

1型糖尿病的临床诊治进展

雒洋洋, 蒋升

新疆医科大学第一附属医院内分泌科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年3月25日; 录用日期: 2024年4月19日; 发布日期: 2024年4月25日

摘要

1型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)是由于胰岛 β 细胞破坏导致的胰岛素绝对缺乏的自身免疫性疾病。外源性胰岛素的输注以及良好的血糖控制可以有效地控制T1DM的发展。本文从T1DM的流行病学、发病机制及危险因素、起病特点及治疗进展进行综述。

关键词

1型糖尿病, 发病机制, 扫描式葡萄糖监测, 胰岛素强化治疗

Progress in the Clinical Diagnosis and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus

Yangyang Luo, Sheng Jiang

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 25th, 2024; accepted: Apr. 19th, 2024; published: Apr. 25th, 2024

Abstract

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune disease with absolute insulin deficiency due to the destruction of islet beta cells. Exogenous insulin infusion and good blood glucose control can effectively control the development of T1DM. This article reviews the epidemiology, pathogenesis, risk factors, pathogenesis and treatment progress of T1DM.

Keywords

Type 1 Diabetes Mellitus, Pathogenesis Scanning, Scanning Glucose Monitoring, Insulin Intensive Therapy



1. 引言

1 型糖尿病(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)被认为是一种主要由于遗传易感体在环境、自身免疫等因素影响下出现破坏体内胰岛 β 细胞的抗体引起的胰岛素绝对缺乏所致自身免疫性疾病。既往流行病学研究更多集中在儿童和青少年[1], 对成人发作型 1 型糖尿病研究较少, 传统概念认为 T1DM 主要发生在儿童及青少年群体之中, 然而 T1DM 可发生在任何年龄, 成人发作型 1 型糖尿病和儿童发作型 1 型糖尿病一样常见。

2. 1 型糖尿病的流行病学

根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)收集数据结果可知, 截止 2021 年全世界已经有 5.336 亿的糖尿病患者。据估算至 2045 年, 糖尿病患者将增长至 7.832 亿。其中 1 型糖尿病患者(Type 1 Diabetes Mellitus, T1DM)占糖尿病总数的 5%~10% [1]。21 世纪初期至今, 全球的 T1DM 的发病率在以每年 3%~5% 的速度增长, 中国也不例外。我国最新的流行病学调查显示我国全年龄段 T1DM 的发病率约为 1.01/10 万人年, 0~14 岁人群为发病高峰群体, 发病率达 1.93/10 万人年[2], 15~29 岁组为 1.28/10 万人年, 30 岁及以上组为 0.69/10 万人年。一项基于北京市卫生健康委信息中心 T1DM 登记数据的研究显示, T1DM 发病率从 2007 年的 2.72/10 万人年增加到 2017 年的 3.60/10 万人年; 其中, 以 ≥ 30 岁组 T1DM 发病率增长最为显著[3]。若按该趋势发展, 预计 2027 年新发 T1DM 患者将较 2017 年增加 1.57 倍[3]。

在全球范围内, 不同国家、不同地区之间 1 型糖尿病的发病率、患病率都存在很大差异。国际糖尿病联合会(IDF)也出版了 IDF 地图集, 收集每个国家最新公布的 T1DM 发病及患病人口数据, 并且对没有数据的国家根据该地区和相邻国家数据推断出估计数值。2021 年的 IDF 地图集第 10 版的数据报告了 <15 岁的儿童 T1DM 的发病率前 10 个国家依次有芬兰(每年 52.2/10 万)、瑞典、科威特、卡塔尔、加拿大、阿尔及利亚、挪威、沙特阿拉伯、英国、爱尔兰(每年 27.5/10 万) [4]。

2.1. 年龄与性别

不同年龄、不同性别之间, T1DM 的发病率也有差异。我国北京、浙江地区的数据表明, 儿童 T1DM 呈现低年龄化的倾向, 5 岁以下发病率增幅快于其他年龄组[5] [6]。T1DM China 研究显示, T1DM 发病率在 10~14 岁达高峰, 而后呈下降趋势; 就绝对患病人数而言, 成年患者占比大, 年龄 ≥ 20 岁患者占新发 T1DM 人群的 65.3% [7]。全国多中心 LADA China 研究显示, 在临床新诊断“T2DM”患者中, 15~29 岁组 GADA 阳性率高达 11.7%, 而 30 岁以上组阳性率为 5.9% [8]。

