

追糖溯源

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000698

基于胰岛自身抗体阳性与否和有无胰岛 β 细胞功能残存的
 $A\beta$ 方案在酮症倾向糖尿病临床分型中的应用王晓昊¹, 谭惠文¹, 余叶蓉¹, 周运霞¹, 张祥迅²

(四川大学华西医院 1. 内分泌代谢科; 2. 内分泌代谢研究室, 成都 610041)

【摘要】目的:探讨基于胰岛自身抗体阳性与否和有无胰岛 β 细胞功能残存的 $A\beta$ 方案(共有 4 种组合即 $A+\beta+$, $A+\beta-$, $A-\beta+$, $A-\beta-$)分型的 4 种酮症倾向糖尿病(ketosis-prone diabetes, KPD)的临床特点, 进一步为 KPD 的治疗提供临床依据。**方法:**纳入 2000 至 2010 年四川大学华西医院无诱因的自发性酮症或酮症酸中毒住院的初诊糖尿病患者为研究对象, 测定其胰岛细胞抗体、胰岛素抗体和谷胺酸脱羧酶抗体。采用空腹 C 肽评估 β 细胞功能。**结果:**共收集 134 例患者, 各组异质性较大, 四组患者在体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist and hip circumference ratio, WHR)、血糖、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)及甘油三酯(triglyceride, TG)方面差异存在统计学意义(BMI: $P=0.000$; WHR: $P=0.026$; 血糖: $P=0.009$; HbA1c: $P=0.001$; TG: $P=0.044$)。两两比较各组之间指标发现 $A-\beta+$ 组患者与 $A-\beta-$ 组患者之间差异最为明显, 前者入院血糖及 HbA1c 低于 $A-\beta-$ 组患者(血糖: $P=0.036$; HbA1c: $P=0.010$), 但 BMI、WHR 和 TG 水平明显高于后者(BMI: $P=0.005$; WHR: $P=0.004$; TG: $P=0.015$)。**结论:**KPD 临床特点不同, 自身免疫抗体和胰岛 β 细胞功能差异显著, 提示基于胰岛自身抗体阳性与否和有无胰岛 β 细胞功能残存的 $A\beta$ 方案可进一步为 KPD 的治疗提供临床依据。

【关键词】酮症倾向糖尿病; 细胞功能; 自身抗体; 谷胺酸脱羧酶抗体

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2015-03-31

作者介绍: 王晓昊, Email: xiaohao_wang@foxmail.com,

研究方向: 内分泌与代谢病。

通信作者: 余叶蓉, Email: yerongyu04@yahoo.com.cn。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150709.1925.007.html>
(2015-07-09)

- [5] 马玉霞, 张 兵, 王惠君, 等. 饮酒行为对我国 9 省成年居民高血压患病的影响研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2011(1): 9-12.
- [6] 李镒冲, 张 梅, 姜 勇. 中国 2012 年 18~59 岁就业流动人口饮酒现状分析[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35(11): 1186-1191.
- [7] 卞 建, 杨华章, 崔炎棠, 等. 吸烟、饮酒的糖尿病危险性分析[J]. 广东医学, 2001, 22(6): 459-462.
- [8] 邱 伟, 江丽霞, 罗晓婷, 等. 赣州市中老年人吸烟、饮酒与糖尿病的关系研究[J]. 中国卫生事业管理, 2013, 30(10): 789-791.
- [9] Rasouli B, Ahlborn A, Andersson T, et al. Alcohol consumption is associated with reduced risk of type 2 diabetes and autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trøndelag health study[J]. Diabet Med, 2013, 30(1): 56-64.
- [10] Joosten MM, Chiuev SE, Mukamal KJ, et al. Changes in alcohol consumption and subsequent risk of type 2 diabetes in Men[J]. Diabetes, 2011, 60(1): 74-79.
- [11] Heianza Y, Arase Y, Saito K, et al. Role of alcohol drinking pattern in type 2 diabetes in Japanese men: the Toranomon Hospital

Health Management Center Study 11[J]. Am J Clin Nutr, 2013, 97(3): 561-568.

