

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.13.012
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200424.1241.012.html(2020-04-24)

成人隐匿性自身免疫性糖尿病与早发 2 型糖尿病及经典 1 型糖尿病的鉴别诊断研究^{*}

王 丹,闫朝丽[△]
(内蒙古医科大学附属医院内分泌科,内蒙古呼和浩特 010000)

[摘要] **目的** 探寻不同糖尿病分型鉴别诊断的临床指标。**方法** 收集该院 2015 年 9 月至 2019 年 6 月住院早发糖尿病患者,分为经典 1 型糖尿病(T1DM)组($n=65$)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)组($n=50$)、2 型糖尿病(T2DM)组($n=283$),比较各组一般资料和临床资料;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价相关指标在鉴别 LADA 与 T1DM、LADA 的诊断效能。**结果** 与经典 T1DM 组及 LADA 组相比,T2DM 组体重指数(BMI)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平、代谢综合征发生率和糖尿病家族史患者百分比较高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平、“三多一少”症状及自发酮症发生率较低($P<0.05$)。在胰岛功能方面,空腹及餐后 2 h C 肽、空腹及餐后 2 h 胰岛素水平比较,T2DM 组>LADA 组>经典 T1DM 组($P<0.05$)。LADA 和 T2DM 的鉴别诊断指标及其临界值: BMI(24.300 kg/m^2)、三酰甘油(1.205 mmol/L)、hs-CRP(0.505 mg/L)、HOMA-IR(CP)(2.798)、HOMA- β (CP)(17.106)、空腹 C 肽(0.925 ng/mL);经典 T1DM 和 LADA 的鉴别诊断指标及其临界值: HOMA-IR(CP)(2.046)、HOMA- β (CP)(5.314)、空腹 C 肽(0.425 ng/mL)。**结论** 胰岛功能、胰岛素抵抗相关指标对 3 种糖尿病的鉴别有参考价值,且肥胖、炎症因子指标对早发 T2DM 和 LADA 的鉴别有参考价值。

[关键词] 糖尿病,2 型;糖尿病,1 型;成人隐匿性自身免疫糖尿病;胰岛功能;高敏 C 反应蛋白;诊断,鉴别

[中图法分类号] R589.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)13-2115-06

Study on the differential diagnosis of latent autoimmune diabetes in adults to early-onset type 2 diabetes mellitu and classical type 1 diabetes mellitu^{*}

WANG Dan, YAN Zhaoli[△]

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia Autonomous region 010000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical indicators of differential diagnosis of different types of diabetes mellitus. **Methods** Patients with early-onset diabetes admitted to this hospital from September 2015 to June 2019 were selected and divided into the classic type 1 diabetes mellitu (T1DM) group ($n=65$), the latent autoimmune diabetes in adults (LADA) group ($n=50$) and the type 2 diabetes mellitu (T2DM) group ($n=283$). The general and clinical data of the three groups were compared. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the indicators for the differential diagnosis of classic T1DM and LADA, LADA and T2DM. **Results** Compared with the classic T1DM group and the LADA group, the body mass index (BMI), levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), incidence rate of metabolic syndrome and percentage of patients with family history of diabetes were increased, while the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), incidence rates of typical symptoms of diabetes and spontaneous ketosis were decreased ($P<0.05$). In terms of islet function, the levels of fasting and 2-h postprandial C-peptide, fasting and 2 h postprandial insulin were compared among the three groups, which showed the T2DM group>the LADA group>the classic T1DM group ($P<0.05$). The indicators and their corresponding critical values for distinguishing LADA and T2DM were BMI (24.300 kg/m^2), triacylglycerol (1.205 mmol/L), hs-CRP (0.505 mg/L), HOMA-IR (CP) (2.798), HOMA- β (CP) (17.106) and fasting C-peptide (0.925 ng/mL). The indicators and their corresponding critical values for distinguishing T1DM

^{*} 基金项目:内蒙古自治区卫生和计划生育委员会科研计划项目(201701064)。 作者简介:王丹(1993—),在读硕士研究生,主要从事早发 2 型糖尿病相关研究。[△] 通信作者, E-mail:aliceyzl@126.com。

and LADA were HOMA-IR(CP)(2.046), HOMA- β (CP)(5.314) and fasting C peptide (0.425 ng/mL). **Conclusion** The clinical indicators related to islet function and insulin resistance have reference value for the identification of the three types of diabetes, and indicators for obesity and inflammation factors have reference value for the identification of early-onset T2DM and LADA.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; diabetes mellitus, type 1; early-onset type 2 diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; pancreatic islet function; high sensitive C-reactive protein; diagnosis, differential

