



中国1型糖尿病

诊治指南

中华医学会糖尿病学分会

 人民卫生出版社







《中国1型糖尿病诊治指南》制定委员会

主任委员

纪立农 周智广

委员

翁建平 陆菊明 贾伟平 邹大进 杨文英 郭晓蕙 于德民
柳洁 单忠艳 杨玉芝 胡仁明 朱大龙 杨立勇 陈丽
赵志刚 李启富 田浩明 姬秋和 刘静 葛家璞 巩纯秀
时立新 郭立新 徐焱成 许樟荣 杨涛 刘煜 张松
杨慧英 唐大寒 朱熊兆 李霞 邝健 黄干 陈小燕
苏恒 郑超 金萍 何凌

《中国1型糖尿病诊治指南》学术委员会

纪立农 翁建平 周智广 陆菊明 贾伟平 邹大进 杨文英 郭晓蕙
于德民 柳洁 单忠艳 杨玉芝 胡仁明 朱大龙 杨立勇 陈丽
赵志刚 李启富 田浩明 姬秋和 刘静 葛家璞 郭立新 巩纯秀
吕肖锋 萧建中 肖新华 王立 许樟荣 洪天配 陈莉明 宋光耀
杨静 李彩萍 苏本利 葛焕琦 匡洪宇 刘伟 李小英 冯波
石勇铨 孙子林 杨涛 李红(浙江) 谷卫 王长江 杨叔禹
刘建英 阎胜利 徐焱成 袁莉 余学锋 蔡德鸿 曾龙驿 罗国春
李延兵 夏宁 高勇义 徐勇 时立新 李红(昆明) 杨丽辉
姚孝礼 张惠莉 张如意 孙侃 罗小平 罗飞宏 黄乐







目 录

前 言	6
第1章 流行病学	8
第2章 诊断与分型	11
第3章 控制目标与临床管理	16
第4章 胰岛素治疗	22
第5章 医学营养治疗	27
第6章 运动治疗	31
第7章 其它治疗方法	36
第8章 急性并发症诊治	38
第9章 慢性并发症筛查及治疗	46
第10章 伴发疾病	53
第11章 特殊时期的临床管理	56
第12章 社会心理问题及对策	60
第13章 三级预防	64
附录 1 LADA诊疗的共识	69
附录 2 胰岛功能评估方法	82
附录 3 抗体检测方法	83
附录 4 食品交换份表	84
附录 5 食物血糖生成指数表	90
附录 6 国内常见的胰岛素种类与特点	95
参考文献	97



前言

我国是世界上1型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 发病率最低的国家之一,但由于我国的人口基数大, T1DM的绝对人数仍是一个庞大的人群。T1DM多见于青少年,自我管理能力强,各种急慢性并发症发生率高。尤其在胰岛素问世之前,患者从发病到死亡的时间常不足1年。胰岛素问世后,患者生命得以大大延长;如在著名的美国Joslin糖尿病中心50年患病研究中,招募的351例T1DM患者的平均年龄为67.5岁,平均病程达到了56.5年。但同时我们也应看到, T1DM的治疗在取得巨大进步的同时也面临巨大挑战:从全球范围来看,多数患者血糖控制不达标,血糖波动大,低血糖风险高,发生糖尿病并发症的风险依旧存在,糖尿病并发症仍是严重危害1型糖尿病患者身体健康的主要健康问题。特别在我国,由于缺乏规范的治疗管理方案,患者血糖控制差,并发症发生率高,与发达国家的控制情况相比存在较大差距,对患者、家庭和社会都造成沉重负担。如近期在中国广东进行的一项研究发现在851例T1DM患者中,仅27.5%的患者血糖控制达标,且各种急慢性并发症相当常见。因此,当前迫切需要一份适合我国国情,能够指导临床实践的纲领性文件——1型糖尿病临床诊治指南。

西方国家关于T1DM指南方面的工作较为完善。如英国国立健康与临床优化研究所(National Institute for Clinical Excellence, NICE)于2004年发布了适用于英格兰和威尔士地区的T1DM临床指南,其核心是强调针对患者进行多学科合作的综合管理。该指南在制定时主要参考了近年完成的T1DM的大型临床研究,包括了治疗、监测、教育以及未来研究方向。澳大利亚儿科内分泌学会(Australasian Paediatric Endocrine Group, APEG)曾在2005年颁布了儿童T1DM指南,后来为满足成年患者的需求并紧跟临床研究的最新进展,于2011年APEG又与澳大利亚糖尿病协会(Australian Diabetes Society, ADS)联合颁布了适用于所有年龄患者的新版指南。而其他西方国家的权威糖尿病组织如美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)、加拿大糖尿病协会(Canadian Diabetes Association, CDA)等虽然没有出版专门的T1DM指南,但其发布的立场声明或糖尿病指南中也有关于T1DM诊断、治疗和管理等方面的详细内容。

以上这些国家颁布的指南主要适用于本国卫生保健体系下的患者,不一定适用于其他国家和地区。为解决这一问题,国际糖尿病学术组织也颁布了以基本医疗保健系统为基础的全





球T1DM指南。如国际儿童与青少年糖尿病协会 (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD) 在1995年、2000年和2009年先后颁布了3版《青少年糖尿病临床实践共识与指南》，涵盖了青少年糖尿病的定义、流行病学、诊断治疗、教育和管理的各个方面，将糖尿病教育置于临床管理的核心位置。2011年，国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 和ISPAD又联合颁布了《青少年儿童糖尿病全球指南》。这些全球青少年儿童糖尿病指南的内容全面，适用范围广，在很大程度上改善了一些国家/地区无T1DM指南的窘境。

我国在T1DM指南方面的工作起步较晚，目前尚缺乏系统全面的T1DM指南。近期中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组以2000年和2009年ISPAD指南为基准，参照其他指南/共识如ADA立场声明等，结合国内实际情况和各糖尿病治疗中心的诊疗经验，制定了《儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2009年版)》和《儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南(2010年版)》。此外，《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》中亦有关于T1DM的部分内容。这些指南的颁布在一定程度上使临床医生在工作中“有法可依”，但其针对的治疗对象均为儿童糖尿病患者，而不是各年龄段的T1DM患者；其涵盖的内容为T1DM的某方面，而不是疾病的整体。另一方面，由于遗传和环境因素的差异，导致中国和西方国家的T1DM患者在临床特征方面存在差异，再加之卫生保健体系的不同，西方国家的指南不一定完全适用于我国。所以，制定适合我国国情的、覆盖全年龄段患者的T1DM临床指南势在必行。

因此，中华医学会糖尿病学分会将制订中国T1DM诊治指南作为分会的重点工作，指导并委托1型糖尿病学组具体负责实施编写了这本“中国1型糖尿病诊治指南”并经过中华医学会糖尿病学分会全体委员审阅通过。希望这本指南能为规范1型糖尿病患者的治疗和管理，提高我国1型糖尿病治疗和管理水平起到促进作用。

周智广 纪立农

2012年11月





第1章

流行病学

要点

1. T1DM的发病率在全球呈上升趋势。
2. 2011年IDF统计, 在全球1.9亿小于15岁的儿童中, T1DM患者约为49万, 每年新诊约7.7万例, 年增加率约3.0%。
3. 2000年世界卫生组织Diabetes Mondiale (Diamond)研究统计, 中国儿童T1DM (小于15岁)的标化发病率为0.57/10万/年, 是世界上发病率最低的国家之一。
4. 中国成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA) 多中心研究—LADACHina研究统计, LADA在中国18岁以上新发初诊“2型糖尿病”患者中的比例约为6.0%。

T1DM约占糖尿病患者的5%, 多于儿童或青少年时期起病。在儿童及青少年患者中, T1DM所占比例约为80–90%。按照世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 1999年对于糖尿病的定义与分类, T1DM可分为自身免疫性及特发性T1DM。前者的胰岛自身抗体多为阳性, 提示病因可能是自身免疫反应破坏胰岛 β 细胞所致, 多以酮症或酮症酸中毒起病。此外, 尚有一类缓慢起病的成人隐匿性自身免疫糖尿病 (Latent Autoimmune Diabetes in Adults, LADA), 在病因上亦属于自身免疫性T1DM, 但由于患者起病年龄及临床表现均貌似2型糖尿病, 易被误诊。特发性T1DM的病因尚不明确。

一、T1DM的患病情况

T1DM的发病率在全球亦呈显著上升趋势。根据2011年IDF统计, 在全球1.9亿0–15岁的儿童中, T1DM患者约有490,100名, 每年新诊约77,800名, 年增加率约为3.0%。目前关于T1DM流行病学的多中心研究多见于儿童及青少年人群。规模较大的流行病学研究包括2000年WHO组织的Diabetes Mondiale (Diamond) 研究, 欧洲组织的the Europe and Diabetes (EURODIAB) 研究, 以及最近美国组织的 the SEARCH for Diabetes in Youth study等。这



些研究发现T1DM的发病率受季节、饮食、地区、年龄、性别以及种族遗传等因素的影响。

我国儿童T1DM发病率较低,根据2000年WHO Diamond 研究对 15 岁以下发病的T1DM调查,我国儿童T1DM的校正发病率为0.59/10万/年,按全国人口年龄构成的标化发病率为0.57/10万/年,是世界上T1DM发病率最低的国家之一,低于北欧高加索人约365倍。中国各省市地区的发病率见图1.1。

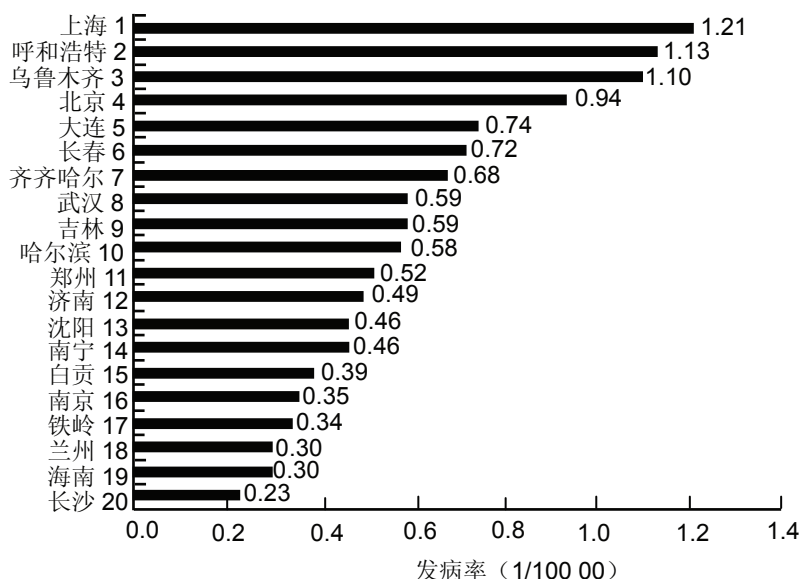


图1.1 中国不同地区T1DM的校正发病率(WHO Diamond 研究, 2000年)

二、T1DM患病的影响因素

1. 季节

T1DM的发病具有一定的季节性北半球的病例发病高峰多在12月至次年2月,而南半球多在6月至8月。SEARCH研究发现春季出生的儿童更容易患T1DM。他们推测这种季节性升高的发病趋势可能与感染、日照有关。

2. 环境

包括感染、地域、气候及日照时间等环境因素。感染已被证实与T1DM发病率升高相关。环境因素中的病毒感染,包括风疹病毒、巨细胞病毒、科萨奇B病毒、腮腺炎病毒、腺病毒以及脑炎心肌炎病毒等与T1DM发病关系较为密切。T1DM在不同地区的发病率亦有所不同。高纬度地区T1DM患病率显著高于低纬度区,可能与日照或生活环境有关。亦有报道显示海滨地区与内陆地区的T1DM患病率有所不同,是否与不同的饮食习惯有关仍有待深入研究。Diamond的中国研究资料显示T1DM的患病率与不同地区的环境及气候相关,具有北高南低的特点。此外, Diamond研究结果还显示大城市如上海和北京的发病率显著高于其它非少数民族自治区的中小城市。7个地区中心的资料显示中国城区与郊县(农村)儿童T1DM的校正发病率分别为1.12/10万/年和0.38/10万/年,城市市区儿童的发病率显著高于郊县和农村。这可能与城市生活水平、与污染物接触及就医条件等有关。环境因素的影响还表现在居住于不同

国家和地区华人儿童的T1DM发病率差异很大,如Diamond研究中我国大陆儿童的T1DM标化发病率为0.57/10万/年,而台湾为1.5/10万/年,香港为2.0/10万/年,移居美国的华人高达4.9/10万/年。这些结果都提示环境因素可影响T1DM的患病率。

3. 饮食

目前流行病学调查结果尚无定论支持或反对婴儿早期牛乳喂养是T1DM发生的危险因素。来自中国一项研究显示T1DM的发病率与不同时间给予婴儿固体辅食或配方牛奶等有关。

4. 年龄性别

T1DM多于儿童或青少年时期起病。6月龄以内婴儿很少发病,而发病一般从9月龄开始并持续升高。国外资料报道12—14岁患病达高峰,然后呈下降趋势。我国11个地区的资料显示10—14岁年龄段的发病率最高;进一步分析发现发病率随年龄增长而持续增加,至10岁时达最高峰(0.99/10万/年),随后略有下降。随着胰岛自身抗体检测技术的推广,部分既往临床诊断为2型糖尿病患者被重新诊断为LADA,这提示很大一部分大于18岁的成人糖尿病患者应被诊断为T1DM。值得注意的是,部分欧洲国家T1DM的发病率在5岁以下儿童中呈增加现象,原因尚不明。

与其他很多自身免疫疾病不同,T1DM的患病率无明显性别差异。但在一些发病率低的人群中,女性稍高于男性。相反,在发病率高的北欧地区,男性患病率高于女性。Diamond研究中国资料显示不同性别的校正发病率分别为男0.52/10万/年,女0.66/10万/年,女孩的发病率稍高于男孩。

5. 种族

1990—1994年全世界50个国家100个医疗中心参加的Diamond全球研究调查显示,世界各国的T1DM发病率不一致,北欧国家尤其以芬兰发病率最高,约占全球发病的20%;东亚、中国及委内瑞拉发病率最低,相差可达365倍之多。我国是一个多民族的国家,Diamond研究显示我国八个民族的T1DM发病率也存在10倍以上的差距;维吾尔族、哈萨克族和回族的发病率较高。

T1DM在全球广泛流行并逐年升高,与环境、遗传等因素密切相关。2000年中国儿童及青少年T1DM的流行病学资料已不能反映现今情况;而中国成人T1DM的患病情况仍有待完善。因此,积极开展T1DM流行病学调查势在必行,这将为T1DM防治策略的制定提供科学的依据。



第2章

诊断与分型

要点

1. T1DM特指因胰岛 β 细胞破坏而导致胰岛素绝对缺乏,具有酮症倾向的糖尿病,患者需要终身依赖胰岛素维持生命。
2. 根据病因可将患者分为自身免疫性和特发性T1DM。
3. 年轻起病(<20 岁)、发病时“三多一少”症状明显或以酮症/酸中毒起病,起病时C肽水平低下并需要胰岛素治疗等临床表现是诊断T1DM的主要依据。
4. 所有疑诊患者均应给予胰岛素治疗,同时检测胰岛自身抗体和C肽水平,并进行随访;根据患者对胰岛素的依赖与否以及C肽的下降速度进行分型诊断。
5. 胰岛自身抗体是 β 细胞遭受免疫破坏的标志物,是诊断自身免疫性T1DM的关键指标。
6. 应对年龄 <6 月龄的患儿、有家族史或伴有如神经性耳聋、视神经萎缩等特殊症状的患者进行基因检测,以排除单基因突变所致的糖尿病。
7. LADA在病因上属于免疫介导性T1DM的缓慢进展亚型;其临床表现、诊断和治疗均具有特殊性。

一、糖尿病的诊断及分型

1. 糖尿病的诊断

我国采用WHO(1999年)糖尿病诊断标准和糖代谢状态分类标准。空腹血浆葡萄糖和75g葡萄糖负荷后2h血糖可以单独用于流行病学调查或人群筛查(表2.1和表2.2)。值得注意的是,糖尿病的临床诊断应依据静脉血浆血糖,而不是毛细血管血的血糖检测结果。满足糖尿病诊断标准后,再根据病因学证据进行分型诊断。



表2.1 糖代谢状态分类 (WHO 1999)

糖代谢分类	静脉血浆葡萄糖 (mmol/L)	
	空腹血糖 (FPG)	糖负荷后2小时血糖 (2hPPG)
正常血糖 (NGR)	<6.1	<7.8
空腹血糖受损 (IFG)	6.1~<7.0	<7.8
糖耐量减低 (IGT)	<7.0	7.8~<11.1
糖尿病 (DM)	≥7.0	≥11.1

注: IFG和IGT统称为糖调节受损 (IGR, 即糖尿病前期)

表2.2 糖尿病的诊断标准

诊断标准	静脉血浆葡萄糖水平mmol/L ^a
(1)糖尿病症状 (高血糖所导致的多饮、多食、多尿、体重下降、皮肤瘙痒、视力模糊等急性代谢紊乱表现) 加随机血糖	≥11.1
或	
(2)空腹血糖 (FPG)	≥7.0
或	
(3)葡萄糖负荷后2h血糖	≥11.1
无糖尿病症状者, 需改日重复检查	

注: 空腹状态指至少8h没有进食热量; 随机血糖指不考虑上次用餐时间, 一天中任意时间的血糖, 不能用来诊断空腹血糖受损 (IFG) 或糖耐量异常 (IGT); ^a只有相对应的2h毛细血管血糖值有所不同, 糖尿病: 2h血糖≥12.2mmol/L; IGT: 2h血糖≥8.9mmol/L且<12.2mmol/L。

2. 糖尿病的分型

根据WHO (1999年) 的糖尿病分型体系, 按照病因将糖尿病分为T1DM、2型糖尿病、妊娠糖尿病和特殊类型糖尿病 (图2.1)。

1. 1型糖尿病
免疫介导性、特发性
2. 2型糖尿病
3. 其他特殊类型糖尿病
胰岛 β 细胞功能遗传性缺陷、胰岛素作用遗传性缺陷、
胰腺外分泌疾病、内分泌疾病、药物或化学品所致的
糖尿病、感染、不常见的免疫介导性糖尿病、
其他与糖尿病相关的遗传综合征
4. 妊娠糖尿病

图 2.1 糖尿病病因学分类 (WHO, 1999)

T1DM显著的病理生理学特征是胰岛 β 细胞数量显著减少;大部分T1DM患者 β 细胞的破坏进展迅速,但也有部分患者进展较为缓慢,即LADA患者,血清胰岛自身抗体阳性,表现为缓慢进展的胰岛 β 细胞功能衰竭(但进展较普通的2型糖尿病快),在病因上归属于免疫介导性T1DM的缓慢进展亚型。LADA的临床表现、诊断和治疗均具有区别与经典T1DM的特殊性,具体可参见2012年中华医学会糖尿病学分会关于LADA诊疗的共识(附录1)。

二、T1DM的定义及诊断依据

1. T1DM的定义

特指因胰岛 β 细胞破坏而导致胰岛素绝对缺乏,具有酮症倾向的糖尿病,患者需要终身依赖胰岛素维持生命。

2. T1DM的诊断依据

T1DM主要依据临床表现而诊断,由于 β 细胞破坏所致的依赖胰岛素治疗是诊断T1DM的“金标准”。因此T1DM实际上是一种回顾性诊断,在患者起病初期进行分型诊断有时非常困难。

单用临床症状和血糖水平不能准确区分1型还是2型糖尿病;即使是被视为T1DM典型特征的酮症酸中毒,也可以发生在2型糖尿病患者。T1DM目前尚无确切的诊断标准,主要根据临床特征来诊断。支持T1DM诊断的临床特征包括:(1)起病年龄:大多数患者20岁以前起病,但也可以在任何年龄发病;20岁以前发病的患者中约80%是T1DM;(2)起病方式:起病较急,多数患者的口干、多饮和多尿、体重下降等“三多一少”症状较为典型,有部分患者直接表现为脱水、循环衰竭或昏迷等酮症酸中毒的症状;(3)治疗方式:依赖胰岛素治疗。一般在临床上年轻起病、发病较急、“三多一少”症状明显,且伴有酮症或酮症酸中毒者,应警惕T1DM可能,先给予胰岛素治疗,定期观察患者对胰岛素治疗的依赖程度,同时注意与其他类型的糖尿病相鉴别,最终根据治疗后的临床表现特别是对胰岛素治疗的依赖程度确定分型。表2.3列出了T1DM、2型糖尿病及单基因突变糖尿病的鉴别要点。应在年龄 <6 月龄的患儿、有家族史或伴有如神经性耳聋、视神经萎缩等特殊症状的患者中进行基因检测,以排除单基因突变所致的糖尿病。

表 2.3 1型糖尿病、2型糖尿病及单基因突变糖尿病的鉴别要点

	1型糖尿病	2型糖尿病	单基因突变糖尿病
起病年龄	6月龄至成年人	常见于青春期后	新生儿或青春期后
临床特点	急性起病	慢性或急性起病	慢性或急性起病
自身免疫	存在	否	否
酮症	常见	少见	仅新生儿常见
血糖	高	不定	不定
肥胖	与普通人群相似	常见	与普通人群相似
黑棘皮	无	有	无
在青少年中的比例	80—90%	小于10%	1—2%
父母患糖尿病的比例	2—4%	80%	90%

起病初期患者的胰岛功能对糖尿病的分型诊断也有参考意义。临床上常用的评价胰岛功能的方法为测定空腹及餐后（或其他刺激后）的C肽水平。这尤其适用于使用外源性胰岛素的糖尿病患者。目前尚无界定T1DM患者的C肽截点，但国内外学者倾向于认为多数经典T1DM患者发病1年后，其血清C肽水平多低于检测下限值。若起病初期，患者的空腹C肽 <200 pmol/L，应疑诊为T1DM，然后随访观察C肽的变化，进行最终分型。

3. T1DM的病因分型诊断

临床诊断的T1DM患者，应进一步进行胰岛自身抗体的检测以明确病因。胰岛自身抗体是胰岛 β 细胞遭受免疫破坏的标志物，是诊断自身免疫性T1DM的关键指标，包括胰岛细胞抗体（islet cell antibody, ICA）、谷氨酸脱羧酶抗体（glutamic acid decarboxylase antibody, GAD—Ab）、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体（insulinoma—associated 2 molecule antibody, IA—2A）、胰岛素自身抗体（insulin autoantibody, IAA）、锌转运蛋白8抗体（Zinc transporter 8 antibody, ZnT8—Ab）等，其中以GAD—Ab的敏感性最高。推荐使用国际化的放射配体法进行检测，以确保较高的敏感性和特异性。

高加索人中，约80—90%的T1DM患者可检测到上述胰岛自身抗体，以GAD—Ab和IA—2A多见。在中国人群中，胰岛自身抗体阳性的比例较低；约有50—70%的患者体内可检测到胰岛自身抗体，在病因上属于自身免疫性T1DM。但有少数患者起病初期胰岛自身抗体阴性，但随着病程进展，可出现抗体阳转，这同样应归属于自身免疫性糖尿病。约有30—50%的患者体内一直检测不到胰岛自身抗体或其他的免

疫学证据,可考虑为特发性T1DM的可能。

三、特殊类型的T1DM

如前所述,经典的T1DM通常急性起病,常在起病1—6月内发生酮症或酮症酸中毒,但仍需注意少数特殊类型的患者。

暴发性1型糖尿病(fulminant type 1 diabetes)是日本学者Imagawa等2000年提出的T1DM的新亚型。该型糖尿病呈急骤起病,如未及时诊断和治疗,常导致患者在短期内死亡,多见于东亚人群。目前国际上多采用日本学者Imagawa提出的诊断标准:(1)高血糖症状1周内出现酮症或酮症酸中毒;(2)血清空腹C肽 <100 pmol/L和餐后2h C肽 <170 pmol/L;(3)初诊首次血糖 >16 mmol/L和HbA_{1c} $<8.5\%$ 。以上三条需同时具备方能诊断。暴发性T1DM起病急骤凶险,常有感染、药疹或妊娠等诱因,酮症酸中毒程度较重,胰岛在短期内被彻底破坏,很难恢复。目前具体病因不明,少数患者体内可检测到胰岛自身抗体。

总体来说,T1DM临床表现形式多样,存在数种亚型。疾病的起病方式(急性酮症起病)、治疗方式(对胰岛素的治疗有依赖性)、胰岛功能衰竭(C肽水平低下)以及胰岛自身抗体的状态均可作为诊断T1DM提供有力线索。推荐所有疑诊患者均按T1DM给予胰岛素治疗,同时检测胰岛自身抗体和C肽水平,并进行随访;根据患者对胰岛素的依赖与否或C肽水平明确T1DM的诊断;对年龄 <6 月龄的患儿、有家族史或伴有如神经性耳聋、视神经萎缩等特殊症状的患者进行基因检测,以排除单基因突变所致的糖尿病。具体可参考图2.2。值得注意的是,上述诊断流程不适用于诊断LADA和暴发等特殊类型的T1DM。这部分患者有较为明确的诊断标准,具体请参见附录1。

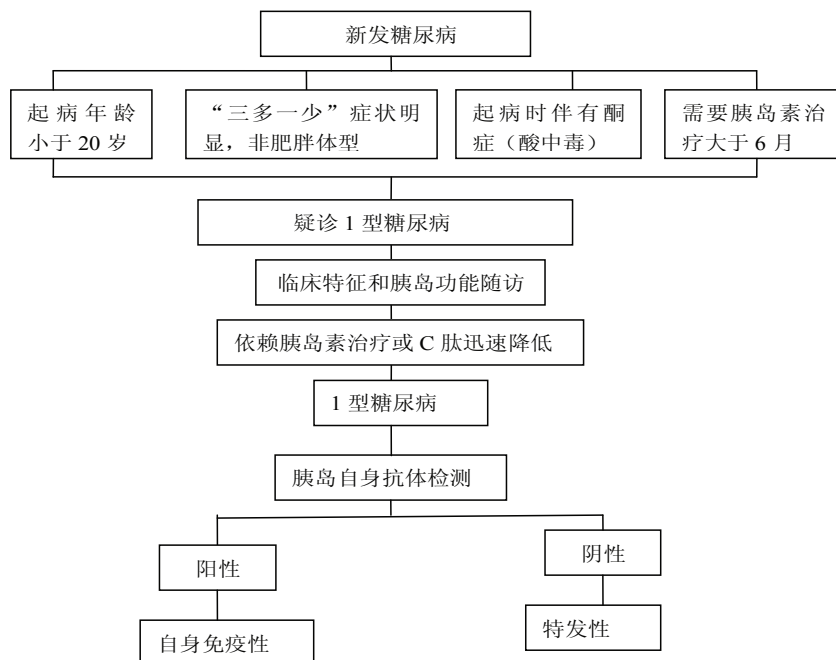


图2.2: 1型糖尿病的诊断分型流程



第3章

控制目标与临床管理

要 点

1. T1DM治疗的首要目标为：使用个体化的方案达到最佳的血糖控制；避免严重低血糖、症状性高血糖及酮症（酸中毒）的发生；延缓糖尿病慢性并发症的发生；改善患者的生活质量；维持正常的生长与发育。
2. 医患双方应制定个体化的血糖控制目标；在避免低血糖的基础上，应使儿童和青春期患者的HbA1c $<7.5\%$ ；成人期HbA1c $<7.0\%$ 。
3. 糖尿病自我管理教育应包括饮食、运动、生长发育、血糖监测、胰岛素注射方法、急慢性并发症的识别和预防以及心理辅导等多个方面。
4. 血糖监测包括静脉血葡萄糖、糖化血红蛋白、毛细血管血糖和皮下组织间液葡萄糖水平的连续和实时监测等多种方式。
5. 自我血糖监测是T1DM治疗的必要组成部分，能改善代谢控制、并可减少糖尿病相关终点事件。
6. 应给予患者和至少一名家庭成员进行糖尿病自我管理教育，并定期给予个体化的指导和交流。
7. 应建立由多个专业人员组成的T1DM教育团队。

T1DM的病因学、临床特征、治疗方案、临床预后等均具有与2型糖尿病不同的特殊性，在血糖控制目标、血糖监测以及糖尿病自我管理教育等方面需要根据患者生长发育期和社会心理期而个体化的调整。T1DM的治疗目标包括：1) 避免症状性高血糖和低血糖症；2) 尽早对升高的HbA1c水平进行干预；3) 预防家长或孩子由于糖尿病产生的心理问题；4) 预防青春期代谢恶化；5) 提供积极的医疗服务和糖尿病管理知识；6) 维持正常的生长与发育。



一、血糖控制目标

降低高血糖和防止低血糖是T1DM血糖控制的两大目标,因此目前公认的血糖控制标准为:在最少发生低血糖风险的情况下应使患者的血糖尽可能接近正常水平。对于个体患者而言,血糖控制目标的制定应考虑到以下方面:患者的年龄、患者本人或其家庭管理和认识糖尿病的能力、血糖监测频率及就诊的方便性与积极性。建议我国T1DM血糖控制目标是:在尽量避免低血糖基础上,儿童和青春期HbA1c<7.5%;成人HbA1c<7.0%;老年人HbA1c<7.5%;不同年龄阶段的T1DM患者的血糖控制目标不同(表3.1)。

表3.1 T1DM患者的血糖控制指标

	儿童/青春期				成人	
	正常	理想	一般	高风险	理想	
治疗方案		维持	建议/需要调整	必须调整	维持	
HbA1c(%)	<6.1	<7.5	7.5-9.0	>9.0	<7.0	
血糖 (mmol/L)						
空腹或餐前	3.9-5.6	5-8	>8	>9	3.9-7.2	
餐后	4.5-7.0	5-10	10-14	>14	5-10.0	
睡前	4.0-5.6	6.7-10	10-11	<6.7	>11 或 <4.4	6.7-10
凌晨	3.9-5.6	4.5-9	>9	<4.2	>11 或 <4.0	
血糖目标应该个体化,较低的血糖目标应评估效益-风险比;出现频繁低血糖或无症状低血糖时,应调整控制目标;餐前血糖与HbA1c不相符时,应测定餐后血糖。						

二、临床管理

目前而言,T1DM仍然是终身性疾病。尽管适当的胰岛素治疗可以给予患者接近正常人的预期寿命,但在整个疾病过程中,除了糖尿病专科医生的指导外,T1DM患者或其亲属需要掌握饮食、运动、生长发育、血糖监测、胰岛素注射方法、急慢性并发症识别和预防以及心理调整等多个方面的知识,即应给予患者和至少一名家庭成员进行糖尿病自我管理教育(Diabetes Self-management Education,

DSME)。由于T1DM患者多为儿童或青少年,因此应特别强调父母或监护人在糖尿病管理中的作用。本章主要介绍DSME关于血糖监测和胰岛素注射方法两个部分的内容,其他自我管理方面的内容可参见本指南其他章节。

1. 糖尿病自我管理教育的基本原则

建议一旦诊断,就应给予T1DM患者和至少一名家庭成员进行DMSE,包括:1) 应根据需要随时给予个体化、有针对性的自我管理教育指导,尤其应关注学龄期、青春期、婚育期等时期生理、心理的教育和辅导。2) 定期组织开展小组式的管理经验交流有助于患者的社会交流和信心培养。3) 重视家庭成员对DMSE知识的掌握,对于年轻患者的糖尿病管理有重要的支持作用和意义。4) 糖尿病治疗中心应建立由多专业医务人员组成的糖尿病教育和支持团队。建议由内分泌科、儿科、心理科、营养科、眼科、肾内科、产科等多个专科医生以及糖尿病专业教育护士等组成,并根据患者不同时期,不同疾病状态的需要给予相关的、持续的专业辅导。

2. 血糖监测

血糖监测是将血糖安全地控制在目标范围的重要手段之一。监测血糖可以评估和反映糖代谢紊乱的程度和治疗效果,指导合理治疗方案的制定和调整。利用快速血糖仪进行床边血糖检测(Point of Care Testing, POCT)和患者自我血糖监测(Self-Monitoring of Blood Glucose, SMBG)是临床上血糖监测的基本形式;反映2—3月平均血糖水平的HbA_{1c}是反映长期血糖控制水平的金标准;连续3—5天的动态血糖监测是在血糖波动较大患者中发现无症状低血糖和血糖波动特征的重要手段;糖化白蛋白和血、尿酮体也是反映糖代谢异常程度的有用指标。

1) POCT和SMBG:反映实时血糖水平,是临床血糖监测的基本形式。POCT是由经培训的临床医护人员对住院患者进行血糖检测,以评估病情,制定和调整治疗方案。SMBG是糖尿病自我管理的一部分,由家庭成员或患者本人在日常生活对患者进行血糖监测。可以了解饮食、运动、情绪变化、其他疾病或应激等对血糖的影响,及时发现低血糖,帮助患者更好地了解自己的疾病状态,调节自我行为干预,与医生共同制定个体化生活方式干预和优化药物治疗方案。POCT和SMBG包括血糖监测、记录、回顾和方案调整等4个方面的含义。血糖监测记录不仅作为医学判断的根据,也是探讨血糖变化原因和改善血糖控制策略的依据,只有随时回顾监测记录,及时调整血糖管理方案,POCT和SMBG才能成为良好血糖管理的基础。