T1DM 发病与性别的关系并不确定。欧洲成人中男性 T1DM 的发病率略高于女性, 而在儿童中的发病率未见明显性别差异[2]。在一些发病率低的人群中, 女性发病率稍低于男性。T1DM China 研究显示, 我国 0~14 岁组中女孩 T1DM 发病率高于男孩, 分别为 2.21/10 万人年和 1.72/10 万人年; 而 ≥ 15 岁组中, 男性 T1DM 发病率高于女性, 分别为 0.92/10 万人年和 0.70/10 万人年[9]。环境因素和生活方式是造成 T1DM 男女发病率差异的可能原因。各民族之间的 T1DM 发病率也存在较大的差异, 根据 DiaMond 研究结果表明, 我国 7 个民族之间的 T1DM 的发病率差异也较大。

2.2. 季节与纬度

T1DM 的发病与季节密切相关。研究发现, T1DM 在北半球的发病高峰多在 10 月至次年 1 月, 而南

半球则多在 7 至 9 月。此外, SEARCH 研究显示出生季节也与 T1DM 发病相关, 春季出生的儿童罹患 T1DM 的可能性更高。目前认为 T1DM 发病的季节性可能与季节相关的呼吸道感染以及日照时间长短有关[10] [11]。

T1DM 的发病率在不同纬度地区也有所不同, 高纬度地区 T1DM 发病率显著高于低纬度地区。T1DM China 研究显示, 北方地区 0~14 岁儿童 T1DM 发病率显著高于南方[7]。LADA China 研究显示, 在秦岭-淮河以北的中国北方, LADA 患病率显著高于南方(北方和南方分别为 6.5% 和 5.4%), 其中纬度最高的东北患病率最高(7.1%), 相反, 西南患病率最低(4.0%) [8], 该特点可能与环境及气候有关。

3.1 型糖尿病的发病机制

目前来说导致 1 型糖尿病胰岛素缺乏的明确机制暂不清楚, 但被广泛认为是由于遗传背景因素影响下的环境因素中的一个或者几个因素触发, 引导自身的免疫细胞紊乱, 导致胰岛 β 细胞的缺乏。

3.1. 免疫因素方面

胰岛 β 细胞自身抗原、免疫细胞中 CD4+ 及 CD8+ T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等共同作用导致了胰岛 β 细胞的损伤。当然在淋巴细胞损伤胰岛细胞过程中, Th1 细胞分泌的白介素 1 (IL-1)、白介素 2 (IL-2)、干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 等也介导参与发生局部炎症, 破坏胰岛 β 细胞[8]。早期诱发 T1DM 主要是胰岛素自身抗体(IAA)、谷氨酸脱羧酶自身抗体(GADA)出现, 其中 1 个自身抗体出现后, 就会诱导出现其他自身抗体, 如胰岛瘤相关抗原 2 自身抗体、锌转运体 8 自身抗体等。当身体出现多种胰岛 β 细胞自身抗体后, 发展为糖尿病的风险将增加[12]。几乎所有具有 ≥ 2 个胰岛自身抗体的儿童在 15 年内进展为 T1D, 而只有 10% 具有单一自身抗体的儿童进展为 T1D。

3.2. 遗传易感性

1 型糖尿病的遗传易感性是复杂的, 超过 50 个与导致 T1DM 发病有关的遗传易感性基因可增加机体产生胰岛自身抗体的风险, 研究表明其中 40%~50% 的遗传易感性与 II 类 HLA 基因的多态性有关[13], HLAII 类基因中 DR3-DQ2 和 DR4-DQ8 单倍型被认为是 T1D 的主要危险因素, 90%~95% 的患有 1 型糖尿病的婴幼儿携带一种或两种。但是只有不足 5% 的 HLA 易感性的患者最终发展为 1 型糖尿病。

