, 每天 2 次。

(3) 胰岛素治疗可采用每天 1 次 NPH 或基础胰岛素(开始剂量 0.25~0.50 U/kg)。

(4) 如果出现严重高血糖, 酮症/酮症酸中毒则采用胰岛素治疗。

(5) 目前还没有足够的研究证明其他的口服降糖药可以用于儿童。

5. 血糖监测

2 型糖尿病患儿也应进行 SMBG。频率应根据血糖控制状况个体化, 主要测量空腹和餐后血糖。一旦血糖达标可根据治疗方案及代谢控制水平调整监测次数。每年至少测 2 次 HbA_{1c} , 如果使用胰岛素治疗或血糖控制未达标, 则每 3 个月测定 1 次。

五、老年糖尿病

(一) 老年糖尿病定义及流行病学

老年糖尿病是指年龄 ≥ 60 岁 (WHO 界定 ≥ 65 岁), 包括 60 岁以前诊断和 60 岁以后诊断的糖尿病患者, 具有患病率高、起病隐匿、异质性大、危害大等特点。根据《2016 年国民经济和社会发展统计公报》的数据, 我国 60 岁及以上老年人口有 2.3 亿, 占总人口的 16.7%; 65 周岁以上人口 1.5 亿, 占 10.8%。老年人糖尿病的患病率更高。2007 至 2008 年我国流行病学调查数据显示, 老年糖尿病的患病率为 20.4%^[41]; 2010 年为 22.86%^[42]; 另有数量相近的糖耐量减低人

要点提示

- 对老年糖尿病患者应进行包括全身健康状态在内的综合评估,指导制定个体化的血糖控制目标、治疗药物和监测方案(A)
- 健康教育和生活方式干预是老年糖尿病患者治疗的基础。应在安全前提下选择有效的降糖治疗方案。要尽可能避免低血糖的发生,并注意降糖药物间的相互作用(A)
- 老年糖尿病患者有更高的 ASCVD 的危险因素聚集,并同时存在多种并发症、合并症、老年综合征、肌少症;骨质疏松症和骨折的风险增加,应实施综合管理(A)
- 建议对 65 岁以上的老年糖尿病患者每年进行一次抑郁状态和认知功能的筛查(B)

群。老年是糖尿病防治的重点人群,老年糖尿病的治疗目标是减少急慢性并发症导致的伤残和早亡,改善生存质量,提高预期寿命。

(二) 老年糖尿病的特点

1. 2 型糖尿病是老年糖尿病的主要类型

2. 老年糖尿病患者异质性大,其患病年龄、病程、身体基础健康状态、各脏器和系统功能、并发症与合并症、合并用药情况、经济状况及医疗支持、治疗意愿、预期寿命等差异较大^[411]。

3. 60 岁前诊断的老年糖尿病患者糖尿病病程较长,合并糖尿病慢性并发症及合并症的比例高。60 岁以后新发糖尿病患者症状多不典型,血糖相对易于控制,存在糖尿病并发症的比例相对较低,但合并多代谢异常及脏器功能受损情况多见^[412]。因此,应重视对老年糖尿病患者的全面综合评估及对并发症与合并症的筛查。

4. 随着年龄的增长,老年糖尿病患者日常生活能力下降,听力、视力、认知能力、自我管理能力和运动能力及耐力下降,加之肌少症及平衡能力下降,更容易出现运动伤及跌倒^[413]。

5. 老年糖尿病患者急性并发症症状不典型,易于误诊或漏诊。

6. 老年糖尿病患者发生低血糖的风险增加且对低血糖的耐受性差,更容易发生无意识低血糖、夜间低血糖和严重低血糖,出现严重不良后果^[414-415]。

7. 老年糖尿病患者常伴有 ASCVD 的危险因素聚集,如肥胖、血脂异常、高血压、高尿酸血症、高凝状态、高同型半胱氨酸血症等,心、脑、下肢血管等大血管病变的患病率高^[73]。

8. 老年糖尿病患者易于合并存在肿瘤、呼吸、消化系统等疾病。

9. 老年糖尿病患者常为多病共存,需要服用多种治疗药物,需要关注和了解药物间的相互作用和影响,避免不合理用药^[416]。

(三) 老年糖尿病的并发症

1. 急性并发症

包括 HHS、DKA 及乳酸酸中毒。部分老年糖尿病患者以 HHS 为首发症状。DKA 多因停用胰岛素或出现感染、外伤等应激情况时诱发。乳酸酸中毒常见于严重缺氧及肾功能不全的患者。血糖、渗透压、酮体、血气及乳酸检测有助于鉴别诊断。老年糖尿病急性并发症死亡率较高,需要及时启用胰岛素治疗。

2. 慢性并发症

糖尿病大血管病变以动脉粥样硬化为基本病理改变,主要包括心、脑及下肢血管病变,具有症状相对较轻或缺如,但病变范围广泛且严重,治疗困难,预后差等特点,是老年糖尿病伤残和死亡的主要原因。随着增龄及糖尿病病程增加,微血管病变患病率增高。糖尿病视网膜病变常见,但因多伴有白内障致使实际诊断率下降。老年糖尿病肾损害是多种危险因素共同作用的结果,血肌酐水平不能准确反映肾功能状态,需要计算肌酐清除率。老年糖尿病患者神经系统损害常见,包括中枢神经系统病变、周围神经病变、自主神经病变等。

3. 低血糖

年龄是发生严重低血糖的独立危险因素。老年糖尿病患者发生低血糖的风险增加,加之感知低血糖的能力和低血糖后的自我调节和应对能力减弱,更容易发生无意识低血糖、夜间低血糖和严重低血糖,出现临床不良后果如诱发心脑血管事件、加重认知障碍甚至死亡^[417]。伴有认知功能障碍、自主神经病变、或服用 β 受体阻滞剂,或有反复低血糖发作史的患者尤其需要警惕严重低血糖的发生,应适当放宽血糖的控制目标,尽量选用低血糖风险低的降糖药物,并严密监测血糖变化。

4. 老年综合征

老年糖尿病患者易于出现包括跌倒、痴呆、尿失禁、谵妄、晕厥、抑郁症、疼痛、睡眠障碍、药物滥用、帕金森综合征、压疮、便秘、营养不良、听力障碍和衰弱综合征等在内的老年综合征,严重影响患者的生活质量和预期寿命,增加了糖尿病管理的难度^[418]。对此类患者更需要全面评估后慎重考虑治疗获益与风险的平衡,确定以改善生活质量为主的安全治疗策略。

5. 老年糖尿病患者骨折风险升高,大幅度增加了医疗费用^[419]。

6. 老年糖尿病患者抑郁症的发生率明显增加,建议对 65 岁以上的糖尿病患者每年进行一次筛查,并予以相应处理^[73,420]。

7. 老年糖尿病患者痴呆的发生率明显增加,建议对 65 岁以上的糖尿病患者每年进行一次认知功能的筛查^[73,421]。

(四) 老年糖尿病的治疗

综合评估老年糖尿病患者的健康状况是确定个体化血糖控制目标和治疗策略的基础,血脂、血压也是如此^[73](表 19)。对相对健康的老年糖尿病患者,如果仅使用低血糖风

险低的口服降糖药物治疗,可以考虑将 HbA_{1c} 控制到接近正常水平;对健康中度受损或健康状态差的老年糖尿病患者,可以酌情放宽血糖的控制目标,但应避免高血糖引发的症状及可能出现的急性并发症。

老年糖尿病患者的降糖治疗应该是在安全前提下的有效治疗。健康教育、合理饮食、安全有效的运动应该贯穿老年糖尿病治疗的全程。根据患者的降糖目标、现有血糖情况、重要脏器功能和经济承受能力等选择合理、便利、可行的降糖药物。可以考虑首选不易出现低血糖的口服降糖药物如二甲双胍、 α -糖苷酶抑制剂、DPP-4 抑制剂等^[411]。年龄不是使用二甲双胍的禁忌证^[77,422]。对使用上述药物血糖难以控制达标,且患者自我管理能力强,低血糖风险可控的患者,可酌情选用胰岛素促泌剂包括磺脲类药物和餐时血糖调节剂,但应尽量避免使用降糖效果很强、作用时间很长、低血糖纠正困难,可能给患者带来严重不良后果的药物如格列本脲。要根据患者特定的身体状况避免使用可能对患者有潜在不良影响的药物。肾功能不全的患者要慎用主要从肾脏排泄的药物;心力衰竭的患者要慎用加重心脏负荷的药物;骨质疏松的患者要慎用影响骨代谢的药物;严重缺氧状态下要慎用可能导致乳酸增高的药物等^[416]。此外,在必须使用对比剂前后,要鼓励患者多饮水,并短期停用二甲双胍^[77]。对胰岛素的使用,要充分考虑到患者胰岛素治疗的获益、使用的便利性和可能出现的问题,以及患者的视力、双手精细配合操作的能力、出现低血糖时的自我应对能力等因素。对空腹血糖升高的患者应首选基础胰岛素治疗。在使用短效或预混胰岛素及其类似物时要注意空腹血糖和餐后血糖的正常生理曲线^[423]。

老年糖尿病的治疗复杂,涉及多方面的因素,需要更多一些人文关怀,全面评估后慎重考虑治疗获益与风险的

平衡。

六、阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)与高血糖

要点提示

- OSAHS 与 2 型糖尿病风险增加相关,也是糖尿病进展的独立危险因素(B)
- 2 型糖尿病患者合并 OSAHS 发生率高、知晓率低,建议对 2 型糖尿病患者进行 OSAHS 的常规筛查(B)
- 对 2 型糖尿病合并 OSAHS 患者进行持续气道正压通气治疗(CPAP)可以改善胰岛素敏感性,降低空腹及餐后血糖,改善血糖波动,降低 HbA_{1c}(B)

OSAHS 是指在睡眠中因上气道阻塞引起呼吸暂停,其特征表现为口鼻腔气流停止而胸腹呼吸尚存,是一种累及多系统并造成多器官损害的睡眠呼吸疾病,是 2 型糖尿病常见的共病之一。在校正肥胖等因素后,OSAHS 与胰岛素抵抗、IGT 和 2 型糖尿病的发生仍密切相关。

(一)糖尿病合并 OSAHS 患病率

两种疾病常在同一个体存在,属于共同罹患疾病(共病),糖尿病患者中 OSAHS 的患病率显著高于一般人群。国外报道 2 型糖尿病患者合并 OSAHS[睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)≥5]的患病率大约是 70%(54%~87%),国内研究显示住院 2 型糖尿病患者 OSAHS 的患病率在 60%以上,诊断率小于 1%^[424-425]。而 OSAHS 患者中糖尿病患病率亦明显高于正常人,肥胖的 2 型糖尿病患者 OSAHS 的患病率高达 86%^[426]。

表 19 根据患者健康状况分层的老年糖尿病患者血糖、血压、血脂的治疗建议

患者临床特点/健康状况	评估	合理的 HbA _{1c} 目标(%) ^a	空腹或餐前血糖(mmol/L)	睡前血糖(mmol/L)	血压(mmHg)	血脂
健康(合并较少的慢性疾病,完整的认知和功能状态)	较长的预期寿命	<7.5	5.0~7.2	5.0~8.3	<140/90	使用他汀类药物,除非有禁忌证或不能耐受
复杂/中等程度的健康(多种并存的慢性疾病 ^b ,或 2 项以上的日常活动能力受损,或轻到中度的认知功能障碍)	中等长度的预期寿命,高治疗负担,低血糖风险较高,跌倒风险高	<8.0	5.0~8.3	5.6~10.0	<140/90	使用他汀类药物,除非有禁忌证或不能耐受
非常复杂/健康状况较差(需要长期护理,慢性疾病终末期 ^c ,或 2 项以上的日常活动能力受损,或轻到中度的认知功能障碍)	有限的预期寿命,治疗获益不确定	<8.5	5.6~10.0	6.1~11.1	<150/90	评估使用他汀类药物的获益(二级预防为主)

注:此表为老年糖尿病患者的血糖、血压、血脂的控制目标的共识框架。患者的临床特点分类是公认的概念,但并不是所有患者都可以进行精确的分类。患者和照顾者的意愿也是制定治疗个体化方案的重要考虑因素。需要注意的是,患者的健康状态和意愿是可以随时间而改变的;HbA_{1c}:糖化血红蛋白;^a更低的 HbA_{1c} 治疗目标仅适用于没有反复或严重低血糖,或没有治疗负担的个体;^b并存的慢性疾病需要达到药物或生活方式干预的程度,包括关节炎、肿瘤、充血性心力衰竭、抑郁、肺气肿、跌倒、高血压、失禁、3 期以上慢性肾病、心肌梗死、脑卒中。多种,指至少 3 种以上,实际上许多患者有 5 种以上的慢性疾病;^c单一的终末期慢性疾病,如 3~4 期充血性心力衰竭、氧依赖性肺疾病、需要透析的慢性肾病、不能控制的转移癌,可导致明显的症状或功能受损,明显减少预期寿命。HbA_{1c} 8.5%相当于平均血糖水平 11.1 mmol/L。不推荐更宽松的超过 8.5%的 HbA_{1c} 控制目标,因为患者会更频繁地暴露于高血糖的状态,导致急性并发症,如尿糖、脱水、高血糖高渗状态、伤口不愈合的发生风险增加;1 mmHg=0.133 kPa

(二) OSAHS 的诊断

1. OSAHS 诊断标准^[427]

每夜 7 h 睡眠过程中呼吸暂停及低通气反复发生 30 次以上,或 $AHI \geq 5$ 次/h,如有条件以呼吸紊乱指数(RDI)为准。呼吸暂停事件以阻塞性为主,伴打鼾、睡眠呼吸暂停、白天嗜睡等症状。睡眠呼吸暂停是指睡眠过程中口鼻呼吸气流消失或明显减弱(较基线幅度下降时间 $>90\%$),持续时间 ≥ 10 s。低通气定义为睡眠过程中口鼻气流较基线水平降低 $\geq 30\%$ 并伴动脉氧饱和度(SaO_2)下降 $\geq 4\%$,持续时间 ≥ 10 s;或是口鼻气流较基线水平降低 $\geq 50\%$ 并伴 SaO_2 下降 $\geq 3\%$,持续时间 ≥ 10 s。 AHI 指平均每小时呼吸暂停与低通气的次数之和。 RDI 是平均每小时呼吸暂停、低通气和呼吸努力相关微觉醒(RERA)事件的次数之和。 $RERA$ 指未达到呼吸暂停或低通气标准,但有时 ≥ 10 s 的异常呼吸努力并伴有相关微觉醒。

2. OSAHS 的诊断方法

(1)多导睡眠图仪:是目前诊断 OSAHS 的“金标准”,可判断严重程度、定量评估睡眠结构、睡眠中呼吸紊乱及低氧情况、心电、血压的变化;

(2)睡眠呼吸初筛仪:简单、易于操作,可在门诊、病房由内分泌科医技人员进行测定。对于中重度 OSAHS 应用初筛仪结果与 PSG 一致性高。

糖尿病患者出现下列情况应想到共患 OSAHS 的可能性:包括打鼾、白日嗜睡、肥胖、严重胰岛素抵抗、糖尿病控制困难、顽固难治性高血压(以晨起高血压为突出表现)、夜间心绞痛、难以纠正的心律失常、顽固性充血性心力衰竭、反复发生脑血管疾病、癫痫、痴呆、遗尿、夜尿增多、性功能障碍、性格改变、不明原因的慢性咳嗽、不明原因的红细胞增多症等。建议进行相关检查。

(三) 糖尿病合并 OSAHS 的治疗

1. 生活方式干预

减重对于 OSAHS 以及糖尿病的治疗都有正向作用,同时能够使其他治疗方式发挥更好的效果。戒烟酒,戒辛辣刺激食物以免气道水肿,通气不畅加剧。避免服用镇静药物以减轻上气道的塌陷。白天适当运动避免过度劳累。许多 OSAHS 是体位依赖性的,体位改变或减少仰卧睡眠时间可降低 AHI 。

2. 降糖药物治疗

对于 OSAHS 伴发 2 型糖尿病的患者,常用降糖药物均可选用,但应尽可能使用不增加体重的药物。由于 OSAHS 易发生夜间缺氧,对于低氧血症严重者慎用或禁用双胍类药物。

3. 改善 OSAHS 的治疗

排查及治疗其他原因所致的 OSAHS。如对甲状腺功能减退症所致 OSAHS 进行甲状腺激素补充治疗。手术治疗上气道阻塞,包括摘除肥大的扁桃体和腺样体、切除鼻息肉、正颌术和颌面部手术等。

持续气道正压通气治疗(CPAP)是 OSAHS 患者的首选治疗方式。国内外研究均显示,CPAP 治疗显著改善 OSAHS 合并 2 型糖尿病患者的胰岛素抵抗^[428],显著降低空腹及餐后血糖,改善血糖波动降低 HbA_{1c} ^[429],在血糖控制方面效果明显。

双水平气道正压通气及自动或智能化 CPAP 对合适患者也可考虑选用。口腔矫治器相对经济,对轻度 OSAHS 患者有一定使用价值。目前药物治疗 OSAHS 效果不确切。

应加强医务人员对两病共存的认识,在确诊其中一种疾病时应想到伴发另一种疾病的可能,进而进行相应的筛查。对 OSAHS 的治疗有利于改善糖尿病患者的血糖控制,而治疗糖尿病及其并发症(如自主神经病变)也有利于改善 OSAHS 的病情^[428]。

七、糖尿病与感染

糖尿病容易并发各种感染,细菌感染最为常见,在血糖控制较差的患者中真菌的感染亦较常见。糖尿病并发感染可形成一个恶性循环,即感染导致难以控制的高血糖,而高血糖进一步加重感染。糖尿病患者手术部位的感染概率大。感染可诱发糖尿病急性并发症,感染也是糖尿病的重要死因^[430-431]。

(一) 糖尿病患者常见感染类型

1. 泌尿系感染

常见,有时可导致严重并发症,如肾盂肾炎、肾及肾周脓肿、肾乳头坏死和败血症。常见的致病菌是大肠杆菌及克雷伯杆菌;其次为革兰阳性球菌和真菌^[432]。

2. 呼吸道感染

肺炎常见的致病菌包括葡萄球菌、链球菌及革兰阴性菌。糖尿病是肺炎球菌感染的菌血症高风险人群。毛霉菌病及曲霉病等呼吸道真菌感染亦多见于糖尿病患者。糖尿病患者发生院内菌血症的风险很高,病死率高达 50%。

3. 结核

糖尿病患者结核的发生率显著高于非糖尿病患者,并且多见非典型的影像学表现。

4. 其他感染

皮肤葡萄球菌感染是糖尿病患者的常见感染之一,多见于下肢。足部溃疡的常见致病菌包括葡萄球菌、链球菌、革兰阴性菌及厌氧菌。糖尿病患者牙周炎的发生率增加,易导致牙齿松动。外耳炎常见,但常被忽略。糖尿病也增加了慢性骨髓炎的感染风险^[433]。