循证证据已证实在采用胰岛素治疗的患者中应用SMBG能改善血糖控制,并可能减少糖尿病相关终点事件。SMBG是患者使用胰岛素治疗的必要组成部分,也是达到理想血糖控制的有效手段,建议所有T1DM患者都应坚持进行SMBG。

2) 血糖监测时点和频率:在不同治疗阶段,可有目的地选择监测模式与频率,既可提供足够的血糖波动信息,也可减轻患者心理和经济负担。住院期间进行的POCT可以强化血糖监测,如持续的每日三餐前+三餐后+睡前;或在分阶段血糖控制原则(先控制血糖到一般水平,再控制到理想水平;先控制空腹血糖,再控制餐后血糖;先调整基础胰岛素,再调整餐前胰岛素;先避免低血糖,后控制高血糖)的基础上,灵活采用不同的血糖监测模式。基本方式为:先采取强化血糖监测模式,以评估整体血糖水平和制定合适的胰岛素治疗方案;空腹/餐前血糖较高时,采用空腹、餐前和睡前的血糖监测模式,以指导空腹和餐前血糖控制;空腹血糖控制后,采用餐后血糖监测模式,以指导餐后血糖控制;最后再次采

取强化血糖监测模式,以确认血糖控制效果。特殊情况下,如生病、运动、低血糖、怀疑血糖明显增高时可随时监测血糖。

由于T1DM患者的胰岛功能差,血糖波动大,因此应特别强调餐前血糖检测的重要性,以便及时调整餐前胰岛素剂量。在患者进行SMBG时,可以根据监测时点和模式的适用范围,灵活按需地应用各种血糖监测模式。通常建议每天监测3-4次。如果条件限制,每周2-3天每天3-4次血糖监测也比每周7天每天监测1次血糖可以提供更多的血糖控制信息。各时间点血糖监测和常用血糖监测模式的适用范围可参见表3.2和表3.3。

表3.2 各时间点血糖监测的适用范围

监测时点	适用范围
餐前	是主要监测时点。血糖控制不佳,或有低血糖风险时均应常规检测。
餐后2h	空腹血糖已控制,但HbA1c未能达标者;或需要了解饮食和运动对血糖影响时。
睡前	晚餐前应用预混胰岛素时;需要评估凌晨和空腹低血糖的风险时。
凌晨	血糖接近控制目标,空腹血糖仍高,疑有凌晨低血糖。
必要时	出现低血糖症状、任何突发身体不适、剧烈运动前后、饮食显著变化时应时。

表3.3 常用血糖监测模式

监测模式	适用范围
三餐前+三餐后2h+睡前+必要时	强化血糖监测模式。住院需要确定和/或显著调整血糖管理方案时;较大低血糖风险时
三餐前+睡前+必要时	餐后血糖监测模式。空腹血糖已良好控制后,HbA1c未能达标或显著饮食变化时。
早餐前+三餐后2h+睡前+必要时	晚餐前应用预混胰岛素时;需要评估凌晨和空腹低血糖的风险时。
早餐前+睡前+必要时	简化血糖监测模式。总体血糖和HbA1c控制达标后,血糖管理方案稳定时。

注:每周数天每天监测3-4次血糖比每周7天每天监测1次血糖可以提供更多的血糖控制信息;出现低血糖症状、任何突发身体不适、剧烈运动前后、饮食显著变化应及时监测血糖。

3) 采血部位: 由于指尖毛细血管血最能反映血糖的最新水平, POCT和SMBG的主要采血部位是指尖。但对于年轻的T1DM患者, 由于恐惧和疼痛, 频繁的指尖采血依从性较低, 可以考虑选择避开血管的替代部位。可替代部位是手掌的大、小鱼际部位, 所检测的血糖结果与指尖血糖相近, 大部分时间都可以在此部位采血, 代替指尖。

3. HbA1c:

HbA1c反映2—3月平均血糖水平, 是反映长期血糖控制水平的金标准, 但存在不能精确反映患者低血糖的风险和不能反映血糖波动特征的局限性。来自DCCT研究的循证证据显示以降低HbA1c为目标的强化治疗可以降低T1DM患者慢性并发症危险。

IDF/ISPAD建议所有年龄段的患者HbA1c控制目标均是 $<7.5\%$; ADA建议的控制目标根据年龄组而有所不同, 介于 7.0% — 8.5% 之间。两个指南都同时强调整个体化和尽可能避免低血糖前提下控制血糖达标。本指南建议在避免低血糖和个体化的基础上, HbA1c的控制目标是儿童和青春期 $<7.5\%$, 成人 $<7.0\%$ 。值得注意的是, HbA1c测定应采用标准化的检测方法。测定频率年幼儿童应每年监测6次, 年龄较大的儿童应每年监测3—4次, 条件限制时, 每个儿童患者应该至少每六个月检测一次。

4. 连续血糖监测 (Continuous Glucose Monitoring, CGM)

通过监测皮下组织间液葡萄糖浓度反映血糖水平, 提供连续、全天的血糖信息, 有助于了解连续数天血糖波动的趋势, 发现不易被上述血糖监测方法所检测的高血糖和低血糖, 尤其对发现无症状低血糖可能有益。采用连续血糖监测可以在减少低血糖风险情况下, 将血糖和HbA1c控制到接近正常的水平。血糖波动大、反复低血糖、无症状性低血糖、或者无法解释的高血糖患者应进行CGM监测。

5. 血、尿酮

反映严重糖代谢紊乱的重要监测指标。目前可用的监测方法包括尿酮(乙酰乙酸)、血酮(β -羟丁酸)。如果可能, 最好监测血酮, 尤其是留取尿样本较为困难的年幼患者。

在下列情况下应该监测酮体水平: 1. 伴有发热和/或呕吐的疾病期间; 2. 持续血糖 $\geq 14\text{mmol/L}$ 时; 3. 持续多尿伴血糖升高, 尤其出现腹痛或呼吸加快时。过夜空腹的血酮正常值为 $<0.6\text{mmol/L}$, 当血酮 $>3.0\text{mmol/L}$ 时, 高度提示存在酸中毒可能, 须密切监测生命体征、血糖, 必要时监测血PH值、电解质等。

因条件限制, 只有尿酮测试应可用时, 在以下情况下就应进行尿酮测试: 伴有发热和/或呕吐的疾病期间; 持续多尿伴血糖升高($>14\text{mmol/L}$)。应该注意的是, T1DM患者在空腹、低碳水化合物饮食、持续运动锻炼、妊娠期间肠胃炎及酒精中毒时, 血、尿酮水平会出现生理性升高。因此发现尿酮阳性和血酮升高时, 在给予或调整胰岛素治疗之前, 必须先监测血糖, 如血糖正常或偏低, 不应增加胰岛素剂量。

6. 胰岛素注射和胰岛素泵的教育管理

T1DM患者由于胰岛功能基本丧失, 必须终身采用胰岛素治疗维持生命和控制高血糖。患者应正确掌握胰岛素自我注射的方法和技术, 如胰岛素的保管、胰岛素注射方法和装置以及注射技术等。目前, 胰岛素给药途径只有静脉注射和皮下注射。各级医护人员和患者必须明确只有短效胰岛素和特定的速效胰岛素类似物可以静脉注射。长效、中效、预混胰岛素和速效胰岛素类似物只能皮下注射。

胰岛素注射装置包括普通胰岛素注射器、胰岛素注射用笔和胰岛素泵。可以根据患者个人需要和经济状况进行选择。目前的胰岛素注射用笔和胰岛素泵只能用于皮下注射；中长效和预混胰岛素不能用于胰岛素泵治疗。

胰岛素注射装置的合理选择和正确的胰岛素注射技术是保证胰岛素治疗效果的重要环节。所有T1DM患者都应接受与胰岛素注射技术相关的教育。包括：注射治疗的方案；胰岛素基本知识（如胰岛素保管、使用前的混匀等）；注射装置的正确使用和管理（如一次性和多次性注射器的使用方法、胰岛素注射用笔芯的更换等）；注射部位的选择、护理及自我检查；正确的注射技术（包括注射部位的选择、轮换、注射角度及捏皮的合理运用）；注射相关并发症的识别及其预防；选择长度合适的针头；注射器和针头使用后的安全处置等。

注射部位的选择：应选取皮下脂肪丰富的部位，这些部位包括腹部、大腿外侧、上臂外侧和臂部外上侧。在腹部，应避免以脐部为圆心，半径2.5cm的圆形区域内注射。大腿注射选择其上端外侧，上臂注射可选择侧面或者后侧部位。超短效胰岛素类似物的吸收速率不受注射部位的影响，可以在以上任何注射部位给药；短效胰岛素在腹部的吸收速度较快，注射部位首选腹部；中效和长效胰岛素作为基础胰岛素时，其首选注射部位是大腿和臀部。但由于皮下组织厚度可因年龄、性别、身体部位和体重指数的不同而有很大差异，注射时也应避免肌肉注射风险。

注射步骤：注射前洗手，在院外通常不需要消毒注射部位；如注射部位不洁净，或者患者处于感染易于传播的环境，注射前应用酒精消毒注射部位。待酒精消毒处干燥后，检查胰岛素及选择注射部位。如使用预混胰岛素前需充分混匀，遵循“每天同一时间，注射同一部位”“每天不同时间，注射不同部位”或“左右轮换”的规定。儿童及青少年患者应使用长度为4—6mm的针头。身材较瘦或选择四肢部位进行注射的患者，尤其当选用5或6mm的针头时，需捏起皮肤形成皮褶后，或采取呈45°角进针注射。正确安装胰岛素笔用针头，排尽笔芯内空气，快速进针，缓慢注液，拔出针头前至少停留10秒，药物剂量较大时，停留时间可适当延长，最后将针头套上针帽放入专用废弃容器内再丢弃。

使用胰岛素泵的患者，应学会对胰岛素泵的规范管理，包括了解胰岛素泵工作原理和注意事项；做好用泵前的物品准备；保证有备用的胰岛素泵耗材；学习胰岛素泵等相关知识的培训；学习程序和输液管操作；学习胰岛素泵报警处理流程；记录基础输注率和餐前大剂量数值；注意个人清洁卫生与皮肤清洁；每天自检输液管系统1—2次；胰岛素需提前从冰箱取出，与室温同温时放入泵中；使用与泵匹配的储药器和输液管；定期与医生讨论血糖检测结果，调整胰岛素剂量等。



第4章

胰岛素治疗

要点

1. 推荐所有T1DM患者尽早使用强化胰岛素治疗方案。
2. T1DM患者的胰岛素剂量设定及调整应高度个体化。
3. 应尽量避免胰岛素治疗过程中发生的低血糖。

由于胰岛素分泌绝对不足, T1DM患者需终生胰岛素替代治疗以维持生命。

一、胰岛素的种类和剂型

根据来源可将胰岛素分为动物胰岛素、人胰岛素和胰岛素类似物; 根据其作用时间可分为速效(超短效)胰岛素类似物、短效(常规)胰岛素、中效胰岛素、长效胰岛素(包括长效胰岛素类似物)和预混胰岛素(包括预混胰岛素类似物); 根据其效用特点可分为餐时胰岛素、基础胰岛素和预混胰岛素。目前国内常用的胰岛素种类和制剂见附录6。

1. 餐时胰岛素

包括速效胰岛素类似物和短效胰岛素。

1) 速效胰岛素类似物: 速效胰岛素类似物如门冬、赖脯和谷赖胰岛素等因具有特殊的结构特点, 具有更快的吸收速度及更短的起效时间。资料显示, 儿童及青少年患者使用速效胰岛素类似物后低血糖的发生频率明显下降。门冬胰岛素批准使用年龄在2周岁以上, 赖脯胰岛素则在12周岁以上。由于速效胰岛素类似物在餐后即刻注射也能达到餐前注射的效果, 故对于进食不规律的学龄前患儿可在餐后根据进食量立即注射。

2) 短效胰岛素: 是目前儿童患者中应用最广的胰岛素制剂。与速效胰岛素类似物相比, 短效胰岛素吸收入血的速度相对缓慢, 必须在进餐前30—45min注射, 以使胰岛素的吸收峰



与餐后碳水化合物的吸收峰相吻合。

2. 基础胰岛素

包括中效胰岛素 (NPH) 和长效胰岛素及其类似物。

1) 中效胰岛素 (NPH) : NPH 因在皮下吸收缓慢较短效胰岛素具有更长的作用时间。NPH一般需每天注射2次。由于NPH的吸收峰值出现在注射后5-7h, 为降低夜间低血糖发生风险, 单用NPH时应尽量在睡前给药。

2) 长效胰岛素及其类似物: 长效胰岛素及其类似物包括动物长效胰岛素与长效胰岛素类似物。长效胰岛素类似物能够更好地模拟生理性基础胰岛素分泌, 较中效胰岛素日间变异性更小, 低血糖发生率更低。目前常用的长效人胰岛素类似物有甘精胰岛素和地特胰岛素, 通常每天注射一次以达到稳定的基础胰岛素水平。部分使用地特胰岛素的患者, 由于其作用时间相对较短, 可能会需要注射2次长效胰岛素。对儿童患者, 甘精胰岛素已在欧洲获批可用于2周岁以上儿童, 但在国内建议用于10周岁以上患者; 地特胰岛素在国内已获批可用于6岁以上的儿童。

二、胰岛素治疗方案的选择

胰岛素的治疗方案应尽可能模拟生理性胰岛素分泌的模式, 包括基础胰岛素和餐时胰岛素两部分的补充。方案的制定和执行要根据病情, 同时兼顾患者及家人的经济情况、生活方式和个人选择。

1. 强化胰岛素治疗方案

推荐所有的T1DM患者采用强化胰岛素治疗方案。DCCT研究及其后续的研究证实: 通过强化胰岛素治疗, 控制体重和自我管理教育等方式, 可以降低患者多种慢性并发症的发生。随机临床试验也显示基础加餐时胰岛素或持续皮下胰岛素输注方案比每天2次预混胰岛素治疗方案的血糖控制水平更好, 低血糖发生的机会更少。常见的强化方案包括以下几种:

1) 基础加餐时胰岛素治疗: 也称每天多次胰岛素注射方案 (multiple dose insulin injections, MDI), 是目前T1DM患者最常用的强化方案。根据正常人的胰岛素分泌模式, 一般三餐前用短效胰岛素或胰岛素类似物, 睡前用中效 (有些患者需要早餐前也注射一次) 或长效胰岛素或其类似物。

2) 持续皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII): 也称胰岛素泵治疗, 是采用人工智能控制的胰岛素输入装置, 通过持续皮下输注胰岛素的方式, 模拟胰岛素的生理性分泌模式从而控制高血糖的一种胰岛素治疗方法。CSII更有利于HbA1c控制和生活质量的提高, 减少严重低血糖的发生风险。CSII治疗模式适合MDI控制不佳的T1DM, 尤其是血糖波动大, 反复发生酮症酸中毒, 频繁的严重低血糖和/或低血糖昏迷及“黎明现象”明显的患者。胰岛素泵治疗时可选用的胰岛素为短效胰岛素或速效人胰岛素类似物, NPH、长效以及预混胰岛素不能用于CSII治疗。与MDI相比, CSII的治疗相关花费明显增高。CSII只有在有很好的糖尿病自我管理能力和有很强良好控制糖尿病意愿的患者中使用才能发挥出其独特的优势。

2. 非强化胰岛素治疗方案

1) 每天2次预混胰岛素: 尽管推荐所有T1DM患者均应尽早以及长期使用强化胰岛素治疗方案, 但在部分患者, 如处于蜜月期、或不能坚持强化胰岛素治疗方案的患者可短期使用预混胰岛素治疗。目前

可以提供的超短效/短效和中效胰岛素的预混制剂比例有25:75、30:70和50:50。预混胰岛素使用便捷,但由于比例固定,不易进行剂量调节,可能影响血糖达标。近年来,有学者提出每天3次预混胰岛素方案可达到与基础加餐时胰岛素方案类似的血糖控制效果,但目前该方案仍缺乏在儿童青少年T1DM患者中循证医学的证据。

2) 每天1次中效或长效胰岛素方案:不推荐T1DM患者使用一天一次的胰岛素注射方案,仅少数蜜月期患者短期内通过每天使用一次中效或长效胰岛素来控制血糖。

三、胰岛素的剂量

1. 每天所需胰岛素总量:

一般来说,缓解阶段T1DM患者每日胰岛素总量通常 $<0.5\text{IU/Kg/d}$,青春期前儿童通常需要 $0.7\text{--}1.0\text{IU/Kg/d}$,青春期需求可能使胰岛素量大幅上升,超过 1.0IU/Kg/d ,甚至高达 2.0IU/Kg/d 。对儿童和青少年而言,胰岛素的“正确”剂量是达到最佳血糖控制而不引起明显低血糖反应,同时能保障其正常的生长发育。

2. 初始胰岛素剂量的设定:

强化多次胰岛素注射治疗方案中,中效或长效胰岛素可能占日总剂量的30–50%,其余的50–70%的常规或超短效胰岛素分配在3–4次餐前给药。初始时可以按照三餐 $1/3, 1/3, 1/3$ 或者 $1/5, 2/5, 2/5$ 分配。餐前大剂量的准确计算要根据饮食种类、数量、特别是碳水化合物含量,以及进食后体力活动量的大小来确定。

使用胰岛素泵治疗方案的患者,可根据平时血糖水平以及体重情况确定初始推荐剂量,一般为 $0.4\text{--}0.5\text{IU/kg/d}$,如已接受胰岛素治疗,可根据患者血糖控制情况进行调整。按照全天胰岛素总量的40%–60%设定基础量,根据血糖控制的需要可设置为一个或多个时间段,在运动或某些特殊情况时,可相应地设定临时基础输注率。剩余胰岛素可按照 $1/3, 1/3, 1/3$ 或者 $1/5, 2/5, 2/5$ 分配至三餐前注射。临时进餐前可根据食物中碳水化合物含量和碳水化合物系数(即该患者每1单位胰岛素所能平衡的碳水化合物克数)计算临时胰岛素注射量,血糖高于目标血糖值时可以通过校正胰岛素注射量来加强血糖的控制。

每天2次预混胰岛素治疗方案中,通常早晨需要胰岛素的量较多(约 $2/3$)而晚上较少(约 $1/3$)。这个方案中约有 $1/3$ 的胰岛素剂量为短效胰岛素,大约 $2/3$ 为中效胰岛素,但该比例会随着年龄增长和生长发育而改变。

3. 胰岛素剂量的调整:

胰岛素剂量调整的原则是根据SMBG或CGS的监测结果进行个体化的调整。必须在专业医师指导下进行胰岛素剂量调整。当初始胰岛素治疗,血糖剧烈波动,频繁发生低血糖,应激状态(如创伤、精神打击、悲伤、恐惧、惊吓、劳累过度等),月经前后,妊娠期,治疗方案变动(如胰岛素泵与多次皮下注射胰岛素治疗转化),饮食和运动等生活方式发生改变时,应注意及时调整胰岛素剂量。

一般根据患者进食碳水化合物情况及与目标血糖的差异为基础进行剂量调整。在非夜间低血糖所致的晨起空腹血糖升高时应增加前一日晚餐前或者睡前的中效或长效胰岛素。餐后血糖高则增加

餐前速效或短效胰岛素用量。午餐前及晚餐前血糖水平升高,如果使用基础胰岛素,则增加早餐前基础胰岛素剂量/午餐前常规或速效胰岛素的量。当使用速效胰岛素作为餐前大剂量注射方式时,也可调整饮食中碳水化合物的比例。建议记录SMBG结果,在专科医师指导下进行剂量调整。

黎明现象的处理:患者早晨觉醒之前血糖水平易于升高,机制为夜间生长激素水平增高,胰岛素抵抗及肝脏葡萄糖产生增加。尤其以青春期T1DM患者最为常见,较难处理。如黎明现象不影响糖化血红蛋白达标则可以不做处理。如黎明现象影响了糖化血红蛋白达标,可将预混2次胰岛素方案改为基础加餐时胰岛素类似物或胰岛素泵治疗;也可将睡前胰岛素改为作用时间更长的胰岛素并监测夜间有无低血糖发生。

四、胰岛素注射装置

优良的注射装置可保证一定的注射深度和剂量以及药效的稳定发挥。目前常用的注射装置包括注射器,注射笔和胰岛素泵等。

胰岛素专用注射器价格便宜,并允许将不同类型的胰岛素制剂进行混合以减少每日的注射次数。其缺点是在每次注射前抽取胰岛素,携带和注射也较为不便,不利于注射剂量的准确性,现临床使用逐渐减少。但仍推荐所有T1DM患者掌握胰岛素专用注射器的方法,以备注射笔或胰岛素泵出现故障时使用。胰岛素注射笔目前使用最为常见,应注意同一品牌的注射笔只能与同一品牌的胰岛素搭配使用。胰岛素泵使用过程中必须严格遵循说明书进行安装调试,更换耗材及日常护理。

五、胰岛素治疗的副作用和并发症

胰岛素治疗的全身副作用主要包括低血糖反应、水肿、屈光不正和过敏反应。低血糖是最常见的胰岛素副反应。强化治疗的患者发生严重低血糖的风险增加2-3倍。发生低血糖的原因有胰岛素用量过大,注射胰岛素后未按时进食或进食量太少,活动量过大或时间过长等。部分患者可出现水肿,多见于面部及四肢,继续使用一段时间后可自行消失。初治患者常出现屈光不正,表现为视物模糊,远视,当血糖控制稳定后,症状迅速消失,常无需处理。极少数患者使用胰岛素后可出现荨麻疹、血管神经性水肿、紫癜等,个别甚至可出现过敏性休克。

局部副作用主要包括皮下脂肪增生以及注射部位疼痛。皮下脂肪增生是胰岛素治疗中最常见的局部并发症,部分患者注射部位皮肤红肿、发痒、皮下硬结,皮下脂肪萎缩或增生。皮下脂肪增生会导致胰岛素吸收延迟或不稳定,对糖尿病的管理造成不利影响。一旦发现注射部位有疼痛、凹陷、硬结的现象出现,应立即停止在该部位注射,直到症状消失。少数患者会出现注射部位疼痛。避免和减轻疼痛的方法有,室温保存正在使用的胰岛素,待消毒部位酒精彻底挥发后进行注射,避免在体毛根部注射,选用直径较小、长度较短的针头,每次使用新针头等。

六、胰岛素的贮存

温度是影响胰岛素效果的重要因素。在低于0℃的条件下,胰岛素的活性会遭到破坏;一旦温度超



第4章 胰岛素治疗

过25°C, 胰岛素的活性会降低。未开封的胰岛素应储藏在2°C~8°C的环境中, 避免冷冻和阳光直射, 防止反复震荡。已开封的胰岛素可室温保存, 但随着存放时间的延长, 药物效价呈下降趋势, 因此应尽量减少药液开启后的存放时间。

值得强调的是, 胰岛素是T1DM治疗的“双刃剑”。接近生理模式的胰岛素替代及良好的血糖控制是治疗的目标。然而, 目前尚无某一种胰岛素或胰岛素组合方案能够完全模拟生理情况下胰岛素的分泌。无论选择何种胰岛素或胰岛素组合方案治疗, 都必须充分考虑患者病情, 家庭的教育水平、年龄、成熟程度及个人意愿等因素。胰岛素的剂量设定需个体化, 需随时调整, 同时要警惕严重低血糖的发生。





第5章

医学营养治疗

要 点

1. T1DM患者医学营养治疗的目标是在保证患者正常生活和儿童青少年患者正常生长发育的前提下,纠正已发生的代谢紊乱,延缓并发症的发展,提高其生活质量。
2. 儿童T1DM患者全日能量摄入的计算可采用下面公式:总热量(kcal) $=1000+$ 年龄 $\times(100\sim70)$ (不同年龄按照100-70的不同系数计算)。
3. 推荐T1DM患者摄入的碳水化合物所提供的能量比例应占50%~60%。
4. 肾功能正常的成年T1DM患者,推荐蛋白质摄入量以每公斤标准体重1g为宜;妊娠、儿童患者的膳食蛋白质摄入水平应适当提高。
5. 推荐T1DM患者的脂肪摄入组成:饱和脂肪酸及反式脂肪酸占每日总能量比例应小于10%,单不饱和脂肪酸的比例应大于10%,多不饱和脂肪酸的比例应小于10%。
6. 通过合理的食物搭配可以满足病人的营养代谢需要。只有当饮食摄入无法达到膳食推荐摄入量时,可以适当补充无机盐等微量元素及维生素。

一、医学营养治疗的目标与原则

T1DM患者医学营养治疗的目标是通过科学的饮食管理,保证患者的正常生活和生长发育,纠正代谢紊乱,延缓并减轻糖尿病并发症的发生和发展,提高生活质量。具体原则为:1)通过日常食物的合理搭配来维持膳食营养平衡,保证各种所需的营养素;2)纠正代谢紊乱:通过平衡饮食与合理营养,以控制血糖、补充优质蛋白质和预防其它必需营养素缺乏,确保患儿维持最佳生长和发育过程;3)通过调整能量的摄入与消耗来保持适宜的体重及腰围;4)选择适当的食物品种和进食方式以减少血糖的波动,并预防各种急、慢性并发症;5)养成维持终生健康的饮食习惯并提高生活质量,改善整体健康水平。



二、能量

糖尿病饮食治疗中的“总量控制”原则是指需针对患者每日所摄入的食物总能量进行控制,通过对食物能量摄入的控制可调控患者的体重、改善胰岛素敏感性,对饮食治疗效果起到决定性的作用。成年T1DM患者基本能量的摄入水平按每公斤理想体重25–30 kcal/d计算,再根据患者的体型、体力活动量及应激状况等调整为个体化的能量推荐值,其中体力活动量和应激状况为影响实际能量消耗的两个主要因素。儿童T1DM患者全日能量摄入的计算可采用下面公式:总热量(kcal)=1000+年龄×(100~70)(括号中的系数100~70即1~3岁儿童按100,3~6岁按90,7~10岁按80,大于10岁者按70分别计算)。

无论是成人还是儿童T1DM患者,当实际能量摄入与推荐能量摄入之间的数值存在较大差距时,均应采取逐步调整的方式使实际摄入量达到推荐摄入量;其中患者体重变化可作为其阶段性(三个月)能量出入平衡判断的实用参考指标。

成年T1DM患者三大生热营养素占总能量的推荐比例与健康成年人基本相同;但减体重的糖尿病饮食因其总热量受到了更为严格的控制,其蛋白质所占总热量的比例可适当提高;糖尿病肾病患者的蛋白质提供比例宜相对偏低;学龄前儿童患者三大生热营养素的比例可参照同龄健康儿童膳食营养素参考摄入量执行;不推荐T1DM患者长期接受极低能量(<800 kcal/d)的营养治疗,既不利于长期的体重控制,也很难达到均衡营养的要求。

三、蛋白质

肾功能正常的成年T1DM患者,推荐膳食蛋白质摄入量与健康成年人基本相同,一般可占总能量比例的10–15%或以每公斤标准体重1g为宜,但所占总能量比例最高不超过20%;妊娠、儿童患者的膳食蛋白质摄入水平应适当提高,早、中、晚期妊娠妇女每天应比同龄非妊娠妇女分别增加5–10g、15–20g及20–25g;不同年龄阶段的儿童及少年膳食蛋白质摄入应分别达到每天每公斤理想体重1.5–3.5g。高蛋白质膳食可能导致酮血症,而高蛋白质/低碳水化合物的膳食结构对儿童和少年生长发育不利,应当注意避免。

已发生糖尿病肾病的患者,其膳食蛋白质应以优质蛋白质为主,每日的摄入量应不低于每公斤理想体重0.8g,否则容易发生蛋白质营养不良;而膳食蛋白质摄入过量,可加重已有持续蛋白尿或肾病病人的肾功能损害,但对肾功能正常的T1DM患者而言,尚缺乏相应的安全性和有效性的临床证据。

四、脂肪

中国居民膳食指南推荐脂肪应占全日总能量比例的20–30%;推荐人均居民烹调油的用量应小于25g/日。较低的膳食脂肪摄入量(如占总能量10%左右)可改善糖尿病患者胰岛素敏感性,但缺乏可操作性。膳食脂肪的主要来源是食物脂肪和烹调用油,因此控制高脂肪性食物如肥肉、坚果、糕点、油炸食物和烹调用油量的摄取是控制脂肪摄入的关键,在外就餐也是导致脂肪摄入增加的重要因素。脂肪摄入量的增加虽然对餐后血糖水平影响较小,但不利于长期的血糖控制、血脂异常和心血管并发症的预防以及胰岛素敏感性的改善。

膳食脂肪中的脂肪酸组成对改善病人血脂异常及预防心血管并发症有益,推荐的膳食脂肪组成包括:饱和脂肪酸及反式脂肪酸占每日总能量比例应小于10%,单不饱和脂肪酸的比例应在10–20%,多不饱和脂肪酸的比例应小于10%。

饱和脂肪酸升高LDL-c的作用非常明显;反式脂肪酸不但升高LDL-c,而且降低HDL-c的作用,致心血管疾病的作用更强;因此应限制摄入含饱和脂肪酸为主的动物脂肪如牛油、猪油等以及含反式脂肪酸的人造奶、冰激凌、奶茶、糕点、饼干等。

单不饱和脂肪酸有改善血脂异常和有助于改善糖耐量,橄榄油、茶籽油、菜籽油等植物油以及山核桃、大杏仁、蚕蛹、鸭油等脂肪中单不饱和脂肪酸含量较多(占总脂肪含量的50%以上)。虽然单不饱和脂肪酸可以改善病人代谢状况,但不应因增加单不饱和脂肪酸摄入而使总脂肪摄入过量。

多不饱和脂肪酸中的 ω -3脂肪酸具有降低血胆固醇和降血压等作用;建议膳食中应注意增加 ω -3脂肪酸的摄入,如多脂海鱼、坚果、绿叶蔬菜等食物以及橄榄油、茶籽油、沙棘油、紫苏油等。每周吃2次海鱼是有益的;与此同时,应限制胆固醇摄入,每天不超过300 mg。

五、碳水化合物

2007版的中国居民膳食指南建议由碳水化合物所提供的能量比例应占55–65%,糖尿病患者的比例可略低,即50–60%;除2岁内的儿童外,碳水化合物应主要来自全谷类、豆类、蔬菜、水果及乳类食物;极低碳水化合物膳食可导致脂质代谢异常,不推荐使用;成年T1DM患者每天碳水化合物总量不应低于130g。

碳水化合物是影响血糖水平的主要营养素,对于T1DM患者而言,应根据碳水化合物的种类和数量来初步确定胰岛素剂量。通常的饮食管理模式推荐固定种类和数量的碳水化合物,以减少血糖波动,适合于自我管理能力较差、对糖尿病知识欠缺的患者。更为灵活的饮食管理模式为碳水化合物计数(carbohydrate counting)方式,即通过计算摄入食物中碳水化合物的量来相对准确地估算餐前胰岛素用量,这种方式要求患者具有较好的自我管理能力和精准的食物碳水化合物计算通常需要在专业营养师的指导下进行;临床医师、护师或患者可以借助食物交换份表中各类食物碳水化合物含量大致判断所摄入食物中碳水化合物的总量(附录4)。根据多数病人的实际应用,一般每10–15g碳水化合物需要使用1个单位的速效胰岛素;但具体到每个病人可能因个体对胰岛素敏感性不同而有较大差异,需要病人在实践中进行反复摸索、调整。碳水化合物计数最大的好处是不必过分限制食物种类和食量也样能管理好血糖。

在选择碳水化合物的种类时,要关注其血糖生成指数(glycemic index, GI)。低GI食物可减少餐后血糖水平的波动,例如未经加工的全谷、粗杂粮、豆类以及含膳食纤维丰富的食物如麸皮、豆渣等,推荐在食物选择中注意搭配。尽管低GI食物升高餐后血糖水平的幅度较小,但过量摄入同样可导致血糖水平增高;相反即便是高GI食物,如果能严格控制摄入量,则对进食后血糖水平的影响也不会太大。常见食物的GI参见附录5。

纯碳水化合物类食物如淀粉、果糖、蔗糖和酒精等过量摄入可能对血脂特别是对甘油三酯的改善不利,故应注意避免。糖尿病患者可以选择蔗糖作为甜味剂,但应将其所提供的热量纳入全天摄入热

量之内进行计算,且总量不应超过25g。建议患者使用低GI的糖醇如木糖醇、麦芽糖醇等或无热量的甜味剂如甜蜜素、甜味素、甜菊苷等代替蔗糖。长期的高纤维膳食有助于改善糖尿病患者血糖水平,应保证12–14g/1000kcal的摄入量,膳食纤维主要来自全谷类食物、豆类和蔬菜。因此,提倡用粗杂粮代替部分精细粮。

酒精可抑制糖原分解和糖异生作用,同时也可抑制糖的利用,对血糖控制不利;同时也易引起微量营养素(钙、锌、水溶性维生素等)的消耗与丢失增加,导致脂肪、糖等代谢异常,故应避免。T1DM患者若有饮酒要求,建议成年患者每日应少于1个酒精单位。1个酒精单位相当于啤酒285毫升,或葡萄酒100毫升,或白酒30毫升。

