

## · 综述 ·

# 1 型糖尿病的二级预防临床研究进展

齐晓洁<sup>1,2</sup> 苏恒<sup>2</sup>

<sup>1</sup>昆明理工大学医学院 650500; <sup>2</sup>昆明理工大学附属医院, 云南省第一人民医院内分泌代谢科 650032

通信作者: 苏恒, Email: su\_hen@hotmail.com

**【摘要】** 1 型糖尿病是一种器官特异性自身免疫性疾病, 目前尚无根治方法, 患者需要终身胰岛素替代治疗。将 1 型糖尿病防患于未然, 是患者和医师的梦想。近年来, 易感基因和胰岛自身抗体检测方面的进展为 1 型糖尿病前期的预测和预防提供了理论依据和技术可能。此外, 1 型糖尿病二级预防的免疫干预治疗也取得了一定的成效。现对 1 型糖尿病二级预防的最新研究进展进行综述。

**【关键词】** 1 型糖尿病;  $\beta$  细胞; 胰岛自身抗体; 预防

**基金项目:** 云南省卫生和计划生育委员会医学人才培养项目 (L-201624); 云南省万人计划“名医”专项 (YNWR-MY-2019-020); 云南省临床医学中心开放项目 (2020LCZXKF-NM06)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210129-01088

**Progress in secondary prevention of type 1 diabetes mellitus** Qi Xiaojie<sup>1,2</sup>, Su Heng<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; <sup>2</sup>Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Affiliated Hospital of Kunming University of Science and Technology, Kunming 650032, China

Corresponding author: Su Heng, Email: su\_hen@hotmail.com

**【Abstract】** Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an organ-specific autoimmune disease. There is no radical cure for this disease and patients need lifelong insulin replacement therapy. Prevention of T1DM is the dream for patients and clinicians. In recent years, the progression of genetic disposition and islet autoantibodies detection have provided theoretical basis and technical possibility for the prediction and prevention of pre-T1DM. Furthermore, clinical studies on secondary prevention of T1DM by immunological intervention have also made positive progress. This article reviews the latest secondary prevention studies of T1DM.

**【Keywords】** Type 1 diabetes mellitus;  $\beta$  cell; Islet Autoantibodies; Prevention

**Fund program:** Foundation for High-level Talents of Yunnan (L-201624); The Ten Thousand Talents Plan-the Doctor Special Program of Yunnan (YNWR-MY-2019-020); Yunnan Clinical Medical Center Open Project (2020LCZXKF-NM06)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20210129-01088

据国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 收录的数据显示, 2021 年全球有 5.336 亿糖尿病患者, 预计到 2045 年, 这一数字将增至 7.832 亿, 而 1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 占糖尿病总数的 5% ~ 10%<sup>[1]</sup>。近 20 年里, 全世界 T1DM 的发病率以每年 3% ~ 5% 的速度增长, 中国也不例外。最新研究结果显示, 中国每年有超过 1.3 万例 T1DM 新发病例<sup>[2]</sup>。面对发病人群如此庞大而目前又不可治愈的疾病, 其预防就显得极其重要。

与 2 型糖尿病不同, T1DM 的预防也分为 3 级:

一级预防是通过避免接触各种危险因素来防止胰岛  $\beta$  细胞自身免疫反应的启动; 二级预防是阻止已经发生的自身免疫反应来防止临床发病; 三级预防是通过免疫干预来保护残存的  $\beta$  细胞, 加强血糖控制并且防止并发症发生<sup>[3]</sup>。近年来在 T1DM 前期的精准分期和诊断研究方面取得的进展为 T1DM 的二级预防提供了可能, 本文对 T1DM 二级预防的最新研究进展进行综述。

## 1 T1DM 临床前期

T1DM 是一种器官特异性自身免疫性疾病, 受遗传和环境因素的共同影响。随着病程的延长, 胰

岛  $\beta$  细胞的自身免疫破坏逐渐加重,其功能下降甚至丧失,导致患者出现糖尿病临床症状及终身依赖胰岛素治疗<sup>[4]</sup>。T1DM 表现为一种连续疾病谱状态, $\beta$  细胞的自身免疫损伤在临床症状出现之前就已经存在。通过识别和量化 T1DM 的风险,明确疾病的发展阶段,可以准确预测疾病的进展速度<sup>[4]</sup>。美国糖尿病协会(ADA)、美国内分泌学会(ACE)及青少年糖尿病基金会(JDRF)将 T1DM 分为 1~3 期<sup>[4]</sup>,其中 3 期为临床糖尿病期。

