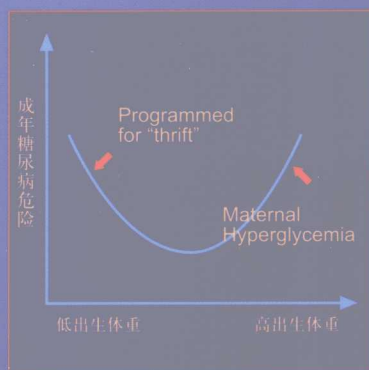
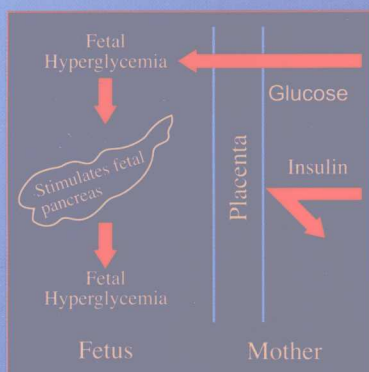




妊娠合并 糖尿病

——临床实践指南

Pregnancy
with
Diabetes
Mellitus

主 编 杨慧霞

副主编 徐先明 孙伟杰

中华医学会

围产医学分会

全国妊娠糖尿病协作组

 人民卫生出版社



妊娠合并糖尿病

——临床实践指南



主 编 杨慧霞
副主编 徐先明 孙伟杰

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

妊娠合并糖尿病——临床实践指南/杨慧霞主编.

—北京:人民卫生出版社,2008.9

ISBN 978-7-117-10429-6

I. 妊… II. 杨… III. 妊娠合并症:糖尿病—诊疗
IV. R714.256

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 105890 号

妊娠合并糖尿病

——临床实践指南

主 编:杨慧霞

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址:北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编:100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-67605754 010-65264830

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:18.5

字 数:439 千字

版 次:2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-10429-6/R·10430

定 价:35.00 元

版权所有,侵权必究,打击盗版举报电话:010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

编委

(按姓氏笔画排序)

- | | |
|-----|-----------------|
| 丁依玲 | 中南大学湘雅第二医院 |
| 马玉燕 | 山东大学齐鲁医院 |
| 马晓伟 | 北京大学第一医院 |
| 马润枚 | 昆明医学院第二附属医院 |
| 王晨虹 | 南方医科大学附属深圳妇幼保健院 |
| 任 苗 | 北京大学第一医院 |
| 刘 芬 | 中南大学湘雅第二医院 |
| 江明礼 | 上海交通大学附属第一人民医院 |
| 孙伟杰 | 北京大学第一医院 |
| 杜明钰 | 昆明医学院第二附属医院 |
| 李 桦 | 山东大学齐鲁医院 |
| 杨慧霞 | 北京大学第一医院 |
| 陈 伟 | 北京协和医院 |
| 吴红花 | 北京大学第一医院 |
| 张眉花 | 山西省太原市妇幼保健院 |
| 周丛乐 | 北京大学第一医院 |
| 袁 荣 | 南方医科大学附属深圳妇幼保健院 |
| 徐先明 | 上海交通大学附属第一人民医院 |
| 翟桂荣 | 河南省郑州市妇幼保健院 |
| 魏玉梅 | 北京大学第一医院 |
| 豊豫增 | 上海交通大学附属第一人民医院 |

编写秘书

翟桂荣

序

随着世界范围内糖尿病的发病率逐渐升高,糖尿病已经成为人类当前和今后相当长时间内的主要卫生保健问题。对于妊娠期糖尿病的研究,目前已经成为国内外产科领域的新热点。早在1946年Miller教授曾提到妊娠期糖尿病这一概念,直到1979年世界卫生组织(WHO)将妊娠期首次发生或发现的糖尿病称为妊娠期糖尿病(GDM),列为糖尿病的一个独立类型。随后国外学者做了大量研究工作,使得人们对妊娠合并糖尿病的认识和管理水平不断提高,孕妇与围产儿的结局明显改善。我国学者对GDM的研究开始于20世纪80年代后期,当时在北京等地区开展了妊娠期糖尿病的筛查工作,随后的二十多年里,全国各地对妊娠期糖尿病的研究迅速开展。90年代中期在国内各种学术期刊发表的论文也开始逐渐增多,但主要集中在临床病例分析总结、GDM发病原因等方面的研究,而基于全国多中心、大样本妊娠糖尿病的流行病学研究、诊断标准探讨等相对缺少。我非常高兴地看到,2005年中华医学会围产医学分会成立了全国妊娠合并糖尿病协作组,并于2006年本书的主编杨慧霞医师启动了全国多中心的妊娠糖尿病研究,率先在协作组成员单位开展了规范化GDM筛查,同时完成了第一次全国范围的GDM发病现状的调查研究,同时,积极组织全国协作组成员编写了此书。

近年来,国内一些内分泌、新生儿专家也逐渐加入到妊娠合并糖尿病的管理,对改善我国糖尿病孕妇母、儿的近、远期结局起到重要的作用。另外,GDM患者以及暴露于高血糖环境的后代将来发展形成2型糖尿病的风险明显增加,更需要产科和其他学科医师密切合作。但在临床处理过程中会时常遇到一些具体问题,迄今为止,我国有关妊娠合并糖尿病方面的专业书极少,此书籍的出版无疑会对临床医生妊娠合并糖尿病的规范化诊断处理起到重要的指导作用。