(二) 糖尿病合并感染的防治

1. 预防

良好的血糖控制,加强自身卫生及必要的免疫接种在一定程度上可有效预防严重感染的发生。建议所有 2 岁以上的糖尿病患者须接种肺炎球菌多糖疫苗。65 岁以上的患者如果以前曾经接种过疫苗,而接种时间超过 5 年者需再接种一次。年龄 ≥ 6 个月的糖尿病患者每年都要接种流感疫苗。

2. 治疗

严格控制血糖为首要措施,胰岛素治疗为首选;进行有效的抗感染治疗,并根据药物敏感试验结果,及时调整抗生

素的种类;必要时行外科手术治疗,特别是在糖尿病足病的治疗过程中更为重要。

八、糖尿病与口腔疾病

要点提示

- 糖尿病可引起或加重牙周病、口腔黏膜病变、龋齿、牙槽骨吸收牙齿松动脱落、颌骨及颌周感染等各种口腔疾病(B)

糖尿病与口腔疾病存在密切关系^[434]。糖尿病患者的唾液量减少、流率减慢,唾液内葡萄糖浓度升高,唾液 pH 值下降,使口腔的自洁力下降,口腔内环境改变,易引起各种病原微生物的滋生和繁殖,导致口腔发生多种疾病如舌炎、口腔黏膜炎、龋病等^[435]。另外,糖尿病患者有着特异性的血管病变,血糖升高,血小板黏附、聚集增强,抗凝血因子减少,红细胞脆性增加,造成牙龈等口腔组织缺血缺氧,血管内皮损伤,容易受到细菌及其产物如内毒素的侵袭。同时糖尿病患者伤口愈合障碍,导致口腔病变迁延难愈。急性感染如颌面部间隙感染若不及时治疗可能危及生命,因此,要关注糖尿病患者的口腔健康。

(一)糖尿病口腔疾病的种类

1. 牙龈炎和牙周炎

糖尿病患者牙周组织易发生感染,临床表现为牙龈肿胀充血、水肿、疼痛,牙周部位可发生牙周脓肿、牙周袋形成,并有脓性渗出^[436-437]。

2. 口腔黏膜病变

糖尿病患者唾液减少,表现为口腔黏膜干燥,失去透明度,有触痛和烧灼痛,味觉障碍。由于口腔黏膜干燥,自洁能力下降,易受到微生物侵入,临床多见感染性口炎、口腔白色念珠菌病^[438]。

3. 龋齿

糖尿病患者唾液质和量发生改变,自洁能力下降,助长菌斑形成和黏附在牙齿表面上。龋齿在糖尿病患者中普遍存在。

4. 牙槽骨吸收和牙齿松动脱落

糖尿病患者龋缘出现肉芽肿及牙周袋形成,牙周袋内可有积脓,随之牙齿周围齿槽骨吸收,导致牙齿松动、脱落。随患者年龄增大,牙槽骨吸收和牙齿松动脱落现象更为普遍。

5. 颌骨及颌周感染

口腔颌面部有互相连通的筋膜间隙,上至颅底,下达纵隔,内含疏松结缔组织,抗感染能力低,在发生化脓性炎症时可以迅速蔓延。进展的龋齿根尖炎及牙龈炎极易波及颌骨及颌周软组织。糖尿病患者免疫机能下降致炎症扩展更加严重,出现皮肤红肿、局部剧烈疼痛、张口受限、高热、白细胞计数升高,可诱发 DKA。

(二)糖尿病口腔疾病的防治

一般治疗:保持口腔环境清洁,去除局部刺激因素,如牙石、不良修复体、用口呼吸、食物嵌塞等。保持口腔卫生有助于减少感染。提倡患者养成良好的卫生习惯,定期进

行口腔检查。

控制血糖:加强血糖控制,有助于口腔病变的治疗,建议患者进行 SMBG。

控制感染:因口腔颌面部感染极易扩散,因此对牙龈炎、颌面部感染等应积极控制,防止炎症进一步蔓延导致病情恶化,可在病原微生物检查的基础上选择合适的抗菌素。

对症、支持治疗。

九、糖皮质激素与糖尿病

要点提示

- 类固醇糖尿病的诊断标准包括空腹血糖 ≥ 7 mmol/L,随机血糖或口服葡萄糖后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L(A)
- 既往无糖尿病史者,在起始中等剂量糖皮质激素治疗前 3 d,建议监测餐前和餐后血糖;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,应密切监测血糖(C)
- 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, HbA_{1c} $<7\%$ (A)

(一)糖皮质激素与糖尿病风险

内源性(库欣综合征)和外源性(激素治疗)糖皮质激素增多与高血糖关系十分密切。20%~60%的库欣综合征患者出现葡萄糖耐受受损或糖尿病^[439]。长期使用糖皮质激素治疗的患者,发生糖尿病的风险增加 36%~131%^[440]。随着糖皮质激素在疾病治疗与移植抗排斥领域的广泛应用,目前全球范围内 2%~3%的人群在使用糖皮质激素,类固醇糖尿病的发病率与日俱增^[441],并且与糖皮质激素使用剂量和时间呈显著的正相关关系^[442-443]。

(二)糖皮质激素导致血糖升高的机制

糖皮质激素一方面促进肝脏糖异生与糖原分解,增加肝糖输出以及减少骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的利用,因此降低胰岛素敏感性;另一方面,糖皮质激素通过直接作用,使胰岛 β 细胞功能受损,导致代偿胰岛素抵抗分泌足量的胰岛素能力受损^[444],因而出现高血糖。

(三)糖皮质激素所致高血糖特点及临床筛查策略

临床观察发现,糖皮质激素所致的高血糖,常以午餐后至睡前血糖升高为主,空腹血糖可以正常。对类固醇糖尿病患者动态血糖分析亦显示类固醇糖尿病患者均以中餐后至睡前血糖升高为主,且容易出现空腹低血糖^[445]。因此,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,尤其是采用每日早晨一次中效糖皮质激素应用者。对于长期服用(超过 2 个月)糖皮质激素者, HbA_{1c} 可更准确反映糖皮质激素引起的高血糖。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^[446]。当然,随着疾病进展或糖皮质激素持续应用空腹血

糖也随之增高。库欣综合征经过有效治疗或使用外源性糖皮质激素的患者停用糖皮质激素后,也有部分患者出现永久性高血糖。这与长期糖皮质激素增多引起的腹型肥胖和胰岛素抵抗有关^[447]。

(四)内源性糖皮质激素增多(库欣综合征)引起糖尿病的治疗策略

治疗库欣综合征继发糖尿病的最有效策略是治疗原发病,纠正皮质醇增多的病理生理改变^[448-449]。

(五)外源性糖皮质激素所致糖尿病的治疗策略选择

对于所有外源性糖皮质激素应用者,应尽量采用最小有效剂量^[450],并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)^[451]。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;而对于既往无糖尿病史服用低剂量糖皮质或空腹血糖 < 11.1 mmol/L 的糖皮质激素应用者,可考虑使用口服降糖药物^[446,451]。

建议根据糖皮质激素剂型特点和使用方案制定胰岛素治疗方案。对于早上一次顿服糖皮质激素的患者,可以给予早餐前 NPH。NPH 的起效时间和达峰时间正好与糖皮质激素血药浓度变化一致^[446,452]。一日多次服用糖皮质激素的患者可使用预混胰岛素或一日多次注射短效胰岛素加基础胰岛素。对于应用长效糖皮质激素或关节腔内应用糖皮质激素者,可以选择长效胰岛素控制血糖^[446]。对于正在使用胰岛素降糖治疗的糖尿病患者,口服糖皮质激素同时可在原方案基础上加用 NPH^[446,453]。其每日胰岛素使用剂量可根据糖皮质激素总量进行计算(表 20)^[442]。

表 20 根据糖皮质激素用量估算每日胰岛素剂量

泼尼松用量(mg/d)	胰岛素剂量(U/kg)
≥ 40	0.4
30	0.3
20	0.2
10	0.1

对于血糖轻度或中度升高(随机血糖 11.1 mmol/L 以下)的患者,可使用非胰岛素降糖药。对于短期应用糖皮质激素引起血糖轻度升高者,其口服降糖药物宜选择起效迅速和降低餐后血糖为主的药物^[446]。

十、糖尿病伴抑郁焦虑障碍

1. 临床特点

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^[454],妊娠糖尿病患者或产后糖尿病患者也是抑郁发生的高危人群,女性抑郁的发生率都显著高于男性^[455]。有证据表明,焦虑、抑郁等负性情绪可加重糖尿病病情^[456-458]。

糖尿病患者中常见的焦虑症状和可诊断的障碍:广泛性焦虑障碍、躯体变形障碍、强迫障碍、特定恐惧症和创伤后应激障碍^[459];引起糖尿病患者焦虑的常见因素是对高血

糖^[460-461]、未达降糖目标^[459]、胰岛素注射或输液,以及对发生并发症的担忧^[462]。

除抑郁、焦虑外,一些其他心理行为障碍(如认知^[463-466]、人格、饮食^[454,467-468]、睡眠^[469-471]、性功能等)也常见于糖尿病患者^[472]。

2. 治疗及管理

心理健康是糖尿病管理中的一部分,改善糖尿病患者的抑郁、焦虑情绪,帮助患者及早摆脱不良心理、恢复自信,不但有助于提高患者的生活质量,也有助于糖尿病的控制^[456,473]。主要包括心理状态的评估和心理治疗部分:

(1)心理状态的评估应始终贯穿糖尿病的治疗。尤其是对有抑郁、焦虑史的糖尿病患者,在病情变化(如出现并发症)或存在其他心理社会因素时,应特别注意情绪评估^[473]。

(2)心理治疗尤其是认知行为疗法对抑郁、焦虑等情绪障碍有效。糖尿病管理团队应能提供必要的心理咨询,最好有专业的心理治疗师或有经验的精神科医师加盟,以便提供更为专业的心理治疗服务^[473-475]。

(3)当患者有以下表现时应将其转至具备糖尿病知识的精神科医师就诊:抑郁症、焦虑症、人格障碍、药物成瘾、认知功能障碍等^[476]。

伴有抑郁、焦虑的糖尿病患者血糖不易得到满意控制,微血管和大血管并发症发生的风险可能高于普通糖尿病患者。抗抑郁治疗可改善糖尿病抑郁症患者的抑郁。但某些抗抑郁药物可能对血糖控制和体重造成不良影响^[456-458]。

十一、重性精神障碍及人类免疫缺陷病毒/艾滋病药物治疗

1. 重性精神障碍

Meta 分析表明,所有的重性精神障碍(包括精神分裂症、双向情感障碍等)罹患 2 型糖尿病的危险均较普通人群高,女性高于男性^[477]。大约 1/10 的重性精神障碍患者罹患 2 型糖尿病,反复发作患者患 2 型糖尿病的概率几乎是普通人群的 2 倍。精神药物治疗时间越长患糖尿病的危险性越高。

精神药物(包括抗精神病药、抗抑郁药、锂盐。阿立哌唑和氨磺必利例外)有诱发或加重糖尿病的不良后果,并且有增加心血管疾病的危险。抗精神病药物(尤其是第二代药物)可增加肥胖、2 型糖尿病和血脂异常的危险^[478]。

2. 人类免疫缺陷病毒/艾滋病

研究表明,治疗人类免疫缺陷病毒/艾滋病的高活性抗逆转录酶病毒药物也可导致血脂异常和胰岛素抵抗,导致或加重糖尿病,尤其是使用蛋白酶抑制剂时^[479-480]。

建议在制定抗精神病和抗人类免疫缺陷病毒感染的治疗方案时要考虑这些不良反应,并加强患者或照护者教育。开始上述药物治疗前,应检查患者的血糖和血脂,询问是否存在其他危险因素,如高血压、肥胖、吸烟史和特殊疾病家族史。使用抗精神病药物的患者每月检测一次血糖和体重,治疗过程中体重增加者应进行常规血液生化检查^[478]。

代谢综合征

要点提示

- 优化代谢综合征的防治可预防心血管疾病及 2 型糖尿病的发生(A)
- 我国关于代谢综合征的诊断标准如下:
 - (1)腹型肥胖(即中心型肥胖):腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 85 cm
 - (2)高血糖:空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和(或)已确诊为糖尿病并治疗者
 - (3)高血压:血压 $\geq 130/85$ mmHg 及(或)已确认为高血压并治疗者
 - (4)空腹 TG ≥ 1.70 mmol/L
 - (5)空腹 HDL-C < 1.04 mmol/L
 以上具备三项或更多项即可诊断(B)

代谢综合征是一组以肥胖、高血糖(糖尿病或糖调节受损)、血脂异常[高 TG 血症和(或)低 HDL-C 血症]以及高血压等聚集发病、严重影响机体健康的临床症候群,是一组在代谢上相互关联的危险因素的组合,这些因素直接促进了 ASCVD 的发生,也增加了发生 2 型糖尿病的风险。目前研究显示,代谢综合征患者是发生心脑血管疾病的高危人群,与非代谢综合征者相比,其罹患心血管疾病和 2 型糖尿病的风险均显著增加。

一、代谢综合征的诊断标准

我国关于代谢综合征的诊断标准如下^[72,227,481]:

- (1)腹型肥胖(即中心型肥胖):腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 85 cm。
- (2)高血糖:空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和(或)已确诊为糖尿病并治疗者。
- (3)高血压:血压 $\geq 130/85$ mmHg 及(或)已确认为高血压并治疗者。
- (4)空腹 TG ≥ 1.70 mmol/L。
- (5)空腹 HDL-C < 1.04 mmol/L。以上具备三项或更多项即可诊断。

中心型肥胖的腰围切点采用 2013 年国家卫生和计划生育委员会《中华人民共和国卫生行业标准—成人超重判定》(标准号 WS/T 428-2013)制定的标准^[482]。

二、代谢综合征的防治

目前代谢综合征防治的主要目标是预防临床心血管疾病以及 2 型糖尿病的发生,对已有心血管疾病者则要预防心血管事件再发。积极且持久的生活方式治疗是达到上述目标的重要措施。原则上应先启动生活方式治疗,如果不能达到目标,则应针对各个组分采取相应药物治疗。

1. 生活方式干预

保持理想的体重、适当运动、改变饮食结构以减少热量

摄入、戒烟和不过量饮酒等,不仅能减轻胰岛素抵抗和高胰岛素血症,也能改善糖耐量和其他心血管疾病危险因素。

2. 针对各个组分如糖尿病或糖调节受损、高血压、血脂紊乱以及肥胖等的药物治疗

治疗目标如下:体重在一年内减轻 7%~10%,争取达到正常 BMI 和腰围;血压:糖尿病患者 $< 130/80$ mmHg,非糖尿病患者 $< 140/90$ mmHg;LDL-C < 2.60 mmol/L、TG < 1.70 mmol/L、HDL-C > 1.04 mmol/L(男)或 > 1.30 mmol/L(女);空腹血糖 < 6.1 mmol/L、负荷后 2 h 血糖 < 7.8 mmol/L 及 HbA_{1c} $< 7.0\%$ 。

糖尿病与中医药

要点提示

- 2 型糖尿病的中医药临床治疗应以辨证论治为主,并区分脾瘕(肥胖)、消瘕(消瘦)两种类型,根据不同阶段分为郁热虚损四种分期进行分型论治(B)

古人所述消渴病,多以“三多一少”为主要表现,以阴虚为本,燥热为标主论,采用上、中、下三消辨证。而现代,糖尿病多以肥胖为特征。

糖尿病中医称为糖络病,分为脾瘕(肥胖型)和消瘕(消瘦型)两大类型,脾瘕多以过食肥甘、久坐少动为始动因素,以中满内热为核心病机,包括大部分的 2 型糖尿病;消瘕多以脏腑柔弱、情志怫郁或卫分郁热为始动因素,以气分热盛为核心病机,包括 1 型糖尿病及部分 2 型糖尿病转为消渴者。糖尿病全程分为郁、热、虚、损四个自然演变分期。郁阶段多见于糖尿病前期,热阶段多见于糖尿病的早期,虚阶段多见于糖尿病的中期,损阶段多见于糖尿病晚期^[483]。在分类分期基础上,根据不同阶段的核心病机进行分型论治,具体可参照《糖尿病中医防治标准(草案)》^[484]及《糖尿病中医临床循证实践指南》^[485]。详见图 8。

近 10 余年来中医、中药在糖尿病的研究方面逐渐规范化、系统化,研究者分别针对糖尿病前期、糖尿病期以及糖尿病并发症开展了系列循证研究,获得了一些临床证据,为 2 型糖尿病的防治提供更多的选择。但中医药的长期治疗是否可减少糖尿病慢性并发症发生的风险和中医药的长期应用的安全性有待于进一步研究及评估。

一、治疗建议

1. 2 型糖尿病前期气阴两虚证,建议在生活方式干预的基础上,联合口服天芪降糖胶囊。
2. 2 型糖尿病气阴两虚证,在单独应用二甲双胍疗效不佳的基础上,建议加用口服津力达颗粒。
3. 2 型糖尿病早中期肠道湿热证,建议口服葛根芩连汤。
4. 2 型糖尿病早中期肝胃郁热证,建议口服大柴胡汤。

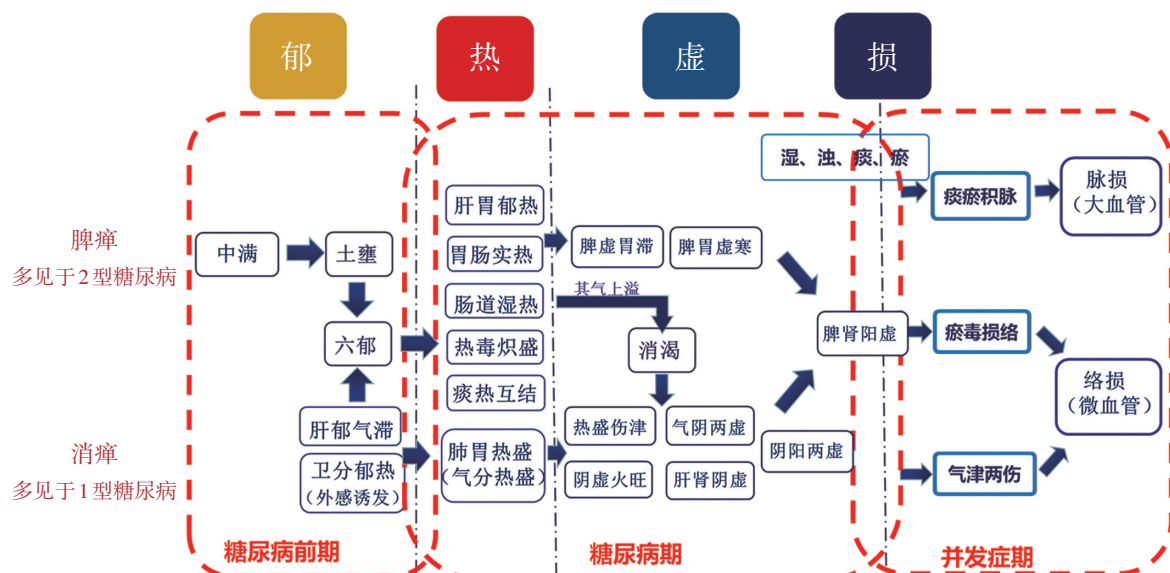


图8 糖尿病的中医分期分型

加減。

二、糖尿病前期治疗的循证证据

随机、双盲、多中心、安慰剂平行对照的REDUCES研究,纳入IGT患者420例,在生活方式干预基础上,联合服用天芪降糖胶囊12个月,可降低糖尿病发生风险32.1%^[486]。

