

· 指南与共识 ·

《儿童及青少年 2 型糖尿病 2022 年临床实践指南》解读

何志伟 张瑞祥 黄文彬 陈煜 刘超

南京中医药大学附属中西医结合医院内分泌科, 南京 210028

通信作者: 刘超, Email: liuchao@nfm.cn

【摘要】 随着全球儿童及青少年肥胖患病率的上升, 儿童和青少年 2 型糖尿病的患病率也不断增加。自 2018 年国际儿童青少年糖尿病学会 (ISPAD) 发布儿童青少年 2 型糖尿病这一主题的指南以来, 全球各地的大型队列研究也陆续报道了针对这类人群的循证医学研究证据, 儿童及青少年作为特殊的 2 型糖尿病人群受到越来越多的关注。2022 年 11 月, ISPAD 发布了新版儿童和青少年 2 型糖尿病管理指南。指南重点介绍了青少年 2 型糖尿病的危险因素, 筛查和诊断, 药物治疗以及合并症与并发症的处理等。新版指南的颁布为儿童及青少年 2 型糖尿病的规范性管理提供了重要指导。

【关键词】 2 型糖尿病; 儿童及青少年; 国际儿童青少年糖尿病学会; 指南解读

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230607-06013

Interpretation of the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: type 2 diabetes in children and adolescents He Zhiwei, Zhang Ruixiang, Huang Wenbing, Chen Yu, Liu Chao. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210028, China

Corresponding author: Liu Chao, Email: liuchao@nfm.cn

【Abstract】 The prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents is rapidly increasing along with the epidemic of childhood obesity worldwide. Since the international society for pediatric and adolescent diabetes (ISPAD) published guideline on the topic of type 2 diabetes in children and adolescents in 2018, evidence of evidence-based medical research for this population has been reported in large cohort studies. Therefore, in November 2022, ISPAD issued a new edition of guideline for the management of type 2 diabetes in children and adolescents. The guideline focuses on risk factors, screening and diagnosis, pharmacotherapy, and management of comorbidities and complications of type 2 diabetes in children and adolescents. The new edition of the guideline provides important guidance for the standardized management of type 2 diabetes in children and adolescents.

【Keywords】 Type 2 diabetes; Children and adolescents; International society for pediatric and adolescent diabetes; Interpretation of guidelines

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20230607-06013

随着生活方式的改变, 全球范围内的肥胖患病率不断增加, 儿童和青少年 2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 发病人数也随之逐年攀升。美国的一组流行病学数据显示, 青少年 T2DM 的患病率从 2001 年的 34/10 万增至 2009 年的 46/10 万和 2017 年的 67/10 万^[1]。儿童青少年 T2DM 不同于 1 型糖尿病, 与成人 T2DM 亦有较大差异, 其胰岛 β 细胞功能恶化更快, 对治疗的反应差, 并且微血管和大血管并发症的进展迅速, 这些严峻的挑战使儿童青少年 T2DM 越来越受到关注^[2-3]。近期, 《国际儿童青少年糖尿病学会 (international society for pediatric

and adolescent diabetes, ISPAD) 临床实践指南: 儿童及青少年 T2DM》(以下简称指南) 重磅发布^[4]。该指南在 2018 版指南的基础上进行了更新^[5], 在筛查、诊断、药物管理、合并症与并发症管理等方面提出了推荐意见。本文就指南的核心内容进行解读, 旨在为儿童青少年 T2DM 的规范性诊治提供合理的建议。

1 筛查与诊断

1.1 筛查 美国的青少年 T2DM 患病率较高, 但在肥胖青年中, 基于空腹血糖和餐后血糖的筛查发现, T2DM 的患病率 <1%^[6]。因此, 对于普通人群或

