

· 规范与指南 ·

中国 1 型糖尿病高危人群筛查、监测
与管理专家共识(2024 版)

中华医学会糖尿病学分会 中华医学会儿科学分会 中华医学会内分泌学分会

中国医师协会内分泌代谢科医师分会 国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙)

通信作者:周智广,中南大学湘雅二医院代谢内分泌科糖尿病免疫学教育部重点实验室

国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙),长沙 410011,Email:zhouzhiguang@csu.edu.cn

【摘要】 1 型糖尿病(T1DM)严重威胁人类健康,联合遗传风险评估、胰岛自身抗体和糖代谢指标检测,对 T1DM 高危人群进行筛查和监测,并早期及时干预,有助于预测发病,降低酮症酸中毒发生率,减轻病情及改善患者生活质量。由国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙)发起,联合中华医学会糖尿病学分会、中华医学会儿科学分会、中华医学会内分泌学分会、中国医师协会内分泌代谢科医师分会,成立了共识学术指导委员会和共识编写委员会,参考国内外最新指南和研究进展,结合我国实际,形成了《中国 1 型糖尿病高危人群筛查、监测与管理专家共识(2024 版)》,对 T1DM 高危人群的筛查、监测和管理形成了关键的推荐意见,还提出了 T1DM 高危人群的筛查流程图,对不同 T1DM 人群的监测频率及检测内容给出详细建议。共识的发布旨在探索 T1DM 高危人群的筛查策略,推动筛查、监测和管理标准化,推动 T1DM 早期防治的科学研究及临床应用。

【关键词】 糖尿病,1 型; 高危人群; 筛查; 监测; 胰岛自身抗体**基金项目:** 四大慢病重大专项(2023ZD0508200,2023ZD0508205,2023ZD0507300,2023ZD0509100)**国际实践指南注册号:** PREPARE-2024CN594**Expert consensus on screening, monitoring and management of individuals at risk and early-stage type 1 diabetes mellitus in China (2024 edition)**

Chinese Diabetes Society, Chinese Pediatric Society, Chinese Society of Endocrinology, Chinese Endocrinologist Association, National Clinical Research Center for Metabolic Diseases (Changsha)

Corresponding author: Zhou Zhiguang, Department of Metabolism and Endocrinology, Key Laboratory of Diabetes Immunology (Ministry of Education), National Clinical Research Center for Metabolic Diseases (Changsha), the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China, Email: zhouzhiguang@csu.edu.cn

Fund program: Noncommunicable Chronic Diseases-National Science and Technology Major Project (2023ZD0508200, 2023ZD0508205, 2023ZD0507300, 2023ZD0509100)**Registration number:** PREPARE-2024CN594

1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)是由于自身免疫破坏胰岛 β 细胞、胰岛素缺乏所致的以高血糖为特征的内分泌代谢性疾病。随着对疾

病发生发展规律的认识深化,T1DM 临床分期系统被提出且逐步优化^[1-3]。《中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)》中增添了 T1DM 分期的内容,首次提出

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241001-00592

收稿日期 2024-10-01 本文编辑 费秀云 张晓冬

引用本文:中华医学会糖尿病学分会,中华医学会儿科学分会,中华医学会内分泌学分会,等. 中国 1 型糖尿病高危人群筛查、监测与管理专家共识(2024 版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(11): 1183-1199. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20241001-00592.

中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



了“亚临床 T1DM”的概念^[3]。T1DM 1 期、T1DM 2 期均属于亚临床期,具有 2 个或以上胰岛自身抗体,无临床症状,T1DM 1 期血糖正常,而 T1DM 2 期血糖呈糖尿病前期状态;若进展至 3 期 T1DM,患者血糖达到糖尿病的诊断标准,多伴临床症状才就诊^[4]。与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 相比,T1DM 症状发展通常时间较短,成人平均为 7~8 周,儿童为成人时间的一半^[4-5]。目前,全球 T1DM 发病率、患病率均呈持续上升趋势^[6],T1DM 发病早,代谢控制率低,并发症率高,需终身依赖胰岛素治疗,生活质量差,给家庭、社会带来了沉重负担^[7-8],已成为不容忽视的重大公共卫生挑战。

针对 T1DM 防控的严峻形势,倡导防治关口前移,通过早筛、早诊、早干预的疾病管理模式改善患者预后。基于临床分期开展 T1DM 高危人群筛查和监测,构建中国 T1DM 人群的自然队列,并早期干预与管理,有助于预测疾病发生,延迟临床症状出现,降低酮症酸中毒发生率,延缓慢性并发症^[1,3]。《中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)》^[3]、美国糖尿病协会指南^[9]及国际儿童和青少年糖尿病学会指南^[2]等多项指南均强调了早期筛查对 T1DM 高危人群的重要性。最近,由青少年糖尿病研究基金会牵头,多个国际学术组织共同制定了相关专家共识,进一步推荐对胰岛抗体阳性的亚临床期 T1DM 人群进行监测^[10]。

近年来,我国 T1DM 的研究取得了可喜成果,但对高危人群的筛查及其方法、策略、标准等亟须关注,认识有待提高。鉴于此,由国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙)发起,联合中华医学会糖尿病学分会、中华医学会儿科学分会、中华医学会内分泌学分会、中国医师协会内分泌代谢科医师分会,成立了共识学术指导委员会和共识编写委员会,参考国内外最新指南和研究进展,结合我国实际,经多次讨论,形成了《中国 1 型糖尿病高危人群筛查、监测与管理专家共识(2024 版)》,旨在推动我国的 T1DM 高危人群的筛查、监测和管理实践,提升 T1DM 早期防治的科学研究与临床应用水平,为健康中国糖尿病防治行动提供技术支撑。

T1DM 高危人群的筛查

研究结果显示,T1DM 高危人群筛查具有临床获益和可行性^[11]。然而,对于 T1DM 风险筛查的最

佳模式仍需研究,其取决于筛查人群、筛查方法、地理区域和医疗政策等多种因素,且目前我国的 T1DM 筛查研究证据还不充分。因此,还需要结合国情,探索符合中国特点的标准化筛查模式。

一、筛查目标

1. 识别高危或亚临床期 T1DM 个体,为其提供合适的干预措施,以延缓疾病进展。

2. 降低 T1DM 患者急性和慢性并发症的发病率及死亡率。

3. 构建中国 T1DM 人群的自然疾病队列,开展相关研究。

二、T1DM 高危人群的定义

T1DM 患者的一级亲属、少数自身免疫病(如自身免疫甲状腺疾病、乳糜泻)患者、携带 T1DM 易感基因型或 T1DM 遗传风险评分 (genetic risk score, GRS) 高风险的普通人群是 T1DM 的高危人群(表 1)。

表 1 T1DM 高危人群的定义

分类	高危人群
T1DM 患者的一级亲属	经典 T1DM 患者的一级亲属; LADA 患者的一级亲属
自身免疫病患者	自身免疫性甲状腺疾病; 乳糜泻; 其他自身免疫性疾病
普通人群	携带 T1DM 的 HLA 易感基因型; 具有 T1DM 的 GRS 高风险者

注:T1DM 为 1 型糖尿病;LADA 为成人隐匿性自身免疫糖尿病;HLA 为人类白细胞抗原;GRS 为遗传风险评分

(一)T1DM 患者的一级亲属

1. 经典 T1DM 患者的一级亲属:T1DM 的本质是一种多基因共同作用的复杂疾病,具有高度遗传倾向。其一级亲属的平均患病率为 6%,明显高于普通人群的 0.4%,同卵双生子患 T1DM 的一致率最高,可达 70%^[12-15]。因此,T1DM 患者的一级亲属是发生 T1DM 的高危人群。

2. 成人隐匿性自身免疫糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) 患者的一级亲属:需要注意的是,依据近年糖尿病流行病学调查数据推测,我国现有 LADA 患者逾 1 000 万^[16-17],患病数居全球首位;且我国 LADA 的患病率较高,占总体 T1DM 的 2/3。全基因组关联研究结果证实,LADA 的遗传特征大部分与经典 T1DM 类似^[17-19]。国内研究者联合检测了 LADA 患者一级亲属的谷氨酸脱羧酶抗体 (glutamic acid decarboxylase autoantibody, GADA)、蛋白酪氨酸磷



酸酶抗体 (insulinoma-associated 2 molecule autoantibody, IA-2A) 和羧基肽酶 H 抗体, 发现这 3 种抗体的检出率与欧美白种人及中国 T1DM 患者一级亲属的检出率相近^[20-21]。提示 LADA 患者一级亲属可能具有较高的 T1DM 发病风险, 应视为 T1DM 高危人群。

3. 注意事项: 由于 1 岁以内婴儿的胰岛抗体可能是经胎盘从胰岛自身抗体阳性的母亲处获得^[22], 其抗体滴度随时间推移而下降, 但持续至少 6~9 个月才消除^[22-23]。因此, 对检测出抗体阳性的 1 岁以内婴儿, 需评估区分是婴儿自身产生的还是经胎盘获得的, 出现阳性结果可能不能准确提示 T1DM 风险。此外, T1DM 亲属筛查研究 (如评估 T1DM 自然病程的 TrialNet 研究^[24] 和 INNODIA 研究^[25] 等) 主要来自 1~45 岁人群, 而针对 45 岁以上人群的证据有限^[10, 24, 26]。

(二) 携带 T1DM 易感基因或遗传高风险的普通人群

具有人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 易感基因的普通人群同样是 T1DM 高危人群。研究结果提示, 绝大部分 (约 85%) T1DM 患者并无家族史^[2, 27]。国际上很多欧美国家在普通人群中开展 T1DM 筛查。迄今已鉴定出 100 余个 T1DM 易感基因位点, 其中 HLA-Ⅱ类基因占主导^[28] (主要为 HLA-DRB1、HLA-DQA1 和 HLA-DQB1 位点), 可解释 40%~50% T1DM 的遗传易感性^[29-30]。HLA 基因具有高度多态性和种族特异性。中国 T1DM 患者常见的 HLA-Ⅱ类易感等位基因见表 2。

表 2 中国 T1DM 患者常见的 HLA-Ⅱ类易感等位基因

HLA-Ⅱ类易感等位基因	OR 值 (95%CI)	频率 (%)
DQA1*03	2.63 (2.23~3.10)	59.64
DQA1*05	1.49 (1.21~1.83)	20.28
DQB1*0201	3.84 (3.00~4.90)	23.46
DQB1*0303	2.14 (1.78~2.57)	35.39
DQB1*0401	2.17 (1.57~3.01)	9.47
DRB1*0301	4.43 (3.43~5.72)	21.37
DRB1*0401	3.84 (1.81~8.14)	2.25
DRB1*0405	2.00 (1.50~2.66)	11.04
DRB1*0901	1.81 (1.51~2.16)	32.62

