

成人1型糖尿病患者尿白蛋白比肌酐比值的相关因素分析

丁宇¹, 郑雪瑛¹, 杨黛稚², 凌萍¹, 魏雪盈²,
刘子瑜², 林琼艳², 严晋华², 翁建平¹, 骆斯慧¹

(1. 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院), 安徽合肥 230001; 2. 中山大学附属第三医院, 广东广州 510630)

摘要: **目的** 糖尿病肾病(DKD)与1型糖尿病(T1DM)患者终末期肾功能衰竭、心血管疾病风险增加密切相关。本研究拟探讨成人T1DM患者尿白蛋白比肌酐比值(UACR)的相关因素,构建UACR升高预判模型。**方法** 纳入2016年1月至2017年12月广东省1型糖尿病转化医学研究数据库中符合标准的成年T1DM患者,收集患者基本特征和临床指标。根据UACR水平将患者分为UACR正常组(UACR<30 mg/g)和UACR升高组(UACR≥30 mg/g),比较组间人群基本特征,筛选UACR升高相关因素。并利用多因素Logistic回归模型分析UACR的主要相关因素,构建Nomogram模型预判UACR升高概率。**结果** 共纳入495例患者,平均年龄(34.44±11.65)岁,平均病程(7.83±6.22)年,女性296例(59.8%)。分组后UACR正常组纳入385例(77.8%),UACR升高组110例(22.2%)。组间比较发现UACR相关因素包括病程、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、静息心率、糖化血红蛋白(HbA1c)、估算的葡萄糖处置率对数值(lneGDR)、是否合并高血压。多因素Logistic回归模型分析提示lneGDR是UACR升高的保护因素[OR=0.33(95%CI,0.17~0.60), $P<0.05$],静息心率[OR=1.03(95%CI,1.00~1.05), $P<0.05$]和是否合并高血压[OR=2.17(95%CI,1.29~3.63), $P<0.05$]是危险因素。校正糖尿病病程后,构建Nomogram模型,结果提示,随着lneGDR降低(IR越严重)、静息心率增快、病程增加、高血压出现,患者UACR升高概率增大。**结论** 我国成人T1DM患者UACR水平与多个因素相关,或可通过改善胰岛素抵抗、控制静息心率、控制血压以降低UACR升高发生概率,为成人T1DM患者预防和控制DKD提供思路。

关键词: 1型糖尿病;糖尿病肾病;尿白蛋白比肌酐比值;胰岛素抵抗

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.0253-2778.2020.04.011

引用格式: 丁宇,郑雪瑛,杨黛稚,等.成人1型糖尿病患者尿白蛋白比肌酐比值的相关因素分析[J].中国科学技术大学学报,2020,50(4):467-473.

DING Yu, ZHENG Xueying, YANG Daizhi, et al. Study on factors associated with urinary albumin-to-creatinine ratio among adults with type 1 diabetes mellitus[J]. Journal of University of Science and Technology of China, 2020,50(4):467-473.

Study on factors associated with urinary albumin-to-creatinine ratio among adults with type 1 diabetes mellitus

DING Yu¹, ZHENG Xueying¹, YANG Daizhi², LING Ping¹, WEI Xueying²,

收稿日期:2019-12-02;修回日期:2020-04-20

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1309603),中央高校基本科研业务费专项资金(WK9110000137),广东省自然科学基金(2018A030313251)资助。

作者简介:丁宇,女,1990年生,博士。研究方向:糖尿病。E-mail:dingyu90@ustc.edu.cn

通讯作者:骆斯慧,博士/副主任医师。E-mail:luosihui@ustc.edu.cn

LIU Ziyu², LIN Qiongyan², YAN Jinhua², WENG Jianping¹, LUO Sihui¹

(1. The First Affiliated Hospital of USTC(Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China;

