

强化生活方式管理成人隐匿性自身免疫性糖尿病1例

邹文英¹, 陈昌奇², 肖美洋², 邓立婷², 刘生豪^{3*}, 付承彬^{2*}

¹广州大学, 经济与统计学系, 广东 广州

²深圳市生科慢性病健康管理研究院, 广东 深圳

³广东生科生命科技有限公司达安益复康专科门诊, 广东 广州

收稿日期: 2021年11月3日; 录用日期: 2021年11月10日; 发布日期: 2021年11月30日

摘要

成人隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes mellitus in adults, LADA)的临床表现与2型糖尿病类似, 而病理上归属于1型糖尿病; 起病隐匿, 饮食、运动控制和口服降糖药有效, 但是随着胰岛功能的不断恶化, 患者最终需要接受胰岛素治疗。该病在临床上采用强化生活方式管理协助胰岛素治疗的报道并不多见。我司门诊在2021年对1例LADA患者进行强化生活方式管理, 以协助胰岛素治疗取得良好效果。现报告如下。

关键词

糖尿病, LADA, 强化生活方式管理

A Case Report of the Effect of Enhanced Lifestyle Management on Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults

Wenyong Zou¹, Changqi Chen², Meiyang Xiao², Liting Deng², Shenghao Liu^{3*}, Chengbin Fu^{2*}

¹Department of Economics and Statistics, Guangzhou University, Guangzhou Guangdong

²Shenzhen Institute of Chronic Disease Health Management, Shenzhen Guangdong

³Da'an Yifukang Specialist Outpatient Department, Guangdong Shengke Life and Health Technology Limited Company, Guangzhou Guangdong

*通讯作者。

文章引用: 邹文英, 陈昌奇, 肖美洋, 邓立婷, 刘生豪, 付承彬. 强化生活方式管理成人隐匿性自身免疫性糖尿病 1 例 [J]. 临床医学进展, 2021, 11(11): 5606-5612. DOI: 10.12677/acm.2021.1111830

Abstract

The clinical manifestations of latent autoimmune diabetes mellitus in adults LADA are similar to those of type 2 diabetes, and can be attributed to type 1 diabetes pathologically. The onset of the disease is insidious, diet and exercise control and oral hypoglycemic drugs are effective, but with the continuous deterioration of the function of the islet, the patient eventually needs to receive insulin treatment. There are few reports that the disease is assisted by intensive lifestyle management in clinical insulin treatment. Our outpatient department conducted intensive lifestyle management for 1 LADA patient in 2021 to assist insulin therapy to achieve good results. Here is the report.