注: T1DM 为 1 型糖尿病; HLA 为人类白细胞抗原

需要注意的是, HLA 也具有保护性等位基因, 当其易感基因共存时, 保护基因的作用常呈优势而可抵消易感基因的作用。多个 HLA-Ⅱ类等位基因组合成的单体型与 T1DM 有更强的关联性。高加索人 HLA DR3 (DRB1*0301-DQA1*05-DQB1*0201)

和 DR4 (DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0302) 是两种重要的 T1DM 易感单倍型。但在中国 T1DM 患者中, DR9 (DRB1*0901-DQA1*03-DQB1*0303) 也是重要的 T1DM 易感单倍型, 其占比超过 1/4^[31]。

其他非 HLA 基因, 包括胰岛素、蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型 22、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白和白细胞介素 2 受体 A 等^[32] 基因。联合检测 HLA 和非 HLA 位点的 GRS, 可用于 T1DM 的诊断和预测发病风险。TEDDY 队列研究和 TrialNet 预防研究结果均证实了 GRS 在 T1DM 预测发病中的作用^[33-37]。在中国人群中, T1DM 的 GRS 包含 5 个独立 HLA 基因型和 3 个非 HLA 易感位点, 其受试者工作特征曲线下面积达 0.86, 验证发现, 较高的 GRS 与较早的 T1DM 发病年龄和较低的空腹 C 肽水平相关^[38]。因此, 携带高危 HLA 易感基因或 GRS 高风险评分的普通人群是 T1DM 高危人群。

(三) 少数自身免疫病患者

诱导 T1DM 的自身免疫过程可能影响其他器官, 导致器官特异性自身免疫性疾病 (autoimmune disease, AID) 或影响多个器官和组织而致非器官特异性 AID^[39-40]。T1DM 合并其他 AID 的发病率可随年龄增长而增加^[41], 常见的 AID 包括自身免疫性甲状腺疾病、乳糜泻等^[39]。此外, 患 AID (如乳糜泻^[42-43]、炎症性肠病^[44-45]、原发性硬化性胆管炎^[46] 等) 也可增加 T1DM 发病风险。国外的一项横断面研究结果显示, 在 553 例儿童桥本甲状腺炎患者中 6.9% 合并 T1DM^[47]。乳糜泻患儿在 20 岁前发生 T1DM 的风险增加 2.4 倍^[39, 43]。

大多数 AID 是遗传和环境因素相互作用的结果^[48], T1DM 与其他 AID 共病的发生可能与共享部分遗传易感基因有关。在 112 个已确定的 T1DM 易感基因位点中, 约 65% 与其他 AID 重叠^[49]。主要共享易感基因位于 6 号染色体的 HLA 区域, 与等位基因 DR3、DR4、DQA1*0501、DQB1*0201、DQA1*0301 和 DQB1*0302 密切相关; 约 40%~50% T1DM 的发病风险可归因于 HLA 复合物^[39]。

推荐意见 1 建议对 T1DM 一级亲属 (1~45 岁) 进行筛查, 包括经典 T1DM 和 LADA 先证者的一级亲属; 有条件者可以对其他高危人群进行筛查

三、筛查方法

(一) 胰岛自身抗体 (islet autoantibody, IAb)

1. T1DM 常见的 IAb 种类和临床特征: IAb 是目

前应用最广泛、最有效的 T1DM 预测指标^[3]。常见的 IAb 包括 GADA、IA-2A、锌转运体 8 抗体(zinc transporter 8 autoantibody, ZnT8A)和胰岛素自身抗体(insulin autoantibody, IAA)等。最新的美国糖尿病协会指南和青少年糖尿病研究基金会共识均推荐采用上述 4 种 IAb 对 T1DM 高危人群进行筛查^[9-10, 50]。但有研究者观察到,极少数甲硫咪唑治疗的甲状腺功能亢进症患者可能会导致 IAA 阳性^[51-52],在 T1DM 筛查时需注意鉴别。除上述 4 种 IAb,还有胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA),ICA 是一组针对胰岛细胞内多种抗原成分的抗体,其靶抗原至今尚未完全阐明,且检测方法难以标准化,故不作为常规筛查使用^[10]。

T1DM 常见的 IAb 及典型临床特征见表 3。

2.IAb 出现的时间和顺序具有异质性:近年来,有学者提出将 T1DM 分为不同的免疫内在型(如 T1DE1 和 T1DE2),T1DE1 患者主要的遗传关联为 HLA DR4-DQ8,此类患者大多在年幼时(<2 岁)最先出现 IAA,继而出现 IA-2A(伴或不伴 GADA);而 T1DE2 则常见于青少年和成人起病, β 细胞破坏进展速度相对慢于年幼起病的 T1DE1,其主要遗传关联为 HLA DR3-DQ2,通常首先出现 GADA,然后是其他 IAb^[62]。

3.IAb 阳性抗体的个数和种类对于疾病进展具有不同的预测价值:早期出现的 IAb 阳性抗体数目越多,个体快速进展为临床 T1DM 的风险越高。单一抗体阳性者 10 年内发展为症状性 T1DM 的风险仅为 14.5%;2 个以上抗体阳性者 10 年内发展为症状性 T1DM 的风险约为 70%,终身风险接近 100%^[63-64]。TEDDY 研究发现,与保持单一抗体阳性的儿童相比,出现第二个抗体阳性,可使 T1DM 进展风险增加至少 5 倍^[65]。

4.联合 IAb 检测可提升抗体阳性检出率:联合

IAb 检测可提高 T1DM 发病的预测价值。研究发现,GADA、IA-2A 与 IAA 这 3 个抗体联合检测在 T1DM 一级亲属中阳性检出率为 10.1%,显著高于 IA-2A(阳性检出率 2.5%)或 IAA(阳性检出率 2.5%)单一抗体检测^[66]。

5.IAb 检测方法对于结果的准确性至关重要:IAb 检测方法的“金标准”是放射配体法(radioligand assay, RLA),又称放射结合法^[67],而适合在各级医院应用、操作简便且易于自动化的方法是化学发光法。采用生物素-链酶亲和素桥联酶联免疫吸附测定方法检测 GADA 和 IA-2A,灵敏度可达到与 RLA 法相当的水平^[68]。其他检测方法,如能检测高亲和力抗体的电化学发光法、真核表达体系的荧光素酶免疫沉淀法以及凝集聚合酶链反应检测抗体等方法,尚需在实践中进一步完善。值得注意的是,为提高检测灵敏度和特异度,促进各实验室检测结果的可比性,采用的 IAb 筛查方法应通过胰岛自身抗体检测国际标准化计划评估,或采用经过与“金标准”RLA 法严谨比对而确认的方法。

在首次抗体筛查结果呈阳性的情况下,应在 3 个月内进行第 2 次 IAb 检测,以复核抗体阳性状态。为了确保检测结果的可靠性,需 2 次或 2 次以上连续检测结果均为 IAb 阳性^[63]。因静脉血样检测能够减少溶血的干扰,因此首选静脉血样检测抗体。如果初步筛查使用的是毛细血管血样,在复核时应采用静脉血样进行确认,以提高检测结果的准确性和可信度。

推荐意见 2 推荐对 IAA、GADA、IA-2A、ZnT8A 等 4 种抗体进行筛查,筛查方法的“金标准”是 RLA 法,或采用通过胰岛自身抗体检测国际标准化计划评估或与放射配体法比对后所确认的化学发光法、桥联酶联免疫吸附法。对于首次抗体筛

表 3 T1DM 常见的 IAb 及典型临床特征^[53-61]

IAb	胰岛特异性抗原	典型特征
IAA	胰岛素	常见于首次检测出自身抗体的儿童 ^[53-54] 在年幼儿童中更常见 ^[55] ,出现频率随年龄增长而降低 通常在接受胰岛素治疗后会产生抗体,对于此类人群不具有参考价值
GADA	谷氨酸脱羧酶	常见于首次检测出自身抗体的 15 岁以下儿童及青少年 ^[53-54, 56] 成人时期发病患者最常见的是 GADA 阳性 ^[57] 与 T1DM 进展较慢相关 ^[58] ,通常出现在单一 IAb 阳性人群,尤其在成年人中
IA-2A	蛋白酪氨酸磷酸酶	与严重胰岛自身免疫和快速进展到 3 期 T1DM 相关 ^[59-60]
ZnT8A	锌转运体 8;定位于 β 细胞中的一种跨膜蛋白	可协助单一 GADA、IAA 或 IA-2A 阳性个体的风险分层 ^[61]
ICA	多种抗原,尚未明确	常规筛查不推荐,更多用于研究目的

注:T1DM 为 1 型糖尿病;IAb 为胰岛自身抗体;IAA 为胰岛素自身抗体;GADA 为谷氨酸脱羧酶抗体;IA-2A 为蛋白酪氨酸磷酸酶抗体;ZnT8A 为锌转运体 8 抗体;ICA 为胰岛细胞抗体



查呈阳性者,建议在3个月内复核,若2次及以上结果阳性则可以确定

(二)糖代谢指标

血糖的异常可预测T1DM的发生。对于抗体筛查阳性者,推荐进一步检测血糖指标。目前国际上推荐的方式包括口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c})、随机血糖(random blood sugar, RBS)、自我血糖监测(self-monitoring of blood glucose, SMBG)和持续葡萄糖监测(continuous glucose monitoring, CGM)^[2, 10]。

1. OGTT: 对于伴多个抗体阳性的个体, OGTT结果可判断T1DM分期,并可帮助预测T1DM进展^[69]。研究显示,自身抗体阳性个体OGTT检查30 min后血糖达峰及60 min后C肽达峰与疾病进展风险增加相关^[64, 70]。标准OGTT方法较繁琐,可行性和依从性较差,可考虑进行仅检查空腹及2 h葡萄糖的简化OGTT。

2. HbA_{1c}: HbA_{1c}可作为T1DM进展风险的预测指标,其升高可在症状性T1DM发生前数月至数年出现^[71-72]。TrialNet研究结果显示, HbA_{1c}在基线水平上增加10%,多种IAb阳性的高危个体3年内达到糖尿病诊断标准或发展为症状性T1DM的风险为84%; HbA_{1c}增加20%,则3~5年内风险接近100%^[3]。纵向HbA_{1c}变化预测疾病进展效能与OGTT相似,与OGTT相比, HbA_{1c}更易获取、成本适中、患者和医师对其熟悉度更高^[71]。

3. RBS: RBS是一种简单、低成本的测量方法。芬兰DIPP研究显示,1期T1DM儿童在RBS>

7.8 mmol/L后达到糖尿病诊断的中位时间为1.0年^[73]。RBS的预测效能与OGTT 2 h血糖值相似,特异度较高(94%),但敏感度较低(21%)^[73]。

