

西北地区 CME 项目 · 医师再教育教材

糖尿病专题讲座

主编 朱本章 姚孝礼
马秀萍 高 慧

西安医科大学甲状腺糖尿病研究会
第一临床医学院内分泌代谢病诊治中心
一九九七年五月

西北地区 CME 教材

继续教育教材

糖尿病专题讲座

主编 朱本章 姚孝礼
马秀萍 高 慧

江苏工业学院图书馆
藏书章

西安医科大学甲状腺糖尿病研究会
第一临床医学院内分泌代谢病诊治中心
一九九七年五月

序

随着科技进步、生产发展、生活模式现代化以及社会老龄化的进程,在全球范围内,糖尿病的发病率正在逐年增加。糖尿病继肿瘤,心脑血管病之后已成为世界性的第三位严重危害人类健康的慢性疾病。WHO 资料表明,全球糖尿病患者已逾一亿。1994 年我国 19 省市 25 万人普查资料显示,糖尿病患病率为 2.51%,按其估计我国现有糖尿病患者 1500 万,其增加速度是十年前 3 倍,如得不到有效控制,则 2000 年我国将有 2000 万糖尿病病人,2010 年将有 6000 万糖尿病病人,糖尿病已成为我国主要的公共卫生问题。

据统计,在美国,糖尿病是在 20~74 岁病人中引起失明的最主要原因;糖尿病所引起终末期肾病在各原因所致的终末期肾病中占第一位,是需要透析或接受肾移植治疗病人中增长最快一组病人;此外,因糖尿病下肢血管病截肢者在美国占非创伤性截肢的一半;糖尿病的冠心病病死率是非糖尿病 2.5 倍。为此,美国自 1987 年起每年直接或间接用于糖尿病的经费开支从 210 亿美元增至 920 亿美元。在我国,糖尿病的治疗费用也以惊人的速度增加,如不采取积极有效的防治措施,预计今后,糖尿病所造成劳动力丧失以及社会经济负担将如美国一样严重。

根据国家卫生部《1996~2000 年国家糖尿防治规划纲要》通知,“医学院校应安排一定学时讲授糖尿病防治课程”,要对基层“防保业务人员进行糖尿病防治专业知识培训”,以及“完成一整套较成熟的对医生和病人的教材”的精神,我校甲状腺、糖尿病研究会组织以我校一附院为主,联合二附院、省医院,西铁中心医院以及解放军 323 医院有关专家共同举办《陕西省首届医生再教育:糖尿病学习班》,并编写《医生再教育:糖尿病专题讲座》教材,旨在提高我省糖尿病防治水平,贯彻国家糖尿病防治规划的纲要精神。自首次学习班后,我们预计每年举办 2~4 期或更多期,由于时间仓促,我们尚未来得及更广泛联系省内、外专家参与,并且限于水平,讲义也可能存在遗漏和错误,这都有待充实、提高。

本工作系西北地区 CME 项目一部分。我们的工作受到了美国强生 Lifescan 公司、诺和诺德中国公司、默沙东(中国)有限公司、拜耳医药保健有限公司、法玛西亚普强亚洲有限公司、法国里昂医药工业公司、美国新百利公司及联邦制药有限公司的支持,特表示衷心感谢。

西安医科大学甲状腺糖尿病研究会名誉理事长

西安医科大学校长 任惠民

一九九七年五月

目 录

糖尿病流行病学	郑全庆(1)
胰岛素分泌的分子生物学及糖尿病发病的分子机理的进展	雒文田(7)
糖尿病的诊断标准及分型	朱本章(13)
糖尿病合并高血压	高 慧(17)
糖尿病与心脏病	马爱群(24)
糖尿病肾病和肾保护	朱本章(32)
糖尿病的眼部并发症	张德秀(41)
糖尿病的胃肠道问题	高 慧(52)
糖尿病周围神经病变的临床进展	姚孝礼(58)
糖尿病与感染	谈一飞(71)
糖尿病教育	王 琛(75)
糖尿病与运动	姚孝礼(82)
糖尿病口服降糖药物治疗进展	马秀萍(86)
糖尿病胰岛素治疗的进展	张国麟(96)
糖尿病的胰岛素抵抗	何陇海(105)
胰腺移植及胰岛移植治疗糖尿病进展	何 岚(109)
糖尿病手术前后处理	刘德明(116)
糖尿病急性并发症——酮症酸中毒	施秉银(121)
高渗性非酮症糖尿病昏迷	施秉银(128)
X 综合征(胰岛素抵抗综合征,代谢综合征)	朱本章(131)
编后语	朱本章 姚孝礼

糖尿病流行病学

西安医科大学妇幼系 郑全庆

提 要:

- 一、IDDM 的流行特点:1、IDDM 发病率;2、IDDM 的分布特点;3、短期时间波动;4、纬度与气象因素;5、时间—空间聚集
- 二、IDDM 的发病登记
- 三、DM 的流行特点:1、DM 患病率;2、DM 的分布特点。
- 四、目前如何针对 DM 进行预防的几点看法:1、针对 IDDM 的预防,应该以一级预防为主;2、针对 NIDDM 的预防,应该以一级和二级并重;3、针对 DM 并发症的预防,当然是三级预防。

糖尿病(Diabetes Mellitus,DM)是一种常见的、并且严重的慢性终身疾病,它广泛分布于世界各地。WHO 有关资料表明,全球约有一亿以上的人受这种慢性而大部分不可逆转疾病的磨难。目前,糖尿病的病因仍不明确,影响发病的因素很多。糖尿病的流行病学在国内外均已开展了大量的研究。本文综述了糖尿病的流行特点,发病登记及预防等方面的观点以期望能对糖尿病的研究有所裨益。