三、糖尿病治疗的循证证据

在针对 192 例 2 型糖尿病, 稳定服用二甲双胍血糖仍不达标患者的多中心、随机双盲、平行对照临床研究中, 二甲双胍联合应用津力达颗粒使用 3 个月可使 HbA_{1c} 降低 0.92%, 空腹血糖降低 1.34 mmol/L, 改善胰岛素抵抗, 提高胰岛素敏感性 & β 细胞功能指数, 并明显改善口渴乏力等症^[487]。

在针对 224 例初发 2 型糖尿病患者的多中心、随机、双盲、剂量平行对照临床研究中,中医经典方名葛根芩连汤高中剂量组治疗 3 个月可显著降低患者血糖,并能够改善患

者菌群结构及数量,增加肠道有益菌,降低有害菌^[488]。

在针对 480 例初发 2 型糖尿病(肝胃郁热证)患者的多中心、随机双盲、安慰剂平行对照临床研究中,大柴胡汤加减方(糖敏灵丸)干预 12 周后,HbA_{1c}可降低 1.03%,空腹血糖降低 0.8 mmol/L、2 h 餐后血糖降低 2.70 mmol/L,显著降低患者体重、BMI 及腰围,明显改善患者口苦、咽干、便秘、胸腹满闷症状^[489]。

此外,在糖尿病视网膜病变治疗的研究中见到:(1)在223例多中心、随机、双盲、剂量平行对照临床研究中,复方丹参滴丸使用24周可显著改善早期糖尿病视网膜病变患者的眼底荧光血管造影结果和眼底改变^[490]。(2)在360例早期糖尿病视网膜病变多中心随机对照研究中,应用中药芪明颗粒干预12周能够改善视网膜血循环,减轻视网膜缺血损伤^[491]。

附录1 本指南常用名词术语英文缩略语释义

ABI: 踝肱指数 (ankle-brachial index) ACCORD: 控制糖尿病心血管风险行动研究 (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)

ACEI: 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitors) ADA: 美国糖尿病学会 (American Diabetes Association)

ADVANCE: 糖尿病与血管疾病行动研究 (Action in Diabetes and Vascular Disease) AHI: 睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index)

ARB: 血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor antagonist) ASCVD: 动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease)

BMI: 体质指数 (body mass index) CARDS: 阿托伐他汀糖尿病协作研究 (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)

CDS: 中华医学会糖尿病学分会 (Chinese Diabetes Society) CGM: 持续葡萄糖监测 (continuous glucose monitoring) CKD: 慢性肾病 (chronic kidney disease)

CPAP: 持续气道正压通气治疗 (continuous positive airway pressure) CRRT: 连续肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy)

CSII: 持续性皮下胰岛素输注 (continuous subcutaneous insulin infusion) DCCT: 糖尿病控制与并发症试验 (Diabetes Control and Complications Trial)

DKA: 糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis) DPN: 糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy)

DPP-4: 二肽基肽酶 IV (dipeptidyl peptidase IV) DPP: 预防糖尿病计划研究 (Diabetes Prevention Program)

DSPN: 远端对称性多发性神经病变 (distal symmetric polyneuropathy) eGFR: 预估肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate)

GA: 糖化白蛋白 (glycated albumin, GA) GADA: 谷氨酸脱羧酶抗体 (glutamic acid decarboxylase antibody) GDM: 妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus)

GFR: 肾小球滤过率 (glomerular filtration rate) GLP-1: 胰高糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1)

HbA_{1c}: 糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A_{1c}) HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol)

HHS: 高血糖高渗状态 (hyperglycemic hyperosmolar status) HOT: 高血压最佳治疗试验 (Hypertension Optimal Treatment trial)

HPS-DM: 英国心脏保护研究-糖尿病亚组试验 (Heart Protection Study-Diabetes Mellitus) IA-2A: 人胰岛细胞抗原 2 抗体 (human islet antigen-2 antibody)

ICA: 胰岛细胞抗体 (islet cell antibody) LADA: 成人隐匿性自身免疫糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults)

LEAD: 下肢动脉粥样硬化病变 (lower-extremity arterial disease) MODS: 多器官功能障碍综合征 (multiorgan dysfunction)

syndrome) MODY: 青少年的成人起病型糖尿病(maturity on-set diabetes mellitus in youth) NCD: 非传染性疾病(noncommunicable disease) NPDR: 非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy) NPH: 中效胰岛素(neutral protaminepharmaceutical) OGTT: 口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test) OSAHS: 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome) PCOS: 多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome) PDR: 增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy) PGDM: 孕前糖尿病(pre-gestational diabetes mellitus) SaO₂: 动脉氧饱和度(arterial oxygen saturation) SMBG: 自我血糖监测(self monitoring of blood glucose) TZDs: 噻唑烷二酮类(thiazolidinediones) UACR: 尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin-to-creatinine ratio) UKPDS: 英国前瞻性糖尿病研究(the United Kingdom Prospective Diabetes Study) VEGF: 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor) 24 hMG: 24 h 平均葡萄糖(24 hours mean glucose)

附录2 糖尿病筛查、初诊及随访简要方案

一、筛查

通过对危险因素的非正式评估(附表1、2)或使用评估工具,如中国糖尿病风险评分表(附表3)筛查糖尿病患者,指导临床医师识别糖尿病前期及未确诊的2型糖尿病患者并对其进行确诊检测,使更多患者从糖尿病预防工作中获益。建议处于糖尿病前期的患者应至少每年监测1次血糖相关指标,以明确糖尿病前期是否进展为糖尿病^[416]。

二、初诊

1. 为确定个体化的治疗目标,初诊时就应该进行完整的医学评估(包括初诊和后续随访评估、并发症评估、心理评估、合并症管理以及整个过程中患者的参与情况),要详细询问糖尿病及其并发症的临床症状、了解糖尿病的家族史。对已经诊断的糖尿病患者,复习以往的治疗方案和血糖控制情况,并进行以下体格检查和化验检查(附表4)^[73]。

(1)体格检查:身高、体重、计算BMI、腰围、血压和足背动脉搏动。

(2)化验检查:空腹血糖、餐后血糖、HbA_{1c}、TC、TG、LDL-C、HDL-C、尿常规、肝功能、肾功能。1型糖尿病患者、血脂异常和年龄>50岁的妇女测定血清TSH。

(3)特殊检查:眼底检查、心电图及神经病变相关检查。若条件允许,应检测尿白蛋白和尿肌酐。

(4)糖尿病心理健康评估^[493]。

2. 制定最初需要达到的目标及应该采取的措施:综合患者的年龄、心血管疾病史等情况,确定个体化的血糖控制

附表2 在无症状儿童中检测2型糖尿病或糖尿病前期的工作定义^a

标准
• 超重(体重>理想身高的120%)
加上以下任何两个危险因素:
• 家族史:一级或二级亲属患有2型糖尿病
• 胰岛素抵抗的症状或与胰岛素抵抗相关的病症(黑棘皮病,高血压,血脂异常,多囊卵巢综合征,或小于足月出生体重)
• 产妇产后有糖尿病史或患有妊娠糖尿病
发病年龄:10岁或青春期发病,青春期提前
检测频率:每3年1次

注:^a18岁以下的人群

的最初目标。帮助患者制定饮食和运动的方案,肥胖者确定减轻体重的目标。建议患者戒烟、限酒。根据患者的具体病情处方合理的降糖药物并指导药物的使用。教育患者进行自我血糖监测如血糖测定的时间和频度,并做好记录。告诉患者下次随访的时间及注意事项。

三、随访

查看患者血糖记录手册,分析化验结果如空腹和餐后血糖、HbA_{1c}。讨论饮食及运动方案的实施情况,询问药物的使用剂量、方法及副作用。确定下一步要达到的目标和下一步治疗方案。对于血糖控制平稳并达标的患者建议每年测定2次HbA_{1c};对于治疗方案改变或血糖控制没能达标的患者,建议每季度测定1次HbA_{1c}。对于高血压的患者每次随访都要测定血压,根据血压水平调整治疗方案,同时要注意降压药的副作用。

附表1 成人中筛查糖尿病或糖尿病前期的工作定义

- 年龄≥40岁;
- 有糖尿病前期(IGT、IFG或两者同时存在)史;
- 超重及肥胖(BMI≥24 kg/m²)或中心型肥胖(男性腰围≥90 cm,女性腰围≥85 cm);
- 一级亲属中有2型糖尿病家族史;
- 有妊娠期糖尿病史的妇女;
- 高血压(血压≥140/90 mmHg或正在行高血压治疗);
- HDL-C≤0.91 mmol/L和(或)TG≥2.22 mmol/L;
- 动脉粥样硬化性心血管疾病患者;
- 多囊卵巢综合征患者或伴有与胰岛素抵抗相关的临床状态(如黑棘皮征等)。

首次筛查结果正常者,宜每3年至少重复筛查一次;初始结果异常者,应考虑更频繁的检测。

注:IGT:葡萄糖耐量异常;IFG:空腹血糖异常;BMI:体质指数;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;TG:甘油三酯;1 mmHg=0.133 kPa

附表3 中国糖尿病风险评分表^[492]

评分指标	分值
年龄(岁)	
20 ~ 24	0
25 ~ 34	4
35 ~ 39	8
40 ~ 44	11
45 ~ 49	12
50 ~ 54	13
55 ~ 59	15
60 ~ 64	16
65 ~ 74	18
收缩压(mmHg)	
<110	0
110 ~ 119	1
120 ~ 129	3
130 ~ 139	6
140 ~ 149	7
150 ~ 159	8
≥160	10
体质指数(kg/m ²)	
<22.0	0
22.0 ~ 23.9	1
24.0 ~ 29.9	3
≥30.0	5
腰围(cm)	
男性<75.0, 女性<70.0	0
男性75.0 ~ 79.9, 女性70.0 ~ 74.9	3
男性80.0 ~ 84.9, 女性75.0 ~ 79.9	5
男性85.0 ~ 89.9, 女性80.0 ~ 84.9	7
男性90.0 ~ 94.9, 女性85.0 ~ 89.9	8
男性≥95.0, 女性≥90.0	10
糖尿病家族史(父母、同胞、子女)	
无	0
有	6
性别	
女性	0
男性	2

注: 1 mmHg=0.133 kPa; 判断糖尿病的最佳切点为 25 分, 总分 ≥25 分者应进行口服葡萄糖耐量试验检查

附表4 糖尿病综合医学评估表

病史
• 糖尿病发病时的年龄和特征(如: 有无糖尿病症状、酮症、是否为DKA起病、是否为体检时发现) • 进餐模式、营养状态、体重变化、睡眠习惯(模式和时间)、运动习惯; 营养教育的来源和需求; 儿童和青少年要了解生长发育情况 • 补充和替代医学应用的情况 • 筛查社会心理问题和其他影响糖尿病患者自我管理的问题(如经济、后勤、社会资源) • 吸烟史、饮酒史、药物滥用史 • 糖尿病教育、自我管理、支持来源和需求 • 既往的治疗方案和治疗效果(如HbA_{1c}记录)、目前治疗情况包括药物、药物服用的依从性及所存在的障碍评估、饮食和运动的方案以及改变生活方式的意愿 • 血糖监测结果和患者应用监测数据的情况 • DKA发生史: 发生频率、严重程度及原因 • 低血糖发生史: 发作时的意识、严重程度、频率及原因 • 糖尿病相关并发症和合并症史 - 微血管并发症: 糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、神经病变(感觉性包括足部病变史; 自主神经性包括性功能障碍和胃轻瘫) - 大血管并发症: 冠心病、脑血管疾病、外周动脉疾病 - 合并症: 高血压、血脂异常、高尿酸血症等 - 其他: 适当的方法筛查抑郁、焦虑和进食障碍及糖尿病痛苦[*]、口腔疾病 • 对有生育能力的女性, 了解避孕和孕前规划体格检查 • 身高、体重、BMI、腰围; 儿童和青少年的生长发育 • 血压测定, 包括必要时测量立位血压 • 眼底检查 • 甲状腺触诊 • 皮肤检查(如黑棘皮病、胰岛素注射部位) • 详细的足部检查(视诊、足背动脉和胫后动脉触诊、有无膝、腱反射、痛觉、温度觉、振动觉、单丝尼龙丝触觉)实验室检查 • HbA_{1c}, 如果上一次检查超过3个月, 则结果不可用 • 在1年之内没有如下结果, 需要测定 - 空腹血脂谱, 包括总胆固醇、LDL-C、HDL-C和甘油三酯 - 肝功能 - 尿常规 - 尿微量白蛋白与尿肌酐, 并计算比值 - 血肌酐和eGFR 1型糖尿病患者、血脂异常和年龄>50岁的妇女需测定血清TSH

注: DKA: 糖尿病酮症酸中毒; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; BMI: 体质指数; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; eGFR: 预估肾小球滤过率; TSH: 促甲状腺激素; ^{*}有关糖尿病特异性筛查措施的更多详情请参阅“糖尿病患者的心理治疗”

附录3 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)方法

1. 晨7~9时开始, 受试者空腹(8~10 h)后口服溶于300 ml 水内的无水葡萄糖粉75 g, 如用1分子水葡萄糖则为82.5 g。儿童则予每千克体重1.75 g, 总量不超过75 g。糖水在5 min之内服完。

2. 从服糖第1口开始计时, 于服糖前和服糖后2 h 分别在前臂采血测血糖。

3. 试验过程中, 受试者不喝茶及咖啡, 不吸烟, 不做剧烈运动, 但也无须绝对卧床。

4. 血标本应尽早送检。

5. 试验前3 d内, 每日碳水化合物摄入量不少于150 g。

6. 试验前停用可能影响OGTT的药物如避孕药、利尿剂或苯妥英钠等3~7 d。

附录 4 高血压常用降压药^[494-496]

通用名	英文名	常用剂量(mg)	最大剂量(mg/d)	主要不良反应
卡托普利	catopril	12.5~50.0 bid~tid	450	咳嗽,血钾升高,血管性水肿
依那普利	enalapril	5~40 qd	40	咳嗽,血钾升高,血管性水肿
西拉普利	cilazapril	2.5~5.0 qd	10	咳嗽,血钾升高,血管性水肿
福辛普利	fosinopril	10~40 qd	40	咳嗽,血钾升高,血管性水肿
培哚普利	perindopril	4~8 qd	8	咳嗽,血钾升高,血管性水肿
雷米普利	ramipril	2.5~10.0 qd	20	咳嗽,血钾升高,血管性水肿
赖诺普利	lisinopril	10~40 qd	80	咳嗽,血钾升高,血管性水肿
贝那普利	benazepril	5~40 qd	40	咳嗽,血钾升高,血管性水肿
咪哒普利	imidapril	2.5~10.0 qd	10	咳嗽,血钾升高,血管性水肿
氯沙坦	losartan	50~100 qd	100	血钾升高,血管性水肿(罕见)
缬沙坦	valsartan	80~160 qd	320	血钾升高,血管性水肿(罕见)
厄贝沙坦	irbesartan	150~300 qd	300	血钾升高,血管性水肿(罕见)
坎地沙坦	candesartan	8~16 qd	32	血钾升高,血管性水肿(罕见)
替米沙坦	telmisartan	40~80 qd	80	血钾升高,血管性水肿(罕见)
奥美沙坦	olmesartan	20~40 qd	40	血钾升高,血管性水肿(罕见)
依普沙坦	eprosartan	400~800 qd	800	血钾升高,血管性水肿(罕见)
硝苯地平	nifedipine	10~30 tid	90	水肿,头痛,潮红
硝苯地平缓释片	nifedipine SR	10~20 bid		水肿,头痛,潮红
硝苯地平控释片	nifedipine CR	30 qd~bid		水肿,头痛,潮红
苯磺酸氨氯地平	amlodipine besylate	2.5~10.0 qd	10	水肿,头痛,潮红
非洛地平	felodipine	2.5~10.0 qd	10	水肿,头痛,潮红
拉西地平	lacidipine	4~8 qd	8	水肿,头痛,潮红
佩尔地平	perdipine	40 bid	80	水肿,头痛,潮红
尼群地平	nitrendipine	10~20 tid	60	水肿,头痛,潮红
尼莫地平	nimodipine	30~60 tid		水肿,头痛,潮红
乐卡地平	lercanidipine	10~20 qd	20	水肿,头痛,潮红
地尔硫草缓释片	diltiazem SR	90 bid	360	水肿,头痛,眩晕
维拉帕米缓释片	verapamil SR	120~240 qd	480	房室传导阻滞,心功能抑制,便秘
美托洛尔缓释剂	metoprolol SR	47.5~95.0 qd	190	支气管痉挛,心功能抑制
比索洛尔	bisoprolol	2.5~10.0 qd	20	支气管痉挛,心功能抑制
阿替洛尔	atenolol	12.5~50.0 qd	100	支气管痉挛,心功能抑制
普萘洛尔	propranolol	20~90 tid	320	支气管痉挛,心功能抑制
拉贝洛尔	labetalol	200~600 bid	1 200	体位性低血压,支气管痉挛
卡维地洛	carvedilol	12.5~50.0 bid	100	体位性低血压,支气管痉挛
阿罗洛尔	arotinolol	10~15 bid	30	体位性低血压,支气管痉挛
呋塞米	furosemide	20~40 qd~bid	80	血钾降低
氯噻酮	chlorthalidone	12.5~25 qd	100	血钾减低,血钠减低,尿酸升高
氢氯噻嗪	hydrochlorothiazide	12.5~25.0 qd	50	血钾减低,血钠减低,尿酸升高
吲哒帕胺	indapamide	1.25~2.50 qd	2.5	血钾减低,血钠减低,尿酸升高
吲哒帕胺缓释片	indapamide SR	1.5 qd	1.5	血钾减低,血钠减低,尿酸升高
阿米洛利	amiloride	5~10 qd	10	血钾增高
氨苯蝶啶	triamterene	25~100 qd	100	血钾增高
螺内酯	spironolactone	10~40 qd~bid	80	血钾增高
特拉唑嗪	terazosin	1~20 qd~bid	20	体位性低血压
多沙唑嗪	doxazosin	1~8 qd~bid	16	体位性低血压
哌唑嗪	prazosin	1~10 bid~tid	20	体位性低血压

