

糖尿病诊疗标准——2012

美国糖尿病协会(ADA)

常见英文缩略语释义

2hPG	2小时后血糖	ESRD	终末期肾病
A1C	糖化血红蛋白	ETDRS	糖尿病视网膜病变早期治疗研究
ABI	踝肱指数	FPG	空腹血糖
ACCORD	控制糖尿病心血管风险行动	FRAX	骨折风险规则
ACEI	血管紧张素转换酶抑制剂	GDM	妊娠糖尿病
ACR	白蛋白/肌酐比	GFR	肾小球滤过率
ADAG	A1C换算为平均血糖	GLP-1	胰高血糖素样肽-1
ADVANCE	糖尿病和血管疾病行动:百普乐(培哚普利)和达美康(甲磺吡嗪)缓释片对照评价	HAPO	高血糖与不良妊娠结果
AHA	美国心脏协会	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇
AHEAD	糖尿病健康行动	HR	危害比
ARB	血管紧张素受体阻滞剂	IADPSG	糖尿病和妊娠研究组国际协会
ATT	抗血栓试验者	ICU	重症病房
BMD	骨矿物密度	IFG	空腹血糖受损
BMI	体重指数	IGT	葡萄糖耐量受损
CAD	冠状动脉疾病	LAGB	腹腔镜可调式胃束带手术
CAN	心血管自主神经病变	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇
CDC	疾病控制与预防中心	LOPS	保护性感觉丧失
CFRD	囊性纤维化相关的糖尿病	MDRD	肾病饮食矫正
CGM	动态血糖监测	MI	心肌梗死
CHD	冠心病	MNT	医学营养疗法
CHF	充血性心力衰竭	NDEP	国家糖尿病教育计划
CI	置信区间	NGSP	国家A1C标准化计划
CKD	慢性肾病	NHANES	国家卫生和营养检查调查分析
CSII	持续皮下胰岛素输注	NPDR	非增生性糖尿病视网膜病变
CT	计算机断层扫描	OGTT	口服葡萄糖耐量试验
CVD	心血管疾病	<i>P</i>	概率
DASH	阻断高血压饮食方法	PAD	下肢动脉疾病
DCCT	糖尿病控制和并发症试验	PCOS	多囊卵巢综合征
DKA	糖尿病酮症酸中毒	PDR	增生性糖尿病视网膜病变
DPN	末端对称多发性神经病变	POC	医疗现场检查
DPP	糖尿病预防计划	PPG	餐后血糖
DPP-4	二肽基肽酶-4	<i>r</i>	比率
DRS	糖尿病视网膜病变研究	RAS	肾素-血管紧张素系统
DSME	糖尿病自我管理教育	RDA	推荐日定量
DSMS	糖尿病自我管理帮助	RR	相对危险度
eAG	估计的平均血糖	SMBG	自我血糖监测
EASD	欧洲糖尿病研究协会	SSI	按比例增减胰岛素
EDIC	糖尿病干预与并发症流行病学	TG	甘油三酯
eGFR	估计的GFR	TZD	噻唑烷二酮
		UAE	尿白蛋白排泄
		UKPDS	英国前瞻性糖尿病研究
		VADT	退伍军人部糖尿病试验

前言

糖尿病是一种慢性疾病，需要持续的治疗、不断的患者自我管理教育和预防急性并发症及降低长期并发症的风险。糖尿病治疗是复杂的，需要解决控制血糖之外的很多问题。大量的证据支持，一定的干预措施可改善糖尿病的结果。

本标准由糖尿病治疗、治疗目标和治疗质量评估工具组成，与临床医生、患者、研究人员、付款人和其他感兴趣的人分享，其中，各项指标适用于大多数糖尿病患者，但须根据患者的个体偏好、合并症以及其他因素调整目标。标准中特设儿童、孕妇和糖尿病前期等章节。本标准并不妨碍其他专家视需要作出临床判断或延伸患者评价和管理。糖尿病管理的更详细的信息见参考文献1~3。

“建议”部分包括对糖尿病患者健康状况已知或确信产生有利影响的筛查、诊断和医疗行为。这种措施的许多是划算的^[4]。本协会仿照现有方法制

订了分级体系(见表1)，用来阐明和编纂各项建议的证据。支持各项建议的证据等级使用字母A、B、C或E列于每项建议之后。

每年，本协会多学科专业执业委员会纳入新的证据，修订本标准。此次修订，委员会成员系统地搜索了自2010年1月1日出版的美国国立医学图书馆的国际性综合生物医学信息书目数据库(Medline)中关于人类研究的章节。根据新的证据，修订了建议(在每节的开头)，或在某些情况下澄清了以前的建议，或按证据要点进行了措辞。连接建议变化新证据的表见http://professional.diabetes.org/CPR_Search.aspx。随后，本标准经过了包括医疗保健专家、科学家和非专业人士的ADA董事会执行委员会的审查和批准。

较大临床团体的反馈对2012年版的修订是有价值的。希望评论的读者可访问http://professional.diabetes.org/CPR_Search.aspx。

表1 临床实践建议的证据分级体系

证据等级	说明
[A]	<ul style="list-style-type: none"> ●从高质量、有广泛代表性、有足够检验效能的随机对照临床试验获得的明确证据，包括： <ul style="list-style-type: none"> ◆从高质量的多中心试验获得的证据 ◆从有质量分级的荟萃分析获得的证据 ●符合诸如牛津循证医学中心制订的“全或无”定律，有说服力的非试验性证据 ●从高质量、有足够检验效能的随机对照临床试验获得的支持性证据，包括： <ul style="list-style-type: none"> ◆从≥1个研究单位的高质量临床试验获得的证据 ◆从有质量分级的荟萃分析获得的证据
[B]	<ul style="list-style-type: none"> ●从高质量队列研究获得的支持性证据 <ul style="list-style-type: none"> ◆从高质量前瞻性队列研究或档案获得的证据 ◆从高质量队列研究荟萃分析获得的证据 ●从高质量病例对照研究获得的支持性证据
[C]	<ul style="list-style-type: none"> ●从对照差或无对照的研究获得的支持性证据 <ul style="list-style-type: none"> ◆从带有≥1个较大或≥3个较小足以影响结果的方法缺陷的随机临床试验获得的证据 ◆从具有高度倾向性的观察研究(例如与过去的对照组进行比较的病例总结)获得的证据 ◆从病例总结或病例报告获得的证据 ●在证据分量上有争论的证据
[E]	<ul style="list-style-type: none"> ●专家共识或临床经验

1 糖尿病的分类和诊断

1.1 分类

糖尿病包括4种临床类型：

- 1型糖尿病——由β细胞破坏引起，通常导致胰岛素绝对缺乏
- 2型糖尿病——由胰岛素抵抗情况下胰岛素进行性分泌不足引起
- 其他特殊类型糖尿病——由β细胞功能遗传缺陷、胰岛素作用遗传缺陷、胰腺外分泌疾病(例如囊性纤维化)和药物或化学试剂诱发

(人体免疫缺损病毒HIV/艾滋病AIDS或器官移植后的治疗)等其他原因引起

- 妊娠糖尿病(GDM)——妊娠期间诊断的糖尿病，非明确显性糖尿病

有些患者不能明确归为1型或2型糖尿病。虽然两种类型糖尿病的临床表现和疾病进程有很大的不同，但有时2型糖尿病患者也会出现酮症酸中毒，同样，1型糖尿病患者尽管有自身免疫性疾病的特征，却发病迟且进展慢(但呈持续性)，这可能给儿童、青少年和成人的糖尿病诊断带来困难。不过，随着疾病的进展，诊断会越来越明确。

1.2 诊断

几十年来,是根据血浆血糖标准诊断糖尿病,检查空腹血糖(FPG)或75g口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中的2小时后血糖(2hPG)^[5]。

2009年,一个包括本协会、国际糖尿病联合会、欧洲糖尿病研究协会(EASD)代表的国际专家委员会,建议用糖化血红蛋白(A1C)化验来诊断糖尿病,其临界值为 $\geq 6.5\%$ ^[6]。2010年,本协会采用了这个标准^[5]。诊断化验应采用经国家A1C标准化计划(NGSP)认证、合乎或可追溯至糖尿病控制和并发症试验(DCCT)证明的化验方法。现在,因检查水平未经认证,用于诊断目的的即时A1C化验的准确度不足。

流行病学资料显示,A1C和视网膜病变的关系,与相应的FPG和2hPG临界值相似。A1C比FPG、OGTT的优势在于:因不需空腹,更方便;证据显示的分析前稳定性更大;在应激和患病期间的日间扰动更小。这些优势必定由更大的成本平衡,在发展中世界的某些地区,A1C化验使用受限,而且,某些人A1C和平均血糖不完全相关。此外,A1C可随患者的人种/种族而不同^[7,8]。有人假定种族间糖化率不同(例如非洲裔美国人的糖化率较高),但存争议。最近的流行病学研究发现,与FPG匹配时,非洲裔美国人(±糖尿病)的A1C确实高于白人,但果糖胺和糖化白蛋白也更高,1,5-脱水葡萄糖醇较低,表明其血糖负担(尤其是餐后)可能更高^[9]。推荐使用A1C诊断糖尿病的流行病学研究均出自成人。诊断儿童2型糖尿病的切点是否相同尚未确定^[10]。对于血红蛋白异常但红细胞细胞周转正常的患者,例如镰刀型贫血,A1C化验不受异常血红蛋白干扰,应使用(www.ngsp.org/interf.asp)提供了更新的一览表)。对于红细胞周转异常的疾病,例如怀孕、最近失血或输血及某些贫血症,糖尿病诊断必须使用专门血糖标准。

表2 糖尿病诊断标准

● A1C $\geq 6.5\%$ 。化验应在使用经NGSP认证、合乎DCCT化验方法的实验室完成。*
或
● FPG $\geq 7.0\text{mmol/l}$ (126mg/dl)。空腹的定义是至少8小时不摄入热量。*
或
● OGTT2hPG $\geq 11.1\text{mmol/l}$ (200mg/dl)。试验应按照世界卫生组织(WHO)的标准进行,所用葡萄糖负荷为包含相当于75g无水葡萄糖的水溶液。*
或
● 有高血糖典型症状或高血糖危症的患者,随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/l}$ (200mg/dl)。

*缺乏明确的高血糖,结果应经复查证实。

诊断糖尿病的葡萄糖标准(FPG和2hPG)仍然有效,见表2。正如FPG和2hPG之间的一致性 $<100\%$,A1C与任何基于葡萄糖的化验也不存在完美一致。国家卫生和营养检查调查分析(NHANES),承担未确诊的普遍筛查,其资料表明,A1C $\geq 6.5\%$ 截点比FPG $\geq 7.0\text{mmol/l}$ (126mg/dl)截点少鉴别了1/3的未确诊糖尿病病例^[11]。然而,实践中,很大一部分糖尿病患者仍然不知道自己的病情,因此,化验的更大实用性会抵消A1C在指定截点的较低敏感性,而且,更方便的化验(A1C)会应用得更广泛,切实增加了作出诊断的数量。

除非有临床根据(例如有高血糖危症或高血糖典型症状,并且随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/l}$ 或200mg/dl的患者)得出明确诊断,如同大多数的诊断化验,糖尿病的诊断化验结果应反复排除实验室误差,最好是重复进行相同的化验来确认,因为这种情况下一致的可能性更大。例如,如果A1C是7.0%,而复查结果是6.8%,糖尿病诊断被确认。然而,如果两个不同的化验(例如A1C和FPG)都在诊断临界值之上,糖尿病的诊断也可确认。

另一方面,如果同一个人两个不同化验的结果不一致,结果在诊断截点之上的化验应复查,诊断应基于确认化验作出。也就是说,如果一人符合A1C糖尿病标准(2次结果 $\geq 6.5\%$),但FPG不是($<7.0\text{mmol/l}$ 或126mg/dl),此人应该被认定患有糖尿病,反之亦然。

因为所有化验都有分析前和分析的变异性,当结果在诊断临界值之上而进行复查时,第2个值低于诊断截点也是可能的。这一点,A1C至少是可能的,FPG有几分更大的可能,2hPG的可能最大。除非实验室错误,这类患者的化验结果很可能接近诊断临界值边缘,医疗专业人士可能会选择密切随访,并在3~6个月复查。

1.3 糖尿病高风险(糖尿病前期)

在1997和2003年,糖尿病诊断和分类专家委员会^[12,13]确认了中间组,这些人血糖虽然不符合糖尿病标准,然而太高以致不能视为正常,被定义为空腹血糖受损(IFG)[FPG: 5.6~6.9mmol/l(100~125mg/dl)]或葡萄糖耐量受损(IGT)[OGTT2hPG: 7.8~11.0mmol/l(140~199mg/dl)]。应该指出的是,WHO和一

表3 高糖尿病风险(糖尿病前期)*

● FPG 5.6~6.9mmol/l(100~125mg/dl): IFG
或
● OGTT2hPG 7.8~11.0mmol/l(140~199mg/dl): IGT
或
● A1C 5.7~6.4%

*对于3项检查,风险持续延伸到范围下限以下,并在范围上限不成比例地变大。

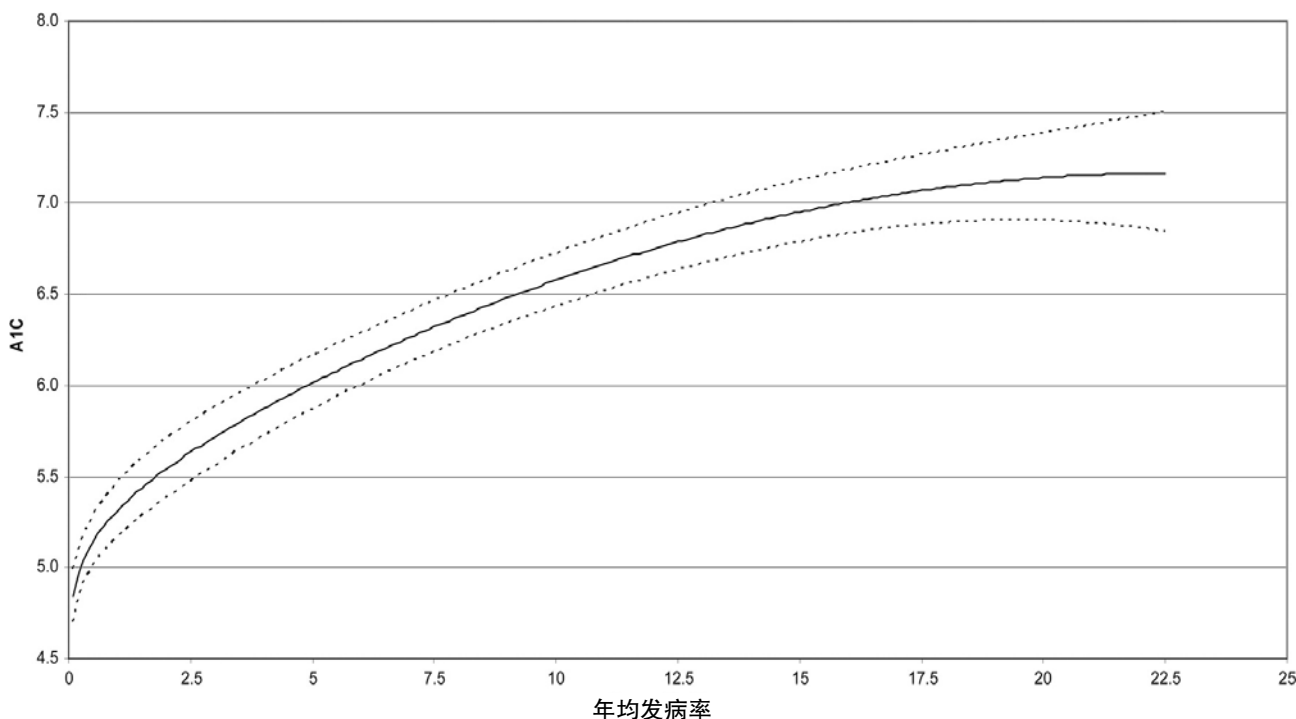
些其他糖尿病组织定义的FPG截点为6.1mmol/l(110mg/dl)。

IFG和/或IGT被称为糖尿病前期，表明未来发生糖尿病的风险相对较高。IFG和IGT不被视为临床实体是其个人权利，却是糖尿病以及心血管疾病(CVD)的风险因素。IFG和IGT与肥胖(特别是腹部或内脏肥胖)、高甘油三酯(TG)和/或低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的血脂异常及高血压有关。

在葡萄糖测量情况下，若干以A1C预测糖尿病进展的前瞻性研究，表现出了A1C和随后的糖尿病强持续关联。对44203人进行系统评价，他们来自16个平均随访区间5.6年(范围2.8~12年)的队列研究，其中A1C在5.5~6.0%之间的糖尿病风险大幅增加，5年发病率在9~25%；A1C在6.0~6.5%内的，5

年患糖尿病的风险在25~50%之间，与A1C为5.0%相比，相对风险高达20倍^[14]。在一个无糖尿病黑种和白种成人社区研究中，作为随后糖尿病和CVD的预测因子，基线A1C比空腹葡萄糖更强^[15]。其他分析表明，A1C5.7%与糖尿病风险的关联性，与糖尿病预防计划(DPP)的高风险参与者类似。

因此，以A1C5.7~6.4%作为识别未来糖尿病高风险(被称为糖尿病前期的状态)是合理的^[5]。对于发现IFG和IGT的病例，A1C在5.7~6.4%的，应告知其糖尿病以及CVD的高风险，进行有效降低风险的措施辅导(见第4章)。风险集随血糖测量结果呈曲线分布——随A1C升高，糖尿病风险不对称上升(下图)^[14]。因此，A1C>6.0%者，应该被认定为风险非常高，需特别警惕地随访，干预应该是最密集的。



年均发病率和A1C函数曲线。虚线为95%置信区间。

2 无糖尿病症状患者的检查

建议

- 任何年龄成人超重或肥胖[体重指数(BMI) $\geq 25\text{kg/m}^2$]、有 ≥ 1 个表4所列的糖尿病风险因素，应考虑检查2型糖尿病和评估无症状患者未来糖尿病风险。没有这些风险因素的，应从45岁开始检查。[B]
- 如果检查正常，每3年进行复查。[E]
- 为了检查糖尿病或评估未来糖尿病风险，应当进行A1C、FPG或OGTT2hPG检查。[B]
- 确定糖尿病高风险的，查明，如需要，治疗其他CVD风险因素。[B]

许多疾病的筛查和诊断检查的差异很大，而糖

尿病“筛查”和诊断的检查是相同的。从碰巧进行血糖检查的看似低风险、到因高度怀疑糖尿病而检查的糖尿病高风险、再到有症状的患者，临床事态系列的任何地方都会发现糖尿病。本章主要讨论无糖尿病症状糖尿病的检查制订。糖尿病检查的化验也同样发现糖尿病前期。

2.1 成人2型糖尿病与未来糖尿病风险检查

糖尿病前期和糖尿病，符合应该尽早发现类疾病的若干既定标准，常见和患病率大大加重了公共卫生负担。2型糖尿病在确诊之前通常要经历长期的无症状阶段，发现临床前病症的检查相对简单。此外，血糖负荷持续的时间是不良结果的强预测因子，目前存在预防糖尿病前期进展为糖尿病(见第4

章)和降低糖尿病并发症风险(见第6章)的有效干预措施。

直到出现并发症, 2型糖尿病往往未经诊断, 美国大约1/4的糖尿病患者未确诊。进行无症状大规模检查, 早期发现糖尿病前期和糖尿病的有效性未被明确证实, 而且进行提供此类证据的严密试验是不可能的。欧洲的一个大型随机对照试验, 在普通医疗的40~69岁患者中筛查糖尿病, 然后随机分为糖尿病常规治疗或多种风险因素强化治疗。经过5.3年的随访, CVD风险因素经强化治疗适度且显著改善。组间第1次CVD发作的发病率和死亡率没有显著不同^[16]。这项研究似乎加强了筛查发现糖尿病尽早治疗的支持, 因风险因素控制甚至在常规治疗组都很优秀, 而且两组的发作率低于预计。没有未筛查对比组限制了筛查可影响结果的肯定性。数学建模研究表明, 30或45岁开始筛查独立的风险因素是划算的(每个生活质量相同寿命年获得<\$11000)^[17]。

无糖尿病症状未诊断成人的检查建议列于表4, BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 和有 ≥ 1 个已知糖尿病风险因素的任何年龄成人应考虑检查。有BMI切点较低的证据令人信服, 支持某些民族和种族的糖尿病风险。一个大型多民族队列研究, 参照白人的BMI临界值 30kg/m^2 , 得出南亚人 24kg/m^2 、中国人 25kg/m^2 、非洲裔美国人 26kg/m^2 的糖尿病发病率相等^[18]。筛查率的不同, 不能由参保状况解释, 证据提示的是除非2型糖尿病的发病率要高得多, 否则投保的非白种人没有可能比进行糖尿病筛查的白种人更多^[19]。因为年龄是糖尿病的主要风险因素, 那些没有其他风险因素的应不迟于45岁开始检查。

表4 无糖尿病症状成人检查标准

<p>①超重(BMI$\geq 25\text{kg/m}^2$)和有如下风险因素的所有成人应该考虑检查:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆缺乏运动 ◆一级亲属有糖尿病 ◆高危民族/种族(例如: 非洲裔美国人、拉丁美洲人、美国土著人、亚裔美国人、太平洋岛民) ◆分娩体重$>4.08\text{kg}$(9磅)婴儿或患GDM的女性 ◆高血压($\geq 140/90\text{mmHg}$或接受降压治疗) ◆HDL-C$<0.90\text{mmol/l}$(35mg/dl)和/或TG$>2.82\text{mmol/l}$(250mg/dl) ◆患有多囊卵巢综合征(PCOS)的女性 ◆以前检查中A1C$\geq 5.7\%$、IGT或IFG ◆其他与胰岛素抵抗相关的临床疾病(例如: 重度肥胖、黑棘皮病) ◆CVD病史 <p>②没有上述风险因素的, 糖尿病检查应从45岁开始。</p> <p>③如果结果正常, 应当每3年复查1次, 根据初步结果(如糖尿病前期的应每年检查)和风险状况决定是否应当提高检查频率。</p>

*一些种群这一数值可能偏低

应当进行A1C、FPG或OGTT2hPG检查, 但同一个人发现糖尿病不需多项检查。已初步证实, 2型糖尿病一级预防措施对IGT而非IFG(不同时患IGT)或特定A1C数值的人有效^[20-26]。

尚不清楚2次检查间隔多久比较合适^[27]。每3年筛查1次的理由是, 在大量时间流逝前假阴性将重复, 而且, 检查结果呈阴性的3年里, 没有发生明显糖尿病并发症的可能。在建模研究中, 每3年或5年复查是划算的^[17]。

由于需要对异常结果进行随访和讨论, 检查应在医疗保健机构进行。不建议医疗保健机构以外的社区筛查, 是因为检查结果阳性者不会寻求或获得适当的后续检查和治疗。相反, 检查结果阴性者也不能保证得到适当复查。此外, 社区筛查比较盲目, 例如, 会不能发现高危者、不适当地检查低危者(更令人不安)或确诊者。

2.2 儿童2型糖尿病检查

虽然青少年2型糖尿病总体发病率保持很低水平^[28], 但是, 近10年青少年(特别是少数民族)2型糖尿病的发病率显著升高^[29]。与成人的建议一致, 存在或发生2型糖尿病高风险的儿童和青年应在医疗保健机构检查^[30]。本协会“儿童和青年2型糖尿病共识声明”的建议(有些修改)列于表5^[30]。

表5 无症状儿童2型糖尿病检查

<p>●指标:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆超重(BMI$>$相应年龄和性别对应标准的第85个百分点、体重身高对应标准$>$第85百分位数或体重$>120\%$理想身高) <p>●加下列任何两个风险因素:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆一级或二级亲属中有2型糖尿病家族史 ◆民族/种族(美国土著人、非洲裔美国人、拉丁民族、亚裔美国人、太平洋岛民) ◆有胰岛素抵抗或胰岛素抵抗相关疾病的体征(黑棘皮病、高血压、血脂异常、PCOS或出生体重小于胎龄儿标准) ◆母亲孕期患糖尿病或GDM <p>●起病年龄: 10岁或青春期开始阶段(如果青春期发生在较年轻的年龄)</p> <p>●频率: 3年</p>

2.3 1型糖尿病筛查

1型糖尿病患者通常出现糖尿病急性症状和血糖明显升高, 高血糖发生后, 大多数很快诊断。然而, 1型糖尿病预防研究的证据提示, 胰岛自身抗体检查可确定1型糖尿病高风险。在临床探索研究(例如<http://www2.diabetestrialnet.org>)的背景下, 高危者可能适于这种检查方法, 例如先前发生过短暂的高血糖或亲属中有1型糖尿病患者。因其在普通风险者中几乎没有收获, 目前不推荐对无症状低风

险者广泛临床使用。筛查结果阳性者，应接受发生糖尿病风险的辅导。针对已发现自身免疫证据的，一些临床研究正在进行，希望能够找到1型糖尿病预防或使早期1型糖尿病逆转的各种方法。

3 GDM的发现和诊断

建议

- 有风险因素的，在第1次产前检查时，使用标准的诊断标准筛查未确诊的2型糖尿病。[B]
- 孕妇不知患有糖尿病，在妊娠24~28周，使用OGTT2hPG和表6中的诊断截点，筛查GDM。[B]
- GDM女性，在产后6~12周，采取除A1C以外的检查筛查持续性糖尿病。[E]
- 有GDM史的女性，至少每3年，终身筛查糖尿病或糖尿病前期的进展。[B]
- 有GDM史的女性发现糖尿病前期，应接受生活方式干预或二甲双胍以预防糖尿病。[A]

多年来，GDM的定义为妊娠期间首发或第1次发现任意程度的葡萄糖耐量异常^[12]，不论妊娠后疾病是否持续，不排除妊娠前或妊娠开始时存在未确认的葡萄糖耐量异常的可能性。这个定义促成了GDM发现和分类的统一，但多年来已经认识到其局限性。肥胖和糖尿病的持续流行，导致育龄妇女更多的2型糖尿病，未确诊2型糖尿病的孕妇数量增加^[31]。正因为如此，在第1次产前检查时应使用标准的诊断标准(见表2)，对有2型糖尿病风险因素(见表4)的女性进行糖尿病筛查。在检查中发现患有糖尿病的女性，应接受一个公开的、停止妊娠的、糖尿病的诊断结果。

GDM给母亲和新生儿带来风险。高血糖与不良妊娠结果(HAPO)项目^[32]是一个大型(约25000名孕妇)的跨国流行病学研究，结果表明，在24~28周，产妇、胎儿和新生儿的不良结果风险随以产妇血糖为变量的函数不断增加，范围甚至涉及以前认为正常的妊娠。大多数并发症没有风险临界值。这些结果引发对GDM诊断标准的认真复议。经2008~2009年的审议，糖尿病和妊娠研究组国际协会(IADPSG)——一个来自多个产科和糖尿病组织(包括本协会)的代表组成的国际共识小组，制定了修订的GDM诊断建议。该小组建议，所有不知患有糖尿病的女性在妊娠24~28周进行75gOGTT。此外，该小组提出了空腹、1小时和2小时血糖测量的诊断截点，通报的不良结果可能比率，与HAPO研究中的平均血糖比较，至少为1.75。目前的筛查和诊断措施基于IADPSG“妊娠高血糖诊断和分类的建议”^[33]，列于表6。

表6 GDM筛查及诊断

- 以前未确诊明显糖尿病的女性，在妊娠24~28周，进行75gOGTT，测量空腹、1小时和2小时血糖。
 - ◆ OGTT应在至少8小时夜间禁食后的次日早晨进行。
 - ◆ 出现下列任1种血糖情况时，GDM确诊：
 - ▲ 空腹 $\geq 5.1\text{mmol/l}(92\text{mg/dl})$
 - ▲ 1小时 $\geq 10.0\text{mmol/l}(180\text{mg/dl})$
 - ▲ 2小时 $\geq 8.5\text{mmol/l}(153\text{mg/dl})$

这些新标准将大大提高GDM发病率，主要原因是只要一个而不是两个值异常，就足以作出诊断。本协会确认，经此标准确诊的GDM发病率可预期地显著增加，敏锐地关注以前诊断为正常的妊娠“被医疗化”。肥胖和糖尿病比率在全球范围令人不安的增长，在此背景下，这些诊断标准的变化正在作出，意在优化女性及其婴儿的妊娠结果。

现在，仅依据一个血糖值高于特定血糖截点，女性将被确诊为GDM(旧标准规定至少有两个异常值)，但有关其治疗干预的随机临床试验资料确实很少。然而，有新出现的观察和回顾证据表明，用新标准(即使旧标准未确诊)与以前标准确诊的女性，升高的妊娠不良结果率相似^[34,35]。干预试验推断了她们的妊娠和后代的预期好处，这些试验聚焦的女性，与旧GDM诊断标准确定的相比，高血糖比较轻微，发现少量好处^[36,37]。她们的随访和血糖监测频率目前尚不清楚，但可能会没有旧标准确诊的女性那么密集。重要的是要注意，两项轻度GDM研究中的80~90%女性(其血糖值与本文建议的临界值重叠)仅经生活方式治疗。

