

四川大学华西医院住院初诊早发糖尿病患者的回顾性分析

龚媛^{1,2}, 车婷婷¹, 刘宋芳¹, 任艳^{1△}

1. 四川大学华西医院 内分泌代谢科(成都 610041); 2. 武警四川总队医院 内三科(乐山 614000)

【摘要】 目的 研究早发糖尿病人群的临床特征、代谢状况、胰岛素抵抗以及胰岛 β -细胞功能,探讨糖尿病早发的原因。**方法** 回顾性分析 638 例华西医院住院糖尿病患者中新诊断及病程 ≤ 1 年,且谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗体、胰岛素抗体均为阴性者的临床资料,根据诊断时的年龄分为 2 组。早发糖尿病组(诊断年龄 15~45 岁) 342 例,晚发糖尿病组(诊断年龄 > 45 岁) 296 例。收集所有对象住院病历资料,并用胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)评估胰岛素抵抗,胰岛素敏感指数(HOMA2-%S)评估胰岛素敏感性,胰岛细胞功能指数(HOMA2-% β)评估胰岛细胞分泌功能,餐后 30 min 胰岛素和空腹胰岛素差值(ΔI_{30})与餐后 30 min 血糖和空腹血糖差值(ΔG_{30})的比值($\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$)评估早期胰岛素分泌。比较两组的临床特征、代谢状况、胰岛素抵抗以及胰岛 β -细胞功能。**结果** 早发糖尿病组患者以酮症、酮症酸中毒起病的比例、糖尿病家族史阳性率、需要使用胰岛素治疗的比例、空腹及餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)均高于晚发糖尿病组(P 均 < 0.01)。早发糖尿病组患者收缩压、舒张压、体质指数(BMI)、腰臀比、尿酸(UA)、空腹及餐后胰岛素和 C 肽水平低于晚发糖尿病组(P 均 < 0.01)。早发糖尿病组患者高血压、中心性肥胖、高尿酸、代谢综合征的发生率以及合并 3 种以上代谢异常的比例低于晚发组($P < 0.05$, 或 $P < 0.01$)。早发糖尿病组 HOMA2-% β 、 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 以及 HOMA2-IR 降低,而 HOMA2-%S 升高($P < 0.01$)。多元回归分析显示低 HOMA2-% β 、低 $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ 以及糖尿病阳性家族史是糖尿病早发的独立预测因素。**结论** 早发糖尿病患者代谢异常的发生率低,代谢综合征、胰岛素抵抗以及胰岛素敏感性降低并不是影响糖尿病早发的因素,胰岛 β -细胞功能障碍可能是其影响因素。

【关键词】 早发糖尿病 代谢综合征 胰岛素抵抗 β -细胞功能障碍

Characteristics of Newly Diagnosed Diabetes Patients with Young Onset in the West China Hospital of Sichuan University GONG Yuan^{1,2}, CHE Ting-ting¹, LIU Song-fang¹, REN Yan^{1△}. 1. Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Third Department of Internal Medicine, Chinese Armed Police Corps Hospital of Sichuan Province, Leshan 614000, China

△ Corresponding author, E-mail: renyan922@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics, metabolic status, insulin resistance and insulin secretory function of diabetic patients with early onset. **Methods** The study was undertaken in the West China Hospital of Sichuan University. Characteristics of 342 admitted diabetic patients with early onset (EOD group, diagnosed at age 15-45 years old) were reviewed and compared with 296 admitted patients with late onset (LOD group, diagnosed at age > 45 years old). All of the participants had negative islet autoantibodies. Homeostasis model assessment 2 of insulin resistant (HOMA2-IR) and HOMA2 of insulin sensitivity (HOMA2-%S) were measured to estimate insulin resistance and insulin sensitivity. HOMA2 of β -cell function (HOMA2-% β) index was used to estimate β -cell secretory function. We also compared clinical characteristics and metabolic status between the two groups. **Results** EOD patients were more likely to have ketosis, ketoacidosis, insulin therapy and positive diabetic family history than LOD patients ($P < 0.05$). Levels of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), fasting and postprandial insulin (FIns, PIns), fasting and postprandial plasma C-peptide (FCP, PCP) were significantly lower, and glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), triglycerides (TG), fasting and postprandial blood glucose (FPG, PPG) were significantly higher in EOD patients than in LOD patients ($P < 0.05$). EOD patients had lower prevalence of hypertension, central obesity, hyperuricemia, metabolic syndrome (MS) and co-exist of three or more metabolic disorders than LOD patients ($P < 0.05$). EOD patients had decreased levels of HOMA2-% β , $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ and HOMA2-IR, increased HOMA2-%S, and increased proportions with FCP < 0.2 nmol/L and FIns < 2.9 μ U/mL compared with LOD patient ($P < 0.05$). Linear regression analyses showed that HOMA2-% β , $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$,

