

重大傷病範圍-胰島素依賴型糖尿病 (Type 1 diabetes mellitus) 爭議

臺北榮民總醫院 黃正宏醫師 牛道明教授

任何形式的糖尿病患者，在他們的疾病的某些階段，都可能需要胰島素治療。因此以使用胰島素與否來分類糖尿病，有時易造成分類上的困擾。正如本題將 Type 1 DM 稱之為胰島素依賴型糖尿病，本身便是一個易導致爭議的議題。因為許多長期罹病的 Type 2 病患及重型的 MODY 病患（如：MODY 1 或 3）亦需要依賴胰島素的治療。雖然某些學者建議對於此類需要用胰島素治療的糖尿病病患稱之為胰島素需要（requiring）型而非依賴型（dependent），但還是易造成誤會。故較佳的分類方法是以其致病原因來分類，目前有些學者則將其分為以下三大類：

1. 第一型糖尿病（Type 1 DM）：起因於 β -細胞破壞，通常最後會導致胰島素絕對缺乏，又可分成兩群：
 - a. 自身免疫性糖尿病：這種形式的糖尿病，以往又被稱為胰島素依賴型糖尿病、或青少年糖尿病，此病起因於自身免疫的問題導致胰臟細胞的破壞。破壞的速率因

人而異，在一些個體非常迅速，有些個體則較為緩慢。一般迅速進展型較常發生在兒童，但也可能發生在成人，緩慢型一般發生在成人，有時被稱為隱匿性自身免疫性成人型糖尿病（Latent Autoimmune Diabetes of Adult, LADA）。有些學者認為 LADA 應獨立於第一型糖尿病之外，下文會再詳述。大部分的患者是在童年或青少年時期得到第一型糖尿病，絕大多數都在 35 歲前發病，不過最近也有越來越多的年輕族群，包括青少年也成為第二型糖尿病的患者。

第一型糖尿病是胰島素依賴型糖尿病，一旦診斷確定，就須儘快開始進行胰島素的治療。第一型糖尿病患胰臟中負責產生胰島素的 β -細胞（beta cells）經由自體免疫系統之機轉而逐漸被破壞，最後導致胰島素分泌不足而發病。一些患者，尤其是兒童和青少年，常以酮酸中毒作為疾病

的第一個表現。也可能先表現有中度的空腹高血糖症，然後再經歷感染或其他壓力的存在下，迅速變為嚴重的高血糖或酮酸中毒。還有一些人，尤其是成年人如 LADA 之病患，可以保留剩餘的 β -細胞功能許多年，並無酮酸中毒；這種形式的糖尿病，最終還是得依賴胰島素治療，並存在酮酸中毒的風險。在第一型糖尿病一般可藉由檢測血漿 C-Peptide 的濃度，來了解胰島素分泌的狀況。一般 Type 1 DM 病患之 C-Peptide 會比正常值降低許多（正常值為 0.9-4.0ng/dl），甚至有時會低到測不到，其次亦可偵測免疫破壞的標記，包括胰島細胞抗體（ICAs）和/或胰島素抗體（IAAs）和/或對谷胱氨酸脫羧酶抗體（GAD 65）等，此類抗體存在於 85-90% 第一型的糖尿病病人。

第一型糖尿病的發病高峰在兒童期和青春期，但可能會出現於任何年齡，從童年到第九十歲都有可能。 β -細胞的自身免疫性破壞，有遺傳傾向，但也涉及一些尚未確定的環境因素或病毒感染。這種類型的糖尿病患者很少

有肥胖的問題，但是肥胖並不能排除此診斷。這些患者可能同時合併其他的自體免疫性疾病，例如格雷夫斯病、橋本氏甲狀腺炎和 Addison disease。

b. 特發性第一型糖尿病（idiopathic Type 1 DM）：此類病患一開始發病像 Type 1 DM，易導致酮酸中毒（DKA），但隨後臨床表現徵象類似 Type 2 DM，可接受口服藥物及飲食治療。但最近研究顯示此類病患如要得到血糖較好的控制，最好使用胰島素治療。此疫病和免疫及 HLA typing 無關，易發生在非洲、亞洲及西班牙裔的病患中。

2. 第二型糖尿病 (Type 2 DM)