Keywords

Diabetes Mellitus, LADA, Intensive Lifestyle Management

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1. 临床资料

患者叶某,男,31岁,汉族,未婚,自由职业,高中文凭,曾外院诊断糖尿病3年余。因口干口渴、多饮、泡沫尿、体重骤降,甚至出现轻度贫血,采用胰岛素治疗(谷赖胰岛素:早餐前7U,午餐前14U,晚餐前5U;甘精胰岛素:睡前8U),但血糖管理不佳,前来我司门诊入营参加强化生活方式管理。于2021年3月12日入营体检:血压(86/57 mmHg),身高169.5 cm,体重46.8 kg, BMI 16.2 kg/m²,内脂(体脂仪测不出),肌肉量39.5 kg,腰臀比:0.82;双肺呼吸音清无啰音,心率68次/分律齐无杂音;腹平软肝脾肋下未及双下肢不肿。既往有“高脂血症”等病史。否认肝炎、结核等传染病史。无明显糖尿病家族史,有吸烟史,不饮酒。无手术史,无药物过敏史、无食物过敏史。糖化血红蛋白7.9%↑;糖尿病相关抗体检测:GADA抗体定量82.03 U/mL、胰岛素自身抗体(定量)IAA 0.12 U/mL、胰岛细胞抗原2抗体(IA-2A)0.4 U/mL、锌转运体8抗体(ZnT8A)阴性(-);糖耐量试验(OGTT)(mmol/L):0 h:14.91↑,0.5 h:16.79↑,1 h:20.42↑,2 h:21.83↑,3 h:20.83↑(无明显峰值);胰岛素释放实验(ng/mL):0 h:0.39,0.5 h:0.54,1 h:0.74,2 h:0.73,3 h:0.74(无明显峰值);血脂:甘油三酯:8.85 mmol/L↑,总胆固醇:19.51 mmol/L↑,高密度脂蛋白:1.96 mmol/L↑,低密度脂蛋白:6.58 mmol/L↑,载脂蛋白-A1:103.45 mg/dL,载脂蛋白-B:266.97 mg/dL↑;肝功能:ALT:5.04 U/L,AST:12.86 U/L,直接胆红素:0.59 μmol/L,间接胆红素:5.24 μmol/L,总胆红素:5.83 μmol/L;肾功能:尿素:7.58 mmol/L,肌酐:42.63 μmol/L,尿酸:140.26 μmol/L;血常规:白细胞5.24×10⁹/L,红细胞3.16×10⁹/L,血小板261×10⁹/L,血红蛋白:115 g/L↓。尿常规:葡萄糖(++++)、蛋白(+),微量白蛋白:73.72 mg/L↑(见表1,管理前的各项资料)。

初步诊断为疑似成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA) [1]。每日监测血糖(进入管理营前3天的血糖监测结果见图1),并对该患者按3个阶段实施如下为期6个月的增肌控糖调理饮食的综合管理:第一阶段,周期约为2月,该阶段管理目标包括:①血糖控制目标:空腹血糖<7 mmol/L,餐后两小时血糖<

10 mmol/L; ② 体重达标。该阶段具体实施情况为: ① 按营养师制定的个性化饮食方案(适量蔬菜跟蛋白质类, 少量粗粮主食)、坚持有氧运动和增肌运动结合、增肌运动为主, 每周一次的医师、营养师、运动指导师、健康管理师、护师多师复诊; ② 体重达标血糖控制情况: 空腹血糖 5~6.8 mmol/L, 餐后两小时血糖 4.8~8.8 mmol/L; ③ 体重情况: 体重 55.5 kg, BMI 19.3 kg/m²。第二阶段, 周期约为 2 月, 该阶段管理目标包括: ① 空腹血糖 < 7 mmol/L, 餐后两小时血糖 < 10 mmol/L, ② 体重达标, 肌肉量增加。该阶段具体实施情况为: ① 在饮食中逐渐添加主食, 运动以增肌运动为主, 每周一次的医师、营养师、运动指导师、健康管理师、护师多师复诊; ② 血糖控制情况: 空腹血糖 4.3~8.2 mmol/L, 餐后两小时血糖 6.3~10.6 mmol/L; ③ 体重情况: 体重 58.7 kg, BMI 20.4 kg/m²。第三阶段, 周期约为 2 月, 该阶段管理目标包括: ① 空腹血糖 < 7 mmol/L, 餐后两小时血糖 < 10 mmol/L。② 体重达标, 肌肉量增加。该阶段具体实施情况为: ① 通过饮食运动管理, 减轻胰岛负担, 修复、提升胰岛功能; ② 血糖控制情况: 空腹血糖: 4.9~7.4 mmol/L, 餐后两小时血糖: 6.1~9.8 mmol/L; ③ 体重及肌肉量情况: 体重 59.3 kg, BMI 20.6 kg/m², 肌肉量: 46.4 kg; ④ 每周一次的医师、营养师、运动指导师、健康管理师、护师多师复诊, 坚持饮食运动方案, 改善胰岛功能。血糖达标, 体重达标, 肌肉量增加。安排复查毕业体检项目, 做管理评估。