positive diabetic family history were independent risk factors predicting early onset of diabetes. **Conclusion** Early onset diabetic patients are characterized with low prevalence of metabolic disorders, insulin resistance and severe insulin secretion dysfunction. Loss of β -cell function may play a major role in the development of early onset diabetes in this population.

[Key words] Early onset diabetes mellitus Metabolic syndrome Insulin resistance Insulin secretion dysfunction

近年来,糖尿病的发病年龄呈现年轻化趋势。有研究^[1]报道,2型糖尿病患者中年龄在20~39岁之间者占14%。目前大多数研究认为超重、肥胖与胰岛素抵抗可加速胰岛功能的衰竭,从而导致糖尿病发病的低龄化。然而也有研究发现一部分早发糖尿病患者体质量正常,除了高血糖以外,多数无代谢综合征的其他表现,胰岛分泌功能与典型的2型糖尿病相比较差,胰岛自身抗体阴性,如日本研究者发现,早发2型糖尿病患者大约一半为非肥胖者^[2],印度也有类似报道^[3]。由于这部份患者临床表现多样性,导致临床治疗策略选择困难。本研究旨在通过回顾分析华西医院住院的初诊早发糖尿病患者的临床特征及病理生理变化,进一步探讨其发病机制的差异,从而更好地指导临床工作,选择更个体化的治疗方案。

1 对象和方法

1.1 研究对象

所有研究对象来自四川大学华西医院2005年1月1日至2009年12月31日住院患者。纳入出院诊断包含“糖尿病”(糖尿病的诊断按1999年WHO的标准),并经详细的病历查阅证实初发及病程 ≤ 1 年,且谷氨酸脱羧酶抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)、胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA)、胰岛素抗体(insulin antibody, IAA)均为阴性的患者。排除患胰腺外分泌疾病(如胰腺炎、胰腺切除术、肿瘤等)、内分泌疾病(如库欣综合征、嗜铬细胞瘤、胰升糖素瘤等)、药物或化学品所致糖尿病、妊娠糖尿病等患者。病历资料严重欠缺的不予纳入。根据诊断时的年龄分为2组。早发糖尿病组(早发组):诊断年龄15~45岁,中位年龄36岁(15~46岁),342例,男性247例,女性95例;晚发糖尿病组(晚发组):诊断年龄 > 45 岁,中位年龄62岁(47~93岁),296例,男性149例,女性147例。

1.2 研究方法

采用回顾性分析法。

1.2.1 纳入患者临床资料的提取 利用住院患者计算机管理数据库进行检索,确定入选病历号后,调阅所有患者病历。以患者住院病历为原始资料进行回顾性调查。调查内容包括①一般情况:性别、年龄、民族、出生日期。②病史:包括诊断年龄、起病情况、糖尿病病程(从确诊至此次入院的时间)、治疗情况、糖尿病并发症、伴发病、吸烟及饮酒情况、家族史等。③生命体征:血压、体质指数(BMI)、腰围、臀围、腰臀比(WHR)。④实验室检查:空腹血糖(FPG)、餐后血糖(PPG)、空腹胰岛素(FIns)、餐后胰岛素(PIns)、空腹C

肽(FCP)、餐后C肽(PCP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿蛋白/肌酐(Alb/Cr)、GADA、ICA、IAA。

