

## 不同亚型1型糖尿病患者大血管病变临床特征及危险因素分析

王丽婷<sup>1,2#</sup>, 许岭翎<sup>1#</sup>, 李伟<sup>1</sup>, 平凡<sup>1</sup>, 张化冰<sup>1</sup>, 马亚红<sup>3\*</sup>, 李玉秀<sup>1\*</sup>

1. 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, 北京 100730;
2. 兰州大学第一医院内分泌科, 甘肃兰州 730000; 3. 北京市普仁医院内分泌科, 北京 100062

**摘要:**目的 探讨不同亚型1型糖尿病(T1DM)患者临床特征以及发生大血管病变的风险。方法 回顾性分析2002年3月至2021年7月在北京普仁医院内分泌科就诊的79例T1DM患者的临床资料。其中特发性21例,自身免疫性58例。排除数据缺失者14例,再将其中65例患者分为T1DM大血管病变组(13例)及无大血管病变组(52例)。结果 1)与自身免疫性T1DM患者相比,特发性患者病程长,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)高,体质指数(BMI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹C肽(FC-P)低。2)与无大血管病变组相比,大血管病变组年龄高,特发性T1DM比例大,肾小球滤过率(eGFR)水平、起病时酮症酸中毒(DKA)发生率更低。3)相关分析显示,大血管病变与年龄、病程呈正相关( $r$ 值分别为0.432、0.245,  $P$ 值均 $<0.05$ ),与eGFR、胰岛自身抗体阳性、起病时DKA发生率呈负相关( $r$ 值分别为-0.392、-0.268、-0.313,  $P$ 值均 $<0.05$ )。4)多因素回归分析显示,校正年龄、病程、BMI、eGFR、HDL-c、起病时DKA发生率等混杂因素后,自身抗体阴性是发生大血管病变的危险因素( $OR=0.03$ , 95%  $CI: 0.001-0.858$ ,  $P<0.05$ )。结论 特发性T1DM患者发生大血管病变的风险较自身免疫性T1DM增加。

**关键词:** 1型糖尿病;大血管病变;特发性;自身免疫性;胰岛自身抗体

中图分类号: R587.1 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.08.1284

## Clinical characteristics and risk factors of macrovascular diseases in patients with different subtypes of type 1 diabetes mellitus

WANG Liting<sup>1,2#</sup>, XU Lingling<sup>1#</sup>, LI Wei<sup>1</sup>, PING Fan<sup>1</sup>, ZHANG Huabing<sup>1</sup>, MA Yahong<sup>3\*</sup>, LI Yuxiu<sup>1\*</sup>

1. Department of Endocrinology, Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730; 2. Department of Endocrinology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000;
3. Department of Endocrinology, Beijing Puren Hospital, Beijing 100062, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical characteristics of different subtypes of type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients and to analyze the risk of macrovascular diseases in different subtypes of T1DM patients. **Methods** The clinical data among 79 T1DM patients who treated in the Endocrinology Department of Beijing Puren Hospital from March 2002 to July 2021 were retrospectively analyzed. There were 21 patients with idiopathic T1DM and 58 patients with autoimmune T1DM. Excluding 14 patients because of data missing, 65 patients were divided into macrovascular disease group ( $n=13$ ) and non-macrovascular disease group ( $n=52$ ). **Results** 1) Patients with idiopathic T1DM manifested a longer diabetic course, a higher high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) level, a lower body mass index (BMI), hemoglobin A1c (HbA1c) and fasting C peptide (FC-P) level. 2) Compared with the

收稿日期: 2022-11-18 修回日期: 2023-02-22

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-12M-C&T-B-003)

\*通信作者 (corresponding author): liyuxiu@medmail.com; isabella300@126.com

#对本文有相同贡献

group non-macrovascular disease, the macrovascular disease group was elder with higher prevalence of idiopathic T1DM and lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) level and incidence of diabetic ketoacidosis (DKA) at the beginning of disease. 3) Macrovascular lesions were positively correlated with age ( $r = 0.432$ ) and diabetic course ( $r = 0.245$ ) ( $P < 0.05$ ), were negatively correlated with eGFR ( $r = -0.392$ ), positive islet autoantibody ( $r = -0.268$ ) and DKA incidence at the beginning of disease ( $r = -0.313$ ) ( $P < 0.05$ ). 4) Multivariate regression analysis showed that negative auto-antibody finding was a risk factor for macrovascular disease ( $OR = 0.03$ , 95%  $CI: 0.001-0.858$ ,  $P < 0.05$ ) after age, diabetic course, BMI, eGFR, HDL-c and incidence of DKA at onset were adjusted. **Conclusions** Patients with idiopathic T1DM show a higher risk of macrovascular disease risk than those with autoimmune T1DM.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus; macrovascular diseases; idiopathic; autoimmunity; islet autoantibody

