

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.010

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.010>

儿童 / 青少年 1 型糖尿病血管功能的监测及影响因素

李海艳^{1*}, 经纬^{2*}, 韩敬¹, 陶月红²

(1. 大连医科大学研究生院, 辽宁 大连 116044; 2. 扬州大学临床医学院/江苏省苏北人民医院儿科, 江苏 扬州 225001)

[摘要] 目的: 监测1型糖尿病(type 1 diabetes, T1D)患儿血管功能, 评估长、短期血糖波动对血管功能的影响, 探究不同方式的胰岛素使用、血糖监测对血糖控制及血管功能的影响。方法: 收集38例次T1D患儿血管的功能指标数据, 根据糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)是否达标分为HbA1c达标组(HbA1c < 7%)、未达标组(HbA1c ≥ 7%), 胰岛素使用、血糖监测方式的不同分为胰岛素泵或(continuous glucose monitoring systems, CGMs)组、传统治疗组(每日4次胰岛素皮下注射及多次指尖血糖监测)。记录并计算T1D患儿年龄、病程、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、胆固醇、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、体重指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、血糖标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)、最大血糖波动幅度(largest amplitude of glycemic excursions, LAGE)、餐后血糖波动幅度(postprandial glucose excursion, PPGE)、HbA1c标准差(HbA1c-SD)、尿白蛋白肌酐比(urine albumin creatinine ratio, ACR)、血流介导的内皮依赖的肱动脉舒张功能(flow mediated dilation, FMD)。结果: HbA1c是否达标在肾微血管功能、大血管内皮功能差异无统计学意义($P > 0.05$)。FMD与BMI, SDBG, LAGE负相关; ACR与年龄、病程、BMI负相关, 与HbA1c-SD正相关(P 值均 < 0.05)。多元回归分析FMD主要由SDBG、BMI决定, 血糖标准差的影响比例最大; ACR主要受年龄、HbA1c-SD影响。胰岛素泵或CGMs组与传统治疗组相比, SDBG(2.6 ± 0.8 vs 3.5 ± 1.1)、LAGE (6.4 ± 3.6 vs 9.6 ± 4.3)、PPGE(2.2 ± 1.0 vs 3.8 ± 1.5)、FMD(19.4 ± 8.9 vs 12.5 ± 10.4), 差异有统计学意义(均 $P < 0.05$), HbA1c-SD、ACR两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 仅仅依据HbA1c是否达标无法预测T1D患儿血管功能情况。临床上除了关注HbA1c水平外, 更应关注血糖波动对血管的危害。儿童/青少年时期FMD可作为T1D大血管功能的监测指标, ACR则可作为微血管功能的监测指标。使用胰岛素泵或CGMs的血糖监测方式可更好地管理血糖, 减小血糖波动, 对血糖控制更有意义, 从而可以更好地改善血管功能; 但未发现此监测方式对微血管功能的保护性作用。

[关键词] 1型糖尿病; 儿童/青少年; 肱动脉血管内皮功能; 尿白蛋白肌酐比; 血糖波动

* 为共同第一作者

收稿日期 (Date of reception): 2020-04-13

通信作者 (Corresponding author): 陶月红, Email: ektyh520@163.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省妇幼保健协会科研项目 (FYX201716)。This work was supported by the Research Project of Jiangsu Maternal and Child Health Care Association, China (FYX201716).

Vascular function monitoring and effecting factors in children/adolescents with type I diabetes mellitus

LI Haiyan^{1*}, JING Wei^{2*}, HAN Jing¹, TAO Yuehong²

(1. Graduate School, Dalian Medical University, Dalian Liaoning 116044; 2. Department of Pediatric, Clinical Medical College of Yangzhou University, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou Jiangsu 225001, China)