1.2.2 胰岛 β 细胞分泌功能、胰岛素抵抗的评估 由下列几项指标评估:①稳态模型2(HOMA2),借助从www.ocdem.ox.ac.uk下载的HOMA2计算器,对使用胰岛素治疗的患者用FCP、未使用胰岛素治疗的患者用FIns计算胰岛细胞功能指数(HOMA2-% β)、胰岛素抵抗指数(HOMA2-IR)和胰岛素敏感性指数(HOMA2-%S)。②早期胰岛素分泌用餐后30 min PIns和FIns的差值($\Delta I30$)与餐后30 min PPG和FPG的差值($\Delta G30$)的比值($\Delta I30/\Delta G30$)评价,使用胰岛素治疗的患者不参与该项评价。③HOMA2计算器不能纳入FCP < 0.2 nmol/L以及FIns < 2.9 μ U/mL者计算,因此以上两项的比例来评估低C肽和低胰岛素水平。

1.2.3 代谢综合征的诊断和评估 采用2005年国际糖尿病联盟(IDF)代谢综合征中国人的标准,即中心性肥胖:腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 80 cm,加上以下指标中的2条以上:①收缩压 ≥ 130 mmHg,或舒张压 ≥ 85 mmHg(1 mmHg=0.133 3 kPa),或正在使用降压药;②TG ≥ 1.7 mmol/L, HDL-C男 < 1.03 mmol/L,女 < 1.29 mmol/L,或因这两种血脂异常正在使用降脂药物;③FPG ≥ 5.6 mmol/L,或已确诊2型糖尿病。

1.3 统计学方法

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,年龄以中位数(最小值~最大值)表示,非正态分布资料(Ins、CP、HOMA2-% β 、HOMA2-IR、HOMA2-%S)经自然对数转换成正态分布资料后再进行统计分析。两组间计量资料的比较采用秩和检验、协方差和方差分析,计数资料的比较采用卡方检验,多因素分析采用多元逐步回归。 $\alpha_{双侧} = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者起病情况、家族史及治疗方案的比较

由表1可见,与晚发组相比,早发组糖尿病患者起病方式以典型症状、酮症、酮症酸中毒较多见(P 均 < 0.01),以隐匿起病少见($P < 0.01$);治疗时使用磺脲类、双胍类降糖药比例低于晚发组(P 均 < 0.01);需要使用胰岛素治疗的比例明显高于晚发组(90.4% vs. 17.6%, $P < 0.01$)。此外,早发组糖尿病患者较晚发组吸烟及饮酒者多,糖尿病家族史阳性率高(P 均 < 0.01)。

表 1 两组糖尿病患者一般情况及病史比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics in two groups of patients

	EOD group (n=342)	LOD group (n=296)
Age [yr., median (range)]	36 (15-46)	62 (47-93)
Sex (male/female, case)	247/95	149/147
Diagnosed age [yr., median (range)]	36 (15-45)	62 (46-93)
Mode of onset [case (%)]		
Insidious onset	19 (23.1)	185 (62.5)*
Typical symptoms	154 (45.0)	97 (32.8)*
Ketosis	143 (41.8)	22 (7.4)*
Ketoacidosis	39 (11.4)	3 (1.0)*
Smoking [case (%)]	141 (41.2)	84 (28.4)*
Alcohol drinking [case (%)]	117 (34.2)	59 (20.0)*
Positive diabetic family history [case (%)]	79 (23.1)	35 (11.8)*
Drug therapy [case (%)]		
Sulphonylureas	98 (28.7)	112 (37.8)*
Metformin	100 (29.2)	122 (41.2)*
α -glucosidase inhibitor	16 (4.7)	15 (5.1)
Insulin	309 (90.4)	52 (17.6)*

* $P < 0.01$, vs. EOD group

2.2 两组患者临床及生化指标的比较

由表 2 可见,校正性别之后,早发组糖尿病患者收缩压、舒张压、BMI、WHR、FIns、PIns、FCP、PCP、UA 低于晚发组 (P 均 < 0.01)。早发组空腹及餐后 2 h 血糖、HbA1c、TG 高于晚发组 (P 均 < 0.01)。早发组糖尿病患者腰围、TC、HDL-C、LDL-C 与晚发组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 两组糖尿病患者临床及生化指标的比较

Table 2 Comparison of clinical and laboratory parameters in the two groups of patients

