

• 案例分析 •

部分脂肪萎缩性糖尿病患者 1 例并文献复习\*

张 颖<sup>1</sup>, 刘爱玲<sup>1</sup>, 崔 龙<sup>2</sup>, 李丽娟<sup>1</sup>, 万小莉<sup>1</sup>, 蒲丹岚<sup>1△</sup>

(1. 重庆市渝北区人民医院内分泌科, 重庆 401120; 2. 武警重庆总队医院内分泌科, 重庆 400061)

**[摘 要]** 脂肪萎缩性糖尿病是一种极其罕见的特殊类型糖尿病,其临床表现多样化,易被误诊。该文回顾性分析 1 例部分脂肪萎缩性糖尿病患者的诊疗经过,患者具备糖尿病、高甘油三酯血症、代谢相关脂肪性肝病、黑棘皮等特点,四肢皮下脂肪菲薄,腹部皮下脂肪存在,考虑为部分脂肪萎缩性糖尿病。因此,临床上医生遇到脂肪部分异常、胰岛素抵抗、严重高脂血症的患者应注意鉴别,进行及时诊断、治疗。

**[关键词]** 脂肪萎缩; 糖尿病; 胰岛素抵抗

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2023.24.036

**文章编号:**1009-5519(2023)24-4302-04

**中图法分类号:**R587.1

**文献标识码:**B

脂肪萎缩性糖尿病是特殊类型糖尿病中的罕见类型,该病 1928 年由 ZIEGLER 首次报道。该病表现为全身或部分性脂肪组织萎缩甚至消失、高脂血症、严重胰岛素抵抗,较少出现酮症酸中毒。因此,该类患者诊断困难且无法得到病因性治疗,常因肥厚性心肌病、心力衰竭、肝昏迷等死亡,且预后不佳。本文通过分析 1 例部分性脂肪萎缩性糖尿病患者的诊治经过,并结合相关文献复习,以提高对该病的认识及诊断水平。

1 临床资料

**1.1 一般资料** 患者,男,31 岁,因“发现血糖高持续 6<sup>+</sup>年,恶心、呕吐 2 d”,于 2022 年 3 月入院。此次入院前患者降糖方案为门冬胰岛素早餐前 18 U、中餐前 18 U、晚餐前 18 U 皮下注射,德谷胰岛素睡前 50 U 皮下注射,空腹血糖波动在 10~20 mmol/L。患者 6<sup>+</sup>年间因高脂血症性胰腺炎住院治疗共 6 次。该病例未婚未育,无手术、外伤史;吸烟 10 年,平均 2~3 支/日,未戒烟;父亲已去世,原因不详,母亲健在,否认糖尿病家族史。体格检查:体温 36.5 ℃,脉率 104 次/分,呼吸 17 次/分,血压 135/92 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),体重指数(BMI)20.9 kg/m<sup>2</sup>,四肢皮下脂肪菲薄,腹部皮下脂肪存在,颈后可见黑棘皮。

**1.2 辅助检查** 入院时 pH 值 7.05,血糖 23.7 mmol/L,当时尿未送检,血酮未测。总胆固醇 9.29 mmol/L、甘油三酯 4.89 mmol/L、低密度脂蛋白 4.94 mmol/L。糖化血红蛋白 16.0%,谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛细胞抗体、胰岛素自身抗体阴性。自身抗体谱、肿瘤标志物、性激素、皮质醇节律未见明显异常。入院治疗 12 d 后馒头餐糖耐量试验及同步血浆

胰岛素、C 肽释放试验结果示糖耐量及胰岛功能受损(表 1)。患者人体成分分析:体重 58.1 kg,身高 162.5 cm,体脂百分比 15.2%,细胞外水分比率 0.390,BMI 20.9 kg/m<sup>2</sup>。心电图未见异常。腹部彩色多普勒超声(彩超)+肝纤维化评价:肝光点增粗,右肾囊肿,提示肝脏轻度纤维化可能(图 1)。心脏彩超:左室心肌回声增粗(请结合临床),主动脉瓣少量返流,三尖瓣少量反流,左室舒张顺应性减退,卵圆孔未闭。双下肢动静脉彩超:双下肢动脉局限性内中膜增厚。颈动脉+椎动脉+锁骨下动脉彩超:双侧颈动脉内-中膜增厚,右侧锁骨下动脉斑块(图 2)。感觉阈值测定正常。患者因经济问题,未行全身磁共振成像(MRI)扫描,未进行基因筛查。