1 型糖尿病 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) 是一种由自身免疫性炎症介导的胰岛 B 细胞毁损, 胰岛素分泌缺乏所致的糖尿病, 长期高血糖易导致微血管和大血管并发症。长病程 T1DM 的防治成为近年来的研究热点之一。对 T1DM 患者随访 30 年, 发现心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVD) 和主要不良心血管事件的发病率随病程延长增加<sup>[1]</sup>。CVD 是长病程 T1DM 患者死亡的主要原因。糖尿病控制和并发症试验 (The Diabetes Control and Complications Trial, DCCT)、糖尿病干预和并发症流行病学研究 (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, EDIC) 研究显示, T1DM 患者 CVD 死亡率为 22.4%<sup>[2]</sup>, 高于癌、糖尿病急性并发症、糖化血红蛋白升高及蛋白尿发生等其他危险因素。Joslin 糖尿病中心长病程 T1DM 人群死因分析中, 死亡率最高的亦为 CVD (55.0%)<sup>[3]</sup>。T1DM 与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的临床表现不同, 因而 CVD 危险因素也可能不同, 但这方面的研究相对较少, 另外针对 T1DM 不同亚型的大血管病变相关研究目前尚未见到报道。大血管病变先于心血管临床事件出现, 动脉内中膜厚度增加反映全身动脉粥样硬化性疾病形成和进展, 通过超声无创检查技术可以发现早期大血管病变, 因此本研究旨在分析 T1DM 不同亚型大血管病变的临床特征, 了解 T1DM 大血管病变的危险因素, 为 T1DM 不同亚型患者临床早期防治 CVD 提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

收集北京普仁医院内分泌科 2002 年 3 月至

2021 年 7 月间首诊的 T1DM 患者作为研究对象, 共纳入 79 例, 所有患者均签署知情同意书, 诊断均符合 2022 年糖尿病分型诊断中国专家共识<sup>[4]</sup>。本研究已通过北京协和医院医学伦理委员会批准 (JS-3295)。

### 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料及实验室检查: 1) 通过病史询问和查阅病历方式收集一般资料, 包括: 患者年龄、性别、收缩压、舒张压、心率、起病时酮症酸中毒 (diabetic ketoacidosis, DKA) 发生情况等; 收集访视时患者身高、体质量并计算体质量指数 (body mass index, BMI), 计算公式:  $BMI = \text{体质量 (kg)} / \text{身高 (m)}^2$ 。2) 实验室检查: 检测糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、空腹血糖 (fasting blood-glucose, FBG)、空腹 C 肽 (fasting C peptide, FC-P)、谷氨酸脱羧酶抗体 (glutamic acid decarboxylase antibodies, GAD-Ab)、胰岛细胞抗体 (islet cell antibodies, ICA)、谷氨酸转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、尿酸 (serum uric acid, SUA)、血肌酐 (serum creatinine, Scr) 等生化指标, 采用颈部及下肢血管超声筛查患者糖尿病大血管并发症。

采用葡萄糖氧化酶法检测 FBG; 高压液相离子交换层析法, BIO-RAD 检测仪测定 HbA1c; 化学发光法检测 FC-P; 放射配体法检测 GAD-Ab 和 ICA; 酶法, 全自动生化分析仪检测 TG、TC、HDL-c、LDL-c。

通过慢性肾脏病流行病学协作组公式(CKD-EPI),应用Scr值估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),计算公式:  $eGFR = a \times (Scr/b)^c \times (0.993)^{\text{年龄}}$ 。

1.2.2 诊断标准及定义:1)T1DM 及其亚型诊断参照《2022 年糖尿病分型诊断中国专家共识》<sup>[4]</sup>。

2)自身抗体阳性定义为:受访时 GAD-Ab、ICA 中至少存在 1 个阳性抗体,自身抗体阴性定义为:受访时 GAD-Ab、ICA 均阴性。3)糖尿病大血管病变的诊断:依据 2014 年 2 型糖尿病早期大血管病变无创性检查的专家共识<sup>[5]</sup>,通过 B 超检测动脉的管壁内中膜(intima-media thickness, IMT)厚度与斑块形成情况评价。根据 2007 年欧洲高血压治疗指南<sup>[6]</sup>,将颈动脉 IMT>0.9 mm 确定为内中膜增厚;动脉硬化斑块的判定标准:局部 IMT  $\geq 1.3$  mm,或血管纵行扫描及横断面扫描时,存在突入管腔的回声结构或突入管腔的血流异常缺损。

