

“甜蜜”由自己——糖尿病诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002999

儿童 2 型糖尿病规范化管理

章森滢, 罗飞宏

(国家儿童医学中心复旦大学附属儿科医院内分泌遗传代谢科, 上海 201102)

【摘要】随着肥胖儿童增多, 儿童 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患病率明显增加。儿童 T2DM 不同于 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和成人 T2DM。儿童 T2DM 具有独特的特点, β 细胞功能下降更快, 并发症发展更快。其并发症甚至比 T1DM 患儿更早出现, 死亡率高于 T1DM 患儿。因此, 加强儿童 T2DM 的规范管理和治疗, 是儿童 T2DM 长期高质量生存的关键。

【关键词】2 型糖尿病; 儿童; 青少年; 管理

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-01-18

Standardized management of type 2 diabetes mellitus in children

Zhang Miaoying, Luo Feihong

(Department of Pediatric Endocrinology and Inherited Metabolic Diseases,
Children's Hospital of Fudan University, National Children's Medical Center)

【Abstract】With the rapid increase of obesity in children and adolescents, the incidence of type 2 diabetes mellitus(T2DM) in children has increased rapidly around the world. T2DM in children is different not only from type 1 diabetes mellitus(T1DM) but also from T2DM in adults, and has unique features, such as a more rapidly progressive deterioration of islet beta-cell function and accelerated development of chronic diabetes complications. Chronic complications could occur earlier than those in children with T1DM, and the patient's mortality is higher than that of T1DM children. Therefore, strengthening the standardized management and treatment of children with T2DM is the key to the long-term high-quality survival of children with T2DM.

【Key words】type 2 diabetes mellitus; children; adolescent; management

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是因胰岛素抵抗、胰岛素分泌相对不足导致的血糖升高, 往往合并其他代谢异常^[1]。儿童肥胖流行与 T2DM 发病率急剧增加有关^[2]。青少年 T2DM 发病率与成年期 T2DM 相比, 发病率相对较低。已有报道显示英国估计发病率为 0.72/10 万, 科威特为 2.56/10 万, 加拿大为 3.45/10 万; 许多国家如卡塔尔、美国、英国、加拿大和中国, 发病率正逐年上升^[3]。研究表明, 儿童青少年 T2DM 死亡率明显高于 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患儿^[4-6]。儿童 T2DM 不同于成年期 T2DM, 其 β 细胞功能下降快, 慢性并发症发展更快^[7], 因此儿童 T2DM 的规范化诊治十分关键。

1 儿童 T2DM 的诊断

儿童 T2DM 诊断分两步: 第一步, 确定糖尿病的诊断。目

前我国仍依据美国糖尿病协会、国际儿童青少年糖尿病协会制定的诊断标准明确糖尿病, 符合该标准以下 4 条中的 1 条即可诊断糖尿病: ①空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL); ②糖耐量试验(用 1.75 g/kg 无水葡萄糖溶于水作为糖负荷, 最大不超过 75 g)2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL); ③有糖尿病三多一少症状且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL); ④糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c) $> 6.5\%$ 。必须注意的是作为诊断标准的 HbA1c 检测应该采用美国 HbA1c 标准化计划组织(National Glycohemoglobin Standardization Program, NGSP)或糖尿病控制和并发症研究(Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)认证的方法进行^[8]。由于我国医疗单位普遍没有参与 NGSP 或 DCCT, 因此通常以前 3 条标准作为诊断指标。第二步, 确定糖尿病分型。明确的 T2DM 家族史、肥胖、起病缓慢、症状不明显、发病年龄较大、无须使用胰岛素治疗; 存在和胰岛素抵抗相关的表现, 如黑棘皮病、高血压、血脂异常等线索提示为 T2DM, 但确诊还需要自身抗体如谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibodies, GADA)、胰岛细胞抗体(pancreatic islet-cell antibodies, ICA)、胰岛素抗体(insulin autoantibodies, IAA)、酪氨酸磷酸酶抗体(insulinoma associated-2 autoantibodies, IA-2A)、锌转运体 8(zinc transporter protein 8, ZnT8)等阴性, 且胰岛功能正常或增高^[8]。