4. SMBG: SMBG也是简单、低成本的测量方法,能反映即刻血糖,可单独或与其他方法一起使用^[74-75],并可由患者在家中使用便携式血糖仪自行监测血糖变化情况。

5. CGM: 能提供连续、全面、可靠的全天血糖信息^[76],可发现不易被传统监测方法检测到的高血糖和低血糖^[77-78],是传统血糖监测方法的一种有效补充。但CGM的敏感度未达到OGTT水平,仅可用来协助预测或评估T1DM风险,不能用于T1DM的诊断及分期。

在临床应用过程中,要掌握好上述指标的监测时机,充分利用各种指标的优势,最大限度地发挥其临床价值,尽早发现潜在的血糖异常情况。T1DM常见糖代谢指标的检测方法及优缺点见表4。

推荐意见3 对于IAb筛查阳性者,推荐进行血糖指标检测,以判定T1DM分期并更好地预测患病风险

四、T1DM高危人群的筛查流程

结合我国国情和临床实际情况,推荐T1DM高危人群的筛查流程图见图1。

T1DM高危人群的监测

一、监测目的及个体化监测方案

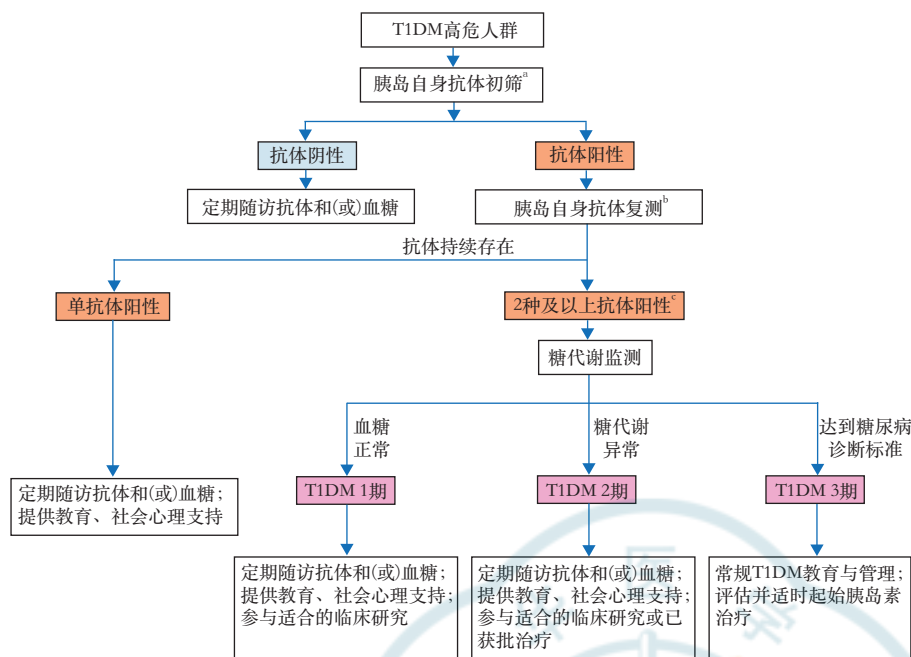
T1DM高危人群监测的目的如下:(1)预防急

表4 T1DM常见糖代谢指标的检测方法及优缺点

检测方法	获取信息	优点	缺点
标准OGTT	T1DM分期;T1DM进展风险	T1DM分期金标准;可预测疾病进展	操作相对繁琐,可行性和依从性较差
简化OGTT	OGTT 2 h血糖值	与OGTT相似;可行性高,仅进行空腹及2 h血糖检查	获取信息不如标准OGTT全面
HbA _{1c}	T1DM分期;T1DM进展风险	3期T1DM临床诊断特异度高;纵向HbA _{1c} 变化预测疾病进展与OGTT相似	反映过去2~3个月平均血糖水平,无症状或近期发作的3期T1DM指标可能正常;可能受生理病理等因素影响;不适合居家环境
RBS	与OGTT 2 h血糖值相似	操作简单,一次取血;成本低	敏感度低于OGTT 2 h血糖值
SMBG	即刻血糖结果	操作简单,可居家监测;成本低	疼痛感,操作不恰当时会影响准确性;监测最佳时间点和频率尚未确定
CGM	T1DM进展风险;24 h实时监测数据	可居家监测;确诊T1DM的成人和>2岁儿童的CGM最佳佩戴时间获得验证	CGM波动和警报可能会引起焦虑;使用前需要充分教育和培训;存在成本和可及性问题;早期T1DM的佩戴时间尚未验证

注:T1DM为1型糖尿病;OGTT为口服葡萄糖耐量试验;HbA_{1c}为糖化血红蛋白;RBS为随机血糖;SMBG为自我血糖监测;CGM为持续葡萄糖监测





注:T1DM为1型糖尿病。^a抗体筛查包括胰岛素自身抗体(IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)和锌转运体8抗体(ZnT8A),抗体筛查同时建议监测随机血糖;^b出现抗体初筛阳性者,应进行抗体复测确认阳性状态;^c初筛及复核2次检测均为2种及以上抗体阳性者

图1 T1DM高危人群的筛查流程图

性并发症,如糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA),减少急救需求或住院风险;(2)识别高危人群或亚临床期T1DM,监测疾病进展,及时采取干预手段,延缓3期T1DM发病;(3)在3期T1DM患者中,当血糖显著升高且在症状出现前,及时启动胰岛素治疗,以优化HbA_{1c}并减少高血糖的长期影响;(4)避免误诊为T2DM;(5)推荐参加相应的研究。

鉴于不同年龄段和不同疾病阶段患者的临床特征和疾病进展风险存在差异,需要根据不同疾病阶段、年龄等因素调整监测策略。这种个体化方法有助于确保监测计划,既能满足患者的实际需求,又能避免不必要的医疗干预。不同T1DM人群的监测频率及检测内容建议见表5。

推荐意见4 建议根据不同人群的疾病阶段和临床特征制定个体化的监测策略

二、IAb阳性人群的监测

需要对筛查中发现IAb阳性的患者积极开展监测,包括发现单一和多个IAb阳性(1期和2期T1DM)的儿童和成人。由于阳性IAb数量(单一或多个)和年龄(儿童或成人)对疾病进展的影响较大,需个体化处理不同状态患者的监测方式。

1. 单一胰岛抗体阳性的儿童和青少年:长期维持单一IAb阳性儿童的疾病进展风险比存在多个IAb阳性的儿童低,前者进展为T1DM的10年风险仅为14.5%^[63]。在单一IAb阳性的儿童中,可根据首次出现抗体阳性2年后的状态预测其糖尿病发生风险。如果恢复到IAb阴性,糖尿病风险为12%;如果保持单一IAb阳性,糖尿病风险为30%;如果进展为多个IAb阳性,则糖尿病风险为82%^[79]。国外队列研究结果显示,约有一半出现单一IAb阳性的儿童中最终能够恢复到IAb阴性状态^[80-81]。值得注意的是,不同类型的抗体阳性与疾病进展风险有关,单一IA-2A阳性的年幼儿童疾病

进展风险高于单一GADA阳性或IAA阳性^[63]。而随着年龄增长,不同抗体对疾病进展风险预测的影响将发生变化^[82],GADA的影响随着年龄增长而增加,IAA的影响则减少^[83]。

出现单一IAb阳性时年龄较小(<5岁)是进展为多个IAb阳性的风险因素,尤其是在首次发现IAb阳性后2年内^[84-85]。出现单一IAb阳性的学龄前儿童2年内进展为多个IAb的阳性风险率为0.30,而持续存在单一IAb阳性状态超过2年的儿童相应风险率仅为0.05^[84],且进展为多个IAb阳性状态的风险也随年龄增长而下降^[86]。年幼儿童进展为亚临床期T1DM的速度更快,病情更重。对于年幼儿童来说,由于其首次发现IAb阳性后的2年内,从单一IAb阳性的高危个体转变为多个IAb阳性的亚临床期T1DM的可能性最高,因此,在这关键时间窗口期,增加对其代谢指标和IAb的监测频率至关重要。

对于单一IAb阳性儿童,首次发现其IAb阳性后2年内是监测IAb和糖代谢指标的关键时期。对于血糖正常人群,建议监测IAb、RBS或空腹血糖、HbA_{1c}; <3岁儿童建议每半年检测1次,持续3年,此后调整为每年1次; ≥3岁儿童建议每年检测1次。对于血糖异常人群,建议每3个月检测1次HbA_{1c}、



表 5 不同T1DM高危人群的监测频率及检测内容建议

抗体情况	血糖情况	年龄或孕周	监测频率	检测内容
多抗体阳性	正常 (T1DM 1期)	<3岁	每3个月	HbA _{1c} +随机或空腹血糖
			每年	复查 IAb
			首月每2周任意2天+每1~3个月	SMBG 检测(当天空腹或餐后血糖)
		3~8岁	每半年	HbA _{1c} +随机或空腹血糖
			每年	复查 IAb
			首月每2周任意2天+每1~3个月	SMBG 检测(当天空腹或餐后血糖)
	异常 (T1DM 2期)	9~17岁	每年	HbA _{1c} +随机或空腹血糖+复查 IAb
			首月每2周任意2天+每1~3个月	SMBG 检测(当天空腹或餐后血糖)
			每年1次持续5年,此后每2年1次	HbA _{1c} +随机或空腹血糖+IAb
		≥18岁	每半年	HbA _{1c} +随机血糖
单抗体阳性	正常	<3岁	每3个月	OGTT
			每年	复查 IAb
		3~17岁	每半年	SMBG 检测(当天空腹或餐后血糖)
			每年	HbA _{1c} +随机或空腹血糖+OGTT,结合盲法 CGM,高频率 SMBG
	异常	<3岁	每3个月	HbA _{1c} +随机或空腹血糖+IAb
			每年	HbA _{1c} +随机或空腹血糖+IAb
			18岁≤且<35岁	HbA _{1c} +随机或空腹血糖+IAb
		≥35岁	每3个月	HbA _{1c} +随机或空腹血糖+IAb
			每3个月	复查 IAb
			每年	HbA _{1c} +随机或空腹血糖
抗体阴性	正常	任何年龄	每半年	HbA _{1c} +OGTT
			每年	复查 IAb
			每年	复查 IAb
	异常	任何年龄	每半年	HbA _{1c} +OGTT
			每年	复查 IAb
			每年	复查 IAb
抗体阳性妊娠女性	正常或异常	孕8周前	无	HbA _{1c} +OGTT或使用 CGM
		孕24~28周	无	常规 OGTT

