

成人隐匿性自身免疫糖尿病颈动脉内膜中膜厚度与谷氨酸脱羧酶抗体滴度的关系

胡宇航¹, 李 桢², 姜宏卫³, 马瑜瑾³, 闫彩凤⁴, 牛晓红⁵, 李 霞¹, 颜 湘¹, 周智广¹

(1. 中南大学湘雅二医院代谢内分泌科 糖尿病免疫学教育部重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心, 湖南省长沙市 410011; 2. 中南大学湘雅二医院超声科, 湖南省长沙市 410011; 3. 河南科技大学第一附属医院内分泌科, 河南省洛阳市 471000; 4. 苏北人民医院内分泌科, 江苏省扬州市 225001; 5. 长治医学院附属和济医院内分泌科, 山西省长治市 046000)

[关键词] 成人隐匿性自身免疫糖尿病; 颈动脉内膜中膜厚度; 谷氨酸脱羧酶抗体

[摘要] 目的 探讨成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)患者颈动脉内膜中膜厚度(C-IMT)与谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)滴度的关系。方法 选取2015年9月至2019年4月参与中南大学湘雅二医院国家代谢性疾病临床医学研究中心LADA临床试验研究的160名患者基线资料。以GADA滴度为界值分为高滴度LADA-1型(GADA滴度 ≥ 0.3)和低滴度LADA-2型($0.05 \leq \text{GADA滴度} < 0.3$)。收集其颈动脉内膜中膜厚度资料及其他临床资料进行横断面分析。结果 LADA-2型患者年龄、高血压比例、代谢综合征比例、体质量、体质指数、腰围、臀围、收缩压、舒张压、空腹C肽、HOMA-IR、甘油三酯水平明显高于LADA-1型患者($P < 0.05$),而胰岛素使用比例明显低于LADA-1型患者($P < 0.01$)。与LADA-1型患者比较,LADA-2型患者C-IMT增厚者明显增多($P < 0.01$),且C-IMT增厚更为显著($P < 0.001$),在校正代谢综合征相关因素后差异仍显著。多元线性回归分析显示,C-IMT与饮酒史呈正相关($P < 0.01$),与GADA滴度呈负相关($P < 0.01$)。根据HOMA-IR将患者分为低HOMA-IR组($\text{HOMA-IR} \leq 2.0$)和高HOMA-IR组($\text{HOMA-IR} > 2.0$),LADA-1型高HOMA-IR组较低HOMA-IR组C-IMT显著升高($P < 0.01$),而LADA-2型患者高、低HOMA-IR组无差异。结论 GADA低滴度的LADA患者较高滴度患者有更高的动脉粥样硬化风险,该风险与胰岛素抵抗相关。GADA滴度为LADA患者C-IMT增厚的独立影响因素。

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

The relationship between carotid intima-media thickness and glutamate decarboxylase antibody titer in latent autoimmune diabetes in adults

HU Yuhang¹, LI Zhen², JIANG Hongwei³, MA Yujin³, YAN Caifeng⁴, NIU Xiaohong⁵, LI Xia¹, YAN Xiang¹, ZHOU Zhiguang¹

(1. Department of Metabolism and Endocrinology & Key Laboratory of Diabetes Immunology, Ministry of Education & National Clinical Research Center for Metabolic Diseases, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 2. Department of Ultrasound, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 3. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan 471000, China; 4. Department of Endocrinology, Subei People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou, Jiangsu 225001, China; 5. Department of Endocrinology, Heji Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Changzhi, Shanxi 046000, China)

[KEY WORDS] latent autoimmune diabetes in adults; carotid intima-media thickness; glutamate decarboxylase antibody

[ABSTRACT] Aim The purpose of this study was to investigate the relationship between carotid intima-media thickness (C-IMT) and glutamate decarboxylase antibody (GADA) titer in latent autoimmune diabetes in adults (LADA).

