

基于国际新分型的糖尿病患者临床资料分析^①

金 洁^{②③},王海龙

(宁海县第一医院内分泌科,浙江 宁海 315600)

摘要 目的:比较基于国际新分型的中国糖尿病患者各亚型的临床特征差异。方法:选取糖尿病患者831例,采用聚类分析方法进行亚型分类,并比较临床特征。结果:糖尿病患者分为5种亚型:第1型(SAID),发病早,BMI低,胰岛素缺乏,代谢控制差,GADA阳性;第2型(SIDD),临床表现与1型类似,GADA阴性;第3型(SIRD),胰岛素抵抗重,BMI高;第4型(MOD),BMI高,无明显胰岛素抵抗;第5型(MARD),年龄较大,仅有轻度代谢紊乱。单因素分析显示糖尿病5种亚型在临床资料方面存在差异。多因素 Logistic 回归分析显示,与 MARD 型相比,SAID 型 eGFR 更低;SIDD 型男性居多,eGFR 更高;SIRD 型女性居多;MOD 型男性居多,肌酐更低,eGFR 更低。结论:糖尿病国际新分型同样适用于中国糖尿病患者,不同糖尿病亚型患者之间的临床资料存在差异。

关键词: 糖尿病;聚类分析;精准分型

中图分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1008-2409-(2022)06-0035-06

Clinical data analysis of diabetic patients based on a new international classification^①

JIN Jie^{②③}, WANG Hailong. (Dept. of Endocrinology, the First Hospital of Ninghai County, Ninghai 315600, China)

Abstract Objective: To compare the different clinical characteristics of various subtypes of diabetes mellitus (DM) in Chinese patients based on the new international classification. Methods: A total of 831 DM patients were selected. The subtypes were classified by cluster analysis and the clinical characteristics were compared between patients. Results: The patients were divided into five subtypes: type 1 (SAID), with early onset, low BMI, insulin deficiency, poor metabolic control and GADA positive; type 2 (SIDD), whose clinical manifestations were similar to type 1, but with GADA negative; type 3 (SIRD), with severe insulin resistance and high BMI; type 4 (MOD), with high BMI, but no obvious insulin resistance; type 5 (MARD) developed in the seniors with only mild metabolic disturbance. Univariate analysis showed that there existed differences in the clinical data of the five subtypes of diabetic patients. And multivariate Logistic regression analysis indicated that compared with MARD type, SAID type had lower levels of eGFR; male patients were more common in SIDD type, and with higher levels of eGFR; female patients were more common in SIRD type; more male patients were found in MOD type, but with even lower levels of creatinine and eGFR. Conclusion: The new international classification of diabetes is

① 基金项目:2019年宁海县社会发展类(卫生系统)科技计划项目(1903)。

② 作者简介:金洁(1984—),女,浙江宁波人,2018年浙江大学临床医学学院硕士研究生毕业,医学硕士,现为宁波市宁海县第一医院内分泌科主治医师。研究方向:糖尿病精准诊疗及机制研究。

③ 通信作者:金洁,E-mail:jinjienhrm@163.com。

also applicable to Chinese diabetic patients, with different clinical characteristics in patients with different subtypes of diabetes.

Keywords: diabetes mellitus; cluster analysis; precise classification

糖尿病是当前威胁全球人类健康的重要疾病,国际糖尿病联盟(international diabetes federation, IDF)2019年统计数据显示,中国有1.164亿人患有糖尿病^[1]。随着糖尿病患病人数的增加,我国的医疗卫生问题也将面临严峻挑战。而传统糖尿病分型和治疗多建立在代谢或血糖基础上,未充分考虑到病因、临床表现和进展方面的异质性。现有的治疗策略在阻止疾病进展和预防慢性糖尿病并发症方面仍存在局限性。因此,迫切需要建立一套更能满足临床需求的个性化糖尿病分型系统。