第二型糖尿病通常也被稱做為成年糖尿病，因為發病一般是在 35 歲以後。第二型糖尿病的病患大多並非喪失本身製造胰島素的能力，而是對自身的胰島素產生阻抗，所以可使用口服糖尿病藥物來改善。這些口服藥物並不含有胰島素，而是幫助增加身體對胰島素的敏感度，或者幫助胰臟釋放更多的胰島素。對第二型糖尿病患者來說，飲食控制及體重改善是治療的重點。這種類型的糖尿病以前又稱為非胰

島素依賴型糖尿病，或成人發病型糖尿病。但有些病患在發病的後期會變得如同第一型糖尿病的病人，也需要注射胰島素。此類病患的胰島素分泌不足並非起因於自體免疫所造成 β -細胞的破壞，但大多是長時間胰島素阻抗、 β -細胞過度分泌胰島素而導致代償失調及細胞凋亡。

3. 其他類型的糖尿病

此類型糖尿病有許多的病因，只要是不包含在 Type 1 及 Type 2 DM 的病因均可歸類在此組。例如因為慢性胰臟發炎或血色素沉著症所引發的糖尿病，均可放在此分類中。茲將幾個重要的疾病分述如下：

a. 成年遲發型自體免疫糖尿病 (LADA = Latent Autoimmune Diabetes in the Adult)

又稱為 Type 1.5 DM，是出現在成年人身上的第一型糖尿病，發病原因也是自身的免疫系統產生問題。一些患者首先顯示出與第二型糖尿病人相同的臨床表現，但同時具有第一型糖尿病的自體抗體。如果沒有進行自體抗體檢測，這種形式的糖尿病可能偽裝成第二型糖尿病。在懷疑為 Type 2 糖尿病病人中，若病

患並不肥胖或家族史有第一型糖尿病，均須懷疑有成年遲發型自體免疫糖尿病。相較第一型糖尿病兒童及青少年的短暫「緩解(蜜月)期」(remission or “honeymoon” phase)」，患有這類型的糖尿病病人一般蜜月期可持續好幾年。有研究指出在北歐族群中，在所有的第二型糖尿病患者中約 15% (或者體重正常的第二型病患者中的 50%)，其實是得到了這種成年遲發型自體免疫糖尿病 (LADA)。要確認到底是否為此型糖尿病，可以驗血中第一型糖尿病相關抗體，如 ICA，IAA 及 GADA 等來做鑑別。

b. 單基因糖尿病

雖然單基因糖尿病症很少見，佔小兒糖尿病的病例不到 5%。為了避免單基因 DM 被誤診為第一型或第二型糖尿病，美國糖尿病協會 (ADA) 建議考慮當以下條件存在時，要考慮單基因糖尿病診斷：

- 糖尿病被診斷於出生 6 個月內
- 明顯的糖尿病家族史存在，沒有第二型特徵 (例如，肥胖或高風險的種族)
- 有輕度空腹高血糖，尤其是在年

輕、非肥胖兒童

- 年青及兒童糖尿病病患，但沒有相關的自體抗體(如ICA, GADA, IAA 等)及肥胖等問題

如有符合以上任一條件，便需考慮是否為單基因糖尿病，通過相關的基因檢測，以獲得正確的診斷。以下簡單介紹常見的單基因糖尿病：

早發成年型糖尿病 (MODY = maturity-onset diabetes of the young)。為一種單基因缺陷所導致的糖尿病。這類糖尿病患者往往有很明確的糖尿病家族史。目前 MODY 的分類已高達 11 型，其中 1、2、3 型較為常見。MODY 和 Type 2 DM 最大的不同點在於 MODY 是單一基因疾病，而第二型糖尿病卻是多種原因形成之疾病，沒有一個明顯的遺傳模式。與 MODY 在年輕時即發病相較，一般的第二型糖尿病常在年齡較大時才發病。MODY 之病人幾乎都是胰臟 β -細胞功能失調所致，甚少有胰島素抗性的存在；但一般第二型糖尿病患卻是以胰島素抗性為主要表現，而 β -細胞功能失調出現在疾病較晚期。

此外，還有一種特殊的糖尿病 (neonatal DM)，此類病患其糖尿病發生在出生後前 6 個月內，其又可分為暫時型及永久型兩類，在永久型的

病患中約有一半的病人是起因於 KCNJ11 及 ABCC8 兩個基因上的活化型基因突變所致，此類病患可藉由採用 Sulfonylurea 藥物 (如 Glibenclamide) 得到良好的治療效果。