一、IDDM 的流行特点

胰岛素依赖型糖尿病(Insulin Dependent Diabetes Mellitus,IDDM)是严重危害儿童健康的一种代谢性疾病,目前尚无明确病因。

1、IDDM 发病率

IDDM 发病率各地有明显差别,发病率比较高的国家有芬兰、意大利、瑞典、挪威等;发病率比较低的国家有以色列、日本、坦桑尼亚。即使在同一国家和同一地区的不同人群中发病率也有很大差别。芬兰是世界上儿童 IDDM 发病率最高的国家,IDDM 发病率高达 39/10 万,并且近年呈上升趋势,1953 年芬兰 15 岁以下的儿童 IDDM 发病率为 12/10 万,80 年代上升为 36/10 万,1991 年又增至 39/10 万。我国属于发病率比较低的国家(见表一)。

表一 中国部分地区 IDDM 的发病率

地 区	发病率 1/10 万
香港华人	2.00
上海	0.61
北京	0.94
哈尔滨	0.55
长春	0.97

2、IDDM 的分布特点:

关于年龄的分布,众多文献报道:IDDM 发病率随年龄增大而增高,但在小年龄组及大年龄组分别出现一个小高峰和一个大高峰。Tuomilehto 认为, IDDM 发病年龄的特点,可能是遗传因素和环境因素共同作用的结果。因为具有遗传倾向的疾病,其发病率的年龄分布呈对数常态分布;如果又由于环境因素作用,引入了新的 IDDM 易感基因,或现有非 IDDM 基因被修饰而变成 IDDM 基因,可导致了发病率的年龄分布发生变化,这可能就是发病曲线出现双峰型的原因。

有关 IDDM 性别分布的报道并不一致,有人报道在 IDDM 高发的国家如芬兰男性发病率一般显著高于女性,而 IDDM 低发国家则多报道发病在性别中差异不大。

有文献报道 IDDM 发病有明显的季节性,一般冬季多发,夏季少发。

3、短期时间波动

作为非传染性的慢性病 IDDM,却具有在慢性病中少有的短期时间波动现象。该现象最早是由芬兰学者发现,以后在其它国家亦发现了这种现象。例如,1953 年芬兰 15 岁以下的儿童 IDDM 发病率为 12/10 万,80 年代上升为 36/10 万,1991 年又增至 39/10 万。在短短的三、四十年内, IDDM 的发病率上升高达 3 倍。又如 Dahlquist 报道了瑞典 15 岁以下的儿童 1977 年—1993 年 IDDM 发病率情况,在前 7 年中, IDDM 的发病率显著增加,平均每年增加 6%,而在后 8 年中上升明显减慢。从而可见 IDDM 的发病率在短期内存在着快速波动。而在任何非传染性慢性病中,未曾见报道过此种现象。这种短期波动很难归咎于一种偶然的巧合,因为这种现象在其它国家也存在。同时,这一现象也很难归咎于遗传因素作用的结果。

4、纬度与气象因素

据各国 IDDM 调查资料,其发病率的差异与纬度高低存在一定联系。从世界范围来看,从北部高纬度地区至赤道附近,发病率有逐渐降低的趋势。挪威、瑞典和芬兰分别地处北纬 60、56 和 65 度,而 IDDM 发病率分别为 17.6/10 万、22.6/10 万和 28.6/10 万,发病率呈高发状态;美国和加拿大分别位于北纬 40 和 44 度,发病率为 14.2/10 万和 10/10 万,发病呈中度危险性水平;以色列、科威特和日本,位于北纬 30—36 度的中东和东亚地区,其发病率分别为 4.3/10 万、5.6/10 万和 0.8/10 万, IDDM 发病呈中或低危险性水平。可以看出,随着纬度的增加,高与低纬度国家 IDDM 发病差距高达 30 倍左右。Tuomilehto 研究了在波罗的海附近的 5 个人群;芬兰、爱沙尼亚、拉脱维亚、立陶宛和波兰,在 1983—1988 年间,平均 15 岁以下男童的 IDDM 发病率,从北向南依次为 36.9/10 万、10.7/10 万、6.4/10 万、6.5/10 万和 6.0/10 万;女童为 31.6/10 万、10.0/10 万、6.9/10 万、7.0/10 万和 6.4/10 万。故不难得出这样的推论, IDDM 发病率和纬度高低存在某种联系。

Dahlquist 在瑞典研究了 15 岁以下儿童的 IDDM 发病率情况(1977 年—1993 年),分析了日照和年平均气温的关系,发现 IDDM 发病与低气温和日照数量少有关。

5、时间—空间聚集

时间—空间聚集是指某种疾病发生的多数患者,无论在时间上或空间上都集中在小地域内成簇出现。瑞典学者 Samuelsson 在本国东南部农村,进行了 IDDM 发病与时空分

布调查。用 Knox 统计检验方法,对 30 个临界时空数据组合后,认为 IDDM 有时空聚集性的存在。

二、IDDM 的发病登记

IDDM 发病率低、起病急,很难用筛查了解它的分布。故一般只能用发病登记的方法进行研究。通过 IDDM 发病登记,可对 IDDM 的分布进行了解,因此,IDDM 发病登记是对 IDDM 研究的基础。

由于 IDDM 发病率非常低,属于小概率事件。在进行 IDDM 发病登记的时候,如果漏掉一例或重复登记一例对 IDDM 发病率的准确性影响很大。为了获得较高的准确性,可用捕获一再捕获方法进行质量控制。