Abstract **Objective:** To monitor the vascular function of children/adolescents with type 1 diabetes (T1D), assess the effects of long-term and short-term glucose fluctuation on vascular function, and explore the effects of different ways of insulin use and blood glucose monitoring on glycemic control and vascular function. **Methods:** Vascular function relevant data of 38 children with T1D were collected. According to well-controlling criterion as HbA1c <7%, they were divided into the well-controlled group (HbA1c <7%) and the poorly controlled group (HbA1c ≥7%). According to the different ways of insulin use and blood glucose monitoring, it was divided into the insulin pump or CGMs group and the traditional treatment group (4 times daily subcutaneous insulin injection and multiple fingertip blood glucose monitoring). Recording and calculating age, course of disease, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), standard deviation of blood glucose (SDBG), largest amplitude of glycemic excursions (LAGE), postprandial glucose excursion (PPGE), glycosylated hemoglobin standard deviation (HbA1c-SD), urine albumin creatinine ratio (ACR), flow mediated dilation (FMD). **Results:** There were no significant difference in the indicators of vascular function, FMD and ACR in two groups ($P>0.05$), whether HbA1c was met to standard or not. FMD was negatively correlated with BMI, SDBG and LAGE; ACR was negatively correlated with age, course and BMI, while ACR was positively correlated with HbA1c-SD ($P<0.05$). Multiple regression analysis: FMD was mainly decided by the SDBG, BMI ($P<0.05$), and the proportion of SDBG was the largest. ACR was mainly affected by age and HbA1c-SD ($P<0.05$). In insulin pump or CGMs group, SDBG (2.6 ± 0.8 vs 3.5 ± 1.1), LAGE (6.4 ± 3.6 vs 9.6 ± 4.3), PPGE (2.2 ± 1.0 vs 3.8 ± 1.5), FMD (19.4 ± 8.9 vs 12.5 ± 10.4) had statistical differences from traditional treatment group ($P<0.05$). But, there were no significant differences in HbA1c-SD and ACR between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** It cannot predict the vascular function of children with T1D according to HbA1c level. In clinical practice, besides the level of HbA1c, more attention should be paid to the harm of blood glucose fluctuations to blood vessels. In children/adolescents, FMD can be used as the monitoring index of T1D large vascular function, while ACR can monitor microvascular function. Using CGMs or insulin pump can better manage blood glucose, reduce blood glucose fluctuation, be more meaning helpful for blood glucose control, so as to improve vascular function. However, no protective effect on microvascular function was found.

Keywords type 1 diabetes mellitus; children/adolescents; flow mediated dilation; urinary albumin/creatinine ratio; glucose fluctuation

1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1D)是儿童、青少年常见慢性内分泌疾病之一,我国<14岁T1D患儿年发病人数在全球排名第4位^[1],且患病率呈现逐年升高的趋势,故儿童/青少年T1D的预防和控制尤其重要。临床上糖尿病相关的血管并发症在儿童和青少年中罕见,然而血管功能和

结构异常可能早已出现在疾病前期^[2]。目前糖尿病大血管病变的研究多集中在成人,如能在儿童时期分析血管内皮功能损伤情况,寻找一个合适的评估血管内皮功能的手段和指标,及时干预这种血管病变,对改善T1D患儿的生活质量及其预后尤为重要。

使用高频探头测量肱动脉血流介导的内皮依赖血管舒张功能(flow mediated dilation, FMD)技术可以无创评估血管内皮功能。FMD是可代替冠脉有创性检查评估心血管功能的方法, 早期预测心血管相关并发症发生的可能性^[3]。尿白蛋白肌酐比(urinary albumin/creatinine ratio, ACR)对早期糖尿病肾病有着良好的预测价值, 可以作为早期糖尿病肾病诊断指标^[4]。血糖波动已被认为可能是糖尿病并发症的危险因素^[5-7]。糖化血红蛋白的波动(glycosylated hemoglobin standard deviation, HbA1c-SD)是糖尿病血管并发症发生、进展的重要影响指标^[8-9], 可作为长期血糖波动的指标。血糖水平的标准差(standard deviation of blood glucose, SDBG)、餐后血糖波动幅度(postprandial glucose excursion, PPGE)、最大血糖波动幅度(largest amplitude of glycemic excursions, LAGE)等指标可以为患儿提供短期血糖变化的即时反馈。正常人群SDBG<2 mmol/L, PPGE<2.2 mmol/L, LAGE<4.4 mmol/L^[10]。了解儿童/青少年T1D患儿血管功能情况、研究血糖波动及胰岛素强化治疗的实施方式、血糖监测方式对血管功能是否有影响, 有助于对糖尿病患儿的临床指导, 尽早采取措施及干预生活方式等手段精确调糖, 改善T1D患儿生活质量及预后。