表 1 患者治疗 12 d 后馒头餐糖耐量试验及同步血浆胰岛素、C 肽释放试验情况

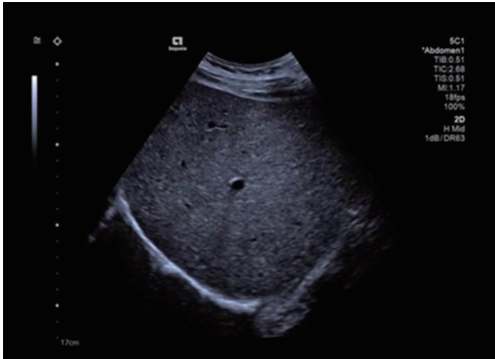
| 时间      | 血糖(mmol/L) | 胰岛素(pmol/L) | C 肽(ng/mL) |
|---------|------------|-------------|------------|
| 0 min   | 7.62       | 276.00      | 0.72       |
| 30 min  | 8.72       | 249.00      | 0.62       |
| 60 min  | 13.23      | 211.32      | 0.59       |
| 120 min | 14.36      | 217.95      | 0.86       |

**1.3 诊断** (1)脂肪萎缩性糖尿病、糖尿病酮症酸中毒;(2)混合型高脂血症;(3)代谢相关脂肪性肝病;(4)上呼吸道感染;(5)急性胃炎;(6)锁骨下动脉斑块。

**1.4 治疗** 患者入院后积极补液、降糖,酮症酸中毒纠正后,予以胰岛素泵持续皮下注射降糖治疗,全天胰岛素总量达 100 U,空腹血糖大于 15 mmol/L,餐后 2 h 血糖仍大于 20 mmol/L。经全院多学科综合

\* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2022NSCQ-MSX1271);重庆市南岸区科技局科卫联合医学科研面上项目(2021-14)。  
△ 通信作者,E-mail:22269167@qq.com。

诊疗(MDT)考虑肝脏内影像学提示光点增粗、心脏彩超左室心肌回声增粗均为脂肪化表现,结合患者高血糖、胰岛素抵抗、黑棘皮皮肤改变、脂肪性肝病、高脂血症等,诊断脂肪萎缩性糖尿病。调整降糖方案为:门冬胰岛素三餐前各 14 U 及德谷胰岛素睡前 26 U 皮下注射;达格列净 10 mg,每天 1 次;二甲双胍缓释片 0.5 g,每天 2 次;罗格列酮 4 mg,每天 1 次;阿卡波糖胶囊 50 mg,每天 3 次;全天血糖波动在 5.3~10.4 mmol/L。



注:肝实质回声不均匀。

图 1 腹部彩超+肝纤维化图



图 2 颈动脉+椎动脉+锁骨下动脉彩超

**1.5 随访** 患者出院后,反复出现低血糖自行停用胰岛素 10 d。2022 年 6 月,再次诱发糖尿病酮症酸中毒入院,入院后给予口服药及静脉补液纠正酮体、静脉微量泵入小剂量胰岛素降糖等处理,待病情稳定后改为胰岛素皮下泵持续输注降糖。复查空腹 C 肽 0.93 ng/mL、120 min C 肽 1.16 ng/mL,提示较 3 个月前住院时水平有所上升。考虑患者出院后“三短一长”胰岛素降糖方案依从性差,与患者充分沟通后签字给予度拉糖肽皮下注射,期间门冬胰岛素三餐前各 14 U 逐渐减量至停用,德谷胰岛素皮下注射 28 U 逐渐减量至 8 U。出院时方案:二甲双胍缓释片 1 g,每天 2 次,口服;罗格列酮 4 mg,每天 1 次,口服;阿卡波糖 50 mg,每天 3 次,口服;度拉糖肽 1.5 mg,每周 1 次,皮下注射;德谷胰岛素 8 U,每天 1 次,皮下注射。患者全天血糖波动在 5.5~8.2 mmol/L 之间。