注:T1DM 为 1 型糖尿病;HbA_{1c} 为糖化血红蛋白;IAb 为胰岛自身抗体;SMBG 为自我血糖监测;OGTT 为口服葡萄糖耐量试验;CGM 为持续葡萄糖监测。随访截止年龄为 45 周岁。IAb 包括胰岛素自身抗体(IAA)、谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(IA-2A)和锌转运体 8 抗体(ZnT8A)。建议有条件者在监测糖代谢指标同时监测 C 肽

RBS 或空腹血糖;<3 岁儿童建议每半年检测 1 次 IAb,持续 3 年,此后调整为每年 1 次;≥3 岁儿童建议每年检测 1 次 IAb。

2. 多个 IAb 阳性的儿童和青少年(亚临床期 T1DM):多个 IAb 阳性的儿童进展为 3 期 T1DM 的风险极高,其在第 5、10、15 年 3 期 T1DM 发生率分别为 43.5%、69.7% 和 84.2%^[63];而 2 期 T1DM 儿童发展为 3 期 T1DM 的 5 年风险约为 75%,终身风险接近 100%^[63-64]。伴多个 IAb 阳性的儿童,首次检测到 IAb 阳性时的年龄越小,进展为 3 期 T1DM 的速度越快^[63, 65, 87]。TEDDY 研究中,大多数进展为 T1DM 的儿童均伴≥2 个 IAb 阳性,且首次出现抗体

阳性的中位年龄仅 1.3 岁^[88]。

对伴多个 IAb 阳性的儿童进行代谢监测将有助于预测 3 期 T1DM 的发生时间、确定潜在干预人群和预防 DKA。代谢评估的内容包括:居家 SMBG、定期 CGM 评估、HbA_{1c} 检测、RBS 或空腹的静脉或毛细血管血糖监测、OGTT 等。OGTT 是分期诊断的“金标准”,若无法进行 OGTT,可通过餐后 2 h 的毛细血管血糖协助评估。在发生症状的 T1DM(3 期)患者,前 12~18 个月可出现 HbA_{1c} 升高。对于多个 IAb 阳性的高危个体,其 HbA_{1c} 在基线水平上增加 10%,则 3 年内进展到 3 期 T1DM 的风险为 84%^[3, 89]。在条件允许的情况下,可考虑将连续



10~14 d 的 CGM 作为 HbA_{1c} 监测的替代方案。

确认为多个 IAb 阳性状态后,转为 IAb 阴性者进展为 T1DM 的风险可能会降低^[90],但这类情况罕见;即使出现抗体转阴,也不建议停止对其进行监测。

推荐意见 5 建议对多个 IAb 阳性的亚临床期 T1DM 儿童做 OGTT 以明确分期,若无法进行,可通过餐后 2 h 血糖协助评估;建议对其每年复查 1 次 IAb,并根据分期、年龄进行糖代谢指标的监测。对于 T1DM 1 期患者,监测 HbA_{1c}、RBS 或空腹血糖,<3 岁者每 3 个月 1 次,3~8 岁者每 6 个月 1 次,≥9 岁者每年 1 次;对于 T1DM 2 期患者,监测 HbA_{1c}、RBS 或空腹血糖,每 3 个月 1 次,可进行 OGTT 检查者则每半年 1 次;对于亚临床期 T1DM 儿童,确诊后首月每 2 周选择任意 2 天进行 SMBG 检测(当天空腹或餐后血糖),之后频率改为每 1~3 个月检测 1 次

推荐意见 6 在条件允许的情况下,可考虑使用 CGM 连续监测 10~14 d,作为 HbA_{1c} 替代监测方式

3. 单一胰岛抗体阳性的成人:成年人 T1DM 患者占比更大,年龄≥20 岁的患者占新发 T1DM 人群的 65.3%^[7],且误诊率高^[91-92],30 岁以上 T1DM 患者误诊比例高达 46%~55%^[92]。尽管与儿童相比,IAb 阳性成年人进展为 T1DM 的风险较低^[93],而且这种风险随着年龄的增长而持续下降,IAb 阳性人群的 T1DM 发病风险与年龄呈负相关^[94],但疾病进展的风险仍不可忽视。对于单一 IAb 阳性成人的监测频率可基于是否存在血糖异常情况考虑,还可以根据年龄或肥胖等可改变危险因素进行额外的风险分层^[10]。单一 IAb 阳性、血糖正常的成人,建议定期检测 HbA_{1c}、RBS 或空腹血糖、IAb,<35 岁者每年 1 次,如不伴有 T1DM 一级亲属、遗传风险较高或应激性高血糖病史等危险因素,至≥35 岁时可调整为每 3 年 1 次。单一 IAb 阳性、血糖异常的成人,建议每半年检测 1 次 HbA_{1c} 和 OGTT,每年检测 1 次 IAb。

4. 多个胰岛抗体阳性的成人(亚临床期 T1DM):与单一 IAb 阳性相比,多个 IAb 阳性的成人 T1DM 发病风险更高。在 18~35 岁人群中,单一 IAb 阳性人群的 T1DM 发病风险为 0.01 事件/人年,多个 IAb 阳性人群的 T1DM 发病风险为 0.07 事件/人年。TrialNet 研究显示,成人的 T1DM 5 年累积发病率较低,为 15%^[94]。若血糖正常持续时间超过 5 年,可

进一步调整监测频率。

多个 IAb 阳性成人的监测频率可基于诊断 IAb 阳性个体的疾病分期。对于多个 IAb 阳性的成人,诊断为 T1DM 2 期者,建议比 T1DM 1 期者采取更频繁的监测,可以每 6 个月监测 1 次。基于年龄或腹型肥胖等可变危险因素进行额外的风险分层同样适用^[10]。在极少数情况下,对于先前已确诊为多个 IAb 阳性状态后恢复为单一 IAb 阳性或 IAb 阴性状态的成人,也应遵循相应的监测建议。

推荐意见 7 建议对于多个 IAb 阳性的亚临床期 T1DM 成人进行 OGTT 检查以明确分期。对于 T1DM 1 期成人,建议每年检测 1 次 HbA_{1c}、RBS 或空腹血糖、IAb,可根据个体风险评估(包括年龄、IAb 的数量和类型、血糖水平)调整监测频率。如果血糖正常持续时间超过 5 年,可调整为每 2 年检测 1 次。对于 T1DM 2 期成人,建议每 6 个月监测 1 次 HbA_{1c}、RBS 或空腹血糖、OGTT,可考虑结合盲法 CGM 或较频繁的 SMBG

5. 胰岛抗体阳性女性妊娠期间的监测:目前,IAb 阳性妊娠女性 T1DM 进展及亚临床期 T1DM 风险的管理经验有限。现有研究显示,确诊 T1DM 女性的胎儿中有 60% 胎龄偏大,可能增加新生儿并发症的发生风险^[10, 95-96]。因此,早期诊断对促进胎儿正常发育至关重要。

IAb 阳性女性在确认妊娠后,应尽快(如有可能尽量在孕 8 周前)进行 OGTT、HbA_{1c} 检测或使用 CGM^[9-10, 97]。尚未确诊 T1DM 的 IAb 阳性女性,在妊娠 24~28 周也应接受常规 OGTT^[9-10]。

三、胰岛抗体阴性人群的监测

约有 15%~20% 的 T1DM 患者体内始终检测不到 IAb^[3, 98]。一项纳入 20 303 名 T1DM 高危儿童的前瞻性队列研究中,1 890 名儿童随访至 18 岁或在 10~18 岁间确诊 T1DM,中位随访时间 18.3 年,其中 35 例(1.9%)的儿童虽 IAb 检测阴性,但仍确诊为 T1DM^[99]。TEDDY 研究显示,IAb 阴性的 T1DM 高危儿童,从出生到 10 岁的 T1DM 发病率为 0.06/100 患者年^[80]。另一项研究显示,IAb 阴性的儿童进展为 T1DM 的 15 年风险为 0.4%^[63]。确诊时 IAb 阴性儿童与 IAb 阳性儿童相比,无表型差异^[100]。在成年人群中,IAb 阴性可能与年龄增加和体重指数升高相关^[98]。

目前即使联合所有 IAb 筛查,仍有部分 IAb 阴



性者漏诊。因此,对于初筛 IAb 阴性人群也应根据临床情况按需随访抗体和(或)血糖指标,以避免漏诊或误诊情况发生。有研究显示,超过一半的 T1DM 患者在初次检测时 IAb 阴性,但在平均 3.2 年的后续检测中转为阳性^[101]。DIPP 研究显示,T1DM 遗传高风险的儿童中,IAb 的血清阴性和阳性较频繁转换发生在 6 个月至 3 岁,IAb 阳性率在 1 岁时达到峰值。两项纳入多个前瞻性队列研究的分析显示,推荐儿童 IAb 的筛查时机是 2 岁和 6 岁,推荐青少年的筛查时机是 10 岁和 14 岁^[87, 99]。因此,对于初筛抗体阴性且血糖正常的人群,建议监测 HbA_{1c}、RBS 或空腹血糖、IAb;对于 <3 岁的儿童,每年检测 1 次;对于 3~17 岁的儿童和少年,每 2 年检测 1 次;对于 ≥18 岁的成年人,每 3 年检测 1 次。

研究显示,少数诊断为 T1DM 的患者 IAb 为阴性,但临床特征、血糖水平和 DKA 发生率与 IAb 为阳性的患者无明显差异^[102]。IAb 与血糖水平联合监测可提高预测 T1DM 的准确性,血糖水平出现异常常会提高 T1DM 的发病风险,需重视并积极监测。因此,对于 IAb 阴性但血糖已检测出异常的人群,建议每半年监测 HbA_{1c} 和 OGTT,并每年复查 IAb。

此外,IAb 阴性但出现血糖异常,需要考虑患者罹患青少年起病的成人型糖尿病(maturity-onset diabetes of the young, MODY)或 T2DM 等疾病的可能性,临床需注意鉴别。研究显示,在 49 例确诊为 IAb 阴性的 T1DM 患儿中,鉴定出 24 种不同的 MODY 相关基因变异,其中 12 个变异被归类为致病性或可能致病性^[103]。

T1DM 高危人群的管理

T1DM 高危人群的管理是一个综合性的过程,旨在通过早期筛查、定期监测和及时干预,预防或延缓疾病的发生及降低其严重程度。对于早期筛查抗体阴性的高危人群,鼓励通过 GRS 等识别潜在风险程度,定期检测 IAb 和血糖水平以监测状态变化。对于抗体阳性的高危人群,管理需求更为紧迫,这一阶段是预防 T1DM 的关键时期。除定期监测 IAb 和血糖水平外,还需加强教育,倡导健康的生活方式,进行社会心理支持;对于合适的患者,必要时给予药物干预(如 Teplizumab),以期延缓 T1DM 进展。T1DM 高危人群的核心管理措施见表 6。