参加编写本书的作者都长期工作在临床一线,本书的主编杨慧霞医师二十多年来一直专注于妊娠合并糖尿病的临床实践与科学研究,对妊娠合并糖尿病的临床管理造诣颇深。本书的内容涵盖了本领域一些临床实用且比较新颖的知识,包括国内、外妊娠合并糖尿病的诊断规范等。本书的编写风格图文并茂,重点内容黑体标出,更有利于临床医师阅读、掌握书中精要部分;同时也将今年发表的著名国际多中心关于Hyperglycemia and Pregnancy Outcome(HAPO)等最新研究结果写入本书中,所以,我殷切期望本书对每一位关注妊娠期糖尿病孕妇的产科医生、内科医生和儿科医生能有一定帮助。

北京大学妇儿保健中心主任

严 英

2008年8月26日

前言

满怀欣喜之情，我们将这本书献给所有关心和热爱糖尿病孕妇的产科医生、内科医生和儿科医生。

目前，全球糖尿病的患病率逐年上升，尤其在中国等发展中国家，糖尿病已成为危害人类健康的主要慢性非传染性疾病之一。对于妊娠期糖尿病的研究，也已经或正在成为国内外产科学领域的新热点。

在 20 世纪胰岛素问世之前，妊娠合并糖尿病鲜为人知，主要原因是 1 型糖尿病由于得不到有效治疗，大部分患者生育年龄前就已死亡；即使妊娠，大部分也因病情不能控制，而死于酮症酸中毒，而且，围产儿死亡率极高。1922 年以后，随着胰岛素的临床应用，妊娠合并糖尿病这一领域的临床研究取得了飞快的进展，糖尿病患者的生育率明显提高。但是，在最初的 20 年内，约有 50% 的胎儿不明原因宫内死亡。为了避免胎死宫内发生，临床医生开始选择提早终止妊娠，结果新生儿并发症死亡率极高，当时主要死亡原因为新生儿呼吸窘迫综合征。随后几年，经内科、产科及儿科医生的共同努力，孕期严格控制血糖，在孕 37~38 周后终止妊娠，使围产儿死亡率明显下降。

1946 年 Miller 最早提到妊娠期糖尿病 (GDM) 这一概念。1979 年世界卫生组织 (WHO) 将 GDM 即妊娠期首次发生或发现的糖尿病，列为糖尿病的一个独立类型。人们对于其认识和管理水平的提高与糖尿病学及围产医学的发展密不可分。针对罹患 GDM 的患者及其暴露于高血糖环境下的后代将来发生糖尿病的风险明显增加的情况，通过严格控制妊娠期糖尿病患者的血糖，并且在产后对曾患有 GDM 者及其后代加以管理，使她们保持健康的生活方式，可以有效减少人群中糖尿病的发生率。所以，从糖尿病的预防来讲，也应高度重视 GDM 的管理，减少高血糖对后代的影响，这也是近年来国内、外广大学者极为关注的内容。

我国对于 GDM 的研究主要始于 20 世纪 80 年代末期，当时仅在全国一些大城市开展了 GDM 的筛查工作，随后，通过各种学术交流，使得我国临床工作者对 GDM 的认识逐渐提高，重视其筛查诊断。现在全国多数医院已经陆续开始了 GDM 的筛查，同时成立了中华医学会围产医学分会全国妊娠合并糖尿病协作组，并组织全国 25 个医疗中心开展了关于 GDM 筛查、发病状况的调查研究，初步研究结果提示我国 GDM 发病率逐年上升。但鉴于国内目前对于 GDM 的筛查、诊断和治疗尚不规范，国内缺乏一本针对产科领域、内分泌等相关医师使用的妊娠合并糖尿病专业书籍，我们编写出版此书。由于临床医生十分关注妊娠期糖尿病的规范化治疗以及产后母儿的随访，本书相关章节针对上述内容进行了详细的阐述。另外，本书也涉及 GDM 的病因、筛查方法、诊断标准等相关内容。

本书的作者都是全国妊娠合并糖尿病协作组的成员，长期工作在临床一线而且专门从事妊娠合并糖尿病的临床研究，有大量的临床经验。作者们结合自己的临床经验，同时翻阅了最新的相关文献，做出极大的努力，呈献给大家这一领域最新的信息和最科学的观点。就在本书最后交稿时还添加了刚刚公布的国际多中心 HAPO 研究的结果等。

