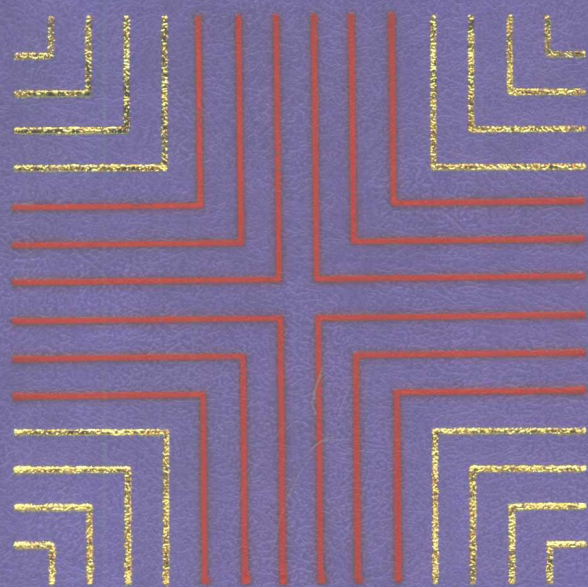


现代糖尿病学

主编 朱禧星



现代糖尿病学

主编 朱禧星

上海医科大学出版社

R587.1
ZXX

北医大图书馆



A 1 C 0 1 8 6 0 4 4 9 C

图书在版编目(CIP)数据

现代糖尿病学/朱禧星主编. —上海:上海医科大学出版社,2000.5

ISBN 7-5627-0559-3

I. 现... II. 朱... III. 糖尿病-防治
IV. R587.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 17339 号

现代糖尿病学 Xiandai Tangniaobingxue

主 编 朱禧星
责任编辑 贺 琦
版面设计 丁 玮
责任校对 蒋建安 王汇珊

出版发行 上海医科大学出版社
地 址 上海市医学院路 138 号(200032)
经 销 新华书店上海发行所
印 刷 江苏句容市排印厂
开 本 787×1092 1/16
印 张 25.5
插 页 5
字 数 861 000
版 次 2000 年 5 月第 1 版 第 1 次印刷
印 数 1—3 500
书 号 ISBN 7-5627-0559-3/R·528
定 价 82.00 元

如遇印、装质量问题,请直接与印刷厂联系调换
(地址:江苏省句容市春城集镇 邮编:212404)

主 编 朱禧星

副主编 杨永年 沈稚舟

编写者(以章节先后为序)

朱禧星 上海医科大学华山医院糖尿病研究室
杨文英 北京市中日友好医院内分泌科
杨永年 上海医科大学中山医院内分泌科
滕香宇 上海医科大学中山医院内分泌科
刘银坤 上海医科大学肝癌研究所
邓尚平 华西医科大学第一附属医院内分泌科
张思仲 华西医科大学第一附属医院内分泌科
刘 红 上海医科大学华山医院内分泌科
高 鑫 上海医科大学中山医院内分泌科
孙凤艳 上海医科大学神经生物学实验室
张达青 上海第二医科大学内分泌研究所
王 蓉 上海第二医科大学内分泌研究所
石凤英 上海医科大学中山医院运动医学科
沈稚舟 上海医科大学华山医院糖尿病研究室
傅祖植 中山医科大学孙逸仙纪念医院
邵安华 上海市第一人民医院内分泌科
项坤三 上海市第六人民医院内分泌科
吴万龄 上海第二医科大学第九人民医院内分泌科
刘志民 第二军医大学长征医院内分泌科
史虹莉 上海医科大学华山医院糖尿病研究室
许樟荣 中国人民解放军国防科工委总医院内分泌科
庄庆祺 上海医科大学药学院药理教研室
范维琥 上海医科大学华山医院心内科
李秀钧 华西医科大学第一附属医院内分泌科
俞茂华 上海医科大学华山医院内分泌科
吴 毅 上海医科大学华山医院运动医学科
潘长玉 中国人民解放军总医院内分泌科
邹大进 第二军医大学长海医院内分泌科
徐俊冕 上海医科大学中山医院
姚君厘 上海医科大学中山医院内分泌科
沈水仙 上海医科大学儿科医院内分泌科
吴松华 上海市第六人民医院内分泌科

F3 6 106

李益明 上海医科大学华山医院内分泌科
陈家伟 南京医科大学第一附属医院内分泌科
何戎华 南京医科大学第一附属医院内分泌科
王文吉 上海医科大学眼耳鼻喉医院眼科
林善铤 上海医科大学华山医院肾内科
吴永贵 上海医科大学华山医院肾内科
黄宇峰 上海医科大学华山医院肾内科
蒋雨平 上海医科大学华山医院神经内科
周丽诺 上海医科大学华山医院内分泌科
林庚金 上海医科大学华山医院消化科
郑志忠 上海医科大学华山医院皮肤科
冯树芳 上海医科大学华山医院皮肤科
俞立英 上海医科大学华山医院口腔科
尤传一 上海市华东医院内分泌科
叶山东 安徽省省立医院内分泌科
王德芬 上海市第一妇婴保健院
应 豪 上海市第一妇婴保健院
程梅芬 上海医科大学华山医院老年病科

前 言

糖尿病的患病率在全球逐年增长,据世界卫生组织(WHO)估计,至2050年,全球糖尿病患病数将达3亿,较目前增长近两倍。2型糖尿病在亚洲发展中国家,包括我国在内更呈流行趋势!1995年我国糖尿病的患病率为2.5%,较15年前增长了三倍余,1997年在上海黄浦区进行了社区糖尿病患病率调查,已达5.0%。据调查结果估计,我国约有3000万糖尿病患者。然而,我国糖尿病防治工作者于1997年和1998年,在27个中心,调研了将近6500例糖尿病患者的病情控制和并发症的现状,发现平均空腹血浆葡萄糖分别为9.2 mmol/L和9.1 mmol/L, HbA_{1c}结果平均为8.8%,表明高血糖症总体控制情况甚差,慢性并发症也较多较重。我国糖尿病的早期有效防治,尚有待全国糖尿病防治工作者加倍努力!