Methods The data of 160 patients were selected from a randomized controlled clinical trial "Multi-center study of opti-

[收稿日期] 2020-04-10

[修回日期] 2020-05-10

[基金项目] 国家科技支撑计划项目(2015BAI12B13);湖南省科技重大专项(2017SK1020)

[作者简介] 胡宇航,博士研究生,主治医师,研究方向为自身免疫糖尿病的诊治,E-mail为 yuhangkay@hotmail.com。通信作者周智广,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为糖尿病与免疫,E-mail为 zhouzhiguang@csu.edu.cn。

mized LADA treatment based on protecting islet β -cell function" (NCT02407899) led by the National Clinical Research Center for Metabolic Diseases of the Second Xiangya Hospital of Central South University from September 2015 to April 2019. GADA titer was used as the cut-off value to divide LADA patients into LADA-1 ($GADA \geq 0.3$) with high titer and LADA-2 ($0.05 \leq GADA < 0.3$) with low titer. C-IMT data and other clinical data were also collected for the cross-sectional study.

Results Patients with type LADA-2 had significantly higher age, hypertension ratio, metabolic syndrome ratio, weight, body mass index, waist circumference, hip circumference, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, fasting C-peptide, HOMA-IR and triglyceride levels ($P < 0.05$), but lower insulin usage ratio than patients with LADA-1 ($P < 0.01$). Compared with patients with LADA-1, patients with LADA-2 had significantly higher percentage of thickened C-IMT ($P < 0.01$) and thicker C-IMT ($P < 0.001$). The difference is still significant after adjusting for related factors of metabolic syndrome. Multiple linear regression analysis showed that C-IMT was positively correlated with drinking history ($P < 0.01$) and negatively correlated with GADA titer ($P < 0.01$). The LADA patients were divided into low HOMA-IR ($HOMA-IR \leq 2.0$) and high HOMA-IR ($HOMA-IR > 2.0$) groups. LADA-1 patients with high HOMA-IR had significantly increased C-IMT than those with low HOMA-IR. ($P < 0.01$), but there was no difference between LADA-2 patients with low and high HOMA-IR. **Conclusion** LADA patients with low GADA titer have a higher risk of atherosclerosis than LADA patients with higher GADA titer, and the risk is associated with insulin resistance. GADA titer is an independent factor of C-IMT in LADA patients.

糖尿病大血管并发症是糖尿病患者致死致残的重要原因。动脉粥样硬化是糖尿病大血管病变的基本病理改变,早期以动脉血管壁增厚为特征。超声检测颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, C-IMT)是检测早期动脉粥样硬化的无创方法^[1]。2型糖尿病由于合并存在肥胖、血脂紊乱、高血压,较1型糖尿病更易引起糖尿病大血管病变。成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)为1型糖尿病亚型,但研究发现LADA的糖尿病大血管并发症患病率与2型糖尿病相似^[2],高于经典1型糖尿病,而LADA大血管早期病变的相关研究较少。LADA存在疾病的异质性,可根据谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)滴度将LADA患者分为高滴度的LADA-1型($GADA$ 滴度 ≥ 0.3)和低滴度的LADA-2型($0.05 \leq GADA$ 滴度 < 0.3),LADA-2型较LADA-1型具有更加接近2型糖尿病特征的代谢综合征表现^[3]。本研究旨在探讨短病程(病程4年内)LADA患者C-IMT与GADA滴度的关系。

1 资料和方法

1.1 研究对象

对象来自于中南大学湘雅二医院国家代谢性疾病临床医学研究中心牵头,全国38家中心参与的随机对照临床试验“基于保护胰岛 β 细胞功能的LADA优化治疗方案多中心研究”。纳入标准:(1)符合本研究LADA诊断标准;①符合1999年WHO糖尿病诊断标准;②诊断糖尿病时年龄 ≥ 18 岁;③