感谢参加本书编写的全国妊娠合并糖尿病协作组的成员，并希望本书对大家的临床工作有所帮助和借鉴。由于时间仓促，书中难免存在不足之处，请广大读者加以指正。

编者

2008年8月6日

目 录

第一章	糖尿病概论	1
第二章	妊娠期糖尿病的病因学研究	18
第三章	妊娠合并糖尿病的流行病学趋势	35
第四章	妊娠期母体生理变化及其对糖代谢的影响	48
第五章	妊娠期糖尿病筛查及诊断标准的探讨	57
第六章	孕前糖尿病对胚胎和胎儿的早期影响	68
第七章	妊娠合并糖尿病对孕妇的影响	74
第八章	妊娠期糖尿病对胎儿发育的影响	101
第九章	糖尿病合并妊娠的产前咨询与处理	125
第十章	糖尿病患者的妊娠期及产褥期监护	136
第十一章	妊娠合并糖尿病胎儿生长监测与产前评估	156
第十二章	妊娠合并糖尿病孕期营养治疗	162
第十三章	妊娠期糖尿病运动疗法	189
第十四章	妊娠期胰岛素的应用	197
第十五章	口服降糖药在糖尿病孕妇中的应用	228
第十六章	妊娠期糖尿病对母亲的远期影响及产后随访	243
第十七章	妊娠合并糖尿病对新生儿近远期的影响及处理	251
附录 1	妊娠合并糖尿病诊治推荐指南(草案)	269
附录 2	妊娠前糖尿病处理规范简要(欧洲围产医学会)	273
附录 3	妊娠期糖尿病诊治规范简要(欧洲围产医学会)	277
附录 4	典型病例	282
附录 5	单位换算表	286

糖尿病概论

一、糖尿病定义

2003 年美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 将糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 定义为由于胰岛素绝对或相对缺乏及胰岛素抵抗所致的以长期高血糖为特征的临床综合征。长期高血糖 (chronic hyperglycemia) 状态可引起多系统损害, 特别是眼睛、肾脏、神经、心脏、血管等器官或组织的慢性进行性病变, 导致功能缺陷和衰竭, 成为致残和病死的主要原因。

二、糖尿病流行病学

随着社会经济的发展, 糖尿病患病人数不断增加, 其中, 2 型糖尿病约占 95%, 1 型糖尿病占 3%~5%。目前全球的糖尿病患者约 2 亿, 预计截至 2025 年将达到 3.33 亿, 约 2/3 或 3/4 新增加的糖尿病患者在中国。1980 年我国 14 省市 30 万人口调查, 糖尿病患病率 0.67%, 1996 年的全国 11 省市 4.2 万人抽样调查结果显示, 糖尿病患病率已达到 3.21%, 其中城市人口患病率达 4.8%, 发病高峰年龄在 60 岁以上 (表 1-1)。

国际糖尿病联盟 (International Diabetes Federation, IDF) 2006 年公布了糖尿病患病率占全球前十位的国家, 中国居第二位 (印度第一位), 2007 年我国糖尿病患者约 4000 万, 预计 2025 年将达到 6000 万; IDF 同时还公布了糖耐量异常 (impaired glucose tolerance, IGT) 患病率占全球前十位的国家, 中国居第一位 (印度第二), 2007 年我国 IGT 患者约 6300 万, 预计 2025 年将达到 8000 万。全世界每年有 1.5%~10% IGT 患者发展成糖尿病, 中国内地、香港报告每年 8%~11% IGT 患者演变为 DM, 居世界前列。

表 1-1 中国糖尿病 (DM)/糖耐量异常 (IGT) 的患病率情况

	DM (%)	IGT (%)		DM (%)	IGT (%)
1980	0.67	—	1996	3.21	4.81
1989	2.02	3.2			

三、糖尿病诊断

糖尿病在诊断上缺乏疾病的特异性标志,在出现代谢紊乱之前不易发现,目前仍以血糖异常升高作为诊断依据。尤其应该注意单纯空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)正常不能排除糖尿病的可能性,因为该指标可漏诊大部分的糖代谢异常患者,应加测餐后血糖(posrandial plasma glucose,PBG),必要时做负荷试验如口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test,OGTT)。餐后高血糖是心血管并发症的独立危险因素。

2003 年 ADA 和国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation,IDF)、2005 年亚太地区政策工作组(WPR)根据糖尿病的流行病学研究结果提出将正常空腹血糖的切点下调至 5.6mmol/L。之后各国均进行了大量细致的调查研究,发现如果 FPG 切点下调,将增加许多糖尿病前期人群,随之将带来巨大的社会经济负担,但是相应的心血管并发症并无明显增加,因此,决定将 FPG 切点仍定为 6.1mmol/L。但 FBG>5.6mmol/L,建议行 OGTT。

我国流行病学调查结果支持 1999 年世界卫生组织(World Health Organization,WHO)推荐的糖尿病诊断标准(表 1-2)。

表 1-2 糖代谢异常诊断标准(WHO,1999)

	静脉血浆葡萄糖值 mmol/L(mg/dl)		
	空腹血糖	随机血糖	OGTT 2 小时血糖
正常	<6.1(110)		<7.8(140)
空腹血糖受损(IFG)	6.1~6.9(110~125)		
糖耐量异常(IGT)			7.8~11.0(140~199)
糖尿病	≥7.0(126)或	≥11.1(200)或	≥11.1(200)

