

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181090

不同体质指数早发2型糖尿病的临床特征分析

曹晶珠^{1△}, 王元辰^{2△}, 洪惠兰³, 黄勤^{1*}

1. 海军军医大学附属长海医院内分泌科, 上海 200433

2. 海军军医大学基础医学院, 上海 200433

3. 海军军医大学附属长海医院特需诊疗科, 上海 200433

[摘要] **目的:**比较不同体质指数(body mass index, BMI)早发2型糖尿病(T2DM)的临床特征。**方法:**选择临床初次诊断为T2DM的年龄 ≤ 35 岁的患者287例,按BMI不同分为超重组($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$)190例和非超重组($BMI < 24 \text{ kg/m}^2$)97例,比较两组患者在一般资料和生化指标方面的差异。**结果:**超重组患者以男性为主,高血压、非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发生率均明显高于非超重组($P < 0.01$)。超重组患者的空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、餐后2h胰岛素(2h INS)、空腹C肽(FC-P)、餐后2h C肽(2h C-P)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酸转肽酶(γ -GT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、血肌酐(SCr)、尿酸(UA)水平均高于非超重组($P < 0.01$);超重组患者的糖化血红蛋白(HbA_{1c})、糖化白蛋白(GA)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平较非超重组低($P < 0.05$)。**结论:**超重的早发T2DM患者发生高血压、NAFLD的比例高,肝肾功能减退、胰岛素抵抗和代谢功能紊乱较严重。

[关键词] 早发型;2型糖尿病;体质指数;临床特点

[中图分类号] R 587.1 **[文献标志码]** A

Clinical characteristics of early-onset type 2 diabetes mellitus patients with different body mass index level

CAO Jing-zhu^{1△}, WANG Yuan-chen^{2△}, HONG Hui-lan³, HUANG Qin^{1*}

1. Department of Endocrinology, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. School of Basic Medicine, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

3. Department of Special Needs Clinic, Changhai Hospital, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective:** To compare the clinical characteristics of early-onset type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with different body mass index (BMI). **Methods:** Totally 287 cases of initial-diagnosed T2DM patients (age ≤ 35 years old) were divided into overweight group ($BMI \geq 24 \text{ kg/m}^2$, $n = 190$) and normal-weight group ($BMI < 24 \text{ kg/m}^2$, $n = 97$). The general information and biochemical indexes were compared between the two groups. **Results:** Compared with the normal-weight group, the overweight group had significantly higher proportion of male patients, significantly higher prevalence of hypertension and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD, $P < 0.01$). Compared with normal-weight group, the patients in overweight group had significantly higher levels of fasting glucose (FPG), fasting serum insulin (FINS), postprandial 2-hour insulin (2 h INS), fasting C-peptide (FC-P), postprandial 2-hour C-peptide (2 h C-P), insulin resistance index (HOMA-IR), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), serum creatinine (SCr), and uric acid (UA, $P < 0.01$). While the levels of glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), glycosylated albumin (GA), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were significantly lower than those in the normal-weight group ($P < 0.05$). **Conclusions:** Early-onset and overweight T2DM patients have a higher prevalence of hypertension and NAFLD, with more serious liver and renal dysfunction, HOMA-IR, and metabolism disorders.

[Key Words] early-onset; type 2 diabetes mellitus; body mass index; clinical characteristics

[收稿日期] 2018-09-30

[接受日期] 2018-11-12

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81272665). Supported by National Natural Science Foundation of China(81272665).