[12] Liu C, Yu Z, Li H, et al. Associations of alcohol consumption with diabetes mellitus and impaired fasting glycemia among middle-aged and elderly Chinese[J]. BMC Public Health, 2010, 19(10): 713.

[13] 彭易清, 谢华良, 聂伟明, 等. 长期危险饮酒对脂代谢及空腹血糖受损和糖耐量低减的影响[J]. 广东医学, 2010, 31(18): 2408-2410.

[14] Shai I, Wainstein J, Harman Boehm I, et al. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multi-center, randomized, clinical intervention trial[J]. Diabetes Care, 2007, 30(12): 3011-3016.

[15] Ahmed AT, Karter AJ, Warton EM, et al. The relationship between alcohol consumption and glycemic control among patients with diabetes: the Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry[J]. J Gen Intern Med, 2008, 23(3): 275-282.

(责任编辑: 冉明会)

Evaluation of islet autoantibodies and β -cell function in classification of patients with ketosis prone diabetes

Wang Xiaohao¹, Tan Huiwen¹, Yu Yerong¹, Zhou Yunxia¹, Zhang Xiangxun²

(1. Department of Endocrinology and Metabolism; 2. Laboratory of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital of Sichuan University)

[Abstract]Objective: To investigate the clinical value of islet autoantibodies (A) and islet β -cell functions (a total of four kinds of combination: A+ β +, A+ β -, A- β +, A- β -) in the differential diagnosis and classification in patients with ketosis-prone diabetes (KPD).

Methods: A total of 134 patients with newly diagnosed KPD were included, who were admitted to West China Hospital from January 2000 to December 2010. They were divided into four categorical groups based on the presence or absence of autoantibodies (A+ or A-) and β -cell functional reserve (β + or β -): A+ β +(n=15), A+ β -(n=13), A- β +(n=77), A- β -(n=29). Islet autoantibodies including islet cell antibody, insulin autoantibody and glutamic acid decarboxylase antibody were measured. The clinical characteristics and biochemical parameters were compared among four groups. **Results:** Of the total 134 patients, there were differences in body mass index (BMI), waist and hip circumference ratio (WHR), plasma glucose concentration, glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) and triglyceride (TG) in four groups (BMI: $P=0.000$; WHR: $P=0.026$; blood glucose: $P=0.009$; HbA1c: $P=0.001$; TG: $P=0.044$). BMI and WHR were significantly higher in patients of A- β + than in patients of A- β - (BMI: $P=0.005$; WHR: $P=0.004$). Plasma glucose concentration and hemoglobin A1c (HbA1c) of patients in A- β + group were lower than those of patients in A- β - group (plasma glucose concentration: $P=0.036$; HbA1c: $P=0.010$), but the triglyceride levels were significantly higher in A- β + group than in A- β - group ($P=0.015$).

Conclusion: Patients with KPD show significantly different levels of β -cell function, clinical and biochemical characteristics, which may need different therapeutic strategies. A β solution based on the autoantibodies (A) and β -cell functional reserve can provide references in the treatment of KPD.

[Key words] ketosis prone diabetes; β -cell function; islet autoantibodies; glutamic acid decarboxylase antibody