**1.1 T1DM1 期** 该期是指有 2 个或 2 个以上胰岛自身抗体阳性且不伴有糖代谢异常,该阶段持续时间长短不一,进展为 T1DM 2 期的时间从数月到几十年不等。与该期关联最强的是 6 号染色体的人白细胞抗原(HLA) II 类分子类型中的 *DR3-DQ2* 或 *DR4-DQ8*,其可以解释 T1DM 约 50% 的遗传风险,且与第一个检测阳性的胰岛自身抗体之间存在关联<sup>[5]</sup>。青少年糖尿病环境决定因素研究(TEEDY)观察到,携带 *HLA-DQ2/8*、*DQ8/8* 和 *DQ4/8* 基因型的儿童第一种检测阳性的自身抗体主要是胰岛素自身抗体(IAA),而携带 *DQ2/2* 基因型的儿童最初产生的自身抗体主要是谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)<sup>[6]</sup>。TEEDY 研究显示,自出现第一种自身抗体起 5 年内 T1DM 的累计发病率随自身抗体阳性数的增加而增加,携带 1 个抗体、2 个抗体和 3 个抗体的个体中 T1DM 的累计发病率分别为 11%、36% 和 47%<sup>[7]</sup>。前瞻性研究显示,在多个自身抗体阳性的个体中,5 年内发生症状性 T1DM 的累计发病率从 6%~84% 不等<sup>[8]</sup>。

**1.2 T1DM 2 期** 该期是指  $\beta$  细胞受到自身免疫的攻击并伴有糖代谢异常,这一时期出现功能性  $\beta$  细胞数量减少。有研究显示,此期合并糖耐量异常者 4 年内发生症状性 T1DM 的风险为 74%<sup>[9]</sup>。随着时间的延长,几乎所有个体都会进展为症状性 T1DM。此阶段是一个相当长的代谢恶化过程,虽然早期机体内存在葡萄糖耐量和胰岛素反应异常,但大量  $\beta$  细胞功能仍存在,因此血糖水平可以基本维持正常。在 T1DM 临床诊断前 6 个月对  $\beta$  细胞进行保护性干预有可能产生长期有利影响<sup>[10]</sup>。

近年来,该分期法随着新的阶段特异性生物标志物的发现更趋精准,并反映了 T1DM 高危个体疾病进展的可预测性,为 T1DM 前期的临床干预实验设计以及预防症状性 T1DM 的精准医疗实践提供了框架,也为开展更精准的二级预防实验提供了理论依据。

## 2 1 型糖尿病二级预防

早期 T1DM 二级预防的方法主要是通过饮食干预来延缓 T1DM 的临床发病。近年来,基于 T1DM 的精准分期和精准诊断的研究进展,研究人员将原本用于 T1DM 三级预防的免疫干预和免疫抑制方法用于 T1DM 1 期和 2 期的临床实验研究,试图通过阻断胰岛自身免疫过程来保护未受损的功能性胰岛  $\beta$  细胞,从而延缓和预防 T1DM 临床发病(表 1)。

**2.1 饮食干预** 烟酰胺是水溶性维生素 B<sub>3</sub> 的一种成分,此前的动物实验结果显示它可以保护残存  $\beta$  细胞,减轻炎症反应,促进细胞生长。为了验证烟酰胺是否可以预防和延缓 T1DM 的临床发病,英国布里斯托大学完成了一项大型随机、双盲临床实验,即欧

