

成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者的脂代谢特点及其与颈动脉粥样硬化的关系

谭璐^{1,2} 闫彩凤² 曾纯¹ 陈晴² 宫祎慧²

¹中南大学湘雅二医院国家代谢疾病研究中心,长沙 410000; ²江苏省苏北人民医院内分泌科,扬州 225001

通信作者:闫彩凤,Email:yancaifeng@126.com

【摘要】 目的 探讨起病两年内成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)患者的脂代谢及其与颈动脉粥样硬化的相关性。**方法** 纳入起病两年内的 LADA 患者(LADA 组)38 例、典型 1 型糖尿病患者(TT1DM 组)50 例以及非糖尿病患者(NDM 组)50 名,测定各受试者的血脂、颈部血管超声、血糖、身高、体重、腰围、臀围等指标,利用单因素方差分析比较 3 组间各脂代谢指标差异并找出其与颈动脉斑块的相关性,最后利用受试者工作特征(ROC)曲线判断各脂分布指标对颈动脉斑块的预测能力。**结果** 3 组间比较,LADA 组体重指数、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平高于 TT1DM 组、低于 NDM 组($F=9.322, 3.190, P$ 均 <0.05),但甘油三酯水平则明显高于其他两组($F=3.213, P<0.05$);校正 HbA1c、空腹血糖、2 h 血糖后,LADA 组颈动脉斑块与甘油三酯($r=0.387, P=0.036$)、甘油三酯/HDL-C($r=0.393, P=0.027$)和脂质蓄积指数(LAP)($r=0.397, P=0.021$)均呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($r=-0.384, P=0.037$)。LAP、甘油三酯、甘油三酯/HDL-C 和腰臀比对 LADA 患者颈动脉斑块的曲线下面积(AUC)值有统计学意义,其中 LAP 的 AUC 值(0.707, 95% CI: 0.441~0.906, $P=0.031$)最大。**结论** LADA 患者的脂代谢特点是甘油三酯水平升高、HDL-C 水平降低;甘油三酯是 LADA 患者动脉粥样硬化的危险因素,HDL-C 则是保护因素;LAP 能有效预测 LADA 患者颈动脉粥样硬化。

【关键词】 成人隐匿性自身免疫性糖尿病;颈动脉斑块;动脉粥样硬化;脂质蓄积指数

基金项目:国家代谢疾病研究中心课题(2015BAI12B12)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.004

Lipid metabolism and its association with carotid atherosclerosis in patients with latent autoimmune diabetes mellitus in adults Tan Lu^{1,2}, Yan Caifeng², Zeng Chun¹, Chen Qing², Gong Yihui². ¹Clinical Research Center for Metabolic Diseases of the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410000, China; ²Department of Endocrinology, the Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Yan Caifeng, Email: yancaifeng@126.com

【Abstract】 Objective To explore the characteristics of lipid metabolism and its correlation with carotid atherosclerosis in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA) within 2 years of onset. **Methods** A total of 38 patients with LADA (LADA group), 50 patients with typical type 1 diabetes mellitus (TT1DM group) within 2 years of onset and 50 individuals without diabetes mellitus (NDM group) were enrolled. Blood lipid, carotid artery ultrasound, blood glucose, height, weight, waist circumference and hip circumference were measured. Differences of blood lipids were compared by ANOVA-analysis among three groups, and the correlation between each lipid index and carotid plaque formation were studied. Finally, the predictive value of body fat distribution index in the formation of carotid plaque was estimated by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Body mass index and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) in LADA group were significantly lower than those in NDM group and higher than those in TT1DM group ($F=9.322, 3.190$, all $P<0.05$), while triglyceride (TG) was significantly higher in LADA group than that of the other two groups ($F=3.213, P<0.05$). After adjusted with HbA1c, fasting glucose and 2 h

postprandial glucose, the carotid plaque were positively correlated with TG ($r=0.387$, $P=0.036$), TG/HDL-C ($r=0.393$, $P=0.027$) and lipid accumulation index (LAP) ($r=0.397$, $P=0.021$), but negatively correlated with HDL-C ($r=-0.384$, $P=0.037$) in LADA group. LAP, TG, TG/HDL-C and waist hip ratio (WHR) were significant predictors of carotid plaque, and LAP had the largest area under the curve of ROC (0.707, 95% CI: 0.441-0.906, $P=0.031$) in patients with LADA. **Conclusions** Lipid metabolism in patients with LADA are mainly characterized by increase of TG and decrease of HDL-C. TG is a risk factor of atherosclerosis in patients with LADA, and HDL-C is a protective factor. LAP is able to predict the formation of carotid atherosclerosis in patients with LADA.

