

# 基于精准医学的糖尿病临床分型研究进展

张 玉, 王 宁, 赵婷婷

新疆医科大学第一附属医院综合内一科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月4日; 录用日期: 2023年12月28日; 发布日期: 2024年1月5日

## 摘 要

糖尿病是一种以高血糖为特征的疾病群, 仅依据血糖作为糖尿病的诊疗标准, 不能完全揭示这种高度异质性疾病的本质, 且目前传统的糖尿病分型方法不能实现个体化治疗及早期预防并发症的需求。随着科技的进步以及对糖尿病病因、病理机制的深入研究, 糖尿病在传统分型基础上出现越来越细致的分型方法, 精准医学的出现也为糖尿病的研究及临床防控提供了新思路。本综述总结现阶段有关糖尿病临床分型的研究进展, 为糖尿病精准医学提供方向。

## 关键词

糖尿病, 精准医学, 分型

# Research Progress on Clinical Classification of Diabetes Based on Precision Medicine

Yu Zhang, Ning Wang, Tingting Zhao

Department of Comprehensive Internal Medicine I, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 4<sup>th</sup>, 2023; accepted: Dec. 28<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 5<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

Diabetes mellitus is a group of diseases characterized by hyperglycemia, the diagnosis and treatment standard of diabetes mellitus based on blood glucose alone cannot fully reveal the nature of this highly heterogeneous disease, the current traditional typing methods of diabetes mellitus cannot realize the needs of individualized treatment and early prevention of complications. With the advancement of science and technology and in-depth research on the etiology and pathogenesis of diabetes, more and more detailed typing methods have emerged on the basis of traditional typing of diabetes, and the emergence of precision medicine has also provided new ideas for diabetes re-

search and clinical prevention and control. This review summarizes the current stage of research progress on clinical typing of diabetes mellitus and provides a direction for precision medicine of diabetes mellitus.

## Keywords

Diabetes Mellitus, Precision Medicine, Classification

Copyright © 2024 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/>



Open Access

## 1. 引言

随着经济的持续增长和老龄人口增多,世界糖尿病患者人数急剧增加,根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)全球糖尿病第十版地图显示[1]: 2021 年全球成年糖尿病患者人数达到了 5.37 亿(占 10.5%),比 2019 年增加了 7400 万,增幅 16%,与此同时,约 670 万成年人死于糖尿病及其并发症,占世界总死亡人数的十分之一。预计到 2045 年,全球糖尿病患者人数将增至 7.83 亿(占 12.2%),其中我国糖尿病患者数将由 2021 年的 1.4 亿升至 2045 年的 1.75 亿,成为全球糖尿病患者人数最多的国家,对社会和经济造成巨大压力[2]。随着如今年轻人肥胖率及成人 1 型糖尿病(Type 1 Diabetes, T1DM)发病率持续上升,1 型和 2 型糖尿病(Type 2 Diabetes, T2DM)表型差异越来越不明确[3],依据现行世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 1999 年分型标准[4],许多原因尚不明确的糖尿病患者在实践中往往被错误地归类为 T1DM 或 T2DM,不能满足个体化诊治需求,从而导致后续治疗存在一定程度的盲目性,不利于糖尿病的精准确治。自 2012 年以来,美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)和欧洲糖尿病研究协会(European Association for Diabetes Research, EASD)均在积极推动实施更加个性化的治疗方案和药物[5]。因此,糖尿病类型的细化及精准治疗是今后糖尿病治疗的一个重点。

## 2. 糖尿病与精准医学

精准医学协会将精准医学定义为“基于每个人在基因组学信息、生活环境和方式等各方面的个体差异而产生的一种新兴疾病防治方法”。糖尿病精准医学倡议由 ADA 与 EASD 于 2018 年联合启动,其目标在于整合个体化多维数据,以此优化糖尿病的治疗及预防。2020 年 EASD/ADA 发布的第一份糖尿病精准治疗专家共识报告提出精准糖尿病医学的五大关键支柱:精确诊断、精确预防、精确治疗、精确预测和精确监测[6] [7]。近日第二份共识报告发布,揭示了精准糖尿病学的关键成果,总结了在四种公认的糖尿病(单基因型、妊娠型、T1DM、T2DM)中精准医学关键支柱的系统性证据综述的结果[8]。

