

· 现场调查 ·

2 型糖尿病家系代谢综合征患病情况调查

马晓静 贾伟平 胡承 周健 陆惠娟 张蓉 王从容 吴松华 项坤三

【摘要】 目的 分析 2 型糖尿病家系代谢综合征(MS)及各组分的患病情况。方法 对 715 个 2 型糖尿病家系中有完整血压、血脂及血糖资料的 4468 个成员(包括配偶),由专门小组调查并采血样(未明确糖尿病者做口服葡萄糖耐量试验)后分析 MS 及各组分的患病率。MS 的诊断根据 2004 年中华医学会糖尿病学分会(CDS)建议的工作定义。结果 (1)该家系成员 MS 患病率为 23.86%,其中二级亲、配偶、一级亲、先证者患病率呈现逐渐升高的趋势;(2)一级亲、二级亲和配偶中分别有 80.10%、59.76%、70.30% 个体至少有 1 种代谢异常;(3)无代谢异常、有 1~2 种代谢异常及 MS 的构成比在一级亲中分别为 19.90%、55.02% 和 25.08%,在二级亲中为 40.24%、50.82% 和 8.94%,在配偶中为 29.70%、53.31% 和 16.99%;(4)一级亲 40 岁以下者代谢异常以血脂异常最常见,40 岁以上则以高血糖为最常见;(5)一级亲中 60 岁以下各组 MS 患病率呈男高女低趋势,60 岁以上则女性高于男性。**结论** MS 的发病有明显的家族聚集倾向,家系成员尤其一级亲是 MS 的高危人群,应对该人群进行早期识别和重点预防。

【关键词】 代谢综合征;糖尿病,2 型;患病率;家系

Study on the status of metabolic syndrome in familial type 2 diabetes pedigrees MA Xiao-jing, JIA Wei-ping, HU Cheng, ZHOU Jian, LU Hui-juan, ZHANG Rong, WANG Cong-rong, WU Song-hua, XIANG Kun-san. Shanghai Clinical Center for Diabetes, Shanghai Diabetes Institute, Department of Endocrinology and Metabolism of Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Corresponding author: JIA Wei-ping, Email: wpjia@yahoo.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the prevalence of metabolic syndrome (MS) and its components in type 2 diabetes mellitus pedigrees. **Methods** A total number of 4468 subjects (including spouses) from 715 type 2 diabetic pedigrees were selected in this study. Complete laboratory data including blood pressure, lipid profile and plasma glucose, were collected. All subjects who were not defined as diabetic were valued by oral glucose tolerance test. MS was diagnosed according to the definition proposed by the China Diabetes Society (CDS) in 2004. **Results** (1) The prevalence of MS was 23.86% in diabetic pedigrees, and subsequently increased in second-degree relatives, spouses, first-degree relatives and probands. (2) The prevalence rates of 'at least' 1 metabolic abnormality in first-degree relatives, second-degree relatives and spouses were 80.10%, 59.76% and 70.30%, respectively. (3) Ratios on non-metabolic abnormality, 1-2 metabolic abnormality and MS were 19.90%, 55.02% and 25.08% in first-degree relatives, 40.24%, 50.82% and 8.94% in second-degree relatives, 29.70%, 53.31% and 16.99% in spouses, respectively. (4) Among the first-degree relatives, the common manifestation of metabolic abnormality was dyslipidemia for subjects aged below 40 years, and hyperglycemia for subjects aged over 40 years of age. (5) The prevalence of MS in first-degree relatives was higher in males than in females for subjects aged below 60 and it was higher in females than in males for subjects aged over 60. **Conclusion** There was significant familial aggregation of MS found in our study. The first-degree relatives of type 2 diabetic patients were high risk populations, suggesting that early recognition and prevention were important issues to be carried out.

