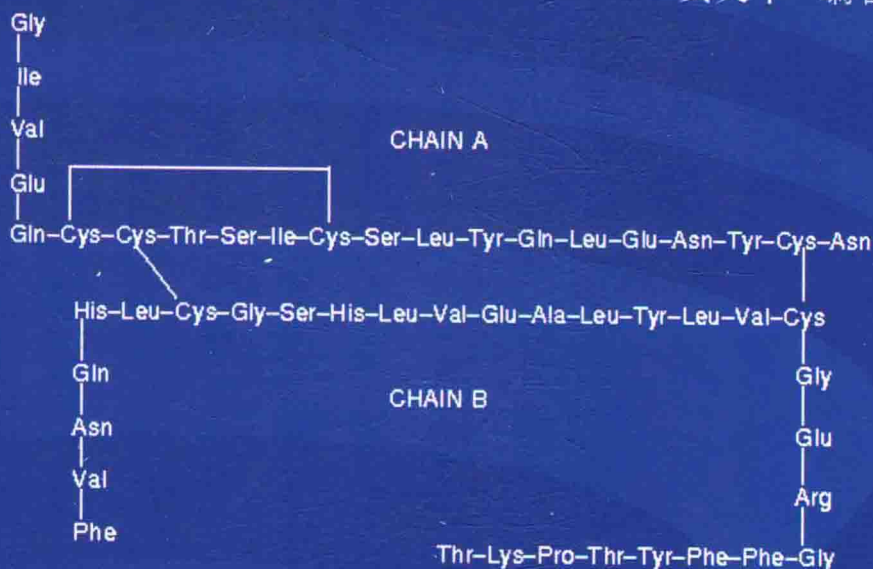


# 临床糖尿病学

LINCHUANG TANGNIAOBING XUE

龚文华 编著



HUMAN INSULIN

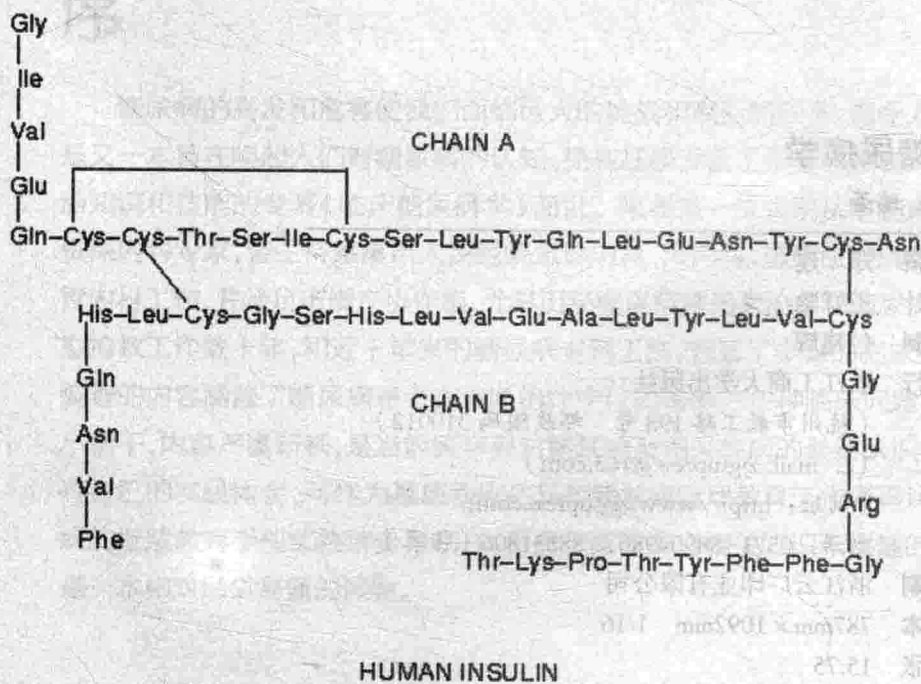


浙江工商大学出版社  
ZHEJIANG GONGSHANG UNIVERSITY PRESS

# 临床糖尿病学

LINCHUANG TANGNIAOBING XUE

龚文华 编著



浙江工商大学出版社  
ZHEJIANG GONGSHANG UNIVERSITY PRESS

图书在版编目 ( CIP ) 数据

临床糖尿病学 / 龚文华编著 . — 杭州 : 浙江工商  
大学出版社 , 2014.5

ISBN 978-7-5178-0114-6

I . ①临… II . ①龚… III . ①糖尿病—诊疗 IV .  
① R587.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 ( 2013 ) 第 292086 号

## 临床糖尿病学

龚文华 编著

---

责任编辑 郑 建

封面设计 王好驰

责任印制 包建辉

出版发行 浙江工商大学出版社

( 杭州市教工路 198 号 邮政编码 310012 )