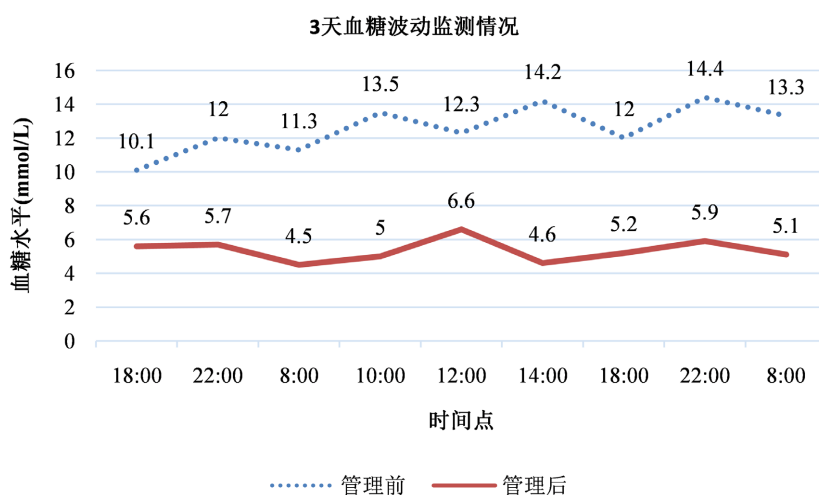


Figure 1. Blood glucose monitoring for 3 days of the patient before and after the intensive lifestyle management

图 1. 进入管理营前及管理结束后为期 3 天的血糖监测情况

于 2021 年 9 月 12 日管理营结束后体检: 血压(91/62 mmHg), 身高 169.5 cm, 体重 59.3 kg, BMI 20.6 kg/m², 内脂 4.8 kg, 肌肉量 46.4 kg, 腰臀比: 0.85; 双肺呼吸音清 无啰音 心率 67 次/分 律齐 无杂音; 腹平软 肝脾肋下未及 双下肢不肿。糖化血红蛋白 6.7% ↑; 糖耐量试验(OGTT) (mmol/L): 0 h: 8.69 ↑, 0.5 h: 16.45, 1 h: 21.70 ↑, 2 h: 22.02 ↑, 3 h: 20.43 ↑(无明显峰值); 胰岛素释放实验(ng/mL): 0h: 0.31 ↓, 0.5 h: 0.39, 1 h: 0.45, 2 h: 0.5, 3 h: 0.51(无明显峰值); 血脂: 甘油三酯: 0.64 mmol/L, 总胆固醇: 4.38 mmol/L, 高密度脂蛋白: 1.92 mmol/L ↑, 低密度脂蛋白: 2.29 mmol/L, 载脂蛋白-A1: 230.60 mg/dL ↑, 载脂蛋白-B: 60.12 mg/dL; 肝功能: ALT: 17.79 U/L, AST: 18.86 U/L, 直接胆红素: 1.22 μmol/L, 间接胆红素: 6.82 μmol/L, 总胆红素: 8.04 μmol/L; 肾功能: 尿素: 5.69 mmol/L, 肌酐: 60.42 μmol/L, 尿酸: 429.56 μmol/L ↑; 血常规: 白细胞 6.75 × 10⁹/L, 红细胞: 4.35 × 10⁹/L, 血小板: 261 × 10⁹/L, 血红蛋白: 137 g/L; 尿常规: 葡萄糖(-), 蛋白(-), 微量白蛋白: 1.86 mg/L(见表 1, 管理后的

各项资料)。出营后继续每日监测血糖,出营后3天的血糖监测见图1。

Table 1. Summary of various parameters of the patient before and after the intensive lifestyle management