3.3. 超重与肥胖

近些年研究发现[14], 超重、肥胖在 1 型糖尿病患者中普遍存在。美国完善的一项针对年龄在 8~16 岁的青少年 T1DM 患者的研究中发现, 507 例患者在 10 年中有超过 30% 的人超重和肥胖, 随着时间的推移, 这一现象有继续增加的趋势。此外, 父母肥胖以及出生后肥胖都与胰岛自身免疫和 T1DM 的发病风险有相关性。如加速假说提出, T1DM 患者的胰岛素抵抗也可能是超重和肥胖引起的[15]。

3.4. 感染

许多病毒均可导致 T1DM 的发生, 如肠道病毒、巨细胞病毒、风疹病毒等, 其中肠道病毒的作用更加重要。当人体感染肠道病毒后, 病毒经过不同的受体介导侵入胰岛细胞中, 引起局部炎症反应, 近而对胰岛 β 细胞直接攻击, 此外, 肠道病毒也可通过免疫反应损伤胰岛 β 细胞。但是不是所有病毒感染都是增加 T1DM 的发生风险, 如卫生假说所述, 某些病毒也可以阻止 T1DM 的发生。但在何种情况下能够阻止 T1DM 的发生及其作用机制尚不清楚。

新型冠状病毒与 T1DM 的发病之间关系也值得关注。有 COVID 流行期间的观察结果显示, 因为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 感染导致的 T1DM 的酮症病例增加, 伴有 COVID-19 的 DKA

患者与其他诱因导致的 DKA 患者相比, 酮症时间更长, 对胰岛素的需求量也更大[16] [17]。研究显示, 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 可黏附在人胰岛细胞而影响胰岛 β 细胞。

3.5. 维生素 D

在一些远离赤道的国家, 经过建造动物模型以及其他的证据认为维生素 D 缺乏是胰岛自身免疫、T1DM 的风险因素[18], 是导致这些国家 T1DM 发病率偏高的部分原因。而且也有证据表明, 在孕期以及出生后第一年补充鱼肝油可以降低患 T1DM 的风险。但在最新研究显示, 在遗传风险偏高的人群中, 维生素 D 的缺乏与 T1DM 风险的相关性才更为突出[19] [20] [21]。

3.6. 饮食因素

4 月龄前的婴儿早期引入面筋以及母乳喂养都已被证明对胰岛自身免疫和 T1DM 风险有着微弱的保护作用。在 HLA-DR 基因型低/中度风险儿童中, 摄入更多的牛奶蛋白与胰岛自身免疫风险增加有关, 但在高风险基因型儿童中则没有[22]。

4.1 型糖尿病的起病特点

1 型糖尿病的发病可以划分为三个阶段。第 1 阶段, β 细胞自身出现免疫破坏(出现胰岛自身抗体), 但患者无血糖异常及临床症状, 这一阶段可能持续数月甚至数年且不易被发现; 第 2 阶段, 出现血糖异常, 但患者仍无临床症状, 通常可以在检查时被发现; 第 3 阶段, 此时 β 细胞已被破坏, 患者出现严重的高血糖, 同时可伴有多饮、多尿、体重减轻等临床症状出现, 大部分患者可在第 3 阶段被诊断。

1 型糖尿病被诊断时的症状表现差异也较大, 通常出现的症状有多饮、多尿、体重减轻的典型“三多一少”症状和夜尿、遗尿、嗜睡等症状, 但与 2 型糖尿病比较, 1 型糖尿病的这些症状出现后进展时间较短, 成年人平均在 7~8 周, 儿童的症状进展时间为成人的一半, 且表现更加明显; 严重者可在初次发病时出现糖尿病酮症酸中毒(DKA)伴有脱水、休克[23]; 在某些地区更有甚者死亡, 有时并未得到临床诊断。有研究表明, 将近 1/3 的年龄 < 20 岁的青年在 T1DM 诊断时有 DKA [24], 与患者严重的血糖以及在疾病出现 1 年之后恶化的血糖轨迹相关。对于成年人 T1DM 确诊时的 DKA 发病频率没有太多, 因与年轻人相比, 成年人的 β 细胞功能下降比较慢, 故被认为较低[25] [26]。