	EOD group (n=342)	LOD group (n=296)
SBP (mmHg)	120.5 \pm 15.4	130.8 \pm 18.1*
DBP (mmHg)	76.9 \pm 12.4	79.5 \pm 10.5*
BMI (kg/m ²)	22.98 \pm 5.02	24.26 \pm 3.31*
Waist (cm)	86.72 \pm 13.44	87.22 \pm 9.32
WHR	0.78 \pm 0.33	0.93 \pm 0.07*
FPG (mmol/L)	9.97 \pm 4.36	7.48 \pm 2.56*
PPG (mmol/L)	18.55 \pm 6.03	15.09 \pm 4.70*
ln FIns (μ U/mL)	1.33 \pm 1.10	1.85 \pm 0.86*
ln PIns (μ U/mL)	2.34 \pm 1.14	3.27 \pm 0.93*
ln FCP (nmol/L) [#]	-0.90 \pm 0.86	-0.49 \pm 0.72*
ln PCP (nmol/L) [#]	-0.08 \pm 0.94	0.58 \pm 0.77*
HbA1c (%)	11.86 \pm 14.24	8.86 \pm 2.40*
TC (mmol/L)	4.73 \pm 1.46	4.76 \pm 1.04
TG (mmol/L)	2.76 \pm 2.72	2.15 \pm 1.86*
HDL-C (mmol/L)	1.21 \pm 0.44	1.27 \pm 0.40
LDL-C (mmol/L)	2.70 \pm 0.98	2.86 \pm 0.89
UA (μ mol/L)	305.2 \pm 109.2	316.5 \pm 109.5*

TC: Total cholesterol; HDL-C: High density lipoprotein cholesterol. LDL-C: Low density lipoprotein cholesterol. [#] 275 patients of EOD group and 144 patients of LOD group enrolled. * $P < 0.01$, vs. EOD group.

2.3 两组患者代谢状况的比较

早发组糖尿病患者高血压、中心性肥胖、高尿酸的发生率低于晚发组 (P 均 < 0.001),高 TG、低 HDL-C 的发生率与晚发组比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。除高血糖以外,早发组糖尿病患者无其他代谢异常的比例高于晚发组 (P 均 < 0.05),发生 3 种、3 种以上及代谢综合征的比率低于晚发组 ($P < 0.001$),见表 3。

2.4 两组患者胰岛素抵抗及胰岛 β -细胞功能状况的比较

早发组与晚发组比较,HOMA2- β 以及 HOMA2-IR 降低,而 HOMA2-%S 升高 (P 均 < 0.01)。两组 638 例患者中有 419 例检测了 C 肽(早发组 275 例,晚发组 144 例),早发组 FCP < 0.2 nmol/L 的比例高于晚发组 ($P < 0.001$)。在使用胰岛素前行 OGTT 并检测胰岛素者共 562 例(早发组 285 例,晚发组 277 例),早发组 FIns $< 2.9 \mu$ U/mL 的比例高于晚发组 ($P < 0.001$)。早发组 253 例及晚发组 213 例检测了 OGTT 30 min 的胰岛素,据此计算的 Δ I30/ Δ G30 早发组明显低于晚发组 ($P < 0.001$),见表 4。

表 3 两组患者代谢状况的比较 [例数 (%)]

Table 3 Comparison of metabolic status in the two groups of patients [case (%)]

	EOD group (n=342)	LOD group (n=296)
Hypertension	122 (35.7)	201 (67.9)*
Central obesity	75 (21.9)	162 (54.7)*
Hypertriglyceridemia	221 (64.6)	181 (61.1)
Low HDL-C	164 (47.9)	124 (41.9)
Hyperuricemia	52 (15.2)	66 (22.3) [#]
No metabolic disorder	76 (22.2)	20 (6.8)*
Co-existed one metabolic disorders	98 (28.4)	72 (24.3)
Co-existed two metabolic disorders	93 (27.2)	72 (24.3)
Co-existed three or above metabolic disorders	78 (22.8)	126 (42.6)*
Metabolic syndrome	81 (23.7)	147 (49.7)*

* $P < 0.01$, [#] $P < 0.05$, vs. EOD group表 4 两组患者胰岛素抵抗及胰岛 β -功能状态的比较

Table 4 Comparison of insulin resistance and insulin secretion function in the two groups of patients

