

成人第一型糖尿病的診斷陷阱：三病例報告

謝芳傑 杜思德

彰化基督教醫院 內分泌新陳代謝科

摘要

成人第 1 型糖尿病臨床特徵較不典型，誤診或延遲診斷的情況，並不少見。本文提出成人發病之糖尿病三例，包括潛伏型成人自體免疫糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults; LADA)，猛暴性，非自體免疫第 1 型糖尿病 (fulminant, non-autoimmune type 1 diabetes)，易酮病型第 2 型糖尿病 (ketosis-prone type 2 diabetes)。我們建議，除了使用 LADA 臨床風險分數 (LADA clinical risk score) 外，若有早期胰島衰竭的現象，如「發病到需胰島素治療時間」(time to insulin) 小於 3 年至 6 年及消瘦，就應該進行胰島自體抗體及胰島功能測試，以便及時診斷 LADA。所有以酮酸中毒 (DKA) 為初始表現的糖尿病人，應儘快檢驗糖化血色素 (glycated hemoglobin; HbA1c)，若 HbA1c 值很接近正常，就有可能是猛暴性第 1 型糖尿病；需例行性測試胰島自體抗體及胰島功能，對於早期確認第 1 型或 2 型糖尿病很有幫助。胰島自體抗體以 GADA (glutamic acid decarboxylase antibody) 為首選，若為陰性，可再測 IA-2A (insulinoma antigen-2 autoantibody)、IAA (insulin autoantibody) 或 ZnT8A (zinc transporter 8 autoantibody) 等抗體，以提升其敏感度。胰島功能可以使用簡便的隨機採血檢驗非空腹 C-肽 (non-fasting random C-peptide)，或標準的昇糖素刺激試驗 (glucagon stimulation test)。有些 LADA 可能需要在糖尿病發病後 3 至 5 年才能從 C-肽濃度鑑別診斷，因此追蹤及重覆測試很重要。

關鍵詞：成人糖尿病 (Adult-onset diabetes)
胰島自體抗體 (Islet autoantibody)
潛伏型成人自體免疫糖尿病 (Latent autoimmune diabetes in adults)
易酮病型糖尿病 (Ketosis-prone diabetes)
猛暴性第 1 型糖尿病 (Fulminant type 1 diabetes)
糖尿病酮酸中毒 (Diabetic ketoacidosis)

前言

比起兒童及青少年第 1 型糖尿病 (type 1 diabetes; T1DM)，成人第 1 型糖尿病 (adult-onset type 1 diabetes) 臨床特徵較不典型，誤診為第 2 型糖尿病 (type 2 diabetes; T2DM) 或延遲

確定診斷的情況，並不少見¹。常用於鑑別診斷 T1DM 及 T2DM 的臨床特徵，如年齡、體重快速下降、身體質量指數 (body mass index; BMI) 小於 25 kg/m²、酮酸症 (ketosis)、家族史等，雖然對分類有幫助，但敏感度 (sensitivity) 及特異度 (specificity) 都不足。單靠臨床特徵 (clinical

features) 進行診斷，即使是內分泌專科醫師也可能有 5% 的誤診率²。由於台灣成人糖尿病盛行率約 6%³，所以誤診的情況並不罕見。

成人第 1 型糖尿病依發病及病程速度 (onset and progression)，可以簡略地分成三種：猛暴性 (fulminant)、急性 (acute-onset)、緩慢漸進性 (slowly progressive)⁴。要正確診斷成人第 1 型糖尿病，避免掉入診斷陷阱，必須對成人第 1 型糖尿病有正確的認識，能夠從臨床特徵篩選出可疑病例，並且善用檢驗工具評估患者之 β 細胞功能 (β cell function) 及自體免疫體質 (autoimmunity)。