注:空腹:至少禁食 8 小时
OGTT:口服葡萄糖耐量试验,口服 75g 无水葡萄糖
空腹血糖受损(impaired fasting glucose,IFG):仅 FPG 异常,PPG 正常
糖耐量异常(impaired glucose tolerance,IGT):仅 PPG 异常,FPG 正常
若 FPG、PPG 均异常但未达糖尿病标准,称 IFG+IGT,统称糖调节受损(impaired glucose regulation,IGR),这部分人群称糖尿病前期(pre-diabetes)人群
IGT 和 IFG 都是发生糖尿病和心血管病的危险因素
糖尿病诊断:有症状:一次 FPG≥7.0mmol/L 和(或)随机血糖≥11.1mmol/L 和(或)OGTT2 小时血糖≥11.1mmol/L;无症状:需另一次结果证实

四、糖尿病分型

1965 年至 1985 年,WHO 糖尿病专家委员会曾三次提出修改糖尿病分型的建议。随着对糖尿病流行病学、病因和发病机制认识的日渐深入和临床研究不断取得新的进展,ADA 于 1997 年提出糖尿病分类和诊断标准的新建议,与 IDF 达成共识,1999 年由 WHO 以文件发布(表 1-3)。

表 1-3 糖尿病病因学分类(WHO,1999)

1. 1 型糖尿病 (T1DM): β 细胞破坏,常引起胰岛素绝对缺乏
 - A. 自身免疫介导(autoimmune) B. 特发性(idiopathic)
2. 2 型糖尿病(T2DM):胰岛素抵抗为主伴相对胰岛素分泌不足或胰岛素分泌不足为主伴胰岛素抵抗
3. 特殊类型糖尿病
 - A. 胰岛 β 细胞功能基因异常

青年人中的成年发病型糖尿病(maturity-onset diabetes mellitus of the Young, MODY)

线粒体基因突变糖尿病

其他
 - B. 胰岛素作用基因异常

A 型胰岛素抵抗

妖精貌综合征

脂肪萎缩型糖尿病

其他
 - C. 胰腺外分泌疾病:胰腺炎、创伤/胰腺切除术后、胰腺肿瘤、胰腺囊性纤维化、血色病、纤维钙化性胰腺病等
 - D. 内分泌疾病:Cushing 综合征、肢端肥大症、胰升糖素瘤、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进症等
 - E. 药物及化学制剂所致:糖皮质激素、烟酸、甲状腺激素、二氮嗪、噻嗪类利尿剂、 α -肾上腺素能激动剂、 α -干扰素等
 - F. 感染:先天性风疹、巨细胞病毒等
 - G. 不常见的免疫介导糖尿病:僵人综合征、胰岛素自身免疫综合征、抗胰岛素受体抗体等
 - H. 可伴糖尿病的遗传综合征:Turner 综合征、Down 综合征等
4. 妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM):是指妊娠期发生或首次发现的不同程度的葡萄糖耐量异常。约占妊娠合并糖尿病的 80%~90%。GDM 患者产后 2 型糖尿病发生风险明显增加。有报道产后 6 周到 28 年,约 6.5%~70%的 GDM 患者将发生 2 型糖尿病

注:最多见的糖尿病是 T2DM,其次为 GDM, T1DM 约占 5%。表 1-4 为 T1DM 与 T2DM 鉴别诊断。

表 1-4 T1DM 与 T2DM 鉴别诊断

	T1DM	T2DM		T1DM	T2DM
发病年龄	<30 岁	>40 岁	慢性并发症		
高峰年龄	12~14 岁	>60 岁	肾病	35%~40%	约 30%
起病方式	急	慢	心血管病	相对少见	多见
起病时 BMI	正常或低	高或正常	自身免疫抗体	阳性	阴性
典型症状	明显	轻或无	胰岛素释放	低	高峰延迟
急性并发症			胰岛素需要/反应性	依赖/敏感	不依赖/抵抗
酮症/DKA	易发	少见	相关的自身免疫疾病	可有	无
高渗昏迷(高渗状态)	少见	易发			

五、糖尿病的病因和发病机制

糖尿病的病因和发病机制较为复杂,至今尚未完全明了。不同类型糖尿病的病因和

发病机制各异,即使在同一类型中也不尽相同。目前认为糖尿病是多种遗传和环境因素共同作用导致的复杂疾病。

(一) 1 型糖尿病

1 型糖尿病绝大多数为自身免疫性,具体机制不明,目前认为与遗传、环境因素及免疫有关。

1. 遗传因素 遗传在 1 型糖尿病的发生中有一定作用,但从父母到子女的垂直传递率很低,如双亲中一人患病,其子女患病的风险率仅为 2%~5%。遗传学研究发现与 1 型糖尿病有关的基因至少有 17 种,其中,人组织相容性抗原(HLA)基因(即 IDDM1 基因,定位于染色体 6p21)是主效基因,其余为次效基因(分别被定义为 IDDM2~16)。

2. 环境因素 主要有病毒感染、化学因素和饮食因素等。

(1) 病毒感染:已发现腮腺炎病毒、柯萨奇 B4 病毒、风疹病毒、肌细胞病毒、脑心肌炎病毒及肝炎病毒与 1 型糖尿病发病有关。

(2) 化学因素:对胰岛 β 细胞有毒性作用的药物(四氧嘧啶、链脲佐菌素、喷他脒等)侵入胰岛 β 细胞,导致 β 细胞破坏。

(3) 饮食因素:据报道,牛奶喂养的婴儿成年后发生 1 型糖尿病的风险性高。牛奶蛋白只对有 HLADQ/DR 易感基因的个体敏感,引发自身免疫反应使胰岛 β 细胞受损害引发 1 型糖尿病。