近年来,随着遗传学和人类基因组学研究的兴起,糖尿病的精准确治也迈入新的阶段。青少年成人起病型糖尿病(maturity onset diabetes of the young, MODY)是精准治疗的示例,已知 MODY 有 14 个单基因突变,根据最新遗传证据,已排除 MODY 7、MODY 9 和 MODY 11 基因的致病性[9] [10],精确的 MODY 基因诊断能够为异质性个体提供最为高效的治疗手段,例如,低剂量的磺脲类药物则可以治疗 HNF4A 及 HNF1A 基因突变引发的 MODY [11] [12],但另有学者发现当磺脲类药物效果欠佳时应用胰高血糖素样肽 1 受体激动剂(glucagon-like peptide 1 receptor agonist, GLP1-RA)时效果更好[13]; MODY2 除妊娠期间外通常无需胰岛素治疗,并且可能伴随囊性肾病、泌尿生殖系统的异常、胰腺的萎缩、高尿酸血症以及痛风

的出现[14];而 CEL 的突变可能会损害胰岛功能,则 MODY 8 患者需要口服降糖药或使用胰岛素治疗[15]。

### 3. 官方机构糖尿病分型发展史

自 1965 年开始,WHO 定期对糖尿病分类指南进行更新。1965 年 WHO 首次将糖尿病划分为原发型糖尿病和继发型糖尿病[16]。1980 年,WHO 提出了被广泛接受的糖尿病分类标准,包括胰岛素依赖型(insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)和非胰岛素依赖型糖尿病[17] (non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM),即 T1DM 和 T2DM,并一直沿用至 20 世纪 90 年代末。1999 年,随着糖尿病病因学研究的不断深入,WHO 与 ADA 在基于不同的病因学分类基础上,将糖尿病分为了 4 个亚型,包括 T1DM、T2DM、其他特殊类型的糖尿病以及妊娠期糖尿病[4] [18],该方法在世界范围内得到广泛认可,并至今已经延续超过二十年时间,在规范化治疗与诊断方面起到了至关重要的作用。2019 年,WHO 再次更新糖尿病分类建议,其中,将成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)和酮症倾向 T2DM 归类为“混合型糖尿病”,并增加了一个“未分类糖尿病(unclassified diabetes)”的类别[19]。因此,现在将糖尿病分为了 6 种类型。

### 4. 经典糖尿病分型存在的问题

随着对基因组学和病理生理学的进一步研究,以及糖尿病亚型的日益重叠[20] [21],我们观察到不同种类的糖尿病在临床实践中的异质性经常成为一个挑战。从遗传角度分析,T1DM 和 T2DM 与四个基因位置(BMP8A、HLA 区域、CENPW 和 ASCC2)都存在正向关联,但与 BCAR1/CTRB1/CTRB2 区域的一个 SNP 存在负向关联[22]。一项基于北欧人的研究发现,在 T2DM 患者群体中,大约有 4%~14%的 GADA 阳性 LADA 患者被混合在一起[23],而在我国,这一比例大约是 5.9% [24]。因此,按照 1999 年 WHO 的现行分类准则,越来越多的病人难以确定疾病种类,这直接影响了他们后续的治疗选择,并对精准医疗的执行产生了不利影响。

### 5. 国际新分型及局限性

2018 年,Ahlqvist 等学者提出了一种基于大数据驱动的研究模式[25]。他们纳入了新诊断或患病时间不超过 1 年的成年患者,并利用 GADA 是否存在、诊断年龄、体质指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、稳态模型 2 评估  $\beta$  细胞功能(HOMA2- $\beta$ )和胰岛素抵抗(HOMA2-IR) 6 个临床特征,通过迭代计算和分类分析碎片化的临床数据,最终确定出了 5 种糖尿病亚组:严重胰岛素缺乏型糖尿病(SIDD)、严重胰岛素抵抗型糖尿病(SIRD)、严重自身免疫性糖尿病(SAID)、轻度肥胖相关性糖尿病(MORD)、轻度年龄相关性糖尿病(MARD)。这种新的分型方法在克服了传统分类的局限性的同时,有助于糖尿病的个体化治疗,并未并发症的预测及防治提供了更精准的指导。