[作者简介] 曹晶珠, 博士生, 主治医师. E-mail: 18006260@qq.com

王元辰, 2019届海军军医大学本科学员. E-mail: mhq2008@163.com

△共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel:021-31161394; E-mail: qxinyi1220@163.com

糖尿病是一种由遗传与环境因素相互作用引起的以慢性高血糖为特征的代谢性疾病。胰岛 β 细胞功能减退和胰岛素抵抗是糖尿病的两个主要病理生理基础。糖尿病分为1型糖尿病(T1DM)、2型糖尿病(T2DM)、妊娠糖尿病及其他类型糖尿病^[1],其中以T2DM最多见。T2DM又称非胰岛素依赖型糖尿病,患者以发病年龄较大、超重及胰岛素抵抗为主要特征,占糖尿病患者的90%以上^[2]。但是,近年来T2DM的发病呈年轻化趋势,早发T2DM的发病率逐年上升^[3]。既往研究^[3-4]表明,相较于T1DM,早发T2DM患者的病情更为凶险,有更高的病死率和心血管不良事件发生率。本研究通过分析不同体质指数(body mass index, BMI)早发T2DM患者的临床特征,以探讨超重在早发T2DM患者疾病发生、发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2006年6月至2018年5月在我院内分泌科住院,临床初次诊断为T2DM的年轻患者(年龄 ≤ 35 岁)287例。T2DM诊断符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准,排除T1DM、妊娠糖尿病及其他类型糖尿病。其中,男性202例、女性85例,年龄12~35岁,平均(26.84 \pm 5.72)岁。以BMI ≥ 24 kg/m²为超重标准^[5],将患者分为超重组(BMI ≥ 24 kg/m², 190例)和非超重组(BMI < 24 kg/m², 97例)。

1.2 研究方法 记录患者的性别、年龄、糖尿病初次诊断年龄、典型临床表现、糖尿病家族史、高血压病史、是否有非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)、糖尿病并发症及住院期间胰岛素及降糖药物使用情况。糖尿病家族史为记录3代以内亲属中糖尿病的患病情况。高血压的诊断标准为收缩压 ≥ 140 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)或舒张压 ≥ 90 mmHg。NAFLD由腹部超声或CT检查证实。糖尿病并发症包括糖尿病大血管

病变、糖尿病视网膜病变及糖尿病周围神经病变。糖尿病大血管病变主要通过血管彩色超声进行诊断;糖尿病视网膜病变通过眼底镜检查或眼底照相确诊。每日注射胰岛素次数 ≥ 3 次为胰岛素强化治疗。

1.3 生化指标 记录病程中随机血糖最高值、空腹血糖(FPG)、餐后2 h血糖(2 h PG)、空腹胰岛素(FINS)、餐后2 h胰岛素(2 h INS)、空腹C肽(FC-P)、餐后2 h C肽(2 h C-P)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、糖化白蛋白(GA)、尿酮体、抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)、抗胰岛素抗体(IAA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、血尿素氮(BUN)、血尿酸(UA)、血肌酐(sCr)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿微量白蛋白与肌酐比值(ACR)、24 h尿蛋白。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FINS \times FPG/22.5。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,所有数据进行正态性检验,符合正态分布的计量资料采用 t 检验;符合偏态分布的数据采用Wilcoxon秩和检验,以中位数和四分位间距表示。计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 一般资料的比较 结果(表1)表明:与非超重组比较,超重组男性比例较高,高血压与NAFLD发生率较高,差异有统计学意义($P < 0.01$)。超重组胰岛素使用率、胰岛素强化治疗率均低于非超重组($P < 0.05$)。

2.2 生化指标的比较 结果(表2)表明:超重组患者的FPG、FINS、2 h INS、FC-P、2 h C-P、ALT、AST、 γ -GT、TC、TG、SCr、UA水平高于非超重组($P < 0.01$);HbA_{1c}、GA、HDL-C水平较非超重组低($P < 0.05$)。

表1 超重组与非超重组早发T2DM患者一般临床资料的比较

临床资料	非超重组(BMI < 24 km/m ²)	超重组(BMI ≥ 24 km/m ²)	P 值
性别(男/女)	58/39	144/46	0.005
初次诊断年龄*/岁	26.37 \pm 6.21 ($n=81$)	27.04 \pm 5.48 ($n=180$)	0.383
临床症状			
多饮多食多尿*	66 (66/88, 75.00%)	131 (131/185, 70.81%)	0.470
体质量下降*	53 (53/88, 60.23%)	89 (89/185, 48.11%)	0.061
糖尿病家族史	34 (34/97, 35.05%)	85 (85/190, 44.74%)	0.115

