

# 糖尿病慢性并发症

TANGNIAOBING MANXING BINGFAZHENG

主编 沈稚舟 吴松华 邵福源 陈国辉



上海医科大学出版社

R587.2  
S22

# 糖尿病慢性并发症

主编 沈稚舟 吴松华 邵福源 陈国群  
编者 (按章节出现为序)  
沈稚舟 叶山东 陈国群 杨维湛  
韩志明 朱莉 邹俊 施广飞  
李锡明 罗翌年 吴松华 蒋智铭  
余大强 鹿尔刹 赵忠新 李焰生  
赵璞 邵福源 黄坚 史虹莉  
刘志民 顾明君 陈成伟

上海医科大学出版社

责任编辑 肖 英  
责任校对 赵 霞

**糖尿病慢性并发症**

主编 沈稚舟 吴松华 邵福源 陈国辉

---

上海医科大学出版社出版发行

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

江苏省句容市排印厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 21 字数 504 000

1999 年 1 月第 1 版 1999 年 1 月第 1 次印刷

印数 1-4 000

---

ISBN 7-5627-0440-6/R·416

定价:42.00 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)

## 编著者 (按章节出现为序)

- |     |                  |
|-----|------------------|
| 沈稚舟 | 上海医科大学华山医院糖尿病研究室 |
| 叶山东 | 安徽省省立医院内分泌科      |
| 陈国辉 | 上海市第六人民医院眼科      |
| 杨维淮 | 江苏省常州市第二人民医院内分泌科 |
| 韩志明 | 第二军医大学长征医院眼科     |
| 朱 莉 | 第二军医大学长征医院眼科     |
| 邹 俊 | 上海市第六人民医院眼科      |
| 施广飞 | 南京大学鼓楼医院心脏科      |
| 李锡明 | 南京大学鼓楼医院心脏科      |
| 罗望年 | 上海市第六人民医院肾内科     |
| 吴松华 | 上海市第六人民医院内分泌科    |
| 蒋智铭 | 上海市第六人民医院病理科     |
| 余大强 | 上海市第六人民医院中医科     |
| 鹿尔别 | 中国人民解放军海军总医院泌尿科  |
| 赵忠新 | 第二军医大学长征医院神经内科   |
| 李焰生 | 第二军医大学长征医院神经内科   |
| 赵 璞 | 第二军医大学长征医院神经内科   |
| 邵福源 | 第二军医大学长征医院神经内科   |
| 黄 坚 | 第二军医大学长征医院神经内科   |
| 史虹莉 | 上海医科大学华山医院糖尿病研究室 |
| 刘志民 | 第二军医大学长征医院内分泌科   |
| 顾明君 | 第二军医大学长征医院内分泌科   |
| 陈成伟 | 上海南京军区临床肝病研究中心   |

# 前 言

随着世界经济的不断发展及与之相关的生活方式的改变,人类的疾病谱及其结构比,已经并将进一步发生显著的变化。应该指出,某些与生活观念和方式密切相关的疾病,如心脑血管疾病、高血压病、糖尿病、肥胖等的患病率正以惊人的速度增长,有人喻之为全球性现代流行病。

糖尿病是一大临床综合征,是一组全身性的内分泌代谢性疾病,尤其是慢性并发症几乎可涉及全身各器官组织,起病隐匿,呈渐进性发展,早期不易发现,而发展到一定阶段,其治疗效果不佳,是造成致残致死的重要原因。

糖尿病及其慢性并发症的防治是一项社会系统工程,需要全社会的通力合作。仅就医学上讲,是有许多工作可做的,即:加强对糖尿病病人的教育,培训基层糖尿病医生,建立和完善糖尿病三级监督防治网络,有效、长期和平稳地控制血糖(包括餐前和餐后),增加和加强慢性并发症的研究的投入和力度,开发慢性并发症防治有效药物。糖尿病病人由于其并发症众多,病人分散于多个病科,可涉及内科、外科、儿科、妇产科、眼科、皮肤科、营养科、运动医科等等,因此加强多学科的联系、合作亦十分重要。有关糖尿病及其慢性并发症的知识应普及至各科医生,成为其共同学习的内容。科学的发展使学科的分工越来越细,其目的并不是使它们分割开,各学科的相互合作和渗透,不但是科学研究本身的需要,而且亦是研究工作深入的必然。正是鉴于这种认识,曾经毕业于同一大学,而分散在不同专业的同学,在一次聚谈会上共同谈到了糖尿病及其并发症的防治。大家感到在糖尿病慢性并发症这个大题目下,从各自的专业出发,编写一本大家共同关心的有关糖尿病慢性并发症的书,可能会有一些特色和新意,于是以他们为主,联合其他医生,共同编写了本书。