本文提出成人發病之糖尿病三例，討論其臨床表現，並提出診斷建議。

病史及診察資料

一、病例一

病人是 49 歲女性。糖尿病發病 4 年，一直在某醫學中心接受口服抗糖尿病藥物治療。藥物已使用 gliclazide 160 mg BID，metformin 1000 mg BID，糖化血色素 (glycated hemoglobin; HbA1c) 仍在 8% 至 9% 之間；因為不想接受胰島素注射，所以轉院治療。當下並無口渴、多尿、噁心、頭暈等症狀。糖尿病發病前體重約 57 公斤，目前 50 公斤，身高 157 公分，BMI 20.3 kg/m²。家族無糖尿病史。身體檢查無特別異常。抽血驗尿發現 HbA1c 9%，無尿酮，空腹血糖 190 mg/dL。遂給與飲食衛教及運動指導，並建議自測血糖，更改處方為 glimepiride 6 mg QD，sitagliptin 100 mg QD，metformin 1000 mg BID。治療 12 週後，HbA1c 上升至 9.3%，空腹血糖 210 mg/dL，體重下降為 47.5 公斤。因懷疑病患為第 1 型糖尿病，建議自費測試麩胺酸脫羧酶抗體 (glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)，GADA 12.29 U/mL 為陽性。因 HbA1c 此時已高達 10.1%，病患勉強接受口服藥合併基礎胰島素注射，8 週後，體重回升到 52 公斤。隨後進行昇糖素刺激試驗 (glucagon stimulation test)，0 分鐘血漿葡萄糖 157mg/dL，血清 C- 胜肽 (C-peptide) 0.485 ng/mL，6 分鐘後 0.466 ng/mL，顯示胰島素分泌不足。確定診斷

為潛伏型成人自體免疫糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults; LADA)。

二、病例二

病人是 31 歲女性。三天前曾高燒至 40 度，上腹不適、嘔吐、頭暈、全身無力，到診所服藥治療。一日前開始口渴、多尿。因為感覺呼吸困難，因此到本院急診。這三天體重下降約一公斤。家族無糖尿病史。去年懷孕曾接受妊娠糖尿病 (gestational diabetes; GDM) 篩檢正常。目前 71 公斤，身高 163 公分，BMI 26.7 kg/m²。身體檢查無特別異常。抽血驗尿發現空腹血糖高達 1029 mg/dL，動脈血氣分析呈現嚴重代謝性酸中毒：pH 7.035, CO₂ 19.4 mmHg, HCO₃ 5.2 mmol/L，血鉀 7.7 mmol/L， β - 羥丁酸鹽 (β -hydroxybutyrate) 5.3 mmol/L (參考值 <0.6 mmol/L)、尿酮正二價 (++)。然而同日測得 HbA1c 僅 5.6%。病患依糖尿病酮酸中毒 (diabetic ketoacidosis; DKA) 治療原則，施以胰島素注射治療後，病情迅速改善。一週後及八週後測試隨機非空腹 C- 胜肽 (non-fasting random C-peptide) 均小於 0.1 ng/mL，顯示胰島素分泌極度不足。但是 GADA <1.0 U/mL 卻為陰性。第 9 週進行昇糖素刺激試驗，當時 HbA1c 6.8%，0 分鐘血漿葡萄糖 112 mg/dL，血清 C-peptide <0.1 ng/mL，6 分鐘後 <0.1 ng/mL。確定診斷為猛暴性，非自體免疫第 1 型糖尿病 (fulminant, non-autoimmune type 1 diabetes)。病患雖然接受多次胰島素注射及自我血糖監測，但血糖頗難控制：第 8 週，HbA1c 上升到 6.8%；第 24 週，更上升到 8.5%，但未再發生酮酸中毒。由於某些變異血色素 (hemoglobin variants) 會干擾測量，導致 HbA1c 的檢測值低估；本例病患 HbA1c 的上升提供了變異血色素干擾測量的一個否證。

