



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.001>

· 综述与讲座 ·

脂肪萎缩性糖尿病临床诊治进展

闵洁 曾天舒

[摘要] 脂肪萎缩性糖尿病是一组以全身或局部脂肪营养不良为特征的高度异质性糖尿病。可以作为脂肪营养不良综合征的表现之一,也可以表现为单基因糖尿病。该疾病常伴随严重胰岛素抵抗、高脂血症、代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)、多囊卵巢综合征(PCOS)及动脉粥样硬化等并可导致严重代谢心血管疾病,对其早期识别和综合干预是预防和延缓严重并发症的关键。

[关键词] 脂肪萎缩性糖尿病; 诊断; 治疗

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

脂肪萎缩性糖尿病是脂肪营养不良综合征的表现之一^[1]。既往认为,除 HIV 相关性脂肪营养不良外,脂肪营养不良综合征发病较为罕见,患病率约为3.07/100 万人^[2]。然而,近期一项队列研究结果显示该疾病的遗传患病率可能高达 1/7 000^[3]。这表明临床实践中脂肪萎缩性糖尿病比既往认知的更加常见,存在误诊或漏诊可能。脂肪萎缩单基因糖尿病是胰岛素作用缺陷性单基因糖尿病的一种^[4]。单基因糖尿病只占糖尿病的 1%~5%,其临床特征与 1 型或 2 型糖尿病存在重叠,误诊率高,而脂肪萎缩性糖尿病的诊断难度更大。本文重点讨论该类疾病。

一、发病机制

1. 脂肪萎缩及胰岛素抵抗

脂肪组织不但是储能仓库,而且是重要的内分泌器官,其通过分泌瘦素、脂联素等脂肪因子调控能量代谢及胰岛素敏感性等。脂肪营养不良综合征患者由于遗传或获得性病因使得脂肪细胞存在发育、分化 and (或)凋亡异常,导致全身或局部脂肪萎缩。因白色脂肪组织储脂能力下降,脂质外溢诱发脂毒性,并引起异位脂质沉积(包括肝脏、胰腺及肌肉等),瘦素水平降低导致食欲亢进及能量摄入过多,最终导致胰岛素抵抗及高血糖等代谢紊乱^[5]。胰岛素抵抗程度与脂肪萎缩程度正相关,故全身性脂肪萎缩致代谢紊乱比部

分萎缩时严重^[6]。

2. 基因突变与脂肪萎缩

现已发现多个调控脂肪细胞分化或凋亡的基因突变参与先天性全身性脂肪营养不良综合征(CGL)发生。目前报道了 4 种 CGL 亚型,分别由 AGPAT2(CGL1 型)、BSCL2(CGL2 型)、CAV1(CGL3 型)和 CAVIN1(CGL4 型)的基因缺陷引起,其中 CGL1 型和 2 型相对较常见。目前报道了 8 种家族性部分性脂肪营养不良(FPLD)亚型,部分分别由 LMNA(FPLD2 型)、PPARG(FPLD3 型)、PLIN1(FPLD4 型)、CIDEA(FPLD5 型)和 LIPE(FPLD6 型)的基因缺陷引起,其中 FPLD2 型相对较常见^[5]。

二、临床评估及诊断

脂肪萎缩性糖尿病的诊断须结合病史、脂肪分布特点和代谢特征综合判断,必要时须进行基因检测以明确诊断。

1. 临床特征的识别

任何合并全身或局部脂肪组织缺失的糖尿病都应怀疑脂肪萎缩性糖尿病可能。部分患者脂肪萎缩程度较轻或呈渐进性发展,糖尿病或成为脂肪营养不良的前哨特征^[7]。有以下特征的糖尿病患者应怀疑脂肪萎缩性糖尿病可能:(1)基本特征:合并全身或局部脂肪组织缺失;(2)发病年龄:6 月龄以前确诊糖尿病或 30 岁以前确诊糖尿病+胰岛自身抗体阴性^[8];(3)家族史:有糖尿病、胰岛素抵抗或急性胰腺炎[继发于高甘油三酯(TG)血症]家族史;(4)体格检查:静脉突出、肌肉肥大、显著黑棘皮表现(与肥胖不成比例)、多毛、痤疮、类库欣、肢端肥大及衰老外观;(5)实验室检查:严重胰岛素抵抗[空腹胰岛素高于 22 μU/ml 或口

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82270909);国家自然科学基金青年项目(82300895)

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院内分泌科 湖北省糖尿病与代谢疾病临床医学研究中心 湖北省代谢异常和血管衰老重点实验室 国家代谢性疾病临床医学研究中心湖北省分中心