糖尿病是由遗传和环境因素共同作用导致的慢性代谢性疾病,糖尿病在 20~39 岁人群中的患病率为 3.2%,以 2 型糖尿病(T2DM)为主,占比高达 90%^[1]。多中心研究结果显示,我国初诊被诊断为 T2DM 的 18 岁以上患者中约 6.1% 为成人隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)^[2], LADA 是 1 型糖尿病(T1DM)的一种缓慢进展的亚型^[3],其自身免疫发病机制与 T1DM 相同,在起病早期却和 T2DM 的临床表现类似,但 LADA 患者胰岛功能衰退的速度约为 T2DM 的 3 倍^[4]。LADA 因兼具 T1DM 和 T2DM 特点,有“1.5 型糖尿病”之称,致使误诊、漏诊率居高不下。临床将确诊时患者年龄小于或等于 40 岁的糖尿病病例定义为早发 T2DM^[5]。诊断年龄小于或等于 40 岁的糖尿病患者,以经典 T1DM、LADA、T2DM 居多,研究意义明显。LADA 和经典 T1DM 的确诊需要依据抗体检测,但抗体的检测难以标准化,且在一些基层医院还不能实现,尽早地将 LADA 区分出来,对个体化治疗及预后的评估有重要意义。本研究主要探寻对早发糖尿病中经典 T1DM 和 LADA、LADA 和 T2DM 分型鉴别有意义的指标,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院内分泌科 2015 年 9 月至 2019 年 6 月住院早发糖尿病患者 398 例。纳入标准:(1)符合世界卫生组织(WHO)1999 年制订的关于糖尿病的诊断标准;(2)分型及代谢综合征(MS)的诊断依据中华医学会糖尿病学分会制订的《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[6];(3)确诊年龄小于或等于 40 岁。排除标准:(1)既往患自身免疫性疾病、精神疾病者;(2)急性心脑血管病变、恶性肿瘤、急性肝(肾)疾病及处于感染、创伤等应激情况者;(3)在院期间病历相关数据收集不完整者。本研究通过本院伦理委员会审核批准,所有受试者均知情同意。研究对象分为 3 组:经典 T1DM 组 65 例(16.3%),男 40 例,女 25 例;T2DM 组 283 例(71.1%),男 190 例,女 93 例;LADA 组 50 例(12.6%),男 25 例,女 25 例。

1.2 方法

1.2.1 临床基本资料收集

医务工作者采用问诊方式收集患者性别、诊断年龄、病程、有无“三多一少”症状、有无酮症病史、有无

糖尿病家族史等资料;以标准方法进行体格检查,确定身高、体重、腰围、臀围等指标测量值。

1.2.2 实验室检查

检测前,要求所有患者于测试前日 20:00 之后禁食,测试当日 6:00 起不再予以胰岛素治疗,待毛细血管血糖小于 10 mmol/L 后,抽取静脉血,检测三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平。行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),分别以葡萄糖氧化酶法检测 OGTT 中空腹血糖(FPG)和餐后 2 h 血糖(2 h PG),以化学发光免疫分析法检测空腹胰岛素(FINS)和餐后 2 h 胰岛素(2 h INS)、空腹 C 肽(FCP)和餐后 2 h C 肽(2 h CP),高压液相色谱法定量检测 HbA1c,免疫比浊法测定 TG、TC、HDL-C、LDL-C、hs-CRP。以上指标均使用本院检验科美国罗氏公司 Cobas 8000 及日本爱科来公司 H-8160 生化全自动分析仪进行检验,由检验科专业人员进行质控。

1.2.3 计算指标

改良稳态模型评估法^[7]: $HOMA-IR(CP) = 1.5 + FPG \times FCP / 2\ 800$, $HOMA-\beta(CP) = 0.27 \times FCP / (FPG - 3.5)$, FPG 单位为 mmol/L, FCP 单位为 pmol/L。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 统计软件进行统计分析,正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$,以中位数及四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示偏态分布资料,比较采用单因素方差分析和非参数秩和检验, LSD-*t* 检验进行两两比较;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;相关性采用 Spearman 相关分析。构建受试者工作特征(ROC)曲线,得出对疾病诊断有意义的检测结果,取约登指数(灵敏度+特异度-1)最大时所对应的截断点作为最佳临床诊断临界点,用来评估各个观察指标对经典 T1DM 组和 LADA 组、LADA 组和 T2DM 组的判别能力,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