	EOD group (n=342)	LOD group (n=296)
ln HOMA2- β	3.48 \pm 0.90	4.06 \pm 0.66*
ln HOMA2-IR	-0.17 \pm 0.68	0.03 \pm 0.63*
ln HOMA2-%S	4.77 \pm 0.68	4.57 \pm 0.63*
ln (Δ I30/ Δ G30)	-0.24 \pm 1.45	0.77 \pm 1.31*
FCP < 0.2 nmol/L [case (%)] [#]	45 (16.4)	5 (3.5)*
FIns $< 2.9 \mu$ U/mL [case (%)]	97 (34.0)	37 (13.4)*

* $P < 0.01$, vs. EOD group. [#] 275 patients of EOD group and 144 patients of LOD group enrolled

2.5 早发糖尿病发病影响因素的分析

以诊断年龄为因变量,以糖尿病家族史、吸烟史、饮酒史、BMI、ln HOMA2- β 、ln (Δ I30/ Δ G30)、ln HOMA2-IR、

ln HOMA2-%S为自变量进行多元线性逐步回归分析,发现低ln HOMA2-% β (标准回归系数为0.288, $P < 0.001$)、低ln ($\Delta I30/\Delta G30$) (标准回归系数为0.165, $P = 0.001$)、糖尿病阳性家族史 (标准回归系数为-0.103, $P = 0.017$)是糖尿病早发的危险因素,见表5。

表5 早发糖尿病危险因素

Table 5 The risk factors of early onset of diabetes

Model	Unstandardized coefficient	Standard error	Standardized coefficient	t	P
Constant	26.477	3.812		6.945	0.000
ln HOMA2-% β	5.676	1.010	0.288	5.622	0.000
ln ($\Delta I30/\Delta G30$)	1.874	0.582	0.165	3.223	0.001
Family history	-4.476	1.864	-0.103	-2.402	0.017

3 讨论

随着我国社会经济的发展和生活方式的改变,糖尿病患病率显著增加,而早发糖尿病患者也有逐年增多的趋势。在美国,新诊断的2型糖尿病患者中,早发者(<45岁)占11.4%^[4]。香港一项对门诊2型糖尿病患者的调查显示29%在35岁以前诊断^[5]。相比晚发糖尿病而言,对于早发糖尿病的分型存在一定困难。在墨西哥早发2型糖尿病患者中,BMI在20~25 kg/m²之间的患者主要表现为胰岛素分泌的缺乏,而不是胰岛素抵抗^[1]。研究早发糖尿病的临床特征对找寻糖尿病早发原因,判定合理的治疗措施,早期预防和控制糖尿病的发生、发展具有重要意义。

本研究发现,早发糖尿病组具有明显的遗传倾向,糖尿病家族史阳性率较晚发组高(23.1% vs. 11.8%),提示早发糖尿病的发生与遗传因素有密切的相关性。这与国外的研究结果类似,国外一项对非洲裔美国和拉丁美洲人的研究发现^[6],小于18岁的糖尿病患者中其家族史阳性率为61.4%。国内对246例早发糖尿病及328例迟发糖尿病患者的研究也发现65%的早发者有阳性家族史,而迟发组仅28%^[7]。多元回归分析还发现阳性家族史是预测早发患者诊断年龄的危险因素;与晚发患者相比,遗传因素对于早发糖尿病患者的影响更突出。因此,对于有阳性家族史的个体,应将糖尿病的预防和筛查年龄提前,以及时发现并纠正糖代谢的异常,减少并发症的发生。

在欧洲,Rami等^[8]发现超重以及胰岛素抵抗导致了2型糖尿病的提早发生。此外,也有研究认为糖尿病的早发与代谢综合征相关,早发者中代谢综合征、高TG、低HDL-C以及肥胖的比例高于迟发者^[1,4]。但是本研究发现,在校正性别以后,早发糖尿病组患者血压多不高,BMI、腰臀比偏低,血尿酸低于晚发组,但TG高于晚发组。考虑到患者既往对高血压、高脂血症的治疗可能会影响生化指标的直接比较,同时又对高血压、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白降低、高尿酸血症的发生率进行了比较。我们发现与国外文献所报道的结果相反,早发糖尿病患者并没有明显的高血压、中心性肥胖、脂代谢紊乱等特征。与典型的2型糖尿病患者相比,除高血糖以外,早发糖尿病患者代谢紊乱并不多见,早发