【Key words】 Latent autoimmune diabetes in adults; Carotid plaque; Atherosclerosis; Lipid accumulation index

Fund program: Clinical Research Center for Metabolic Diseases Subject(2015BAI12B12)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.004

糖尿病是动脉粥样硬化性心脑血管疾病的独立危险因素^[1]。成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)是1型糖尿病中的一种,其自身胰岛相关抗体阳性, β 细胞功能进行性减退,但临床表现和2型糖尿病相似,病程进展较1型糖尿病慢,发病初始多不依赖胰岛素治疗,常被误诊为2型糖尿病^[2]。因此,目前对LADA导致心血管事件和相关致死率的研究数量有限。本研究分析LADA患者的脂代谢及颈动脉粥样硬化情况,以期提高对LADA患者心脑血管疾病的防治,降低相关致死率。

1 对象和方法

1.1 研究对象 所有研究对象为2017年1月1日至2018年6月1日,在苏北人民医院住院部和体检中心登记者。LADA组入组标准:符合1999年WHO糖尿病诊断标准;谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)定性试验阳性;起病年龄 ≥ 18 岁;起病后半年以上未使用胰岛素治疗^[2],起病至今不超过两年。典型1型糖尿病组(T1DM组)入组标准:符合1999年WHO糖尿病诊断标准;GADA定性试验阳性;起病年龄 ≥ 18 岁;起病半年内即开始使用胰岛素治疗,并长期使用(>3 个月);起病至今不超过两年。

排除标准:体型肥胖者(体重指数 >28 kg/m²);年龄 <18 岁;既往有恶性肿瘤或其他消耗性疾病史,如慢性肠炎、克罗恩病、结核、甲状腺功能亢进症、HIV感染和肝炎等;1年内有重症感染病史如脓肿、重症肺炎、心内膜炎、心肌炎等;合并心房颤动、严重心、脑、肾及大血管病变及后遗症;长期服用或1年内服用降血脂、激素类药物者;妊娠或哺乳期妇女;长期饮酒史且检测前1周内饮酒;已明确有其他自身免疫性疾病者。

LADA组入组38例,T1DM组入组103例,非糖尿病(NDM)组634名,将T1DM组和NDM组尽可能匹配LADA组性别和年龄后按顺序各自逐一纳入50例,最终LADA组38例,其中男性16例(42%),平均年龄(44.79 ± 14.06)岁;T1DM组50

例,其中男性25例(51%),平均年龄(41.65 ± 15.35)岁;NDM组50名,其中男性20例(40%),平均年龄(44.27 ± 13.02)岁。本研究经医院伦理委员会审批,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 生活史采集和人体测量 对全部受试者收集年龄、性别、既往史、糖尿病家族史、吸烟史等指标,采用国际标准方法测定身高、体重、腰围、臀围。

1.2.2 生化检测 所有受试者空腹8 h以上于次日清晨空腹采血标本;100 g标准馒头餐做口服葡萄糖耐量试验2 h后再次采血,所有生化检测均在苏北人民医院检验科进行检测,采用Roche Modular DDPP生化分析仪测定甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C);采用罗氏E601化学发光免疫分析仪检测空腹C肽和2 h C肽,采用拜尔公司ADVIA1650自动生化检测仪高压液相法测定HbA1c。采用酶联免疫吸附法(GA-DA试剂盒(深圳安群生物工程,CV $<15\%$))及配套酶标仪(Thermo酶标仪)定性测定GADA。

1.2.3 计算预估葡萄糖处置指数(eGDR)和脂质蓄积指数(LAP) $eGDR = 24.31 - 12.22(\text{腰臀比}) - 3.29(\text{有无高血压病史}) - 0.57(\text{HbA1c})$;有无高血压病史,有为1,无为0^[3]。 $LAP_{男} = (\text{腰围} - 65) \times \text{甘油三酯}$, $LAP_{女} = (\text{腰围} - 58) \times \text{甘油三酯}$ ^[4]。

