

XIANDAI TANGNIAOBING
ZHENLIAO JINZHAN

现代糖尿病 诊疗进展

主 编：范玉仙 李彩凤 魏 贞



第二军医大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代糖尿病诊疗进展/范玉仙,李彩凤,魏贞主编. —上海:第二军医大学出版社,2010.7

ISBN 978 - 7 - 5481 - 0074 - 4

I. ①现… II. ①范… ②李… ③魏… III. ①糖尿病 - 诊疗
IV. ①R587.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 131445 号

出 版 人 石进英

责任编辑 王 勇

现代糖尿病诊疗进展

主 编 范玉仙 李彩凤 魏 贞

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433

电话/传真:021 - 65493093

全国各地新华书店经销

京南印刷厂印刷

开本:850 × 1168 1/32 印张:8 字数:230 千字

2010 年 7 月第 1 版 2010 年 7 月第 1 次印刷

印数:0001 ~ 3500

ISBN 978 - 7 - 5481 - 0074 - 4/R · 880

定价:25.00 元

(版权所有 盗版必究)

编著者名单（排名不分先后）

主 编：范玉仙 李彩凤 魏 贞
副主编：刘红旗 吕律森 何凤仙 钱 涛
赵新翠 张冬迅 郝俊花 吴春艳
陈 婕 赵秀亭
编 委：王 弘 史福平 史 伟 刘敬文
邸卫英 邸鸿雁 宋月平 李 梅
李存占 邵玉红 李志红 孟玉卿
姜 晔 赵慧新

内 容 提 要

本书共分 17 章,分别讲述了糖尿病病因、病机,诊断标准、分型及分期,常用检查方法和糖尿病的一般治疗、口服抗糖尿病药治疗、胰岛素治疗及胰腺、胰腺联合肾移植治疗,并介绍了糖尿病急性并发症、糖尿病眼病、糖尿病肾病变、糖尿病足及糖尿病合并肺结核、阳痿、胃肠病、皮肤病、妊娠糖尿病和特殊人群的诊断治疗。

本书简单明了,观点明确,紧密联系临床,诊断治疗方法实用,适合糖尿病专科医师和相关各科医师以及糖尿病患者、家属参考阅读。

前 言

糖尿病是常见的内分泌代谢性疾病,随着现代社会经济的不断发展,生活模式的改变以及社会人口老龄化,不论是在发达国家或发展中国家,糖尿病的发病率均有不同程度的上升,而且糖尿病患者的并发症和合并症多见,常累及全身多个系统。糖尿病患者的及早诊断、规范系统的治疗和自我的监测对糖尿病专科医师提出了更高的要求。

为满足糖尿病专科医师的需要,我们编写了本书。本书共分17章,分别讲述了糖尿病病因、病机,诊断标准、分型及分期,常用检查方法和糖尿病的一般治疗、口服抗糖尿病药治疗、胰岛素治疗及胰腺、胰腺联合肾移植治疗,并介绍了糖尿病急性并发症、糖尿病眼病、糖尿病肾病变、糖尿病足及糖尿病合并肺结核、阳痿、胃肠病、皮肤病、妊娠糖尿病和特殊人群的诊断治疗。

本书在编写过程中,参阅了大量相关医学书籍和文献,在此谨向作为本书参考资料的书刊编著者致谢,并向支持、参与本书编著

的全体人员表示感谢。由于编者水平有限,疏漏之处在所难免,希望广大同仁及读者及时批评指正。

编 者

2010 年 4 月

目 录

第一章 糖尿病病因、病机	1
第一节 1 型糖尿病	1
第二节 2 型糖尿病	4
第三节 特殊类型糖尿病	9
第四节 妊娠期糖尿病	13
第二章 糖尿病诊断标准、分型及分期	16
第一节 糖尿病诊断标准	16
第二节 糖尿病分型和临床分期	17
第三章 糖尿病常用检查方法	21
第一节 实验室检查	21
第二节 糖尿病肾核素检查	26
第三节 糖尿病眼底荧光血管造影	27
第四节 下肢血流图测定	35
第五节 四肢周围神经传导速度的测定	39
第六节 糖尿病微循环测定方法	42
第四章 糖尿病一般治疗	46
第一节 概述	46