长期来,国际糖尿病联盟(IDF)和WHO对糖尿病的流行非常重视,号召和组织各国联合起来,深入开展有关糖尿病的全方位的科研,共同对糖尿病进行一、二和三级防治,以控制糖尿病的“蔓延”和减少各种严重的慢性并发症,并希望治愈糖尿病的理想能够实现。因此近年来,有关糖尿病的各种研究成果如同雨后春笋,糖尿病学发展迅速,自基础理论、临床实践乃至防治手段上,均在不同程度上改变了原有的观念,如胰岛素抵抗和代谢综合征,成人中缓发自身免疫性糖尿病的提出,自身血糖监测,糖尿病控制与并发症研究(DCCT)和英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)的重大成果,美国糖尿病协会及世界卫生组织的糖尿病分型和诊断专家委员会的报告,糖尿病教育和管理,糖尿病经济学观点等。因此,非常需要对国内外糖尿病学的近代重大进展予以总结,以供参阅。

本书共分15篇,详细介绍了糖尿病学的基础知识、临床特征,增加了糖尿病心理、社会问题,糖尿病分子生物学,糖尿病教育和管理,以及糖尿病社区防治模式等篇章,以加强我国对糖尿病的防治工作。其中胰岛素的合成、分泌及其作用调节与糖尿病关系密切,本书以较大的篇幅作较详细的叙述,并增加了对运动疗法,血糖和尿糖的监测,糖尿病足病变以及糖尿病三级预防和治疗包括社区模式等章节。来自全国二十余单位四十余位著名糖尿病、内分泌和边缘学科专家,于繁忙的医疗、教学和科研公务之余,积极撰写有关章节,反映了国内外最新的经

验,谨在此表示衷心的感谢。限于编者的水平,本书中不妥之处,尚祈指正。

谨以本书纪念和缅怀我国糖尿病学和内分泌学的先驱,钟学礼教授!

朱禧星

上海糖尿病学会主任委员
上海医科大学糖尿病防治研究中心主任
中华糖尿病学会(第二届)主任委员
2000年3月30日

目 录

1	绪论	1
2	糖尿病中主要物质代谢改变	9
3	胰岛素	22
4	与糖代谢有关的其他调节	58
5	糖尿病概论	91
6	糖尿病与常见相关疾病	132
7	糖尿病治疗学概论	171
8	1型糖尿病	233
9	2型糖尿病	249
10	糖尿病急性并发症	282
11	糖尿病慢性并发症	299
12	自发性低血糖症与胰岛素瘤	371
13	糖尿病教育和管理	380
14	糖尿病的流行特点和防治原则	383
15	其他	387

绪论 1

1.1 糖尿病学的简史和演变

1.1.1 中国古代对糖尿病的认识

1.1.2 糖尿病学的演变

1.2 糖尿病流行病学

1.2.1 糖尿病的患病率和发病率

1.2.2 糖尿病死亡率

1.2.3 糖尿病的并发症

1.1 糖尿病学的简史和演变

1.1.1 中国古代对糖尿病的认识

我国数千年前就将糖尿病称之为消渴病,或消瘴病。最古典医书《黄帝内经》(公元前 500 年~公元前 400 年)和汉朝张仲景的《金匱要略》(公元前 206 年~公元 220 年),曾描述消渴病的特点为多饮、多尿,“其人消渴,小便反多,一日饮水一斗,小便也一斗”。这是我国也是东方最早关于糖尿病的记载。自唐朝以后的医书中,即有根据多饮、多食、多尿的三大症状将消渴病分为上、中、下三消。症状以多饮为主者为上消,多食为主者为中消,多尿为主者为下消。

《黄帝内经》成书时期对肥胖与糖尿病的重要关系已有深刻的认识:问“何以得之”,答“此肥美之发也,此人必数食甘美而多肥也,肥者令人内热,甘者令人中满,故其气上溢,转为消渴”,至明朝《景岳全书》中又记载:“消渴病,其为病之肇端,皆膏粱肥甘之变,酒色劳伤之过,皆富贵人病之而贫贱者少有也”,类似记载可重复见于历代重要医书。可见,糖尿病与生活环境和肥胖的这种重要关系,我国自古以来已有记载。

对糖尿病的诊断,古代虽无现代化的检测手段,但也早已想到要用一些客观事实来证明糖尿病的存在,如宋朝《卫生宝鉴》记载:“夫消渴者,日夜饮水百盏尚恐不足……小便频数,其色如浓油,上有浮膜,味甘甜如蜜,淹浸久之,诸虫聚食,是恶候也,此名消渴……”。

我国古代医学界不仅对糖尿病本身的症状和诊断有细致的描述,也观察到病久后可转变成其他疾病,

如宋朝《圣济总录》记载:“消渴病病多转变,宜知慎忌……此病久不愈,能为水肿痲疽之病”,消渴病可“足膝发恶疮,至死不救”,与现代的糖尿病肾病、疔病和足坏疽甚为相似。

对消渴病的治疗原则,我国古代已有与现代处理 2 型糖尿病的观点甚为一致,主张首先采用饮食疗法和体育运动,必要时再服药。唐代《千金方》记载:“夫为医者,当须先晓病源,知其所犯,以食治之,食疗不愈,然后命药”,“消瘴……肥贵人膏粱之疾也”,“不减滋味,不戒嗜欲,不节喜怒,病已而可复作;能从此者,消渴亦不足忧矣”。隋朝《诸病源候论》在消渴病的治疗中记载“先行一百二十步,多者千步,然后食”。

我国历代医书中记有大量治疗消渴病的中药,其中最常用的为:人参、玄参、葛根、地黄、知母、黄柏、玉米须、瓜蒌、泽泻、黄连、麦冬、天花粉等。近 10 余年以来,在我国著名的糖尿病学和内分泌学专家钟学礼教授的牵头下,有 5 家医科大学的临床医院与法国合作,以随机双盲方法等手段来筛选和发掘有效的中草药。研究表明,中药黄连、黄芪和金银花具有改善症状作用,与格列本脲联用较单用格列本脲有更好的降糖作用。中医中药是我国的传统医药宝库,一定蕴藏着确有降糖效果的药味,有待我们以科学的方法不断地发掘。