【Key words】 Metabolic syndrome; Diabetes mellitus, type 2; Prevalence; Pedigree

2 型糖尿病(T2DM)具有明显的遗传倾向,属于

多基因遗传病,同时也受环境危险因素的影响。自 1996 年起我们就开始收集 T2DM 家系人群,以期通过对该人群遗传和环境危险因素的长期、全面研究,为进一步深入了解病因及开展干预试验提供依据。代谢综合征(MS)是一组以高血糖、肥胖、血脂异常

基金项目:国家自然科学基金重点资助项目(30630061)

作者单位:200233 上海市糖尿病临床医学中心 上海市糖尿病

研究所 上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科

通讯作者:贾伟平,Email:wpjia@yahoo.com

以及高血压等聚集发病,严重影响人类健康的临床征候群^[1]。本研究旨在了解 T2DM 家系人群中 MS 的发生情况,并探讨其危险因素,为今后在该群体中开展各种代谢紊乱的早期防治提供科学依据。

对象与方法

1. 对象:本研究中将 T2DM 患者的血缘一级亲属中至少有一人为确诊的 T2DM 患者的家系定义为 T2DM 家系。以 1996 年 12 月至 2006 年 12 月在上海市第六人民医院住院、门诊及接受糖尿病知识教育的患者中有家族史的 T2DM 患者(70% 以上来自上海市,其余为江浙地区)为先证者,以先证者为核心,经伦理委员会批准并签署知情同意书,得到确诊的 T2DM 家系 715 个。调查设计样本量 5498 人,有效调查人数为 4468 人,有效应答率为 81.27%。本研究仅纳入具有完整血压、血脂及血糖资料的先证者、先证者的一级亲(包括同胞、父母及 15 岁以上的子女)、二级亲及无糖尿病家族史的先证者和同胞的配偶。被调查者总数 4468 人,男 2033 人,女 2435 人。其中一级亲 2372 个,包括父亲 206 人,母亲 271 人,同胞 1341 人,子女 554 人;二级亲 492 个,配偶 889 人。糖尿病的诊断标准采用 WHO(1999)糖尿病诊断标准^[2],MS 的诊断标准采用 2004 年中华医学会糖尿病学分会(CDS)建议的工作定义^[3],即具备以下的三项或更多者:① BMI ≥ 25 kg/m²;② TG ≥ 1.7 mmol/L 或 HDL-C 男 < 0.9 mmol/L, 女 < 1.0 mmol/L;③ BP ≥ 140/90 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)及(或)已确诊为高血压并治疗者;④ 空腹血糖(FPG) ≥ 6.1 mmol/L 及(或)餐后 2 h 血糖(2 h PG) 7.8 mmol/L,及(或)已确诊为糖尿病并治疗者。

2. 方法:

(1) 调查内容:采用统一设计的表格,由经过培训的调查员上门或到医院实验室对调查对象逐个进行调查。内容包括询问 T2DM 发病情况、诊治经

过、疾病史、家族史以及绘制家系图谱及测量身高、体重、BP 等。受检者静坐 15 min 以上,采用常规袖套式水银血压计测量 3 次,取平均 BP 值。BMI 按体重(kg)/身高(m)² 计算。

(2) 生化指标:所有受试者均空腹过夜,糖尿病患者前一晚停用降糖药和中长效胰岛素,空腹及馒头餐 2 h 后抽取静脉血。全部非糖尿病患者受试前 3 d 进食足量的碳水化合物,早晨空腹行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),空腹及口服 75 g 葡萄糖后 2 h 分别取静脉血,测定血糖、血脂等水平。血糖于当时取回后立即用葡萄糖氧化酶法(试剂盒来自上海生物制品研究所)测定。TG、HDL-C、TC 及 LDL-C 用酶法测定(全自动生化仪)。DM 患者均做谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体、酪氨酸磷酸酶(IA₂)抗体(英国 RSI 公司试剂盒)检测,以排除 1 型糖尿病家系。所有先证者均用 PCR/AluI 酶切法做线粒体基因突变 [tRNA^{leu(UUR)} nt3243A→G] 检测,以排除线粒体基因突变糖尿病家系。

3. 统计学分析:用自行设计的糖尿病家系管理统计分析软件(DPMSS 1.0 软件)建立数据库及绘制家系图谱,双重录入数据并逻辑检错无误后转换为 SPSS 数据库文件,数据经整理后用 SPSS 11.0 软件进行相应的统计学分析与处理。检验数据正态分布情况,非正态分布者资料经对数转换后分析。计量资料组间比较用方差分析和协方差分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计数资料的比较用 χ^2 检验及趋势分析。

结 果

1. T2DM 家系成员的临床特征比较:校正年龄、性别后可见(表 1),先证者、一级亲、二级亲和配偶间两两比较其血糖值差异均有统计学意义($P < 0.05$)。先证者的 BMI 明显高于一级亲、二级亲($P < 0.05$),但先证者和一级亲间 SBP、DBP、TC、HDL-C、LDL-C 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2. T2DM 家系成员的 MS 及各组分的患病率:

表1 T2DM 家系成员的临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	BMI(kg/m ²)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
先证者	715	52.5±11.6	126.45±19.90	81.34±10.82	8.03±3.02	12.36±5.43	24.16±3.29	1.84±1.47	5.05±1.40	1.23±0.43	3.24±1.42
一级亲	2372	49.9±15.6 ^b	124.78±21.79	80.36±12.17	6.08±2.61 ^b	6.85±3.34 ^b	23.74±3.39 ^b	1.63±1.19 ^b	4.92±1.57	1.26±0.45	3.11±1.37
二级亲	492	33.2±15.1 ^{b,d}	115.19±17.99	75.17±11.67 ^{b,d}	5.00±1.89 ^{b,d}	5.57±1.81 ^{b,d}	23.02±3.80 ^{b,c}	1.60±1.44	4.48±1.42 ^b	1.30±0.53 ^{b,c}	2.74±1.23 ^c
配偶	889	51.1±12.0 ^{c,f}	123.82±21.36 ^{c,f}	79.47±12.29 ^{b,d}	4.91±1.21 ^{b,d,f}	6.11±2.62 ^{b,d,c}	23.85±3.27 ^b	1.57±1.22 ^b	4.81±1.30 ^{b,c}	1.25±0.42 ^c	3.08±1.22

注:与先证者比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与一级亲比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;与二级亲比较,^e $P < 0.05$,^f $P < 0.01$;以上均校正年龄、性别

MS 患病率在二级亲、配偶、一级亲、先证者中逐渐升高(均 $P < 0.01$) (表 2)。将所有研究人群依据 CDS(2004) MS 及其组分的定义分为无代谢异常、1~2 种代谢异常及 MS 三个亚组, 其中无代谢异常、1~2 种代谢异常及 MS 的构成比在先证者中分别为 0%、61.40% 和 38.60%, 在一级亲中为 19.90%、55.02% 和 25.08%, 在二级亲中为 40.24%、50.82% 和 8.94%, 在配偶中为 29.70%、53.31% 和 16.99%。在一级亲、二级亲 and 配偶中至少有 1 种代谢异常的患病率分别为 80.10%、59.76%、70.30%。在 MS 的各项指标中, 代谢异常患病率由高到低依次为: 先证者及其一级亲中为高血糖、血脂异常、高血压、超重/肥胖, 配偶中为血脂异常、高血压、超重/肥胖、高血糖, 在二级亲中则为血脂异常、超重/肥胖、高血压、高血糖。

3. MS 及各组分的患病率与年龄、性别的关系: 将研究对象以每 10 岁为一龄段分为 6 个亚组后, 一级亲和配偶其高血糖、高血压、MS 的患病率随着年龄增加而上升(趋势分析, $P < 0.01$), 最高患病率出现在 60 岁以上组(表 3)。同样无代谢异常组的比例随着年龄的增长明显下降(趋势分析, $P < 0.01$)。一级亲 40 岁以下各组的代谢异常以血脂异常最常见, 在 40 岁以后则以高血糖为最常见。组间比较可见一级亲 40 岁以上各组的高血糖、MS 患病率高于同年龄组的配偶 ($P < 0.05$)。年龄分层后再按性别分层可见, MS 患病率的增龄趋势具有一定的性别差异。先证者中 50 岁以下各组 MS 患病率呈男高女低趋势, 50 岁以上则女性高于男性, 且呈增长的趋势; 一级亲中同样可看到这一趋势, 但不同的是年龄分界线落在 60 岁。

表 2 MS 不同性别及各组分的患病率 (%)

组别	性别	例数	高血糖	高血压	超重/肥胖	血脂异常	MS
先证者	男	347	347(100.00)	145(41.79)	135(38.90)	163(46.97)	135(38.90)
	女	368	368(100.00)	150(40.76)	123(33.42)	177(48.10)	141(38.32)
	合计	715	715(100.00)	295(41.26)	258(36.08)	340(47.55)	276(38.60)
一级亲	男	1025	502(48.98)	438(42.73)	391(38.15)	462(45.07)	271(26.44)
	女	1347	655(48.63)	478(35.49)	413(30.66)	554(41.13)	324(24.05)
	合计	2372	1157(48.78)	916(38.62)	804(33.90)	1016(42.83)	595(25.08)
二级亲	男	231	36(15.58)	61(26.41)	75(32.47)	101(43.72)	27(11.69)
	女	261	41(15.71)	35(13.41)	51(19.54)	82(31.42)	17(6.51)
	合计	492	77(15.65)	96(19.51)	126(25.61)	183(37.20)	44(8.94)
配偶	男	430	98(22.79)	179(41.63)	165(38.37)	180(41.86)	88(20.47)
	女	459	81(17.65)	147(32.03)	122(26.58)	181(39.43)	63(13.73)
	合计	889	179(20.12)	326(36.67)	287(32.28)	361(40.61)	151(16.99)