5. 治疗

5.1. 胰岛素强化治疗

T1DM 是胰岛素绝对缺乏的自身免疫性疾病, 100 年前 Banting 和 Best 发明了胰岛素, 注射胰岛素可用于降低血糖, 使得糖尿病成为一种可被药物控制疾病进展的慢性疾病。随着胰岛素的不断变化以及面对的各种 T1DM 的症状及并发症的问题, T1DM 的治疗发展也有着翻天覆地的变化。目前对 T1DM 的主要治疗目标是降低血糖, 减少、延缓并发症的出现, 如急性并发症(糖尿病酮症酸中毒、低血糖), 慢性并发症(心血管疾病、肾病、视网膜病变), 提高患者生存率和生存质量。30 年前, 糖尿病及并发症的抑制实验(DCCT)证实胰岛素强化降糖治疗可以显著降低糖尿病大、小血管并发症发生的风险。目前主要用于 T1DM 的胰岛素强化治疗方法有多次皮下注射胰岛素(MDI)和持续皮下输注胰岛素(CSII)。

CSII 用于糖尿病的治疗已有 40 余年, 相对于传统胰岛素的使用方法相比, CSII 的胰岛素使用更加贴合人体生理模式, 大部分的 CSII 包含胰岛素泵、储药器以及输注管道, 放于胰岛素泵储药器中的胰岛素通过胰岛素输注管道输注到患者皮下, 但近几年的一种贴敷式胰岛素泵去除了传统的输注管道, 直接用胰岛素储药器置于患者皮肤上, 通过智能遥控操控, 很大程度地为患者提高了佩戴舒适感、便利性

多重安全性。多次皮下注射胰岛素方案包括预混胰岛素 2 次或者 3 次每日皮下注射以及基础加餐食四针胰岛素皮下注射治疗方案。

对于 MDI 以及 CSII 的治疗效果, 多项研究表明, CSII 较 MDI 相比, 对于降低患者糖化血红蛋白及低血糖的发生率更加有优势, 英国一项研究表明, T1DM 患者从 MDI 换为 CSII 治疗后, 糖化血红蛋白的平均值也从 9.3% 降低到 8.2%。一项长期观察性研究也表明, 大部分的患者在使用 CSII 后, 糖化血红蛋白的水平至少在 5 年内都得到了改善, 患者发生低血糖的风险也明显降低。同时瑞典的一项实验也表示, 使用 CSII 为治疗方案的成人 T1DM 患者相比与使用 MDI 患者, 可以明显降低全因死亡风险以及心脏特异性死亡风险[27]。对于儿童使用 CSII 治疗方案, 也可以提高患者生活质量及患儿父母的生活压力, 减少血糖异常波动的发生。虽然依据理论来讲, 由于 CSII 的管道输注装置可能出现故障导致 DKA 的发生风险增高, 但是研究表明, 使用 CSII 为治疗方案患者和 MDI 患者相比, DKA 的发生频率并没有增加, 甚至更加低。尽管现阶段来说由于 CSII 价格相对昂贵, 经济负担较高, 国内目前更多是使用多次皮下注射为主要治疗方案。但是长远以及治疗效果来讲, CSII 治疗方案有更好的价值。

5.2. 动态血糖监测

血糖监测是糖尿病患者控制血糖过程中的一个重要手段, 明确患者血糖值, 如低血糖或发生 DKA 时及时给予患者救治, 减少危险事件发生。血糖监测技术从最开始的尿糖检测到现在普遍使用的便携式血糖仪监测, 在日常生活中, 便携式血糖仪通过指尖采血在三餐前、餐后 2 小时, 夜间 3 点或在发生低血糖症状时监测了解患者血糖情况, 传统便携式血糖仪仅能监测患者某一点时的血糖情况, 并不能明确患者血糖波动, 且需要患者多次反复采血, 可能导致患者依从性变差, 不利于疾病的控制。