续表 1

临床资料	非超重组(BMI<24 km/m ²)	超重组(BMI≥24 km/m ²)	P 值
合并症与并发症			
高血压	7 (7/97, 7.22%)	43 (43/190, 22.63%)	0.001
非酒精性脂肪性肝病	20 (20/97, 20.62%)	152 (152/186, 81.72%)	0.000
视网膜病变*	3 (3/27, 11.11%)	3 (3/51, 5.88%)	0.410
周围神经病变*	4 (4/17, 23.53%)	5 (5/46, 10.87%)	0.202
大血管病变	5 (5/97, 5.15%)	11 (11/188, 5.85%)	0.809
胰岛素使用情况			
胰岛素使用率	76 (76/97, 78.35%)	104 (104/190, 54.74%)	0.000
胰岛素强化治疗	37 (37/76, 48.68%)	33 (33/104, 31.73%)	0.021

* 部分病例缺乏相应数据

表 2 超重组与非超重组早发 T2DM 患者生化指标的比较

生化指标	非超重组(BMI<24 km/m ²)	超重组(BMI≥24 km/m ²)	P 值
糖代谢			
最高血糖 c _B / (mmol·L ⁻¹)	18.20±14.43	17.75±14.05	0.741
FPG c _B / (mmol·L ⁻¹)	8.50±6.40	10.10±7.30	0.009
2 h PG c _B / (mmol·L ⁻¹)	15.72±5.70	16.33±4.58	0.396
HbA _{1c} /%	11.40±9.18	10.80±9.00	0.049
GA /%	335.00±42.75	137.00±25.00	0.002
FINS z _B / (μU·mL ⁻¹)	6.30±3.20	11.20±7.39	0.000
2 h INS z _B / (μU·mL ⁻¹)	18.20±10.60	31.60±19.70	0.000
FC-P ρ _B / (ng·mL ⁻¹)	1.14±0.66	2.37±1.57	0.000
2 h C-P ρ _B / (ng·mL ⁻¹)	2.20±1.44	4.58±2.67	0.000
尿酮体 c _B / (mmol·L ⁻¹)	10.00±1.75	10.00±1.50	0.803
GADA z _B / (μU·mL ⁻¹)	10.55±5.77	9.56±4.69	0.699
IAA z _B / (μU·mL ⁻¹)	7.95±4.43	7.72±5.84	0.217
HOMA-IR	2.69±1.30	4.92±2.99	0.000
肝功能			
ALT z _B / (U·L ⁻¹)	17.00±12.25	44.00±22.00	0.000
AST z _B / (U·L ⁻¹)	16.50±14.00	29.00±18.00	0.000
AKP z _B / (U·L ⁻¹)	69.00±56.25	73.00±60.00	0.121
γ-GT z _B / (U·L ⁻¹)	18.00±14.00	42.00±28.00	0.000
肾功能			
BUN c _B / (mmol·L ⁻¹)	4.72±1.62	4.42±1.37	0.118
SCr c _B / (μmol·L ⁻¹)	58.22±15.22	63.70±16.28	0.007
UA ρ _B / (g·L ⁻¹)	0.31±0.25	0.39±0.30	0.000
脂代谢			
TC c _B / (mmol·L ⁻¹)	4.50±3.92	4.86±4.29	0.007
TG c _B / (mmol·L ⁻¹)	1.09±0.76	1.93±1.37	0.000
HDL-C c _B / (mmol·L ⁻¹)	1.20±0.95	0.93±0.80	0.000
LDL-C c _B / (mmol·L ⁻¹)	2.69±0.92	2.88±0.96	0.111
尿检验			
ACR/ (mg·g ⁻¹)	12.00±5.00	10.00±5.00	0.939
尿蛋白/ (g·24 h ⁻¹)	0.53±0.83	0.63±0.71	0.802