捕获一再捕获公式 $N = (M + 1)(n + 1) / (m + n) - 1$

式中为 IDDM 病例总数预计值第一来源(捕获)的确诊病例数

M 第一来源(捕获)的确诊病例数

n 为第二来源(再捕获)的确诊病例数

m 为包括在两者中的病例数

在 IDDM 发病登记时,重要的是如何防漏,因为少了一个病例都会使发病率变化较大,出现较大波动。在用以上公式时要求,第一来源的病例应达到总病例的 90%以上,第二来源的病例仅是对第一来源的必要补充,但它一个是防止漏登记的重要手段。

三、DM 的流行特点

1、DM 患病率

DM 中大约 90—95%属于 NIDDM,仅有不超过 5%属于 IDDM,还有个别难于分类。在糖尿病中由于 90—95%属于 NIDDM,而这些病人存在于人群中常常未被发现,所以 DM 的发病率很难得到,通常只能通过筛查而获得 DM 患病率。但由于筛查的对象、人数、筛查方法和时间、血糖化验方法、诊断标准及统计方法等均可能不同,所以各地区的流行情况仅能获得一粗浅的概念。1994 年,我国糖尿病防治协作组对全国 19 个省市地区的农村和城市进行了 25 岁以上大约 25 万人群的糖尿病普查工作,发现我国 25—64 岁人群中的糖尿病患病率平均为 2.57%,与世界发达国家相比仍处于较低水平。

2、DM 的分布特点

地区分布:从 1994 年的全国糖尿病普查结果可见,糖尿病患病率高(>4%)的地区有克拉玛依、北京昌平;糖尿病患病率较高(>3%)的地区有北京市、武汉市等;糖尿病患病率较低(<1%)的地区有四川省农村和湖南省农村。

年龄与患病率:从 1981 年全国十三个省的糖尿病普查和 1994 年的全国糖尿病普查结果中均可见,糖尿病患病率随年龄的增高而增加。但在 1994 年的全国糖尿病普查中,由于 ≥65 岁以上人群的糖尿病患病率未进行分析,所以未能看出老年人患糖尿病的趋势。

如果从 1981 年全国十三个省的糖尿病普查的资料来观察,可见 40 岁以后糖尿病的患病率急剧上升,但患病率在 60 岁组形成高峰以后又下降,如图一所示。这种结论与实际年龄分布情况是否相同,值得考虑。因为它是同以同一个时期不同年龄组患病率为基础

的,不能反映真实的年龄患病情况。年龄分布一般是用现况年龄,但对一些慢性病,因其暴露时间距发病时间可能很长,同时致病因子在不同时间的强度可能有变化,有的表现为逐渐增强,也有可能逐渐减弱。在这种情况下用现况年龄分析则不能正确显示致病因子与年龄的关系,必须用出生队列(Birth Cohort)。

所谓出生队列就是将在同一年代出生的一组人向前观察他们在不同年龄时的发病或患病情况。遗憾的是到目前为至,仍然未见关于糖尿病出生队列的报道。本人认为,如果用出生队列对我国的糖尿病进行年龄分布的描述,很可能会出现各队列的糖尿病患病率均随年龄增长而升高的趋势。

性别与患病率:DM 患病率在性别分布差异不大,虽然有报道男性 DM 患病率略高于女性,但大多数报道 DM 患病率性别之比为 1:1。

其它因素与患病率:从 1994 年的全国糖尿病普查分析结果可见,糖尿病患病率一般与高体重 kg/身高 m²、高腰臀围比、高血压史、高收入、低文化程度、低体力劳动有关。

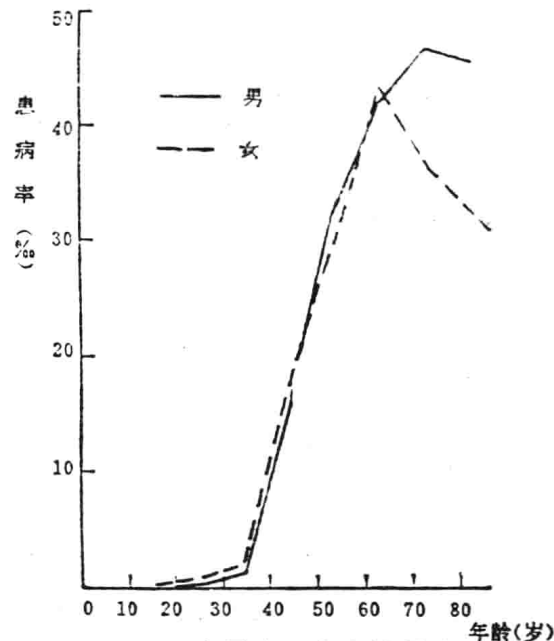
四、目前如何针对 DM 进行预防的几点看法

据国内流行病学调查,我国糖尿病的患病率还将持续,明显地增加。而这种增加趋势将会给我国人民的健康带来严重的影响,因此,我国急需加强和改进糖尿病的流行病学研究,以便对我国糖尿病的发生发展规律有所了解,并找出相应的防治措施。众所周知,DM 主要分为两种类型 IDDM 和 NIDDM。在进行 DM 预防时,应针对不同的类型采用不同的方法。目前对疾病的预防尤其是慢性病的预防均采用三级预防。所谓的三级预防,既针对群众而言可防止疾病发生的措施称之为一级预防;可防止疾病发展的则为二级预防;可防止或延缓严重后果发生的,则称之为三级预防。但不同的疾病或疾病的不同类型在采取预防措施时侧重点不同。

