

· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.18.030

## LADA 与自身免疫性甲状腺疾病的相互关联及两病并发的危险因素分析

刘新艳, 贾爱华, 井长信, 李艳艳, 白建美, 童 慧, 王 荣<sup>△</sup>

(陕西省榆林市第一医院内分泌科 719000)

**摘要:**目的 分析成人晚发性自身免疫糖尿病(LADA)与自身免疫性甲状腺疾病的相互关联及相关并发危险因素。方法 收集 2014—2016 年该院已确诊的 LADA 并发自身免疫性甲状腺疾病的患者 80 例,以及单纯 LADA 患者 53 例进行研究。测量研究对象的血压、体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、空腹血糖、空腹 C 肽、餐后 2 h 血糖水平,以及甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)等指标水平,分析 LADA 与自身免疫性甲状腺疾病的相互关联,同时讨论两病并发的危险因素。结果 LADA 患者共有 6 例为 TG-Ab(+),其中血糖控制差的 5 例,血糖控制好的 1 例,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。LADA 患者共有 7 例为 TPO-Ab(+),其中血糖控制差的 6 例,血糖控制好的 1 例,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。LADA 并发 AITD 患者中,所有患者均为 TG-Ab(+)和 TPO-Ab(+),与对应的抗体阴性组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而血糖控制较好与较差的比例相当,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。多因素回归分析表明,LADA 的危险因素包括男性、具有糖尿病家族史及具有免疫性疾病家族史,OR 值分别为 1.552(1.368~1.761),2.991(1.691~5.289)和 1.553(1.373~1.757);而 LADA 并发 AITD 的危险因素包括男性、糖尿病病程长、C 肽水平异常、免疫性疾病家族史及血压异常增高。结论 对于病程更长的 LADA 男性患者、C 肽水平异常者、血压异常者,以及具有免疫性疾病家族史的患者更应关注 LADA 与 AITD 的并发。

**关键词:**成人晚发性自身免疫糖尿病; 自身免疫性甲状腺疾病; 危险因素

中图法分类号:R541.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)18-2788-03

成人晚发性自身免疫糖尿病(LADA)与 1 型糖尿病的自身免疫发病机制相同,也常常被认为是 1 型糖尿病的亚型,但是胰岛细胞免疫损害进程较为缓慢<sup>[1]</sup>。自身免疫性甲状腺病(AITD)也是一种常见的自身免疫性疾病,以甲状腺为靶器官,可影响全身多个系统,发病率在 1%~2%,其中包含 Graves 病、Graves 眼病和自身免疫性甲状腺功能减退;患者血清中都存在甲状腺自身抗体,该疾病与遗传、营养等因素均有关联<sup>[2]</sup>。LADA 病理过程中容易伴有其他的自身免疫病,其中伴发 AITD 非常常见<sup>[2-3]</sup>。目前,讨论 LADA 与 AITD 的关系及评估 LADA 并发 AITD 危险因素的国内文献较少,故本研究拟就 LADA 与 AITD 的相互关联及两病并发的危险因素进行分析讨论,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2014—2016 年本院已确诊的 LADA 并发 AITD 患者 80 例,以及单纯 LADA 患者 53 例进行研究。纳入标准:(1)符合 LADA 和 AITD 的诊断标准,LADA 诊断标准,糖尿病患者年龄 $\geq 18$ 岁,胰岛自身抗体阳性,诊断糖尿病后半年不依赖胰岛素治疗,并排除妊娠糖尿病及其他特殊类型糖尿病<sup>[4]</sup>。TPO-Ab 和 TG-Ab 是自身免疫性甲状腺炎的重要

诊断指标,研究中通过检测 TPO-Ab、TG-Ab,分析有无并发 AITD;(2)研究对象病例资料完整且能配合本研究进行。排除标准:(1)其他类型糖尿病及血糖异常者;(2)其他甲状腺疾病或功能紊乱者;(3)各种原因不能配合本研究进行的受试对象。所有入选患者均签署知情同意书,并得到西电集团医院伦理委员会批准。单纯 LADA 组患者 53 例,其中男 28 例,女 25 例;平均年龄(50.76 $\pm$ 2.07)岁;糖尿病病程平均(1.53 $\pm$ 0.38)年;体质指数(BMI)平均(22.36 $\pm$ 2.36)kg/m<sup>2</sup>;糖尿病和免疫性疾病家族史的比例分别为 24.53%和 15.09%。LADA 并发 AITD 组患者 80 例,其中男 37 例,女 43 例;平均年龄(50.07 $\pm$ 2.94)岁;糖尿病病程平均(1.77 $\pm$ 0.62)年;平均 BMI(23.08 $\pm$ 2.61)kg/m<sup>2</sup>;糖尿病和免疫性疾病家族史的比例分别为 25.30%和 20.98%。两组患者在性别、年龄、BMI、糖尿病和免疫性疾病家族史方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**1.2 方法** 对所有研究对象均行常规护理,包括开展健康教育,饮食和运动指导等。记录研究对象的性别、年龄、有无糖尿病和免疫性疾病家族史,测量研究对象的血压、体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、空腹血糖、空腹 C 肽、餐后 2 h 血糖水平,以及甲状腺过