作者介绍: 章森滢, Email: miaoyingzhang@126.com,

研究方向: 儿童糖尿病和低血糖。

通信作者: 罗飞宏, Email: luofh@fudan.edu.cn。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81600608)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220330.1522.040.html>
(2022-04-01)

2 儿童 T2DM 的治疗和管理

2.1 生活方式干预与糖尿病教育

生活方式干预在 T2DM 综合管理中十分重要。通常患儿及其家属需要接受糖尿病自我管理教育,鼓励 T2DM 患儿每天至少参加 60 min 中高强度的体育活动(每周至少 3 d 进行肌肉和骨骼强度训练),并减少久坐行为。注重健康的饮食模式,强调摄入高质量的食物,减少摄入高热量低营养价值的食物,特别是含糖饮料,以实现体质量减少 7%~10%。生活方式的教育要符合当地的文化风俗^[9]。

2.2 血糖控制的目标

根据患儿药物治疗的不同实施个体化的家庭自我血糖监测。每日多次或持续皮下注射胰岛素的患儿除常规的指尖毛细血管血糖监测方案外,青少年或较大儿童也可采用实时连续血糖监测或间歇性扫描连续血糖监测^[10]。每 3 个月评估患儿的血糖状态。一般建议根据患儿的情况、愿望和需要选择合适的治疗目标。口服药物治疗患儿的 HbA1c 建议控制目标为 7%;没有明显低血糖或其他治疗副作用的患儿可采取更严格的 HbA1c 控制目标(<6.5%);低血糖风险较大的患儿建议采用不太严格的 HbA1c 控制目标(如<7.5%)较为合适^[10]。

2.3 药物治疗

糖尿病分型未明确前为减少高血糖潜在风险通常采用胰岛素治疗,T2DM 诊断明确可依据下述情况开始药物治疗:①意外诊断或血糖稳定(HbA1c<8.5 且无症状)且肾功能正常的患儿首选二甲双胍治疗;②血糖 ≥ 13.9 mmol/L、HbA1c $\geq 8.5\%$ 且伴有三多一少症状但无糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis,DKA)的患儿,首先使用基础胰岛素(首选长效胰岛素,次选中效胰岛素)治疗,同时加用二甲双胍,逐渐调整剂量;③对于酮症/DKA 患儿,应皮下或静脉注射胰岛素治疗,迅速纠正高血糖血症和代谢紊乱。一旦酸中毒得到纠正,继续皮下胰岛素治疗的同时可使用二甲双胍。严重高血糖(≥ 33.3 mmol/L)患儿需评估高血糖高渗性非酮症综合征^[10]。10 岁以上患儿(无甲状腺髓样癌或 2 型多发性内分泌瘤病史或家族史)二甲双胍(含或不含基础胰岛素)治疗后不能达到血糖控制目标,可使用利拉鲁肽治疗^[10]。接受二甲双胍、胰高血糖素样肽 1 受体激动剂和基础胰岛素治疗的患儿血糖不达标,应改为每日多次注射基础和餐前大剂量胰岛素或胰岛素泵治疗。初次接受胰岛素和二甲双胍治疗的患儿,家庭自我血糖监测达到血糖目标,2~6 周内每隔几天减少 10%~30%的胰岛素剂量^[10]。除研究试验之外,T2DM 患儿不建议使用国家药物管理局批准之外的药物治疗^[10]。

2.4 代谢手术治疗

严重肥胖症(体质指数 > 35 kg/m²)青少年,生活方式和药物干预后血糖仍难以控制和(或)严重并发症,可考虑进行代谢手术^[9]。代谢手术需要一个组织良好的多学科团队(国外通常为外科医师、内分泌专家、营养专家、行为健康专家和护士)协助管理,一般建议有经验的外科医生才能进行代谢手术^[9]。

3 糖尿病慢性并发症的预防和管理

儿童 T2DM 诊断时可能已经存在合并症,研究表明发病年龄小的患者心血管疾病发病率和死亡率比发病晚的患者明显增加。T2DM 患儿长期暴露于高血糖、其他致动脉粥样硬化的危险因素(胰岛素抵抗、血脂异常、高血压和慢性炎症)可能使并发症风险增高。