附录5 常用降糖药(不包括胰岛素)

通用名	英文名	每片(支)剂量(mg)	剂量范围(mg/d)	作用时间(h)	半衰期(h)
格列本脲	glibenclamide	2.5	2.5~20.0	16~24	10~16
格列吡嗪	glipizide	5	2.5~30.0	8~12	2~4
格列吡嗪控释片	glipizide-XL	5	5.0~20.0	6~12(最大血药浓度)	2~5(末次血药后)
格列齐特	gliclazide	80	80~320	10~20	6~12
格列齐特缓释片	gliclazide-MR	30	30~120		12~20
格列喹酮	gliquidone	30	30~180	8	1.5
格列美脲	glimepiride	1, 2	1.0~8.0	24	5
消渴丸(含格列本脲)	Xiaoke Pill	0.25 mg 格列本脲/粒	5~30 粒(含 1.25~7.50 mg 格列本脲)		
二甲双胍	metformin	250、500、850	500~2 000	5~6	1.5~1.8
二甲双胍缓释片	metformin-XR	500	500~2 000	8	6.2
阿卡波糖	acarbose	50、100	100~300		
伏格列波糖	voglibose	0.2	0.2~0.9		
米格列醇	miglitol	50	100~300		
瑞格列奈	repaglinide	0.5、1、2	1~16	4~6	1
那格列奈	nateglinide	120	120~360	1.3	
米格列奈钙片	mitiglinide calcium	10	30~60	0.23~0.28(峰浓度时间)	1.2
罗格列酮	rosiglitazone	4	4~8		3~4
罗格列酮+二甲双胍	rosiglitazone/ metformin	2/500			
吡格列酮	pioglitazone	15	15~45	2(达峰时间)	3~7
西格列汀	sitagliptin	100	100	24	12.4
西格列汀+二甲双胍	sitagliptin/metformin	50/500 50/850			
沙格列汀	saxagliptin	5	5	24	2.5
沙格列汀+二甲双胍缓释片	saxagliptin/metformin-XR	5/500 5/1 000 2.5/1 000			
维格列汀	vildagliptin	50	100	24	2
维格列汀+二甲双胍	vildagliptin/metformin	50/850 50/1 000			
利格列汀	linagliptin	5	5	1.5(达峰时间)	12
利格列汀+二甲双胍	linagliptin/metformin	2.5/500 2.5/850 2.5/1 000			
阿格列汀	alogliptin	25	25	1~2(达峰时间)	21
艾塞那肽	exenatide	0.3/1.2 ml, 0.6/2.4 ml	0.01~0.02	10	2.4
利拉鲁肽	liraglutide	18/3 ml	0.6~1.8	24	13
贝那鲁肽	benaglutide	2.1 ml/4.2 mg	0.3~0.6	2	0.25
利司那肽	lixisenatide	0.15/3 ml 0.3/3 ml	0.01~0.02	1~2(达峰时间)	2~4
达格列净	dapagliflozin	10	10	24	12.9
恩格列净	empagliflozin	10	10~25	1.3~3.0(达峰时间)	5.6~13.1
卡格列净	canagliflozin	100/300	100~300	1~2(达峰时间)	10.6~13.1

附录6 常用体质指标

体质指数(BMI)=体重/身高²(kg/m²)

臀围:臀部最大周径

腰围:肋骨下缘与髂嵴连线中点的腹部周径

腰臀比(WHR):腰围/臀围

附录 7 常用胰岛素及其作用特点

胰岛素制剂	起效时间(min)	峰值时间(h)	作用持续时间(h)
短效胰岛素(RI)	15~60	2~4	5~8
速效胰岛素类似物(门冬胰岛素)	10~15	1~2	4~6
速效胰岛素类似物(赖脯胰岛素)	10~15	1.0~1.5	4~5
速效胰岛素类似物(谷赖胰岛素)	10~15	1~2	4~6
中效胰岛素(NPH)	2.5~3.0	5~7	13~16
长效胰岛素(PZI)	3~4	8~10	长达 20
长效胰岛素类似物(甘精胰岛素)	2~3	无峰	长达 30
长效胰岛素类似物(地特胰岛素)	3~4	3~14	长达 24
长效胰岛素类似物(德谷胰岛素)	1	无峰	长达 42
预混胰岛素(HI 30R, HI 70/30)	0.5	2~12	14~24
预混胰岛素(50R)	0.5	2~3	10~24
预混胰岛素类似物(预混门冬胰岛素 30)	0.17~0.33	1~4	14~24
预混胰岛素类似物(预混赖脯胰岛素 25)	0.25	0.50~1.17	16~24
预混胰岛素类似物(预混赖脯胰岛素 50, 预混门冬胰岛素 50)	0.25	0.50~1.17	16~24

附录 8 常用调脂药物^[497]

通用名	英文名	常用剂量(mg)	主要副作用
非诺贝特	fenofibrate	200	消化不良,胆石症,肝脏血清酶升高和肌病
吉非贝齐	gemfibrozil	1 200	消化不良,胆石症,肝脏血清酶升高和肌病
洛伐他汀	lovastatin	20	头痛,失眠,抑郁,腹泻,腹痛,恶心,消化不良,肝脏转氨酶升高,肌病
辛伐他汀	simvastatin	20~40	头痛,失眠,抑郁,腹泻,腹痛,恶心,消化不良,肝脏转氨酶升高,肌病
普伐他汀	pravastatin	40	头痛,失眠,抑郁,腹泻,腹痛,恶心,消化不良,肝脏转氨酶升高,肌病
氟伐他汀	fluvastatin	40~80	头痛,失眠,抑郁,腹泻,腹痛,恶心,消化不良,肝脏转氨酶升高,肌病
阿托伐他汀	atorvastatin	10~20	头痛,失眠,抑郁,腹泻,腹痛,恶心,消化不良,肝脏转氨酶升高,肌病
瑞舒伐他汀	rosuvastatin	10	头痛,失眠,抑郁,腹泻,腹痛,恶心,消化不良,肝脏转氨酶升高,肌病
匹伐他汀	pitavastatin	2	头痛,失眠,抑郁,腹泻,腹痛,恶心,消化不良,肝脏转氨酶升高,肌病
烟酸缓释片	nicotinic acid	500~2 000	胃肠道反应,颜面潮红,高血糖,高尿酸(或痛风)
考来烯胺	cholestyramine	4 000~16 000	胃肠不适,便秘
考来替泊	colestipol	5 000~20 000	胃肠不适,便秘
考来维仑	colesevelam	3 800~4 500	胃肠不适,便秘
依折麦布	ezetimibe	10	头痛,恶心,偶见肝酶、肌酶升高
多廿烷醇	policosanol	5~20	偶见皮疹

附录 9 常用实验室检查数据及换算

项目	新制单位参考值	旧制单位参考值	换算系数(新→旧)	换算系数(旧→新)
空腹血糖(FPG)	3.61~6.11 mmol/L	65~110 mg/dl	18	0.055 51
甘油三酯(TG)	0.56~1.70 mmol/L	50~150 mg/dl	88.57	0.011 29
总胆固醇(TC)	2.84~5.68 mmol/L	110~220 mg/dl	38.67	0.025 86
高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)	1.14~1.76 mmol/L	44~68 mg/dl	38.67	0.025 86
低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)	2.10~3.10 mmol/L	80~120 mg/dl	38.67	0.025 86
钾(K ⁺)	3.5~5.5 mmol/L	3.5~5.5 mEq/L	1	1
钠(Na ⁺)	135~145 mmol/L	135~145 mEq/L	1	1
氯(Cl ⁻)	96~106 mmol/L	96~106 mEq/L	1	1
钙(Ca ²⁺)	2.12~2.75 mmol/L	8.5~11 mg/dl	4.008	0.249 5
磷(P)	0.97~1.62 mmol/L	3~5 mg/dl	3.097	0.322 9
尿素氮(BUN)	3.6~14.2 mmol/L	5~20 mg/dl	1.401	0.714
肌酐(Cr)	44~133 μmol/L	0.5~1.5 mg/dl	0.011 31	88.402
尿酸(UA)	150~420 μmol/L	2.5~7.0 mg/dl	0.013 1	59.49

续附录 9 常用实验室检查数据及换算

项目	新制单位参考值	旧制单位参考值	换算系数(新→旧)	换算系数(旧→新)
二氧化碳结合力(CO ₂ CP)	22~28 mmol/L	50~62 vol%	2.226	0.449 2
收缩压(SBP)	90~140 mm Hg	12.0~18.7 kPa	0.133	7.5
舒张压(DBP)	60~90 mm Hg	8.0~12.0 kPa	0.133	7.5
总胆红素(T-Bil)	3.4~20 μmol/L	0.2~1.2 mg/dl	0.058 47	17.1
直接胆红素(D-Bil)	0~7 μmol/L	0~0.4 mg/dl	0.058 47	17.1
血清总蛋白(TP)	60~80 g/L	6.0~8.0 g/dl	0.1	10
血清白蛋白(ALB)	40~55 g/L	4.0~5.5 g/dl	0.1	10
血清球蛋白(GLO)	20~30 g/L	2.0~3.0 g/dl	0.1	10
谷丙转氨酶(ALT, GPT)	0~40 U/L	<120 U(改良金氏法)		
谷草转氨酶(AST, GOT)	0~40 U/L	<120 U(改良金氏法)		
碱性磷酸酶(ALP, AKP)	40~160 U/L			
胰岛素	27.9~83.6 pmol/L	4~12 μU/ml	0.144	6.965
C 肽	0.3~1.3 nmol/L	0.9~3.9 ng/ml	3.000	0.333

本指南学术委员会成员名单

首席专家:贾伟平

指南修订工作组长:贾伟平 陆菊明

领导小组(排名不分先后):贾伟平 纪立农 翁建平 朱大龙 陆菊明 邹大进 周智广 郭立新 姬秋和 郭晓蕙 李小英

工作委员会(按姓氏汉语拼音排序):包玉倩(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科);毕艳(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科);陈丽(山东大学齐鲁医院内分泌科);陈莉明(天津医科大学代谢病医院);陈伟(中国医学科学院北京协和医院肠外肠内营养科);陈伟伟(国家心血管病中心防治资讯部);邓云龙(中南大学湘雅三医院临床心理科);窦京涛(解放军总医院内分泌科);巩纯秀(首都医科大学附属北京儿童医院内分泌科);郭立新(北京医院内分泌科);郭晓蕙(北京大学第一医院内分泌科);洪天配(北京大学第三医院内分泌科);胡承(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科);姬秋和(空军军医大学西京医院内分泌科);纪立农(北京大学人民医院内分泌科);贾伟平(上海交通大学附属第六医院内分泌代谢科);匡洪宇(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科);李春霖(解放军总医院南楼内分泌科);李玲(中国医科大学附属盛京医院内分泌科);李启富(重庆医科大学附属第一医院内分泌科);李小英(复旦大学附属中山医院内分泌科);李小鹰(解放军总医院南楼心血管科);李焱(中山大学孙逸仙

纪念医院内分泌科);刘静(甘肃省人民医院内分泌科);陆菊明(解放军总医院内分泌科);陆颖理(上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科);冉兴无(四川大学华西医院内分泌代谢科);单忠艳(中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科);时立新(贵州医科大学附属医院内分泌科);宋光耀(河北省人民医院内分泌科);孙宁玲(北京大学人民医院心内科);孙子林(东南大学附属中大医院内分泌科);仝小林(中国中医科学院广安门医院内分泌科);肖建中(北京清华长庚医院内分泌及代谢科);肖新华(中国医学科学院北京协和医院内分泌科);许樟荣(解放军第306医院糖尿病中心);杨金奎(首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科);杨立勇(福建医科大学附属第一医院);杨颖(中华糖尿病杂志编辑部);叶平(解放军总医院老年心血管二科);余学锋(华中科技大学同济医学院附属同济医院内分泌科);赵冬(首都医科大学附属安贞医院流行病研究室);赵芳(中日友好医院护理部);赵水平(中南大学湘雅二医院心血管内科);赵志刚(河南大学附属郑州颐和医院);周健(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科);周智广(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科);朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科);祝之明(陆军军医大学大坪医院高血压内分泌科);邹大进(海军军医大学长海医院内分泌科)

参 考 文 献

- [1] 纪立农. 丰富中国 2 型糖尿病防治措施的临床证据链, 建立基于中国人群证据的糖尿病防治指南——纪念第 1 版《中国 2 型糖尿病防治指南》发布 10 周年[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(1):1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2014.01.001.
- [2] Pan XR, Yang WY, Li GW, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group[J]. Diabetes Care, 1997, 20(11):1664-1669.
- [3] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝, 等. 中国居民 2002 年营养与健康状况调查[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7):478-484. DOI: 10.3760/j.issn.0254-6450.2005.07.004.
- [4] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12):1090-1101. DOI: 10.1056/NEJMoa0908292.

- [5] Xu Y, Wang L, He J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9):948-959. DOI: 10.1001/jama.2013.168118.
- [6] 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. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [7] 国家统计局. 中华人民共和国 2016 年国民经济和社会发展统计公报[EB/OL]. (2017-02-28)[2017-05-20]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/zxfb/201702/t20170228_1467424.html.
- [8] 国家卫生计生委疾病预防控制局. 中国居民营养与慢性病状况报告(2015 年)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [9] Cho YS, Chen CH, Hu C, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in east Asians[J]. Nat Genet, 2011, 44(1):67-72. DOI: 10.1038/ng.1019.
- [10] Ma RC, Hu C, Tam CH, et al. Genome-wide association study

- in a Chinese population identifies a susceptibility locus for type 2 diabetes at 7q32 near PAX4[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(6):1291-1305. DOI: 10.1007/s00125-013-2874-4.
- [11] Li H, Gan W, Lu L, et al. A genome-wide association study identifies GRK5 and RASGRP1 as type 2 diabetes loci in Chinese Hans[J]. *Diabetes*, 2013, 62(1):291-298. DOI: 10.2337/db12-0454.
 - [12] Hu C, Wang C, Zhang R, et al. Association of genetic variants of NOS1AP with type 2 diabetes in a Chinese population[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(2):290-298. DOI: 10.1007/s00125-009-1594-2.
 - [13] Yan J, Peng D, Jiang F, et al. Impaired pancreatic beta cell compensatory function is the main cause of type 2 diabetes in individuals with high genetic risk: a 9 year prospective cohort study in the Chinese population[J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7):1458-1462. DOI: 10.1007/s00125-016-3939-y.
 - [14] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(7):539-553. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
 - [15] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation, 2006[M]. Geneva: WHO Document Production Services, 2006.
 - [16] World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA_{1c}) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation, 2011[EB/OL]. (2011-01-13) [2013-11-12]. <http://who.int/diabetes/publications/report-hb1a1c-2011.pdf>.
 - [17] Yang Y, Zhou TC, Liu YY, et al. Identification of HNF4A mutation p.T130I and HNF1A mutations p.I27L and p.S487N in a Han Chinese family with early-onset maternally inherited type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:3582616. DOI: 10.1155/2016/3582616.
 - [18] Pearson ER, Boj SF, Steele AM, et al. Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene[J]. *PLoS Med*, 2007, 4:E118. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040118.
 - [19] Ping Xiao Y, Hua Xu X, Lan Fang Y, et al. GCK mutations in Chinese MODY2 patients: a family pedigree report and review of Chinese literature[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2016, 29(8): 959-964. DOI: 10.1515/jpem-2015-0354.
 - [20] Ng MC, Cockburn BN, Lindner TH, et al. Molecular genetics of diabetes mellitus in Chinese subjects: identification of mutations in glucokinase and hepatocyte nuclear factor-1alpha genes in patients with early-onset type 2 diabetes mellitus/MODY[J]. *Diabet Med*, 1999, 16(11):956-963.
 - [21] Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, et al. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene[J]. *Diabet Med*, 1998, 15(10):816-820. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199810)15:10<816::AID-DIA714>3.0.CO;2-P.
 - [22] Xu JY, Dan QH, Chan V, et al. Genetic and clinical characteristics of maturity-onset diabetes of the young in Chinese patients[J]. *Eur J Hum Genet*, 2005, 13(4):422-427. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201347.
 - [23] So WY, Ng MC, Horikawa Y, et al. Genetic variants of hepatocyte nuclear factor-1beta in Chinese young-onset diabetic patients with nephropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2003, 17(6):369-373.
 - [24] Wang C, Fang Q, Zhang R, et al. Scanning for MODY5 gene mutations in Chinese early onset or multiple affected diabetes pedigrees[J]. *Acta Diabetol*, 2004, 41(4):137-145. DOI: 10.1007/s00592-004-0157-8.
 - [25] Wang C, Zhang R, Lu J, et al. Phenotypic heterogeneity in Chinese patients with hepatocyte nuclear factor-1B mutations[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(1):119-124. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.10.007.
 - [26] Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M, et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY[J]. *Nat Genet*, 1997, 17(4):384-385. DOI: 10.1038/ng1297-384.
 - [27] Yan J, Jiang F, Zhang R, et al. Whole-exome sequencing identifies a novel INS mutation causative of maturity-onset diabetes of the young 10[J]. *J Mol Cell Biol*, 2017, 9(5):376-383. DOI: 10.1093/jmcb/mjx039.
 - [28] Liu L, Nagashima K, Yasuda T, et al. Mutations in KCNJ11 are associated with the development of autosomal dominant, early-onset type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(12):2609-2618. DOI: 10.1007/s00125-013-3031-9.
 - [29] 项坤三. 特殊类型糖尿病[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2011.
 - [30] Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(4):537-544.
 - [31] Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9626):1783-1789. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60766-7.
 - [32] Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study[J]. *Lancet*, 2006, 368(9548):1673-1679. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69701-8.
 - [33] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(6):393-403. DOI: 10.1056/NEJMoa012512.
 - [34] Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study[J]. *Lancet*, 2009, 374(9702):1677-1686. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61457-4.
 - [35] 中华人民共和国卫生行业标准. WS 397-2012 糖尿病筛查和诊断[M]. 北京: 中国标准出版社, 1992.
 - [36] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病预防的专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(4):277-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.04.001.
 - [37] Jia WP, Pang C, Chen L, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in a Chinese adult population: the Shanghai Diabetes Studies, a cross-sectional 3-year follow-up study in Shanghai urban communities[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(2):286-292. DOI: 10.1007/s00125-006-0503-1.
 - [38] Zhou X, Qiao Q, Ji L, et al. Nonlaboratory-based risk assessment algorithm for undiagnosed type 2 diabetes developed on a nation-wide diabetes survey[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12):3944-3952. DOI: 10.2337/dc13-0593.