1.2.3 分组:按共识中分型标准将 79 例患者分为特发性 T1DM( $n=21$ )和自身免疫性 T1DM( $n=58$ ),比较两种亚型的临床特征。排除 14 例大血管彩超数据缺失患者,最终将 65 例患者根据是否存在糖尿病大血管病变,分为 T1DM 大血管病变组及无大血管病变组。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS24.0 软件进行统计学分析。Shapiro-wilk 检验计量资料是否符合正态分布,符合正态分布的资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;偏态分布资料以中位数和四分位数 [ $M(Q_1, Q_3)$ ] 表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料以例数(百分数)表示,两组间差异比较采用  $\chi^2$  检验、Fisher 检验。采用 Spearman 相关分析法分析大血管病变与胰岛自身抗体阳性率及其

他临床指标的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析法分析 T1DM 患者发生大血管病变的危险因素,评估不同 T1DM 亚型与大血管病变的关系。均为双侧检验。

## 2 结果

### 2.1 不同 T1DM 亚型患者临床特征及实验室检查比较

79 例 T1DM 患者中,男性 47 例(59.5%),女性 32 例(40.5%),受访时中位年龄 57(45,63)岁,中位病程 10.00(1.00,18.00)年,平均体质指数(body mass index, BMI) ( $23.03\pm 3.78$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ 。

与特发性 T1DM 患者相比,自身免疫性 T1DM 患者有更高的 BMI、HbA1c、FC-P 水平、更低 HDL-c 水平和更短的病程(全部  $P<0.05$ )。两组间年龄、血压、SCr、eGFR、SUA、ALT、TC、TG、LDL-c、FBG 无差异(表 1)。

### 2.2 T1DM 各亚型与大血管病变的关系

剔除大血管彩超数据不完整病例,将 65 例 T1DM 患者纳入研究,男性 38 例(58.5%),女性 27 例(41.5%),中位年龄 57(50,63)岁,中位病程 10(1.00,18.00)年。根据上述诊断标准及定义分为无大血管病变组(13 例)和大血管病变组(52 例)。

2.2.1 T1DM 患者大血管病变组与无大血管病变组一般临床特征比较:与无大血管病变组相比,大血管病变组患者年龄更高( $P<0.01$ ),而 eGFR 水平、起病时 DKA 发生率更低( $P<0.05$ )。两组间性别、病程、BMI、SCr、SUA、ALT、TC、TG、LDL-c、HDL-c、FC-P、HbA1c、FBG 均无差异。

分层分析发现,年龄小于 57 岁的 T1DM 患者中,大血管病变组中自身免疫性 T1DM 比例低于无大血管病变组( $P<0.05$ )(表 2)。

表 1 T1DM 不同亚型患者一般临床特征比较

Table 1 Comparison of general clinical features in patients with different subtypes of T1DM

characteristics	idiopathic T1DM group( $n=21$ )	autoimmune T1DM group( $n=58$ )	$t/z/\chi^2$ 值	$P$ 值
BMI/ $(\text{kg}/\text{m}^2)$ ( $\bar{x}\pm s$ )	21.48 $\pm$ 3.17	23.60 $\pm$ 3.85	-2.26	0.027*
duration of diabetes/year [ $M(Q_1, Q_3)$ ]	14.00(5.25,24.50)	8.00(1.00,18.25)	-2.03	0.042*
HDL-C/ $(\text{mmol}/\text{L})$ [ $M(Q_1, Q_3)$ ]	1.64(1.47,2.07)	1.37(1.08,1.56)	-2.20	0.028*
FC-P/ $(\text{ng}/\text{mL})$ [ $M(Q_1, Q_3)$ ]	0.05(0.01,0.24)	0.35(0.08,0.78)	-2.63	0.008*
HbA1c/ $\%$ [ $M(Q_1, Q_3)$ ]	8.95(7.73,10.13)	10.20(8.45,12.38)	-3.30	0.001*

BMI, body mass index; HDL-c, high density lipoprotein cholesterol; FC-P, fasting C peptide; HbA1c, hemoglobin A1c; \* $P<0.05$  compared with idiopathic T1DM group.

