

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

王悦舒, 王星, 王静, 秦瑶, 顾榕, 杨涛, 张梅*

(南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能水平及其影响因素。方法:选取 2010 年 1 月—2015 年 12 月在南京医科大学第一附属医院内分泌科住院治疗的新诊断 1 型糖尿病患者 105 例, 测糖化血红蛋白、胰岛自身抗体及 HLA-A 和-DR 位点, 控制血糖 <10 mmol/L 后行混合餐试验, 测血糖、胰岛素及 C 肽, 计算峰值 C 肽 ≥ 0.2 nmol/L 的比例, 并采用 Logistic 回归分析影响新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能的因素。结果:89.5% 的患者初诊时峰值 C 肽 ≥ 0.2 nmol/L。初诊年龄 ≤ 18 岁 (OR=0.08, 95%CI:0.01~0.90), 酮症或酮症酸中毒起病 (OR=0.08, 95%CI:0.01~0.83), 携带高危 HLA-A-DRB1 基因单倍型 (OR=0.07, 95% CI: 0.01~0.61), 胰岛自身抗体阳性数 >2 (OR=0.10, 95%CI:0.01~0.87) 者峰值 C 肽 ≥ 0.2 nmol/L 率更低。结论:1 型糖尿病患者初诊时仍有部分胰岛功能。因此, 胰岛功能不能作为鉴别诊断 1 型或 2 型糖尿病的唯一依据。新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能与初诊年龄、酮症或酮症酸中毒起病、HLA-A-DRB1 基因单倍型及胰岛自身抗体有关。

[关键词] 1 型糖尿病; 胰岛功能

[中图分类号] R587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)05-0597-04

doi:10.7655/NYDXBNS20170516

Evaluation and correlates of β -cell function in patients with newly-onset type 1 diabetes mellitus

Wang Yueshu, Wang Xing, Wang Jing, Qin Yao, Gu Yong, Yang Tao, Zhang Mei*

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:** To describe the levels of residual β -cell function in patients with newly-onset type 1 diabetes mellitus, and investigate factors that may be related. **Methods:** Data obtained from 105 newly-onset hospitalized type 1 diabetes mellitus patients in the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from 2010 to 2015. Hemoglobin A1c, islet autoantibodies and HLA-A-DR haplotypes were tested. Mixed-meal tolerance test was carried out until the fasting blood glucose was lower than 10 mmol/L; blood glucose, insulin and C-peptide were measured during the test. The rates of peak C-peptide ≥ 0.2 nmol/L were calculated and logistic regression analyses were performed to explore the influence factors. **Results:** Eighty-nine point five percent of patients had peak C-peptide ≥ 0.2 nmol/L. Logistic regression analyses suggested that factors including age of onset ≤ 18 (OR 0.08, 95% CI 0.01~0.90), diabetic ketosis or ketoacidosis onset (OR 0.08, 95% CI 0.01~0.83), High-risk HLA-A-DRB1 haplotypes (OR 0.07, 95% CI 0.01~0.61), counts of islet autoantibodies >2 (OR 0.10, 95% CI 0.01~0.87) were related to lower rates of peak C-peptide ≥ 0.2 nmol/L. **Conclusion:** We found that residual β -cell function exists in patients with newly-onset type 1 diabetes mellitus. These data reinforce the inadvisability of using C-peptide alone to differentiate between type 1 diabetes mellitus and other forms of diabetes. We also found that age of onset, diabetic ketosis or ketoacidosis onset, HLA-A-DRB1 haplotypes and islet autoantibodies were associated with β -cell function in patients with newly-onset type 1 diabetes mellitus.

[Key words] type 1 diabetes mellitus; β -cell function

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(05):597-600]

[基金项目] 国家自然科学基金(81070622, 81370939, 81670756, 81530026); 江苏省“333 高层次人才培养工程”(2016-7)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhangmei@njmu.edu.cn