三、病例三

病人是 50 歲男性。三天前開始感覺呼吸困難，上腹不適、噁心到本院急診。一個月來經常口渴、多尿，近半年體重下降約 10 公斤。母親有糖尿病。目前 71.8 公斤，身高 176 公分，BMI 23.2 kg/m²。身體檢查無特別異常。抽血驗

尿發現空腹血糖高達 775 mg/dL，動脈血氣分析呈現代謝性酸中毒：pH 7.243, CO₂ <14.5 mmHg, HCO₃ 5.8 mmol/L，血鉀 5.7 mmol/L，β- 羥丁酸鹽 (β-hydroxybutyrate) 6.4 mmol/L (參考值 <0.6 mmol/L)，HbA1c 15.8%。依糖尿病酮酸中毒治療原則，施以胰島素注射治療後，病情迅速改善。GADA < 1.0 U/mL 為陰性。4 週後進行昇糖素刺激試驗，0 分鐘血漿葡萄糖 147mg/dL，血清 C-peptide 5.51 ng/mL (參考值 0.9-7.1 ng/mL)，6 分鐘後 9.85 ng/mL，顯示胰島素分泌正常或稍高。確定診斷為易酮病型第 2 型糖尿病 (ketosis-prone type 2 diabetes)。因此改為基礎胰島素 levemir 10 單位合併 metformin 1000mg BID；最後停用胰島素，僅以口服 metformin 1000 mg BID 治療，HbA1c 下降到 6.4%，未再發生酮酸中毒。

討 論

病例一是典型的潛伏型成人自體免疫糖尿病 (latent autoimmune diabetes in adults; LADA)，是 T1DM 的一種^{5,6}，然此病之定義、歸類或命名仍有一些爭議⁷。其疾病特徵為發病於成人期 (通常 30 歲以上)，胰島自體抗體 (islet autoantibodies) 陽性，起初 (至少半年) 不需胰島素，但隨著胰島 β 細胞緩慢漸進性破壞，通常在發病 3 至 6 年內，成為胰島素依賴型糖尿病⁸。成人 T2DM 有 4 到 14% 為胰島自體抗體陽性，中國的研究顯示 30 歲以上 T2DM 的 GADA 陽性率為 5.9%⁷。

由於 LADA 的初期表現和 T2DM 類似，因此容易造成臨床醫師的混淆和誤診。早期正確診斷 LADA 的關鍵在於測得胰島自體抗體 (如：GADA) 陽性反應。某英國研究指出，沒有檢測 GADA 的醫院，LADA 的確診時間平均約慢 29 個月⁹。

由於胰島自體抗體目前並非成人糖尿病的建議例行篩檢項目，因此診斷的第一步就是要收集可靠的臨床指標來決定是否進行抗體測試 (antibody testing)。Fourlanos 等提出 LADA 臨床風險分數 (LADA clinical risk score)，凡符合兩項或以上者，即為 LADA 的高危險族群⁵。其

評分項目有五項：(1) 發病年齡 < 50 歲；(2) 急性症狀 (口渴、多尿，非刻意的體重下降)；(3) BMI < 25 kg/m²；(4) 個人病史有自體免疫疾病 (和 HLA DR3/DR4- 相關者)；(5) 家族病史有自體免疫疾病 (和 HLA DR3/DR4- 相關者)。其敏感度 90%，特異度 71%。Shields 等綜合相關研究指出，「診斷時年齡 < 35 歲」及「發病到需胰島素治療時間 (time to insulin) < 6 個月」是鑑別 T1DM 及 T2DM 兩個最重要的指標¹⁰。我們認為，除了使用 LADA 臨床風險分數外，只要 time to insulin 縮短，就應懷疑 LADA，才能進一步提高篩檢的敏感度。但鑑於 LADA 則可能長達 3 至 6 年才進入胰島衰竭 (45 歲以下約 3 年，45 歲或以上約 6 年)¹¹，所以 time to insulin 宜採用 3 至 6 年。病例一因 time to insulin 較短、消瘦，而且年齡、BMI 符合 LADA 臨床風險分數，進而開始進行抗體檢測。值得注意的是，年齡輕雖然是 LADA 的一個危險因子，但在 Fourlanos 的研究中顯示，37% 的 LADA 患者是 50 歲以上⁵。