表 1. 患者管理前后各项指标数据对比

叶先生/男/31岁/患病3年	管理前	管理后	正常范围
用药及胰岛素情况	谷赖胰岛素:早餐前7U,午餐前:14U,晚餐前5U,甘精胰岛素:睡前8U	德谷胰岛素睡前8U	
BMI	15.6	20.6	18.5~23.9
体重(kg)	46.8	59.3	
腹部脂肪(kg)	内脂测不出	4.8	<11
脂肪率	4.9%	16.3%	14.00%~24.9%
肌肉量(kg)	39.5	46.4	标准值48.3(随体重变化)
糖化血红蛋白(%)	7.9%	6.7%	≤7%
C肽释放(ng/mL)			
0 h	0.39	0.31	1.1~4.4
0.5 h	0.54	0.39	
1 h	0.74	0.45	
2 h	0.73	0.5	
3 h	0.74	0.51	
血糖(mmol/L)			
0 h	10.2	8.69	3.9~6.1
0.5 h	15.1	16.45	<11.1
1 h	22.62	21.7	<11.1
2 h	22.86	22.02	<7.8
3 h	21.6	20.43	<11.1
血脂			
甘油三酯(mmol/L)	8.85 ↑	0.64	≤1.70
总胆固醇(mmol/L)	19.51 ↑	4.38	<5.18
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.96 ↑	1.92 ↑	1.03~1.55
低密度脂蛋白(mmol/L)	6.58 ↑	2.29	1.89~4.21
载脂蛋白-A1 (mg/dL)	103.45	230.60 ↑	100.00~160.00
载脂蛋白-B (mg/dL)	266.97 ↑	60.12	45.00~119.00
肝功能			
ALT (U/L)	5.04	17.79	9.00~50.00
AST (U/L)	12.86	18.86	15.00~40.00
直接胆红素(μmol/L)	0.59	1.22	≤4.00
间接胆红素(μmol/L)	5.24	6.82	1.70~20.00
总胆红素(μmol/L)	5.83	8.04	≤23.00

Continued

肾功能			
尿素(mmol/L)	7.58	5.69	3.10~8.00
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	42.63	60.42	57.00~97.00
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	140.26	429.56 \uparrow	208.00~428.00
血常规			
白细胞($\times 10^9/\text{L}$)	5.24	6.75	3.5~9.5
红细胞($\times 10^9/\text{L}$)	3.16	4.35	4.3~5.8
血小板($\times 10^9/\text{L}$)	261	261	125~350
血红蛋白(g/L)	115 \downarrow	137	130~175
尿常规			
葡萄糖	(++++)	(-)	(-)
蛋白	(+)	(-)	(-)
微量白蛋白(mg/L)	73.72 \uparrow	1.86	<30

