

· 论著 ·

《糖尿病分型诊断中国专家共识》在糖尿病分型诊断中的临床实践应用

杨舒婷¹ 邓超¹ 何斌斌¹ 陈砾² 李霞¹ 周智广¹

¹中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 国家代谢性疾病临床医学研究中心 糖尿病免疫学教育部重点实验室,长沙 410011;²中南大学湘雅二医院信息科,长沙 410011

通信作者:李霞,Email: lixia@csu.edu.cn

【摘要】 目的 以2022年发布的《糖尿病分型诊断中国专家共识》(以下简称共识)为依据,评估新发糖尿病患者分型诊断情况及共识推荐的分型诊断路径的应用情况。**方法** 回顾性病例系列研究。收集2018年1月1日至2021年12月31日在中南大学湘雅二医院糖尿病专科门诊就诊的新发糖尿病(病程1年内)患者的电子病历资料。以共识为依据,以起病年龄、体重指数(BMI)、是否疑诊1型糖尿病(T1DM)对患者进行分层分析。采用 χ^2 检验比较各分层组间糖尿病患者分型关键指标(C肽、胰岛自身抗体、基因)的检测及其糖尿病分型情况,并评估疑诊T1DM患者的分型诊断情况。通过logistic回归及受试者工作特征曲线下面积(AUC)对共识中所推荐的分型诊断路径进行评价。**结果** 共纳入3 384例新发糖尿病患者,起病年龄为(46.3±13.9)岁,男性占61.0%(2 065/3 384),完成C肽和谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)检测者分别占36.6%(1 238/3 384)和37.5%(1 269/3 384)。以年龄分层时,C肽检测率在各组患者中差异有统计学意义($P<0.001$),但在以BMI分层及是否疑诊T1DM分层时各组间C肽检测率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);而GADA检测率在年轻起病(<30岁)、非肥胖体型($BMI<24\text{ kg/m}^2$)及临床疑诊为T1DM患者中较高(均 $P<0.05$)。依据共识的诊断路径,仅57.4%(1 941/3 384)患者可以明确分型诊断,其余患者需要在完善C肽、胰岛自身抗体、基因检测或C肽随访后才能明确诊断。在具有疑诊T1DM临床特征的患者中,抗体阳性率高于非疑诊T1DM患者[24.5%(154/628)比7.1%(46/646), $P<0.001$]。将共识中疑诊T1DM临床特征作为自变量,抗体阳性作为结局变量纳入logistic回归模型,发现年轻起病、非肥胖起病、酮症起病这3个特征可进入模型,诊断模型的AUC可达0.77(95%CI 0.73~0.81),提示共识中疑诊T1DM临床特征对T1DM患者有较好的临床诊断价值。**结论** 新发糖尿病分型诊断的临床实践与共识的建议流程有较大差距,体现在糖尿病分型诊断相关指标检测比例较低,同时可以明确分型诊断的患者比例较低。应重视共识中提出的分型诊断流程,提高C肽、胰岛自身抗体等糖尿病分型关键指标的临床检测率。此外,共识提出的疑诊T1DM的临床特征有较好的临床应用价值。

【关键词】 糖尿病; C肽; 糖尿病,1型; 胰岛自身抗体; 精准分型

基金项目:湖南省科技创新计划(2020RC4044);国家卫健委临床专科能力建设项目(2022-328)

Application of the Chinese Expert Consensus on Diabetes Classification in clinical practice

Yang Shuting¹, Deng Chao¹, He Binbin¹, Chen Xi², Li Xia¹, Zhou Zhiguang¹

¹Department of Metabolism and Endocrinology, the Second Xiangya Hospital of Central South University, National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education, Changsha 410011, China; ²Department of Information Science, the

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230131-00043

收稿日期 2023-01-31 本文编辑 赵景辉

引用本文:杨舒婷,邓超,何斌斌,等.《糖尿病分型诊断中国专家共识》在糖尿病分型诊断中的临床实践应用[J].中华内科杂志,2023,62(9):1085-1092. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230131-00043.



Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

Corresponding author: Li Xia, Email: lixia@csu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic for classification of newly diagnosed diabetes patients and assess the application of the screening tests recommended by the 2022 Chinese Expert Consensus on Diabetes Classification. **Methods** Retrospective case series study. The data from the electronic medical record system of patients with new-onset diabetes mellitus (within 1 year of disease onset) who attending the Diabetes Specialist Outpatient Clinic at the Second Xiangya Hospital of Central South University from January 1, 2018 to December 31, 2021 were collected for the analysis. Based on the consensus, patients were categorized according their age of onset, body mass index (BMI), and suspicion of type 1 diabetes mellitus (T1DM). The chi-square statistic was used to compare key classifier indicators, including C-peptide, islet autoantibodies, and genetic markers, in the subgroups. The diagnosis in suspected T1DM patients was also evaluated. The screening strategy recommended in the consensus was further assessed using a logistic regression model and the area under the receiver-operating curve (AUC). **Results** A total of 3 384 patients with new-onset diabetes were included. The average age of disease onset was (46.3±13.9) years, and 61.0% (2 065/3 384) of the patients were male. The proportions of patients who completed C-peptide and glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) tests were 36.6% (1 238/3 384) and 37.5% (1 269/3 384), respectively. There were no significant differences in C-peptide test results among the subgroups (all $P>0.05$). In contrast, the GADA detection rate was higher in patients with young age of onset (<30 years old), in those who were non-obese (BMI<24 kg/m²), and in those clinically suspected of T1DM (all $P<0.05$). According to the diagnostic pathway proposed by the consensus, only 57.4% (1 941/3 384) of patients could be subtyped. For a definitive diagnosis, the remaining patients needed completion of C-peptide, islet autoantibody, genetic testing, or follow-up. Furthermore, among patients with clinical features of suspected T1DM, the antibody positivity rate was higher than in non-suspected T1DM patients [24.5% (154/628) vs. 7.1% (46/646), $P<0.001$]. When the clinical features of suspected T1DM defined in the consensus were taken as independent variables and antibody positivity was considered the outcome variable in the logistic regression model, young onset, non-obese onset, and ketosis onset could enter the model. Based on AUC analysis, the accuracy of the diagnostic model was 0.77 (95%CI 0.73–0.81), suggesting that the clinical features of suspected T1DM in the consensus have good clinical diagnostic value for this patient subgroup. **Conclusions** There was a significant discrepancy between the clinical practice of diabetes classification and the process recommended by the consensus, which was specifically reflected in the low proportions of both subtyping indicator testing and definitively subtyped diabetes patients. Attention should be pay to the classification diagnosis process proposed in the consensus and the clinical detection rate of key diabetes subtyping indicators such as C-peptide and islet autoantibodies for diabetes classification should be improved. Noteworthy, the screening strategy for T1DM proposed by the consensus showed good clinical application value.

【Key words】 Diabetes; C-peptide; Diabetes mellitus, type 1; Islet autoantibodies; Precision classification

Fund programs: Hunan Provincial Science and Technology Innovation Program (2020RC4044); National Health Care Commission National Clinical Specialty Capacity Building Project (2022-328)

糖尿病是一种高度异质性的疾病,其精准分型诊断是提高疗效和改善不良结局的重要前提。目前,糖尿病有多种分型诊断建议,包括世界卫生组织(WHO)分型、美国糖尿病协会(ADA)分型、中华医学会糖尿病学分会(CDS)分型等,但均未明确提出临床分型的具体实践路径^[1-3],致使临床操作困难。基于此,中国医师协会内分泌代谢科医师分会2022年发布的《糖尿病分型诊断中国专家共识》(以下简称共识)推荐糖尿病的六类分型新建议,并提出了具体分型诊断流程,旨在更好地指导糖尿病精准分型的临床实践^[4]。本研究通过单中心

2018至2021年的数据,以共识为依据,对分型诊断的临床实践进行回顾性评估,包括患者分型诊断关键指标检测情况,并对共识中疑诊1型糖尿病(T1DM)特征的诊断效果进行评价,探讨其临床实用价值。

对象与方法

一、对象

回顾性病例系列研究。本研究收集中南大学湘雅二医院电子病历系统2018年1月1日至

2021 年 12 月 31 日新发糖尿病(病程 1 年内)患者资料。在电子病历系统中筛选病史记录完整的患者,从中进一步筛选病程 1 年内的新诊糖尿病患者。本研究通过中南大学湘雅二医院伦理委员会审核(批文号:LYF2023107),并根据《赫尔辛基宣言》标准执行,患者豁免签署知情同意书。

二、方法

1. 定义:根据体格检查记录,计算体重指数(BMI)。18 岁以上成人的体重状态根据 BMI 来判断,计算公式为: $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。儿童青少年通过 BMI-Z 分数评估:对于 5 岁以下的学龄前儿童,采用 2006 年 WHO 发布的生长发育标准,在网站 https://cpeg-gcep.shinyapps.io/igrowup_cpeg/ 中计算 Z 分数, $BMI-Z < -2$ 为消瘦, $-2 \leq BMI-Z < 2$ 为正常, $BMI-Z \geq 2$ 为超重;对于 5~18 岁的儿童与青少年,采用 2007 年 WHO 发布生长发育标准,在网站 https://cpeg-gcep.shinyapps.io/who2007_cpeg/ 中计算 Z 分数, $BMI-Z < -2$ 为体重过轻, $-2 \leq BMI-Z < 1$ 为正常, $1 \leq BMI-Z < 2$ 为超重, $BMI-Z \geq 2$ 为肥胖^[5]。