GADA阳性;(2)年龄18~70岁;(3)糖尿病病程4年内;(4)门诊或住院患者;(5)签署了知情同意书;(6)基线时高分辨彩色B超有颈动脉内膜中膜厚度数据。

排除标准:(1)妊娠或计划妊娠的妇女、哺乳期妇女;(2)妊娠期糖尿病或其他特殊类型糖尿病;(3)有临床症状的大血管病变史(如冠心病、脑血管病、周围血管病变);(4)ALT或AST超过正常上限的3倍以上,TBIL超过正常上限2倍以上;(5)血肌酐 ≥ 1.5 mg/dL(男性)或 ≥ 1.4 mg/dL(女性),或肌酐清除率 ≤ 50 mL/min;(6)恶性肿瘤患者;(7)精神类疾病患者;(8)有乙醇或违禁药物依赖史。

根据纳入标准及排除标准,有160名患者纳入本研究。受试者分别来自全国21个中心,其中患者数量排名前3的为中南大学湘雅二医院(51人),河南科技大学第一附属医院(23人),江苏省苏北人民医院(14人)。本研究获得了中南大学湘雅二医院医学伦理委员会审批及各参与医院伦理委员会的批准或备案。各研究中心的研究医师分别负责采集各中心受试者资料。

1.2 方法

本研究为横断面研究,比较高滴度LADA-1型($GADA$ 滴度 ≥ 0.3)和低滴度LADA-2型($0.05 \leq GADA$ 滴度 < 0.3)患者的C-IMT及其临床特点,并对C-IMT的影响因素进行初步探讨。

1.2.1 人口学资料及病史采集 采集性别、年龄、病程、吸烟史、饮酒史、心血管疾病既往史、用药史等。吸烟史定义:一生中连续或累积吸烟6个月或以上。饮酒史定义:每周饮酒2次以上,时间超过

1 年。

1.2.2 体格检查 测量身高、体质量、腰围、臀围、血压,计算体质指数(kg/m^2)=体质量(kg)/身高²(m^2)。腹型肥胖的标准:腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 85 cm。

1.2.3 实验室检测 空腹及标准餐后外周静脉血检测空腹及餐后 2 h 血糖、空腹及餐后 2 h C 肽、GADA 滴度、糖化血红蛋白、谷丙转氨酶、肌酐、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇水平。其中空腹及餐后 2 h C 肽、GADA 滴度等指标为各中心对受试者血样进行采集,2 h 内以 2 000 g 离心力离心 5 min,分离血清置于 -20 °C 冰箱保存,由城市应急冷链公司运输至中南大学湘雅二医院糖尿病免疫学教育部重点实验室。其中 GADA 滴度由中南大学湘雅二医院代谢内分泌研究所检测,C 肽由中南大学湘雅二医院代谢内分泌诊断研究室进行检测。其余指标在各中心自行检测。肾小球滤过率估计值(estimated glomerular filtration rate, eGFR)采用 CKD-EPI 公式计算器计算。标准餐采用五谷道场方便面(总热卡 543.6 kcal,其中碳水化合物热卡占 44.4%,脂肪热卡占 47.7%,蛋白质热卡占 7.9%)。

代谢综合征定义:(1)腹型肥胖(即中心型肥胖):腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 85 cm;(2)高血糖:空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和(或)已确诊为糖尿病并治疗者;(3)高血压:血压 $\geq 130/85$ mmHg 及(或)已确认为高血压并治疗者;(4)空腹甘油三酯 ≥ 1.70 mmol/L;(5)空腹高密度脂蛋白胆固醇 < 1.04 mmol/L。以上具备 3 项及以上即可诊断。

1.2.4 颈动脉彩超 患者仰卧位,头颈尽量仰伸充分暴露颈部,偏向需检查部位的对侧。采用高分辨率 B 超仪从颈动脉起始部开始对颈总动脉全段及颈内外动脉起始段进行纵向及横切面扫查,于颈总动脉分叉近端 1 cm 处后壁或颈动脉内膜中膜厚度(C-IMT)最厚处进行测量,左右颈总动脉各测量 1 次,取平均值。C-IMT < 1.0 mm 为正常,C-IMT ≥ 1.0 mm 为增厚。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。所有计量资料均进行正态性检验,对称分布计量资料采用($\bar{x} \pm s$)或($\bar{x} \pm se$)描述,偏态分布采用 Mean(P_{25} - P_{75})描述。两组间均数比较采用独立样本 t 检验或 Kruskal-Wallis 检验,处理协变量在组间均数比较时的影响采用协方差分析。计数资料的统计描述采