3. 自身免疫因素 约 90% 新发病的患者循环血中有多种胰岛 β 细胞自身抗体,目前发现的至少有 10 种,其中重要的有胰岛细胞胞浆抗体(islet cell autoantibody, ICA)、胰岛素自身抗体(autoantibody to insulin, IAA)、谷氨酸脱羧酶自身抗体(autoantibody to glutamic acid decarboxylase, GADA)及酪氨酸磷酸酶自身抗体(autoantibody to tyrosine IA-2 and IA-2 β)等。这些抗体均为胰岛 β 细胞自身免疫和损伤的标志,在糖尿病发病前,血清中就可能已存在某些抗体,对预测 1 型糖尿病发生有意义。ICA 是胰岛内 4 种细胞所共有的一种胞浆成分的抗体,GADA 和 IAA 相对比较独立,但 IAA 与外源性胰岛素引起的抗体不能区别。目前可用 GADA 和 IA-2 进行筛查,GADA 也是持续时间最长的抗体。

(二) 2 型糖尿病

1. 遗传因素 遗传因素在 2 型糖尿病发病中的作用较在 1 型糖尿病中更重要。同卵双胞胎患 2 型糖尿病的一致率为 90%。不同国家不同种族间存在较大的遗传异质性。美国 Pima 印第安人的发病率最高,黑种人较白种人高。胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞缺陷是 2 型糖尿病的基本特征,有关致病的候选基因很多,但至今未发现主导的致病基因。

(1) 胰岛素抵抗:可导致胰岛素抵抗的因素主要有:①胰岛素受体底物-1(insulin receptor substance-1, IRS-1)和 IRS-2:IRS-1 和 IRS-2 在胰岛素信号转导中的表型为联合基因剂量效应,需有 IRS-1 和 IRS-2 双等位基因突变方可引起胰岛素信号在细胞内转导受阻引起胰岛素抵抗。②葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT):GLUT4 基因突变可使 GLUT 表达量和转位受阻,导致受体后胰岛素抵抗。③胰岛素受体:编码胰岛素 α 和 β 亚单位的基因都位于 19q,现已发现 50 多个突变位点,造成不同部位的受体或受体后胰岛素抵抗,导致许多伴糖尿病的遗传综合征。④解耦联蛋白(uncoupling protein, UCP):UCP 基因突变或多态性变异使其表达不足或(和)功能障碍,导致外周组织脂肪酸

和葡萄糖代谢能力降低,引起胰岛素抵抗。

(2) 胰岛 β 细胞功能缺陷:相关的因素有:①葡萄糖激酶(glucokinase, GCK):GCK 是葡萄糖感受器的重要组成部分,GCK 基因变异通过损伤 β 细胞对葡萄糖的“感受”功能致胰岛素分泌不足。②GLUT2:GLUT2 数量减少或活性降低,可降低肝葡萄糖摄取和肝糖输出增加(肝脏胰岛素抵抗),同时降低 β 细胞胰岛素的分泌。③线粒体缺陷。④胰岛素原加工障碍:可致胰岛素生成减少和高胰岛素血症,后者的生物效应远远低于胰岛素。⑤胰岛素结构异常:有的家系存在胰岛素基因(染色体 11p)点突变,产生变异胰岛素,其生物活性低下。⑥胰岛淀粉样多肽:又称胰淀素。40%~90%的 2 型糖尿病患者的胰岛内有淀粉样物质沉积,损伤 β 细胞并降低胰岛素的释放。

2. 环境因素 研究发现在不同国家或地区的同一种族 2 型糖尿病的发病率不同,说明环境因素在 2 型糖尿病的发病中发挥重要作用。流行病学研究表明肥胖、高热量饮食、体力活动不足及老龄化(aging)是 2 型糖尿病最主要的环境因素,有高血压、血脂紊乱、IGT 或 IFG 者患病风险增加。肥胖者糖尿病的风险增加 5 倍,有糖尿病家族史者糖尿病的风险为无家族史者的 2 倍,而运动可使糖尿病的风险下降。随年龄增长,糖尿病的发病率增加,高峰年龄在 60 岁以上。因此,2 型糖尿病的高危因素包括肥胖、糖尿病者的 1 级亲属、高危种群(如:Pima 印第安人)、高血压或脂代谢紊乱、有妊娠糖尿病或分娩巨大儿史的妇女。ADA 建议对年龄在 45 岁以上者进行定期筛查。

3. 胎儿和婴儿期低体重 胎儿、新生儿及婴儿期低体重可能反映了生命早期营养不良或其他不利环境因素的影响,可能导致:①影响内分泌腺体的发育导致胰岛细胞体积变小,易发生 β 细胞功能衰竭。②限制前脂肪细胞的形成,使成人期脂肪数目减少。③节俭基因理论:Hales 等认为长期生活在食物缺乏条件下的人群存在节俭基因,在食物相对充足的时候将体内部分营养物质节约下来以脂肪形式储存,以备饥荒时用,当这些人进入体力活动减少、热量供给充足或过剩的现代社会后,节俭基因不能及时适应生活方式的快速改变,便成为肥胖和 2 型糖尿病的易感基因。