2. 讨论

成人隐匿性自身免疫性糖尿病又称 LADA, 为胰岛 β 细胞受损的一种自身免疫性疾病, 因其前期早期临床表现与 T2DM 相似, 常被误诊为 T2DM, 研究报道 LADA 约占 2 型糖尿病患者的 1.5%~14.2% [2]。目前 LADA 的诊断并没有统一标准, 国际主流的 LADA 诊断是通过联合诊断的方式进行诊断, 主要指标有: 1) 起病年龄 > 30 岁(中国标准为发病年龄 > 18 岁); 2) 任一种已知 LADA 相关胰岛自身抗体阳性; 3) 起病 6 个月内不依赖胰岛素治疗[2]。目前用于 LADA 准的抗体包括: 谷氨酸脱羧酶(GADA)抗体、内源性胰岛素抗体(IAA)、胰岛细胞抗原 2 抗体(IA-2A)、锌转运体 8 抗体(ZnT8A)以及四跨膜蛋白 7 抗体(TSPAN7A) [3] [4] [5] [6], 其中 GADA 被认为是 LADA 最敏感的标志物。因此根据当前诊断标准, 该患者 GADA 抗体定量检测结果为 82.03 U/mL, 远远高于正常范围最高限值(正常值小于 5 U/mL), 其他 3 种抗体 IAA、IA-2A、ZnT8A 为阴性或在正常范围内, 可初步诊断本案例患者为 LADA。LADA 一经诊断, 应尽量使用胰岛素治疗, 以保护残存的胰岛功能。国内国外大量研究表明, 生活方式干预可以有效管理 2 型糖尿病的血糖, 甚至带来 2 型糖尿病的缓解或者逆转[7] [8] [9] [10]。因此该患者考虑采用强化生活方式管理协助胰岛素的治疗方式控制血糖, 并期待胰岛功能得以改善。入营前在三餐前均采用胰岛素治疗, 但血糖管理效果不好, 糖化血红蛋白 7.9%。入营后调节饮食, 增肌运动等强化方式干预后, 不仅胰岛素的使用量大幅度的减少, 由之前的多餐多剂量胰岛素治疗(谷赖胰岛素: 早餐前 7 U, 午餐前: 14 U, 晚餐前 5 U, 甘精胰岛素: 睡前 8 U)减至仅睡前胰岛素治疗(德谷胰岛素睡前 8 U); 糖化血红蛋白降至 6.7%, 体重 BMI 均有所增加, 尤其肌肉量明显增加, 由管理前的 39.6 kg 增至管理结束时的 46.4 kg; 其他各项检测指标也均得以改善: ① 尿糖由 4+降至阴性, 正常范围; ② 尿蛋白由 1+降至阴性, 恢复正常; ③ 尿微量白蛋白由 73.72 mg/L 降至 1.86 mg/L, 恢复正常; ④ 甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白等血脂指标基本恢复正常; ⑤ 血红蛋白, 红细胞计数恢复正常范围, 纠正了贫血、营养不良。此外, 患者最近的血糖波动也非常稳定, 而且基本处于正常范围内, 见图 1。可见强化生活方式管理可以带来很大一部分的胰岛素的作用, 正确的合理的饮食运动不仅让患者减少胰岛素的使用剂量, 还能帮助患者平稳血糖, 纠正贫血, 让患者尿糖尿蛋白恢复正常等。但要注意的是, 在这段为期 6 个月的强化生活方式管理过程中, 患者血糖得以调控, 各项生理生化指标也得以改善, 但是患者的糖耐量试验及胰岛素释放

实验的结果仍然不是很理想, 均无明显峰值, 见图 2 和图 3。可见该管理过程患者的胰岛功能仍然没有得到任何改善, 所以尽管强化生活方式管理可以很大程度地代替胰岛素的作用, 但是仍然要注意监测血糖及胰岛功能。

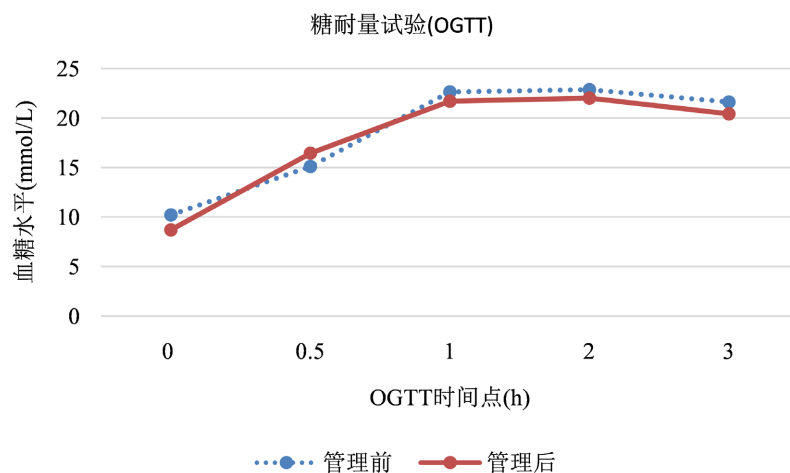


Figure 2. OGTT test of the patient before and after the intensive lifestyle management