1 对象与方法

1.1 对象

经江苏省苏北人民医院医学伦理审批(以下简称我院; 批件号: 2017KY-021), 收集我院确诊并定期随诊的无血管并发症T1D患儿38例次, 年龄(9.8±3.9)岁。纳入标准: 1)随机血糖≥11.1 mmol/L或空腹血糖≥7.0 mmol/L或口服糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)2 h血糖≥11.1 mmol/L或糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) >6.5%者; 2)空腹C肽<200 pmol/L者; 3)抗胰岛细胞抗体(ICA)、抗胰岛素抗体(IAA)或抗谷氨酸脱羧酶抗体(GAD)阳性者。4)发病年龄<14岁; 5)大部分病例以酮症发病; 6)依赖胰岛素治疗者。排除标准: 2型糖尿病、特殊类型糖尿病或已存在糖尿病血管并发症者。

1.2 分组

根据HbA1c水平, 依据HbA1c<7%为控制良好的标准^[11], 将研究对象分为: HbA1c达标组

(HbA1c <7%); HbA1c未达标组(HbA1c ≥7%)。

根据胰岛素使用及血糖监测的不同, 将研究对象分为胰岛素泵或连续血糖监测(continuous glucose monitoring systems, CGMs)治疗组; 传统治疗组(每日4次皮下注射胰岛素、多次指尖血糖监测)。

1.3 方法

患儿家长记录通过指尖毛细血管测量血糖, 或是通过CGMs记录血糖; 同时记录患儿胰岛素泵、CGMs的使用情况。

每3个月至我院随访HbA1c、三酰甘油(triglycerides, TG)、胆固醇(cholesterol, CHO)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、尿ACR、血压、身高、体重。至少每半年复查FMD。

FMD: 平静状态下, 采用GE ViViE95 超声机, 9L探头, 频率7~12 Hz, 测量T1D患儿基础状态下肱动脉内径 D_0 、时间-速度积分 VTI_0 ; 手动血压计袖带在肱动脉远端加压(压力大于基础血压50 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa), 5 min后迅速释放压力, 1~1.5 min内测量肱动脉内径 D_1 、速度-时间积分 VTI_1 。记录T1D患儿确诊时FMD, 在胰岛素治疗后每6个月复查FMD。

各项指标的计算详见表1。

表1 各项指标计算方法

Table 1 Calculation method of each index

指标	计算公式
BMI/(kg·m ⁻²)	体重/身高 ²
糖化血红蛋白波动/%	糖化血红蛋白标准差(HbA1c-SD)
短期血糖波动/(mmo·L ⁻¹)	血糖水平的标准差(SDBG): 1日内多点血糖的标准差 餐后血糖波动幅度(PPGE): 三餐后2 h的血糖与其相应餐前血糖差值绝对值的平均值 最大血糖波动幅度(LAGE): 日内最大和最小血糖之差
血流介导内皮舒张功能(FMD %)	$(D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$
血流量/mL	$VTI \times \pi \times (D/2)^2$

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0进行数据分析, 正态分布计量资料通过均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 通过Pearson相关性分析年龄, BMI, 收缩压(systolic blood pressure, SBP), LDL, HDL, HbA1c-SD及PPGE与大血管功能(FMD)、微血管功能(ACR)的相关性; 非正态分布数据采用M±Q表示, 通过Spearman相关性分析病程, 胆固醇, TG, SDBG及LAGE与FMD, ACR的相关性; 进一步采用多元回归分析FMD, ACR的影响因素; 通过独立样本t检验分析两组间HbA1c达标情况在血管功能方面的差异; 通过独立样本t检验分析不同方式的胰岛素使用及血糖监测对血糖控制、血管功能影响的差异性。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

纳入研究T1D患儿均无糖尿病血管并发症的临床表现, 其基本临床资料见表2。

表2 基本资料(n=38)

Table 2 Basic data (n=38)