- [39] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(25):2643-2653. DOI: 10.1056/NEJMoa052187.
- [40] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15):1577-1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- [41] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group[J]. *BMJ*, 1998, 317(7160):703-713.
- [42] Snow V, Weiss KB, Mottur-Pilson C. The evidence base for tight blood pressure control in the management of type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 138(7):587-592.
- [43] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2003, 361(9374):2005-2016.
- [44] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 364(9435):685-696. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.
- [45] Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(2):211-218. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.09.029.
- [46] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987.
- [47] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24):2545-2559. DOI: 10.1056/NEJMoa0802743.
- [48] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(2):129-139. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.
- [49] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(6):580-591. DOI: 10.1056/NEJMoa0706245.
- [50] Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al. National standards for diabetes self-management education and support[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 Suppl 1:S144-153. DOI: 10.2337/dc14-S144.
- [51] Guo XH, Yuan L, Lou QQ, et al. A nationwide survey of diabetes education, self-management and glycemic control in patients with type 2 diabetes in China[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2012, 125(23):4175-4180.
- [52] Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in type 2 diabetes: a joint position statement of the american diabetes association, the american association of diabetes educators, and the academy of nutrition and dietetics[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(7):1372-1382. DOI: 10.2337/dc15-0730.
- [53] Marrero DG, Ard J, Delamater AM, et al. Twenty-first century behavioral medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2):463-470. DOI: 10.2337/dc12-2305.
- [54] 赵芳, 袁丽, 楼青青, 等. 健康教育与 2 型糖尿病患者血糖控制和自我护理行为的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(10):598-603. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.10.006.
- [55] 袁丽, 黄金, 熊真真, 等. 50 所三级甲等医院糖尿病教育现状调查研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2011, 19(8):588-590. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2011.08.009.
- [56] Chrvla CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the effect on glycemic control[J]. *Patient Educ Couns*, 2016, 99(6):926-943. DOI: 10.1016/j.pec.2015.11.003.
- [57] 中华医学会糖尿病学分会护理及糖尿病教育学组. 中国糖尿病护理及教育指南[EB/OL]. [2017-05-28]. <http://www.doc88.com/p-142802897264.html>.
- [58] Saffari M, Ghanizadeh G, Koenig HG. Health education via mobile text messaging for glycemic control in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prim Care Diabetes*, 2014, 8(4):275-285. DOI: 10.1016/j.pcd.2014.03.004.
- [59] Ji L, Su Q, Feng B, et al. Structured self-monitoring of blood glucose regimens improve glycemic control in poorly controlled Chinese patients on insulin therapy: results from COMPASS[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(5):495-501. DOI: 10.1111/1753-0407.12434.
- [60] Kan K, Zhu W, Lu F, et al. Contribution of structured self-monitoring of blood glucose to the glycemic control and the quality of life in both insulin-and noninsulin-treated patients with poorly controlled diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2017, 19(12):707-714. DOI: 10.1089/dia.2017.0275.
- [61] 周健, 李红, 杨文英, 等. 糖化血清白蛋白正常参考值的多中心临床研究[J]. *中华内科杂志*, 2009, 89(6):469-472. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2009.06.013.
- [62] 周翔海, 纪立农, 张秀英, 等. 我国正常糖耐量人群糖化白蛋白的参考范围[J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(8):572-575. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2009.08.003.
- [63] He X, Ying L, Ma X, et al. An additional measurement of glycated albumin can help prevent missed diagnosis of diabetes in chinese population [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 475:188-192. DOI:10.1016/j.cca.2017.10.018.
- [64] 刘娟, 李延兵. 动态血糖监测系统在糖尿病患者胰岛素强化治疗中的作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, 3(3):201-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2011.03.003.
- [65] Zhou J, Li H, Zhang X, et al. Nateglinide and acarbose are comparably effective reducers of postprandial glycemic excursions in chinese antihyperglycemic agent-naive subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2013, 15(6):481-488. DOI: 10.1089/dia.2013.0046.
- [66] Ma Z, Chen R, Liu Y, et al. Effect of liraglutide vs. NPH in combination with metformin on blood glucose fluctuations assessed using continuous glucose monitoring in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(11):933-939. DOI: 10.5414/CP202415.
- [67] Zhou J, Zheng F, Guo X, et al. Glargine insulin/gliclazide MR combination therapy is more effective than premixed insulin monotherapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic drugs[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31(7):725-733. DOI: 10.1002/dmrr.2661.
- [68] Gu W, Liu Y, Chen Y, et al. Multicentre randomized controlled trial with sensor-augmented pump vs multiple daily injections in hospitalized patients with type 2 diabetes in

- China: time to reach target glucose[J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(4):359-363. DOI: 10.1016/j.diabet.2016.12.009.
- [69] Zhou J, Li H, Ran X, et al. Reference values for continuous glucose monitoring in Chinese subjects[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1188-1193. DOI: 10.2337/dc09-0076.
- [70] Zhou J, Li H, Ran X, et al. Establishment of normal reference ranges for glycemic variability in Chinese subjects using continuous glucose monitoring[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(1):CR9-13.
- [71] Zhou J, Mo Y, Li H, et al. Relationship between HbA_{1c} and continuous glucose monitoring in Chinese population: a multicenter study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12):e83827. DOI: 10.1371/journal.pone.0083827.
- [72] 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)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7):447-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.
- [73] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 Suppl 1:S1-135.
- [74] Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management--2017 executive[J]. *Endocr Pract*, 2017, 23(2):207-238. DOI: 10.4158/EP161682.CS.
- [75] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1):140-149. DOI: 10.2337/dc14-2441.
- [76] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会营养师专业委员会. 中国糖尿病医学营养治疗指南[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010.
- [77] 母义明, 纪立农, 宁光, 等. 二甲双胍临床应用专家共识 (2016 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(10):871-884. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.10.02.
- [78] Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):854-865.
- [79] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131):837-853.
- [80] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(4):311-322. DOI: 10.1056/NEJMoa1603827.
- [81] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22):2117-2128. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
- [82] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会营养师专业委员会. 中国糖尿病医学营养治疗的更新与发展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(2):65-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1670-5809.2015.02.001.
- [83] American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 Suppl 1:S33-44. DOI: 10.2337/dc17-S007.
- [84] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [85] Devitt AA. Diabetes specific nutrition improves post-prandial glycaemia and GLP-1 with similar appetitive responses compared to a typical healthful breakfast in persons with type 2 diabetes[C]. EASD 47th annual meeting, Lisbon, 2011.
- [86] Wadden TA, Neiberg RH, Wing RR, et al. Four-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with long-term success[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19(10):1987-1998. DOI: 10.1038/oby.2011.230.
- [87] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2013 版)[M]. 北京: 科学出版社, 2014.
- [88] Salt reduction[EB/OL]. [2017-06-07]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs393/en/>.
- [89] Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies[J]. *Endocrine*, 2014, 47(1):107-116. DOI: 10.1007/s12020-014-0264-4.
- [90] Ye EQ, Chacko SA, Chou EL, et al. Greater whole-grain intake is associated with lower risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and weight gain[J]. *J Nutr*, 2012, 142(7):1304-1313. DOI: 10.3945/jn.111.155325.
- [91] Kadam PD, Chuan HH. Meat consumption and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *Int Urogynecol J*, 2009, 52(11):2277-2287. DOI: 10.1007/s00125-009-1481-x.
- [92] 中华人民共和国卫生部. WS/T429-2013 成人糖尿病患者膳食指导[M]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
- [93] Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(3):147-157. DOI: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00005.
- [94] Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(1):14-19. DOI: 10.2337/dc10-1288.
- [95] Malik VS, Popkin BM, Bray GA, et al. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(11):2477-2483. DOI: 10.2337/dc10-1079.
- [96] Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6):434-445. DOI: 10.2337/dc12-0247.
- [97] 2008 Physical Activity Guidelines for Americans[EB/OL]. [2017-05-15]. <http://www.health.gov/paguidelines>.
- [98] Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise [J]. *Med Sci Sports Exer*, 2011, 43(7):1334-1359. DOI: 10.1249/MSS.0b013e318213febf.
- [99] Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, et al. Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(6):964-972. DOI: 10.2337/dc15-2336.
- [100] Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(2):123-132.

- DOI: 10.7326/M14-1651.
- [101] Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2007, 147(6): 386-399.
 - [102] Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A_{1c} levels: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8):1859-1864. DOI: 10.2337/dc09-1727.
 - [103] Saenz A, Fernandez-Esteban I, Mataix A, et al. Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (3):CD002966. DOI: 10.1002/14651858.CD002966.pub3.
 - [104] Ji L, Han P, Wang X, et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(5):727-736. DOI: 10.1111/jdi.12511.
 - [105] Ji L, Li L, Kuang J, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy, alogliptin plus metformin, in Asian patients with type 2 diabetes: a phase 3 trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(5):754-758. DOI: 10.1111/dom.12875.
 - [106] Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, et al. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial[J]. *Am J Med*, 1997, 103(6):491-497.
 - [107] Ji LN, Pan CY, Lu JM, et al. Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION) [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2016, 18(8):775-782. DOI: 10.1111/dom.12667.
 - [108] Ji L, Zinman B, Patel S, et al. Efficacy and safety of linagliptin co-administered with low-dose metformin once daily versus high dose metformin twice daily in treatment-naïve patients with type 2 diabetes: a double-blind randomized trial[J]. *Adv Ther*, 2015, 32(3):201-215. DOI: 10.1007/s12325-015-0195-3.
 - [109] Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5):1304-1311. DOI: 10.2337/dc12-0719.
 - [110] KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(5):850-886. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
 - [111] Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (1): CD002967. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub2.
 - [112] Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA_{1c} in diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(5):973-984. DOI: 10.1007/s00125-013-2856-6.
 - [113] Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, et al. Early treatment with basal insulin glargine in people with type 2 diabetes: lessons from ORIGIN and other cardiovascular trials[J]. *Diabetes Ther*, 2016, 7(2):187-201. DOI: 10.1007/s13300-016-0153-3.
 - [114] Ji L, Tong X, Wang H, et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine for diabetes: a double-blind, randomised, controlled trial[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56703. DOI: 10.1371/journal.pone.0056703.
 - [115] Zhu XX, Pan CY, Li GW, et al. Addition of rosiglitazone to existing sulfonylurea treatment in Chinese patients with type 2 diabetes and exposure to hepatitis B or C[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2003, 5(1):33-42. DOI: 10.1089/152091503763816445.
 - [116] Lü ZH, Pan CY, Gao Y, et al. [A randomized, double blind, placebo-controlled, parallel and multicenter study to evaluate the safety and efficacy of pioglitazone with sulphonylurea in type 2 diabetic patients][J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2011, 50(10):826-830.
 - [117] Pan C, Gao Y, Gao X, et al. [The efficacy and safety of pioglitazone hydrochloride in combination with sulphonylureas and metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus a 12-week randomized multi-centres placebo-controlled parallel study] [J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2002, 41(6):388-392.
 - [118] Phatak HM, Yin DD. Factors associated with the effect-size of thiazolidinedione (TZD) therapy on HbA_{1c}: a meta-analysis of published randomized clinical trials[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(11):2267-2278. DOI: 10.1185/030079906X148328.
 - [119] Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011, 11(2): 115-128. DOI: 10.2165/11587580-000000000-00000.
 - [120] Landgraf R. Meglitinide analogues in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs Aging*, 2000, 17(5):411-425.
 - [121] Wang W, Bu R, Su Q, et al. Randomized study of repaglinide alone and in combination with metformin in Chinese subjects with type 2 diabetes naïve to oral antidiabetes therapy[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(18):2791-2799. DOI: 10.1517/14656566.2011.602341.
 - [122] Yang W, Liu J, Shan Z, et al. Acarbose compared with metformin as initial therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: an open-label, non-inferiority randomised trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(1):46-55. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70021-4.
 - [123] Pan C, Yang W, Barona JP, et al. Comparison of vildagliptin and acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, double-blind, randomized trial[J]. *Diabet Med*, 2008, 25(4):435-441. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02391.x.
 - [124] Du J, Liang L, Fang H, et al. Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: Results of a Phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017, 19(11): 1513-1520. DOI: 10.1111/dom.12942.
 - [125] Holman RR, Coleman RL, Chan JC, et al. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(11):877-886. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30309-1.
 - [126] 中华医学会糖尿病学分会. 基于胰高血糖素样肽 1 降糖药物的临床应用共识[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(1):14-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.01.004.
 - [127] Mohan V, Yang W, Son HY, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(1):106-116. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.10.009.

- [128] Pan CY, Yang W, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(3):268-275. DOI: 10.1002/dmrr.1306.
- [129] Wu W, Li Y, Chen X, et al. Effect of linagliptin on glycemic control in Chinese patients with newly-diagnosed, drug-naïve type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. Med Sci Monit, 2015, 21:2678-2684. DOI: 10.12659/MSM.894026.
- [130] Pan C, Han P, Ji Q, et al. Efficacy and safety of alogliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a multicentre randomized double-blind placebo-controlled Phase 3 study in mainland China, Taiwan, and Hong Kong[J]. J Diabetes, 2017, 9(4):386-395. DOI: 10.1111/1753-0407.12425.
- [131] Ba J, Han P, Yuan G, et al. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin[J]. J Diabetes, 2017, 9(7):667-676. DOI: 10.1111/1753-0407.12456.
- [132] Wang W, Ning G, Ma J, et al. A randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by acarbose alone [J]. Curr Med Res Opin, 2017, 33(4):693-699. DOI: 10.1080/03007995.2016.1277200.
- [133] Yang W, Guan Y, Shentu Y, et al. The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes, 2012, 4(3):227-237. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2012.00213.x.
- [134] Yang W, Pan CY, Tou C, et al. Efficacy and safety of saxagliptin added to metformin in Asian people with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(2):217-224. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.07.035.
- [135] Pan C, Xing X, Han P, et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab, 2012, 14(8):737-744. DOI:10.1111/j.1463-1326.2012.01593.x.
- [136] Wang W, Yang J, Yang G, et al. Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: a multinational 24-week, randomized clinical trial[J]. J Diabetes, 2016, 8(2):229-237. DOI: 10.1111/1753-0407.12284.
- [137] Zeng Z, Yang JK, Tong N, et al. Efficacy and safety of linagliptin added to metformin and sulphonylurea in Chinese patients with type 2 diabetes: a sub-analysis of data from a randomised clinical trial[J]. Curr Med Res Opin, 2013, 29(8):921-929. DOI: 10.1185/03007995.2013.805123.
- [138] 潘长玉, 李文慧, 曾姣娥, 等. 阿格列汀治疗 2 型糖尿病的有效性 & 安全性: 中国大陆多中心、随机、双盲、安慰剂对照 III 期临床研究[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(11):949-953. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.11.010.
- [139] Shankar RR, Bao Y, Han P, et al. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(3):321-329. DOI: 10.1111/jdi.12585.
- [140] Ning G, Wang W, Li L, et al. Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes, 2016, 8(3):345-353. DOI: 10.1111/1753-0407.12303.
- [141] White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14):1327-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1305889.
- [142] Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14):1317-1326. DOI: 10.1056/NEJMoa1307684.
- [143] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2015, 373(3):232-242. DOI: 10.1056/NEJMoa1501352.
- [144] Xu W, Mu Y, Zhao J, et al. Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial[J]. Science China Life Sciences, 2017, 60(3):225-238. DOI: 10.1007/s11427-016-0409-7.
- [145] Gallo LA, Wright EM, Vallon V. Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences[J]. Diab Vasc Dis Res, 2015, 12(2):78-89. DOI: 10.1177/1479164114561992.
- [146] 纪立农, 郭立新, 郭晓蕙, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2) 抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(10):865-870. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2016.10.01.
- [147] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2017, 377(7):644-657. DOI: 10.1056/NEJMoa1611925.
- [148] Cai X, Ji L, Chen Y, et al. Comparisons of weight changes between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: a meta-analysis[J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(4):510-517. DOI: 10.1111/jdi.12625.
- [149] Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2016, 375(4):323-334. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.
- [150] Ji L, Ma J, Li H, et al. Dapagliflozin as monotherapy in drug-naïve Asian patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, blinded, prospective phase III study[J]. Clin Ther, 2014, 36(1):84-100.e9. DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.11.002.
- [151] Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes[J]. Lancet, 2006, 368(9548):1696-1705. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69705-5.
- [152] DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28(5):1092-1100.
- [153] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea[J]. Diabetes Care, 2005, 28(5):1083-1091.
- [154] Gao Y, Yoon KH, Chuang LM, et al. Efficacy and safety of exenatide in patients of Asian descent with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin or metformin and a sulphonylurea[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(1):69-76. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.09.037.
- [155] Yang W, Chen L, Ji Q, et al. Liraglutide provides similar glycaemic control as glimepiride (both in combination with metformin) and reduces body weight and systolic blood pressure in Asian population with type 2 diabetes from China, South Korea and India: a 16-week, randomized, double-blind,