## 2 讨论

本例患者青年起病,因糖尿病酮症酸中毒入院,

胰岛功能差,需考虑 1 型糖尿病;既往长期血糖大于 20 mmol/L,发生酮症酸中毒的次数并不多,提示无自发酮症倾向;该患者对胰岛素不敏感,使用大剂量胰岛素血糖仍控制未达标,其加用了噻唑烷二酮及双胍类药物后血糖水平明显下降,提示存在严重胰岛素抵抗,不符合 1 型糖尿病特点。检查结果提示,该患者具备糖尿病、高甘油三酯血症、代谢相关脂肪性肝病、黑棘皮等特点,因此,作者考虑该患者可能为特殊类型糖尿病。结合其临床表现和检查结果,疑诊脂肪萎缩性糖尿病。

脂肪萎缩性糖尿病临床表现为高血糖、严重胰岛素抵抗、脂肪萎缩、高甘油三酯血症及黑棘皮病。此外,不同分型患者可伴有不同的临床特征。脂肪萎缩性糖尿病根据病因可分为先天性和获得性,如果按照脂肪萎缩的受累部位可分为全身性和部分性,包括先天性全身性脂肪萎缩(CGL)、获得性全身性脂肪萎缩(AGL)、家族性部分性脂肪萎缩(FPLD)、获得性部分性脂肪萎缩(APL)<sup>[1-3]</sup>。

CGL,又称 Berardinelli-seip 综合征,是一种罕见的常染色体隐性遗传病,发病率为 1/10 万,其特点是从出生或婴儿期开始出现脂肪组织普遍缺失,或几乎完全缺乏脂肪组织<sup>[4]</sup>。CGL 儿童期表现出食欲亢进,加速的线性生长、骨龄的提前和明显的黑棘皮病<sup>[5-6]</sup>,存在肢端肥大症的特点,包括手脚和下巴的增大、脐疝、肝肿大、可进展为肝硬化的继发性肝脂肪变性、脾肿大、淋巴结病。CGL 患者在年轻时会出现代谢异常,如高胰岛素血症、糖尿病、肝脂肪变性和高甘油三酯血症<sup>[7]</sup>。目前,有关于女性患者合并多囊卵巢综合征和月经异常的报道<sup>[8]</sup>。

AGL,目前无相关证据证明其有遗传易感性<sup>[8]</sup>。AGL 常发病于青春期之前,患者逐渐丢失面部及四肢的脂肪组织,包括手掌和脚底。AGL 可能存在眶后、颈部或腋窝的脂肪堆积。该病女性更多见,女性发病率是男性的 3 倍<sup>[2]</sup>。该病引起的代谢并发症很常见,可能会很严重。AGL 根据临床上属性被分为 3 组:与自身免疫性疾病相关的 AGL、与脂膜炎相关的 AGL 和特发性 AGL<sup>[9]</sup>。MISRA 等<sup>[9]</sup>发现,与脂膜炎组相比自身免疫性组中糖尿病和高甘油三酯血症的发生率更高。

FPLD,又名 Kobberling-Dunnigan 综合征,是一组常染色体显性疾病,有研究观察到这类患者在青春期前后,开始出现四肢皮下脂肪组织的逐渐丧失,伴随躯干和胸部脂肪组织的可变丢失,逐渐失去面部、颈部脂肪的沉积,腹腔、胸腔等脂肪组织正常存在<sup>[10-14]</sup>。患者可出现高胰岛素血症、高甘油三酯血症,血液中瘦素及脂联素水平均下降,但黑棘皮、多毛、多囊卵巢综合征、外生殖器假性肥大等表现并不

多见。由于突变基因不同分为 FPLD1~6 6 个不同亚型<sup>[10,15]</sup>, FPLD1 型的作用机制尚不明确, FPLD2 (Dunnigan 型)是最常见的 FPLD 类型,其是由于层状蛋白 LMNA 基因突变所致。这类患者皮下脂肪减少,但保留肌肉间和肌肉内、腹腔内、胸腔内脂肪分布,胰岛素抵抗明显,肝脂肪变性、高甘油三酯血症、黑棘皮症和早期动脉粥样硬化疾病较常见。FPLD3 型是由于过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR- $\gamma$ )基因突变导致,能影响脂肪细胞的分布,导致脂肪萎缩,其内脏脂肪增加和腹部皮下脂肪减少均不明显<sup>[9]</sup>。