3.1 高血压

T2DM 患儿每次就诊需测量血压。测量 3 次血压确诊高血压的青少年(定义年龄、性别和身高别血压 $\geq$ 第 90 百分位,13 岁以上(包括 13 岁)青少年的血压 $\geq 120/80$ mmHg)应进行动态血压监测^[10]。生活方式(健康营养、运动、睡眠及体质质量管理)改变可改善高血压。除生活方式改变外,确诊的高血压(年龄、性别和身高别血压 $\geq$ 第 95 百分位,13 岁以上(包括 13 岁)青少年的血压 $\geq 130/80$ mmHg)患儿应开始血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)或血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blockers, ARB)治疗。血压治疗目标为年龄、性别和身高别血压 $<$ 第 90 百分位,13 岁以上(包括 13 岁)青少年的血压 $<130/80$ mmHg^[10]。

3.2 肾病

T2DM 患儿初诊时检查尿白蛋白/肌酐比值,此后每年检查 1 次^[10]。尿白蛋白/肌酐 ≥ 30 mg/g 为白蛋白尿,其中 30 mg/g $\leq$ 尿白蛋白/肌酐 <300 mg/g 为微量白蛋白尿,尿白蛋白/肌酐 ≥ 300 mg/g 为大量白蛋白尿^[11]。如果尿白蛋白/肌酐 >30 mg/g,需半年内复查 2 次。糖尿病诊断时需要估算肾小球滤过率,此后每年检测 1 次^[10]。

白蛋白尿患儿推荐蛋白质每日摄入量为 0.8 g/kg。微量白蛋白尿的患儿建议使用 ACEI 或 ARB 治疗^[10]。大量白蛋白尿和(或)肾小球滤过率 <60 mL/(min $\cdot 1.73$ m²)的患儿强烈推荐 ACEI 或 ARB 治疗^[10]。对于肾病患者,持续监测(每年尿白蛋白/肌酐比值、估计肾小球滤过率和血清钾)可能有助于评估依从性和检测疾病进展。尿白蛋白/肌酐比值恶化或肾小球滤过率降低,建议转诊肾内科^[10]。

3.3 神经病变

患儿初诊时通过足部检查进行神经病变筛查,此后每年检查 1 次^[10]。检查应包括检查足部检查评估、针刺和 10 g 尼龙单丝感觉测试、使用 128 Hz 频率音叉的感觉振动测试和脚踝反射测试^[12]。10 g 尼龙单丝测试是足部保护性感觉丧失(loss of foot protective sensation,LOPS)最有用的诊断方法。10 g 尼龙单丝测试感觉缺失提示有 LOPS,若 2 次测试正常或没有异常测试可排除 LOPS^[12]。应该教育 LOPS 患者通过其他感觉方式(触诊或使用不破碎的镜子进行视觉检查)来监测早期足部问题^[12]。

3.4 视网膜病变

初诊时或诊断不久后通过扩瞳进行眼底检查,此后每年检查 1 次^[9]。血糖控制可降低视网膜病变的风险或减缓其进展,血糖控制良好且眼科检查正常,可以每 2 年检查 1 次^[9]。

3.5 非酒精性脂肪肝

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver,NAFLD)评估[天

冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)水平检测]应在初诊时进行,此后每年进行 1 次。ALT>正常上限 3 倍且持续 3 个月以上为 NAFLD^[9]。对于有胰岛素抵抗的患儿,控制体质量及口服二甲双胍均能降低肝酶,改善 NAFLD^[8]。护肝药虽可用于肝功能损伤,但对于 T2DM 合并 NAFLD 的青少年,最佳方法还是改善胰岛素抵抗^[8]。转氨酶持续升高或恶化转诊消化科^[9]。

3.6 阻塞性睡眠呼吸暂停

每次门诊均应询问患者是否有睡眠呼吸暂停的症状,如出现阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)症状需转诊到儿科睡眠专家进行评估,如果有必要,还应做多导睡眠图检查^[9]。OSAS 应在发现后及时治疗^[9]。