美国妇产科学院在2011年继续建议使用以前的标准诊断GDM^[38]。其他几个国家采用了新标准，WHO关于此问题的报告有待这些标准的出版。

由于某些GDM可能已经存在未被诊断的2型糖尿病，有GDM史的女性应在产后6~12周使用非妊娠OGTT标准筛查糖尿病。因其产前的高血糖治疗，不推荐产后检查使用A1C诊断持久性糖尿病^[39]。有GDM史女性的随后糖尿病风险大大增加^[40]，应继续糖尿病进展或糖尿病前期的随后筛查，如第2章中所述。

有GDM史女性发生糖尿病前期，应进行生活方式干预或二甲双胍治疗，讨论见第4章。

4 2型糖尿病的预防/延缓

建议

- IGT[A]、IFG[E]或A1C在5.7~6.4%[E]，应参加有效的持续援助计划，指标是减肥7%、每周至少增加150分钟的中等强度运动，比如散步。
- 跟踪辅导对成功似乎很重要。[B]
- 为节约预防糖尿病的开支，这类计划应由第3方

付款人承担。[B]

● IGT[A]、IFG[E]或A1C在5.7~6.4%[E]应用二甲双胍预防2型糖尿病，特别是那些BMI>35kg/m²、年龄<60岁及有GDM史的女性。[A]

● 对于糖尿病前期者，每年应进行糖尿病进展监测。[E]

物，前者已被证明非常有效(3年后减少58%)，后者中的每种都被证明不同程度地降低糖尿病发病率。三项大型生活方式干预研究的跟踪显示，2型糖尿病转化率持续下降：大庆项目^[41]20年的降幅43%、芬兰糖尿病预防项目^[42]7年降幅43%、DPP结果研究(DPPOS)^[43]10年降幅34%。一项成本效益模型显示，DPP生活方式干预最划算^[44]，DPP和DPPOS的实际成本数据证实生活方式干预是极划算的^[45]。社区机构DPP干预的团体支付可能大大减少花费，而且仍可实现类似减肥^[46]。

根据临床试验结果和已知的糖尿病前期发展为糖尿病风险，A1C在5.7~6.4%、IGT或IFG者应进行生活方式矫正辅导，目标类似于DPP(减肥7%和至少150分钟/周中度运动)。药物治疗预防糖尿病，一个共识小组认为二甲双胍是应该考虑的唯一药物^[47]。其他药物，有些研究^[48]中成本、副作用以及作用缺乏持久性等方面的问题，需要考虑。二甲双胍比DPP和DPPOS中的生活方式作用明显小，但10年期可节省成本^[45]。BMI≥35kg/m²的参与者，生活方式同样有效^[20]，有GDM史的女性，二甲双胍和强化生活方式产生的糖尿病风险减少相当于50%^[49]。因此建议风险非常高的(有GDM史、非常肥胖和/或更严重的或进行性高血糖)可合理使用二甲双胍。值得注意的是，DPP中>60岁的使用二甲双胍不显著好于安慰剂。

5 糖尿病医疗

5.1 首诊

通过全面的医学评估，对患者糖尿病分类，确定有无并发症，对确诊的糖尿病患者进行治疗和血糖控制回顾，协助制定治疗方案并为后续治疗提供基础资料。化验适于评估患者总体病情。糖尿病全面评估项目(表7)有助于医务工作者采取最佳医疗措施。

5.2 管理

糖尿病患者应接受以医生为主导的医疗团队的治疗，团队包括但不限于医生、护理人员、营养师、药剂师及心理健康专家。糖尿病患者在治疗中发挥积极作用是协作和综合团队合作模式中必不可少的。

随机对照试验表明，糖尿病高危(IFG、IGT或两者)可采取显著降低糖尿病发病率的干预措施^[20-26]，包括强化生活方式矫正计划和使用二甲双胍、α糖苷酶抑制剂、奥利司他和噻唑烷二酮(TZD)类药物

表7 糖尿病全面评估项目

- 病史
 - ◆ 发病年龄及特点[例如：糖尿病酮症酸中毒(DKA)、无症状化验结果]
 - ◆ 饮食习惯、运动习惯、营养状况、体重变化；儿童和青少年时期生长发育状况
 - ◆ 糖尿病教育史
 - ◆ 回顾既往治疗方法及效果(A1C记录)
 - ◆ 当前治疗，包括：药物及其耐受、饮食方案、运动类型和行为改变的准备；
 - ◆ 血糖监测结果；患者的数据使用情况
 - ◆ DKA频率、严重程度及诱因
 - ◆ 低血糖发作
 - ▲ 未察觉的低血糖症
 - ▲ 任何程度的低血糖症：频率及诱因
 - ◆ 糖尿病相关并发症病史
 - ▲ 微血管疾病：视网膜病变、肾脏病变、神经病变(感觉神经病变，包括足部损伤；自主神经病变，包括性功能障碍和胃轻瘫)
 - ▲ 大血管疾病：冠心病(CHD)、脑血管疾病、糖尿病下肢动脉疾病(PAD)
 - ▲ 其他：社会心理问题*、牙科疾病*
- 体格检查
 - ◆ 身高、体重、BMI
 - ◆ 血压，包括直立位血压(有指征时)
 - ◆ 眼底检查*
 - ◆ 甲状腺触诊
 - ◆ 皮肤检查(黑棘皮症和胰岛素注射点)
 - ◆ 足部全面检查：
 - ▲ 视诊
 - ▲ 足背和腓窝动脉搏触诊
 - ▲ 有无膝腱和跟腱反射
 - ▲ 本体感觉、振动觉和单尼龙丝触觉检查
- 化验
 - ◆ A1C(如果没有过去2~3个月检查结果)
 - ◆ 如果未进行/没有过去1年检查结果：
 - ▲ 空腹血脂，包括总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HDL-C、TG
 - ▲ 肝功能
 - ▲ 随机尿样白蛋白/肌酐比(ACR)检查尿白蛋白排泄(UAE)
 - ▲ 血肌酐和计算肾小球滤过率(GFR)
 - ▲ 1型糖尿病、血脂异常或>50岁的女性检查促甲状腺激素
- 推荐
 - ◆ 每年1次散瞳眼睛检查
 - ◆ 育龄妇女生育计划
 - ◆ 由注册营养师进行MNT
 - ◆ DSME
 - ◆ 全面定期牙科检查
 - ◆ 心理健康专家(如果必要)

*这些项目仅供参考

应当由患者及其家人、医生及医疗团队中的其他成员综合制定治疗方案。在糖尿病治疗的各个方面,采取各种措施和技术提供合理的教育和具有问题解决功能的新产品。治疗方案的贯彻执行需要得到患者和护理人员的理解和配合,同时取决于治疗目标和方案是否合理。任何方案都应当把糖尿病自我管理教育(DSME)和持续糖尿病援助当成医疗工作不可分割的组成部分。制订治疗方案应考虑到患者的年龄、学习或工作日程和环境、运动、饮食习惯、社会关系、文化因素以及糖尿病并发症和其他医疗疾病。

5.3 血糖控制

5.3.1 血糖控制评估

评估治疗方案控制血糖有效性的两个主要技术:患者自我血糖监测(SMBG)或组织间液葡萄糖自我监测和A1C化验。

5.3.1.1 葡萄糖监测

建议

- 多次胰岛素注射或使用胰岛素泵治疗的患者, SMBG ≥ 3 次/天。[B]
- 胰岛素注射不频繁、非胰岛素治疗或单独使用医学营养疗法(MNT)的患者, SMBG作为指导,有助于治疗成功。[E]
- 为使餐后血糖(PPG)达标,应当进行餐后SMBG。[E]
- 首次采用SMBG,应当指导患者具备SMBG技术和使用数据调整治疗的能力,并定期随访指导。[E]
- 动态血糖监测(CGM)结合强化胰岛素疗法有助于降低特定年龄段成人(≥ 25 岁)1型糖尿病患者的A1C水平。[A]
- 虽然儿童、青少年和年轻成人A1C降低的证据不强,但CGM可能有帮助。成功依赖于坚持长期使用设备。[C]
- 对未察觉的低血糖和/或低血糖频繁发作者,CGM是SMBG的补充手段。[E]

胰岛素治疗患者的主要临床试验把SMBG当成多因素干预方案的一部分,这些试验证明了强化血糖控制对于控制糖尿病并发症的益处,从而提示SMBG是有效治疗的要素。SMBG可帮助患者评估治疗反应及血糖是否达标, SMBG结果有助于预防低血糖、调整用药(特别是餐前胰岛素用量)、MNT及运动。

SMBG的频率和时间安排应根据特定需要和患者目标决定。采用胰岛素治疗的患者,为了监测和预防无症状低血糖及高血糖, SMBG尤为重要。大多数采用胰岛素治疗的1型糖尿病患者和孕妇患者,推荐每天 ≥ 3 次SMBG,为了在不发生低血糖的

情况下使A1C安全达标及驾驶等可能发生危险的工作前发现低血糖,可能需要更频繁地进行SMBG。一个几乎27000名儿童和青少年1型糖尿病的大型数据库项目,多种混杂因素调整后,增加每天的SMBG频率显著降低A1C(每天每增1次 -0.2% ,稳定在5次/天),而且急性并发症减少^[50]。不采用胰岛素治疗的2型糖尿病患者,尚不清楚SMBG的最佳频率和时间安排。一项关于不采用胰岛素治疗的2型糖尿病患者SMBG荟萃分析得出结论, A1C下降 0.4% 与有些SMBG方案有关。不过,分析中的许多研究对患者进行了饮食和运动指导,一些患者接受了药物干预,这就很难评价SMBG本身对改善血糖控制的贡献^[51]。几项最新试验质疑了非胰岛素治疗患者常规SMBG的临床效用和价效^[52-54]。

由于SMBG的精确性依赖于仪器和用户^[55],因此,监测开始时及此后定期评估患者的监测技术很重要。另外, SMBG的充分利用需要对结果进行恰当判读。应当教会患者如何利用数据调整食物摄入、运动及用药方案,达到特定的血糖目标,并对这些技能定期进行重新评估。

通过监测组织间液葡萄糖值(与血浆葡萄糖值对应关系更好)实时CGM,需用SMBG校正,要紧急做出治疗决定时,仍然推荐使用SMBG。CGM设备配有低血糖和高血糖报警器。一些小型研究纳入了经挑选的1型糖尿病患者,研究结果提示,CGM缩短了发现低血糖和高血糖的时间,可适度改善血糖控制水平。一项针对322名1型糖尿病患者的为期26周的随机试验表明,25岁以上的患者采用强化胰岛素疗法结合CGM, A1C水平低于普通强化治疗组(强化胰岛素疗法结合SMBG) 0.5% (从 7.6% 到 7.1%)^[56]。但是,儿童、青少年及年龄在24岁以下的成人采用CGM并不能使A1C显著降低,并且各组间低血糖的发生状况也无显著差异。重要的是,该研究当中,各年龄组A1C下降幅度的最好预测因子是CGM的频率,而年龄较小组CGM的频率较低。对基线A1C $<7.0\%$ 的129名成人和儿童进行一个规模较小的随机对照试验,喜欢利用CGM组A1C和低血糖结合的结果表明,CGM也对A1C控制良好的1型糖尿病患者有益^[57]。

最近的一项随机对照试验,120名儿童和成人1型糖尿病的基线A1C $<7.5\%$,实时CGM与盲目CGM比较,证明花费在低血糖的时间减少, A1C下降的虽小但显著^[58]。一项成人和儿童1型糖尿病的试验,比较CGM+胰岛素泵和SMBG+多次胰岛素注射,显示“探测增强泵”治疗的A1C改善更显著^[59,60],但试验未剔出CGM本身的作用。虽然CGM是一种不断发展的技术,但是不断出现的研究资料提示,那

些经过精心挑选的并且希望长期进行CGM的患者，可获益于这项技术。CGM可能特别适用于那些容易发生未察觉低血糖和/或低血糖频繁发作的患者，相关研究正在进行中。CGM使胰岛素泵的新产品具有了低血糖发作时暂停给药的功能，如同蓬勃发展的“人工胰腺”系统的运作。

5.3.1.2 A1C

建议

- 治疗达标(及血糖控制稳定)的患者，每年至少2次A1C化验。[E]
- 改变治疗方案或血糖未达标的患者，每季度进行A1C化验。[E]
- 医疗现场检查(POC)A1C用于找到及时改变治疗方案的时机。[E]

因为认为A1C可反应过去数月的平均血糖^[55]，对糖尿病并发症有较强的预测作用^[61,62]，所有糖尿病患者，在初诊时都应常规检查A1C，并作为后续治疗的一部分。大约每3个月检查1次，以确定患者血糖达标和保持情况。A1C检查频率取决于患者临床状况、治疗方案及医生的判断。一些血糖较好地稳定于指标的患者，每年只需检查2次A1C，而血糖不稳或需要高强度治疗的患者(例如1型糖尿病患者妊娠)需要比1次/3个月更加频繁地检查A1C。据一些小型研究报道，根据POC检查A1C可令治疗强化、血糖控制改善^[63,64]。然而，最近的两个系统评价和荟萃分析发现POC和实验室A1C的用法无显著差异^[65,66]。

A1C检查也有一定局限性。必须考虑到影响红细胞周转(溶血、失血)和血红蛋白变异的疾病，特别是A1C结果不能反映患者临床状态时^[55]。另外，A1C不能反映血糖即时变化，不能确定是否发生过低血糖。血糖易于波动的患者(特别是1型糖尿病或胰岛素严重缺乏的2型糖尿病患者)，SMBG与A1C相结合是反映血糖控制水平的最好方法。A1C还可用来检查患者血糖仪(或患者报告的SMBG结果)的精度及SMBG时间表是否合理。

国际性的A1C换算为平均血糖(ADAG)试验共纳入了507名(83%为高加索人)1型、2型糖尿病患者及非糖尿病者，频繁进行SMBG与CGM，记录A1C值和平均血糖值，并计算出它们之间的对应关系，列于表8^[67]。本协会和美国药师协会确定，医生要求检查A1C时，两者之间的强相关性($r=0.92$)足以为A1C和“估计的平均血糖(eAG)”作出解释。本标准2009年前的版本中，此表描述的对应关系是从以高加索人1型糖尿病患者为主的DCCT中得到的，数据比较少(每个A1C值对应于每天监测血糖7次)^[68]。

应当注意的是，目前本表是基于ADAG试验得到的，每个A1C值都对应于近2800次血糖监测结果。

表8 A1C与平均血糖的对应关系

A1C(%)	平均血浆葡萄糖	
	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

本表是基于ADAG试验数据总结而出，试验纳入了507名1型、2型糖尿病患者及非糖尿病受试者，每个A1C值与3个月内约2700次血糖监测结果对应，与平均血糖的相关性为 $r=0.92$ ^[67]。<http://professional.diabetes.org/eAG>提供了一个如何把A1C值转换为eAG(mmol/l或mg/dl)的计算器。

ADAG试验表明，A1C和平均血糖的对应关系无显著的民族和种族差异，虽然这种对应关系在非洲人/非洲裔美国人和高加索人之间有一定差异。一项针对儿童1型糖尿病患者的研究，对比了A1C和CGM资料以后发现，A1C与平均血糖有高度相关性($r=0.7$)，尽管显著低于ADAG试验($r=0.92$)^[69]。儿童或非洲裔美国人糖尿病患者A1C与平均血糖的对应关系是否存在差异，尚需进一步研究。目前这个问题尚未令这两类人A1C检查的建议不同，或对特定A1C水平临床意义的解读不同。

如果患者根据A1C得到的eAG与检查到的血糖不一致，应当考虑血红蛋白病、红细胞周转异常的可能性，进行更加频繁和/或不同时间的SMBG或进行CGM。其他反映长期血糖的指标，例如果糖胺，与平均血糖的关系及结果意义不如A1C明确。

5.3.2 成人血糖目标

建议

- A1C降至<或约7%已被证明可减少糖尿病微血管并发症，如果在糖尿病诊断后很快实现，可使大血管疾病长期减少。所以，许多未孕成人的合理A1C目标是<7%。[B]
- 如果没有明显的低血糖或其他治疗副作用，对特定患者有理由建议更严格的A1C目标(例如<6.5%)，糖尿病病程短、预期寿命长、无明显CVD适用。[C]
- 相反，有严重低血糖病史、预期寿命有限、有严重微血管或大血管并发症、合并症多的患者，以及患糖尿病病程较长，通过DSME、合理的血糖监测及包括胰岛素在内的多种有效剂量降糖药物治疗，难于达到一般目标的患者，A1C控制目标可适度放宽(例如<8%)。[B]

高血糖是糖尿病的定义，控制血糖是糖尿病治疗的基础。DCCT^[61]是针对较新确诊1型糖尿病患者

强化血糖控制和常规血糖控制的前瞻性随机对照研究,明确表明,血糖控制改善与微血管(视网膜病变和肾病)和神经并发症发病率降低明显相关。糖尿病干预与并发症流行病学(EDIC)项目^[70,71]对DCCT队列的随访表明,即使强化血糖控制组的血糖水平在随访期间已经与常规血糖控制组相似,微血管的益处依然存在。

熊本研究^[72]和英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)^[73,74]证实,强化血糖控制率显著降低2型糖尿病患者的微血管和神经并发症。UKPDS队列的后续长期跟踪显示早期血糖控制对微血管并发症的持续作用^[75]。

随后的试验,针对病程更长的2型糖尿病患者,主要观察强化血糖控制对心血管发病率的作用,也证实了对微血管并发症的发生或发展的好处,虽然不算太大。退伍军人部糖尿病试验(VADT)显示,强化(A1C中位数达6.9%)与常规血糖控制相比,蛋白尿显著减少,但视网膜病变和神经病变没有区别^[76,77]。糖尿病和血管疾病行动:百普乐(培哌普利吡达帕胺片)和达美康(甲磺吡嘧)缓释片对照评价(ADVANCE)是针对2型糖尿病患者强化与常规血糖控制进行比较的项目,发现以A1C<6.5%为目标(A1C中位数达6.3%)与常规疗法(A1C中位数达7.0%)相比,蛋白尿显著减少,但神经病变或视网膜病变没有^[78]。控制糖尿病心血管风险行动(ACCORD)的最新分析显示,强化血糖控制组比常规组的早期微血管并发症的发病和发展率更低^[79,80]。

DCCT和UKPDS流行病学分析^[61,62]显示出A1C和微血管并发症之间的曲线关系,并且表明,一定试验人群中,患者的控制从不良到合理或良好,将避免大量并发症;A1C从7%进一步降低至6%与微血管并发症风险进一步降低相关,尽管绝对风险降幅变小。就ACCORD试验的死亡率而论,低血糖的风险大幅增加(不仅是1型糖尿病,而且在最近的2型糖尿病试验中)^[81],而且要付出相对更大的努力才能实现接近正常的血糖,一定试验人群中,更低目标的风险可能超过微血管并发症方面的潜在好处。然而,特定个别患者,尤其是合并症不多和预期寿命长(可能获得血糖 \leq 7%的好处)的,经患者和医生判断,如果显著的低血糖不会成为障碍,可采取尽可能接近正常的血糖目标(例如A1C<6.5%)。

糖尿病患者CVD是比微血管并发症更常见的死因,高血糖水平或强化血糖控制力度的作用尚不清楚。在DCCT中,强化血糖控制可降低CVD发病风险,而且,为期9年的DCCT队列随访研究EDIC表明,与先前常规血糖控制组相比,先前随机分入强化组的

CVD减少42%,非致命性心肌梗死(MI)、中风和CVD死亡风险降低57%^[82]。1型糖尿病队列中强化血糖控制的好处最近已证明,将持续几十年^[83]。

有证据表明,新诊断的2型糖尿病更密集的血糖治疗可能会降低长期CVD率。在UKPDS中,强化血糖控制组心血管并发症(包括致命性或非致命性MI及猝死)减少了16%,不具有统计学意义($P=0.052$),并且没有提示强化降糖有益于其他CVD并发症(例如中风)。然而,10年随访后,强化血糖控制组MI(使用磺脲类药物或胰岛素开始治疗的患者下降15%、使用二甲双胍开始治疗的患者下降33%)和全因死亡率(使用磺脲类药物或胰岛素开始治疗的患者下降13%、使用二甲双胍开始治疗的患者下降27%)长期降低^[75]。

三项大型试验(ACCORD、ADVANCE与VADT)结果表明,比UKPDS参与者更重的患者,强化血糖控制,CVD发病率没有显著减少。所有三项试验在更长期的糖尿病患者(平均病程8~11年)中进行,要么已知CVD,要么有多种心血管风险因素。这三项研究的细节在本协会的立场声明中被全面回顾^[84]。

ACCORD研究包括要么已知CVD,要么有 ≥ 2 个的主要心血管风险因素的患者,随机分入强化血糖控制(A1C目标<6%)或常规血糖控制(A1C目标7~8%)。血糖控制组早期被终止,因为发现强化组比常规组死亡率增加(每年1.41%:1.14%; $HR=1.22$,95%CI:1.01~1.46),心血管死亡相似地增加。强化血糖控制的死亡率增加,在所有预先设定的亚组中都被发现。因为非致命性MI减少,强化血糖控制组的ACCORD主要终点(MI、中风或心血管死亡)较低^[81],无论项目终止时还是有计划随访完成时^[85]。

ACCORD强化组过多死亡的潜在原因一直难以查明,对ACCORD死亡率的探索分析(包括体重增加、使用的任何具体药物或药物组合和低血糖等评估变量)据报也无法给出清楚的解释^[81]。ACCORD调查人员随后发表的另一分析显示,A1C达到<7%的强化组患者或基线A1C迅速降低者的死亡率没有增加。事实上,虽未观察到强化组A1C比常规组显著降低死亡率,但强化组的最高死亡率风险是在最高A1C患者中观察到的^[86]。

低血糖对死亡率过高的作用也很复杂。强化组的严重低血糖明显更多,但强化组比常规组的过高死亡率只出现在没有严重低血糖及低血糖发作<1次的患者。虽两组都有严重低血糖相关的过高死亡率,但常规组的关联性更强^[87]。不像DCCT病例,更低的A1C涉及严重低血糖率显著升高,ACCORD中,从开始到第4个月,A1C每下降1%,两组的严重低血糖

率显著下降^[86]。

ADVANCE的主要终点是微血管并发症(肾病和视网膜病变)和主要不良心血管并发症(MI、中风和心血管死亡)的组合。强化血糖控制(A1C目标<6.5%:地方标准)显著减少主要终点。虽然显著降低了主要终点,然而这是因为微血管发病率、大量白蛋白尿发生的显著减少,大血管病变发病率没有显著降低。强化与常规血糖控制组之间的总死亡率或心血管死亡率没有差异^[78]。

VADT对胰岛素或最大剂量口服药物没有控制的2型糖尿病患者(基线A1C中位数9.4%)随机采取强化血糖控制(目标A1C<6.0%)或常规血糖控制措施,计划A1C差异至少1.5%,主要终点是各种CVD发作。强化组的主要终点累计下降不显著^[76]。VADT辅助研究的资料表明,对于基线动脉粥样硬化较轻(冠状动脉钙化评估)的患者,强化血糖控制确实有效减少了CVD发作,但对基线动脉粥样硬化较重的无效^[88]。

强化血糖控制有助于预防心血管并发症的证据主要来自1型和2型糖尿病早期治疗的长期随访研究,以及ACCORD、ADVANCE和VADT亚组分析。最近的三项试验群组级荟萃分析表明,血糖降低减少了CVD主要终点,主要是非致命性MI,不多(9%)但具统计意义,可对死亡率无显著影响。然而,剔除工作组的死亡率汇总值,项目间死亡率结果呈种类混合。一个预先设定的亚组分析结果表明,CVD主要终点减少发生在基线未知CVD患者($HR=0.84$, $95\%CI: 0.74\sim0.94$)^[89]。相反,ACCORD死亡率结果和VADT亚组分析表明,对于糖尿病病程很长、已知严重低血糖史、晚期动脉粥样硬化和高龄/虚弱等患者,过于强化血糖控制的潜在风险可能超过它的好处。医生应当警惕伴有严重疾病的患者发生严重低血糖,对于那些血糖不能轻易、安全达标的患者,不应当执意把A1C控制在接近正常水平。严重或频繁低血糖是修改治疗方案,包括设置较高血糖控制目标的绝对指征。设置个性化目标应考虑许多因素,包括患者偏好^[79]。

许多未孕成人的血糖控制指标建议列于表9,基础是A1C,血糖与A1C<7%关联。儿童血糖控制目标见8.1.1.1。餐前与餐后SMBG结果达标,孰轻孰重是一个复杂的问题^[90]。一些流行病学研究表明,OGTT2hPG升高与心血管风险升高有关,不管FPG如何。一些糖尿病患者的血管病变(例如内皮功能异常)代用指标,不受餐后高血糖影响^[91]。餐后高血糖与餐前高血糖一样,可导致A1C水平升高,相对来说,前者对A1C水平升高的作用更大,A1C水平更接

表9 许多未孕成人糖尿病患者血糖建议

- A1C<7.0%
- 餐前毛细血管血糖: 3.9~7.2mmol/l(70~130mg/dl)
- 餐后毛细血管血糖峰值*: <10.0mmol/l(<180mg/dl)
- 基于以下项目个性化设定血糖目标:
 - ◆ 糖尿病病程
 - ◆ 年龄/预期寿命
 - ◆ 合并症
 - ◆ 已知CVD或严重微血管并发症
 - ◆ 未察觉的低血糖症
 - ◆ 患者的个人因素
- 某些患者适于更严或不严的血糖控制目标。
- 不管餐前血糖达标,如果A1C不达标,那么PPG要达标。

*PPG应当从开始进餐时算起,1~2小时进行检查,一般即是糖尿病患者血糖峰值时间。

近7%。但是,一些研究明确表明,A1C是糖尿病相关并发症的主要预测指标,DCCT和UKPDS等具有里程碑意义的血糖控制试验,几乎全部依赖餐前SMBG结果。此外,一项已知CVD患者的随机对照试验,与以餐前血糖达标为目标的胰岛素疗法相比,以PPG达标为目标的胰岛素疗法未见CVD益处^[92]。餐后检查和目标的合理建议是,如果患者餐前血糖达标,但A1C高于目标,从开始进餐算起,1~2小时后监测PPG,以PPG降至<10.0mmol/l(180mg/dl)为目标治疗,有助于降低A1C。

关于GDM血糖控制目标,第5届国际GDM研讨会推荐^[93]的毛细血管血糖指标如下:

- 餐前≤5.3mmol/l(95mg/dl)和如下之一:
 - ┌ 餐后1小时≤7.8mmol/l(140mg/dl)
 - └ 餐后2小时≤6.7mmol/l(120mg/dl)

对于已经患有1型或2型糖尿病的女性妊娠,在保证不发生更多低血糖的前提下,最近的共识声明^[94]推荐最佳血糖控制指标如下:

- 餐前、睡前及夜间血糖3.3~5.4mmol/l(60~99mg/dl)
- PPG峰值5.4~7.1mmol/l(100~129mg/dl)
- A1C<6.0%

5.4 治疗药物和总体途径

5.4.1 1型糖尿病治疗

DCCT明确表明,强化胰岛素疗法[每天注射胰岛素≥3次、持续皮下胰岛素输注(CSII)或胰岛素泵]是改善血糖控制水平和糖尿病结果的关键^[61,82]。该研究中的胰岛素疗法主要采用短效和中效人胰岛素。虽然微血管并发症得以改善,但是强化胰岛素疗法也使严重低血糖症的发病率显著升高(每百患者年发生62次低血糖)。DCCT以后,出现了许多速效和长效胰岛素类似物。对1型糖尿病,这些类似物同等降低A1C,低血糖更少^[95,96]。因此,1型糖尿病的治疗建议如下:

- ①每天多次胰岛素注射(每天注射3~4次基础和餐时胰岛素)或CSII;
- ②使餐时胰岛素用量与碳水化合物摄入量、餐前血糖及预期运动量相匹配;
- ③大部分患者(特别是受低血糖困扰的患者)使用胰岛素类似物。

一些精辟的回顾分析可用于指导胰岛素疗法启动和调整,以达到理想的血糖目标^[3,95,97]。

由于1型糖尿病其他自身免疫性疾病的频率增高,应根据体征和症状考虑甲状腺功能减退、维生素B₁₂缺乏或腹腔疾病的筛查。建议在没有症状时就定期筛查,但效果和最佳频率目前还不清楚。

5.4.2 2型糖尿病治疗

建议

- 2型糖尿病确诊,启动二甲双胍与生活方式干预治疗,除非二甲双胍禁忌。[A]
- 症状明显和/或血糖或A1C升高的新确诊2型糖尿病患者,应考虑一开始就采用胰岛素±其他药物治疗。[E]
- 如果最大耐受剂量非胰岛素单药治疗不能使A1C达标或维持3~6个月,加第2种口服药、胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂或胰岛素。[E]