本研究患者胰岛自身抗体均在湘雅二医院胰岛自身抗体国际标准化检测中心检测,包括谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、白酪氨酸磷酸酶抗体(IA2A)、锌转运体 8 自身抗体(ZnT8A)。参考既往研究, GADA 指数 ≥ 0.05 , IA2A ≥ 0.02 , ZnT8A ≥ 0.011 为阳性^[6]。3 个抗体中有 1 个抗体阳性,即记录患者为抗体阳性。

2. 患者分型指标完整度评估:评估患者糖尿病分型诊断核心指标(包括 C 肽、胰岛自身抗体、基因)检测情况。并将患者根据起病年龄、BMI、是否疑诊 T1DM 进行分层分析。根据起病年龄,将患者分为 <20 岁、 $20 \sim <30$ 岁、 $30 \sim <60$ 岁、 ≥ 60 岁,4 个组;根据 BMI,将患者分为 $BMI < 22 \text{ kg/m}^2$ 或 $BMI-Z < -2$ 、 $22 \leq BMI < 24 \text{ kg/m}^2$ 或 $-2 \leq BMI-Z < 1$ 、 $24 \leq BMI < 28 \text{ kg/m}^2$ 或 $1 \leq BMI-Z < 2$ 、 $BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$ 或 $BMI-Z \geq 2$,4 个组。根据共识中推荐的疑诊 T1DM 临床特征,将患者分为疑诊与非疑诊 T1DM,2 个组,并根据患者所具有的单个特征进行亚组分析。共识推荐的疑诊 T1DM 临床特征包括:(1)起病年龄 <20 岁;(2)以酮症或酮症酸中毒起病;(3)非肥胖起病(本研究将其定义为 $BMI < 22 \text{ kg/m}^2$ 或 $BMI-Z < -2$);(4)起病时三多一少症状明显;(5)起病后依赖胰岛素治疗超过半年^[4]。

3. 糖尿病分型诊断标准:根据共识分型诊断流程进行糖尿病分型诊断。首先,根据患者病史特征

诊断妊娠糖尿病、继发性糖尿病、暴发性 T1DM 及新生儿糖尿病。其次,根据胰岛自身抗体和单基因糖尿病相关基因检测结果,将抗体阳性者诊断为自身免疫性 T1DM,将全外显子检测结果阳性患者诊断为单基因糖尿病。具有疑诊 T1DM 特征,但抗体与基因检测结果均为阴性,且刺激后 C 肽 $< 200 \text{ pmol/L}$ 的患者,诊断为特发 T1DM。不具有疑诊 T1DM 与单基因糖尿病特征者,诊断为 2 型糖尿病(T2DM)。具有疑诊 T1DM 或疑诊单基因糖尿病特征,但尚未完善胰岛自身抗体、基因、C 肽检测,或抗体与基因检测结果均为阴性但刺激后 C 肽高于 200 pmol/L ,暂时不能明确诊断者,诊断为糖尿病分型待定。具有单基因糖尿病的可疑特征,但基因检测结果为意义未明的突变者,诊断为未定型糖尿病^[4]。

4. 疑诊 T1DM 的临床特征的评估:根据共识中所推荐疑诊 T1DM 特征,对疑诊与非疑诊 T1DM 人群中胰岛自身抗体阳性结果进行比较;同时,对胰岛自身抗体检测结果为阳性的患者临床特征进行分析(包括起病年龄、BMI、空腹 C 肽),评估其与共识推荐疑诊 T1DM 特征的一致性。

三、统计学处理

采用 SPSS 26 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;分类变量采用例数和百分率表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。采用单因素与多因素 logistic 回归方法分析胰岛自身抗体阳性相关因素,通过比值比(OR)和 95% 置信区间(95%CI)反映相关因素的影响。通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线,利用曲线下面积(AUC)来评估模型的准确性,检验水准取 $\alpha = 0.05$ 。所有的分析均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、新发糖尿病患者纳入流程

2018 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日糖尿病专科门诊电子病历共 74 674 条记录,排除病史缺失患者 58 017 例,病程 1 年以上 11 430 例,重复数据 1 052 例,非糖尿病患者 791 例(包括糖尿病前期患者与疑诊糖尿病患者),共纳入患者 3 384 例。纳入患者的起病年龄为 (46.3 ± 13.9) 岁,其中男性

2 065 例,占 61.0%。

二、分型诊断核心指标的检测情况

3 384 例新发糖尿病患者中 C 肽、GADA、3 个胰岛自身抗体、基因检测的比例分别为 36.6% (1 238 例), 37.5% (1 269 例), 21.6% (731 例) 及 0.8% (26 例)。

C 肽的检测率整体较低,在 30~<60 岁组患者中检测比例稍高(38.9%),在不同 BMI 分组中检测比例差异无统计学意义($P=0.486$),在疑诊与非疑诊 T1DM 组患者中检测比例差异也无统计学意义($P=0.275$)(表 1),提示在临床实践中,C 肽作为分型诊断指标的价值未被重视。