本书编写的目的是:为从事内分泌糖尿病专业、其他相关专业的医务人员提供一本较为全面、详实和实用的参考书,希望对他们有一定的帮助。由于编写者学术水平有限,又都忙于临床工作,加上时间仓促,书中缺点错误之处请广大读者多赐指教。

这里特别应指出的是,第二军医大学长征医院神经内科邵福源教授、

# 前

# 言

上海市第六人民医院眼科陈国辉教授、南京大学鼓楼医院心内科施广飞教授和海军总医院泌尿科鹿尔驯教授等表现出对糖尿病防治的浓厚兴趣,并撰写了紧密联系临床、内容详实的有关章节。相信从事内分泌工作的医生读来是不无新意的。

**沈稚舟**

1998年7月于上海医科大学附属华山医院糖尿病研究室

## 第一篇 总 论

第一章	糖尿病慢性并发症的定义和分类 .....	1
第二章	糖尿病慢性并发症的危险因素概述 .....	4
第三章	肥胖与糖尿病 .....	8
第四章	高胰岛素血症和胰岛素抵抗 .....	13
第一节	病因及发病机制 .....	14
第二节	胰岛素抵抗与相关疾病 .....	18
第三节	胰岛素抵抗的对策 .....	20
第五章	糖尿病性微血管病变 .....	23
第六章	糖尿病性大血管病变 .....	27
第七章	高脂蛋白血症和糖尿病 .....	29
第八章	多元醇代谢异常和糖尿病慢性并发症 .....	34
第九章	终末糖化产物和糖尿病慢性并发症 .....	37
第十章	自由基和糖尿病慢性并发症 .....	39
第十一章	血糖控制 .....	43
第十二章	糖尿病病人的教育 .....	45
第一节	糖尿病病人的教育 .....	45
第二节	糖尿病病人应接受的教育内容 .....	46
第十三章	防治糖尿病慢性并发症的药物 .....	49

## 第二篇 各 论

第十四章	糖尿病的眼部并发症 .....	55
第一节	糖尿病性视网膜病变 .....	55
第二节	糖尿病性白内障 .....	75
第三节	糖尿病与青光眼 .....	80
第四节	糖尿病性色素膜炎 .....	82
第五节	糖尿病与眼肌病变 .....	82
第六节	糖尿病与眼部其他改变 .....	83
第十五章	糖尿病性心脏病 .....	86
第一节	糖尿病与冠心病 .....	86

# 目 录

第二节	糖尿病性心肌病 .....	101
第三节	糖尿病性心脏自主神经病变 .....	107
第十六章	糖尿病与高血压 .....	117
第十七章	糖尿病与脂代谢紊乱 .....	132
第一节	血浆脂蛋白代谢与调节 .....	132
第二节	糖尿病与血脂代谢紊乱 .....	135
第三节	糖尿病脂代谢紊乱的治疗 .....	136
第十八章	糖尿病肾脏并发症 .....	139
第一节	解剖生理基础 .....	139
第二节	流行病学 .....	143
第三节	病理改变 .....	144
第四节	病理生理和发病机制 .....	146
第五节	糖尿病肾病的遗传问题 .....	157
第六节	临床表现 .....	159
第七节	诊断和鉴别诊断 .....	164
第八节	治疗 .....	168
第十九章	糖尿病与神经元性膀胱 .....	180
第二十章	糖尿病性阳痿 .....	198
第二十一章	糖尿病性神经病变 .....	206
第一节	流行病学 .....	206
第二节	病因和发病机制 .....	207
第三节	分类 .....	213
第四节	诊断 .....	216
第五节	治疗原则 .....	231
第六节	糖尿病性神经病变各论 .....	235
第二十二章	糖尿病足 .....	288
第二十三章	胰岛素不敏感性和抵抗性糖尿病 .....	295
第二十四章	糖尿病性骨质疏松 .....	306
第二十五章	糖尿病与感染 .....	309
第二十六章	糖尿病的肝脏病变 .....	313
第一节	肝脏的解剖生理概述 .....	313
第二节	肝脏糖代谢生化特点 .....	314
第三节	与糖尿病相关的肝功能实验室检查 .....	318
第四节	糖尿病时肝脏的病理变化 .....	319
第五节	糖尿病时肝脏损害的诊治 .....	321
第六节	肝源性糖尿病 .....	322