1.2.4 颈部血管超声测定 由苏北人民医院超声科专科人员运用LOGIQ E9彩超诊断仪,频率8~12 MHz检测双侧颈部血管。测量舒张末期各血管(颈总动脉、颈内动脉、椎动脉)管径、颈动脉收缩期最大流速(PSV)、颈动脉舒张末期血流速度(EDV),计算各血管的血管阻力指数 $= (PSV - EDV)/PSV$ 。根据局部血管壁增厚,合并以下任意一条标准定义斑块:局部颈总动脉内膜中层厚度(CIMT) ≥ 1.5 mm;局限性隆起凸入管腔 ≥ 0.5 mm;局部CIMT超过周边CIMT $\geq 50\%$ ^[5]。本研究将该检测方法下的颈动脉斑块检出率等同于颈动脉粥样硬化阳性率。

1.3 统计学处理 利用 SPSS 20.0 软件完成,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以 n (%) 表示,满足正态分布或经对数转换后为正态分布的 3 组间计量资料比较采用单因素方差分析 (ANOVA);计数资料采用独立样本卡方检验。两组间计量资料采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料比较采用秩和检验;二者之间的相关分析采用 Spearman 相关或偏相关分析,以颈动脉超声检出斑块为金标准,利用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估各体脂指标对颈动脉斑块的预测能力,并计算和比较各体脂指标的曲线下面积 (AUC)。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征间比较 LADA 组空腹 C 肽 (0.85 ± 0.58) $\mu\text{g/L}$, 1 h C 肽 (1.19 ± 0.62) $\mu\text{g/L}$, 2 h C 肽 (2.05 ± 1.87) $\mu\text{g/L}$, 颈动脉斑块阳性率 23% (9/38)。根据甘油三酯参考值上限 1.7 mmol/L, 总胆固醇参考值上限 5.2 mmol/L 的标准判断, LADA 患者高甘油三酯血症发生率为 42.1% (16/38), 高胆固醇血症发生率为 31.5% (12/38)。

LADA 组空腹 C 肽、1 h C 肽、2 h C 肽、甘油三酯、左侧椎动脉管径高于 TT1DM 组 (P 均 < 0.05), HbA1c 水平则低于 TT1DM 组 ($P < 0.05$)。LADA 患者的 eGDR 高于 TT1DM 组, 但差异无统计学意义; LADA 组和 NDM 组相比, 体重指数、腰臀比明显降低 (P 均 < 0.05), 但 LAP 却明显高于 NDM 组 ($P < 0.05$)。

3 组间体重指数、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇、左侧 CIMT 存在统计学差异 (P 均 < 0.05)。主要表现为 LADA 组体重指数最低, 甘油三酯最高 (P 均 < 0.05); LADA 组的 HDL-C 和 CIMT 高于 TT1DM 组 (P 均 > 0.05), 低于 NDM 组 ($P > 0.05$)。3 组中 LADA 组的颈动脉斑块检出率最低 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 3 组间各体脂指标与颈动脉斑块形成的相关性分析 Spearman 相关分析显示, LADA 组腰臀比、LDL-C、甘油三酯、LAP 与颈动脉斑块形成呈正相关。TT1DM 组 LAP 与颈动脉斑块呈正相关, NDM 组腰臀比、总胆固醇、LAP 与颈动脉斑块呈正相关 (表 2)。