连续血糖监测技术(CGM)是近些年以来血糖监测的一个新突破, 目前在临床也有广泛应用, 连续血糖监测技术可以通过葡萄糖感受器监测皮下组织间液中的葡萄糖浓度, 进而间接的反应血糖浓度。通常来讲, 组织间液中的葡萄糖浓度和血糖浓度是非常接近的, 血糖平稳状态下, 组织间液中的葡萄糖相比血糖水平要滞后大概 4 min, 当血糖出现波动时滞后时间可能更大, 这可能需要在发生血糖波动时指尖血糖监测进一步评估确诊。连续血糖监测系统监测血糖相比传统血糖监测, 可以监测到患者全面、连续的全天血糖水平, 了解血糖波动的趋势, 发现不容易被传统血糖监测仪发现的隐匿性低血糖、高血糖。根据不同的工作特点, CGM 分为三种类型: 1) 实时动态血糖监测(rtCGM): 监测人体组织液中的葡萄糖浓度, 可以提供一种近乎实时的葡萄糖浓度数据; 2) 回顾式动态血糖监测(iCGM): 顾名思义, 患者在佩戴时是无法看到具体的葡萄糖浓度数值, 一般在佩戴 3 天后可下载数据, 回顾性了解、分析患者佩戴期间的血糖波动情况; 3) 扫描式动态血糖监测(FGM): 通过扫描传感器获得血糖数据; 大部分的实时血糖监测系统以及回顾式血糖监测系统需要指尖毛细血管血糖检测进行参比校正, 但是一部分实时血糖监测以及扫描式血糖监测无需校正, 这一技术的进步给予患者、医护便利性, 有助于改善患者血糖监测的依从性。扫描式葡萄糖监测如雅培瞬感仅需患者佩戴一个传感器, 就可以获得一份长达 14 d 的血糖数据, 每天 96 个血糖数值的一份动态血糖谱。设备可以每隔 5 分钟获得一个数据值, 并且还可以给出一份未来 15 分钟的血糖变化的趋势走向, 并有高血糖、低血糖自动报警功能, 可以提前预测是否有低血糖、高血糖可能, 方便给予对应治疗。英国一项对于来自 102 家医院的糖尿病患者(其中 97% 患者为 T1DM)的研究结果显示, 佩戴使用 FGM 系统监测血糖 8 个月后, 患者的糖化血红蛋白下降了 0.5%, 其中糖化血红蛋白 > 8.5% 的患者下降的更多[28], 也有研究表明, 使用 CGM 系统更加有助于降低基线糖化血红蛋白水平较高患者的 HbA1c 的水平。对于 T1DM 的患者, 佩戴 CGM 可以让患者自己直接观察到食物升血糖效应、运动后降血糖效果, 了解血糖波动情况以及波动规律, 减少了低血糖事件的发生。一项对于 1365 例患者的随访研究发现, 使用动态血糖监测系统一年后, 患者的低血糖事件发生率减少了 2.5%。多项研

究均表明 CGM 系统的使用可以有效地降低患者 HbA1c 的水平以及低血糖事件的发生; 严重低血糖事件发生率也随之减少, 患者住院次数降低。

5.3. 人工胰腺

人工胰腺又称为自动胰岛素输送系统, 顾名思义指根据血糖反馈自动给机体注射适量胰岛素的一个系统。主要包括 CGMS, CSII 以及可以根本血糖值注射胰岛素的智能调节的系统。最新研发出来的人工胰腺系统具有“预知低血糖水平”, 适当停止向患者机体输注胰岛素, 和“预知高血糖”事件, 自动增加胰岛素的输送。减少患者高血糖, 低血糖的发生。但是人工胰腺系统目前需要用户手动输入需要进食的碳水化合物量, 进行大剂量胰岛素输注。目前尚未达到完全自动化。Medtronic 670G 已成为第一个获得许可的混合闭环胰岛素输注系统, 可以用于 7 岁以上患者[29]。有研究表明, T1DM 患者用人工胰腺系统后, HbA1c 可以达到 6.9%, 低于成人 1 型控制目标。还有美国一项研究报告提示人工胰腺可以显著改善 2~6 岁的 T1DM 患者夜间血糖控制。还可以有效减少低血糖的发生率。