通讯作者:曾天舒,E-mail:timzeng@hust.edu.cn

服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 负荷后胰岛素高于 $350 \mu\text{U}/\text{ml}$ 或胰岛素使用 $>200 \text{ U}/\text{d}$ ($2 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)]、显著高 TG 血症 (生活方式干预后 $\text{TG} > 5.65 \text{ mmol}/\text{L}$ 、合并发疹性黄瘤等)、转氨酶升高、蛋白尿、空腹瘦素水平降低 (脂肪萎缩明显时)^[8-9]。

从单基因糖尿病诊断角度,30 岁以前发生高血糖或诊断糖尿病的患者,有以下情况应怀疑有无糖尿病相关综合征或青少年的成人起病型糖尿病:(1) 临床诊断 1 型糖尿病,缺乏自身免疫证据、有明显遗传倾向且确诊 3 年后 C 肽水平可测得;(2) 临床诊断 2 型糖尿病,无显著肥胖且有非肥胖糖尿病家族史^[8]。从这个角度对糖尿病进行分型诊断,有利于提高临床医生对脂肪萎缩性糖尿病的诊断意识。

脂肪营养不良综合征患者合并高脂血症、高血压病、MAFLD、多囊卵巢综合征 (PCOS)、不孕症、肾脏疾病、心脏病风险增加,故糖尿病合并上述疾病时,亦应排查脂肪萎缩性糖尿病可能。

2. 相关检测

(1) 基本检测:应围绕糖尿病分型诊断、胰岛素抵抗和心血管代谢并发症等进行展开。包括空腹血糖、糖化血红蛋白、糖尿病相关抗体、空腹胰岛素、空腹 C 肽、OGTT、胰岛素释放试验、血脂、肝功能等。并发症评估方面还应完善肝脏彩超、瞬时弹性成像、尿白蛋白/肌酐比值 (ACR)、性激素及性腺影像学评估等。脂肪缺失严重患者可出现瘦素水平降低,但其不作为脂肪营养不良的诊断标准^[10]。

(2) 脂肪分布及其他特点评估:尤其注意评估四肢和臀部有无脂肪萎缩和 (或) 肌肉肥大,同时注意评估有无局部脂肪堆积。双能 X 线吸收法 (DEXA)、MRI 及 CT 扫描都可用于脂肪定量及分布的评估。部分类型脂肪营养不良特征如下:

CGL1 型为常染色体隐性遗传。临床特征为全身性脂肪缺乏,肌肉发达、肢端肥大样特征、脐突出、黑棘皮征 (腋窝、颈部、腹股沟、肘部和腹部)。眼眶、手掌、足底及关节机械支撑性脂肪可保留^[2]。CGL1 型患者出生起即可发生脂肪缺失和胰岛素抵抗,但常到儿童期或成年早期出现糖尿病等代谢异常时才确诊^[2]。

CGL2 型亦为常染色体隐性遗传,但比 CGL1 型脂肪缺失更加严重 (支撑性脂肪缺失),智力受损常见。由于胰岛素抵抗更重,CGL2 型糖尿病发病较早^[2]。

FPLD2 型为常染色体显性遗传,表现为儿童或青春期起出现四肢及臀部脂肪萎缩伴头颈部及腹部脂肪堆积,即类库欣外观。此外,可有小腿肌肉肥大及静脉突出^[2]。FPLD2 型 (尤其女性患者) 可较早出现胰岛素抵抗,导致糖尿病发生。

(3) 基因检测:基因检测对脂肪萎缩单基因糖尿病的诊断尤为重要,准确的基因诊断有助于预后判断及家系风险管理。目前,一代测序和二代测序技术 (NGS) 均可用于临床疑诊单基因糖尿病的患者。然而基因型和临床表型之间缺乏简单对应关系,故对临床及实验室评估后高度怀疑单基因糖尿病的患者进行基因检测更具价值^[8]。

3. 鉴别诊断

由于糖尿病发病年龄较早,脂肪萎缩单基因糖尿病应与 1 型糖尿病、早发 2 型糖尿病以及其他单基因糖尿病相鉴别。尤其是 FPLD 脂肪缺失不明显并伴部分脂肪堆积时,较易误诊为 2 型糖尿病。血糖控制不佳的其余类型糖尿病患者亦可出现消瘦和严重高 TG 血症,但高血糖控制后体重有所恢复且 TG 水平降低。此外,由于肢端肥大样外观,CGL 可能与肢端肥大症/巨人症混淆;而 FPLD 因四肢纤细伴腹部和头颈部脂肪堆积较易被误诊为库欣综合征。