表 1 T1DM 二级预防临床实验

实验名称	实验人群	药物及服用方式	对 T1DM 的预防作用
ENDIT	ICA 阳性	口服烟酰胺	无效
TEFA	≥1 种胰岛自身抗体阳性	口服无谷蛋白饮食	进行中(NCT02605148)
DPT-1	ICA 阳性	皮下注射胰岛素	无效
DPT-1	ICA 阳性	口服胰岛素	无效
T1DTS	≥2 种胰岛自身抗体阳性(包括 IAA)	口服胰岛素	无效
T1DPPS	≥2 种胰岛自身抗体阳性且携带 HLA 易感基因	吸入胰岛素	无效
T1DPPS	≥2 种胰岛自身抗体阳性	吸入胰岛素	结果尚未公布(NCT00336674)
DiAPREV-IT	≥2 种胰岛自身抗体阳性(包括 GADA)	口服 GAD-alum	无效
T1DTS	≥2 种胰岛自身抗体阳性	口服 Abatacept	进行中(NCT01773707)
T1DTS	≥2 种胰岛自身抗体阳性	口服 Rituximab 和 Abatacept	进行中(NCT03929601)
T1DTS	≥2 种胰岛自身抗体阳性	口服 teplizumab	无效

注:T1DM:1 型糖尿病;ENDIT:欧洲烟酰胺糖尿病干预实验;ICA:胰岛细胞自身抗体;TEFA:TEEDY 家庭预防研究;NCT:国家临床试验;DPT-1:1 型糖尿病预防实验;T1DTS:1 型糖尿病试验网研究;IAA:胰岛素自身抗体;T1DPPS:1 型糖尿病预测与预防研究;HLA:人白细胞抗原;DiAPREV-IT:糖尿病免疫耐受预防实验;GADA:谷氨酸脱羧酶抗体

洲烟酰胺糖尿病干预实验 (ENDIT)。该实验中的 552 例胰岛细胞自身抗体 (ICA) 阳性受试者被随机分为实验组和对照组,分别口服 1.2 g/d 缓释型烟酰胺和安慰剂 5 年,结果显示烟酰胺没有预防和延缓 T1DM 临床发病的作用<sup>[11]</sup>。

TEDDY 家庭预防研究 (TEFA) 于 2015 年开展了一项评估无谷蛋白饮食对有一个或多个胰岛自身抗体的受试者的  $\beta$  细胞功能和糖代谢的影响的实验<sup>[12]</sup>,该实验预计 2022 年 12 月完成 (NCT02605148)。

**2.2 抗原特异性疗法** 利用自身抗原作为工具来诱导保护性免疫,避免常规非特异性免疫抑制的副作用。胰岛素是唯一的  $\beta$  细胞特异性自身抗原,有研究证据表明它在启动自身免疫  $\beta$  细胞破坏中发挥关键作用。目前以胰岛素为干预措施的大型随机、对照临床试验有 3 项。1 型糖尿病预防实验 (DPT-1) 探讨了胰岛素在 T1DM ICA 阳性的糖尿病非直系亲属中是否具有延缓和预防疾病发生的作用。此实验共进行了两轮,第 1 轮实验组给予每日 2 次总剂量为 0.25 U/kg 胰岛素皮下注射,外加每年 4 d 连续胰岛素静脉注射,持续时间为 3.7 年;第 2 轮实验组每日口服 7.5 mg 胰岛素,持续时间为 4.3 年。两轮实验都采用 ADA T1DM 诊断标准,结果均显示胰岛素对 ICA 阳性的 T1DM 患者直系亲属的临床发病无延缓和预防作用<sup>[13-14]</sup>。1 型糖尿病试验网研究 (T1DTS) 纳入的对象需要满足包括 IAA 在内的至少两种自身抗体阳性和糖耐量正常,受试者每日给予 1 次口服 7.5 mg 胰岛素,持续时间为 2.7 年,随访期为 10 年。遗憾的是结果依旧显示口服胰岛素并没有延迟或阻止 T1DM 的临床发病<sup>[15]</sup>。但最近有一项针对 DPT-1 和 T1DTS 口服胰岛素实验的分析研究,结果显示口服胰岛素减缓了 T1DM 高危个体的代谢进展与恶化<sup>[16]</sup>。芬兰的 1 型糖尿病预测与预防研究 (T1DPPS) 中,实验组每日 1 次经鼻腔给予 1 U/kg 速效胰岛素,持续时间为 1.8 年,同样采用 ADA T1DM 诊断标准,实验结果显示经鼻腔吸入胰岛素不能延缓和预防携带 HLA 易感基因且至少 2 种自身抗体阳性的儿童 T1DM 的临床发病<sup>[17]</sup>。墨尔本于 2006 年 12 月启动了一项更大规模的研究 (NCT00336674),目的在于验证将黏膜暴露在胰岛素下是否会产生类似疫苗效应的作用,从而保护胰岛细胞并延缓和阻止 T1DM 高危人群的疾病进展,目前结果尚未公布。