瑞典隆德大学的 Leif Groop 教授团队针对北欧人群开展研究,基于抗谷氨酸脱羧酶抗体(anti-glutamic acid decarboxylase antibody, GADA)阳性与否、诊断年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)、HOMA2模型评估的 β 细胞功能(homoeostasis model assessment 2 estimates of β -cell function, HOMA2- β)和胰岛素抵抗(homoeostasis model assessment 2 estimates of insulin resistance, HOMA2-IR)等6个变量进行聚类分析,提出了糖尿病5种亚型分类法,并且成功在其他3个组队列中进行了验证^[2]。与传统分型方法相比,新分型更精准,而且,对药物治疗效果有预测作用,可以区分不同患者之间的疾病进展和预后差异^[3],从而能够让患者得到更好的治疗。然而,基于6个变量聚类分析的国际新分型方法是否在我国糖尿病患者群体中具有适应性仍需进一步验证,这将对我国糖尿病患者的精准分型和个体化治疗具有重要临床意义和实践价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年1月至2019年1月宁海县第一医院收治的新诊断糖尿病患者1000例,在剔除数据缺失及数据极端异常病例(偏离平均值5个标准差以上)169例后,最终纳入831例。本研究已得到了宁海县第一人民医院医学伦理委员会的批准(nhyy-IEC-KY2020006),所有患者均签署了知情同意书。

纳入标准:①均为新诊断的糖尿病患者,根据1999年世界卫生组织的诊断标准^[4],空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 7.0 mmol/L,或OGTT试验2h血浆葡萄糖(2h PG) ≥ 11.1 mmol/L。②年龄在18周岁至70周岁之间。

排除标准:①一过性应激、糖皮质激素相关性血糖升高。②合并严重脑、心、肾、眼、足与神经系统并发症及精神异常。③孕妇或计划妊娠或哺乳期。

1.2 方法

收集患者性别、诊断糖尿病时的年龄、身高、体重、腹围、血压、HbA1c、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、肌酐等指标。2h餐后血糖测定:清晨空腹状态下进食馒头餐,测定2h后的静脉血浆葡萄糖水平。C肽释放试验、GADA检测均在本院化验室完成。估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)参考以往报告进行计算。依据C肽浓度,利用HOMA计算器(英国牛津大学)构建稳态模型评估HOMA2- β 和HOMA2-IR指数^[5]。

纳入患者诊断糖尿病时的年龄、BMI、HbA1c、HOMA2- β 、HOMA2-IR及GADA等6个变量进行聚类分析。先采用两步聚类法构建糖尿病分型模型,然后采用k-均值聚类法在GADA阴性患者中对模型进一步验证。两步聚类分析时,第一步基于轮廓宽度估计最佳聚类数,第二步进行分层聚类,以SBC准则进行聚类效果评价,聚类数量设定为2~15个。k-均值聚类法分析时,k值设置为4,运行值设置为100。

1.3 观察指标

①采用糖尿病国际新分型方法是否能将本院糖尿病人群成功分为5种糖尿病亚型。②比较不同亚型糖尿病人群的血压、腹围、实验室检查指标(血脂、肌酐、eGFR)之间的差异。

1.4 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计分析及模型构建,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分数(%)表示。采用Logistic回归模型对混杂因素进行校正、多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 应用国际新分型方法对糖尿病人群进行亚型分类

本研究人群平均年龄为(52.9±14.2)岁;其中男525例,占63.2%;女306例,占36.8%。研究人群基线资料,见表1。

表1 研究人群基线资料($\bar{x}\pm s$)

变量	糖尿病患者($n=831$)
年龄(岁)	52.9±14.2
性别(男/女,%)	63.2/36.8
诊断糖尿病时年龄(岁)	51.7±14.1
体重(kg)	69.1±12.8
腹围(cm)	94.0±9.5
BMI(kg/m ²)	25.3±3.6
收缩压(mmHg)	134.9±19.9
舒张压(mmHg)	81.5±12.8

应用聚类分析可将纳入的糖尿病人群分为5种亚型,并且每种亚型的特征与Emma Ahlqvist等的报道基本一致。第1型为严重自身免疫性糖尿病(severe autoimmune diabetes, SAID),共26例,临床表现为发病年龄较早,BMI相对较低,胰岛素缺乏,代谢控制差,GADA呈阳性;第2型为严重胰岛素缺乏型糖尿病(severe insulin-deficient diabetes, SIDD),共318例,临床表现与SAID类似,即发病年龄较早,BMI相对较低,胰岛素分泌水平低,代谢控制差,而GADA为阴性;第3型为严重胰岛素抵抗型糖尿病(severe insulin-resistant diabetes, SIRD),共71例,表现为胰岛素抵抗(HOMA2-IR指数高)和高BMI,GADA为阴性;第4型为轻度肥胖相关型糖尿病(mild obesity-related diabetes, MOD),共242例,表现为高BMI,但不具有明显的胰岛素抵抗,GADA为阴性;第5型为轻度年龄相关型糖尿病(mild age-related diabetes, MARD),共174例,表现为诊断糖尿病年龄相对较大,临床表现与第4型类似,仅有轻度代谢紊乱,见表2。