#### 5.1. 聚类分型后各组特征及差异

根据聚类分型,我们能够清晰得出不同类型糖尿病患者在临床特征和并发症风险方面的显著差异。SIDD 亚型与严重的自身免疫性糖尿病相似,通常年轻人易患,体重大多正常,代谢控制较差,胰岛素明显缺乏,并且对 GAD 抗体呈阴性反应,该亚型患者发生糖尿病视网膜病变的风险最高;SIRD 亚型患者一般体重偏高,胰岛素明显抵抗,但 HbA1c 相对较低,GAD 抗体呈阴性反应,此类患者更容易出现肾脏损害和非酒精性脂肪性肝病等并发症;SAID 亚型与经典的 T1DM 有很大相似之处,发病年龄较小,BMI 相对较低,代谢控制不佳,GAD 抗体呈阳性反应,该亚型患者发生酮症酸中毒的风险远高于其他亚型;MARD 亚型患者一般为老年患者,BMI 不高,胰岛素抵抗较轻,GAD 抗体呈阴性反应,这类患者通常表现为轻度疾病状态;而 MORD 则主要出现在超重人群中。

## 5.2. 聚类分型对临床用药的指导作用

在临床指导降糖药物选择方面, 北欧的研究表明 SAID 亚型需要尽快从口服药转换为胰岛素治疗, 而 SIDD 亚型则需要尽快转换为二线口服降糖药物。随访研究显示, 在 SIDD 亚型中, 二甲双胍是最常用的药物, 但实际上, 只有在 SIRD 患者中才能达到更好的成本效益。因此, 可以看出新的糖尿病分型对于药物选择及个性化治疗具有一定的指导作用。

## 5.3. 聚类分型的局限性

首先, 该研究是一项回顾性研究, 缺乏长期的随访观察, 未来需要进行纵向临床研究, 探索随时间变化的聚类分类结果和特征的稳定性, 确定患者是否能在不同群体之间移动。其次, 本研究只使用了少数因素进行分析, 然而, 通过引入额外的聚类变量(如遗传风险和基因类型), 可以进一步完善分类细分, 为了进一步补充该领域的知识, 未来需要进行更广泛的区域和多中心研究。第三, 本研究没有深入探讨基因层面的相关性, 未来将进行全基因组相关研究, 以促进精确分类的发展。

当前, 在多个地区、多个种族(包括移民群体)和各种不同疾病背景的人群中已经验证了基于临床特征的聚类方法[26]-[32]。这种分类方法之所以有价值, 是因为它可以潜在预测未来发生的糖尿病合并症和并发症风险, 这种聚类分析策略恰好体现了糖尿病在精准医学时代中的重要性。采用新的分类方法有助于观察到不同类型患者在临床特征和并发症风险方面的诸多差异, 将其归类于同质性更强的亚组中, 为糖尿病精准诊治提供了新的思路。

## 6. 其他分型存在的问题及争议

在 2018 年的一项外国研究中, 研究者利用软聚类技术根据遗传位点对 T2DM 进行了分类, 将其细分为 5 个亚型。这一研究深入探讨了 T2DM 的多样性, 并为其精确分类提供了新的研究方向[33]。还有一些学者提出了一个以  $\beta$  细胞为中心的分类模型, 该模型可识别与高血糖相关的因素, 包括环境、遗传、免疫和胰岛素抵抗等导致高血糖闭环异常的 11 种不同机制[34]。基于上述理论上提出一种新型疾病识别模型, 即利用基因表达谱数据建立预测模型, 通过检测个体间差异来推测群体内是否有相似发病风险或危险因素分布状态。这个模型有助于我们更深入地理解导致不同人体出现糖尿病的各种机制, 并为以患者需求为核心的精确治疗提供了可能性。尽管如此, 要进一步完善这个模型, 还需要对具有临床价值的标记物进行更深入的研究和开发, 这在临床应用上存在一定限制。