1.1.2 糖尿病学的演变

(1) 胰岛素之前的年代 国外对糖尿病的认识也经历了一个漫长而艰巨的过程。公元前 400 年,古印度医学文件已记载糖尿病综合征的特征为“蜜甜尿”。

至 17 和 18 世纪先后有 Willis 和 Dobson, 分别口尝糖尿病患者的尿液, 证实是甜的, 将尿液蒸干成结晶, 具有“棕糖”的外形和口味。根据糖尿病患者尿中有糖排出的发现, Rollo 在 1 例伴有严重糖尿的成年型糖尿病患者中, 观察不同种类和数量的食物对每日尿糖的影响, 发现植物类食物如面包、谷类或水果可增加尿糖排出; 动物类食物, 如肉类则相对减少尿糖排出。当时, 虽然 Rollo 设想糖尿病患者有高血糖症, 但这一设想直到 20 世纪初, 人们能够测定尿和血中的还原物质来估计葡萄糖后才被证实, 即糖尿病时血糖升高, 引起尿糖排泄, 奠定了糖尿病源于肾脏以外的观念。

在 19 世纪中后期的 50 年内, 英、法和德国的临床学家在糖尿病尸体解剖时发现胰腺结石、萎缩等病变, 曾一度考虑糖尿病系胰腺疾病, 但大多数糖尿病患者的胰腺在尸体解剖时其大小和形态均正常, 因而仅认为胰腺系一外分泌器官。1869 年, Langerhans 曾在他的学位论文答辩会上提出, 在胰腺的腺泡之间发现一种过去未知的细胞, 这些细胞呈小堆或小岛状分布, 且不与分泌管道相连。由于 Langerhans 不能提出这些细胞的特殊功能, 他的论文直到 1890 年后才引起应有的注意。

糖尿病的历史至 1889 年出现了一个转折点。von Mering 和 Minkowski 在作狗实验时发现, 将其胰腺全部切除后狗虽能存活, 但很快出现明显多尿; 如果将部分胰腺种植于去胰腺狗的皮下, 则可避免出现高血糖, 待种植的胰腺退化或摘除后, 又将出现高血糖。当时 Minkowski 明确认为胰腺是一个内分泌的腺体, 以后又很快为其他学者所确认。就在以后的 4~5 年内, 原来几乎已被遗忘的由 Langerhans 发现的“胰小岛”又重新引起了注意, 并提出腺泡间的“胰小岛”可能是胰腺的内分泌腺。

自 1895~1921 年, 大量的实验性工作重点放在“胰小岛”详尽的组织学研究以及对胰岛素本身的探索。当时, 对假设的抗糖尿病物质——胰岛素的化学结构完全不清楚, 血糖的测定并不普遍且需血量很大, 胰腺提取液的严重低血糖反应与其毒性反应分不清, 因此胰岛素的分离工作进行得非常艰难。1921 年, 年轻的外科医生 Banting 和医学生 Best 在生理学家 Macleod 教授和化学师 Collip 的帮助下, 制成了世界上第 1 个治疗糖尿病的胰岛制剂。至此, 糖尿病的胰源性病因终于成立。1922 年, Banting 和 Macleod 因这一历史性的发现, 共同获得了诺贝尔奖。

(2) 胰岛素年代 胰岛素发现后的 30 年内, 糖尿病学有以下 3 个方面的重要发展: ① 1 型糖尿病(曾用

名“胰岛素依赖型糖尿病”)患者死于糖尿病昏迷的显著减少, 存活期显著延长; ② 开始认识到糖尿病教育是治疗糖尿病的重要措施; ③ 掀起了一个深入研究胰岛素对中间代谢作用机制的高潮, 着重对糖尿病未控制状态时, 其肝脏、脂肪和肌肉组织中碳水化合物的代谢以及垂体-肾上腺轴的中间代谢。

1) 糖尿病教育的先驱: 胰岛素应用于临床, 从死亡线上挽救了无数 1 型糖尿病患者, 彻底改观了糖尿病的预后, 也带来了胰岛素具体应用的一系列问题。美国的 Joslin 教授对糖尿病患者不仅负责其治疗, 而且还关心他们生活的细节, 住院患者每周进行 10 余小时的教育。他还倡导了随访护士制度, 患者出院后, 指派 1 名护士去患者家里具体指导患者及其家属有关胰岛素的具体使用方法。在 1925 年开始又有糖尿病儿童的集营活动, 以后便逐步发展成如今丰富多彩的糖尿病教育。

2) 认识了钾代谢在糖尿病酮症酸中毒中的重要意义; Houssay 将胰岛素发现后的 30 余年前瞻性研究进行了小结, 在去垂体、甲状腺或肾上腺的条件下观察葡萄糖的代谢。在后阶段, 尤其在 1948 年火焰光度计问世以后, 可以反复快速测定血钾等重要电解质, 糖尿病酮症酸中毒时的水和电解质紊乱的病理生理得到了充分的认识。现在, 几乎在处理每 1 例糖尿病酮症酸中毒的患者时都必须补充钾盐, 解释了为什么过去这类患者在糖尿病酮症酸中毒好转过程中有时会突然发生意外的原因。

3) 糖尿病流行病学的诞生: 第二次世界大战刚过, Joslin 医生在一次宴会时, 向邻座的一位美国公共卫生组织官员感叹当时无人知道糖尿病的患病率, 建议在整个城镇中进行调查。不久, 美国公共卫生组织指派一位年轻医生向 Joslin 学习糖尿病知识, 并在拥有 4 983 人口的麻省牛津镇中组织调查, 完成了 70.6% 居民(3 516 例)的血糖和尿糖检查, 得出糖尿病患病率为 4.0%。Joslin 医生被认为是第 1 个糖尿病临床流行病学专家。自此以后, 世界各国先后开展了糖尿病临床流行病学调查, 搞清了各国的糖尿病患病率情况, 对糖尿病的防治起了很重要的推动作用。我国于 1980 年, 在上海医科大学华山医院钟学礼教授的牵头下, 对全国 14 个省、市 304 537 人进行了首次糖尿病临床流行病学的调查, 标准化后的糖尿病患病率为 0.67%。1994~1995 年, 我国又进行了第 2 次全国 25 余万人的糖尿病调查, 患病率增至 2.5%。