# 第一篇 总 论

## 第一章 糖尿病慢性并发症的定义和分类

### 一、定义

糖尿病并发症目前尚难给它下一个确切、科学的定义,但大致可描述如下:糖尿病并发症是指在糖尿病和糖尿病状态下发生的急性和慢性临床症状和体征。所谓糖尿病及糖尿病状态是指由糖尿病所致的诸多直接和间接致病因素,包括高血糖症、绝对和相对的低胰岛素血症、高胰高糖素血症、高脂血症等。

糖尿病并发症以慢性为重要,是严重影响患者生命质量以及致残致死的主要原因。糖尿病慢性并发症范围极广,几乎可累及全部器官和组织,但其基础的病理改变主要是微血管病变和大血管病变。

### 二、分类

糖尿病慢性并发症的分类方法有多种。

#### (一)WHO 研究专家组分类

1980年WHO研究专家组的报告书就辟专节讲述有关糖尿病并发症分类。认为糖尿病并发症在现今糖尿病及其防治中占有举足轻重的地位,直接关系到糖尿病患者的健康及预后,其特点有:①对眼、肾和神经等器官和组织有特征性、进行性的损害(characteristic progressive damage);②心脏疾病、坏疽和脑卒中等疾病的高度易患性(heightened susceptibility)。尽管引起慢性并发症的原因是多方面的,但最主要、最基本的原因是对代谢障碍的控制不满意。

1985年WHO研究专家组对糖尿病慢性并发症分类。

糖尿病性眼病:糖尿病性视网膜病变、白内障、眼肌麻痹、青光眼。

肾脏疾病:糖尿病肾病、尿路感染、神经膀胱、肾盂肾炎、肾纤维化、肾功能不全。

糖尿病性神经病变:感觉神经障碍、运动神经障碍、自主神经障碍。

心血管系统并发症:冠状动脉疾病、非冠状动脉疾病(糖尿病性心肌病、小动脉硬化症、脑梗死、脑出血等)。

糖尿病足:坏疽、败血症。

#### (二)据IDDM和NIDDM分类

严格地讲,胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)和非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)(近年改称为1型和2型),是两种在病因和发病机制上十分迥异的疾病,在慢性并发症的发生上也有其各自的特点,按其各自分类在诊断和治疗上有一定的意义。Joslin糖尿病学(第二十版)中有关于按糖尿病不同类型进行分类。从总体上讲,IDDM以微血管病变为多,其发病受发病

年龄、病程以及环境因素的影响。NIDDM 则以大血管病变为多。

按 IDDM 和 NIDDM 进行分类:

IDDM 并发症:肾病、冠状动脉疾病、增殖性视网膜病、生殖及泌尿系统疾病、呼吸系统疾病、酮症酸中毒和低血糖。

NIDDM 并发症:视网膜病变、肾病、大血管病变(冠状动脉疾病、脑血管疾病)。

(三)据微血管和大血管病变分类

微血管病变除微血管损害外,尚包括血液学的异常。微血管病变主要包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、白内障及糖尿病神经病变等;大血管病变主要包括缺血性心脏病、脑血管病变及末梢动脉病变等。

视网膜微血管的损害可引起水肿、新生血管增殖、视网膜出血,甚至失明。末梢神经病变可累及运动、感觉及自主神经,主要引起轴索变性及脱髓鞘等改变,可引起内脏损害、皮肤感觉异常、体位性低血压、男性阳痿及女性性反射异常等。糖尿病肾病主要有肾血管球基膜增厚、损伤,系膜区有大量基膜基质沉积乃至毛细血管阻塞。

