

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.01112

非典型糖尿病研究进展

李妍^{1,2}, 崔文洁¹, 曲伸^{1,2*}

1. 同济大学附属第十人民医院内分泌科, 上海 200072
2. 南京医科大学第一临床学院, 南京 211100

[摘要] 非典型糖尿病(ADM)是一类以高血糖、酮症或酸中毒等急性症状起病,但伴有胰岛素抵抗,而以胰岛素相关抗体阴性为特点的疾病,其短期内需胰岛素治疗,后可逐渐停用胰岛素改用口服药治疗或仅通过生活方式干预即可控制血糖。ADM被认为是不同于经典1型或2型糖尿病的一种新类型。本文围绕ADM的流行病学、临床特点、病理生理机制、诊断及治疗的最新进展进行综述,以提高临床医生对该病的认识,防止在临床工作中漏诊及误诊。

[关键词] 非典型糖尿病;酮症倾向2型糖尿病;胰岛素分泌细胞;胰岛素抵抗

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)10-1112-05

Research progress on atypical diabetes mellitus

LI Yan^{1,2}, CUI Wen-jie¹, QU Shen^{1,2*}

1. Department of Endocrinology, The Tenth People's Hospital of Shanghai, Tongji University, Shanghai 200072, China
2. The First Clinical College, Nanjing Medical University, Nanjing 211100, Jiangsu, China

[Abstract] Atypical diabetes mellitus (ADM) is characterized by severe hyperglycemia and unprovoked ketosis or ketoacidosis, with insulin resistance but with negative insulin-related antibody. The treatment of ADM firstly needs a short-term insulin therapy, which can be replaced by oral glycemetic agent therapy or lifestyle intervention to control the blood glucose. ADM is regarded as a new subtype of diabetes different from typical type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus. In this paper, we reviewed the latest research progress on ADM, including its prevalence, clinical presentation, pathogenesis, diagnosis and management, hoping to help clinicians to better understand ADM and avoid the missed diagnosis and misdiagnosis.

[Key words] atypical diabetes mellitus; ketosis-prone type 2 diabetes; insulin-secreting cells; insulin resistance
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(10):1112-1116]

非典型糖尿病(atypical diabetes mellitus, ADM)又常被称为酮症倾向2型糖尿病,是不同于经典1型或2型糖尿病的一种新型糖尿病,目前公认属于2型糖尿病中的亚分类^[1]。ADM多急性起病,出现类似1型糖尿病的高血糖、酮症或酸中毒等症状;并有2型糖尿病的特点,如胰岛素抵抗、胰岛素相关抗体阴性。患者短期内需胰岛素治疗,后可逐渐停用胰岛素而改用口服药或仅通过生活方式干预即可控制血糖。该病由Hugh-Jones在牙买加糖尿病患者的研究中首次提及^[2],后在亚洲人群中也有发现^[3-5],近年来在中国人群中的报道逐年增多^[5-7]。本文围绕ADM的流行病学、临床特点、病

理生理机制、诊断及治疗的新进展进行综述。

1 ADM的流行病学现状

目前并没有关于ADM的大规模流行病学调查,其在人群中的具体患病率仍不明确,但ADM在新诊断糖尿病及糖尿病酮症人群中的比例曾被报道,且在不同人群中所占比例存在明显差异,如在美国、非裔和西班牙裔新诊断的糖尿病酮症患者中有20%~50%为ADM^[8],在亚洲和白人人群中该比例小于10%^[9]。近两年有关中国人群的报道发现,因酮症酸中毒住院的患者中ADM的发生率为14.07%^[6];而在新发糖尿病患者中ADM的比例可

[收稿日期] 2015-03-07 **[接受日期]** 2015-07-27

[作者简介] 李妍,硕士生, E-mail: liyan880101@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-66301004, E-mail: qushencn@hotmail.com