综上所述,2 型糖尿病的发病涉及胰岛素作用和胰岛素分泌两方面缺陷,两者与遗传因素及环境因素均有关,环境因素通过遗传因素起作用,大多数 2 型糖尿病是多基因、多种环境因素参与的复杂病。具有糖尿病遗传易感性的个体早期(约在糖尿病被诊断前 10 年)即存在胰岛素抵抗,随时间及疾病进展,胰岛素抵抗逐渐加重。为弥补胰岛素作用的日益减退及防止血糖升高, β 细胞代偿性分泌胰岛素增多,出现高胰岛素血症。当 β 细胞分泌能力不足以完全代偿胰岛素抵抗时,就出现血糖升高,首先是餐后血糖升高(IGT 期)。当胰岛素抵抗进一步加重, β 细胞因长期代偿过度而衰竭,血糖进一步升高,终致糖尿病。高血糖又使葡萄糖介导的 β 细胞分泌胰岛素反应受到抑制并增强胰岛素抵抗,即葡萄糖毒性反应,从而形成恶性循环。

六、临床表现

(一) 代谢紊乱症状

糖尿病典型的临床表现包括“三多一少”即多尿、多饮、多食和体重下降。还可有视力模糊、伤口难以愈合、易患感染和其他急慢性并发症表现。1 型糖尿病症状多典型、较重,

一部分患者以糖尿病酮症或酮症酸中毒为首发症状。2型糖尿病症状多隐匿、缓慢,大多数患者无明显不适,因体检或患其他疾病时或出现慢性并发症时才发现糖尿病。2型糖尿病的首发症状多种多样,除少部分以“三多一少”起病外,视力模糊(高血糖使眼房水与晶状体渗透压改变引起的屈光改变或糖尿病视网膜病变)、皮肤瘙痒、女性患者的外阴瘙痒及乏力、非酮症高渗昏迷等均可成为首发症状。

(二) 慢性并发症表现

糖尿病慢性并发症包括血管病变(大血管病变、小血管病变)及神经病变(周围神经病变、自主神经病变)。

1. 大血管病变 糖尿病人群心脑血管患病率为非糖尿病人群的2~4倍,糖尿病足为15倍,心肌梗死为10倍。流行病学研究提示糖尿病患者发生心肌梗死的概率与非糖尿病心肌梗死者再次发生心肌梗死的概率相似,因此称糖尿病是冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)的等危症。大、中动脉粥样硬化主要侵犯主动脉、冠状动脉、大脑动脉、肾动脉和外周动脉等,临床上引起冠心病(表现胸闷、胸痛等)、缺血性或出血性脑血管病(表现头晕等脑供血不足或急性脑血管事件)、高血压,外周动脉粥样硬化常以下肢动脉为主,表现为下肢疼痛、感觉异常和间歇性跛行,严重者可致肢体坏疽。

2. 小血管病变 可累及全身所有微循环,代表性病变为糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病及糖尿病神经病变。

(1) 糖尿病视网膜病变:早期常无任何症状,晚期出现视力减退或视物模糊甚至失明。共分六期:I~Ⅲ期为背景期,特征性病变为微血管瘤;Ⅳ~Ⅵ期为增殖期,特征性病变为新生血管(表1-5)。

表 1-5 糖尿病视网膜病变临床分期

I 期	微血管瘤 点状出血	IV 期	新生血管形成 玻璃体积血
II 期	微血管瘤 出血及硬性渗出	V 期	机化物增生
III 期	棉絮状软性渗出	VI 期	视网膜脱离 失明

此外,糖尿病还可引起白内障、屈光改变、虹膜睫状体炎等。

(2) 糖尿病肾病:病程10年以上的1型糖尿病患者30%~40%发生肾病,是首位死亡原因;约30%的2型糖尿病发生肾病,目前已成为我国终末期肾病的首位原因。早期无明显症状,蛋白尿明显时常有尿中泡沫增多。临床分五期(主要针对1型糖尿病,2型糖尿病参考1型糖尿病)(表1-6)。

表 1-6 糖尿病肾病临床分期

分期	分 期	肾小球滤过率(GFR)	尿白蛋白排泄率(UAER)	BP	主要病理改变
I 期	肾小球高滤过期	约 150ml/min	N	N	肾小球肥大,肾小球内压增加,GBM、系膜基质正常
II 期	一过性白蛋白尿期	N 或增高	<20 μ g/min,运动时增高	N 或轻度增高	GBM 开始增厚
III 期	微量白蛋白尿期	130~160ml/min	20~200 μ g/min(30~300mg/24h)	增高	系膜基质开始增多
					GBM 增厚,系膜基质明显增多,出现肾小球闭锁