基本资料	数值
年龄/岁	9.8 ± 3.9*
BMI/(kg·m ⁻²)	16.76 ± 2.45*
收缩压/mmHg	104 ± 11*
LDL/(mmol·L ⁻¹)	2.19 ± 0.81*
HDL/(mmol·L ⁻¹)	1.37 ± 0.53*
HbA1c-SD/%	2.7 ± 0.7*; 8.6 ± 4.3 [#]
血糖均值/(mmol·L ⁻¹)	8.3 ± 1.5*
PPGE/(mmol·L ⁻¹)	3.1 ± 1.5*
ACR/(mg·g ⁻¹)	17.99 ± 8.71*
FMD/%	15.43 ± 10.26*
病程/月	25 ± 63 [#]
胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.28 ± 1.86 [#]
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.19 ± 2.01 [#]
SDBG/(mmol·L ⁻¹)	3.0 ± 1.7 [#]
LAGE/(mmol·L ⁻¹)	7.3 ± 7.1 [#]

* $\bar{x}\pm s$; [#]M±Q.

2.2 HbA1c 是否达标在 FMD, ACR 的血管功能方面的差异

HbA1c是否达标在FMD、ACR所反映的血管功能上差异无统计学意义(P>0.05), 如图1, 2, 单纯依靠HbA1c是否达标不能反映T1D患儿血管功能情况。

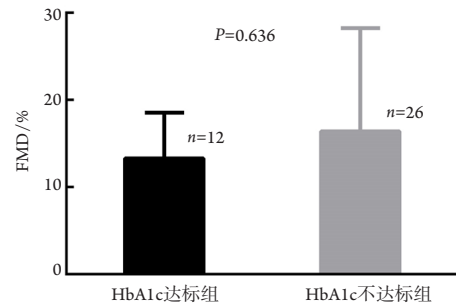


图1 HbA1c控制情况FMD的差异

Figure 1 FMD differences in different HbA1c control groups

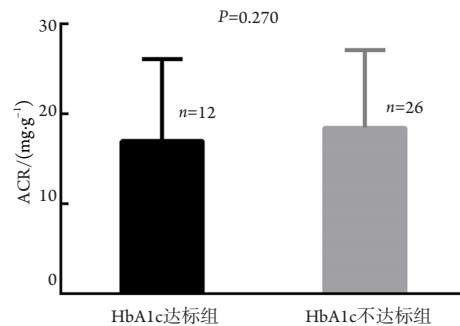


图2 HbA1c控制情况ACR的差异

Figure 2 ACR differences in different HbA1c groups

2.3 FMD, ACR 的相关性分析

年龄, BMI, SBP, LDL, HDL, HbA1c-SD及PPGE符合正态分布, 使用Pearson相关性分析, 病程、胆固醇、TG、SDBG、LAGE非正态分布, Spearman相关性分析显示: FMD与BMI、SDBG、LAGE负相关; ACR与年龄, 病程, BMI负相关, 与HbA1c-SD正相关(表3)。

2.4 多元回归分析

2.4.1 FMD 的多元回归分析

将BMI, SBP, TG, HDL, SDBG进行多元回归分析(表4), FMD由SDBG、BMI决定, SDBG标准化系数最大, 故SDBG对大血管内皮功能的影响作用最大, SDBG波动越大, 导致血流介导的内

皮依赖的肱动脉舒张功能越差, 结合具体资料: 其他变量不变的情况下, 血糖每波动1 mmol/L, FMD下降4.423%; BMI每增加1 kg/m², FMD下降1.634%。

表3 FMD, ACR相关性分析(*n*=38)

Table 3 Correlation analysis of FMD and ACR(*n*=38)

指标	FMD/%		ACR/(mg·g ⁻¹)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
病程	0.022	0.894	-0.491	0.002
年龄	0.011	0.948	-0.613	<0.001
BMI	-0.351	0.031	-0.397	0.013
SBP	-0.113	0.5	-0.223	0.179
胆固醇	0.059	0.725	-0.08	0.634
三酰甘油	-0.018	0.916	-0.041	0.805
LDL	0.108	0.52	-0.059	0.724
HDL	0.065	0.696	0.119	0.478
血糖平均值	-0.117	0.486	-0.003	0.987
SDBG	-0.568	<0.001	0.06	0.721
LAGE	-0.464	0.003	0.171	0.305
PPGE	-0.266	0.106	0.013	0.938
HbA1c平均值	-0.073	0.662	-0.002	0.991
HbA1c-SD	0.098	0.559	0.486	0.002