先前共识声明^[98]建议了2型糖尿病高血糖治疗方法,其要点是:刚确诊2型糖尿病即采用二甲双胍结合生活方式干预(MNT和运动)的治疗方法,及时加用其他药物(包括尽早启动胰岛素治疗),使血糖水平达到并维持在推荐标准(例如大多数患者A1C<7%)。如果A1C未能达标,添加不同种类的另一药物加强治疗。荟萃分析^[99]表明,总体而言,启动治疗每新增1个非胰岛素药物可降低A1C约0.9~1.1%。总的目标是使血糖达到并维持在目标水平,若血糖不能达标,需改变治疗方法。

本协会正与EASD合作新的2型糖尿病患者使用药物种类和组合的个性化指导。这些指南,将在2012年年初出版,规则少于先前,将讨论各种药物的优缺点及使用注意事项。目前已批准用于2型糖尿病高血糖治疗的药物信息见表10。

5.5 MNT

5.5.1 一般建议

- 糖尿病前期或糖尿病患者应当按医疗达标需要接受个性化的MNT,最好由熟悉糖尿病MNT的注册营养师指导。[A]
- MNT可节约成本、改善结果[B],应由医疗保险或其他第3方支付者全覆盖。[E]

5.5.2 能量平衡、超重和肥胖

- 建议所有超重或肥胖的糖尿病患者或糖尿病风险者减肥。[A]
- 低碳水化合物、低脂肪的限制热量饮食或地中海饮食可在短期(最多2年)内减肥。[A]
- 采用低碳水化合物饮食的患者,应当监测血脂谱、肾功能及蛋白质摄入量(伴有肾脏疾病的患者),并按需调整降糖治疗。[E]
- 运动与生活方式矫正是减肥计划的重要组成部分,最有助于保持减肥成果。[B]

5.5.3 糖尿病一级预防建议

- 2型糖尿病高危者制订以适度减肥(体重的7%)、有规律运动(150分钟/周)的生活方式矫正为重点,包括减少热量和膳食脂肪摄入等饮食措施的方案。[A]
- 鼓励2型糖尿病高危者按照美国农业部的建议摄入膳食纤维(14g纤维素/1000kcal)和全谷食品(谷物摄入的一半)。[B]
- 应鼓励有2型糖尿病风险者限制含糖饮料摄入。[B]

5.5.4 糖尿病治疗的建议

5.5.4.1 主要营养素

- 调整碳水化合物、蛋白质和脂肪,达到最佳组合,满足代谢目标和糖尿病患者的个人偏好。[C]
- 通过碳水化合物计算、换算或凭经验估算,监测碳水化合物摄入,仍然是控制血糖的关键措施。[B]
- 饱和脂肪摄入量应<总能量的7%。[B]
- 减少反式脂肪摄入量,可降低LDL-C、升高HDL-C [A],因此反式脂肪的摄入量应减至最少。[E]

5.5.4.2 其他营养建议

- 有饮酒习惯的成人糖尿病患者,每天酒量应适度(女性每天≤1份,男性每天≤2份)。并应格外注意防止低血糖。[E]
- 由于缺乏抗氧化剂治疗糖尿病的证据以及对长期用药安全性的顾虑,不推荐常规补充维生素E、维生素C及胡萝卜素等抗氧化剂。[A]
- 个性化饮食方案应包括优化食物选择,使所有微量营养素符合推荐日定量(RDA)/膳食参考摄入量(DRI)。[E]

MNT是糖尿病预防、治疗和DSME必不可少的一部分。除了其预防和控制糖尿病的作用,作为整个健康生活方式的重要组成部分,本协会认识到营养的重要性。本协会对《糖尿病营养建议和干预措施》中营养在预防和控制糖尿病及其并发症的证据和营养方面的建议进行了全面审查,2007年出版,2008年修订^[100]。MNT能否达到预期目标,需要糖尿病或糖尿病前期患者积极参与,并与医疗团队通

表10 2型糖尿病高血糖的非胰岛素治疗：可指导治疗个性化的特定降糖药物属性

种类	化合物	机制	作用	优点	缺点	成本
双胍类	●二甲双胍	激活腺苷酸激酶	●肝葡萄糖生产减少 ●肠道葡萄糖吸收减少 ●胰岛素作用增强	●没有体重增加 ●无低血糖 ●减少心血管并发症和死亡率(UKPDS)	●胃肠道副作用(腹泻、腹部绞痛) ●乳酸性酸中毒(罕见) ●维生素B ₁₂ 缺乏 ●禁忌症：肾功能不全	低
磺脲类(第2代)	●优降糖/格列本脲 ●格列吡嗪 ●格列齐特 ●格列美脲	关闭β细胞膜上的三磷酸腺苷敏感性钾离子通道	增加胰岛素分泌	●一般耐受良好 ●减少心血管并发症和死亡率(UKPDS)	●相对不依赖葡萄糖地刺激胰岛素分泌：低血糖，包括需要入院及造成死亡的发作 ●体重增加 ●减弱心肌缺血预处理 ●“耐久性”差	低
氯茴苯酸类	●瑞格列奈 ●那格列奈	关闭β细胞膜上的三磷酸腺苷敏感性钾离子通道	胰岛素分泌增加	突出作用于食物摄入	●低血糖，体重增加 ●减弱心肌缺血预处理 ●用药频	中
TZD类(格列酮类)	●吡格列酮	激活核转录因子过氧化物酶体增殖物激活受体-γ	周边胰岛素敏感性增强	●无低血糖 ●HDL-C升高 ●TG降低	●体重增加 ●水肿 ●心脏衰竭 ●骨折	高
	●罗格列酮			无低血糖	●LDL-C升高 ●体重增加 ●水肿 ●心脏衰竭 ●骨折 ●心血管并发症增加(混合性证据) ●食品和药物管理局(FDA)的心血管安全性警告 ●心脏疾病患者禁忌	
α葡萄糖苷酶抑制剂	●阿卡波糖 ●米格列醇	抑制肠道α葡萄糖苷酶	减缓肠道碳水化合物连续消化(吸收)	●非全身性药物 ●PPG降低	●胃肠道副作用(气体、胀气、腹泻) ●用药频	中
GLP-1受体激动剂(肠促胰岛素类似物)	●艾塞那肽 ●利拉鲁肽	激活GLP-1受体(胰腺β细胞/内分泌，脑/自主神经系统)	●(葡萄糖依赖性)胰岛素分泌增加 ●(葡萄糖依赖性)胰高血糖素分泌减少 ●延缓胃排空 ●早饱	●体重下降 ●可能改善β细胞质量/功能	●胃肠道副作用(恶心、呕吐、腹泻) ●观察到急性胰腺炎病例 ●动物中C细胞增生/甲状腺髓样瘤(利拉鲁肽) ●注射 ●长期安全性未知	高
DPP-4抑制剂(肠促胰岛素增强剂)	●西格列汀 ●维格列汀 ●沙格列汀 ●立格列汀	抑制DPP-4活性，延长释放内源性肠促胰岛素激素的存活期	●活性GLP-1浓度升高 ●肠促胰岛素活性浓度升高 ●胰岛素分泌增加 ●胰高血糖素分泌减少	●无低血糖 ●体重“中性”	●偶有荨麻疹/血管性水肿报告 ●观察到胰腺炎病例 ●长期安全性未知	高
胆汁酸螯合剂	●考来维纶	结合胆汁酸/胆固醇	未知	●无低血糖 ●LDL-C降低	●便秘 ●TG升高 ●可能会干扰其他药物的吸收	高
多巴胺-2激动剂	●溴隐亭	激活多巴胺受体	●改变下丘脑新陈代谢调节 ●胰岛素敏感性升高	无低血糖	●头晕/晕厥 ●恶心 ●疲劳 ●鼻炎 ●长期安全性未知	中

改编自Silvio Inzucchi(耶鲁大学)。

力合作。考虑到营养问题的复杂性,建议有知识丰富、技术娴熟的注册营养师参与,成为团队中的MNT成员。

MNT临床试验/疗效研究报道,3~6个月期间A1C下降0.25~2.9%,病程较短的2型糖尿病患者A1C下降更为明显。多项研究表明,如有注册营养师提供随访指导(每月1次到每年3次不等),12个月后和更长时间,A1C仍在改善^[101-108]。对非糖尿病患者研究表明,MNT可使其LDL-C下降0.39~0.65mmol/l(15~25mg/dl),达16%^[109],而且支持生活方式矫正对高血压治疗的作用^[109,110]。

虽然超重和肥胖者减肥的重要性是有据可查的,但优化的减肥营养素分布和饮食模式尚未建立。对八十项减肥研究(历时均≥1年)的系统回顾表明,通过饮食、饮食+运动或代餐可适度减轻体重并维持(第12个月减轻4.8~8%体重)^[111]。已经证明,低脂肪低碳水化合物和地中海风格的饮食习惯都促进减肥,随访1~2年后的结果相似^[112-115]。一项荟萃分析表明,低碳水化合物饮食6个月,与低脂饮食相比,TG和HDL-C改善更大,但低碳水化合物饮食的LDL-C明显更高^[116]。

鉴于肥胖对胰岛素抵抗的影响,减肥是糖尿病风险者的重要治疗目标^[117]。DPP研究采用了多种强化生活方式干预措施,包括减少脂肪和热量摄入,6个月后,体重平均减轻7%,3年后维持减轻5%体重,2型糖尿病发病率下降58%^[20]。最近在西班牙对高风险者进行了一项随机对照观察试验,表现出地中海饮食模式与低脂肪对照组相比,使非减肥情况下糖尿病发病率降低52%^[118]。

尽管社会上充满高热量低营养食物警告,但含糖饮料消费量大增正好与肥胖和2型糖尿病流行一致。八个前瞻性队列研究的荟萃分析($n=310819$)表明含糖饮料量高的饮食与2型糖尿病($n=15043$)发病有关。含糖饮料摄入量最高者发生糖尿病的风险比最低者高出26%^[119]。

一些研究表明,2型糖尿病患者适度减肥(减掉体重的5%)可减轻胰岛素抵抗,改善血糖和血脂水平,降低血压^[120]。长期研究(52周)显示2型糖尿病成人患者A1C的作用利弊共存^[121-123],一些研究结果受到药物减肥治疗的干扰。糖尿病健康行动(AHEAD)展望是一项大型临床试验,旨在探讨2型糖尿病患者长期减肥是否可以改善血糖和预防心血管并发症。强化生活方式干预1年以后,患者体重平均减轻8.6%,A1C显著下降,一些CVD危险因素减少^[124],好处维持4年^[125]。待试验结束时,长期减肥对重要临床结果的作用,将会有更深的认识。

许多研究试图找到一个糖尿病患者主要营养素最佳搭配方案,但这种方案不可能存在,因为碳水化合物、蛋白质和脂肪的最佳搭配是因人而异的。必须明确指出的是,不管主要营养素如何搭配,总热量摄入必须适应体重管理目标。此外,制定个性化的主要营养素搭配方案还取决于患者的代谢状况(例如血脂谱、肾功能)和/或饮食偏好。地中海风格、素食(完全素食或吃素)、低脂肪和低碳水化合物等^[113,126-128]各种饮食模式,都可能对糖尿病有效。

RDA中可消化的碳水化合物是130g/天,为中枢神经系统提供足够葡萄糖作为能量,而无需依赖从蛋白质或脂肪转化来的葡萄糖。虽然低碳水化合物饮食可以满足大脑能量需求,不过,极低碳水化合物饮食对机体代谢的长期影响还不清楚,此外,这类饮食排除许多能量、纤维素、维生素及矿物质来源的食物,降低了食物的可口性^[129]。

饱和和反式脂肪酸是血浆LDL-C的主要来源。目前尚缺乏关于特定脂肪酸对糖尿病患者影响的研究证据,因此,糖尿病患者脂肪摄入量推荐标准与CVD患者一致^[109,130]。

5.5.5 MNT报销

(略)

5.6 DSME

建议

- 糖尿病确诊及之后,糖尿病患者应按需接受国家标准DSME。[B]
- 有效的自我管理 and 生活质量是DSME的主要指标,应作为治疗的一部分进行监督和评价。[C]
- DSME应解决社会心理问题,因为良好情感状态与糖尿病结果良好有关。[C]
- 由于DSME可节约成本、改善结果[B],DSME应由第3方付款人足额报销。[E]

DSME是糖尿病医疗工作的重要组成部分^[131-136],DSME国家标准^[137]基于其有利的证据。它有助于患者在确诊时即可开始有效的自我护理,应对病情。不断的DSME和糖尿病自我管理帮助(DSMS)有助于患者终生有效自我管理,面对新挑战和治疗的改进。DSME以划算的方式帮助患者控制代谢在最佳水平、预防和治疗并发症,以及最大限度地提高生存质量^[138]。

DSME和DSMS是增进糖尿病自我保健知识、技能和能力的持续过程,包含糖尿病患者的需求、目标和生活经验,其总体目标是以划算的方式提供决策、自我照顾行为、解决问题和与医疗团队积极

协作等方面的信息服务,改善临床结果、健康状况和生活质量^[137]。

目前DSME的最佳做法是以技能为基础的方法,重点在于帮助糖尿病患者作出明智的自我管理选择。DSME已经从注重提供信息的说教方式向更有理论基础的自主激励模式转变,重点帮助糖尿病患者作出明智的自我管理决策。糖尿病医护已经转变了方法,就是更加以患者为中心,将糖尿病患者及其家人置于医疗团队医护模式的中心。以患者为中心的医护模式是尊重和顺应患者的个性化偏好、需要和价值观,确保患者的价值观指导所有决策^[139]。

5.6.1 DSME的有利证据

多项研究发现DSME可丰富患者的糖尿病知识,帮助患者养成良好的自我管理习惯,改善临床指标(例如降低A1C)^[132,133,135,136,140,141],减轻体重^[131],提高生活质量^[134,141,142],应对健康问题^[143],降低成本^[144]。DSME如果坚持更长时间并包括随访指导(DSMS)^[131,145-150]、适应文化^[151,152]和年龄^[153,154]、满足患者个性化需要和偏好以及把社会心理问题和行为措施考虑在内^[131,135],效果更好^[155-157]。个人或团队方式都被证明是有效的^[158-161]。越来越多的证据表明,除了核心团队^[162],社区健康工作者、同龄人^[163,164]和信徒领袖^[165]进行糖尿病教育的作用。

糖尿病教育增强了基层和预防服务的作用,减少了急诊和住院服务^[144]。参加糖尿病教育的患者更可能接受治疗建议的最佳实践,特别是参加医疗保险的,医疗保险和商业索赔费用更低^[166,167]。

5.6.2 DSME国家标准

DSME国家标准确定了DSME质量,协助各个机构的糖尿病教育工作者提供有证据的教育^[137]。正在进行修订,由代表糖尿病教育和医护领域关键组织的任务团队每5年审查和更新。

5.6.3 DSME报销

(略)

5.7 运动

建议

- 建议糖尿病患者每周至少进行150分钟中等强度(最大心率的50~70%)的有氧运动,分布在每周的至少3天,不可连续超过2天不运动。[A]
- 在没有禁忌的情况下,鼓励2型糖尿病患者每周进行3次抗阻力锻炼。[A]

运动是糖尿病治疗方案的重要组成部分。有规律的运动可改善血糖控制,降低心血管风险因素,有助于减肥和改善患者的生活质量。此外,2型糖尿病高危者有规律运动可预防糖尿病^[20-22]。研究表

明,2型糖尿病患者坚持有规律的运动至少8周,即使BMI没有明显改变,A1C也可平均降低0.66%^[168]。运动强度越高,A1C和健康的改善越大^[169]。本协会和美国运动医学会的一项新联合立场声明《运动和糖尿病》^[170],总结了2型糖尿病患者运动的有利证据。

5.7.1 运动频率和种类

美国卫生与人类服务部《美国人体育活动准则(2008)》建议^[171],18岁以上成人做150分钟/周中等强度运动或75分钟/周剧烈有氧运动,或与两项相等的组合。此外,该准则建议,成人也可做涉及所有主要肌肉群的肌肉加强运动, ≥ 2 天/周。该准则建议,65岁以上的成人,或残疾人,可能的话按照成人指南,否则(如果不可能)尽其可能运动。运动干预措施对血糖控制的作用荟萃分析^[168]得出结论:每周平均3.4次,每次平均运动49分钟。在DPP生活方式干预研究中,每周进行150分钟中等强度的运动对糖尿病前期高血糖产生有利影响。因此,建议糖尿病患者努力按照常人标准进行运动似乎合理。

渐进式抗阻力运动与有氧运动一样或程度更大地改善老年男性2型糖尿病患者的胰岛素灵敏度^[172]。临床试验有力证明,老年2型糖尿病患者进行抗阻力训练,A1C降低^[173,174],成人2型糖尿病患者结合有氧和抗阻力运动,益处更多^[175,176]。在没有禁忌的情况下,应鼓励2型糖尿病患者每周至少做2次抗阻力运动(任一砝码或砝码设备),每次至少包括一组 ≥ 5 种涉及大肌肉群的不同抗阻力运动^[170]。

5.7.2 制定运动方案前的糖尿病患者评估

先前指南建议,在制定运动方案之前,医务工作者应当对患者冠状动脉疾病(CAD)的多种心血管风险因素进行评价。更充分地讨论见6.1.5,无症状糖尿病患者进行CAD筛查的范围尚不清楚,近期本协会的一项共识声明^[177]不推荐常规筛查,医生应在这一领域进行临床判断。比较明确的是,应当鼓励高风险患者从时间短、强度小的运动开始,缓慢增加强度和ación。

医务工作者应当详细评估特定运动类型的禁忌症或易导致运动伤的疾病,例如:尚未得到控制的高血压、严重自主神经病变、严重周围神经病变或足部损伤史以及不稳定增生性视网膜病变。此外,还要考虑患者的年龄以及既往运动情况。

5.7.3 血糖控制不佳时的运动

5.7.3.1 高血糖

1型糖尿病患者若12~48小时不用胰岛素且出现了酮症,运动可加重高血糖和酮症^[178],因此,

如果出现了酮症应当避免剧烈运动。但是，如果仅出现了高血糖，患者感觉良好，尿和/或血酮阴性，没有必要推迟运动。

5.7.3.2 低血糖

使用胰岛素和/或胰岛素促泌剂进行治疗的患者，如果不调整用药量或碳水化合物摄入量，运动可导致低血糖。因此，这些患者如果运动前血糖 <5.6 mmol/l(100mg/dl)，应增加碳水化合物摄入量。不使用胰岛素或胰岛素促泌剂治疗的患者很少发生低血糖，没有此类患者的低血糖预防措施建议。

5.7.4 糖尿病长期并发症时的运动

5.7.4.1 视网膜病变

伴增生性糖尿病视网膜病变(PDR)或严重非增生性糖尿病视网膜病变(NPDR)患者，剧烈有氧运动或抗阻力运动是禁忌，因可诱发玻璃体出血或视网膜剥离^[179]。

5.7.4.2 周围神经病变

末端痛觉反应迟钝，导致皮肤破溃、感染和夏科氏关节病风险升高。先前建议严重周围神经病变患者非负重运动，然而，研究表明，中等强度的散步可能不会导致周围神经病变患者足部溃疡或重新溃疡的风险增加^[180]。周围神经病变患者应穿着合脚的鞋，每天检查双脚尽早发现病变。应限制脚伤或开放性溃疡患者非负重运动。

5.7.4.3 自主神经病变

由于心脏反应能力下降、体位性低血压、体温调节受损、因瞳孔反应受损产生的夜视力受损以及因胃轻瘫导致碳水化合物转运异常诱发的低血糖等原因，自主神经病变可升高运动损伤或不良反应发作风险^[181]。糖尿病自主神经病变还与CVD有高度相关性^[182,183]。在开始强度大于平时习惯的运动之前，患者应当进行心脏检查。

5.7.4.4 蛋白尿和肾病

运动可快速升高尿蛋白排泄。但是，没有证据表明剧烈运动可提高糖尿病肾病的进展速度，因此，糖尿病肾脏疾病患者没有必要限制运动^[184]。

5.8 社会心理评估和治疗

建议

- 心理和社会状况评估应成为糖尿病医疗工作不可或缺的一部分。[E]
- 社会心理筛查及随访工作，应当包括但不限于：对疾病的态度、对治疗和结果的期望、情绪反应/情绪、平常的及糖尿病相关的生活质量、资源(财务、社会及情感)及精神病史。[E]
- 患者自制力差时，应当筛查社会心理问题，例如：

抑郁症和糖尿病相关的苦恼、焦虑、饮食失调及认知缺损。[C]

社会心理问题可削弱患者^[185-188]或家庭糖尿病医护能力，因此损害健康状况。医生应及时准确地评估患者的社会心理状况，确保治疗工作顺利实施。一项系统回顾和荟萃分析表明，心理干预适度但显著改善A1C(标准化平均差 -0.29%)和心理健康结果。然而，结果表明，A1C对心理健康的作用有限，而且两个结果均无预示干预益处的特性^[189]。

评价患者社会心理状况的关键时机是：确诊时、定期门诊随访时、住院治疗时、发现并发症时或血糖控制、生活质量或治疗依从性出现问题时。糖尿病刚确诊及医疗状况改变(例如“糖尿病蜜月期”结束)时、明显需要强化治疗时及出现并发症时，患者可能会表现出社会心理脆弱性^[187]。

已知的影响自我管理和健康结果的因素包括但不限于：对疾病的态度、对治疗和结果的期望、情绪反应/情绪、平常的及糖尿病相关的生活质量、糖尿病相关的苦恼^[190,191]、资源(财务、社会及情感)^[192]及精神病史^[193-195]。目前，关于这些因素的筛查工具很多^[156]。如果对治疗方案依从性太差(患者本人或其他人)^[195]、抑郁症(有自我伤害的可能性)、抑制性焦虑(单独或伴抑郁症)、食欲紊乱^[196]或认知缺损(严重损害判断能力)，应当求助于熟悉糖尿病治疗的心理健康专家。可取的方法是在糖尿病常规医疗工作中加入心理评估和治疗，而不是等到出现严重心理问题或恶化时再行处理^[156]。医生会觉得没有治疗社会心理问题的资格，但是利用医患关系，作为进一步治疗的基础，可提高患者接受其他服务的可能。重要的是，应当把维持患者心理健康当成糖尿病医疗工作的一部分。

5.9 治疗未达标

由于种种原因，一些患者不能达到预期的治疗目标(表9)，应当重新审视治疗方案，对收入、健康素养、糖尿病苦恼、抑郁症和包括家庭责任和动力的竞争要求等治疗障碍进行评估。其他措施可能包括加强DSME的人性化、糖尿病医疗的协同、医疗保险的覆盖或药物治疗的改变。启动或加强SMBG、利用CGM、经常与患者联系或转诊到心理健康专家或糖尿病专科医生，也可能有用。学会根据SMBG结果自我调整胰岛素剂量的规则，有助于胰岛素治疗的2型糖尿病患者^[197]。

5.10 急性并发症

疾病应激、外伤和/或手术时，往往恶化血糖控制，诱发DKA、非酮症高渗状态等危及生命的疾病，

应当立即治疗，防止并发症和死亡。出现任何导致血糖控制恶化的疾病，应更加频繁地监测血糖、尿酮或血酮(酮症倾向者)。显著高血糖时，应当临时调整治疗方案，如果伴有酮症、呕吐或意识水平改变，需要立即与医生取得联系。采用非胰岛素疗法或单独MNT治疗的患者应临时改用胰岛素治疗，确保充足的液体和热量供给。感染或脱水，糖尿病患者比非糖尿病患者更有必要住院治疗。

住院患者应当由糖尿病治疗专家来救治。高血糖患者住院治疗的更多信息，参见9.1。关于DKA或非酮症高渗状态治疗的更多信息，参见本协会关于高血糖风险期的共识声明^[198]。

5.11 低血糖

建议

- 发生低血糖时，如果患者尚有意识，首选治疗措施是补充15~20g葡萄糖，也可补充其他含有葡萄糖的碳水化合物。若15分钟后SMBG结果仍显示低血糖，应当重复上述措施。SMBG结果一旦正常，患者应当加餐，以防低血糖再度发生。[E]
- 严重低血糖危象患者应当采用胰高血糖素，护理人员或家庭成员应当接受注射指导。注射胰高血糖素不限于专业医护人员。[E]
- 有未察觉低血糖或严重低血糖发作 ≥ 1 次的患者，应当放宽血糖指标，至少几周内严格避免低血糖，以部分扭转未察觉低血糖，降低未来发作的风险。[B]。

低血糖是1型和采用胰岛素治疗的2型糖尿病患者血糖控制的主要限制因素^[199]。轻度低血糖可造成糖尿病患者的不便或恐惧，重度低血糖可导致跌倒、交通事故或其他损伤，造成糖尿病患者或他人的急性伤害。大型队列研究表明，老年2型糖尿病患者，严重低血糖史与更大的痴呆风险相关^[200]。相反，DCCT/EDIC项目中涉及年轻1型糖尿病患者的证据表明，严重低血糖的频率与认知下降无关^[201]。发生低血糖(血浆葡萄糖 $< 3.9\text{mmol/l}$ 或 70mg/dl)时，应当摄入含有葡萄糖或碳水化合物的食物。与急性血糖反应的相关性，食物中葡萄糖含量比碳水化合物含量更大。纯葡萄糖是纠正低血糖的首选，不过任何含有葡萄糖的碳水化合物都可升高血糖。补充脂肪可能减缓，然后延长急性血糖反应。恢复后除非加餐，胰岛素或胰岛素促泌剂的持续作用可能再度引发低血糖。

发生严重低血糖(需要得到他人帮助，由于意识不清不能口服碳水化合物)时，应采用胰高血糖素急救药剂盒(处方备用)治疗。与易发低血糖的糖尿病患者密切接触的人员或护理责任人(家庭成员、室

友、学校职员、保育员、惩戒机构人员及工友)，应按说明安全地使用胰高血糖素急救药剂盒，无需专业医护人员。必须注意，确保药剂盒没有过期。

预防低血糖是糖尿病医疗工作的重要组成部分。患者应了解空腹、检查或手术、激烈运动期间或之后、睡眠时等情况下低血糖风险升高，以及驾驶等情况下低血糖增加危害自己或他人的风险。教会患者平衡胰岛素使用、碳水化合物摄入和运动是必要的，但并不能确保万无一失。在1型和胰岛素严重缺乏的2型糖尿病患者中，低血糖未察觉或低血糖相关的自主神经功能异常可严重危及患者的严格糖尿病控制和生活质量。拮抗胰岛素的反调节激素释放不足和自主神经对此类症状的反应不但是低血糖的风险因素，也会由低血糖引起，几周以内避免发生低血糖可在一定程度上改善反调节和觉察，纠正这种“恶性循环”^[202]。因此，至少短期内放宽血糖控制指标有益于严重低血糖发作 ≥ 1 次的患者。

5.12 减肥手术

建议

- BMI $> 35\text{kg/m}^2$ 的成人2型糖尿病患者应考虑手术减肥，特别是生活方式干预和药物治疗难以控制糖尿病和相关合并症的情况下。[B]
- 已经接受减肥手术的2型糖尿病患者需要生活方式终生支持和医疗监护。[B]
- 一些小型试验表明BMI为 $30\sim 35\text{kg/m}^2$ 的2型糖尿病患者，血糖可得益于手术治疗，但是，普遍建议研究性医疗方案之外的BMI $< 35\text{kg/m}^2$ 患者采取手术治疗，当前缺乏证据支持。[E]
- 目前需要高质量的随机对照试验，研究2型糖尿病减肥手术治疗与优化药物和生活方式治疗比较的长期收益、价效及相关风险。[E]

胃束带或小肠旁路、置换、部分切除等胃减容术，作为综合疗法的一部分，可有效地减轻严重肥胖患者的体重，国家指南支持BMI $> 35\text{kg/m}^2$ 的2型糖尿病患者考虑手术减肥。减肥手术可以使近55~95%(取决于手术方法)的2型糖尿病患者血糖恢复到接近正常或完全正常。一项3188名糖尿病患者减肥手术项目的荟萃分析报告，78%的糖尿病缓解(没有药物治疗的情况下，血糖正常)，而且2年随访期间，缓解率得以维持^[203]。仅束缩胃部的缓解率较低，小肠旁路术的较高。此外，有个意见认为肠旁路术的血糖作用与其对体重的影响无关，也许是涉及肠道-胰岛轴调控肠降血糖素。

一项随机对照试验针对基线时病程不超过2年、BMI为 $30\sim 40\text{kg/m}^2$ 的2型糖尿病患者，对比了可

调式胃束带术和“最佳”药物和生活方式干预疗法的疗效^[204]，手术治疗组73%的患者病情得以缓解，而对照组仅有13%。后者体重仅减轻1.7%，提示其治疗方法并不理想。试验共纳入了60名患者，仅有13名患者BMI<35kg/m²，使这些结果难以广泛推广到肥胖不太严重或病程较长的糖尿病患者。在最近的研究中，涉及110名2型糖尿病患者，BMI平均47kg/m²，Roux-Y型吻合胃旁路手术令1年平均减肥>63%，2年84%^[205]。