与经典 T1DM 组及 LADA 组相比, T2DM 组糖尿病家族史患者百分比、MS 发生率较高($P < 0.05$),“三多一少”症状、自发酮症的发生率较低($P < 0.05$); LADA 组发病年龄与 T2DM 组无明显差异($P >$

0.05);3 组男性患者比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 3 组临床及生化指标比较

与经典 T1DM 组及 LADA 组相比,T2DM 组 BMI、腰臀比、非 HDL-C、LDL-C、TG、hs-CRP 水平较高,HDL-C 水平较低($P<0.05$),而经典 T1DM 组与 LADA 组上述各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);3 组 TC 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 3 组胰岛功能及血糖控制情况比较

3 组 FCP、2 h CP、FINS、2 h INS 水平比较,T2DM 组最高,LADA 组次之,经典 T1DM 组最低,差异均有统计学意义($P<0.05$);改良 HOMA 公式计算的 HOMA-IR(CP)、HOMA-β(CP)比较,T2DM 组大于经典 T1DM 组和 LADA 组($P<0.05$),LADA 组大于经典 T1DM 组,但差异无统计学意义($P>0.05$);经典 T1DM 组及 LADA 组 FPG、HbA1c 水平较 T2DM 组高($P<0.05$),经典 T1DM 组与 LADA 组 FPG、HbA1c 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 1 3 组一般资料比较

指标	经典 T1DM($n=65$)	LADA 组($n=50$)	T2DM 组($n=283$)	χ^2/H	P
男性[$n(\%)$]	40(61.5)	25(50.0)	190(67.1)	5.637	0.060
病程[$M(P_{25},P_{75})$,年]	6.0(2.3,11.0)	2.0(1.0,4.0) ^a	5.0(1.0,13.0) ^b	14.697	0.001
发病年龄[$M(P_{25},P_{75})$,岁]	27.0(20.0,36.0)	32.0(23.8,37.3)	34.0(28.0,38.0) ^a	18.396	0.001
糖尿病家族史[$n(\%)$]	19(29.2)	15(30.0)	132(46.6) ^{ab}	9.816	0.007
自发酮症[$n(\%)$]	47(72.3)	32(64.0)	60(21.2) ^{ab}	82.017	0.001
“三多一少”症状[$n(\%)$]	60(92.3)	41(82.0)	192(67.8) ^{ab}	18.356	0.001
MS[$n(\%)$]	11(16.9)	9(18.0)	163(57.6) ^{ab}	21.166	0.001

^a: $P<0.05$,与经典 T1DM 组比较;^b: $P<0.05$,与 LADA 组比较。

表 2 3 组临床生化指标比较

指标	经典 T1DM 组($n=65$)	LADA 组($n=50$)	T2DM 组($n=283$)	F/H	P
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	60.60±8.95	60.86±10.64	74.89±12.51 ^{ab}	59.173	0.001
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.35±2.34	21.66±2.87	25.68±7.27 ^{ab}	75.272	0.001
腰围($\bar{x}\pm s$,cm)	78.87±6.38	80.64±5.59	90.47±9.79 ^{ab}	61.216	0.001
腰臀比($\bar{x}\pm s$)	0.88±0.05	0.88±0.05	0.93±0.05 ^{ab}	38.112	0.001
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.61±0.64	2.89±0.43	3.01±0.92 ^{ab}	6.170	0.002
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.33±0.97	4.41±1.13	4.61±1.05	2.236	0.108
TG[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	0.97(0.78,1.20)	0.92(0.66,1.50)	1.81(1.22,2.85) ^{ab}	72.490	0.001
HDL-C[$M(P_{25},P_{75})$,mmol/L]	1.17(1.01,1.43)	1.12(0.95,1.36)	0.96(0.83,1.12) ^{ab}	38.982	0.001
非 HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.10±0.99	3.26±1.10	3.61±1.06 ^{ab}	7.776	0.001
hs-CRP[$M(P_{25},P_{75})$,mg/L]	0.74(0.40,2.48)	0.50(0.38,1.23)	1.80(0.8,3.53) ^{ab}	34.399	0.001

^a: $P<0.05$,与经典 T1DM 组比较;^b: $P<0.05$,与 LADA 组比较。

表 3 3 组胰岛功能及血糖控制情况比较[$M(P_{25},P_{75})$]