( E-mail: zjgsupress@163.com )

( 网址: <http://www.zjgsupress.com> )

电话: 0571-88904980, 88831806 ( 传真 )

印 刷 浙江云广印业有限公司

开 本 787mm × 1092mm 1/16

印 张 15.75

字 数 364 千

版 印 次 2014 年 5 月第 1 版 2014 年 5 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-5178-0114-6

定 价 36.00 元

---

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江工商大学出版社营销部邮购电话 0571-88904970



## 序

糖尿病的高发和危害使我们面临巨大的挑战和艰巨的任务,但令人欣慰的是又一本旨在唤起人们对糖尿病的认知、提高基层卫生工作者和患者对该病防治知识和技能专著《临床糖尿病学》面世。笔者是一位长期从事临床工作的资深内科专家,曾主持慈溪市人民医院急诊内科、大内科、重症监护病房和心血管内科工作,并涉足市围产协作组,尤其历经糖尿病胰岛素治疗和糖尿病危急状态抢救工作数十年,和近十年来的糖尿病专科工作,积累了丰富的临床经验;其编著的内容涵盖了糖尿病患者在诊断治疗中可能遇到的各种临床问题,篇幅短小精干,内容严谨新颖,是当前医学界对糖尿病及相关疾病的最新认识,同时也有自己的实践体会;可作为基层临床各科和糖尿病管理教育工作者再认识糖尿病的继续教育手册或临诊参考书,对需要了解糖尿病相关知识和保健的人们也是一本相对通俗易懂的读物。

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized Chinese characters.

于浙江大学附属第一医院



## 前言

糖尿病是一种最常见的内分泌代谢性疾病,随着人们生活方式的改变和老龄化进程的加速,我国糖尿病的患病率正在快速上升,成为继心脑血管疾病、肿瘤之后的又一个严重危害人体健康的慢性疾病。糖尿病的急、慢性并发症,尤其慢性并发症几乎可以累及人体所有器官,致残、致死率高,极大地影响患者的生活质量和预期寿命,并给家庭和社会带来沉重的负担。

然而,我国广大民众对糖尿病的认知程度不足,防治力量薄弱,患者乱投医、乱吃药比比皆是。笔者积 50 年糖尿病和大内科疾病的诊治经验,结合当前医学界最新的见解和共识,向人们介绍在糖尿病的诊治中遇到的最基本、最重要的一些临床问题以及糖尿病营养学方面的知识。因篇幅所限未涉相关基础性内容,但对不同版本的指标数据则尽量罗列,了解它们的来龙去脉以便正确掌握;为方便非专业人士的阅读,专有名词的缩写已作压缩,而使用时每在一个章节的起始有中文全称列出。

愿本专著能成为基层医护人员、营养学和糖尿病教育工作者实用、有启迪作用的参考资料,也期盼糖尿病患者和关注健康的人们从中受益,只有医者和患者的彻底沟通,才能获得最完美的治疗效果。

由于笔者学识水平所限,又在有限的业余时间内仓促完成,错误和不足在所难免,尚祈同道和读者指正。

编者于慈溪协和医院

2013 年 12 月

## 目 录

第一章 糖尿病的概念.....	1
第一节 糖尿病的流行状况.....	1
第二节 糖尿病的定义.....	2
第三节 糖尿病的类型.....	3
一、糖尿病的分类.....	3
二、糖尿病分型诊断时的基本思路.....	4
第四节 2型糖尿病病理生理“三因素”、“八重奏”与高糖、脂毒性.....	6
一、2型糖尿病病理生理“三因素”、“八重奏”.....	6
二、高糖、脂毒性.....	6
第五节 胰岛素抵抗的概念.....	8
第六节 代谢综合征的概念.....	9
第七节 糖尿病的诊断标准.....	11
第八节 葡萄糖调节受损(IGR)的概念.....	13
第九节 2型糖尿病的易患人群和筛查建议.....	14
第十节 静脉血浆葡萄糖和毛细血管血糖.....	16
第十一节 果糖胺、糖化血清白蛋白、糖化血红蛋白.....	17
第十二节 胰腺 $\beta$ 细胞功能测定.....	19
一、胰岛素和C-肽的测定.....	19
二、胰岛素分泌功能的其他检测方法.....	20
第十三节 血糖监测.....	21
第十四节 糖尿病的病程.....	23
第十五节 2型糖尿病的症状.....	24
第十六节 糖尿病的血糖控制目标.....	24
一、1型糖尿病的血糖控制目标.....	24
二、2型糖尿病的血糖控制目标.....	25
三、住院的糖尿病或高血糖患者的血糖控制目标.....	30
第十七节 低高血糖现象和黎明现象.....	33