脂肪萎缩性糖尿病还应与胰岛素受体缺陷、胰岛素信号传导缺陷导致的其他严重胰岛素抵抗综合征相鉴别,如 A 型胰岛素抵抗综合征、矮妖精貌综合征 (Donohue 综合征)、Rabson-Mendenhall 综合征和 SHORT 综合征等。

三、治疗

由于胰岛素抵抗及合并的心脏代谢并发症,脂肪萎缩性糖尿病的治疗常须要多学科协作 (如内分泌科、胃肠外科、整形外科等) 以减轻患者代谢异常或对身形的焦虑。本文主要介绍高血糖及胰岛素抵抗的生活方式干预及药物治疗。

1. 生活方式干预

生活方式干预是治疗脂肪萎缩性糖尿病的基石,应予以充分重视。

(1) 医学营养干预:大多数脂肪营养不良患者应遵循宏量营养素平衡膳食。适当限制能量摄入,每日供能占比为:碳水化合物 50% ~ 60%、脂肪 20% ~ 30%、蛋白质 20%^[10]。推荐摄入富含膳食纤维复合碳水化合物,糖尿病及糖尿病前期患者每日纤维膳食摄入 $\geq 35 \text{ g}$,如全谷物 (非精加工)、蔬菜、豆类、坚果和完整水果^[11]。膳食脂肪应以富含顺式单不饱和脂肪酸和长链 n-3 脂肪酸的植物为主 (如橄榄油、菜籽油、坚果、种子)^[10]。合并急性胰腺炎时应予极低脂肪饮食。蛋白质摄入应根据肾功能调整。此外,注意限制饮酒及吸烟以免加重肝脏及心血管并发症^[9]。

(2) 运动干预:若无禁忌,患者应进行适当运动。运动可能减少部分类型脂肪营养不良患者的局部脂肪

堆积(如 HIV 相关性)^[12]。合并心肌病的患者应避免剧烈运动;合并重度肝脾肿大或溶骨性病变的 CGL 患者应避免接触性运动^[9]。

2. 高血糖及胰岛素抵抗药物治疗

(1)二甲双胍:作为 2 型糖尿病的一线治疗药物,已被大量研究证实可改善多种原因导致的胰岛素抵抗。具体机制包括增加胰岛素受体酪氨酸激酶活性、增强糖原合成和葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 募集及活性。其还可促进游离脂肪酸的再酯化并抑制脂解,从而减轻脂毒性,间接增加胰岛素敏感性^[13]。此外,二甲双胍还具有心血管代谢益处^[14]。上述均为二甲双胍治疗脂肪萎缩性糖尿病提供了依据^[15]。

(2)噻唑烷二酮类药物(TZDs):可增加胰岛素敏感性,还可增加脂联素水平、减少肝脏糖异生;通过激活 PPAR γ 促进脂肪形成及脂质储存,故可能减轻脂肪萎缩缺陷。有研究发现 TZDs 可改善 FPLD 患者胰岛素抵抗、MAFLD 及 PCOS 等^[5,9]。因靶向作用于 PPAR γ , TZDs 可使携带某些 PPAR γ 突变类型的 FPLD3 型患者获益^[16]。此外,由于吡格列酮兼具 PPAR α 激动剂活性,故有利于降低 TG 水平^[17]。然而,同样由于其促进脂肪形成作用,有报道称 TZDs 可能加剧 FPLD(如 FPLD2 型)患者部分脂肪堆积,故其对脂肪营养不良患者益处短暂^[5]。临床使用时应注意脂肪分布的再评估。TZDs 用于 CGL 的证据较少^[5]。

(3)胰高血糖素样肽-1 受体激动剂(GLP-1RA):近年来 GLP-1RA 由于其强效降糖和心肾保护作用备受关注,已有少量研究用于脂肪营养不良的治疗(如 FPLD2 型和 3 型等),但证据尚不充分^[5,9,18]。值得注意的是,由于 GLP-1RA 有潜在胰腺炎不良反应,尤其存在严重高 TG 血症时,故有胰腺炎病史或重度高脂血症患者应避免使用。

(4)二肽基肽酶 IV 抑制剂(DPP-4i):其可抑制内源性 GLP-1 的降解。在脂肪和肝脏,DPP-4i 通过与整合膜蛋白 caveolin-1 相互作用,干扰下游 AKT 信号激活,从而改善局部炎症及胰岛素敏感性^[13]。与 GLP-1RA 相似,DPP-4i 也已被少量应用于脂肪营养不良的治疗(如 FPLD2 型等),其同样可增加胰腺炎风险^[5]。