GADA 在 <20 岁 (64.6%)、消瘦起病者 (43.6%),以及具备疑诊 T1DM 特征的患者中的检测比例(45.8%)较高(均 $P<0.001$);在非疑诊 T1DM 患者中 GADA 的检测率为 31.9%。在具有疑诊 T1DM 特征患者中,以年轻起病为特点的患者 GADA 检测比例较高(65.9%),而以三多一少症状明显为特点的患者检测比例较低(27.0%)。3 个胰岛自身抗体检测情况分布与 GADA 检测情况相似,在年轻起病、消瘦起病、疑诊 T1DM 患者中比例更高(均 $P<0.001$)(表 1)。

根据共识,起病年龄 <20 岁,或起病年龄在 20~<30 岁且非肥胖起病者疑诊单基因糖尿病,需要进行基因筛查。在所纳入患者中,共 226 例患者具有疑诊单基因糖尿病特征,但其基因检测比例仅

有 5.7%(13/226)。在年轻起病(7.5%、6.5%)及年轻且非肥胖患者(13.0%)中基因检测比例较高($P<0.001$),在其他分组患者中检测比例均较低(表 1)。

三、患者分型情况

根据共识确定的分型路径,42.6% (1 443/3 384) 患者因未能完善检查而判定为分型待定,57.4%(1 941/3 384) 的患者可以明确分型。具体分型的比例:6.9% (233/3 384) 为 T1DM [其中 5.9% (199/3 384) 为自身免疫性 T1DM、0.7% (24/3 384) 为特发性 T1DM、0.3% (10/3 384) 为暴发性 T1DM], 0.6% (19/3 384) 为单基因糖尿病,1.2% (41/3 384) 为妊娠糖尿病,0.1% (2/3 384) 为继发性糖尿病,48.6%(1 646/3 384) 为 T2DM,未发现未定型糖尿病患者。针对 1 443 例分型待定患者进行的分析显示,62.5%(902/1 443) 的患者需要进一步完善 C 肽检测,64.1%(925/1 443) 的患者需要完善 GADA 检测,22.4%(323/1 443) 的患者需要完善 3 个胰岛素自身抗体检测,9.3% (134/1 443) 的患者需要完善基因检测,6.7% (97/1 443) 的患者需要完善 C 肽随访才能明确其分型诊断。

四、疑诊 T1DM 患者与胰岛自身抗体检测情况

共识中确定了疑诊 T1DM 的人群特征,建议对这部分患者进行胰岛自身抗体筛查。对纳入对象中行胰岛自身抗体检测的患者进行分析,结果显示疑诊 T1DM 患者的抗体阳性率显著高于非疑诊 T1DM 患者 [24.5% (154/628) 比 7.1% (46/646); $\chi^2=$

表 1 共识推荐的糖尿病分型诊断核心指标在 3 384 例新发糖尿病患者中的检测分布[例(%)]

核心指标	起病年龄分层				χ^2 值	P值	BMI 分层				χ^2 值	P值
	<20岁 (n=146)	20~<30岁 (n=314)	30~<60岁 (n=2 407)	≥60岁 (n=517)			BMI<22 kg/m ² 或 BMI-Z<-2 (n=795)	22≤BMI< 24 kg/m ² 或 -2≤BMI-Z< 1 (n=739)	24≤BMI< 28 kg/m ² 或 1≤BMI-Z<2 (n=1 293)	BMI≥ 28 kg/m ² 或 BMI-Z≥2 (n=557)		
C 肽	31(21.2)	107(34.1)	936(38.9)	164(31.7)	26.45	<0.001	282(35.5)	280(37.9)	484(37.4)	192(34.5)	2.44	0.486
GADA	94(64.4)	167(53.2)	866(36.0)	142(27.5)	102.57	<0.001	347(43.6)	284(38.4)	453(35.0)	185(33.2)	67.51	<0.001
3个抗体	82(56.2)	103(32.8)	471(19.6)	76(14.7)	146.52	<0.001	229(28.8)	166(22.5)	236(18.3)	101(18.1)	37.17	<0.001
基因	11(7.5)	5(1.6)	10(0.4)	0(0.0)	98.39	<0.001	8(1.0)	9(1.2)	6(0.5)	3(0.5)	4.51	0.212
核心指标	根据共识推荐的疑诊 T1DM 分层				χ^2 值	P值	根据共识推荐的疑诊 T1DM 临床特征分层				χ^2 值	P值
	非疑诊 T1DM (n=2 020)	疑诊 T1DM (n=1 364)	年轻起病 (n=123)	非肥胖起病 (n=772)			年轻+非肥胖 起病 (n=23)	酮症起病 (n=60)	三多一少 症状明显 (n=111)	使用胰岛素 超过半年 (n=275)		
C 肽	754(37.3)	484(35.5)	1.19	0.275	25(20.3)	276(35.8)	6(26.1)	19(31.7)	37(33.3)	121(44.0)	22.58	<0.001
GADA	644(31.9)	625(45.8)	67.51	<0.001	81(65.9)	334(43.3)	13(56.5)	35(58.3)	30(27.0)	132(48.0)	43.08	<0.001
3个抗体	317(15.7)	415(30.4)	104.24	<0.001	69(56.1)	216(28.0)	13(56.5)	28(46.7)	19(17.1)	70(25.5)	67.85	<0.001
基因	10(0.5)	16(1.2)	4.91	0.027	8(6.5)	5(0.6)	3(13.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	65.24	<0.001