第二章 糖尿病的治疗.....	35
第十八节 糖尿病的治疗一般要求.....	35
第十九节 糖尿病的饮食治疗.....	36
一、糖尿病饮食治疗的概念.....	36
二、碳水化合物、蛋白质和脂肪的摄入.....	37
三、胆固醇的摄入.....	41
四、纤维素.....	41
五、水果和酒类.....	42
六、维生素、无机盐和微量元素.....	43
七、植物化学物质.....	45
八、甜味剂.....	47
九、食品交换法.....	47
十、食物血糖生成指数.....	48
第二十章 糖尿病患者的运动疗法.....	49
第二十一章 2型糖尿病口服药物的治疗.....	51
一、2型糖尿病口服药物治疗的一般原则.....	51
二、磺酰脲类促胰岛素分泌剂类药物.....	52
三、格列奈类促胰岛素分泌剂.....	59
四、双胍类药物.....	62
五、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂.....	66
六、噻唑烷二酮类.....	70
第二十二章 糖尿病的胰岛素治疗.....	72
一、胰岛素治疗的基本概念.....	72
二、胰岛素与其他药物的相互作用.....	76
三、胰岛素的过敏反应.....	77
四、1型糖尿病的胰岛素治疗.....	79
五、2型糖尿病的胰岛素治疗.....	82
六、特殊人群的胰岛素治疗.....	88
第二十三章 糖尿病新开发或可使用的其他药物.....	89
一、肠胰升血糖素样肽 I 类似物.....	89
二、醋酸普兰林肽 (Pramlintide Acetate).....	91
三、胆汁酸 (Bile Acids).....	92
四、溴隐亭 (Bromo Scriptine).....	92
第二十四章 2型糖尿病的减重/胃肠代谢手术.....	93
第二十五章 糖尿病的胰腺、胰岛及干细胞移植.....	95

第三章 特殊情形下的糖尿病	97
第二十六节 儿童和青少年糖尿病	97
第二十七节 老年糖尿病	101
第二十八节 妊娠糖尿病	103
一、妊娠糖尿病的定义	103
二、妊娠糖尿病的发病率	104
三、妊娠糖尿病发病机理	104
四、妊娠糖尿病的诊断标准	104
五、妊娠糖尿病筛查	107
六、妊娠期间糖化血红蛋白测定的意义	108
七、关于妊娠期间的空腹血糖	109
八、关于孕妇的尿糖	109
九、妊娠糖尿病的血压管理	109
十、妊娠糖尿病的治疗	109
十一、妊娠糖尿病的产后期处理	113
第二十九节 关于妊娠合并糖尿病	113
一、妊娠合并糖尿病的诊断	113
二、糖尿病与妊娠的相互影响	113
三、妊娠合并糖尿病的治疗	114
第三十节 糖尿病患者在外科手术时的处理	116
一、择期手术的糖尿病患者术前处理	116
二、急诊手术的糖尿病患者术前处理	118
三、糖尿病患者的术中处理	118
四、糖尿病患者的术后处理	119
第四章 糖尿病的急性并发症	120
第三十一节 低血糖症	120
一、低血糖的概念	120
二、糖尿病患者的血糖变化	120
三、低血糖的社会问题	121
四、低血糖的常见原因	121
五、低血糖的症状	122
六、在药物治疗的糖尿病患者中还常有的几种低血糖表现	123
七、未察觉的低血糖	124



八、 $\beta$ 受体阻滞剂对血糖的影响.....	124
九、其他常见的低血糖.....	125
十、低血糖症导致死亡的可能机制.....	126
十一、低血糖的治疗.....	126
第三十二节 糖尿病酮症酸中毒.....	127
一、概述.....	127
二、糖尿病酮症酸中毒的诱因.....	127
三、糖尿病酮症酸中毒的病理生理及临床表现.....	128
四、诊断.....	128
五、鉴别诊断.....	129
六、预防.....	129
七、治疗.....	130
第三十三节 糖尿病高血糖高渗状态.....	132
一、概述.....	132
二、诱因.....	132
三、临床表现.....	133
四、诊断.....	133
五、治疗.....	134
第三十四节 糖尿病乳酸性酸中毒.....	135
一、概述.....	135
二、诱发原因.....	135
三、临床表现.....	135
四、诊断.....	136
五、防治.....	136
<b>第五章 糖尿病慢性并发症.....</b>	<b>138</b>
第三十五节 糖尿病的血管病变和糖尿病心肌病等.....	138
一、微血管病变.....	138
二、大血管病变.....	138
三、糖尿病性心肌病.....	140
四、自主神经病变.....	140
第三十六节 糖尿病肾病.....	141
一、概述.....	141
二、糖尿病肾病的分期.....	142
三、糖尿病肾病的诊断.....	143