一、转诊

T1DM 是一种与环境因素相关的多基因遗传

表 6 T1DM 高危人群的核心管理措施

胰岛自身抗体	核心管理措施
阴性	早期筛查,鼓励进行定期监测
阳性	定期监测,教育干预,社会心理支持,饮食和营养干预,药物干预

注:T1DM 为 1 型糖尿病

疾病,20% 的 T1DM 患者伴有家族史,T1DM 患者的一级亲属是发生 T1DM 的高危人群^[1],其发病率显著高于普通人群。因此,基层医师在临床遇见 T1DM 患者时,需提醒并建议其一级亲属尽早到有条件的医疗机构进行 T1DM 筛查,评估自身患病风险,早期及时干预,改善疾病预后。

推荐意见 8 建议有 T1DM 家族史(尤其是 T1DM 一级亲属)的遗传高危人群,转诊到有条件的医疗机构进行风险评估和筛查

二、教育干预

1. 教育干预的对象与目的:教育干预的对象是经上述 T1DM 高危人群筛查发现的 IAb 阳性的个体。对于 IAb 阳性个体,进行教育干预的目的主要包括^[10]:(1)加强规律监测,避免 DKA 发生,延缓糖尿病症状出现;(2)减少确诊 T1DM 时的急诊、住院和重症监护需求;(3)提高每个监测阶段的风险预防意识;(4)了解亚临床期 T1DM 的相应干预措施。

2. 教育干预的原因:T1DM 罹患 DKA 占美国成年糖尿病 DKA 急诊或住院患者的 70.6%;20 岁以下新诊断 T1DM 同时诊断 DKA 的比例为 28%^[104]。2012 至 2015 年我国 25 个城市 33 家儿童糖尿病中心的数据显示,52.0% 的 T1DM 患儿以 DKA 首诊,其中 3 岁以下者占比高达 77.2%^[105]。由于 T1DM 发生 DKA 的风险高,且患者大部分为儿童或青少年,因此,加强对患者及家属的教育,提高对 DKA 诱因、发生风险及严重后果的认知,及时识别 DKA 症状和体征,知晓其可能发生于任何血糖水平是预防 DKA 的有效措施^[3]。另外,进行教育干预还有助于患者及家属了解自身免疫并确认单一或多个 IAb 阳性状态,提高 T1DM 相关知识、信念和技能,加强对疾病不同阶段的风险感知,提升自我管理能力等。

3. 教育干预的方法:基于 T1DM 分期、进展速度、患者年龄、自我管理能力、文化程度等因素,对 IAb 阳性个体及其家属开展个体化教育。实施教育干预人员可构建多学科团队,成员需包括内分泌或糖尿病专业医师、教育师、心理咨询师和营养师



等。实施教育者需经专业培训和资格认证,具备亚临床期 T1DM 教育管理经验。教育可通过多种方式、多媒体平台和环境提供,并应考虑特定受众的需求。无论采取何种形式,教育均应以患者为中心。教育内容应可调整,使之适合不同状态的高危人群或亚临床期 T1DM。具有亚临床期 T1DM 经验的临床医师应参与后续的教育干预^[10]。

推荐意见 9 建议对 IAb 阳性患者及家属进行个体化教育干预,以提高其风险意识,预防 DKA 并降低其住院率

三、社会心理支持

IAb 阳性患者及其家属普遍存在多种心理问题,当得知自己或亲人具有 T1DM 相关 IAb 阳性时,通常会承受巨大的压力,并经历一系列情绪和行为反应,包括震惊、悲伤、内疚、愤怒、抑郁和焦虑。可使用状态-特质焦虑量表 (state-trait anxiety inventory, STAI) 或其子量表 (如状态焦虑量表) 量化分析接受 T1DM GRS 或抗体检测人群的焦虑水平。有研究显示,在最初获知 ICA 筛查结果呈阳性时,与正常人群相比,ICA 阳性儿童和成人的焦虑评分均显著升高^[106]。在 TEDDY 研究开始时,接近半数 (47%) 母亲存在高焦虑评分 (状态焦虑量表),当父母获知其子女 IAb 阳性时,父母焦虑评分均进一步升高 (且母亲高于父亲),这些心理问题与患者病情控制不佳存在一定相关性。总体而言,焦虑和担忧情绪随着时间推移而逐渐减少,但部分个体可能长期焦虑或抑郁。

需定期对 T1DM 相关 IAb 阳性者及其家属进行心理评估,充分了解患者及家属的心理状态,必要时提供合适的社会心理支持。首先,可询问患者和 (或) 家属得知 IAb 阳性时的反应,对情绪状态初步评估。其次,医务人员可使用适合不同年龄的、标准化的、经验证的问卷 (如贝克抑郁问卷、流调中心用抑郁量表、儿童抑郁问卷)、焦虑筛查 (如 STAI、汉密尔顿焦虑量表和医院焦虑抑郁量表) 进行抑郁评估,并评估生活质量 (如糖尿病患者生存质量量表) 等状态。一旦发现患者及家属存在心理问题,应及时提供专业心理咨询和疏导。若条件允许,可转诊至具备 T1DM 专业知识的心理和行为健康专业人员,以进一步评估和治疗^[10]。

四、饮食干预及营养管理

与无饮食失调病史的同龄人相比,有饮食失调

病史的 T1DM 青少年和年轻成人患者 DKA 风险增加 3 倍以上,死亡风险增加近 6 倍^[107]。因此,饮食干预对于尚未进展为 T1DM 的 IAb 阳性者也至关重要,每位患者均应接受由专业营养 (医) 师提供的个体化膳食干预及营养管理。

干预前需对患者既往膳食习惯、营养状态、代谢水平进行评估,儿童青少年还需额外评估生长发育情况。根据评估结果,制定个体化的、营养均衡的、保证正常生活和 (或) 生长发育需要的饮食方案。在不同饮食模式中,总体应遵循以下共同的健康饮食关键因素,包括^[108]: (1) 足够的非淀粉类蔬菜摄入; (2) 减少添加糖类及精细粮食的摄入; (3) 如条件允许,尽量选择未加工食品,其优于高度加工食品。此外,还需帮助患者了解不同食物对血糖及疾病进展的影响及规律膳食的重要性,以获得患者及家属的重视。

五、药物干预

目前,用于延迟 T1DM 高风险人群发病的药物有限。虽然在亚临床期 T1DM 患者干预研究中,早期尝试包括膳食补充剂、非特异性免疫抑制剂 (环孢素、硫唑嘌呤等)、特异性抗原免疫疗法 (含口服、皮下或经鼻吸入式胰岛素、谷氨酸脱羧酶等) 多种干预措施^[109],但研究多未见明确的疗效。

迄今为止,Teplizumab 是首个且唯一被美国食品药品监督管理局批准用于延缓 T1DM 发病的疾病修饰疗法,适用于成年人和 8 岁及以上儿童 2 期 T1DM 患者,以延缓 3 期 T1DM 发病^[110]。Teplizumab 是一种抗 CD3 单克隆抗体,主要通过 T 细胞表面 CD3 结合,调节 T 细胞活性,抑制免疫系统对胰岛 β 细胞的攻击和破坏。TN-10 研究显示,Teplizumab 可延缓 3 期 T1DM 发病 2 年^[111],延长随访期则可见延缓 3 期 T1DM 发病达 32.5 个月^[112]。PROTECT 研究表明,Teplizumab 可显著延缓 8~17 岁新诊断 T1DM 患者 C 肽水平下降^[113]。2024 年 6 月,该药获批先行先试临床急需进口药品,落地海南博鳌乐城先行区;8 月进入国家药品审评中心优先审批流程,期待该药及更多新型 T1DM 预防及干预药物的诞生和获批应用。

推荐意见 10 成人和 8 岁及以上儿童的 2 期 T1DM 患者,可考虑输注 Teplizumab 以延缓 3 期 T1DM 发病。用药管理应配备接受过培训的医务人员,并在特定许可的环境中进行



六、启用胰岛素的时机

对 T1DM 高危人群进行筛查,将会发现更多处于亚临床期或符合 3 期 T1DM 诊断标准的早期患者,目前暂无充分研究证实何时及如何启用胰岛素。对于此类患者如考虑启用胰岛素,应将其转诊至具备胰岛素治疗专业知识的专科中心^[10]。

未来的研究方向

本共识基于现有证据和我国的临床实践,结合国内外最新指南和专家意见对 T1DM 高危人群的筛查、监测和管理形成了关键的推荐意见。需要强调的是,当前全球范围内对高危和亚临床 T1DM 的研究和临床管理仍有诸多未被满足的需求,这些都是未来研究的方向。随着研究证据的更新与临床经验的累积,需要进一步提高指导建议的质量,并有效推动对 IAb 检测阳性者的临床防治管理水平不断提高。

一、未被满足的研究需求

1. 中国人群(有或无 T1DM 家族史)的 IAb 阳性个体长期进展为 3 期 T1DM 的比例及特征。

2. IAb 阳性女性妊娠期间和产后血糖变化,以及进展为 3 期 T1DM 的风险。

3. IAb 阳性女性的胎儿及其所产新生儿的结局与孕期血糖变化的相关性。

4. 亚临床 T1DM 患者筛查、监测与管理策略的成本效益。

5. 无症状 T1DM(含 3 期早期)患者胰岛素启动的时机和策略,及其对代谢和患者结局的影响。

二、未被满足的临床需求

1. 缺乏经过验证的可广泛用于各级医院筛查亚临床期 T1DM 患者的胰岛抗体检测试剂盒。

2. 对 T1DM 高危人群及亚临床期可充分检测认定的医疗机构和专业人员不足,对监测与管理的了解不足。

3. 缺乏用于亚临床期 T1DM 患者特异的焦虑、抑郁及其他心理健康行为的经过验证的评估工具。

4. 缺乏具有亚临床期 T1DM(包括青少年和成年人)充足专业知识的心理健康专业人员。

5. 用于延迟 T1DM 高风险人群发病的药物干预方法不足。

随着研究证据的更新与临床经验的累积,需要进一步提高指导建议的质量,并有效推动对 IAb 检测阳性者的临床防治管理水平不断提高。

总结与展望

通过对遗传易感性、IAb 和糖代谢指标的联合检测,能够更准确地筛查 T1DM 高危人群。这种筛查不仅可以提前识别潜在的 T1DM 患者,还可在其亚临床期提供干预机会,为疾病的早期预防和治疗奠定基础。据悉,世界卫生组织将颁布新的 2025 ICD-10-CM 编码,为亚临床期 T1DM 精细划分提供 E10.A 系列代码,其中 E10.A0 表示尚未明确, E10.A1 代表 1 期 T1DM, E10.A2 代表 2 期 T1DM。这一新分类代码可清楚描述临床症状出现前被识别出的早期 T1DM,并充分表明业界对早期筛查 T1DM 高度重视。