续表

分期	分期	肾小球滤过率(GFR)	尿白蛋白排泄率(UAER)	BP	主要病理改变
Ⅳ期	临床糖尿病	早期 130~70ml/min,	>200μg/min 或	明显增高	GBM 与系膜基质进一步增多
	肾病期	后期<70ml/min	>0.5g/24h		
Ⅴ期	终末期肾衰	<10ml/min	>200μg/min 或 >0.5g/24h	明显增高	肾小球闭锁进行性增加,肾小球广泛闭锁

3. 糖尿病神经病变 可累及神经系统的任何部分,以周围神经病变和自主神经病变最多见,单一神经病变及神经根病变少见。

(1) 周围神经病变:最常见,常多发、呈对称性,下肢重于上肢。若表现单侧病变应首先考虑颈椎病或腰椎病可能。常见症状为肢端感觉异常(麻木、针刺感、灼热及感觉迟钝等),典型者呈手套、袜套样分布,可有感觉缺失或感觉过敏,随后出现肢体疼痛,呈隐痛、刺痛或烧灼样痛,夜间及寒冷季节加重。早期腱反射亢进,后期减弱或消失,触觉、温度觉有不同程度减弱。感觉迟钝,易受创伤或灼伤致皮肤溃疡,若继发感染可出现肢端坏疽。

(2) 自主神经病变:较常见且出现较早,影响胃肠道、心血管、泌尿系统和性器官功能。表现瞳孔缩小且不规则,光反射消失,调节反射存在;体位性低血压、心率调节异常甚至固定心率、无症状心肌缺血(无症状心绞痛、心肌梗死甚至猝死);上腹饱胀、胃排空延迟(糖尿病胃轻瘫);顽固腹泻、顽固便秘或腹泻、便秘交替;膀胱排尿无力常有尿不尽感,残余尿增加,甚至尿失禁和尿潴留(糖尿病神经源性膀胱),易合并泌尿系感染;勃起功能障碍常见,也可出现逆向射精;排汗异常(无汗、少汗或多汗,多不对称);无症状低血糖。

4. 糖尿病皮肤病变 皮肤改变多种多样,较常见的有:①糖尿病性水疱病:多见于病程长、血糖控制不佳及伴有多种并发症者,可突然发生,多在四肢末端。②糖尿病性皮肤病:较常见,在胫前呈分散或集结分布,可产生鳞屑,后期发生萎缩和色素沉着。③糖尿病脂性渐进性坏死:少见,多见于女性,多位于胫前,对称,后期皮肤萎缩凹陷。

(三) 感染

- 1. 糖尿病患者常发生疔、痈等皮肤化脓性感染,易反复发生,甚至引起败血症和脓毒血症。
- 2. 化脓性汗腺炎是大汗腺的慢性化脓性感染伴瘢痕形成,好发于腋窝和肛周。
- 3. 皮肤真菌感染很常见。
- 4. 真菌性阴道炎和巴氏腺炎是女性常见并发症,多为白色念珠菌感染,易反复,可是糖尿病首发表现。
- 5. 膀胱和肾盂肾炎常见于女性患者,尤其自主神经病变者,常反复急性发作。
- 6. 糖尿病患者结核发病率高,播散较快。

七、实验室检查

(一) 糖尿病诊断与鉴别诊断相关检查

- 1. 血浆葡萄糖测定 葡萄糖氧化酶法。空腹血糖大于或等于 5.6mmol/L,建议行口

服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)。

2. OGTT[血糖+胰岛素和(或)C肽] 成人口服无水葡萄糖 75g, 儿童 1.75g/kg, 不超过 75g。OGTT 应在不限制饮食和正常体力活动 2~3 天后的上午, 避免使用影响糖代谢的食物和药物, 试验前禁食过夜至少 10 小时, 其间可以饮水。取空腹血标本后, 饮用含 75g 葡萄糖的水溶液 250~300ml, 5 分钟内饮完, 服糖后半小时、1 小时和 2 小时分别测静脉血浆血糖和胰岛素和(或)C 肽(应用外源性胰岛素时测定, 测定方法欠稳定)。正常人空腹血糖小于 6.1mmol/L, 服糖后 2 小时血糖小于 7.8mmol/L (1 小时血糖小于 8.9mmol/L, 不作为诊断点)。糖尿病患者空腹和(或)2 小时血糖明显升高。

正常葡萄糖刺激后胰岛素呈双时相分泌。静脉注射葡萄糖 20g 后, 在 5~10 分钟内出现的高尖胰岛素分泌峰, 称为第 1 时相(first phase)胰岛素分泌。与 OGTT 胰岛素释放曲线相对应的为 0.5~1 小时胰岛素分泌高峰, 此时称第 2 时相胰岛素分泌(图 1-1)。正常人空腹基础胰岛素水平 5~20mU/L (35~145pmol/L), 糖负荷后半小时或 1 小时胰岛素分泌高峰, 为正常空腹值的 5~10 倍, 3~4 小时恢复到空腹水平。1 型糖尿病患者胰岛素释放曲线低平; 2 型糖尿病患者可表现为胰岛素分泌高峰延迟至 2 小时, 早期表现为胰岛素高峰延迟并升高, 晚期表现类似 1 型糖尿病患者, 葡萄糖诱导的第 1 时相胰岛素分泌缺陷是 2 型糖尿病的早期病理生理表现。