四、糖尿病肾病的治疗 .....	146
五、糖尿病终末期肾病的治疗 .....	150
第三十七节 糖尿病神经病变 .....	151
一、神经系统概述 .....	151
二、糖尿病中枢神经系统并发症 .....	151
三、糖尿病周围神经病变 .....	154
第三十八节 糖尿病的其他慢性并发症 .....	168
一、糖尿病眼病 .....	168
二、糖尿病病足 .....	169
三、糖尿病骨关节病 .....	169
四、糖尿病与口腔疾病 .....	169
五、急、慢性感染 .....	169
六、心理障碍 .....	169
<b>第六章 糖尿病的伴发病及其他 .....</b>	<b>170</b>
第三十九节 糖尿病与血脂异常 .....	170
一、糖尿病患者血脂异常的特点 .....	170
二、糖尿病患者血脂控制目标 .....	171
三、糖尿病患者血脂异常的药物治​​疗 .....	175
第四十节 糖尿病与高血压 .....	179
一、概述 .....	179
二、糖尿病合并高血压的血压控制的要求 .....	179
三、降压药物简介 .....	181
四、降压药物的联合治​​疗 .....	190
第四十一节 糖尿病与肝病 .....	191
一、糖尿病与脂肪性肝病 .....	191
二、慢性肝病引起肝源性糖尿病 .....	198
三、丙型肝炎病毒感染与糖尿病 .....	199
第四十二节 糖尿病患者的抗栓药物应用 .....	200
一、糖尿病患者抗栓治​​疗的适应证 .....	200
二、糖尿病患者抗栓治​​疗的用药 .....	201
三、抗栓药物在特殊人群中的使用 .....	203
四、有效防止抗栓药物的副作用 .....	204

附录	207
附录 1 标准体重、肥胖和超重、腰围	207
附录 2 常用食物主要成分表(每 100 克可食部分)	208
附录 3 食物的脂肪含量(克/100 克)及其脂肪酸组成	224
附录 4 食物的胆固醇	226
附录 5 食品一个交换单位的酒类、饮料大致容量表	229
附录 6 各类食品一个交换单位的实际重量及营养成分表	230
附录 7 食物血糖生成指数(GI)	235
附录 8 常用化验数据及换算	239
附录 9 有关计量单位名称对照表	239
附录 10 本书常用专有名词外文缩写	240

# 第一章 糖尿病的概念

## 第一节 糖尿病的流行状况

糖尿病是一种对人群危害极其严重的慢性疾病,是世界卫生组织(World Health Organization, WHO)确定的四大主要非传染性疾病之一,发病率正逐年升高,而且增长速度加快。2011年国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)发布的资料,全世界有3.36亿成年人被诊断出患有糖尿病,而2.8亿成年人正处于糖尿病前期,糖尿病的流行正在向发展中国家转移,全球糖尿病增长最快的国家是中国、印度等,其糖尿病患者的数量占据了全球的三分之一。随着糖尿病发病率的上升,其造成的危害也相应逐年递增,WHO所指影响人民群众身体健康的常见四大慢性病中糖尿病居第二位,该机构发布的资料表明,糖尿病的患病率、致残率和病死率以及对总体健康的危害程度,居慢性非传染性疾病的第三位,是全球十大致残疾病之一,因糖尿病造成的死亡,已居当今人类死亡原因的第五位;糖尿病及其并发症带来了沉重的医疗负担,全球糖尿病治疗成本以每年8%的速度增长,2007年为1740亿美元,2012年攀升至2450亿美元,在某些糖尿病发病率较高的国家,糖尿病对国民经济的影响已经超过艾滋病,我国2007年直接用于糖尿病医疗费用为2000亿元人民币,占卫生总费用的18.2%。

上世纪三四十年代的中国,糖尿病的患病率不高,近年随着人们生活方式的改变和营养要素的过度摄入,患病率有明显上升的趋势。据1980年~1981年国内14省市30万人口的普查资料,成人(标化)患病率为0.67%;2007年~2008年,中华医学会糖尿病学分会(Chinese Diabetes Society, CDS)在全国14个省市进行糖尿病流行病学调查,我国20岁以上成年人糖尿病患病率为9.7%,国内糖尿病患者估计已逾9000万,而且近半数的患者尚未得到及时诊治,其中多为2型糖尿病。糖尿病的发病率随着年龄增长而升高,我国正处在老龄人口逐年增多的时期。而更为严峻的是生活方式的改变和健康意识的滞后,使人们的体力活动逐渐减少,高热量尤其是高脂肪、高碳水化合物、低纤维素的不合理膳食的长期摄入,使发生糖尿病的危险大幅度增高,因此我国近年来又出现糖尿病患病的年轻化,其中儿童2型糖尿病的发生也有明显上升,北京2004年资料,7~18岁中小学生的2型糖尿病患病率为6%,IDF预测,未来10年内某些种族的儿童2型糖尿病比例将超过1型糖尿病,而目前日本、韩国以及我国