大血管病变与多种危险因素有关,包括脂蛋白代谢异常、高血压、血小板功能-血凝系统异常、高血糖、肥胖、高胰岛素血症及遗传因素等。

(四)按脏器分类

糖尿病慢性并发症常累及多个脏器,此种分类有助于估计并发症累及的范围及程度。

按脏器分类:

中枢神经:脑血管障碍(脑梗死、脑出血)、听神经障碍、眼肌麻痹(动眼、外展、滑车神经障碍)、面神经麻痹。

眼:糖尿病性视网膜病变、白内障、瞳孔异常、青光眼、视网膜剥离、球后神经炎、眼外肌麻痹。

末梢神经:糖尿病性神经病变(单神经炎、多发性神经炎、运动神经-肌障碍、自主神经障碍)。

心脏:冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌病、心脏自主神经病变。

末梢血管:末梢循环障碍、坏疽。

泌尿系:糖尿病性肾病、肾盂肾炎、神经膀胱。

肝:脂肪肝、肝炎、肝硬化。

胆囊:胆石症、胆囊炎、胆囊收缩不良。

胰脏:慢性胰腺炎、胰外分泌障碍。

消化道:口腔(齿槽脓肿、牙齿脱落、牙周炎),食管(蠕动障碍、胃食管返流、食管炎),胃(蠕动障碍、胃麻痹、胃分泌障碍、胃十二指肠溃疡),小肠(吸收障碍、糖尿病性腹泻、脂肪痢、肠道内细菌增加),大肠(糖尿病性腹泻、脂肪痢、便秘)。

肺:肺结核、慢性肺部感染。

生殖器官:性欲低下、阳痿、不孕不育、性器官功能不全。

骨、关节:糖尿病性骨质疏松、Dupuytren 挛缩。

皮肤:感染性皮肤病(脓疱、疖、念珠菌病、带状疱疹),血管病变(坏疽、胫骨前色素斑、糖尿病性小疱),瘙痒症、糙皮症、黄脂瘤、浮肿性硬皮病、环形肉芽肿等。

血液:白细胞异常(白细胞游走功能低下、吞噬及噬菌能力低下、细胞免疫能力低下),红

细胞(聚集功能增强、变形能力低下、氧合血红蛋白离解曲线  $P_{50}$  低下), 血小板(粘附功能增强、凝集功能增强、血小板  $PGE_2$  及类似物增加), 全血(血浆全血粘稠度亢进、纤维蛋白原和亲血色球蛋白增加、血液凝固亢进、补体增加、纤溶低下)。

应该指出, 有些所谓糖尿病并发症可能为其伴随症, 两者的因果关系并不十分明确, 为讨论方便起见, 一并称为并发症而加以讨论。

(沈稚舟)

## 第二章 糖尿病慢性并发症的危险因素概述

糖尿病慢性并发症(主要是血管并发症)已成为糖尿病病人致死、致残的主要原因。据坂本统计,9 734 例糖尿病死亡中,死于血管并发症者占 41.5%(肾病 12.8%,缺血性心脏病 12.3%,脑血管病变 16.4%),Joslin Clinic 统计的 4 290 例糖尿病死因中,血管并发症则占 75.6%(肾病 7.0%,缺血性心脏病 54.5%,脑血管病变 11.1%,其他 3%)。但糖尿病血管并发症发生发展的确切机制尚不十分详尽。

目前已知,诸危险因素可分为两大类:①与高血糖状态有关的因素;②与高血糖状态无关的因素。一般认为,糖尿病微血管与大血管病变的有关危险因素可见表 2-1。

表 2-1 糖尿病微血管和大血管病变发病和进展的危险因素

危险因素	微血管病变	大血管病变
高血糖	+++	++
HbA <sub>1c</sub>	+++	+
2,3-DPG 高值	+++	+
多元醇代谢	+++	+
血浆糖蛋白升高	++	+
血小板凝集增高	++	+
血清胰岛素高值	+	++
血清胰岛素低值	++	++
血清胆固醇升高	+	+++
血清 HDL-CH 低值	+	+++
高血压	+	+++
肥胖	+	++
饮食中脂质过多	+	++
吸烟	+	++
糖尿病患病时间	+++	+++
年龄增加	+	+++
遗传因素	?	?