診斷 LADA 的第二步是檢測胰島自體抗體。重要的有 5 種，抗胰島細胞自體抗體 (islet cell cytoplasmic autoantibody; ICA)、胰島素自體抗體 (insulin autoantibody; IAA)、麩胺酸脫羧酶抗體 (glutamic acid decarboxylase 65 antibody; GADA)、胰島素瘤抗原 -2 自體抗體 (insulinoma antigen-2 autoantibody; IA-2A)、及鋅轉運蛋白 -8 自體抗體 (zinc transporter 8 autoantibody; ZnT8A) 等 5 種自體抗體。目前在台灣，除了 GADA 以外，其他自體抗體在臨床應用上並不普及。ICA 最早發現，但難以自動分析，故臨床少用。IAA 會隨發病年齡及罹病期而下降，而且只要注射胰島素超過 10 日就可能引發抗體，因此較常用於兒童初發 T1DM 的診斷，對成人 T1DM 的診斷價值較低。GADA 及 IA-2A 可用自動分析儀器測量，臨床上較好用。尤其是 GADA，其特異度可高達 98%，敏感度比 IA-2A 更好 (70-80% v.s. 60%)，而且效價 (titer) 較不會隨時間而下降，所以成為臨床上診斷 LADA 的首選指標¹²。由於 GADA 的敏感度約 70-80%，對於疑似病例，若 GADA 陰性，並不能完全排

除 T1DM 的可能性，可再測試第二種抗體（如 IA-2A），其敏感度可提升到 90%，若再加測第三種抗體（如 IAA 或 ZnT8A），則其抗體診斷的敏感度可提高到 94 至 96%¹³。胰島自體抗體對於預測胰島功能的惡化也相當有價值，在一個長達 12 年的研究發現¹⁴，在糖尿病初診斷時有 2 或 3 種胰島自體抗體（ICA、GADA、IA-2A）的病患，比起僅有一種抗體（GADA 或 ICA）者，在 5 年後胰島功能受損更嚴重。而沒有自體抗體或僅有 IA-2A 一種抗體的病患，在 12 年後，胰島功能則無明顯受損。

診斷 LADA 的第三步是檢測胰島功能。血液或尿液 C-peptide 都可用。昇糖素刺激試驗是比較正式的標準測試法。靜脈注射昇糖素 1.0 mg 之前（0 分鐘）、之後（6 分鐘）分別抽血檢測 C-peptide。若空腹血清 C-peptide 濃度 < 0.5 ng/ml，或 6 分鐘後濃度 < 1.8 ng/ml，或 6 分鐘和 0 分鐘濃度相差 < 0.7 ng/ml，則可診斷為 T1DM¹⁵。當長期血糖偏高，病患身體可能產生糖毒性（glucotoxicity），而抑制 β 細胞分泌胰島素，因此昇糖素試驗必須在血糖控制接近正常一段時間後再進行。病例一在血糖控制欠佳時施測，可能會有胰島功能低估的情況。

也有研究指出¹⁶，在臨床實務上，最方便的是採血檢驗隨機非空腹 C-peptide，其區別 T1DM 和 T2DM 正確度甚至優於空腹（fasting）及昇糖素刺激後（glucagon stimulated）C-peptide。但是由於 LADA 的胰島破壞較典型 T1DM 慢，所以對於疑似病例，若糖尿病初診斷時 C-peptide 濃度不低，並不能立即排除 LADA 的診斷，必需重覆測試；通常在初診斷後 3 至 5 年才是鑑別的最好時機¹⁶。這是一個常見的診斷陷阱。如病例一，雖然已發病 4 年，其空腹 C-peptide 濃度也才剛好稍低於診斷基準值，因此後續追蹤及重覆測試相當重要。