六、无机盐及微量元素

病情未得到控制的糖尿病患者几乎都会出现无机盐代谢的负平衡,且病情越重这种负平衡的现象也越明显。糖尿病患者最常发生钙、镁及微量元素硒、锌、铁等元素的负平衡。但在通常情况下,患者没有必要额外补充无机盐及微量元素制剂,通过合理的食物搭配同样可以满足病人的营养代谢需要。只有当饮食摄入无法达到膳食推荐摄入量时,可以适当补充。

钠的过量摄入既不利于血压控制也对血糖的稳定性有间接影响,特别是对伴有心衰、水肿的病人极为不利,因此,建议这类糖尿病患者每日钠的摄入量应限制在2 g/d以内,除日常食物钠外,由食盐提供的钠折合食盐量约3g。即便是没有心、肾并发症的病人,每日食盐消耗量也应控制在6g以内。

七、维生素

病情未得到控制的T1DM患者一般存在维生素特别是水溶性维生素的负平衡或缺乏,可以在代谢控制不佳时根据患者情况给予短期补充。目前缺乏长期大量补充抗氧化维生素安全性的报告,因此不推荐患者常规大量补充这类维生素。

八、妊娠期的医学营养治疗

妊娠期的饮食管理包括个体化的产前饮食计划,以优化血糖控制效果。怀孕期间,应根据孕妇的饮食习惯以及血糖情况确定能量和碳水化合物的摄入。强调应进行血糖监测和每日饮食记录,用于调整胰岛素剂量和饮食计划。具体原则包括:1)应采用营养治疗、血糖监测以及胰岛素治疗等综合措施控制血糖;2)怀孕期间,建议能量摄入充足以保证适宜的体重增加,在此期间不建议减轻体重;每天应至少摄入175g碳水化合物;3)应避免酮症酸中毒或饥饿性酮症引起的酮血症;4)少量多餐有助于血糖控制,并减少低血糖风险;5)在孕前和妊娠早期补充含0.4–1.0mg叶酸的多种维生素补充剂,以降低糖尿病母亲子代中发生神经管缺陷性疾病;6)宣传母乳喂养,使糖尿病妇女了解如何应对哺乳所引起的血糖水平变化,一般而言,哺乳期所需要的胰岛素会减少,应根据血糖监测结果进行调整。



第 6 章

运动治疗

要 点

1. 有规律的运动对T1DM患者有多种益处,可有助于控制血糖、促进生长发育、增强适应性、幸福感及社会认同感等。
2. 鼓励病情稳定的T1DM患者参与多种形式的有氧运动;合并急性感染、血糖控制不佳及合并严重慢性并发症的患者不宜运动。
3. 运动前需对患者的代谢状况及并发症进行全面评估,制定个体化的运动计划,包括运动的强度、方式、时间和频率以及胰岛素剂量和饮食的调整等。
4. 运动应在保证安全的前提下进行,应遵循循序渐进、量力而行、持之以恒的原则,注意避免运动的损伤尤其是预防运动中及运动后的低血糖。

一、运动对T1DM患者的益处

- 1.有助于血糖控制。
- 2.可促进血液循环、改善心肺功能、增强身体灵活度。
- 3.有规律的负重运动如球类运动、跳跃运动、体操等可增加骨密度,有利于生长发育。
- 4.有利于放松紧张情绪,增强适应性、幸福感和团队参与意识及社会认同感等。

二、运动治疗的适应症及禁忌症

- 1.运动治疗的适应症:病情稳定的患者均应参加多种形式的有氧运动。
- 2.运动治疗的禁忌症:1)合并各种急性感染;2)酮症或酮症酸中毒未纠正;3)空腹或餐前血糖 $>13.9\text{mmol/L}$;4)频发低血糖时;5)严重的糖尿病肾病、严重的糖尿病视网膜病变及严重的糖尿病神经病变及有心血管疾病风险未控制的患者。



三、运动前的准备

1. 全面体检: 在开始制定运动计划之前, 均应进行全面的体检以筛查潜在的并发症, 避免疾病或损伤, 去除危险因素、以确保运动安全。检查内容包括: 血糖、糖化血红蛋白、血脂、血压、心率、心电图、眼底、尿常规、尿微量白蛋白、足部和关节、神经系统等。
2. 制定运动方案: 根据体检结果全面评估患者情况, 制定个体化的运动计划, 包括运动方式、强度、时间及频率等。
3. 选择安全的运动场地, 合适的鞋袜等运动装备。
4. 随身携带含碳水化合物的食品、无糖饮料及糖尿病保健卡, 以备自救。

四、运动的方式、强度、时间和频率

1. 运动方式与强度

糖尿病患者可选择轻—中等或稍强度的有氧运动方式, 轻度有氧运动包括购物、散步、做操、太极拳、气功等; 中度运动包括快走、慢跑、骑车、爬楼梯、健身操等; 稍强度运动包括跳绳、爬山、游泳、球类、舞蹈等。糖尿病患者的运动强度以最大运动强度的60%—70%为宜, 通常用心率或自身感觉来衡量运动强度。糖尿病患者运动强度应保持心率(次/min) = (220 - 年龄) × 60%—70% 或运动时感觉全身发热, 出汗, 但非大汗淋漓。各种运动强度参见表6.1。

表6.1 各种运动的强度分类表

强度	最大耗氧量 VO ₂ max(%)	最大心跳速率(%) (220 - 年龄)	运动自觉量表 (分数 6 - 20)
非常轻	< 20	< 35	< 10
轻度	20 ~ 39	35 ~ 54	10 ~ 11
中度	40 ~ 59	55 ~ 69	12 ~ 13
高强度	60 ~ 84	70 ~ 89	14 ~ 16
非常强	> 85	> 90	17 ~ 19
极限	100	100	20

2. 运动的时间与频率

开始运动的时间一般在餐后1.5h, 每天至少一次; 每次运动的时间约30—60min, 包括运动时5—10min的热身运动及结束前的10min的整理运动, 达到中等运动量的时间持续约30min; 对尚无运动习惯的患者, 缓慢逐步达到每天至少30min中度运动强度, 若不能一次运动30min, 可分次进行, 每次10—15min。

五、运动治疗的注意事项

1. 运动的原则为循序渐进、量力而行、持之以恒, 在保证安全的前提下进行。

2. 预防低血糖

T1DM患者及其家人、学校和幼儿园老师应了解运动可能导致低血糖、知晓如何预防、识别和处理低血糖。运动对血糖的影响与运动类型、持续时间以及个体对激素变化的反应性等有关, 每公斤体重每小时运动大概会消耗1—1.5克碳水化合物, 参见表6.2和表6.3。

尤其要预防运动中及运动后低血糖: 运动后低血糖多见于青春期少年, 运动后低血糖甚至可延迟至24h后发生。1) 运动前、运动后应监测血糖, 必要时加测运动中血糖, 以评估减少胰岛素的剂量及在何种情况下应额外补充碳水化合物以避免高强度运动时低血糖; 2) 若运动前血糖 <7.0 mmol/L, 应额外补充碳水化合物; 运动前把胰岛素减少25—50%; 若不能监测血糖, 可在运动前增加含碳水化合物的食物, 并减少胰岛素剂量; 3) 注射胰岛素后1—1.5h是胰岛素作用高峰, 此时应避免剧烈运动; 避免把胰岛素注射到运动活跃的部位使其吸收加速而增加低血糖发生风险; 4) 间断高强度运动可增高血糖而持续中等强度运动则使血糖降低, 在持续中等强度有氧运动结束时, 快速短跑10秒钟有助于预防运动后2h的低血糖; 有氧运动前进行抗阻运动有助于运动过程中血糖稳定, 并减少运动后低血糖的持续时间和严重程度。

同时应警惕夜间低血糖, 运动后夜间低血糖风险增加, 一项针对青少年的研究发现: 白天运动者其夜间低血糖发生率较无运动者大约增加1倍。严重的夜间低血糖多在持续至少1h的中等体力活动后发生, 最长可至运动后24h。1) 若睡前血糖 <7.0 mmol/L, 应给予补充碳水化合物, 确保睡前血糖高于 7.0 mmol/L; 2) 减少运动日基础胰岛素剂量10—20%, 在某些情况下甚至减少50%; 3) 若白天有运动, 睡前进食至少10—15克碳水化合物, 最好是低生糖指数食物或混合餐, 如一杯牛奶, 有助于葡萄糖缓慢而持续吸收入血; 4) 若日间运动量特别大或持续时间特别长, 应设定闹钟在凌晨测血糖, 若有需要则进食碳水化合物。

成人患者应将有益的体育运动融入到更加健康的生活方式中。成人患者日常营养和体力活动模式变化颇大, 自我监测和胰岛素注射方案需要仔细而详尽的审查, 包括所有适当的准备, 并考虑到不寻常的模式及组合。尤其注意, 运动时涉及胰岛素的剂量调整, 具体可参见表6.4。

表6.2 运动后对血糖的影响及可能原因

血糖降低	血糖无明显变化	血糖升高
A. 胰岛素过量 B. 长时间运动, 30-60 min 以上 C. 高强度有氧运动	A. 运动前适量减少胰岛素 B. 运动时适量补充糖类	A. 胰岛素不足 B. 竞争情绪引发的肾上腺素反应 C. 短时间, 非持续的强度有氧运动引发肾上腺素反应 D. 糖类补充过量 E. 运动后产生糖超过消耗量

表6.3 各种强度的有氧运动所消耗的能量

运动强度	运动方式	时间 (min)	消耗能量 (千卡)
最轻运动	散步、购物、家务	30	90千卡
轻度运动	太极拳、体操	20	90千卡
中度运动	快走、慢跑、骑车、爬楼梯、健身操	10	90千卡
稍强度运动	跳绳、游泳、登山、球类、舞蹈	5	90千卡

表6.4 运动时餐前速效胰岛素调整

运动强度	减少餐前速效胰岛素 (%)	
	(此估算为成人, 且未考虑补充的糖类)	
	30min	60min
轻: 如快走 (~ 25% VO ₂ max)	25	50
中: 如慢跑 (~ 50% VO ₂ max)	50	75
高: 3 h 马拉松 (~ 75% VO ₂ max)	75	100

3.其他注意事项

1) 为避免脱水, 运动时应及时补充无糖液体; 2) 若运动前无法检测酮体, 当患者感到恶心时, 要考虑可能存在酮症, 此时不应参与运动; 3) 参加受限制的运动如需要水中呼吸器的潜水前, 应由专业人员严格评估后再确定能否给参加, 因该项运动常导致血糖大幅波动; 当进行不同于往常的锻炼如露营等项目时, 为避免低血糖, 全天胰岛素总量要大幅减少(约20—50%); 4) 合并糖尿病视网膜病变患者应避免头低于腰部的运动, 有增殖性视网膜病变或肾病的患者应注意避免可能导致高血压的运动项目, 如举重、潜水等; 5) 伴终末期神经病变的患者应避免诸如足球之类的项目; 所有外周神经病变的患者应避免过度伸展的运动, 并每天检查足部有无早期病变。所有有足部损伤或开放性溃疡的患者应限制于无负重运动如垫上运动或避免患肢负重; 6) 应根据不同年龄段和不同体重的患者人群选择不同的具体运动方式。



第7章

其他治疗方法

要点

1. 其它治疗方法包括胰腺和胰岛移植、干细胞治疗以及口服降糖药的联合使用等。
2. 胰岛移植主要适用于胰岛功能完全丧失的脆性糖尿病,常与肾联合移植。
3. 干细胞治疗糖尿病尚处于临床应用前的研究和观察阶段。
5. 不推荐口服降糖药常规用于T1DM的治疗;在部分胰岛素用量较大和肥胖的患者中联合二甲双胍或糖苷酶抑制剂可能有助于减少胰岛素用量。

一、胰腺及胰岛移植

自身免疫性T1DM是胰岛细胞特异性自身免疫性疾病,需终身依赖外源性胰岛素治疗。胰腺移植和胰岛移植是目前唯一可部分或完全恢复生理性胰岛素分泌的治疗方法。

1. 胰腺移植

胰腺移植已成为治疗T1DM,特别是伴终末期肾脏疾病患者的有效方法。在各种脏器移植中胰腺移植是仅次于肾脏移植、肝脏移植与心脏移植,占第4位的器官移植。胰腺移植能为糖尿病患者提供具有正常功能的胰腺组织,术后能生理性调节胰岛素的分泌,维持正常血糖,阻止和逆转糖尿病并发症的发生,使患者术后的健康状况明显好转,生活质量大大改善。临床上胰腺移植分为三种类型:1)胰肾联合移植:包括分期胰肾移植和同期胰肾联合(Simultaneous Pancreas-Kidney, SPK)移植;2)肾移植后胰腺(pancreas after kidney, PAK)移植;3)单纯胰腺(Pancreas Transplantation Alone, PTA)移植。

推荐胰腺移植用于治疗T1DM的指征为:①糖尿病合并尿毒症或即将进展为尿毒症准备接受肾移植术患者,这类患者可以行SPK或PAK手术,其中SPK的胰腺存活率高于PAK。②PTA手术仅适于下列情况:频繁出现严重的急性并发症包括低血糖、严重高血糖、酮症酸中毒;由



于临床或精神原因导致外源胰岛素无法使用者。

胰腺移植术后并发症的发生率高,包括术后血栓形成、移植局部感染、移植胰腺炎、吻合口漏和排斥反应等,占胰腺移植失败原因的9%。急性排异反应和慢性排异反应是引起移植胰岛功能丧失的主要原因。尽管随着新型免疫抑制剂的应用、移植技术的日臻成熟,胰腺移植受体及器官存活率有所提高,但由于创伤性大和术后潜在的严重并发症风险,故胰腺移植绝大多数用于同时需要接受肾脏移植的患者。

2. 胰岛移植

胰岛移植是将供者胰腺中的胰岛经体外提取和纯化后通过门静脉移植到肝脏,以弥补严重胰岛功能丧失,改善脆性糖尿病状态,稳定糖代谢。胰岛移植方式更接近生理状态下的胰岛素代谢途径,较胰腺移植具有安全、简单、不良反应轻等优点。胰岛细胞移植能使T1DM患者长期获益,包括长期微血管并发症发生风险降低,生活质量改善,严重低血糖反应显著减少或消除。临床胰岛移植技术经历近40年的探索,发展至今无论是胰岛分离技术还是移植治疗途径与免疫抑制方案均取得了长足的进步。临床上胰岛移植分为三种类型:1)胰岛细胞移植;2)肾移植后胰岛移植;3)胰岛细胞联合肾脏移植。

胰岛移植用于治疗T1DM的指征包括:1)年龄18岁至65岁;2)血清C肽 $<0.3\text{ ng/mL}$ 或 $<100\text{ pmol/L}$;3)需要强化糖尿病治疗(血糖测定 ≥ 3 次/日,注射胰岛素 ≥ 3 次/日,或需装置胰岛素泵);4)近12个月内发生1次以上严重低血糖事件;5)糖尿病患者因肾功能不全行肾移植时间 ≥ 3 个月,目前采用钙抑制剂免疫抑制治疗,肾功能稳定,胰岛移植前3个月肌酐不超过正常上限的1.3倍。

同其它器官移植类似,胰岛移植后仍存在受体对胰岛移植植物因慢性免疫排斥而导致的胰岛功能随移植时间延长而逐渐降低。目前影响胰岛移植效果的主要因素有:①移植胰岛的数量;②移植胰岛的质量;③移植部位;④免疫排斥。随着新型免疫抑制剂的开发及免疫耐受诱导方案的发展,异种胰岛移植也有望成为糖尿病治疗的有效方法。胰岛移植成功指胰岛移植接受者脱离胰岛素注射治疗或胰岛素用量减少伴脆性糖尿病改善。胰岛移植失败指胰岛移植后仍无胰岛素分泌,血清空腹C肽 $<0.3\text{ ng/mL}$ 或 $<100\text{ pmol/L}$ 。

在我国,仅有个别医院报道个别短期胰岛移植成功的病例。长期、大样本的胰岛素移植成功尚没有报道。

3. 干细胞治疗

目前干细胞治疗糖尿病尚处于临床应用前的研究和观察阶段。目前尚不能用于临床常规治疗。

4. 口服降糖药

胰岛素是治疗T1DM的基石,患者需依赖胰岛素维持生命。T1DM不能单独采用口服降糖药物治疗。目前不推荐用口服药物治疗糖尿病。



第8章

急性并发症诊治

要点

1. T1DM的急性并发症包括糖尿病酮症及酮症酸中毒、低血糖症、糖尿病高血糖高渗状态和乳酸酸中毒等，其中以酮症酸中毒和低血糖症最为多见。
2. 酮症酸中毒和高血糖高渗状态的治疗包括补液、小剂量胰岛素使用、维持水电解质平衡及预防并发症等方面。
3. 血糖小于3.9mmol/L可诊断为低血糖，应该尽量避免；发生低血糖时的处理包括口服碳水化合物或静脉给予葡萄糖，必要时考虑肌注胰高糖素。

一、糖尿病酮症及酮症酸中毒

1. 定义

概述、诱因和易患人群：糖尿病酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 是由于糖尿病患者血循环中胰岛素绝对或相对不足，以及升糖激素（如皮质醇、生长激素、胰高糖素等）不适当升高引起的，以高血糖、高血酮、酮尿、脱水、电解质紊乱、代谢性酸中毒为特征的一组临床症候群。

在发生DKA的糖尿病患者中，T1DM约占2/3，同时它也是儿童糖尿病最常见的死亡原因之一。最常见的诱因为感染，其他诱因包括胰岛素不适当减量或突然中断治疗、饮食不当、胃肠疾病、心肌梗死、创伤、手术、妊娠、分娩、精神刺激等。英国和瑞典T1DM患者DKA的年发生率分别为13.6—14.9/1000例患者。目前有关T1DM患者DKA的发生率，国内仍缺乏大规模流行病学调查的结果，DKA的发生率与地域、社会经济状况、发病年龄等因素相关，约15%~75%，年龄在5岁以下的患者DKA发生率较高。

2. 主要临床表现

患者多具有烦渴、多饮、多尿、体重下降等糖尿病的特征表现，也可因上述症状加重而就诊；可出现呼吸深快，呼气有烂苹果味及口唇樱红等酮症酸中毒的症状，病情严重时可有尿量减少、皮肤粘膜干燥、脉快而弱、血压下降、四肢厥冷等失水表现，甚至出现昏迷。需要注意



的是, 儿童患者以上表现可不典型, 或以呼吸道感染、消化道症状、急腹症等前来就诊。因此对于不明原因的酸中毒、昏迷患者应该首先了解有无糖尿病的病史, 并做尿糖、血糖和电解质检查, 及时确定有无DKA。

3. 实验室检查

尿糖、尿酮体阳性或强阳性, 血酮体增高, 同时伴血糖升高, 一般在11.1–33.3mmol/L, 超过33.3mmol/L时多伴有高渗性高血糖状态或有肾功能障碍。血钾在治疗前高低不定, 血尿素氮和肌酐轻度升高。

4. 诊断

当血酮或尿酮显著阳性, 血糖升高或已知糖尿病患者, 血清 HCO_3^- 降低和或 $\text{pH}<7.3$ 即可诊断DKA。具体分级诊断标准见表8.1, 成人和儿童及青少年患者的程度分级标准稍有不同。

表8.1 DKA的主要诊断和分级标准

	DKA (成人)			DKA (儿童青少年)		
	轻度	中度	重度	轻度	中度	重度
血糖 (mmol/L)	>13.9	>13.9	>13.9	>11.1	>11.1	>11.1
血pH	7.25–7.30	7.00–7.24	<7.00	<7.3	<7.2	<7.1
血 HCO_3^- (mmol/L)	15–18	10–15	<10	<15	<10	<5
尿酮	阳性	阳性	阳性	阳性	阳性	阳性
血酮	阳性	阳性	阳性	阳性	阳性	阳性

5. 治疗

诊断DKA后, 立即评判生命体征, 急诊化验血糖、血酮、电解质和血气分析, 判断脱水和酸中毒的程度以及给予心电、血氧监测, 吸氧等对症治疗, 必要时呼吸支持。包括补液、小剂量胰岛素、加强评估、维持水电解质平衡和预防并发症等措施。

【补液治疗】

由于DKA时高血糖的利尿作用, 除失水导致有效循环容量不足外, 大量电解质随尿排出, 因此补液和补充电解质都相当重要。补充累积丢失以恢复有效血容量, 保证肾脏血流灌注, 清除高糖和酮体。同时注意尽量减少脑水肿危险。具体DKA患者的紧急评估及处理对策可参考图8.1。

1) 估计脱水程度: 一般DKA时体液丢失为体重的5%–10%。由于脱水时血液动力学发生改变, 常常难以准确估计患儿液体丢失量。轻度脱水有不易察觉的轻微唇舌干燥, 可按50 ml/kg口服补液。中

度脱水表现为比较容易识别的唇舌干燥、皮肤弹性差，眼窝凹陷，按5~7%计算补液量。重度脱水常伴休克表现，血清肌酐和红细胞压积增高是提示有效循环血容量严重不足的有效指标，补液按7~10%计算。

2)计算补液量：总量包括累积丢失量和维持量。含静脉和口服途径给予的所有液体量。

累积丢失量(ml)=估计脱水百分数(%)×体重(kg)×1000(ml)； 维持量的计算：(1)体重法：维持量(ml)=体重×每kg体重ml数(<10kg, 80 ml/kg, 10~20kg, 70ml/kg, ~30kg, 60ml/kg; ~50kg, 50ml/kg; >50kg, 35ml/kg)。(2)体表面积法：维持量每日1200~1500ml/m² (年龄越小, 每平方米体表面积液体量越多)。

3)计算纠正的血钠：DKA时血钠水平可以低于正常, 这是由于高血糖造成高渗透压, 使细胞内的水

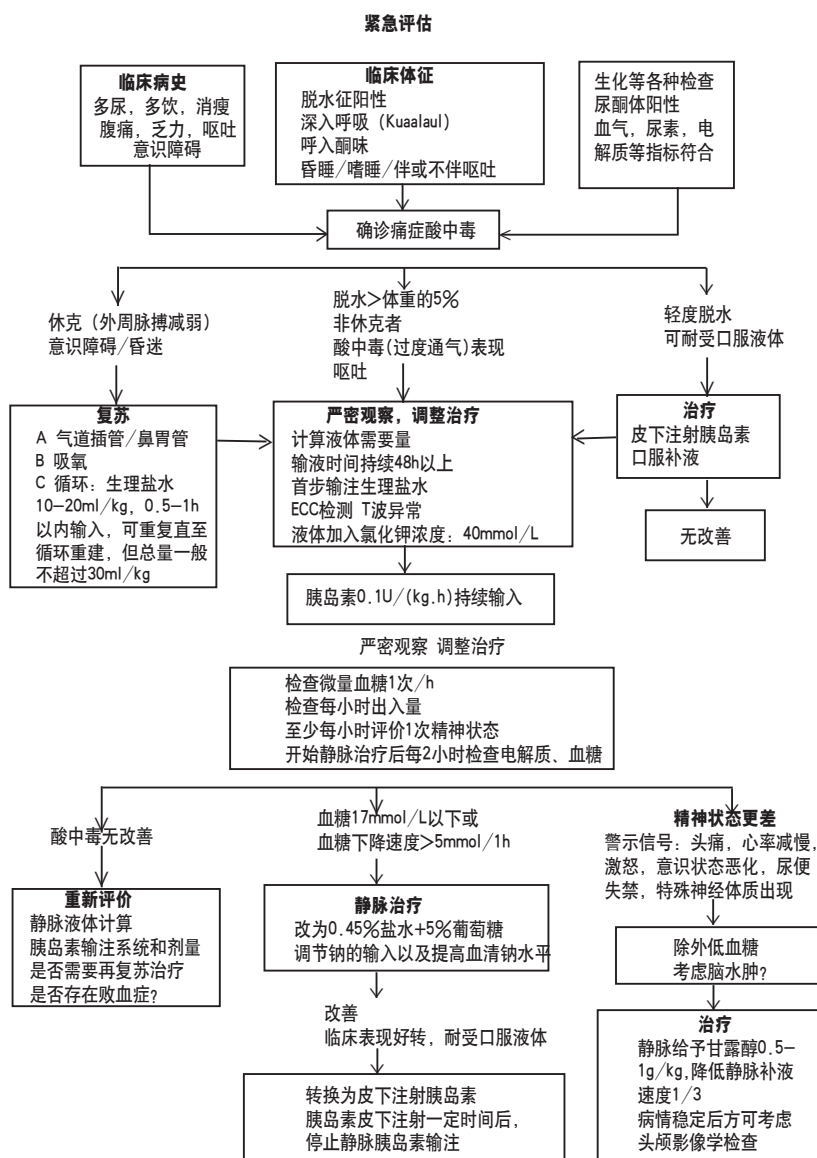


图8.1: T1DM酮症酸中毒的紧急评估及处理对策

转移至细胞外稀释所致。如果高血糖患者血钠水平升高则提示严重水丢失。但注意血清乳糜微粒会干扰血糖和血钠的测定结果,可能出现假性正常血糖和假性低钠血症。校正后的血 $[Na^+]= [Na^+] + 1.6 \times [血糖(mg/dl)-100]/100$, 根据纠正的血钠值决定补液种类。

4)补液疗法: ISPAD指南推荐(图8.1):每日液体总量一般不超过每日维持量的1.5~2倍,不需要额外考虑继续丢失。

快速补液: 对于中、重度脱水的患儿,尤其休克者,最先给予生理盐水15~20 ml/kg,于30~60min以内快速输注扩容,据外周循环情况可重复,但第一小时一般不超过30ml/kg。扩容首选晶体液快速输入,偶尔使用胶体液或其他扩容剂。如果校正后的血 Na^+ 浓度正常或升高,则最初补充0.45%的生理盐水,如果血钠低于正常,则输注生理盐水。对于输含钾液无禁忌的患儿,尽早将含钾液加入上述液体中,并逐渐减慢输液速度,进入序贯补液阶段。补液过程中监测生命体征,精确记录出入量,严重DKA患儿需要心电监测。对于外周循环稳定的患儿,也可以直接进行48h均衡补液而不需要快速补液。须强调,纠正DKA脱水的速度应较其他原因所致者缓慢,因为过快地输入张力性液体可能加重脑水肿进程。

序贯补液: 48 h均衡补入累积丢失液及维持液体。补液中根据监测情况调整补充相应的离子、含糖液等。

【小剂量胰岛素的应用】

当患者血钾在3.3 mmol/L以上时,才能开始胰岛素治疗,以免发生心律失常、心脏骤停和呼吸肌麻痹。胰岛素以0.1 U/kg静注后以0.1U/(kg·h)持续输注。血糖下降速度一般为每小时2~5 mmol/L。或者连续静脉输注胰岛素0.14 u/(kg·h)。胰岛素输注速度一般不低于0.05 u/(kg·h)。小剂量胰岛素静脉输注应持续至酮症酸中毒纠正(连续2次尿酮阴性,血pH>7.3,血糖下降至12 mmol/L以下),必要时可输入含糖的液体,以维持血糖水平为8~12 mmol/L。只有当临床状况稳定后,口服液体可耐受时才逐渐减少静脉输液,最后过渡到皮下胰岛素注射的常规治疗,在停止滴注胰岛素前半小时应皮下注射常规胰岛素,也可以适当延长静脉小剂量胰岛素的剂量和剂型根据当时情况而定,防止高血糖反跳。

无输液条件时,轻到中度的DKA患者可采用皮下注射短效胰岛素类似物的方法。患者最初注射0.2U/kg的胰岛素类似物,随后0.1 U/(kg·h);或者最初注射0.3U/kg,随后0.2 U/(kg·2h),直到血糖<13.9 mmol/L时,可将胰岛素剂量减半,直至DKA缓解。

【治疗中的评估内容】

包括生命体征、意识状态、出入量、血糖、尿和血酮体,电解质、渗透压以及血气分析。

每小时检查血糖和酮体和快速血糖1次,每2~4h测静脉血糖和血酮1次,两者进行对比。同时第2~4h重复一次血电解质、血气分析,直至酸中毒纠正。

【监测中调整补液治疗】

1)血糖与血钠/渗透压的调整: 在使用胰岛素后应该注意低血糖的情况,注意及时处理,防止血糖的大幅波动。治疗中,当血糖下降至16.7mmol/L时开始改换为含5%糖盐输注,使血糖维持在8~12 mmol/L之间。含糖液的浓度和输注速度视血糖情况定。

DKA时要注意血浆渗透压和血钠变化,预防脑水肿等合并症的发生。部分患儿合并高糖高渗状态,

处理中应该特别注意。血浆渗透压(mmol/L)= $2 \times (\text{血钾} + \text{血钠}) \text{mmol/L} + \text{葡萄糖} \text{mmol/L} + \text{BUN} \text{mmol/L}$ 。血糖越高,血浆渗透压也越高。当血浆渗透压 $>310 \text{mmol/L}$ 时就要警惕高渗状态。高血糖时可致假低钠血症,故需要注意评估,勿补充钠过多。经过胰岛素治疗血糖下降后,血清钠常升高,理论上血糖每下降 5.6mmol/L ,血钠也应渐趋于正常。如若血渗透压每小时下降 $>3 \text{mmol/L}$,表明有脑水肿的危险。若校正后的血钠升高,最初的血清钠 $>150 \text{mmol/L}$,宜放慢补液的速度。对尿量少[$<1.5 \text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$]者必须寻找原因,必要时用利尿剂。

2) 血钾与血磷的调整: 由于以下原因,DKA患儿体内 K^+ 丢失较为明显: 1) 酸中毒时细胞 K^+ 向细胞外转移,随尿排出; 2) 酸中毒时,肾小管代偿性泌 H^+ 的同时回吸收 NaHCO_3 , Na^+/K^+ 交换增加,从尿中大量排出; 3) 患儿发生DKA时进食差和呕吐, K^+ 的摄入不足; 4) DKA时应激状态下皮质醇分泌增加,促进排钾,造成体内总体钾缺乏; 5) 胰岛素治疗后, K^+ 进入细胞而血钾会迅速下降。因此,在DKA的液体疗法中应注意及时补钾,以防止低钾血症的发生,但是化验时血钾水平可显示降低、正常升高。为防止低钾血症,在血钾降至 5.2mmol/L ,并有足够尿量的前提下,应开始补钾。对低血钾的患者应该在血钾恢复至 $>3.3 \text{mmol/L}$ 以后,再进行胰岛素治疗。最初补液时如没有血钾数据,在输入含糖液之前应先用心电图监测,若无高钾证据,则尽早使用含钾液体,使血钾维持在正常范围。静脉补钾停止后改为氯化钾 $1\sim 3 \text{g}/\text{d}$ 口服1周。

严重的低磷血症可能引起细胞膜功能障碍,必要时补充磷,虽然没有证据表明磷的补充有任何益处,但如有充血性心力衰竭、贫血或其他缺氧情况时有使用磷酸盐的指征。

3) 碱性液的使用: 有证据表明碳酸氢盐的使用可加重中枢神经系统酸中毒和组织缺氧,可加重低钾血症和改变钙离子浓度而发生危险,还可增加血浆渗透压,因此应该慎用。只有当动脉血气 $\text{pH} < 6.9$,休克持续不好转,心脏收缩力下降时可以考虑使用。通常用 $5\% \text{NaHCO}_3$ $1\sim 2 \text{ml}/\text{kg}$ 稀释后在1h以上时间内缓慢输入,必要时可以重复。对于儿童青少年患者,如经过1h的补液治疗后血 pH 仍 < 7.0 ,也可适当补碱,碳酸氢钠 $1\sim 2 \text{mmol}/\text{kg}$,在1h内静滴。

4) 脑水肿: DKA患儿症状性脑水肿发生率为 $0.5\% \sim 0.9\%$,其中约 $21\% \sim 24\%$ 死亡。脑水肿少数发生在治疗之前,常发生在开始治疗的 $4\sim 12 \text{h}$ 之内,治疗后 $24\sim 48 \text{h}$ 发生者更少见。

脑水肿发生的警示信号如下: 头痛、血压升高和心率减慢,氧饱和度下降,以及跳动、激惹、嗜睡、大小便失禁或特异的神经征象,如颅神经麻痹和瞳孔反应异常。2008年的一项荟萃分析显示: 并无强有力的证据支持液体治疗的量以及速度可以加速DKA脑水肿发生。脑水肿潜在危险因素包括: 前4h补液量过大,重度DKA,碳酸氢钠治疗,就诊时血尿素氮高以及补液的第一小时内即使用胰岛素。与DKA时大脑的低灌注和过高通气有关。因此为避免脑水肿,以上这些因素应该在治疗中注意。一旦考虑脑水肿则应限制液量,予甘露醇 $0.25\sim 1.0 \text{g}/\text{kg}$,20min输入,如治疗无反应可于30min到2h后重复。甘露醇无效伴血钠低者可予 $3\% \text{NaCl}$ $5\sim 10 \text{ml}/\text{kg}$,30min输入。同时液体输入速度降低 $1/3$,抬高床头,必要时呼吸支持等。颅脑影像学检查有助于脑栓塞和脑出血的诊断,如果确实存在,则给予相应治疗。