用率/构成比,组间率/构成比的比较采用 χ^2 检验。C-IMT 的影响因素分析采用多元线性逐步回归分析。

2 结果

2.1 LADA-1 和 LADA-2 患者临床资料分析

160 名 LADA 患者中,LADA-1 型组和 LADA-2 型组患者分别为 94 名(58.75%)和 66 名(41.25%)。两组患者病程、性别、吸烟比例、饮酒比例、腹型肥胖比例、身高、腰臀比、空腹血糖、糖化血红蛋白、谷丙转氨酶、肌酐、eGFR、尿酸、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、二甲双胍、葡萄糖苷酶抑制剂、磺脲类药物、他汀类等药物使用比例无显著性差异($P>0.05$)。LADA-2 型患者年龄、高血压比例、代谢综合征比例、体质量、体质指数、腰围、臀围、收缩压、舒张压、空腹 C 肽、HOMA-IR、甘油三酯水平、C-IMT 增厚者比例明显高于 LADA-1 型患者($P<0.05$)。LADA-2 型患者 GADA 滴度及胰岛素使用比例明显低于 LADA-1 型患者($P<0.01$,表 1)。

2.2 LADA-1 型和 LADA-2 型患者 C-IMT 比较

用协方差分析法对比两组 C-IMT,在未校正任何因素情况下,LADA-2 型组较 LADA-1 型组 C-IMT 显著增高($P<0.001$)。两组在校正年龄、性别、病程、吸烟史、饮酒史、降脂药、胰岛素及口服降糖药用药史后 C-IMT 差异有显著性($P<0.05$)(表 2,模型 1);进一步校正体质指数、腰围、收缩压、舒张压、空腹血糖、空腹 C 肽、糖化血红蛋白、HOMA-IR、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇后两组 C-IMT 差异仍有显著性($P<0.05$)(表 2,模型 2);在之前基础上校正谷丙转氨酶、尿酸、eGFR 后两组 C-IMT 差异仍有显著性($P<0.05$)(表 2,模型 3)。

2.3 LADA 患者 C-IMT 相关影响因素的分析

以 C-IMT 值为因变量,以年龄、性别、病程、吸烟史、饮酒史、降脂药、口服降糖药、胰岛素、体质指数、腰围、收缩压、空腹血糖、空腹 C 肽、糖化血红蛋白、GADA 滴度、HOMA-IR、谷丙转氨酶、eGFR、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等相关因素作为自变量进行多元线性逐步回归分析。结果发现,饮酒史与 LADA 患者 C-IMT 厚度呈显著正相关(标准化回归系数 0.283, $P<0.01$),GADA 滴度与其呈显著负相关(标准化回归系数为 -0.253 , $P<0.01$,表 3)。