表 1 3 组一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	例数	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	腰围 (cm)	WHR	eGDR	HbA1c (%)	高血压病史 [n(%)]
LADA 组	38	44.79 ± 14.06	20.83 ± 2.13 ^b	78.29 ± 7.01	0.88 ± 0.06	7.63 ± 2.65	9.45 ± 3.28 ^a	6(15.7)
TT1DM 组	50	41.65 ± 15.35	20.82 ± 2.70	76.08 ± 8.33	0.84 ± 0.07	6.92 ± 2.01	10.59 ± 3.34	6(12.0)
NDM 组	50	44.27 ± 13.02	23.33 ± 3.34	78.63 ± 10.02	0.90 ± 0.09			8(16.0)
<i>F</i> 值		0.582	9.322	0.547	1.903	2.028	195.749	0.166
<i>P</i> 值		0.561	0.000	0.580	0.154	0.158	0.000	0.847
组别	例数	吸烟史 [n(%)]	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	LAP (cm · mmol/L)	有斑块 [n(%)]
LADA 组	38	16(41.2)	2.56 ± 1.09 ^a	4.69 ± 1.25	1.41 ± 0.55	2.56 ± 0.91	48.34 ± 15.89 ^b	9(23)
TT1DM 组	50	25(51.0)	2.01 ± 0.39	4.54 ± 0.83	1.25 ± 0.34	2.47 ± 0.79	46.78 ± 12.40	18(36)
NDM 组	50	32(64.0)	1.75 ± 1.04	4.57 ± 0.66	1.53 ± 0.41	2.79 ± 0.73	41.47 ± 9.29	13(26)
<i>F</i> 值		1.346	3.213	0.256	3.190	1.296	2.075	0.595
<i>P</i> 值		0.232	0.044	0.774	0.045	0.278	0.130	0.554
组别	例数	RCIMT (mm)	LCIMT (mm)	RCCA (mm)	LCCA (mm)	RCCARI	LCCARI	RIVA (mm)
LADA 组	38	0.64 ± 0.18	0.62 ± 0.14 ^b	6.13 ± 0.71	6.03 ± 0.62	0.71 ± 0.06	0.71 ± 0.06	4.12 ± 0.69 ^b
TT1DM 组	50	0.63 ± 0.15	0.61 ± 0.14	6.12 ± 0.71	6.01 ± 0.83	0.73 ± 0.06	0.73 ± 0.06	4.21 ± 0.56 ^b
NDM 组	50	0.68 ± 0.17	0.71 ± 0.22	6.62 ± 1.06	6.20 ± 0.85	0.71 ± 0.54	0.72 ± 0.49	4.49 ± 0.52
<i>F</i> 值		0.624	3.173	3.537	0.527	1.387	1.353	3.084
<i>P</i> 值		0.538	0.047	0.033	0.592	0.255	0.264	0.041
组别	例数	LICA (mm)	RICARI	LICARI	RCVA (mm)	LCVA (mm)	RCVARI	LCVARI
LADA 组	38	4.19 ± 0.58	0.60 ± 0.07	0.59 ± 0.08	3.30 ± 0.67	3.52 ± 0.55 ^a	0.64 ± 0.06	0.62 ± 0.06
TT1DM 组	50	4.35 ± 0.63	0.60 ± 0.07	0.59 ± 0.07	3.12 ± 0.66	3.18 ± 0.63	0.64 ± 0.08	0.63 ± 0.09
NDM 组	50	4.38 ± 0.58	0.60 ± 0.07	0.62 ± 0.09	3.24 ± 0.49	3.28 ± 0.57	0.63 ± 0.07	0.63 ± 0.01
<i>F</i> 值		0.773	0.102	1.037	0.631	2.380	0.172	0.145
<i>P</i> 值		0.465	0.903	0.359	0.534	0.099	0.842	0.865

注: WHR: 腰臀比; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; eGDR: 预估葡萄糖处置指数; LAP: 脂质蓄积指数; RCIMT: 右侧颈动脉内膜厚度; LCIMT: 左侧颈动脉内膜厚度; RCCA: 右侧颈总动脉管径; LCCA: 左侧颈总动脉管径; RCCARI: 右侧颈总动脉阻力值; LCCARI: 左侧颈总动脉阻力值; RICA: 右侧颈内动脉管径; LICA: 左侧颈内动脉管径; RICARI: 右侧颈内动脉阻力值; LICARI: 左侧颈内动脉阻力值; RCVA: 右侧椎动脉管径; LCVA: 左侧椎动脉管径; RCVARI: 右侧椎动脉阻力值; LCVARI: 左侧椎动脉阻力值; 与 TT1DM 组相比, ^a $P < 0.05$; 与 NDM 组相比, ^b $P < 0.05$; LADA 组: 成人隐匿性自身免疫性糖尿病组; TT1DM 组: 典型 1 型糖尿病组; NDM 组: 非糖尿病组