台湾地区已在此列。与此同时,增加和加重糖尿病并发症的超重和肥胖、高血压、血脂异常、高尿酸血症等的患病率也越来越高。

由于当前我国健康教育深度和普及面尚不够,同时又有某些不实商业宣传的存在,人们对糖尿病防治知识既欠缺,又有误区。又因为基层医疗卫生单位对糖尿病管理尚处于较低水平,使我国的糖尿病患者发现迟、控制差、并发症多。资料显示,新诊断的糖尿病患者已常有严重的慢性并发症,已有冠心病者超过 50%,有视网膜病变者 16.6%,微量白蛋白尿者 21%。而在治疗的患者中疗效不理想,以糖化血红蛋白(HbA1c)来评估:血糖基本控制即 $< 7\%$ 者仅 10%, $7\% \sim 9\%$ 占 40%, $> 9\%$ 占 50%。最终因动脉粥样硬化死亡的占糖尿病死亡率的 80%,其中 75%死于冠心病、25%死于脑血管和外周血管疾病。因此,预防和遏制糖尿病的发生和流行,控制已发糖尿病患者的病情和防止或延缓并发症发生的全民行动已刻不容缓。

## 第二节 糖尿病的定义

糖尿病(diabetes mellitus)主要是由于人体胰岛素的分泌缺陷及或胰岛素生物学作用障碍而导致以慢性糖代谢障碍、血葡萄糖增高为共同特征的慢性代谢性疾病群。慢性高血糖导致各种脏器,尤其是眼、肾、神经及心血管的长期损害、功能不全和衰竭。

人类摄取食物以维持生命,这些食物包括俗称的营养物质和水、矿物质以及维生素。营养物质有碳水化合物、蛋白质、脂肪三大类;而所有营养物质经过人体的消化系统最终转变为葡萄糖才能为人体所利用,但葡萄糖的利用还需要借助胰腺 $\beta$ 细胞分泌的一种称为胰岛素的激素的作用,才能为人体各种组织脏器的细胞摄取,以提供生命活动的能量。当胰岛素分泌缺陷,包括分泌的时相紊乱、组成变异、分泌数量相对或绝对不足,和(或)胰岛素作用缺陷即胰岛素抵抗时,就会使葡萄糖不能转运到细胞内给组织脏器供能,于是堆积于血液中而导致糖尿病。资料显示,我国 2 型糖尿病患者,虽然同时存在胰岛素分泌缺陷和胰岛素抵抗,但胰岛素分泌缺陷更为严重,当临床诊断确定时,胰腺 $\beta$ 细胞受损数量已经过半。

血糖明显升高时可出现多尿、多饮、多食和体重减轻,此即为严重糖尿病状态时的“三多一少”,有时可有视物模糊。糖尿病可发生危及生命的急性并发症如酮症酸中毒和糖尿病高血糖高渗状态。糖尿病患者长期的血糖升高可致器官组织损害,引起脏器功能障碍以致功能衰竭。在这些慢性并发症中,视网膜病变可导致视力丧失;肾脏病变可导致肾功能衰竭;周围神经病变可引起下肢溃疡、坏疽而导致截肢的危险;自主神经病变可引起胃肠道、泌尿生殖系统及心血管系统等症状与性功能障碍;以动脉粥样硬化为特征的心脑血管及周围血管并发症发生和发展,以及常合并有高血压、血脂异常等。如不进行积极防治,将降低糖尿病患者的生活质量,缩短预期寿命,病残率和病死率增高。

当今,对糖尿病及其并发症或合并病的临床表现和防治的认识较为充分,对其发病的最终病理生理途径的认识已有长足进展,但对糖尿病病因的认识尚较粗浅。

## 第三节 糖尿病的类型

### 一、糖尿病的分类

近半个世纪以来,随着对糖尿病的病因与临床研究的深入,糖尿病的分类名目繁多,1997年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)重新作出了分类标准,1999年世界卫生组织(WHO)对此也作了肯定和认可,1999年10月开始,国内即采用此标准。