指标	经典 T1DM 组($n=65$)	LADA 组($n=50$)	T2DM 组($n=283$)	H	P
FPG (mmol/L)	9.90(6.70,10.95)	9.20(8.78,9.93)	8.20(6.88,9.63) ^{ab}	15.178	0.001
2 h PG (mmol/L)	16.00(15.18,19.58)	13.50(12.85,14.10) ^a	15.10(12.20,18.18) ^a	21.288	0.001
FCP (ng/mL)	0.12(0.01,0.30)	0.67(0.30,0.91) ^a	1.95(1.29,2.73) ^{ab}	175.270	0.001
2 h CP (ng/mL)	0.19(0.01,0.56)	1.21(0.68,2.05) ^a	4.17(2.90,5.89) ^{ab}	178.650	0.001
FINS (μU/mL)	2.50(2.20,3.50)	4.25(2.93,6.83) ^a	8.45(5.03,12.65) ^{ab}	106.470	0.001
2 h INS (μU/mL)	3.10(1.67,4.83)	7.20(4.24,12.69) ^a	21.90(13.39,36.56) ^{ab}	175.580	0.001
HOMA-IR(CP)	1.58(1.51,1.83)	2.24(1.74,2.47)	3.40(2.78,4.38) ^{ab}	153.860	0.000
HOMA-β(CP)	1.44(0.13,4.88)	10.21(5.13,16.17)	35.60(23.41,60.65) ^{ab}	173.270	0.000
HbA1c(%)	11.45(9.53,12.78)	12.00(11.50,12.60)	9.20(8.10,10.10) ^{ab}	87.805	0.001

^a: $P<0.05$,与经典 T1DM 组比较;^b: $P<0.05$,与 LADA 组比较。

表 4 糖尿病患者血清 hs-CRP 与其他各指标的相关性分析(<i>n</i> = 398)										
统计量	TG	TC	HDL-C	腰围	臀围	腰臀比	BMI	FPG	HbA1c	HOMA-IR(CP)
<i>r</i>	0.310	0.057	−0.284	0.244	0.156	0.237	0.290	−0.010	−0.022	0.267
<i>P</i>	0.000	0.314	0.000	0.000	0.006	0.000	0.000	0.985	0.694	0.000

注:hs-CRP 与各指标的相关性分析在三组糖尿病总人群中进行。

表 5 经典 T1DM 和 LADA 诊断指标界值								
指标	AUC 值	标准误	灵敏度	特异度	约登指数最大值	临界值	<i>P</i>	95%CI
HOMA-IR(CP)	0.772	0.048	0.630	0.875	0.501	2.046	0.000	0.678~0.866
HOMA-β(CP)	0.803	0.045	0.761	0.813	0.570	5.314	0.000	0.715~0.891
FCP(ng/mL)	0.794	0.048	0.652	0.875	0.527	0.425	0.000	0.700~0.887
2 h CP(ng/mL)	0.803	0.047	0.761	0.833	0.594	0.850	0.000	0.712~0.894
FINS(μU/mL)	0.719	0.054	0.522	0.875	0.397	3.900	0.000	0.613~0.825
2 h INS(μU/mL)	0.796	0.047	0.739	0.833	0.572	5.650	0.000	0.704~0.888

表 6 T2DM 和 LADA 诊断指标界值								
指标	AUC 值	标准误	灵敏度	特异度	约登指数最大值	临界值	<i>P</i>	95%CI
BMI(kg/m ²)	0.842	0.031	0.677	0.941	0.618	24.300	0.000	0.781~0.904
腰臀比	0.743	0.043	0.828	0.588	0.417	0.886	0.000	0.658~0.828
TG(mmol/L)	0.749	0.048	0.783	0.647	0.430	1.205	0.000	0.655~0.844
hs-CRP(mg/L)	0.756	0.049	0.874	0.588	0.462	0.505	0.000	0.660~0.853
FCP(ng/mL)	0.888	0.037	0.929	0.765	0.694	0.925	0.000	0.815~0.960
2 h CP(ng/mL)	0.883	0.041	0.828	0.853	0.681	2.645	0.000	0.804~0.963
FINS(μU/mL)	0.720	0.049	0.732	0.647	0.379	5.970	0.000	0.623~0.817
2 h INS(μU/mL)	0.790	0.047	0.828	0.706	0.534	11.270	0.000	0.698~0.883
HOMA-IR(CP)	0.849	0.031	0.783	0.853	0.636	2.798	0.000	0.789~0.909
HOMA-β(CP)	0.892	0.029	0.904	0.794	0.698	17.106	0.000	0.835~0.909