所有超重/肥胖的青年人群进行 T2DM 筛查不具有成本效益。美国预防服务工作组的一致认为,目前的证据不足以评估儿童和青少年 T2DM 筛查的利弊^[7]。

ISPAD 延续了 2018 年版指南的建议,仅推荐对具有高危因素的儿童青少年进行 T2DM 筛查^[5]。此外,新版指南细化了筛查的策略,提出了筛查的指标和频率,具体包括:(1)筛查的人群:伴有 T2DM 危险因素,尤其是体重指数(BMI) ≥ 85 百分位的儿童青少年。(2)筛查的时机:在青春期开始后或 10 岁以后进行 T2DM 筛查,对于特别高危的人群,可在 10 岁前筛查。(3)筛查的指标:空腹血糖(FPG)、75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)后 2 h 血糖或糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)。(4)筛查的频率:如果血糖正常,之后建议至少每 3 年复查一次。如果出现体重明显升高,心脏代谢指标恶化,有很强的 T2DM 家族史,或有糖尿病前期的证据,建议年度筛查。

1.2 诊断

1.2.1 糖尿病前期的诊断 跟 2018 版指南相同,儿童青少年糖尿病前期的诊断标准依然参考美国糖尿病学会(ADA)对成人糖尿病前期定义的标准^[8],符合以下任一实验室参考值即可诊断糖尿病前期:①空腹血糖受损(IFG): $5.6 \text{ mmol/L} \leq \text{FBG} \leq 6.9 \text{ mmol/L}$ 。②糖耐量受损(IGT): $7.8 \text{ mmol/L} \leq \text{OGTT 2 h 血糖} \leq 11.0 \text{ mmol/L}$ 。③ $5.7\% \leq \text{HbA1c} \leq 6.4\%$ 。

1.2.2 糖尿病的诊断 指南提出 T2DM 的诊断可分为 2 个步骤,第一步是明确糖尿病的诊断。儿童青少年糖尿病的诊断采用 ADA 或 ISPAD 的标准^[8-9],当出现高血糖症状且达到下列任一实验室参考值时确诊糖尿病:(1) $\text{FPG} \geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 。(2) $\text{OGTT 2 h 血糖} \geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。(3) $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ 。(4)随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。若没有明确的高血糖症状,应在不同日期再次检测异常的指标加以确认,此外,新版指南指出亦可通过检测同一样本的不同指标进行确诊。值得注意的是,无论是糖尿病前期,还是糖尿病的诊断标准,均是参考成人相关数据,迄今并无专门针对儿童及青少年的特异性血糖诊断切点。

诊断的第二步是确定糖尿病的分型。对于儿童青少年而言,国内外指南主要考虑的分型有 1 型糖尿病、T2DM 以及单基因糖尿病^[10-12]。由于临床诊断为 T2DM 的青少年中出现胰岛自身免疫的几率很高,故所有临床诊断为 T2DM 的青少年,在接受胰

岛素治疗之前,均应进行谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗原 2 抗体、锌转运体 8 抗体和胰岛素自身抗体检测。

除了评估自身免疫之外,新版指南还强调应评估单基因糖尿病。在诊断为 T2DM 的人群中,约 2.5%~6.5% 的个体为单基因糖尿病^[13]。与 T2DM 相比,单基因糖尿病的临床表现、胰岛素需求、预后等均存在差异,故应考虑在适当、可行的情况下进行基因检测,以鉴别这两种分型。对此,ISPAD 在儿童和青少年单基因糖尿病的专项诊疗指南中有详细阐述^[14]。

2 T2DM 的管理

2.1 健康教育和生活方式干预 生活方式干预仍是 T2DM 治疗的基石。指南在患者教育章节中对饮食、运动、睡眠等生活方式的调整均给出了具体建议。在饮食方面,不喝含糖软饮料和果汁,限制总热量摄入,减少高脂或高热量食物。在运动方面,鼓励每天参加至少 60 min 的中度至剧烈体力活动,每周进行至少 3 d 的抗阻运动。关于睡眠,指南建议保证每晚 8~11 h 的高质量睡眠(5~13 岁儿童为 9~11 h,14~17 岁青少年为 8~10 h)。与成年糖尿病一样,戒烟限酒亦是糖尿病教育的重点内容之一。

2.2 血糖监测及控制目标 指南建议 FPG 控制在 4~6 mmol/L,餐后血糖控制在 4~8 mmol/L,HbA1c 控制目标 $< 7\%$,不发生低血糖的情况下建议 $< 6.5\%$ 。血糖监测方面,建议每 3 个月检测一次 HbA1c。此外,在急性疾病期间或有高血糖/低血糖症状时,建议进行更频繁的血糖监测。若患者使用胰岛素(或磺脲类药物),需更频繁地进行自我血糖监测,尤其是夜间,以便检测无症状低血糖。