#### (一) 1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)

主要是由于体内胰腺细胞免疫性损毁导致胰岛素绝对缺乏所引起的,常必须依赖胰岛素治疗。多见于青少年和儿童。1型糖尿病的发病随人种不同差异较大,北欧某些地域患病率达5%,国内患病率在0.5%左右。

1. 免疫介导性:有急发型和缓发型之分,其特征性的是胰腺 $\beta$ 细胞自身抗体—谷氨酸脱羧酶(GAD)65抗体(glutamic acid decarboxylase antibody, GADA或GAD-Ab)、胰腺细胞抗体(islet cell antibody, ICA)和蛋白酪氨酸磷酸酶抗体(tyrosine phosphatase IA-2 antibody, IA-2)阳性。此3项检查国内已普遍开展。ADA将此类型命名为1A型糖尿病。

2. 特发性:无自身免疫证据,为少数,多发生在非洲黑人和南亚印度人种中所见的特殊类型。患者常有家族史,起病早,容易发生酮症,需要胰岛素治疗,ADA将此类型命名为1B型糖尿病。

#### (二) 2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)

可能从胰岛素抵抗为主,伴有胰岛素分泌相对不足,逐渐发展到胰岛素分泌绝对不足,或胰岛素分泌不足,伴有或不伴有胰岛素抵抗。如为前者,胰岛素抵抗在2型糖尿病确诊之前15~20年就已经存在并进行性加重。

2型糖尿病多见于成人和老年人,约占所有糖尿病患者总数的85%。

#### (三) 其他特殊类型糖尿病

1.  $\beta$ 细胞功能基因缺陷,系常染色体显性遗传:

(1) 染色体20q12-q13.1 肝细胞核因子(HNF-4 $\alpha$ )基因,即MODY1。

(2) 染色体7q15 葡萄糖激酶(GCK)基因,即MODY2。

(3) 染色体12q24.2 肝细胞核因子(HNF-1 $\alpha$ )基因,即MODY3。

(4) 染色体13q12.1 胰岛素启动因子(IPF-1)基因,即MODY4。

(5) 染色体17cen-q21.3 肝细胞核因子1 $\beta$ (HNF-1 $\beta$ )基因,即MODY5。

(6) 染色体2q32 神经原性分化因子/ $\beta$ 细胞E-核转录激活物2(NEUROD1/BETA2)即MODY6。

近年新发现的MODY7~MODY11,因国内外研究较少,从略。

(7) 线粒体DNA点变异引起糖尿病伴耳聋,常见为tRNA<sup>Leu(UUR)</sup>基因的A3243G,导致

A → G 突变,属母系遗传,即母系遗传糖尿病和神经性耳聋综合征(MIDD)。

(8) 其他少见的常染色体遗传的基因异常,在胰岛素原转变为胰岛素时发生困难,或合成变异的胰岛素。

2. 胰岛素受体的缺陷: A 型胰岛素抵抗(胰岛素受体的变异,有些患者可伴有黑棘皮病,女性患者可有男性化和卵巢囊肿)综合征、B 型胰岛素抵抗综合征、小精灵样综合征(Leprechaunism,矮妖精貌综合征,又称 Donohue 综合征;发生在儿童)、Rabson-Medenhall 综合征、脂肪萎缩性糖尿病及其他。

3. 伴糖尿病的其他遗传综合征: Down 综合征、Turner 综合征、Klinefelter 综合征、Wolfram 综合征、Friedrich 共济失调、Huntington 舞蹈病、Laurence-Moon-Biedl 综合征、强直性肌营养不良、卟啉病、Prader-Willi 综合征及其他。

4. 胰腺外分泌病变: 胰腺炎、创伤、胰腺切除手术后、胰腺肿瘤、胰腺囊性纤维化、血色病、纤维钙化性胰腺病及其他。

5. 内分泌腺病: 肢端肥大症、Cushing 综合征、胰高血糖素瘤、嗜铬细胞瘤、生长抑素瘤、甲状腺机能亢进症、醛固酮瘤、血管活性肽瘤及其他。

6. 药物及化学诱导: Vacor (杀鼠剂)、喷他咪(戊烷咪)、环孢霉素 A、他克莫司、L- 门冬酰胺酶、 $\alpha$ - 干扰素、烟酸、苯妥英钠、甲状腺激素、二氮嗪、 $\beta$ - 肾上腺素能受体阻滞剂、噻嗪类利尿剂、苯妥因钠、可乐定、口服避孕药、和抗精神病药(吩噻嗪、氯氮平、奥氮平、喹硫平)及其他。