4) 糖尿病学会、协会和联盟组织的形成: 组织和动员世界资源, 研究者、临床医生和糖尿病患者一起与

糖尿病作斗争是最近几十年来糖尿病突出进展之一。1935年成立了英国糖尿病协会,1941年成立了美国糖尿病协会(ADA),第1次会议在美国克利夫兰(Cleveland, Ohio)召开,有500名医生参加。ADA发展很快,但认识到,组织中如仅有医生而无糖尿病患者及其家属和朋友参加,则不少目标很难完成。于是,1964年ADA主席团同意吸收糖尿病患者及家属加盟。由于糖尿病是一个世界性问题,1950年成立了国际糖尿病联盟(international diabetes federation, IDF),第1次学术会在荷兰莱顿召开,每个国家只有1名医学和1名非医学代表参加。至1997年,IDF已拥有85个国际糖尿病协会的联盟,其中最大的一个是ADA。

(3) 20世纪50年代 当欧美等西方国家采用低碳水化合物、高蛋白和高脂肪作为治疗糖尿病食谱时,我国根据传统饮食习惯,提倡在一般情况下食谱中的总热量主要(>50%)应来自碳水化合物,其他来自足够的蛋白质(每日1.0g/kg)和低脂肪。我国的食谱与日本的很相似,实践证明,我国和东方国家的食谱比较合理,慢性血管性并发症远较西方食谱为少。西方国家也认可我国的食谱,但由于饮食习惯不同,他们不易长期坚持。

20世纪50年代中期,在糖尿病治疗史上又一个重大的改变是糖尿病口服药的问世。首先是氨磺丁脲(Carbutamide, BZ-55)和甲苯磺丁脲(Tolbutamide, D-860)的使用,2年后,双胍类的苯乙双胍(Phenformin)相继用于临床。从此,对多数2型糖尿病患者的治疗多了一种胰岛素以外的选择。经过10年左右的临床应用,特别通过一个长期食疗的应用,胰岛素和口服糖尿病药的前瞻性临床研究(university group diabetes program, UGDP)认为,改善代谢并不能减慢并发症的发展,而且甲苯磺丁脲可增加心血管病的病死率。因而在20世纪70年代引起了全球医学界的长期争论。最后经过评议,认为UGDP研究的设计欠合理,而修正了原来的结论。目前仍继续使用包括甲苯磺丁脲在内的磺酰脲类药物,并不断有新一代的该类药物问世,常用于临床者已不下5~6种。至于苯乙双胍,由于存在较明显的胃肠道和乳酸性酸中毒不良反应,自20世纪70年代后期已为多数医生弃用,在美国和欧洲某些国家甚至被禁用。然而,双胍类中的二甲双胍(Metformin),其乳酸性酸中毒不良反应为苯乙双胍的1/10左右。自20世纪90年代早期开始,在掌握指征和剂量的情况下,二甲双胍已在国内重新被广泛应用。与此同时,第3类糖尿病口服药如阿卡波糖(Acarbose, 拜糖平, α -葡萄糖苷酶抑制剂)也开始用于临床。目前,

第4类糖尿病口服药如噻唑烷二酮(Thiozolidinedione, 系一种胰岛素增敏剂)也正将进入临床应用阶段。

(4) 近代进展 自20世纪60年代以后,糖尿病的研究进入了一个崭新的阶段。人们先后建立了血浆胰岛素放射免疫测定;成功地人工合成了胰岛素;试行胰腺和胰岛移植治疗;改进糖尿病分类和诊断标准;迎来分子生物学年代;鼓励患者作自我血糖监测;开展糖尿病控制与并发症关系的研究;提出了胰岛素抵抗综合征(insulin resistance syndrome);医疗卫生体系将以社区为单位,逐步向医学-心理-社会和糖尿病教育转化。

1) 人血浆胰岛素放射免疫测定的建立:1960年, Berson和Yalow博士首先创建了以灵敏和特异的放射免疫方法测定含量极微的人血浆胰岛素,阐明了1型和2型糖尿病在病理生理上的某些区别,推动了糖尿病学和内分泌学的迅速发展,人们从此能够以简便而精确的方法测定体液中大多数的微量多肽。由于这一重大成就, Berson和Yalow博士获得了诺贝尔奖。1969年, Steiner的研究小组分离出胰岛素原(proinsulin),并发现它是胰岛素生物合成的前体,从而引出临床上十分有用的C肽放射免疫测定。

2) 胰岛素的人工合成:1965年,我国(中国科学院上海生物化学研究所)、美国和西德三国的科学家独立地进行了胰岛素的化学合成。我国首次获得了具有充分生物活性的晶体牛胰岛素,在国际上赢得了巨大荣誉。人工合成的A、B两条肽链,通过二硫键的正确连接,合成与天然胰岛素相同的构象。这一事实强有力地证明,蛋白质的一级结构是决定其高级结构的主要因素。

3) 胰腺和胰岛移植:胰腺移植治疗糖尿病虽在20世纪30年代前后已被提出以取代频繁的胰岛素注射,至60年代前后在全球试行较为广泛。1994年,在国际胰腺移植登记处注册的全球胰腺移植已超过6000例。胰腺和肾脏同时移植者,5年存活率约80%,单独胰腺移植效果较差,约62%。胰腺移植后,糖尿病肾脏和神经病变较传统胰岛素注射治疗发展缓慢,但在某些患者中情况正好相反。临床胰岛移植的效果目前还很不满意。据1983年6月底的统计,包括我国在内,全球有159例糖尿病患者作了胰岛移植,胰岛素需要量虽有减少,但无一能停用胰岛素。近年来,我国虽已有少数病例于移植后在一定期间可停用胰岛素,但胰岛组织的供应及其理想的制备和异体移植物的抗排斥措施仍然是提高胰岛移植效果必不可少的研究课题。