2.4 hs-CRP 与各临床指标的相关性分析

hs-CRP 水平与 TG 水平、腰围、臀围、腰臀比、BMI、HOMA-IR(CP)均呈正相关,与 HDL-C 水平呈负相关(*P* < 0.05),与 FPG、HbA1c、TC 水平无明显相关性(*P* > 0.05),见表 4。

2.5 ROC 曲线评价各指标对 3 组糖尿病的诊断截点

2.5.1 经典 T1DM 和 LADA 型的鉴别

以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义,AUC > 0.7 认为该指标有一定的诊断准确性,结果显示:当指标数值超出临界值时,可诊断考虑 LADA,涉及指标有 HOMA-IR(CP)、HOMA-β(CP)、FCP、2 h CP、FINS、2 h INS;以 FCP 为例,约登指数最大值(0.527)对应的临界值为 0.425 ng/mL,即当 FCP > 0.425 ng/mL 时诊断考虑 LADA,诊断准确度达到 79.4%(AUC = 0.794),灵敏度为 65.2%,特异度为 87.5%。见表 5、图 1。

2.5.2 T2DM 和 LADA 型的鉴别

分析方法同上,结果显示:当 BMI、腰臀比、TG、

hs-CRP、FCP、2 h CP、FINS、2 h INS、HOMA-IR(CP)、HOMA-β(CP)数值超出临界值时,诊断考虑 T2DM。以 FCP 为例,约登指数最大值(0.694)对应的临界值为 0.925 ng/mL,即当 FCP > 0.925 ng/mL 时,诊断考虑 T2DM,诊断准确度达到 88.8%(AUC = 0.888),灵敏度为 92.9%,特异度为 76.5%。见表 6、图 2。

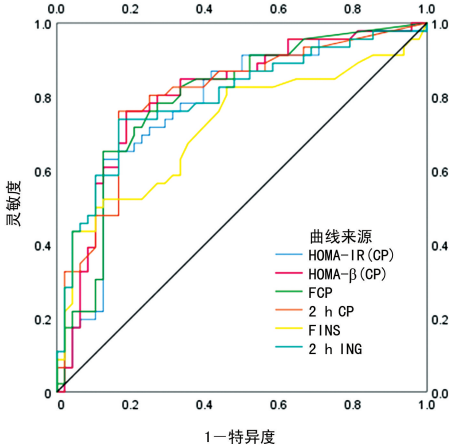


图 1 经典 T1DM 和 LADA 诊断指标的 ROC 曲线图

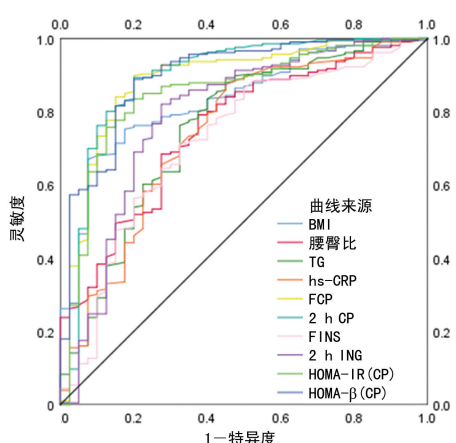


图 2 T2DM 和 LADA 诊断指标的 ROC 曲线图

3 讨 论

随着社会经济的发展,糖尿病的发病率也在逐年上升,同时人们生活习惯的改变也影响了糖尿病发病人群的年龄结构,向着年轻化发展。大多数研究认为,超重、肥胖、胰岛素抵抗是导致糖尿病低龄化的主要因素,但仍有一部分年轻患者起病体型非肥胖,未合并 MS,胰岛分泌功能较 T2DM 差,在未完胰岛自身抗体检测的前提下,此类患者的分型及治疗存在一定困难。LADA 是一类成年起病且进展相对缓慢的自身免疫糖尿病,在与 T2DM 相似的临床表现之下,有着类似经典 T1DM 自身免疫破坏所致的胰岛功能持续减退^[8]。有遗传学研究将 LADA 描述为经典 T1DM 与 T2DM 两种疾病的交叉点^[9]。探索对 LADA 和经典 T1DM、LADA 和 T2DM 有鉴别意义的指标具有重要的临床意义。