1、针对 IDDM 的预防,应该以一级预防为主。因为 IDDM 发病率低、起病急,病情严重。一但该病已经发生,再进行二级或三级预防效果不好,疾病的后果是比较严重的。

从以上对 IDDM 流行特点的所述中,可见 IDDM 的发病率在时间上有短期快速波动、发病有明显的时空聚集性、发病同纬度间明显一呈正相关关系、气温和日照与 IDDM 发病间有负相关关系等特点。从而可看出,IDDM 的发病除遗传因素外,环境因素作为本病病因也起着非常重要作用。因此,在对 IDDM 进行一级预防时,应针对环境因素进行重点研究。

2、针对 NIDDM 的预防,应该以一级和二级并重。NIDDM 的发病原因不清,但许多研究已找出 NIDDM 的危险因素,在进行一级预防时,可从危险因素着手。如改变不健康



图一 全国十三省市糖尿病患病率与年龄的关系

的生活方式,减少肥胖,加强锻炼、膳食中控制精制糖类和脂肪等均可降低 NIDDM 的发生。加强二级预防,是因为 NIDDM 发病隐蔽,有症状与无症状的 NIDDM 患病率之比接近 1:1,并且无症状者往往已经有了并发症的改变。针对这一特点,对 NIDDM 的筛查就尤为重要,筛查出这些无症状者,对他们进行早期诊断、早期治疗,可以减少其并发症的出现。

3、针对 DM 并发症的预防,当然是三级预防。DM 的并发症对个人和社会都造成严重的经济负担和后果。如对糖尿病造成的失明可通过早期发现及合理治疗加以防止,对糖尿病导致的坏疽、足部溃疡和感染均可以通过合理的卫生保健措施加以消除。总之,积极有效地开展人群中糖尿病的筛查和诊断治疗,对于控制 DM 并发症的发展,保障病人的生存质量有重要意义。

参 考 文 献

1. 卫疾控发(1995)第 30 号文件:1996—2000 年国家糖尿病防治规划纲要:中国慢性病预防与控制 1996;4(2):49
2. Green A. Incidence of childhood — onset insulin — dependent diabetes mellitus. The Lancet 1992;8798(4):905
3. Tuomilehto J. an overall increase in incidence rate of childhood diabetes in Finland. Int J of Epidemiol, 1995;24(5):984—992
4. Tuomilehto J, Podar T, Brigis G, et al. Comparison of the incidence of insulin — dependent diabetes mellitus in childhood among five Baltic Populations during 1983—1988. Int J of Epidemiol 1992;21(3):518
5. Samuelsson U, Johansson C, Carstensen J, et al. Space — time clustering in insulin — dependent diabetes mellitus (IDDM) in South — East Sweden. Int J of Epidemiol 1994;23(1):138
6. Andrew B, Janet L, Donald G, et al. Prospective study of incidence of juvenile diabetes mellitus over 10 years in Dar es Salaam, Tanzania. Br Med J 1993;306(12):1570
7. Wong GWK, Loung SSF, Oppenheimer SJ. Epidemiology of southern Chinese children in HongKong. Diabetes Care 1993;16:926
8. Fu H, Shen S, Ye T, et al. Shanghai, China, has the lowest confirmed incidence of childhood diabetes in the world. Diabetes Care 1994;17:1206
9. 颜纯,朱逞,梁建平,等. 北京市儿童 IDDM 的发病率调查(1988—1994). 中国糖尿病杂志 1996;4(4):195
10. 王滨有,任志鸿,段稳铭,等. 哈尔滨市儿童 IDDM 发病率研究. 中国慢性病预防与控制 1996;4(4):160
11. 刘丹,孙智英. 大连市区儿童胰岛素依赖型糖尿病发病趋势分析. 中国糖尿病杂志 1996;4(4):250
12. Nystrom L, Dahlquist G, Ostman J, et al. Risk of developing insulin — dependent diabetes mellitus (IDDM) before 35 years of age: Indications of climatological determi-

- nants for age at onset. *Int J of Epidemiol* 1992;21(2):352
13. Dahlquist G, Mustonen L. Childhood Onset diabetes — time trends and Climatological Factor. *Int J of Epidemiol* 1994;23(6):1234
 14. Podar T, Laporte E, Tuomilehto J, et al. Risk of childhood type I deabetes for Russians in Estonia and Siberia. *Int of Epidemiol* 1993;22(20):262
 15. Patterson C, Waugh N. Urban/Rural and deprivational defferences in incidence and clustering of childhood deabetes in Scotland. *Innt of Epidemiol* 1992;21(1):108
 16. WHO DIAMOND Project Group. WHO multinational project for childhood diabetes. *Diabete Care* 1990;13:1062
 17. 蒋国彦主编. 实用糖尿病学. 第一版. 北京:人民卫生出版社,1994:22
 18. 全国糖尿病防治协作组. 中国糖尿病患病率及其危险因素. 内部资料 1997
 19. King H, Rewers H, WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes Care*, 1993;16:157
 20. 全国糖尿病协作调查研究组. 全国 14 省市 30 万人口中糖尿病调查报告. *中华内科杂志* 1981;20:11
 21. 连志浩主编. 流行病学. 第三版. 北京:人民卫生出版社,1992:22
 22. 叶临湘, 施倡元, 陈志诚, 等. 社区人群糖尿病病因流行病学研究. *中国慢性病预防与控制* 1996;4(2):53