5) 处理其他危重情况: 包括弥漫性血管内凝血、败血症、吸入性肺炎、肺水肿、呼吸窘迫综合征、横纹肌溶解、急性肾衰和急性胰腺炎等,以减少死亡。

6. 预防

由于T1DM发生DKA的风险高于2型糖尿病,且患者中大部分为儿童或青少年,故坚持胰岛素注射治疗,保持良好的血糖控制,预防和及时治疗感染及其他诱因,加强糖尿病教育,增强糖尿病患者和家属对DKA的认识,是预防DKA的主要措施,并有利于本病的早期诊断和治疗,改善患者的预后。

二、低血糖症

1. 定义和诊断

糖尿病患者的低血糖症是指患者在药物治疗过程中发生的血糖过低现象,可导致患者不适甚至生命危险。一般认为,糖尿病患者血糖水平 $\leq 3.9\text{mmol/L}$ 可诊断低血糖。

2. 临床表现

与血糖水平以及血糖的下降速度有关,可表现为交感神经兴奋(如心悸、震颤、出汗、饥饿感等)和中枢神经症状(如神志改变、认知障碍、抽搐和昏迷)。临床上反复发作低血糖的患者可以不出现低血糖的先兆症状,而直接发展为严重的低血糖昏迷。低血糖可划分为轻度、中度和重度3类。轻度低血糖患者可意识自己发生了低血糖并能够自我救治,5-6岁以下T1DM儿童很少被归类为轻度低血糖,因为他们通常都无法帮助自己。中度低血糖患者无法应对低血糖并需要他人的帮助,但可以使用口服的方式予以纠正。重度低血糖患者处于半清醒或无意识或陷入昏迷状态伴或不伴随抽搐,一般需要注射药物治疗(胰高血糖素或静脉注射葡萄糖)。

3. 治疗

轻度至中度低血糖的患者应做如下处理:尽快服用升糖指数较高的碳水化合物(如巧克力、马铃薯或香蕉等),在5-15min内升高血糖水平。因低血糖可引起呕吐,可经常适当给予少量迅速吸收的碳水化合物。当症状改善或恢复正常血糖水平,需额外进食能维持血糖水平的碳水化合物(如谷类、豆类及乳制品等)。

重度低血糖的患者应做如下处理:在医院,应迅速建立静脉通道后使用10%葡萄糖静脉注射是合理的(最多500mg/kg)。在院外建立静脉通道比较困难,可以使用肌肉注射胰高血糖素或浓缩的口服葡萄糖溶液。8岁以上的儿童和青少年(或体重超过25kg)应给予1mg的胰高血糖素。8岁以下的儿童(或体重小于25kg)应给予500微克的胰高血糖素,应在10min内复查血糖水平。当症状改善或恢复正常的血糖水平,儿童和青少年足够清醒,应口服额外的复杂长效碳水化合物来维持血糖水平。在严重低血糖发生后的几小时,有些儿童和青少年可能继续有意识障碍,需要重复测量血糖以确定是否进一步给予葡萄糖治疗。

对于少数胰岛素联合应用糖苷酶抑制剂的患者,发生低血糖后应静注或口服葡萄糖治疗,服用蔗糖或一般甜食无效。

4. 诱因及预防

诱因主要包括胰岛素或其他降糖药剂量过大;未按时进食,或进食过少;运动量增加;酒精摄入,尤其是空腹饮酒。预防措施包括定时定量进餐、使用胰岛素从小剂量开始,逐渐增加剂量,谨慎地调整剂量、运动前进食额外的碳水化合物摄入、避免酗酒和空腹饮酒等均是预防低血糖发生的有效措施。此外,加强对患者、家属、监护人等提供关于低血糖的识别和管理的教育,而且应告知他们随时需要有

可以直接利用的碳水化合物(葡萄糖或蔗糖)和血糖检测设备即时确认血糖水平和对低血糖的安全管理。完整详实的血糖监测记录也将有助于T1DM患者预测低血糖的发生,避免严重低血糖事件。

三、糖尿病高血糖高渗状态

(Hyperosmolar Hyperglycemic State, HHS)

1. 定义

HHS是体内胰岛素相对缺乏使血糖升高,并进一步引起脱水,最终导致严重的高渗状态,病情特点为严重脱水、严重高血糖、无酮症酸中毒、常伴神智改变,是糖尿病严重的急性并发症之一,病死率高。

2. 临床表现

任何年龄的男女均可发病,出现多尿、烦渴、体重下降、恶心、呕吐以及脱水,当血浆有效渗透压大于320 mOsm/L时脱水征更为明显,患者出现循环功能不全、低血压、少尿或无尿、脉搏细数、四肢厥冷等休克表现。若出现糖尿病酮症酸中毒或乳酸性酸中毒,可出现相应表现,深大呼吸常见。

3. 实验室检查

血糖显著升高,一般超过33.3mmol/L,血浆渗透压也显著升高,有效渗透压在320 mmol/L以上。血浆有效渗透压(mmol/L) = $2 \times (\text{Na}^+ + \text{K}^+) \text{ mmol/L} + (\text{血糖}) \text{ mmol/L}$ 。血清钠大多数情况升高,但也可正常或降低。血钾在治疗前多在正常范围内。血尿素氮轻度升高,血浆容积减少。

4. 诊断

在临床上,不论有无糖尿病病史,遇见 ①多饮、口渴、多尿等较前明显加重。②进行性意识障碍伴明显脱水。③在大量服糖、静脉输糖或应用糖皮质激素、苯妥英钠、普奈洛尔等可致血糖升高的药物时出现多尿和意识障碍。④在合并感染、心肌梗死、严重创伤和外科手术等应激下出现多尿。⑤水摄入不足、失水或应用利尿剂、脱水治疗及透析治疗者。⑥无其他原因可解释的中枢神经系统的症状和体征。⑦尿糖强阳性,尿比重增高。⑧血糖显著升高。诊断依据:①血糖大于33.3mmol/L;②血浆有效渗透压大于320 mmol/L;③血酮体和尿酮阴性或者弱阳性。

5. 治疗

- ①补充液体:是首要、关键的治疗措施。患者平均脱水程度为体液的10%,严重者可达25%。具体原则与DKA相同,只是当血糖降至16.7mmol/L时,可考虑换用含糖液体。
- ②胰岛素的使用:选用小剂量短效胰岛素静脉给药,按照每小时每公斤体重0.1u胰岛素持续静滴,血糖下降每小时3.9—5.6mmol/L。血糖下降不宜过快,否则易诱发脑水肿。
- ③补钾:只要血钾<5.2mmol/L,尿量在40ml以上,治疗早期即可开始补充氯化钾。
- ④并发症治疗。⑤对症治疗加强护理。

6. 预防

基本原则同DKA的预防,尤其需要注意的是对于有可疑临床表现的患者,应注意对血浆渗透压的监测,有利于本病的早期诊断和治疗。

四、糖尿病乳酸酸中毒

1. 定义

各种原因致机体乳酸产生过多和(或)其清除减少引起血乳酸明显升高($\geq 5\text{mmol/L}$),大量乳酸在体内堆积导致代谢性酸中毒,是糖尿病急性并发症之一,病情凶险,病死率高。

2. 临床表现

轻症可仅有乏力、恶心、食欲降低、头昏、嗜睡和呼吸稍深快。中至重度可有腹痛、恶心、呕吐、头痛、头昏、疲劳加重、口唇发绀、无酮味的深大呼吸至潮式呼吸、血压下降、脱水表现、意识障碍、四肢反射减弱、肌张力下降、体温下降和瞳孔扩大,最后可导致昏迷及休克。

3. 实验室检查

乳酸酸中毒时血乳酸 $\geq 5\text{mmol/L}$,严重时可达 $20\sim 40\text{ mmol/L}$ 。血乳酸在 $2\sim 5\text{ mmol/L}$,可认为是高乳酸血症。动脉血气 $\text{pH}<7.2$,二氧化碳结合力常低于 10mmol/L 。血糖可正常、偏低或升高。

4. 诊断

临床上糖尿病患者出现昏迷、酸中毒、失水、休克并有服用双胍类药物史及伴有肝功能不全及慢性缺氧性脑病者,测定血乳酸 $\geq 5\text{mmol/L}$,动脉血气 $\text{pH}<7.35$ 即可诊断,应注意与糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态及低血糖鉴别。

5. 治疗

包括去除诱因,治疗原发病;补充生理盐水,迅速纠正脱水、休克及组织灌注不良;纠正酸中毒和电解质紊乱;根据血糖水平给予葡萄糖和胰岛素液体,以利于机体对乳酸利用;必要时透析治疗以及其他支持和对症治疗等。

6. 预防

T1DM患者一般很少使用口服降糖药物治疗,若需要使用双胍类药物,应禁用苯乙双胍,选择二甲双胍。



第9章

慢性并发症筛查及治疗

要点

1. 糖尿病程 >2 年,且大于12岁的患者应每年检查微量白蛋白尿。
2. 推荐青春期前诊断的患者应该在诊断时开始筛查糖尿病视网膜病变;青春期后诊断患者在病程5年时应进行第一次视网膜筛查,之后每年复查1次。
3. 年龄 ≥ 12 岁患者应进行血脂的测定。
4. 控制血糖、血压和血脂以及改善微循环是控制T1DM慢性并发症的主要有效手段。

糖尿病的慢性并发症遍及全身各重要器官,发病机制极其复杂,可能与遗传易感性、胰岛素抵抗、高血糖及氧化应激等多方面因素影响有关;主要包括大血管和微血管病变。大血管病变表现为大动脉的粥样硬化,主要侵犯主动脉、冠状动脉、脑动脉、肾动脉和肢体外周动脉等,引起冠心病、脑血管病变、肾动脉硬化及肢体动脉硬化;微血管病变是糖尿病的特异并发症,主要表现在视网膜、肾脏、神经和心肌组织,尤以糖尿病肾病和视网膜病变最为特异和重要。

一. 糖尿病肾病

糖尿病病程超过20年的T1DM患者中超过20~30%可发生糖尿病肾病,这是发生终末期肾病的主要病因。糖尿病肾病早期阶段常无症状而仅表现为微量白蛋白尿,病程进展可表现为大量白蛋白尿并伴肾小球滤过率降低、血肌酐进行性升高及血压增高,最终发展为终末期肾病。在糖尿病肾病的早期,采取积极的干预措施,严格控制血糖、血压和血脂,将有助于逆转和缓解病情,改善预后。

1. 诊断和筛查

T1DM肾病所致损害分为5期。分期如下,Ⅰ期:肾小球高滤过,肾体积增大;Ⅱ期:间断微量白蛋白尿,患者休息时尿白蛋白排泄率(UAE)正常($<20\mu\text{g}/\text{min}$ 或 $<30\text{mg}/\text{d}$),病理检查可发现肾小球基底膜轻度增厚及系膜基质轻度增宽;Ⅲ期:早期糖尿病肾病期,以持续



性微量白蛋白尿为标志, UAE为20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或30~300mg/24h, 病理检查GBM增厚及系膜基质增宽明显, 小动脉壁出现玻璃样变; IV期: 临床糖尿病肾病期, 显性白蛋白尿, 部分可表现为肾病综合征, 病理检查肾小球病变更重, 部分肾小球硬化, 灶状肾小管萎缩及间质纤维化; V期: 肾衰竭期。值得注意的是, T1DM患者可出现以下情况, 如白蛋白尿不伴视网膜病变、血压特别高、蛋白尿迅速进展、出现血尿、存在全身性疾病等时应考虑非糖尿病性肾病; 鉴别困难时, 可以通过肾脏穿刺病理检查进行确诊。

最基本的筛查方法是尿常规, 检测有无尿蛋白, 这有助于发现显性蛋白尿以及其他一些非糖尿病性肾病, 但会遗漏微量白蛋白尿患者。因此推荐糖尿病病程>2年, 且大于12岁的患者每年检查微量白蛋白尿。成人患者若无糖尿病肾病, 则应每年检测一次尿微量白蛋白, 同时计算白蛋白/肌酐比值和血清肌酐水平。若结果异常(排除非糖尿病性蛋白尿、尿路感染等情况), 需在3~4个月内重复检查一次, 重复检查共2次以上异常的可确诊。已发生糖尿病肾病者, 应治疗后定期复查; 同时应每年检测血清肌酐浓度, 并计算GFR。

2. 治疗要点

包括生活方式的改变、低蛋白饮食、控制血糖、控制血压、纠正血脂紊乱、控制白蛋白尿、必要时透析和肾移植治疗等。

T1DM患者强化降糖至接近正常水平可以延缓糖尿病肾病的进展。

在高血压发生之前, 至少应每年测量血压一次。血压的控制目标为小于130/80 mmHg。自肾脏病变早期阶段(微量白蛋白尿期), 不论有无高血压, 首选血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素受体阻断剂(ARB)。其中ACEI能减少微量白蛋白尿进展为大量白蛋白尿并增加微量白蛋白尿转阴的机会。但由于该类药可导致短期肾小球滤过率下降, 在开始使用这些药物的前1~2周内应检测血清肌酐和血钾浓度。不推荐在血肌酐>3mg/dl的肾病患者应用ACEI或ARB。如24小时尿蛋白 $\geq 1\text{g}/\text{d}$, 则血压控制标准为小于125/75mmHg。ACEI可在儿童患者中使用; 血压控制不佳者可联用其他降压药物。不同年龄小儿血压的正常参考值和小儿高血压判断标准见表9.1。

表9.1 12岁以下患儿血压的参考值

年龄	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
新生儿	70~82	30~38
1~6月	70~100	30~45
6~12月	90~105	35~45
1~2岁	85~105	40~50
2~7岁	85~105	55~65
7~12岁	90~110	60~75

小儿高血压判断标准: 收缩压和或舒张压 \geq 上述标准20mmHg。

空腹血脂检测应在12岁以上糖尿病患者进行。如有高胆固醇血症的家族病史、早期心血管疾病或家族史不详, 筛选应在2岁开始(如已患病)。如血脂正常, 应在5年后重复检测。血脂控制目标为LDL-c < 2.6 mmol/L (100 mg/dl)。若代谢控制及饮食控制仍不能使血脂达到理想目标, 应首选他汀类调脂药治疗。

糖尿病肾病达到肾衰竭者需透析或移植治疗。一般GFR降至15–20ml/min或血清肌酐水平超过442 μ mol/L时应积极准备透析治疗。透析方式包括腹膜透析和血液透析。无论是血透还是腹透, 终末期糖尿病肾病的透析时机应稍早于非糖尿病的慢性肾衰。有条件的糖尿病患者可行肾移植或胰-肾联合移植, 单纯肾移植的缺点是不能防止糖尿病肾病的再发生, 也不能使其他糖尿病并发症和合并症有所改善。

二. 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变是糖尿病微血管病变中最重要的表现之一, 是糖尿病患者后天失明的主要原因。与2型糖尿病比较, T1DM视网膜病变的发生率更高。大部分T1DM患者最终都会合并非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR), 而少数患者会并发危及视力的增殖性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)或黄斑病变。临床工作中, 内分泌科医生需在有经验的眼科医生配合下, 积极筛查和诊治糖尿病性视网膜病变, 并及时告知患者定期行眼科检查的重要性、必要性以及相关事宜。

1. 诊断分级

目前临床工作中, 应用较多的是2002年悉尼国际眼科会议制定的糖尿病视网膜病变分级和糖尿病性黄斑水肿分级的标准。

1) 糖尿病视网膜病变依据散瞳下检眼镜可观察到的指标来分级(表9.2)。

2) 糖尿病黄斑水肿: 依据病变程度分为2类: 无明显或有明显的糖尿病黄斑水肿。如果存在糖尿病黄斑水肿, 可再分为轻、中和重度3级。对视网膜增厚程度须行三维检查, 在散瞳下裂隙灯活体显微镜检查或眼底立体照像(表9.3)。

2. 筛查及随诊

青春期前诊断T1DM的患者应该在诊断时开始筛查糖尿病视网膜病变; 青春期后诊断T1DM的患者在病程5年时, 必须进行第一次糖尿病视网膜筛查, 之后至少每年复查一次。妊娠和准备怀孕的妇女及视力出现异常的患者均应立即进行眼科及眼底检查。上述情况若伴有糖尿病视网膜病变的危险因素, 随访问隔时间需缩短, 若发现已合并糖尿病视网膜病变者, 则按糖尿病视网膜病变的要求进行眼科检查, 且同时需告知患者和其监护人应监督患儿避免剧烈运动, 否则容易引起眼底出血, 加重视网膜病变。

筛查及随诊眼科检查: 一般眼科检查应包括视力、视野、眼压检查、扩瞳后裂隙灯下三面镜或前置

表9.2 糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准

病变严重程度	散瞳眼底检查所见
无明显视网膜病变	无异常
NPDR	
轻度	仅有微动脉瘤
中度	微动脉瘤,存在轻于重度NPDR的表现
重度	出现下列任何一个改变,但无PDR表现
	1.任一象限中有多于20处视网膜内出血
	2.在两个以上象限有静脉串珠样改变
	3.在一个以上象限有显著的视网膜内微血管异常
PDR	出现以下一种或多种改变:
	新生血管形成、玻璃体积血或视网膜前出血

表9.3 糖尿病黄斑水肿分级

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

镜检查、直接或间接眼镜检查。应注意：扩瞳前，应注意询问患者有无青光眼病史及症状，否则有诱发青光眼的风险。除眼底镜检查外，在糖尿病视网膜病变的诊治过程中，还应做眼底荧光动脉造影检查。荧光血管造影不仅可用来区别出血与血管瘤，还可了解微血管瘤的数量和分布范围。微血管的多少在一定程度上反映出视网膜病变的严重性。更严重的是当黄斑出现水肿时，它能显示渗漏血管所在，指导激光治疗。此外，荧光血管造影还可发现眼底检查可能看起来正常的视网膜无毛细血管灌注区，做到及时做激光治疗，避免因视网膜缺血而产生新生血管。

随诊观察指标：包括一般性指标，如血糖（含HbA1C）、血脂、血压、体重、肾病、糖尿病病程、及用药史等；和眼部指标如视力、眼压、房角、眼底（微血管瘤、视网膜内出血、硬性渗出、棉绒斑、视网膜内微血管异常、静脉串珠、新生血管、玻璃体积血、视网膜前出血、纤维增生等）。

3. 治疗要点

与肾病的治疗要点相似，包括控制血糖、控制血压、纠正血脂紊乱、眼部病变治疗等。其他改善视网膜微循环：如羟苯磺酸钙、胰激肽原酶、递法明、前列腺素E、小剂量阿司匹林等抗凝、促纤溶及抗血小板聚集药物等。眼部局部治疗包括激光光凝治疗、冷凝治疗、玻璃体切割等。激光光凝治疗是目前治疗糖尿病视网膜病变的最有效方法，可以降低糖尿病视网膜病变失明率，具体要参照眼科医师的建议。详见糖尿病视网膜病变国际临床分级的治疗原则建议（表9.4）。

表9.4 基于糖尿病视网膜病变国际临床分级的治疗原则建议

眼病分级	治疗原则建议	
无糖尿病视网膜病变	优化内科治疗，控制高血糖、高血压和高血脂	
NPDR		
	轻度	优化内科治疗，控制高血糖、高血压和高血脂
	中度	通报眼科医师；优化内科治疗，控制高血糖、高血压和高血脂
重度	考虑行散在或全视网膜光凝；优化内科治疗，控制高血糖、高血压和高血脂	
PDR	强烈考虑在出现玻璃体出血和视盘新生血管之前进行播散或广泛视网膜光凝；优化内科治疗，控制高血糖、高血压和高血脂	

三. 糖尿病神经病变

初诊T1DM患者中约10%有神经病变,其中一过性的神经损害与高血糖、酮症及胰岛素治疗有关;病程超过10年者该比例可增加到40%—50%;在吸烟、年龄超过40岁以及血糖控制差的T1DM患者中,神经病变的患病率更高。最常见的神经病变是周围多神经病变,表现为远端对称性多发性神经病变。除此以外,还有表现为自主神经病变、脑神经病变、中枢神经病变,可累及呼吸功能、出现体温调节和出汗异常、神经内分泌障碍等。

1. 诊断及分型

糖尿病周围神经病变的诊断标准:明确的糖尿病病史;在诊断糖尿病时或之后出现的神经病变;临床症状和体征与糖尿病神经病变的表现相符;以下4项检查中如果任一项异常则可诊断:① 踝反射异常(或踝反射正常,膝反射异常);② 针刺痛觉异常;③ 振动觉异常;④ 压力觉异常。Rydell—Seiffer分级音叉和10g单尼龙丝检查是简便易行的糖尿病周围神经病变的诊断方法。需排除其他病变引起的神经病变,如颈腰椎病变(神经根压迫、椎管狭窄、颈腰椎退行性变)、脑梗死、格林—巴利综合征,排除严重动静脉血管性病变(静脉栓塞、淋巴管炎)等,尚需鉴别药物和酒精引起的神经毒性作用以及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤。如根据以上检查仍不能确诊,需要进行鉴别诊断的患者,可做神经肌电图检查。糖尿病周围神经病的临床和电生理表现均以感觉神经受损为主,电生理检查有助于发现临床病变。

糖尿病心脏自主神经病变诊断标准:目前尚无统一的诊断标准,检查项目包括心率变异性、Valsalva试验(最长R—R间期与最短之比)、握拳试验(持续握拳3min测血压)、体位性血压变化测定、24h动态血压监测和频谱分析等。

糖尿病周围神经病变可根据不同的临床表现进行分型,最常见的分型如下:① 远端对称性多发性神经病变:是糖尿病周围神经病变最常见类型;② 局灶性单神经病变:可累及单颅神经或脊神经;③ 非对称性的多发局灶性神经病变:同时累及多个单神经的神经病变称为多灶性单神经病变(或非对称性多神经病变);④ 多发神经根病变:最常见为腰段多发神经根病变,主要为L2、L3和L4等高腰段的神经根病变引起的一系列症状;⑤ 自主神经病变(DAN):是糖尿病常见的并发症,其可累及心血管、消化、呼吸、泌尿生殖等系统,自主神经病变患者的死亡风险比没有自主神经病变的提高了1倍。

2. 治疗要点

与肾病和视网膜病变相似,首先要良好控制血糖,纠正血脂异常,控制高血压。同时应加强足部护理:有周围神经病变的病人都应该接受足部护理的教育,以降低发生足部溃疡的机率。针对神经病变的治疗包括神经修复和减轻疼痛等。神经损伤通常伴有节段性脱髓鞘和轴突变性,其修复往往是一个漫长的过程。主要通过增强神经细胞内核酸、蛋白质以及磷脂的合成,刺激轴突再生、促进神经修复。常用药如甲钴胺,α硫辛酸等。对疼痛的控制需要合理性治疗。要求医师对患者有同情心和充分的理解,给予心理上的安慰和治疗,可根据情况酌情使用抗惊厥药普瑞巴林和加巴喷丁,也可谨慎使用卡马西平、阿米替林等三环类抗抑郁药。醛糖还原酶抑制剂、抗氧化剂、神经生长因子、血管紧张素转换酶抑制剂、钙拮抗剂、前列素E1、神经节苷脂、等对改善神经传导、减轻疼痛、增加神经血流状况有不同程度作用。

四. 大血管病变

T1DM大血管并发症包括心、脑血管疾病及周围血管疾病,即冠心病、脑卒中、间歇性跛行和下肢坏疽等。

1. 筛查

目前除了在成人T1DM患者中,推荐询问详细的病史、每年详细的体检,每隔1-2年做ECG以外,尚无统一推荐的筛查糖尿病大血管病变的检测项目。临床评估包括询问既往有无心血管疾病史,目前有无新发的心脏病症状,包括典型或非典型的胸痛、不能解释的活动时气促。具有典型或非典型的心脏病症状或异常ECG者,可以行运动试验。同时需考虑其他危险因素:高血压、高血脂、吸烟、病程 ≥ 5 年,一级亲属心脏病家族史和急性糖尿病视网膜病变。

2. 随访

T1DM大血管并发症一旦诊断,必须个体化随访、监测。特殊的治疗启动后,需要更频繁地检查并发症、加强血糖、血压、血脂等危险因素的监控和抗血小板治疗。应至少每年检查一次血脂(包括LDL-c、总胆固醇、甘油三酯及HDL-c)。

3. 治疗要点

鉴于DCCT研究表明强化降糖可以使T1DM患者微血管并发症发生率降低,DCCT的后续研究也显示,早期强化血糖控制能有效抑制颈动脉内中膜厚度的进展,但在降低心血管事件的发生率方面尚未发现显著的优越性。故目前至少不推荐在有症状的冠心病患者中执行强化血糖控制。对合并心血管病变的患者,降糖过程中,应避免低血糖的发生,以免诱发、加重心、脑血管意外。血压和血脂控制方案与前述糖尿病肾病的处理原则相同。阿司匹林可以降低糖尿病病患者心肌梗死、脑卒中、心绞痛的发生率。阿司匹林可用于高危人群的一级预防,也可用于已有大血管病人群的二级预防,常用剂量为每天100mg。其他尚有低分子肝素、噻氯匹定、低分子右旋糖酐、山莨菪碱和地诺前列酮等药物。不推荐21岁以下人群应用阿司匹林,可能增加Reye综合征(脑病脂肪肝综合征)发生风险。



第10章

伴发疾病

要点

1. T1DM易与其他自身免疫性疾病合并存在,其中最常见的是自身免疫性甲状腺疾病,被称为APS_{3v}型。
2. T1DM中甲状腺自身抗体阳性率为8—30%,甲状腺功能异常率升高。T1DM确诊后,需进行TPOAb、TSH、FT4检测,以筛查自身免疫性甲状腺疾病。
3. T1DM中乳糜泻发病率为0.6—16.4%,T1DM确诊后需进行IgA tTGA 或IgA EMA检测,以筛查乳糜泻。

T1DM常与其他自身免疫性疾病联系在一起,如Hashimoto甲状腺炎、Graves病、Addison's病、乳糜泻、白癜风等,其中最常见的是自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease AITD)。T1DM为自身免疫多内分泌腺病综合征(autoimmune polyendocrine syndrome, APS)的重要组成成分,高达1/3的患者发展为APS。APS常分为三型:APS-1又名自身免疫性多内分泌病-念珠菌病-外胚层发育不良(APECED)综合征,常表现为念珠菌病、甲状旁腺功能低下和Addison's病。19%APS-1患者可合并T1DM。APS-2型常见的组合为Addison's病(100%)、自身免疫性甲状腺疾病(69%)和T1DM(52%)。APS-3型为最常见的类型,包括自身免疫性甲状腺疾病和除Addison's病以外的另一内分泌疾病。T1DM和AITD是最常见的APS组合,被称为APS_{3v}型。

一、甲状腺疾病

1. 流行病学与危险因素

T1DM易发生甲状腺自身免疫紊乱。国外文献报道, T1DM中甲状腺自身抗体阳性率为8~30%。我国报道多为小样本研究, T1DM中甲状腺自身抗体阳性率为8~24.7%, 均显著高于普通人群。T1DM发生甲状腺自身免疫紊乱的危险因素有年龄较大、女性、糖尿病病程长、携带有高滴度GADA及共同遗传易感基因如HLA-II、CTLA-4基因等T1DM中, 甲状腺功能异常发生率高。据统计, T1DM中亚临床甲减发生率为13~20%, 临床甲减发生率为4~18%。研究显示甲状腺自身抗体阳性的T1DM易发生甲状腺功能异



常,尤其是TGAb和TPOAb均阳性者。而且甲状腺自身抗体滴度越高,发生甲状腺功能异常风险越大。

2. 临床表现

T1DM合并甲减时,大部分无典型临床表现,仅少部分可出现无痛性甲状腺肿、体重增加、生长发育迟缓、乏力、纳差、便秘、畏冷、嗜睡和心动过缓等,血糖控制一般不受到显著影响。但有报道T1DM合并甲减时,低血糖发生率增高,胰岛素剂量减少。尽管甲状腺功能亢进症在T1DM患者中的发病率较甲状腺功能减退症低,但仍显著高于普通人群。T1DM合并甲亢时,可有体重下降、怕热、易激惹、心动过速和震颤等,血糖常难以控制,需增加胰岛素剂量。

3. 诊断

AITD的诊断主要依据患者的临床症状、甲状腺自身抗体和甲状腺功能检测。T1DM合并AITD起病隐匿,往往到了出现明显临床症状才被诊断。因此对于T1DM应定期进行甲状腺自身抗体及功能检测以早期发现甲状腺功能异常并及时纠正,预防相关并发症的发生。

4. 筛查

T1DM确诊后,需进行自身免疫性甲状腺疾病筛查,主要筛查指标是TPOAb、TSH、FT₄。如检测正常且无甲状腺功能异常临床表现、无甲状腺肿大,可每隔1~2年重复检测上述指标。如患者TPOAb阳性或有甲状腺功能异常症状或甲状腺肿大则应进行更频繁的检测。

5. 治疗

T1DM合并甲状腺疾病的治疗与普通人群一样。合并甲减时,加用甲状腺激素替代治疗直至TSH恢复正常水平。合并甲亢时,可采用抗甲状腺药物如甲巯咪唑、丙基硫氧嘧啶。 β 受体阻滞剂可用于减慢心率及控制症状。对于难治性和复发性甲亢合并T1DM可采用手术及放射性¹³¹I治疗。

二、乳糜泻

乳糜泻 (coeliac disease) 是由于摄入含麦胶食物引起小肠粘膜损害,造成多种营养物质吸收障碍的一种小肠慢性炎症性疾病。此病在北美、北欧、澳大利亚发病率较高,我国乳糜泻报道较少。

1. 流行病学与危险因素

T1DM的乳糜泻发病率显著高于普通人群。国外报道乳糜泻在成人患者中的发病率为0.8~6.4%,在儿童中约0.6~16.4%。T1DM合并乳糜泻的危险因素包括儿童、女性、糖尿病病程短及携带HLA-DQ2易感基因等。据报道年龄<4岁的T1DM合并乳糜泻的风险是年龄>9岁者的3倍。乳糜泻的发病率随糖尿病病程延长而逐渐降低,大部分乳糜泻在T1DM诊断2~4年后被发现,而T1DM确诊10年后乳糜泻发生率与普通人群相似。

2. 临床表现

合并乳糜泻的T1DM多无典型临床症状,少部分可有消化道症状如腹泻、腹痛、胃肠胀气、消化不良等。未经治疗的乳糜泻可引起营养吸收不良症状,如乏力、消瘦、低蛋白血症、浮肿、骨量减少、贫血、电解质紊乱,还可表现为肝炎、胆管炎、转氨酶升高、凝血功能障碍等。有报道T1DM合并乳糜泻可出现青春期延迟及低血糖发生率增加,因此在T1DM中进行乳糜泻相关血清抗体筛查十分有必要。

3. 诊断

乳糜泻诊断依赖于患者的临床症状、血清标志物和小肠活检组织的特征性表现。患者血清中有多个自身抗体,包括抗麦胶蛋白抗体(anti-gliadin antibodies, AGA)、抗网硬蛋白抗体(ARA)、肌内膜抗体(endomysial antibodies, EMA)和组织型转谷氨酰胺酶抗体(tissue transglutaminase antibody, tTGA),有IgA和IgG型。其中IgA tTGA和IgA EMA敏感性和特异性均较高,对疾病有较高的阳性预测值,作为筛查的主要指标。但2—5%的乳糜泻患者有选择性IgA缺陷,因此在检测时,需同时检测血清总IgA水平,如有IgA缺乏者,则应进行IgG tTGA和IgG EMA检测。小肠活组织标本病理检查是诊断乳糜泻的金标准,其小肠活检特征包括小肠黏膜平坦、绒毛部分或完全萎缩、隐窝增生、上皮内淋巴细胞或浆细胞浸润等。

4. 筛查

T1DM确诊后需进行乳糜泻相关自身抗体检测,主要筛查指标为IgA tTGA 或IgA EMA。同时还需检测血清总IgA水平,如有IgA缺乏者则应进行IgG tTGA或IgG EMA检测。乳糜泻抗体阴性的患者在诊断5年内每年需进行至少一次筛查,5年后则 两年筛查一次。如果T1DM有乳糜泻相关症状或为乳糜泻一级亲属应进行更频繁的检测。乳糜泻抗体阳性者应建议患者到消化专科就诊,在内镜下行小肠活组织检查以明确诊断。

5. 治疗

确诊乳糜泻的患者,需接受去麦胶饮食(包括小麦、大麦、裸麦、燕麦等类食物)。去麦胶饮食可迅速改善患者的临床症状和生活质量,经饮食治疗后患者肠粘膜改变可以恢复正常,自身抗体滴度可降至正常。去麦胶饮食治疗的目的是降低将来发生胃肠道肿瘤的风险,以及改善由于胃肠道吸收不良引起的一系列并发症如骨质疏松、铁剂缺乏及生长发育迟缓等。已经确诊为乳糜泻的患者,应建议患者到消化内科专科就诊,并寻求有糖尿病和乳糜泻治疗经验的儿科营养医师的指导。