確定患者是否有第一型或第二型糖尿病一般來說並不困難，可由病患的發病時的年紀、是否有 DKA 的發生、身體的胖瘦及家族史來做為分辨 (可參考附表)。

但有時要真正區分糖尿病的類型並非想像中那麼容易，如 (1) 年輕病人需使用胰島素治療，但身材肥胖者。(2) 年紀較大的患者發生晚發性糖尿病，具有第一型糖尿病患者的特點且需要胰島素治療者 (LADA)。(3) 原發型 Type 1 DM 一開始會以 DKA 表現隨後臨床表現又像 Type 2 DM，雖然現在建議這類病患最好使用胰島素治療，且已歸類在 Type 1 DM，但仍有些專家不承認其為 Type 1 DM。

故在臨床上有時想明確區分病患為哪一型糖尿病，仍存在一些灰色地帶。

Characteristics	Type 1	LADA(Type1.5)	MODY	Type2
Typical age of onset	<35	>35	<35	>35
Speed of onset	Rapid	slow	slow	slow
Response to lifestyle modification or oral Agents	poor	Initial acceptable, but worsens in time	Good	good
Frequency of DKA	high	low	Low	Low
FH of DM	uncommon	uncommon	Always(AD)	common
Personal or family history other autoimmune diseases	common	common	uncommon	Uncommon
Body habitus	Fit or lean	Normal to overweight	Normal to overweight	Overweight to obese with “apple shape”
Acanthosis nigrans or acrochordons	No	No	No	Yes
Metabolic syndrome or components	No	No	No	Yes
C-peptide level (fasting and stimulated)	Undetectable /low esp. after 3-5years	Low/normal	Low/normal	Normal/high
No insulin tx after 3 years post diagnosis	No	Possible	Yes	Yes
Anti-GAD/Anti-ICA/Anti-IA2	Positive (95%)	positive	negative	negative

(Modified from Journal of the American Academy of Nurse Practitioners 21 2009 156–159)

現行健保的爭議大多發生在以下這些案例，如早期仍保有部分 β-細胞功能的 Type 1 DM，idiopathic Type 1 DM 及 LADA 或某些重型 MODY（例如 Type 1 或 3 MODY）病患身上。一般審查委員所要求的 glucagon C-peptide Stimulation Test 也只能告訴我們胰島素殘存的功能為多少，並不能幫助我們分辨 Type 1 或 Type 2

DM。一般刺激後的 C-peptide 如果 < 1.5ng/dL，代表病患需接受 insulin 治療，但當血糖 >300mg/dl 會降低 C-peptide 之反應（glucose toxicity）得到假陽性之結果。至於自體抗體的檢測，也因為病患的年紀，發病經過的時間不同所得到的陽性率亦有不同。將目前最常用的四個自體抗體之特色節錄於下：

Test	Abbr	Description	Comments
Islet cell Cytoplasmic Autoantibodies	ICA	Measures a group of islet cell autoantibodies targeted against a variety of islet cell proteins (Note: beta cells are one type of islet cell)	One of the most common islet cell autoantibodies detected at onset of disease; detected in about 70-80% of newly diagnosed type 1 diabetics
Glutamic Acid Decarboxylase Autoantibodies	GADA	Tests for autoantibodies directed against beta cell protein (antigen) but is not specific to beta cells	Also one of the most commonly detected autoantibodies in newly diagnosed type 1 diabetics (about 70-80%)
Insulinoma- Associated-2 Autoantibodies	IA-2A	Tests for autoantibodies directed against beta cell antigens but is non-specific	Detected in about 60% of type 1 diabetics
Insulin Autoantibodies	IAA	Autoantibody targeted to insulin; insulin is the only antigen thought to be highly specific for beta cells.	Detected in about 50% of type 1 diabetic children; not commonly detected in adults IAA test does not distinguish between autoantibodies that target the endogenous insulin and antibodies produced against exogenous insulin.

如 IAA 經常最早出現在年紀較小的兒童，之後隨著疾病的進展，此抗體會逐漸的消失。而 ICA，GADA 等抗體雖然會稍後出現，但亦會隨時間逐漸消失。故如果 Type 1 病患已患病多年，不見得一定可測得出抗體檢測。再者，目前這些抗體只有在少數醫學中心才能檢查，且健保尚未給付這些檢查項目，例如台北榮總多年來只能檢測 IAA，直至最近才加開了 GADA 的自費檢查。故硬性規定病患

一定要查附這些檢驗資料，有時仍會有些困難。