C 肽和胰岛素由胰岛 β 细胞等分子分泌,二者均能反应胰岛 β 细胞功能,而且 C 肽具有半衰期较长,不受外源性胰岛素和胰岛素抗体干扰等优势。李霞等^[7]以 FCP 和 FPG 为自变量得到改良的 HOMA 公式计算 HOMA-IR(CP)、HOMA-β(CP),该公式评价了使用过外源性胰岛素的经典 T1DM 和 LADA 患者的 HOMA-IR(CP)、HOMA-β(CP),结果显示,经典 T1DM 患者的胰岛素抵抗和胰岛功能指数均低于 LADA 患者。本研究以 FPG 和 FCP 代入 HOMA(CP)公式发现,T2DM 组 HOMA-IR(CP)、HOMA-β(CP)大于经典 T1DM 组和 LADA 组($P<0.05$),而 LADA 组虽大于经典 T1DM 组,但差异无统计学意义($P>0.05$),这可能与 LADA 组和经典 T1DM 组样本量小且研究对象诊断糖尿病的年龄较小有关。以往的研究表明,LADA 同时具有 T1DM 和 T2DM 的特征,可以理解为 LADA 是这两种类型糖尿病之间的连接^[10-12]。FOURLANOS 等^[13]根据稳态模型评估证实,LADA 患者确实存在胰岛素抵抗。CARLSSON 等^[14]研究发现,LADA 患者的胰岛素分泌能力弱于 T2DM 患者,而 LADA 与 T2DM 患者胰岛素敏感性均受损,且二者之间并无明显差异。说明

LADA 是兼有胰岛 β 细胞功能缺陷与胰岛素抵抗特征的一种疾病。

本研究用 ROC 曲线评价 FCP、2 h CP 等指标对 3 组糖尿病患者的鉴别能力,当 $FCP<0.425\text{ ng/mL}$, $2\text{ h CP}<0.850\text{ ng/mL}$ 时,诊断考虑经典 T1DM;当 $FCP\ 0.425\sim0.925\text{ ng/mL}$, $2\text{ h CP}\ 0.850\sim2.645\text{ ng/mL}$ 时,诊断考虑 LADA;当 $FCP>0.925\text{ ng/mL}$, $2\text{ h CP}>2.645\text{ ng/mL}$ 时,诊断考虑 T2DM。国内一样本量较大的研究发现,89.5% 的 T1DM 患者在初诊时峰值 C 肽仍大于或等于 0.6 ng/mL ,在初诊年龄大于 18 岁的患者中这一比例更是高达 98.4%^[15]。美国糖尿病协会的研究表明,33% 未成年起病及 48% 成年起病的 T1DM 患者在确诊 1~5 年后峰值 C 肽仍大于或等于 0.6 ng/mL ^[16]。

C 反应蛋白(CRP)为非特异性炎症标志物之一,可以较好地反映人体内亚临床低度炎症^[17],采用超敏法可检测低水平的 CRP。大量研究支持慢性低度炎症在 T2DM 发生、发展中起重要作用,炎症也会引起胰岛素抵抗^[18-19],hs-CRP 是 T2DM 发生的独立危险因素^[20]。本研究中 T2DM 患者 hs-CRP 水平较 T1DM 和 LADA 患者明显升高,而 T1DM 和 LADA 患者无明显差异,hs-CRP 对 LADA 和 T2DM 的鉴别诊断具有一定意义,诊断切点为 0.505 mg/L ,灵敏度和特异度分别为 87.4%、58.8%,AUC 值为 0.756,高于切点提示为 T2DM,低于切点提示为 LADA。国内有研究认为,hs-CRP 对 MS 的诊断有一定意义,hs-CRP 诊断 MS 的切点为 0.56 mg/L ,灵敏度为 71.6%,特异度为 60.0%,AUC 值为 0.78^[21],与本研究结果类似。

本研究对 3 组糖尿病患者的临床指标与 hs-CRP 的相关性分析得出,hs-CRP 水平与 TG 水平、腰围、臀围、腰臀比、BMI、HOMA-IR(CP)均呈正相关,与 HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$)。CASTELBLANCO 等^[22]研究提示,hs-CRP 水平与 BMI、腰臀比、TG、HbA1c 水平呈正相关,与 HDL-C 水平呈负相关,且 hs-CRP 水平在 T2DM 患者中显著升高,LADA 患者 hs-CRP 水平低于典型成人型 T1DM 患者,并且远低于 T2DM 患者,这与本研究结果有相似的部分。而本研究结果显示,hs-CRP 水平与 HbA1c 水平无明显相关性,且 T1DM 与 LADA 患者 hs-CRP 水平无明显差异,可能归因于中国 LADA 和 T1DM 患者与其他种族患者相比体型更瘦,且本研究收集患者诊断年龄小于 40 岁,LADA 组的发病年龄更为年轻,胰岛自身抗体滴度及炎症因子也更接近经典 T1DM 组。