胰岛素分泌的分子生物学及 糖尿病发病的分子机理的进展

西安医科大学第一附属医院内分泌代谢病研究室 雄文田

提 要:

一、胰岛素分泌的分子生物学

- 1、葡萄糖反应性胰岛素分泌
- 2、调节胰岛素分泌的因子
- 3、钙通道
- 4、存在问题

二、糖尿病发病的分子机制

- 1、胰岛素抵抗的分子机制
- 2、胰岛素分泌不足的分子机制
- 3、IDDM 感受性遗传基因和 IDDM 的诊断标记

一、胰岛素分泌的分子生物学

糖尿病特别是 NIDDM 的发病原因,主要为两种:胰岛素分泌相对不足和对胰岛素产生抵抗。关于胰岛素的作用机制,在受体后的信息传递水平进行了详细的研究,可参考其它文献。对胰腺 β 细胞的胰岛素分泌的机制,特别是对葡萄糖的感受性方面,未出现有大的进展。此处对胰岛素分泌有关的一般分泌现象及 β 细胞的特异性从分子生物学的角度进行说明。

1、葡萄糖反应性胰岛素分泌

胰岛 β 细胞最重要的特点是葡萄糖依赖性的胰岛素分泌,关于葡萄糖刺激后引起的胰岛素分泌机理,有代谢说(葡萄糖被代谢后,产生胰岛素分泌信号)和葡萄糖受体说(葡萄糖与细胞膜上的受体结合,产生胰岛素分泌信号)。目前对前者比较支持。

代谢说如图 1 所示,葡萄糖经糖酵解,三羧酸循环,酸性磷酸化产生 ATP,ATP 再成为胰岛素分泌的信号。

葡萄糖由细胞膜上的转运载体运入细胞内,该载体在细胞膜上有来回穿过 12 次的结构。糖转运载体目前发现的有 GLUT1~7。但 GLUT-6 是假性基因,GLUT-7 分布于微粒体上。在 β 细胞,有高 K_m 值(K_m 约 20mM)的 GLUT-2 存在。GLUT-2 根据葡萄糖浓度的变化对葡萄糖的摄入进行调节。

细胞内摄入的葡萄糖,经磷酸化成葡萄糖 6 磷酸(G6P)。催化该过程的磷酸激酶被称为己糖激酶,有 4 种异构体成组织特异性分布,其中 IV 型己糖激酶被称为葡萄糖酶(GK),分布于肝和胰腺的 β 细胞。GK 对葡萄糖的特异性高,对葡萄糖的 K_m 值为 10~15mM,

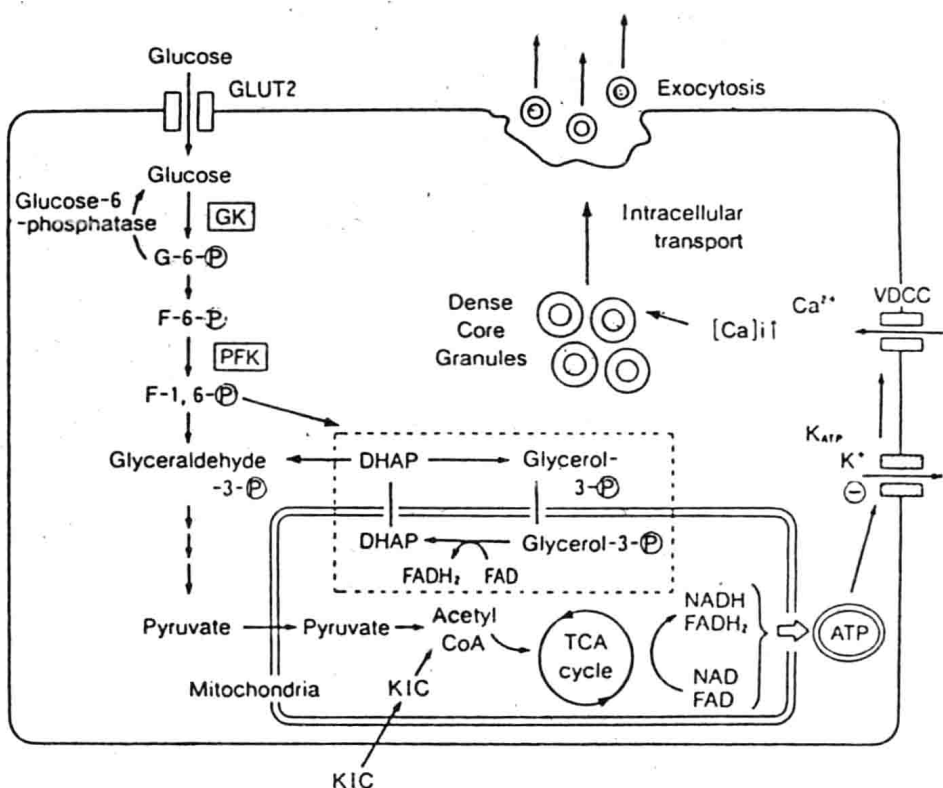


图1 胰岛细胞葡萄糖反应性胰岛素分泌

GK: 葡萄糖激酶, PFK: 磷酸果糖激酶, K_{ATP} : ATP 敏感性 K 通道, G-6-P: 葡萄糖 6 磷酸, F-1,6-P: 果糖 1,6 磷酸, DHAP: 二氢丙酮磷酸, Glycerol-3-P: 甘油-3-磷酸, KIC: 酮异己酸, VDCC: 电位依赖性钙通道, 虚线围着的部分为甘油磷酸穿梭结构。