表2 糖尿病聚类分析结果($\bar{x}\pm s$)

亚型	n (%)	年龄	BMI	HbA _{1c}	HOMA2-β	HOMA2-IR	GADA
1型(SAID)	26(3.13%)	55.8±13.1	25.3±3.6	11.0±2.2	28.5±34.0	1.4±0.8	+
2型(SIDD)	318(38.3%)	54.5±12.7	23.3±2.5	12.6±1.6	12.6±6.7	1.1±0.5	-
3型(SIRD)	71(8.54%)	53.0±15.0	28.6±3.3	8.8±1.9	67.9±30.1	3.6±1.2	-
4型(MOD)	242(29.1%)	41.0±10.5	28.0±3.1	10.8±1.5	23.2±12.0	1.8±0.8	-
5型(MARD)	174(20.9%)	60.5±11.4	24.2±2.7	8.8±1.6	34.9±17.4	1.3±0.6	-

2.2 糖尿病亚型临床资料对比分析

糖尿病亚型间的单因素分析发现性别、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、腹围、总胆固醇、低密度脂蛋

白、甘油三酯、肌酐、eGFR在5种亚型间具有统计学差异,见表3。

表3 糖尿病各亚型间单因素分析($\bar{x}\pm s$)

类别	1型(SAID)	2型(SIDD)	3型(SIRD)	4型(MOD)	5型(MARD)	F/χ^2	P
性别(男,%)	34.6	65.4	45.1	78.9	48.9	60.960	<0.05
SBP(mmHg)	133.8±19.7	130.1±17.1	131.3±19.4	138.2±20.4	138.3±21.0	7.6992	<0.05
DBP(mmHg)	78.9±14.9	82.3±12.2	81.2±12.4	79.4±12.8	83.4±13.2	3.4188	<0.05

续表

类别	1型 (SAID)	2型 (SIDD)	3型 (SIRD)	4型 (MOD)	5型 (MARD)	F/χ^2	P
腹围(cm)	95.9±7.5	92.0±8.6	93.0±10.1	95.1±10.4	95.1±8.7	4.5722	<0.05
总胆固醇(mmol/L)	4.7±1.1	4.9±1.4	5.2±1.2	4.6±1.2	5.0±1.3	6.3476	<0.05
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.9±0.9	2.9±0.9	3.2±1.1	2.7±0.9	3.0±1.0	6.0736	<0.05
甘油三酯(mmol/L)	1.6±0.8	2.9±5.3	2.2±1.7	2.1±1.5	2.7±3.9	2.2371	>0.05
肌酐(μ mol/L)	50.1±13.0	60.9±13.9	50.9±16.6	60.8±23.1	57.7±19.1	8.0725	<0.05
eGFR(ml/min)	99.8±10.2	117.3±17.7	110.6±17.3	99.0±16.5	106.9±18.0	19.8238	<0.05