组代谢综合征的发生率也明显低于晚发组(23.7% vs. 49.7%),这与Tan等^[9]在亚洲人群中的研究结果一致。Wong等^[10]针对澳大利亚凯尔特人和中国人的比较研究显示,凯尔特人早发糖尿病中代谢综合征的患病率为72.3%,明显高于中国人群,代谢综合征是凯尔特人早发糖尿病的促进因素,但是在中国人中胰岛 β 细胞功能缺陷才是早发糖尿病的重要促进因素。我们认为Jencia等人在研究代谢综合征对早发糖尿病的影响时采用了两个不同人种进行比较,而由于种族的特异性以及生活环境的不同,有可能导致这一结果的差异增大。而我们的研究在本地区亚洲黄种人中进行,避免了上述偏向,因此更进一步证实在该类患者中,代谢异常或代谢综合征并不是其糖尿病早发的主要原因,糖尿病的早发可能与遗传易感性、某些基因的突变或其它一些未知因素有关。

既往国内研究认为早发糖尿病患者胰岛素抵抗程度重,胰岛素敏感性降低。韩学尧等^[11]对190个北方早发糖尿病家系进行研究发现,早发患者血胰岛素水平升高,具有明显增高的胰岛素抵抗指数。但是我们的研究与之前国内的大部分研究结果不一致。我们的研究结果显示,早发组与晚发组相比以典型症状、酮症、酮症酸中毒起病较多见,以隐匿起病少见。其中早发患者空腹及餐后胰岛素、C肽水平较低,需要胰岛素治疗的比例高达90.4%,而 β 细胞分泌功能以及胰岛素抵抗程度显著低于晚发组,从这一结果说明早发组患者可能在起病初即存在胰岛素分泌的严重不足,提示胰岛 β 细胞分泌不足是早发患者发病的主要机制。多元回归分析也发现 β 细胞功能障碍和早期胰岛素分泌受损是糖尿病早发的危险因素。这和Gungor等^[12]采用高糖钳夹试验对早发患者的研究结果一致。因此,我们认为即使排除了由于自身免疫所致的胰岛功能损伤,导致中国人尤其是南方人群早发糖尿病的主要原因并不是胰岛素抵抗和胰岛素敏感性的降低,而可能是胰岛素分泌的不足和胰岛 β -细胞分泌功能的下降。

那么导致这部分患者 β 细胞功能损伤从而使糖尿病过早发生的机制是什么呢?可能需从环境和遗传两个方面去寻找。目前有动物试验发现,熬夜、昼夜节律的紊乱可以加速 β 细胞功能降低和促进 β 细胞凋亡,从而导致糖尿病的早发^[13]。另外,早发糖尿病患者是否携带某些易感基因或存在某些遗传缺陷值得进一步深入探讨。在国内线粒体基因突变及MODY1-5基因突变在早发糖尿病中所占的比例极低,因此这类早发糖尿病患者中可能存在其它的遗传缺陷,且有可能主要累及到有关胰岛发育、胰岛细胞应答、胰岛素的合成、分泌等这些影响 β -细胞功能的重要环节。这也是今后有关研究的主要方向。最近就有研究报道^[14],在早发糖尿病患者中发现胰岛素原基因的突变(L30M、R55C以及R6H),该突变导致胰岛素原分子的改变以及影响内质网应激,提示早发糖尿病患者在一定程度上存在 β 细胞的分子缺陷。

综上所述,我们认为代谢综合征、胰岛素抵抗以及胰岛

素敏感性降低并不是糖尿病早发的原因,而胰岛 β 细胞功能减退可能在早发糖尿病中起了重要作用。临床上,这类患者在诊断和分型诊断较困难,不合理的治疗方案更可能使这些患者残存的 β -细胞功能衰竭。对这类患者,在诊断时应重点关注 β -细胞分泌功能的评估,选择能够保护和延缓胰岛功能的治疗措施。