5.4. 胰腺移植

胰腺移植可以给 T1DM 患者提供具有正常胰岛素分泌功能的胰腺器官, 胰腺移植术后可以调节胰岛素的分泌, 维持正常血糖, 并且可以阻止甚至逆转糖尿病并发症的发生, 在过去的 50 多年, 胰腺移植占器官移植数量的第 4 位。胰腺移植对 T1DM 伴终末期肾病患者的一个有效疗法。但是并发症多, 创伤性大, 急性排斥反应也是胰腺移植的一个重大挑战。

5.5. 减重手术

有研究发现肥胖型 T1DM 患者患心血管疾病风险显著高于消瘦型 T1DM 患者。既往减重手术是 2 型糖尿病的有效治疗手段, 后发现减重手术用于 T1DM 患者后, 可以明显改善患者 BMI, 胰岛素每日用量也明显下降。甚至可以逆转糖尿病视网膜病变, 也可以预防微血管并发症。对于 BMI ≥ 35 Kg/m² 的严重肥胖患者, 可以行减重手术治疗。

5.6. 间充质干细胞移植的应用

对 T1DM 患者进行异体间充质干细胞移植治疗, 可影响机体免疫调节效应以及对胰岛功能有修复作用。有研究对 17 例初发 T1DM 患者行间充质干细胞移植, 随访 2 年结果表明, 有一半患者移植效果好, 空腹 C 肽水平也较前增加 30%, 胰岛素注射量较前减少 10%。

5.7. 其他

普兰林肽是胰岛素之后唯一被 FDA 批准可用于 T1DM 辅助治疗的药物, 可以抑制胰高血糖素的分泌, 可以减缓胃排空, 增加饱腹感。可以降低 HbA1c 值, 但是存在胃肠道不良反应, 还有增加注射次数的不便利性。目前在我国还未上市。最新研究也表明应用抗 CD3 单抗可以预防 T1DM 亲属发生糖尿病的风险, 延缓高危人群的 T1DM 进展。

虽然目前 1 型糖尿病的诊疗新方法以及血糖监测新技术不断问世, 但是仍有较多 T1DM 患者血糖控制不佳, 因心血管并发症死亡率仍然较高。对于 T1DM 的治疗需要长期的多学科护理, 未来还需寻求更优化的治疗方案。

参考文献

- [1] Leslie, R.D., Evans-Molina, C., Freund-Brown, J., Buzzetti, R., Dabelea, D., Gillespie, K.M., Goland, R., Jones, A.G.,