近年来,一类兼备 1 型和 2 型糖尿病特点的自发性酮症倾向的糖尿病(ketosis-prone diabetes, KPD)日渐引起临床医生和研究者的关注^[1-4]。由于 KPD 的发病机理尚不清楚,诊断分型争议较大^[5-7]。目前大多采纳美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)专家组提出的分型方案,将这类自发性 KPD 归入特发性 1 型糖尿病,即 1B 型糖尿病^[8]。日益增多的临床研究资料提示这类 KPD 患者具有独特的代谢紊乱特点,不少学者对 ADA 方案提出强烈质疑,他们认为大部分 KPD 更类似于 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的亚型,并将其命名为酮症倾向 2 型糖尿病^[7,9]。Balasubramanyam 等^[10]建议采用糖尿病相关的自身抗体(A)和胰岛功能(β)残存与否为依据的 A β 方案(共有 4 种组合即 A+ β +, A+ β -, A- β +, A- β -)对糖尿病酮症或酮症酸中毒(diabetic ketosis or diabetic ketoacidosis, DK/DKA)患者进行区分。本研究通过检测这类初诊的 KPD 患者的自身抗体和胰岛 β 细胞功能,探讨 A β 方案对这

类异质性很大的 DK/DKA 患者的合理分型的价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象

纳入在四川大学华西医院无诱因的自发性酮症或酮症酸中毒住院的初诊糖尿病患者 134 例为研究对象, KPD 患者为初次诊断糖尿病,入院前典型的“三多一少”症状不超过半年或已经诊断糖尿病但病史不超过 12 周,空腹及餐后血糖水平符合 ADA (1997 年)糖尿病诊断标准;尿酮 $\geq 3+$ 或血 β -羟丁酸 ≥ 0.3 mmol/L;无发热、感染、手术、创伤等应激状态及大量饮酒史;血常规、肝肾功能正常。排除患有缺血性心、脑血管疾病或慢性心功能不全患者,近 1 月内服用可能影响糖、脂代谢的药物(如糖皮质激素等)以及饥饿性酮症和妊娠糖尿病及特殊类型糖尿病如胰腺外分泌疾病或其他内分泌疾病引起的血糖升高等情况。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料收集和生化指标测定 测定受试者体重、身高、腰围、臀围和血压,并计算体质指数(body mass index, BMI)、腰臀比(waist and hip circumference ratio, WHR)。

采集清晨空腹血样测定空腹血糖、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、胰岛素、C 肽、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平。

1.2.2 自身抗体测定和胰岛 β 细胞功能测定 测定胰岛相关的自身抗体,包括胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA)、胰岛素抗体(insulin autoantibody, IAA)和谷胺酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GAD-Ab),送华西医院医学检验中心检验,一项及以上抗体为阳性者即判定为 A+, 三项抗体均阴性者判定为 A-。 β 细胞功能采用空腹 C 肽(fasting c-peptide, FCP)作为评判指标, FCP 以 0.3 ng/ml 作为 β 细胞功能是否残余的切点, FCP ≥ 0.3 ng/ml 定义为 $\beta+$, 反之为 $\beta-$ 。C 肽采用放射免疫法测定(北京北方生物技术研究所)。根据患者的自身抗体和 β 细胞功能检测结果分为 A+ $\beta+$ ($n=15$), A+ $\beta-$ ($n=13$), A- $\beta+$ ($n=77$), A- $\beta-$ ($n=29$) 4 组。

1.3 统计处理

数据用 SPSS 17.0 统计软件进行处理, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两个独立样本均数比较用 t 检验, 多个样本之间均数比较用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD- t 法, 率的比较用卡方检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2000–2010 年我院因酮症/酮症酸中毒的住院糖尿病患者中符合纳入标准的无诱因的初发 DK/DKA 者 134 例。4 亚组患者一般资料及多组之间方差分析结果见表 1, 各亚组异质性较大, 4 组患者在 BMI、WHR、血糖、HbA1c 及 TG 方面差异存在统计学意义 (BMI: $P=0.000$; WHR: $P=0.026$; 血糖: $P=$

0.009; HbA1c: $P=0.001$; TG: $P=0.044$)。4 个亚组均存在男性患者人数和构成比高于女性患者, 男女比例从 1.6:1 到 6.5:1 不等, 但采用卡方检验发现各亚组间性别比例差异无统计学意义 ($P=0.369$)。