2.3 药物治疗

2.3.1 治疗策略 治疗策略基本延续 2018 版指南,分为起始治疗和后续治疗两个步骤。①起始治疗,若患儿 $\text{HbA1c} < 8.5\%$,以二甲双胍联合生活方式调整为首选治疗策略。对于合并有酮症/酮尿症/酮症酸中毒或 $\text{HbA1c} \geq 8.5\%$ 的患者,需给予胰岛素治疗,选择中效或长效基础胰岛素(起始剂量 0.25~0.5 U/kg),每日一次。通常在 2~6 周内过渡到二甲双胍治疗,每次增加二甲双胍时减少 30%~50% 的胰岛素剂量。血糖控制达标后,可逐步停用胰岛素。②后续治疗,建议初始治疗目标为 $\text{HbA1c} < 7.0\%$,在未发生低血糖的前提下, HbA1c 可控制为小于 6.5%。若二甲双胍单药治疗 4 个月后未达到 HbA1c 的控制目标,应考虑添加第二种药物。第二种药物的选择应评估所需的降糖程度、作用机

制、成本和支出、监管审批、给药途径、给药方案、预期体重减轻、副作用以及对合并症和并发症的影响等。若 HbA1c > 10%, 应首选启动或重启基础胰岛素。

2.3.2 药物选择 二甲双胍和胰岛素是目前获批用于 18 岁以下 T2DM 患者证据最充分的药物。近年来,随着相关临床试验的开展,胰高血糖素样肽-1 受体激动剂 (GLP-1RA) 被推荐用于儿童及青少年 T2DM,这也是新版指南的重要更新内容。在 Ellipse 研究中^[15],利拉鲁肽被用于治疗儿童及青少年 T2DM,结果显示,经过 26 周的治疗,利拉鲁肽联合二甲双胍使 HbA1c 较基线下降 0.64%,而二甲双胍联合安慰剂使 HbA1c 上升 0.42%,提示利拉鲁肽有助于降低儿童及青少年 T2DM 的 HbA1c 水平。随后,美国食品及药物管理局 (FDA) 批准利拉鲁肽可用于 >12 岁儿童及青少年糖尿病的治疗。新近研究显示,与安慰剂相比,每周注射一次艾塞那肽可显著降低青少年 T2DM 患者的 HbA1c 水平,基于这一结果,艾塞那肽被批准可用于 10~17 岁青少年^[16]。另有研究发现,与安慰剂相比,每周给予 0.75 mg 或 1.50 mg 剂量的度拉糖肽均可改善 10~17 岁青少年 T2DM 患者的 HbA1c 水平^[17],故度拉糖肽也将可能获批用于青少年。除了 GLP-1RA 之外,钠葡萄糖转运蛋白-2 抑制剂治疗青少年 T2DM 的临床试验也在进行中,一项 3 期临床研究结果显示,在给予达格列净治疗的儿童、青少年和青年 T2DM 患者的意向治疗分析中,主要结局 HbA1c 水平的变化并不显著^[18]。总之,目前推荐用于青少年 T2DM 的药物有二甲双胍、胰岛素以及 GLP-1RA,但 GLP-1RA 在我国尚未获批用于儿童及青少年。

2.4 手术治疗 代谢手术可大幅减轻体重,促进血糖达标,并改善血压、血脂以及阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA) 等肥胖相关并发症,在成人 T2DM 中已成熟应用,但对于儿童青少年 T2DM,目前证据尚不充分。指南建议,对于有肥胖相关合并症的青少年,尤其是药物治疗不成功的情况下,应考虑代谢手术。这与 ADA 的推荐一致,对于严重肥胖 (BMI > 35 kg/m²) 的青少年 T2DM,给予生活方式和药物干预后血糖仍控制不佳或有严重合并症者,可考虑代谢手术^[12]。一项前瞻性研究将接受代谢手术儿童的结果与 TODAY 研究中接受药物治疗的匹配个体进行比较,结果显示,接受代谢手术的患儿 HbA1c 下降幅度更大,血糖维持更久,且 T2DM 相关并发症的发生比例显著减少^[19]。另一项针对青少年代谢手术纵向评估研究和 TODAY 研究的二次分析显