随着对 T1DM 发病机制认识的深入及新技术的发展,以抗 CD3 单抗为代表的多种免疫干预新方法正呈现出防治 T1DM 的可喜潜力,推动了这一领域的临床研究及转化应用。我国科学家在干细胞治疗糖尿病(包括 T1DM 和 T2DM)领域的新突破^[114-115],为 β 细胞替代治疗提供了全新的临床治疗策略。这些进展为糖尿病的早期干预及长期治疗提供了重要的技术支撑。

鉴于上述原因和健康中国建设的发展必然趋势,在中国人群中大力开展 T1DM 高危人群的自然病程及其筛查、监测和管理研究与应用十分必要。通过科技进步及建立完整的服务体系,积极实施早期识别和预防干预,有效延缓 T1DM 的发生发展,减少其急慢性并发症,提升患者生活质量和寿命,并将有助于减轻医疗负担,具有显著的社会健康效益。

编写委员会主任委员:

周智广 中南大学湘雅二医院

翁建平 安徽医科大学

纪立农 北京大学人民医院

郭立新 北京医院

傅君芬 浙江大学医学院附属儿童医院

罗小平 华中科技大学同济医学院附属同济医院

指导委员会主任委员:

朱大龙 南京大学医学院附属鼓楼医院

赵家军 山东第一医科大学

母义明 解放军总医院第一医学中心

王天有 首都医科大学附属北京儿童医院

王卫庆 上海交通大学医学院附属瑞金医院

洪天配 北京大学第三医院

学术顾问:

宁光 上海交通大学医学院附属瑞金医院



滕卫平 中国医科大学附属第一医院
贾伟平 上海交通大学医学院附属第六人民医院

学术指导委员会委员(按姓氏拼音排序):

毕 艳 南京大学医学院附属鼓楼医院
蔡梦茵 中山大学附属第三医院
陈 丽 山东大学齐鲁医院
陈莉明 天津医科大学朱宪彝纪念医院
陈临琪 苏州大学附属儿童医院
董关萍 浙江大学医学院附属儿童医院
杜建玲 大连医科大学附属第一医院
巩纯秀 首都医科大学附属北京儿童医院
姬秋和 西安国际医学中心医院
姜宏卫 河南科技大学第一附属医院
蒋 升 新疆医科大学第一附属医院
匡洪宇 哈尔滨医科大学附属第一医院
邝 建 广东省人民医院
雷闽湘 中南大学湘雅医院
李 玲 中国医科大学附属盛京医院
李 玲 东南大学附属中大医院
李 嫔 上海市儿童医院
李启富 重庆医科大学附属第一医院
李 霞 中南大学湘雅二医院
李小英 复旦大学附属中山医院
李延兵 中山大学附属第一医院
李益明 复旦大学附属华山医院
李玉秀 北京协和医院
梁 雁 华中科技大学同济医学院附属同济医院
刘 静 甘肃省人民医院
刘 铭 天津医科大学总医院
刘 煜 南京医科大学附属逸夫医院
罗飞宏 复旦大学附属儿科医院
马建华 南京医科大学附属南京医院
马青云 香港中文大学医学院
米热古丽·买买提 新疆医科大学第一附属医院
牛晓红 长治医学院附属和济医院
秦贵军 郑州大学第一附属医院
秦映芬 广西医科大学第一附属医院
全会标 海南省人民医院
冉兴无 四川大学华西医院
单忠艳 中国医科大学附属第一医院
施秉银 西安交通大学第一附属医院
时立新 贵黔国际总医院
苏本利 大连医科大学附属第二医院
苏 恒 云南省阜外心血管病医院
苏 青 上海交通大学医学院附属新华医院
苏 喆 深圳市儿童医院
田利民 四川省人民医院
卫海燕 河南省儿童医院
吴 迪 首都医科大学附属北京儿童医院
向光大 解放军中部战区总医院
肖海鹏 中山大学附属第一医院

肖新华 北京协和医院
肖建中 清华大学附属北京长庚医院
严 励 中山大学孙逸仙纪念医院
阎德文 深圳市第二人民医院
杨金奎 首都医科大学附属北京同仁医院
杨 涛 江苏省人民医院
杨 玉 江西省儿童医院
余学锋 华中科技大学同济医学院附属同济医院
曾天舒 华中科技大学同济医学院附属协和医院
张 弛 湖南省人民医院
张惠杰 南方医科大学南方医院
张力辉 河北医科大学第二医院
章 秋 安徽医科大学第一附属医院
郑 超 浙江大学医学院附属第二医院
周嘉强 浙江大学医学院附属邵逸夫医院
周 健 上海交通大学医学院附属第六人民医院
朱 岷 重庆医科大学附属儿童医院

共识编写委员会成员:

胡婧宜 中南大学湘雅二医院
李 霞 中南大学湘雅二医院
吴 蔚 浙江大学医学院附属儿童医院
谢雨婷 中南大学湘雅二医院
肖 扬 中南大学湘雅二医院
黄 干 中南大学湘雅二医院
邓 超 中南大学湘雅二医院
曹楚晴 中南大学湘雅二医院
罗说明 中南大学湘雅二医院
范 黎 中南大学湘雅二医院
郭柯宇 中南大学湘雅二医院

共识讨论组成员(按姓氏拼音排序):

蔡晓凌 北京大学人民医院
程昕然 成都市妇女儿童中心医院
代 喆 武汉大学中南医院
房 辉 唐山市工人医院
高 莹 北京大学第一医院
黄晓燕 海南省妇女儿童医学中心
李海燕 深圳市第二人民医院
李秀珍 广州市妇女儿童医疗中心
励 丽 宁波大学附属第一医院
梁丽俊 宁夏医科大学总医院
刘德云 安徽医科大学第二附属医院
刘 毓 贵阳市妇幼保健院
罗建华 贵州省人民医院
潘洁敏 上海交通大学医学院附属第六人民医院
权金星 甘肃省人民医院
孙 妍 山东省立医院
王桂侠 吉林大学白求恩第一医院
王颜刚 青岛大学附属医院
王育璠 上海市第一人民医院
武晓泓 浙江省人民医院



徐积兄 南昌大学第一附属医院
徐 静 西安交通大学第二附属医院
闫朝丽 内蒙古医科大学附属医院
严晋华 中山大学附属第三医院
严孙杰 福建医科大学附属第一医院
袁慧娟 河南省人民医院
张 梅 江苏省人民医院
张一宁 吉林大学白求恩第一医院
郑雪瑛 中国科学技术大学附属第一医院
朱 虹 温州医科大学附属第一医院

免责声明 本共识为专家意见,供临床参考,不具法律强制效力。

本共识内容为阶段性总结,今后仍需进一步更新

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRE, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association[J]. Diabetes Care, 2015, 38(10): 1964-1974. DOI: 10.2337/dc15-1419.
- [2] Besser R, Bell KJ, Couper JJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: stages of type 1 diabetes in children and adolescents[J]. Pediatr Diabetes, 2022, 23(8):1175-1187. DOI: 10.1111/pedi.13410.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中华医学会内分泌学分会,等.中国1型糖尿病诊治指南(2021版)[J].中华糖尿病杂志,2022,14(11):1143-1250. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220916-00474.
- [4] Syed FZ. Type 1 diabetes mellitus[J]. Ann Intern Med, 2022, 175(3):ITC33-ITC48. DOI: 10.7326/AITC202203150.
- [5] Daneman D. Type 1 diabetes[J]. Lancet, 2006, 367(9513): 847-858. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68341-4.
- [6] Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(10):741-760. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2.
- [7] 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.
- [8] Wang D, Hou X, Huang J, et al. Incidence and trends of type 1 diabetes before and after 2000 in the Western Pacific Region: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2024, 207:111055. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.111055.
- [9] American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024[J]. Diabetes Care, 2024, 47(Suppl 1):S20-S42. DOI: 10.2337/dc24-S002.
- [10] Phillip M, Achenbach P, Addala A, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2024, 47(8): 1276-1298. DOI: 10.2337/dci24-0042.
- [11] Sims EK, Besser R, Dayan C, et al. Screening for type 1 diabetes in the general population: a status report and perspective[J]. Diabetes, 2022, 71(4): 610-623. DOI: 10.2337/dbi20-0054.
- [12] Steck AK, Rewers MJ. Genetics of type 1 diabetes[J]. Clin Chem, 2011, 57(2): 176-185. DOI: 10.1373/

附录 本共识中常用名词术语中英文缩略语释义

缩略词	英文全称	中文全称
AID	autoimmune disease	自身免疫性疾病
CGM	continuous glucose monitoring	持续葡萄糖监测
DKA	diabetic ketoacidosis	糖尿病酮症酸中毒
GADA	glutamic acid decarboxylase autoantibody	谷氨酸脱羧酶抗体
GRS	genetic risk score	遗传风险评分
HbA _{1c}	glycated hemoglobin A _{1c}	糖化血红蛋白
HLA	human leukocyte antigen	人类白细胞抗原
IA-2A	insulinoma-associated 2 molecule autoantibody	蛋白酪氨酸磷酸酶抗体
IAA	insulin autoantibody	胰岛素自身抗体
IAb	islet autoantibody	胰岛自身抗体
ICA	islet cell antibody	胰岛细胞抗体
LADA	latent autoimmune diabetes in adults	成人隐性自身免疫糖尿病
MODY	maturity-onset diabetes of the young	青少年起病的成人型糖尿病
OGTT	oral glucose tolerance test	口服葡萄糖耐量试验
RBS	random blood sugar	随机血糖
RLA	radioligand assay	放射配体法
SMBG	self-monitoring of blood glucose	自我血糖监测
STAI	state-trait anxiety inventory	状态-特质焦虑量表
T1DM	type 1 diabetes mellitus	1型糖尿病
T2DM	type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病
ZnT8A	zinc transporter 8 autoantibody	锌转运体8抗体