4 亚组之间指标两两比较结果见表 2。A- $\beta+$ 组患者 BMI、WHR 明显高于 A- $\beta-$ 组患者 [BMI: A- $\beta+$ 组 (23.10 ± 3.26) kg/m², A- $\beta-$ 组 (20.55 ± 3.99) kg/m², $P=0.005$; WHR: A- $\beta+$ 组 0.92 ± 0.06 , A- $\beta-$ 组 0.83 ± 0.04 , $P=0.004$]。A- $\beta+$ 患者入院血糖、HbA1c 低于 A- $\beta-$ 组患者 [血糖: A- $\beta+$ 组 (16.60 ± 9.15) mmol/L, A- $\beta-$ 组 (23.11 ± 13.70) mmol/L, $P=0.036$; HbA1c: A- $\beta+$ 组 (11.11 ± 1.90)%, A- $\beta-$ 组 (12.55 ± 3.01)%, $P=0.010$], 但 TG 水平明显高于后者 [A- $\beta+$ 组 (3.23 ± 3.31) mmol/L, A- $\beta-$ 组 (1.67 ± 1.03) mmol/L, $P=0.015$]。A- $\beta+$ 组患者与 A+ $\beta+$ 组仅在 BMI 及 HbA1c 方面存在差异 [BMI: A- $\beta+$ 组 (23.10 ± 3.26) kg/m², A+ $\beta+$ 组 (25.77 ± 4.34) kg/m², $P=0.010$; HbA1c: A- $\beta+$ 组 (11.11 ± 1.90)%, A+ $\beta+$ 组 (12.44 ± 1.95)%, $P=0.042$]。A- $\beta+$ 组患者与 A+ $\beta-$ 组患者在血糖及 HbA1c 方面存在差异 [血糖: A- $\beta+$ 组 (16.60 ± 9.15) mmol/L, A+ $\beta-$ 组 (25.11 ± 16.36) mmol/L, $P=0.010$; HbA1c: A- $\beta+$ 组 (11.11 ± 1.90)%, A+ $\beta-$ 组 (9.70 ± 1.95)%, $P=0.037$]。

A+ $\beta+$ 患者与 A+ $\beta-$ 患者相比, 前者 BMI 及 HbA1c 明显高于后者 [BMI: A+ $\beta+$ 组 (25.77 ± 4.34) kg/m², A+ $\beta-$ 组 (22.30 ± 2.77) kg/m², $P=0.020$; HbA1c: A- $\beta+$ 组 (12.44 ± 1.95)%, A+ $\beta-$ 组 (9.70 ± 1.95)%, $P=0.001$]。A+ $\beta+$ 患者与 A- $\beta-$ 患者相比, 其 BMI、WHR 差异具有统计学意义 [BMI: A+ $\beta+$ 组 (25.77 ± 4.34) kg/m², A- $\beta-$ 组 (20.55 ± 3.99) kg/m², $P=0.000$; WHR: A+ $\beta+$ 组 0.94 ± 0.06 , A- $\beta-$ 组 0.83 ± 0.04 , $P=0.016$]。A+ $\beta-$ 患者与 A- $\beta-$ 患者相比, 仅有 HbA1c 的差异具有统计学意义 [HbA1c: A+ $\beta-$

表 1 初诊 DK/DKA 患者 4 亚组 (A+ $\beta+$ 、A+ $\beta-$ 、A- $\beta+$ 、A- $\beta-$) 临床资料及组间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Clinical characteristics of patients with newly diagnosed DK/DKA of subgroups: A+ $\beta+$, A+ $\beta-$, A- $\beta+$, A- $\beta-$ ($\bar{x} \pm s$)