4) 糖尿病分型和诊断:随着糖尿病病因和发病机制研究的不断深入,糖尿病分型也不断在更改,但均有不少缺点,故急需改进和提高。以往分类的依据有:①根据病因,认为糖尿病是一个综合征,类似于高血压或贫血。由于大多数原因不明,称之为原发性,由其他已知疾病所致者为继发性。②根据起病年龄,分为成年型和幼年型(15岁前起病)。但发病年龄往往不明确,且幼年型中也有成年发病者(MODY)。③根据病情,分为轻、中、重3型,重型者空腹血糖 >16.8 mmol/L(300 mg/dl),需用胰岛素。④根据血糖波动情况,分为稳定型和不稳定型(或脆性型)。⑤根据胰岛素释放和血浆水平,分为胰岛素缺乏、胰岛素正常和过高型。⑥根据有无症状和口服糖耐量试验结果,分为化学性(即隐性)、亚临床或应激性糖尿病和糖尿病前期。⑦根据体重,分为肥胖和消瘦型。⑧根据是否需用胰岛素,分为胰岛素依赖、胰岛素需要和非胰岛素依赖型。⑨根据对胰岛素的敏感性,分为胰岛素敏感和抵抗型。

当时不仅在糖尿病分类上,在诊断标准上各国也是意见不一,标准众多。我国于1978~1980年间,在卫生部的领导下,进行了第1次正规的糖尿病临床流行病学研究,调查了14个省市30余万人,平均糖尿病患病率为0.67%。并提出了我国的诊断标准:100g口服葡萄糖耐量试验,真糖法测定静脉血浆葡萄糖,服糖前,血糖 ≥ 7 mmol/L,半小时后血糖 ≥ 11.1 mmol/L,1小时后血糖 ≥ 10.55 mmol/L,2小时后血糖 ≥ 8.3 mmol/L,3小时后血糖 ≥ 7 mmol/L。超过50岁者,每增加10岁,口服100g葡萄糖1小时后的血糖值增加0.56 mmol/L(10 mg/dl)。以上5项中须有3项达到上述水平方可诊断为糖尿病。

由于上述分类和诊断标准众多且不理想,1979年美国糖尿病数据组委员会发表了一个糖尿病分类,后经世界卫生组织(WHO)修正同意,在1980年提出了统一的暂行分类和诊断标准,在全球应用至1997年。

1997年7月,ADA糖尿病诊断和分类专家委员会在《Diabetes Care》杂志上发表了糖尿病诊断和分类新的改进意见,对1980年发表的暂行标准进行了部分修改和补充。在诊断方面,将糖尿病诊断指标中的空腹血糖 ≥ 7.84 mmol/L(140 mg/dl)改为 ≥ 7.06 mmol/L(126 mg/dl),这与我国1980年的空腹诊断指标7 mmol/L(125 mg/dl)几乎相同。糖耐量减退(IGT)指标改为空腹血糖 ≥ 6.16 mmol/L(110 mg/dl),2小时后为 < 11.14 mmol/L(199 mg/dl)。空腹血糖 ≥ 6.16 mmol/L(110 mg/dl), < 7.06 mmol/L(126 mg/dl)者称为空腹血糖损害(IFG)。其余指标和

妊娠糖尿病指标与原来一样。在分类方面主要的修改为,不再采用胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的名称,因为这是按照治疗而不是按病理生理来分类的,主要采用1(而非“Ⅰ”)型和2(而非“Ⅱ”)型糖尿病。将与营养不良相关的糖尿病(MRDM)归类在胰腺外分泌病中,但妊娠期糖尿病和其他原因所致的糖尿病仍与1型、2型糖尿病并列分类。具体细节可参阅本书诊断和分型章节。

5) 糖尿病发病机制:对2型糖尿病的发病机制,在这一时期中也有重要的进展,提出了胰岛素抵抗综合征(X综合征,代谢综合征)。外周组织对胰岛素抵抗和胰岛素分泌障碍是发病中的两个重要环节。胰岛素抵抗在大多数患者的发病中是首要的,待B细胞不能进行代偿时才出现明显的高血糖症。流行病学和生理学的研究表明,营养过多和肥胖症以及缺乏体育运动是导致2型糖尿病患病率增高的重要因素。在此期间对1型糖尿病的发病机制也有了重大发展,发现该型糖尿病与组织相容性抗原原有密切的基因关联。B细胞在发病数年前就已开始了自身免疫破坏过程。在这漫长的发病前期间,应用抗谷氨酸脱羧酶抗体、胰岛抗体、胰岛素抗体和第一相胰岛素分泌损害可以预测1型糖尿病及其发展,应用免疫抑制剂如环孢素可防止病情的发展。

1969年胰岛素的一级和立体结构被阐明其序列后,1971~1972年Freychet等又证明了胰岛素受体的存在,并分离和纯化了受体蛋白。胰岛素基因在1977年被克隆,从而促使克隆人胰岛素应用于临床,并迎来了糖尿病的分子生物学年代。1985年,胰岛素受体基因被克隆和序列化,从而陆续发现了胰岛素不同位点的变异和胰岛素受体基因多位点的变异甚而部分删除,部分2型糖尿病和青年人成年起病的糖尿病(MODY)患者中有葡糖激酶(GK)的变异,近年来尚发现有肝细胞核因子的变异。虽然上述变异仅见于少数2型患者,但也阐明了部分病因。

随着分子生物学年代的到来,对胰岛素作用和胰岛素抵抗的分子机制也有了深入的发现。胰岛素作用的充分表达,除需有完整的胰岛素和胰岛素受体外,还需要有分子完整的胰岛素受体底物(insulin receptor substrates, IRS)、葡萄糖载体体(glucose transporters, GLUTs)、GK和 β_3 肾上腺素能受体等。在研究肥胖症中也发现了瘦素(leptin)及其作用。

6) 医疗技术革新:在20世纪80年代中,成功地进行了两大医疗技术革新,大大提高了糖尿病治疗的质量和效果。它们是血糖自我监测(SMBG)和糖化血

红蛋白(HbA_{1c})测定的建立。SMBG系统最初采用葡萄糖氧化酶试剂条与血滴接触显色后,与一个含有不同颜色(不同葡萄糖含量)的标准图表作肉眼比色,推算出血糖的浓度。以后经过不断改进,创造出在1~2分钟内可以较正确地显示出读数的血糖测定仪,以至目前,可以不必擦去试条上的血滴,自动计时,仅需30秒以内即可得到测定结果的血糖监测仪。对酮症酸中毒患者必须每小时观察血糖变化,对1型患者和控制较差的2型患者需要多次复查血糖者,显著提高了治疗质量和效率。血红蛋白在葡萄糖环境中可不需酶的催化被糖化,其程度与血糖浓度呈正比,而红细胞在体内的寿命约为120天,因而,糖化血红蛋白的水平可正确反映3个月内血糖的总体控制情况,较之空腹和餐后血糖浓度更为可靠,与糖尿病慢性并发症有很好的相关性。