表4 FMD多元回归分析

Table 4 Multiple regression analysis of FMD

指标	未标准化系数β	标准化系数β	<i>t</i>	<i>P</i>	共线性统计VIF
SDBG	-4.423	-0.447	-2.881	0.007	1.136
BMI	-1.634	-0.390	-2.398	0.023	1.251
SBP	0.161	0.167	0.962	0.343	1.427
TG	-0.163	-0.104	-0.597	0.555	1.445
HDL	-2.233	-0.115	-0.658	0.515	1.432

2.4.2 ACR 多元回归分析

将年龄、病程、BMI、HbA1c-SD纳入ACR的多元回归进行分析, 4个因素中年龄、HbA1c-SD有统计学意义(*P*=0.009, *P*=0.01), 标准化系数分别为-0.495、0.354(表5), HbA1c-SD的系数为正

数, 即同龄T1D患儿中, HbA1c-SD波动越大, 可导致ACR越大, 微量蛋白尿发生可能性越大, 其肾脏微血管功能越差; 保证其他因素不变的情况下, HbA1c每波动1%, ACR增加4.189 mg/g。

表5 ACR多元回归分析

Table 5 Multiple regression analysis of ACR

指标	未标准化系数β	标准化系数β	<i>t</i>	<i>P</i>	共线性统计VIF
HbA1c-SD	4.189	0.354	2.73	0.01	1.119
年龄	-1.106	-0.495	-2.761	0.009	2.141
病程	-0.018	-0.066	-0.395	0.695	1.877
BMI	0.03	0.008	0.054	0.957	1.645

2.5 不同的血糖管理方式在血糖控制、血管功能方面的差异

按照胰岛素使用及血糖监测方式的不同分组后, 使用独立样本*t*检验: 胰岛素泵或CGMs治疗与传统治疗比较: SDBG[(2.6±0.8) mmol/L vs (3.5±1.1) mmol/L], LAGE[(6.4±3.6) mmol/L vs (9.6±4.3) mmol/L], PPGE[(2.2±1.0) mmol/L vs (3.8±1.5) mmol/L], FMD[(19.4±8.9)% vs (12.5±10.4)%], 即胰岛素泵或CGMs组SDBG、LAGE、PPGE波动小、FMD更高, 均差异有统计学差异(*P*<0.05, 图3~6); ACR及长期血糖波动的指标HbA1c-SD在两组之间差异无统计学意义(图7, 8)。