临床资料	A+ $\beta+$	A+ $\beta-$	A- $\beta+$	A- $\beta-$	χ^2/F 值, P 值
数量	15	13	77	29	—
男/女	13/2	8/5	53/24	18/11	3.153 ^a , 0.369
年龄(岁)	45.20 $\pm$ 11.65	44.62 $\pm$ 12.98	42.26 $\pm$ 12.15	46.03 $\pm$ 12.02	0.817, 0.470
BMI(kg/m ²)	25.77 $\pm$ 4.34	22.30 $\pm$ 2.77	23.10 $\pm$ 3.26	20.55 $\pm$ 3.99	6.618, 0.000
腰围(cm)	88.33 $\pm$ 8.37	90.67 $\pm$ 3.80	88.96 $\pm$ 9.88	78.67 $\pm$ 12.58	2.656, 0.057
WHR	0.94 $\pm$ 0.06	0.91 $\pm$ 0.04	0.92 $\pm$ 0.06	0.83 $\pm$ 0.04	3.688, 0.026
收缩压(mmHg)	121.79 $\pm$ 14.76	116.85 $\pm$ 17.17	121.55 $\pm$ 13.12	118.07 $\pm$ 13.97	0.776, 0.510
舒张压(mmHg)	76.64 $\pm$ 8.43	73.85 $\pm$ 10.88	77.75 $\pm$ 7.84	73.90 $\pm$ 8.39	1.954, 0.124
血糖(mmol/L)	16.54 $\pm$ 6.22	25.11 $\pm$ 16.36	16.60 $\pm$ 9.15	23.11 $\pm$ 13.70	3.997, 0.009
HbA1c(%)	12.44 $\pm$ 1.95	9.70 $\pm$ 1.95	11.11 $\pm$ 1.90	12.55 $\pm$ 3.01	6.319, 0.001
TG(mmol/L)	3.19 $\pm$ 2.64	1.49 $\pm$ 0.62	3.23 $\pm$ 3.31	1.67 $\pm$ 1.03	2.775, 0.044
总胆固醇(mmol/L)	5.49 $\pm$ 2.20	4.33 $\pm$ 1.15	4.93 $\pm$ 2.06	4.67 $\pm$ 1.37	0.878, 0.455
HDL-C(mmol/L)	1.26 $\pm$ 0.44	1.30 $\pm$ 0.56	1.17 $\pm$ 0.47	1.37 $\pm$ 0.42	1.112, 0.347
LDL-C(mmol/L)	2.80 $\pm$ 0.97	2.29 $\pm$ 0.86	2.84 $\pm$ 1.06	2.65 $\pm$ 0.99	0.739, 0.531

注: a, 3.153 是 χ^2 值; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; —: 无此值

表 2 4 组患者各项指标均数两两比较的 P 值Tab.2 P value from multiple comparisons of the clinical features

		BMI	WHR	血糖	HbA1c	TG
A+ β +	A+ β -	0.011	0.490	0.046	0.002	0.150
	A- β +	0.010	0.670	0.987	0.042	0.962
	A- β -	0.000	0.016	0.079	0.878	0.094
A+ β -	A- β +	0.460	0.641	0.010	0.037	0.079
	A- β -	0.162	0.055	0.592	0.000	0.867
A- β +	A- β -	0.005	0.004	0.010	0.006	0.015

表 3 所有患者中有 β 细胞功能者与无 β 细胞功能者的比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.3 Comparison between β + and β - among all subjects ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m ²)	WHR	舒张压 (mmHg)	血糖 (mmol/L)	TG (mmol/L)
β +	92	23.64 $\pm$ 3.64	0.92 $\pm$ 0.06	77.58 $\pm$ 7.90	16.59 $\pm$ 8.75	3.22 $\pm$ 3.19
β -	42	21.22 $\pm$ 3.63	0.87 $\pm$ 0.05	73.88 $\pm$ 9.09	23.79 $\pm$ 14.47	1.62 $\pm$ 0.94
t 值		3.216	2.507	2.394	-3.445	2.904
P 值		0.002	0.019	0.018	0.001	0.004

组(9.70 $\pm$ 1.95)%, A- β -组(12.55 $\pm$ 3.01)%, $P=0.000$].