- clinchem.2010.148221.
- [13] Redondo MJ, Jeffrey J, Fain PR, et al. Concordance for islet autoimmunity among monozygotic twins[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26):2849-2850. DOI: 10.1056/NEJMc0805398.
 - [14] Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes[J]. *Pediatr Diabetes*, 2018, 19(3): 346-353. DOI: 10.1111/pedi.12597.
 - [15] Mrena S, Virtanen SM, Laippala P, et al. Models for predicting type 1 diabetes in siblings of affected children[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(3):662-667. DOI: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-0774.
 - [16] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. *BMJ*, 2020, 369:m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
 - [17] Tang X, Yan X, Zhou H, et al. Prevalence and identification of type 1 diabetes in Chinese adults with newly diagnosed diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1527-1541. DOI: 10.2147/DMSO.S202193.
 - [18] Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, et al. First genome-wide association study of latent autoimmune diabetes in adults reveals novel insights linking immune and metabolic diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11): 2396-2403. DOI: 10.2337/dc18-1032.
 - [19] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心. 成人隐匿性自身免疫糖尿病诊疗中国专家共识(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(38):3077-3091. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210629-01463.
 - [20] 邓志明, 周智广, 黄干, 等. LADA 一级亲属 GAD-Ab、IA-2Ab 与 CPH-Ab 联合检测的价值[J]. *中国糖尿病杂志*, 2006, 14(4): 297-298. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2006.04.021.
 - [21] 侯黎, 王建平, 杨琳, 等. 成人隐匿性自身免疫糖尿病患者一级亲属的免疫特征及胰岛功能变化[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(26): 1820-1824. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2009.26.009.
 - [22] Naserke HE, Bonifacio E, Ziegler AG. Prevalence, characteristics and diabetes risk associated with transient maternally acquired islet antibodies and persistent islet antibodies in offspring of parents with type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(10): 4826-4833. DOI: 10.1210/jcem.86.10.7931.
 - [23] Hämäläinen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes[J]. *Curr Diab Rep*, 2002, 2(4):347-353. DOI: 10.1007/s11892-002-0025-2.
 - [24] Mahon JL, Sosenko JM, Rafkin-Mervis L, et al. The trialnet natural history study of the development of type 1 diabetes: objectives, design, and initial results[J]. *Pediatr Diabetes*, 2009, 10(2): 97-104. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00464.x.
 - [25] Marcovecchio ML, Hendriks A, Delfin C, et al. The INNODIA type 1 diabetes natural history study: a European cohort of newly diagnosed children, adolescents and adults[J]. *Diabetologia*, 2024, 67(6): 995-1008. DOI: 10.1007/s00125-024-06124-5.
 - [26] Diabetes Prevention Trial--Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(22): 1685-1691. DOI: 10.1056/NEJMoa012350.
 - [27] Parkkola A, Härkönen T, Ryhänen SJ, et al. Extended family history of type 1 diabetes and phenotype and genotype of newly diagnosed children[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2):348-354. DOI: 10.2337/dc12-0445.
 - [28] Redondo MJ, Gignoux CR, Dabelea D, et al. Type 1 diabetes in diverse ancestries and the use of genetic risk scores[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10(8): 597-608. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00159-0.
 - [29] Wang Z, Xie Z, Lu Q, et al. Beyond genetics: what causes type 1 diabetes[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2017, 52(2): 273-286. DOI: 10.1007/s12016-016-8592-1.
 - [30] Speed D, Hemani G, Johnson MR, et al. Improved heritability estimation from genome-wide SNPs[J]. *Am J Hum Genet*, 2012, 91(6): 1011-1021. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.10.010.
 - [31] Luo S, Lin J, Xie Z, et al. HLA genetic discrepancy between latent autoimmune diabetes in adults and type 1 diabetes: LADA China Study No. 6[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4): 1693-1700. DOI: 10.1210/jc.2015-3771.
 - [32] 罗说明, 李霞, 周智广. 自身免疫性 1 型糖尿病前期的精准诊断[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(18): 1365-1368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.18.002.
 - [33] Bonifacio E, Beyerlein A, Hippich M, et al. Genetic scores to stratify risk of developing multiple islet autoantibodies and type 1 diabetes: a prospective study in children[J]. *PLoS Med*, 2018, 15(4):e1002548. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002548.
 - [34] Ziegler AG, Danne T, Dunger DB, et al. Primary prevention of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes-the global platform for the prevention of autoimmune diabetes (GPPAD) perspectives[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(4):255-262. DOI: 10.1016/j.molmet.2016.02.003.
 - [35] Ferrat LA, Vehik K, Sharp SA, et al. A combined risk score enhances prediction of type 1 diabetes among susceptible children[J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1247-1255. DOI: 10.1038/s41591-020-0930-4.
 - [36] Krischer JP, Liu X, Vehik K, et al. Predicting islet cell autoimmunity and type 1 diabetes: an 8-year TEDDY study progress report[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(6): 1051-1060. DOI: 10.2337/dc18-2282.
 - [37] Sharp SA, Rich SS, Wood AR, et al. Development and standardization of an improved type 1 diabetes genetic risk score for use in newborn screening and incident diagnosis[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(2): 200-207. DOI: 10.2337/dc18-1785.
 - [38] Zhu M, Xu K, Chen Y, et al. Identification of novel T1D risk loci and their association with age and islet function at diagnosis in autoantibody-positive T1D individuals: based on a two-stage genome-wide association study[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1414-1421. DOI: 10.2337/dc18-2023.
 - [39] Popoviciu MS, Kaka N, Sethi Y, et al. Type 1 diabetes mellitus and autoimmune diseases: a critical review of the association and the application of personalized medicine[J]. *J Pers Med*, 2023, 13(3):422. DOI: 10.3390/jpm13030422.
 - [40] Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, et al. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM) [J]. *Autoimmun Rev*, 2015, 14(9):781-797. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.05.002.
 - [41] Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry[J]. *J Clin*



- Endocrinol Metab, 2016, 101(12): 4931-4937. DOI: 10.1210/jc.2016-2478.
- [42] Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, et al. Trends in incidence of type 1 and type 2 diabetes among youths-selected counties and Indian Reservations, United States, 2002—2015[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020, 69(6):161-165. DOI: 10.15585/mmwr.mm6906a3.
- [43] Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekblom A, et al. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents[J]. Diabetes Care, 2006, 29(11): 2483-2488. DOI: 10.2337/dc06-0794.
- [44] Burisch J, Jess T, Egeberg A. Incidence of immune-mediated inflammatory diseases among patients with inflammatory bowel diseases in denmark[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2019, 17(13): 2704-2712.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.040.
- [45] Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, et al. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(33): 6137-6146. DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6137.
- [46] Ludvigsson JF, Bergquist A, Montgomery SM, et al. Risk of diabetes and cardiovascular disease in patients with primary sclerosing cholangitis[J]. J Hepatol, 2014, 60(4): 802-808. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.11.017.
- [47] Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(2): 133-141. DOI: 10.1530/EJE-16-0737.
- [48] Chi X, Huang M, Tu H, et al. Innate and adaptive immune abnormalities underlying autoimmune diseases: the genetic connections[J]. Sci China Life Sci, 2023, 66(7): 1482-1517. DOI: 10.1007/s11427-021-2187-3.
- [49] Márquez A, Martín J. Genetic overlap between type 1 diabetes and other autoimmune diseases[J]. Semin Immunopathol, 2022, 44(1): 81-97. DOI: 10.1007/s00281-021-00885-6.
- [50] Bonifacio E, Achenbach P. Birth and coming of age of islet autoantibodies[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 198(3): 294-305. DOI: 10.1111/cei.13360.
- [51] Hsieh YS. Safety of antithyroid drugs in avoiding hyperglycemia or hypoglycemia in patients with Graves' disease and type 2 diabetes mellitus: a literature review [J]. Cureus, 2023, 15(6): e41017. DOI: 10.7759/cureus.41017.
- [52] Matsushita S, Takahashi K, Motoki M, et al. Allele specificity of structural requirement for peptides bound to HLA-DRB1*0405 and-DRB1*0406 complexes: implication for the HLA-associated susceptibility to methimazole-induced insulin autoimmune syndrome[J]. J Exp Med, 1994, 180(3): 873-883. DOI: 10.1084/jem.180.3.873.
- [53] Krischer JP, Lynch KE, 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.
- [54] Ilonen J, Hammam A, Laine AP, et al. Patterns of β -cell autoantibody appearance and genetic associations during the first years of life[J]. Diabetes, 2013, 62(10): 3636-3640. DOI: 10.2337/db13-0300.
- [55] Ziegler AG, Bonifacio E, BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes[J]. Diabetologia, 2012, 55(7): 1937-1943. DOI: 10.1007/s00125-012-2472-x.
- [56] Lernmark Å, Akolkar B, Hagopian W, et al. Possible heterogeneity of initial pancreatic islet beta-cell autoimmunity heralding type 1 diabetes[J]. J Intern Med, 2023, 294(2):145-158. DOI: 10.1111/joim.13648.
- [57] Leslie RD, Evans-Molina C, Freund-Brown J, et al. Adult-onset type 1 diabetes: current understanding and challenges[J]. Diabetes Care, 2021, 44(11): 2449-2456. DOI: 10.2337/dc21-0770.
- [58] Ziegler AG, Bonifacio E. Why is the presence of autoantibodies against GAD associated with a relatively slow progression to clinical diabetes? [J]. Diabetologia, 2020, 63(8):1665-1666. DOI: 10.1007/s00125-020-05175-8.
- [59] Achenbach P, Warncke K, Reiter J, et al. Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics[J]. Diabetes, 2004, 53(2): 384-392. DOI: 10.2337/diabetes.53.2.384.
- [60] Decochez K, De Leeuw IH, Keymeulen B, et al. IA-2 autoantibodies predict impending type I diabetes in siblings of patients[J]. Diabetologia, 2002, 45(12): 1658-1666. DOI: 10.1007/s00125-002-0949-8.
- [61] Achenbach P, Lampasona V, Landherr U, et al. Autoantibodies to zinc transporter 8 and SLC30A8 genotype stratify type 1 diabetes risk[J]. Diabetologia, 2009, 52(9): 1881-1888. DOI: 10.1007/s00125-009-1438-0.
- [62] Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2023, 19(9):542-554. DOI: 10.1038/s41574-023-00853-0.
- [63] Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children[J]. JAMA, 2013, 309(23): 2473-2479. DOI: 10.1001/jama.2013.6285.
- [64] Simmons KM, Sims EK. Screening and prevention of type 1 diabetes: where are we? [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(12):3067-3079. DOI: 10.1210/clinem/dgad328.
- [65] Vehik K, Bonifacio E, Lernmark Å, et al. Hierarchical order of distinct autoantibody spreading and progression to type 1 diabetes in the TEDDY study[J]. Diabetes Care, 2020, 43(9):2066-2073. DOI: 10.2337/dc19-2547.
- [66] 王建平, 周智广, 黄干, 等. 1 型糖尿病一级亲属 GADA、IA-2A 与 IAA 联合检测的价值[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(2): 121-122, 126. DOI: 10.3321/j.issn:1006-6187.2005.02.015.
- [67] Marzinotto I, Pittman DL, Williams A, et al. Islet autoantibody standardization program: interlaboratory comparison of insulin autoantibody assay performance in 2018 and 2020 workshops[J]. Diabetologia, 2023, 66(5): 897-912. DOI: 10.1007/s00125-023-05877-9.
- [68] 黄干, 周智广. 胰岛自身抗体在糖尿病精准诊断和预测中的价值及进展[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(1):40-44. DOI: 10.19538/j.nk2020010108.
- [69] Ismail HM, Becker DJ, Libman I, et al. Early and late C-peptide responses during oral glucose tolerance testing are oppositely predictive of type 1 diabetes in autoantibody-positive individuals[J]. Diabetes Obes