- Kacher, M., Phillips, L.S., Rolandsson, O., Wardian, J.L. and Dunne, J.L. (2021) Adult-Onset Type 1 Diabetes: Current Understanding and Challenges. *Diabetes Care*, **44**, 2449-2456. <https://doi.org/10.2337/dc21-0770>
- [2] Vanderniet, J.A., Jenkins, A.J. and Donaghue, K.C. (2022) Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Current Cardiology Reports*, **24**, 1455-1465. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01762-w>
- [3] Gillespie, K.M., Gale, E.A.M. and Bingley, P.J. (2002) High Familial Risk and Genetic Susceptibility in Early Onset Childhood Diabetes. *Diabetes*, **51**, 210-214. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.1.210>
- [4] Craig, M.E., Kim, K.W., Isaacs, S.R., Penno, M.A., Hamilton-Williams, E.E., Couper, J.J. and Rawlinson, W.D. (2019) Early-Life Factors Contributing to Type 1 Diabetes. *Diabetologia*, **62**, 1823-1834. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4942-x>
- [5] Gong, C., Meng, X., Jiang, Y., Wang, X., Cui, H. and Chen, X. (2015) Trends in Childhood Type 1 Diabetes Mellitus Incidence in Beijing from 1995 to 2010: A Retrospective Multicenter Study Based on Hospitalization Data. *Diabetes Technology & Therapeutics*, **17**, 159-165. <https://doi.org/10.1089/dia.2014.0205>
- [6] Wu, H.B., Zhong, J.M., Hu, R.Y., Wang, H., Gong, W.W., Pan, J., Fei, F.R., Wang, M., Guo, L.H., Yang, L. and Yu, M. (2016) Rapidly Rising Incidence of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents Aged 0 - 19 Years in Zhejiang, China, 2007 to 2013. *Diabetic Medicine*, **33**, 1339-1346. <https://doi.org/10.1111/dme.13010>
- [7] Tuomilehto, J., Ogle, G.D., Lund-Blix, N.A. and Stene, L.C. (2020) Update on Worldwide Trends in Occurrence of Childhood Type 1 Diabetes in 2020. *Pediatric Endocrinology Reviews*, **17**, 198-209.
- [8] 刘鲁豫, 刘爱霞. 1型糖尿病的发病机制与治疗的新进展[J]. 医学综述, 2019, 25(22): 4504-4508.
- [9] Weng, J., Zhou, Z., Guo, L., Zhu, D., Ji, L., Luo, X., Mu, Y. and Jia, W. (2018) Incidence of Type 1 Diabetes in China, 2010-2013: Population Based Study. *The BMJ*, **360**, j5295. <https://doi.org/10.1136/bmj.j5295>
- [10] Abdulla, W., Shir, A., Nicola, L.B., Kassem, S., Paula, D., Itay, K., Gali, A., Mariana, Q., Galya, T., Mohammad, A., Howard, A. and Yehuda, S. (2017) Seasonality and Autoimmune Diseases: The Contribution of the Four Seasons to the Mosaic of Autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, **82**, 13-30. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.06.001>
- [11] Lönnrot, M., Lynch, K.F., Elding, L.H., Lernmark, Å., Rewers, M.J., Törn, C., Burkhardt, B.R., Briese, T., Hagopian, W.A., She, J.-X., Simell, O.G., Toppari, J., Ziegler, A.-G., Akolkar, B., Krischer, J.P. and Hyöty, H. (2017) Respiratory Infections Are Temporally Associated with Initiation of Type 1 Diabetes Autoimmunity: The TEDDY Study. *Diabetologia*, **60**, 1931-1940. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4365-5>
- [12] Virtanen, S.M. and Knip, M. (2003) Nutritional Risk Predictors of Beta Cell Autoimmunity and Type 1 Diabetes at a Young Age. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **78**, 1053-1067. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.6.1053>
- [13] Louise, J.A. and Sze, M.N. (2019) Increased Insulin Requirement May Contribute to Risk of Obesity in Children and Young People with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, **13**, 492-495. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.005>
- [14] Baskaran, C., Volkening, L.K., Diaz, M. and Laffel, L.M. (2015) A Decade of Temporal Trends in Overweight/Obesity in Youth with Type 1 Diabetes after the Diabetes Control and Complications Trial. *Pediatric Diabetes*, **16**, 263-270. <https://doi.org/10.1111/pedi.12166>
- [15] Snijder, M., van Dam, R., Visser, M., Deeg, D., Seidell, J. and Lips, P. (2006) To: Mathieu C, Gysemans C, Giuliatti A, Bouillon R (2005) Vitamin D and Diabetes. *Diabetologia* 48: 1247-1257. *Diabetologia*, **49**, 217-218. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0047-9>
- [16] Zhou, Z., Xiang, Y., Ji, L., Jia, W., Ning, G., Huang, G., Yang, L., Lin, J., Liu, Z., Hagopian, W.A. and Leslie, R.D. (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>
- [17] Kamrath, C., Mönkemöller, K., Biester, T., Rohrer, T.R., Warncke, K., Hammersen, J. and Holl, R.W. (2020) Ketoacidosis in Children and Adolescents with Newly Diagnosed Type 1 Diabetes during the COVID-19 Pandemic in Germany. *JAMA*, **324**, 492-495. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.13445>
- [18] Stene, L.C., Ulriksen, J., Magnus, P. and Joner, G. (2001) Use of Cod Liver Oil during Pregnancy Associated with Lower Risk of Type I Diabetes in the Offspring. *Obstetrical & Gynecological Survey*, **56**, 1093-1098. <https://doi.org/10.1097/00006254-200105000-00003>
- [19] Stene, L.C. and Joner, G. (2003) Use of Cod Liver Oil during the First Year of Life Is Associated with Lower Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes: A Large, Population-Based, Case-Control Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **78**, 1128-1134. <https://doi.org/10.1093/ajcn/78.6.1128>
- [20] Thorsen, S.U., Mårild, K., Olsen, S.F., Holst, K.K., Tapia, G., Granström, C., Halldorsson, T.I., Cohen, A.S., Haugen, M., Lundqvist, M., Skriverhaug, T., Njølstad, P.R., Joner, G., Magnus, P., Størdal, K., Svensson, J. and Stene, L.C. (2018) Lack of Association between Maternal or Neonatal Vitamin D Status and Risk of Childhood Type 1 Diabetes: A Scandinavian Case-Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, **187**, 1174-1181.