高达 21.7%^[7]。

2 ADM 的临床特点及转归

目前认为 ADM 的临床特点既类似于经典的 1 型糖尿病与 2 型糖尿病,又明显不同于这两种类型的糖尿病。ADM 类似于 1 型糖尿病在于其最初以酮症酸中毒急性起病,且其在酮症酸中毒时的血糖水平和酸碱度与其他酮症酸中毒患者类似。有报道称,ADM 患者急性起病时平均血糖水平为 38~40 mmol/L,平均碳酸氢根浓度为 12~14 mmol/L,pH 值为 7.22~7.25,而其平均糖化血红蛋白(HbA1c)为 12%~14%^[8],明显高于 2 型糖尿病患者^[7]。ADM 与 2 型糖尿病相似在于大多数 ADM 患者体型偏胖,如非裔患者平均体质指数(BMI)为(27.1±5.1)kg/m²^[10],美国患者平均 BMI 为(34.2±1.5)kg/m²^[11],中国的 ADM 患者 BMI 则为(25.0±4.1)kg/m²^[6]。其次,ADM 常伴有明显的胰岛素抵抗,其稳态胰岛素评估指数(HOMA-IR)明显高于典型的 1 型糖尿病患者^[12]。

ADM 明显不同于 1 型糖尿病的临床特点为血糖恢复正常后,患者的胰岛功能可逐步恢复,从而不依赖胰岛素治疗。ADM 仍有其自身的临床特点,主要包括:(1)超过 3/4 的 ADM 患者为新诊断的糖尿病^[8];(2)男性 ADM 患者的患病率比女性高 2~3 倍^[10,12];(3)ADM 患者年龄较 2 型糖尿病患者小,但明显大于 1 型糖尿病患者^[6];(4)ADM 患者发病前 4~6 周有明显的多饮、多尿及体质量减轻的病史^[10,12];(5)发生酮症前常无明显诱因,并有反复发生酮症的倾向;(6)ADM 患者的血糖及三酰甘油水平明显高于 2 型糖尿病患者^[13];(7)ADM 患者的基础胰高血糖素浓度更高,且胰高血糖素释放抑制作用逐渐衰减^[14];(8)酮症转归 1 d 后进行胰岛功能激发试验,ADM 患者 C 肽水平较 2 型糖尿病低,但明显高于 1 型糖尿病患者^[12]。

有研究者将停用药物 3 个月后 HbA1c<6.3% 及空腹血糖水平<6.9 mmol/L 定义为好转,结果发现有近 42.3% 的患者在平均 83 d 的时间内好转,并在 20 个月的随访期内保持正常^[15]。还有研究报道,在撒哈拉以南的非洲患者中,发生酮症酸中毒并使用胰岛素治疗 14.3 周后,76% 的患者可进入血糖恢复正常的缓解期,并能停止使用胰岛素,且 40%

的患者缓解期时间可长达 10 年,其余患者从进入缓解期至第 1 次复发酮症酸中毒的平均时间为(40.5±23.2)个月^[11]。但也有研究发现,进入缓解期的 ADM 患者如果停用胰岛素治疗,只通过控制饮食来调整血糖,会频繁地发生高血糖或酮症,2 年内复发高血糖的概率可高达 60%~67%^[16-17]。而这些患者使用磺脲类药物或二甲双胍口服药物治疗可延长血糖的缓解期并能防止再次发生酮症酸中毒^[12]。

3 ADM 的发病机制

ADM 病理生理方面的特点主要为其胰岛素分泌功能的变化。为了解 ADM 患者的胰岛 β 细胞功能,待酮体转阴后进行口服及静脉葡萄糖耐量测定,发现未激发胰岛素分泌。但在随访过程中,这些患者的基础及餐后 C 肽较前有所升高^[12]。有报道称,发病后的前 3 年,ADM 患者的空腹和餐后 C 肽可较基础值升高约 80%,其 β 细胞修复功能较其他类型糖尿病好^[18]。但 ADM 患者恢复后的胰岛素分泌功能仍比正常人低 60%^[12]。这些研究说明 ADM 患者的 β 细胞功能是可逆性损伤,即 β 细胞的暂时性功能异常。

目前已证实 ADM 患者 β 细胞功能暂时性减退与糖毒性有关。所有 ADM 患者在早期均存在高血糖状态,若输注 20 h 葡萄糖(每分钟 200 mg/m²),C 肽水平将从最初的 8 h 从基础量的 3.2 ng/mL 提升至平均(7.1±0.5) ng/mL,但其后 C 肽水平逐渐降低^[18]。尽管糖毒性的具体发病机制还不明确,但可以认为慢性高血糖会引起广泛的血糖处理体系的功能下调,包括胰岛 β 细胞功能损伤及胰岛素分泌缺乏。而脂毒性对 ADM 胰岛功能的影响尚存在一定争议。有研究发现,注射 4 d 脂肪乳剂的研究对象进餐或静脉注射葡萄糖后胰岛素的分泌功能受到抑制,且增加了其发展成为 2 型糖尿病的风险^[15]。但也有研究者发现,给酮症倾向的糖尿病患者连续静脉注射 48 h 脂肪乳剂并没有造成胰岛细胞功能抑制^[18]。此外,ADM 患者在发病时由于酮体氧化障碍及游离脂肪酸利用障碍,导致亮氨酸分解代谢及 α-酮戊二酸转化至谷氨酸增加,从而进一步增加糖异生^[11]。因此,脂毒性对于胰岛功能的影响尚有待更多的研究加以阐明。