表 2 T1DM 大血管病变组与无大血管病变组一般临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics between non-macrovascular disease group and macrovascular disease group of T1DM

characteristics	non-macrovascular disease group ( $n=13$ )	macrovascular disease group ( $n=52$ )	$t/z/\chi^2$	$P$
age/year [ $M(Q_1, Q_3)$ ]	36.00(25.00, 52.00)	59.00(52.00, 64.00)	-3.46	0.001*
autoimmune T1DM				
age<57 years ( $n, \%$ )	10(90.9)	14(56.0)	4.19	0.041*
eGFR [ $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{m}^2)$ ] ( $\bar{x} \pm s$ )	116.61 $\pm$ 14.32	98.11 $\pm$ 21.58	2.92	0.005*
incidence of DKA at beginning of disease ( $n, \%$ )	8(61.5)	13(25.0)	6.35	0.012*

eGFR, estimated glomerular filtration rate; DKA, diabetic ketoacidosis; \* $P < 0.05$  compared with non-macrovascular disease group.

2.2.2 大血管病变与临床指标的相关性分析:大血管病变与年龄( $r=0.432, P < 0.01$ )、病程( $r=0.245, P < 0.05$ )呈正相关,与 eGFR( $r=-0.392, P < 0.01$ )、起病时 DKA 发生率( $r=-0.313, P < 0.05$ )呈负相关。进一步校正年龄和 BMI 后,大血管病变与胰岛自身抗体阳性呈负相关( $r=-0.268, P < 0.05$ )(表 3)。

表 3 T1DM 大血管病变与胰岛自身抗体、实验室检查的相关性分析结果

Table 3 Correlation analysis of macrovascular disease with islet autoantibody and laboratory tests in T1DM

variable	$r$ value	$P$ value
age	0.432	0.000*
BMI	0.074	0.559
duration of diabetes	0.245	0.049*
islet autoantibody <sup>#</sup>	-0.268	0.034*
eGFR	-0.392	0.001*
TC	0.002	0.987
TG	-0.024	0.852
LDL-c	-0.118	0.350
HDL-c	0.005	0.559
FC-P	0.173	0.167
HbA1c	-0.085	0.500
incidence of DKA at beginning of disease	-0.313	0.011*

BMI, body mass index; HbA1c, hemoglobin A1c; FC-P, fasting C peptide; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TC, total cholesterol; TG, triglycerides; LDL-c, low density lipoprotein cholesterol; HDL-c, high density lipoprotein cholesterol; DKA, diabetic ketoacidosis; \* $P < 0.05$ ; <sup>#</sup>after adjusting for age and BMI, positive autoantibody was defined as the presence of at least one positive antibody in GAD-Ab and ICA during the interview.

2.2.3 大血管病变危险因素的回归性分析:以大血管病变为因变量, T1DM 自身抗体是否阳性为自变量进行 Logistic 回归分析,在校正年龄、病程、BMI、

eGFR、起病时 DKA 发生率、HDL-c 等混杂因素后,自身抗体阴性是发生大血管病变的危险因素( $OR$  值 0.03, 95%  $CI$  为 0.001-0.858,  $P < 0.05$ ),提示特发性 T1DM 发生大血管病变的风险较自身免疫性 T1DM 增加(表 4)。

表 4 T1DM 不同亚型对大血管病变影响的 Logistic 回归分析结果

Table 4 Logistic regression analysis for the influence of different subtypes on macrovascular disease

model	$B$ value	Wald $\chi^2$ value	$OR(95\% CI)$	$P$ value
1	-1.67	2.39	0.19(0.022, 1.567)	0.122
2	-2.84	3.90	0.06(0.003, 0.977)	0.048
3	-3.57	4.20	0.03(0.001, 0.858)	0.041

Model 1, the independent variable was whether the islet autoantibody was positive (negative antibody was defined as 0, and positive antibody was defined as 1); model 2, adjusted for age, duration of diabetes, incidence of DKA at beginning of disease, BMI, HDL-c; model 3, adjusted for age, duration of disease, incidence of DKA at beginning of disease, BMI, HDL-c, eGFR.