- <https://doi.org/10.1093/aje/kwx361>
- [21] Lamb, M.M., Miller, M., Seifert, J.A., Frederiksen, B., Kroehl, M., Rewers, M. and Norris, J.M. (2015) The Effect of Childhood Cow's Milk Intake and HLA-DR Genotype on Risk of Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatric Diabetes*, **16**, 31-38. <https://doi.org/10.1111/pedi.12115>
- [22] Mayer-Davis, E.J., Kahkoska, A.R., Jefferies, C., Dabelea, D., Balde, N., Gong, C.X., Aschner, P. and Craig, M.E. (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, Epidemiology, and Classification of Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*, **19**, 7-19. <https://doi.org/10.1111/pedi.12773>
- [23] Januszewski, A.S., Cho, Y.H., Joglekar, M.V., Farr, R.J., Scott, E.S., Wong, W.K.M., Carroll, L.M., Loh, Y.W., Benitez, A.P.Z., Keech, A.C., O'Neal, D.N., Craig Maria E., Hardikar, A.A., Donaghue, K.C. and Jenkins, A.J. (2021) Insulin Micro-Secretion in Type 1 Diabetes and Related microRNA Profiles. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 11727. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90856-6>
- [24] Insel, R.A., Dunne, J.L., Atkinson, M.A., Chiang, J.L., Dabelea, D., Gottlieb, P.A., Greenbaum, C.J., Herold, K.C., Krischer, J.P., Lernmark, Å., Ratner, R.E., Rewers, M.J., Schatz, D.A., Skyler, J.S., Sosenko, J.M. and Ziegler, A.-G. (2015) Staging Presymptomatic Type 1 Diabetes: A Scientific Statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, **38**, 1964-1974. <https://doi.org/10.2337/dc15-1419>
- [25] Couper, J.J., Haller, M.J., Greenbaum, C.J., Ziegler, A.-G., Wherrett, D.K., Knip, M. and Craig, M.E. (2018) ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of Type 1 Diabetes in Children and Adolescents. *Pediatric Diabetes*, **19**, 20-27. <https://doi.org/10.1111/pedi.12734>
- [26] Sherr, J.L., Hermann, J.M., Campbell, F., Foster, N.C., Hofer, S.E., Allgrove, J., Maahs, D.M., Kapellen, T.M., Holman, N., Tamborlane, W.V., Holl, R.W., Beck, R.W. and Warner, J.T. (2016) Use of Insulin Pump Therapy in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Its Impact on Metabolic Control: Comparison of Results from Three Large, Transatlantic Paediatric Registries. *Diabetologia*, **5**, 87-91. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3790-6>
- [27] Deshmukh, H., Wilmot, E.G., Gregory, R., Barnes, D., Narendran, P., Saunders, S., Furlong, N., Kamaruddin, S., Banatwalla, R., Herring, R., Kilvert, A., Patmore, J., Walton, C., Ryder, R.E.J. and Sathyapalan, T. (2020) Effect of Flash Glucose Monitoring on Glycemic Control, Hypoglycemia, Diabetes-Related Distress, and Resource Utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) Nationwide Audit. *Diabetes Care*, **43**, 2153-2160. <https://doi.org/10.2337/dc20-0738>
- [28] Richard, M.B., Satish, G., Stuart, A.W., Bruce, A.B., Bruce, W.B., William, V.T. and Francine, R.K. (2016) Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients with Type 1 Diabetes. *JAMA*, **316**, 1407-1408. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11708>
- [29] Polsky, S. and Ellis, S.L. (2015) Obesity, Insulin Resistance, and Type 1 Diabetes Mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, **22**, 277-282. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000170>