有学者采用正常血糖-高胰岛素钳夹技术以及

高血糖钳夹技术观察了10例ADM患者,发现这些患者除了存在严重的胰岛 β 细胞功能受损外,还伴有明显的外周胰岛素抵抗^[6]。另有学者发现,与普通2型糖尿病患者相比,ADM患者胰岛素抵抗程度更明显;并认为由于严重的胰岛素抵抗,导致患者血糖升高明显,糖毒性加重,因此易造成酮症的发生^[12]。慢性高血糖导致胰岛素敏感性下降的机制还不完全明了,但可能与胰岛素在感受器的信号水平有关^[19]。而在对非裔ADM患者的观察中发现,胰岛 α 细胞和 β 细胞共同参与了ADM的发病过程^[20]。

4 ADM的基因及免疫学特点

目前已明确ADM具有基因易感性,但是多基因遗传还是单基因遗传仍不明确^[14]。关于ADM HLA等位基因出现的相对频率的分析目前仍有争议。大部分研究者并未找到ADM患者HLA易感基因的相关性^[12]。但也有学者发现,相对于未患糖尿病的人群,ADM患者中HLA-DR3及HLA-DR4的发生频率较高^[9]。而与ADM相关的基因,目前主要集中于12号染色体的肝细胞核转录因子(HNF-1 α),葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)基因和配对盒家族蛋白PAX-4基因^[14, 21-22]。Boutin等^[21]发现,在美国黑人中HNF-1 α 基因的一个点突变Gly574Ser与青年ADM有关。Sobngwi等^[23]报道,与2型糖尿病相比,X连锁的G6PD相关基因突变的频率在ADM患者中偏高,这可能与ADM患者以男性多发的临床特点有关。PAX4错义突变(Arg121Trp及R133W突变)分别与日本患者及西非地区ADM患者中早期胰岛功能减退有关^[22]。

已有研究表明,ADM患者的自身免疫抗体阳性率与2型糖尿病患者相似,故认为免疫型因素并不是参与ADM的重要因素^[24]。但近年来有学者发现,ADM患者中的胰岛 β 细胞功能较好(β^+)的患者与功能较差(β^-)相比有更高频率的隐匿GAD65抗体,故认为,ADM患者中胰岛 β 细胞储备功能的存留与隐匿的GAD65抗体有关^[24]。对于新发现与胰岛功能相关的一些特殊抗体,如锌指蛋白8抗体及T细胞反应抗体,是否与ADM的发病有关尚无相关文献报道。

5 ADM的诊断及治疗

目前,对ADM的诊断尚无统一标准。研究者认为ADM应当符合以下条件:(1)新发糖尿病患者^[8];(2)无明显诱因出现酮症或酮症酸中毒;(3)糖尿病相关抗体阴性,包括谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体、胰岛细胞抗体(ICA)、胰岛素抗体(IAs)及蛋白质酪氨酸磷酸酶^[24];(4)起病初期需用胰岛素治疗,平均83d后可停用胰岛素,并在随访中通过口服药物或仅用生活方式干预可控制血糖在正常范围^[8]。因此,新诊断的1型糖尿病患者若在最初几周对外源性胰岛素需求量急剧下降,则提示该患者可能为ADM^[14]。有些学者主张,只要诊断为酮症酸中毒的糖尿病患者胰岛自身抗体阴性即可纳入ADM范畴^[25]。但更多学者认为需通过随访胰岛功能的情况进一步分型诊断。对于亚洲人群而言,由于1型糖尿病患者大部分为抗体阴性,因此建议通过随访胰岛功能作为诊断ADM的标准。