血糖控制状态与糖尿病病程长短可能是两个最重要的因素。血糖长期控制不佳加上疾病诊断较晚对慢性并发症的发生发展起相乘的危险性。

### 一、与高血糖状态有关的因素

#### (一)高血糖

高血糖一直被认为是产生糖尿病并发症的一种重要危险因素。高血糖在产生糖尿病并发症的发病机制中的重要性似乎是可以理解的,因为不患糖尿病的个体不会患仅在高血糖患者中才可见到的那种特征性小血管并发症。然而问题绝非那么简单,流行病学研究表明,有一定比例的糖尿病患者尽管患糖尿病多年,但仍无较严重的慢性并发症,约有 10%~15% 患者甚至可终身不发生较严重的糖尿病慢性并发症。有资料指出,糖尿病慢性并发症中,存在着某些保护性因素。

高血糖对产生糖尿病慢性并发症来说是必需的但又不是充分的因素,而其他因素可能同样是重要的。先前的血糖控制和糖尿病并发症之间的关系已争论了多年。虽然高血糖可能是重要的这一观点从直觉上来说是的,但要证明高血糖和糖尿病并发症之间的确切关系是非常困难的。多个研究小组曾进行了许多小型研究,结果提示了代谢控制和并发症之间的因果关系。例如,Dallas 的糖尿病前瞻性调查将用胰岛素泵进行糖尿病强化治疗的 IDDM 患者的血糖控制结果与常规(每日 2 次)的胰岛素注射方式所产生的结果作比较,结果表明,在随访 3 年后,糖尿病治疗在 54 位患者中对早期糖尿病视网膜病变有作用。此研究提示就减慢糖尿病视网膜病变的进展来说,用胰岛素强化治疗的患者较常规胰岛素治疗者有明显的益处,且有统计学意义。Dallas 的糖尿病前瞻性调查同时表明用胰岛素泵进行糖尿病强化治疗能延缓糖尿病神经病变和早期肾脏病变的进展。其他小型短期研究得出的结论亦相同。

从糖尿病控制和并发症试验(DCCT)所提供的资料来看,高血糖是糖尿病微血管并发症发生和发展的重要的危险因素。此项大规模、前瞻性、随机临床试验在 1 441 例患者中评价了为取得血糖水平尽可能接近非糖尿病水平而设计的强化糖尿病治疗方式和常规糖尿病治疗方案的效果。事实上,DCCT 这一研究中包含了两部分。基本干预试验是:在一组进入试验时无糖尿病视网膜病变的 IDDM 患者中分析两种治疗方案对糖尿病视网膜病变发生的效应。同时 DCCT 在一组进入试验时已有糖尿病视网膜病变的患者中评价治疗对早期糖尿病视网膜病变进展的效应。来自 DCCT 的资料是明确而毫不含糊的。以获得正常血糖为目标的强化糖尿病治疗与本试验中不用强化治疗者比较,发生糖尿病视网膜病变的危险性降低了 54%。糖尿病视网膜病变恶化的危险性也可通过强化治疗而得以降低。同样能见到降低糖尿病肾脏病变和视网膜病变发生和进展危险性的资料。DCCT 明确表明降低血糖水平对延缓糖尿病并发症发生和发展的重要性。

### (二)蛋白质的糖化

已知体内存在的诸多种类的蛋白质可与葡萄糖进行非酶结合,此种糖化反应(glycation)首先形成醛亚胺(aldimine),该步反应迅速且为可逆性,兹后形成酮胺(果糖胺),此步反应缓慢,几乎为不可逆性,遂形成稳定的糖蛋白。蛋白质与葡萄糖在相关酶的参与下发生糖基化(glucosylation),则形成糖苷(配糖体)。