注:GADA 为谷氨酸脱羧酶抗体;BMI 为体重指数,BMI-Z 为用于儿童青少年评估的 BMI-Z 分数;T1DM 为 1 型糖尿病;3 个抗体为胰岛自身抗体:GADA、白酪氨酸磷酸酶抗体、锌转运体 8 自身抗体;基因检测为单基因糖尿病相关基因全外显子检测;共识为 2022 年发布的《糖尿病分型诊断中国专家共识》^[4]

72.86, $P<0.001$], 且除三多一少症状明显外, 具有各项疑诊 T1DM 特征的患者的抗体阳性率亦均高于非疑诊 T1DM 患者(表 2); 其中以年轻起病诊断价值最高(单因素 logistic 回归分析, $OR=3.6$, $95\%CI\ 1.7\sim7.5$)(表 2)。以上结果提示共识中推荐的 T1DM 疑诊特征具有较好的诊断价值。

为进一步探究疑诊 T1DM 特征对抗体阳性患者的诊断效果, 将单因素分析中有统计学意义的指标作为自变量纳入二元 logistic 回归模型。除使用胰岛素超过半年这一因素外, 其他因素均有统计学意义(均 $P<0.001$), 校正这一因素后, 重新建立 logistic 回归模型(表 3), 在校正后的模型中, 年轻起病、非肥胖起病、酮症起病患者胰岛自身抗体阳性的可能性大($OR=7.5、2.7、4.7$, 均 $P<0.05$)。根据回归分析结果, 最终建立抗体阳性患者分型诊断模型: $\text{logit}(P)=-2.4+2.0\times\text{年轻起病}+1.0\times\text{非肥胖起病}+1.5\times\text{酮症起病}$ (各项“是”取值 1, “否”取值 0), 通过绘制 ROC 曲线对模型诊断效能评估($n=1\ 274$), AUC 为 0.77($95\%CI\ 0.73\sim0.81$)(图 1), 最佳诊断临界值的敏感度为 0.536, 特异度为 0.902, 约登指数为 0.242。

五、胰岛自身抗体阳性患者的临床特征

胰岛自身抗体阳性患者起病年龄为($33.9\pm$

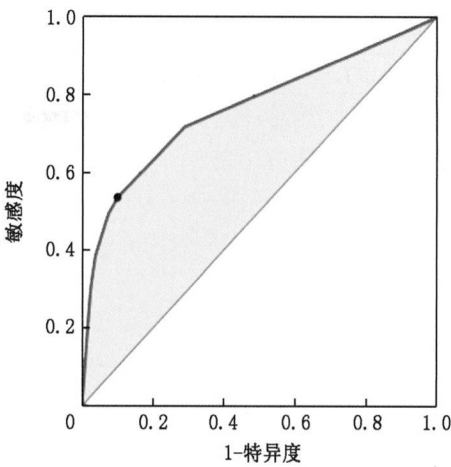


图1 1 274 例新发糖尿病患者采用 logistic 回归模型预测胰岛自身抗体阳性的受试者工作特征曲线

16.0) 岁, BMI 为 (22.3 ± 3.5) kg/m^2 , 空腹 C 肽为 $250.4(105.7, 413.6)\text{pmol/L}$ 。疑诊 T1DM 的临床特征在抗体阳性患者中的比例均显著高于抗体阴性患者(均 $P<0.05$), 抗体阳性患者更容易年轻起病、非肥胖起病、酮症起病, 起病时三多一少症状明显, 以及使用胰岛素治疗超过半年(表 4)。此外, 抗体阳性患者空腹血糖更高($P=0.012$), 不容易发生血脂紊乱(甘油三酯与低密度脂蛋白胆固醇更低, 均 $P<0.05$); 两组患者的糖尿病家族史比例差异无统计学意义($P=0.161$)(表 4)。

