

近日，瑞典和芬兰学者在《柳叶刀·糖尿病与内分泌学》上发表研究称，糖尿病远比人们所了解的更复杂。研究显示，成人糖尿病可分成 5 种不同类型：重度自身免疫型糖尿病、重度胰岛素缺陷型糖尿病、重度胰岛素抵抗型糖尿病、轻度肥胖相关的糖尿病和轻度年龄相关的糖尿病。（Lancet Diabetes Endocrinol.3 月 1 日在线版）

Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables

Emma Ahlqvist, Petter Storm, Annemari Käräjämäki*, Mats Martinell*, Moshgan Dorkhan, Annelie Carlsson, Petter Vikman, Rashmi B Prasad, Dina Mansour Aly, Peter Almgren, Ylva Wessman, Nael Shaat, Peter Spégel, Hindrik Mulder, Eero Lindholm, Olle Melander, Ola Hansson, Ulf Malmqvist, Åke Lernmark, Kaj Lahti, Tom Forsén, Tiina Mäki Tuomi, Anders H Rosengren, Leif Groop

糖尿病新分类折射防治理念变迁

虽不完美 但终于迈出糖尿病精准医疗划时代的第一步

▲ 中山大学附属第三医院内分泌科 蔡梦茵

糖尿病分类研究走入两难之境



蔡梦茵 教授

糖尿病是在病因上呈极度异质的临床情况，是“一组以慢性高血糖为特征的代谢综合征”，也是迄今为止人类发现的最古老的病种之一。

目前，国内外沿用的 1999 年版 WHO 糖尿病专家咨询委员会提出的糖尿病分型标准，将糖尿病分为的 4 种亚型（1 型糖尿病、2 型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠期糖尿病），在临床实践上仍远远不够。

糖尿病绝大多数为 1 型糖尿病和 2 型糖尿病，从病理生理机制上，二者分别代表了糖尿病疾病谱的 2 个极端，但二者之间的鉴别也并非泾渭分明，仍存在多种临床糖尿病情况，典型的如成人隐匿性免疫性糖尿病（LADA），

兼具 1 型和 2 型的特征。

1 型糖尿病和 2 型糖尿病均存在明显异质性，尤其是 2 型糖尿病，分型中定义最不明确。遗传学在 2 型糖尿病的探索始终是个“噩梦”，穷尽群体关联候选基因策略、家系连锁分析、全基因组关联分析（GWAS）等方法，所能找到的与之相关的遗传位点都不是主效基因，这进一步证实 2 型糖尿病病因的异质性，但也使糖尿病的分类研究走入两难之境。

近年来，精准医学提出精准诊断，不仅在病因学上更符合疾病本质，更重要的是指导治疗和预后，符合现代疾病诊断分类的要旨。但在糖尿病领域，病因学的复杂性和异质性，使试图利用遗传学而精细分类糖尿病陷入困局：除了少数单基因糖尿病，对于大多数患者，无法判断其大血管或微血管并发症预后，无法作出个体化临床决策，无法权衡强化治疗与临床获益之间的利弊……显然，面对一个未知确切病因的复杂病，研究者仍需做出更多新尝试。

挖掘大数据 行糖尿病精细分类

瑞典隆德大学糖尿病中心和芬兰分子医学研究所 Leif Groop 教授团队的研究，利用大数据挖掘的重要方法聚类分析，尝试对糖尿病进行更精细分类，以期跳出“已知”的藩篱，让“未知”引导对于糖尿病的新认识。

研究纳入瑞典和芬兰的 4 个队列（ANDIS、ANDIU、SDR、DIREVA），研究

对象 14 775 例，在聚类分析模型里引入 6 个临床常用参数 [谷氨酸脱羧酶抗体（GADA）、诊断时的年龄、体质指数（BMI）、糖化血红蛋白（HbA_{1c}）、胰岛 β 细胞功能（HOMA β）和胰岛素抵抗指数（HOMA IR）]，将成人起病（大于 18 岁）的糖尿病分为 5 个新分类，5 个分类的患者有不同的临床特征和预后。

01 重度自身免疫型糖尿病（SAID，6.4%）：起病年龄早，低 BMI，代谢控制差，β 细胞功能差，GADA 阳性；与 HLA rs2854275 相关；二甲双胍处方率最低。