本研究也验证了 3 种类型糖尿病的典型特征:经典 T1DM 患者发病年龄普遍小于 T2DM 和 LADA 患者;与经典 T1DM 和 LADA 患者相比,T2DM 患者 BMI、MS、糖尿病家族史比例高,出现酮症酸中毒的比例低,出现“三多一少”典型糖尿病症状的概率低。

糖尿病的发病机制仍在探索研究中,受环境和遗传等因素影响,不同类型糖尿病的发病机制及治疗也有所不同。研究表明,遗传因素对早发 T2DM 发病的影响较为突出。本研究显示,在 283 例 T2DM 患者中有 132 例存在糖尿病家族史,占 46.6%,远高于 T1DM (29.2%) 和 LADA (30.0%) 患者。从疾病预防角度,若家族中有糖尿病患者,应从小培养良好的生活习惯,避免超重、肥胖,积极参加体检,注重对糖尿病的预防,尽早发现、及时治疗。对于体型非肥胖、胰岛素抵抗不明显、无明显家族史、不合并血脂代谢紊乱的年轻糖尿病患者,应高度怀疑 LADA 的可能性,尽早地将 LADA 从早发糖尿病中识别,以便提供个体化治疗方案,应用胰岛素治疗保护其胰岛功能,且尽量少用磺胺类促泌剂等。对于 T2DM 患者,需减重并给予药物增敏,降低胰岛素抵抗。

本研究尚存在一些不足之处,本研究仅回顾性观察了住院早发糖尿病患者的胰岛功能,仍需加大样本量,包括纳入门诊早发糖尿病患者,而且胰岛功能损伤是一个动态的过程,可对患者进行随访,动态评估经典 T1DM、LADA、T2DM 患者病程中胰岛功能的变化。对于 T2DM 患者,炎症因子水平升高与肥胖、血脂高、胰岛素抵抗,何为因何为果仍需要探讨,治疗上降低炎症因子能否改善胰岛素抵抗,更好地控制血糖需进一步研究。

参考文献

- [1] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势[J]. 中国科学(生命科学), 2018, 48(8): 812-819.
- [2] ZHOU Z G, XIANG Y F, 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[J]. *Diabetes*, 2013, 62(2): 543-550.
- [3] LAUGESEN E, ØSTERGAARD J A, LESLIE R D G, et al. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(7): 843-852.
- [4] HERNÁNDEZ M, MAURICIO D. Latent autoimmune diabetes in adults: are we paying sufficient attention? [J]. *Endocrinol Nutr*, 2015, 62(1): 1-3.
- [5] SONG S H, HARDISTY C A. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years—clinical observation from a secondary care cohort[J]. *QJM*, 2009, 102(11): 799-806.
- [6] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [7] 李霞, 周智广, 卞海英, 等. 用空腹 C 肽代替胰岛素改良 Homa 公式评价胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能[J]. 中南大学学报(医学版), 2004, 29(4): 419-423.
- [8] 彭亚妮, 李霞, 周智广. 我国成人隐匿性自身免疫性糖尿病的发病与流行[J]. 中国科学(生命科学), 2018, 48(8): 847-854.
- [9] TUOMI T, CARLSSON A, LI H Y, et al. Clinical and genetic characteristics of type 2 diabetes with and without GAD antibodies[J]. *Diabetes*, 1999, 48(1): 150-157.
- [10] GROOP L, TUOMI T, ROWLEY M, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA)—more than a name[J]. *Diabetologia*, 2006, 49(9): 1996-1998.
- [11] GALE E A M. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(11): 2195-2199.
- [12] APPEL S J, WADAS T M, ROSENTHAL R S, et al. Latent autoimmune diabetes of adulthood (LADA): An often misdiagnosed type of diabetes mellitus[J]. *J Am Acad Nurse Pract*, 2009, 21(3): 156-159.
- [13] FOURLANOS S, DOTTA F, GREENBAUM C J, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent[J]. *Diabetologia*, 2005, 48(11): 2206-2212.
- [14] CARLSSON Å, SUNDKVIST G, GROOP L, et al. Insulin and glucagon secretion in patients with slowly progressing autoimmune diabetes (LADA)[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(1): 76-80.
- [15] 王悦舒, 王星, 王静, 等. 新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能及其影响因素的临床研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2017, 37(5): 597-600.
- [16] PALMER JERRY P, ALEXANDER FLEMING G, GREENBAUM CARLA J, et al. C-peptide is the appropriate outcome measure for type 1 diabetes clinical trials to preserve beta-cell function: report of an ADA workshop, 21-22 October 2001 [J]. *Diabetes*, 2004, 53(1): 250-264.
- [17] 张黎明, 高凌. 炎症细胞因子在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展[J]. 重庆医学, 2016, 45(8): 1113-1116.
- [18] HU F B, MEIGS J B, LI T Y, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women[J]. *Diabetes*, 2004, 53(3): 693-700.