表 1. LADA-1 型和 LADA-2 型患者临床资料分析

Table 1. Analysis of clinical data of LADA-1 and LADA-2 patients

指标	LADA-1 型 (n=94)	LADA-2 型 (n=66)	P
年龄(岁)	40.5±13.0	46.0±11.0	0.005
病程(月)	8.0(2.8,15.3)	6.3(2.9,18.1)	0.883
男性[例(%)]	55(58.5)	43(65.2)	0.396
吸烟史[例(%)]	31(33.0)	16(24.2)	0.232
饮酒史[例(%)]	13(13.8)	13(19.7)	0.322
高血压史[例(%)]	4(4.3)	11(16.7)	0.008
代谢综合征史[例(%)]	18(19.1)	29(43.9)	<0.001
腹型肥胖[例(%)]	21(22.3)	24(36.4)	0.052
身高(cm)	165.2±8.1	167.4±7.9	0.090
体重(kg)	60.9±10.9	68.8±14.1	<0.001
体质指数(kg/m ²)	22.2±2.7	24.5±4.3	<0.001
腰围(cm)	80.6±8.6	86.6±12.5	<0.001
臀围(cm)	91.2±7.5	96.3±10.0	<0.001
腰臀比	0.89±0.08	0.90±0.08	0.370
收缩压(mmHg)	116.2±12.7	123.0±17.1	0.004
舒张压(mmHg)	73.1±10.1	78.7±11.4	0.001
空腹血糖(mmol/L)	6.91±2.47	7.32±2.75	0.326
空腹 C 肽(pmol/L)	235.1(176.4,352.0)	433.3(203.1,615.8)	<0.001
糖化血红蛋白(%)	7.40±2.08	7.32±1.48	0.804
HOMA-β	50.5(32.2,69.0)	54.6(41.2,74.7)	0.119
HOMA-IR	0.72(0.56,1.0)	1.30(0.87,1.74)	<0.001
GADA 滴度	1.274(0.668,1.655)	0.099(0.045,0.162)	<0.001
谷丙转氨酶(IU/L)	18.0(12.0,24.0)	19.2(14.0,31.3)	0.061
肌酐(μmol/L)	64.9±14.1	65.6±14.4	0.757
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	110.4±15.5	106.9±14.3	0.151
尿酸(μmol/L)	295.6±78.9	321.3±90.8	0.060
甘油三酯(mmol/L)	0.85(0.64,1.38)	1.22(0.80,1.85)	0.002
总胆固醇(mmol/L)	4.49±0.86	4.50±0.87	0.963
LDLC(mmol/L)	2.64±0.66	2.61±0.74	0.780
HDLC(mmol/L)	1.36±0.37	1.25±0.36	0.065
C-IMT 增厚[例(%)]	10(10.6)	21(31.8)	<0.001
用药史			
二甲双胍[例(%)]	55(58.5)	43(65.2)	0.396
葡萄糖苷酶抑制剂[例(%)]	11(11.7)	7(10.6)	0.829
磺脲类[例(%)]	1(1.1)	0(0)	0.401
胰岛素[例(%)]	64(68.1)	30(45.5)	0.004
他汀类[例(%)]	4(4.3)	2(3.0)	0.688

表 2. LADA-1 型和 LADA-2 型患者 C-IMT 协方差分析 (mm)

Table 2. Covariance analysis of the C-IMT in patients with LADA-1 and LADA-2 (mm)

分组	<i>n</i>	未校正	模型 1	模型 2	模型 3
LADA-1 型	94	0.70±0.20	0.717±0.020	0.740±0.029	0.734±0.031
LADA-2 型	66	0.85±0.23	0.815±0.024	0.860±0.034	0.870±0.036
<i>P</i>		<0.001	0.003	0.016	0.012

注:校正后计量资料采用($\bar{x}\pm se$)表示。模型 1 校正年龄、性别、病程、吸烟史、饮酒史、降脂药、胰岛素及口服降糖药用药史。模型 2 在模型 1 基础上校正体质指数、腰围、收缩压、舒张压、空腹血糖、空腹 C 肽、糖化血红蛋白、HOMA-IR、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等。模型 3 在模型 2 基础上校正谷丙转氨酶、尿酸、eGFR。

表 3. LADA 患者影响 C-IMT 相关因素多元线性逐步回归分析

Table 3. Multiple linear stepwise regression analysis of the C-IMT related factors in patients with LADA

指标	B	Beta	<i>t</i>	<i>P</i>
常量	0.913		12.900	<0.001
饮酒史	0.410	0.283	3.081	0.003
GADA 滴度	-0.209	-0.253	-2.760	0.007

注:以 C-IMT 为因变量,自变量为年龄、性别、病程、吸烟史、饮酒史、降脂药、口服降糖药、胰岛素、体质指数、腰围、收缩压、空腹血糖、空腹 C 肽、糖化血红蛋白、GADA 滴度、HOMA-IR、谷丙转氨酶、eGFR、尿酸、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇等因素。