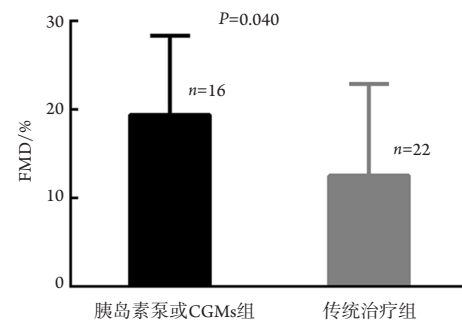


图3 不同治疗方案FMD的差异

Figure 3 Differences in FMD between different treatment groups

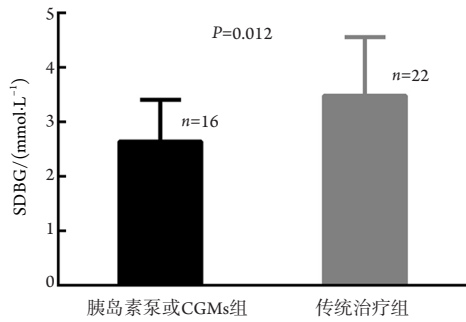


图4 不同治疗方案SDBG的差异
Figure 4 Differences in SDBG between different treatment groups

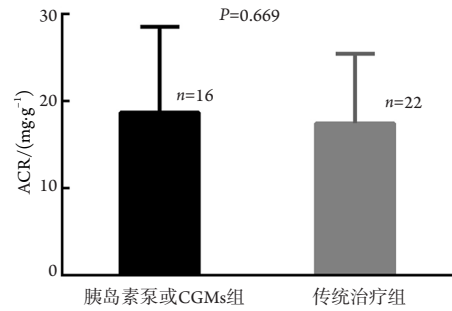


图7 不同治疗方案ACR的差异
Figure 7 Differences in ACR between different treatment groups

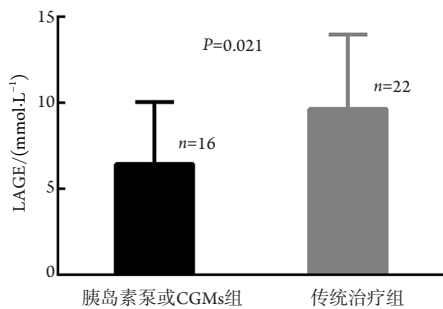


图5 不同治疗方案LAGE的差异
Figure 5 Differences in LAGE between different treatment groups

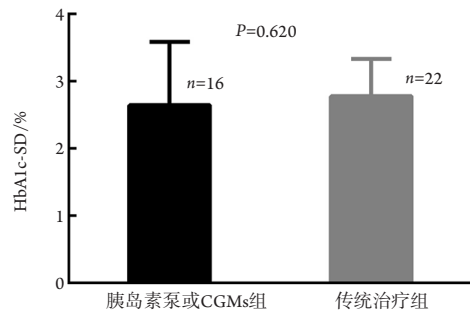


图8 不同治疗方案HbA1c-SD的差异
Figure 8 Differences in HbA1c-SD between different treatment groups

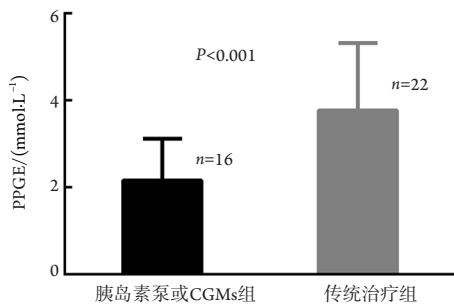


图6 不同治疗方案PPGE的差异
Figure 6 Differences in PPGE between Different Treatment Groups

使用胰岛素泵或CGMs组T1D患儿的SDBG, LAGE, PPGE越小, 即血糖波动越小, 且FMD更高。

3 讨论

内皮功能障碍参与了心血管疾病发生的起始环节, 所以早期了解血管内皮受损情况十分必要。FMD技术可以无创评估大血管内皮功能, 特别是在儿童、青少年人群中, FMD作为一种非侵入性且易操作的措施更容易被接受。本研究中FMD平均值未见明显降低, 表明在我们的随访过程中未发现明显的血管内皮功能损害, 与Çiftel等^[3]研究表明T1D没有糖尿病血管并发症的儿科患者在早期即发现内皮功能障碍(endothelial dysfunction, ED)的结果不一致, 分析其原因可能为: 本研究中的部分患儿为初发1型糖尿病, 纳入研究的病例病程(中位数为25个月)相对较短, 故目前情况下血管内皮功能的损伤情况尚未得以显示。Çiftel等^[3]的研究病例平均病程在7年左右,

T1D患儿已出现血管内皮的损伤。因此,我们需要在后期更长的时间里定期对患儿进行随访复查,以便及时发现其血管内皮的损伤。

本研究显示FMD与SDBG, LAGE, BMI相关,且多元回归中FMD受SDBG, BMI的影响, SDBG的影响比例最大,在其他因素不变情况下, SDBG越大, FMD越小,大血管内皮功能越差;即短期血糖波动越大, FMD反映的大血管内皮功能越差,但HbA1c是否达标在FMD方面无差异。DCCT的数据^[5]表明了HbA1c达标对减少糖尿病并发症的发生十分必要,但尚不能解释长期随访的过程中, HbA1c已达标,仍有部分血管并发症的发生率未降低,同时也提醒临床工作者开始关注血糖波动在糖尿病并发症中的重要性, T1D患儿维持血糖的稳定对保持FMD反映的血管内皮正常功能具有十分重要的意义。肥胖会加重血管内皮功能的损伤^[12],虽然多数T1D患儿的BMI处于正常范围,甚至偏低,但是青春期的T1D患儿有超重的趋势,所以,应该关注T1D患儿的BMI变化,尽量避免超重加重T1D患儿血管内皮功能损伤的过程。