2. The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: Objective Diabetic kidney disease (DKD) is closely related to end-stage renal failure and increased risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus (T1DM). To investigate factors associated with urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) and establish the prediction model for elevation of UACR among adults with T1DM. **Methods** Eligible adults with T1DM from Guangdong Type 1 Diabetes Translational Study who were enrolled between January, 2016 and December, 2017. Basic characteristics and clinical information were collected. All patients were divided into two groups: normal UACR group (UACR < 30 mg/g) and elevated UACR group (UACR ≥ 30 mg/g) according to their UACR level. To screen factors that were potentially associated with UACR, comparison of clinical variables between the two groups were performed. Logistic regression analysis and Nomogram model were used to explore major factors associated with UACR and to predict the probability of UACR elevation. **Results** A total of 495 patients were enrolled, with a mean age of (34.44 ± 11.65) years and diabetes duration of (7.83 ± 6.22) years. Among them, 296 patients (59.8%) were women. 385 patients (77.8%) were assigned to the normal UACR group and 110 patients (22.2%) to the elevated UACR group. Findings from the comparisons between the two groups demonstrated that diabetes duration, systolic blood pressure(SBP), diastolic blood pressure(DBP), resting heart rate, glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), estimated glucose disposal rate (IneGDR), hypertension were associated with UACR. The results of logistic regression showed that IneGDR [OR=0.33 (95% CI, 0.17~0.60), P<0.05] was a protective factor from UACR elevation, while resting heart rate [OR=1.03 (95% CI, 1.00~1.05), P<0.05] and presence of hypertension [OR=2.17 (95% CI, 1.29~3.63), P<0.05] were risk factors. The Nomogram model suggested that a higher probability of UACR elevation was associated with lower IneGDR (i. e., greater insulin resistance), higher resting heart rate, longer diabetes duration and the presence of hypertension. **Conclusion** Many factors were associated with UACR among adult T1DM patients in China. It is possible to reduce the incidence of UACR by improving insulin resistance, controlling resting heart rate and blood pressure, so as to provide ideas for the prevention and control of DKD among adults with type 1 diabetes mellitus.

Key words: type 1 diabetes mellitus; diabetic kidney disease; urinary albumin-to-creatinine ratio; insulin resistance

0 引言

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease,DKD) 是糖尿病患者最主要的微血管并发症之一, DKD 与 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 患者终末期肾功能衰竭、心血管疾病风险增加密切相关^[1-3]。尿白蛋白比肌酐比值 (urinary albumin-to-creatinine ratio, UACR) 升高是 DKD 肾脏损伤早期指标^[4]。研究发现 T1DM 患者的 UACR 升高与血糖升高、是否合并高血压、胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 及代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 有关^[5-8]。目前关于 T1DM 流行病

学的研究多见于儿童及青少年人群^[9-11], 成人 T1DM 患者 UACR 相关因素尚不明确。本文拟探讨我国成人 T1DM 患者 UACR 的相关因素, 构建 UACR 升高预判模型。

1 对象与方法

1.1 研究对象

调查时间为 2016 年 1 月至 2017 年 12 月, 在广东省 1 型糖尿病转化医学研究数据库中筛选研究对象, 纳入研究的对象需满足下列入选和排除标准。入选标准: ①明确诊断 T1DM, 同既往研究标准^[12]; ②受访时年龄 ≥ 18 岁; ③糖尿病病程 ≥ 1 年; ④受访者

资料完整;⑤近3个月未使用过二甲双胍等影响胰岛素敏感性的药物;⑥受访者同意参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:①访视时合并如泌尿道感染等影响尿蛋白检测的疾病;②访视时合并糖尿病相关急性并发症;③无法配合留取小便标本者。研究方案经过中山大学附属第三医院伦理委员会批准(编号:中大附三医伦[2017]2-5号)。

1.2 研究内容

收集临床资料和数据:基本信息(性别、年龄、病程),体格检查数据[身高、体重、腰围、臀围、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、静息心率],每日使用胰岛素总剂量,尿白蛋白/尿肌酐比值(采集过夜第一次晨尿,检测在项目各中心均统一采用 Afinion™ AS100全自动特种蛋白干式免疫散射色谱分析仪),空腹静脉血测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、血清三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)。

推算变量计算如下:采用估算的葡萄糖处置率(estimated glucose disposal rate, eGDR)作为IR程度的评价指标^[13]。eGDR的计算公式源于本研究团队前期建立的成人T1DM的IR估算模型:

$$\ln eGDR = 4.964 - 0.121 \times \text{HbA1c} - 0.012 \times \text{DBP} - 1.409 \times \text{WHR},$$

eGDR数值越小,IR越严重^[14]。体质指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高(m)²,腰臀比(waist hip ratio, WHR) = 腰围/臀围。