表2 满足共识推荐的各疑诊 T1DM 特征的新发糖尿病患者胰腺自身抗体阳性率分析

疑诊 T1DM 特征	总例数	抗体阳性 ^a [例(%)]	χ^2 检验 ^b		单因素 logistic 回归分析 ^b	
			χ^2 值	P 值	$OR(95\%CI)$	P 值
年轻起病	36	11(30.6)	35.91	<0.001	3.6(1.7~7.5)	<0.001
非肥胖起病	222	40(18.0)	17.18	0.001	2.0(1.3~3.0)	<0.001
酮症起病	26	7(26.9)	17.05	0.013	2.9(1.2~7.2)	<0.001
三多一少症状明显	132	15(11.4)	1.34	0.958	1.0(0.5~1.7)	0.411
使用胰岛素超过半年	25	6(24.0)	3.05	0.047	2.5(1.0~6.4)	<0.001
同时具有多个特征	187	75(40.1)	34.90	<0.001	/	/

注: T1DM 为 1 型糖尿病; OR 为比值比; $95\%CI$ 为 95% 置信区间; 共识为 2022 年发布的《糖尿病分型诊断中国专家共识》^[4]; ^a 为谷氨酸脱羧酶抗体、白酪氨酸磷酸酶抗体、锌转运体 8 自身抗体任一阳性; ^b 为各特征抗体阳性率与非疑诊 T1DM 患者抗体阳性率 7.1%(46/646) 比较的统计学分析; / 为未进行分析

表3 1 274 例新发糖尿病患者胰岛自身抗体阳性相关因素的多因素 logistic 回归分析

因素	初始模型				校正后模型 ^a			
	β 值	SE 值	$OR(95\%CI)$	P 值	β 值	SE 值	$OR(95\%CI)$	P 值
年轻起病(是/否)	2.0	0.2	7.0(4.5~11.1)	<0.001	2.0	0.2	7.5(4.9~11.5)	<0.001
非肥胖起病(是/否)	1.0	0.2	2.6(1.8~3.8)	<0.001	1.0	0.2	2.7(1.9~3.8)	<0.001
使用胰岛素超过半年(是/否)	0.2	0.2	1.2(0.8~2.0)	0.411	-	-	-	-
酮症起病(是/否)	1.5	0.2	4.4(2.8~7.0)	<0.001	1.5	0.2	4.7(3.0~7.2)	<0.001
常量	-2.4	0.1	-	-	-2.4	0.1	-	-

注: SE 为标准误; OR 为比值比; $95\%CI$ 为 95% 置信区间; ^a 为校正“使用胰岛素超过半年”因素后重建模型; - 为无数值

表 4 胰岛自身抗体阳性与阴性的新发糖尿病患者的临床特征比较

临床特征	胰岛自身抗体阳性(n=200)	胰岛自身抗体阴性(n=1 074)	统计量	P 值
男性[例(%)]	126(63.0)	655(61.0)	$\chi^2=0.35$	0.554
起病年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	33.9±16.0	44.5±13.7	$t=13.35$	<0.001
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.3±3.5	26.4±59.7	$t=4.60$	<0.001
FCP[pmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	250.4(150.7, 413.6)	485.1(334.2, 649.4)	$U=7.57$	<0.001
年轻起病[例(%)]	37(18.5)	45(4.2)	$\chi^2=119.45$	<0.001
非肥胖起病[例(%)]	75(37.5)	260(24.2)	$\chi^2=21.23$	<0.001
年轻且非肥胖起病[例(%)]	11(5.5)	3(0.3)	$\chi^2=73.17$	<0.001
酮症起病[例(%)]	40(20.0)	43(4.0)	$\chi^2=118.54$	<0.001
三多一少症状明显[例(%)]	50(25.0)	178(16.6)	$\chi^2=37.87$	0.004
依赖胰岛素治疗超过半年[例(%)]	23(11.5)	65(6.1)	$\chi^2=152.34$	<0.001
FBS[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	8.6(6.7, 12.2)	7.3(6.1, 10.0)	$U=-0.41$	0.012
PBS(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	15.4±7.6	14.0±6.1	$t=-1.49$	0.138
HbA _{1c} (%, $\bar{x} \pm s$)	8.9±3.0	8.2±3.9	$t=-1.50$	0.135
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.4±1.0	4.9±1.4	$t=3.85$	0.007
LDL-C[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	2.7(2.0, 3.4)	3.0(2.4, 3.6)	$U=2.60$	0.029
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.3±0.4	1.2±0.3	$t=-2.28$	0.012
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.7±0.9	3.0±1.0	$t=2.52$	0.012
糖尿病家族史[例(%)]	69(34.5)	427(39.8)	$\chi^2=1.96$	0.161

注: BMI 为体重指数; FCP 为空腹 C 肽; FBS 为空腹血糖; PBS 为餐后血糖; HbA_{1c} 为糖化血红蛋白; TC 为总胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; TG 为甘油三酯; 年轻起病, 指起病年龄 < 20 岁; 非肥胖起病, 指 BMI < 22 kg/m²; 抗体阳性, 指谷氨酸脱羧酶抗体、白酪氨酸磷酸酶抗体、锌转运体 8 自身抗体任一阳性