ADM的治疗主要包括急性期治疗及缓解期治疗。急性期治疗即糖尿病酮症酸中毒的治疗方案,基本为大量补液、小剂量胰岛素、维持电解质正常并监测代谢失调的诱发因素。酮症酸中毒纠正后,若空腹或餐前血糖 <6.6 mmol/L,则可以 0.8 U/kg的胰岛素皮下注射。因为最初的胰岛 β 细胞功能损伤及胰岛素抵抗,要求胰岛素剂量在开始的2~4周较高(平均为 $1\sim 1.2$ U/kg),之后胰岛素剂量可适当减少^[16]。也有学者推荐当空腹血糖在2周内小于 6.6 mmol/L或低血糖发生时,胰岛素剂量逐渐减少^[26]。按以上治疗方案,以酮症酸中毒起病的糖尿病肥胖患者中,接近70%的患者可在平均9周的时间内停用胰岛素^[16, 26]。

没有单一的临床特点提示ADM患者是否可以停用胰岛素。然而,2型糖尿病患者有3个或3个以上高危因素(包括超重、肥胖、高血压、血脂异常及2型糖尿病家族史),在酮症酸中毒后1~6个月间空腹C肽 >0.33 nmol/L,且最初HbA1c较低,可能预示胰岛 β 细胞功能恢复,可停用胰岛素治疗^[27]。而GAD抗体阳性或胰岛素治疗不充分可能复发高血糖甚至酮症酸中毒^[28]。

停用胰岛素治疗后,进入缓解期治疗。若患者仅用饮食控制血糖,很可能在随访的2年间频繁发

生高血糖^[16-17, 29]。小剂量磺脲类药物或二甲双胍可将血糖正常的缓解期延长至24~40个月^[12, 16-17]。目前,已有研究者开始关注口服药物在ADM患者缓解期的疗效及对 β 细胞功能的影响。其中,分别用格列吡嗪、格列本脲及吡格列酮与安慰剂作对照的研究中均发现以上口服药物可以减少高血糖的复发^[17, 30]。未来将提供其他降糖药减少ADM患者复发高血糖的依据,如DPP-4抑制剂、肠促胰岛素等^[28]。

6 小结

ADM常表现为急性酮症或酮症酸中毒起病,但随后不依赖于胰岛素的长期治疗,可通过口服药或饮食运动控制,是在临床上极容易被误诊为经典1型或2型糖尿病的一类疾病。在临床上需加强对此类疾病的认识,随访患者的病程,可避免误诊,并可为患者提供最佳的治疗方案。

[参考文献]

[1] Umpierrez G E, Smiley D, Robalino G, Peng L, Gosmanov A R, Kitabchi A E. Lack of lipotoxicity effect on β -cell dysfunction in ketosis-prone type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33: 626-631.

[2] Hugh-Jones P. Diabetes in Jamaica[J]. *Lancet*, 1955, 269: 891-897.

[3] Arslanian S, Danadian K. Insulin secretion, insulin sensitivity and diabetes in black children[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 1998, 9: 194-199.

[4] Kim M K, Lee S H, Kim J H, Lee J I, Kim J H, Jang E H, et al. Clinical characteristics of Korean patients with new-onset diabetes presenting with diabetic ketoacidosis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 85: e8-e11.

[5] Tan K C, Mackay I R, Zimmet P Z, Hawkins B R, Lam K S. Metabolic and immunologic features of Chinese patients with atypical diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23: 335-338.

[6] Tan H, Zhou Y, Yu Y. Characteristics of diabetic ketoacidosis in Chinese adults and adolescents—a teaching hospital-based analysis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 97: 306-312.

[7] Xie X J, Hu Y, Cheng C, Feng T T, He K, Mao X M. Should diabetic ketosis without acidosis be included

in ketosis-prone type 2 diabetes mellitus? [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30: 54-59.

[8] Umpierrez G E, Smiley D, Kitabchi A E. Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus[J]. *Ann Intern Med*, 2006, 144: 350-357.

[9] Maldonado M, Hampe C S, Gaur L K, D'Amico S, Iyer D, Hammerle L P, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and beta-cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5090-5098.

[10] Maldonado M R, Otiniano M E, Lee R, Rodriguez L, Balasubramanyam A. Characteristics of ketosis-prone diabetes in a multiethnic indigent community[J]. *Ethn Dis*, 2004, 14: 243-249.