- resection of prostate; a randomized trial with 72-month follow-up [J]. *J Endourol*, 2018, 32 (2):139-143.
- [10] 杜传军,白福鼎,陈继民,等. 前列腺钬激光剝出术与电切术安全性及疗效比较[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2004, 25(9):627-630.
- [11] BHANDARKAR A, PANDYA S. POD-04. 01 Comparing holmium laser enucleation of prostate (HoLEP) with bipolar transurethral resection of prostate; a prospective randomized controlled trial[J]. *Urology*, 2011, 78(3):S12.
- [12] CHOI S, CHUNG J. 2 165 comparison of clinical results between bipolar TURP and holmium laser enucleation of prostate (HoLEP) based on the initial experience in patients with obstructive BPH[J]. *J Urol*, 2012, 187(4):e873-873.
- [13] CHEN Y B, CHEN Q, WANG Z, et al. A Prospective, randomized clinical trial comparing plasmakinetic resection of the prostate with holmium laser enucleation of the prostate based on a 2-year followup[J]. *J Urol*, 2013, 189(1): 217-222.
- [14] TOOHER R, SUTHERLAND P, COSTELLO A, et al. A systematic review of holmium laser prostatectomy for benign prostatic hyperplasia [J]. *J Urol*, 2004, 171(5):1773-1781.
- [15] BAE J, CHOO M, PARK J H, et al. Holmium laser enucleation of prostate for benign prostatic hyperplasia; seoul national university hospital experience [J]. *Int Neurourol J*, 2011, 15 (1):29-34.
- [16] PLACER J, GELABERT-MAS A, VALLMANYA F, et al. Holmium laser enucleation of prostate; outcome and complications of self-taught learning curve[J]. *Urology*, 2009, 73(5):1042-1048.
- [17] ALKAN I, OZVERI H, AKIN Y, et al. Holmium laser enucleation of the prostate; surgical, functional, and quality-of-life outcomes upon extended follow-up[J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 42(2):293-301.
- [18] 刘齐贵,李新,麻伟青,等. 经尿道钬激光前列腺剝除术治疗症状性前列腺增生症 3 162 例分析 [J]. *中华外科杂志*, 2013, 51(2):123-126.
- [19] MAGISTRO G, WESTHOFEN T, STIEF C G, et al. A matched-pair analysis of patients with medium-sized prostates (50 cc) treated for male LUTS with HoLEP or TURP [J/OL]. *Low Urin Tract Symptoms*. (2019-10-01) [2019-10-20]. <https://doi.org/10.1111/luts.12290>.
- [20] ELKOUSHY M A, ELSHAL A M, ELHILALI M M. Reoperation after holmium laser enucleation of the prostate for management of benign prostatic hyperplasia: assessment of risk factors with time to event analysis [J]. *J Endourol*, 2015, 29(7):797-804.
- [21] GILLING P J, WILSON L C, KING C J, et al. Long-term results of a randomized trial comparing holmium laser enucleation of the prostate and transurethral resection of the prostate; results at 7 years[J]. *BJU Int*, 2012, 109(3):408-411.
- (收稿日期:2019-12-28 修回日期:2020-02-22)
- (上接第 2120 页)
- [19] SPRANGER J, KROKE A, MÖHLIG M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes; results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3):812-817.
- [20] WON K B, HUR S H, CHO Y K, et al. Comparison of 2-year mortality according to obesity in stabilized patients with type 2 diabetes mellitus after acute myocardial infarction; results from the DIAMOND prospective cohort registry[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14:141.
- [21] 陈吉,鹿斌,朱小明,等. 2 型糖尿病患者代谢性炎症综合征与高敏 C 反应蛋白的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(7):577-580.
- [22] CASTELBLANCO E, HERNANDEZ M, CASTELBLANCO A, et al. Low-grade inflammatory marker profile may help to differentiate patients with LADA, classic adult-onset type 1 diabetes, and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(4):862-868.
- (收稿日期:2019-12-24 修回日期:2020-02-28)