讨 论

本研究对共识中糖尿病分型诊断关键指标的检测情况进行了评估。根据目前患者病史记录与检查结果, 糖尿病患者分型诊断关键指标检测率较低, C 肽与胰岛自身抗体的检测比例约为 30%~40%; 且 C 肽检测率与患者是否具有疑诊 T1DM 临床特征无显著性相关, 说明在目前临床实践中, “C 肽检测是糖尿病分型诊断的核心指标”这一理念尚未受到临床医生的广泛重视和认可。C 肽作为一种反映胰岛素分泌情况的分子标志物, 对于指导治疗有重要作用, 而其在新发糖尿病分型诊断中的价值亦应予以重视^[7-9]。

胰岛自身抗体包括 GADA、IA2A、ZnT8A 等, 在糖尿病分型诊断中的价值已充分被证实^[10-11]。胰岛自身抗体检测主要集中在年轻起病与非肥胖起病人群中, 与患者是否具有疑诊 T1DM 特征密切相关, 反映出在临床实践中对于抗体用于糖尿病分型的认识度较好。但胰岛自身抗体整体检测比例仍较低, 即使在共识疑诊 T1DM 人群中, GADA 抗体检测比例仅为 45.8%, 仍需要进一步提高。另外, 基因筛查是单基因糖尿病诊断的主要手段, 其价值已

被认可, 目前已有研究对目标人群的筛查策略进行了探究^[12-13]。根据分析结果显示, 基因检测总体比例较低, 且主要集中在年轻且非肥胖起病人群 (13.0%), 这与共识中疑诊单基因糖尿病患者特征一致^[4]。

值得注意的是, 按照共识推荐的诊断路径, 本研究中有 57.4% 患者可以明确诊断, 剩余者需要完善抗体、基因、C 肽检测或 C 肽随访后才能进一步诊断; 说明患者分型所需关键指标的检测比例较低, 临床对于糖尿病患者精准分型诊断重要性的认识与实践仍有待提高, 同时提醒临床医生需要对患者病情持续监测以实现精准分型。而在糖尿病分型待定人群中, 60% 以上人群只需完善抗体与 C 肽检测即可明确分型。2021 年 ADA 与欧洲糖尿病学会 (EASD) 联合发表成人 T1DM 的管理共识提出对糖尿病的分型路径, 同样强调抗体、基因、C 肽检测在患者分型管理中的重要性^[14], 因此, 在临床实践中, 提高糖尿病分型关键指标检测是降低待分型患者比例、提高糖尿病精准分型的首要措施。

在各类型糖尿病患者中, T1DM 进展较快, 患者预后差, 尽早识别 T1DM, 对预防其不良预后具有重要意义^[15]。胰岛自身抗体筛查有助于 T1DM 的

精准诊断^[16-17]。目前,T1DM 患者诊断主要为临床诊断,尚缺乏规范化流程,容易造成漏诊与误诊^[18]。共识指出对于具有疑诊 T1DM 临床特征患者完善抗体筛查,可以提高对 T1DM 患者的精准分型诊断。本研究通过现实数据对共识推荐的疑诊 T1DM 临床特征的诊断效果进行了评估。参考共识流程,发现在具有疑诊 T1DM 特征人群中,抗体阳性比例显著高于非疑诊 T1DM 人群,且在具有疑诊特征人群中,除“三多一少症状明显”特征外,其他特征人群中的抗体阳性比例均高于非疑诊 T1DM 人群。“三多一少症状明显”未能显示出分型价值的原因尚不清楚,可能与该特征多为主观描述,没有统一的标准有关。进一步多因素回归模型分析将“使用胰岛素超过半年”排除,其他疑诊特征均有统计学意义;可能的原因在于成人隐匿性糖尿病患者自身抗体阳性,但起病半年内不依赖胰岛素治疗,这部分患者的存在可能会影响“使用胰岛素超过半年”这一特征对于抗体阳性结果的判断,但尚不能否定这一条件对于年轻起病患者分型的意义^[19]。排除这一因素后,得到的胰岛自身抗体阳性的诊断模型准确率较高,说明共识中所提及疑诊 T1DM 的临床特征可以比较准确筛选抗体阳性 T1DM 患者。以上证据均表明,共识中所提及疑诊 T1DM 的临床特征可用于 T1DM 患者的筛选以进一步完善抗体检测,进而减少 T1DM 患者的漏诊与误诊。既往有研究通过患者初诊时年龄、BMI、C 肽建立 T1DM 与 T2DM 患者的鉴别模型^[20],与之不同的是,本研究所建立模型纳入指标多为患者初诊临床表现,可以协助临床医师通过患者表现尽快进行抗体与 C 肽筛查。