并在生理浓度下, 活性变化大, 不受 G6P 的反馈抑制。因此, GLUT-2 和 GK 被认为是胰岛 β 细胞对葡萄糖的感受器。与随后的糖代谢相比, GK 阶段为限速阶段。近来葡萄糖激酶遗传基因异常引起糖尿病的家系已有报道, 进一步说明了该酶的重要性。此外, 对 GK 活性控制的调节蛋白及与逆反应有关的葡萄糖 6 磷酸化酶也被克隆, 进入了分子生物学研究的阶段。

G6P 以后的糖分解过程中最重要的是磷酸果糖激酶(PFK)。该酶由同型或异型四亚单位构成, 有肌肉型(M 型)、肝型(L 型)、血小板型(D 型)亚型。最近, 人 P 型 PFK 的 cDNA 被克隆, 在人类胰岛, P 型 PFK 的量相当高, 在高浓度的葡萄糖下, PFK 的阶段也可能出现限速过程。

葡萄糖进入线粒体是以丙酮酸的形式进入的, 经代谢进入三羧酸循环。随后经线粒体内膜上的酸性磷酸化(OXPHOS)系统生成 ATP。OXPHOS 复合体亚单位基因的一部

分存在于核 DNA 内,一部分存在于线粒体 DNA 内。对线粒体 OXPHOS 依赖的组织有神经,肌肉及 β 细胞,线粒体功能有异常时,葡萄糖不能有效地转化成 ATP,因而胰岛素分泌发生障碍。实际上,线粒体 DNA 遗传基因发生突变,引起糖尿病的家系也有报道。该糖尿病以母系遗传,容易合并听力障碍,胰岛素分泌机能低下为特点,约占糖尿病患者的 1%。

细胞内 ATP 浓度上升时,细胞膜上的 ATP 感受性 K_{ATP} 通道关闭。细胞去极化。临床上应用的磺脲类药物则是通过关闭 K_{ATP} 通道而刺激胰岛素分泌。该通道为磺脲类药物的受体或是与磺脲类受体的活化密切相关。抑制 K_{ATP} 通道的 ATP 浓度,远低于细胞内浓度,细胞膜内侧附近的 ATP 浓度,要比整个细胞质 ATP 浓度低。ADP 可与 ATP 共同竞争 K_{ATP} 通道, K_{ATP} 通道可通过 ATP/ADP 浓度化进行关闭的调节。

目前该 K_{ATP} 通道还未得到克隆,分子生物学方面的进展还不多。K 通道有许多类型,最受 ATP 调节的 K 通道(ROMK1)被克隆,该通道只穿过细胞膜两次,属毒蕈硷类受体的 K 通道, K_{ATP} 通道也可能是其中一员。

细胞膜去极化时,电位依赖性钙通道(VDCC)打开,钙流向细胞内。VDCC 由五个亚单位组成, β 细胞中 α_1 亚单位发现较多。

2、调节胰岛素分泌的因子

除钙以外的细胞内信使,cAMP 及磷脂也与细胞内信息的传递有关。cAMP 似乎不是胰岛素分泌的直接刺激因子,但对葡萄糖刺激引起的胰岛素分泌有增强作用,cAMP 并与 β 细胞的增殖有关。腺苷酸环化酶至少有 6 个亚型,受 G 蛋白 $\beta\gamma$ 亚单位的调节并成组织特异性分布。在 β 细胞的亚型还不清。磷脂酶 C 可引起细胞膜上的磷脂分解,产生肌醇 1,4,5 三磷酸(IP_3)和二酰甘油(DG), IP_3 通过小胞体上的受体,使钙离子释放,DG 可活化蛋白激酶 C(PKC),两者均可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素。

表 1 调节胰岛素分泌的主要的体液因子

刺 激	抑 制
糖原(Glucagon)	生长抑素(Somatostatin)
糖原样肽(GLPI)	降钙素基因相关蛋白(CGRP)
舒血管肠肽(VIP)	皮质醇释放因子(CRF)
胰泌素(Secretin)	前列腺素 2(PGE2)
肠抑胃肽(GIP)	肾上腺素(Adrenalin)
缩胆促胰素(CCK)	Galanin
PACAP	Amylin
Ach	NPY
GRP	Pancreastatin

还有各种各样的激素,神经递质可调节胰岛 β 细胞分泌胰岛素。如表 1 所示,一部分是由摄食刺激引起,一部分则是由神经支配的介质引起,另一部分则是由胰岛内旁分泌性物质引起。多数情况是通过受体而起作用的。这些受体通过促进或抑制 G 蛋白调节腺苷

环化酶的活性。使 cAMP 浓度发生变化。此外还通过对 K 通道,钙通道活性的抑制,磷酸酶 C 活性的改变来调节胰岛素的分泌。

3、钙通道

细胞内钙离子浓度上升,可引起分泌颗粒分泌,该步骤为一般的分泌现象。分泌过程有两种,一种是新合成的胰岛素迅速分泌,另一种是以致密颗粒保存着的胰岛素经刺激后分泌。第一种形式从酵母菌到哺乳类均有发现,第二种形式未见于酵母菌。两者在经高尔基体的途中分开,两途径各自特异性的决定因素目前还不十分清楚。胰岛 β 细胞在葡萄糖刺激后的胰岛素分泌是通过后者分泌的。刺激分泌颗粒分泌胰岛素的信息是存在于胰岛素原内,还是在嗜铬粒蛋白 A,还是在分泌颗粒表面的分子,对此还不十分清楚。