- active control trial(*)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(1): 81-88. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01323.x.
- [156] Yu PC, Han P, Liu X, et al. Lixisenatide treatment improves glycaemic control in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin with or without sulfonylurea: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 24-week trial (GetGoal-M-Asia)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(8):726-735. DOI: 10.1002/dmrr.2541.
- [157] Yang W, Min K, Zhou Z, et al. Efficacy and safety of lixisenatide in a predominantly Asian population with type 2 diabetes insufficiently controlled with basal insulin: The GetGoal-L-C randomized trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2017 Jul 25. DOI: 10.1111/dom.13072.
- [158] 贝那鲁肽注射液(谊生泰)药品使用说明书. 批准文号: 国药准字S20160007, 上海仁会生物制药股份有限公司.
- [159] Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(23):2247-2257. DOI: 10.1056/NEJMoa1509225.
- [160] Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(23):1228-1239. DOI: 10.1056/NEJMoa1612917.
- [161] Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
- [162] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000, 321(7258):405-412.
- [163] Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, et al. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23 Suppl 2:B21-29.
- [164] 纪立农, 郭晓蕙, 黄金, 等. 中国糖尿病药物注射技术指南(2016 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(2):79-105. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.02.005.
- [165] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2015 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(10):603-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2015.10.004.
- [166] 纪立农, 陆菊明, 朱大龙, 等. 成人 2 型糖尿病基础胰岛素临床应用中国专家指导建议[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(1):2-8. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2017.01.002.
- [167] Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (2):CD005613. DOI: 10.1002/14651858.CD005613.pub3.
- [168] Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study)[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2006, 8(1):58-66. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2005.00563.x.
- [169] Yang W, Ji Q, Zhu D, et al. Biphasic insulin aspart 30 three times daily is more effective than a twice-daily regimen, without increasing hypoglycemia, in Chinese subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetes drugs[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(5):852-856. DOI: 10.2337/dc07-1992.
- [170] Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17):1716-1730. DOI: 10.1056/NEJMoa075392.
- [171] Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (2):CD003287. DOI: 10.1002/14651858.CD003287.pub4.
- [172] Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (4):CD003418. DOI: 10.1002/14651858.CD003418.pub2.
- [173] Oliveira JH, Ji LN, Landry J, et al. Initiation and intensification with 75% insulin lispro protamine suspension, 25% insulin lispro (LM75/25) is noninferior to glargine plus lispro (G+L) in patients with type 2 diabetes (T2D): results of the PARADIGM study[J]. *Diabetes*, 2010: 628-P.
- [174] Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, et al. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Endocrine*, 2016, 51(3): 417-428. DOI: 10.1007/s12020-015-0718-3.
- [175] Jia W, Xiao X, Ji Q, et al. Comparison of thrice-daily premixed insulin (insulin lispro premix) with basal-bolus (insulin glargine once-daily plus thrice-daily prandial insulin lispro) therapy in east Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with twice-daily premixed insulin: an open-label, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(4):254-262. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00041-8.
- [176] Dieuzeide G, Chuang LM, Almaghami A, et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study[J]. *Prim Care Diabetes*, 2014, 8(2):111-117. DOI: 10.1016/j.pcd.2013.07.005.
- [177] Mathieu C, Storms F, Tits J, et al. Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study[J]. *Acta Clin Belg*, 2013, 68(1): 28-33. DOI: 10.2143/ACB.68.1.2062716.
- [178] Watada H, Su Q, Li PF, et al. Comparison of insulin lispro mix 25 with insulin lispro mix 50 as an insulin starter in Asian patients with type 2 diabetes: a phase 4, open-label, randomized trial (CLASSIFY study)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(1). DOI: 10.1002/dmrr.2816.
- [179] 中华医学会糖尿病学分会. 新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(20): 1524-1526. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.20.002.
- [180] 祝方, 纪立农, 韩学尧, 等. 短期胰岛素强化治疗诱导初诊 2 型糖尿病患者血糖长期良好控制的临床试验[J]. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11(1):5-9. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2003.01.004.
- [181] 刘娟, Jasmeen Tuladhar, 柯伟健, 等. 短期胰岛素强化治疗期间 2 型糖尿病患者胰岛功能变化对预后的影响[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(5):293-298. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.05.005.
- [182] Li Y, Xu W, Liao Z, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(11):2597-2602.
- [183] Weng J, Li Y, Xu W, et al. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised

- parallel-group trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9626):1753-1760. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X.
- [184] 邹大进, 吴捷. 肥胖导致胰岛 β 细胞损害的多种途径[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(1):5-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2012.01.002.
- [185] Correction to Eby et al. (2015). [J]. *J Appl Psychol*, 2015, 100(4):1318. DOI: 10.1037/a0038977.
- [186] Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications[J]. *JAMA*, 2014, 311(22):2297-2304. DOI: 10.1001/jama.2014.5988.
- [187] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--5-year outcomes [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(7):641-651. DOI: 10.1056/NEJMoa1600869.
- [188] Tu Y, Yu H, Bao Y, et al. Baseline of visceral fat area and decreased body weight correlate with improved pulmonary function after Roux-en-Y gastric bypass in Chinese obese patients with BMI 28-35 kg/m² and type 2 diabetes: a 6-month follow-up[J]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15:26. DOI: 10.1186/s12902-015-0027-0.
- [189] Yu H, Chen J, Lu J, et al. Decreased visceral fat area correlates with improved arterial stiffness after Roux-en-Y gastric bypass in Chinese obese patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-month follow-up[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2016, 12(3):550-555. DOI: 10.1016/j.soard.2015.09.003.
- [190] Yu H, Zhang L, Bao Y, et al. Metabolic syndrome after Roux-en-Y gastric bypass surgery in chinese obese patients with type 2 diabetes[J]. *Obes Surg*, 2016, 26(9):2190-2197. DOI: 10.1007/s11695-016-2074-7.
- [191] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会外科学分会. 手术治疗糖尿病专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(3):205-208. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2011.03.004.
- [192] 邹大进, 郭妍. 将减肥手术转化为 2 型糖尿病常规治疗: 我们需要怎样的临床体系? [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2012, 19(12):1265-1267.
- [193] Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by International Diabetes Organizations[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(6): 861-877. DOI: 10.2337/dc16-0236.
- [194] Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, et al. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Surg*, 2010, 251(3):399-405. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181be34e7.
- [195] Abbatini F, Capoccia D, Casella G, et al. Type 2 diabetes in obese patients with body mass index of 30-35 kg/m²: sleeve gastrectomy versus medical treatment[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2012, 8(1):20-24. DOI: 10.1016/j.soard.2011.06.015.
- [196] Deitel M. Surgery for diabetes at lower BMI: some caution[J]. *Obes Surg*, 2008, 18(10):1211-1214. DOI: 10.1007/s11695-008-9674-9.
- [197] Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(17):1577-1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1200111.
- [198] Rosenthal R, Li X, Samuel S, et al. Effect of sleeve gastrectomy on patients with diabetes mellitus[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2009, 5(4):429-434. DOI: 10.1016/j.soard.2008.11.006.
- [199] Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(17):1567-1576. DOI: 10.1056/NEJMoa1200225.
- [200] Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2012, 379(9833):2300-2311. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60401-2.
- [201] 刘兴振, 邹大进. 胃肠减肥术围手术期管理要点[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(10): 754-756.
- [202] 纪立农. 手术治疗 2 型糖尿病: 证据和立场[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(4): 241-244. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2012.04.001.
- [203] Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient--2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, 21 Suppl 1:S1-27. DOI: 10.1002/oby.20461.
- [204] Yudkin JS, To: Gerstein HC, Pogue J, Mann JFE, Lonn E, Dagenais GR, McQueen M, Yusuf S, for the HOPE investigators (2005) The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia* 48:1749-1755[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(3):611-612; author reply 613-614. DOI: 10.1007/s00125-005-0115-1.
- [205] Punthakee Z, Werstuck GH, Gerstein HC. Diabetes and cardiovascular disease: explaining the relationship[J]. *Rev Cardiovasc Med*, 2007, 8(3):145-153.
- [206] Xu Y, Bi Y, Li M, et al. Significant coronary stenosis in asymptomatic Chinese with different glycemic status[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6):1687-1694. DOI: 10.2337/dc12-0977.
- [207] Ji L, Hu D, Pan C, et al. Primacy of the 3B approach to control risk factors for cardiovascular disease in type 2 diabetes patients[J]. *Am J Med*, 2013, 126(10):925.e11-22. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.02.035.
- [208] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9677):1765-1772. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60697-8.
- [209] 杨兆军, 单忠艳, 田浩明, 等. 中国四省市阿司匹林预防心血管疾病用药现状调查[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(1): 22-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2011.01.005.
- [210] The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(17):1575-1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1001286.
- [211] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8):701-743. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.07.002.
- [212] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group[J]. *Lancet*, 1998, 351(9118):1755-1762.
- [213] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2015[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 Suppl 1:S1-93.
- [214] Emdin CA, Rahimi K, Neal B, et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(6):603-615. DOI: 10.1001/jama.2014.18574.
- [215] Pohl MA, Blumenthal S, Cordonnier DJ, et al. Independent and additive impact of blood pressure control and angiotensin

- II receptor blockade on renal outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial: clinical implications and limitations [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(10):3027-3037. DOI: 10.1681/ASN.2004110919.
- [216] Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(28):2159-2219. DOI: 10.1093/eurheartj/eh151.
- [217] Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group [J]. *BMJ*, 1998, 317(7160):713-720.
- [218] Hao G, Wang Z, Guo R, et al. Effects of ACEI/ARB in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled studies[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2014, 14:148. DOI: 10.1186/1471-2261-14-148.
- [219] 王兵, 宋卫华, 刘国仗. 国产比索洛尔对高血压 2 型糖尿病患者糖代谢的影响[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(7):503-505. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2005.07.009.
- [220] Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, et al. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *BMJ*, 2016, 352:i438. DOI: 10.1136/bmj.i438.
- [221] Gradman AH, Basile JN, Carter BL, et al. Combination therapy in hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2010, 4(1): 42-50. DOI: 10.1016/j.jash.2010.02.005.
- [222] Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials[J]. *Am J Med*, 2009, 122(3):290-300. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
- [223] Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol[J]. *Lancet*, 2002, 359(9311): 995-1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
- [224] Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9489):895-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1.
- [225] Bronsert MR, Henderson WG, Valuck R, et al. Comparative effectiveness of antihypertensive therapeutic classes and treatment strategies in the initiation of therapy in primary care patients: a Distributed Ambulatory Research in Therapeutics Network (DARTNet) study[J]. *J Am Board Fam Med*, 2013, 26(5):529-538. DOI: 10.3122/jabfm.2013.05.130048.
- [226] Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we?[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(5):886-899. DOI: 10.1007/s00125-015-3525-8.
- [227] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会.《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》要点与解读[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10):833-853. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.001.
- [228] Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9678):1849-1860. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.
- [229] De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *BMJ*, 2009, 339:b4531. DOI: 10.1136/bmj.b4531.
- [230] Sutcliffe P, Connock M, Gurung T, et al. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews[J]. *Health Technol Assess*, 2013, 17(43):1-253. DOI: 10.3310/hta17430.
- [231] 中华医学会老年医学分会,《中华内科杂志》编辑委员会,《中华老年医学杂志》编辑委员会.阿司匹林在动脉粥样硬化性心血管疾病中的临床应用:中国专家共识(2016)[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(1):68-80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.01.20.
- [232] Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, et al. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144(5):326-336.
- [233] Mongraw-Chaffin ML, Peters SAE, Huxley RR, et al. The sex-specific association between BMI and coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of 95 cohorts with 1.2 million participants[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(6):437-449. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00086-8.
- [234] Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(8):1542-1551. DOI: 10.1007/s00125-014-3260-6.
- [235] Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3):830-838. DOI: 10.2337/dc13-1755.
- [236] Backholer K, SAE P, Bots SH, et al. Sex differences in the relationship between socioeconomic status and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2017, 71(6):550-557. DOI: 10.1136/jech-2016-207890.
- [237] Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice[J]. *JAMA*, 2016, 316(7):709-710. DOI: 10.1001/jama.2016.8362.
- [238] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.抗血小板治疗中国专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2013, 41(3):183-194. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2013.03.004.
- [239] Lotrionte M, Biasucci LM, Peruzzi M, et al. Which aspirin dose and preparation is best for the long-term prevention of cardiovascular disease and cancer? Evidence from a systematic review and network meta-analysis[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(5):495-504. DOI: 10.1016/j.pcad.2016.02.001.
- [240] Cesarman-Maus G, Ruiz-Argüelles GJ. News in the indications of direct oral anticoagulants according to the American College of Chest Physicians 2016 Guidelines[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(7):651-656. DOI: 10.2174/1389200218666170413154226.
- [241] Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic

- events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(23):2732-2740. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.529.
- [242] Miller ME, Williamson JD, Gerstein HC, et al. Effects of randomization to intensive glucose control on adverse events, cardiovascular disease, and mortality in older versus younger adults in the ACCORD Trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3): 634-643. DOI: 10.2337/dc13-1545.
- [243] Seaquist ER, Miller ME, Bonds DE, et al. The impact of frequent and unrecognized hypoglycemia on mortality in the ACCORD study[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(2):409-414. DOI: 10.2337/dc11-0996.
- [244] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1003795.
- [245] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 Suppl 1:S1-112.
- [246] 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(8):449-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.08.001.
- [247] 中华医学会内分泌学分会. 中国糖尿病血酮监测专家共识[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(3):177-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2014.03.001.
- [248] Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(9):1687-1693. DOI: 10.2337/dc15-0843.
- [249] Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The management of diabetic ketoacidosis in adults[EB/OL]. [2017-06-12]. <http://www.diabetologists-abcd.org.uk/JBDS/JBDS.htm>.
- [250] Gao L, Li Y, Fei D, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic ketosis in Chinese diabetic patients with random blood glucose levels>13.9 mmol/L: results from the CHina study in prEvalence of diabetiC Ketosis (CHECK) study[J]. *J Diabetes*, 2017 Jul 7. DOI: 10.1111/1753-0407.12582.
- [251] Frank LA, Solomon A. Hyperglycaemic hyperosmolar state[J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2016, 77(9):C130-133. DOI: 10.12968/hmed.2016.77.9.C130.
- [252] 郝明, 匡洪宇. 高血糖高渗综合征的诊治[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(10):804-806. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.10.018.
- [253] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1335-1343. DOI: 10.2337/dc09-9032.
- [254] Dhatariya K, Levy N, Kilvert A, et al. NHS Diabetes guideline for the perioperative management of the adult patient with diabetes[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(4):420-433. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03582.x.
- [255] Adrogue HJ, Madias NE. Hypermnatremia[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(20):1493-1499. DOI: 10.1056/NEJM200005183422006.
- [256] Petrauskienė V, Falk M, Waernbaum I, et al. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(5):1017-1021. DOI: 10.1007/s00125-005-1715-5.
- [257] Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state[J]. *J Diabetes Complications*, 2001, 15(1):44-54.
- [258] Tang Q, Li Z, Huang D, et al. Continuous renal replacement therapy-the new treatment of seriously hyperglycemia[J]. *Am J Emerg Med*, 2016, 34(12):2469.e3-2469.e4. DOI: 10.1016/j.ajem.2016.06.061.
- [259] 张龙, 范国峰, 张均. 急诊连续性肾脏替代治疗糖尿病非酮症高渗综合征的体会[J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18(5): 308,313.
- [260] American Diabetes Association. 10. Microvascular Complications and Foot Care[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 Suppl 1:S88-98.
- [261] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9):905-906. DOI: 10.1056/NEJMc1602469.
- [262] Hu J, Yang S, Zhang A, et al. Abdominal obesity is more closely associated with diabetic kidney disease than general obesity[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(10):e179-180. DOI: 10.2337/dc16-1025.
- [263] Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries[J]. *Circulation*, 2014, 129(9):999-1008. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002529.
- [264] Yan D, Wang J, Jiang F, et al. Association between serum uric acid related genetic loci and diabetic kidney disease in the Chinese type 2 diabetes patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(5):798-802. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.018.
- [265] Hu J, Yang S, Wang Y, et al. Serum bisphenol A and progression of type 2 diabetic nephropathy: a 6-year prospective study[J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(6):1135-1141. DOI: 10.1007/s00592-015-0801-5.
- [266] Marre M, Chatellier G, Leblanc H, et al. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria[J]. *BMJ*, 1988, 297(6656):1092-1095.
- [267] Li L, Ji L, Guo X, et al. Prevalence of microvascular diseases among tertiary care Chinese with early versus late onset of type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(1): 32-37. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2014.08.010.
- [268] Lu J, Mu Y, Su Q, et al. Reduced kidney function is associated with cardiometabolic risk factors, prevalent and predicted risk of cardiovascular disease in Chinese adults: results from the REACTION Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7): e003328. DOI: 10.1161/JAHA.116.003328.
- [269] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11):825-830. DOI: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- [270] Huang Y, Yu H, Lu J, et al. Oral supplementation with cholecalciferol 800 IU ameliorates albuminuria in Chinese type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11):e50510. DOI: 10.1371/journal.pone.0050510.
- [271] de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2010, 376(9752): 1543-1551. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X.
- [272] Álvarez-Villalobos NA, Treviño-Alvarez AM, González-González JG. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1797-1798. DOI: 10.1056/NEJMc1611289.
- [273] Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(12):870-878. DOI: 10.1056/NEJMoa011489.

- [274] Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators[J]. *Lancet*, 2000, 355(9200):253-259.
- [275] O'Hare P, Bilbous R, Mitchell T, et al. Low-dose ramipril reduces microalbuminuria in type 1 diabetic patients without hypertension: results of a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(12):1823-1829.
- [276] Marre M, Lievre M, Chatellier G, et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study) [J]. *BMJ*, 2004, 328(7438):495. DOI: 10.1136/bmj.37970.629537.0D.
- [277] 张国华, 侯凡凡, 张训, 等. 血管紧张素转换酶抑制剂用于血清肌酐大于 266 $\mu\text{mol/L}$ 的慢性肾脏病患者的研究[J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(8):592-596. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2005.08.011.
- [278] 《血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用》专家协会组. 血管紧张素转换酶抑制剂在肾脏病中正确应用的专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(1):57-58. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2006.01.016.
- [279] Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1):40-51. DOI: 10.1056/NEJMoa0808400.
- [280] Haller H, Ito S, Izzo JL, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(10):907-917. DOI: 10.1056/NEJMoa1007994.
- [281] Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, et al. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(12):2641-2650. DOI: 10.1681/ASN.2009070737.
- [282] Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, et al. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (6):CD007333. DOI: 10.1002/14651858.CD007333.pub2.
- [283] Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies[J]. *Ophthalmology*, 2005, 112(5):799-805. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.11.054.
- [284] Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research G: The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study [J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(12):2443-2451. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019.
- [285] Axer-Siegel R, Hod M, Fink-Cohen S, et al. Diabetic retinopathy during pregnancy[J]. *Ophthalmology*, 1996, 103(11):1815-1819.
- [286] Yang JK, Liu W, Shi J, et al. An association between subclinical hypothyroidism and sight-threatening diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(5):1018-1020. DOI: 10.2337/dc09-1784.
- [287] Parving HH, Gall MA, Skøtt P, et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin-dependent diabetic patients[J]. *Kidney Int*, 1992, 41(4):758-762.
- [288] Yang JK, Wang YY, Liu C, et al. Urine proteome specific for eye damage can predict kidney damage in patients with type 2 diabetes: a case-control and a 5.3-year prospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(2):253-260. DOI: 10.2337/dc16-1529.
- [289] Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Global Diabetic Retinopathy Project G: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. *Ophthalmology*, 2003, 110(9):1677-1682. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00475-5.
- [290] Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6):1318-1319. DOI: 10.2337/dc10-2308.
- [291] Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group[J]. *Am J Ophthalmol*, 1976, 81(4):383-396.
- [292] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group[J]. *Arch Ophthalmol*, 1985, 103(12):1796-1806.
- [293] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema[J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(4):615-625. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
- [294] Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(1):136-154. DOI: 10.2337/dc16-2042.
- [295] Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials [J]. *Curr Diab Rep*, 2014, 14(9):528. DOI: 10.1007/s11892-014-0528-7.
- [296] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10):2285-2293. DOI: 10.2337/dc10-1303.
- [297] 赵志刚, 杨俊朋, 边蓉蓉. 糖尿病神经病变检查方法的选择及诊断分层的思考[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(4):205-207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.04.001.
- [298] Liu F, Bao Y, Hu R, et al. Screening and prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic outpatients: a randomized multicenter survey in 12 city hospitals of China [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(6): 481-489. DOI: 10.1002/dmrr.1107.
- [299] Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(4):320-324. DOI: 10.1111/1753-0407.12524.
- [300] 樊实真, 马跃华, 张春玲, 等. 糖尿病周围神经病变筛查方法的比较[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2014, 49(3):362-364. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2014.03.019.
- [301] Zhao Z, Ji L, Zheng L, et al. Effectiveness of clinical alternatives to nerve conduction studies for screening for diabetic distal symmetrical polyneuropathy: a multi-center study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 115:150-156. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.01.002.
- [302] Kempler P, Amarenco G, Freeman R, et al. Gastrointestinal autonomic neuropathy, erectile, bladder and sudomotor dysfunction in patients with diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(7):665-677. DOI: 10.1002/dmrr.1223.
- [303] Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms,