表 2 3 组间各体脂指标与颈动脉斑块形成的相关性分析

组别		WHR	eGDR	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	LAP (cm · mmol/L)	TG/HDL-C
LADA 组	<i>r</i> 值	0.397	-0.143	0.367	0.213	-0.181	0.396	0.350	0.103
	<i>P</i> 值	0.038	0.722	0.041	0.101	0.563	0.028	0.046	0.848
TT1DM 组	<i>r</i> 值	0.059	-0.081	0.327	0.239	-0.278	0.136	0.371	0.240
	<i>P</i> 值	0.698	0.894	0.093	0.154	0.145	0.645	0.021	0.281
NDM 组	<i>r</i> 值	0.392		0.260	0.382	-0.290	0.269	0.354	0.244
	<i>P</i> 值	0.037		0.187	0.039	0.131	0.176	0.046	0.182

注: WHR: 腰臀比; eGDR: 预估葡萄糖处置指数; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; LAP: 脂质蓄积指数; LADA 组: 成人隐匿性自身免疫性糖尿病组; TT1DM 组: 典型 1 型糖尿病组; NDM 组: 非糖尿病组

 表 3 LADA 患者的脂代谢指标与颈动脉粥样硬化指标的相关性(相关系数, *r*)

因素	RCIMT	LCIMT	RCCARI	LCCARI	RICARI	LICARI	RCVARI	LCVARI	斑块形成
体重指数	0.263	0.190	0.060	0.087	0.122	0.067	0.043	-0.204	0.136
WC	0.274	0.375 ^a	0.257	0.121	0.281	0.019	0.300	0.040	0.025
WHR	0.379 ^a	0.324	0.007	0.023	0.408 ^a	0.065	0.113	0.168	0.298
eGDR	0.354	0.115	0.040	0.103	0.512	0.083	0.185	0.101	0.258
TG	0.155	0.201	0.027	0.077	0.214	0.059	-0.100	-0.115	0.387 ^a
TC	0.016	0.018	0.483 ^a	0.479 ^a	0.187	0.012	0.381 ^a	0.196	0.226
LDL-C	0.202	0.162	0.172	0.245	0.216	0.287	-0.251	-0.148	0.143
HDL-C	-0.080	-0.008	-0.464 ^a	-0.487 ^a	-0.317	-0.370 ^a	-0.205	-0.011	-0.384 ^a
LAP	0.345	0.393 ^a	0.215	0.284	0.336	0.249	0.301	0.310	0.397 ^a
TG/HDL-C	0.138	0.184	0.043	0.148	0.181	0.114	-0.085	-0.115	0.393 ^a

注: WC: 腰围; WHR: 腰臀比; LAP: 脂质蓄积指数; eGDR: 预估葡萄糖处置指数; RCIMT: 右侧颈动脉内膜厚度; LCIMT: 左侧颈动脉内膜厚度; RCCARI: 右侧颈总动脉阻力值; LCCARI: 左侧颈总动脉阻力值; RICARI: 右侧颈内动脉阻力值; LICARI: 左侧颈内动脉阻力值; RCVARI: 右侧椎动脉阻力值; LCVARI: 左侧椎动脉阻力值; TG: 甘油三酯; TC: 总胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LADA: 成人隐匿性自身免疫性糖尿病; a: *P* < 0.05

2.3 LADA 组体脂指标与颈动脉粥样硬化指标的相关性(偏相关) 结合颈动脉血管超声报告, 考虑各组患者可能存在颈动脉血管发育差异性, 笔者利用超声计算各个血管阻力值, 并校正 HbA1c、空腹血糖、2 h 血糖后做两变量间偏相关, 探讨颈动脉硬化指标和各体脂指标之间的相关性。HDL-C 与颈动脉内膜厚度、颈内动脉阻力值和颈总动脉阻力值、斑块形成呈负相关。校正血糖对血管的影响后, 甘油三酯、甘油三酯/HDL-C 和 LAP 与斑块形成呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关(表 3)。

2.4 不同体脂指标对 LADA 患者颈动脉斑块的预测价值(ROC 曲线) LAP、甘油三酯、甘油三酯/HDL-C、腰臀比对 LADA 患者的颈动脉斑块预测有统计学意义, 且 LAP 的 AUC 值最高, 表明 LAP 对 LADA 患者颈动脉斑块的预测能力最强(表 4)。