图 2. 进入管理营前及管理结束后糖耐量试验(OGTT)结果

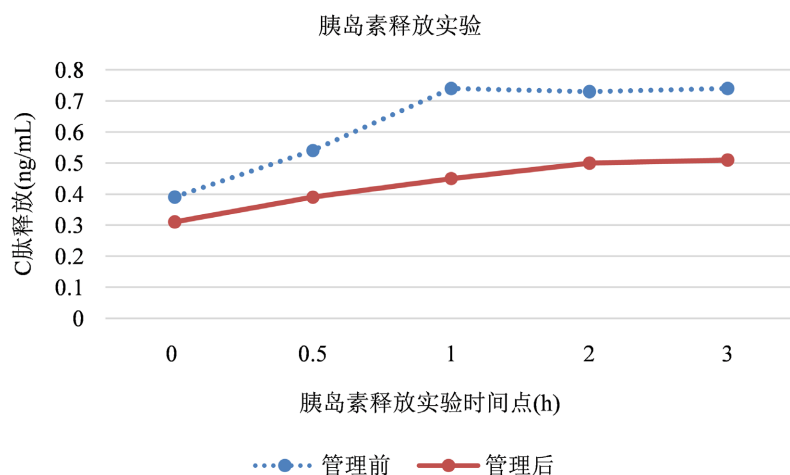


Figure 3. Insulin release test of the patient before and after the intensive lifestyle management

图 3. 进入管理营前及管理结束后胰岛素释放实验

致 谢

本文所有作者感谢广东省疾病预防控制中心刘芳兰主任医师对本研究的指导和帮助!

基金项目

中国博士后科学基金(62104365)。

参考文献

- [1] Rajkumar, V. and Levine, S.N. (2021) Latent Autoimmune Diabetes. StatPearls, Treasure Island, FL.

-
- [2] Buzzetti, R., *et al.* (2020) Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement from an International Expert Panel. *Diabetes*, **69**, 2037-2047. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0017>
- [3] Tiberti, C., *et al.* (2008) Identification of Tyrosine Phosphatase 2(256-760) Construct as a New, Sensitive Marker for the Detection of Islet Autoimmunity in Type 2 Diabetic Patients: The Non-Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study 2. *Diabetes*, **57**, 1276-1283. <https://doi.org/10.2337/db07-0874>
- [4] Lampasona, V., *et al.* (2010) Zinc Transporter 8 Antibodies Complement GAD and IA-2 Antibodies in the Identification and Characterization of Adult-Onset Autoimmune Diabetes: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) 4. *Diabetes Care*, **33**, 104-108. <https://doi.org/10.2337/dc08-2305>
- [5] Acevedo-Calado, M., *et al.* (2017) Identification of Unique Antigenic Determinants in the Amino Terminus of IA-2 (ICA512) in Childhood and Adult Autoimmune Diabetes: New Biomarker Development. *Diabetes Care*, **40**, 561-568. <https://doi.org/10.2337/dc16-1527>
- [6] Achenbach, P., *et al.* (2018) Autoantibodies to N-Terminally Truncated GAD Improve Clinical Phenotyping of Individuals with Adult-Onset Diabetes: Action LADA 12. *Diabetologia*, **61**, 1644-1649. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4605-3>
- [7] Lemieux, I. (2020) Reversing Type 2 Diabetes: The Time for Lifestyle Medicine Has Come! *Nutrients*, **12**, 1974. <https://doi.org/10.3390/nu12071974>
- [8] Look AHEAD Research Group, Wing, R.R., Bolin, P., *et al.* (2013) Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, **369**, 145-154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
- [9] Ades, P.A., Savage, P.D., Marney, A.M., Harvey, J. and Evans, K.A. (2015) Remission of Recently Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus with Weight Loss and Exercise. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, **35**, 193-197. <https://doi.org/10.1097/HCR.000000000000106>
- [10] Mottalib, A., Sakr, M., Shehabeldin, M. and Hamdy, O. (2015) Diabetes Remission after Nonsurgical Intensive Lifestyle Intervention in Obese Patients with Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, **2015**, Article ID: 468704. <https://doi.org/10.1155/2015/468704>