T2DM: 2型糖尿病; FPG: 空腹血糖; HbA_{1c}: 糖化血红蛋白; GA: 糖化白蛋白; FINS: 空腹胰岛素; 2 h INS: 餐后 2 h 胰岛素; FC-P: 空腹 C 肽; 2 h C-P: 餐后 2 h C 肽; GADA: 抗谷氨酸脱羧酶抗体; IAA: 抗胰岛素抗体; HOMA-IR: 胰岛素抵抗指数; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; AKP: 碱性磷酸酶; γ-GT: 谷氨酰转氨酶; BUN: 血尿素氮; SCr: 血肌酐; UA: 血尿酸; TC: 总胆固醇; TG: 三酰甘油; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; ACR: 尿微量白蛋白与肌酐比值

3 讨论

超重已成为目前社会严重的健康问题,是T2DM的独立危险因素。研究^[6]表明,胰岛素抵抗和内脏脂肪蓄积导致的糖脂代谢紊乱是多种代谢性疾病的重要诱因,在早发T2DM发生发展中起重要作用。胰岛素抵抗贯穿T2DM发生发展的全过程,也是肥胖、高血糖、高血压、高血脂、高尿酸等多种疾病的共同基础。本研究显示,超重组FINS、2 h INS、FC-P、2 h C-P均高于非超重组($P < 0.01$),说明超重与胰岛素抵抗具有明显相关性。本研究中超重组的胰岛素抵抗更明显,而胰岛素抵抗可导致肝糖输出增加,血糖的增高进一步又使胰岛素代偿性分泌增多,进而加重胰岛素抵抗,形成恶性循环;同时,胰岛素抵抗又促进超重的发展,二者互相影响,加重超重早发T2DM患者的病情。

肝脏作为人体代谢的重要枢纽,具有去氧化、储存肝糖原及消化、合成、运输脂质等作用。超重人群体内脂肪分解形成的游离脂肪酸(FFA)增加,FFA通过门静脉进入肝脏,作为底物合成TG,造成脂肪代谢紊乱,诱发NAFLD的发生^[7]。本研究中,超重组NAFLD患病率较非超重组高,ALT、AST、 γ -GT等肝功能指标高于非超重组($P < 0.01$),说明超重组早发T2DM患者已存在肝细胞病理损伤。与不伴随NAFLD的T2DM患者相比,合并NAFLD的T2DM患者血糖更难控制^[8]。其原因主要是肝脏脂肪的沉积会导致肝细胞内FFA氧化增加,抑制肝糖原的利用,导致肝脏胰岛素受体下调,形成肝脏胰岛素抵抗,从而诱发或加重糖代谢异常,尤其导致FPG升高。本研究显示,超重组FPG、TG、TC高于非超重组($P < 0.01$),可见超重早发T2DM患者存在更严重的糖脂代谢紊乱。

肾脏脂肪的蓄积是导致慢性肾衰竭的主要原因之一,也是糖尿病肾病发生发展的重要因素^[9]。超重早发T2DM患者常伴随肾脏损伤,其发生机制包括肾单位脂肪蓄积、肾血流动力学改变等肾结构功能的改变,全身氧化应激增加、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)和交感系统激活,脂肪组织中炎性细胞因子生成增加等^[10-11]。本研究显示,超重组患者的SCr水平高于非超重组($P < 0.01$),提示其存在一定程度的肾功能损害。同时,本研究中超重早发T2DM患者血UA水平高于非超重组($P < 0.01$),这是由于随着糖尿病病程的进展,糖脂代谢

紊乱加重,肾糖阈值下降、肾功能受损,导致UA的清除率下降,诱发高尿酸血症。UA微结晶沉积于血管壁,引起局部炎症反应,导致血管内膜损伤;尿酸盐作为炎性物质影响血小板的黏附、聚集,并激活凝血与促进血栓的形成;尿酸还可以激活RAAS系统。因此,高尿酸血症是高血压病和心脑血管疾病的独立危险因素^[12]。早发T2DM患者监测SCr、UA水平,并改善生活方式,对改善其疾病转归具有重要意义。