本研究根据UACR水平是否升高将患者分为2组:UACR正常组和UACR升高组。UACR正常组指正常白蛋白尿组,UACR升高组包括微量白蛋白尿组和大量白蛋白尿组。根据UACR水平对蛋白尿定义如下:正常白蛋白尿(UACR < 30 mg/g),微量白蛋白尿(30 mg/g ≤ UACR ≤ 300 mg/g)和大量白蛋白尿(UACR > 300 mg/g)。根据中国成人肥胖症防治专家共识的诊断标准,肥胖定义为BMI ≥ 28 kg/m²;腹型肥胖为男性腰围 ≥ 90 cm或女性腰围 ≥ 80 cm;是否有高血压定义为SBP ≥ 140 mmHg和/或DBP ≥ 90 mmHg或服用降压药^[15-16]。

1.3 统计学方法

计量资料采用($\bar{x} \pm s$)进行描述,计数资料采用

例数(%)进行描述。两组间计量资料根据数据正态性和方差齐性采用两独立样本t检验或Wilcoxon秩和检验;二分类资料组间差异采用 χ^2 检验。采用非条件单因素Logistic回归模型和逐步回归法将有意义的自变量纳入多因素Logistic回归模型进行分析;采用R3.4.2软件包根据多因素Logistic回归模型的结果绘制预测概率的列线图模型。其余统计分析采用SAS 9.4进行。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 UACR水平分组后患者基本特征和临床指标

本研究共纳入符合标准的495例T1DM患者,女性患者296例(59.8%),平均年龄(34.44 ± 11.65)岁,平均病程(7.83 ± 6.22)年。UACR正常组纳入385例(77.8%),UACR升高组110例(22.2%)。UACR水平分组后纳入患者基本特征和临床指标如表1所示。

在表1中对UACR正常组和升高组的各项指标进行组间比较,结果提示病程、SBP、DBP、静息心率、HbA1c、TG、ln eGDR和是否合并高血压在两组间的差异有统计学意义(P 均 < 0.05),其余指标在两组间未见显著差异。

2.2 UACR相关因素分析

由上述不同UACR水平组的患者基本特征及临床指标差异分析可初步得出,病程、SBP、DBP、静息心率、HbA1c、TG、ln eGDR、是否合并高血压可能与UACR相关。为进一步明确其关系,我们采用单因素Logistic回归模型分析,结果提示病程($P = 0.0426$)、SBP($P < 0.0001$)、DBP($P = 0.0004$)、静息心率($P = 0.0002$)、HbA1c($P < 0.0001$)、ln eGDR($P < 0.0001$)、是否合并高血压($P < 0.0001$)是UACR的相关因素。

为探讨上述因素和UACR相关的程度,根据单因素Logistic回归模型结果结合上述指标的临床意义,并考虑到变量间的相关性,最终将病程、静息心率、ln eGDR、是否合并高血压等有临床意义的指标纳入多因素Logistic回归模型分析。结果如表2所示,ln eGDR、静息心率、是否合并高血压是UACR的主要相关因素。其中ln eGDR是UACR升高的保护因素[OR为0.33(95%CI, 0.17~0.60), $P < 0.05$],静息心率和是否合并高血压是危险因素[OR分别为1.03(95%CI, 1.00~1.05)、2.17(95%CI, 1.29~3.63), P 均 < 0.05]。

表 1 按 UACR 水平分组后纳入 T1DM 患者基本特征和临床指标

Tab. 1 Basic characteristics and clinical indicators of T1DM grouped by UACR level