(5)钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(SGLT2i):其抑制肾葡萄糖重吸收,同时可改善大脑、肝脏等胰岛素敏感性^[13,19]。由于其带来的心肾获益,已被少量研究用于脂肪营养不良及其并发症的治疗^[20]。

(6)胰岛素:脂肪萎缩性糖尿病患者由于严重胰岛素抵抗,胰岛素治疗时剂量常常很大。选择高浓缩胰岛素(如 U-500 等)可解决常规胰岛素注射体积过大的问题,必要时可与增敏剂联用^[9]。值得注意的

是,在脂肪萎缩或脂肪肥大部位注射胰岛素均会影响其生物吸收^[21]。此外,胰岛素本身也可诱发注射部位脂肪萎缩。

3. 其他治疗

脂肪营养不良综合征的其他基础治疗还包括瘦素替代治疗、调脂、降压、护肝等,必要时还可进行代谢手术治疗、美容治疗和单基因胰岛素抵抗的精准治疗。

四、总结

由于脂肪营养不良及其并发的代谢异常,脂肪萎缩性糖尿病患者发生心脏病、肝脏疾病、肾衰竭、急性胰腺炎和败血症的死亡风险增高^[9]。对于那些起病年龄早、出现与肥胖和糖尿病程度不相称的严重胰岛素抵抗、高 TG 血症、脂肪肝的患者尤其应警惕是否存在脂肪萎缩可能。早期识别和诊断脂肪萎缩性糖尿病这类罕见病是预防和延缓患者出现严重并发症的关键。

参 考 文 献

- [1] Lawson MA. Lipodystrophic diabetes: a case report with a brief review of the literature[J]. J Adolesc Health, 2009, 44(1): 94-95.
- [2] Araujo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(1): 61-73.
- [3] Gonzaga-Jauregui C, Ge W, Staples J, et al. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort[J]. Diabetes, 2020, 69(2): 249-258.
- [4] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 国家代谢性疾病临床医学研究中心(长沙). 糖尿病分型诊断中国专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(2): 120-139.
- [5] Lim K, Haider A, Adams C, et al. Lipodystrophy: a paradigm for understanding the consequences of “overloading” adipose tissue[J]. Physiol Rev, 2021, 101(3): 907-993.
- [6] Mann JP, Savage DB. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome[J]. J Clin Invest, 2019, 129(10): 4009-4021.
- [7] Bonnefond A, Semple RK. Achievements, prospects and challenges in precision care for monogenic insulin-deficient and insulin-resistant diabetes[J]. Diabetologia, 2022, 65(11): 1782-1795.
- [8] Zhang H, Colclough K, Gloy AL, et al. Monogenic diabetes: a gateway to precision medicine in diabetes[J]. J Clin Invest, 2021, 131(3): e142244.
- [9] Fourman LT, Grinspoon SK. Approach to the Patient With Lipodystrophy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(6): 1714-1726.
- [10] Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(12): 4500-4511.
- [11] Diabetes and Nutrition Study Group (DNSG) of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Evidence-based European recommendations for the dietary management of diabetes[J]. Diabetologia, 2023, 66(6): 965-985.
- [12] Roubenoff R, Schmitz H, Bairos L, et al. Reduction of abdominal obesity in lipodystrophy associated with human immunodeficiency virus infection by means of diet and exercise: case report and proof of principle[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(3): 390-393.
- [13] Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 216.
- [14] Zheng J, Xu M, Yang Q, et al. Efficacy of metformin targets on cardiometabolic health in the general population and non-diabetic individuals: a Mendelian randomization study[J]. EBioMedicine, 2023, 96: 104803.
- [15] Chirico V, Ferrau V, Lodo I, et al. LMNA gene mutation as a model of cardiometabolic dysfunction: from genetic analysis to treatment response[J]. Diabetes Metab, 2014, 40(3): 224-228.
- [16] Agostini M, Schoenmakers E, Beig J, et al. A Pharmacogenetic Approach to the Treatment of Patients With PPAR γ Mutations[J]. Diabetes, 2018, 67(6): 1086-1092.
- [17] Szapary PO, Bloedon LT, Samaha FF, et al. Effects of pioglitazone on lipoproteins, inflammatory markers, and adipokines in nondiabetic patients with metabolic syndrome[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(1): 182-188.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.11.002