## 7. 未来与展望

综合考虑上述各种观点, 目前 WHO 和 ADA 关于糖尿病分类的方法主要是依据高血糖的成因或病理生理学特性来进行的, 这些方法在指导基础诊断和选择治疗策略方面具有显著的临床和科学意义。但是, 这些方法既不能满足临床上对血糖进行个体化和精确控制的要求, 也不能有效预防相关的并发症。与之相比, 新的聚类技术有助于更准确地采取个体化的治疗方案, 有利于提高疗效, 减少不良反应发生。在糖尿病的分类上, 官方机构和民间学术组织各有其优势, 它们相辅相成, 而不是互相取代。在未来, 被广大人群所认可分类方式应当能够反映出病因学中的发病过程, 同时也应该能够揭示代谢的控制状况、预估可能出现的并发症和死亡的风险, 这对于糖尿病精准治疗具有重要的参考价值。

## 参考文献

- [1] Saeedi, P., Petersohn, I., Salpea, P., *et al.* (2019) Global and Regional Diabetes Prevalence Estimates for 2019 and Projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9<sup>th</sup> Edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **157**, Article ID: 107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>

- [2] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [3] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2017) Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 1289 Million Children, Adolescents, and Adults. *The Lancet*, **390**, 2627-2642.
- [4] Alberti, K.G. and Zimmet, P.Z. (1998) Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, **15**, 539-553. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
- [5] Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., *et al.* (2012) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach: Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, **35**, 1364-1379. <https://doi.org/10.2337/dc12-0413>
- [6] Chung, W.K., Erion, K., Florez, J.C., *et al.* (2020) Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, **43**, 1617-1635. <https://doi.org/10.2337/dci20-0022>
- [7] Nolan, J.J., Kahkoska, A.R., Semnani-Azad, Z., *et al.* (2022) ADA/EASD Precision Medicine in Diabetes Initiative: An International Perspective and Future Vision for Precision Medicine in Diabetes. *Diabetes Care*, **45**, 261-266. <https://doi.org/10.2337/dc21-2216>
- [8] Tobias, D.K., Merino, J., Ahmad, A., *et al.* (2023) Second International Consensus Report on Gaps and Opportunities for the Clinical Translation of Precision Diabetes Medicine. *Nature Medicine*, **29**, 2438-2457. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02502-5>
- [9] Nkonge, K.M., Nkonge, D.K. and Nkonge, T.N. (2020) The Epidemiology, Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY). *Clinical Diabetes and Endocrinology*, **6**, Article No. 20. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>
- [10] Laver, T.W., Wakeling, M.N., *et al.* (2022) Evaluation of Evidence for Pathogenicity Demonstrates That BLK, KLF11, and PAX4 Should Not Be Included in Diagnostic Testing for MODY. *Diabetes*, **71**, 1128-1136. <https://doi.org/10.2337/db21-0844>
- [11] Forlani, G., Zucchini, S., Di Rocco, A., *et al.* (2010) Double Heterozygous Mutations Involving Both HNF1A/MODY3 and HNF4A/MODY1 Genes: A Case Report. *Diabetes Care*, **33**, 2336-2338. <https://doi.org/10.2337/dc10-0561>
- [12] Kant, R., Davis, A. and Verma, V. (2022) Maturity-Onset Diabetes of the Young: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*, **105**, 162-167.
- [13] Broome, D.T., Pantalone, K.M., Kashyap, S.R. and Philipson, L.H. (2021) Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **106**, 237-250. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa710>
- [14] Li, J., Shu, M., Wang, X., *et al.* (2021) Precision Therapy for a Chinese Family with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article 700342. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.700342>
- [15] Kahraman, S., Dirice, E., Basile, G., *et al.* (2022) Abnormal Exocrine-Endocrine Cell Cross-Talk Promotes  $\beta$ -Cell Dysfunction and Loss in MODY8. *Nature Metabolism*, **4**, 76-89. <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00516-2>
- [16] (1965) Diabetes Mellitus. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization Technical Report Series*, **310**, 1-44.
- [17] (1980) WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report. *World Health Organization Technical Report Series*, **646**, 1-80.
- [18] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (1997) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **20**, 1183-1197. <https://doi.org/10.2337/diacare.20.7.1183>
- [19] World Health Organization (2019) Classification of Diabetes Mellitus, 2019. WHO Document Production Services, Geneva.
- [20] Brooks-Worrell, B.M., Reichow, J.L., Goel, A., Ismail, H. and Palmer, J.P. (2011) Identification of Autoantibody-Negative Autoimmune Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, **34**, 168-173. <https://doi.org/10.2337/dc10-0579>
- [21] Liang, H., Cheng, Y., Tang, W., *et al.* (2019) Clinical Manifestation and Islet  $\beta$ -Cell Function of a Subtype of Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA): Positive for T Cell Responses in Phenotypic Type 2 Diabetes. *Acta Diabetologica*, **56**, 1225-1230. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01391-w>
- [22] McKeigue, P.M., Spiliopoulou, A., McGurnaghan, S., *et al.* (2019) Persistent C-Peptide Secretion in Type 1 Diabetes and Its Relationship to the Genetic Architecture of Diabetes. *BMC Medicine*, **17**, Article No. 165.