病例二是猛暴性，非自體免疫第 1 型糖尿病（fulminant, non-autoimmune type 1 diabetes）。雖然大部份 T1DM 是自體免疫，但仍有少部份 T1DM，其胰島衰竭並非自體免疫機轉造成，美國糖尿病學會（American Diabetes Association; ADA）將這些病患歸類於 type 1b，此亞型以

亞、非裔為多¹。猛暴性 T1DM（fulminant type 1 DM），大部份病患胰島自體抗體陰性，但 β 細胞嚴重缺損，屬於 type 1b 的一種。特色是胰島細胞功能可以在兩週內破壞殆盡。從口渴多尿等高血糖症狀到發生酮酸中毒統計平均只有 4 天的時間¹⁷。因為發生時間很短，所以 HbA1c 值很接近正常。前驅常有上呼吸道感染或腸胃道症狀。致病機轉尚未確定，可能和病毒（如 enterovirus）有關。通常沒有家族病史。自 2000 年日人提出報告以來¹⁷，大多病例來自於東亞地區，西方人則少見。日本全國性的調查，約 19% 的急性發作（acute-onset）T1DM 是猛暴性的¹⁸。病例二呈現 GADA 陰性，因為當時診斷設備不足，而未能加測 IA-2A、IAA 或 ZnT8A 等其他抗體，但其臨床表現完全符合日本糖尿病學會（Japan Diabetes Society; JDS）制定的猛暴性 T1DM 三項確定診斷基準：(1) 高血糖症狀出現後很快（約 7 日）出現酮體（酮酸中毒）；(2) 初診時血漿糖值 ≥ 288 mg/dL 且 HbA1c < 8.7%；(3) 發病時尿液 C-peptide < 10 μ g/day 或空腹血清 C-peptide < 0.3 ng/mL 且昇糖素刺激後 C-peptide 仍 < 0.5 ng/mL¹⁹。從病例二可知，即使發病時 HbA1c < 6.5%，GADA 陰性，仍然可能是 T1DM，這是另一個診斷陷阱。

病例三是易酮病型第 2 型糖尿病（ketosis-prone type 2 diabetes; KPD）。從美國或中國的相關研究來看^{20,21}，發生 DKA 的患者，測定其抗體及胰島功能，約有一半是 T2DM，可能有機會不需使用胰島素治療。因此 DKA 並非專屬於 T1DM。DKA 急性期過 1 至 3 週，即可測試其 C-peptide，其濃度和一年後的胰島功能有很好的相關性²⁰。我們建議，以 DKA 為初始表現的糖尿病人，必須例行性地早期測試胰島自體抗體及胰島功能，直到確定分類為止，可供後續藥物治療的重要參考。

結 論

早期診斷 LADA 是治療成人糖尿病一個重要的臨床問題。目前並未建議例行篩檢胰島自體抗體，我們建議可以依照 LADA 臨床風險分數及 time to insulin 來決定是否進行抗體及胰島