多因素 Logistic 回归分析:与 MARD 型相比, SIRD 型女性居多;MOD 型男性居多,肌酐更低($P<0.05$),eGFR 更低,见表 4。

表 4 糖尿病各亚型之间多因素 Logistic 回归分析

类别	5型(MARD)		1型(SAID)		2型(SIDD)		3型(SIRD)		4型(MOD)	
	OR(95%CI)	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	
性别 (男,%)	1 (Reference)	3.3 (0.39~27.2)	>0.05	3.5 (1.45~8.38)	<0.05	0.3 (0.105~0.597)	<0.05	8.5 (3.62~19.97)	<0.05	
SBP (mmHg)	1 (Reference)	1.0 (0.952~1.02)	>0.05	1.0 (0.966~1.00)	>0.05	1.0 (0.969~1.01)	>0.05	1.0 (0.993~1.02)	>0.05	
DBP (mmHg)	1 (Reference)	1.0 (0.882~0.978)	<0.05	1.0 (0.976~1.03)	>0.05	1.0 (0.971~1.04)	>0.05	1.0 (0.946~1.00)	>0.05	
腹围 (cm)	1 (Reference)	1.1 (0.989~1.15)	>0.05	1.0 (0.935~1.00)	<0.05	1.0 (0.960~1.03)	>0.05	1.0 (0.952~1.02)	>0.05	
总胆固醇 (mmol/L)	1 (Reference)	1.3 (0.525~3.28)	>0.05	0.8 (0.500~-1.30)	>0.05	1.4 (0.853~2.26)	>0.05	1.2 (0.730~1.85)	>0.05	
低密度脂蛋白 (mmol/L)	1 (Reference)	0.7 (0.191~2.83)	>0.05	1.0 (0.613~1.84)	>0.05	0.9 (0.503~1.56)	>0.05	0.6 (0.325~1.02)	>0.05	
甘油三酯 (mmol/L)	1 (Reference)	0.3 (0.0681~1.01)	>0.05	1.0 (0.888~1.13)	>0.05	0.9 (0.713~1.06)	>0.05	0.9 (0.782~1.06)	>0.05	
肌酐 (μ mol/L)	1 (Reference)	0.9 (0.837~1.01)	>0.05	1.0 (1.01~1.07)	<0.05	1.0 (0.987~1.05)	>0.05	0.9 (0.907~0.952)	<0.05	
eGFR (ml/min)	1 (Reference)	0.9 (0.831~1.00)	<0.05	1.1 (1.03~1.09)	<0.05	1.0 (1.000~1.06)	>0.05	0.9 (0.893~0.952)	<0.05	

3 讨论

我国糖尿病患病率高,患者数量庞大,且呈不断增加态势,是全球糖尿病人数最多的国家。糖尿病在遗传、病理生理和临床特点方面存在异质性,不同降糖药物的治疗效果在不同个体之间存在较大差

异。目前,绝大多数的药物治疗方案仅基于传统分型,不能有效地阻止糖尿病病情进展及并发症发生,已然不能满足糖尿病的治疗需求。因此,寻求更好的指导治疗的方法,已经是迫在眉睫的事情。

现行的糖尿病分型多依据 1999 年世界卫生组织

织提出的4种类型^[4]:1型糖尿病、2型糖尿病、特殊类型糖尿病、妊娠期糖尿病。在临床上,成人所患的糖尿病以1型糖尿病及2型糖尿病多见,尤其是2型糖尿病占有患糖尿病人数的90%~95%。这种分型方法虽然在一定程度上考虑到了糖尿病患者的病因和病理生理特征,但对患者的临床诊治和预后评估意义有限。Ahlqvist等^[2]通过6个变量聚类分析的手段将糖尿病分为5种亚型,即SAID、SIDD、SIRD、MOD、MARD。其中SAID包含了传统的1型糖尿病和成人隐匿性自身免疫性糖尿病(latent autoimmune diabetes in adult, LADA),而其他4种类型则是传统2型糖尿病的亚型,实现了糖尿病分型的进一步细化。

本研究拟在我国新诊断糖尿病患者中验证糖尿病6个变量聚类分析法的可行性。831例糖尿病患者被分为5种亚型,这与瑞典队列中观察到的亚型分类一致,但是具有不同的临床特征。SIDD在我国糖尿病队列中的比例最高,明显高于瑞典队列,这可能是因为中国人群更容易出现胰岛素缺乏。针对中国糖尿病患者的另一项队列验证研究结果显示,SIDD占13.5%,比例远低于本研究的结果,这可能是样本量大小和人群入选方面存在差异导致的^[6]。研究发现,中国人群易患胰岛素缺乏或先天性胰岛素分泌不足,并且胰岛 β 细胞功能差和脆弱可能是东亚人群糖尿病发病率增加的原因之一^[7]。MOD和MARD人群占总糖尿病患者的比例高,这也与早先的研究结果一致^[2,6]。本研究未测量其他抗体,仅使用GADA来识别自身免疫性糖尿病患者,这可能导致SAID患者的比例较低。与北欧人群相比,我国糖尿病SIRD亚型人群的年龄更为年轻,BMI指数更低,这也与Zou等^[6]的研究结果相一致。此外,基因多态性可以部分解释种族之间的差异^[8],如KCNJ15变异率在亚洲人中较高,这可能与亚洲人群患糖尿病的风险更大有关^[9],但是对这一观点的全面阐述仍有待深入探索。总体来说,5种亚型糖尿病分类系统在不同人群及种族之间均保持相对稳定,具有普适性。