GAD-alum 是针对 T1DM 主要自身抗原 GAD65

的特异性疫苗,Elding 等进行了一项糖尿病免疫耐受预防实验 (DiAPREV-IT),希望通过给已经启动自身免疫的 T1DM 高危儿童注射 GAD-alum 来延缓其发病。该实验纳入了 4.0 ~ 17.9 岁包括 GADA 在内至少 2 个胰岛自身抗体阳性的非糖尿病儿童。受试者被随机分为 2 组,2 次注射 20  $\mu$ g GAD-alum 或安慰剂,间隔 30 d。随访 5 年,以 T1DM 临床发病为观察终点。研究结果显示,虽然 GAD-alum 没有延缓 T1DM 的进展,但其具有良好的安全性和一定的免疫防御功能<sup>[18]</sup>。

**2.3 免疫抑制疗法** Abatacept 是一种细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 免疫球蛋白融合蛋白 (CTLA4-Ig),可与抗原提呈细胞上的 CD80/CD86 受体结合,抑制它们与 T 细胞上的共刺激分子 CD28 结合,抑制糖尿病源性 T 细胞活化,阻止自体攻击 T 细胞的产生,从而防止胰岛细胞的破坏<sup>[19]</sup>。T1DTS 正在进行一项大型临床实验来验证 Abatacept 对 T1DM 高风险亲属 (至少两种胰岛自身抗体阳性) 的糖耐量异常和糖尿病临床发病是否具有预防作用,目前该实验仍在进行中 (NCT01773707)。此外,T1DTS 于 2020 年启动了一项针对 T1DM 2 期的 T1DM 高风险人群的临床干预实验,该实验受试者采用 Rituximab 和 Abatacept 序贯治疗,来验证该治疗方法是否可以预防或逆转 T1DM,预计 2026 年完成 (NCT03929601)。

Teplizumab 是一种人源化的抗 CD3 单克隆抗体,可与 T 细胞受体 CD3 结合,清除致病性 T 细胞和上调调节性 T 细胞,抑制针对  $\beta$  细胞的自身免疫反应,保护胰岛细胞。有研究显示,teplizumab 在 T1DM 确诊几年内仍然可以延缓胰岛  $\beta$  细胞功能的下降和丧失<sup>[20]</sup>。为了验证针对 T1DM 2 期的免疫干预是否可以延缓或预防 T1DM 的临床发病,T1DTS 进行了一项随机、对照、双盲临床试验。76 例受试者为 T1DM 高危非糖尿病亲属,同时满足至少有两种自身抗体阳性和口服葡萄糖耐量试验异常 (T1DM 2 期)。入组者等比随机分为实验组和对照组,分别静脉注射 teplizumab 和生理盐水,持续时间为 14 d,然后按 ADA T1DM 诊断标准进行诊断。结果显示,单疗程 teplizumab 对 T1DM 高危非糖尿病亲属的 T1DM 临床发病具有延缓作用<sup>[21]</sup>。T1DTS 对受试者增加了 12 个月的随访,发现接受 teplizumab 治疗可导致 T1DM 的发病持续延迟<sup>[22]</sup>。