功能測試。C-peptide 可能在糖尿病初診斷後 3 至 6 年才會低下，追蹤及重覆測試相當重要。

相對地，以 DKA 為初始表現的糖尿病人，必須例行性地早期測試胰島自體抗體及胰島功能，可供後續藥物治療的重要參考。

參考文獻

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2016; 39 (Suppl 1): S13-22.
2. Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care* 2005; 28: 2613-9.
3. Jiang YD, Chang CH, Tai TY, et al. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: Analysis of the 2000-2009 Nationwide Health Insurance database. *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 599-604.
4. Kawasaki E, Maruyama T, Imagawa A, et al. Diagnostic criteria for acute-onset type 1 diabetes mellitus (2012): Report of the Committee of Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Invest* 2014; 5: 115-8.
5. Furlanos S, Perry C, Stein MS, et al. A Clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29: 970-5.
6. Rewers M. Challenges in diagnosing type 1 diabetes in different populations. *Diabetes Metab J* 2012; 36: 90-7.
7. Laugesen E, Østergaard JA, Leslie RD, et al. Latent autoimmune diabetes of the adult: current knowledge and uncertainty. *Diabet Med* 2015; 32: 843-52.
8. Poudel RR. Latent autoimmune diabetes of adults: From oral hypoglycemic agents to early insulin. *Indian J Endocr Metab* 2012; 16 (Suppl 1): S41-6.
9. Brophy S, Yderstræde K, Mauricio D, et al. Time to insulin initiation cannot be used in defining latent autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2008; 31: 439-41.
10. Shields BM, Peters JL, Cooper C, et al. Can clinical features be used to differentiate type 1 from type 2 diabetes? A systematic review of the literature. *BMJ Open* 2015; 5: e009088.
11. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes: UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997; 350: 1288-93.
12. Winter WE, Schatz DA. Autoimmune markers in diabetes. *Clinical Chemistry* 2011; 57: 168-75.
13. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 17040-5.
14. Stenstrom G, Gottsater A, Bakhtadze E, et al. Latent autoimmune diabetes in adults: definition, prevalence, β -cell function, and treatment. *Diabetes* 2005; 54: s68-s72.
15. DAROC Clinical Practice Guidelines for Diabetes Care- 2015. Taiwan, Diabetes Association of the R.O.C. 2015; 17.
16. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med* 2013; 30: 803-17.
17. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 301-7.
18. Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes--an important subtype in East Asia. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 959-64.
19. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *J Diabetes Invest* 2012; 3: 536-9.
20. Balasubramanyam A, Nalini R, Hampe CS, et al. Syndromes of ketosis-prone diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008; 29: 292-302.
21. Liu B, Yu C, Li Q, et al. Ketosis-onset diabetes and ketosis-prone diabetes: same or not. *Int J Endocrinol* 2013; 2013: 821403.

Diagnostic Pitfalls in Adult-onset Type 1 Diabetes: three Cases Report

Hon-Ke Sia, and Shih-Te Tu

Division of Endocrinology and Metabolism, Changhua Christian Hospital, Taiwan

Adult-onset type 1 diabetes have more atypical clinical features than childhood-onset type 1 diabetes. Not uncommonly, it is either misclassified as type 2 diabetes or diagnosed as type 1 diabetes only after some delay. We reported three cases of adult-onset diabetes, diagnosed respectively as LADA (latent autoimmune diabetes in adults), fulminant non-autoimmune type 1 diabetes, and ketosis-prone type 2 diabetes. We recommend that all adult diabetic patients should undergo assessment of islet cell autoimmunity and β cell function in addition to calculating the LADA clinical risk score if they exhibit signs indicating premature β cell failure, such as “time to insulin requirement less than 3 to 6 years” or unintended weight loss. Those with ketoacidosis as initial manifestation of diabetes should have HbA1c (glycated hemoglobin) measured as soon as possible to exclude fulminant type 1 diabetes, which is characterized by low, even near-normal, HbA1c levels. These patients also need routine measurement of islet autoantibodies and C-peptide levels, which are critical for early differentiation of type 1 from type 2 diabetes. The best single autoantibody screening test for autoimmune diabetes is GADA (glutamic acid decarboxylase antibody). If GADA is negative, IA-2A (insulinoma antigen-2 autoantibody), IAA (insulin autoantibody) or ZnT8A (zinc transporter 8 autoantibody) can be measured additionally to increase diagnostic sensitivity. A non-fasting random blood C-peptide level is a practical test to assess β cell function, which may also be formally assessed by a glucagon stimulation test. Because some LADA patients may still maintain insulin secretion for 3 to 5 years, repeat measurements of C-peptide and close follow-up are important during this period. (J Intern Med Taiwan 2016; 27: 274-279)