参 考 文 献

- 1 Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, *et al.* Prevalence and characteristics of early-onset type 2 diabetes in Mexico. *Am J Med*,2002;113(7):569-574.
- 2 Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, *et al.* Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int*,2000;58(1):302-311.
- 3 Ramachandran A, Snehalatha C, Satyavani K, *et al.* Type 2 diabetes in Asian-Indian urban children. *Diabetes Care*,2003;26(4):1022-1025.
- 4 Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care*,2001;24(9):1522-1527.
- 5 Lee SC, Ko GT, Li J K, *et al.* Factors predicting the age when type 2 diabetes is diagnosed in Hong Kong Chinese subjects. *Diabetes Care*,2001;24(4):646-649.
- 6 Onyemere KU, Lipton RB. Parental history and early-onset type 2 diabetes in African Americans and Latinos in Chicago. *J Pediatr*,2002;141(6):825-829.
- 7 班安然,李庆祥,魏路佳等.早发 2 型糖尿病患者的临床特点和危险因素分析. *中国综合临床*,2007;23(6):513-515.

- 8 Rami B, Schober E, Nachbauer E, *et al.*; Austrian Diabetes Incidence Study Group. Type 2 diabetes mellitus is rare but not absent in children under 15 years of age in Austria. *Eur J Pediatr*,2003;162(12):850-852.
- 9 Tan CE, Ma S, Wai D, *et al.* Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asians? *Diabetes Care*. 2004;27(5):1182-1186.
- 10 Wong J, Molyneaux L, Zhao DM, *et al.* Different accelerators to early-onset Type 2 diabetes: a comparison of Anglo-Celtic and Chinese patients. *J Diabetes Complications*,2008;22(6):389-394.
- 11 韩学尧,纪立农.家族性早发 2 型糖尿病的病理生理和临床特征. *中华糖尿病杂志*,2005;13(2):83-86.
- 12 Gungor N, Bacha F, Saad R, *et al.* Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? *Diabetes Care*. 2005;28(3):638-644.
- 13 Gale JE, Cox HI, Qian J, *et al.* Disruption of circadian rhythms accelerates development of diabetes through pancreatic beta-cell loss and dysfunction. *J Biol Rhythms*,2011;26(5):423-433.
- 14 Meur G, Simon A, Harun N, *et al.* Insulin gene mutations resulting in early-onset diabetes: marked differences in clinical presentation, metabolic status, and pathogenic effect through endoplasmic reticulum retention. *Diabetes*,2010;59(3):653-661.

(2013-09-18 收稿,2013-12-19 修回)

编辑 沈 进

(上接第 508 页)

参 考 文 献

- 1 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指南. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*,2011;4(1):2-17.
- 2 陈德才,卢春燕.骨质疏松症的筛查. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*,2010;3(1):6-13.
- 3 Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon D, *et al.* Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States,2005-2025. *J Bone Miner Res*,2007;22(3):465-475.
- 4 Kanis JA, Burlet N, Cooper C, *et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*,2008;19(4):399-328.
- 5 Kurt L, Gaby F, Adrain G, *et al.* How well do radiographic absorptiometry and quantitative ultrasound predict osteoporosis at spine or hip? *J Clin Densitometry*,2000;3(3):241-249.
- 6 Bonnick SL. Bone densitometry in clinical practice. 3rd edn. Totowa, New Jersey:Humana Press,2010;9.
- 7 Katharina M, Gasser C, Marcel Z, *et al.* Osteoporosis case finding in the general practice: phalangeal radiographic absorptiometry with and without risk factors for osteoporosis to

select postmenopausal women eligible for lumbar spine and hip densitometry. *Osteoporos Int*,2005;16(11):1353-1362.

- 8 Steven B, Jos N, Herman B, *et al.* Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporos Int*,2005;16(1):93-100.
- 9 Blake G, Chinn D, Steel S, *et al.* A list of device-specific thresholds for the clinical interpretation of peripheral x-ray absorptiometry examinations. *Osteoporos Int*,2005;16(12):2149-2156.
- 10 Thorpe J, Steel S. The Alara Metriscan phalangeal densitometer: evaluation and triage thresholds. *Brit J Radiol*,2008;81(970):778-783.
- 11 Alvide D, Gudrun R, Mari H, *et al.* Phalangeal densitometry compared with dual energy X-ray absorptiometry for assessment of bone mineral density in elderly women. *J Women Health*,2011;20(12):1789-1795.

(2013-10-15 收稿,2014-02-19 修回)

编辑 吕 熙