2.4 LADA-1 型及 LADA-2 型患者高低 HOMA-IR 组 C-IMT 比较

对 LADA-1 型和 LADA-2 型患者分别根据 HOMA-IR 界值($HOMA-IR\leq 2.0$ 和 $HOMA-IR>2.0$)分为低和高 HOMA-IR 两组,LADA-1 型患者高 HOMA-IR 组较低 HOMA-IR 组 C-IMT 显著增厚($P<0.05$),而 LADA-2 型患者低和高 HOMA-IR 组间 C-IMT 差异不显著($P>0.05$,表 4)。

表 4. LADA-1 型患者低、高 HOMA-IR 组 C-IMT 比较
Table 4. Comparison of C-IMT in low and high HOMA-IR groups of patients with LADA-1 and LADA-2

分组	LADA-1 型		LADA-2 型	
	<i>n</i>	C-IMT(mm)	<i>n</i>	C-IMT(mm)
低 HOMA-IR 组	22	0.73±0.18	37	0.68±0.15
高 HOMA-IR 组	43	0.90±0.23	57	0.71±0.23
<i>P</i>		0.005		0.526

3 讨 论

成人隐匿性自身免疫糖尿病从基因型、免疫表型到临床表型都有一定程度的异质性^[4],即有类似经典 1 型糖尿病 GADA 等自身抗体阳性、胰岛功能

减退等特征,又有肥胖、胰岛素抵抗等更似 2 型糖尿病的临床表现,这种异质性可以通过抗体滴度水平加以反映。本中心的前期研究发现根据 GADA 滴度(0.3 为界值),可将 LADA 患者分为高滴度的 LADA-1 型及低滴度的 LADA-2 型,前者更接近经典 1 型糖尿病的临床特点:抗体滴度高,较少合并超重、肥胖及代谢综合征;后者抗体滴度低,部分患者具有超重、肥胖及代谢综合征等 2 型糖尿病常有的临床表现^[5]。本研究 LADA-2 型较 LADA-1 型具有年龄偏大,多合并超重、高血压、高甘油三酯血症、胰岛素抵抗、代谢综合征等特点,这与本团队之前的研究结果相类似^[3]。血脂紊乱、高血压等代谢异常已知为动脉粥样硬化的高危因素^[6]。因此 LADA-1 型和 LADA-2 型代谢方面的异质性可能造成糖尿病大血管并发症结局也有所不同,目前尚无此方面的临床研究证据,值得进行前瞻性研究。

本中心曾就 LADA 和 2 型糖尿病亚临床动脉粥样硬化进行了小样本单中心研究,发现平均病程 3 年以上,年龄 50 岁以上的 LADA 患者合并 C-IMT 增厚和/或局部动脉粥样硬化斑块与 2 型糖尿病组无显著差异(11.4% 比 17.3%),但 LADA-1 型较 LADA-2 型亚临床动脉粥样硬化的发生率^[6]。本研究分析了来自 20 家医院,平均病程仅半年左右的 LADA 患者,结果显示已有 20% 出现了 C-IMT 增厚,且 LADA-2 型较 LADA-1 型患者 C-IMT 明显增厚,合并 C-IMT 增厚的比例显著升高(31.8% 比 10.6%)。校正了年龄、性别、病程、降糖降脂药物使用以及血脂、血压、血糖、胰岛素抵抗、肥胖等代谢综合征相关因素后,显著性差异仍然存在。对 C-IMT 影响因素的多元线性逐步回归分析发现,GADA 滴度与 C-IMT 呈独立负相关,是 LADA 患者 C-IMT 增厚的独立影响因素,提醒不要忘记 LADA 的异质性。低滴度的 LADA-2 型患者临床特点更似 2 型糖尿病,其 C-IMT 增厚的风险增大。众所周知,胰岛素抵抗是导致动脉粥样硬化的病理生理基础,HOMA-IR 是评