短期内减肥手术成本较高，而且具有一定风险。近年来，与手术直接相关的发病率和死亡率大幅度下降，目前，手术的30天死亡率为0.28%，与腹腔镜胆囊切除术大致相等^[206]。长期问题包括维生素和矿物质缺乏、骨质疏松症及胰岛素分泌过多造成的罕见但往往比较严重的低血糖症。匹配队列研究表明，手术治疗可降低患者长期死亡率^[207]。最近的回顾分析和建模研究表明，如果考虑后续医疗成本，这些手术可能划算^[208-210]。

一些关于减肥手术好处的警告可能来自最近的研究。对退伍军人事务医疗中心发现的基线死亡率高的老年严重肥胖患者进行倾向指数调整分析，经过平均6.7年的随访，减肥手术与常规医护相比未降低死亡率^[211]。一个对腹腔镜可调式胃束带手术(LAGB)患者跟踪12年的研究发现，60%对手术感到满意。将近1/3患者束带腐蚀，几乎一半需要拆除束带。作者的结论是：“LAGB的长期结果表现相对较差”^[212]。要想知道2型糖尿病患者减肥手术治疗的血糖改善机制、长远利益和风险，尤其是那些肥胖不太严重的患者，还需要高质量临床试验，与优化的糖尿病药物和生活方式治疗以及心血管风险因素比较。

5.13 免疫接种

建议

- 所有年龄≥6个月的糖尿病患者应当每年接种1次流感疫苗。[C]
- 所有年龄≥2岁的患者应当接种肺炎球菌多糖疫苗。年龄>64岁的患者如果<65岁曾经接种过这种疫苗，且接种时间>5年前，建议再次接种。其他需要再次接种的，包括肾病综合征、慢性肾病及其他免疫功能低下状态(例如移植后)。[C]
- 建议每个疾病控制与预防中心(CDC)为成人糖尿病患者接种乙肝疫苗。[C]

流感和肺炎是老年和慢性疾病患者常见、可预防的传染病，发病率高、死亡率高。尽管流感和肺炎球菌肺炎的发病率和死亡率研究报告有限，特别是糖尿病患者，但是，包括糖尿病的各种慢性病患者

观察研究表明，这些疾病令流感及其并发症的住院治疗增加。糖尿病处于肺炎球菌感染的菌血症高风险之中，并且，据报道糖尿病患者发生院内菌血症的风险很高，死亡率高达50%^[213]。

现行安全有效的疫苗可极大地降低这些疾病引发严重并发症的风险^[214,215]。一项病例对照研究表明，在流感高发期，流感疫苗可降低糖尿病相关的住院率多达79%^[214]。有足够的证据支持糖尿病患者对这些疫苗产生适当的血清和临床反应。CDC免疫接种咨询委员会建议，所有糖尿病患者都应当接种流感和肺炎球菌疫苗(<http://www.cdc.gov/vaccine/s/recs/>)。

本标准付印后，CDC正在考虑建议全部或部分成人糖尿病患者接种乙肝疫苗，本协会等待最后建议在2012年发布，并会支持。

6 糖尿病并发症的预防和治疗

6.1 CVD

CVD是糖尿病患者的主要病死原因，产生的糖尿病直接和间接费用最大。2型糖尿病常见合并症(例如高血压和血脂异常)确定无疑是CVD的风险因素，糖尿病本身就是独立的风险。很多研究显示出控制心血管风险因素对预防或延缓糖尿病患者CVD的作用。整体解决多种风险因素已经见到大量好处^[216,217]。有证据表明，过去十年美国成人糖尿病患者10年期CHD风险得到了显著改善^[218]。

6.1.1 高血压/血压控制

建议

- 筛查和诊断
 - ◆ 每次就诊都应测量血压。收缩压≥130mmHg或舒张压≥80mmHg应改天复查。复查时收缩压≥130mmHg或舒张压≥80mmHg确诊为高血压。[C]
- 目标
 - ◆ 收缩压<130mmHg适于大多数糖尿病患者。[C]
 - ◆ 根据患者特点和治疗反应，可适当升高或降低收缩压指标。[B]
 - ◆ 糖尿病患者舒张压应<80mmHg。[B]
- 治疗
 - ◆ 收缩压130~139mmHg或舒张压80~89mmHg，仅用生活方式疗法，最长3个月，若仍不达标，可添加药物治疗。[E]
 - ◆ 确诊或随访时高血压比较严重(收缩压≥140mmHg或舒张压≥90mmHg)，应用药物治疗加生活方式疗法。[A]
 - ◆ 高血压生活方式疗法包括：如果超重，减肥；

低钠高钾饮食等阻断高血压饮食方法(DASH)的饮食样式; 饮酒适度和增加运动。[B]

◆糖尿病伴高血压患者的药物治疗方案中应至少包含1种血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(ARB)。如果不能耐受其中1种可选用另1种。[C]

◆为使血压达标一般需联用多种药物(使用 \geq 2种药物的最大剂量)。[B]

◆睡前服用 \geq 1种抗高血压药物。[A]

◆使用ACEI类、ARB类或利尿剂, 应监控肾功能和血钾。[E]

◆同时患有糖尿病和慢性高血压的孕妇, 为了患者的长期健康和胎儿发育的损伤最小, 建议的血压控制目标是110~129/65~79mmHg。怀孕期间禁用ACEI类和ARB类药物。[E]

高血压是糖尿病的一种常见合并症, 大部分糖尿病患者的患病率随糖尿病类型、患者年龄、肥胖及种族而定。高血压是CVD和微血管并发症的重要风险因素。1型糖尿病患者, 高血压常常是肾病的根本原因, 而2型糖尿病患者, 高血压常常和其他心血管代谢风险因素并存。

6.1.1.1 筛查和诊断

门诊血压检查应由经过培训的人员操作, 遵照“坐位、双脚平放于地面、手臂与心脏持平、休息5分钟”的非糖尿病既定标准进行, 气囊袖带大小应与上臂周长合适。1次血压测量值偏高, 应改天再测。高血压和糖尿病的相互促进作用确定, 因此, 糖尿病患者高血压确诊截点(血压 \geq 130/80mmHg)低于非糖尿病患者(血压 \geq 140/90mmHg)^[219]。

家庭血压自我监测和24小时动态血压监测可提供更多的“白大衣高血压”、伪装高血压、门诊间差异、“真性”血压等证据, 对非糖尿病患者研究, 家庭测量与CVD风险的相关性强于门诊测量^[220,221]。不过, 糖尿病患者高血压治疗的大多数确凿有益证据是根据门诊测量获得的。

6.1.1.2 治疗目标

流行病学分析表明, 糖尿病患者血压 $>$ 115/75 mmHg与心血管并发症发生率及死亡率升高有关^[219,222,223]。随机临床试验已证明, 糖尿病患者血压 $<$ 140/80mmHg可获益(CHD发作、中风及肾病减少)^[219,224-226]。ACCORD试验, 研究2型糖尿病CVD高危患者是把收缩压控制在 $<$ 120mmHg, 还是把收缩压控制在 $<$ 130~140mmHg, 对心血管的保护更大^[227]。强化治疗组每位患者平均用药3.4, 常规治疗组为2.1, 前者血压达119/64mmHg, 后者133/70mmHg。主要终点由非致命性MI、非致命性中风或CVD死亡

组成, 强化治疗组主要终点 $HR=0.88$, $95\%CI: 0.73\sim 1.06$, $P=0.20$ 。在预先设定的次要终点中, 只有强化血压治疗的中风和非致命性中风两项有统计学意义的显著减少, HR 分别为 $0.59(95\%CI: 0.39\sim 0.89, P=0.01)$ 和 $0.63(95\%CI: 0.41\sim 0.96, P=0.03)$ 。如果这一结果真实, 经过5年强化血压治疗, 预防1次中风需治疗的人数是89。

在预定亚组分析中, 存在种类混合的现象($P=0.08$), 根据的是患者随机分入的是血糖干预常规组还是强化组。随机分入常规血糖控制组的, 血压强化亚组的主要终点发生率是1.89/年, 血压常规亚组是2.47, 而强化血糖控制组的对应比率分别为1.85和1.73。如果这一资料真实, 表明强化治疗使收缩压 $<$ 120 mmHg, 可能有益于那些不以 $A1C<6\%$ 为目标的, 和/或, 强化血压治疗的好处被以 $A1C<6\%$ 为目标的更多强化血糖治疗减少。

最近的另一项随机试验资料, 包括来自ADVANCE的, 其中以ACEI和噻嗪类利尿剂治疗的, 死亡率降低, 但不含大血管并发症。不过, ADVANCE试验没有随机对照的具体指标, 强化治疗组平均收缩压(135mmHg)与ACCORD常规治疗组的不一样低^[228]。对参加了国际维拉帕米-群多普利试验的6400名糖尿病和CAD患者的血压控制进行事后分析表明, “严格控制”($<$ 130mmHg)与“常规治疗”(130~140mmHg)相比, 心血管并发症未见改善^[229]。

收缩压从 $<$ 130mmHg降到 $<$ 120mmHg可能不会更多减少冠状动脉合并症或死亡, 降压的最大好处来自实现 $<$ 140mmHg的目标, 但是, 没有进行正式评估。只有ACCORD血压试验已经正规地检验了糖尿病患者血压治疗目标 $<$ 130mmHg。中风的利益趋势以及对强化血糖治疗的关心混合不存在重大损害, 可能表明, 在等待进一步分析和结果期间, 以前建议的目标是合理的。根据治疗反应、药物耐受、患者特点, 适当升高或降低收缩压指标($<$ 130mmHg), 可能适于个别患者, 同时牢记, 大多数分析都认为, 如果收缩压 $>$ 140mmHg, 结果很糟糕。

6.1.1.3 治疗措施

虽然目前尚没有关于糖尿病患者饮食和运动降压治疗的高质量对照研究, 但是对非糖尿病患者的DASH研究显示, 其抗高血压效果与单一药物治疗相似。生活方式疗法包括减少钠摄入量($<$ 1500mg/天)和多余体重、多吃果蔬(8~10份/天)和低脂肪奶制品(2~3份/天)、避免过量饮酒(男性 \leq 2份/天, 女性 \leq 1份/天)^[230]、增加运动量^[219], 这些非药物措施也可对血糖和血脂的控制产生积极的影响, 对心血管并发

症的影响还不能确定。糖尿病伴有轻度高血压(收缩压130~139mmHg或舒张压80~89mmHg)患者可考虑采用非药物治疗。如果确诊时收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,应立即采用药物与非药物相结合的疗法^[219]。

ACEI类、ARB类、 β 阻滞剂、利尿剂和钙通道阻滞剂等降压药物降低血压方案,已被证明可有效降低心血管并发症。一些研究表明,ACEI降低心血管并发症,优于二氢吡啶类钙通道阻滞剂^[231-233]。不过,其他多项研究表明,普通高血压启动降压治疗,ACEI并无特殊优势,相反,以小剂量噻嗪类利尿剂启动治疗在心血管并发症方面有优势^[219,234,235]。

对于糖尿病患者,以肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂启动或早期高血压治疗具有独特的优势。在高血压高风险者(包括一个较大的糖尿病患者亚组)的非高血压试验中,1种ACEI降低了CVD终点^[236]。ARB类可降低充血性心力衰竭(CHF)患者(包括糖尿病患者亚组)的主要CVD终点^[237-240],降低2型糖尿病伴有明显肾病患者心力衰竭,优于钙通道阻滞剂^[241]。虽然RAS抑制剂对糖尿病患者CVD终点的独特优势存在证据冲突,但是,糖尿病与CVD高度相关和未确诊的CVD高发病率,仍支持建议它们用于糖尿病患者高血压一线治疗^[219]。

最近,ADVANCE的血压组试验表明,常规服用固定组合的培哚普利(ACEI)和吲达帕胺(利尿剂),除可降低CVD和总死亡率,还可显著降低微血管疾病和大血管疾病复合终点。培哚普利-吲达帕胺组的并发症改善能够也已经因实现更低的血压而产生^[228]。此外,通过联合治疗避免收缩期高血压带病生存患者心血管并发症试验表明,贝那普利和氨氯地平治疗的发病率和死亡率比苯那普利和氢氯噻嗪的减少。RAS抑制剂对蛋白尿或肾功能不全糖尿病患者的确切好处,为这些药物的使用提供了更多的理由(见6.2)。如果血压需要达标,可加氨氯地平、双氢氯噻嗪或氯噻酮。如果估计的GFR(eGFR) < 30 ml/min/m²,应遵医嘱使用袢利尿剂,而不是双氢氯噻嗪或氯噻酮。为克服实现血压达标的临床惯性,应及时调节药物剂量和/或加入另外药物。

新的证据是,作为使血压达标的工具,可安全有效地使用医疗信息技术。在诊室就诊之间使用远程干预直接调整抗高血压药物剂量,已被证明对收缩压控制有深远影响^[242]。

一项重要警告是,大部分高血压患者需联用多种降压药才能达到治疗目标,特别是糖尿病患者,其指标更低^[219]。许多患者需 ≥ 3 种降压药才使血压

达标。如果以至少3种不同类别降压药(其中1种应为利尿剂)的最佳剂量治疗,血压仍然顽固,临床医生应考虑继发性高血压评估。越来越多的证据表明,睡眠时血压升高和CVD发作的发病率有关。最近的随机对照试验,448名2型糖尿病并发高血压,随访时间中位数5.4年,表明如果在睡前至少服用1种降压药物,心血管并发症和死亡率降低^[243]。

慢性高血压的糖尿病女性妊娠期间,因对患者长期健康有益,血压控制在110~129/65~79mmHg是合理的。血压偏低可能与胎儿发育受损有关。妊娠期间,禁用ACEI类和ARB类,因为两者可损害胎儿。妊娠期间已知的安全有效降压药包括:甲基多巴、拉贝洛尔、地尔硫草、可乐定及哌唑嗪等。妊娠期间长期使用利尿剂限制母体血容量,可能会降低子宫胎盘灌注^[244]。

6.1.2 血脂异常/血脂治疗

建议

● 筛查

- ◆ 大部分成人患者应至少每年1次检查空腹血脂谱,血脂低风险者(LDL-C < 2.6 mmol/l或100mg/dl、HDL-C > 1.3 mmol/l或50mg/dl、TG < 1.7 mmol/l或150mg/dl),每2年复查。[E]

● 治疗建议和目标

- ◆ 建议生活方式矫正的重点是减少饱和脂肪、反式脂肪和胆固醇摄入,增加n-3脂肪酸、粘胶纤维、植物甾醇/甾醇,减肥(如有指征),增加运动,改善糖尿病患者血脂谱。[A]
- ◆ 以下情况,不管基线血脂如何,糖尿病患者应在生活方式疗法的基础上结合他汀类药物治疗:
 - ▲ 有明显CVD。[A]
 - ▲ 没有CVD,年龄 > 40 岁且伴有 > 1 个其他CVD风险因素。[A]
- ◆ CVD风险低于上述情况的患者(例如无明显CVD和 ≤ 40 岁),如果LDL-C > 2.6 mmol/l(100mg/dl)或有多种CVD风险因素,应在生活方式疗法的基础上考虑结合他汀类药物治疗。[E]
- ◆ 没有明显CVD的糖尿病患者,首要目标是LDL-C < 2.6 mmol/l(100mg/dl)。[A]
- ◆ 有明显CVD的糖尿病患者,选项之一是:大剂量使用1种他汀类药物,更低控制LDL-C < 1.8 mmol/l(70mg/dl)。[B]
- ◆ 如果药物治疗患者采用最大耐受剂量的他汀类药物未达上述指标,基线LDL-C降低约30~40%是可选治疗目标。[A]
- ◆ TG < 1.7 mmol/l(150mg/dl)、HDL-C > 1.0 mmol/l

(40mg/dl)(男)或1.3mmol/l(50mg/dl)(女)是理想的。不过, LDL-C达标的他汀类药物治疗依然是首选措施。[C]

◆如果最大耐受剂量的他汀类药物未达标,可考虑结合另外1种降脂药使血脂达标,不过,CVD并发症或安全性未经结果研究评价。[E]

◆妊娠期间禁用他汀类药物。[E]

6.1.2.1 降脂疗法的有利证据

2型糖尿病患者血脂异常发生率增加,促其CVD高风险。在过去10年或更长时间,多个临床试验证明,药物(主要是他汀类)治疗对CHD患者的CVD并发症以及CVD一级预防的显著效果^[245]。大型试验糖尿病亚组分析^[246-250]和糖尿病专门试验^[251,252]表明,糖尿病患者CVD发作±CHD死亡的一级和二级预防的有效性。他汀类药物对CVD中度或高度风险的糖尿病患者有令人信服的整体好处,类似于非糖尿病的结果,在CVD风险基线高(已知CVD和/或LDL-C非常高)的糖尿病患者中,可更清楚地看到“硬性”CVD并发症(CHD死亡、非致命性MI)的减少。

2型糖尿病患者最常见的血脂异常类型是HDL-C低、伴TG高。然而,针对这些脂质成分的药物,其证据基础明显不如他汀类药物治疗的牢固^[253]。尽管研究是在非糖尿病队列进行的,烟酸已被证明可减少CVD并发症^[254]。在非糖尿病患者^[255,256]和大型试验的糖尿病亚组^[255]中,吉非罗齐被证明可降低CVD发作的发生率。在一项专门针对糖尿病患者的大型试验中,非诺贝特未能降低总体心血管并发症^[257]。

6.1.2.2 血脂异常治疗和血脂指标

大部分糖尿病患者(除非最紧迫的问题是严重的高TG血症)血脂异常治疗的首要目标是LDL-C<2.60mmol/l(100mg/dl)^[258]。一些患者可以通过MNT、增加运动、减轻体重和戒烟等生活方式干预措施使血脂达标。根据患者的年龄、糖尿病类型、药物治疗方案、血脂水平及其他疾病进行营养干预,主要是减少饱和脂肪、胆固醇及反式不饱和脂肪的摄入,增加n-3脂肪酸、粘胶纤维(例如燕麦、豆类、柑橘)和植物甾醇/甾醇。控制血糖也有利于调节血脂,特别是那些TG很高而血糖控制不理想的患者。

临床CVD或年龄>40岁且有其他CVD风险因素的患者,不管基线血脂如何,都应用药物治疗结合生活方式干预疗法。他汀类药物是降低LDL-C的可选药物。

除上述患者,如果LDL-C对生活方式矫正和血

糖控制改善反应不足,或心血管风险偏高的患者(例如:多种心血管风险因素或糖尿病病程长),应考虑他汀类药物。≤40岁2型糖尿病患者和任何年龄1型糖尿病患者的临床试验证据很少。在心脏保护研究(年龄下限40)中,600名1型糖尿病患者亚组的风险降幅比例类似于2型糖尿病患者,不过,不具统计意义^[247]。虽然尚无确定性资料,但是,1型糖尿病患者特别是有其他心血管风险因素的患者,可考虑采用与2型糖尿病患者相似的降脂目标。

6.1.2.3 LDL-C目标的选择

几乎所有他汀类药物试验和CVD并发症都测试了他汀类药物对照安慰剂、1种他汀类药物或其他他汀类药物的特定剂量,而不是针对特定的LDL-C^[259]指标。安慰剂对照试验,LDL-C从基线下降30~40%。因此,因基线LDL-C甚高和/或不能耐受最大或任何他汀类药物剂量,LDL-C不能达标的患者,LDL-C如此规模的降低是可接受的结果。此外,对于基线LDL-C稍高于2.6mmol/l(100mg/dl)的患者,采用他汀类药物使LDL-C从基线降低约30~40%,比采用只够控制LDL-C在稍低于2.6mmol/l(100mg/dl)水平的治疗,可能更有效。

最近的高危患者(例如:患有急性冠脉综合征或先前有过心血管发作)临床试验^[260-262],表明高剂量他汀类药物的更积极治疗,LDL-C<1.8mmol/l(70mg/dl)可使更多发作显著降低。因此,甚高危糖尿病患者有明显CVD,降低LDL-C<1.8mmol/l(70mg/dl)是一选项^[263]。

不同患者使用他汀类药物降低LDL-C的效果差别很大,人们对这一反应变数知之甚少^[264]。他汀类药物降低CVD发作与LDL-C降低密切相关^[245]。如果使用最大耐受剂量的他汀类药物仍不能使LDL-C明显下降(降幅<患者30%基线),需结合其他药物增加LDL-C降幅。烟酸、非诺贝特、依折麦布和胆汁酸螯合剂均可增加LDL-C降幅。联合用药比单用他汀类药物显著增加CVD风险降幅,证据仍然难以捉摸。

有些专家建议,可能有小LDL微粒的患者(例如:糖尿病患者),应更关注非HDL-C和载脂蛋白B(apoB)^[265]。

6.1.2.4 其他脂蛋白成分或指标的治疗

严重高TG血症,为了降低急性胰腺炎风险,有必要立即进行生活方式和药物治疗(贝丁酸衍生物、烟酸或鱼油)。无严重高TG血症,除缺乏他汀类药物治疗的证据基础之外,针对HDL-C或TG的治疗有直觉的吸引力。如果HDL-C<1.03mmol/l(40mg/dl),LDL-C在2.59~3.34mmol/l(100~129mg/dl)之间,特别

是不能耐受他汀类药物，可用吉非罗齐或烟酸。烟酸是升高HDL-C的最有效药物，大剂量可显著升高血糖，不过最近研究表明，适量烟酸(750~2000mg/天)可显著改善LDL-C、HDL-C及TG水平，同时仅伴随血糖适度变化，通常调整糖尿病治疗方案易于控制^[266,267]。

6.1.2.5 联合治疗

1种他汀类药物和1种贝特类药物或1种他汀类药物和烟酸联合治疗，对三种脂质成分的治疗有效，但可致转氨酶异常、肌炎或横纹肌溶解。与吉非罗齐相比，大剂量他汀类药物和肾功能不全的横纹肌溶解风险较高，他汀类药物与非诺贝特联用横纹肌溶解风险似乎较低^[268]。最近的ACCORD研究中，CVD高危的2型糖尿病患者，与单用辛伐他汀相比，非诺贝特和辛伐他汀联用没有降低致命性心血管发作、非致命性MI、非致命性中风发生率。然而，预设的亚组分析显示治疗效果的性别不均匀：对男性有利、对女性可能造成伤害，而TG \geq 2.30mmol/l(204mg/dl)和HDL-C \leq 0.88mmol/l(34mg/dl)的患者可能受益于联合治疗^[269]。AIM-HIGH试验随机给超过3000名(约1/3为糖尿病)患者服用他汀类药物±缓释烟酸，于早期停止，由于联合治疗没有主要CVD并发症的差异及在可能增加缺血性中风发作^[270]。表11列示了A1C、血压及LDL-C的常用治疗目标。

表11 多数成人糖尿病患者血糖、血压及血脂控制目标建议

- A1C $<$ 7.0%*
- 血压 $<$ 130/80mmHg[†]
- LDL-C $<$ 2.6mmol/l(100mg/dl)[‡]

*更严或更宽的血糖目标可能适合个别患者。应根据糖尿病持续时间、年龄/预期寿命、合并症、已知CVD或晚期微血管并发症、未察觉低血糖以及个别因素个性化确定目标。

[†]根据患者特点和治疗反应，可适当提高或降低收缩压目标。

[‡]有明显CVD的患者，采用大剂量他汀类药物降低LDL-C $<$ 1.8mmol/l(70mg/dl)，是1种选项。

6.1.3 抗血小板药物

建议

- CVD高风险(10年期风险 $>$ 10%)的1型或2型糖尿病患者考虑阿司匹林治疗(75~162mg/天)作为一级预防措施，包括至少有1个另外主要风险因素(CVD家族史、高血压、吸烟、血脂异常或蛋白尿)的大多数 \geq 50岁男性或 \geq 60岁女性。[C]
- 由于出血的潜在副作用可能抵消潜在好处，CVD低风险(10年期CVD风险 $<$ 5%，例如 $<$ 50岁的男性和 $<$ 60岁的女性无主要的另外CVD风险因素)的成人糖尿病患者，不建议采用阿司匹林预防CVD。[C]
- 这些年龄组中有多种其他风险因素(例如10年期

风险5~10%)的患者，必需临床判断。[E]

- 有CVD病史的糖尿病患者使用阿司匹林治疗(75~162mg/天)作为二级预防措施。[A]
- 有阿司匹林过敏记录的CVD患者，使用氯吡格雷(75mg/天)。[B]
- 急性冠脉综合征后，阿司匹林(75~162mg/天)和氯吡格雷(75mg/天)联合治疗长达1年时间是合理的。[B]

阿司匹林已被证明，对降低先前有MI或中风的高危患者心血管发病率和死亡率(二级预防)有效。在先前没有心血管并发症的患者中，它的一级预防最终好处引起更多的争议，包括有和无糖尿病史的患者^[271]。最近专门在糖尿病患者中进行的两项阿司匹林随机对照试验，未能表现出CVD终点的显著降低，关于阿司匹林用于糖尿病患者一级预防的作用，提出了更多问题^[272,273]。

抗血栓试验者(ATT)的合作者最近发表了对六个大型整体人群阿司匹林一级预防试验的个别患者进行的荟萃分析，这些试验共有超过95000人，包括近4000名糖尿病患者，总的来说，发现阿司匹林减少血管并发症风险12%(RR=0.88, 95%CI: 0.82~0.94)。因对CHD死亡的小幅影响(RR=0.95, 95%CI: 0.78~1.15)或对中风的整体影响，最大减幅在非致命性MI。阿司匹林作用的性别差异存有一些证据，阿司匹林显著降低男性CHD发作，但女性没有，相反，阿司匹林对男性中风没有作用，但显著降低女性中风。值得注意的是，在二级预防研究中，阿司匹林作用的性别差异没有被观察到^[271]。ATT合作者在六项试验中检查了阿司匹林对主要大血管疾病的作用，有或无糖尿病患者是类似的，RR分别为0.88(95%CI: 0.67~1.15)和0.87(0.79~0.96)，因为糖尿病患者较少，其CI更大。

根据现有证据，阿司匹林显示出对缺血性血管疾病的适度作用，源于隐含的CVD风险造成的发作绝对降低。主要副作用似乎是胃肠道出血的风险增加，现实风险过大，可能高达1~5/1000/年，在CVD风险的成人中，每年 $>$ 1%，预防的CVD发作数量将接近或大于诱发出血疾病的数量，尽管这些并发症对长期健康的影响不同^[274]。

2010年，本协会、美国心脏协会(AHA)和美国心脏病学会基金会的立场声明更新了先前的一级预防联合建议^[275]。对CVD高风险(10年期CVD发作风险 $>$ 10%)和不存在出血高风险的无血管疾病史的成人糖尿病患者，低剂量(75~162mg/天)阿司匹林用于一级预防是合理的，通常包括有 \geq 1个下列主要风险因素的大多数 \geq 50岁男性和 \geq 60岁女性：吸

烟、高血压、血脂异常、早发CVD家族史和蛋白尿。

然而，阿司匹林已不再建议适用于CVD低风险者(非主要CVD风险因素的<60岁女性和<50岁男性，10年期CVD风险<5%)，因其好处小，很可能被明显的出血风险抵销。在更多的研究出现前，临床判断应该用于中等风险者(有≥1个风险因素的年轻患者或无风险因素的老年患者，10年期CVD风险5~10%)。因导致雷氏综合征的风险，<21岁的患者禁用阿司匹林。

大多数糖尿病患者的临床试验中，每天平均使用的剂量为50~650mg，但大多100~325mg/天。几乎没有证据支持任何特定的剂量，但使用尽可能低的剂量有助于减少副作用^[276]。糖尿病患者的血小板功能发生改变，其对糖尿病患者起到心脏保护作用的阿司匹林所需剂量的影响，就是存在，目前也不清楚。存在许多独立于血栓素A₂的血小板活化替代途径，因而对阿司匹林的影响不敏感^[277]。因此，多种活体材料体外方法(血小板集合度测定、血栓素B₂测定)中，糖尿病患者“阿司匹林抵抗”出现高表达，仅凭这些发现不足以经验判断糖尿病患者此时使用的阿司匹林剂量较高。

氯吡格雷减少糖尿病患者CVD发作已被证明^[278]。推荐用于急性冠脉综合征后第1年的辅助治疗或阿司匹林不耐受患者的替代治疗。

6.1.4 戒烟

建议

- 建议所有患者不吸烟。[A]
- 戒烟辅导和其他形式的治疗应成为糖尿病治疗的常规组成部分。[B]

一项大型流行病学病例对照队列研究提供了吸烟与健康风险因果关系的有说服力记录。大部分吸烟对健康影响的工作记录，并未对糖尿病患者的结果单独讨论，但可表明确定的风险至少相当于常人的结果。其他的糖尿病患者研究一致表明，吸烟者CVD风险加大、过早死亡，糖尿病微血管并发症的发生率增加。吸烟可能在2型糖尿病发展中发挥作用。