项目	UACR 正常组($n=385$)	UACR 升高组($n=110$)	总体($n=495$)	统计量	P 值
性别[女性(%)]	233(60.52)	63(57.27)	296(59.80)	0.375	0.5402
年龄/岁	34.16±11.18	35.39±13.18	34.44±11.65	0.366	0.7145
病程/年	7.52±6.13	8.91±6.44	7.83±6.22	2.321	0.0203**
BMI/(kg/m ²)	20.79±2.86	20.23±2.50	20.67±2.79	-1.487	0.1371
腰围/cm	74.22±7.78	74.67±8.99	74.32±8.06	0.843	0.3991
WHR	0.84±0.08	0.85±0.06	0.85±0.08	0.687	0.4920
SBP/mmHg	113.04±13.72	120.31±19.53	114.65±15.48	3.828	0.0001**
DBP/mmHg	71.84±9.40	75.74±11.66	72.71±10.07	3.026	0.0025**
静息心率/(次/min)	80.08±10.37	84.62±12.52	81.08±11.03	3.117	0.0018**
HbA1c/%	8.87±2.49	10.28±3.15	9.18±2.71	4.205	0.0000**
TC/(mmol/L)	4.87±3.23	5.14±2.15	4.93±3.00	0.735	0.4621
TG/(mmol/L)	0.92(0.63,1.48)	1.21(0.72,1.57)	0.95(0.67,1.51)	2.371	0.0177**
HDL-C/(mmol/L)	1.50±0.87	1.52±0.54	1.50±0.80	0.461	0.6445
LDL-C/(mmol/L)	2.73±1.01	2.99±2.61	2.80±1.55	-0.663	0.5074
lnGDR/(mg/(kg·min))	2.14±0.34	1.92±0.45	2.09±0.38	-4.677	0.0000**
每公斤体重胰岛素用量/(U/kg)	0.69±0.24	0.70±0.26	0.69±0.24	0.612	0.5409
中心性肥胖[例(%)]	59(15.32)	20(18.18)	79(15.96)	0.521	0.4705
是否合并高血压[是(%)]	69(17.92)	45(40.91)	114(23.03)	25.503	0.0001**

[注]**: $P < 0.05$; UACR: 尿白蛋白比肌酐比值; BMI: 体质指数; WHR: 腰臀比; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; HbA1c: 糖化血红蛋白; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; lnGDR: 估算的葡萄糖处置率对数值

表 2 变量转换后多因素 Logistic 回归模型分析

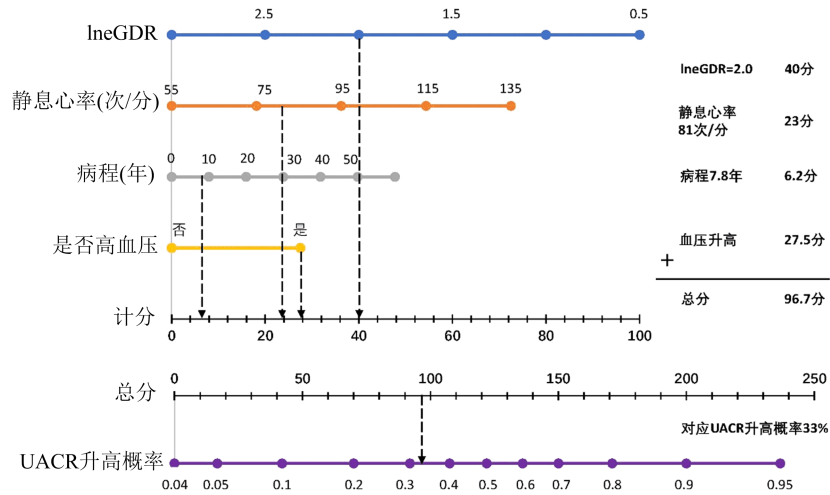
Tab. 2 Analysis of multivariate Logistic regression model after variable transformation

变量	估计值	标准误	Wald X^2	P 值	OR (95% CI)
lnGDR	-1.122	0.318	12.454	0.0004	0.33(0.17,0.60)
静息心率	0.025	0.010	5.932	0.0149	1.03(1.00,1.05)
病程	0.022	0.019	1.413	0.2345	1.02(0.99,1.06)
是否合并高血压	0.774	0.264	8.577	0.0034	2.17(1.29,3.63)

2.3 Nomogram 模型预判 UACR 升高风险

根据多因素 Logistic 回归分析结果, lnGDR、静息心率、是否合并高血压是 UACR 的主要相关因素. 为进一步明确主要因素和 UACR 相关程度, 以本研究总人群均数水平为参考, 将 lnGDR、静息心率和是否合并高血压构建 Nomogram 图, 将病程作为校正因素, 对 UACR 升高风险概率进行预测. 结

果如图 1 所示. 举个例子, 假设患者 lnGDR 值为 2.0(40 分), 静息心率 81 次/min(23 分), 病程 7.8 年(6.2 分), 合并高血压(27.5 分), 累积总分为 96.7 分, 此患者 UACR 升高概率约为 33%. 预判模型提示随着 lnGDR 降低(IR 越严重)、静息心率增快、病程增加、高血压出现, 该患者 UACR 升高概率增大.