3.7 多囊卵巢综合征

T2DM 女性青少年应进行包括实验室检查在内的多囊卵巢综合征检查评估^[9]。口服避孕药治疗多囊卵巢综合征并非 T2DM 女孩的禁忌证^[9]。除了改善生活方式外,二甲双胍治疗可改善其月经周期和高雄激素血症^[9]。

3.8 心血管病

以减肥、血脂异常、高血压和血糖异常为重点的强化生活方式干预,对于预防成年早期大血管疾病(动脉粥样硬化性心血管疾病)非常重要^[9]。动脉粥样硬化开始于儿童和青少年时期,通过血管内超声测量儿童糖尿病患者的颈动脉和主动脉的内-中膜厚度和无症状冠状动脉粥样硬化^[13]。无症状的冠状动脉粥样硬化和心血管事件与血糖控制不良密切相关^[13]。

3.9 血脂异常

T2DM 初诊血糖控制平稳时检测血脂,此后每年 1 次。最佳目标为低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)<2.6 mmol/L、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)>0.91 mmol/L 和甘油三酯(triglycerides, TG)<1.7 mmol/L。如果血脂异常,初始治疗应包括血糖控制和营养治疗,限制来自脂肪的热量 25%~30%,饱和脂肪<7%,胆固醇<200 mg/d,避免反式脂肪摄入,高 LDL 患儿单不饱和脂肪占 10%^[10]。对于高甘油三酯,除了上述变化外,医学营养治疗还应侧重减少单糖摄入和增加膳食 ω-3 脂肪酸。若饮食干预 6 个月后,LDL 仍高于 3.4 mmol/L,则开始使用他汀类药物治疗,LDL 治疗目标为<2.6 mmol/L。如果空腹 TG>4.7 mmol/L 或非空腹 TG>11.6 mmol/L,强化血糖控制同时行贝特类降脂药治疗,空腹 TG 治疗目标<4.7 mmol/L 以降低胰腺炎风险^[10]。

3.10 心脏功能测试

无症状青少年 T2DM 患者不建议使用心电图、超声心动图或压力测试对心脏病进行常规筛查^[9]。

综上所述,T2DM 的诊断包括糖尿病的诊断和分型。患儿首先要改变生活方式,药物治疗包括二甲双胍单用或与胰岛素联用。初诊时应进行并发症评估,包括高血压、肾病、神经病变、视网膜病变、NAFLD、OSAS、多囊卵巢综合征等。诊断后要定期复查,监测血压、尿白蛋白/肌酐比值、眼底、肝酶、血脂等,发现异常及时干预才能改善 T2DM 患儿的长期预后和生活质量。

参 考 文 献

- [1] Zeitler P, Arslanian S, Fu JF, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018; type 2 diabetes mellitus in youth[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19: 28–46.
- [2] Fu JF. Big challenges: obesity and type 2 diabetes in children and adolescents[J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(4): 313–314.
- [3] Pyle L, Kelsey MM. Youth-onset type 2 diabetes: translating epidemiology into clinical trials[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(8): 1709–1716.
- [4] Waernbaum I, Blohmé G, Östman J, et al. Excess mortality in incident cases of diabetes mellitus aged 15 to 34 years at diagnosis: a population-based study (DISS) in Sweden[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(4): 653–659.
- [5] Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in Young-Onset diabetes: type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 3863–3869.
- [6] Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(6): 1300–1306.
- [7] Arslanian S, Bacha F, Grey M, et al. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American diabetes association[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12): 2648–2668.
- [8] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童青少年 2 型糖尿病诊治中国专家共识[J]. *中华儿科学杂志*, 2017, 55(6): 404–410.
- [9] Subspecialty Group of Endocrinologic, Hereditary and Metabolic Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Type 2 diabetes in the child and adolescent: consensus in China[J]. *Chin J Pediatr*, 2017, 55(6): 404–410.
- [10] American Diabetes Association. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes–2021[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1): S180–S199.
- [11] American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, et al. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes–2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S208–S231.
- [12] Cioana M, Deng JW, Hou M, et al. Prevalence of hypertension and albuminuria in pediatric type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(4): e216069.
- [13] American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, et al. Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of medical care in diabetes–2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1): S185–S194.
- [14] Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: microvascular and macrovascular complications in children and adolescents[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19: 262–274.

(责任编辑:唐秋姗)