示,代谢手术对青少年 T2DM 患者的糖代谢及心肾并发症的治疗均有显著获益^[20]。值得一提的是,国内外指南均指出,代谢手术应在具有成熟和丰富经验的外科医生、营养师、内分泌医师等多学科团队的医院进行。

3 合并症与并发症的筛查与管理

早发 T2DM 患者糖尿病相关并发症的发生风险高,并且与 1 型糖尿病及成人 T2DM 相比,儿童青少年 T2DM 患者的糖尿病并发症负担更大。指南中对 9 种糖尿病相关的合并症与并发症的筛查和管理作出了推荐,重点内容如下:

(1) 高血压:从糖尿病诊断开始即筛查高血压,对确诊高血压者建议行超声心动图评估左心室靶器官损害。初始管理应包括调整饮食习惯,指南着重推荐了得舒饮食 (dietary approaches to stop hypertension, DASH)。初始药物应选择血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂单药治疗。(2) 血脂异常:应在血糖得到控制后或开始用药 3 个月后进行血脂检测,此后年度复查。若胆固醇水平高于目标值,应优化降糖药物,调整饮食。若经过 6 个月的生活方式干预后,低密度脂蛋白胆固醇水平仍 >3.4 mmol/L,应启用他汀类药物。(3) 肾脏病:应在 T2DM 诊断时进行白蛋白尿筛查 (3 次晨尿),此后年度复查。若尿白蛋白/肌酐比值 > 30 mg/g 且血压升高或尿白蛋白/肌酐比值 > 300 mg/g,无论血压如何,应启动血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂。(4) 非酒精性脂肪肝:应在 T2DM 诊断时检测肝脏转氨酶,此后年度复查。若 6 个月后肝酶仍高于正常上限 3 倍,应咨询小儿消化科,利用影像学或肝活检,排除肝酶升高的其他原因。(5) OSA:应在 T2DM 诊断时评估 OSA,并每年评估一次。可通过打鼾、睡眠质量、呼吸暂停、早上头痛、白天嗜睡等症状对 OSA 进行初步评估。(6) 多囊卵巢综合征:多囊卵巢综合征筛查应在青春期女孩诊断 T2DM 时进行,此后每年一次,评估月经史 (原发性或继发性闭经) 和高雄激素血症 (多毛症或中度至重度痤疮或游离睾酮水平升高)。(7) 视网膜病变:初诊时即对患者进行视网膜病变筛查,之后每年由眼科医生或验光师通过散瞳或视网膜镜进行全面的眼部检查。(8) 神经病变:T2DM 诊断时及诊断后每年进行足部检查,以检测神经病变。根据症状和体征进行个体化治疗,如果有异常神经体征,应考虑转诊至神经科。(9) 心理健康:在诊断时和定期随访时筛查心理疾病,包括抑郁症、糖尿病苦恼和饮食失调。