7) 严格控制糖尿病,可防止或减少并发症:1993年,1篇由美、英和加拿大多个中心,针对1441例1型糖尿病的研究在《新英格兰医学》杂志上发表了,报道了糖尿病控制和并发症的研究结果(DCCT),证明严格控制糖尿病可减少50%~60%的各种慢性并发症。1998年,针对2型糖尿病,历时10余年的英国前瞻性糖尿病多中心研究(UKPDS)也发表了类似的结果,即严格控制高血糖可减少1/4~1/3各种慢性并发症。这是糖尿病学发展中的两个历史性研究成果,人们对严格控制代谢有利于慢性并发症的防治已不再怀疑。

糖尿病是一个复杂的非传染性终身慢性疾病,正在我国流行,它的处理和理想控制不能通过住几次医院和看几次门诊就得到解决。IDF发现全球的糖尿病患者多数对糖尿病的知识掌握很少,长期以来糖尿病的控制处于很差状态,导致多种严重的慢性并发症,IDF称之为对糖尿病无知的代价,已在全球引起重视。IDF在1995年提出,将“通过教育来降低无知的代价”作为世界糖尿病日的主题。过去单纯的生物医学模式已在逐渐转变为医学-心理-社会-医学模式,并正在向有政府行为参与的社区防治模式过渡,这样才能对我国为数庞大的有症状和无症状的糖尿病患者以及高危人群进行更为广泛而有效的防治。

(朱禧星)

1.2 糖尿病流行病学

糖尿病是以高血糖为特点的一组疾病组成。按

1997年WHO推荐的糖尿病分型意见,目前有4种主要类型,即1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病和其他特殊型糖尿病。由于前两型占据了糖尿病的绝大部分,因此在流行病学的研究中主要以1型和2型糖尿病为主。

1.2.1 糖尿病的患病率和发病率

患病率(prevalence rate)表示某一时间(或短期内)某病的现存病例数(包括新旧病例)与同期调查人口数之比。发病率(incidence rate)指一定时期内(通常为1年)某人群中某病新发病例的频率。因发病率较低,通常以每年每10万人中的新发病例统计。患有1型和2型糖尿病的人群,在构成比例上有显著的不同。1型糖尿病患病率为0.1%~1%,近期报道的美国1型糖尿病患病率为0.4%。1型糖尿病发病率在不同的国家、地区、种族、民族之间有较大的变异,日本为1/10万~2/10万,我国为0.14/10万~1.26/10万,芬兰为40/10万,差别非常显著,主要原因是由遗传因素及环境因素的差异所造成。

与1型糖尿病相比,2型糖尿病无论是患病率还是发病率均较之明显增高。同时,不同地区、种族间因环境和遗传因素的差异,患病率也存在极显著的差别。如低发地区不足3%,像非洲、亚洲及一些地区的发展中国家。1994年我国19个省市25万人25~64岁的糖尿病患病率仅为2.5%(与1990年的人口标准化)。欧洲一些国家和美国在5%~10%之间,而美国Pima印第安人和太平洋岛国瑙鲁(Nauru)人可高达50%和40%。

不同时代同一地区糖尿病流行病的研究表明,2型糖尿病患病率随社会发展及生活方式的改变增长迅速。这种生活方式的改变主要指饮食中总热量摄取过多,尤其是饱和脂肪酸摄入过多及体力活动减少,这在我国及印度移民患病率的迅速增长中表现得尤为明显。如中国糖尿病患病率1980年普查时,30岁以上人群中为0.67%,1994年,仅25~64岁的即上升到2.5%;新加坡华人从1.6%(1975年)上升到4.0%(1985年),1992年又增高到8.0%。瑙鲁人1933年的糖尿病患病率为0%,20世纪60年代是2%,70年代末期竟高达40%。在发达国家中,来自贫穷落后地区的移民同样面临着相同的危险。

2型糖尿病多数发病年龄在50岁以上,但在患病率高发地区其发病年龄年轻得多。2型糖尿病占糖尿病的85%左右,因此,2型糖尿病的流行病学研究对评估此病对社会及人民健康的危害具有十分重要的意义。近15年来,全世界范围进行了大规模的人群糖尿

病调查,尽管计算的患病率是粗估,但对全球糖尿病人群的推算仍然是非常宝贵的资料。

Zimmet 根据近 10 多年来各国对 2 型糖尿病流行病学统计的结果及患病率增长的特点,对全球 2 型糖

尿病患者数进行了估计。在 1997 年发表的资料中,根据 1994 年的世界人口及患病率的调查结果,估算全球的 2 型糖尿病患者的总数近 1 亿,到 2000 年可能达 1.57 亿,2010 年将达 2.16 亿(表 1-1)。

表 1-1 全球 2 型糖尿病患者数的估计(1994~2010 年)

地 域	人 口 数	1994 年 患病人数	2000 年 患病人数	2010 年 患病人数
全 世 界	5 638 219 000	98 868 000	157 338 000	215 616 000
非 洲	698 388 000	4 766 000	10 881 000	16 956 000
亚 洲	3 346 376 000	46 864 000	86 563 000	126 224 000
北 美 洲	286 041 000	13 402 000	15 094 000	16 787 000
拉 丁 美 洲	483 862 000	11 315 000	14 790 000	18 179 000
欧 洲	510 873 000	16 044 000	20 225 000	24 391 000
	284 654 000	5 735 000	8 844 000	11 946 000
大 洋 洲	28 025 000	742 000	941 000	1 133 000

1.2.2 糖尿病的死亡率

根据美国资料统计,1 型糖尿病中男性死亡率是正常人群的 5~7 倍,其中 40 岁前死亡者超过 15%,其余在中老年。死亡原因中病程短的 1 型糖尿病主要死于昏迷,中年者死因主要是肾功能衰竭,30 岁以上的 1 型糖尿病 2/3 死于心血管疾。