多项研究显示血脂紊乱、高血压与血管内皮功能相关^[13-14],本研究目前尚未证实T1D患儿中血脂、血压水平与FMD即血管内皮功能损伤相关,分析主要原因是本研究的研究对象为T1D的儿童,血脂平均水平处于正常范围,且无高血压情况,考虑血脂异常、高血压是动脉粥样硬化的危险因素,需继续定期监测血脂、血压水平,预防各项指标发生紊乱所致血管内皮功能可能出现的损伤。

综上, FMD作为一种无创评估大血管内皮功能的手段,在临床工作中可占有一席之地。短期血糖波动对于FMD具有损伤作用,这种大血管内皮功能又同时受BMI、血脂及血压等因素影响,所以在临床工作中既要注意监测血管内皮功能,又要关注这些因素,避免其对血管内皮功能的损伤。

微血管并发症作为糖尿病血管并发症的重要组成部分已被充分重视,包括糖尿病肾病、视网膜病变,但目前纳入我们研究的所有病例,眼科会诊均未发现视网膜病变。本研究中的ACR未见明显异常,故目前本研究的病例未见肾脏微血管病变。

本研究数据表明HbA1c是否达标并非直接影响微血管功能的因素,但ACR与表示长期血糖波动的HbA1c-SD存在正相关,说明长期血糖波动越大,ACR所代表的微血管功能越差,糖尿病肾病反映的微血管并发症发生率越高。这与Kilpatrick

等^[8]的研究显示HbA1c-SD与微血管并发症和病死率相关的结果一致。HbA1c的平均值可以预测HbA1c微血管并发症, HbA1c的波动作为血糖长期控制情况的指标,比既往在评估DCCT中平均血糖的方法更敏感地增加了平均HbA1c不达标所致糖尿病肾病的风险^[15],可以作为评估手段的补充。

然而,目前本研究没有证据表明短期血糖变化和微血管并发症之间存在联系。结合Lachin等^[16]的研究分析了DCCT动态血糖监测所得血糖波动及24 h尿蛋白排泄率的数据,且充分考虑到缺失或不完整的血糖谱,结果仍未能表明血糖波动与视网膜病变、肾病等微血管病变的进展相关。这似乎显示短期血糖波动可能并不是糖尿病肾病发生或进展的影响因素,但是血糖波动本身不仅引起大血管的内皮功能损伤,同时可以损伤微血管床^[17],故推测短期血糖波动可能是导致糖尿病微血管并发症的危险因素,这提醒我们在临床工作中注意进一步随诊监测,通过CGMs收集更多、更全面的血糖数据进行验证,或许可发现短期血糖波动与ACR的关系。

本研究相关性分析显示:ACR与年龄、病程、BMI存在负相关,但多因素回归分析时ACR与BMI及病程无因果关系,分析年龄与ACR互相关的原因:不同年龄段间肌酐代谢水平不同,年龄越大,机体肌酐产生、排出量越多,而白蛋白的水平基本不变,故ACR就越小。以ACR作为指标诊断糖尿病肾病时,应关注患儿年龄,同龄情况下ACR才能更好反映肾脏微血管功能。

使用胰岛素泵实施的胰岛素强化治疗、CGMs已成为T1D患儿改善血糖管理不足的有用工具。本研究中使用胰岛素泵或CGMs管理血糖的T1D患儿, SDBG, LAGE, PPGE等短期血糖波动更小,故该技术对于促进T1D患儿血糖平稳有明确的意义,且同时发现使用胰岛素泵或CGMs的T1D患儿的FMD更大,即大血管内皮受损越小。

然而不管使用胰岛素泵或CGMs还是传统的胰岛素皮下注射强化治疗联合日多次指尖血糖监测的患儿,尚无证据证明在长期血糖波动指标HbA1c-SD及ACR所代表的肾脏微血管功能方面的差异。其原因可能为:目前连续血糖监测或胰岛素泵的使用时间短,在HbA1c的变化趋势及微血管功能的益处尚未显现。故我们应该进行长期的前瞻性研究,早期发现大血管疾病、微血管并发症的风险,及时采取预防措施,减少血管并发症的发生。