APL,又叫 Barraquer-Simons 综合征,通常无家族史,女性的发病率是男性的 3~4 倍,脂肪的减少通常开始于儿童或青春期,且可能伴随着麻疹等急性病毒感染<sup>[16]</sup>。该病主要特征是皮下组织的丢失,面部、颈部、手臂、胸部和上腹部脂肪丢失常见,臀部和下肢的脂肪储存往往会被保留或增加,胰岛素抵抗及其相关的代谢并发症并不常见,部分患者存在补体 C3 水平降低,常合并自身免疫疾病<sup>[17]</sup>。还有一种特殊的获得性部分脂肪营养不良与人类免疫缺陷病毒(HIV)的治疗相关,其特征是上肢和面部皮下脂肪减少,脂肪在颈部、上躯干和腹部内积累增加<sup>[18]</sup>。

本例患者四肢皮下脂肪萎缩较为明显,面部及腹部皮下脂肪存在,考虑为部分性脂肪萎缩。患者因经济原因,未完善基因检测。因此,不知道患者是否存在 LMNA 核纤蛋白基因突变,但结合其临床特点,考虑为 APL。

脂肪萎缩性糖尿病的治疗主要是管理代谢异常,饮食和运动是治疗计划的一个重要组成部分<sup>[19]</sup>。指南建议脂肪营养不良的患者坚持均衡饮食,包括 50%~60%的碳水化合物,20%~30%的脂肪和 20%的蛋白质。对于高甘油三酯血症的患者,需要限制脂肪摄入。运动疗法通过改善骨骼肌质量和促进能量消耗,有助于调节代谢紊乱。由于脂肪萎缩性糖尿病患者血糖水平升高的主要原因是胰岛素抵抗而不是胰岛素缺乏,磺脲类药物可能疗效有限。这类患者常因缺乏瘦素而暴饮暴食, $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂的疗效欠佳。使用胰岛素能有效地控制血糖,但由于严重的胰岛素抵抗,通常需要注射极高剂量的胰岛素。因此,选用二甲双胍、罗格列酮、吡格列酮等胰岛素增敏剂改善胰岛素抵抗显得尤为重要。本例患者在第 1 次治疗时,作者选择了二甲双胍、罗格列酮口服,使得胰岛素总量减少且血糖控制达标。有相关指南中提出本病缺乏脂联素及瘦素,给予瘦素治疗有效<sup>[20-21]</sup>,美曲普汀是一种瘦素类似物,其被批准用于治疗全身性脂肪营养不良,但国内缺乏该药。在第 2 次治疗中,作者充分知情同意后尝试给予胰高糖素样肽-1 进行治疗,提示治疗有效,大大减少了患者胰岛素的使

用剂量,并提高了患者的依从性。

总之,罕见性疾病临床上时有发生,即使是每天可见的糖尿病,仍有部分患者分型存在质疑,需要临床医生多培养缜密的临床思维,具有一双发现异样的眼睛,才能从临床工作中鉴别出罕见病例。罕见病例被诊断之后治疗方案也是一个需要探索的过程,目前很多罕见疾病都无统一的治疗方案,需要临床医生进行开拓性的尝试和对患者的理解。

## 参考文献

- [1] CHAN J L, ORAL E A. Clinical classification and treatment of congenital and acquired lipodystrophy[J]. *Endocr Pract*, 2010, 16(2): 310-323.
- [2] REBECCA J BROWN, COMMITTEE CHAIR, DAVID ARAUJO-VILAR, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: A Multi-Society practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(12): 4500-4511.
- [3] BIRGIT KNEBEL, DIRK MÜLLER-WIELAND, JORG KOTZKA. Lipodystrophies-disorders of the fatty tissue[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8778.
- [4] GARG A. Lipodystrophies [J]. *Am J Med*, 2000, 108(2): 143-152.
- [5] SEIP M, TRYGSTAD O. Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy) [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 1996, 413: 2-28.
- [6] WESTVLK J. Radiological features in generalized lipodystrophy [J]. *Acta Paediatr Suppl*, 1996, 413: 44-51.
- [7] FLECKENSTEIN J L, GARG A, BONTE F J, et al. The skeleton in congenital, generalized lipodystrophy: Evaluation using whole-body radiographic surveys, magnetic resonance imaging and technetium-99m bone scintigraphy [J]. *Skeletal Radiol*, 1992, 21(6): 381-386.
- [8] AGARWAL A K, GARG A. Genetic basis of lipodystrophies and management of metabolic complications [J]. *Annu Rev Med*, 2006, 57: 297-311.
- [9] MISRA A, GARG A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: Case reports and review of the literature [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2003, 82(2): 129-146.
- [10] CHRISTOS BAGIAS, ANGELIKI XIAR-

CHOU, ALEXANDRA BARGIOTA et al. Familial partial lipodystrophy (FPLD): Recent insights [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 1531-1544.