4、存在的问题

胰岛 β 细胞的胰岛素分泌的分子机理概况如上所述,但详细的分子生物学研究还进展不快。其理由是 1. 胰岛结构的特殊性。 β 细胞不是单独孤立存在,还有 α 细胞, δ 细胞和 PP 细胞存在。胰岛内细胞之间需要有互相作用。2. 能供研究用的大量的胰岛细胞或胰岛的来源困难。3. β 细胞之间是功能不同的混合体,即使有新的分子发现,也不定能说明整个胰岛的情况。4. 能保持胰岛 β 细胞特征的理想细胞株还未找到。目前使用的 β 细胞株,对于生理浓度的葡萄糖的刺激,不能分泌胰岛素。继续培养时则失去胰岛细胞的特点。这样的细胞株 GLUT-2 和 GK 的表达多有异常,并且肿瘤化的细胞株与生理的 β 细胞之间也会有想象不到的差异。

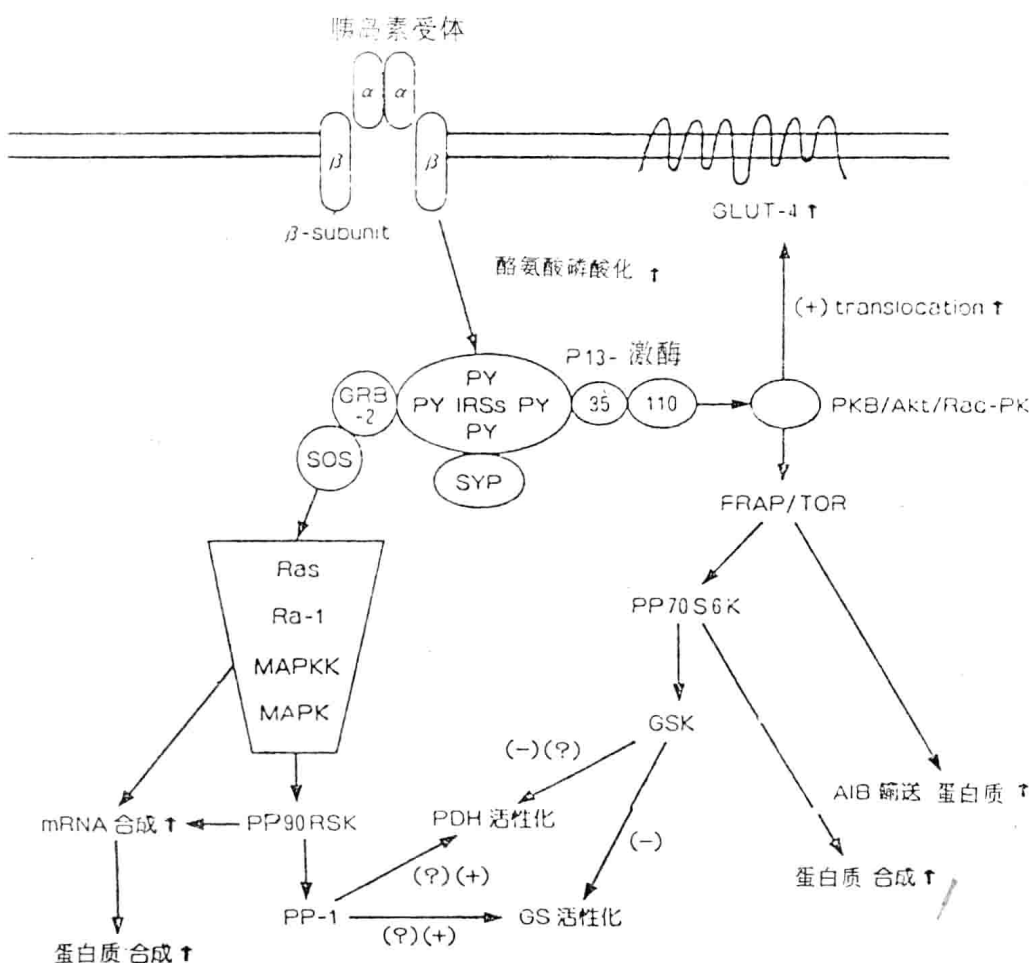
要克服这些困难进行分子生物学的研究的方法就是利用基因工程,把 β 细胞特异性的遗传基因导入动物体内,制成动物模型,对该遗传基因对 β 细胞的作用进行研究。或是把 β 细胞的某一基因阻断来研究该基因的重要性。这些研究正在进行中。

二、糖尿病发病的分子机制

1、胰岛素抵抗的分子机制

NIDDM 患者胰岛素抵抗的分子机制是由受体后过程的异常而引起。特别是在体内骨骼肌的糖利用过程中,由胰岛素引起的糖转运载体 GLUT-4 从细胞内向细胞膜表面的移位,已糖激酶 mRNA 表达的诱导,胰高糖素合成酶的活化机制都是重要的。关于胰岛素信息传递系统的信息蛋白,如图 2 所示。与胰岛素受体激酶的基质蛋白 (Insulin Receptor Substrate, IRS)-1 不同的 IRS-2 已被发现。两蛋白都是由 20 以上的酪氨酸磷酸化部位与由 100 氨基酸构成,含有 SH₂ (Src homology 2) 区域的转换蛋白结合着。与 IRSs 结合的蛋白质,有两个系统是重要的。与 Ras 活性有关的蛋白及 IP₃ 激酶有关的蛋白。IP₃ 激酶有活化糖的运送,活化胰高糖素合成酶 (GS) 的作用,此作用是通过胰岛素的代谢作用而发挥。在 IP₃ 激酶的下游有什么样的信息蛋白非常重要,最近 Akt (别名 PKB, Protein Kinase B) 蛋白被发现。在 IP₃ 激酶的下流位置据说有活化 GS 的可能。从肥胖到糖尿病发病的过程中,从骨骼肌 IRS, IP₃ 激酶活化开始到糖的转运, GS 的活化,在这些过程中发生障碍的机理已成为重要的研究课题。