表 3 MS 不同年龄段及各组分的患病率 (%)

组别	年龄(岁)	例数	高血糖	高血压	超重/肥胖	血脂异常	MS
先证者	≤20	1	1(100.00)	0(0.00)	1(100.00)	1(100.00)	1(100.00)
	21~	17	17(100.00)	2(11.76)	4(23.53)	5(29.41)	3(17.65)
	31~	95	95(100.00)	20(21.05)	34(35.79)	50(52.63)	29(30.53)
	41~	201	201(100.00)	72(35.82)	71(35.32)	100(49.75)	79(39.30)
	51~	229	229(100.00)	108(47.16)	85(37.12)	101(44.10)	91(39.74)
	>60	172	172(100.00)	93(54.07)	63(36.63)	83(48.26)	73(42.44)
一级亲	≤20	67	8(11.94)	3(4.48)	17(25.37)	18(26.87)	3(4.48)
	21~	193	29(15.03)	18(9.33)	44(22.80)	73(37.82)	13(6.74)
	31~	377	104(27.59)	83(22.02)	120(31.83)	156(41.38)	53(14.06)
	41~	687	306(44.55)	239(34.79)	251(36.54)	287(41.78)	157(22.85)
	51~	426	269(63.14)	206(48.36)	156(36.62)	200(46.95)	142(33.33)
	>60	622	441(70.90)	367(59.00)	216(34.73)	282(45.38)	227(36.50)
二级亲	≤20	111	5(4.50)	11(9.91)	20(18.02)	36(32.43)	6(5.41)
	21~	148	11(7.43)	16(10.81)	28(18.92)	49(33.11)	7(4.73)
	31~	88	14(15.91)	22(25.00)	26(29.55)	43(48.86)	9(10.23)
	41~	67	14(20.90)	17(25.37)	22(32.84)	21(31.34)	6(8.96)
	51~	46	15(32.61)	14(30.43)	21(45.65)	20(43.48)	10(21.74)
	>60	32	18(56.26)	16(50.00)	9(28.13)	14(43.75)	6(18.75)
配偶	≤20	0	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
	21~	34	2(5.88)	2(5.88)	5(14.71)	12(35.29)	0(0.00)
	31~	131	13(9.93)	24(18.32)	37(28.24)	35(26.72)	12(9.16)
	41~	282	42(14.89)	88(31.21)	85(30.14)	107(37.94)	39(13.83)
	51~	242	55(22.72)	101(41.74)	84(34.85)	110(45.45)	48(19.83)
	>60	200	67(33.50)	111(55.50)	76(38.00)	97(48.50)	52(26.00)

讨 论

MS 是一组代谢起源的相互关联的危险因素组合,既往研究表明 MS 患者是发生 T2DM 和心血管疾病的高危人群。与非 MS 者相比,其患心血管疾病及 T2DM 的风险均显著增加。目前,国内外 T2DM 家系 MS 流行状况的大规模人群资料较为有限。本研究对 715 个 T2DM 家系的 4468 个成员进行分析,MS 的患病率及表现特点为:①约 1/4 的家系成员患 MS,其中先证者及一级亲中 MS 患病率高于在相近年龄及生活环境下的配偶;②约 60%~80% 的一级亲、二级亲和配偶至少有 1 种代谢异常;③40 岁以下的一级亲最多见的代谢异常为血脂异常,40 岁以上则为高血糖,而在二级亲中此年龄分界线在 60 岁。