将所有患者仅按照抗体是否阳性分为 A+($n=28$)和 A- ($n=106$)2 个亚组发现,2 组患者仅在 BMI 方面差异具有统计学意义[A+组(24.16 $\pm$ 4.03) kg/m², A-组(22.43 $\pm$ 3.62) kg/m², $t=2.109$, $P=0.037$];将所有患者仅按照 β 细胞功能是否残余分为 β +($n=92$)和 β -($n=42$)2 组发现,2 组患者在 BMI、WHR、舒张压、血糖、TG 方面差异具有统计学意义(BMI: $P=0.002$; WHR: $P=0.019$;舒张压: $P=0.018$;血糖: $P=0.001$;TG: $P=0.004$), 具体数值见表 3。

3 讨 论

由于糖尿病是一类病因复杂的临床异质性较大的疾病,尽可能准确分型有利于糖尿病合理临床治疗方案的制定以及良好血糖控制和维持^[1-7]。对于临床诊断分型有困难的初诊的 KPD 患者应当根据病因、病理生理特点及临床特征进行判别。自发性酮症倾向一直被认为是自身免疫性 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)的重要临床特征,其发生机理与细胞毒性免疫反应攻击破坏胰岛 β 细胞而导致胰岛素分泌绝对和不可逆的缺乏有关^[5]。糖尿病相关的自身抗体诸如 ICA、IAA、GAD-Ab 等的检测对于自身免疫损伤 β 细胞所致的经典 T1DM 具有重要的诊断价值^[11],研究显示自身抗体测定联合 β 细胞功能状态评估有助于初诊 DK/DKA 患者准确分型和合理治疗方案的制定^[12]。

本研究中发现这类无明显诱因出现 DK 或DKA 的初诊糖尿病患者多为肥胖/超重的青壮年男性,以典型高血糖症状及酮症作为首发症状就诊。本研究中 A+ β -亚组患者有自身免疫证据且 β 细胞功能严重受损,表现十分接近成人晚发型自身免疫性糖尿病的临床特点。而 A- β +亚组患者起病方式虽然类似 T1DM 的自发性酮症,却无典型 T1DM 的血清自身免疫标志物和易感基因证据,同时具有 T2DM 的部分临床特征,多有糖尿病家族史,有 β 细胞功能的残存,这同文献报道的酮症倾向的 T2DM 类似^[13-14]。而 A- β -和 A+ β +亚组患者自身免疫状态和 β 细胞功能均处于中间状态,目前临床争议较大,其诊断分型尚未达成一致意见。总之这类患者的临床异质性较大,需要长时间随访以确定自身免疫状况和 β 细胞功能,根据患者的不同情况因地制宜的选择合理的治疗方案^[13]。

本研究还发现按照 β 细胞功能的有无残存分型两亚组(β +, β -)一般资料(包括 BMI、WHR 及舒张压)和实验室检查结果(包括入院血糖、TG 水平)组间均有明显差异,而单纯按照抗体分组 A-与 A+患者仅在 BMI 方面存在组间差异(具体 P 值见结果部分)。提示 β 细胞功能的残存与否(β +, β -)较自身抗体的有无(A+, A-)更能有效区分这类异质性较大的未分型的初诊 DK/DKA 患者。有学者对现有的 3 种分型方案(ADA 方案,以体质指数为基础的

BMI方案和按照自身抗体与 β 细胞功能结合的A β 方案)的区分精确度和预测价值进行比较和探讨,结果显示A β 分型方法对于KPD患者是否长期需要胰岛素治疗的预测准确性远高于其他两种分型方法,敏感性和特异性分别达到95%和97%^[15-16]。诚然A β 方案可能受限于部分现有技术无法检测自身抗体的存在,且部分患者其自身抗体产生并非自身免疫而是与胰岛素使用有关,如早期的动物源性胰岛素患者也可能产生自身抗体。此外, β 细胞功能是动态演变的过程,初诊KPD患者在起病急性期仅按照空腹C肽水平来划分 β +和 β -有待商榷^[7,17]。