总分 70 分,对应的风险为 0.2;总分 100 分,对应的风险为 0.35;总分 150 分,对应的风险为 0.7;总分 200 分,对应风险为 0.9。

图 1 预判 UACR 升高概率的 Nomogram 图

Fig. 1 Nomogram predicting the probability of UACR elevated

3 讨论

T1DM 患者 UACR 与多个因素相关,本次研究结果提示我国成人 T1DM 患者 UACR 与病程、SBP、DBP、静息心率、HbA1c、lnGDR、是否合并高血压等多因素相关,其中主要相关因素为胰岛素抵抗程度、病程、静息心率及是否合并高血压。随着患者 lnGDR 降低(IR 越严重)、静息心率增快、病程增加、高血压出现,UACR 升高概率增大。

本研究发现 lnGDR 是 UACR 主要相关因素,且 lnGDR 对 UACR 预判结果影响较大。当患者 lnGDR 降低,IR 越严重,UACR 升高概率越高,这与既往研究结果一致。既往研究发现蛋白尿伴 GFR 下降组 T1DM 患者的 IR 显著高于无糖尿病肾病组 ($P = 0.001$)或仅有蛋白尿但 GFR 正常组 ($P = 0.044$)^[17]。Mottl 等^[18]的研究也发现在儿童糖尿病中 IR 合并糖尿病自身抗体阴性组的 UACR 较其他组显著升高,提示 IR 在儿童糖尿病 UACR 升高中起重要作用。在其后续研究中又发现 T2DM 儿童的胰岛素敏感性 (IS) 与 UACR 呈负相关 ($P < 0.001$),但在 T1DM 儿童中未发现 ($P = 0.3$)^[19]。结合本研究结果,提示 T1DM 成人患者和儿童患者 UACR 升高相关因素可能有不同,需要进一步研究证实。

近期国内外研究提示积极控制包括血压、血糖在内的代谢指标是降低 DM 患者 DKD 和慢性肾脏

病发病率的关键^[20-22],这与我们的研究结果一致。本次研究还发现降低静息心率,UACR 升高概率下降。既往研究已发现长期高频率和高强度的运动可降低静息心率,同时高频率和高强度的运动可降低 T1DM 患者发生心血管疾病的风险^[23],而心血管疾病也是 T1DM 的重要并发症之一。这提示我们 T1DM 患者 UACR 升高、糖尿病肾病的发生发展和心血管疾病发病进展上可能有共通或相似的机制,值得将来进行更多的研究探索。

本研究的优势在于其在一个较大规模的 1 型糖尿病登记队列进行,且临床资料相对完整。本文使用的 Nomogram 模型是建立在多因素回归分析的基础上,使用多个临床指标或者生物属性,然后采用带有分数高低的线段,基于多个变量的值来预测一定的临床结局或者某类事件发生的概率。在本研究中,Nomogram 模型不仅使得我们发现患者 UACR 升高的相关因素,更为重要的是可以根据患者的临床指标(胰岛素抵抗、静息心率、病程、是否有高血压)来推测 UACR 发生的概率,这对人群筛查有重要提示意义。但本研究为横断面研究,无法随访 UACR 及其相关因素变化的情况,因此无法确立因果关系。要确立 UACR 升高或者糖尿病肾病发病和进展的危险因素,下一步需要进行前瞻性的研究。

综上所述,我国成人 T1DM 患者 UACR 水平与多个因素相关,相关因素包括病程、SBP、DBP、静息心率、HbA1c、lnGDR、是否合并高血压。其中主

要相关因素为胰岛素抵抗程度、病程、静息心率及是否合并高血压。预后模型结果提示随着 $\ln eGDR$ 降低 (IR 越严重)、静息心率增快、病程增加、高血压出现,患者 UACR 升高概率增大。研究结果提示或可通过改善胰岛素抵抗、控制静息心率、控制血压以降低 UACR 升高发生概率,为成人 T1DM 患者预防和控制 DKD 提供思路。