1 型糖尿病是一种免疫介导的针对胰岛 β 细胞的自身免疫性疾病,以胰岛素绝对缺乏为特征^[1]。然而近年多项研究表明 1 型糖尿病患者胰岛功能较预期更好。Ludvigsson 等^[2]报道了新诊断 1 型糖尿病患者的胰岛功能水平,发现超半数的患者在诊断时仍有较高的胰岛素分泌水平。了解 1 型糖尿病患者自然病程中的胰岛功能水平将为全面深入地了解 1 型糖尿病发病机制及特点,选择合适的免疫治疗时机和临床试验终点以及合理地预测治疗疗效提供重要的依据^[3]。本研究通过回顾性调查分析新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能及其相关影响因素。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2010 年 1 月—2015 年 12 月在南京医科大学第一附属医院内分泌科住院治疗的 1 型糖尿病患者。糖尿病诊断参照美国糖尿病协会标准^[4]。符合以下 1 项及以上标准者可诊断为 1 型糖尿病:①初诊年龄 <10 岁;②1 个及以上胰岛自身抗体阳性(其中首次使用胰岛素治疗 10 d 内测得胰岛素自身抗体阳性有意义);③符合下列 2 个及以上标准:初诊年龄 <40 岁、初诊时根据体重指数(BMI)诊断为非肥胖、病程中有酮症酸中毒史、病程中血浆 C 肽不足 0.8 ng/mL 、一级亲属(父母、兄弟姐妹或子女)1 型糖尿病史^[5-6]。本研究纳入标准为:①病程 <1 年者;②完成糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、胰岛自身抗体(包括胰岛细胞抗体、胰岛素自身抗体、谷氨酸脱羧酶抗体及抗酪氨酸磷酸酶抗体)及人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-A 和 -DR 位点检测,并行完整混合餐试验(Mixed-meal tolerance test, MMTT)试验者;③使用胰岛素治疗者。本研究排除标准为:①妊娠妇女;②恶性肿瘤病史者;③任何心、肝、肾功能不全病史者。

1.2 方法

患者试验前禁食 8~14 h,于试验当日清晨 6 时停胰岛素治疗,测毛细血管血糖 $<10 \text{ mmol/L}$ 时开始试验。于安静状态下抽取静脉血,使用罗氏全自动生化分析仪检测血糖,化学发光法检测胰岛素及 C 肽,色谱法定量检测糖化血红蛋白,间接免疫荧光法检测胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA),酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)、抗谷氨酸脱羧酶抗体(anti-glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)及抗酪氨酸磷

酸酶抗体(anti-protein tyrosine phosphatase antibody, IA2A),全血基因组脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)提取试剂盒(美国 Life Technologies 公司)提取 DNA 后采用多聚酶链反应序列特异性寡聚核苷酸探针(polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide probes, PCR-SSOP)反向杂交技术对 HLA 进行基因分型。空腹抽血后根据不同年龄及体重给予含 40%碳水化合物、40%脂肪及 20% 蛋白,总热量 $6\ 270 \text{ kJ}$ 的混合餐(15 min 内吃完),餐后 30、60、120、180 min 分别测血糖、胰岛素及 C 肽,由此计算出血清 C 肽的峰值及 120 min C 肽曲线下面积(梯形法)。

1.3. 统计学方法

应用 Epidata 3.1 建立数据库。采用 SPSS21.0 软件进行数据分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用率或构成比表示。使用两样本独立 t 检验比较成年与未成年起病新诊断 1 型糖尿病患者峰值 C 肽的水平。使用单因素 Logistic 回归筛选影响胰岛功能的因素进行多因素 Logistic 回归分析,得到胰岛功能相关指标及其影响程度。统计检验均采用双侧检验, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新诊断 1 型糖尿病患者的基线特征

研究共纳入 105 例新诊断 1 型糖尿病患者,男 59 例(56.2%),女 46 例(43.8%);初诊年龄为(19.3 ± 9.7)岁,体重指数(body mass index, BMI)为(19.28 ± 3.36) kg/m^2 ,糖化血红蛋白值为(11.16 ± 3.32)%。其中,26 例(24.9%)携带高危 HLA-A-DRB1 单倍型,86 例(81.9%)胰岛自身抗体阳性,15 例(14.3%)合并其他自身免疫性疾病,42(40.0%)例以酮症或酮症酸中毒起病。

2.2 新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能与初诊年龄有关

新诊断 1 型糖尿病患者平均空腹 C 肽值为(0.24 ± 0.17) nmol/L ,MMTT 结果示平均峰值 C 肽为(0.69 ± 0.44) nmol/L ,C 肽曲线下面积均值为(0.92 ± 0.62) pmol/mL 。94 例(89.5%)的患者初诊时峰值 C 肽 $\geq 0.2 \text{ nmol/L}$,初诊年龄 ≤ 18 岁的患者峰值 C 肽 $\geq 0.2 \text{ nmol/L}$ 的比例(77.3%)小于初诊年龄 >18 岁者(98.4%),单因素 Logistic 回归显示初诊年龄与峰值 C 肽 $\geq 0.2 \text{ nmol/L}$ 有关,结果具有显著统计学意义($P=0.007$,表 1)。成年起病 1 型糖尿病患者峰值 C 肽的水平[(0.58 ± 0.43) nmol/L]高于未成年起病者