2 现代糖尿病诊疗进展

第二节 饮食治疗	52
第三节 运动疗法	58
第五章 口服抗糖尿病药治疗	60
第一节 磺脲类	60
第二节 双胍类	67
第三节 α -葡萄糖苷酶抑制剂	69
第四节 其他常用药物	71
第六章 糖尿病胰岛素治疗	75
第一节 胰岛素治疗患者的教育	75
第二节 胰岛素治疗	80
第三节 胰岛素泵	88
第七章 胰腺及胰腺联合肾移植治疗糖尿病	98
第八章 糖尿病急性并发症	103
第一节 糖尿病酮症酸中毒	103
第二节 高渗性非酮症糖尿病昏迷	109
第三节 糖尿病乳酸性酸中毒	118
第四节 低血糖	121
第九章 糖尿病眼病	127
第一节 糖尿病性视网膜病变	127
第二节 糖尿病性虹膜病变	133
第三节 眼部神经病变	134
第四节 糖尿病性白内障	136
第十章 糖尿病肾病	139
第一节 糖尿病肾病	139
第二节 肾脏感染	147

第三节	其他肾脏损害	149
第十一章	糖尿病足	151
第十二章	糖尿病合并肺结核	159
第十三章	糖尿病与阳痿	163
第十四章	糖尿病与胃肠病	170
第十五章	糖尿病皮肤病	175
第一节	概述	175
第二节	皮肤瘙痒症	178
第三节	毛囊炎	180
第四节	疖	182
第五节	痈	184
第六节	真菌感染	186
第七节	湿疹	198
第十六章	妊娠糖尿病	203
第十七章	糖尿病特殊人群治疗	210
第一节	糖尿病儿童患者的治疗	210
第二节	糖尿病老年患者的治疗	222

第一章 糖尿病病因、病机

糖尿病是由于胰岛素缺乏和(或)胰岛素生物作用障碍导致的一组以长期高血糖为主要特征的代谢综合征,临床以多尿、多饮、多食及消瘦为特征,同时伴有脂肪、蛋白质、水和电解质等代谢障碍,并且多并发眼、肾、神经和心、脑、血管等多脏器和组织的慢性损害,引起功能障碍及衰竭。

临床根据病因分为1型糖尿病、2型糖尿病、特殊类型糖尿病和妊娠糖尿病。

第一节 1型糖尿病

一、病因

1型糖尿病的病因主要涉及遗传易感性、环境因素及免疫因素等。

(一)遗传因素

1型糖尿病涉及多个基因,其中最主要的基因是第6号染色体短臂上的致糖尿病基因(DDM₁),构成遗传易感性的40%~50%,主要成分是HLA II类抗原分子的DQ和DR编码基因,其次是位于11号染色体胰岛素基因区域的基因(DDM₂),构成遗传易感性的10%。

(二)环境因素

引发1型糖尿病的环境因素主要是指某些药物或化学物品及食物中的某些营养成分和病毒感染等。

1. 化学物质 与1型糖尿病发病有关的药物或化学物品主要是四氧嘧啶、链佐星、pentamidine 及 vacor 等,一般是通过直接破坏B细胞导致糖尿病。有研究发现母亲在怀孕早期摄入含硝酸盐或亚硝酸盐食物,可能会引起胎儿B细胞损伤,诱发自身免疫反应,在出生后若干年发展为临床1型糖尿病。

2. 牛乳蛋白 有关研究发现在新诊断的1型糖尿病患者血中存在针对牛血清清蛋白(BSA)的抗体以及一种抗17个氨基酸的牛清蛋白肽(ABBOS)抗体。ABBOS功能区与胰岛B细胞的成分ICA69KD具有同源性,针对ABBOS的抗体有可能同时破坏B细胞从而诱发1型糖尿病。另一项研究结果表明婴儿早期摄入牛乳蛋白,以后患1型糖尿病的危险性会增加。

3. 病毒感染 与1型糖尿病发病关系较密切的病毒主要是腮腺炎病毒、柯萨奇病毒及风疹病毒。发病机制可能涉及直接致B细胞破坏或通过细胞因子的产生破坏B细胞。

(三)免疫因素

1型糖尿病的发生,根据大量的研究结果表明与自身免疫反应有密切关系,主要是T淋巴细胞免疫反应导致B细胞的进行性破坏。

1型糖尿病发病初期,胰腺病理改变表现为胰岛中有大量单核细胞浸润,即“胰岛炎”,在临床上诊断为1型糖尿病时,患者胰腺内只有少数胰岛尚留有“胰岛炎”的改变,大多数胰岛呈现出“假性萎缩”,但分泌胰升糖素的A细胞与分泌生长抑素的B细胞则保存完好。由此推测,临床上出现1型糖尿病的典型表现时,免疫攻击反应在完全破坏B细胞后已经平息。当受破坏的B细胞数量达到一定程度,残存的B细胞再也不能分泌出足够的胰岛素以维持代谢平衡时,患者出现1型糖尿病的临床症状。