单纯根据HbA1c是否达标,不能完全反映血

糖波动情况, 无法预测T1D患儿血管功能情况。血糖波动可影响T1D患儿的血管功能, 短期血糖波动与大血管血流介导的内皮依赖性血管舒张有关; 而HbA1c的波动与肾微血管并发症的相关性更强, 是微血管并发症的危险因素。临床上除了关注HbA1c水平外, 更应关注血糖波动对血管的危害。使用胰岛素泵或CGMs的方式可以更好地管理血糖, 减小血糖波动, 从而可以更好地改善大血管功能, 但未发现此监测方式对微血管功能的保护性作用。

然而, 本研究样本量少, CGMs收集的数据少, 可能存在异常值的影响, 后续需要更多、更全面的数据进一步验证。

参考文献

1. International Diabetes Federation. IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019[J]. 2019, 46-49.
2. Cameron JD, Cruickshank JK. Glucose, insulin, diabetes and mechanisms of arterial dysfunction[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(7): 677-682.
3. Çiftel M, Ertuğ H, Parlak M, et al. Investigation of endothelial dysfunction and arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus and the association with diastolic dysfunction[J]. Diab Vasc Dis Res, 2014, 11(1): 19-25.
4. 刘然, 朱红, 杨菊红, 等. 尿白蛋白/肌酐比值可以完全替代24小时尿微量白蛋白吗? [J]. 中华内科杂志, 2019, 58(5): 377-381. LIU Ran, ZHU Hong, YANG Juhong, et al. Can urine albumin/creatinine ratio replace 24 hours urinary albumin?[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2019, 58(5): 377-381.
5. Mohsin F, Craig M, Cusumano J, et al. Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002[J]. Diabetes Care, 2005, 28(8): 1974-1980.
6. Brownlee M, Hirsch I. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications[J]. JAMA, 2006, 295(14): 1707-1708.
7. Smith-Palmer J, Brandle M, Trevisan R, et al. Assessment of the association between glycemic variability and diabetes-related complications in type 1 and type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 105(3): 273-284.
8. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. A1C variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes: data from the Diabetes Control and Complications Trial[J]. Diabetes Care, 2008, 31(11): 2198-2202.
9. Kilpatrick E. The rise and fall of HbA(1c) as a risk marker for diabetes complications[J]. Diabetologia, 2012, 55(8): 2089-2091.
10. 中华医学会内分泌学分会. 糖尿病患者血糖波动管理专家共识[J]. 药品评价, 2017, 17(14): 5-8. Chinese Medical Society of Endocrinology. Experts consensus on management of glycemic variability of diabetes mellitus[J]. Drug Evaluation, 2017, 17(14): 5-8.
11. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2018, 19(Suppl 27):105-114.
12. Kraemer-Aguiar LG, de Miranda ML, Bottino DA, et al. Increment of body mass index is positively correlated with worsening of endothelium-dependent and independent changes in forearm blood flow[J]. Front Physiol, 2015, 6:223.
13. 沈亚梅, 邹荣莉, 邱英武, 等. 糖尿病前期患者血管内皮舒张功能与血脂关系的超声研究[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(3): 78-80. SHEN Yamei, ZOU Rongli, QIU Yingwu, et al. Evaluation of correlations between endothelial dilation function and blood lipid in patients on the stage before diabetes via ultrasonography[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2008, 23(3): 78-80.
14. 傅坤发, 胡建, 何畏, 等. 隐性高血压患者内皮依赖性血管舒张功能的变化[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(3): 259-262. FU Kunfa, HU Jian, HE Wei, et al. Endothelium-dependent relaxation in patients with masked hypertension[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2010, 18(3): 259-262.
15. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, et al. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the diabetes control and complications trial--revisited[J]. Diabetes, 2008, 57(4): 995-1001.
16. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, et al. Association of glycemic variability in type 1 diabetes with progression of microvascular outcomes in the diabetes control and complications trial[J]. Diabetes Care, 2017, 40(6): 777-783.
17. Zhang XG, Zhang YQ, Zhao DK, et al. Relationship between blood glucose fluctuation and macrovascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with coronary heart disease[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(23): 3593-3600.

本文引用: 李海艳, 经纬, 韩敬, 陶月红. 儿童/青少年1型糖尿病血管功能的监测及影响因素[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 1988-1995. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.010

Cite this article as: LI Haiyan, JING Wei, HAN Jing, TAO Yuehong. Vascular function monitoring and effecting factors in children/adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(8): 1988-1995. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.010