<sup>△</sup> 通信作者,E-mail:48379220@qq.com。

氧化物酶抗体 (TPO-Ab)、甲状腺球蛋白抗体 (TG-Ab)。其中 TPO-Ab、TG-Ab 使用放射免疫法(中科院广州生物研究所法恩试剂有限公司试剂盒)检测,C 肽使用放射免疫法(上海 PDA 公司试剂盒)测定。其中血糖控制疗效标准,显效:临床症状消失,空腹血糖或餐后血糖下降 10%或转为正常;有效:临床症状好转,空腹血糖或餐后血糖下降 5%。无效:临床症状无缓解,空腹血糖、餐后血糖无下降反而升高<sup>[5]</sup>。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 20.0 统计软件包进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间率比较采用  $\chi^2$  检验,计数资料以率表示,采用两样本均数  $t$  检验;检验水准为双侧  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 LADA 与 LADA 并发 AITD 的临床特征及相互关系** LADA 患者共有 6 例为 TG-Ab(+),其中血糖控制差的 5 例(占 83.33%),血糖控制好的 1 例(占 16.67%),二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

LADA 患者共有 7 例为 TPO-Ab(+),其中血糖控制差的 6 例(占 85.71%),血糖控制好的 1 例(占 14.29%),二者差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。LADA 并发 AITD 患者中,所有患者均为 TG-Ab(+ )和 TPO-Ab(+),与对应的抗体阴性组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而血糖控制较好与较差的比例相当,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 1 受试对象总体特征比较

项目	LADA 组 (n=53)	LADA+AITD 组 (n=80)	合计 (n=133)
年龄( $\bar{x} \pm s$ 岁)	50.76 $\pm$ 2.07	50.07 $\pm$ 2.94	50.32 $\pm$ 2.14
男性比例[n(%)]	28(52.83)	37(46.25)	65(48.87)
糖尿病病程( $\bar{x} \pm s$ 年)	1.53 $\pm$ 0.38	1.77 $\pm$ 0.62	1.64 $\pm$ 0.55
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.36 $\pm$ 2.36	23.08 $\pm$ 2.61	22.85 $\pm$ 2.54
糖尿病家族史[n(%)]	13(24.53)	21(25.30)	34(25.56)
免疫性疾病家族史[n(%)]	8(15.09)	17(20.48)	25(18.80)

表 2 LADA 及 LADA 并发 AITD 的临床特征及相互关系[n(%)]

组别	n		TG-Ab(+)(%)	TG-Ab(-)(%)	TPO-Ab(+)(%)	TPO-Ab(-)(%)
LADA 组	53	血糖控制好	1(16.67)*#	26(59.32)	1(14.29)*#	27(58.70)
		血糖控制差	5(83.33)#	21(44.68)	6(85.71)#	19(41.30)
		合计	6(100.00)	47(100.00)	7(100.00)	46(100.00)
LADA+AITD	80	血糖控制好	32(40.00)	—	36(45.00)	—
		血糖控制差	48(60.00)	—	42(55.00)	—
		合计	80(100.00)	—	80(100.00)	—

注:与血糖控制差组比较,\* $P < 0.05$ ;与抗体阴性组比较,# $P < 0.05$ ;—为无数据

表 3 LADA 及 LADA 并发 AITD 的危险因素的多因素回归分析

危险因素	回归系数( $\beta$ )	S. E.	OR(95%CI)	P
<b>LADA</b>				
男性	0.440	0.064	1.552(1.368~1.761)	<0.05
糖尿病病程超过 3 年	1.096	0.291	2.991(1.691~5.289)	<0.05
免疫性疾病家族史	0.440	0.063	1.553(1.373~1.757)	<0.05
<b>LADA+AITD</b>				
男性	-0.503	0.224	0.604(0.390~0.938)	<0.05
糖尿病病程超过 3 年	0.583	0.104	1.791(1.461~2.197)	<0.05
C 肽水平异常	1.077	0.394	2.937(1.357~6.357)	<0.05
免疫性疾病家族史	1.034	0.326	2.811(1.484~5.326)	<0.05
血压异常增高	0.468	0.071	1.598(1.391~1.835)	<0.05

**2.2 LADA 与 LADA 并发 AITD 的临床特征及相互关系** 对 LADA 及 LADA 并发 AITD 组患者分别进行男/女、糖尿病病程、C 肽水平异常、免疫性疾病家族史、血压异常增高进行单因素分析,以及单因素

回归分析,对潜在因素进行多因素回归分析结果显示,在 LADA 组患者中,男性、具有糖尿病家族史及具有免疫性疾病家族史是 3 个危险因素,预示发生 LADA 的风险显著上升。OR 值分别为 1.552(1.368~

1.761), 2.991 (1.691~5.289) 和 1.553 (1.373~1.757), 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 在 LADA 并发 AITD 组患者中, 危险因素包括男性、糖尿病病程长、C 肽水平异常、免疫性疾病家族史以及血压异常增高, 预示发生 LADA 并发 AITD 的风险显著上升, 见表 3。