第11章

特殊时期的临床管理

要 点

1. 伴酮症酸中毒的患者在行急诊手术时, 应尽可能在短期内改善代谢紊乱, 恢复循环血容量和纠正电解质紊乱。
2. 对于危重患者, 需要控制持续性高血糖, 血糖水平 $>10\text{mmol/L}$ 时, 即应该开始使用静脉输注胰岛素治疗; 血糖范围应控制在 $7\sim 10\text{mmol/L}$ 之间。
3. T1DM妇女应计划妊娠, 在糖尿病未得到满意控制之前应采取避孕措施, 孕前应尽量使餐前血糖控制在 $3.9\sim 6.5\text{mmol/L}$, 餐后血糖小于 8.5mmol/L , HbA1c控制在 7.0% 以下。
4. 妊娠期T1DM患者的血糖控制目标是空腹, 餐前, 或睡前血糖 $3.3\sim 5.3\text{mmol/L}$, 餐后 $1\text{h}\leq 7.8\text{mmol/L}$; 或餐后 2h 血糖 $\leq 6.7\text{mmol/L}$; HbA1c尽可能控制在 6.0% 以下。
5. T1DM患者长途旅行, 出发之前应进行检查。旅行时随身携带“病情卡”, 继续胰岛素治疗, 经常监测血糖, 自我调节劳逸结合, 慎防低血糖。

一、围手术期管理

儿童患者手术管理推荐: 1. 为确保患者的安全外科医生、麻醉和儿童糖尿病专家在择期手术入院前及急诊手术入院时应做好评估。2. 儿童和青少年糖尿病手术应在有儿童糖尿病护理人员及机构的中心进行。3. 大手术的儿童患者必须住院全麻治疗。4. 全麻时注意静脉通路, 葡萄糖输注及血糖监测。一般使用 5% 葡萄糖, 当有低血糖风险时, 可以使用 10% 葡萄糖。儿童外科手术时血糖控制目标为 $5\sim 10\text{mmol/L}$ 。5. 最小化低血糖风险, 空腹 2 小时以上的儿童全麻前应接受葡萄糖输注。6. 密切监测毛细血管血糖水平, 因为外科应激可能引起高血糖, 增加胰岛素需要量。7. 提前入院控制血糖, 利于择期手术的评估及稳定。如血糖控制仍有问题, 应取消外科手术或重新安排手术。



建议普通手术程序:

手术6h前禁食固态食物。停用清晨胰岛素。

手术开始2h前开始静脉开辟两条通道,各使用胰岛素(50单位胰岛素稀释至50毫升生理盐水,1单位=1毫升)及5%的葡萄糖(假如考虑有低血糖风险使用10%葡萄糖)。如果血糖过高($>14\text{mmol/L}$),则将5%的葡萄糖改为0.9%生理盐水以增加胰岛素供应。

当血糖 $<6-7\text{mmol/L}$ 时胰岛素可以 0.025ml/kg/h 输注;当血糖 $8-12\text{mmol/L}$ 时胰岛素输注速度约 0.05ml/kg/h ;血糖 $12-15\text{mmol/L}$ 时胰岛素速度约 0.075ml/kg/h ;血糖 $>15\text{mmol/L}$ 时胰岛素的输注速度可达 0.1ml/kg/h 。

手术前每小时监测血糖。手术过程中,每30-60min监测血糖,直到患儿麻醉苏醒。根据血糖结果调整静脉胰岛素用量。血糖 $<5-6\text{mmol/L}$ 时不要停止胰岛素输注,因为会引起反调性高血糖。减少胰岛素输注速率。血糖 $<4\text{mmol/L}$ 时可暂停胰岛素输注10-15min。

对于使用胰岛素泵的患者,如麻醉时间短($<1\text{h}$),胰岛素泵可以维持在基础率,不要给早餐追加量。必要时在术前和术后给予校正剂量。为保持术前血糖浓度达标,可选择性的静脉给予胰岛素。

应注意术前若存在酮症酸中毒、酮症或严重高血糖,可能要延迟手术。此外,即使是空腹状态,手术的患儿也需要基础胰岛素输注避免发生酮症酸中毒。大手术的患者需指定到有经验的医院进行。择期手术最好列于外科手术第一台,最好于上午进行。

急诊手术时,如果存在酮症酸中毒,应立即按酮症酸中毒治疗流程治疗,尽可能在短期内改善代谢紊乱,恢复循环血容量和纠正电解质紊乱,可能会延迟手术以尽量满足手术需要。有条件可床旁监测血酮水平以便调整治疗。

术后处理:在患者恢复正常饮食以前仍予胰岛素静脉输注,恢复正常饮食后可予胰岛素皮下注射。对于术后需要重症监护或机械通气的患者的高血糖($>10.0\text{mmol/L}$),通过持续静脉胰岛素输注应将血糖控制在 $7.8-10.0\text{mmol/L}$ 。中、小手术术后一般的血糖控制目标为空腹血糖 $<7.8\text{mmol/L}$,随机血糖 $<10.0\text{mmol/L}$ 。在既往血糖控制良好的患者可考虑更严格的血糖控制,同样应注意防止低血糖发生。

二、重症监护管理

危重患者的血糖控制:对于危重患者,需要控制持续性高血糖,血糖水平 $>10\text{mmol/L}$ 时,即应该开始使用静脉输注胰岛素治疗;一旦开始使用胰岛素治疗,建议大多数危重患者的血糖范围应控制在 $7-10\text{mmol/L}$ 之间,在某些情况下(如采用肠道外高营养的外科ICU患者)血糖控制目标为 $6.1-7.8\text{mmol/L}$ 。

营养支持治疗策略:提倡应用肠内营养,建议采用含低碳水化合物、高单不饱和脂肪酸、高食用纤维配方的肠内营养制剂。提倡肠内营养置管,减少食管反流及误吸性肺炎发生。可用注射器泵静脉输注短效胰岛素,每1-2h监测血糖,调整输注速率;血糖控制平稳后,可每4-6 h监测血糖1次。

胰岛素治疗方案:静脉输注胰岛素是危重患者控制血糖的首选方法;静脉输注胰岛素时,必须密切监测血糖水平,以尽量减少低血糖的发生,并且达到理想的血糖控制。

成人T1DM危重患者建议静脉胰岛素治疗:生理盐水50 ml+胰岛素50 u,其含量为 1U/ml ,使用微

量泵泵入, 泵入速率1 ml/h即1U /h。要求在12~24h内使血糖达到控制目标; 血糖测定连续3次以上达控制目标, 监测频率可改为4h一次; 起始剂量4~6U/ h ; 血糖以每h4~6mmol/ L 速度下降; 如果2 h 血糖不能满意下降, 提示患者对胰岛素敏感性下降, 胰岛素剂量宜加倍至10~12U/ h; 若血糖下降速度过快, 则根据情况减少胰岛素的泵入。

三、妊娠和哺乳期管理

计划妊娠的糖尿病妇女妊娠前的准备: 孕前良好的血糖管理有助于减少宫内畸形和产褥期死亡。育龄女性需有计划怀孕的意识并接受孕前护理。计划怀孕时, 患者应接受由产前专家组成的多学科糖尿病护理团队提供的孕前护理。孕前护理很重要的一部分是通过强化血糖控制将患者的糖化血红蛋白控制达到理想的安全水平。

糖尿病妇女应计划妊娠, 在糖尿病未得到满意控制之前应采取避孕措施。应告知已妊娠的糖尿病妇女在妊娠期间血糖强化控制的重要性以及高血糖可能对母婴带来的危险。由糖尿病医师和妇产科医师评估是否适于妊娠。如计划妊娠, 应在受孕前进行如下准备: (1) 全面检查, 包括血压、心电图、眼底、肾功能以及HbA1c。(2) 使用胰岛素严格控制血糖, 加强血糖监测。餐前血糖控制在3.9~6.5mmol/L, 餐后血糖在8.5以下mmol/L范围, HbA1c控制在7.0%以下。

妊娠期间糖尿病的管理: (1) 应尽早对妊娠期间糖尿病进行诊断, 在确诊后, 应尽早按糖尿病合并妊娠的诊疗常规进行管理。1~2周就诊一次。(2) 根据孕妇的文化背景进行针对妊娠妇女的糖尿病教育。(3) 妊娠期间的饮食控制标准: 既能保证孕妇和胎儿能量需要, 又能维持血糖在正常范围, 而且不发生饥饿性酮症。尽可能选择低生糖指数的碳水化合物。对使用胰岛素者, 要根据胰岛素的剂型和剂量来选择碳水化合物的种类和数量。应实行少量多餐制, 每日分5~6餐。(4) 鼓励尽量通过血糖自我监测抽查空腹、餐前血糖, 餐后1~2h血糖及尿酮体。有条件者每日测定空腹和餐后血糖4~6次。血糖控制的目标是空腹, 餐前, 或睡前血糖3.3~5.3mmol/L, 餐后1h \leq 7.8 mmol/L; 或餐后2h血糖 \leq 6.7mmol/L; HbA1c尽可能控制在6.0%以下。(5) 尿酮阳性时, 应检查血糖(因孕妇肾糖阈下降, 尿糖不能准确反映孕妇血糖水平), 如血糖正常, 考虑饥饿性酮症, 及时增加食物摄入, 必要时在监测血糖的情况下静脉输入适量葡萄糖。若出现酮症酸中毒, 按酮症酸中毒治疗原则处理。(6) 血压应该控制在130/80mmHg以下。(7) 每3个月进行一次肾功、眼底和血脂检测。(8) 加强胎儿发育情况的监护, 常规超声检查了解胎儿发育情况。(9) 分娩方式: 无特殊情况可经阴道分娩, 但如合并其他的高危因素, 应进行选择剖宫产或放宽剖宫产指征。(10) 分娩时和产后加强血糖监测, 保持良好的血糖控制。

分娩后糖尿病的管理: 糖尿病合并妊娠者在分娩后胰岛素的需要量会明显减少, 应注意血糖监测, 适时减少胰岛素的用量, 避免低血糖。糖尿病的管理与一般糖尿病患者相同。

糖尿病合并妊娠时的特殊问题: (1) 视网膜病变: 糖尿病视网膜病变可因妊娠而加重。在怀孕前逐渐使血糖得到控制和预防性眼底光凝治疗(有适应症者)可减少糖尿病视网膜病变加重的危险性。

(2) 高血压: 无论是妊娠前已有的高血压还是妊娠期并发的高血压均可加重妊娠妇女已有的糖尿病并发症。应在妊娠期间严格控制血压。应避免使用ACEI、ARB、 β 受体阻滞剂和利尿剂等药物。(3) 糖尿病肾病: 妊娠可加重已有的肾脏损害。对轻度肾病患者, 妊娠可造成暂时性肾功能减退, 已出现较严重肾功能不全的患者[血清肌酐 $>$ 3mg/dL (265 μ mol/L), 或内生肌酐清除率 $<$ 50ml/min/1.73m²], 妊娠可

对部分患者的肾功能造成永久性损害。肾功能不全对胎儿的发育有不良影响。(4) 神经病变: 与糖尿病神经病变相关的胃轻瘫、尿潴留、对低血糖的防卫反应差和直立性低血压可进一步增加妊娠期间糖尿病管理的难度。(5) 心血管病变: 如潜在的心血管疾病未被发现和处理, 妊娠使死亡的危险性增加。应在妊娠前仔细检查心血管疾病证据并予以处理。有怀孕愿望的糖尿病妇女心功能应该达到能够耐受运动试验的水平。以上特殊情况需要与妇产科医师协商是否终止妊娠。

四、长途旅行

1. 长途旅行前, 患者需进行检查, 以保证血糖水平控制良好。征求医生的意见, 备一份病历摘要及处方, 对治疗方案做必要的调整。如果病情不稳定, 血糖持续偏高、剧烈波动则不宜旅行。如果伴有严重感染、酮症酸中毒等合并症及并发症则禁忌旅行。

2. 随身带好胰岛素注射器、充足的胰岛素、血糖测定仪、试纸及酒精棉球等。带全足部护理所需物品, 如乳液、指甲剪和棉毛袜等。穿着软皮、帆布或布面鞋, 浅色棉线袜。

3. 由于运动量加大, 患者可能出现低血糖, 外出时要随身携带水果、糖块、饼干等甜品, 以备急需。

4. 随身携带急救卡, 注明旅行者T1DM患者, 患者姓名及家人联系电话。出国旅游时, 应同时用所在国家的语言写下患者的联络方式, 并告知同行人员患者有糖尿病, 以备必要时得到帮助。

5. 胰岛素一定要随身携带, 放在隔热的旅行袋中保存, 不应放在托运的行李中。到炎热地区旅行应将胰岛素储存在保温瓶中, 到旅馆后应及时存放冰箱冷藏室中。

6. 尽量定时定量用餐, 准时注射胰岛素。特别注意监测血糖水平, 如果活动量与平时相差较大, 注意调整胰岛素剂量和碳水化合物的摄入量。

7. 旅行中要结伴而行, 多喝水, 注意劳逸结合。不要擅自停用胰岛素, 以免诱发酮症酸中毒。

8. 去海边避免赤脚在热沙滩行走。每晚用温水泡脚, 并观察脚部的皮肤有无水疱, 红肿, 破损, 如发现异常及时和医生联系。

9. 长途飞机旅行应该注意: 1) 多喝水。2) 询问飞行公司药品携带的有关规定; 随身携带医生的处方用, 提前到达机场, 患者常需要出示与所用药品及注射器等设备有关处方。3) 注射胰岛素时注意避免空气进入装有胰岛素的瓶子。机舱中的压力变化, 可能会使瓶子的活塞失常, 干扰胰岛素的量取。4) 如果预计在旅途中会面临跨越时区注射胰岛素的问题, 应该在旅行前咨询医生。向东飞行时, 相当一天的时间缩短了, 胰岛素需要量可以适当减少; 反之, 向西飞行时, 相当于一天的时间延长了, 胰岛素需要量可以适当增加。5) 坐飞机的时差反应可能会干扰患者对血糖的判断, 因此下飞机后应监测血糖。

10. 出国旅行时: 1) 请选择一位当地医生。2) 如果需要在海外购买胰岛素, 请与胰岛素生产厂家联系, 最好出示所使用胰岛素的样品。国外购买的胰岛素可能与国内的浓度有所不同。应仔细阅读说明, 重新计算注射量。3) 请医生写一个简单的病情介绍, 说明患者目前正使用哪些药物治疗。如果同时有其它健康问题需要药物或其它特殊设备治疗, 也请详细列出。一旦出现紧急情况, 便于当地医生了解病情。



第12章

社会心理问题及对策

要点

1. T1DM患者的常见社会心理问题包括一般心理行为问题、焦虑与抑郁、进食障碍、认知障碍、行为和品行障碍、不依从等。
2. 社会心理问题的评估可采用两种方法：一种是结构式或半结构式访谈；另一种是使用相关的问卷或量表进行检测。采用访谈方法获得的结果更加可靠，但问卷或量表测量更为简单，在临床更为常用。
3. 社会心理问题的对策包括提高糖尿病工作者的认识、加强患者及家属的糖尿病教育和专业的心理行为干预等。

流行病学调查表明，在T1DM患者及其家庭成员中普遍存在着多种社会心理问题，这些心理问题与血糖的控制不良存在着明显的关系。在儿童青少年糖尿病患者主要表现为情绪及行为问题，如焦虑与抑郁可直接影响血糖水平。而患者的父母可出现明显的情绪和应对方式问题，与患者的负性情绪一样均可影响糖尿病的管理，如治疗的依从性等从而导致血糖的控制不良。心理行为干预能有效地辅助糖代谢的控制，尤其能减少血糖波动，有益于血糖的长期控制，降低或延迟并发症的发生。

一、T1DM患者的常见社会心理问题

1. 一般心理行为问题

面对T1DM的诊断，患者及其家属也会经历一个从否认到接受的过程，即经历悲伤、应对压力与困难以及适应的过程。由于糖尿病治疗给患者带来了生活方式及饮食行为的改变，患者会表现出各种不适应的行为反应，如对整体的自我价值感发生变化，出现恐惧、低自尊、人际敏感、回避社交、自我评价低等行为反应。患者及其家庭成员对于被诊断为糖尿病的情绪反应是否消失，家庭的凝聚力是否还存在，被诊断的年龄，家庭关系，对应激性事件的应对及应对策略的使用，家庭成员的知识、技巧与资源等是影响上述行为表现的重要因素。由



于T1DM患者中儿童青少年较多, 家庭因素尤其是家庭成员的心理状态更显重要, 如父母的情绪与行为会影响儿童青少年患者的情绪与行为。研究发现, 有24%的母亲和22%的父亲在孩子被诊断为T1DM的6周内表现出了创伤后应激障碍症状。而家庭环境与糖代谢控制之间有着明显的关系, 那些生活在不开放和少表达的家庭中的患者, 更易出现血糖控制不良。

2. 焦虑与抑郁:

焦虑与抑郁集躯体、认知、情感等症状于一体, 焦虑常见于疾病早期, 随着病程的延长抑郁的发生率增加, 但常被忽略。T1DM的诊断对于患者来说是一个重大的应激事件, 且该病所要求的日常管理和照顾给患者及其家属带来的巨大压力, 易导致患者抑郁与焦虑的出现。糖尿病患者的抑郁、焦虑发生率是非糖尿病人群的2~3倍。有大样本研究结果显示, 32%的T1DM患者伴有焦虑, 三分之一伴有抑郁。

抑郁与糖尿病发生的性别、年龄及病程有关。女性患者抑郁的发生率较男性患者更高。此外, 各个年龄阶段的患者均可伴有抑郁和焦虑, 但儿童青少年时期是该病患者抑郁的高发年龄阶段。有研究表明, 在8—16岁的T1DM患者中抑郁的比例可达23%~28%; 随着病程的增加, 共患抑郁的可能性也明显增加。有追踪随访研究报道, 研究开始时有自杀观念的比率是29.5%, 随访期间达到46%, 有自杀观念的患者对胰岛素治疗的依从性明显降低。T1DM患者血糖控制不良与抑郁有明显的关系, 与无抑郁症状的患者相比, 伴有抑郁症状的患者的HbA_{1c}水平明显升高。总之, 儿童青少年T1DM患者易发生焦虑、抑郁, 尤其是病程较长的患者, 当他们的自我管理遇到困难的时候更易出现焦虑与抑郁。而且, 焦虑与抑郁既可能是血糖控制不良的原因, 也可能是血糖控制不良的结果。因此, 当儿童青少年T1DM患者表现出长时间的血糖控制不良时, 要高度考虑是否并发了焦虑和抑郁, 并进行抑郁与焦虑水平的检测。

3. 进食障碍: 进食障碍有两种形式

一种是神经症性厌食, 以过度限制热量摄入, 伴有过度躯体运动为临床特征; 另一种为神经症性贪食, 以过度进食, 进食后常以刺激咽喉呕吐来达到减轻体重的目的。有研究结果显示, 神经症性厌食在T1DM患者中的发生率并不比一般人群高, 但如果伴有神经症性厌食, 其死亡率明显增加。在儿童、青少年及成年人的T1DM患者中, 神经症性贪食的发生率明显高于一般人群, 尤其在女性患者中更明显, 且对胰岛素治疗的依从性差。进食障碍明显影响糖尿病的治疗, 可引起T1DM患者的急、慢性并发症; 伴有进食障碍的患者的胰岛素遗漏注射或胰岛素用量不足的现象明显增加, 从而导致血糖波动增大、控制不良, 表现为持续性高血糖、反复发作的低血糖等, 可引起胃轻瘫相关症状, 加速和加重糖尿病慢性并发症特别是视网膜病变的发生。

4. 认知障碍

T1DM可导致患者的认知功能损害, 尤其是儿童青少年患者。表现为智力、记忆力、注意力等认知功能受损。认知功能的损害与T1DM发病的年龄、血糖波动, 尤其与有无低血糖发作史有着密切的关系。有研究结果显示, 起病于5岁以前, 或者有过低血糖抽搐史的T1DM患者可能会出现轻微的神经认知功能失调。糖代谢控制不良的T1DM儿童青少年患者的学业成绩明显降低, 低血糖可降低儿童的语音、记忆及注意加工能力。早期的横断面研究结果表明, 在7岁之前发病的以及病程在5年以上的儿童青少年糖尿病患者的智商明显降低。因此, 应意识到发病年龄小, 血糖波动大, 有过低血糖发作史, 尤其是有过低血糖抽搐的儿童青少年更可能出现认知功能受损。

5. 行为和品行障碍

儿童青少年T1DM患者可能表现出更多的行为问题和品行障碍。品行障碍常表现为对立违抗行为, 男性远多于女性。对于T1DM患者来说, 行为与品行障碍的最大影响可能表现在对糖尿病管理的依从性上, 伴有品行障碍的个体对糖尿病管理的依从性差, 从而影响血糖的控制。有调查显示, 约有5%的儿童青少年患者表现出临床意义上的品行障碍, 如注意力分散、挑衅及违纪等行为症状, 而反复出现糖尿病酮症酸中毒的儿童青少年住院患者有更多的焦虑、情感和破坏性行为障碍。

6. 不依从

糖尿病管理涉及多个方面, 如胰岛素注射、血糖监测、饮食及生活方式的调整等。T1DM患者及其家庭成员尤其是儿童青少年的父母对糖尿病管理的依从性会直接影响糖尿病管理的效果, 进而影响血糖的控制。在T1DM患者中, 不依从是普遍存在的问题, 尤其表现在血糖的自我监测、饮食管理方面, 而对胰岛素注射的不依从相对较少。患者的依从性受年龄、家庭结构、家庭功能、教育以及人格特征等因素的影响。研究表明, 家庭的凝聚力、父母及患者的教育水平、对T1DM知识的了解程度与对糖尿病管理的依从性呈正相关, 患者的人格特征如动机、态度、自我效能也是依从性的重要影响因素。

二、社会心理问题的评估与对策

1. 社会心理问题的评估

可采用两种方法, 或两种方法相结合的方法来对T1DM患者进行社会心理问题初步的筛查。一种是结构式或半结构式访谈; 另一种是使用相关的问卷或量表进行检测。采用访谈方法获得的结果更加可靠, 但问卷或量表测量更为简单, 在临床更为常用。

1) 访谈工具: 目前用于筛查糖尿病患者心理行为问题的访谈工具主要是DSM-IV-TR轴I障碍临床定式检查 (Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, SCID-1) 和儿童青少年访谈诊断量表 (the interview schedule for children and adolescents)。

2) 量表检测工具: 量表可分为他评量表和自评量表。所谓的他评量表, 是由糖尿病工作者根据量表中所列出的条目对患者的某一方面或某些方面的社会心理行为问题进行评定; 而自评量表, 是由患者本人根据量表中所列的条目逐一对自己的社会心理问题行为进行评定。① 抑郁筛查: 目前筛查糖尿病患者抑郁的最常用的工具是贝克抑郁问卷 (The Beck Depression Inventory, BDI) 和流调中心用抑郁量表 (The Centre for Epidemiologic Studies Depression Scale, CESD), 而常用于评定儿童青少年T1DM患者抑郁水平的量表为儿童抑郁问卷 (Children's Depression Inventory, CDI)。② 焦虑筛查: 筛查糖尿病患者焦虑的常用量表为: 状态-特质焦虑问卷 (State Trait Anxiety Inventory, STAI)、汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)、医院焦虑抑郁量表 (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)。

3) 其他行为问题筛查: 智商检测常选用韦氏智力量表 (Wechsler Intelligence Scale), 记忆检测常选用韦氏记忆量表 (Wechsler Memory Scale), 认知功能检测可选用威斯康星卡片分类测验 (Wisconsin Card Sorting Test, WCST); 检测儿童及家庭成员行为时, 可选用糖尿病家庭行为清单 (Diabetes Family Behavior Checklist) 和儿童行为清单 (Child Behavioral Checklist)。

2. 社会心理问题的对策

1) 提高糖尿病工作者的认识: 应注意识别和关注T1DM伴发社会心理问题的高危人群, 如: 儿童青少年患者, 尤其是病程较长, 遭遇自我管理困难儿童青少年患者; 长时间的血糖控制不良者; 年轻女性患者等。

2) 加强患者及家属的糖尿病教育: 包括糖尿病知识、糖尿病的自我管理(饮食、治疗、血糖检测、心理调整、运动等); 家庭功能的改善, 以提高患者及家庭成员对糖尿病管理的依从性。

3) 专业的心理行为干预: 糖尿病工作者有必要接触和掌握常用的心理干预方法, 如心理支持、沟通技术等用于临床工作中, 或及时推荐患者去看心理医师; 心理学家参与患者管理, 针对不同的问题采用不同的干预方法如一般行为干预、家庭支持、认知行为治疗等。

4) 采用适当的药物治疗: 当患者的抑郁、焦虑水平达到一定的程度, 且经过心理行为干预不能缓解时可考虑采用抗抑郁、焦虑药物治疗。建议使用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂类抗抑郁、焦虑类药物, 因为这类药物不直接影响糖代谢; 应避免使用去甲肾上腺素能抗抑郁药, 因为其可通过影响去甲肾上腺素及相关激素而影响血糖的控制, 使血糖控制变得复杂。



第13章

三级预防

要点

1. 易感基因、自身抗体和代谢指标联合检测可有效发现T1DM的高危易感人群。
2. 一级和二级预防的目标是防止高危人群发生糖尿病，目前尚无有效的预防手段。
3. 三级预防的目标是保护残存的 β 细胞，防止并发症的发生；DCCT研究证实强化降糖可预防糖尿病血管并发症的发生。
4. 多项针对新发患者的免疫学治疗（即三级预防）研究正在进行中。

自上世纪70年代证实T1DM是由免疫介导的疾病以来，对T1DM遗传背景、自身抗体的检测和相关免疫学机制研究的进一步深入为早期发现和预防T1DM提供了临床实施的可能性。根据George Eisenbarth教授提出的T1DM疾病模型，T1DM的三级预防主要根据T1DM的自然病程制定，T1DM的一级预防针对的是一般人群或T1DM的一级亲属，目的是防止自身免疫反应的启动；二级预防针对的是已有免疫学指标异常但尚未发病的人群，目的是阻止自身免疫介导的 β 细胞损害并防止临床发病；三级预防针对的是已发病的T1DM人群，目的是保护残存的 β 细胞，加强血糖控制并且防止并发症的发生。

一、高危人群的筛选

联合遗传易感性和胰岛自身抗体能够较准确地对T1DM的高危人群进行预测。T1DM是一种与环境因素相关的多基因遗传疾病，目前已经发现约有60余种基因与其相关。与T1DM关联最强的是位于人染色体6p21.3的HLA等位基因，其中HLA-DQ（DQA和DQB）和DR基因是T1DM最重要的易感基因。但是约85~90%患者的一级亲属并不同时罹患该病，单卵双生子同胞的发病危险性约为50%，因此遗传易感性应联合其他指标检测以增加预测的准确度。

胰岛自身抗体（包括GAD-Ab、IA2-Ab、IAA和ZnT8-Ab）可以预测个体发生T1DM的风



险,甚至可以预测该疾病的发病年龄。单个抗体阳性者罹患T1DM的风险约为5%,而普通人的风险为0.3%;2种或以上自身抗体阳性者的患病风险更高,在出生到10岁间其患病风险可高达90%。如联合HLA易感基因型,可进一步增加预测的准确性。目前高危人群的筛选主要集中在T1DM的一级亲属中,这些人群发生T1DM的风险可参见表13.1。

表13.1 T1DM的一级亲属发生糖尿病的风险

与患者的关系	发生糖尿病的几率 (%)	胰岛自身抗体的阳性率 (%)	注释
单卵双生子	50%	50%	几乎所有胰岛自身抗体阳性者均进展至糖尿病
异卵双生子	6%	10%	终身发生糖尿病的风险大约为6%
患者的同胞	3.2%	7.4%	终身发生糖尿病的风险大约为6%
T1DM父亲的后代	4.6%	6.5%	比糖尿病母亲的后代患病风险大
T1DM母亲的后代	3%	5%	比糖尿病父亲的后代患病风险小
患者的双亲	1%	4.1%	多数仅有单个胰岛自身抗体阳性
携带DR3/4,DQ8易感基因型的同胞	>25%	>50%	非双生儿亲属当中发病风险最高

二、一级预防

一级预防是指控制各种危险因素,预防T1DM的发生。目前尚无有效的预防措施,研究主要集中在以下方面。

1. 饮食

主要包括牛乳蛋白和维生素D的相关研究。目前的流行病学调查结果尚无定论支持或反对婴儿早期牛乳喂养是T1DM发生的危险因素。一项进行中的大型研究TRIGR (Trial To Reduce Insulin-Dependent Diabetes in the Genetically at Risk) 以伴有HLA易感基因的T1DM一级亲属为研究对象,研究过早暴露于牛乳蛋白是否会增加T1DM发生的危险,将在2013年及2017年得到结果。其他通过饮食调整预防T1DM发病的相关措施有:减少婴儿早期摄入谷物蛋白(德国Baby Diet研究),增加饮食中omega-3脂肪酸的含量(Nutritional Intervention To Prevent Diabetes Study, NIP study);DASIY研究也证实鳕鱼肝油可降低T1DM的发病风险。有研究显示孕育有高危胎儿的母亲在妊娠第三期开始补充omega-3脂肪

酸及维生素D3可降低T1DM的发病风险。

对于补充维生素D是否会影响T1DM的发生,目前尚无定论。来自病例对照研究的Meta分析显示维生素D充足的婴幼儿中T1DM的患病率明显减少,而维生素D缺乏会影响免疫和代谢功能;但系统回顾性研究证实T1DM的发病与婴幼儿时期维生素D的摄入无关。因此维生素D的补充目前尚不能用于大规模用于T1DM的预防。

正是由于多项研究结果的不一致性,多个国家联合启动了一项多中心的大型流行病学研究,即TEDDY(The Environment Determinants of Diabetes in the Young)研究,主要观察环境暴露是否会增加T1DM的发病风险。母亲妊娠期的饮食(主要为鱼、奶、谷物的摄入量),婴儿母乳喂养的时间,在2岁内添加各种食物的时间和数量(包括配方奶、饮用水、各种辅食)等都有详细记录。TEDDY研究将有助于揭示饮食与T1DM发病之间的关系,为T1DM的一级预防提供依据。

2. 避免病毒及细菌感染

目前已证实一系列病毒感染,如柯萨奇病毒、流感病毒、单纯疱疹病毒等与诱发T1DM有关。适时接受相关的疫苗可以减少或缓解环境触发所致的自身免疫反应。

三、二级预防

二级预防的主要目的是阻滞正在进行的自身免疫进程,防止临床发病。

1. 胰岛素

在过去的10余年中主要有三个大型的多中心研究针对T1DM的二级预防获得了相应的结果,其中,两个是在北美进行的DPT-1(Diabetes Prevention Trial-Type 1 diabetes)研究。DPT-1是一个随机对照的临床研究,目的是研究口服胰岛素是否可以预防或延缓T1DM亲属发生临床糖尿病。研究发现,预防组每年T1DM发生率为6.4%,安慰剂组每年为8.2%,两组间差异无显著性。但在研究中,确实也发现部分研究对象在疾病发展到一定程度后(高抗体水平、多个抗体存在,C肽低)通过胰岛素治疗获得了部分改善。

DPT-1进行的另一项预防研究是探讨皮下注射小剂量长效胰岛素(ultralente insulin)是否可预防糖尿病患者的一级或二级亲属发生糖尿病,研究发现两组人群糖尿病的每年发病率和累计发病率无明显差别。因此认为在糖尿病高危人群中,胰岛素注射并不能延缓或预防T1DM的进展。

2. 烟酰胺

动物实验证实烟碱可以预防自身免疫性糖尿病,其机制可能是通过抑制DNA修复酶多ADP核糖聚合酶起作用。大型多中心研究——ENDIT(The European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial)评估了高剂量烟碱是否可预防或延缓T1DM一级亲属发生糖尿病,但结果证实各处理组间没有显著性差别。因此,目前认为烟酰胺并不能用于T1DM的二级预防。

尽管这些大型研究未能预防T1DM的发病,但从另一方面证实了T1DM二级预防的可实施性。这些研究都筛查了大量T1DM亲属(DPT-1研究中>10万人),研究对象的依从性非常高,并且这些大型研究证实了T1DM的可预测性。比如在DPT-1高危人群中,5年内发生糖尿病的比率为50%,而中危人群5年内发生糖尿病的比率为35%。这些研究也证实上述二级预防试验中,由于需要严密监测糖尿病的发生,2/3

患者在并未出现临床症状,而只是常规随诊检查中被诊断出糖尿病。因此,T1DM的二级预防具有可行性,但我们需要发现新的干预方案以预防或延缓糖尿病的发生。目前,应用CD3单抗预防T1DM亲属发生糖尿病的二级预防研究正在进行中,或许会给T1DM的二级预防带来新希望。

四、三级预防

三级预防就是强调糖尿病早期的规范治疗和管理,加强血糖控制,保护残存的 β 细胞功能,减少T1DM并发症的发生,降低致残率和死亡率。三级预防的主要对象是T1DM患者,尤其是新发病的患者。