表 4 不同体脂指标对 LADA 患者颈动脉斑块的预测能力

变量	AUC(95% CI)	<i>P</i> 值
LAP	0.707(0.441 ~ 0.906)	0.031
WHR	0.703(0.495 ~ 0.915)	0.045
eGDR	0.553(0.298 ~ 0.678)	0.713
TG	0.705(0.553 ~ 0.947)	0.042
TG/HDL-C	0.743(0.521 ~ 0.965)	0.038

注: LAP: 脂质蓄积指数; WHR: 腰臀比; eGDR: 预估葡萄糖处置指数; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LADA: 成人隐匿性自身免疫性糖尿病; AUC: 曲线下面积

3 讨论

1 型糖尿病患者主要心血管疾病的相对风险是非糖尿病者的 3 ~ 7 倍^[6], 比 2 型糖尿病患者高 2 倍^[7]。Hernández 等^[8]研究证实, LADA 患者颈动脉粥样硬化发生率明显高于 1 型、2 型糖尿病。在本研究中, LADA 组和 TT1DM 组颈动脉斑块阳性率相比差异无统计学意义, 甚至 LADA 组阳性率略低于 TT1DM 组。其原因不排除研究样本量少导致样本不均衡, 其次本研究中研究对象病程均在两年内。Hernández 等也进一步探讨病程对 LADA 患者颈动脉粥样硬化的影响, 起病 5 年内的 LADA 患者颈动脉粥样硬化阳性率(26.7%)明显低于 2 型糖尿病(54.8%), 当病程 > 12 年时, LADA 阳性率(88.2%)明显高于 2 型糖尿病(70.2%)^[8]。因目前相关研究甚少, 笔者考虑其可能机制与糖尿病患者的晚期糖基化终末产物的累积程度相关, 后者是动脉粥样硬化中起主要作用的强氧化剂^[9-10]。血糖控制越差, 患者晚期糖基化终末产物累积作用越明显。其次, 也可能与相关免疫因子和免疫应答有关。经典试验证实了免疫因子在动脉粥样斑块中的功能活性, 如 II 类主要组织相容性抗原^[11]。LADA 患者发病初期仍具有部分胰岛 β 细胞功能, 血糖控制较 TT1DM 好, 免疫应答相对温和^[12]。这可能导致 LADA

患者动脉粥样硬化阳性率低于 T1DM 患者,随着病程进展,远期大血管病变情况有待进一步研究。

本研究中, LADA 患者的脂代谢特点为甘油三酯水平升高, HDL-C 水平降低。校正血糖对颈部血管动脉粥样硬化的影响后, 甘油三酯、甘油三酯/HDL-C 和 LAP 是颈动脉斑块的危险因素, HDL-C 是保护因素。正常情况下, 胰岛素通过抑制肝脏合成释放极低密度脂蛋白 (VLDL), 并通过激活脂蛋白脂肪酶来刺激 VLDL 的清除, 进而调节血清 VLDL 水平^[13]。在胰岛素抵抗或胰岛素缺乏的情况下, 游离脂肪酸增加, 促进肝脏合成 VLDL, 同时脂蛋白脂肪酶活性下降, 使 VLDL、甘油三酯清除率下降^[13]。当甘油三酯增高时, 经胆固醇酯酰基转运蛋白将 HDL-C 中的胆固醇转到 VLDL 的交换增加, HDL-C 的分解代谢增加, 最终出现甘油三酯水平升高和 HDL-C 水平降低^[13]。

研究显示, 胰岛素抵抗和亚临床动脉粥样硬化密切相关^[14]。Williams 等^[3]通过线性模型得出 1 型糖尿病的 eGDR 计算公式, 可用于评估 1 型糖尿病的胰岛素抵抗。本研究中 LADA 组 eGDR 均值高于 T1DM 组, 但 eGDR 与颈动脉斑块无明显相关, 且无明显预测价值。