### 3 讨 论

LADA 是 T1DM 的一种亚型, 被称为自身免疫性缓慢进展型 T1DM, 同时其也为自身免疫性多内分泌腺病综合征的重要组成成分, 临床上通常与多个自身免疫性疾病联系在一起<sup>[6-7]</sup>。本研究对 LADA 与另一种自身免疫性疾病 AITD 的关联及并发的危险因素进行了分析讨论。

研究提示 LADA 与经典 T1DM 相似, 患者并发甲状腺自身免疫紊乱及甲状腺功能异常的风险会高于常人, 英国有随访研究表明 LADA 患者每年进展为临床甲状腺功能异常的比例约占 4.3%<sup>[8-9]</sup>; 另一方面, 甲状腺功能状态与血糖水平存在微妙关联, 研究提示甲状腺自身抗体阳性的糖尿病患者空腹及餐后的 C 肽水平都会较甲状腺自身抗体阴性者更低, 其机制可能与甲状腺自身抗体对胰岛 B 细胞具有一定的损害作用有关, 也与 LADA 及 AITD 可能共享一些免疫相关基因有关, 但甲状腺自身抗体状态与血糖控制水平的相关研究报道不多<sup>[10-11]</sup>。本研究分析结果提示, TG-Ab(+) 的 LADA 组患者中血糖控制差的比例高于血糖控制好的患者 ( $P < 0.05$ ); TPO-Ab(+) 的 LADA 组患者中血糖控制差的比例也高于血糖控制好的患者 ( $P < 0.05$ ); LADA 并发 AITD 组中则血糖控制较好与较差的比例相当, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。提示血糖控制差和甲状腺自身抗体阳性表达之间至少存在相互之间的正相关联, 值得临床关注并做好相关预防准备。

LADA 并发 AITD 的潜在影响因素众多<sup>[12]</sup>。本研究结果提示综合单因素分析结果以及单因素回归分析结果, 对潜在因素进行多因素回归分析, 结果提示 LADA 的危险因素包括男性、具有糖尿病家族史以及具有免疫性疾病家族史, OR 值分别为 1.552 (1.368~1.761), 2.991 (1.691~5.289) 和 1.553 (1.373~1.757), 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 而 LADA 并发 AITD 的危险因素包括糖尿病病程长、C

肽水平异常、免疫性疾病家族史以及血压异常增高; 而男性是 1 个保护因素。

综上所述, LADA 并发 AITD 存在不少与 LADA 不同的危险因素, 其中对于病程更长的 LADA 患者以及 C 肽水平异常者、血压异常者以及具有免疫性疾病家族史的患者更应注意关注 LADA 与 AITD 的并发。

### 参考文献

- [1] 杨婧, 周美岑, 冯凯, 等. 成年隐匿性自身免疫性糖尿病临床特点分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(6): 406-410.
- [2] 黄秉文, 方咏红, 卢颖瑜, 等. 成人晚发性自身免疫糖尿病与自身免疫性甲状腺疾病的相关性研究[J]. 海南医学, 2015, 26(20): 2991-2995.
- [3] 钱鹏. 2 型糖尿病患者胰岛自身抗体阳性分布及 C 肽和相关生化指标的变化[J]. 检验医学, 2016, 31(1): 9-12.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 关于成人隐匿性自身免疫糖尿病(LADA)诊疗的共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(11): 641-645.
- [5] 汪德芬, 裴瑞霞, 冯琳, 等. 降糖通脉胶囊治疗 2 型糖尿病前期疗效观察[J]. 陕西中医, 2014, 35(12): 1588-1590.
- [6] 易圣蓝, 刘纯. 感染在自身免疫性甲状腺疾病发病中的作用[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2015, 35(7): 556-558.
- [7] 刘欢, 宋守君, 薛海波. 微小 RNA 在自身免疫性甲状腺疾病发病中的作用[J]. 山东医药, 2016, 56(25): 111-113.
- [8] 顾燕, 罗建华, 王亚林, 等. 老年成人隐匿性自身免疫性糖尿病的临床特征[J]. 广东医学, 2015, 53(3): 429-431.
- [9] 黄建芳, 赵峰, 陈海禾, 等. 糖尿病患者甲状腺自身抗体、血清中硒水平研究及临床意义分析[J]. 疾病监测, 2015, 30(11): 945-948.
- [10] 方珂, 陆付耳. 糖尿病与甲状腺疾病密切相关的病理生理基础[J]. 医学综述, 2016, 22(5): 950-954.
- [11] 李静波, 林静娜, 王化鹏. 2 型糖尿病患者甲状腺功能状态的分析[J]. 河北医药, 2015, 37(14): 2121-2123.
- [12] 王菲. 中国北方地区不同血糖水平人群甲状腺疾病的患病情况及其相关危险因素调查[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2016.

(收稿日期: 2018-03-02 修回日期: 2018-05-21)