近来,已发现肌肉运动可促进骨骼肌糖的转运。这与通常的 IR 激酶/IRS-1 磷酸化/IP₃ 激酶活化引起的糖转送增加不同。细胞应激时, Jun 激酶或称 SAPK (Stress Activated



胖患者热产生异常有关的 β_3 腺苷酸受体异常的发现,现在在肥胖患者中有关它们的临床意义正在研究中。

2、胰岛素分泌不全的分子机制

糖尿病胰岛素分泌不足的特点是对葡萄糖选择性的不反应。 β 细胞内葡萄糖依赖性 ATP 产生的异常,进而引起胰岛 β 细胞 K_{ATP} 通道的关闭不全被认为是重要原因。随着 SU 药物受体(SUR)被克隆,ATP 感受性 K 通道作用的分子机制被逐渐阐明。胰岛 β 细胞 K_{ATP} 通道由 SUR 及内向性整流性 K^+ 通道的新成员 BIR 组成。SUR 上有 ATP 结合部位和 SU 药物的结合部位。由这些结合对 BIR 的开闭进行着调节。

胰岛素分泌不足的遗传基因,即葡萄糖激酶遗传基因及线粒体遗传基因的异常已有报道。分析幼年发病,优性遗传的 NIDDM 的 MODY 遗传基因,发现 MODY 有 MODY1, 2,3 遗传基因位点。MODY2 为葡萄糖激酶遗传基因异常,存在于第 7 号染色体 p13 上,由 12 个外显子构成。葡萄糖激酶作为葡萄糖的感受器而起作用。该遗传基因的异常可使 K_m 或 V_{max} 改变,引起细胞内糖利用障碍。另一方面,MODY1 和第 20 号染色体上的 ADA 遗传基因的多型性与糖尿病相关。MODY3 位于第 12 号染色体长臂上,与糖尿病有很强的相关性。

3、IDDM 感受性遗传基因及 IDDM 的诊断标记。

IDDM 易感遗传基因 IDMM1 位于第 6 号染色体 6p21 上的 HLA 区域。IDDM2 位于 11 号染色体的 11p15 的胰岛素遗传基因区域。此外,随机染色体分析表明,15q26 上有 IDDM3,11q13 有 IDDM4 存在。还有 IDDM5,7,8 的研究也正在进行中。对 IDDM 的诊断,胰岛有关的抗体(ICA,IAA,GAD 抗体)的测定很有用。特别是 GAD 抗体的测定,简单,检出率高,发病早期约 70~90% 的病人阳性,持续时间长。患病 3 年以上的 IDDM 症例约 50% 阳性。

糖尿病的诊断标准及分型

(根据潘孝仁、杨文英教授报告编写)

西安医科大学一附院 朱本章

提 要:

- 一、目前用于临床的糖尿病诊断标准
- 二、WHO 糖尿病诊断及分型咨询委员会修改诊断标准的建议
- 三、目前仍用于临床的糖尿病分型
- 四、WHO 糖尿病专家对糖尿病分型的修改意见
- 五、WHO 糖尿病专家建议修改后的糖尿病分型

目前用于临床的糖尿病诊断标准和分型,是1980年及1985年由WHO糖尿病研究组推荐的。十多年过去了,在世界范围内对糖尿病的病因、发病机理、流行病学、预防、治疗和预后等各方面的研究都取得了长足进展,有了很多新的认识,原有诊断标准和分型已不适应新的形势,为此,4个月前,即1996年12月在英国召开了WHO糖尿病及其并发症诊断标准及分型咨询委员会会议。本次会议讨论了糖尿病及其并发症的诊断标准和分型,提出了初步建议和草案,并与美国糖尿病学会、国际糖尿病联盟达成共识,将于1997年9月由WHO正式发布文件。

一、目前用于临床糖尿病诊断标准

目前使用的诊断标准是1980年WHO推荐,1985年又修订的,凡符合以下任何一条均可诊断为糖尿病:

1、有典型的糖尿病症状,如多尿、多饮、酮症及体重迅速下降者,一天中任意时间的静脉血浆糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ (200mg/dL),经重复检查一次证实无误者,可诊断为糖尿病。不必作OGTT。

2、无论有或无典型糖尿病症状,只要空腹静脉血浆糖 $\geq 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dL),经复查无误后,不用再作OGTT,可诊断糖尿病。

3、可疑者,应作75克OGTT,2小时静脉血浆糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$,诊断糖尿病; $< 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dL)排除糖尿病;在 $7.8-11.1\text{mmol/L}$ 间($140-199\text{mg/dL}$)诊断为糖耐量减低(IGT)。

二、WHO 糖尿病专家修改诊断标准的建议(1996年12月,英国)

建议修改上述诊断标准中的第2条,将诊断糖尿病的空腹血浆糖 $\geq 7.8\text{mmol/L}$ (140mg/dL)改为 $\geq 7.0\text{mmol/L}$ (126mg/dL)。理由如下:

(1)我国和国外大规模的人群普查,使用标准OGTT 2小时血浆糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 诊