糖尿病血管并发症的发生发展,与非酶糖化蛋白生成有关,重要的蛋白糖化见表 2-2,其形成机制及对机体影响简述如下。

表 2-2 糖尿病性并发症与蛋白糖化

血红蛋白	糖       化	→组织缺氧
胶原		→基膜增厚
纤维蛋白原		→(组织)纤维蛋白沉积
髓磷脂		→周围神经节段性脱髓鞘
晶体蛋白		→白内障
低密度脂蛋白		→高 LDL 血症
血小板		→凝集功能亢进

1. HbA<sub>1c</sub> 和 2,3-DPG Hb 的 β 链 N 端是葡萄糖和有机磷酸的结合部位,葡萄糖与 Hb 结合,主要形成 HbA<sub>1c</sub>,进而引起红细胞氧离解能力下降。与有机磷有关的糖酵解中间代谢

产物 2,3-DPG 则有增加氧离解作用。高血糖状态使 HbA<sub>1c</sub> 升高和 2,3-DPG 浓度下降,红细胞氧离曲线左移,使血液向组织的供氧能力下降,组织处于低(缺)氧状态,遂促使并发症发生发展。

2. 胶原 血管和肾小球的基膜、周围神经、肌腱、肺部结缔组织等处在高血糖作用下,形成糖化胶原,进而促使纤维束和异常架桥形成。现在认为,胶原硬化是微血管病变的病理基础。

3. 血液凝固蛋白 NIDDM 病人中糖化纤维蛋白原和糖化纤维蛋白浓度可增至非糖尿病患者的数倍。糖化后的纤维蛋白,受纤维蛋白溶酶分解(纤溶)的能力下降,组织内纤维蛋白沉积增加,加上红细胞物理性状变化、血小板凝集、粘着以及前列腺素代谢改变,使血管管腔狭小、闭塞、组织缺氧。

4. 髓磷脂 糖尿病患者末梢神经内髓磷脂糖化是引起其神经病变——尤其是节段性脱髓鞘现象的主要原因。

5. 晶体蛋白 眼晶体蛋白糖化在糖尿病患者中极为多见,考虑为白内障原因之一。

6. 脂蛋白 葡萄糖可与 LDL 的载脂蛋白上的赖氨酸残基结合,糖化 LDL 在细胞内的分解能力下降,使血浆 LDL 清除率降低,引起高 LDL 血症,易致动脉硬化。

7. 血小板 血小板糖化后其凝集功能亢进。

### (三)多元醇代谢亢进

人体内,大多数组织(如脑、红细胞及肾上腺髓质等为代表)以葡萄糖为主要的能源,其细胞活动对葡萄糖有很大的依赖性,需胰岛素参与。然而,部分组织(动脉、视网膜、肾、晶状体、末梢神经等)对葡萄糖的利用为非胰岛素依赖,这些组织处于高葡萄糖血症状态,葡萄糖酵解达极限时,细胞的非胰岛素依赖的葡萄糖摄入(多元醇通路中醛糖还原酶活性亢进)增加,此种多元醇通路量可达正常时的 4 倍。该通路经醛糖还原酶和山梨醇脱氢酶作用生成山梨醇和果糖。

M-肌醇与葡萄糖的立体构型酷似,在高血糖时,葡萄糖与肌醇竞争,使肌醇透过细胞膜量减少,细胞内呈缺乏状态。

细胞内山梨醇及果糖累积使胞内渗透压上升、水潴留、细胞浮肿,加上细胞内肌醇缺乏,使胞膜的磷酸肌醇合成减少,共同致使细胞代谢及形态受损。这些是糖尿病性诸多血管神经病变的共有的病理基础。

### (四)生长激素和胰岛素样生长因子(IGF)

在胰岛素作用绝对或相对不足引起高血糖时,拮抗胰岛素的诸种激素浓度常呈绝对或相对增高,其中生长激素尤有代表性。最近动物和临床研究均显示,生长激素和胰岛素样生长因子与微血管病变和动脉硬化的发病和发展有一定关系。支持上述观点的理由有:①IDDM 患者出现垂体卒中后,DM 性视网膜病变好转;②垂体摘除法可用于治疗糖尿病性视网膜病变;③糖尿病伴有生长激素单独缺乏者罕见有视网膜病;④伴有视网膜病糖尿病者的生长激素昼夜变化甚于不伴有视网膜病的糖尿病者,且其在运动刺激和生长激素释放激素刺激下呈高反应性;⑤伴有增殖性视网膜病变的糖尿病患者在 TRH 刺激下 GH 反应特殊。IGF-1 的作用可能在 GH 和视网膜病变之间起中介作用。