同时导致1型糖尿病发生的自身免疫反应与患者的基因易感性及环境因素有关。当有易感基因的个体受到某种病毒感染或某些B细胞毒性物质的破坏后,激发针对自身B细胞的免疫攻击反

应。由于 B 细胞的破坏, B 细胞内的多种抗原暴露于免疫系统, 刺激机体产生多种自身抗体。这些抗体的出现标志着 B 细胞的损害, 提示体内针对 B 细胞的免疫攻击反应正在进行。在血中出现这些抗体几年后临床上才出现高血糖的临床表现, 同时随着 B 细胞的破坏殆尽, 这些抗体滴度逐渐下降, 最后消失。

二、病机

1 型糖尿病的发病机制目前尚不完全清楚, 现已公认的是 1 型糖尿病是一种多因素自身免疫疾病, 由于某种尚不清楚的原因, 通过分子模拟作用, 在有遗传自身免疫反应调控失常倾向的人体中形成针对胰岛 B 细胞的抗体, 破坏胰岛 B 细胞形成的代谢内分泌疾病。

1 型糖尿病患病率的差异远远大于 2 型糖尿病, 据相关研究, 在患病率最高的芬兰, 14 岁以下儿童 1 型糖尿病患病率高达 45/100 000, 而在患病率较低的中国、韩国仅为 0.5/100 000 左右。另外, 1 型糖尿病常有阳性家族史, 提示种族遗传背景在患病中的作用, 目前 1 型糖尿病患病率也在升高。

人组织相容复合体各位点与 1 型糖尿病遗传易感相关性研究已进行多年, 两个主要的 MHC II 类抗原 HLA - DQ、HLA - DR 亚型得到公认。根据相关研究结果表明, 80% ~ 90% 1 型糖尿病患者携带有 1 对或多对某种 DQA1 - DQB1 的易感基因联合的杂二聚体, 表明 HLA - DQA1 和 HLA - DQB1 等位基因的特殊结合方式与 1 型糖尿病发病与否有最强的相关性。其中 DQA1 52 - 精氨酸和 DQB1 57 - 非门冬氨酸在 1 型糖尿病易感性中肯定有重要作用。应用重组基因技术, 对与 1 型糖尿病发病相关的基因进行大规模的分析, 同样揭示不少易感基因区域, 表明 MHC II 类抗原是强易感区域, 但不是惟一的相关区域。

1 型糖尿病发病与自身免疫反应有关的直接证据来自患者体内细胞与体液免疫反应异常。患者可同时存在其他免疫疾病, 体内出现多种自身器官特异性抗体, 包括抗胰岛素和抗胰岛细胞的

抗体;白细胞移动抑制实验阳性,抑制性 T 淋巴细胞数和功能降低,K 细胞数及活性增高。有关研究表明,T 细胞亚群功能失平衡参与了起因尚不清楚的胰岛细胞炎症及损伤,其中两类 T 辅助细胞(Th1、Th2)数目及功能增强和抑制性 T 细胞数目功能减低可能起到关键作用。

在与 1 型糖尿病发病相关的因素中,长期以来认为某些病毒感染启动了 1 型糖尿病的自身免疫反应。

第二节 2 型糖尿病

一、病因

2 型糖尿病病因主要包括遗传因素和环境因素。

(一)遗传因素

2 型糖尿病的遗传因素包括胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞功能缺陷两方面。

1. 胰岛素抵抗相关的遗传因素 目前研究多认为胰岛素抵抗是导致 2 型糖尿病发病的关键因素,与胰岛素抵抗相关的遗传基因主要有 β_2 和 β_3 肾上腺能受体(β_3 -AR)、脂蛋白脂肪酶(LPL)、激素敏感脂肪酶(HSL)、胰岛素受体(IR)及其底物(IRS)、糖原合成酶(GS)、过氧化物酶增殖体激活体(PPAR)- γ 的基因等。此外,脂肪酸合成酶(FAS)、瘦素或其受体等基因异常也可能与 2 型糖尿病和胰岛素抵抗有密切关系。

2. 与胰岛 B 细胞功能缺陷相关的因素 葡萄糖转运子 2(Glut₂)基因突变、ATP 敏感的钾离子通道异常、前胰岛素和胰岛素基因异常、蛋白内切酶(PC)活性异常、胰岛淀粉样蛋白(IA)在胰岛 B 细胞内沉积以及其他与胰岛素分泌有关的激素的异常等,与胰岛 B 细胞功能缺陷相关。