作为预防吸烟或鼓励戒烟的方法，吸烟的常规和彻底评估非常重要。一些大型的随机临床试验已经证明简单戒烟辅导的作用和成本效益，包括戒烟热线、减少吸烟。对主动戒烟患者加以药物治疗辅导比任何单独疗法更有效。特别因素应包括尼古丁依赖程度的评估，这个程度与戒烟难度和复吸相关^[279]。

6.1.5 CHD的筛查和治疗

建议

● 筛查

- ◆ 只要CVD风险因素经治疗，不建议无症状患者常规筛查CAD，因为它不改善结果。[A]

● 治疗

- ◆ 已知CVD患者，在没有禁忌症的情况下，应用ACEI[C]、阿司匹林和他汀类药物[A]治疗，减少心血管并发症。先前MI患者，在发作后的至少2年内，继续使用β阻滞剂。[B]
- ◆ 无高血压情况下，假如耐受良好，较长期使用β阻滞剂是合理的，但资料缺乏。[E]
- ◆ 有心衰症状的患者，避免TZD类药物治疗。[C]
- ◆ 如果肾功能正常，二甲双胍可用于稳定的CHF患者，不稳定或住院的CHF患者应避免。[C]

最近更新的共识声明^[177]对CAD筛查进行了复查。为确定没有明显或提示症状的糖尿病患者存在CAD，用于初步诊断评估和随访的基于风险因素的办法具有直观吸引力。然而，最近的研究结论是，筛查中使用这种方法无法识别2型糖尿病患者无症状心肌缺血^[182,280]。

需心脏检查的包括：①伴有典型或非典型心脏症状；②静息心电图异常。无症状患者筛查仍有争议，特别是有越来越多的证据基础，提示CVD高风险糖尿病患者进行强化药物治疗与介入性血管重建术(包括糖尿病患者)的结果相同^[281,282]。也有一些证据表明，无症状性心肌缺血可随时间逆转，从而增加了有关过度筛查措施的争议^[283]。最后，一项最近的随机观察试验证明，无症状和心电图正常的2型糖尿病患者常规检查没有临床好处^[284]。除非异常心肌灌注影像>1/5，筛查与非筛查患者的心脏并发症基本一致(并非非常低)。因此，目前对这样无差别筛查的整体效益，特别是价效，存有质疑。

较新的无创性CAD筛查方法，例如计算机断层扫描(CT)和CT血管造影都已普及。这些检查通过冠状动脉钙化程度测量，在某些情况下，管腔狭窄直接可视，推断冠状动脉粥样硬化的存在。虽然发现无症状糖尿病患者CAD患病率较高，未来心脏疾病的负担更多^[285-287]，但是这些超出风险分层的测试，作用不明。常规使用这些检查会暴露于放射线，并可能引发不必要的介入性检查，例如冠状动脉造影和血管重建术。无症状患者采用这种方法，利益、成本和风险的最终平衡仍有争议，特别是在CVD风险因素过度控制的现代环境下。

所有糖尿病患者，每年至少1次评估心血管风险因素，包括：高血脂、高血压、吸烟、确定的早发CAD家族史及微量或大量蛋白尿。应按照本文其

他地方介绍的办法治疗异常风险因素。在对特定药物种类没有禁忌症的情况下，CHD高风险患者应采用阿司匹林和1种他汀类药物治疗，高血压患者应采用ACEI或ARB治疗。虽然ACEI和ARB被证明可使有肾病或高血压的患者获益，但是没有肾病或高血压的CVD患者收益情况尚不清楚，特别是LDL-C同时得到控制的时候^[288,289]。

6.2 肾病的筛查和治疗

建议

●一般建议

- ◆为了降低肾病风险或延缓肾病进展，应控制血糖在最佳水平。[A]
- ◆为了降低肾病风险或延缓肾病进展，应控制血压在最佳水平。[A]

●筛查

- ◆病程≥5年的1型糖尿病患者和所有2型糖尿病患者应从确诊起每年检查1次UAE。[B]
- ◆所有成人糖尿病患者，不管UAE如何，应每年至少检查1次血清肌酐。应用血清肌酐估计GFR，如果有慢性肾病(CKD)，进行CKD分期。[E]

●治疗

- ◆非妊娠期，微量或大量蛋白尿的糖尿病患者，应选用ACEI类或ARB类药物的1种治疗。[A]
- ◆如果1种不能耐受，可选另1种。[E]
- ◆建议糖尿病患者伴早期CKD的，限制蛋白质摄入量每天0.8~1.0g/kg体重，伴晚期CKD的，限制蛋白质摄入量每天0.8g/kg体重，可改善肾功能(UAE、GFR)。[B]
- ◆使用ACEI类、ARB类或利尿剂时，应监测血清肌酐及血钾，发现肌酐升高和高血钾。[E]
- ◆建议持续监测UAE以评价治疗效果和肾病进展。[E]
- ◆如果eGFR<60ml/min/1.73m²，评估和治疗CKD的潜在并发症。[E]
- ◆当肾病病因不确定、难治问题多或晚期肾病时，考虑转诊到肾病医护经验丰富的医生。[B]

糖尿病患者糖尿病肾病的发病率约为20~40%，是引发终末期肾病(ESRD)的唯一原因。持续性蛋白尿(微量蛋白尿30~299mg/24小时)被证明是1型糖尿病患者肾病的最早期和2型糖尿病患者发生肾病的标志^[290,291]。微量蛋白尿也是CVD高风险的确定标志。患者微量蛋白尿进展为大量蛋白尿(≥300mg/24小时)，可能进展为ESRD^[292,293]。不过，很多干预措施被证明可降低肾病风险和延缓肾病进展。

一些大型前瞻性随机研究表明，以接近正常血糖为目标的强化糖尿病治疗可延缓1型^[294,295]和2型

^[73,74,78,79]糖尿病患者微量蛋白尿的出现、微量蛋白尿到大量蛋白尿的进展。控制高血压可降低肾病的发病率，UKPDS提供了有力的证据^[224]。此外，1型糖尿病患者的大型前瞻性随机研究表明，使用ACEI控制收缩压更低(<140mmHg)，在延缓微量蛋白尿到大量蛋白尿的进展以及放缓大量蛋白尿患者GFR下降速度方面，比使用其他降压药提供的好处独特^[296-298]。RAS抑制剂被证明可以延缓2型糖尿病伴高血压但无蛋白尿患者的微量蛋白尿出现^[299,300]。后者中，已患CHD者服用奥美沙坦，致命心血管发作率意想不到的高。

ACEI被证明可降低糖尿病患者主要CVD并发症(例如：MI、中风、死亡)，从而进一步支持了微量蛋白尿、1个CVD风险因素的患者使用这些药物。ARB对血压正常的1型或2型糖尿病患者的微量蛋白尿没有预防作用^[301,302]，然而，已被证实可降低2型糖尿病患者从微量蛋白尿到大量蛋白尿的发展速度和ESRD^[303-305]。一些证据表明，肾病患者中，ARB比ACEI，钾有小幅上升^[306,307]。阻滞肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物组合，例如：1种ACEI+1种ARB、1种盐皮质激素拮抗剂或1种直接肾素抑制剂，已被证明蛋白尿降低更多^[308-311]。然而，这种组合对肾或心血管并发症的长期作用未经临床试验评价，与高血钾症风险升高有关。

已用ACEI或ARB的患者，可用其他药物，例如利尿剂、钙通道阻滞剂及β阻滞剂，作为补充治疗，以进一步降低血压^[241]。罕见的ACEI和ARB不耐受，也用这些药物作为替代疗法。

不同阶段肾病的患者研究表明，限制饮食中蛋白质有助于放缓蛋白尿进展、GFR降低和ESRD发病率^[312-315]。那些使用了ACEI和/或ARB且血糖和血压控制理想、但肾病仍然进展的患者，应当考虑限制饮食蛋白质^[315]。

蛋白尿状况和肾功能评估

微量蛋白尿筛查可通过测量随机ACR进行，24小时或定时采集过于繁重，而且对预期或精度提升不大^[316,317]。仅测量随机尿液白蛋白，不论是免疫测定法还是使用微量白蛋白试纸测试，没有同时测量尿肌酐，实在便宜，但容易受到假阴性和假阳性测定的影响，因尿液浓度随水解和其他因素发生了变化。

白蛋白排泄异常的定义列于表12。UAE存在变异性，因此，在考虑患者已经超出这些诊断临界值之一前3~6个月内应有2/3的尿样异常。24小时内运动、感染、发热、CHF、明显高血糖及明显高血压可升高UAE超过基准值。

表12 白蛋白排泄异常的定义

分 类	随机尿样ACR($\mu\text{g}/\text{mg}$)
正常	<30
微量蛋白尿	30~299
大量(临床)蛋白尿	≥ 300

UAE异常加GFR水平可用于CKD分期。美国国家肾脏基金会的CKD分期标准(表13)主要是基于GFR水平制定的,而其他机构的CKD分期标准是基于UAE制定的^[318]。研究发现,相当比例的成人糖尿病患者UAE没有升高但GFR却降低^[319],因此,所有成人糖尿病患者不管UAE如何,都应每年至少检查1次血清肌酐。

表13 CKD分期

分期	说 明	GFR ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 体表面积)
1	肾损伤*, GFR正常或升高	≥ 90
2	肾损伤*, GFR轻度下降	60~89
3	GFR中度下降	30~59
4	GFR重度下降	15~29
5	肾功能衰竭	<15或透析

*肾损伤的定义为病理、尿液、血液及影像检查结果异常^[317]。

血清肌酐应用于估计GFR和CKD分期。eGFR常见于实验室报告,或可用公式估计,例如肾病饮食矫正(MDRD)项目的计算公式^[320]。最近报告表明,糖尿病患者CKD诊断和分期,MDRD公式比Cockcroft-Gault公式更准确^[321]。GFR计算器可在<http://www.nkdep.nih.gov/>找到。

微量白蛋白尿诊断后继续白蛋白排泄年度定量评估、ACEI或ARB惯常治疗和血压控制的作用目

表14 糖尿病CKD治疗

GFR ($\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	建 议
所有患者	—每年检查肌酐、UAE、钾
45~60	—如果存在非糖尿病肾病的可能(1型糖尿病病程<10年、大量蛋白尿、肾脏超声检查异常、顽固性高血压、GFR急剧下降或活性尿沉积物)转诊到肾脏科 —考虑调整药物剂量的必要 —每6个月检查eGFR —至少每年检查电解质、碳酸氢盐、血红蛋白、钙、磷、甲状旁腺激素 —保证维生素D充足 —考虑骨密度检查 —饮食辅导
30~44	—每3个月检查eGFR —每3~6个月检查电解质、碳酸氢盐、钙、磷、甲状旁腺激素、血红蛋白、白蛋白、体重 —考虑调整药物剂量的必要
<30	—转诊到肾病专家

资料来源

http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guideline_diabetes/。

前还不清楚。继续监测可以评估疾病的治疗反应和进展。有人建议,降低异常蛋白尿(>30mg/g)到正常或接近正常范围可能改善肾脏和心血管并发症,但这种方法还没有被前瞻性试验正式评估。

肾病并发症与肾功能水平相关。eGFR<60ml/min/1.73m²,提示筛查CKD并发症(表14)。可能进展到ESRD患者尽早接种乙肝疫苗。

当肾病(大量蛋白尿、活性尿沉积物、没有视网膜病变、GFR快速下降、顽固性高血压)病因不确定、难治问题多(贫血、继发性甲状旁腺功能亢进、骨代谢疾病或电解质紊乱)或晚期肾病时,考虑转诊到肾病医护经验丰富的医生。转诊临界值因医生遇到糖尿病患者患显著肾病的频率而不同。已发现CKD发展到第4期,为降低成本、提高医护质量、长期远离透析,咨询肾病专家^[322]。但是,非肾脏专家不应拖延教育患者:糖尿病肾病的进行性本质和积极治疗血压、血糖、高血脂的肾脏保护作用,以及换肾的可能。

6.3 视网膜病变筛查和治疗

建议

●一般建议

- ◆为减少视网膜病变风险或延缓其进展,控制血糖在最佳水平。[A]
- ◆为减少视网膜病变风险或延缓其进展,控制血压在最佳水平。[A]

●筛查

- ◆成人或>10岁儿童1型糖尿病患者,在糖尿病发病5年以内,应由眼科医生或验光师进行首次散瞳的全面眼部检查。[B]
- ◆2型糖尿病患者在确诊不久即应由眼科医生或验光师进行首次散瞳的全面眼部检查。[B]
- ◆1型和2型糖尿病患者,每年应由眼科医生或验光师复查1次。如果结果正常 ≥ 1 次,可考虑减少检查频率(每2~3年1次)。如果视网膜病变发展,应增加检查频率。[B]
- ◆高品质的眼底照相可检出大多数有临床意义的糖尿病视网膜病变,应由训练有素的眼科医生解读图像。视网膜摄像可作为视网膜病变筛查工具,但不适于全面眼部检查。全面眼部检查应至少在最初阶段进行,其后,按眼科医生建议的周期进行。[E]
- ◆女性糖尿病患者计划或已经妊娠,应进行全面眼部检查,并接受糖尿病视网膜病变发生和/或发展的风险辅导。眼科检查应在第1孕期开始,整个妊娠过程及产后1年内都要进行密切随访。[B]

● 治疗

◆任何程度的黄斑水肿、严重NPDR或任何程度的PDR患者，由糖尿病视网膜病变治疗知识渊博、治疗经验丰富的眼科医生及时处理。[A]

◆PDR高风险、黄斑水肿临床显著的患者和一些严重NPDR病例，采用激光凝固术治疗可降低失明风险。[A]

◆视网膜病变不是心脏保护阿司匹林疗法的禁忌症，因其不增加视网膜出血的风险。[A]

糖尿病视网膜病变是1型和2型糖尿病高度特异的血管并发症，发病率与糖尿病病程高度相关。糖尿病视网膜病变是造成20~74岁的成人新发失明的最常见原因。糖尿病患者患青光眼、白内障及其他眼部疾病的发生时间早、几率高。

除了糖尿病病程，其他升高视网膜病变风险或与之相关的因素包括长期高血糖^[323]、肾脏病变^[324]或高血压^[325]。大型前瞻性随机对照研究表明，使血糖接近正常的强化血糖治疗预防和/或延缓糖尿病视网膜病变的发生和发展^[61,73,74,80]。已经证明降低血压可以减慢视网膜病变进展^[224]，虽然严格的目标(收缩压<120mmHg)，未表露额外的好处^[80]。多病例系列和一项对照前瞻研究表明，1型糖尿病患者妊娠可加重视网膜病变^[326,327]，激光凝固术可降低这种风险^[327]。

糖尿病视网膜病变筛查的一个主要动机是激光凝固术预防视力减退的确定疗效。针对PDR患者的糖尿病视网膜病变研究(DRS)和针对黄斑水肿患者的糖尿病视网膜病变早期治疗研究(ETDRS)等两项大型试验，给激光凝固术的疗效提供了最强的支持。DRS^[328]表明，视网膜激光凝固术降低PDR造成的严重视力下降风险，从未经治疗的15.9%下降到经治疗的6.4%，有基线疾病(视盘新血管生成或玻璃体体积血)患者最划算。ETDRS^[329]确定了的眼部焦点激光凝固手术治疗黄斑水肿的好处，特别是黄斑水肿临床显著者，视角倍增(例如，20/50至20/100)的由未经治疗的20%降至经治疗的8%。ETDRS也验证了视网膜激光凝固术在高风险PDR和有严重NPDR或稍低于高风险的PDR、老年发病的患者中的好处。两个试验中的激光凝固术，有利于降低视力进一步下降的风险，但对恢复降低的敏锐度通常无益。血管内皮生长因子的重组单克隆抗体是一项新兴的治疗，似乎能够停止黄斑水肿的进展，并可能在事实上提高部分患者的视力^[330]。

这种预防作用和无症状PDR或黄斑水肿患者的现实，给检查糖尿病视网膜病变的筛查项目提供了强有力的支持。因估计高血糖发病后至少5年发

生视网膜病变，1型糖尿病患者应在糖尿病发病5年内进行首次散瞳的全面眼部检查。2型糖尿病患者，通常糖尿病多年未经确诊，糖尿病诊断时的糖尿病视网膜病变发病风险显著，诊断之后应尽快进行首次散瞳的全面眼部检查。检查应由糖尿病视网膜病变诊断知识渊博、经验丰富的眼科医生或验光师进行，并且知道其治疗方法。其后，1型和2型糖尿病患者一般都每年复查1次。如果结果正常 ≥ 1 次，减少检查频率(每2~3年1次)可能划算，控制良好的2型糖尿病患者如果基本上没有显著视网膜病变发生的风险，正常检查后的时间间隔为3年^[331]。然而，如果视网膜病变发展，应增加检查频率^[332]。

视网膜摄像专家遥控读数在没有眼科专业医生的地区拥有巨大潜力，眼科医生的专业知识用于更复杂的检查和治疗，也可以提高效率，降低成本^[333]。在照片不令人满意或随访检查异常时，直接检查仍然必要。全面眼部检查不能被照片取代，应至少在最初阶段进行，其后，按眼科医生建议的周期进行。眼部检查结果应记录并由有关医生共享。

6.4 神经病变筛查和治疗

建议

●所有患者应用简单临床检查筛查末端对称多发性神经病变(DPN)，2型糖尿病确诊及1型糖尿病确诊5年后开始，每年至少1次。[B]

●一般不需电生理检查，除非临床特征不典型。[E]

●2型糖尿病确诊之初及1型糖尿病确诊5年后应筛查自主神经病变的体征和症状。一般不需特殊检查方法，因其不会影响治疗和结果。[E]

●建议缓解痛性DPN和自主神经病变症状的药物治疗，改善患者的生活质量。[E]

糖尿病神经病变多种多样，临床表现不同，可能是局灶性或弥漫性，最常见的是慢性感觉运动性DPN和自主神经病变。虽然DPN是一种排除诊断，但很少用复杂的检查排除其他疾病。

糖尿病患者神经病变的尽早发现和恰当治疗非常重要，原因如下：①糖尿病患者可能会患非糖尿病性神经病变，这种神经病变是可以治疗的；②有症状的糖尿病神经病变，治疗选项很多；③多达50%的DPN是无症状的，患者或因感觉减退损伤足部；④自主神经病变，尤其是心血管自主神经病变(CAN)的发病率甚至死亡率高。目前，除改善血糖控制(可稍微延缓^[79]但不能逆转神经元损伤)以外，尚没有专门针对神经损伤根源的治疗方法。针对DPN^[334]和自主神经病变的一些表现，可用有效的对症治疗。

6.4.1 神经病变的诊断

6.4.1.1 DPN

糖尿病患者应每年筛查1次DPN，检查项目包括：针刺觉、振动觉(使用128Hz音叉)、压力觉(在两大脚趾和跖骨关节的末端跖面使用10g单丝)及踝反射。1种以上检查项目结合的DPN检查灵敏度>87%。10g单丝压力觉丧失及振动觉减退预示足部溃疡^[335]。重要的是，神经病变患者，特别是患者病变严重时，应考虑非糖尿病的成因，如毒害神经的药物、重金属中毒、酗酒、维生素B₁₂缺乏(尤其是长期服用二甲双胍的患者^[336])、肾病、慢性炎症脱髓鞘多发性神经病变、遗传神经病变和脉管炎^[337]。

6.4.1.2 糖尿病自主神经病变^[338]

在询问病史和体格检查期间，仔细探明自主神经功能紊乱症状和体征。糖尿病自主神经病变的主要临床表现包括静息状态下心动过速、运动不耐受、体位性低血压、便秘、胃轻瘫、勃起障碍、排汗异常、神经血管功能受损和潜在的自主神经对低血糖反应失灵。

CAN是糖尿病自主神经病变研究和临床的重要形式，是CVD危险因素^[93]，CAN主要临床表现包括：静息状态下心动过速(>100次/分钟)或体位性低血压(站立引起的收缩压下降>20mmHg，心率无相应改变)，也与心脏疾病增加相关。虽然一些社团已经开发出了用于CAN筛查指引，但是超过风险分层的复杂检查的好处并不明确^[339]。

胃肠神经病变(例如：食管-肠道病、胃轻瘫、便秘、腹泻、大便失禁)比较常见，可波及胃肠道各个部位。糖尿病患者若出现不明原因的血糖控制不稳或上消化道症状，应考虑胃轻瘫的可能。如有症状提示，可采用双同位素闪烁扫描法进行固相胃排空评价，但试验结果往往与症状相关性不佳。便秘是最常见的下消化道症状，但可与腹泻交替出现。

糖尿病自主神经病变还会导致泌尿生殖系统紊乱。男性糖尿病自主神经病变可导致勃起障碍和/或逆向射精。糖尿病患者反复尿路感染、肾盂肾炎、尿失禁或膀胱可触及，应检查膀胱功能障碍。

6.4.2 对症治疗

6.4.2.1 DPN

DPN治疗的第1步是血糖控制的稳定和良好，虽然对照试验证据不足，但一些观察性研究表明，神经症状改善，不仅在于最佳控制，且需避免极端血糖波动。痛性DPN患者可受益于药物对症治疗，已发表的随机对照试验证实许多药物有效^[334]，其中一些经FDA核准用于治疗痛性DPN。

6.4.2.2 自主神经病变

饮食改变和促胃肠蠕动药(例如：胃复安或红霉素)可改善胃轻瘫症状。磷酸二酯酶5抑制剂、前列腺素经体内或尿道给药、真空装置或阴茎假体可用于治疗勃起障碍。其他自主神经病变的治疗方法见本协会的声明^[335]。正如DPN的治疗，这些措施并没改变基本病理和疾病的自然进程，但可对患者的生活质量产生积极影响。

6.5 足部护理

建议

- 所有糖尿病患者每年都要进行1次全面足部检查，以识别足部溃疡和截肢的风险因素。足部检查包括：视诊、足脉搏触诊及保护性感觉丧失(LOPS)(10g单丝检查加下列1种：128Hz音叉振动觉、针刺觉、踝反射或振动觉临界值)。[B]
- 对所有糖尿病患者进行足部自我护理教育。[B]
- 建议足部溃疡和高危足部者，尤其是先前发生过溃疡或截肢者，采用多学科的治疗方法。[B]
- 建议吸烟、LOPS及足部畸形的患者或有下肢并发症病史的患者由足病治疗专家进行预防保健和终生监测。[C]
- PAD首次筛查包括跛行史及足部脉搏触诊。由于很多PAD是无症状的，建议检查踝肱指数(ABI)。[C]
- 建议明显跛行或ABI异常的患者进一步评估血管功能，并考虑进行运动、药物及手术治疗。[C]

截肢和足部溃疡是糖尿病神经病变和/或PAD的常见后果，是糖尿病患者病态和残疾的常见主要原因，尽早识别和治疗风险因素可预防或延缓不良后果。

有下列风险因素的患者，足部溃疡和截肢风险升高：

- 截肢史
- 足部溃疡史
- 周围神经病变
- 足部畸形
- 周围血管疾病
- 视力下降
- 糖尿病肾病(特别是透析患者)
- 血糖控制不佳
- 吸烟

许多已发表的研究提出了一系列识别患者足部溃疡风险的检查，临床筛查采纳哪一种，给从业者造成困惑。因此，本协会在2008年组成专责小组扼要总结这方面的最近文献，然后推荐成人糖尿病患者足部全面检查应包括的内容。他们的建议归纳如下，但临床医生应参阅专责小组报告^[340]的更多细节和足部全面检查组成部分的操作介绍。

所有成人糖尿病患者每年应至少进行1次全面足部检查，以识别高风险疾病。临床医生应当了解患者足部溃疡或截肢病史、神经或周围血管症状、视力下降、吸烟史及足病治疗经过。在光线充足的房间检查皮肤完整性及骨骼肌畸形。血管检查应当包括视诊和足部脉搏触诊。

建议的神经系统检查是用于识别LOPS，而不是早期神经病变。识别LOPS的临床检查很简单，不需昂贵的设备。5个简单的临床检查——10g单丝检查、128Hz音叉振动觉检查、针刺觉、踝反射、生物震感临界测量器振动觉临界值检查，每个都有高质量前瞻性临床队列研究的证据，被认定有助于糖尿病足LOPS的诊断。专责小组同意，临床医生可用5个检查确定LOPS，在筛查过程中，理想的是定期进行其中的2个检查，通常是10g单丝和另一个。≥1个检查不正常，表明LOPS，而至少2个检查正常(并且没有检查异常)，可排除LOPS。5个检查的最后1个，使用生物震感临界测量器或类似设备评估振动觉，美国广泛应用，但是，没有这个或其他昂贵设备，患者LOPS识别可很容易地进行。

PAD的首次筛查包括跛行史和足部脉搏触诊。任何有PAD症状的患者应进行ABI诊断。由于估计糖尿病患者PAD发病率高和许多PAD患者没有症状的事实，本协会的共识声明《糖尿病患者周围动脉疾病》^[341]提出，≥50岁的患者应进行、<50岁有其他PAD风险因素(例如：吸烟、高血压、高血脂或糖尿病病程>10年)的患者应考虑ABI筛查。有明显PAD症状或ABI异常者应进一步评估血管功能并考虑运动、药物及手术治疗^[341]。

糖尿病患者足部疾病高危应进行风险因素和适当治疗教育。风险患者应了解LOPS意味什么，以及足部日常监测的重要性，适当的足部护理包括趾甲、皮肤护理和选择合脚的防护鞋。LOPS患者应学会监测早期足部问题的方法，替代其他感觉方式(手部触诊、肉眼检查)。应评估患者对这些问题的了解和进行适当足部监测和护理的身体能力。患者视力障碍、妨碍活动的约束装置或认知问题，削弱他们评估足部疾病、产生适当反应的能力，需要其他人，例如家庭成员，协助护理。

周围神经病变或有足底压力升高(例如红斑、温热、胼胝或压力测定)证据的患者应穿着合脚的步行鞋或运动鞋，缓和对双脚的冲击和重新分配压力。胼胝可由医生用手术刀清除。骨畸形(例如槌状趾、跖骨头突出、脚趾囊肿)患者需更宽大的鞋。极端骨畸形(例如夏科脚)不能被一般治疗鞋类容纳，需压模定制鞋。

足部溃疡和伤口护理工作需足病医生、整形外科或血管外科医生及糖尿病康复专家的参与。

7 常见合并症的评估

建议

●对于症状或体征有风险因素的患者，考虑常见糖尿病相关疾病的评估和治疗(见表15)。^[8]

表15 与糖尿病相关的常见高风险合并症

听力损害
阻塞性睡眠呼吸暂停
脂肪肝
男性低睾丸激素
牙周病
某些癌症
骨折
认知缺损

除了肥胖、高血压和血脂异常等普遍重视的合并症，糖尿病也与其他疾病或比没有糖尿病的同龄人发病率高的疾病相关。本章列出了几个比较常见的合并症。

7.1 听力损害

高频和低/中频的听力损害，多见于糖尿病患者，也许是由于神经病变和/或血管疾病。NHANES的一项分析，年龄和其他听力损害风险因素相同，糖尿病患者听力损害是没有糖尿病的两倍左右^[342]。通过检查糖尿病患者的年龄、种族和其他人口统计学参数，高频缺损与CHD病史和周围神经病变显著相关，而低/中频缺损与HDL-C低和健康状况报告不佳相关^[343]。

7.2 阻塞性睡眠呼吸暂停

阻塞性睡眠呼吸暂停是CVD风险因素，男女肥胖者发病率明显比同龄人高(4~10倍)，特别是中心肥胖^[344]。在常人中，2型糖尿病的患病率可高达23%^[345]，而AHEAD展望试验中的肥胖者患病率超过80%^[346]。睡眠呼吸暂停治疗显著提高生活质量和血压控制。对血糖控制的疗效证据利弊并存^[347]。

7.3 脂肪肝

不明原因的肝转氨酶升高与BMI、腰围、TG、空腹胰岛素高及HDL-C低显著相关。女性2型糖尿病和高血压与转氨酶独立升高相关^[348]。在一项前瞻分析中，糖尿病与非酒精性慢性肝病及肝癌显著相关^[349]。改善糖尿病患者代谢异常的干预措施(减肥、控制血糖、高血糖或血脂异常的药物治疗)，也有利于脂肪肝^[350]。

7.4 男性低睾丸激素

男性糖尿病患者平均睾丸激素水平比同龄无

糖尿病的低，肥胖是年龄的主要混杂因素^[351]。对无症状男性进行治疗还有争议。睾丸激素替代的作用证据利弊共存，最近的指南不建议没有症状的男性筛查和治疗^[352]。

7.5 牙周病

糖尿病患者比非糖尿病患者的牙周病更严重，但不一定更普遍^[353]。许多的研究表明，与血糖控制不佳、肾病和CVD相关，但大多数研究被证明有错。糖尿病患者牙周病需全面评估、辨病治疗，但牙周病治疗可改善血糖控制的证据利弊共存。一项荟萃分析报告，A1C显著改善0.47%，但需注意，已发表的研究包括分析存在多个质量问题^[354]。一些高品质的随机对照试验没有表现出显著的效果^[355]。