因早发T2DM患者较早存在糖脂代谢紊乱、高血压、SCr的增高等异常,会增加糖尿病并发症的发生风险,尤其是心血管事件^[13]。HbA_{1c}与糖尿病微血管病变关系密切^[6]。HbA_{1c}水平升高反映患者持续性高血糖,降低HbA_{1c}水平有助于减少心脑血管事件、视网膜病变、白内障、糖尿病肾病等并发症的发生^[14]。英国糖尿病前瞻性研究(UKPDS)^[15]显示,HbA_{1c}每降低1%,发生周围血管病变的危险性降低43%,任一糖尿病相关终点的危险性降低21%。因此,应对早发T2DM患者的血糖进行及时评价^[16]。本研究中,两组早发T2DM患者的HbA_{1c}水平均高于糖尿病的诊断切点,但患者病程较短。因此,心脑血管疾病及周围神经病变发病率均较低,但差异无统计学意义。

综上所述,超重早发T2DM表现为脂肪蓄积、胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱、高血压、肝肾功能减退等,各因素互为因果,并加剧超重早发T2DM的发生发展。超重人群糖尿病较早发生的病因机制未明,对其进行宣教,使其改善生活方式、减轻体质量、监测并控制异常指标等预防措施更为重要。日本有学者^[17]指出,超重者减轻体质量会通过降低交感系统的激活,而改善肾功能。对于早发T2DM患者,控制血压对于延长其生存期的远期效果显著^[18]。值得注意的是,虽然超重对早发T2DM患者全身代谢功能障碍和多器官功能紊乱具有显著影响,但本研究中超重组胰岛素使用率及胰岛素强化治疗率均低于非超重组,提示非超重组胰岛功能更差,可能与不同BMI早发T2DM的发病机制有所不同相关。目前对于早发T2DM的认知尚不成熟,需更深入地研究其发生机制及预后。

参考文献

- [1] SELVIN E, LAZO M, CHEN Y, et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage [J]. *Circulation*, 2014, 130(16): 1374-1382.

- [2] CHATTERJEE S, KHUNTI K, DAVIES M J. Type 2 diabetes[J]. *Lancet*, 2017, 389(10085): 2239-2251.
- [3] DABELEA D, STAFFORD J M, MAYER-DAVIS E J, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood[J]. *JAMA*, 2017, 317(8): 825-835.
- [4] CONSTANTINO M I, MOLYNEAUX L, LIMACHER-GISLER F, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes; type 2 diabetes is more hazardous and lethal than type 1 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 3863-3869.
- [5] FU T, WEN T, YE H P, et al. Costs of metabolic syndrome-related diseases induced by obesity in Taiwan[J]. *Obes Rev*, 2008, 9(Suppl 1): 68-73.
- [6] NATHAN D M, TURGEON H, REGAN S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(11): 2239-2244.
- [7] BIRKENFELD A L, SHULMAN G I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 713-723.
- [8] ANSTEE Q M, TARGHER G, DAY C P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013, 10(6): 330-344.
- [9] KNIGHT S F, IMIG J D. Obesity, insulin resistance, and renal function [J]. *Microcirculation*, 2007, 14 (4-5): 349-362.
- [10] KELLY A S, RYDER J R, MARLATT K L, et al. Changes in inflammation, oxidative stress and adipokines following bariatric surgery among adolescents with severe obesity[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2016, 40(2): 275-280.
- [11] REDON J, LURBE E. The kidney in obesity[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2015, 17(6): 555.
- [12] KANBAY M, SEGAL M, AFSAR B, et al. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease[J]. *Heart*, 2013, 99(11): 759-766.
- [13] HUO X, GAO L, GUO L, et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(2): 115-124.
- [14] CHEN L, MAGLIANO D J, ZIMMET P Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 8(4): 228-236.
- [15] Stratton I M, Adler A I, Neil H A, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study[J]. *BMJ*, 2000, 321(7258):405-412.
- [16] HOLMAN R R, PAUL S K, BETHEL M A, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(15): 1577-1589.
- [17] MASUO K, RAKUGI H, OGIHARA T, et al. Effects of weight loss on renal function in overweight Japanese men[J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(8): 915-921.
- [18] ZOUNGAS S, CHALMERS J, NEAL B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15): 1392-1406.

[本文编辑] 姬静芳