值得注意的是这些基因变异对常见 2 型糖尿病发生的作用尚

不完全清楚,不同的种族、民族、群体的2型糖尿病患病率差别非常大。

2型糖尿病的遗传背景是多个基因缺陷共同作用的结果,种族、民族、群体和个体以及缺陷基因多少的差异,这些基因所起的作用,以及其组合情况的不同,使2型糖尿病的临床表现出高度异质性。如缺陷基因在致病中起关键的决定作用,则糖尿病所受的环境影响小于遗传因素的影响,发病年龄可能较早。反之,缺陷基因作用部位非关键性者,糖尿病的发生受环境影响大于遗传因素影响,发病年龄受环境因素影响。

(二)环境因素

人群中2型糖尿病的遗传背景并未改变,但现代社会2型糖尿病的患病率不断升高,表明环境因素是非常重要的诱发因素。环境因素变化主要指生活方式改变,特别是饮食结构改变、体力活动过少而致肥胖以及精神紧张等。

1. 饮食结构的变化 根据相关研究表明饮食变化特别是高脂肪饮食的增加与2型糖尿病的发生有重要关系。发达国家和地区饮食结构主要以高脂肪和高蛋白为主,这些国家和地区的2型糖尿病患病率比以淀粉为主要食物的发展中国国家和地区高,随着经济发展和生活水平的提高,发展中国和地区的饮食结构发生改变,高热量食物摄入增加,这些国家和地区的2型糖尿病的患病率也出现不断上升。

2. 体力活动减少 体力活动减少也是诱发2型糖尿病的重要因素。随着社会经济的不断发展,人类的生活习惯发生明显改变,其中最明显改变就是体力活动的减少。人体骨骼肌是最大的葡萄糖利用器官,长期缺乏体力活动导致肌葡萄糖利用减少,肌肉组织中的脂肪含量增加,出现肥胖和胰岛素抵抗。据有关研究表明,坚持运动疗法能使IGT患者转变为糖尿病者减少,而其他一些研究也证实增加体力活动可预防2型糖尿病的发生。

3. 精神紧张 由于社会发展、生活节奏加快、社会竞争加剧及

压力增大等因素,造成体内内分泌紊乱,体内应激激素分泌增高(如儿茶酚胺、肾上腺糖皮质激素、胰高糖素和生长激素等),高水平状态的应激激素可以拮抗胰岛素,增加胰岛素抵抗,加重胰岛B细胞负荷,诱发糖尿病发生。

4. 超体重和肥胖 超体重和肥胖是2型糖尿病最为重要的危险因素。有关研究证实体重指数(BMI)与2型糖尿病的发生有显著的正相关,BMI为25~27的人群发生2型糖尿病的危险是BMI<23人群的2.2倍,而在BMI>35的人群发生2型糖尿病的危险则为42.1倍。同时脂肪的分布在2型糖尿病的发生过程中也起着重要作用,中心性肥胖(腹部或内脏型肥胖)者更易发生糖尿病。

5. 吸烟 吸烟导致动脉粥样硬化,尤其是对糖尿病患者,吸烟可加速大微小血管病变的发生、发展。吸烟不仅造成血管损伤,而且导致胰岛素作用能力降低(胰岛素抵抗及高胰岛素血症),不论是糖尿病患者或非糖尿病患者,吸烟均使胰岛素抵抗发生或加重,说明吸烟可能与2型糖尿病的发生和发展有关。

6. 饮酒 有关研究表明,大量饮酒可增加2型糖尿病的危险。

二、发病机制

2型糖尿病的发病机制十分复杂,尚未完全阐明,现在认为主要与胰岛素抵抗和B细胞胰岛素分泌缺陷有关。

(一)胰岛素抵抗

1. 器官组织水平的胰岛素抵抗 血糖正常平衡调节涉及的器官包括肝脏、骨骼肌、胰岛、脂肪组织及中枢神经系统。在血糖平衡的调节激素中胰岛素起关键作用,特别是胰岛素刺激的胰岛素敏感靶组织对葡萄糖的摄取和处理是进食后血糖平衡的重要机制,在夜间或空腹状态血糖平衡的调节以肝糖的产生及输出为主,2型糖尿病患者胰岛素抵抗的研究集中在胰岛素刺激的肌葡萄糖摄取及处置和肝糖产生及输出方面。

胰岛素抵抗在器官组织水平主要反映在肝抵抗、肌抵抗和脂

抵抗。肝抵抗主要表现为肝糖产生及输出增多,造成空腹高血糖症。肌抵抗则表现在致胰岛素刺激的葡萄糖摄取、处理减少,肌糖原合成及贮存减少。脂抵抗表现在胰岛素的抑制脂肪分解作用减弱,长期血游离脂肪酸(FFA)增高。血浆高 FFA 浓度促进肝糖产生过多,抑制肌细胞胰岛素介导的葡萄糖运转及肌糖原合成。