除了血脂代谢是心血管事件发生的重要一环, 现许多研究表明, 脂肪分布模式也已成为心血管和代谢性疾病的独立危险因素^[15]。本研究中纳入糖尿病的常见体脂分组指标: 腰臀比、LAP 和体重指数。LAP 灵活结合了腰围和甘油三酯两个指标, 甘油三酯反映内脏脂肪蓄积程度, 腰围则反映腹部脂肪蓄积程度, 在许多研究中已经证实 LAP 对心血管疾病有很好的预测作用^[16]。在本研究中, LAP 对颈动脉斑块有预测意义, 对于 LADA 患者而言, 其 AUC 最大, 预测价值最高。

本研究的主要缺陷在于纳入数据较少, 且为横断面研究, 缺乏对两种人群的长期观察, 颈动脉粥样硬化和 1 型糖尿病各自影响因素众多, 未能一一匹配或校正。但本文的特殊在于, 控制了起病时间、肥胖因素, 尽可能匹配了年龄和性别, 只研究了 LADA 起病早期的血脂代谢和颈动脉粥样硬化的临床特点, 尽可能排除病程和血糖控制不佳、性别、年龄、肥胖等带来的影响。同时本研究将典型 1 型糖尿病和 LADA 患者严格区分, 了解两者的临床异质性。

总体而言, LADA 患者的血脂代谢特点为甘油三酯水平升高、HDL-C 水平降低。甘油三酯、甘油三酯/HDL-C 和 LAP 是 LADA 患者颈动脉斑块的危险因素, HDL-C 是保护因素。LAP 作为能反映甘油三酯和腰围的综合指标, 能有效预测 LADA 患者颈动脉粥样硬化情况。

参 考 文 献

- [1] Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, et al. Dyslipidaemia in adults with type 1 diabetes-when to treat? [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35(1): e3090. DOI: 10. 1002/dmrr. 3090.
- [2] Grill V. LADA: A type of diabetes in its own right [J]. *Curr diabetes Rev*, 2019, 15(3): 174-177. DOI: 10. 2174/1573399814666180716150905.
- [3] Williams KV, Erbey JR, Becker D, et al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? [J]. *Diabetes*, 2000, 49(4): 626-632.
- [4] Marcadenti A, Fuchs FD, Moreira LB, et al. Adiposity phenotypes are associated with type-2 diabetes: LAP index, body adiposity index, and neck circumference [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 266: 145-150. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2017. 09. 022.
- [5] Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(4): 290-296. DOI: 10. 1159/000343145.
- [6] Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, et al. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U. K.: a cohort study using the general practice research database [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 798-804.
- [7] Wang P, Xu YY, Lv TT, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Angiology*, 2019, 70(2): 141-159. DOI: 10. 1177/0003319718787366.
- [8] Hernández M, López C, Real J, et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with latent autoimmune diabetes in adults (LADA), type 2 diabetes and classical type 1 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 94. DOI: 10. 1186/s12933-017-0576-9.
- [9] Sturlaugsdottir R, Aspelund T, Björnsdóttir G, et al. Carotid atherosclerosis and cardiovascular health metrics in old subjects from the AGES-Reykjavik study [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(1): 65-70. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2015. 06. 043.
- [10] Gudmundsson G, Margretardottir OB, Sigurdsson MI, et al. Air-flow obstruction, atherosclerosis and cardiovascular risk factors in the AGES-Reykjavik study [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252: 122-127. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2016. 07. 919.
- [11] Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(17): 2071-2081. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2018. 08. 1043.
- [12] Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(11): 674-686. DOI: 10. 1038/nrendo. 2017. 99.
- [13] Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(9): 771-782. DOI: 10. 5551/jat. RV17023.
- [14] Khoshdel AR, Eshtiaghi R. Assessment of arterial stiffness in metabolic syndrome related to insulin resistance in apparently healthy men [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2019, 17(2): 90-96. DOI: 10. 1089/met. 2018. 0090.
- [15] Ding L, Peng K, Lin L, et al. The impact of fat distribution on subclinical coronary atherosclerosis in middle-aged Chinese adults [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 235: 118-123. DOI: 10. 1016/j. ijcard. 2017. 02. 082.
- [16] Kyrou I, Panagiotakos DB, Kouli GM, et al. Lipid accumulation product in relation to 10-year cardiovascular disease incidence in Caucasian adults: the ATTICA study [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 279: 10-16. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2018. 10. 015.

(收稿日期: 2018-12-08)

(本文编辑: 饶颖)