目前流行病学调查显示,不同研究中 MS 患病率存在很大差异,这种差异与人种、地域、疾病状态等有关。近 5 年应用 CDS 建议对中国人 MS 患病率情况的调查表明,在上海、北京、武汉等经济发达城市,中国人 MS 的粗患病率为 14%~16%,标化患病率为 9%~12%^[4,5]。本研究中先证者的配偶 MS 的患病率为 17%,与上述以社区为背景的流行病学调查结果相似,并且以家系中配偶作为研究对照具有环境影响因素相似,年龄、性别等易匹配,干扰因素少等优势,可比性较强,且减少了选择偏差。我们发现,T2DM 家系成员发生 MS 的概率远高于配偶组,特别是 40 岁以上一级亲 MS 患病率远高于同年龄组一般人群,这提示 MS 的发病有明显的家族聚集倾向。导致这种聚集性分布的主要原因有遗传因素^[6]、同一家族环境因素相似^[7,8]、家系成员对代谢异常更为关注等。国内外通过双生子 MS 相关指标遗传度的分析发现,T2DM、高血压、肥胖聚集在同卵双生子的一致率显著高于异卵双生子,MS 各成分的遗传度评估为 25%~50%^[9]。

多项研究证实,MS 具有显著的增龄趋势,本研究得到同样的结果。其中一级亲 41~50 岁组、60 岁以上组 MS 患病率分别是 40 岁以下组的 2 倍和 6 倍。此外,家系成员为代谢病的高危人群,本研究中约 60%~80% 的一级亲、二级亲和配偶至少伴有一种代谢异常,远高于全国社区流行病学调查数据 (33%~38%)^[5]。而且家系成员多种疾病或代谢异常合并已成为一种普遍现象,尤其见于 40 岁以上人群,因此应对该人群进行 MS 的早期识别和重点预

防。同时,本研究中二级亲患 MS 者约为 9%,相当数量的二级亲尚未进入发病年龄,估计随年龄增长患病率会逐渐增加。因此家系中 MS 的防治工作更应提前,并高度关注其严重的低龄化趋势。

以往研究中关于 MS 男女患病率之间差异的结论多不一致,性别与 MS 的关系存在人种、种族差异,且这种差异与不同的诊断标准有关,同一社区人群应用不同标准得出的结果可能截然相反^[4]。本研究发现,二级亲和配偶中 MS 患病率男高女低,而先证者及一级亲中男女患病率相近。进一步按年龄分层发现,一级亲中 60 岁以下各组 MS 患病率呈男高女低趋势,60 岁以上则呈女高男低趋势。先证者中同样可看到这一趋势,不同的是年龄分界线在 50 岁。遗传及环境因素在上述结果中可能的不同作用尚有待进一步研究。

总之,我们对家系成员的相关代谢变化的初步研究表明,MS 的发病有明显的家族聚集倾向,家系成员尤其一级亲是一个各种代谢紊乱明显高危的人群。目前防治 MS 的主要目标是预防心血管病及 T2DM 的发病,因此开展 MS 为先导的家系人群(尤其一级亲)综合防治,对这些人群进行早期识别和重点预防,将有效降低整个社会和医疗体系的负担。

参 考 文 献

- [1] Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (6):1093-1100.
- [2] World Health Organization. Definition, diagnosis and classifications of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation, Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. WHO: Geneva, 1999.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(3):156-161.
- [4] 贾伟平, 项坤三, 陈蕾, 等. 两种代谢综合征工作定义在上海地区人群中应用的比较. *中华医学杂志*, 2004, 84(7):534-538.
- [5] Jia WP, Pang C, Chen L, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in a Chinese adult population: the Shanghai Diabetes Studies, a cross-sectional 3-year follow-up study in Shanghai urban communities. *Diabetologia*, 2007, 50(2):286-292.
- [6] Weires MB, Tausch B, Haug PJ, et al. Familiality of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115(10):634-640.
- [7] Guerra-Juárez R, Gallegos EC, Cerda-Flores RM. Lifestyle changes in descendants of parents with diabetes type 2. *Rev Lat Am Enfermagem*, 2007, 15(5):909-913.
- [8] Skinner AC, Weinberger M, Mulvaney S, et al. Accuracy of perceptions of overweight and relation to self-care behaviors among adolescents with type 2 diabetes and their parents. *Diabetes Care*, 2008, 31(2):227-229.
- [9] Ukkola O, Bouchard C. Clustering of metabolic abnormalities in obese individuals: the role of genetic factors. *Ann Med*, 2001, 33 (2):79-90.

(收稿日期:2008-04-28)

(本文编辑:张林东)