2 型糖尿病死亡率资料在 1988 年美国的一项调查中描述得比较完整。在 ≥ 25 岁的美国人中,17.2% 死于 2 型糖尿病,其中 25~44 岁的死亡率为 1%,45~64 岁的为 2.8%,65~74 岁的为 5.8%, ≥ 75 岁以上的为 13.6%, ≥ 25 岁总的糖尿病死亡率为 5.5%。2 型糖尿病的主要死亡原因有 4 种,依次为心脏病(约占死亡数的 50%)、糖尿病(13%)、恶性肿瘤(13%)和脑血管疾病(10%)。尽管 2 型糖尿病存在较多和较重的致死性危险因素,但尚不能完全解释过高的死亡率。对所有中年 2 型糖尿病来说,生命预期值减少 5~10 岁,其中女性更加明显。

1.2.3 糖尿病的并发症

糖尿病的急性并发症包括糖尿病酮症酸中毒(DKA)、非酮症高渗性昏迷(NHC)及低血糖。人群调查发现糖尿病的 DKA 发病率每年为 0.5%~0.8%,其中更常见于年轻糖尿病患者。DKA 的死亡率因不同国家的医疗水平差别较大,低者仅 1%~2%,高的可达 14%左右。NHC 确切的发病率不详,但一旦发生,其死亡率较高,最高可达 50%左右。

糖尿病的慢性并发症是造成病人致死、致残的重

要原因,其中分为微血管病变、大血管病变及神经病变等。微血管病变主要指肾病和眼底病变,大血管病变主要为心脑和周围血管病变,神经病变主要有周围神经和自主神经病变。

1.2.3.1 眼部病变

糖尿病性视网膜病变是造成病人失明的最重要的原因,美国的一项调查结果显示,新的合法失明成人中,11% 是由糖尿病性视网膜病变引起。其中 20~44 岁占 12%,45~64 岁占 19%, ≥ 65 岁占 8%。所有合法失明患者中,9% 与糖尿病有关。

在美国威斯康星糖尿病性视网膜病变的流行病学研究(Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy, WESDR)资料中,病程大于 15 年的患者中,97% 的 1 型糖尿病患者、80% 用胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者和 55% 未用胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者均伴有视网膜病变。其中 30% 1 型糖尿病患者、10%~15% 的用胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者和 5% 的未用胰岛素治疗的 2 型糖尿病患者已伴增殖期视网膜病变。经过 4 年的前瞻性观察,在上述 3 组人群中,视网膜病变的发病率分别为 20%、15% 和 10%。

糖尿病性视网膜病变的发生和进展最主要的危险因素是高血糖,糖尿病型别间差别很小。如初查时、HbA_{1c} 约为 9% 的上述 3 组糖尿病患者,其视网膜病变 10 年的发病率相似(7%~15%),但初查时糖化血红蛋白(HbA_{1c}) 在 12% 的 3 组糖尿病患者,10 年后的视网膜病变发病率直线上升,达 35%~45%。

大约 20% 的 2 型糖尿病患者确诊为糖尿病时已

有糖尿病性视网膜病变,主要因2型糖尿病患者确诊时已经历了很长时间(大约10年),这段时间内高血糖已造成了视网膜病变。对于严重增殖期视网膜病变者,全视网膜光凝约使视力严重丧失的发病率下降50%,同时糖尿病并发症和控制方案(diabetes complications and control trial, DCCT)的结果也表明,强化治疗组使无糖尿病性视网膜病变者发生视网膜病变减少60%,对已发生视网膜病变者可进一步减少发展达54%,增殖性视网膜病变发病率下降47%,激光治疗者减少54%。

糖尿病眼病的其他两种表现形式——白内障和青光眼也可导致失明。老年性晶体改变在50~60岁的2型糖尿病患者中为63%,65~74岁为78%。来自Framingham Eye Study的结果,白内障在2型糖尿病患者中比非糖尿病组的患病率高50%。在Beaver Dam. WI. Eye Study中,2型糖尿病患者的青光眼发病危险性增加70%。青光眼患病率在45~54岁的2型糖尿病患者中为2%,≥75岁的2型糖尿病患者为13%。

1.2.3.2 糖尿病肾病

约35%新发生的终末期肾病是由糖尿病引起,而且糖尿病是其首要原因。在美国,糖尿病患者是增长最快的需要进行肾透析和肾移植的人群。如1991年,48274例糖尿病患者接受肾透析或肾移植等替代治疗,并有17888例发展到终末期肾病。同年,糖尿病性终末期肾病死亡人数达11361例。每年美国用于糖尿病终末期肾病的治疗费用超过20亿美元,尚不包括影响生产、安排失业的费用。

糖尿病合并肾病随病程延长、病情控制不良而逐渐增高。20%~30%的患者伴微量白蛋白尿症,20%~30%有大量白蛋白尿症。1型糖尿病中,前10年随病程延长,持续蛋白尿的发病率不断增加,病程达15年时,增高到25%左右。2型糖尿病中,前5年大量白蛋白尿发生率约10%,20年后达25%。临床持续蛋白尿预示着肾功能衰竭的开始,最终导致终末期肾病。如在波士顿、Joslin诊所的1型糖尿病患者中,持续蛋白尿后10年有50%发生慢性肾功能不全。发生蛋白尿的主要危险因素是高血糖,其次有长病程、高血压和吸烟。在一些家族中,糖尿病性肾病很常见,提示肾病发生中遗传因素也起重要作用。有一些研究认为,除上述危险因素外,血浆蛋白活性、脂蛋白异常、自主神经病变、妊娠、高蛋白饮食和肾毒性药物也是肾病发生的危险因素。

严格地控制血糖可减慢肾病的进展速度,DCCT结果表明,良好的血糖控制可使微量白蛋白尿的危险减少39%,大量白蛋白尿的危险减少54%。除此之外,降低血压也能减缓肾病的进展,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)的肾脏保护作用主要是其降压效应。减少饮食中蛋白质的含量也可减缓肾病的进展。上述资料多数来自1型糖尿病的研究,而2型糖尿病的情况尚无明确的数字。