2. 受体水平的胰岛素抵抗 无论遗传因素或环境因素所致胰岛素与受体结合的减少,或经受体的胰岛素降解加速均导致受体水平的胰岛素抵抗。有关研究已发现,胰岛受体基因的几十种突变所致胰岛素受体结构与功能异常所致胰岛素抵抗,胰岛素受体基因突变可导致多种严重胰岛素抵抗综合征,但在常见型 2 型糖尿病这种胰岛素受体基因突变发生率很低,胰岛素受体基因突变是非常见型非胰岛素依赖型糖尿病胰岛素抵抗的主要机制。

3. 受体后缺陷 受体后缺陷是指胰岛素与受体结合后信号传导及其下游事件(“胞内事件”)的异常。细胞内事件是一连串的信号传递放大、蛋白质-蛋白质交互反应、磷酸化与脱磷酸化以及酶促反应的级联反应,从而影响糖、脂肪和蛋白质代谢。过程复杂,许多环节尚不清楚,主要与 IRS 家族异常、葡萄糖载体蛋白(Glut)异常、细胞内葡萄糖磷酸化障碍和线粒体氧化磷酸化(OX-PHOS)障碍、己糖胺/葡糖胺代谢途径活性增高以及 FFA 的作用、脂肪细胞因子的作用有关。

(1) IRS 家族异常:其中以 IRS-1 及 IRS-2 研究较多。IRS-1 和 IRS-2 异常均表现糖脂代谢异常,伴有胰岛素抵抗。IRS1-/- 所致主要为外周抵抗,IRS2-/- 既致外周抵抗,又使胰岛素丧失对肝糖产生的抑制,所致胰岛素抵抗更加严重。

(2) 葡萄糖载体蛋白(Glut)的异常:肌肉和脂肪细胞对胰岛素刺激的葡萄糖摄取主要通过对胰岛素敏感 Glut4 进行。肌 Glut4 负责全身 70%~80% 的葡萄糖摄取,是全身葡萄糖摄取及处置的限速因子。当 Glut4 基因突变,Glut4 合成及转位受阻,产生胰岛素抵抗及糖尿病。

(3)细胞内葡萄糖磷酸化障碍:有研究证明非肥胖2型糖尿病肌细胞内的葡萄糖-6-磷酸(G-6-P)浓度明显降低,导致葡萄糖磷酸化障碍的原因是己糖激酶Ⅱ(HKⅡ)活性降低,己糖激酶Ⅱ活性降低又受糖原合成酶及丙酮酸脱氢酶活性降低的影响,HKⅡ活性降低所致细胞内磷酸化障碍是2型糖尿病受体后抵抗的重要部位。

(4)线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)障碍:糖原合成减少,肌、脂细胞质与线粒体间的对话障碍,OXPHOS及能量产生障碍而致胰岛素刺激的糖原合成减少,不仅是2型糖尿病,也是其正常血糖的子代胰岛素抵抗的重要因素。

(5)己糖胺/葡糖胺代谢途径活性增高:葡萄糖的主要代谢途径是经Glut4进入肌细胞,通过己糖激酶Ⅱ(HKⅡ)磷酸化,然后氧化或合成糖原储存,仅极少部分通过己糖胺途径代谢。高糖通过己糖胺途径所致胰岛素抵抗的机制,主要包括干扰胰岛素信号转导、GFA表达过度及活性增高和影响葡萄糖运转蛋白质功能、降低细胞内ATP水平等,其中GFA的过度表达是己糖胺途径激活的关键环节。

(6)FFA的作用:FFA可抑制外周葡萄糖的利用,促进糖异生,使B细胞受葡萄糖刺激后胰岛素释放异常。

(7)脂肪细胞因子的作用:①抑制胰岛素受体酪氨酸自身磷酸化,降低胰岛素受体 β 亚单位酪氨酸激酶活性,阻碍胰岛素信号下传;②促进肌及脂肪细胞IRS-1及IRS-2丝氨酸磷酸化,抑制IRS-1/IRS-2酪氨酸磷酸化,降低其活性;③降低PI-3激酶活性;④抑制肌、脂细胞Glut4的表达、蛋白合成及向细胞表面的转位;⑤抑制血管内皮细胞一氧化氮(NO)合成酶活性,减低NO所致血管舒张作用,并激活多种生长因子和细胞黏附因子,引起内皮功能紊乱。

(二)胰岛B细胞胰岛素分泌缺陷

胰岛素分泌缺陷的表现主要包括胰岛素对葡萄糖刺激的第1