关于儿童青少年糖尿病并发症与合并症筛查、处理和随访监测的详细内容,另可参考 ISPAD 专项指南^[21]。

4 总结与展望

儿童青少年 T2DM 的患病率不断增加,由于成本较高,无需对青少年开展普遍筛查,但对具有高危因素者进行早期筛查,可提高治疗成功率、改善生活质量并延缓糖尿病相关并发症的发生发展。儿童及青少年 T2DM 患者的 β 细胞功能常快速衰竭,并发症和合并症的发生率高,应注意与 1 型糖尿病及单基因糖尿病相鉴别。目前可用于治疗儿童青少年 T2DM 的降糖药物仅有二甲双胍、胰岛素和 GLP-1RA,仍迫切需要开发更多安全、有效的药物,以助力实现患儿的血糖达标。此外,GLP-1RA 对于青少年 T2DM 的心肾保护作用如何尚待进一步确认。未来仍需开展青少年 T2DM 的流行病学调查,深入研究青少年 T2DM 的病理生理机制,为青少年 T2DM 的防治提供更为精准的诊疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Lawrence JM, Divers J, Isom S, et al. Trends in prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in the US, 2001-2017[J]. JAMA, 2021, 326(8): 717-727. DOI: 10. 1001/ jama. 2021. 11165.
- [2] TODAY Study Group, Bjornstad P, Drews KL, et al. Long-term complications in youth-onset type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2021, 385(5): 416-426. DOI: 10. 1056/NEJMoa2100165.
- [3] Magliano DJ, Sacre JW, Harding JL, et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus-implications for morbidity and mortality[J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16(6): 321-331. DOI: 10. 1038/s41574-020-0334-z.
- [4] Shah AS, Zeitler PS, Wong J, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: type 2 diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2022, 23(7): 872-902. DOI: 10. 1111/pedi. 13409.
- [5] Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: type 2 diabetes mellitus in youth[J]. Pediatr Diabetes, 2018, 19 Suppl 27: 28-46. DOI: 10. 1111/pedi. 12719.
- [6] Wallace AS, Wang D, Shin JJ, et al. Screening and diagnosis of prediabetes and diabetes in US children and adolescents[J]. Pediatrics, 2020, 146(3): e20200265. DOI: 10. 1542/peds. 2020-0265.
- [7] US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, et al. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in children and adolescents: US preventive services task force recommendation statement[J]. JAMA, 2022, 328(10): 963-967. DOI: 10. 1001/ jama. 2022. 14543.
- [8] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2021[J]. Diabetes Care, 2021, 44(Suppl 1): S15-S33. DOI: 10. 2337/dc21-S002.
- [9] Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2018, 19 Suppl 27(Suppl 27): 7-19. DOI: 10. 1111/pedi. 12773.
- [10] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心. 糖尿病分型诊断中国专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(2): 120-139. DOI: 10. 3760/cma. j. cn115791-20211219-00672.
- [11] 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]. 中华儿科杂志, 2017, 55(6): 404-410. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2017. 06. 002.
- [12] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 14. Children and adolescents: standards of medical care in diabetes-2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl_1): S230-S253. DOI: 10. 2337/dc23-S014.
- [13] Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njølstad PR, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2014, 15 Suppl 20: 47-64. DOI: 10. 1111/pedi. 12192.
- [14] Greeley SAW, Polak M, Njølstad PR, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: the diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2022, 23(8): 1188-1211. DOI: 10. 1111/pedi. 13426.
- [15] Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in children and adolescents with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2019, 381(7): 637-646. DOI: 10. 1056/NEJMoa1903822.
- [16] Tamborlane WV, Bishai R, Geller D, et al. Once-weekly exenatide in youth with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2022, 45(8): 1833-1840. DOI: 10. 2337/dc21-2275.
- [17] Arslanian SA, Hannon T, Zeitler P, et al. Once-weekly dulaglutide for the treatment of youths with type 2 diabetes[J]. N Engl J Med, 2022, 387(5): 433-443. DOI: 10. 1056/NEJMoa2204601.
- [18] Tamborlane WV, Laffel LM, Shehadeh N, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in children and young adults with type 2 diabetes: a prospective, multicentre, randomised, parallel group, phase 3 study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(5): 341-350. DOI: 10. 1016/S2213-8587(22)00052-3.
- [19] Inge TH, Jenkins TM, Xanthakos SA, et al. Long-term outcomes of bariatric surgery in adolescents with severe obesity (FABS-5+): a prospective follow-up analysis[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(3): 165-173. DOI: 10. 1016/S2213-8587(16)30315-1.
- [20] Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, et al. Comparison of surgical and medical therapy for type 2 diabetes in severely obese adolescents[J]. JAMA Pediatr, 2018, 172(5): 452-460. DOI: 10. 1001/ jamapediatrics. 2017. 5763.
- [21] Bjornstad P, Dart A, Donaghue KC, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: microvascular and macrovascular complications in children and adolescents with diabetes[J]. Pediatr Diabetes, 2022, 23(8): 1432-1450. DOI: 10. 1111/pedi. 13444.

(收稿日期: 2023-06-07)