02 重度胰岛素缺陷型糖尿病（SIDD，17.5%）：起病年龄较早，HOMA β 最低，低 BMI，代谢控制差；视网膜病变风险最高；二甲双胍处方率最高。

03 重度胰岛素抵抗型糖尿病（SIRD，15.3%）：显著胰岛素抵抗（高 HOMA IR），高 BMI，高 HOMA β 和 HOMA IR，代谢控制好，但在 8 年随访中 C 肽水平显著下降；二甲双胍处方率低。即使 SIRD 代谢控制较 SAID 和 SIDD 都好，患者仍更倾向于进展为终末期肾病。SIRD 与 TM6SF2 rs10401969 [既往报道非酒精性脂肪肝（NAFLD）的高风险遗传位点] 相关，但与 TCH7L2 既往报道与 2 型糖尿病相关的位点无关联。SIDD 和 SIRD 有视网膜病变、糖尿病肾病高风险。及早识别 SIDD 和 SIRD、早期启动降糖之外的治疗，可能延缓视网膜病变或糖尿病肾病的发生。SIDD 和 SIRD 可能是混杂在 2 型糖尿病这个“大杂烩”里不同的、预后更差、更需要强化管理的疾病类型。

04 轻型肥胖相关糖尿病（MOD，21.6%）：患者肥胖，但胰岛素抵抗不严重，预后较好。

05 轻型年龄相关糖尿病（MARD，39.1%）：患者起病年龄大，预后较好。

糖尿病五种新类型带来糖尿病诊疗新启示

既往对疾病的分类基于已知的病因学，而对于异质性复杂的糖尿病，可通过聚类分析，将具有类似特征的疾病进行分类，进而探索不同分类的特征，指导研究者对病因学的回溯，这是一个勇敢的尝试。

血糖、胰岛功能与视网膜病变相关 胰岛素抵抗与肾病相关

5 个新分类中，SAID 的特征与经典的免疫介导性 1 型糖尿病类似。值得注意的是，SIDD 胰岛功能差，代谢控制差，缺乏自身免疫依据，遗传背景与 HLA rs2854275 无关联，而视网膜病变风险最高。

既往认为，视网膜病变常与糖尿病肾病伴发，有无伴发视网膜病变也是临床是否进一步甄别原发性肾小球疾病与糖尿病肾病的重要线索。

但此研究发现，SIDD 好发视网膜病变，提示血糖、胰岛功能与视网膜病变关系更为密切；而 SIRD 胰岛素抵抗严重，伴发 NAFLD 最多，倾向于进展为终末期肾病；3A 期慢性肾脏病（CKD）风险比 SARD 高 2 倍；3B 期 CKD 风险比 SARD 高 3 倍。

目前糖尿病分型或对治疗指导意义不高

近年来，研究者越来越重视胰岛功能在糖尿病病理生理机制的影响，但此研究结果提示，应反思伴随 2 型糖尿病患者病程的胰岛素抵抗在糖尿病及其并发症中的作用如何？也提示视网膜病变与糖尿病肾病这两个糖尿病微血管并发症的病理生理机制可能不同。与 SAID 相比，

SIDD 和 SIRD 患者视网膜病变、糖尿病肾病风险最高，这又与既往对 1 型糖尿病高微血管风险的认知相悖。

以上的新发现值得进一步深思。SIRD 胰岛素抵抗最严重，但是二甲双胍处方率并不高，这也反映出目前的糖尿病分型方法对治疗指导意义不高。

应评估权衡 MOD 与 MARD 强化治疗获益

MOD 与 MARD 的预后较好，是否真的存在“代谢相对正常”的肥胖？衰老与糖代谢的关系如何？显而易见，应重新评估和权衡这两类患者在强化治疗中的获益。

代谢记忆效应应强调早期强化治疗的临床获益，但是目前的诊断分类不能分辨哪些患者需要更强化严格的代谢管理。Leif Groop 教授团队细分出了视网膜病变、糖尿病肾病高风险的 SIDD 和 SIRD，甄别此类患者，及早开始干预，将使患者更大获益。

面对占据患者比例达 61% 的 MOD 和 MARD，是否能放松代谢管理目标，使有效的医疗资源应用到更需要干预的患者亚群里，这也是卫生经济学所关注的重要内容。

研究所提出的新的分型方法未阐述糖尿病的不同病因学机制，并非完美。研究者拟在聚类分析模型中引入更多参数；设计更大样本前瞻队列，在不同遗传背景的人群中验证；延长随访时间（大血管并发症的风险在 5 个分类无统计学差异，未知是否与随访时间相对短有关）。

向“2 型糖尿病”说再见，长路漫漫，但终于迈出了划时代的第一步。

相关链接

ANDIS 研究于 2008 年 1 月（仅在 Leif Groop 教授与 DGI、MIT 团队有关 2 型糖尿病 GWAS 研究最重要的文章在 Science 杂志上发表半年后）启动，正当全球 GWAS 研究热潮如火如荼之际，研究者已预见遗传学在复杂病研究的瓶颈，开始尝试新探索。

在历经 8 年的 ANDIS 研究里，采用两步法聚类分析。聚类分析属于探索性数据分析方法，将看似无序的对象进行分组，衡量不同数据源间的相似性，把数据源分类到不同簇中。第一步，Kmeans 聚类估算最佳聚类个数；第二步，采用层次聚类，通过计算不同类别数据点间的相似度来创建一棵有层次的嵌套聚类树。