### 3 讨论

本研究探讨了 T1DM 不同亚型与发生大血管病变的关系,发现特发性 T1DM 发生大血管病变的风险却较自身免疫性 T1DM 明显增加。

纪立农等关于中国长病程 T1DM 患者临床特征方面研究结果也同样发现,与自身免疫性 T1DM 相比,特发性 T1DM 患者受访时 BMI 更低, HDL-c 偏高,与本研究结果类似<sup>[7]</sup>。以往 T1DM 的主要死因为糖尿病肾病引发的尿毒症,近年来研究发现,长病程 T1DM 死亡的主要原因与 T2DM 类似,亦是 CVD<sup>[2-3, 8]</sup>。DCCT/EDIC 研究显示,年龄和 HbA1c 是 T1DM 患者 CVD 发生的重要危险因素,而性别及

肥胖/BMI并不在列<sup>[9]</sup>。本研究也显示大血管病变患者年龄更高,提示年龄可能是大血管病变的重要危险因素;而特发性 T1DM BMI 更低,但大血管病变发生率却高于自身免疫性 T1DM,也证实了 BMI 可能不是 T1DM 发生大血管病变的重要危险因素。近期,DCCT/EDIC 关于 T1DM 患者冠状动脉疾病相关基因与 CVD 的相关性研究发现,冠状动脉疾病多基因风险评分及单核苷酸多态性与 T1DM 患者 CVD 风险密切相关,甚至超过年龄、血脂、血压等既定危险因素对 CVD 的影响<sup>[10]</sup>。

一项随访 10 年的研究结果也同样证实特发性 T1DM 患者大血管病变的发生率高于自身免疫性 T1DM<sup>[11]</sup>。DCCT/EDIC 另一项研究提示 T1DM 患者的自身免疫机制在 CVD 的发展中可能通过炎症反应途径发挥作用<sup>[12]</sup>。T1DM 作为一种自身免疫介导的

疾病,T1DM 不同亚型遗传因素以及自身免疫性炎症反应途径不同,可能导致 CVD 发生风险不同,未来需要进行更大规模 T1DM 人群前瞻性研究证实。

然而,本研究尚存在不足。首先,为单中心横断面研究,无糖尿病自身抗体随访数据,仅通过一次自身抗体检测结果定义阳性及阴性不够准确;其次,缺乏吸烟状况、C 反应蛋白及其他炎症反应指标等相关数据对大血管病变影响的分析。

综上,本研究通过单中心横断面调查,发现特发性 T1DM 发生大血管病变的风险高于自身免疫性 T1DM 患者,提示临床上有必要对长病程、自身抗体阴性的特发性 T1DM 患者,尽早开始 CVD 的筛查与预防。未来应进一步开展不同 T1DM 亚型大血管病变的前瞻性临床研究,以期为 T1DM 的大血管病变的防治提供更多早期筛查和精准防治的依据。

## 参考文献:

- [1] Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study 30-year follow-up[J]. *Diabetes Care*, 2016,39: 686-693.
- [2] Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality[J]. *JAMA*, 2015,313:45-53.
- [3] Tinsley LJ, Kupelian V, D'Eon SA, et al. Association of glycemic control with reduced risk for large-vessel disease after more than 50 years of type 1 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017,102:3704-3711.
- [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]. *中国医师杂志*, 2022,24:161-178.
- [5] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 2 型糖尿病早期大血管病变无创性检查的专家共识[J]. *中国循环杂志*, 2014,29:167-171.
- [6] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC)[J]. *J Hypertens*, 2007,25:1105-1187.
- [7] Liu W, Han X, Wang Y, et al. Characteristics and ongoing autoimmunity of patients with long-standing type 1 diabetes living in China [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41: e97-e98.
- [8] Secrest AM, Becker DJ, Kelsey SF, et al. All-cause mortality trends in a large population-based cohort with long-standing childhood-onset type 1 diabetes: the Allegheny County type 1 diabetes registry[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33:2573-2579.
- [9] Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Risk factors for cardiovascular disease in type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2016, 65: 1370-1379.
- [10] Bebu I, Keshavarzi S, Gao X, et al. Genetic risk factors for CVD in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study[J]. *Diabetes Care*, 2021,44:1309-1316.
- [11] Catarino D, Silva D, Guiomar J, et al. Non-immune-mediated versus immune-mediated type 1 diabetes: diagnosis and long-term differences-retrospective analysis [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12: 56. doi: 10.1186/s13098-020-00563-x.
- [12] Sousa GR, Pober D, Galderisi A, et al. Glycemic control, cardiac autoimmunity, and long-term risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 2019,139:730-743.