- <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1392-8>
- [23] Buzzetti, R., Di Pietro, S., Giaccari, A., *et al.* (2007) High Titer of Autoantibodies to GAD Identifies a Specific Phenotype of Adult-Onset Autoimmune Diabetes. *Diabetes Care*, **30**, 932-938. <https://doi.org/10.2337/dc06-1696>
- [24] Zhou, Z., Xiang, Y., Ji, L., *et al.* (2013) Frequency, Immunogenetics, and Clinical Characteristics of Latent Autoimmune Diabetes in China (LADA China Study): A Nationwide, Multicenter, Clinic-Based Cross-Sectional Study. *Diabetes*, **62**, 543-550. <https://doi.org/10.2337/db12-0207>
- [25] Ahlqvist, E., Storm, P., Käräjämäki, A., *et al.* (2018) Novel Subgroups of Adult-Onset Diabetes and Their Association with Outcomes: A Data-Driven Cluster Analysis of Six Variables. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **6**, 361-369. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
- [26] Bennet, L., Nilsson, C., Mansour-Aly, D., *et al.* (2021) Adult-Onset Diabetes in Middle Eastern Immigrants to Sweden: Novel Subgroups and Diabetic Complications—The All New Diabetes in Scania Cohort Diabetic Complications and Ethnicity. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **37**, e3419. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3419>
- [27] Fedotkina, O., Sulaieva, O., Ozgumus, T., *et al.* (2021) Novel Reclassification of Adult Diabetes Is Useful to Distinguish Stages of  $\beta$ -Cell Function Linked to the Risk of Vascular Complications: The DOLCE Study from Northern Ukraine. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 637945. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.637945>
- [28] Zou, X., Zhu, Z. and Ji, L. (2019) Novel Subgroups of Patients with Adult-Onset Diabetes in Chinese and US Populations. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **7**, 9-11. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30316-4)
- [29] Slieker, R.C., Donnelly, L.A., Fitipaldi, H., *et al.* (2021) Replication and Cross-Validation of Type 2 Diabetes Subtypes Based on Clinical Variables: An IMI-RHAPSODY Study. *Diabetologia*, **64**, 1982-1989. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05490-8>
- [30] Prasad, R.B., Asplund, O., *et al.* (2022) Subgroups of Patients with Young-Onset Type 2 Diabetes in India Reveal Insulin Deficiency as a Major Driver. *Diabetologia*, **65**, 65-78. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05543-y>
- [31] Xiong, X.F., Yang, Y., Wei, L., *et al.* (2021) Identification of Two Novel Subgroups in Patients with Diabetes Mellitus and Their Association with Clinical Outcomes: A Two-Step Cluster Analysis. *Journal of Diabetes Investigation*, **12**, 1346-1358. <https://doi.org/10.1111/jdi.13494>
- [32] Herder, C., Maalmi, H., Strassburger, K., *et al.* (2021) Differences in Biomarkers of Inflammation between Novel Subgroups of Recent-Onset Diabetes. *Diabetes*, **70**, 1198-1208. <https://doi.org/10.2337/db20-1054>
- [33] Udler, M.S., Kim, J., Von Grotthuss, M., *et al.* (2018) Type 2 Diabetes Genetic Loci Informed by Multi-Trait Associations Point to Disease Mechanisms and Subtypes: A Soft Clustering Analysis. *PLOS Medicine*, **15**, e1002654. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002654>
- [34] Schwartz, S.S., Epstein, S., Corkey, B.E., *et al.* (2016) The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the  $\beta$ -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care*, **39**, 179-186. <https://doi.org/10.2337/dc15-1585>