7.6 癌症

糖尿病(可能只有2型糖尿病)与肝脏、胰腺、子宫内膜、结肠/直肠、乳腺、膀胱癌变风险增加相关^[356]。这种相关可能源自2型糖尿病和癌症之间的共同风险因素(肥胖、年龄、缺乏运动)，但也可能由于高胰岛素血症或高血糖^[356a]。应鼓励糖尿病患者进行对应年龄和性别的癌症筛查，减少可变的癌症风险因素(肥胖、吸烟、缺乏运动)。

7.7 骨折

男女1型(总RR=6.3)和2型(总RR=1.7)糖尿病患者比同龄的髌部骨折风险增加显著^[357]。1型糖尿病与骨质疏松症相关，而2型糖尿病患者尽管骨矿物密度(BMD)较高，但髌部骨折的风险增加^[358]。一项研究表明，男女2型糖尿病椎体骨折更常见，但与BMD无关^[359]。在三个大型的老年人观察研究中，虽然特定T分数和年龄或特定的骨折风险规则(FRAX)得分反映，糖尿病患者的骨折风险比非糖尿病的更高，但股骨颈BMD的T评分和WHO FRAX得分与髌关节和非脊柱骨折有关^[360]。糖尿病老年患者适于骨折病史和风险因素评估，并建议检查BMD是否与患者的年龄和性别相符。有风险的患者，应考虑一级或二级预防的标准措施(降低跌倒风险、确保足够的钙和维生素D摄入，并避免使用降低BMD的药物，如糖皮质激素)，并考虑对高危患者药物治疗。对于2型糖尿病患者存在骨折风险因素，应避免TZD类药物。

7.8 认知缺损

糖尿病与认知能力下降风险显著增高有关，认知能力下降的幅度更大，老年痴呆症的风险增加^[361,362]。对社区居住的>60岁的老人进行的一个15年

的前瞻性研究中，加入时存在糖尿病的患者比同龄、同性别的正常糖耐量的全因痴呆症、阿尔茨海默病和血管性痴呆的发病率在显著升高^[363]。在ACCORD研究的亚组中，强化和常规血糖控制之间的认知结果没有差异，虽然强化组的MRI脑容积下降幅度明显较少^[364]。高血糖和胰岛素对大脑的影响是热门研究领域。

8 特殊人群的糖尿病医疗

8.1 儿童和青少年

8.1.1 1型糖尿病

大约3/4的1型糖尿病患者<18岁确诊。应考虑儿童和青少年糖尿病不同于成人糖尿病的独特医护方面，不同点包括：性成熟和身体发育相关的胰岛素敏感性的变化、自理能力、儿童医护和在校的监管、神经系统对低血糖和DKA独特的脆弱性。关注家庭动态、发展阶段和与性成熟相关的生理差别等问题，对制定和实施最佳糖尿病方案是必不可少的。根据临床证据提出儿童和青少年糖尿病的建议不太可能，因此，本协会儿童及青少年1型糖尿病医护声明综述了专家意见和现有相关实验资料^[365]。

1型糖尿病儿童或青少年由经过儿科糖尿病医护培训的多学科专家团队医护较为理想。最起码，儿童和家庭教育应由经过儿童糖尿病培训、这方面经验丰富、对这个年龄段糖尿病所构成的挑战敏感的医疗保健机构提供。在诊断之初，至关重要的是及时提供糖尿病教育，期望根据身体、心理和情绪的成熟，对大人监测和自我保健之间的平衡加以界定和改变。在确诊和之后定期提供MNT和心理帮助，由有儿童成长和家庭营养行为经验者进行。

8.1.1.1 血糖控制

建议

●儿童和青少年1型糖尿病设定血糖控制目标时应考虑年龄因素。[E]

虽然现行糖尿病治疗标准反映了安全地维持血糖尽可能接近正常的需要，但是，应特别考虑到儿童低血糖的特殊风险。考虑到大多数<6或7岁儿童发生“未察觉低血糖”的事实，包括不成熟和对低血糖症状识别和反应相对无力，严重低血糖及其后遗症的风险很高，血糖控制目标可能需要修改。而年龄<5岁儿童严重低血糖发作后，可造成永久性认知功能缺损^[366-368]。此外，DCCT调查结果表明，青少年比成人更难以实现接近正常化的血糖水平。然而，在那些糖尿病所需任务由父母和糖尿病儿童共同参与执行的家庭，从幼年到青春期餐时胰岛素

疗法和胰岛素泵的使用频率增加,令更多儿童达到本协会的血糖指标^[369,370]。此外,最近的研究记录了高血糖对儿童大脑特定区域认知功能产生的后遗症,提供了另一个血糖达标的动机^[371,372]。

为儿童和青少年糖尿病患者选择血糖控制目标,应对达到较低A1C的长期健康好处与强化方案的低血糖风险、发育负担权衡。表16列出了特定年龄的血糖和A1C目标。

表16 各年龄组1型糖尿病血糖和A1C目标

年龄组 (岁)	血浆葡萄糖目标范围 [mmol/l(mg/dl)]		A1C (%)	理由
	餐前	睡前/夜间		
幼儿和学龄前儿童 (0~6)	5.5~10.0 (100~180)	6.1~11.1 (110~200)	<8.5	<ul style="list-style-type: none"> ●低血糖脆弱性 ●胰岛素敏感性 ●运动和饮食的不可预知性 ●如果无过度低血糖,可较低(<8.0%)
学龄儿童 (6~12)	5.0~10.0 (90~180)	5.5~10.0 (100~180)	<8.0	<ul style="list-style-type: none"> ●低血糖脆弱性 ●如果无过度低血糖,可较低(<7.5%)
青少年 (13~19)	5.0~7.2 (90~130)	5.0~8.5 (90~150)	<7.5	<ul style="list-style-type: none"> ●如果无过度低血糖,可较低(<7.0%)

设置血糖目标主要考虑:

- 个性化,根据利益风险评估确定较低的目标。
- 根据低血糖或无察觉低血糖的频率调整儿童血糖目标。
- 当餐前血糖与A1C不一致时,以及为使用餐时/基础胰岛素的患者评估血糖,应监测PPG。

8.1.1.2 儿童和青少年1型糖尿病慢性并发症筛查和治疗

(1) 肾病

建议

- 满10岁、糖尿病病程超过5年的患者应当每年筛查1次微量蛋白尿,采用随机尿样检查ACR。[E]
- 不同日子的另外2次尿样的ACR确实升高,应当采用1种ACEI治疗,尽可能使白蛋白排出量调整到正常。[E]

(2) 高血压

建议

- 血压位于标准高位(收缩压或舒张压持续高于相应年龄、性别和身高水平的第90百分位点)的治疗包括:如有必要,饮食和运动治疗,控制体重、增加运动量。若采用生活方式干预3~6个月血压不达标,应考虑药物治疗。[E]
- 高血压(收缩压或舒张压持续高于相应年龄、性别及身高水平的第95百分位点且位于顶点,或如果超过95%,持续>130/80mmHg)一经确定即应开

始药物治疗。[E]

●经适当的生殖辅导,高血压初始治疗药物应考虑ACEI,由于其潜在致畸作用。[E]

●血压控制目标为持续<130/80mmHg,或低于相应年龄、性别和身高水平的第90个百分位点,以较低者为准。[E]

重要的是正确测量血压——孩子气囊袖带大小适当、坐位、放松。高血压确诊的根据是至少不同的3天检查结果均为阳性。相应年龄、性别和身高水平对应的正常血压及恰当确定方法见www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf。

(3) 血脂异常

建议

●筛查

- ◆如果有高胆固醇血症或<55岁发生心血管并发症的家族史,或家族史未知,年龄>2岁儿童糖尿病确诊不久(血糖控制稳定后)即应检查空腹血脂谱。若无上述家族史,首次血脂筛查应在青春期(≥10岁)进行。所有在青春期或青春期以后确诊的糖尿病孩子应在糖尿病确诊不久(血糖控制稳定后)即应检查空腹血脂谱。[E]
- ◆儿童和青少年糖尿病患者,如果血脂异常,建议每年检查血脂1次。如果LDL-C在可接受的风险范围之内(<2.6mmol/l或100mg/dl),应每5年复查1次血脂谱。[E]

●治疗

- ◆初始治疗应当包括血糖控制最佳,以及采取AHA饮食的“步骤2”MNT方法,减少饮食中饱和脂肪的含量。[E]
- ◆MNT和生活方式矫正后,LDL-C>4.1mmol/l(160mg/dl)或LDL-C>3.4mmol/l(130mg/dl)且伴有≥1种CVD风险因素的患者,年龄>10岁后,推荐结合1种他汀类药物治疗。[E]
- ◆治疗目标是LDL-C<2.6mmol/l(100mg/dl)。[E]

儿童1型糖尿病患者早期亚临床^[373-375]及临床^[376]CVD风险高。尽管干预资料缺乏,AHA还是把儿童1型糖尿病归为最高级别的心血管风险,建议其中的LDL-C升高者采取生活方式干预与药物治疗相结合的治疗方法^[377,378]。开始治疗时,采用AHA饮食的“步骤2”,把饱和脂肪限制在总热量的7%,食物胆固醇摄入限制在200mg/天。针对7个月大婴儿进行的随机临床试验表明,这种饮食方式安全,不会影响正常生长发育^[379,380]。

儿童使用他汀类药物的长期安全性及心血管并发症尚不确定。不过,最近研究表明,儿童使用他汀类药物短期安全性与成人相同,可降低

LDL-C, 改善血管内皮功能, 导致颈动脉内膜增厚回归^[381-383]。年龄<10岁儿童使用他汀类药物未经批准, 因此, 这个年龄段的1型糖尿病患者一般不建议使用这类药物。青春期后的女孩, 预防怀孕最重要, 因为他汀类药物属于孕妇类别X。有关详细信息, 请参阅8.2。

(4)视网膜病变

建议

- 年龄≥10岁、病程为3~5年的儿童糖尿病患者应当接受首次眼科检查。[B]
- 建议首次检查后, 通常每年复查1次。若有眼科医生建议, 复查频率可适当降低。[E]

虽然视网膜病变(如蛋白尿)常见于青春期开始以后及糖尿病发病5~10年以后的患者^[384], 但是在青春期前及病程只有1~2年的患者中也有报道。要由专业医生指导患者和家属进行预防和治疗。

(5)乳糜泻

建议

- 1型糖尿病确诊后不久, 儿童就应通过检查组织转谷氨酰胺酶或抗肌内膜抗体及总血清IgA筛查乳糜泻。[E]
- 发育迟缓、体重不增加、体重下降、腹泻、腹胀、腹痛或有吸收不良体征的儿童, 或原因不明的低血糖频繁或血糖控制恶化的儿童, 应检查。[E]
- 抗体阳性儿童应由肠胃科医生用内窥镜检查和活组织检查评价。[E]
- 儿童经活检证实患乳糜泻, 应进食无麸质饮食, 咨询有乳糜泻和糖尿病治疗经验的营养师。[B]

乳糜泻是一种免疫介导的疾病, 1型糖尿病患者的发病率为1~16%, 而常人为0.3~1%^[385,386]。主要症状包括: 腹泻、体重下降或体重不增加、发育迟缓、腹痛、长期疲劳、吸收不良导致的营养不良及其他胃肠问题和不明原因的低血糖或血糖不稳定。

腹腔疾病筛查包括检查组织转谷氨酰胺酶或抗肌内膜抗体, 血清抗体呈阳性的儿童进行小肠活检。一个包括患或不患1型糖尿病儿童的小型研究表明, 抗体阳性但活检阴性儿童与活检阳性及活检阴性、受益于无麸质饮食、恶化于正常饮食的临床意义相同^[387]。由于这个项目小, 1型糖尿病儿童已经需要遵循审慎的饮食, 所以很难支持未经活检诊断之前采取无麸质饮食的建议, 尤其是无症状儿童。有1型糖尿病和腹腔疾病症状的儿童, 无麸质饮食减轻症状和低血糖发生率^[388]。

(6)甲状腺功能减退症

建议

- 一经确诊, 1型糖尿病患儿应进行甲状腺过氧化物酶和甲状腺球蛋白抗体筛查。[E]

- 一经确诊, 代谢控制稳定后, 应检查促甲状腺激素。如果正常, 或出现甲状腺功能不全、甲状腺巨大或不正常增长症状, 应每1~2年复查。[E]

与糖尿病相关的自身免疫性疾病最常见的是自身免疫性甲状腺疾病, 1型糖尿病患者发病率为17~30%^[389]。约1/4的1型糖尿病儿童确诊时检查到甲状腺自身抗体^[390], 甲状腺自身抗体的出现是甲状腺功能不全的前兆, 常见的是甲状腺功能减退, 而甲状腺功能亢进不太常见^[391]。亚临床甲状腺功能减退可能与低血糖症状风险增加相关^[392], 同时与线性发育不良相关^[393]。甲状腺功能亢进改变糖代谢, 可能导致代谢控制恶化。

8.1.1.3 自我管理

不管治疗方法有多好, 只有家庭和/或患者才能很好地贯彻执行。家庭参与仍然是童年至青少年期间糖尿病最佳医护的重要组成部分, 因此, 儿童和青少年医务工作者必须具有对行为、情感和心理等干扰因素评估的能力, 与患者及其家庭一道解决问题和/或适当调整治疗目标。

8.1.1.4 学校和日托

由于儿童和青少年大部分时间在学校度过, 因此, 与学校或日托人员密切沟通和合作对糖尿病最佳医护、安全和学习机会最大化是必不可少的。详见本协会“学校和日托情况下的糖尿病医护”^[394]。

8.1.1.5 儿童转型到成人的医疗

建议

- 由于青少年刚成长到成年, 医疗保健机构和家庭必须认识到他们的许多弱点[B]并且在青春期开始阶段到中期、转型前至少1年, 为发育中的青少年做好准备。[E]
- 儿科医生和成人医疗保健机构应为青少年和刚成年提供帮助, 协助联系资源。[B]

整个童年和青春期的糖尿病医护和严密监管逐渐从父母和其他老一辈人转移, 然而, 从儿科转变到成人医疗保健机构往往非常突然, 因年纪较大的青少年进入了下一个发展阶段, 简称为刚成年^[395,397], 为青少年糖尿病的关键时期。在此人生重大转型期, 青年开始离开父母家中, 而且必须为自己的糖尿病医护负起更全面的责任, 包括自我管理、医疗预约等许多方面, 而且, 一旦他们不再由其父母的医疗保险覆盖, 还要担负医疗费用^[396,397]。除了健康保健失误, 这段时间也是血糖控制恶化, 急性并发症、心理和情感行为问题增加, 慢性并发症出现的时期^[396-399]。

目前的科学证据有限,但很明显,对所有青年从儿科无缝转型到成人治疗,应早期和持续地给予关注,全面和协调规划^[336,337]。

对此期间所面临的挑战应全面讨论,包括本协会立场声明“刚成年的糖尿病医护:从儿科到成人医疗系统的糖尿病医护建议”中的具体建议^[397]。

国家糖尿病教育计划(NDEP)已提供方便这个转型过程的材料(<http://ndep.nih.gov/transitions/>)。

8.1.2 2型糖尿病

青少年2型糖尿病发病率不断增加,特别是少数种族人口^[28]。由于儿童的超重率不断上升,相当数量有2型糖尿病特征的患者(包括肥胖和黑棘皮症)会出现自身抗原和酮症,因此,青少年1型和2型糖尿病有时难以区分。但是,在诊断时区分1型和2型很关键,因两种诊断之间的治疗方案、教育途径和饮食辅导显著不同。

在诊断时,2型糖尿病已存在显著的合并症发病率^[400],建议此时,进行血压、空腹血脂谱、微量白蛋白尿和散瞳检查。此后,青年2型糖尿病按照与1型相似的指南和建议进行高血压、血脂异常、蛋白尿和视网膜病变筛查和治疗。可能需要解决的其他问题包括多囊卵巢病和与儿童肥胖相关的各种合并症,例如睡眠呼吸暂停、脂肪肝、骨科并发症和心理问题。本协会“儿童和青年2型糖尿病共识声明”^[30]提供了青年2型糖尿病及其合并症的预防、筛查和治疗指导。

8.1.3 单基因糖尿病综合征

糖尿病单基因形式(新生儿糖尿病或青年人成年发病型糖尿病)代表了小部分儿童糖尿病(<5%),但商业基因检查的出现使基因诊断成为现实,频率越来越高。重要的是确诊糖尿病的单基因形式是哪一种,因为这些糖尿病儿童可能会被误诊为1型或2型,造成采取非最优治疗方案,延误其他家庭成员诊断。

单基因糖尿病的诊断应考虑以下情况:降生头6个月内确诊糖尿病;出现于存在有力糖尿病家族史但无2型糖尿病典型特征(非肥胖、低风险族群)的孩子中;存在于轻度空腹高血糖(5.5~8.5mmol/l或100~150mg/dl),特别是年幼且非肥胖的孩子中;存在于糖尿病但自身抗原阴性且无肥胖体征或胰岛素抵抗的孩子中。一项最近的国际共识文件进一步详细讨论了儿童糖尿病单基因形式的诊断和治疗^[401]。

8.2 孕前保健

建议

- 糖尿病患者孕前A1C应尽可能接近正常(<7%)。[B]
- 从青春期开始,所有打算生孩子的女性应将孕前咨询纳入日常糖尿病门诊。[C]
- 打算怀孕的糖尿病女性如果有指征,应对糖尿病视网膜病变、肾病、神经病变和CVD进行评估和治疗。[B]
- 他汀类、ACEI类、ARB类和大多数非胰岛素治疗药物等常用来治疗糖尿病及其并发症,在怀孕期间可能禁用或不推荐,使用此类药物的女性应在受孕前进行评估。[E]
- 由于许多怀孕是计划外的,对于打算生孩子的女性,应考虑妊娠期禁用药物的潜在风险和利益,对使用这种药物的女性进行相应辅导。[E]

母亲为1型和2型糖尿病患者的婴儿先天畸形的发生率和死亡率很高。一些观察研究表明,妊娠6~8周,按妊娠头3个月的A1C定义,随母亲高血糖增加,畸形风险不断增加。没有A1C临界值,低于它风险就完全消失。然而,畸形率比非糖尿病妊娠高1~2%,似乎只限于头3个月A1C比非糖尿病妊娠女性正常范围>1%的妊娠。

糖尿病孕前医护降低先天畸形的风险。五项非随机研究比较了参加孕前糖尿病医护项目和怀孕后启动强化糖尿病治疗女性之间的主要婴儿畸形率。孕前糖尿病医护项目是多学科的,旨在培养糖尿病患者饮食、强化胰岛素疗法和SMBG的自我管理,目标设定为达到正常血糖。受孕前,>80%达到正常A1C。在所有五个项目中,参加孕前医护的(婴儿的1.0~1.7%)比未参加的(婴儿的1.4~10.9%)主要先天畸形发生率低很多^[94]。这些研究的局限之一是参加孕前医护的是自选的,而非随机的,因此,充分改善的糖尿病医护令畸形率降低,不可能得到肯定。然而,细心的孕前糖尿病医护可减少或预防畸形,有证据支持。

计划怀孕极大地促进了孕前糖尿病医护。不幸的是,近2/3糖尿病女性是计划外怀孕,导致糖尿病母亲的婴儿畸形持续增长。为尽量减少毁灭性畸形的发生,所有打算要孩子的糖尿病女性,从青春期开始或从糖尿病诊断开始就应当:①进行无计划妊娠和代谢控制不佳与畸形风险有关的教育;②除非代谢控制良好并计划怀孕,应在任何时候采取有效避孕措施。

考虑怀孕的女性,孕前孕中需由有糖尿病治疗经验的多学科团队经常观察。孕前医护的目标是:①使患者参与并配合糖尿病医疗,②在没有过多低血糖的情况下,尽可能达到最低A1C,③在血糖稳定达标以前采取有效避孕措施,④确诊、评价并

治疗糖尿病长期并发症，例如视网膜病变、肾病、神经病变、高血压及CHD^[94]。

在糖尿病患者常用药物中，很多在妊娠期间相对或绝对禁用。他汀和ACEI类属于X类(妊娠禁用)，应在怀孕前中止^[402]。ARB类在妊娠头3个月属于C类(风险不能排除)，在妊娠后期属于D类(风险证据肯定)，孕前通常停药。由于许多怀孕是计划外的，医护人员对任何打算怀孕女性的医护，应考虑禁忌药物的孕期潜在风险和收益。使用他汀或ACEI类药物的女性需不断进行计划生育咨询。口服降糖药物中，二甲双胍和阿卡波糖属于B类(无人类风险证据)，其他属于C类。孕前一定要对口服抗糖尿病药物的潜在风险和收益仔细权衡，认识到确认这些药物在妊娠期间安全的资料不足。

对于孕前医护的更多讨论请参阅本协会关于“已有糖尿病和妊娠”的共识声明^[94]和关于这类对象的立场声明^[403]。

8.3 老年人

建议

- 身体和认知功能良好、预期寿命较长的老年糖尿病患者应采取与年轻成人糖尿病患者相同的治疗目标。[E]
- 不符合上述标准的老年人血糖控制目标可适当放宽，采用个性化标准，但所有患者应避免高血糖引发的症状或急性高血糖并发症的风险。[E]
- 考虑受益时间表和患者个性化的情况下，老年人其他心血管风险因素应加以治疗。几乎所有老年人都应治疗高血压，血脂和阿司匹林治疗可能有益于那些预期寿命至少等于一级或二级预防试验时间表的患者。[E]
- 老年人糖尿病并发症筛查应个性化，但要特别注意引发功能障碍的并发症。[E]

糖尿病是老龄化社会的一个重要健康问题，>65岁老年人的糖尿病发病率至少为20%，在未来几十年，预计这一数值将快速增长。老年糖尿病患者过早死亡、功能障碍及高血压、CHD、中风等共存疾病的发病率明显高于没有糖尿病的。此外，老年糖尿病患者多重用药、抑郁、认知功能障碍、小便失禁、跌倒、持续性疼痛等多种老年病综合征的风险比其他老年人更大。

美国老年病协会《改善老年糖尿病患者医护的指引》^[404]影响了下面的讨论和建议。老年糖尿病的复杂在于患者临床和功能的种类混合。有些糖尿病病程较长，并有明显的并发症，另外一些新确诊的，已有多年未确诊的糖尿病及其并发症或并发症较少。一些患者身体虚弱，同时伴其他潜在慢性疾

病及重要的糖尿病相关合并症，身体或认知功能减退。而其他一些患者合并症很少，身体状况较好。这些人的预期寿命高度可变，往往长于临床医生认知的。在设置治疗目标和区分优先次序时，医务工作者必须考虑到这种种类混合。

很少有长期研究证明老年糖尿病患者强化血糖、血压、血脂控制的好处。预期寿命足以获得长期糖尿病强化治疗好处的患者和身体状况较好的患者，具有良好认知功能，愿意接受、执行提供的必要教育和技能，愿意使用年轻成人糖尿病目标治疗。

对于并发症严重、合并症限制寿命及身体或认知功能实质障碍的患者，有理由设置不太加强的血糖指标。这些患者不太可能受益于降低微血管并发症风险，更可能遭受低血糖带来的严重负面影响。不过，血糖控制不良的患者可能容易遭受脱水、伤口愈合不良、高血糖高渗性昏迷等糖尿病急性并发症，最低血糖目标应避免这些后果。

虽然老年糖尿病患者控制高血糖很重要，不过，发病率和死亡率的大幅降低可能源于对其他心血管风险因素的控制，而非仅是从紧控制血糖。有力的临床试验证据表明了老年糖尿病患者控制高血压的价值^[405,406]。虽然降脂和阿司匹林治疗的一级和二级预防好处适用于那些预期寿命等于或超过临床试验观察时间表的老年人，但证据较少。

老年糖尿病患者用药及药物监测应当特别谨慎。因肾功能不全或重度心衰，常禁用二甲双胍。TZD类可导致液体潴留，进而加剧或导致心衰，禁用于CHF(纽约心脏协会心功能III级和IV级)患者，有较低级别CHF及其风险的患者应非常谨慎使用。磺脲类、其他胰岛素促分泌剂及胰岛素可引起低血糖。使用胰岛素要求患者及其护理人员具有良好视力、运动神经功能和认知能力。药物应从最低剂量开始，并逐渐加量，以指标均达到或不出现副作用为限。

老年糖尿病患者筛查糖尿病并发症应个性化。要特别注意那些进展较快和/或损害功能状况的并发症，例如视觉和下肢并发症。

8.4 囊性纤维化相关的糖尿病(CFRD)

建议

- 囊肿性纤维化但未患CFRD的患者从10岁开始就应每年进行OGTT筛查CFRD[**B**]。不推荐使用A1C筛查CFRD。[**B**]
- 在健康稳定时期，按照通常的诊断标准，可诊断出囊肿性纤维化患者CFRD。[**E**]
- CFRD患者应该用胰岛素治疗，以达到个性化的

血糖控制目标。[A]

- 建议CFRD确诊的5年后开始每年监测糖尿病并发症。[E]

CFRD是囊性纤维化患者最常见的合并症，青少年发病率约20%、成人40~50%。这类人群增加糖尿病诊断与更差的营养状况、更严重的炎症性肺病和源自呼吸衰竭的更大死亡率相关。胰岛群的部分纤维变性破坏导致胰岛素不足，是CFRD的主要缺陷。基因决定的剩余β细胞功能和与感染和炎症相关的胰岛素抵抗也可发挥作用。鼓舞人心的新资料表明，早期发现和积极的胰岛素治疗已经缩小了囊性纤维化患者和无糖尿病之间的死亡率差距，并消除了死亡率的性别差异^[407]。

CFRD的临床治疗建议见本协会的立场声明^[408]。

9 特殊环境的糖尿病医护

9.1 医院

建议

- 所有住院治疗的糖尿病患者都应建立详细的病例档案。[E]
- 所有糖尿病患者都应监测血糖，供医务人员参考。[E]
- 血糖目标为：
 - ◆ 危重患者：持续高血糖 $\geq 10\text{mmol/l}$ (180mg/dl)开始胰岛素治疗。胰岛素治疗一旦启动，建议大多数危重患者的血糖范围7.8~10mmol/l(140~180mg/dl)。[A]
 - ◆ 个别患者适于更严格的目标，例如6.1~7.8mmol/l(110~140mg/dl)，只要能实现且无显著低血糖。[C]
 - ◆ 危重患者静注胰岛素的功效和安全性已被证明，可在不增加严重低血糖风险的情况下，使血糖达到理想范围。[E]
 - ◆ 非危重患者：尚无具体血糖目标的明确证据。如果胰岛素治疗，餐前血糖目标一般应 $< 7.8\text{mmol/l}$ (140mg/dl)，随机血糖 $< 10.0\text{mmol/l}$ (180mg/dl)，这些目标可安全实现。以前控制严格、血糖稳定的患者，可能适用更严格的目标，严重合并症的可能适于较宽松的目标。[E]
- 非危重患者实现和维持血糖控制的首选方法是按时皮下注射胰岛素，包括基础、餐时及其剂量比例。[C]
- 所有未知是否患有糖尿病的患者，如果采用可致高血糖的疗法，包括：使用大剂量糖皮质激素、开始肠内或肠外营养、使用奥曲肽(生长抑素)或免疫抑制剂，应开始监测血糖[B]。如果检查到持续性高血糖，有必要治疗。这类患者的血糖控制目标与糖尿病患者相同。[E]
- 各医院应建立低血糖治疗预案，为每名患者做好低血糖治疗准备，监控院内低血糖。[E]
- 所有糖尿病患者住院，如果没有既往2~3个月的检查结果，应检查A1C。[E]
- 住院时高血糖患者未诊断为糖尿病，出院时应提供合理的后续检查和医护方案。[E]

已知糖尿病、以前未确诊的糖尿病或医院相关的高血糖[FPG $\geq 7.0\text{mmol/l}$ (126mg/dl)或随机血糖 $\geq 11.1\text{mmol/l}$ (200mg/dl)，住院治疗期间发生、出院后恢复正常的]在医院能出现高血糖。本协会技术回顾^[409]对医院高血糖进行了广泛审查。美国临床内分泌学家协会和本协会的一个更新共识声明^[410]构成本节讨论和指引的基础。

与提示入院的疾病相比，高血糖治疗常常被认为是次要的^[409]。然而，目前大量文献支持，为临床结果的可能改善，住院时进行目标明确的血糖控制。住院时高血糖可能源于应激，1型、2型或其他形式糖尿病的代偿失调，和/或，医源性疾病(可能是由于拒用抗高血糖药物、使用糖皮质激素或血管升压类等引发高血糖药物)。