估胰岛素抵抗、预测动脉粥样硬化风险的良好指标^[7],本研究发现 LADA-1 型患者高 HOMA-IR 组较低 HOMA-IR 组 C-IMT 增厚,而 LADA-2 型患者未看到此差异,提示胰岛素抵抗为 LADA-1 型 C-IMT 增厚的重要原因。同时,LADA 作为自身免疫糖尿病,也可能存在与免疫相关的致动脉内皮功能紊乱的炎症因子改变^[8-9]。此外,本研究 LADA 患者的平均病程约为半年,随病程延长,慢性高血糖、糖基化终末产物及血液高凝状态等会进一步破坏内皮功能、促进动脉粥样硬化的发生发展^[10]。所以,应考虑比照 T2DM 管理,尽早评估动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)的风险,并给予相应的生活方式干预及治疗指导。

本研究还发现 C-IMT 增厚与饮酒呈正相关。这与既往认为适量饮酒具有心血管保护作用的研究结论相反^[11]。最近的一项荟萃分析表明,低于 100 g/w 的乙醇摄入者患心肌梗死的风险较低,但没有最低阈值^[12]。本研究中几乎所有饮酒者均有 10 年以上慢性饮酒史,约 75% 达到中重度饮酒定义(>12 g/天)^[11],因此关于饮酒与 C-IMT 增厚之间关系的研究结果更可能由中重度饮酒引起。由于存在的回忆偏倚及数据资料收集时没有进一步细化,存在缺陷,需要进一步研究。

综上所述,LADA 患者 C-IMT 厚度与 GADA 滴度高低密切相关,对于 GADA 低滴度 LADA-2 型患者,更易存在早期动脉粥样硬化风险,且该风险与胰岛素抵抗密切相关。对于这部分患者早期进行亚临床动脉粥样硬化的筛查及控制高危因素至关重要。

致 谢 感谢国家代谢性疾病临床医学研究各分中心及研究者的参与;感谢阿斯利康投资(中国)有限公司和三诺生物传感股份有限公司的支持。

[参考文献]

- [1] 许竹梅,赵水平,范平. 超声测量颈动脉内膜中膜厚度与颈动脉斑块的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8(2): 165-168.
- [2] Hawa MI, Kolb H, Schloot N, et al. Adult-onset autoimmune diabetes in Europe is prevalent with a broad clinical phenotype: Action LADA 7[J]. Diabetes Care, 2013, 36(4): 908-913.
- [3] Zhou Z, Xiang Y, 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.
- [4] Li X, Cao C, Tang X, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its determinants in newly-diagnosed adult-onset diabetes in China: A multi-center, cross-sectional survey[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 661.
- [5] 李霞,黄干,颜湘,等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病患者胰岛素抵抗与谷氨酸脱羧酶抗体滴度的关系[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(6): 1247-1249.
- [6] Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes[J]. Circ Res, 2016, 118(11): 1771-1785.
- [7] Poon AK, Meyer ML, Reaven G, et al. Short-term repeatability of insulin resistance indexes in older adults: the atherosclerosis risk in communities study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(6): 2175-2181.
- [8] Pham MN, Hawa MI, Pflieger C, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines in latent autoimmune diabetes in adults, type 1 and type 2 diabetes patients: Action LADA 4[J]. Diabetologia, 2011, 54(7): 1630-1638.
- [9] Karavanaki K, Tsouvalas E, Vakaki M, et al. Carotid intima media thickness and associations with serum osteoprotegerin and s-RANKL in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus with increased risk for endothelial dysfunction[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(11): 1169-1177.
- [10] 刘青波,李虹伟. 晚期糖基化终末产物与动脉粥样硬化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 23(1): 87-91.
- [11] Rohde LE, Beck-da-Silva L. Alcohol and the heart: the good, the bad and the worse in heart failure[J]. Heart, 2018, 104(20): 1641-1642.
- [12] Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies[J]. Lancet, 2018, 391(10129): 1513-1523.

(此文编辑 朱雯霞)