3. 糖化血红蛋白(HbA1c) HbA1c 为血红蛋白两条 β 链 N 端的缬氨酸与葡萄糖化合而成, 为不可逆反应, 其量与血糖浓度呈正相关, 其中以 HbA1c 为主。红细胞在血循环中的平均寿命约 120 天, HbA1c 在总血红蛋白中所占的比例可反映出取血前 8~12 周的平均血糖水平, 是监测血糖控制的金指标, 应该每隔 1~2 个月检测一次。

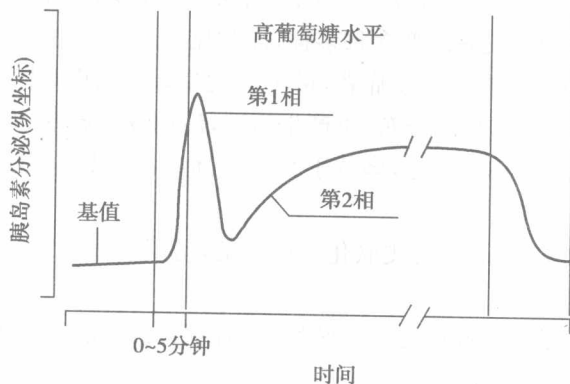


图 1-1 正常人胰岛素分泌相

4. 尿糖测定 尿糖阳性是诊断糖尿病的重要线索, 但尿糖测定受肾糖阈影响, 糖尿病肾病肾糖阈升高, 易出现假阴性; 肾小管受损者可能导致尿糖阳性, 但血糖正常; 妊娠期妇女肾糖阈降低, 血糖正常尿糖可阳性。因此, 尿糖测定不能作为诊断依据, 更不能作为监测指标。尿糖阴性不能排除糖尿病可能。

5. 尿酮体测定 尿酮体阳性, 对新发病者提示 1 型糖尿病, 对 2 型糖尿病或正在治疗中的患者, 提示疗效不满意或出现重要的并发症。出现酮体提示存在显著的胰岛素不足。目前多采用硝基氨酸盐试验法, 只有乙酰乙酸和丙酮与之反应呈阳性, 但当酸中毒明显时, 酮体组成中以 β -羟丁酸为主, 因此尿酮体阴性不能排除酮症。需测定血浆酮体水平。

6. 血酮体测定 临床疑诊酮症或酮症酸中毒,除尿酮体外,可查血酮体水平,包括乙酰乙酸、 β -羟丁酸和丙酮。

7. 免疫指标 (见本章“五、糖尿病的病因和发病机制”)胰岛细胞抗体 ICA(IA-2)、抗谷氨酸脱羧酶抗体(GADA)和抗胰岛素抗体(IAA)及酪氨酸激酶抗体(IA-2)。有助于糖尿病分型。

8. 其他 如血脂,脂代谢紊乱对糖尿病慢性并发症尤其大血管并发症的发展意义重大,应作为常规检测和监测项目。

(二) 慢性并发症检查

1. 大血管并发症 经颅多普勒超声、颈部血管彩超、腹部血管彩超、四肢血管彩超等了解有无血管狭窄。

2. 微血管并发症 眼科会诊,必要时行眼底荧光造影;尿蛋白定性和定量检查。

3. 神经病变 周围神经病变一般根据症状、体格检查如 10 克单尼龙丝试验等即可诊断,必要时可行神经传导速度检查;自主神经病变根据症状即可诊断。

八、治 疗

(一) 治疗目标和控制指标

1. 治疗目标 由于糖尿病的病因和发病机制尚未完全明了,目前还缺乏有效的病因治疗方法。治疗的目标是:①纠正代谢紊乱,消除症状,维持良好的营养状况及正常的生活质量与工作能力,保障儿童的正常生长发育;②防止糖尿病急性并发症发生;③预防和延缓慢性并发症的发生和发展。为达到上述目标,强调早期治疗、长期治疗、综合治疗和措施个体化的基本治疗原则。

UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)资料表明 2 型糖尿病是一种渐进性疾病,随着研究的深入,对 2 型糖尿病的治疗目标有了新的认识,在继续强调严格控制血糖的基础上,全面控制代谢紊乱和慢性并发症、保护 β 细胞功能、延缓疾病进展成为新的长期目标。

2. 控制指标 关于糖尿病控制的生化指标,目前尚无统一规定,表 1-7 所示为亚太地区 2 型糖尿病政策组制定的生化控制指标。

糖尿病的综合治疗包括糖尿病教育、饮食治疗、运动、药物治疗和血糖自我监测等,也被称为“五驾马车”。

表 1-7 2 型糖尿病控制生化指标

	理 想	一 般	差
血糖(mmol/L)			
空腹 FPG	4.4~6.1	≤ 7.0	> 7.0
餐后	4.4~8.0	≤ 10.0	> 10.0
PPG(2h)			
HbA _{1c} (%)	< 6.5	6.5~7.5	> 7.5
BP(mmHg)	$< 130/80$	130/80~140/90	$\geq 140/90$
BMI	男 < 25 ,女 < 24	男 < 27 ,女 < 26	男 ≥ 27 ,女 ≥ 26