[11] Patel S G, Hsu J W, Jahoor F, Coraza I, Bain J R, Stevens R D, et al. Pathogenesis of $A^{-}\beta^{+}$ ketosis-prone diabetes[J]. *Diabetes*, 2013, 62: 912-922.

[12] Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline J P, Kevorkian J P, Vaisse C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2004, 53: 645-653.

[13] 吴德云, 马维青, 汪沪光, 吕芳, 王国娟, 胡国平, 等. 以成人酮症起病糖尿病的临床研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21: 442-445.

[14] Vaibhav A, Mathai M, Gorman S. Atypical diabetes in children: ketosis-prone type 2 diabetes[J]. *BMJ Case Rep*, 2013. pii: bcr2012007704.

[15] McFarlane S I, Chaiken R L, Hirsch S, Harrington P, Lebovitz H E, Banerji M A. Near-normoglycaemic remission in African-Americans with type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function[J]. *Diabet Med*, 2001, 18: 10-16.

[16] Umpierrez G E, Casals M M, Gebhart S P, Mixon P S, Clark W S, Phillips L S. Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans[J]. *Diabetes*, 1995, 44: 790-795.

[17] Umpierrez G E, Clark W S, Steen M T. Sulfonylurea treatment prevents recurrence of hyperglycemia in obese African-American patients with a history of hyperglycemic crises[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20: 479-483.

[18] Umpierrez G E, Smiley D, Gosmanov A, Thomason

- D. Ketosis-prone type 2 diabetes: effect of hyperglycemia on beta-cell function and skeletal muscle insulin signaling[J]. *Endocr Pract*, 2007, 13: 283-290.
- [19] Gosmanov A R, Umpierrez G E, Karabell A H, Cuervo R, Thomason D B. Impaired expression and insulin-stimulated phosphorylation of Akt-2 in muscle of obese patients with atypical diabetes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2004, 287: E8-E15.
- [20] Choukem S P, Sobngwi E, Boudou P, Fetita L S, Porcher R, Ibrahim F, et al. β - and α -cell dysfunctions in africans with ketosis-prone atypical diabetes during near-normoglycemic remission[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36: 118-123.
- [21] Boutin P, Gresh L, Cisse A, Hara M, Bell G, Babu S, et al. Missense mutation Gly574Ser in the transcription factor HNF-1alpha is a marker of atypical diabetes mellitus in African-American children [J]. *Diabetologia*, 1999, 42: 380-381.
- [22] Mauvais-Jarvis F, Smith S B, Le May C, Leal S M, Gautier J F, Molokhia M, et al. PAX4 gene variations predispose to ketosis-prone diabetes [J]. *Hum Mol Genet*, 2004, 13: 3151-3159.
- [23] Sobngwi E, Vexiau P, Levy V, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, et al. Metabolic and immunogenetic prediction of long-term insulin remission in African patients with atypical diabetes[J]. *Diabet Med*, 2002, 19: 832-835.
- [24] Oak S, Gaur L K, Radtke J, Patel R, Iyer D, Ram N, et al. Masked and overt autoantibodies specific to the DPD epitope of 65-kDa glutamate decarboxylase (GAD65-DPD) are associated with preserved beta-cell functional reserve in ketosis-prone diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99: E1040-E1044.
- [25] Sobngwi E, Choukem S P, Agbalika F, Blondeau B, Fetita L S, Lebbe C, et al. Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in Sub-Saharan Africans [J]. *JAMA*, 2008, 299: 2770-2776.
- [26] Umpierrez G E, Kelly J P, Navarrete J E, Casals M M, Kitabchi A E. Hyperglycemic crises in urban blacks[J]. *Arch Intern Med*, 1997, 157: 669-675.
- [27] Goodstein G, Milanesi A, Weinreb J E. Ketosis-prone type 2 diabetes in a veteran population[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37: e74-e75.
- [28] Smiley D, Chandra P, Umpierrez G E. Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis-prone type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Manag (Lond)*, 2011, 1: 589-600.
- [29] Banerji M A, Chaiken R L, Lebovitz H E. Long-term normoglycemic remission in black newly diagnosed NIDDM subjects[J]. *Diabetes*, 1996, 45: 337-341.
- [30] Banerji M A, Chaiken R L, Lebovitz H E. Prolongation of near-normoglycemic remission in black NIDDM subjects with chronic low-dose sulfonylurea treatment[J]. *Diabetes*, 1995, 44: 466-470.

[本文编辑] 魏学丽