综上所述,这类兼备T1DM和T2DM临床特征的初诊DK/DKA患者的存在对于临床医生是一个较大的考验。基于胰岛自身抗体阳性与否和有无胰岛 β 细胞功能残存的A β 方案对于异质性较大的无明显诱因出现DK/DKA的初诊糖尿病患者的合理分型的具有参考价值。这类KPD患者需要长期的临床随访,以利于进一步准确诊断分型和长期治疗方案的制定。

参 考 文 献

- [1] Fasanmade OA, Odeniyi IA, Ogbera AO. Diabetic ketoacidosis: diagnosis and management[J]. Afr J Med Med Sci, 2008, 37(2): 99-105.
- [2] 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(2): 306-312.
- [3] Balla V, Sobngwi E, Dehayem M, et al. OP23 Epidemiologic characteristics of ketosis prone type 2 diabetic patients at the National Obesity Centre in Yaounde[J]. Diabetes Research & Clinical Practice, 2014, (s103): 15.
- [4] Alourfi Z, Homsy H. Precipitating factors, outcomes, and recurrence of diabetic ketoacidosis at a university hospital in Damascus[J]. Avicenna J Med, 2015, 5(1): 11.
- [5] Balti EV, Ngo-Nemb MC, Lontchi-Yimagou E, et al. Association of HLA class II markers with autoantibody-negative ketosis-prone atypical diabetes compared to type 2 diabetes in a population of sub-Saharan African patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2015, 107(1): 31-36.
- [6] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1335-1343.
- [7] Xie XJ, Hu Y, Cheng C, et al. Should diabetic ketosis without acidosis be included in ketosis-prone type 2 diabetes mellitus?[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30(1): 54-59.
- [8] No authors listed. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Care, 1997, 20(7): 1183-1197.
- [9] Thewjitcharoen Y, Sunthornyothin S. Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in newly diagnosed adult patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2010, 90(2): e43-e45.
- [10] Balasubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, et al. Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes[J]. Diabetes care, 2006, 29(12): 2575-2579.
- [11] 包明晶, 张学军, 李鹏秋, 等. 酮症倾向的糖尿病患者胰岛自身抗体和胰岛功能的意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2008, 16(12): 741-743.
- [12] Maldonado M, Hampe CS, Gaur LK, et al. Ketosis-prone diabetes: dissection of a heterogeneous syndrome using an immunogenetic and β -cell functional classification, prospective analysis, and clinical outcomes[J]. J Clin Endocr Metab, 2003, 88: 5090-5098.
- [13] Nalini R, Ozer K, Maldonado M, et al. Presence or absence of a known diabetic ketoacidosis precipitant defines distinct syndromes of “A- β ” ketosis-prone diabetes based on long-term β -cell function, human leukocyte antigen class II alleles, and sex predilection[J]. Metabolism, 2010, 59(10): 1448-1455.
- [14] 谭惠文, 王 椿, 余叶蓉, 等. 酮症倾向糖尿病患者临床特征和异质性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(12): 1026-1030.
- [15] Umpierrez GE, Smiley D, Robalino G, et al. Lack of lipotoxicity effect on β -cell dysfunction in ketosis-prone type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2010(33): 626.
- [16] Patel SG, Hsu JW, Jahoor F, et al. Pathogenesis of A- β +ketosis-prone diabetes[J]. Diabetes, 2013, 62(3): 912-22.
- [17] Oak S, Gaur LK, Radtke J, et al. Masked and overt autoantibodies specific to the DPD Epitope of 65-kDa glutamate decarboxylase (GAD65-DPD) are associated with preserved β -cell functional reserve in ketosis-prone diabetes[J]. J Clin Endocr Metab, 2014, 99(6): e1040-e1044.

(责任编辑:唐秋姗)