[(0.76±0.44) nmol/L], 结果具有统计学意义 ($P=0.028$)。

2.3. 新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能的影响因素

在对 105 例新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能的单因素 Logistic 回归分析中(表 1),除初诊年龄外以下因素与更低的峰值 C 肽 ≥ 0.2 nmol/L 比例有关:携带高危 HLA-A-DRB1 基因单倍型 (OR=0.09,95%CI:0.02~0.37, $P=0.001$),胰岛自身抗体阳性数 >2 (OR=0.18,95%CI:0.05~0.65, $P=0.009$),酮症或酮症酸中毒起病 (OR=0.05,95%CI:0.01~0.42, $P=0.006$)。

多因素 Logistic 回归分析中显示,初诊年龄、是否酮症起病、HLA-A-DRB1 基因单倍型及胰岛自身抗体均与新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能有关。相比初诊年龄 >18 岁的 1 型糖尿病患者,初诊年龄 ≤ 18 岁者峰值 C 肽 ≥ 0.2 nmol/L 率更低 (OR=0.08,95%CI:0.01~0.90, $P<0.05$)。酮症或酮症酸中毒起病者相比非酮症起病患者 (OR=0.08,95%CI:0.01~0.83, $P<0.05$),携带高危 HLA-A-DRB1 基因单倍型者相比非携带者 (OR=0.07,95%CI:0.01~0.61, $P<0.05$),胰岛自身抗体阳性数 >2 者相比 ≤ 2 者 (OR=0.10,95%CI:0.01~0.87, $P<0.05$)峰值 C 肽 ≥ 0.2 nmol/L 率更低。

3 讨 论

美国糖尿病协会形容 1 型糖尿病为“胰岛 β 细胞受损,常导致胰岛素绝对缺乏”的疾病^[4]。T 淋巴细胞介导了这一免疫损伤,使得 1 型糖尿病患者胰岛素分泌减少,终身依赖外源性胰岛素的治疗。近来免疫治疗对胰岛功能的保护作用得到了初步证实,可在一定程度上延缓 1 型糖尿病的发病和进展^[7-8]。因此,了解 1 型糖尿病患者自然病程中的胰岛功能,可为全面深入地探讨 1 型糖尿病发病机制及特点,选择合适的免疫治疗时机和临床试验终点以及合理地预测治疗疗效提供重要的依据。本研究是目前国内样本量较大的 1 型糖尿病胰岛功能的观察性研究,通过回顾性评估 105 例新诊断 1 型糖尿病患者的胰岛功能,发现 89.5% 的 1 型糖尿病患者在初诊时峰值 C 肽仍 ≥ 0.2 nmol/L,在初诊年龄 >18 岁的患者中这一比例更高达 98.4%。

1 型糖尿病患者仍有残存胰岛功能的概念并非本研究首次提出。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 1 型糖尿病患者在

表 1 新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能的单因素 Logistic 回归分析

Table 1 The rates and unadjusted ORs of C-peptide ≥ 0.2 nmol/L in patients with newly-onset type 1 diabetes mellitus

	C 肽 ≥ 0.2 nmol/L 例数(%)	OR (95%CI)	P 值
初诊年龄(岁)			
>18	60(98.40)	1.00	
≤ 18	34(77.30)	0.06(0.01~0.46)	0.007
性别			
男	51(86.40)	1.00	
女	43(93.50)	2.25(0.56~9.00)	0.252
BMI(kg/m ²)			
>19	50(94.30)	1.00	
≤ 19	44(84.60)	0.33(0.08~1.32)	0.120
高危 HLA-A-DRB1 单倍型			
N=0	76(96.20)	1.00	
N ≥ 1	18(69.20)	0.09(0.02~0.37)	0.001
胰岛自身抗体数			
N ≤ 2	72(94.70)	1.00	
N >2	22(75.90)	0.18(0.05~0.65)	0.009
合并其他自身免疫型 疾病			
否	80(88.90)	1.00	
是	14(93.30)	1.75(0.21~14.76)	0.607
酮症或酮症酸中毒起病			
否	62(98.40)	1.00	
是	32(76.20)	0.05(0.01~0.42)	0.006
糖化血红蛋白(%)			
≤ 11	44(89.80)	1.00	
>11	50(89.30)	0.95(0.27~3.32)	0.932