- emerging treatments, and subtypes[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(8):473. DOI: 10.1007/s11910-014-0473-5.
- [304] Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy[J]. *Postgrad Med J*, 2006, 82(964):95-100. DOI: 10.1136/pgmj.2005.036137.
- [305] Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(9):2456-2465. DOI: 10.2337/dc12-1964.
- [306] Rosales RL, Santos MM, Mercado-Asis LB, et al. Cilostazol: a pilot study on safety and clinical efficacy in neuropathies of diabetes mellitus type 2 (ASCEND)[J]. *Angiology*, 2011, 62(8):625-635. DOI: 10.1177/0003319711410594.
- [307] Hotta N, Kawamori R, Fukuda M, et al. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy [J]. *Diabet Med*, 2012, 29(12):1529-1533. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03684.x.
- [308] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(2):162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- [309] Hiatt WR. Pharmacologic therapy for peripheral arterial disease and claudication[J]. *J Vasc Surg*, 2002, 36(6):1283-1291. DOI: 10.1067/mva.2002.129654.
- [310] 畅坚, 许樟荣, 王志强, 等. 糖尿病与非糖尿病患者外周动脉病变血管造影对比研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(5):324-327. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2004.05.006.
- [311] Lange S, Diehm C, Darius H, et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004, 112(10):566-573. DOI: 10.1055/s-2004-830408.
- [312] Guan H, Li YJ, Xu ZR, et al. Prevalence and risk factors of peripheral arterial disease in diabetic patients over 50 years old in China[J]. *Chin Med Sci J*, 2007, 22(2):83-88.
- [313] 王椿, 余婷婷, 王艳, 等. 糖尿病患者下肢动脉病变筛查及危险因素分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15(11):643-646. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2007.11.002.
- [314] Li X, Wang YZ, Yang XP, et al. Prevalence of and risk factors for abnormal ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes*, 2012, 4(2):140-146. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2011.00171.x.
- [315] Li J, Luo Y, Xu Y, et al. Risk factors of peripheral arterial disease and relationship between low ankle-brachial index and mortality from all-cause and cardiovascular disease in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Circ J*, 2007, 71(3):377-381.
- [316] Zhang X, Ran X, Xu Z, et al. Epidemiological characteristics of lower extremity arterial disease in Chinese diabetes patients at high risk: a prospective, multicenter, cross-sectional study [J]. *J Diabetes Complications*, 2017: S1056-8727(17)31122-4. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.003.
- [317] Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis[J]. *JAMA*, 2006, 295(2):180-189. DOI: 10.1001/jama.295.2.180.
- [318] Leng GC, Lee AJ, Fowkes FG, et al. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population[J]. *Int J Epidemiol*, 1996, 25(6):1172-1181.
- [319] Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, et al. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 189(1):61-69. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.011.
- [320] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis[J]. *JAMA*, 2007, 297(11):1197-1206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197.
- [321] Diehm C, Lange S, Darius H, et al. Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(14):1743-1749. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl092.
- [322] Stehouwer CD, Clement D, Davidson C, et al. Peripheral arterial disease: a growing problem for the internist[J]. *Eur J Intern Med*, 2009, 20(2):132-138. DOI: 10.1016/j.ejim.2008.09.013.
- [323] 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of patients with peripheral artery disease (Updating the 2005 Guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 124(18):2020-2045. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31822e80c3.
- [324] 中华医学会糖尿病学分会. 2型糖尿病患者合并下肢动脉病变的筛查及管理规范[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(2):82-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.02.006.
- [325] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II)[J]. *J Vasc Surg*, 2007, 45 Suppl S:S5-67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
- [326] Abaraogu UO, Dall PM, Seenan CA. The effect of structured patient education on physical activity in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication: a systematic review[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 54(1):58-68. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.04.003.
- [327] Cunningham MA, Swanson V, O'Carroll RE, et al. Randomized clinical trial of a brief psychological intervention to increase walking in patients with intermittent claudication [J]. *Br J Surg*, 2012, 99(1):49-56. DOI: 10.1002/bjs.7714.
- [328] Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(5):921-929. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.065.
- [329] Lyu X, Li S, Peng S, et al. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes*, 2016, 8(3):363-377. DOI: 10.1111/1753-0407.12304.
- [330] Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP, et al. Antiplatelet agents for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (11):CD001272. DOI: 10.1002/14651858.CD001272.pub2.
- [331] Aung PP, Maxwell HG, Jepson RG, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (4):CD000123. DOI: 10.1002/14651858.CD000123.pub2.
- [332] Kurklinsky AK, Levy M. Effect of ramipril on walking times and quality of life among patients with peripheral artery disease and intermittent claudication: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2013;309:453-460[J]. *Vasc Med*, 2013, 18(4):234-236. DOI: 10.1177/1358863X13497529.
- [333] Shahin Y, Barnes R, Barakat H, et al. Meta-analysis of angiotensin converting enzyme inhibitors effect on walking

- ability and ankle brachial pressure index in patients with intermittent claudication[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(2): 283-290. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.037.
- [334] Baubeta FE, Andersson M, Thureson M, et al. Amputation rates, mortality, and pre-operative comorbidities in patients revascularised for intermittent claudication or critical limb ischaemia: a population based study[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 54(4):480-486. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.005.
- [335] 冉兴无, 郑月宏. 加强多学科协作, 提高糖尿病缺血性足溃疡的治愈率[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(7):385-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.07.001.
- [336] Walker CM, Bunch FT, Cavors NG, et al. Multidisciplinary approach to the diagnosis and management of patients with peripheral arterial disease[J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 1147-1153. DOI: 10.2147/CIA.S79355.
- [337] Lane JS. Introduction. Multidisciplinary approach to critical limb ischemia[J]. *Semin Vasc Surg*, 2014, 27(1):1-2. DOI: 10.1053/j.semvasc.2015.01.005.
- [338] Suzuki H, Maeda A, Maezawa H, et al. The efficacy of a multidisciplinary team approach in critical limb ischemia[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(1):55-60. DOI: 10.1007/s00380-016-0840-z.
- [339] Jiang Y, Huang S, Fu X, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China[J]. *Wound Repair Regen*, 2011, 19(2):181-188. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2010.00666.x.
- [340] Fu X, Sheng Z, Cherry GW, et al. Epidemiological study of chronic dermal ulcers in China[J]. *Wound Repair Regen*, 1998, 6(1):21-27.
- [341] Jiang Y, Wang X, Xia L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China[J]. *Wound Repair Regen*, 2015, 23(2):222-230. DOI: 10.1111/wrr.12263.
- [342] Wang A, Xu Z, Mu Y, et al. Clinical characteristics and medical costs in patients with diabetic amputation and nondiabetic patients with nonacute amputation in central urban hospitals in China[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(1):17-21. DOI: 10.1177/1534734614521235.
- [343] Jiang Y, Ran X, Jia L, et al. Epidemiology of type 2 diabetic foot problems and predictive factors for amputation in China [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 14(1):19-27. DOI: 10.1177/1534734614564867.
- [344] Xu Z, Ran X. Diabetic foot care in China: challenges and strategy[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(4):297-298. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00051-6.
- [345] Smith RG. Validation of Wagner's classification: a literature review[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2003, 49(1):54-62.
- [346] Ren M, Yang C, Lin DZ, et al. Effect of intensive nursing education on the prevention of diabetic foot ulceration among patients with high-risk diabetic foot: a follow-up analysis[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(9):576-581. DOI: 10.1089/dia.2014.0004.
- [347] Cisneros LL. [Evaluation of a neuropathic ulcers prevention program for patients with diabetes] [J]. *Rev Bras Fisioter*, 2010, 14(1):31-37.
- [348] Monami M, Zannoni S, Gaias M, et al. Effects of a short educational program for the prevention of foot ulcers in high-risk patients: a randomized controlled trial[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015:615680. DOI: 10.1155/2015/615680.
- [349] Malone JM, Snyder M, Anderson G, et al. Prevention of amputation by diabetic education[J]. *Am J Surg*, 1989, 158(6): 520-523;discussion 523-524.
- [350] Rerkasem K, Kosachunhanun N, Tongprasert S, et al. A multidisciplinary diabetic foot protocol at Chiang Mai University Hospital: cost and quality of life[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2009, 8(3):153-156. DOI: 10.1177/1534734609344143.
- [351] Sun PC, Jao SH, Lin HD, et al. Improving preventive foot care for diabetic patients participating in group education[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2009, 99(4):295-300.
- [352] Goie TT, Naidoo M. Awareness of diabetic foot disease amongst patients with type 2 diabetes mellitus attending the chronic outpatients department at a regional hospital in Durban, South Africa[J]. *Afr J Prim Health Care Fam Med*, 2016, 8(1):e1-8. DOI:10.4102/phcfm.v8il.1170.
- [353] De Berardis G, Pellegrini F, Franciosi M, et al. Are type 2 diabetic patients offered adequate foot care? The role of physician and patient characteristics[J]. *J Diabetes Complications*, 2005, 19(6):319-327. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2005.02.005.
- [354] Vatankhah N, Khamseh ME, Noudeh YJ, et al. The effectiveness of foot care education on people with type 2 diabetes in Tehran, Iran[J]. *Prim Care Diabetes*, 2009, 3(2): 73-77. DOI: 10.1016/j.pcd.2009.05.003.
- [355] Ward A, Metz L, Oddone EZ, et al. Foot education improves knowledge and satisfaction among patients at high risk for diabetic foot ulcer[J]. *Diabetes Educ*, 1999, 25(4):560-567. DOI: 10.1177/014572179902500408.
- [356] Aalaa M, Sanjari M, Shahbazi S, et al. Diabetic foot workshop: Improving technical and educational skills for nurses[J]. *Med J Islam Repub Iran*, 2017, 31:8. DOI: 10.18869/mjiri.31.8.
- [357] McInnes A, Jeffcoat W, Vileikyte L, et al. Foot care education in patients with diabetes at low risk of complications: a consensus statement[J]. *Diabet Med*, 2011, 28(2):162-167. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03206.x.
- [358] 《糖尿病足病规范化诊疗手册》发布会暨糖尿病足病规范化诊疗培训项目启动会[J]. *药品评价*, 2015, 12(13):46.
- [359] van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1:S84-98. DOI: 10.1002/dmrr.2701.
- [360] 孙舒瑶, 冉兴无. 糖尿病足溃疡的局部处理[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(6):324-327. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.06.002.
- [361] Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1:S136-144. DOI: 10.1002/dmrr.2705.
- [362] 邓晓龙, 肖立虎, 陈大伟, 等. 糖尿病足溃疡伴感染无菌棉拭子擦拭取样及深部组织活检取样细菌培养的一致性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7):504-508. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.006.
- [363] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12):e132-173. DOI: 10.1093/cid/cis346.
- [364] 孙幸幸, 王鹏华, 张靖航, 等. 糖尿病足感染患者感染症状消失后能否停用抗生素[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(6): 346-350. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.06.007.
- [365] IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot-2017: a guide for healthcare professionals[EB/OL].

- (2017-05-10) [2017-06-18]. <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=1151&task=download>.
- [366] Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, et al. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (7):CD009101. DOI: 10.1002/14651858.CD009101.pub3.
- [367] Dumville JC, Hinchliffe RJ, Cullum N, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (10):CD010318. DOI: 10.1002/14651858.CD010318.pub2.
- [368] Omar M, Gathen M, Liodakis E, et al. A comparative study of negative pressure wound therapy with and without instillation of saline on wound healing[J]. J Wound Care, 2016, 25(8): 475-478. DOI: 10.12968/jowc.2016.25.8.475.
- [369] Kim PJ, Attinger CE, Olawoye O, et al. Negative pressure wound therapy with instillation: review of evidence and recommendations[J]. Wounds, 2015, 27(12):S2-19.
- [370] Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, (10):CD008548. DOI: 10.1002/14651858.CD008548.pub2.
- [371] Li L, Chen D, Wang C, et al. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: a prospective, randomized clinical trial[J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(4):495-505. DOI: 10.1111/wrr.12294.
- [372] Picard F, Hersant B, Bosc R, et al. The growing evidence for the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: a review and a proposal for a new standard care[J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(5):638-643. DOI: 10.1111/wrr.12317.
- [373] Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, et al. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6:CD011038. DOI: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.
- [374] Guo X, Mu D, Gao F. Efficacy and safety of acellular dermal matrix in diabetic foot ulcer treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Surg, 2017, 40:1-7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.02.008.
- [375] Santema TB, Poyck PP, Ubbink DT. Systematic review and meta-analysis of skin substitutes in the treatment of diabetic foot ulcers: highlights of a cochrane systematic review[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(4):737-744. DOI: 10.1111/wrr.12434.
- [376] Tchero H, Herlin C, Bekara F, et al. Failure rates of artificial dermis products in treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review and network meta-analysis[J]. Wound Repair Regen, 2017, 25(4):691-696. DOI: 10.1111/wrr.12554.
- [377] Haugh AM, Witt JG, Hauch A, et al. Amnion membrane in diabetic foot wounds: a meta-analysis[J]. Plast Reconstr Surg Glob Open, 2017, 5(4):e1302. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001302.
- [378] Stoekenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, et al. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: a systematic review[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2014, 47(6): 647-655. DOI: 10.1016/j.ejvs.2014.03.005.
- [379] Health Quality Ontario. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a health technology assessment[J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2017, 17(5): 1-142.
- [380] 李永恒, 何利平, 冉兴无, 等. 华西医院住院糖尿病足的流行率及临床疗效[J]. 西部医学, 2011, 23(7):1228-1232. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2011.07.010.
- [381] Almdal T, Nielsen AA, Nielsen KE, et al. Increased healing in diabetic toe ulcers in a multidisciplinary foot clinic-an observational cohort study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 110(3):315-321. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.10.003.
- [382] Sinkin JC, Reilly M, Cralley A, et al. Multidisciplinary approach to soft-tissue reconstruction of the diabetic Charcot foot[J]. Plast Reconstr Surg, 2015, 135(2):611-616. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000861.
- [383] 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. DOI: 10.1210/jc.2011-2098.
- [384] Umpierrez GE, Pasquel FJ. Management of inpatient hyperglycemia and diabetes in older adults[J]. Diabetes Care, 2017, 40(4):509-517. DOI: 10.2337/dc16-0989.
- [385] Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG Trial[J]. Diabetes Care, 2015, 38(9): 1665-1672. DOI: 10.2337/dc15-0303.
- [386] Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13):1283-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625.
- [387] Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data[J]. CMAJ, 2009, 180(8):821-827. DOI: 10.1503/cmaj.090206.
- [388] Zhao E, Zhang Y, Zeng X, et al. Association between maternal diabetes mellitus and the risk of congenital malformations: a meta-analysis of cohort studies[J]. Drug Discov Ther, 2015, 9(4):274-281. DOI: 10.5582/ddt.2015.01044.
- [389] Saeed MA, Thompson JJ, Fronczek FR, et al. 3,6,9,16,19,22-Hexaazatricyclo-[22.2.2.2]trien-1(27),11(30),-12,14(29),24(28), 25-hexaene hexakis (p-toluenesulfonate) dihydrate[J]. Acta Crystallogr Sect E Struct Rep Online, 2009, 65(10): o2405-2406. DOI: 10.1107/S1600536809035648.
- [390] Vandenberg H. The Politics of Hospital Provision in Early Twentieth-Century Britain by Barry M. Doyle The Politics of Hospital Provision in Early Twentieth-Century Britain Barry M. Doyle London : Pickering & Chatto , 2014 , xi + 297 p., \$42.36[J]. Can Bull Med Hist, 2017, 34(2):522-524. DOI: 10.3138/cbmh.34.2.522.
- [391] Santana O, Xydias S, Williams RF, et al. Percutaneous coronary intervention followed by minimally invasive valve surgery compared with median sternotomy coronary artery bypass graft and valve surgery in patients with prior cardiac surgery[J]. J Thorac Dis, 2017, 9 Suppl 7:S575-581. DOI: 10.21037/jtd.2017.04.40.
- [392] Sugiyama T, Saito M, Nishigori H, et al. Comparison of pregnancy outcomes between women with gestational diabetes and overt diabetes first diagnosed in pregnancy: a retrospective multi-institutional study in Japan[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 103(1):20-25. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.10.020.
- [393] Mohamed SK, Akkurt M, Hawaiz FE, et al. Crystal structure of (6E,20E)-3,24-di-fluoro-13,14,28,29-tetra-hydro-5H,22H-tetra-benzo [e,j,p,u] [1,4,12,15]tetra-oxa-cyclo-docosine-5,22-dione[J]. Acta Crystallogr E Crystallogr Commun, 2017, 73(Pt 1):13-16. DOI:

- 10.1107/S2056989016018934.
- [394] Wahabi HA, Alzeidan RA, Esmail SA. Pre-pregnancy care for women with pre-gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Public Health, 2012, 12: 792. DOI: 10.1186/1471-2458-12-792.
- [395] Standards of Medical Care in Diabetes-2017: summary of revisions[J]. Diabetes Care, 2017, 40 Suppl 1:S4-5. DOI: 10.2337/dc17-S003.
- [396] Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11):4227-4249. DOI: 10.1210/jc.2013-2465.
- [397] Metzger BE. Long-term outcomes in mothers diagnosed with gestational diabetes mellitus and their offspring[J]. Clin Obstet Gynecol, 2007, 50(4):972-979. DOI: 10.1097/GRF.0b013e31815a61d6.
- [398] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(10):721-728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-567x.2015.10.001.
- [399] Heller S, Damm P, Mersebach H, et al. Hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: role of preconception insulin aspart treatment in a randomized study[J]. Diabetes Care, 2010, 33(3):473-477. DOI: 10.2337/dc09-1605.
- [400] Mathiesen ER, Kinsley B, Amiel SA, et al. Maternal glycemic control and hypoglycemia in type 1 diabetic pregnancy: a randomized trial of insulin aspart versus human insulin in 322 pregnant women[J]. Diabetes Care, 2007, 30(4):771-776. DOI: 10.2337/dc06-1887.
- [401] 李楠, 杨慧霞, 翟桂荣, 等. 门冬胰岛素与人胰岛素对妊娠合并糖代谢异常患者的有效性及安全性[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(5):384-388. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2011.05.007.
- [402] Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2008, 21(5): 309-313. DOI: 10.1080/14767050802022797.
- [403] Balsells M, García-Patterson A, Corcoy R. Systematic review and meta-analysis on the association of prepregnancy underweight and miscarriage[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 207:73-79. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.012.
- [404] Feng Y, Yang H. Metformin--a potentially effective drug for gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(15): 1874-1881. DOI: 10.1080/14767058.2016.1228061.
- [405] Gong C, Meng X, Jiang Y, et al. Trends in childhood type 1 diabetes mellitus incidence in Beijing from 1995 to 2010: a retrospective multicenter study based on hospitalization data [J]. Diabetes Technol Ther, 2015, 17(3):159-165. DOI: 10.1089/dia.2014.0205.
- [406] 魏丽亚, 巩纯秀, 吴迪, 等. 2010~2012 年儿童及青少年新发病 1 型糖尿病患者合并酮症酸中毒的情况调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(9):752-757. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.09.003.
- [407] Fu JF, Liang L, Gong CX, et al. Status and trends of diabetes in Chinese children: analysis of data from 14 medical centers [J]. World J Pediatr, 2013, 9(2):127-134. DOI: 10.1007/s12519-013-0414-4.
- [408] Wu H, Zhong J, Yu M, et al. Incidence and time trends of type 2 diabetes mellitus in youth aged 5-19 years: a population-based registry in Zhejiang, China, 2007 to 2013[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1): 85. DOI: 10.1186/s12887-017-0834-8.
- [409] 梁学军, 米杰, 巩纯秀, 等. 糖尿病家族史与儿童青少年空腹指血糖关系的调查[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(20):1533-1534. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2007.20.006.
- [410] Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1):159-167. DOI: 10.1210/jc.2010-1642.
- [411] 中国老年学学会老年医学学会老年内分泌代谢专业委员会, 老年糖尿病诊疗措施专家共识编写组. 老年糖尿病诊疗措施专家共识(2013 年版)[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(3): 243-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.03.027.
- [412] 阚芳芳, 方福生, 孙般若, 等. 不同发病年龄老年 2 型糖尿病的临床特点[J]. 中华保健医学杂志, 2015, 17(5):360-363.
- [413] Wang T, Feng X, Zhou J, et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with increased risks of sarcopenia and pre-sarcopenia in Chinese elderly[J]. Sci Rep, 2016, 6:38937. DOI: 10.1038/srep38937.
- [414] Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study[J]. BMJ, 2010, 340:b5444. DOI: 10.1136/bmj.b5444.
- [415] Barrot-de la Puente J, Mata-Cases M, Franch-Nadal J, et al. Older type 2 diabetic patients are more likely to achieve glycaemic and cardiovascular risk factors targets than younger patients: analysis of a primary care database[J]. Int J Clin Pract, 2015, 69(12):1486-1495. DOI: 10.1111/ijcp.12741.
- [416] American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(4):616-631. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
- [417] Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study[J]. Diabetes Care, 2014, 37(2):507-515. DOI: 10.2337/dc13-1384.
- [418] Kalyani RR, Tian J, Xue QL, et al. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(9):1701-1707. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04099.x.
- [419] Sato M, Ye W, Sugihara T, et al. Fracture risk and health care resource utilization and costs among osteoporosis patients with type 2 diabetes mellitus and without diabetes mellitus in Japan: retrospective analysis of a hospital claims database[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17(1):489. DOI: 10.1186/s12891-016-1344-9.
- [420] Kimbro LB, Mangione CM, Steers WN, et al. Depression and all-cause mortality in persons with diabetes mellitus: are older adults at higher risk? Results from the translating research into action for diabetes study[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(6): 1017-1022. DOI: 10.1111/jgs.12833.
- [421] Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia[J]. Arch Neurol, 2012, 69(9):1170-1175. DOI: 10.1001/archneurol.2012.1117.
- [422] 田慧, 李春霖, 杨光, 等. 二甲双胍在老年 2 型糖尿病患者应用的安全性评估[J]. 中华内科杂志, 2008, 47(11): 914-918. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.11.012.
- [423] Lipska KJ, Krumholz H, Soones T, et al. Polypharmacy in the aging patient: a review of glycemic control in older adults with type 2 diabetes[J]. JAMA, 2016, 315(10):1034-1045. DOI:

- 10.1001/jama.2016.0299.
- [424] Zhang P, Zhang R, Zhao F, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China[J]. J Sleep Res, 2016, 25(1):39-46. DOI: 10.1111/jsr.12334.
- [425] Zhang R, Guo X, Guo L, et al. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in Beijing, China 2[J]. J Diabetes, 2015, 7(1): 16-23. DOI: 10.1111/1753-0407.12180.
- [426] Kashine S, Kishida K, Funahashi T, et al. Characteristics of sleep-disordered breathing in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2010, 59(5):690-696. DOI: 10.1016/j.metabol.2009.08.025.
- [427] 中华医学会呼吸病学分会睡眠学组, 中华医学会糖尿病学分会. 阻塞性睡眠呼吸暂停与糖尿病专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(2):91-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2010.02.004.
- [428] Chen L, Pei JH, Chen HM. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glycaemic control and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. Arch Med Sci, 2014, 10(4): 637-642. DOI: 10.5114/aoms.2014.44854.
- [429] Guo LX, Zhao X, Pan Q, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on glycemic excursions and insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and type 2 diabetes[J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128 (17):2301-2306. DOI: 10.4103/0366-6999.163382.
- [430] Hine JL, de Lusignan S, Burleigh D, et al. Association between glycaemic control and common infections in people with type 2 diabetes: a cohort study[J]. Diabet Med, 2017, 34 (4):551-557. DOI: 10.1111/dme.13205.
- [431] Zhang Y, Zheng QJ, Wang S, et al. Diabetes mellitus is associated with increased risk of surgical site infections: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. Am J Infect Control, 2015, 43(8):810-815. DOI: 10.1016/j.ajic.2015.04.003.
- [432] 钱婷婷, 张国英. 2型糖尿病合并尿路感染患者尿液中致病菌分布情况及药敏结果分析[J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7(5):96-97.
- [433] Lin SY, Lin CL, Tseng CH, et al. The association between chronic osteomyelitis and increased risk of diabetes mellitus: a population-based cohort study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(9):1647-1652. DOI: 10.1007/s10096-014-2126-7.
- [434] Kudiyirickal MG, Pappachan JM. Diabetes mellitus and oral health[J]. Endocrine, 2015, 49(1):27-34. DOI: 10.1007/s12020-014-0496-3.
- [435] 郭晓蕙. 糖尿病患者的口腔状况值得关注[J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(4):241-241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2010.04.001.
- [436] Demmer RT, Jacobs DR Jr, Desvarieux M. Desvarieux, periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study[J]. Diabetes Care, 2008, 31(7):1373-1379. DOI: 10.2337/dc08-0026.
- [437] 和璐, 廖雁婷. 牙周炎与 2 型糖尿病[J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(4):242-245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2010.04.002.
- [438] 刘洋, 刘宏伟. 糖尿病与口腔黏膜病的关系[J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(4):245-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2010.04.003.
- [439] Martin DM, Giraldi PF, Cavagnini F. Cushing's disease[J]. Pituitary, 2006, 9(4):279-287. DOI: 10.1007/s11102-006-0407-6.
- [440] 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. DOI: 10.2337/dc06-1499.
- [441] Casagrande SS, Cowie CC, Malozowski S. Glucocorticoid use and its association with skeletal health among U.S. adults with diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(2):353-357. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.06.021.
- [442] Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia[J]. Endocr Pract, 2009, 15(5):469-474. DOI: 10.4158/EP08331.RAR.
- [443] Darmon P, Dadoun F, Boullu-Ciocca S, et al. Insulin resistance induced by hydrocortisone is increased in patients with abdominal obesity[J]. Am J Physiol, 2006, 291(5): E995-E1002. DOI: 10.1152/ajpendo.00654.2005
- [444] Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia [J]. Am J Med Sci, 2013, 345(4):274-277. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31828a6a01.
- [445] 陆蔚, 周健, 贾伟平, 等. 类固醇糖尿病患者动态血糖谱的特点及意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2007, 27(7): 788-790. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2007.07.008.
- [446] Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, et al. Glucocorticoid-induced hyperglycemia[J]. J Diabetes, 2014, 6 (1):9-20. DOI: 10.1111/1753-0407.12090.
- [447] Colao A, Cuocolo A, Di SC, et al. Impaired cardiac performance in elderly patients with growth hormone deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(11): 3950-3955. DOI: 10.1210/jcem.84.11.6112.
- [448] Baroni MG, Giorgino F, Pezzino V, et al. Italian Society for the Study of Diabetes (SID)/Italian Endocrinological Society (SIE) guidelines on the treatment of hyperglycemia in Cushing's syndrome and acromegaly[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2016, 26(2):85-102. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.02.001.
- [449] Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 2807-2831. DOI: 10.1210/jc.2015-1818.
- [450] Donihi AC, Raval D, Saul M, et al. Prevalence and predictors of corticosteroid related hyperglycemia in hospitalized patients [J]. Endocr Pract, 2006, 12(4):358-362. DOI: 10.4158/EP.12.4.358.
- [451] Mazziotti G, Gazzaruso C, Giustina A. Diabetes in Cushing syndrome: basic and clinical aspects[J]. Trends Endocrinol Metab, 2011, 22(12):499-506. DOI: 10.1016/j.tem.2011.09.001.
- [452] Saigí I, Pérez A. [Management of glucocorticoid induced hyperglycemia][J]. Rev Clin Esp, 2010, 210(8):397-403. DOI: 10.1016/j.rce.2010.03.006.
- [453] Grommes 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. DOI: 10.4158/EP15818.OR.
- [454] 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.
- [455] Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, et al. Depression and coronary heart disease in women with diabetes[J]. Psychosom Med, 2003, 65(3):376-383.
- [456] 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. DOI: 10.2337/dc16-1145.
- [457] 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. DOI: 10.2337/dc07-1827.
- [458] 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.
- [459] Smith KJ, Béland M, Clyde M, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychosom Res*, 2013, 74(2):89-99. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2012.11.013.
- [460] Wild D, von MR, Brohan E, et al. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: implications for diabetes management and patient education[J]. *Patient Educ Couns*, 2007, 68(1):10-15. DOI: 10.1016/j.pec.2007.05.003.
- [461] Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, et al. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization[J]. *Diabetes Care*, 1987, 10(5):617-621.
- [462] Zambanini A, Newson RB, Maisey M, et al. Injection related anxiety in insulin-treated diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 46(3):239-246.
- [463] Gudala K, Bansal D, Schifano F, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia: a meta-analysis of prospective observational studies[J]. *J Diabetes Investig*, 2013, 4(6):640-650. DOI: 10.1111/jdi.12087.
- [464] Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study[J]. *Neurology*, 2013, 77(12):1126-1134. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822f0435.
- [465] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1):64-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70284-2.
- [466] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes--systematic overview of prospective observational studies[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(12):2460-2469. DOI: 10.1007/s00125-005-0023-4.
- [467] Hoffman RP. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes. A closer look at a complicated condition[J]. *Postgrad Med*, 2001, 109(4):67-69, 73-74. DOI: 10.3810/pgm.2001.04.910.
- [468] Young-Hyman DL, Davis CL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes: importance of context, evaluation, and classification[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(3):683-689. DOI: 10.2337/dc08-1077.
- [469] Li C, Ford ES, Zhao G, et al. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006[J]. *Prev Med*, 2010, 51(1):18-23. DOI: 10.1016/j.ypmed.2010.03.016.
- [470] West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes[J]. *Thorax*, 2006, 61(11):945-950. DOI: 10.1136/thx.2005.057745.
- [471] Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3):702-709.
- [472] de Groot M, Golden SH, Wagner J. Psychological conditions in adults with diabetes[J]. *Am Psychol*, 2016, 71(7):552-562. DOI: 10.1037/a0040408.
- [473] Tiemens B. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses[J]. *Nederlands Tijdschrift Voor Evidence Based Practice*, 2012, 10(2):13-14.
- [474] Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, et al. Psychometric properties of the hypoglycemia fear survey-ii for adults with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(4):801-806. DOI: 10.2337/dc10-1343.
- [475] Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, et al. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(4):637-642.
- [476] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 Suppl 1:S11-63. DOI: 10.2337/dc12-s011.
- [477] Vancampfort D, Correll CU, Galling B, et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis[J]. *World Psychiatry*, 2016, 15(2):166-174. DOI: 10.1002/wps.20309.
- [478] Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study[J]. *BMJ*, 2002, 325(7358):243.
- [479] Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 31(3):257-275.
- [480] Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(3):453-462. DOI: 10.1093/cid/ciu779.
- [481] Bao Y, Lu J, Wang C, et al. Optimal waist circumference cutoffs for abdominal obesity in Chinese[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 201(2):378-384. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.03.001.
- [482] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会. 中华人民共和国卫生行业标准: 成人超重判定(WS/T 428-2013)[M]. 北京: 中国标准出版社, 2013.
- [483] Tong XL, Dong L, Chen L, et al. Treatment of diabetes using traditional Chinese medicine: past, present and future[J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(5):877-886. DOI: 10.1142/S0192415X12500656.
- [484] 仝小林. 糖尿病中医防治标准(草案)[M]. 北京: 科学出版社, 2014: 7.
- [485] 仝小林. 糖尿病中医药临床循证实践指南[M]. 北京: 科学出版社, 2016: 6.
- [486] Lian F, Li G, Chen X, et al. Chinese herbal medicine Tianqi reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(2):648-655. DOI: 10.1210/jc.2013-3276.
- [487] Lian F, Tian J, Chen X, et al. The efficacy and safety of Chinese herbal medicine jinlida as add-on medication in type 2 diabetes patients ineffectively managed by metformin monotherapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0130550. DOI: 10.1371/journal.pone.0130550. eCollection 2015.
- [488] Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. *ISME J*, 2015, 9(3):552-562. DOI: 10.1038/ismej.2014.177.
- [489] Tong XL, Wu ST, Lian FM, et al. The safety and effectiveness of TM81, a Chinese herbal medicine, in the treatment of type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5):448-454. DOI: 10.1111/dom.12051.
- [490] Lian F, Wu L, Tian J, et al. The effectiveness and safety of a

- danshen-containing Chinese herbal medicine for diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter clinical trial[J]. J Ethnopharmacol, 2015, 164: 71-77. DOI: 10.1016/j.jep.2015.01.048.
- [491] Luo XX, Duan JG, Liao PZ, et al. Effect of qiming granule on retinal blood circulation of diabetic retinopathy: a multicenter clinical trial[J]. Chin J Integr Med, 2009, 15(5):384-388. DOI: 10.1007/s11655-009-0384-5.
- [492] 肖招娣, 陈红专, 杨玲, 等. 中国糖尿病风险评分在社区糖尿病一、二级预防的应用[J]. 中国医学创新, 2016, 13(12): 58-61. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2016.12.017.
- [493] Kalra S, Balhara YPS. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care, 2016, 39:2126-2140[J]. Diabetes Care, 2017, 40(9):e126. DOI: 10.2337/dc16-2599.
- [494] 高血压联盟(中国), 国家心血管病中心, 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压患者教育指南[J]. 中华高血压杂志, 2013, 21(12):1123-1149.
- [495] Guidelines and Protocol Advisory Committee (GPAC). Hypertension--diagnosis and management[EB/OL]. (2016-06-22) [2017-05-23]. <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/hypertension?keyword=Hypertension&keyword=%E2%80%9393&keyword=Diagnosis&keyword=and&keyword=Management>.
- [496] 国家卫生计生委合理用药专家委员会, 中国医师协会高血压专业委员会. 高血压合理用药指南[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(6):22-64. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7372.2015.06.005.
- [497] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease[J]. Endocr Pract, 2017, 23 Suppl 2:S1-87. DOI: 10.4158/EP171764.APPGL.
- (收稿日期:2017-11-24)
(本文编辑:杨颖 张志巍)

·读者·作者·编者·

欢迎国内外广大糖尿病相关医务工作者踊跃向本刊投稿

《中华糖尿病杂志》(ISSN 1674-5809, CN 11-5791/R)由中华医学会主办并编辑出版,是中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊。月刊,每期64面,国内外公开发行。2018年25元/期,全年共300元。主要栏目包括:述评、专题笔谈、专家共识、论著、短篇论著、指南解读、综述、病例报告,现向广大医务工作者及科研人员征集文稿,内容涉及:糖尿病人群流行病学调查及危险因素评估,糖尿病新型诊断技术和综合治疗的新理论、新策略与预防措施,糖尿病急、慢性并发症及重症监护,糖尿病发病机制的病理生理及免疫学、分子遗传学研究,患者教育与护理,社区管理和卫生经济学分析,糖尿病与其他疾病的关系等。

投稿要求:(1)文稿应具有先进性、科学性、实用性。资料真实,数据准确,论点鲜明,结构严谨,文字精炼,书写规范。论著一般不超过8 000字(包括摘要、图表及参考文献);其他文稿视具体情况而定。(2)来稿需经作者单位审核,并附单位推荐信。推荐信应注明对稿件的审评意见以及无一稿两投、不涉及保密、署名无争议等,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)稿件须包含:题名、作者姓名、作者单位、第一作者简介、基金资助详情、通信作者地址、Email、电话及传真、投稿日期;论著应含中、英文摘要。(4)本刊需电子版投稿,请通过 <http://zhtnbzz.yiigle.com> 进行网上投稿,点击首页上方“投稿”后,先注册,然后进入期刊编审系统。该远程投稿系统可供作者随时查阅稿件状态。(5)投稿时无需交纳审稿费。

联系地址:100710 北京东四西大街42号,中华医学会《中华糖尿病杂志》编辑部。电话:010-85158310,85158311。传真:010-85158316。

本刊编辑部

《中华糖尿病杂志》2018年重点号预告

2018年重点号方向:糖尿病与性腺疾病、糖尿病与胰岛 β 细胞、糖尿病微血管病变、糖尿病的血脂血糖调节、糖尿病基层分级诊疗、追赶生长与糖尿病、糖尿病足病、糖尿病教育、糖尿病神经病变、特殊类型糖尿病、肥胖与糖尿病、糖尿病的新药治疗。

本刊编辑部