· 综述与讲座 ·

解析遗传性代谢性骨病诊治进展

孙磊 李梅

[摘要] 遗传性代谢性骨病是一大类引起骨骼发育、生长障碍或骨重建失衡的复杂多样的疾病,疾病认知度十分不足,诊断率和治疗率低。近年来,疾病的分子机制不断被揭示,疾病逐渐进入基于分子诊断的精准分型和治疗时代。本文解析常见遗传性代谢性骨病的表型特点、分子诊断及治疗进展,旨在提高对这一类罕见骨骼疾病的认识。

[关键词] 遗传性代谢性骨病; 分子诊断; 精准治疗

[中图分类号] R681

[文献标识码] A

骨骼不仅具有支撑身体的重要作用,还完成运动、贮备矿盐、造血、保护内脏器官、调节能量代谢等重要功能^[1]。骨组织主要由骨基质和多种细胞构成,前者主要为钙、磷、镁等矿物质和 I 型胶原等蛋白质,后者包括成骨细胞、破骨细胞、衬细胞和骨细胞等。骨骼不停进行着时空耦联的骨吸收和骨形成的动态过程,即骨重建过程,以修复和更新骨骼;骨重建过程和骨骼细胞的活性受遗传、环境、衰老、内分泌激素和力学因素的复杂调控^[2]。

遗传性骨病是一大类引起骨骼发育、生长异常或骨重建失衡的复杂多样疾病^[3]。早在上世纪 60 年代,遗传性骨病被认为是一组具有临床和遗传异质性的疾病,当时称为“骨骼内在疾病”。直至上世纪 70 年代,McKusick 及 Scott 教授联合放射学、临床遗传学和儿科专家,对遗传性骨骼疾病、相关综合征进行了命名与分类。遗传性骨病种类繁多,目前采用二代测序技术,已发现有 400 多种基因突变导致的 400 多种遗传性骨

病^[4]。其中,遗传性代谢性骨病主要包括骨骼矿化不足性疾病、骨基质蛋白代谢异常性疾病、骨转换异常性疾病及骨质硬化性疾病几大类,包括低血磷性佝偻病(HR)、维生素 D 依赖性佝偻病(VDDR)、成骨不全症(OI)、Paget's 骨病、骨硬化症(OPT)等多种^[5]。本文旨在解析常见遗传性代谢性骨病的危害、临床和分子诊断要点、疾病治疗进展,以提高临床医生对遗传性代谢性骨病诊治的认识。

一、遗传性代谢性骨病的危害

遗传性骨病多从小发病,可累及全身或局部骨骼,导致骨骼发育异常、生长障碍、骨质疏松、骨骼畸形、骨质硬化等多种异常表现,可伴有或不伴有多种骨骼外表现。疾病可引发骨骼疼痛、轻微外力下骨折、进行性骨骼畸形、身材矮小,具有较高的致畸性和致死性^[5]。

绝大多数遗传性代谢性骨病患病率低,属于罕见疾病,临床医生和患者对疾病认知度非常低,导致疾病常常被误诊或延迟诊断,多数疾病被误认为难以治疗,导致疾病治疗迟滞、病情进行性加重,引发一系列不良后果,严重影响患者的生活质量。不仅如此,由于相当多的遗传性代谢性骨病为常染色体或 X 染色体显性遗传,疾病易遗传至下一代,呈现家族性聚集,威胁人群健康。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2501704);国家自然科学基金面上项目(82070908);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-C&T-B-007,2021-I2M-I-051)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室

通讯作者:李梅,E-mail:lmeilzh@sina.com

[18] Lambadiari V, Kountouri A, Maratou E, et al. Case Report: Metreleptin Treatment in a Patient With a Novel Mutation for Familial Partial Lipodystrophy Type 3, Presenting With Uncontrolled Diabetes and Insulin Resistance[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:684182.

[19] Kullmann S, Hummel J, Wagner R, et al. Empagliflozin Improves Insulin Sensitivity of the Hypothalamus in Humans With Prediabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial[J]. Diabetes Care, 2022, 45(2):398-406.

[20] Biancalana E, Ceccarini G, Magno S, et al. Canagliflozin on top of dual renin-angiotensin system blockade in a woman with partial acquired lipodys-

trophy, type 2 diabetes and severely proteinuric chronic kidney disease: a case report[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14:1172468.

[21] Famulla S, Hovelmann U, Fischer A, et al. Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control[J]. Diabetes Care, 2016, 39(9):1486-1492.

(收稿日期:2023-10-10)

(本文编辑:高婷)