诊断 1~5 年后峰值 C 肽仍 ≥ 0.2 nmol/L^[9]。Joslin 等^[10]的研究发现超长病程(病程超过 50 年)的患者仍残留部分胰岛功能。一项美国大型横断面研究纳入近千名病程 3~81 年的 1 型糖尿病患者,发现大约 40% 的患者仍有残余胰岛功能^[11]。然而以上研究均针对高加索人群。本研究评估了我国新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能的水平,并发现其优于高加索人群。先前国外研究表明 56% 的儿童或青少年起病新诊断 1 型糖尿病患者峰值 C 肽 ≥ 0.2 nmol/L^[2],而在本研究中未成年起病新诊断 1 型糖尿病患者峰值 C 肽 ≥ 0.2 nmol/L 的比例为 77.3%。

本研究还发现新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功

是由于新诊断 1 型糖尿病患者普遍血糖偏高,在解除糖毒性作用后胰岛功能有所恢复,然而糖化血红蛋白反应的是近 3 个月血糖控制的平均水平,尚未作出相应改变。

本研究尚存在一些不足之处。首先,由于横断面回顾性研究的局限性,仅观察了 1 型糖尿病患者初诊时的胰岛功能。然而胰岛功能的损伤是一个动态的过程,本研究将对这些初诊患者进行随访,动态评估 1 型糖尿病患者自然病程中胰岛功能的变化。此外,有研究表明 1 型糖尿病患者胰岛功能和 HLA-DR-DQ 单倍型、非 HLA 基因(胰岛素基因、PTPN-22 等)及细胞因子 IL-1ra 等有关^[13-15],在此后的随访观察研究中将完善这些指标的检测。

综上所述,新诊断 1 型糖尿病患者仍有部分胰岛功能。因此,胰岛功能不能作为鉴别诊断 1 型或 2 型糖尿病的唯一依据。成年、非酮症起病,不携带高危 HLA-A-DRB1 单倍型基因及胰岛自身抗体阳性数≤2 的新诊断 1 型糖尿病患者胰岛功能更好。本研究为全面深入地探讨 1 型糖尿病发病机制及特点,选择合适的免疫治疗时机和临床试验终点以及合理地预测治疗疗效提供了重要的依据。

[参考文献]

[1] Morran M P, Vonberg A, Khadra A, et al. Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2015, 42(1):42-60

[2] Ludvigsson J, Carlsson A, Forsander G, et al. C-peptide in the classification of diabetes in children and adolescents[J]. *Pediatric Diabetes*, 2012, 13(1): 45-50

[3] Palmer JP. C-peptide in the natural history of type 1 diabetes[J]. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2009, 25(4): 325-328

[4] American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (Suppl 1):S14-80

[5] Liu J, Bian L, Ji L, et al. The heterogeneity of islet autoantibodies and the progression of islet failure in type 1 diabetic patients[J]. *Science China Life Sciences*, 2016, 59

(9): 930-939

[6] Beck R W, Tamborlane W V, Bergenstal R M, et al. The T1D Exchange clinic registry[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2012, 97(12): 4383-4389

[7] Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Bundy B, et al. B-lymphocyte depletion with rituximab and beta-cell function: two-year results[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2): 453-459

[8] Ludvigsson J. Therapies to preserve beta-cell function in type 1 diabetes[J]. *Drugs*, 2016, 76(2): 169-185

[9] Palmer JP, Fleming GA, Greenbaum CJ, 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

[10] Keenan HA, Sun JK, Levine J, et al. Residual insulin production and pancreatic β -cell turnover after 50 years of diabetes: Joslin Medalist Study[J]. *Diabetes*, 2010, 59 (11): 2846-2853

[11] Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, et al. Prevalence of detectable C-Peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(3): 476-481

[12] Steffes MW, Sibley S, Jackson M, et al. Beta-cell function and the development of diabetes-related complications in the diabetes control and complications trial[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 832-836

[13] Petrone A, Galgani A, Spoletini M, et al. Residual insulin secretion at diagnosis of type 1 diabetes is independently associated with both, age of onset and HLA genotype[J]. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 2005, 21(3): 271-275

[14] Lempainen J, Laine A P, Hammias A, et al. Non-HLA gene effects on the disease process of type 1 diabetes: From HLA susceptibility to overt disease[J]. *Journal of autoimmunity*, 2015, 61(1):45-53

[15] Pflieger C, Mortensen H B, Hansen L, et al. Association of IL-1ra and adiponectin with C-peptide and remission in patients with type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2008, 57(4): 929-937

[收稿日期] 2017-03-13