7. 感染: 腮腺炎病毒、风疹病毒、巨细胞病毒、肠道病毒、轮状病毒等感染和丙型肝炎病毒感染等等。

8. 免疫介导的罕见病类: 僵直综合征,抗胰岛素受体抗体及其他。

(四) 妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)。

## 二、糖尿病分型诊断时的基本思路

(一) 1 型糖尿病常在幼年或儿童期即发病,在国内尚无大规模的 1 型糖尿病发病情况的调查资料,目前资料只有欧洲与北美,其中北欧国家 1 型糖尿病发病较高,尤其是芬兰,1996 年发病率已接近 60/10 万,北美的 1 型糖尿病发病率在 8/10 万~20/10 万,据初步估计,亚洲 1 型糖尿病的发病率在 1/10 万~2/10 万;在我国糖尿病患者人群中,1 型糖尿病约占 5.6%。一般 1 型糖尿病患者家族史中,父亲的患病率为 6%,母亲为 3%,同胞兄妹为 3%。同时糖尿病的所谓三多一少即多尿、多饮、多食、消瘦而体重减少的症状比较明显,因此识别容易,至于已经在开展的胰腺  $\beta$  细胞自身抗体测定及其他检查项目,由于这些项目如某些免疫标志物测定的截点值尚没有最后确定,对自身抗体阳性者需采取什么措施尚无共识,而且检验项目的价格均高,对疾病本身缺乏实际的意义,故不宜列为必检项目,也不宜以这些项目对无症状高危者(如 1 型糖尿病患儿的兄弟姐妹)进行筛查。

(二) 2 型糖尿病是目前糖尿病中的绝大部分,在我国糖尿病患者人群中约占 93.7%;其中 10% 为非肥胖型,90% 为肥胖型;同时患病者相对年长,中老年居多。但在太平洋岛国、日本、澳大利亚以及我国的香港,均有儿童患 2 型糖尿病的报道;而在日本,儿童 2 型糖尿病在 1975 年~1997 年间增加 2 倍,约占儿童糖尿病的 80%;其他部分亚洲国家的青少年糖尿病患

者中1型与2型糖尿病之比已上升为4:1。

(三)其他特殊类型糖尿病在我国目前报告的糖尿病患者人群中占0.7%,但这个数字随着对这些类型糖尿病认识的提高和特殊检查手段的到位,正在发生变化。

### 1. 常染色体显性遗传致 $\beta$ 细胞基因缺陷的糖尿病(maturity-onset diabetes of the young, MODY)

常染色体显性遗传致 $\beta$ 细胞基因缺陷的糖尿病系为列在上述其他特殊类型糖尿病的第1~11种类型,本类型临床表现类似2型糖尿病,由于发病年龄早,多数在25岁前获得诊断,故又被称为“青少年的成人起病型糖尿病或青少年发病的成年型糖尿病”,在特殊类型糖尿病中容易与2型糖尿病混淆的一种糖尿病类型。不同地域的发病率不同,如德国为0.15%,英国为3%,印度为4.8%,有人估计,在法国白人,具有家族史的2型糖尿病中约10%的患者系实际的MODY,国内初步估计为5%。其发病的实质是遗传缺陷引起的 $\beta$ 细胞功能不足所致的糖尿病,但对糖代谢的影响随突变基因不同而轻重不一,部分患者不需要胰岛素治疗即可良好控制血糖。诊断本型时,首先需与2型糖尿病鉴别,由于本型进展缓慢、症状轻微或不明显等特点,许多患者需通过葡萄糖耐量试验才能明确诊断,与普通2型糖尿病十分类似,但这一类型糖尿病除年龄较轻以外,同时有肥胖者少见,而发病年龄较早的2型糖尿病则多见于2型糖尿病发病率较高的人群,而且一个家族中往往有多名糖尿病患者,其父母常有糖尿病或糖耐量损害。

### 2. 成人缓慢进展型自身免疫糖尿病(lateent autoimmune diabetes of adults, LADA)

成人缓慢进展型自身免疫糖尿病又称成人隐匿性自身免疫糖尿病。目前已知,1A型糖尿病可以发生在任何年龄,有报告年龄最大为69岁。许多研究显示,有5%~10%貌似成人2型糖尿病的患者,实为成人缓慢进展自身免疫糖尿病。从名称就可看出,它是一种由T淋巴细胞介导的,进展甚慢的,胰腺 $\beta$ 细胞免疫性破坏导致胰岛素分泌不足,乃至最后胰岛素绝对缺乏,其实质为1型糖尿病的A型。由于它的缓慢进展,常在成年期才发现,似乎有别于在幼年或儿童时期患病的普通的1型糖尿病,所以另冠此名。