大量观测证据显示了住院患者(±糖尿病)高血糖的不良后果。队列研究，以及一些早期的随机对照试验表明，高血糖强化治疗改善住院结果^[409,411,412]。总的来说，这些研究在患者群、血糖指标和胰岛素方案、营养支持的提供和接受胰岛素患者的比例等方面各种各样，使比较的意义受到限制。最近试验无法显示危重患者强化血糖控制死亡率显著改善^[413,414]，甚至显示出死亡风险增加。此外，这些近期的随机对照试验突出了这种努力造成的严重低血糖风险^[413-418]。

迄今为止最大的研究，NICE-SUGAR——一项多中心、多国随机对照试验，6104名危重患者参与，近全部需要机械通气，比较了强化血糖控制[目标4.5~6.0mmol/l(81~108mg/dl)，达到的血糖平均6.4mmol/l(115mg/dl)]和常规血糖控制[目标8.0~10.0mmol/l(144~180mg/dl)，达到的血糖平均8.0mmol/l(144mg/dl)]的效果^[415]。外科和内科患者的强化组对比常规组，第9天的死亡率明显较高，如同心血管引发的死亡率更常见于强化组。强化治疗组也较常见严重低血糖(6.8%对0.5%； $P<0.001$)。紧密对照组死亡率上升的确切原因未知。这项研究的结果与2001年著名的单中心研究形成强烈对比，后者报道，血糖治疗目标4.4~6.1mmol/l(80~110mg/dl)的危重手术患

者,重症病房(ICU)死亡率相对减少42%^[411]。重要的是,NICE-SUGAR对照组有相当良好的血糖治疗,平均血糖维持在8.0mmol/l(144mg/dl),只比强化治疗患者高1.6mmol/l(29mg/dl)。因此,本研究的结果并不否定ICU血糖控制是重要的观点。但是,他们强烈建议,目标血糖值<7.8mmol/l(140mg/dl)是没有必要的,而<6.1mmol/l(110mg/dl)的高度严格目标,实际上是危险的。

在最近的26个试验($n=13567$)荟萃分析中,包括NICE-SUGAR的数据,强化胰岛素疗法与常规治疗的合并死亡RR=0.93,95%CI: 0.83~1.04^[418]。这些试验的大约一半报告了低血糖,强化治疗的合并RR=6.0,95%CI: 4.5~8.0。ICU特殊环境影响了调查结果,外科ICU患者显示了强化胰岛素疗法的好处(RR=0.63,95%CI: 0.44~0.91),而其他内科和“混合”危重医疗环境则没有。总体而言,在危重患者中强化胰岛素疗法,虽然外科ICU患者表明了死亡率的可能好处,但是增加了低血糖风险,没有产生死亡率的整体好处。

9.1.1 住院患者的血糖指标

9.1.1.1 院内血糖异常的定义

高血糖定义为任一血糖>7.8mmol/l(140mg/dl)。住院患者血糖明显且持续高于这个水平,可能需要治疗。A1C>6.5%表明住院前患有糖尿病^[419]。低血糖定义为任一血糖<3.9mmol/l(70mg/dl)。这是门诊的标准定义,和反调节激素开始释放的临界值相关。住院患者重症低血糖的定义为<2.2mmol/l(40mg/dl),虽然这比正常人认知功能损害开始的水平低约2.8mmol/l(50mg/dl)^[420]。如同高血糖,患者低血糖也与短期和长期不良结果相关。尽早识别和治疗轻度至中度低血糖(2.2~3.8mmol/l或40~69mg/dl)可防止恶化为更严重的低血糖发作,这种发作可能产生不良后遗症^[410]。

9.1.1.2 危重患者

根据现有证据的权重,对于大部分ICU危重患者,应注射胰岛素控制血糖,启动临界值 ≤ 10.0 mmol/l(180mg/dl)。一旦开始静注胰岛素,葡萄糖应维持在7.8~10.0mmol/l(140~180mg/dl)。这个范围的下限可能实现更大的利益。尽管缺乏有力证据,有些患者可能适于更低的血糖指标,然而,不建议<6.1mmol/l(110mg/dl)。强烈建议,使用安全性和有效性经过证明的、低血糖发生率低的胰岛素输注方案^[410]。

9.1.1.3 非危重患者

由于没有前瞻性随机对照试验资料证明非危重患者的特殊血糖指标,建议是根据临床经验和判断作出的。对于大多数胰岛素治疗的非危重患者,只要可安

全实现,餐前血糖指标一般应<7.8mmol/l(140mg/dl),随机血糖水平<10.0mmol/l(180mg/dl)。如果血糖<5.6mmol/l(100mg/dl),为避免低血糖,应考虑重新评估胰岛素治疗方案。除非发作很容易用其他因素(例如漏餐等)解释,血糖<3.9mmol/l(70mg/dl)时,需要修改方案。有一些证据表明,在急诊室系统地关注高血糖可更好地控制随后住院的医院血糖^[421]。

严格控制血糖的成功史,偶见于门诊患者,他们在临床上可保持葡萄糖范围稳定低于上述截点。相反,身患绝症或有严重合并症的患者,以及处于血糖监测次数频繁或密切护理监督不可行的医疗环境下的患者,更高的葡萄糖范围可接受。

结合不断进行患者临床状态评估(包括葡萄糖测量值轨迹、疾病严重程度、营养状况或类固醇、奥曲肽等可影响血糖值的同时使用的药物)的临床判断必须纳入到胰岛素剂量逐日决定之中^[410]。

9.1.2 住院患者的抗高血糖药物

住院时胰岛素治疗是多数临床状态下控制血糖的首选方法^[410]。在ICU,静注是胰岛素注射的首选路径。当患者由静注转为皮下,应采取预防措施防止高血糖^[422,423]。危症监护病房之外,首选方法是按时皮下注射胰岛素,包括基础、餐时和剂量比例校正(补充)。大多数患者长期采用按比例增减胰岛素(SSD)治疗作为唯一的方案是无效的,低血糖和高血糖风险同时增加,最近被证明与2型糖尿病患者普外手术不良结果有关^[424]。SSI对1型糖尿病有潜在风险^[410]。最近有几种出版物和回顾文献,对肠外营养^[425]、肠管喂食、大剂量糖皮质激素治疗等特殊临床状况下使用胰岛素治疗,提供了胰岛素制剂、治疗方案和临床指导,可供读者参考^[410]。

住院时,口服药物和GLP-1类似物、普兰林肽等非胰岛素注射疗法的安全性和有效性尚无资料,普遍认为,这些药物对急性疾病合并高血糖的治疗作用有限。预计可定时进食的某些状况稳定的患者,这些药物可能会继续,而一旦临床稳定有出院可能,这些药物可启动或重启。使用二甲双胍需特别谨慎,由于住院期间发生禁忌症的可能,例如肾功能不全、血流动力学状态不稳定或需进行使用放射对比染色的影像检查。

9.1.3 低血糖预防

在医院里,存在其他多种低血糖风险因素。营养状况改变、心衰、肾脏或肝脏疾病、恶性肿瘤、感染或败血症,有或无糖尿病的患者可能遇到低血糖。其他医源性低血糖的触发情况包括皮质类固醇突然减量、患者报告症状的能力改变、进食减少、

呕吐、禁食、餐时短效或速效胰岛素的时间不当、静脉葡萄糖注射速度降低和肠内喂食或肠外营养意外中断。

除了许多住院低血糖发作的可预防本质，习惯上，护理方案比预防更可能用于低血糖治疗。跟踪这类发作、分析其原因对改进质量是重要的^[410]。

9.1.4 医院糖尿病医护工作者

住院的糖尿病治疗需要基层医护人员、内分泌科医生、重症护理人员或卫生设施管理人员的有效支持和/或提供。受过适当训练的专家或专业团队的参与可能减少住院时间、改善血糖控制和成果^[410]。糖尿病医护中，用标准化次序集合工具排定胰岛素的时间和校正剂量，可能减少对按比例增减管理的依赖。医院如果遵守“健康信息科技法案”中电子健康档案“有意义运用”强制性条款，应作出努力，确保将结构性胰岛素次序集合的所有部件都纳入电子胰岛素次序集合^[426,427]。

建立医院途径需团队方法。为了实现血糖指标，改善住院结果，医院需多学科支持，以改进胰岛素治疗方案，使其有效、安全^[428]。

9.1.5 入院时的自我管理

入院时糖尿病自我管理适于有如下资格的成人患者：意识稳定，每天胰岛素需求相当稳定，在家成功进行糖尿病自我管理，身体功能能够应付成功自我管理胰岛素和执行SMBG的需要，经口进食足够，精通碳水化合物计算、每日多次胰岛素注射或胰岛素泵治疗的使用、生病日管理。患者和医生、护理人员必须对患者自我管理适于入院疾病取得一致。

CSII门诊治疗患者可作为入院时糖尿病自我管理的候选人，只要其精神和身体能力适合^[410]。医院的措施和步骤应划定CSII治疗的住院准则。有CSII疗法专业知识的医院人员是必不可少的。重要的是，护理人员定期(至少每天)记录基础输注率和基础输注量。

9.1.6 入院时的MNT

MNT的目标是优化控制血糖、提供足够的热量满足代谢需求、建立后续护理的出院方案^[409,429]。本协会不认可任何一个膳食方案或大量营养素指定比例，“食谱”一词不应再使用。目前的营养建议的意见是根据治疗目标、生理参数和药物使用情况个性化进行。为便于餐时胰岛素剂量与碳水化合物摄入量匹配，很多医院首选持续的碳水化合物膳食方案^[430]。由于医院营养问题的复杂性，因此需谙熟MNT的注册营养师参与。营养师负责对患者的

临床状况、饮食及生活习惯等方面的信息进行整合，负责为制订一个现实营养方案确定治疗目标^[431,432]。

9.1.7 床边血糖监测

床边POC监测血糖用来指导胰岛素剂量。肠营养患者，葡萄糖监测时间应与碳水化合物摄入量匹配，非肠营养患者，每4~6小时进行葡萄糖监测^[433,434]。胰岛素静注患者需每30分钟~每2小时检查1次血糖。

为降低血液携带疾病的传播风险，应建立血糖监测安全标准，禁止共用指尖采血器、刺血针和针头。共用采血器和共用注射器、针头的风险本质相同^[435]。

必须考虑到使用POC仪器测量血糖的精度局限。虽然FDA允许血糖仪误差为 $\pm 20\%$ ，可这些标准的适当性问题已经提出^[388]。血浆和全血的葡萄糖检查差异显著，术语往往交替使用，引起误解。大多数商品毛细血管血糖仪以约1.12的校正系数报告“校正血浆”值^[436]。

存在血红蛋白浓度低或高、灌注不足和干扰物质，特别是麦芽糖(就像免疫球蛋白所包含的)的患者，已观察到毛细血管、静脉和动脉血浆样本之间的显著差异^[437]。几种POC仪器的分析变异性已有报道^[438]。越来越多的新一代POC血糖仪校正血细胞比容变化和干扰物质。任何与患者状态不相关的葡萄糖结果应通过血浆葡萄糖传统实验室抽样得到确认。FDA已经越来越关注医院使用POC血糖仪，目前正在审查使用的相关事项。

9.1.8 出院方案和DSME

从紧急医护过渡，不仅是糖尿病患者或新发高血糖患者，对所有患者都是高危时期。虽有大量文献涉及从医院内安全过渡，但很少有针对糖尿病的^[439]。重要的是要记住，糖尿病出院方案不是孤立的，是出院整体方案的一部分。因此，出院方案在入院时开始，并随预期的患者需求改变更新。

住院患者出院后会进入不同的环境，包括家庭(\pm 巡视护士服务)、辅助生活、康复或专业护理设施。后两项一般配备卫生专业人员，因此糖尿病出院方案将受限于医疗沟通和饮食结构。对于出院需辅助生活或回家的患者，最优方案需要考虑糖尿病类型和严重程度、患者病情对血糖的影响以及患者的能力和愿望。应确保顺利过渡到门诊。医疗保健研究与品质局建议最低限度的出院方案包括：

● 用药协调一致：患者药物必须交叉核对，确保没有停止长期药物，确保新处方安全。

- 只要有可能，出院时或出院前，患者及家人应配药和复查新添或变更的药物。
- 结构化出院沟通：医疗改变、待查项目、随访需要等信息，出院后必须尽快准确及时传达给门诊医生。
- 出院后尽快将出院总结交付给基层医生
- 出院之前，住院团队的门诊医疗定期跟踪加强了定期预约。理想情况下，住院医疗机构或患者协调人员/出院方案制订者将安排包括基层医护人员、内分泌科医生和糖尿病教育工作者等相应专业人员进行随访^[99]。

对住院患者进行DSME是一项具有挑战性的任务。患者生病、住院治疗与诊断的压力增大、环境都不利于学习。理想的情况下，糖尿病患者应在利于学习的时间和地点接受教育，例如糖尿病教育项目认可的门诊。对于住院患者通常进行糖尿病“生存技能”教育。为在家中安全护理，患者和/或家庭成员应获得足够的信息和培训。新确诊为糖尿病或新近使用胰岛素和/或血糖监测的患者，出院之前需进行指导。病危源自糖尿病管理或家里照顾不周而入院的患者，应进行住院后预防发作的教育。家庭保健医疗安排或转诊糖尿病教育计划门诊的需求评估应该是所有患者出院方案的一部分。

出院前，建议对以下几个方面的知识进行审查和处理：

- 确定出院后提供糖尿病医护的医疗保健机构
- 对糖尿病诊断、SMBG和家庭血糖指标意义的了解程度
- 高血糖和低血糖的定义、确认、治疗和预防
- 保持饮食模式的信息
- 何时及如何使用降糖药物，包括胰岛素(胰岛素治疗)
- 生病时的管理
- 针头和注射器的正确使用和处置

重要的是，为避免医护中断的潜在风险，出院时向患者提供适当阶段的医疗器械、药品、用品以及药方，应包括：

- 胰岛素(瓶装或笔装)(如果需要)
- 注射器或针头(如果需要)
- 口服药物(如果需要)
- 血糖仪和试纸
- 采血针和采血器
- 尿酮试纸(1型)
- 胰高血糖素救急药剂盒(胰岛素治疗)
- 医疗警报软件/报警器

更多的糖尿病教育可安排在社区。建议出院1

个月内，对所有医院高血糖患者，基层医护人员、内分泌科医生和糖尿病教育工作者进行门诊随访。直接向门诊医生传达明确信息，或通过医院的出院资料有利于安全过渡到门诊医疗。提供有关高血糖起因和相关并发症、合并症以及治疗建议等原因或方案信息，可协助门诊医生承担后续治疗。

9.2 糖尿病和就业

任何糖尿病患者，无论是胰岛素治疗还是非胰岛素治疗，除非不合格就有就业资格。就业决定不该建立在对糖尿病结果的概括或成见之上。当某项工作对糖尿病患者的健康产生问题时，由具有治疗糖尿病专门知识的医疗保健专家进行个性化的评估。见本协会“糖尿病和就业”的立场声明^[440]。

9.3 糖尿病和驾驶

美国和其他地方的很大比例糖尿病患者，为个人或就业目的，寻求驾驶执照。糖尿病是否以及在何种程度上可能是驾驶能力认定和资格许可的相关因素，争论相当多。

州和联邦司法管辖区设定了种类繁多的许可要求，可能会致失业或牌照的限制，糖尿病患者要服从。存在可致明显意识障碍或认知缺损的疾病，可能需评估司机是否适宜驾驶。对于糖尿病，这通常出现于驾驶时的低血糖发作，即使没有发生车祸。

流行病学和模拟器的数据表明，胰岛素治疗的糖尿病患者机动车事故风险小幅增加，主要是因低血糖和低血糖觉察下降。这种增加($RR=1.12\sim 1.19$)比十几岁的男司机($RR=42$)、夜间驾驶($RR=142$)、农村与市区道路驾驶比($RR=9.2$)、阻塞性睡眠呼吸暂停($RR=2.4$)等相关的风险低得多，而这些都可获得无限制驾照。

本协会“糖尿病和驾驶”立场声明^[441]建议，如果考虑限制执照颁发，反对根据糖尿病诊断完全限制，并敦促由糖尿病健康医护知识渊博的专家进行个别评估。开车或严重低血糖的患者应评估低血糖觉察下降、低血糖发作。视网膜病变或周围神经病变患者需要评估确定这些并发症是否干扰机动车驾驶。医护专业人员应认识到糖尿病驾驶的潜在风险，并劝告患者驾车时检测和避免低血糖。

9.4 惩戒机构的糖尿病管理

惩戒机构的糖尿病患者应该得到符合国家标准的医护。据估计，近80000名惩戒人员患糖尿病，惩戒机构应有管理糖尿病和糖尿病医护所中医疗和培训惩戒人员的书面政策和程序。更多讨论见本协会“惩戒机构的糖尿病管理”的立场声明^[442]。

10 改善糖尿病医护的措施

建议

- 医护应与长期照护模式(CCM)内容一致,以确保准备主动实践的团队和熟悉响应的患者之间产生互动。[A]
- 可行时,保健系统应支持基于团队的医护、社区参与、患者注册和嵌入式决策支持工具,以满足患者的需求[B]。
- 治疗决定应及时并根据基于证据的指南,依据每个患者的偏好、预后和合并症量身定制。[B]
- 应采用以患者为中心的沟通形式,结合患者偏好,评估识字和计算水平,并处理医护文化障碍。[B]

过去10年来,无论是基层医护机构还是内分泌科,达到A1C、血压和LDL-C建议标准的糖尿病患者比例稳步增加。根据NHANES数据,全国平均A1C已由1999~2000年的7.82%下降至2004年的7.18%^[443]。这些糖尿病患者一直伴随着血脂和血压控制的改善,导致晚期微血管并发症大量减少。然而,在一些研究中只有57.1%的确诊成人糖尿病患者达到A1C<7%、只有45.5%血压<130/80mmHg、仅46.5%总胆固醇<5.18mmol/l(200mg/dl),只有12.2%的糖尿病患者实现所有3项治疗目标^[444]。证据还表明,控制风险因素的进度可能放缓^[445]。患复杂并发症、有资金或其他社会困难和/或英语能力有限的某些患者,可能会对基于目标的医护构成特殊的挑战^[446,447]。医生、医疗环境影响的糖尿病医护质量不断变化,甚至落后于患者因素调整,说明糖尿病医护进一步改善的潜力很大。

虽然已实施了许多干预措施,改善了建议标准的执行,但是,医护不理想的一个重要因素是系统沟通,往往是零散的、临床信息量缺乏、服务常常重复、长期医护的协调沟通不佳。CCM已在许多研究中被证明是有效改善糖尿病医护质量的框架^[448]。为慢性疾病患者提供最优医护服务,CCM包括6个核心要素:①传递系统设计:由被动向主动发展,团队协调、计划随访;②自我管理服务;③决策服务:以基于证据的有效医护指南为基础;④临床信息系统:挂号登记,可向医护团队提供特定患者和基于人群的服务;⑤社区资源和政策:发现或开发服务于健康生活方式的资源;⑥卫生系统:创建质量导向的文化。重新厘定诊所工作人员的作用,提升部分患者的自我管理是CCM成功实施的基础^[449]。多学科团队协作最适合向诸如糖尿病等慢性病患者提供此类服务,并协助患者进行适当的自我管理^[148,150,450,451]。

NDEP的在线资源(<http://www.betterdiabetesca.re.nih.gov/>)协助医疗保健专业人员设计和实施更有

效的糖尿病患者医疗保健沟通系统。三个具体目标和参考文献及实现每个目标的切实可行措施,概述如下。

10.1 目标1: 医护团队行为的优化

医护团队应适时优先考虑、适当增强没有达到血压、血脂、血糖有益控制患者的生活方式和/或药物治疗^[452]。为患者设定明确的目标^[453];识别和处理语言、计算或文化上的医护障碍^[454-456];护理过程中融入基于证据的指南和临床信息工具^[457-459];医护管理团队纳入护士、药剂师和其他医护人员^[460-463]等措施,已分别被证实,可优化医生和团队的行为,并因此促进A1C、血压和LDL-C降低。

10.2 目标2: 患者行为变化的服务

成功的糖尿病医护需要实施系统的方法服务于患者行为改变的努力,包括:①健康的生活方式:运动、健康饮食、戒烟、体重管理、有效应对;②自我管理:服药和治疗、适合临床的血压和SMBG;③糖尿病并发症的预防:足部自我监测保健,积极参与足部、眼部和肾脏并发症筛查,免疫接种。高质量的DSME已被证明可改善患者自我管理、满意度和血糖控制^[166,464]。提供持续的DSMS,确保DSME期间取得的成果得以保持^[120,121,137]。在每个需要的课程内容范围,国家DSME标准要求的综合办法包括临床内容和技能、行为措施(目标设定、问题解决)、解决情感问题。

10.3 目标3: 医疗保健系统的改变

最成功的做法是建立医护质量为重点的体制^[465]。已被证明的改变可提升糖尿病医护,包括:基于证据的指导原则作为护理的基础^[466],扩大团队和工作人员的作用^[449,467],重新设计医护步骤^[468,469],使用电子健康记录工具^[470,471],激励和教育患者^[472,473],识别和/或开发和利用支持健康生活方式的社区资源和公共政策^[474]。最近的举措,例如以患者为中心的家庭医疗,表明了通过协调基本医护改善结果的前途,为基于团队的慢性疾病医护提供了新机遇^[475]。报销改变,奖励提供适当和高品质的医护,而不是随访账单^[476],满足个性化医护目标的需要,对改善糖尿病医护提供额外的奖励^[477]。

很显然,最佳的糖尿病管理需要一个有组织的、系统化的方法和专注卫生健康专业工作的配合团队参与,以及当务之急的以患者为中心的高质量医护环境。

参考文献

- 1.American Diabetes Association. *Medical Management of*

- Type 1 Diabetes*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2008
2. American Diabetes Association. *Medical Management of Type 2 Diabetes*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2008
 3. American Diabetes Association. *Intensive Diabetes Management*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2009
 4. Li R, Zhang P, Barker LE, Chowdhury FM, Zhang X. Cost-effectiveness of interventions to prevent and control diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1872–1894
 5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1): S64–S71
 6. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327–1334
 7. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152: 770–777
 8. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. Utility of glycosylated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2832–2835
 9. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med* 2011; 154: 303–309
 10. Nowicka P, Santoro N, Liu H, et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. *Diabetes Care* 2011; 34: 1306–1311
 11. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 562–568
 12. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197
 13. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167
 14. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010; 33: 1665–1673
 15. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycosylated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362: 800–811
 16. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011; 378: 156–167
 17. Kahn R, Alperin P, Eddy D, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010; 375: 1365–1374
 18. Chiu M, Austin PC, Manuel DG, Shah BR, Tu JV. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes Care* 2011; 34: 1741–1748
 19. Sheehy A, Pandhi N, Coursin DB, et al. Minority status and diabetes screening in an ambulatory population. *Diabetes Care* 2011; 34: 1289–1294
 20. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393–403
 21. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343–1350
 22. 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. *Diabetes Care* 1997; 20: 537–544
 23. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51: 2796–2803
 24. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2072–2077
 25. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al.; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105
 26. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289–297
 27. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45–74 years of age. *Diabetes Care* 2005; 28: 307–311
 28. Liese AD, D’Agostino RB Jr, Hamman RF, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2006; 118: 1510–1518
 29. Dabelea D, D’Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Testing the accelerator hypothesis: body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes.

- Diabetes Care* 2006; 29: 290–294
30. American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23: 381–389
 31. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 899–904
 32. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991–2002
 33. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, et al.; International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676–682
 34. O'Sullivan EP, Avalos G, O'Reilly M, Dennedy MC, Gaffney G, Dunne F; Atlantic DIP collaborators. Atlantic Diabetes in Pregnancy (DIP): the prevalence and outcomes of gestational diabetes mellitus using new diagnostic criteria. *Diabetologia* 2011; 54: 1670–1675
 35. Lapolla A, Dalfrà MG, Ragazzi E, De Cata AP, Fedele D. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diabet Med* 2011; 28: 1074–1077
 36. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339–1348
 37. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477–2486
 38. Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 504: screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2011; 118: 751–753
 39. Kim C, Herman WH, Cheung NW, Gunderson EP, Richardson C. Comparison of hemoglobin A1c with fasting plasma glucose and 2-h postchallenge glucose for risk stratification among women with recent gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34: 1949–1951
 40. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862–1868
 41. 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. *Lancet* 2008; 371: 1783–1789
 42. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368: 1673–1679
 43. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009; 374: 1677–1686
 44. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005; 142: 323–332
 45. Herman WH, Edelsrein SL, Ratner RE, et al. *The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for primary prevention of type 2 diabetes mellitus; an intent-to-treat analysis of diabetes prevention*. Presented at 71st Scientific Sessions of the American Diabetes Association, 28 June 2011, San Diego, California
 46. Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, Zhou H, Marrero DG. Translating the Diabetes Prevention Program into the community. The DEPLOY Pilot Study. *Am J Prev Med* 2008; 35: 357–363
 47. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, et al.; American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759
 48. DREAM Trial Investigators. Incidence of diabetes following ramipril or rosiglitazone withdrawal. *Diabetes Care* 2011; 34: 1265–1269
 49. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4774–4779
 50. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R; DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 11–17
 51. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 2005; 28: 1510–1517
 52. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007; 335: 132
 53. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174–1177
 54. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A; Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. Cost effectiveness of self monitoring of blood

- glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008; 336: 1177–1180
55. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48: 436–472
 56. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1464–1476
 57. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1378–1383
 58. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 795–800
 59. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al.; STAR 3 Study Group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 311–320
 60. Slover RH, Welsh JB, Criego A, Weinzimer SA, Willi SM, Wood MA, Tamborlane WV: Effectiveness of sensor-augmented pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes in the STAR 3 study. *Pediatr Diabetes*. 3 July 2011 [Epub ahead of print]
 61. The 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. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986
 62. 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. *BMJ* 2000; 321: 405–412
 63. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1785–1789
 64. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, et al. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 2003; 26: 1158–1163
 65. Al-Ansary L, Farmer A, Hirst J, et al. Point-of-care testing for Hb A1c in the management of diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Clin Chem* 2011; 57: 568–576
 66. Gialamas A, St John A, Laurence CO, Bubner TK; PoCT Management Committee. Point-of-care testing for patients with diabetes, hyperlipidaemia or coagulation disorders in the general practice setting: a systematic review. *Fam Pract* 2010; 27: 17–24
 67. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31: 1473–1478
 68. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002; 25: 275–278
 69. Wilson DM, Kollman; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care* 2008; 31: 381–385
 70. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 381–389
 71. Martin CL, Albers J, Herman WH, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 2006; 29: 340–344
 72. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28: 103–117
 73. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865
 74. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853
 75. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589
 76. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139
 77. Moritz T, Duckworth W, Abraira C. Veterans Affairs diabetes trial—corrections. *N Engl J Med* 2009; 361: 1024–1025
 78. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
 79. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 419–430

80. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al.; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 233–244
81. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559
82. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643–2653
83. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009; 169: 1307–1316
84. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32: 187–192
85. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al.; ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364: 818–828
86. Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Investigators. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glycemic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 983–990
87. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909
88. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, Emanuele N, Kayshap M, Marks J, Mudaliar S, Rao RH, Shah JH, Goldman S, Reda DJ, McCarren M, Abaira C, Duckworth W: Intensive glucose lowering therapy reduces cardiovascular disease events in VADT participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009; 58: 2642–2648
89. Turnbull FM, Abaira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298
90. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 775–778
91. Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, et al. Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation: effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 2002; 106: 1211–1218
92. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 381–386
93. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 2): S251–S260
94. Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008; 31: 1060–1079
95. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 2254–2264
96. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950–955
97. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006; 145: 125–134
98. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.; American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193–203
99. Agency for Healthcare Research and Quality. *Adverse Events after Hospital Discharge* [article online]. Available from <http://psnet.ahrq.gov/primer.aspx?primerID=11>. Accessed 17 August 2010.
100. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al.; American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl 1): S61–S78
101. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 746
102. Franz MJ, Monk A, Barry B, et al. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes

- mellitus: a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 1009–1017
103. Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristán ML, Nathan DM. Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in rural Costa Rica. *Diabetes Care* 2003; 26: 24–29
 104. Lemon CC, Lacey K, Lohse B, Hubacher DO, Klawitter B, Palta M. Outcomes monitoring of health, behavior, and quality of life after nutrition intervention in adults with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 1805–1815
 105. Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L. Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus: results from a randomized controlled trial. *Prev Med* 2002; 34: 252–259
 106. Wilson C, Brown T, Acton K, Gilliland S. Effects of clinical nutrition education and educator discipline on glycemic control outcomes in the Indian health service. *Diabetes Care* 2003; 26: 2500–2504
 107. Graber AL, Elasy TA, Quinn D, Wolff K, Brown A. Improving glycemic control in adults with diabetes mellitus: shared responsibility in primary care practices. *South Med J* 2002; 95: 684–690
 108. Gaetke LM, Stuart MA, Truszczynska H. A single nutrition counseling session with a registered dietitian improves short-term clinical outcomes for rural Kentucky patients with chronic diseases. *J Am Diet Assoc* 2006; 106: 109–112
 109. Van Horn L, McCain M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 287–331
 110. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al.; DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117–1124
 111. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, et al. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 1755–1767
 112. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2082–2090
 113. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140: 778–785
 114. 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. *Ann Intern Med* 2010; 153: 147–157
 115. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359: 229–241
 116. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 285–293
 117. Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Long-term effectiveness of weight-loss interventions in adults with pre-diabetes: a review. *Am J Prev Med* 2005; 28: 126–139
 118. Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Ibarrola-Jurado N, Basora J, Estruch R, Covas MI, Corella D, Aros F, Ruiz-Gutierrez V, Ros E: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus Nutrition Intervention Randomized Trial. *Diabetes Care* 2010; 34: 14–9
 119. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Willett WC, Hu FB. Sugar-sweetened beverages and risk of metabolic syndrome and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 2477–2483
 120. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al.; American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004; 27: 2067–2073
 121. Norris SL, Zhang X, Avenell A, et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1395–1404
 122. Wolf AM, Conaway MR, Crowther JQ, et al.; Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) Study. Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes: Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1570–1576
 123. Manning RM, Jung RT, Leese GP, Newton RW. The comparison of four weight reduction strategies aimed at overweight patients with diabetes mellitus: four-year follow-up. *Diabet Med* 1998; 15: 497–502
 124. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30: 1374–1383
 125. Wing RR, Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1566–1575
 126. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 151: 306–314
 127. Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, et al. A low-fat

- vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1777–1783
128. Turner-McGrievy GM, Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Gloede L, Green AA. Changes in nutrient intake and dietary quality among participants with type 2 diabetes following a low-fat vegan diet or a conventional diabetes diet for 22 weeks. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 1636–1645
129. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes: Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids*. Washington, D.C., National Academies Press, 2002
130. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 2002; 25: 148–198
131. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2001; 24: 561–587
132. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002; 25: 1159–1171
133. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2003; 29: 488–501
134. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Educ Couns* 2003; 51: 5–15
135. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 2004; 52: 97–105
136. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, Avorn J, Solomon DH. Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1641–1649
137. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, et al. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 2007; 30: 1630–1637
138. Mulcahy K, Maryniuk M, Peeples M, Peyrot M, Tomky D, Weaver T, Yarborough P. Diabetes self-management education core outcomes measures. *Diabetes Educ* 2003; 29: 768–784
139. Glasgow RE, Peeples M, Skovlund SE. Where is the patient in diabetes performance measures? The case for including patient-centered and self-management measures. *Diabetes Care* 2008; 31: 1046–1050
140. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, et al.; DAISY study. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care* 2004; 27: 1399–1404
141. Heinrich ESN, CadVANK. Self-management interventions for type 2 diabetes: a systematic review. *Eur Diabetes Nurs* 2010; 7: 71–76
142. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. *Diabetes Educ* 2008; 34: 815–823
143. Fisher EB, Thorpe CT, Devellis BM, Devellis RF. Healthy coping, negative emotions, and diabetes management: a systematic review and appraisal. *Diabetes Educ* 2007; 33: 1080–1103; discussion 1104–1106
144. Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, Valdmanis VG. Nutritionist visits, diabetes classes, and hospitalization rates and charges: the Urban Diabetes Study. *Diabetes Care* 2008; 31: 655–660
145. Polonsky WH, Earles J, Smith S, et al. Integrating medical management with diabetes self-management training: a randomized control trial of the Diabetes Outpatient Intensive Treatment program. *Diabetes Care* 2003; 26: 3048–3053
146. Anderson RM, Funnell MM, Nwankwo R, Gillard ML, Oh M, Fitzgerald JT. Evaluating a problem-based empowerment program for African Americans with diabetes: results of a randomized controlled trial. *Ethn Dis* 2005; 15: 671–678
147. Brown SA, Blozis SA, Kouzekanani K, Garcia AA, Winchell M, Hanis CL. Dosage effects of diabetes self-management education for Mexican Americans: the Starr County Border Health Initiative. *Diabetes Care* 2005; 28: 527–532
148. Piatt GA, Anderson RM, Brooks MM, et al. 3-year follow-up of clinical and behavioral improvements following a multifaceted diabetes care intervention: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Educ* 2010; 36: 301–309
149. Tang TS, Funnell MM, Brown MB, Kurlander JE. Self-management support in “real-world” settings: an empowerment-based intervention. *Patient Educ Couns* 2010; 79: 178–184
150. Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, Eijk JT, Assendelft WJ. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2001 (1): CD001481
151. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, Willson K. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes Care* 2006; 29: 1675–1688
152. Hawthorne K, Robles Y, Cannings-John R, Edwards AG. Culturally appropriate health education for type 2 diabetes mellitus in ethnic minority groups. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (3): CD006424
153. Sarkisian CA, Brown AF, Norris KC, Wintz RL, Mangione CM. A systematic review of diabetes self-care interventions for older, African American, or Latino adults. *Diabetes Educ* 2003; 29: 467–479
154. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005; 143: 427–438
155. Piette JD, Glasgow RE. *Strategies for improving behavioral and health outcomes among people with diabetes: self management education*. In *Evidence-Based Diabetes Care*.

- Gerstein HC, Hayes RB, Eds. Ontario, Canada, BC Decker, 2000
156. Peyrot M, Rubin RR. Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review. *Diabetes Care* 2007; 30: 2433–2440
 157. Anderson DR, Christison-Legay J, Proctor-Gray E. Self-management goal setting in a community health center: the impact of goal attainment on diabetes outcomes. *Diabetes Spectrum* 2010; 23: 97–106
 158. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. *Diabetes Care* 2002; 25: 269–274
 159. Trento M, Passera P, Borgo E, et al. A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 2004; 27: 670–675
 160. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (2): CD003417
 161. Duke SA, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 (1): CD005268
 162. Norris SL, Chowdhury FM, Van Le K, et al. Effectiveness of community health workers in the care of persons with diabetes. *Diabet Med* 2006; 23: 544–556
 163. Heisler M, Vijan S, Makki F, Piette JD. Diabetes control with reciprocal peer support versus nurse care management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; 153: 507–515
 164. Heisler M. Different models to mobilize peer support to improve diabetes self-management and clinical outcomes: evidence, logistics, evaluation considerations and needs for future research. *Fam Pract* 2010; 27(Suppl 1): i23–i32
 165. Foster G, Taylor SJ, Eldridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 (4): CD005108
 166. Duncan I, Birkmeyer C, Coughlin S, Li QE, Sherr D, Boren S. Assessing the value of diabetes education. *Diabetes Educ* 2009; 35: 752–760
 167. Duncan I, Ahmed T, Li QE, et al. Assessing the value of the diabetes educator. *Diabetes Educ* 2011; 37: 638–657
 168. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001; 286: 1218–1227
 169. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003; 46: 1071–1081
 170. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes. The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010; 33: 2692–2696
 171. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 *Physical Activity Guidelines for Americans* [article online], 2008. Available from <http://www.health.gov/paguidelines/guidelines/default.aspx>. Accessed December 2010
 172. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86: 1527–1533
 173. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1729–1736
 174. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, et al. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2335–2341
 175. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2518–2539
 176. Church TS, Blair SN, Cocroham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 2253–2262
 177. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2729–2736
 178. Berger M, Berchtold P, Cüppers HJ, et al. Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia* 1977; 13: 355–365
 179. Aiello LP, Wong J, Cavallerano J, Bursell SE, Aiello LM. *Retinopathy*. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 401–413
 180. Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C. Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1093–1099
 181. Vinik A, Erbas T. *Neuropathy*. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 463–496
 182. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954–1961
 183. Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001; 24: 339–343
 184. Mogensen CE. *Nephropathy*. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 433–449
 185. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of

- the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002; 32: 235–247
186. Delahanty LM, Grant RW, Wittenberg E, et al. Association of diabetes-related emotional distress with diabetes treatment in primary care patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 48–54
 187. American Diabetes Association. *Psychosocial factors affecting adherence, quality of life, and well-being: helping patients cope*. In *Medical Management of Type 1 Diabetes*. 5th ed. Kaufman FR, Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2008, p. 173–193
 188. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069–1078
 189. Harkness E, Macdonald W, Valderas J, Coventry P, Gask L, Bower P. Identifying psychosocial interventions that improve both physical and mental health in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010; 33: 926–930
 190. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, et al. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: not just a question of semantics. *Diabetes Care* 2007; 30: 542–548
 191. Fisher L, Glasgow RE, Strycker LA. The relationship between diabetes distress and clinical depression with glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1034–1036
 192. Gary TL, Safford MM, Gerzoff RB, et al. Perception of neighborhood problems, health behaviors, and diabetes outcomes among adults with diabetes in managed care: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study. *Diabetes Care* 2008; 31: 273–278
 193. Katon W, Fan MY, Unützer J, Taylor J, Pincus H, Schoenbaum M. Depression and diabetes: a potentially lethal combination. *J Gen Intern Med* 2008; 23: 1571–1575
 194. Zhang X, Norris SL, Gregg EW, Cheng YJ, Beckles G, Kahn HS. Depressive symptoms and mortality among persons with and without diabetes. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 652–660
 195. Rubin RR, Peyrot M. Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J Clin Psychol* 2001; 57: 457–478
 196. Young-Hyman DL, Davis CL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes: importance of context, evaluation, and classification. *Diabetes Care* 2010; 33: 683–689
 197. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets — the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 623–631
 198. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335–1343
 199. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia* 2002; 45: 937–948
 200. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–1572
 201. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007; 356: 1842–1852
 202. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350: 2272–2279
 203. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009; 122: 248–256, e5
 204. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 316–323
 205. Hall TC, Pellen MG, Sedman PC, Jain PK. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg* 2010; 20: 1245–1250
 206. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2007; 142: 621–632; discussion 632–635
 207. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al.; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741–752
 208. Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, Kahn HS, Barker LE, Couper S. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33: 1933–1939
 209. Makary MA, Clark JM, Shore AD, et al. Medication utilization and annual health care costs in patients with type 2 diabetes mellitus before and after bariatric surgery. *Arch Surg* 2010; 145: 726–731
 210. Keating CL, Dixon JB, Moodie ML, Peeters A, Playfair J, O'Brien PE. Cost-efficacy of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 580–584
 211. Maciejewski ML, Livingston EH, Smith VA, et al. Survival among high-risk patients after bariatric surgery. *JAMA* 2011; 305: 2419–2426
 212. Himpens J, Cadière GB, Bazi M, Vouche M, Cadière B, Dapri G. Long-term outcomes of laparoscopic adjustable gastric banding. *Arch Surg* 2011; 146: 802–807
 213. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 95–108
 214. Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect*

- 1997; 119: 335–341
215. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA; Centers for Disease Control and Prevention, Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-3): 1–31
216. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: 162–172
217. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591
218. Ford ES. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S.: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2008. *Diabetes Care* 2011; 34: 1337–1343
219. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572
220. Bobrie G, Genès N, Vaur L, et al. Is “isolated home” hypertension as opposed to “isolated office” hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001; 161: 2205–2211
221. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111: 1777–1783
222. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–1913
223. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444
224. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703–713
225. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755–1762
226. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412–419
227. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585
228. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 829–840
229. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61–68
230. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344: 3–10
231. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597–603
232. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645–652
233. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 428–438
234. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997
235. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739–745
236. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and

- MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–259
237. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771
238. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–766
239. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–776
240. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, et al.; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004–1010
241. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al.; Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Collaborative Study Group. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542–549
242. McManus RJ, Mant J, Bray EP, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 163–172
243. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1270–1276
244. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996; 335: 257–265
245. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278
246. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614–620
247. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016
248. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.; The Care Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513–2519
249. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1220–1226
250. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151–1157
251. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478–1485
252. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696
253. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 786–798
254. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–1255
255. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al.; Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418
256. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245
257. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861
258. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High

- Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497
259. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006; 145: 520–530
260. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504
261. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al.; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–1316
262. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080
263. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239
264. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004; 291: 2821–2827
265. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2008; 31: 811–822
266. Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, et al. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. Arterial Disease Multiple Intervention Trial. *JAMA* 2000; 284: 1263–1270
267. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al.; Diabetes Multicenter Research Group. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1568–1576
268. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005; 95: 120–122
269. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574
270. Aim High Study Group. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med*, 2011 E-pub
271. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849–1860
272. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al.; Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134–2141
273. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840
274. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006; 144: 326–336
275. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al.; American Diabetes Association; American Heart Association; American College of Cardiology Foundation. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 2010; 33: 1395–1402
276. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2018–2024
277. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2482–2494
278. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 625–628
279. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med* 2006; 145: 845–856
280. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 65–71
281. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE

- Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1503–1516
282. Frye RL, August P, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503–2515
283. Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 2007; 30: 2892–2898
284. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1547–1555
285. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care* 2010; 33: 1358–1363
286. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al.; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008; 29: 2244–2251
287. Choi EK, Chun EJ, Choi SI, et al. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2009; 104: 890–896
288. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058–2068
289. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al.; Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1174–1183
290. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002; 7: 35–43
291. Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, et al. Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 2004; 110: 32–35
292. Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *BMJ* 1997; 314: 783–788
293. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286–289
294. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 304–309
295. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703–1720
296. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD; The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462
297. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ; North American Microalbuminuria Study Group. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. *Am J Med* 1995; 99: 497–504
298. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al.; National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646–661
299. Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P. Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes: the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(Suppl 2): S90–S97
300. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 364: 907–917
301. Bilous R, Chaturvedi N, Sjølie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009; 151: 11–20, W3–4
302. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 40–51
303. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860
304. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869
305. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J*

- Med* 2001; 345: 870–878
306. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2805–2816
 307. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al.; VAL-K Study Group. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. *Kidney Int* 2000; 58: 2084–2092
 308. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–1444
 309. Schjoedt KJ, Jacobsen P, Rossing K, Boomsma F, Parving HH. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy: the role of aldosterone. *Horm Metab Res* 2005; 37(Suppl 1): 4–8
 310. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, et al. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 2829–2836
 311. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2433–2446
 312. Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT. The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1445–1453
 313. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627–632
 314. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002; 62: 220–228
 315. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954–961
 316. Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, et al. Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 617–622
 317. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137–147
 318. Kramer H, Molitch ME. Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1813–1816
 319. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 3273–3277
 320. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470
 321. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care* 2005; 28: 838–843
 322. Levin NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann Intern Med* 2002; 137: 542–543
 323. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258–268
 324. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 947–953
 325. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al.; Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005; 112: 799–805
 326. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL 3rd, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2540–2553
 327. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000; 23: 1084–1091
 328. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 383–396
 329. ETDRS. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796–1806
 330. Boyer DS. Ranibizumab (anti-VEGF) for vision loss due to diabetic macular edema: results of two phase III randomized trials. 2011.
 331. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care* 2011; 34: 1318–1319
 332. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al.; American Diabetes Association. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S84–S87
 333. Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA. The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2006; 29: 2205–2209
 334. Bril V, England J, Franklin GM, et al.; American Academy of Neurology; American Association of

- Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 76: 1758–1765
335. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, et al.; American Diabetes Association. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 956–962
336. Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010; 33: 156–161
337. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009; 9: 423–431
338. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553–1579
339. Spallone V, Bellavere F, Scionti L, et al.; Diabetic Neuropathy Study Group of the Italian Society of Diabetology. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011; 21: 69–78
340. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, et al.; American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008; 31: 1679–1685
341. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 3333–3341
342. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Ann Intern Med* 2008; 149: 1–10
343. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Risk factors for hearing impairment among U.S. adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Diabetes Care* 2011; 34: 1540–1545
344. Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006. *Prev Med* 2010; 51: 18–23
345. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006; 61: 945–950
346. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al.; Sleep AHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1017–1019
347. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 81: 2–12
348. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960–967
349. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 460–468
350. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1702–1704
351. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 2010; 33: 1186–1192
352. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al.; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2536–2559
353. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 59–68
354. Darré L, Vergnes JN, Gourdy P, Sixou M. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies. *Diabetes Metab* 2008; 34: 497–506
355. International Diabetes Federation. *Oral Health for People with Diabetes*. Brussels, International Diabetes Federation, 2009
356. Suh S, Kim KW. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011; 35: 193–198
357. 356a. International Diabetes Federation. *Oral Health for Patients with Diabetes*. Brussels, 2009, International Diabetes Federation
358. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495–505
359. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 427–444
360. Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M, Kaji H, Sugimoto T. Diabetic patients have an increased risk of vertebral fractures independent of BMD or diabetic complications. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 702–709
361. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al.; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score

- with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305: 2184–2192
362. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005; 48: 2460–2469
363. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006; 5: 64–74
364. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011; 77: 1126–1134
365. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, Lazar RM, Gerstein HC, Murray AM, Sullivan M, Horowitz KR, Ding J, Marcovina S, Lovato LC, Lovato J, Margolis KL, O'Connor P, Lipkin EW, Hirsch J, Coker L, Maldjian J, Sunshine JL, Truwit C, Davatzikos C, Bryan RN: Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011; 10: 969–977
366. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland KC, et al.; American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 28: 186–212
367. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998; 21: 379–384
368. Rovet J, Alvarez M. Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 803–810
369. Bjørgaas M, Gimse R, Vik T, Sand T. Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 1997; 86: 148–153
370. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006; 117: 2126–2131
371. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27: 1554–1558
372. Perantie DC, Wu J, Koller JM, et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2331–2337
373. Mäkimattila S, Malmberg-Cèder K, Häkkinen AM, et al. Brain metabolic alterations in patients with type 1 diabetes-hyperglycemia-induced injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 1393–1399
374. Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufman FR. Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2004; 145: 452–457
375. Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, et al. Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 493–498
376. Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, et al. Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2911–2917
377. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ; Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1053–1059
378. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al.; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006; 114: 2710–2738
379. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee; American Heart Association Council of Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007; 115: 1948–1967
380. Salo P, Viikari J, Hämäläinen M, et al. Serum cholesterol ester fatty acids in 7- and 13-month-old children in a prospective randomized trial of a low-saturated fat, low-cholesterol diet: the STRIP baby project. Special Turku coronary Risk factor Intervention Project for children. *Acta Paediatr* 1999; 88: 505–512
381. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Efficacy and safety of lowering

- dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA* 1995; 273: 1429–1435
382. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003; 143: 74–80
383. de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ; de JS. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2117–2121
384. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 331–337
385. Cho YH, Craig ME, Hing S, Gallego PH, Poon M, Chan A, Donaghue KC. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes*. 24 March 2011 [Epub ahead of print]
386. Holmes GK. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002; 87: 495–498
387. Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ: Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 197–214
388. Kurppa K, Ashorn M, Iltanen S, Koskinen LL, Saavalainen P, Koskinen O, Maki M, Kaukinen K: Celiac disease without villous atrophy in children: a prospective study. *J Pediatr* 2010; 157: 373–380
389. Abid N, McGlone O, Cardwell C, McCallion W, Carson D. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease. *Pediatr Diabetes* 2011; 12: 322–325
390. Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999; 12: 27–31
391. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011; 34: 1211–1213
392. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Grüters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19: 518–521
393. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002; 19: 70–73
394. Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, Wilcox WD, Walravens PA. Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 299–303
395. American Diabetes Association. Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1): S70–S74
396. Arnett JJ. Emerging adulthood. A theory of development from the late teens through the twenties. *Am Psychol* 2000; 55: 469–480
397. Weissberg-Benchell J, Wolpert H, Anderson BJ. Transitioning from pediatric to adult care: a new approach to the post-adolescent young person with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2441–2446
398. American Diabetes Association. Transition in care from youth to adulthood. *Diabetes Care* 2011; 34: 2477–2485
399. Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001; 24: 1536–1540
400. Laing SP, Jones ME, Swerdlow AJ, Burden AC, Gatling W. Psychosocial and socioeconomic risk factors for premature death in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1618–1623
401. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1300–1306
402. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl 12): 33–42
403. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006; 354: 2443–2451
404. American Diabetes Association. Preconception care of women with diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S76–S78
405. Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(Suppl Guidelines): S265–S280
406. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al.; Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886–1892
407. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887–1898
408. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626–1631
409. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al.; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010; 33: 2697–2708

410. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al.; American Diabetes Association; Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553–591
411. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119–1131
412. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367
413. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626–2632
414. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933–944
415. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al.; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–139
416. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al.; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–1297
417. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35: 2262–2267
418. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–461
419. 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. *CMAJ* 2009; 180: 821–827
420. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2447–2453
421. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1902–1912
422. Bernard JB, Munoz C, Harper J, Muriello M, Rico E, Baldwin D. Treatment of inpatient hyperglycemia beginning in the emergency department: a randomized trial using insulins aspart and detemir compared with usual care. *J Hosp Med* 2011; 6: 279–284
423. Czosnowski QA, Swanson JM, Lobo BL, Broyles JE, Deaton PR, Finch CK. Evaluation of glycemic control following discontinuation of an intensive insulin protocol. *J Hosp Med* 2009; 4: 28–34
424. Shomali MI, Herr DL, Hill PC, Pehlivanova M, Sharretts JM, Magee MF. Transition to target: a prospective randomized trial comparing three formulae for determination of subcutaneous basal insulin dosing at the time of transition from intravenous insulin therapy following cardiac surgery. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 121–126
425. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011; 34: 256–261
426. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M, et al. Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2010; 33: 739–741
427. Schnipper JL, Liang CL, Ndumele CD, Pendergrass ML. Effects of a computerized order set on the inpatient management of hyperglycemia: a cluster-randomized controlled trial. *Endocr Pract* 2010; 16: 209–218
428. Wexler DJ, Shrader P, Burns SM, Cagliero E. Effectiveness of a computerized insulin order template in general medical inpatients with type 2 diabetes: a cluster randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 2181–2183
429. Furnary AP, Braithwaite SS. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 557–564
430. Schafer RG, Bohannon B, Franz MJ, et al.; American Diabetes Association. Diabetes nutrition recommendations for health care institutions. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S55–S57
431. Curl M, Dinardo M, Noschese M, Korytkowski MT. Menu selection, glycaemic control and satisfaction with standard and patient-controlled consistent carbohydrate meal plans in hospitalised patients with diabetes. *Qual Saf Health Care* 2010; 19: 355–359
432. Schafer RG, Bohannon B, Franz MJ, et al.; American Diabetes Association. Diabetes nutrition recommendations for health care institutions. *Diabetes Care* 2004; 27(Suppl 1): S55–S57
433. Boucher JL, Swift CS, Franz MJ, et al. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia: implications for nutrition practice and the food and nutrition professional. *J Am Diet Assoc* 2007; 107: 105–111
434. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 594–596
435. Umpierrez GE. Basal versus sliding-scale regular insulin in hospitalized patients with hyperglycemia during enteral nutrition therapy. *Diabetes Care* 2009; 32: 751–753
436. Klonoff DC, Perz JF. Assisted monitoring of blood glucose: special safety needs for a new paradigm in testing glucose. *J Diabetes Sci Tech* 2010; 4: 1027–1031

437. D'Orazio P, Burnett RW, Fogh-Andersen N, et al.; International Federation of Clinical Chemistry Scientific Division Working Group on Selective Electrodes and Point of Care Testing. Approved IFCC recommendation on reporting results for blood glucose (abbreviated). *Clin Chem* 2005; 51: 1573–1576
438. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007; 30: 403–409
439. Boyd JC, Bruns DE. Quality specifications for glucose meters: assessment by simulation modeling of errors in insulin dose. *Clin Chem* 2001; 47: 209–214
440. Shepperd S, McClaran J, Phillips CO, et al. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (1): CD000313
441. American Diabetes Association. Diabetes and employment. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S82–S86
442. American Diabetes Association: Diabetes and driving. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1): S81–S86
443. American Diabetes Association. Diabetes management in correctional institutions. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S75–S81
444. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is glycemic control improving in U.S. adults? *Diabetes Care* 2008; 31: 81–86
445. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med* 2009; 122: 443–453
446. Wang J, Geiss LS, Cheng YJ, et al. Long-term and recent progress in blood pressure levels among U.S. adults with diagnosed diabetes, 1988–2008. *Diabetes Care* 2011; 34: 1579–1581
447. Kerr EA, Heisler M, Krein SL, et al. Beyond comorbidity counts: how do comorbidity type and severity influence diabetes patients' treatment priorities and self-management? *J Gen Intern Med* 2007; 22: 1635–1640
448. Fernandez A, Schillinger D, Warton EM, et al. Language barriers, physician-patient language concordance, and glycemic control among insured Latinos with diabetes: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med* 2011; 26: 170–176
449. The Chronic Care Model: Improving Chronic Illness Care. 2011.
450. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *Health Aff (Millwood)* 2009; 28: 75–85
451. Parchman ML, Zeber JE, Romero RR, Pugh JA. Risk of coronary artery disease in type 2 diabetes and the delivery of care consistent with the chronic care model in primary care settings: a STARNet study. *Med Care* 2007; 45: 1129–1134
452. Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010; 363: 2611–2620
453. Davidson MB. How our current medical care system fails people with diabetes: lack of timely, appropriate clinical decisions. *Diabetes Care* 2009; 32: 370–372
454. Grant RW, Pabon-Nau L, Ross KM, Youatt EJ, Pandiscio JC, Park ER. Diabetes oral medication initiation and intensification: patient views compared with current treatment guidelines. *Diabetes Educ* 2011; 37: 78–84
455. Schillinger D, Piette J, Grumbach K, et al. Closing the loop: physician communication with diabetic patients who have low health literacy. *Arch Intern Med* 2003; 163: 83–90
456. Rosal MC, Ockene IS, Restrepo A, et al. Randomized trial of a literacy-sensitive, culturally tailored diabetes self-management intervention for low-income latinos: latinos en control. *Diabetes Care* 2011; 34: 838–844
457. Osborn CY, Cavanaugh K, Wallston KA, et al. Health literacy explains racial disparities in diabetes medication adherence. *J Health Commun* 2011; 16(Suppl 3): 268–278
458. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Rush WA, et al. Impact of electronic health record clinical decision support on diabetes care: a randomized trial. *Ann Fam Med* 2011; 9: 12–21
459. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 2005; 293: 1223–1238
460. Smith SA, Shah ND, Bryant SC, et al.; Evidens Research Group. Chronic care model and shared care in diabetes: randomized trial of an electronic decision support system. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 747–757
461. McLean DL, McAlister FA, Johnson JA, et al.; SCRIP-HTN Investigators. A randomized trial of the effect of community pharmacist and nurse care on improving blood pressure management in patients with diabetes mellitus: study of cardiovascular risk intervention by pharmacists-hypertension (SCRIP-HTN). *Arch Intern Med* 2008; 168: 2355–2361
462. Wubben DP, Vivian EM. Effects of pharmacist outpatient interventions on adults with diabetes mellitus: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 421–436
463. Davidson MB, Ansari A, Karlan VJ. Effect of a nurse-directed diabetes disease management program on urgent care/emergency room visits and hospitalizations in a minority population. *Diabetes Care* 2007; 30: 224–227
464. Stone RA, Rao RH, Sevick MA, et al. Active care management supported by home telemonitoring in veterans with type 2 diabetes: the DiaTel randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 478–484
465. Berikai P, Meyer PM, Kazlauskaite R, Savoy B, Kozik K, Fogelfeld L. Gain in patients' knowledge of diabetes management targets is associated with better glycemic control. *Diabetes Care* 2007; 30: 1587–1589
466. Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis. *JAMA* 2006; 296: 427–440
467. O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, et al. Diabetes

- performance measures: current status and future directions. *Diabetes Care* 2011; 34: 1651–1659
468. Peikes D, Chen A, Schore J, Brown R. Effects of care coordination on hospitalization, quality of care, and health care expenditures among Medicare beneficiaries: 15 randomized trials. *JAMA* 2009; 301: 603–618
469. Feifer C, Nemeth L, Nietert PJ, et al. Different paths to high-quality care: three archetypes of top-performing practice sites. *Ann Fam Med* 2007; 5: 233–241
470. Ornstein S, Nietert PJ, Jenkins RG, et al. Improving diabetes care through a multicomponent quality improvement model in a practice-based research network. *Am J Med Qual* 2007; 22: 34–41
471. Cebul RD, Love TE, Jain AK, Hebert CJ. Electronic health records and quality of diabetes care. *N Engl J Med* 2011; 365: 825–833
472. Ralston JD, Hirsch IB, Hoath J, Mullen M, Cheadle A, Goldberg HI. Web-based collaborative care for type 2 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 234–239
473. Battersby M, Von Korff M, Schaefer J, et al. Twelve evidence-based principles for implementing self-management support in primary care. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2010; 36: 561–570
474. Grant RW, Wald JS, Schnipper JL, et al. Practice-linked online personal health records for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1776–1782
475. Pullen-Smith B, Carter-Edwards L, Leathers KH. Community health ambassadors: a model for engaging community leaders to promote better health in North Carolina. *J Public Health Manag Pract* 2008; 14(Suppl): S73–S81
476. Bojdziewski T, Gabbay RA. Patient-centered medical home and diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1047–1053
477. Rosenthal MB, Cutler DM, Feder J. The ACO rules—striking the balance between participation and transformative potential. *N Engl J Med* 2011; 365: e6
478. Washington AE, Lipstein SH. The Patient-Centered Outcomes Research Institute: Promoting better information, decisions, and health. *N Engl J Med* 2011; 365: e31

http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S11.full