1.2.3.3 糖尿病大血管病变

与非糖尿病患者相比,糖尿病合并心脏病的表现为发病年龄早,无性别差异,且常呈致命性。成人糖尿病患者中最常见的死因是冠心病,约有50%的糖尿病患者死于冠心病。糖尿病患者患脑卒中(中风)的危险比非糖尿病高2.5倍,高血压为脑卒中(中风)最主要的危险因素,其他危险因素包括吸烟和高胆固醇血症。良好地控制上述危险因素,使预防脑卒中的发生成为可能。但目前尚不知道降低血糖水平是否可以降低糖尿病并发脑卒中的危险性。

1.2.3.4 糖尿病性神经病变

糖尿病性神经病变是1型糖尿病和2型糖尿病常见的并发症,人群调查显示,30%~70%的糖尿病患者伴有神经病变,主要累及周围神经和内脏自主神经。有些资料报道随病程延长,合并神经病变的发生率增加,如在San Luis Valley, co Diabetes Study中,一组2型糖尿病患者,以神经系统的反射缺失或下降及震颤感觉阈值的改变判断是否有神经病变的存在,则28%的患者有明确的神经病变。合并远端对称性神经病变的患者中,病程<4年为17%,≥15年者增加到50%。与非糖尿病人群相比,2型糖尿病中神经病变患病率比非糖尿病高5倍。

DCCT结果显示,神经病变与其他微血管并发症相同,经过强化治疗,将血糖控制在接近于正常水平,可使神经病变患病率下降60%~70%。

(杨文英)

参考文献

- [1] 龚岳亭. 胰腺肽类激素的结构、功能与作用原理. 见:钟学礼主编. 临床糖尿病学. 上海:上海科学技术出版社,1989.47~70
- [2] 蒋国彦. 中国历代对糖尿病的记录和文献. 见:邝

- 安堃主编. 糖尿病在中国. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1989. 1~34
- [3] The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1 183~1 197
- [4] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications on insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, 329 : 977~986
- [5] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive bloodglucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *The Lancet*, 1998, 352:837~865
- [6] Zhong Xue-li. Diabetes mellitus survey in China. *Chinese Med J*, 1982, 95:423~30
- [7] Zimmet PZ. The global epidemiology of non-insulin-dependent diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *J Diabetes and Its Complications*, 1997, 11:60~68

糖尿病中主要物质代谢改变 2

- 2.1 糖代谢
 - 2.1.1 碳水化合物代谢的调节
 - 2.1.2 组织葡萄糖的摄取和代谢
 - 2.1.3 食物中糖类摄入后的分布与代谢
- 2.2 脂类代谢
 - 2.2.1 三酰甘油的合成、分解及其调节
 - 2.2.2 血浆非酯化脂肪酸的调节
 - 2.2.3 棕色脂肪组织的脂肪代谢
 - 2.2.4 酮体的合成和代谢
 - 2.2.5 血浆脂蛋白的代谢
- 2.3 蛋白质代谢
 - 2.3.1 蛋白质的消化吸收
 - 2.3.2 氨基酸的分解代谢和氨代谢
 - 2.3.3 蛋白质的合成代谢

2.1 糖代谢

正常血浆葡萄糖水平较严格地维持在狭小的范围内,这对于维持大脑葡萄糖的供应特别重要。血糖水平取决于血液循环中葡萄糖增加的速率和组织对它的摄取。正常状态下,两者是平衡的,因而血糖水平相当平稳,一旦失去平衡就可造成血糖水平的变动。人体调节血糖的主要组织是肝脏和骨骼肌,前者调节肝中葡萄糖的输出,后者调节葡萄糖的摄取。糖代谢的基本过程主要是由肠道、肝脏、中枢神经系统、脂肪组织、骨骼肌等组织器官共同参与的。

除了肝脏之外,肾脏是另一个能释放葡萄糖供其他组织利用的器官。两者均可借糖异生而合成葡萄糖,肝脏并可借糖原分解而释放葡萄糖。糖异生的主要底物是乳酸、丙酮酸、甘油和成糖氨基酸(特别是丙酮酸),在肾组织中谷氨酰胺也是重要的成糖物质。上述糖异生底物中,数量上乳酸是最主要的,但80%的乳酸碳架本身是由葡萄糖代谢而来的,因此,这种来自乳酸的转换并不是真正意义的新的葡萄糖合成。由蛋白质或脂肪分解而产生的葡萄糖可以说是新生的。脂肪分解时以3:1比例释放非酯化脂肪酸(NEFA)与甘油,高浓度的NEFA具有毒性。经一夜空腹后,由甘油异生而来的葡萄糖最多占其生成总量的10%~15%,即使在长期饥饿时由甘油异生的葡萄糖亦仅

1/3。

来自甘油或氨基酸的新生葡萄糖量总是少于需求量,因为血细胞和肾组织的糖代谢仅止于乳酸和丙酮酸阶段。换言之,它们并不像脑组织那样,可以将摄取的大部分葡萄糖完全地氧化成为 CO_2 和 H_2O 。经一夜空腹,人体葡萄糖氧化率约为葡萄糖生成的一半,而空腹时机体蛋白质的分解程度是最小的,而主要是依靠那些可以氧化NEFA的组织对NEFA的利用以及脑组织对酮体的利用,从而减少由肝糖原及其糖异生所产生葡萄糖的消耗。在空腹时肌肉常贮存糖原,以供肌肉活动时的急需。

2.1.1 碳水化合物代谢的调节

碳水化合物代谢受到多种激素的调节,也受到交感和副交感神经活动的调节。

胰岛素作为主要的合成代谢激素,一方面抑制肝中糖原异生和糖原分解,从而使肝糖输出减少,另一方面可刺激周围组织特别是骨骼肌和脂肪组织对葡萄糖的摄取,从而使血糖水平降低。低水平的胰岛素即可抑制肝糖输出,而刺激周围组织对葡萄糖摄取则需要较高的胰岛素水平。胰岛素的这种作用与一些“反调节”激素的作用相反,后者持续地分泌,在饥饿等生理性应激时释放加强。在饥饿等应激时,胰高血糖素分泌加强,由于胰高血糖素可刺激肝糖原分解和肝糖原异生,所以饥饿时它是使葡萄糖立即动员而迅速升高