本研究结果显示,SIRD人群平均年龄在(53.0±15.0)岁,女患者居多,这可能与女性绝经后雌激素

对胰岛 β 细胞的保护作用减弱有关。有文献报道,绝经前女性的胰岛素抵抗的发生率低于同龄男性,然而,绝经后女性的胰岛素抵抗和2型糖尿病的发生率明显升高,与同龄男性类似,这表明雌激素可能具有保护作用^[10]。雌激素缺乏或雌激素信号转导受损与胰岛素抵抗和代谢稳态失调有关^[11]。雌激素还可以通过激活雌激素受体 α 介导PI3K-Akt信号通路来改善胰岛素敏感性,降低葡萄糖水平,抑制肝脏糖异生^[12]。由此可见雌激素在调节机体葡萄糖稳态和糖尿病的发生发展方面具有重要作用。

聚类分析分型方法可以预测糖尿病并发症的发生。SIRD患者患糖尿病肾病的风险更高,提示了胰岛素抵抗与肾脏疾病的关系。胰岛素抵抗与盐敏感性增加、肾小球高压、高滤过率和肾脏功能降低有关,这些都是糖尿病肾病的特征^[13-14]。尽管HbA1c水平较低,但是糖尿病肾病的发生率仍增加,表明降糖治疗不是预防这种并发症的最佳治疗方法。此外,SIRD患者BMI值相对较高,高血压和高血脂的发生率更高,更容易并发心血管事件。SIDD患者微血管病变风险高,发生糖尿病性视网膜疾病的风险更高,其中胰岛素缺乏或高血糖似乎是视网膜病变的重要诱因。SAID和SIDD患者在诊断时HbA1c水平较高,容易出现酮症酸中毒。

糖尿病是一种以高血糖为共同特征的疾病群,高血糖的成因具有高度的异质性。这种新分型方法根据不同的指标将糖尿病患者分为同质性更强的亚型,进一步明确异质性的根本原因,提供关于疾病机制的潜在信息,为优化糖尿病治疗方案、延缓并发症奠定基础。此外,这种聚类分析方法可以很容易地应用于现有的糖尿病人群,并且可以在基层医院进行推广和普及应用。在今后的研究中,还将考虑把生物标志物指标、基因型、遗传风险评分等多个变量纳入聚类分析模型,并进一步细化分层方案。相信随着这些致病因素的致病机制逐步明确,糖尿病的临床分型将向着病因学分型方向逐步完善,这将有利于早期识别糖尿病患者发生不同并发症的风险,并在早期进行预防性治疗,从而使糖尿病患者得到最大的临床获益,逐步实现精准诊疗的目标。

参考文献:

- [1] INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF diabetes atlas. 9th ed[M]. Brussels: International Diabetes Federation, 2019.
- [2] AHLQVIST E, STORM P, KÄRÄJÄMÄKI A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2018, 6(5): 361-369.
- [3] 涂珺, 许文华. 糖尿病临床分型及治疗药物的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(4): 557-564.
- [4] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[M]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [5] LEVY J C, MATTHEWS D R, HERMANS M P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program[J]. Diabetes Care, 1998, 21(12): 2191-2192.
- [6] ZOU X, ZHOU X, ZHU Z, et al. Novel subgroups of patients with adult-onset diabetes in chinese and us populations[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(1): 9-11.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [8] MA R C W. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. Diabetologia, 2018, 61(6): 1249-1260.
- [9] OKAMOTO K, IWASAKI N, NISHIMURA C, et al. Identification of KCNJ15 as a susceptibility gene in asian patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(1): 54-64.
- [10] GREENHILL C. Obesity: sex differences in insulin resistance[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2): 65.
- [11] 苏红, 包宇航, 郑仁东, 等. 女性性激素与糖代谢关系的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(21): 196-198.
- [12] YAN H, YANG W, ZHOU F, et al. Estrogen improves insulin sensitivity and suppresses gluconeogenesis via the transcription factor foxo1[J]. Diabetes, 2019, 68(2): 291-304.
- [13] 李佳颖, 钟智威, 蒋红双, 等. 糖尿病肾病治疗进展[J]. 右江医学, 2022, 50(7): 542-546.
- [14] 周蓓蓓, 杨帆. 糖尿病肾病损伤标志物的研究进展[J]. 华夏医学, 2019, 32(1): 162-165.

[收稿日期: 2022-07-21]

[责任编辑: 李中原 英文编辑: 阳雨君]