近年来,有动物和细胞实验研究显示,减轻

T1DM 胰岛炎症,可以避免产生新的自身抗原,从而减少胰岛  $\beta$  细胞死亡<sup>[23]</sup>。

### 3 展望

由于T1DM最常发生于儿童和青少年人群,延长无症状窗口期将使患者显著受益。虽然一些免疫抑制实验显示免疫抑制剂可以延缓 1 型糖尿病的临床发病,但是免疫抑制剂所带来的副作用也不容忽视,这需要更进一步的临床研究来实现利益和风险的最佳平衡。另外,如何选择使患者获得和维持最佳治疗效果的免疫抑制剂及其用法、用量也需要进一步探索。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study [J]. *BMJ*, 2018, 360: j5295. DOI: 10.1136/bmj.j5295.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病诊治指南 (节选) [J]. *糖尿病临床*, 2013, 7 (3): 108-114. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7851.2013.03.002.
- [4] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the endocrine society, and the American diabetes association [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (10): 1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
- [5] Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10035): 2331-2339. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30582-7.
- [6] Krischer JP, Lynch KF, Schatz DA, et al. The 6 year incidence of diabetes-associated autoantibodies in genetically at-risk children: the TEDDY study [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (5): 980-987. DOI: 10.1007/s00125-015-3514-y.
- [7] Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, et al. Predictors of progression from the appearance of islet autoantibodies to early childhood diabetes: the environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY) [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (5): 808-813. DOI: 10.2337/dc14-2426.
- [8] Endesfelder D, Zu Castell W, Bonifacio E, et al. Time-resolved autoantibody profiling facilitates stratification of preclinical type 1 diabetes in children [J]. *Diabetes*, 2019, 68 (1): 119-130. DOI: 10.2337/db18-0594.
- [9] Krischer JP, Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. The use of intermediate endpoints in the design of type 1 diabetes prevention trials [J]. *Diabetologia*, 2013, 56 (9): 1919-1924. DOI: 10.1007/s00125-013-2960-7.
- [10] Dayan CM, Korah M, Tatovic D, et al. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10205): 1286-1296. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32127-0.
- [11] Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, et al. European nicotinamide diabetes intervention trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9413): 925-931. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15786-3.
- [12] Martinez MM, Spiliopoulos L, Salami F, et al. Heterogeneity of beta-cell function in subjects with multiple islet autoantibodies in the TEDDY family prevention study-TEFA [J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2022, 7 (1): 23. DOI: 10.1186/s40842-021-00135-6.
- [13] Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: the diabetes prevention trial--type 1 [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28 (5): 1068-1076. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1068.
- [14] Vehik K, Cuthbertson D, Ruhlig H, et al. Long-term outcome of individuals treated with oral insulin: diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) oral insulin trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34 (7): 1585-1590. DOI: 10.2337/dc11-0523.
- [15] Writing Committee for the Type 1 Diabetes TrialNet Oral Insulin Study Group; Krischer JP, Schatz DA, Bundy B, et al. Effect of oral insulin on prevention of diabetes in relatives of patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318 (19): 1891-1902. DOI: 10.1001/jama.2017.17070.
- [16] Sosenko JM, Skyler JS, Herold KC, et al. Slowed metabolic decline after 1 year of oral insulin treatment among individuals at high risk for type 1 diabetes in the diabetes prevention trial-type 1 (DPT-1) and TrialNet oral insulin prevention trials [J]. *Diabetes*, 2020, 69 (8): 1827-1832. DOI: 10.2337/db20-0166.
- [17] Nantö-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2008, 372 (9651): 1746-1755. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61309-4.
- [18] Elding Larsson H, Lundgren M, Jonsdottir B, et al. Safety and efficacy of autoantigen-specific therapy with 2 doses of alum-formulated glutamate decarboxylase in children with multiple islet autoantibodies and risk for type 1 diabetes: a randomized clinical trial [J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19 (3): 410-419. DOI: 10.1111/vedi.12611.
- [19] Douthwaite J, Moisan J, Privezentzev C, et al. A CD80-Biased CTLA4-Ig fusion protein with superior in vivo efficacy by simultaneous engineering of affinity, selectivity, stability, and FcRn binding [J]. *J Immunol*, 2017, 198 (1): 528-537. DOI: 10.4049/jimmunol.1600682.
- [20] Herold KC, Gitelman SE, Ehlers MR, et al. Teplizumab (anti-CD3 mAb) treatment preserves C-peptide responses in patients with new-onset type 1 diabetes in a randomized controlled trial [J]. *Diabetes*, 2013, 62 (11): 3766-3774. DOI: 10.2337/db13-0345.
- [21] Herold KC, Bundy BN, Long SA, et al. An anti-CD3 antibody, Teplizumab, in relatives at risk for type 1 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (7): 603-613. DOI: 10.1056/NEJMoa1902226.
- [22] Sims EK, Bundy BN, Stier K, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody positive high-risk individuals [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13 (583): eabc8980. DOI: 10.1126/scitranslmed.abc8980.
- [23] Clark M, Kroger CJ, Tisch RM. Type 1 Diabetes: a chronic Anti-Self-inflammatory response [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1898. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01898.

(收稿日期: 2021-01-29)