本研究的特点在于以《糖尿病分型诊断中国专家共识》为指导,通过回顾性数据对临床实践中糖尿病分型诊断实际情况进行评估,对糖尿病精准分型诊断临床工作具有提示与指导意义。本研究存在不足之处,在抗体阴性与抗体阳性患者比较时,非肥胖起病定义为 BMI<22 kg/m² 是人为确定的,但抗体阳性人群的结果显示 BMI 平均值为 (22.3±3.5) kg/m²,为结果提供了一定的可信度;另外,所建立分型诊断模型未与其他模型对比,在未来仍然需要进一步评估模型的效能。

综上所述,本研究依据《糖尿病分型诊断中国专家共识》,总结了目前糖尿病分型诊断在临床实践中面临的问题,发现共识制定的诊断流程和路径具有较好的临床价值,但新发糖尿病分型诊断的临

床实践与共识的建议仍有较大差距,应重视共识中提出的分型流程,切实提高 C 肽及胰岛自身抗体等糖尿病分型关键指标的临床检测。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨舒婷:研究设计、数据采集、分析与解释数据、起草文章,统计分析;邓超、何斌斌:文章撰写与审阅;陈晒:行政、技术或材料支持;李霞、周智广:研究设计、文章撰写与审阅、经费支持、行政支持、技术与材料支持、工作指导

参 考 文 献

[1] World Health Organization. Classification of diabetes mellitus, 2019[M]. Geneva: WHO Document Production Services, 2019.

[2] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Care, 1997, 20(7): 1183-1197. DOI: 10.2337/diacare.20.7.1183.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[4] 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.

[5] Wang Y, Zhao L, Gao L, et al. Health policy and public health implications of obesity in China[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(7): 446-461. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00118-2.

[6] 黄干, 周智广, 颜湘, 等. 谷氨酸脱羧酶抗体和蛋白酪氨酸磷酸酶抗体检测的标准化研究[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(6): 591-594. DOI: 10.3760/j.issn:1009-9158.2005.06.011.

[7] Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective[J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24(10): 1912-1926. DOI: 10.1111/dom.14785.

[8] Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes[J]. Diabet Med, 2013, 30(7): 803-817. DOI: 10.1111/dme.12159.

[9] Gong S, Wu C, Zhong T, et al. Complicated curve association of body weight at diagnosis with C-peptide in children and adults with new-onset type 1 diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 36(4): e3285. DOI: 10.1002/dmrr.3285.

[10] Huang G, Yin M, Xiang Y, et al. Persistence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) is associated with clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults: a prospective study with 3-year follow-up[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(6): 615-622. DOI: 10.1002/dmrr.2779.

[11] Nan X, Li X, Xiang Y, et al. Screening strategy for islet autoantibodies in diabetes patients of different ages[J]. Diabetes Technol Ther, 2022, 24(3): 212-219. DOI: 10.1089/dia.2021.0177.

[12] Liu Y, Xie Z, Sun X, et al. A new screening strategy and whole-exome sequencing for the early diagnosis of maturity-onset diabetes of the young[J]. Diabetes Metab

Res Rev, 2021, 37(5): e3381. DOI: 10.1002/dmrr.3381.

[13] Kwak SH, Jung CH, Ahn CH, et al. Clinical whole exome sequencing in early onset diabetes patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 122: 71-77. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.10.005.

[14] Holt R, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) [J]. Diabetes Care, 2021, 44(11): 2589-2625. DOI: 10.2337/dci21-0043.

[15] 周智广. 1 型糖尿病的精准医疗距离我们有多远? [J]. 中华内科杂志, 2016, 55(1): 4-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2016.01.002.

[16] DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes [J]. Lancet, 2018, 391(10138): 2449-2462. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.

[17] 中华医学会糖尿病学分会, 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中华医学会内分泌学分会, 等. 中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(11): 1143-1250. DOI: 10.3760/cmaj.cn115791-20220916-00474.

[18] 翁建平. 1 型糖尿病整合医疗管理路径 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.

[19] Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al. Management of latent autoimmune diabetes in adults: a consensus statement from an international expert panel [J]. Diabetes, 2020, 69(10): 2037-2047. DOI: 10.2337/dbi20-0017.

[20] 陈双, 付麒, 顾榕, 等. 1 型糖尿病临床诊断模型的建立 [J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(10): 598-602. DOI: 10.3760/cmaj.issn.1674-5809.2016.10.006.

·读者·作者·编者·

中华医学会系列杂志论文作者署名规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,中华医学会系列杂志论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

中华医学会系列杂志论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下 4 项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

确需著录同等贡献作者时,可另起一行著录“×××与×××对本文有同等贡献”,英文为“××× and ××× contributed equally to the article”。英文摘要中如同等贡献者为第一作者且属不同单位,均需注录其单位,以^{1,2,3}等顺序标注。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

四、致谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予致谢,但必须征得致谢人的书面同意。被致谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将被致谢人作为作者,混淆二者的权利和义务。