参考文献 (References)

- [1] WADÉN J, FORSBLOM C, Thorn L M, et al. Adult stature and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: The FinnDiane study and the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes*, 2009, 58(8): 1914-1920.
- [2] TONELLI M, MUNTNER P, LLOYD A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: A population-level cohort study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9844): 807-814.
- [3] Diabetes Prevention Program Research Group. Changes in albumin excretion in the Diabetes Prevention Program[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 720-725.
- [4] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2012, 60(5): 850-886.
- [5] THORN L M, FORSBLOM C, WADÉN J, et al. Metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5): 950-952.
- [6] SZADKOWSKA A, PIETRZAK I, MIANOWSKA B, et al. Insulin sensitivity in type 1 diabetic children and adolescents[J]. *Diabetic Medicine*, 2008, 25(3): 282-288.
- [7] LOVSHIN J A, ŠKRTIĆ M, PETTER B, et al. Hyperfiltration, urinary albumin excretion, and ambulatory blood pressure in adolescents with type 1 diabetes mellitus[J]. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 2018, 314(4): F667-F674.
- [8] COSTACOU T, CRANDELL J, KAHKOSKA A R, et al. Dietary patterns over time and microalbuminuria in youth and young adults with type 1 diabetes: The SEARCH Nutrition Ancillary Study [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(8): 1615-1622.
- [9] MARCOVECCHIO M L, WOODSIDE J, JONES T, et al. Adolescent Type 1 Diabetes Cardio-Renal Intervention Trial (AdDIT): Urinary screening and baseline biochemical and cardiovascular assessments [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37: 805-813.
- [10] DEMIREL F, TEPE D, KARA O, et al. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, 2013, 5: 145-149.
- [11] DABELEA D, MAYER-DAVIS E J, SAYDAH S, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009 [J]. *JAMA*, 2014, 311(17): 1778-1786.
- [12] 严晋华, 章燕, 郑雪瑛, 等. 1 型糖尿病患者胰岛素治疗方案与血糖控制的相关性 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(8): 587-591.
- YAN Jinhua, ZHANG Yan, ZHENG Xueying, et al. Insulin regimes and impact on glycemic control in patients with type 1 diabetes [J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(8): 587-591.
- [13] EPSTEIN E J, OSMAN J L, COHEN H W, et al. Use of the estimated glucose disposal rate (eGDR) as a measure of insulin resistance in an urban multiethnic population with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(8): 2280-2285.
- [14] ZHENG X, HUANG B, LUO S, et al. A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes [J]. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2017, 33(4): e2880.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [16] 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(9): 711-717.
- [17] SVENSSON M, YU Z W, ERIKSSON J W. A small reduction in glomerular filtration is accompanied by insulin resistance in type I diabetes patients with diabetic nephropathy [J]. *European Journal of Clinical Investigation*, 2002, 32(2): 100-109.
- [18] MOTTI A K, LAUER A, DABELEA D, et al. Albuminuria according to status of autoimmunity and insulin sensitivity among youth with type 1 and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3633-3638.
- [19] MOTTI A K, DIVERS J, DABELEA D, et al. The dose-response effect of insulin sensitivity on albuminuria in children according to diabetes type [J].

- Pediatric Nephrology, 2016, 31(6): 933-940.
- [20] 童国玉, 朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志, 2017(3):32-37.
TONG Guoyu, ZHU Dalong. Interpretation of clinical practice guidelines and expert consensuses for the evaluation and management of diabetic kidney disease at home and abroad[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2017(3):32-37.
- [21] TUTTLE K R, BAKRIS G L, BILOUS R W, et al. Diabetic kidney disease: A report from an ADA Consensus Conference[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2014, 64(4): 510-533.
- [22] WADÉN J, FORSBLOM C, THORN L M, et al. A1C variability predicts incident cardiovascular events, microalbuminuria, and overt diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes, 2009, 58(11): 2649-2655.
- [23] LITHOVIUS R, GORDIN D, FORSBLOM C, et al. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness in individuals with type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2018, 61(9): 1935-1945.