[11] GARG A, PESHOCK R M, FLECKENSTEIN J L. Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84(1): 170-174.

[12] GARG A, VINAITHEERTHAN M, WEATHERALL P T. Phenotypic heterogeneity in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) related to the site of missense mutations in lamin A/C gene [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(1): 59-65.

[13] HEGELE R A. Lessons from human mutations in PPAR gamma [J]. Int J Obes (Lond), 2005, 29(1): 31-35.

[14] LUDTKE A, GENSCHER J, BRABANT G, et al. Hepatic steatosis in dunnigan-type familial partial lipodystrophy [J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(10): 2218-2224.

[15] 赵向府, 庄晓明. 脂肪营养不良综合征 [J]. 首都医科大学学报, 2013, 34(2): 315-323.

[16] BARRAQUER L. Pathogenesis of progressive cephalothoracic lipodystrophy: Barraquer's disease [J]. J Nerv Ment Dis, 1949, 109(2): 113-121.

[17] JOANA OLIVEIRA, PAULA FREITAS, EVA LAU, et al. Barraquer-Simons syndrome: A rare form of acquired lipodystrophy [J]. BMC Res Notes, 2016, 9: 175.

[18] JACQUELINE CAPEAU, JOCELYNE MAGRÉ, MARTINE CARON-DEBARLE, et al. Human lipodystrophies: Genetic and acquired diseases of adipose tissue [J]. Endocr Dev, 2010, 19: 1-20.

[19] IRAM HUSSAIN, ABHIMANYU GARG. Lipodystrophy syndromes [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016, 45(4): 783-797.

[20] TOMOHIRO TANAKA, TORU KUSAKABE, KEN EBIHARA, et al. Practice guideline for lipodystrophies syndromes-clinically important diseases of the Japan endocrine society (JES) [J]. Endocr J, 2021, 68(9): 1027-1042.

[21] DARAÛJO-VILAR, F SANTINI. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: A step-by-step approach [J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(1): 61-73.

(收稿日期: 2023-03-06 修回日期: 2023-10-10)

• 案例分析 •

胰肾联合移植术后糖尿病足重症感染救治患者 1 例报道\*

林令君<sup>1,3</sup>, 万永丽<sup>2,3△</sup>, 高 杨<sup>2,3</sup>

(1. 天津医科大学朱宪彝纪念医院感染管理科, 天津 300134; 2. 天津医科大学朱宪彝纪念医院 ICU, 天津 300134 ; 3. 天津市内分泌研究所/国家卫健委激素与发育重点实验室/天津市代谢性疾病重点实验室, 天津 300134 )

**[摘 要]** 糖尿病足是糖尿病患者严重并发症之一, 病情进展快, 预后差, 截肢风险高。糖尿病患者行胰肾联合移植术后病情明显改善, 但并不能逆转已形成的血管病变。天津医科大学朱宪彝纪念医院收治了 1 例胰肾联合移植术后出现糖尿病足重症感染患者, 取得良好效果。通过总结其临床特点和诊疗过程, 查阅文献, 总结救治经验, 为今后糖尿病足治疗提供参考, 从而降低截肢率, 提高患者的生活质量。

**[关键词]** 胰肾联合移植术; 糖尿病足; 重症感染

**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1009-5519. 2023. 24. 037 **中图法分类号:** R587

**文章编号:** 1009-5519(2023)24-4305-05 **文献标识码:** B

胰肾联合移植术是 1 型、2 型糖尿病合并终末期 肾病患者有效的治疗方法, 成功移植后绝大多数患者

\* 基金项目: 天津市医学重点学科专科建设项目 (TJYXZDXK-032A)。

△ 通信作者, E-mail: wanyouli0607@163. com。