- Metab, 2020, 22(6): 997-1000. DOI: 10.1111/dom.13982.
- [70] Voss MG, Cuthbertson DD, Cleves MM, et al. Time to peak glucose and peak C-peptide during the progression to type 1 diabetes in the diabetes prevention trial and trialnet cohorts[J]. Diabetes Care, 2021, 44(10): 2329-2336. DOI: 10.2337/dc21-0226.
- [71] Vehik K, Boulware D, Killian M, et al. Rising hemoglobin A1c in the nondiabetic range predicts progression of type 1 diabetes as well as oral glucose tolerance tests[J]. Diabetes Care, 2022, 45(10): 2342-2349. DOI: 10.2337/dc22-0828.
- [72] Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. HbA1c predicts time to diagnosis of type 1 diabetes in children at risk[J]. Diabetes, 2015, 64(5): 1719-1727. DOI: 10.2337/db14-0497.
- [73] Helminen O, Aspholm S, Pokka T, et al. OGTT and random plasma glucose in the prediction of type 1 diabetes and time to diagnosis[J]. Diabetologia, 2015, 58(8): 1787-1796. DOI: 10.1007/s00125-015-3621-9.
- [74] Priya M, Mohan Anjana R, Pradeepa R, et al. Comparison of capillary whole blood versus venous plasma glucose estimations in screening for diabetes mellitus in epidemiological studies in developing countries[J]. Diabetes Technol Ther, 2011, 13(5): 586-591. DOI: 10.1089/dia.2010.0218.
- [75] Dunseath GJ, Bright D, Jones C, et al. Performance evaluation of a self-administered home oral glucose tolerance test kit in a controlled clinical research setting[J]. Diabet Med, 2019, 36(7): 862-867. DOI: 10.1111/dme.13961.
- [76] 中华医学会糖尿病学分会. 中国血糖监测临床应用指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(10): 936-948. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210810-00436.
- [77] 李鸣, 周健, 包玉倩, 等. 睡前血糖预测 2 型糖尿病患者胰岛素泵治疗期间夜间低血糖的发生[J]. 中华医学杂志, 2010, 90(42): 2962-2966. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2010.42.005.
- [78] 王砚, 关守萍, 康莹, 等. 应用动态血糖监测评估 2 型糖尿病患者的夜间低血糖[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2010, 26(5): 393-394. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2010.05.014.
- [79] Anand V, Li Y, Liu B, et al. Islet autoimmunity and HLA markers of presymptomatic and clinical type 1 diabetes: joint analyses of prospective cohort studies in Finland, Germany, Sweden, and the U.S.[J]. Diabetes Care, 2021, 44(10): 2269-2276. DOI: 10.2337/dc20-1836.
- [80] Vehik K, Lynch KF, Schatz DA, et al. Reversion of β -cell autoimmunity changes risk of type 1 diabetes: TEDDY study[J]. Diabetes Care, 2016, 39(9): 1535-1542. DOI: 10.2337/dc16-0181.
- [81] Kimpimäki T, Kulmala P, Savola K, et al. Natural history of beta-cell autoimmunity in young children with increased genetic susceptibility to type 1 diabetes recruited from the general population[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2002, 87(10): 4572-4579. DOI: 10.1210/jc.2002-020018.
- [82] Bosi E, Boulware DC, Becker DJ, et al. Impact of age and antibody type on progression from single to multiple autoantibodies in type 1 diabetes relatives[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2017, 102(8): 2881-2886. DOI: 10.1210/jc.2017-00569.
- [83] So M, O'Rourke C, Ylescupidez A, et al. Characterising the age-dependent effects of risk factors on type 1 diabetes progression[J]. Diabetologia, 2022, 65(4): 684-694. DOI: 10.1007/s00125-021-05647-5.
- [84] Krischer JP, Liu X, Lernmark Å, et al. Predictors of the initiation of islet autoimmunity and progression to multiple autoantibodies and clinical diabetes: the TEDDY study[J]. Diabetes Care, 2022, 45(10): 2271-2281. DOI: 10.2337/dc21-2612.
- [85] Chmiel R, Giannopoulou EZ, Winkler C, et al. Progression from single to multiple islet autoantibodies often occurs soon after seroconversion: implications for early screening[J]. Diabetologia, 2015, 58(2): 411-413. DOI: 10.1007/s00125-014-3443-1.
- [86] Bonifacio E, Weiß A, Winkler C, et al. An age-related exponential decline in the risk of multiple islet autoantibody seroconversion during childhood[J]. Diabetes Care, 2021, 44(10): 2260-2268. DOI: 10.2337/dc20-2122.
- [87] Ghalwash M, Dunne JL, Lundgren M, et al. Two-age islet-autoantibody screening for childhood type 1 diabetes: a prospective cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(8): 589-596. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00141-3.
- [88] 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.
- [89] Krischer JP. 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.
- [90] So M, O'Rourke C, Bahnson HT, et al. Autoantibody reversion: changing risk categories in multiple-autoantibody-positive individuals[J]. Diabetes Care, 2020, 43(4): 913-917. DOI: 10.2337/dc19-1731.
- [91] The Lancet Regional Health-Europe. Misdiagnosis of type 1 and type 2 diabetes in adults[J]. Lancet Reg Health Eur, 2023, 29: 100661. DOI: 10.1016/j.lanepe.2023.100661.
- [92] Muñoz C, Floreen A, Garey C, et al. Misdiagnosis and diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes: patient and caregiver perspectives[J]. Clin Diabetes, 2019, 37(3): 276-281. DOI: 10.2337/cd18-0088.
- [93] Wherrett DK, Chiang JL, Delamater AM, et al. Defining pathways for development of disease-modifying therapies in children with type 1 diabetes: a consensus report[J]. Diabetes Care, 2015, 38(10): 1975-1985. DOI: 10.2337/dc15-1429.
- [94] Jacobsen LM, Bocchino L, Evans-Molina C, et al. The risk of progression to type 1 diabetes is highly variable in individuals with multiple autoantibodies following screening[J]. Diabetologia, 2020, 63(3): 588-596. DOI: 10.1007/s00125-019-05047-w.
- [95] Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2 diabetes: a 5-year national population-based cohort study[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2021, 9(3): 153-164. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30406-X.
- [96] Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands[J]. BMJ, 2004, 328(7445): 915. DOI: 10.1136/bmj.38043.583160.EE.
- [97] Simmons D, Immanuel J, Hague WM, et al. Treatment of



- gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(23): 2132-2144. DOI: 10.1056/NEJMoa2214956.
- [98] Patel SK, Ma CS, Fourlanos S, et al. Autoantibody-negative type 1 diabetes: a neglected subtype[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2021, 32(5):295-305. DOI: 10.1016/j.tem.2021.02.001.
- [99] Ghalwash M, Anand V, Lou O, et al. Islet autoantibody screening in at-risk adolescents to predict type 1 diabetes until young adulthood: a prospective cohort study[J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2023, 7(4): 261-268. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00350-9.
- [100] Perchard R, MacDonald D, Say J, et al. Islet autoantibody status in a multi-ethnic UK clinic cohort of children presenting with diabetes[J]. *Arch Dis Child*, 2015, 100(4): 348-352. DOI: 10.1136/archdischild-2014-306542.
- [101] Hameed S, Ellard S, Woodhead HJ, et al. Persistently autoantibody negative (PAN) type 1 diabetes mellitus in children[J]. *Pediatr Diabetes*, 2011, 12(3 Pt 1):142-149. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00681.x.
- [102] Sabbah E, Savola K, Kulmala P, et al. Diabetes-associated autoantibodies in relation to clinical characteristics and natural course in children with newly diagnosed type 1 diabetes. the childhood diabetes in Finland study group[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84(5): 1534-1539. DOI: 10.1210/jcem.84.5.5669.
- [103] Şimşek E, Çilingir O, Şimşek T, et al. Screening of mutations in maturity-onset diabetes of the young-related genes and RFX6 in children with autoantibody-negative type 1 diabetes mellitus[J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2024, 16(2): 137-145. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2023.2023-5-10.
- [104] Duca LM, Reboussin BA, Pihoker C, et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes and glycemic control over time: the SEARCH for diabetes in youth study[J]. *Pediatr Diabetes*, 2019, 20(2): 172-179. DOI: 10.1111/pedi.12809.
- [105] Hou L, Li X, Liu L, et al. A multicenter survey of type 1 diabetes mellitus in Chinese children[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 583114. DOI: 10.3389/fendo.2021.583114.
- [106] Bennett Johnson S, Tercyak KP Jr. Psychological impact of islet cell antibody screening for IDDM on children, adults, and their family members[J]. *Diabetes Care*, 1995, 18(10): 1370-1372. DOI: 10.2337/diacare.18.10.1370.
- [107] Gibbings NK, Kurdyak PA, Colton PA, et al. Diabetic ketoacidosis and mortality in people with type 1 diabetes and eating disorders[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(8): 1783-1787. DOI: 10.2337/dc21-0517.
- [108] Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(5):731-754. DOI: 10.2337/dci19-0014.
- [109] Quattrin T, Mastrandrea LD, Walker L. Type 1 diabetes[J]. *Lancet*, 2023, 401(10394): 2149-2162. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00223-4.
- [110] FDA. TZIELD™ (teplizumab-mzwv) injection, for intravenous use[EB/OL]. [2024-06-13]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761183Orig1s000lbl.pdf.
- [111] 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.
- [112] 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.
- [113] Ramos EL, Dayan CM, Chatenoud L, et al. Teplizumab and β -cell function in newly diagnosed type 1 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(23):2151-2161. DOI: 10.1056/NEJMoa2308743.
- [114] Wu J, Li T, Guo M, et al. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue[J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1):45. DOI: 10.1038/s41421-024-00662-3.
- [115] Wang S, Du Y, Zhang B, et al. Transplantation of chemically induced pluripotent stem-cell-derived islets under abdominal anterior rectus sheath in a type 1 diabetes patient[EB/OL]. [2024-06-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39326417/>.