LADA患者可能占到所有1A型糖尿病患者的一半,如日本,认为其大部分1A型糖尿病在成年时发病。由于它需要胰岛素治疗或胰岛素治疗为主,尽管起病时多数以口服降糖药即能维持血糖控制,但起病时即使用胰岛素治疗比使用口服降糖药更有利于维持胰腺 $\beta$ 细胞功能。也有报道,1A型糖尿病占妊娠糖尿病的5%。在国内既往对LADA的发病严重低估,所以在诊断成人糖尿病、包括诊断妊娠糖尿病时必须仔细鉴别,在此希望人们格外注意。

LADA患者通过检查血清谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)测定、多株胰岛细胞抗体(islet cell antibody, ICA)测定和胰腺抗原抗体(IA2-Ab)测定基本可以明确诊断。LADA患者胰腺 $\beta$ 细胞自身抗体(GAD-Ab、ICA、IA2-Ab)阳性是诊断LADA的必备指标。目前常用ICA和GAD-Ab检测以筛查LADA,ICA和GAD-Ab两者的阳性一致率不高,诊断LADA检测GAD-Ab优于ICA,联合检测胰腺 $\beta$ 细胞自身抗体可提高诊断敏感性。

谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)也是LADA患者胰腺功能衰减速度的最重要预测因素。在LADA患者中存在胰岛素缺乏(ID)、但无代谢综合征(MS)的患者(类似经典T1DM)的LADA-1型,和存在代谢综合征、但无胰岛素缺乏的患者(类似于T2DM)的LADA-2型。对



LADA 患者绘制 GAD-Ab 频数分布图并对其进行曲线[受试者运筹特征曲线(ROC)]拟合,结果显示,GAD-Ab 指数 0.3 是 LADA-1 型和 LADA-2 型的最佳界值,其 ROC 曲线下面积为 0.97。目前比较简易的诊断指标为谷氨酸脱羧酶抗体(GAD-Ab)水平大于 175U/ml 为 1 型,小于以上水平为 2 型。

(四)通常对年轻的糖尿病患者分类显得困难,如 1 型糖尿病、2 型糖尿病和 LADA 在青年人群中的发病率相近,LADA 开始起病时类似 2 型糖尿病,但在数月或数年之内将会很快进展为胰岛素依赖型,尽管在欧洲 2 型糖尿病的发病年龄常在 50 岁以上,然而在太平洋岛屿的居民和其他的一些高发族群,如南亚和东南亚人,在 20~30 岁年龄组发病的人数逐渐增加,而且青少年前期儿童也有类似情形。

(五)在临床实际工作中,如果对诊断有任何不确定时,由于繁复的实验室检查无法被每一位患者所接受,因此常常先做一个临时性分类,用于指导治疗,然后根据对治疗的初始反应再作重新评估。

## 第四节 2 型糖尿病病理生理“三因素”、“八重奏”与高糖、脂毒性

### 一、2 型糖尿病病理生理“三因素”、“八重奏”

2 型糖尿病(T2DM)是遗传和环境因素共同作用而形成的多基因遗传性复杂疾病,遗传因素和环境因素的多样性造成了患病个体的多样性和异质性,但是目前仍然认为,人体胰岛素的分泌缺陷和胰岛素的生理作用缺陷是 2 型糖尿病发病机制中的两个主要环节,前者为  $\beta$  细胞功能异常,后者主要是胰岛素抵抗,由此形成既往一直作为经典的 2 型糖尿病高血糖的病理生理有“三英会”之称的“三因素”,即因为是胰岛素分泌障碍、肝葡萄糖输出增加和周围组织葡萄糖摄取减少所致。而近年研究证实,还有更多的组织器官参与了糖尿病的病理生理过程,这还包括:肠促胰素效应减弱,胰腺  $\alpha$  细胞分泌胰升血糖素样肽(GLP)增多,脂质氧化增加,肾小管对葡萄糖的重吸收增加,下丘脑对血糖的调控紊乱等。De Fronzo 将所有影响 2 型糖尿病高血糖形成的因素称为糖尿病病理生理“八重奏”,即当今所称“恶兆八重奏”;“八重奏”进一步揭示了 2 型糖尿病病理生理的复杂性,而且人们仍在不断探索血糖调控的最核心的因素,其中胰岛素和胰升糖素的双激素理论和胰升糖素中心论的研究已经展开,并且已为糖尿病的治疗开辟了另一新途径。

### 二、高糖、脂毒性

2 型糖尿病患者  $\beta$  细胞功能异常早期常受遗传因素的影响,而后出现的  $\beta$  细胞功能进行性下降则与  $\beta$  细胞耗竭、胰腺淀粉样沉积及  $\beta$  细胞凋亡有关,而慢性高血糖及血脂异常所致的糖、脂毒性起着主要的负面作用。

#### 1. 高糖毒性作用