虽然在诊断后采取措施保护残存的 β 细胞功能并不能治愈疾病,但是DCCT研究表明严格的控制血糖可以延缓微血管并发症的发生(使糖尿病眼病、糖尿病肾脏病变以及糖尿病神经病变的危险性分别降低了76%、50%和60%)。DCCT证实了血糖控制对微血管并发症作用的早期证据,随后进行的EDIC研究是一个多中心,纵向、观察性研究,募集了90%以上的DCCT患者参加,28个中心随访十余年,研究预先的血糖水平分组对微血管和大血管影响的长期效果,发现强化降糖组可使任何心血管事件风险降低42%,心血管原因所致的非致死性心衰、卒中和死亡风险降低57%,并且证实了强化血糖控制的“代谢记忆效应”,因此DCCT/EDIC研究证实强化降糖治疗可以作为T1DM患者预防并发症发生的三级预防手段。然而严格控制血糖的同时需要避免低血糖的发生,尤其是严重低血糖事件的发生。因此DCCT研究组建议T1DM患者应该在严密监护下使用强化治疗方案,确保血糖控制目标在尽可能安全的情况下接近正常。

在三级预防中,应重视发现和招募新发病T1DM患者,通过干预免疫介导的胰岛 β 细胞损害过程,保护 β 细胞,减少胰岛素用量,预防疾病的进展和并发症的发生。目前,很多三级预防临床研究集中在此免疫干预方面,可简要概括为表13.2。

还有其他一些和三级预防相关的临床试验,包括比较闭环胰岛素输注系统及血糖实时监测技术是否可以较常规胰岛素输注更好地控制血糖,改善预后,该项由Diabetes Trialnet支持的研究自2008年开始并在进展中。

表13.2 T1DM三级预防临床研究

临床试验	预防方法	初步结果
Abatacept	CTLA4-Ig (CTLA4免疫球蛋白)	有效延缓疾病进展
ABATE study	hOKT3 γ 1 (CD3单抗)	Phase II trial, 进行中
Thymoglobulin	ATG (抗胸腺细胞球蛋白)	Phase II trial, 进行中
IL-2 and rapamycin	IL-2 and rapamycin (IL-2和雷帕霉素)	Phase I trial, 进行中
Anti-CD20	Rituximab (CD20单抗)	有短期 (1年内) 改善
MMF/DZB	MMF/DZB (吗替麦考酚酯; 达利珠单抗)	无显著改善
Anakinra	IL-1B receptor agonist (IL-1 β 受体激动剂)	进行中
Antitrypsin	Alpha-1 Antitrypsin (抗胰蛋白酶)	进行中
GAD65 in alum	rhGAD65(alum) (人重组GAD疫苗)	无显著改善
Insulin B-chain in IFA	Insulin B-chain (胰岛素B链)	Phase I trial, 调节性T细胞增多



附录 1

中华医学会糖尿病学分会 关于成人隐匿性自身免疫糖尿病 (LADA) 诊疗的共识

要 点 概 要

命名: 成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults), 英文缩略词LADA。

流行病学: 多中心调查 (LADA China) 结果显示: 中国成人初诊2型糖尿病患者中18岁以上LADA患病率为6.1%, 30岁以上为5.9%; 北方地区高于南方。我国LADA患病率在全球处于较高水平。

遗传学特征: LADA可同时存在1型和2型糖尿病的某些易感基因。在中国人群中, HLA-DQ易感基因型频率呈现由经典1型糖尿病、LADA向2型糖尿病的递减趋势, 其中最常见易感基因单体型为DQA1*03-DQB1*0303及DQA1*03-DQB1*0401, 而有别于高加索人群。

免疫反应: LADA的体液免疫反应主要表现为血液循环中存在胰岛自身抗体, 包括GADA、IA-2A、IAA、及ZnT8A等, 其中GADA阳性最常见。由于受LADA诊断标准、筛查人群、抗体检测方法及阳性阈值、种族等不同因素的影响, 这些抗体在糖尿病中的阳性率不同。抗体联合检测可以提高LADA的检出率。

与其他自身免疫病的关系: LADA及经典1型糖尿病均易伴自身免疫甲状腺疾病, 包括Graves病、桥本甲状腺炎和自身免疫性甲状腺功能减退症。LADA可以作为自身免疫多内分泌腺病综合征(APS)的一个组成成份而存在, 多为APS III型。GADA高滴度的LADA患者常伴自身免疫甲状腺疾病。推荐在中国LADA患者中常规筛查自身免疫甲状腺疾病。

代谢特征及慢性并发症: 中国人LADA伴代谢综合征的比例更类似2型糖尿病; 而欧洲人LADA伴代谢综合征的比例更类似经典1型糖尿病。LADA的大血管及微血管并发症尚待研究。

诊断标准: 糖尿病患者年龄 ≥ 18 岁、胰岛自身抗体阳性、诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗, 若同时具备上述3项, 排除妊娠糖尿病和其他特殊类型糖尿病后, 可诊断为LADA。

治疗策略: LADA患者应避免使用磺脲类药物。如代谢状态良好, LADA患者可考虑使用除磺脲类外的其他口服降糖药。胰岛自身抗体高滴度且代谢状况较差的LADA患者应尽早使用胰岛素治疗。





随着经济的发展和人民生活改善, 糖尿病患病率在我国迅速增加^[1]。1999年, WHO根据病因发病学将糖尿病主要分为1型和2型两大类型。成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA) 由Tuomi等^[2]提出, 被归属于免疫介导性1型糖尿病的亚型^[3-4]。LADA的早期临床表现貌似2型糖尿病, 而以胰岛β细胞遭受缓慢的自身免疫损害为特征, 胰岛功能衰退速度三倍于2型糖尿病^[5]。早期诊断和干预LADA, 对于保留残存的胰岛β细胞功能、延缓慢性并发症的发生和发展具有实际意义。鉴于LADA的诊断与治疗目前仍存在困难和争议^[4,6-7], 中华医学会糖尿病学分会组织专家于2011年9月在长沙、11月在北京就LADA如下8个方面(命名、流行病学、遗传学特征、免疫反应、与其他自身免疫病的关系、代谢特征及慢性并发症、诊断标准、治疗策略)进行讨论、征求意见并形成共识, 以期提高认识和推动我国对LADA的转化研究与临床实践水平。

一、命名

目前对这种特殊类型糖尿病的异质性仍存在较大争议^[8], 争议的焦点是: LADA是否只是1型糖尿病的一种亚型, 而胰岛功能衰退缓慢? 或者是具有胰岛免疫特征的2型糖尿病? 还是独立于1型和2型糖尿病的新类型? 因此, 很多术语被用来描述和称呼这种特殊类型糖尿病^[4], 其中主要包括: 成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA); 成人迟发自身免疫糖尿病(late-onset autoimmune diabetes of adulthood); 缓慢起病1型糖尿病(slow-onset type 1 diabetes); 隐匿性1型糖尿病(latent type 1 diabetes); 1.5型糖尿病[type 1.5 (type one-and-a-half) diabetes]; 缓慢进展的胰岛素依赖型糖尿病(slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus, SPIDDM); 非胰岛素依赖性自身免疫糖尿病(not insulin-requiring autoimmune diabetes, NIRAD); 成人自身免疫糖尿病(autoimmune diabetes of adulthood, ADA)等。

上述命名中最为常用的是**成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)**, 在此我们仍沿用此名。

二、流行病学

根据芬兰^[9, 10]、英国^[11]、意大利^[12]、美国^[13]、日本^[14]、中国^[15-16]、和韩国^[17-18]等国家报道, LADA约占糖尿病患者的2%~12%。我国在25个城市共46个中心联合进行了LADA China多中心协作研究^[19], 调查了5128例15岁以上中国初诊2型糖尿病患者, 发现其中LADA阳性率为6.2%; 若以18岁为成人年龄截点则LADA患病率为6.1%, 以30岁为截点则为5.9%^[19]。在不同性别及民族亚组中, LADA患病率无显著性差异。若以秦岭—淮河为界, 北方地区LADA患病率高于南方, 并呈由东北向西南递减的趋势, 这与WHO开展的Diamond项目调查发现的儿童1型糖尿病发病率的地理分布趋势相似^[19-20]。根据上述结果推算, 我国LADA患病率高于经典1型糖尿病。与全球数据比较^[14,18], LADA在中国的患病率较高。

三、遗传学特征

1型糖尿病易感基因人白细胞抗原(HLA)的易感及保护基因型在LADA中均有研究。在高加索人群中, HLA II类等位基因DR3、DR4、DQ2和DQ8频率由高到低的顺序为经典1型糖尿病、LADA、健康对照^[21-22]。而英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)显示, HLA-DR3、DR4及DR3/4频率在LADA与经典





1型糖尿病相似,且随LADA诊断年龄增加而降低;HLA基因型与诊断后6年应用胰岛素治疗的几率无关,而HLA-DQ易感基因型与<55岁组LADA胰岛自身抗体相关^[23]。新近研究表明,35岁以后LADA的HLA易感基因型与1型糖尿病存在差异^[24]。在中国人群中,HLA-DQ易感基因型在糖尿病疾病谱中亦呈现由经典1型糖尿病、LADA至2型糖尿病的递减趋势^[25],其中最为常见的易感基因单体型为DQA1*03-DQB1*0303及DQA1*03-DQB1*0401^[25],这与高加索人群不同。抗体阳性的数目联合HLA高危基因型对于LADA胰岛功能的预测优于抗体滴度^[26]。2型糖尿病易感基因TCF7L2在LADA中亦有研究^[27-28]。另有研究显示TCF7L2基因型可以帮助区分年龄较小的自身免疫糖尿病(15~34岁)^[29];且其在LADA患者中与空腹C肽水平相关,可能与该基因可调控胰岛素分泌有关^[30]。LADA的易感基因仍有待在中国人群中开展大样本研究。

四、免疫反应

LADA的病理研究资料有限。目前仅有日本曾对LADA患者胰腺活检发现T细胞浸润残留胰岛团块^[31],证实LADA存在T细胞介导的免疫反应。

LADA的体液免疫反应主要表现为循环血液中存在胰岛自身抗体,包括谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶2抗体(IA-2A)、胰岛素自身抗体(IAA)及锌转运体8抗体(ZnT8A)等,其中GADA阳性率最高^[32]。胰岛自身抗体受LADA诊断标准、筛查人群、抗体检测方法以及阳性阈值不同等因素的影响。在不同种族中,这些抗体的阳性率亦有所不同,如IA-2A、ZnT8A在中国人群中的阳性率低于高加索人群^[33-35]。UKPDS研究显示在不需要胰岛素治疗的糖尿病患者中约10% GADA阳性,6%患者ICA阳性。25~34岁的患者GADA阳性率高达34%,ICA达21%^[36]。通过对中国人群的大样本研究,在30岁以上、起病半年不依赖胰岛素治疗的糖尿病患者中GADA阳性率为5.9%。而在中国人初诊临床2型糖尿病患者中,IAA阳性率为3.39%^[33]。

LADA患者外周血单个核细胞(PBMC)可抑制大鼠胰岛细胞分泌胰岛素,提示其体内存在细胞介导的自身免疫反应;但其对胰岛自身抗原的免疫反应较经典1型糖尿病患者弱,而且LADA患者的PBMC对多种胰岛蛋白的反应较1型糖尿病异质性更大^[37-38]。LADA患者PBMC细胞增殖反应与胰岛功能相关,如能常规检测患者PBMC增殖反应,或许可作为LADA早期诊断指标^[39]。LADA患者中调节性T细胞mRNA水平较正常对照减少^[40-41]。LADA患者CD4+T细胞Foxp3启动子区域的甲基化程度较正常对照增加^[42]。应用酶联免疫斑点(ELISPOT)技术观察到LADA患者Th1/Th2失衡,有更多Th1细胞产生^[43-46]。国外已尝试ELISPOT技术检测ZnT8抗原特异性刺激T细胞反应^[47]。研究显示新诊断LADA患者自然杀伤细胞数目较2型糖尿病降低且与1型糖尿病相似^[48-49]。目前,通过ELISPOT技术可以检测单个T细胞的特异性反应。而未来可能应用T细胞检测对LADA进行诊断。

根据体液免疫及细胞免疫两方面的研究,Palmer等^[50]从免疫学角度提出B-LADA(即为B淋巴细胞分泌的自身抗体阳性的LADA)和T-LADA(即具有抗原特异性反应T淋巴细胞的LADA)。这有待深入研究。

五、与其他自身免疫病的关系

LADA作为一种自身免疫性疾病,较易伴与经典1型糖尿病关联的其他自身免疫病,包括自身免疫





甲状腺病、乳糜泻(celiac disease)^[51]及Addison病^[52]等。在中国人LADA中,伴甲状腺自身抗体阳性[甲状腺过氧化物酶抗体(TPO2Ab) 16.7% , 甲状腺球蛋白抗体(TgAb)6.7% ,任一抗体阳性占18.9%]和亚临床甲状腺功能异常(亚临床甲减或甲状腺功能亢进, 27.4%)最常见^[53-54]。成人起病的1型糖尿病及LADA是自身免疫甲状腺疾病的高危因素^[54-55]。上述组合提示LADA可作为自身免疫多内分泌腺病综合征(APS)的一个重要组成成分,且常以APS III型存在;这可能与其携带HLA-DR3-DQ2 或HLA-DR4-DQ8 等高危易感基因型有关^[56-57]。**我们推荐在中国人LADA患者中常规筛查自身免疫甲状腺疾病^[58-59]。**

六、代谢特征及慢性并发症

LADA的代谢特征、胰岛功能及胰岛素敏感性研究对于LADA的治疗具有指导意义。LADA的胰岛素抵抗程度与2型糖尿病相似^[60-62]。UKPDS研究组报道抗体阳性与阴性患者的胰岛功能存在差异^[63]。LADA患者的C肽水平、血压、体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)及甘油三酯均较2型糖尿病更低^[64-65]。周智广研究组首先报道了代谢综合征在LADA中的患病率。根据GADA滴度,可将LADA患者分为LADA-1型:体型消瘦,抗体滴度高,较少合并代谢综合征;及LADA-2型:体型与2型糖尿病相似,抗体阳性但滴度低,多合并代谢综合征^[66]。欧洲Action LADA多中心研究发现,在LADA中,代谢综合征患病率与1型糖尿病相似,远低于2型糖尿病^[67]。而中国多中心研究LADA China调查发现,代谢综合征在LADA中的患病率较2型糖尿病略低,但高于1型糖尿病与正常对照^[68]。

LADA可发生与糖尿病相关的各种急、慢性并发症,但目前对其研究有限。LADA发生酮症或酮症酸中毒的比例高于2型糖尿病而低于经典1型糖尿病,这与LADA的胰岛素缺乏程度及自然病程有关^[69]。在慢性并发症方面,除肾脏并发症低于2型糖尿病,LADA的微血管并发症(视网膜病和神经病变)患病率与2型糖尿病相似^[64,70]。亦有报道LADA的肾脏及视网膜病变高于2型糖尿病^[71]。Isomaa等^[72]比较长病程LADA、2型糖尿病和1型糖尿病患者的并发症情况,发现LADA微血管并发症(视网膜、肾脏和神经病变)患病率与经典1型糖尿病相似,而视网膜和肾脏病变与2型糖尿病差异无统计学意义。

LADA的大血管并发症患病率亦与2型糖尿病相似,但高于类似病程的经典1型糖尿病,这可能与后者发病年轻使年龄成为重要的混杂因素^[72]。尽管有观察到LADA的高血压和血脂紊乱少于2型糖尿病^[72],但在较长病程LADA患者的代谢综合征和肥胖患病率与2型糖尿病相近,其差异机制有待探讨^[66,68,73]。虽然作为大血管病变独立危险因素的高血压、高血脂和肥胖等在LADA均低于2型糖尿病,而大血管病变却相似,考虑与二者的发病机制或治疗不同有关^[70,72-74]。欧洲Action LADA研究^[75]及中国LADA China研究均报道炎症因子IL-6在LADA与1型糖尿病患者中水平相似,均低于抗体阴性的2型糖尿病患者^[68]。而在中国人群中,LADA的高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平与2型糖尿病患者相似而高于正常对照和1型糖尿病患者^[68]。糖尿病并发症的发生不仅与高血糖、低度炎症等代谢因素有关,还随着病程延长而增加。

七、诊断标准

国外Tuomi等最早提出LADA的诊断标准^[2,9]。国内潘孝仁^[76]、周智广^[77]、池莲祥等^[78-79]曾提出LADA的早期诊断标准。目前,国际上较为公认的LADA诊断标准为国际糖尿病免疫学会(IDS)标准^[4]。胰岛自





身抗体作为胰岛β细胞自身免疫的标志物,可区分LADA与2型糖尿病;而诊断糖尿病后一段时间内不依赖胰岛素治疗则可与经典1型糖尿病区别。但如下几个问题需要进一步讨论:

1.关于LADA诊断的最小年龄界限

由15岁至45岁不等,目前多数采用30岁。年轻者LADA患病比例较高;而且在7~8岁的儿童亦存在缓慢进展的自身免疫性糖尿病,被称为青年人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in the young, LADY)^[80-82]。依据目前国际通用的年龄划分点,LADA China多中心研究发现在中国人群中,小于30岁的临床初诊2型糖尿病患者GADA阳性率高达11.4%;而大于30岁患者GADA阳性率为5.9%,大于30岁患者以10岁为年龄段划分的各年龄亚组间无统计学差异^[19]。考虑中国对于成人的定义为18周岁以上,并且我们已有相应年龄的患病数据,因此将年龄截点定为18岁。**中国18岁以上初诊2型糖尿病中LADA的患病率为6.1%。**

2.关于LADA患者是否为酮症起病

由于糖尿病存在隐匿性,很多患者发展至酮症才来就诊,这其中既包括了经典1型糖尿病也包含了一部分2型糖尿病患者。因此,酮症起病不能作为LADA诊断的标准。酮症起病的2型糖尿病,经胰岛素治疗而解除糖毒性后,可迅速不依赖胰岛素治疗,这个过程通常小于半年。而青少年起病的1型糖尿病患者通常终身依赖胰岛素治疗。虽然开始使用胰岛素的时间能否作为LADA的诊断标准尚存争议^[83-84],但目前是否依赖胰岛素治疗是区分酮症起病的经典1型糖尿病与LADA的唯一有效的临床指标。

3.关于胰岛自身抗体的阳性

胰岛自身抗体,包括胰岛细胞抗体(ICA)、GADA、IAA、IA-2A及ZnT8A是诊断LADA的重要免疫指标。ICA由于检测方法难标准化,目前临床应用有限。LADA的筛查主要采用GADA。因GADA出现早且持续时间长,临床预测价值已证实^[85-86],加之检测业已标准化,是迄今公认的诊断LADA最敏感的免疫指标^[65,85]。其余如IAA、IA-2A^[33]及新近发现的ZnT8A^[87-88]等阳性对LADA的诊断也有参考价值。虽然IAA、IA2A及ZnT8A在中国人群中阳性率低于高加索人群,但结合GADA检测仍可提高LADA诊断的敏感性^[89]。羧基肽酶H自身抗体(CPH)^[90]、SOX13抗体^[91-92]等也被报道与自身免疫糖尿病相关,但因其与胰岛功能无明显关联,尚未广泛应用于临床诊断。

综上所述,我们**推荐中国LADA的诊断标准为:糖尿病诊断成立后,排除妊娠糖尿病或其他特殊类型糖尿病,并具备下述3项:(1)胰岛自身抗体阳性 [GADA为首先推荐检测的抗体,联合IA-2A、IAA、ZnT8A可提高检出率];(2)年龄≥18岁[如年龄<18岁并具有(1)和(3)者则诊断为LADY];(3)诊断糖尿病后至少半年不依赖胰岛素治疗。**

八、治疗策略

严格控制血糖、保护胰岛β细胞功能、减少急慢性并发症的发生是糖尿病治疗的共同目标;而干预自身免疫以阻止免疫性胰岛β细胞破坏或促进胰岛β细胞再生修复是LADA的病理性治疗。鉴于LADA自身免疫反应相对较弱且其过程较长,其非胰岛素依赖阶段的“治疗窗口”时间较经典1型糖尿病长,这为尝试免疫干预措施提供了难得的契机。

由于LADA是一类自身免疫性疾病,因此通过免疫调节措施保护残存胰岛β细胞功能或延缓其衰退速度,是临床可行的特殊治疗策略。最近一项荟萃分析系统回顾了目前LADA的临床治疗方法,共





有10项研究、1019例受试者纳入分析^[93]。结论如下:

1. 小剂量胰岛素疗法的有效性被进一步证明,

其机制与诱导免疫耐受、促使β细胞休息、减少炎症反应等有关。LADA 通常在新诊断时不需要胰岛素, 并且甚至早期可以通过改变生活方式而取得代谢控制。**一旦通过生活方式和口服降糖药物不能控制LADA患者的血糖水平, 则应启用胰岛素治疗。**已有报道早期使用胰岛素治疗LADA较其他药物获益更大^[94-95]。胰岛素应该在LADA起病初期使用, 或尽量在其他口服降糖药前早期使用^[93, 96]。相比之下, 磺脲类药物格列本脲可增加胰岛自身抗原表达, 维持ICA阳性, 使LADA患者胰岛β细胞功能减退加快。**因此, 目前多主张避免使用磺脲类药物治疗LADA。**

2. 胰岛特异性抗原GAD疫苗为LADA的免疫治疗带来希望

一项GAD65临床随访5年研究显示, 空腹及餐后C肽水平(20 μg组) 在5年后仍得到改善^[97-98]。

3. 维生素D的早期使用呈现出胰岛β细胞功能的保护作用

周智广研究组使用维生素D与胰岛素联合治疗随访1年, 较单用胰岛素组能更好地保护空腹C肽水平^[99]。其机制为维生素D可调节LADA的单个核细胞TLR的反应性^[100-101]。

4. 低剂量雷公藤甙试验性免疫抑制治疗LADA, 呈现可保护残存胰岛β细胞功能的趋势^[102]。

5. 噻唑烷二酮类药物治疗LADA的潜在优越性受到关注

该类药尚具有抗炎及免疫调节作用, 并能降低1型糖尿病模型NOD小鼠的发病率及减轻胰岛炎症^[103]; 周智广研究组3年随访研究显示罗格列酮单用或与胰岛素合用均可保护LADA患者胰岛β细胞功能^[104]。但不应忽视罗格列酮的心血管不良反应的可能性。

上述干预措施的机制涉及促进β细胞休息, 诱导免疫耐受、免疫抑制及免疫调节等; 试验结果尚属初步, 亟待大样本、多中心研究证实。对于新诊断的处于非胰岛素依赖阶段的LADA患者, 现有口服降糖药(二肽基肽酶-4抑制剂、格列酮类、双胍类、糖苷酶抑制剂或非磺脲类胰岛素促泌剂)中何类药物较好? 何种胰岛素给药方案最佳? 联合用药是否更好? 其他免疫治疗如CD₃单抗、CD₂₀单抗、IL-1β受体拮抗剂等是否在LADA中有效? 均有待随机对照研究结果回答。

综合上述分析, **我们建议: LADA患者应避免使用磺脲类药物。LADA患者如代谢状态(血糖、糖化血红蛋白、胰岛功能等)良好, 可考虑使用除磺脲类外的其他口服降糖药治疗方案(双胍类等), 直至进展至胰岛素依赖阶段。胰岛自身抗体高滴度且代谢状况较差的LADA患者应早期使用胰岛素治疗。**

专家委员会成员: 纪立农、翁建平、周智广、陆菊明、贾伟平、邹大进、杨文英、朱大龙、单忠艳、田浩明、姬秋和、郭晓蕙、杨立勇、柳洁、李启富、胡仁明、赵志刚、于德民、陈丽、刘静、杨玉芝、葛家璞、时立新、徐焱成。





参考文献

1. Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*,2010,362:1090–1101.
2. Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes*,1993, 42:359–362.
3. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*,1998,15:539–553.
4. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*,2005,48:2206–2212.
5. 杨琳,周智广,黄干,等.成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者胰岛β细胞功能的6年前瞻性研究. *中华糖尿病杂志*,2004,12:335–339.
6. Liao Y, Xiang Y, Zhou Z. Diagnostic criteria of latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a review and reflection. *Front Med*,2012,6:243–247.
7. Gale EA. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. *Diabetologia*,2005, 48:2195–2199.
8. Palmer JP, Hirsch IB. What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care*,2003,26:536–538.
9. Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med*,1994,11:299–303.
10. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, et al. GAD antibodies in NIDDM: ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care*,1995,18:1557–1565.
11. Davies H, Brophy S, Fielding A, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) in South Wales: incidence and characterization. *Diabet Med*,2008,25:1354–1357.
12. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, et al. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetes Care*,2007,30:932–938.
13. Mohatt J, Gilliam LK, Bekris L, et al. Type 1 diabetes-related autoantibodies are rare in Alaska native populations. *Int J Circumpolar Health*,2002,61:21–31.
14. Kawasaki E, Eguchi K. Current aspects on the clinical immunology and genetics of autoimmune diabetes in Japan. *Diabetes Res Clin Pract*,2007,77 Suppl 1:S104–109.
15. Zhou Z, Ouyang L, Peng J, et al. Diagnostic role of antibodies to glutamic





- acid decarboxylase in latent autoimmune diabetes mellitus in adults. *Chin Med J (Engl)*,1999,112:554–557.
16. Qi X, Sun J, Wang J, et al. Prevalence and correlates of latent autoimmune diabetes in adults in Tianjin, China: a population–based cross–sectional study. *Diabetes Care*,2010,34:66–70.
 17. Park Y, Hong S, Park L, et al. LADA prevalence estimation and insulin dependency during follow–up. *Diabetes Metab Res Rev*,2011,27:975–979.
 18. Hwangbo Y, Kim JT, Kim EK, et al. Prevalence and clinical characteristics of recently diagnosed type 2 diabetes patients with positive anti–glutamic acid decarboxylase antibody. *Diabetes Metab J*,2012, 36:136–143.
 19. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. Frequency, immunogenetics and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China Study): A nationwide, multicenter, clinic–based cross–sectional study. *Diabetes*,2012, in press.
 20. Karvonen M, Viik–Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes Care*,2000,23:1516–1526.
 21. Trn C, Gupta M, Nikitina Zake L, et al. Heterozygosity for MICA5.0/MICA5.1 and HLA–DR3–DQ2/DR4–DQ8 are independent genetic risk factors for latent autoimmune diabetes in adults. *Hum Immunol*,2003,64:902–909.
 22. Hosszufalusi N, Vatay A, Rajczy K, et al. Similar genetic features and different islet cell autoantibody pattern of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) compared with adult–onset type 1 diabetes with rapid progression. *Diabetes Care*,2003,26:452–457.
 23. Horton V, Stratton I, Bottazzo GF, et al. Genetic heterogeneity of autoimmune diabetes: age of presentation in adults is influenced by HLA DRB1 and DQB1 genotypes (UKPDS 43). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Diabetologia*,1999,42:608–616.
 24. Andersen MK, Lundgren V, Turunen JA, et al. Latent autoimmune diabetes in adults differs genetically from classical type 1 diabetes diagnosed after the age of 35 years. *Diabetes Care*,2010, 33:2062–2064.
 25. Lin J, Zhou ZG, Wang JP, et al. From type 1, through LADA, to type 2 diabetes: a continuous spectrum? *Ann N Y Acad Sci*,2008,1150:99–102.
 26. Maioli M, Pes GM, Delitala G, et al. Number of autoantibodies and HLA genotype, more than high titers of glutamic acid decarboxylase autoantibodies, predict insulin dependence in latent autoimmune diabetes of adults. *Eur J Endocrinol*,2010,163:541–549.
 27. Grant SF, Hakonarson H, Schwartz S. Can the genetics of type 1 and type 2 diabetes shed light on the genetics of latent autoimmune diabetes in adults? *Endocr Rev*,2009,31:183–193.
 28. Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, et al. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes*,2008,57:1433–1437.
 29. Bakhtadze E, Cervin C, Lindholm E, et al. Common variants in the TCF7L2 gene help to differentiate autoimmune from non–autoimmune diabetes in young (15–34 years) but not in middle–aged (40–59 years) diabetic patients. *Diabetologia*,2008,51:2224–2232.





30. Szepietowska B, Moczulski D, Wawrusiewicz—Kurylonek N, et al. Transcription factor 7—like 2—gene polymorphism is related to fasting C peptide in latent autoimmune diabetes in adults (LADA). *Acta Diabetol*,2009,47:83—86.
31. Imagawa A, Hanafusa T, Tamura S, et al. Pancreatic biopsy as a procedure for detecting in situ autoimmune phenomena in type 1 diabetes; close correlation between serological markers and histological evidence of cellular autoimmunity. *Diabetes*,2001,50:1269—1273.
32. 杨琳,周智广,黄干,等.四种胰岛自身抗体诊断成人隐匿性自身免疫性糖尿病的临床意义. *中华内分泌代谢杂志*,2005,21:327—329.
33. Huang G, Wang X, Li Z, et al. Insulin autoantibody could help to screen latent autoimmune diabetes in adults in phenotypic type 2 diabetes mellitus in Chinese. *Acta Diabetol*, 2010, Epub ahead of print.
34. Yang L, Zhou ZG, Tan SZ, et al. Carboxypeptidase—H autoantibodies differentiate a more latent subset of autoimmune diabetes from phenotypic type 2 diabetes among Chinese adults. *Ann N Y Acad Sci*,2008,1150:263—266.
35. Bottazzo GF, Bosi E, Cull CA, et al. IA—2 antibody prevalence and risk assessment of early insulin requirement in subjects presenting with type 2 diabetes (UKPDS 71). *Diabetologia*,2005,48:703—708.
36. Desai M, Clark A. Autoimmune diabetes in adults: lessons from the UKPDS. *Diabet Med*,2008,25 Suppl 2:S30—34.
37. Zavala AV, Fabiano de Bruno LE, Cardoso AI, et al. Cellular and humoral autoimmunity markers in type 2 (non—insulin—dependent) diabetic patients with secondary drug failure. *Diabetologia*,1992, 35:1159—1164.
38. 何凌,周智广,罗建华,等.LADA患者外周血单个核细胞对胰岛素和谷氨酸脱羧酶的增殖反应. *中华内分泌代谢杂志*,2005,21:331—334.
39. 冯琼,周智广,周后德.LADA患者外周血单个核细胞对胰岛素的增殖反应. *中国糖尿病杂志*, 1999,7:307—308.
40. Yang Z, Zhou Z, Huang G, et al. The CD4(+) regulatory T—cells is decreased in adults with latent autoimmune diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*,2007,76:126—131.
41. 何凌,周智广,罗建华,等.成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者CD4+CD25+T细胞亚群的变化. *中华糖尿病杂志*,2005,13:428—431.
42. Li Y, Zhao M, Hou C, et al. Abnormal DNA methylation in CD4+ T cells from people with latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract*,2011,94:242—248.
43. 张翼,张松,王建平,等.1智, 25二羟维生素D3对1型糖尿病Th1/Th2平衡的调节作用. *中国糖尿病杂志*,2007,15:515—518.
44. 张翼,周智广.酶联免疫斑点法及其在自身免疫性糖尿病研究中的应用. *国际内分泌代谢杂志*, 2007,27:166—169.
45. 张翼,周智广,杨琳,等.成人隐匿性自身免疫糖尿病患者存在GAD65反应性T细胞免疫异常. *中华医学杂志*,2010,90:1963—1965.
46. 何凌,周智广,罗建华,等.LADA 患者Th1/Th2 细胞因子水平的变化. *实用医学杂志*,2004,20:980—982.
47. Trabucchi A, Faccinetti NI, Guerra LL, et al. Detection and characterization of ZnT8





- autoantibodies could help to screen latent autoimmune diabetes in adult-onset patients with type 2 phenotype. *Autoimmunity*,2011,45:137-142.
48. Akesson C, Uvebrant K, Oderup C, et al. Altered natural killer (NK) cell frequency and phenotype in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) prior to insulin deficiency. *Clin Exp Immunol*,2010,161:48-56.
 49. 谭愈昱,林健,黄干,等.湖南汉族1型糖尿病患者杀伤细胞免疫球蛋白白样受体及其配体基因多态性. *中华医学杂志*,2010,90:236-240.
 50. Rolandsson O, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) is dead: long live autoimmune diabetes! *Diabetologia*,2010,53:1250-1253.
 51. Sanchez JC, Cabrera-Rode E, Sorell L, et al. Celiac disease associated antibodies in persons with latent autoimmune diabetes of adult and type 2 diabetes. *Autoimmunity*,2007,40:103-107.
 52. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*,2009,67:376-387.
 53. 金萍,周智广,杨琳.成人隐匿性自身免疫糖尿病与甲状腺自身免疫的关系. *中华内科杂志*,2004,43:363-367.
 54. 金萍,黄干,罗说明,等. GAD65抗原表位反应性对自身免疫糖尿病伴甲状腺自身免疫的预测价值. *中国糖尿病杂志*,2010,18:850-853.
 55. Jin P, Huang G, Lin J, et al. Epitope analysis of GAD65 autoantibodies in adult-onset type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults with thyroid autoimmunity. *Acta Diabetol*,2011, 48:149-155.
 56. Aycan Z, Berberoglu M, Adiyaman P, et al. Latent autoimmune diabetes mellitus in children (LADC) with autoimmune thyroiditis and Celiac disease. *J Pediatr Endocr Metab*,2004,17:1565-1569
 57. 金萍,向斌,林健,等. CTLA-4+49A/G和CT60基因多态性与1型糖尿病合并甲状腺自身免疫的相关性. *中华医学杂志*,2009,89:1246-1249.
 58. Jin P, Huang G, Lin J, et al. High titre of antiglutamic acid decarboxylase autoantibody is a strong predictor of the development of thyroid autoimmunity in patients with type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2011,74:587-592.
 59. 金萍,林健,向斌,等.1型糖尿病伴自身免疫性甲状腺疾病的临床与遗传学特征. *中华内科杂志*,2009,48:769-770.
 60. Tripathy D, Carlsson AL, Lehto M, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity in diabetic subgroups: studies in the prediabetic and diabetic state. *Diabetologia*,2000,43:1476-1483.
 61. Chiu HK, Tsai EC, Juneja R, et al. Equivalent insulin resistance in latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*,2007,77:237-244.
 62. 李霞,黄干,颜湘,等.成人隐匿性自身免疫糖尿病患者胰岛素抵抗与谷氨酸脱羧酶抗体滴度的关系. *南方医科大学学报*,2010,30:1247-1249.
 63. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes.





- UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet*,1997,350:1288–1293.
64. Baum P, Hermann W, Verlohren HJ, et al. Diabetic neuropathy in patients with "latent autoimmune diabetes of the adults" (LADA) compared with patients with type 1 and type 2 diabetes. *J Neurol*,2003,250:682–687.
65. Lundgren VM, Isomaa B, Lyssenko V, et al. GAD antibody positivity predicts type 2 diabetes in an adult population. *Diabete*,2009,59:416–422.
66. Li X, Zhou Z, Huang G, et al. Metabolic syndrome in adult-onset latent autoimmune diabetes. *Metab Syndr Relat Disord*,2005,3:174–180.
67. Hawa MI, Thivolet C, Mauricio D, et al. Metabolic syndrome and autoimmune diabetes: action LADA 3. *Diabetes Care*,2009,32:160–164.
68. Xiang Y, Zhou P, Li X, et al. Heterogeneity of altered cytokine levels across the clinical spectrum of diabetes in China. *Diabetes Care*,2011,34:1639–1641.
69. Leslie RD, Kolb H, Schloot NC, et al. Diabetes classification: grey zones, sound and smoke: action LADA 1. *Diabetes Metab Res Rev*,2008,24:511–519.
70. Myhill P, Davis WA, Bruce DG, et al. Chronic complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med*,2008, 25:1245–1250.
71. Arikan E, Sabuncu T, Ozer EM, et al. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 2005,19:254–258.
72. Isomaa B, Almgren P, Henricsson M, et al. Chronic complications in patients with slowly progressing autoimmune type 1 diabetes (LADA). *Diabetes Care*,1999,22:1347–1353.
73. 李霞,周智广,杨琳,等.成人隐匿性自身免疫糖尿病与代谢综合征的关系.中国医学科学院学报, 2003,25: 676–679.
74. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*,2001,24:683–689.
75. Pham MN, Hawa MI, Pflieger C, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4. *Diabetologia*,2011, 54:1630–1638.
76. 潘孝仁,杨文英,肖建中,等.成人晚发自身免疫性糖尿病的特点及诊断要点探讨.中华内科杂志,1997, 36: 159–164.
77. 周智广,伍汉文.成人隐匿性自身免疫性糖尿病的诊断与治疗.中华内分泌代谢杂志,1998:4–5.
78. 池莲祥,刘香萍,李秀江,等.成人缓发型自身免疫糖尿病诊断标准探讨.中国医师杂志,2006,05:23–28.
79. 池莲祥,李秀钧,童南伟.成人缓发型自身免疫性糖尿病研究进展.中华医学杂志,2001, 15:12–15.
80. Zachariah S, Sharfi MO, Nussey SS, et al. Latent autoimmune diabetes in the young. *Clin Med*,2008,8:552–553.
81. Reinehr T, Schober E, Wiegand S, et al. Beta-cell autoantibodies in children with type 2





- diabetes mellitus: subgroup or misclassification? Arch Dis Child,2006,91:473–477.
82. Lohmann T, Nietzschmann U, Kiess W. “Lady-like”: is there a latent autoimmune diabetes in the young? Diabetes Care,2000,23:1707–1708.
83. Brophy S, Yderstraede K, Mauricio D, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. Diabetes Care,2008,31:439–441.
84. Radtke MA, Midthjell K, Nilsen TI, et al. Heterogeneity of patients with latent autoimmune diabetes in adults: linkage to autoimmunity is apparent only in those with perceived need for insulin treatment: results from the Nord-Trøndelag Health (HUNT) study. Diabetes Care,2009,32:245–250.
85. Towns R, Pietropaolo M. GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Drugs Future,2012,36:847.
86. Zampetti S, Capizzi M, Spoletini M, et al. GADA Titer-Related Risk for Organ-Specific Autoimmunity in LADA Subjects Subdivided according to Gender (NIRAD Study 6). J Clin Endocrinol Metab,2012, Epub ahead of print.
87. Lampasona V, Petrone A, Tiberti C, et al. Zinc transporter 8 antibodies complement GAD and IA-2 antibodies in the identification and characterization of adult-onset autoimmune diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. Diabetes Care,2009,33:104–108.
88. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. Proc Natl Acad Sci U S A,2007,104:17040–17045.
89. Yang L, Luo S, Huang G, et al. The diagnostic value of zinc transporter 8 autoantibody (ZnT8A) for type 1 diabetes in Chinese. Diabetes Metab Res Rev,2010,26:579–584.
90. 杨琳,周智广,黄干,等. 羧基肽酶-H抗体与LADA患者胰岛β细胞功能关系的横断面研究.中南大学学报(医学版),2006,31:825–829.
91. 李莉蓉,周智广,黄干,等. SOX13抗体对成人隐匿性自身免疫性糖尿病的诊断意义.中华医学杂志,2005,85:235–239.
92. Steinbrenner H, Lohmann T, Ostendorf B, et al. Autoantibodies to ICA12 (SOX-13) are not specific for Type I diabetes. Diabetologia,2000,43:1381–1384.
93. Brophy S, Davies H, Mannan S, et al. Interventions for latent autoimmune diabetes (LADA) in adults. Cochrane Database Syst Rev,2011,9:CD006165.
94. Kobayashi T, Maruyama T, Shimada A, et al. Insulin intervention to preserve beta cells in slowly progressive insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci,2002,958:117–130.
95. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, et al. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. Diabetes,1996,45:622–626.
96. Appel SJ, Wadas TM, Rosenthal RS, et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): an often misdiagnosed type of diabetes mellitus. J Am Acad Nurse Pract,2009,21:156–159.
97. Agardh CD, Cilio CM, Lethagen A, et al. Clinical evidence for the safety of GAD65 immunomodulation in adult-onset autoimmune diabetes. J Diabetes





- Complications,2005,19,238–246.
98. Agardh CD, Lynch KF, Palmer M, et al. GAD65 vaccination: 5 years of follow-up in a randomised dose-escalating study in adult-onset autoimmune diabetes. *Diabetologia*, 2009,52 :1363–1368.
 99. Li X, Liao L, Yan X, et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*, 2009,25:411–416.
 100. Du T, Zhou ZG, You S, et al. Regulation by 1, 25-dihydroxy-vitamin D3 on altered TLRs expression and response to ligands of monocyte from autoimmune diabetes. *Clin Chim Acta*,2009,402:133–138.
 101. Du T, Zhou ZG, You S, et al. Modulation of monocyte hyperresponsiveness to TLR ligands by 1,25-dihydroxy-vitamin D3 from LADA and T2DM. *Diabetes Res Clin Pract*,2009,83:208–214
 102. 欧阳玲莉,周智广,彭健,等.雷公藤多甙治疗LADA的初步临床观察.中国糖尿病杂志,2000, 8:7–9.
 103. Beales PE, Pozzilli P. Thiazolidinediones for the prevention of diabetes in the non-obese diabetic (NOD) mouse: implications for human type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*,2002,18:114–117.
 104. Yang Z, Zhou Z, Li X, et al. Rosiglitazone preserves islet beta-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*,2009,83:54–60.



附录 2

胰岛功能评估方法

评估方法	适用范围	优点	注意事项
空腹胰岛素或C肽	正常糖耐量者、糖耐量异常者、糖尿病患者	简便易行	在正常糖耐量者可反映胰岛素抵抗状况；在糖代谢异常者中评估胰岛功能时应结合血糖水平；已使用胰岛素治疗的糖尿病患者宜采用C肽评估胰岛功能
餐后（或服糖后）2h胰岛素或C肽	正常糖耐量者、糖耐量异常者、糖尿病患者	简便易行	同上
精氨酸刺激试验	正常糖耐量者、糖耐量异常者、糖尿病患者	耗时短，重复性好，易于规范	主要反映胰岛β细胞一相胰岛素分泌；对于一相、二相胰岛素分泌均缺乏的糖尿病个体，可以判断其残存β细胞的胰岛素分泌功能
胰高血糖素刺激试验	正常糖耐量者、糖耐量异常者、糖尿病患者	耗时短，重复性好，易于规范	价格较贵；可能导致头晕、胸闷等不良反应；对确诊或疑诊嗜铬细胞瘤的患者及明显高血压患者有潜在危险性



附录3

胰岛自身抗体检测方法

中文全称	英文全称	英文简称	优点	缺点	适用抗体检测
放射配体检测法 放射结合检测法	radioligand binding assay radiobinding assay	RLA, RBA	灵敏度高、特异性好,用于中心化检测或校准其它检测方法	技术平台要求高,操作繁琐,不易推广应用	GADA、IA-2A、ZnT8A
微量平板放射结合检测法	Micro-plate radiobinding assay	-	易于自动化,能适应大样本检测	仪器设备昂贵,操作较繁琐	GADA、IA-2A、ZnT8A、IAA 采用该方法能提高IAA检测灵敏度
放射免疫分析法 (试剂盒)	Radioimmunoassay (kit)	RIA(kit)	操作简便,易于在基层医院开展	灵敏度和特异性低于RLA (RBA)法	GADA、IA-2A、IAA较ELISA法检测IAA灵敏度高
酶联免疫吸附法	enzyme-linked immunosorbent assay	ELISA	操作简便,易于在基层医院开展	灵敏度和特异性受试剂盒反应模式设计影响	GADA、IA-2A、IAA
免疫印迹法	immunoblotting test	IBT	特异性高	操作繁琐,难以适应临床大样本检测	GADA、IA-2A、IAA的科学研究
时间分辨免疫荧光检测法	time-resolved immunofluorometric assay	TR-IFMA	易于自动化	灵敏度和特异性低于RLA (RBA)法	GADA、IA-2A
化学发光法	chemiluminescence assay	CLA	易于自动化	灵敏度和特异性低于RLA (RBA)法	GADA、IA-2A
荧光素酶免疫沉淀法	luciferase-based immunoprecipitation system	LIPS	无放射性同位素使用,抗原同源性更高	目前方法变异系数较大	GADA、IA-2A、ZnT8A



附录4

食品交换份表

食物交换份分类及生热营养素含量表

组别	类别	能量(kcal)	蛋白质(g)	脂肪(g)	糖类(g)
谷薯组	谷薯类	90	2.0	—	20.0
蔬果组	蔬菜类	90	5.0	—	17.0
	水果类	90	1.0	—	21.0
肉蛋组	大豆类	90	9.0	4.0	4.0
	奶类	90	5.0	5.0	6.0
	肉蛋类	90	9.0	6.0	—
油脂组	硬果类	90	4.0	7.0	2.0
	油脂类	90	—	10.0	—



**表一 每份谷薯类食物名称及数量**

食物重量 (g)	食物名称
20	方便面、油面筋、小麦胚粉、油饼、酥香兰花豆
25	大米、黑米、稻米(紫)、糯米、面粉、大黄米(黍)、高粱米、挂面、黄米、煎饼、米粉(干,细)、米粉(排米粉)、糜子(带皮)、荞麦、通心面(通心粉)、小米、燕麦片、薏米、莜麦面、油条、干玉米(白,黄)、玉米面(白,黄)、玉米面(黄豆玉米面)、玉米糝、扁豆、蚕豆(带皮)、芸豆(虎皮)、百合(干)、甘薯粉、甘薯片(白薯干)、莲子(干)
30	大麦(元麦)、苦荞麦粉、青稞、面条(切面)、烧饼(糖)、蚕豆(去皮)、绿豆、豌豆、小豆(红,红小豆)、芸豆(白、红)、芸豆(杂,带皮)
35	糍粑(稞麦(熟品))、扁豆(白)、
40	麸皮、花卷、馒头、
65	水面筋、百合(鲜,55)
90	甘薯、蚕豆(鲜,86)、豌豆(鲜,85)
100	菱角、慈菇、藕(123)、山药(150)、芋头(芋艿,毛芋110)
180	鲜玉米(带棒芯)

表二 每份蔬菜类食物名称及数量

食物重量 (g)	食物名称
750及以上	冬瓜、地衣(水浸,900)
600	金瓜、生菜、莴笋、海带(水浸)
550	葫芦、黄瓜、牛皮菜、小白菜、芹菜
500	大白菜、瓢儿菜、绿豆芽、菜瓜、佛手瓜、西葫芦
450	西红柿、莴笋叶、丝瓜、莼菜
400	白萝卜、红萝卜(红皮、白心)、苦瓜、芥蓝、芦笋、茄子、南瓜、木耳菜、空心菜、竹笋、
350	蒜黄、韭黄、油菜苔、圆白菜、甜椒、春笋、茼蒿、油菜、菜花、茭白、青椒、雪里红、小葱、茴香、鲜蘑菇、
300	白菜苔、菠菜、韭菜、荷兰豆、四季豆、鲜芸豆、荠菜、茼蓝、青萝卜、鲜豇豆、大葱、马齿苋、金针菇、
250	鲜豆角、青蒜、冬苋菜、苋菜(紫)、芥菜头、西兰花、豌豆苗、小红辣椒、野葱
200	胡萝卜、香葱、鲜刀豆、蒜苗、洋葱头、鲜扁豆、冬笋、红菜薹、秋葵、苦菜、黄豆芽、蕨菜、枸杞菜、香椿、野韭菜
150	蒜薹、荸荠、玉兰片、白薯叶、榆钱
100及以下	藕、鲜蚕豆(80)、毛豆(70)
35(干重)	黑木耳、干香菇、银耳、紫菜





表三 每份大豆及其制品的食物名称及数量

食物重量 (g)	食物名称
20	腐竹、黄豆粉、豆浆粉、
25	黄豆、黑豆、青豆
35	千张、油豆腐
40	豆腐丝、素火腿
60	香干
100	豆腐 (均值)
550	豆浆
600	豆腐脑





表四 每份畜、禽、蛋及鱼类食物名称及数量

食物重量 (g)	食物名称
15	牛肉干
20	香肠、牛肉松、生腊肉
25	猪五花肉、猪肉 (肥瘦)
30	叉烧肉、火腿、干墨鱼
35	猪大排、猪蹄、酱牛肉
50	猪里脊、猪蹄筋
60	猪瘦肉、牛蹄筋、鸡蛋 (带壳、1大个)、鸭蛋 (1个带壳)、松花蛋 (1个带壳)、鹌鹑蛋 (6个带壳)
70	牛肉 (肥瘦)、猪肝、鸡胸脯肉、鲩鱼、带鱼
75	马肉、羊肉 (瘦)、猪心、鸡肝、青鱼
80	羊肉 (前、后腿)、猪肚、狗肉、瘦驴肉、鹌鹑、乌骨鸡、鲫鱼、鲤鱼、草鱼、鳊鱼 (桂鱼)、
85	羊肉 (里脊)、兔肉、牛肉 (里脊)
100	鸭胸脯肉、河虾、对虾
120	鲜贝
145	蟹肉
160	河蚌
360	海参 (水发)、



**表五 每份奶类食物名称及数量**

食物重量 (g)	食物名称
20	全脂速溶奶粉、全脂牛奶粉、全脂羊乳粉
25	奶酪
125	酸奶(无糖)
150	鲜羊乳
160	鲜牛乳

表六 每份水果类食物名称及数量

食物重量 (g, 均为市品)	食物名称
100及以下	人参果、大山楂(红果)、鲜枣(80)
150	桑葚、柿子、香蕉、鲜荔枝、鲜无花果
200	菠萝、橙子、梨、桃、苹果、柑桔、橄榄、猕猴桃、石榴
250	李子、杏、樱桃、葡萄、鲜桂圆
300	杨桃、草莓、柚子、菠萝
350	木瓜、杨梅、枇杷、哈密瓜
400	芒果
600	西瓜

注：市品：包括果皮、核等不可食用部分。





表七 每份油脂类食物名称及数量

食物重量 (g)	食物名称
10	动物油、植物油

表八 每份坚果类食物种类及数量

食物重量 (g)	食物名称
15	核桃仁、花生仁、葵花籽仁、杏仁、西瓜子仁、榛子仁、松子仁
20	炒葵花子、炒西瓜子、炒南瓜子 (不带壳)

附使用说明:

1、在每一类食物中,食物提供的能量均等于或接近90kcal,但蛋白质、脂肪、碳水化合物数量有差异。除有注明,所有食物均为可食重量。

2、同类食物中的不同品种进行交换时,其能量、蛋白质、脂肪、碳水化合物基本相同,但食物重量不同;如25g大米交换为鲜玉米时其重量为180g。

3、应用举例:如45g苦荞麦粉等于1.5份谷薯类食物,其热量为 $90 \times 1.5 = 135\text{kcal}$,蛋白质为 $2.0 \times 1.5 = 3.0\text{g}$,碳水化合物(糖类)为 $20 \times 1.5 = 30\text{g}$,脂肪忽略不计。如果将45g苦荞麦粉换成面粉则为 $25 \times 1.5 \approx 38\text{g}$ 。





附录5

食品血糖生成指数表

食物血糖生成指数表

糖类食物					
食物名称	GI	食物名称	GI	食物名称	GI
葡萄糖	100.0	绵白糖	83.8	蔗糖	65.0
方糖	65.0	果糖	23.0	乳糖	46.0
麦芽糖	105.0	蜂蜜	73.0	木糖醇	17.2
低聚异麦芽糖醇	34.7	胶质软糖	80.0	巧克力	49.0
MM巧克力	32.0	巧克力, 加糖	34.0	巧克力, 人工甜味剂	24.0
谷类及制品					
小麦(整粒,煮)	41.0	大麦(整粒,煮)	25.0	黑麦(整粒,煮)	34.0
玉米(甜,煮)	55.0	粗麦粉	55.0	大麦粉	66.0
面条(小麦粉,湿)	81.6	面条(强化蛋白质,煮)	27.0	全麦粉细面条	37.0
意式细面条	41.0	硬质小麦粉面条(煮)	55.0	实心细线面条	35.0
管状粗通心面	45.0	扁粗小麦粉面条	46.0	荞麦面条	59.3
富强粉馒头	88.1	荞麦面馒头	66.7	荞麦(黄)	54.0
烙饼	79.6	油条	74.9	大米饭	83.2





谷类及制品					
高直链淀粉粘米饭	50.0	低直链淀粉粘米饭	88.0	糙米饭	70.0
黑米饭	55.0	速食米饭	87.0	糯米饭	87.0
小米(煮饭)	71.0	半熟大米	47.0	即食大米	91.0
普通大米粥	69.4	大米糯米粥	65.3	黑米粥	42.3
玉米面(粗粉, 煮粥)	68.0	玉米面粥(粗粉)	50.9	玉米糝粥	51.8
小米粥	61.5	麦片粥	61.0	稻麸(米胚)	19.0
米饼	82.0	全麸麦片	42.0	膨化小麦麦片	74.0
裸麦麦片	34.0	燕麦片	55.0	燕麦胚	55.0
玉米片(市售)	78.5	玉米片(高纤维,市售)	74.0	玉米薄片	84.0
薏米	40.5				
薯类、淀粉及制品					
马铃薯	62.0	马铃薯(煮)	66.4	马铃薯(烤)	60.0
马铃薯(蒸)	65.0	马铃薯(微波炉烤)	82.0	马铃薯(烧烤, 无油)	85.0
马铃薯泥	73.0	马铃薯粉条	13.6	马铃薯片(油炸)	60.3
甜土豆	54.0	土豆片	54.0	甘薯(山芋)	54.0
炸薯条	60.0	藕粉	32.6	苕粉	34.5
山药	51.0	葛粉	66	碗豆粉丝汤	31.6
细粉条	35.0				
豆类及制品					
黄豆(浸泡,煮)	18.0	黄豆(罐头)	14.0	黄豆面挂面(加面粉)	66.6
豆腐(炖)	31.9	豆腐(冻)	22.3	豆腐干	23.7
绿豆	27.2	绿豆挂面	33.4	五香蚕豆	16.9
扁豆	38.0	小扁豆	29.0	小扁豆(红)	26.0
小扁豆(绿)	30.0	小扁豆(绿,罐头)	52.0	小扁豆汤(罐头)	44.0
利马豆(棉豆)	31.0	利马豆(加5克蔗糖)	30.0	利马豆(加10克蔗糖)	31.0
鹰嘴豆	33.0	鹰嘴豆(罐头)	42.0	咖喱鹰嘴豆(罐头)	41.0





豆类及制品					
青刀豆	39.0	青刀豆(罐头)	45.0	黑豆	42.0
罗马诺豆	46.0	黑豆汤	64.0	四季豆	27.0
四季豆(高压处理)	34.0	四季豆(罐头)	52.0	烤豆	48.0
蔬菜类					
甜菜	64.0	胡萝卜	71.0	南瓜	75.0
麝香瓜	65.0	山药	51.0	雪魔芋	17.0
芋头(蒸)	47.7	朝鲜蓊	<15.0	芦笋	<15.0
绿菜花	<15.0	菜花	<15.0	芹菜	<15.0
黄瓜	<15.0	茄子	<15.0	鲜青豆	<15.0
莴笋(各种类型)	<15.0	生菜	<15.0	青椒	<15.0
西红柿	<15.0	菠菜	<15.0	洋葱	12.9
莲藕(鲜)	48.6	百合干	19.2		
水果类及制品					
苹果	36.0	美国苹果	40.0	梨	36.0
桃	28.0	桃(罐头,含糖浓度低)	30.0	桃(罐头,含糖浓度高)	52.0
桃(罐头,含糖浓度高)	58.0	杏干	31.0	杏(罐头,含淡味果汁)	64.0
李子	24.0	樱桃	22.0	葡萄	43.0
葡萄干	64.0	无核小葡萄	56.0	猕猴桃	52.0
柑橘	43.0	柚	25.0	巴婆果	58.0
菠萝	66.0	芒果	55.0	芭蕉	53.0
香蕉	52.0	香蕉(生)	30.0	西瓜	72.0
乳及乳制品					
牛奶	27.6	牛奶(加糖及巧克力)	34.0	牛奶(甜味剂及巧克力)	24.0
全脂牛奶	27.0	脱脂牛奶	32.0	低脂奶粉	11.9
降糖奶粉	26.0	老年奶粉	40.8	克糖奶粉	47.6





乳及乳制品					
酸奶(加糖)	48.0	酸乳酪(普通)	36.0	酸乳酪(低脂)	33.0
酸乳酪(低脂、甜味剂)	14.0	豆奶	19.0		
方便食品					
即食大米(热水泡1min)	46.0	即食大米(煮6min)	87.0	小麦片	69.0
桂格燕麦片	83.0	荞麦方便面	53.2	即食羹	69.4
营养饼	65.7	全麦维(家乐氏)	42.0	可可米(家乐氏)	77.0
卜卜米(家乐氏)	88.0	比萨饼(含乳酪)	60.0	汉堡包	61.0
白面包	87.9	面包(全麦粉)	69.0	面包(粗面粉)	64.0
面包(黑麦粉)	65.0	面包(高纤维小麦粉)	68.0	面包(去面筋小麦粉)	70.0
面包(小麦粉含水果干)	47.0	面包(50~80%碎小麦粒)	52.0	面包(75~80%大麦粒)	34.0
面包(50%大麦粒)	46.0	面包(>80%大麦粉)	66.0	面包(黑麦粒)	50.0
面包(45~50%燕麦麸)	47.0	面包(80%燕麦粒)	65.0	面包(混合谷物)	45.0
新月型面包	67.0	棍子面包	90.0	亚麻籽裸麦面包	55.0
高直链淀粉大米面包	59.0	低直链淀粉大米面包	88.0	黑米面包	55.0
夹心面包	74.0	燕麦粗粉饼干	55.0	油酥脆饼干	64.0
高纤维黑麦薄脆饼干	65.0	竹芋粉饼干	66.0	小麦饼干	70.0
苏打饼干	72.0	格雷厄母华夫饼干	74.0	华夫饼干	76.0
香草华夫饼干	77.0	膨化薄脆饼干	81.0	松饼	62.0
达能闲趣饼干	47.1	达能牛奶香脆	39.3	达能阳光饼干	46.0
巧克力架	49.0	重糖重油蛋糕	54.0	蛋糕	60.0
酥皮糕点	59.0	爆玉米花	55.0	爆米花	88.0
牛奶蛋糊(奶淀粉糖)	43.0	黑五类粉	57.9		
饮料类					
苹果汁	41.0	水蜜桃汁	32.7	巴梨汁(罐头)	44.0
菠萝汁(不加糖)	46.0	柚子汁(不加糖)	48.0	橘汁	52.0





饮料类					
葡萄汁	48.0	可乐饮料	40.3	芬达软饮料	68.0
芬达	34.0	冰激凌	61.0	冰激凌(低脂)	50.0
可乐-软饮料	53.0	软饮/苏打饮料	63.0	朗姆酒	55.0
混合膳食及其他					
馒头+芹菜炒鸡蛋	48.6	馒头+酱牛肉	49.4	馒头+黄油	68.0
饼+鸡蛋炒木耳	48.4	三鲜饺子	28.0	芹菜猪肉包子	39.1
硬质小麦粉肉馅馄饨	39.0	牛肉面	88.6	米饭+鱼	37.0
米饭+芹菜炒猪肉	57.1	米饭+炒蒜苗	57.9	米饭+蒜苗炒鸡蛋	68.0
米饭+红烧猪肉	73.3	玉米粉+人造黄油(煮)	69.0	猪肉炖粉条	16.7
西红柿汤	38.0	玉米面+面粉窝头	64.9	枣	103.0
花生	14.0	腰果	7.0	莲子	30.0
板栗(鲜)	53.0				





附录 6

国内常见的胰岛素种类与特点

种类	胰岛素类型	通用名	商品名	起效时间	峰值时间	作用时间
超短效	胰岛素类似物	门冬胰岛素	诺和锐	10–15min	1–3h	3–5h
		赖脯胰岛素	优泌乐、速秀霖	10–15min	0.5–1h	4–5h
		谷赖胰岛素	艾倍得	10–15min	1–1.5h	3–5h
短效	动物源胰岛素	中性胰岛素	万苏林R	30–60min	2–4h	5–7h
	人胰岛素	生物合成人胰岛素	诺和灵R、优泌林R、 优思灵R、重合林R、 甘舒霖R	30–60min	2–4h	5–8h
中效	动物源胰岛素	低精蛋白锌胰岛素	万苏林N	2–4h	8–12h	18–24h
	人胰岛素	低精蛋白锌重组人胰岛素	诺和灵N、优泌林N、 优思灵N、重合林N、 甘舒霖N	2.5–3h	5–7h	13–16h
长效	动物源胰岛素	精蛋白锌胰岛素		3–4h	12–24h	24–36h
	胰岛素类似物	甘精胰岛素	来得时、长秀霖	2–4h	无峰	20–24h
		地特胰岛素	诺和平	3–8h	无峰	5.7– 23.2h





种类	胰岛素类型	通用名	商品名	起效时间	峰值时间	作用时间
预混	动物源胰岛素	精蛋白锌胰岛素注射液30R	万苏林30R	0.5h	2-8h	24h
	人胰岛素	人胰岛素预混30	诺和灵30R、优泌林70/30、重合林M30、甘舒霖30R、优思灵30R	0.5h	2-12h	14-24h
		人胰岛素预混50	诺和灵50R、甘舒霖50R、优思灵50R	0.5h	2-3h	10-24h
	胰岛素类似物	预混门冬胰岛素30	诺和锐30	10-20min	1-4h	14-24h
		预混门冬胰岛素50	诺和锐50	15min	30-70min	16-24h
		预混赖脯胰岛素25	优泌乐25	15min	30-70min	16-24h
		预混赖脯胰岛素50	优泌乐50	15min	30-70min	16-24h





参考文献

参考文献(第1章):

1. 世界卫生组织 (WHO) 1999, 糖尿病诊断分型标准.
2. 世界糖尿病联盟 (IDF) 2011, 第四版世界1型糖尿病发病率地图.
3. D.I.A.M.O.N.D. Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med*, 2006;23: 857–866.
4. Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 2009;373:2027–2033.
5. S.E.A.R.C.H. for Diabetes in Youth Study Group, Liese AD, D'Agostino RB, et al. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*, 2006;118:1510–1518.
6. Kahn HS, Morgan TM, Case LD, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Association of type 1 diabetes with month of birth among U.S. youth. The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*, 2009;32:2010–2015.
7. Borchers AT, Uibo R, Gershwin ME. The geoepidemiology of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev*, 2010;9:A355–365.
8. Li XH, Li TL, Yang Z, et al. A nine-year prospective study on the incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in China. *Biomed Environ Sci*, 2000;13:263–270.
9. Zhou Z, Xiang Y, Ji L, et al. on behalf of LADA China Study Group. Frequency, immunogenetics and clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in China (LADA China Study): a nationwide, multicenter, clinic-based cross-sectional study. *Diabetes*, 2012.
10. Strotmeyer ES, Yang Z, LaPorte RE, et al. Infant diet and type 1 diabetes in China. *Diabetes Res Clin Pract*, 2004;65:283–292.
11. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, et al. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*, 2000;23:1516–1526.
12. Yang Z, Wang K, Li T, et al. Childhood diabetes in China. Enormous variation by place and ethnic group. *Diabetes Care*, 1998; 21:525–529.
13. 王克安, 李天麟, 李新华, 等. 中国儿童1型糖尿病发病率的研究. *中华内分泌代谢杂志*, 1999;15:3–7.
14. 朱逞, 颜纯, 梁建平, 等. 北京市儿童IDDM 的发病率调查(1988~1996). *中国慢性病预防与控制*, 2000;8:219–221.
15. 颜纯, 朱逞, 梁建平, 等. 北京市儿童IDDM 发病率的调查 (1988~1994). *中国糖尿病杂志*, 1996;4:195–197.
16. 巩纯秀, 朱逞, 颜纯, 等. 1997–2000年与1988–1996年北京地区儿童1型糖尿病发病率比较. *中华儿科杂志*, 2004;42:113–116.





17. 沈水仙, 付华, 陈兆文, 等. 上海市儿童1型糖尿病发病率调查. 中华内分泌代谢杂志, 1994;10:202-204.
18. 广州市儿童糖尿病协作登记组. 广州地区儿童1型糖尿病发病率调查. 中国糖尿病杂志, 2002;6:181-182.
19. 滕葵, 刘德祥, 刘丽. 乌鲁木齐市1989~1993年0~14岁维、汉小儿胰岛素依赖型糖尿病的发病率调查. 中华儿科杂志, 1997;35:432.
20. 王树声, 严镭, 杨宏徽, 等. 南宁市儿童1型糖尿病发病率. 广西预防医学, 2002;8:65-68

参考文献(第2章):

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2010. Diabetes Care, 2010;33:s11-s61.
2. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南. 2010.
3. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011.
4. Australasian Paediatric Endocrine Group and the Australian Diabetes Society. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. 2011.
5. National Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004.
6. 中华医学会糖尿病学分会. 成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)中国专家共识. 2010.
7. Djekic K, Mouzeyan A, Ipp E. Latent autoimmune diabetes of adults is phenotypically similar to type 1 diabetes in a minority population. J Clin Endocrinol Metab, 2012;97:E409-413.
8. Xiang Y, Zhou P, Li X, et al. Heterogeneity of altered cytokine levels across the clinical spectrum of diabetes in China. Diabetes Care, 2011;34:1639-1641.
9. 李霞, Peng Hui, 周智广, 等. 糖尿病分型的免疫遗传学标志物. 中国糖尿病杂志, 2006;14:301-302.
10. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. J Pediatr, 2005;146: 693-700.
11. Dabelea D, D'Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, et al. Testing the accelerator hypothesis: body size, beta-cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune) diabetes. Diabetes Care, 2006;29:290-294.
12. Rewers M. Challenges in diagnosing type 1 diabetes in different populations. Diabetes Metab J, 2012;36:90-97.
13. Lin J, Zhou ZG, Wang JP, et al. From type 1, through LADA, to type 2 diabetes: a continuous spectrum? The evidence of the HLA-DQ gene. Ann. N.Y. Acad. Sc, 2008;12:99-102.
14. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. N Engl J Med, 2000;342:301-307.
15. Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2007;3:36-45.
16. 郑超, 周智广, 林健, 等. 暴发性1型糖尿病的免疫学特征探讨. 中华医学杂志, 2009;89: 2544-2547.





17. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*, 2010;464:1293–1300.
18. 张弛, 周智广, 林健, 等. ABC分型法对急性起病1型糖尿病亚型诊断的研究. *中华医学杂志*, 2008;88:797–801.
19. Zhang D, Zhou Z, Li L, et al. Islet autoimmunity and genetic mutations in Chinese subjects initially thought to have Type 1B diabetes. *Diabet Med*, 2006;23:67–71.
20. 张翼, 周智广, 杨琳, 等. 部分特发性1型糖尿病存在谷氨酸脱羧酶65反应性T细胞. *中华医学杂志*, 2007;87:1102–1105.
21. 周智广, 张弛, 张冬梅, 等. 特发性1型糖尿病的临床特征及其亚型诊断探讨. *中华糖尿病杂志*, 2004;12:79–85.
22. 张冬梅, 周智广, 翁建平, 等. 常见胰岛自身抗体阴性1型糖尿病的病因探讨. *中华医学杂志*, 2004;84:1247–1251.
23. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care*, 2005;28:186–212.
24. Thunander M, Törn C, Petersson C, et al. Levels of C-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly diagnosed diabetes in Kronoberg, Sweden. *Eur J Endocrinol*, 2012;166:1021–1029.
25. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, et al. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*, 2011;343:d4092.
26. Atkinson MA, Maclaren NK, Scharp DW, et al. 64,000 Mr autoantibodies as predictors of insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 1990;335:1357–1360.
27. Rowley MJ, Mackay IR, Chen QY, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase discriminate major types of diabetes mellitus. *Diabetes*, 1992;41:548–551.

参考文献 (第3章):

1. IDF/ISPAD. The Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2009.
2. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes care*, 2011;34: S11–S61
3. NHS. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. London: RCOG Press, 2004. ISBN: 1–84257–622–4.
4. 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南 (2011年版). *中华糖尿病杂志*, 2011;3:13–21.
5. 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会糖尿病学分会. 中国胰岛素泵治疗指南. 2010.
6. 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南 (2010年版). *中华儿科杂志*, 2010;48:431–434.
7. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南 (2010版). *中国糖尿病杂志*, 2012; 20:81–117.
8. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 2009;10:51–57.
9. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, et al. National Standards for Diabetes Self-management





Education. *Diabetes Care*, 2007;30:1630–1637.

10. Lange K, Sassmann H, von Schutz W, et al. Prerequisites for age-appropriate education in type 1 diabetes: a model programme for paediatric diabetes education in Germany. *Pediatr Diabetes*, 2007;8:63–71.
11. Rewers M, Pihoker C, Donaghue K, et al. Assessment and monitoring of glycemic control in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2009;10:71–81.
12. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*, 2006;29:2730–2732.
13. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;359:1464–1476.
14. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, et al. Results and analysis of the 2008–2009 insulin injection technique questionnaire survey. *J Diabetes*, 2010;2:168–179.

参考文献(第4章):

1. American Association of Diabetes Educators. Intensive diabetes management: implications of the DCCT and UKPDS. *Diabetes Educ*, 2002;28:735–40.
2. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. 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. *J Am Coll Cardiol*, 2009;53:298–304.
3. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, et al. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. *Int J Clin Pract*, 2009;63:1421–1425.
4. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. *Pediatr Diabetes*, 2006;7:341–342.
5. Bangstad HJ, Danne T, Deeb LC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007. Insulin treatment. *Pediatr Diabetes*, 2007;8:88–100.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2012. *Diabetes Care*, 2012;35: S4–S10.
7. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005;8:186–212.
8. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med*, 2011;28:508–515.
9. 何丽, 郭盛, 李斌, 等. 常规注射胰岛素和胰岛素泵治疗的1型糖尿病儿童主观生活质量及影响因素研究. *临床儿科杂志*, 2008;26:807–811.
10. 叶蓉, 罗飞宏, 沈水仙, 等. 诺和锐胰岛素治疗儿童1型糖尿病的临床观察. *中国临床医学*, 2006;13:785–786.
11. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005;28:186–212.
12. Unnikrishnan AG, Tibaldi J, Hadley-Brown M, et al. Practical guidance on intensification of





- insulin therapy with BIAsp 30: a consensus statement. *Int J Clin Pract*, 2009;63:1571–1577.
13. McGuire H, Kissimova–Skarbek K, Whiting D, et al. The 3C study: coverage cost and care of type 1 diabetes in China—study design and implementation. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011;94:307–310.
 14. 徐旭, 蒋莉, 周立娜. 胰岛素不同注射方式治疗1型糖尿病. *现代中西医结合杂志*, 2011;20:3976–3977.
 15. 中华医学会糖尿病学分会. 中国糖尿病药物注射技术指南. 2011.
 16. 刘佳悦, 黄乐, 孙桂香. 胰岛素泵治疗儿童1型糖尿病酮症酸中毒32例临床分析. *临床儿科杂志*, 2009;27:1141–1143.
 17. 李秀莲. 胰岛素多次皮下注射和持续皮下输注治疗1型糖尿病的荟萃分析. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010;14:8722–8725.
 18. 支涤静, 沈水仙, 罗飞宏, 等. 门冬胰岛素在青少年1型糖尿病胰岛素泵中的应用. *中国新药与临床杂志*, 2005;24:128–130.
 19. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab*, 2010;36:S3–18.
 20. Dixon B, Peter Chase H, Burdick J, et al. Use of insulin glargine in children under age 6 with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2005;6:150–154.
 21. Misso ML, Egberts KJ, Page M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;(1):CD005103.
 22. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, et al. Effectiveness of sensor–augmented insulin–pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2010;363:311–320.
 23. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, et al. Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists Consensus Panel on insulin pump management. *Endocr Pract*, 2010;16:746–762.
 24. Pickup JC. Insulin–pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2012;366:1616–1624.

参考文献(第5章):

1. 中华医学会糖尿病学分会、中国医师协会营养医师专业委员会. 中国糖尿病医学营养治疗指南, 2011.
2. Prepared by the Australasian Paediatric Endocrine Group and the Australian Diabetes Society for the Australian Government Department of Health and Ageing Commonwealth of Australia. National evidence–based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults, 2011.
3. International diabetes federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence, 2011.
4. 中国营养学会. 中国居民膳食指南. 西藏人民出版社, 2008.
5. 陈伟, 江华, 陶晔璇, 等. 2010年中国糖尿病医学营养治疗指南的建立与解读. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2011;3:28–30.
6. 王艳丽, 杨军红, 田曦, 等. 儿童1型糖尿病健康教育及营养干预研究. *临床儿科杂志*, 2011;29:1121–1123.
7. Burani J, Longo PJ. Low–glycemic index carbohydrates: an effective behavioral change for





glycemic control and weight management in patients with type 1 and 2 diabetes. *Diabetes Educ*, 2006;32:78–88.

8. Giacco R, Parillo M, Rivellese AA, et al. Long-term dietary treatment with increased amounts of fiber-rich low-glycemic index natural foods improves blood glucose control and reduces the number of hypoglycemic events in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000;23:1461–1466.
9. Kalkwarf HJ, Bell RC, Khoury JC, et al. Dietary fiber intakes and insulin requirements in pregnant women with type 1 diabetes. *J Am Diet Assoc*, 2001;101:305–310.
10. Baena RM, Campoy C, Bayés R, et al. Vitamin A, retinol binding protein and lipids in type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*, 2002;56:44–50.
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005;353:2643–2653.
12. American Diabetes Association. *Medical Management of Type 1 Diabetes*, American Diabetes Association, 2008.

参考文献 (第6章)

1. Salem MA, Aboelasar MA, Elbarbary NS, et al. Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*, 2010; 2:47–56.
2. Trigona B, Aggoun Y, Maggio A, et al. Preclinical noninvasive markers of atherosclerosis in children and adolescents with type 1 diabetes are influenced by physical activity. *J Pediatr*, 2010;157:533–539.
3. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, et al. Physical activity level and body composition among adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2012, 29:e402–408.
4. Maggio AB, Rizzoli RR, Marchand LM, et al. Physical activity increases bone mineral density in children with type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*, 2012;44:1206–1211.
5. Whincup G, Milner RD. Prediction and management of nocturnal hypoglycaemia in diabetes. *Arch Dis Child*, 1987;62:333–337.
6. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2006;29:20–25.
7. Taplin CE, Cobry E, Messer L, et al. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr*, 2010;157:784–788.
8. Toni S, Reali MF, Barni F, et al. Managing insulin therapy during exercise in type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed*, 2006;77:Suppl 1:34–40.
9. Riddell M, Perkins BA. Exercise and glucose metabolism in persons with diabetes mellitus: perspectives on the role for continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol*, 2009;3:914–923.
10. Davey RJ, Jones TW, Fournier PA. Effect of short-term use of a continuous glucose monitoring system with a real-time glucose display and a low glucose alarm on incidence and duration of hypoglycemia in a home setting in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*, 2010;4:1457–1464.
11. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW, et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*, 2005;147:528–534.
12. Plougmann S, Hejlesen O, Turner B, et al. Modelling the effect of alcohol in Type 1





diabetes. *Stud Health Technol Inform*, 2002;90:66–71.

13. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2003; 26: 1902–1912.
14. Lormeau B, Sola A, Tabah A, et al. Blood glucose changes and adjustments of diet and insulin doses in type 1 diabetic patients during scuba diving (for a change in French regulations). *Diabetes Metab*, 2005; 31:144–151.
15. Dear Gde L, Pollock NW, Uguccioni DM, et al. Plasma glucose responses in recreational divers with insulin-requiring diabetes. *Undersea Hyperb Med*, 2004;31:291–301.
16. Adolfsson P, Ornhaugen H, Jendle J. Accuracy and reliability of continuous glucose monitoring in individuals with type 1 diabetes during recreational diving. *Diabetes Technol Ther*, 2009; 11:493–497.

参考文献 (第7章)

1. Robertson RP, Davis C, Larsen J, et al. American Diabetes Association. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2006;29:935.
2. Gruessner AC. 2011 update on pancreas transplantation: comprehensive trend analysis of 25,000 cases followed up over the course of twenty-four years at the International Pancreas Transplant Registry (IPTR). *Rev Diabet Stud*, 2011;8:6–16.
3. Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW, et al. Long-term outcome after pancreas transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, 2012;17:100–105.
4. Shapiro AM, Lakey J, Ryan E, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med*, 2000;343:230–238.
5. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med*, 2006;355:1318–1330.
6. Barton FB, Rickels MR, Alejandro R, et al. Improvement in outcomes of clinical islet transplantation: 1999–2010. *Diabetes Care*, 2012;35:1436–1445.
7. Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, et al. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004;27:2348–2355.
8. Wilkin TJ. Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): response to Bingley et al. *Diabetes Care*, 2008;31:e29.
9. Ludvigsson J, Faresjo M, Hjorth M, et al. GAD treatment and insulin secretion in recent-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2008;359:1909–1920.
10. Raz I, Avron A, Tamir M, et al. Treatment of new-onset type 1 diabetes with peptide DiaPep277 is safe and associated with preserved beta-cell function: extension of a randomized, double-blind, phase II trial. *Diabetes Metab Res Rev*, 2007;23:292–298.
11. Peakman M, von Herrath M. Antigen-specific immunotherapy for type 1 diabetes: maximizing the potential. *Diabetes*, 2010;59:2087–2093.
12. Nierras CR, Atkinson MA, Goldstein RA. The Juvenile Diabetes Research Foundation at forty: updates of research in type 1 diabetes. *Diabetes*, 2010;59:1575–1577.
13. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA*, 2009; 301:1573–1579.





14. Gu W, Hu J, Wang W, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis influences complete remission after treatment with hematopoietic stem cell transplantation in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2012; 35:1413–1419.
15. Zhang X, Ye L, Hu J, et al. Acute response of peripheral blood cell to autologous hematopoietic stem cell transplantation in type 1 diabetic patient. *PLoS One*, 2012; 7:e31887.
16. Haller MJ, Wasserfall CH, Hulme MA, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in young children with type 1 diabetes fails to preserve C-peptide. *Diabetes Care*, 2011;34:2567–2569.
17. Haller MJ, Wasserfall CH, McGrail KM, et al. Autologous umbilical cord blood transfusion in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2009;32:2041–2046.
18. Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, et al. Reversal of type 1 diabetes via islet beta cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. *BMC Med*, 2012;10:3.
19. Garg V. Noninsulin pharmacological management of type 1 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*, 2011;15(Suppl1): S5 S11.
20. Vella S, Buetow L, Royle P, et al. The use of metformin in type 1 diabetes: a systematic review of efficacy. *Diabetologia*, 2010;53:809 820.
21. Stone ML, Walker JL, Chisholm D, et al. The addition of rosiglitazone to insulin in adolescents with type 1 diabetes and poor glycaemic control: A randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes*, 2008;9:326 334.
22. Bhat R, Bhansali A, Bhadada S, et al. Effect of pioglitazone therapy in lean type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007;78:349 354.
23. Yang Z, Zhou Z, Li X, et al. Rosiglitazone preserves islet [beta]-cell function of adult-onset latent autoimmune diabetes in 3 years follow-up study. *Diabetes Res clin Pract*, 2009;83:54 60.
24. Juntti-Berggren L, Pignon J, Hellström P, et al. Influence of acarbose on post-prandial insulin requirements in patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab*, 2000;13:7 12.
25. Nagai E, Katsuno T, Miyagawa J, et al. Effects of miglitol in combination with intensive insulin therapy on blood glucose control with special reference to incretin responses in type 1 diabetes mellitus. *Endocr J*, 2011;58:869–877.
26. Ellis SL, Moser EG, Snell-Bergeon JK, et al. Effect of sitagliptin on glucose control in adult patients with Type 1 diabetes: a pilot, double-blind, randomized, crossover trial. *Diabet Med*, 2011;28:1176–1181.

参考文献 (第8章)

1. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010版). *中国糖尿病杂志*, 2012; 1:1–37.
2. 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2009版). *中华儿科杂志*, 2009;47:421–425.
3. International Diabetes Federation, Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence, 2011.
4. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care*, 2004;27:S94–S102.





5. American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*, 2009;32:1335–1343.
6. Australian Diabetes Society. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. 2011.
7. National Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004.
8. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, et al. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008;93:1541–1552.
9. Ellis D, Naar-King S, Templin T, et al. Multisystemic therapy for adolescents with poorly controlled type 1 diabetes: reduced diabetic ketoacidosis admissions and related costs over 24 months. *Diabetes Care*, 2008;31:1746–1747.
10. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2006;29:1150–1159.
11. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2000;29:657–682.

参考文献 (第9章)

1. Writing team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group (2003). Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and Progression of Diabetic Nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA*, 2003;290:2159–2167.
2. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health and the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. National Institute for Clinical Excellence. 2004.
3. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011.
4. 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童及青少年糖尿病的胰岛素治疗指南(2010年版). *中华儿科杂志*, 2010;48:431–435.
5. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of Intensive Therapy on the Microvascular Complications of Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA*, 2002;287:2563–2569.
6. National High Blood Pressure Education Program. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US). 2004.
7. ACEI Trialist Group (ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group). Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*, 2001;134:370–379.
8. 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 mellitus. *N Engl J Med*, 1993;329:977–986.





9. Swift PGF. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007 Diabetes education. *Pediatr Diabetes*, 2007;8:103–109.
10. Group Health Cooperative. Type 1 Diabetes Treatment Guideline. 2010.
11. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011.
12. Australasian Pediatric Endocrine Group and the Australian Diabetes Society for the Australian Government Department of Health and Ageing. National evidence-based clinical care guidelines for type 1 diabetes in children, adolescents and adults. 2011.
13. Canadian Ophthalmological Society Diabetic Retinopathy Clinical Practice Guideline Expert Committee, Hooper P, Boucher MC, et al. Canadian Ophthalmological Society Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for the Management of Diabetic Retinopathy Executive Summary. *Can J Ophthalmol*, 2012;47:91–96.
14. Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, Witte DR, et al. Relationship between risk factors and mortality in type 1 diabetic patients in Europe: the EURODIAB Prospective Complications Study (PCS). *Diabetes Care*, 2008;31:1360–1366.
15. 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.
16. National Institute for Clinical Excellence. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults. 2004.
17. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al and DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *New Engl J Med*, 2005;353:2643–2653.
18. Sundquist K, Li X. Type 1 diabetes as a risk factor for stroke in men and women aged 15–49: a nationwide study from Sweden. *Diabet Med*, 2006;23:1261–1267.
19. Hammes HP, Wellensiek B, Kloting L, et al. The relationship of glycaemic level to advanced glycation end-product (AGE) accumulation and retinal pathology in the spontaneous diabetic hamster. *Diabetologia*, 1998;41:165–170.
20. Klein R, Klein B, Moss S, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*, 1984;102:520–526.
21. Goldstein DE, Blinder KJ, Ide CH, et al. Glycemic control and development of retinopathy in youth-onset insulin-dependent diabetes mellitus. Results of a 12-year longitudinal study. *Ophthalmology*, 1993;100:1125–1131.
22. Raman V, Campbell F, Holland P, et al. Retinopathy screening in children and adolescents with diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 2002;958:387–389.
23. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*, 2007;298:902–916.
24. Johannsen L, Smith T, Havsager AM, et al. Evaluation of patients with symptoms suggestive of chronic polyneuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2001;3:47–52.
25. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, et al. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012;6: CD007543





26. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*, 2004;27:1591–1597.
27. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*, 2012;11:521–534.
28. Linn T, Ortac K, Laube H, et al. Intensive therapy in adult insulin-dependent diabetes mellitus is associated with improved insulin sensitivity and reserve: a randomized, controlled, prospective study over 5 years in newly diagnosed patients. *Metabolism*, 1996;45:1508–1513.
29. 任婷婷, 郭晓蕙. 定量感觉检查在糖尿病周围神经病变诊断中的应用价值. *中华糖尿病杂志*, 2005;13:357–359.
30. 刘明生, 胡蓓蕾, 崔丽英, 等. 糖尿病周围神经病700例临床与神经电生理分析. *中华内科杂志*, 2005; 44:173–176.
31. Ziegler D, Gries FA, Spuler M, et al. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy Multicenter Study Group: The epidemiology of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 1992;6:49–57.
32. Kennedy WR, Navarro X, Sutherland DER. Neuropathy profile of diabetic patients in a pancreas transplantation program. *Neurology*, 1995;45:773–780.
33. Jensen TS, Backonja MM, Hernandez Jimenez S, et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res*, 2006;3:108–119.
34. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*, 2010;85:S3–S14.
35. 王萍, 王晶, 章秋糖. 糖尿病足及溃疡发生的临床特点分析. *中华临床医师杂志*, 2011;5 :2628–2630.
36. 杨群英, 薛耀明, 曹瑛, 等. 糖尿病足溃疡的临床特点及危险因素分析. *中国糖尿病杂志*, 2012;20:189–201.
37. 王爱红, 赵, 李强, 等. 中国部分省市糖尿病足调查及医学经济学分析. *中华内分泌代谢杂志*, 2005;6:496–498

参考文献(第10章)

1. Hansen D, Bennedbaek FN, Hoier-Madsen M, et al. A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol*, 2003; 148: 245–251.
2. Glastras SJ, Craig ME, Verge CF, et al. The role of autoimmunity at diagnosis of type 1 diabetes in the development of thyroid and celiac disease and microvascular complications. *Diabetes Care*, 2005; 28: 2170–2175.
3. 金萍, 周智广, 向斌, 等. 1型糖尿病合并自身免疫甲状腺病临床与遗传学特征. *中华内科杂志*, 2009;48: 769–770.
4. Umpierrez GE, Latif K A, Murphy MB, et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: A longitudinal study. *Diabetes Care*, 2003; 26: 1181–1185.
5. Holl RW, Bohm B, Loos U, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. Effect of age, gender and HLA type. *Horm Res*, 1999; 52:113–118.
6. 金萍, 周智广, 林健, 等. CTLA-4 + 49A/G 和CT60基因多态性与1型糖尿病合并甲状腺自身免





疫相关性研究.中华医学杂志,2009;89:1246—1249.

7. Kordonouri O, Klinghammer A, Lang BE, et al. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes: a multicenter survey. *Diabetes Care*, 2002; 25:1346—1350.
8. Jin P, Huang G, Lin J, et al. Anti—glutamic Acid Decarboxylase Autoantibody is a Strong Predictor of the Development of Thyroid Autoimmunity in Patients with Type 1 Diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2011;74: 587—592.
9. Barker JM., Yu J , Yu L, et al. Autoantibody "Subspecificity" in Type 1 Diabetes: Risk for organ—specific autoimmunity clusters in distinct groups. *Diabetes Care*, 2005; 28: 850 — 855.
10. Bruno G, Pinach S, Martini S, et al. Prevalence of type 1 diabetes—related autoantibodies in adults with celiac disease. *Diabetes Care*, 2003; 26: 1644 1645.
11. Cerutti F, Chiarelli F, Lorini R, et al. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2004; 27: 1294 1298.
12. Larsson K, Carlsson A, Cederwall E, et al. Annual screening detects celiac disease in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*, 2008; 9: 354 359.
13. Volta U, Tovoli F, Caio G. Clinical and immunological features of celiac disease in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011; 5:479—487.
14. Amin R, Murphy N, Edge J, et al. A longitudinal study of the effects of a gluten—free diet on glycemic control and weight gain in subjects with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care*, 2002; 25:1117—1122.
15. Lenhardt A, Plebani A, Marchetti F, et al. Role of human—tissue transglutaminase IgG and anti—gliadin IgG antibodies in the diagnosis of coeliac disease in patients with selective immunoglobulin A deficiency. *Dig Liver Dis*, 2004; 36:730—734.
16. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Van Gaal L, et al. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*, 2009; 67:376—387.
17. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*, 2004; 350:2068—2079.

参考文献(第11章)

1. Pickup JC. Insulin—pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2012;366: 1616—1624.
2. Ballas J, Moore TR, Ramos GA. Management of diabetes in pregnancy. *Curr Diab Rep*, 2012;12:33—42 .
3. McCance DR. Pregnancy and diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011;25:945—958.
4. Peters A, Laffel L. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care*, 2011;34:2477—2485.
5. Francescato MP, Carrato S. Management of exercise—induced glycemic imbalances in type 1





- diabetes. *Curr Diabetes Rev*, 2011;7:253–263.
6. Carchidi C, Holland C, Minnock P, et al. New technologies in pediatric diabetes care. *MCN Am J Matern Child Nurs*, 2011;36:32–39.
 7. Castorino K, Jovanovi L. Pregnancy and diabetes management: advances and controversies. *Clin Chem*, 2011;57:221–230.
 8. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab*, 2010;36:S3–18.
 9. Adi S. Type 1 diabetes mellitus in adolescents. *Adolesc Med State Art Rev*, 2010;21:86–102.
 10. Borus JS, Laffel L. Adherence challenges in the management of type 1 diabetes in adolescents: prevention and intervention. *Curr Opin Pediatr*, 2010;22:405–411.
 11. Aschner P, Horton E, Leiter LA, et al. Practical steps to improving the management of type 1 diabetes: recommendations from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract*, 2010;64:305–315.
 12. Hirsch IB, Bode BW, Childs BP, et al. Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) in insulin- and non-insulin-using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization, and research. *Diabetes Technol Ther*, 2008;10:419–439.
 13. Franz MJ, Boucher JL, Green-Pastors J, et al. Evidence-based nutrition practice guidelines for diabetes and scope and standards of practice. *J Am Diet Assoc*, 2008;108:S52–58.
 14. Leite SA, Zanim LM, Granzotto PC, et al. Educational program to type 1 diabetes mellitus patients: basic topics. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2008;52:233–242.
 15. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. New insights into managing the risk of hypoglycaemia associated with intermittent high-intensity exercise in individuals with type 1 diabetes mellitus: implications for existing guidelines. *Sports Med*, 2007;37:937–946.
 16. Cooke E. Transitional care for young people with diabetes: policy and practice. *Paediatr Nurs*, 2007;19:19–22.
 17. Iafusco D. Diet and physical activity in patients with type 1 diabetes. *Acta Biomed*, 2006;77:41–46.
 18. Toni S, Reali MF, Barni F, et al. Managing insulin therapy during exercise in type 1 diabetes mellitus. *Acta Biomed*, 2006;77:34–40.
 19. Hainer TA. Managing older adults with diabetes. *J Am Acad Nurse Pract*, 2006;18:309–317.

参考文献 (第12章)

1. Lloyd CE, Pambianco G, Orchard TJ. Does diabetes-related distress explain the presence of depressive symptoms and/or poor self-care in individuals with Type 1 diabetes? *Diabet Med*, 2010;27:234–237.
2. Hood KK, Rausch JR, Dolan LM. Depressive symptoms predict change in glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: rates, magnitude, and moderators of change. *Pediatr Diabetes*, 2011;12:718–723.
3. Ali S, Davies MJ, Taub NA, et al. Prevalence of diagnosed depression in South Asian and white European people with type 1 and type 2 diabetes mellitus in a UK secondary care population. *Postgrad Med J*, 2009;85:238–243.
4. Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with





- diabetes. *Diabet Med*, 2009;26:153–161.
- Herzer M, Hood KK. Anxiety symptoms in adolescents with type 1 diabetes: association with blood glucose monitoring and glycemic control. *J Pediatr Psychol*, 2010;35:415–425.
 - Pouwer F, Geelhoed–Duijvestijn PH, Tack CJ, et al. Prevalence of comorbid depression is high in out–patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out–patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med*, 2010;27:217–224.
 - Takii M, Uchigata Y, Kishimoto J, et al. The relationship between the age of onset of type 1 diabetes and the subsequent development of a severe eating disorder by female patients. *Pediatr Diabetes*, 2011;12:396–401.
 - Figueroa Sobrero A, Evangelista P, Mazza C, et al. Three–year follow up of metabolic control in adolescents with type 1 diabetes with and without eating disorders. *Arch Argent Pediatr*, 2010;108:130–135.
 - Ly TT, Anderson M, McNamara KA, et al. Neurocognitive outcomes in young adults with early–onset type 1 diabetes: a prospective follow–up study. *Diabetes Care*, 2011;34:2192–2197.
 - Asvold BO, Sand T, Hestad K, et al. Cognitive function in type 1 diabetic adults with early exposure to severe hypoglycemia: a 16–year follow–up study. *Diabetes Care*, 2010;33:1945–1947.
 - Akba S, Karabekiro lu K, Ozgen T, et al. Association between emotional and behavioral problems and metabolic control in children and adolescents with Type 1 diabetes. *J Endocrinol Invest*, 2009;32:325–329.
 - Nielsen JV, Gando C, Joensson E, et al. Low carbohydrate diet in type 1 diabetes, long–term improvement and adherence: A clinical audit. *Diabetol Metab Syndr*, 2012;4:23.
 - Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*, 2012;29:682–689.
 - Roy T, Lloyd CE, Pouwer F, et al. Screening tools used for measuring depression among people with Type 1 and Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*, 2012;29:164–175.

参考文献 (第13章)

- Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet*, 2004;363:925–931.
- TRIGR Study Group. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes*, 2007;8:117–137.
- Diabetes Prevention Trial –Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2002;346:1685–1691.
- Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the Diabetes Prevention Trial–Type 1. *Diabetes Care*, 2005;28:1068–1076.
- Knip M, Virtanen SM, Seppa K, et al. Dietary intervention in infancy and later signs of beta–cell autoimmunity. *N Engl J Med*, 2010;363:1900–1908.
- Ziegler AG, Schmid S, Huber D, et al. Early infant feeding and risk of developing type 1





- diabetes-associated autoantibodies. *JAMA*, 2003;290:1721-1728.
7. Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA*, 2003;290:1713-1720.
 8. Schenker M, Hummel M, Ferber K, et al. Early expression and high prevalence of islet autoantibodies for DR3/4 heterozygous and DR4/4 homozygous offspring of parents with type 1 diabetes: the German BABYDIAB study. *Diabetologia*, 1999;42:671-677.
 9. Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, et al. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. *JAMA*, 1996;276:609-614.
 10. Nanto-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008;372:1746-1755.
 11. Lampeter EF, Klinghammer A, Scherbaum WA, et al. The Deutsche Nicotinamide Intervention Study: an attempt to prevent type 1 diabetes. *Diabetes*, 1998;47:980-984.
 12. Cabrera-Rode E, Molina G, Arranz C, et al. Effect of standard nicotinamide in the prevention of type 1 diabetes in first degree relatives of persons with type 1 diabetes. *Autoimmunity*, 2006;39:333-340.
 13. Herskowitz RD, Jackson RA, Soeldner JS, et al. Pilot trial to prevent type 1 diabetes: progression to overt IDDM despite oral nicotinamide. *J Autoimmun*, 1989;2:733-737.
 14. Elliott RB, Chase HP. Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. *Diabetologia*, 1991;34:362-365.
 15. Manna R, Migliore A, Martini LS, et al. Nicotinamide treatment in subjects at high risk of developing IDDM improves insulin secretion. *Br J Clin Pract*, 1992;46:177-179.
 16. Elliott RB, Pilcher CC, Fergusson DM. A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide. *J Pediatr Endocr Met*, 1996;9:501-509.
 17. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood*, 2008;93:512-517.
 18. DCCT Research Group (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.
 19. Bollyky J, Sanda S, Greenbaum CJ. Type 1 diabetes mellitus: primary, secondary, and tertiary prevention. *Mt Sinai J Med*. 2008;75:385-397.
 20. Herold KC, Gitelman SE, Masharani U, et al. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes*, 2005;54:1763-1769.
 21. Herold KC, Hagopian W, Auger JA, et al. Anti-CD3 monoclonal antibody in new-onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2002;346:1692-1698.
 22. Keymeulen B, Vandemeulebroucke E, Ziegler AG, et al. Insulin needs after CD3-antibody therapy in new-onset type 1 diabetes. *N Engl J Med*, 2005;352:2598-2608.
 23. The Diabetes Prevention Trial-Type 1 diabetes (DPT-1): implementation of screening and staging of relatives. DPT-1 Study Group. *Transplant Proc*, 1995;27:3377.
 24. Rhodes ET, Wolfsdorf JI, Cuthbertson DD, et al (DPT-1 Study Group). Effect of low-dose





- insulin treatment on body weight and physical development in children and adolescents at risk for type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2005;28:1948–1953.
25. Sosenko JM, Palmer JP, Greenbaum CJ, et al. Patterns of metabolic Progression to type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial—Type 1. *Diabetes Care*, 2006;29:643–649.
 26. Barker JM, McFann KK, Orban T, et al. Effect of oral insulin on insulin autoantibody levels in the Diabetes Prevention Trial Type 1 oral insulin study. *Diabetologia*, 2007;50:1603–1606.
 27. Sosenko JM, Krischer JP, Palmer JP, et al. (Diabetes Prevention Trial—Type 1 Study Group). A risk score for type 1 diabetes derived from autoantibody—positive participants in the diabetes prevention trial—type 1. *Diabetes Care*. 2008;31:528–533.
 28. Butty V, Campbell C, Mathis D, et al. (DPT–1 Study Group). Impact of diabetes susceptibility loci on progression from pre–diabetes to diabetes in at–risk individuals of the diabetes prevention trial—type 1 (DPT–1). *Diabetes*. 2008;57:2348–2359.
 29. Johnson SB, Baughcum AE, Rafkin–Mervis LE, et al. (DPT–1 Study Group). Participant and parent experiences in the oral insulin study of the Diabetes Prevention Trial for Type 1 Diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10:177–183.
 30. Greenbaum CJ, Buckingham B, Chase HP, et al. Metabolic tests to determine risk for type 1 diabetes in clinical trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:584–589.
 31. Vehik K, Cuthbertson D, Ruhlig H, et al. and Trial Net Study Groups. Long–term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial—type 1 (DPT–1) oral insulin trial. *Diabetes Care*. 2011;34:1585–1590.
 32. Hagopian WA, Lernmark A, Rewers MJ, et al. TEDDY—The Environmental Determinants of Diabetes in the Young: an observational clinical trial. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1079:320–326.
 33. Ververs MT, Rouwé C, Smit GP. Complex carbohydrates in the prevention of nocturnal hypoglycaemia in diabetic children. *Eur J Clin Nutr*. 1993;47:268–273.
 34. Bingley PJ, Mahon JL, Gale EA; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group. Insulin resistance and progression to type 1 diabetes in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetes Care*,2008;31:146–150.
 35. Bingley PJ, Gale EA; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. Progression to type 1 diabetes in islet cell antibody—positive relatives in the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: the role of additional immune, genetic and metabolic markers of risk. *Diabetologia*,2006;49:881–890.
 36. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial Group. Intervening before the onset of Type 1 diabetes: baseline data from the European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT). *Diabetologia*, 2003;46:339–346.