## 二、与高血糖状态无关的因素

### (一) 病程

产生糖尿病并发症最重要的危险因素是糖尿病病程。患者患糖尿病的时间越长,越易发生任何一种糖尿病并发症。糖尿病病程对糖尿病视网膜病变有影响,资料表明糖尿病病程对产生糖尿病视网膜病变的重要性,患糖尿病达 15~20 年时,几乎每个患者都有某种程度的视网膜病变。幸运的是大多数视网膜病变属单纯型,仅 45%~60% 的糖尿病患者发生威胁视力的增生型视网膜病变。这些资料同样表明病程是产生增生型视网膜病变的一个重要的威胁因素。其他的研究也显示病程对糖尿病视网膜病变的发生具有极重要的作用。还有许多有关病程对糖尿病视网膜病变的作用的相似资料。来自 Joslin 诊所的资料提示病程对糖尿病视网膜病变的产生具有非常重要的作用。此份在 IDDM 患者中进行的研究,糖尿病肾脏病变的患病率随糖尿病病程而增加,此种形式与糖尿病视网膜病变相似。有趣的是,在 60 年代诊断为糖尿病者发生糖尿病肾脏病变的频率较在 30 年代诊断为 IDDM 者低。其确切的原因还不清楚,这可能与糖尿病患者对糖尿病和血压控制变得更为关注有关。

病程在并发症发生发展中的重要性提示我们,要把尽早诊断糖尿病列为糖尿病防治的重要内容。早期诊断有助于早期预防和治疗其慢性并发症。

### (二) 肥胖

糖尿病中肥胖甚为常见。此首先是因为肥胖是 NIDDM 的主要原因,另外,糖尿病药物治疗时降糖药物剂量偏大及过量致进食偏多也可引起肥胖。肥胖者常表现为高胰岛素血症,进而促进动脉壁脂质沉积和动脉平滑肌细胞增殖,这些可促进动脉硬化形成。肥胖者常有高脂血症和运动不足,可引起血流障碍,此亦是微血管病变和动脉硬化的原因之一。

### (三) 高血压

高血压是动脉硬化症的进展因素已众所周知。一般认为,动脉硬化大都从大动脉开始,渐渐地向末梢动脉发展,从而加重糖尿病大动脉和微血管病变。

### (四) 高脂血症

糖尿病患者常存有高脂蛋白血症,糖化脂蛋白进而促进血管病变。伴有肥胖或应用药物治疗的糖尿病患者常存在着高胰岛素血症,也可使脂蛋白生成进一步增加。低胰岛素血症的糖尿病也可使血管病变恶化,此可能是 LDL 受体功能和脂蛋白酯酶活性下降,使 LDL 和 VLDL 增加之故。

### (五) 吸烟

吸烟可引起大动脉病变,被列为冠心病重要的危险因素,其机制可能通过一氧化碳血红蛋白浓度升高,造成组织缺氧,进而使血管内皮细胞受损和脂蛋白异化作用障碍。

### (六) 遗传

目前普遍认为,糖尿病所特有的血管并发症的发生,高血糖等代谢异常是必备条件,但在临床实际观察中存在着:①部分患者仅有轻度血糖升高,但其并发症却甚为严重;②部分患者血糖控制长期不佳,但患者却无明显并发症。推测糖尿病血管并发症的发生与遗传有一定联系。Pyke 等对同卵双生者糖尿病并发症发生一致性进行了观察。31 对患病 9 年以上的 IDDM,其视网膜病变程度有 10 对不一致,而 31 对 NIDDM 患者,不一致者仅 2 对。由此表明,NIDDM 和 IDDM 患者血管并发症的发生都存在着遗传因素的影响,而 NIDDM 遗传因素的作用更为明显。

(沈稚舟)

## 第三章 肥胖与糖尿病

临床流行病学研究表明,肥胖与糖尿病尤其是 NIDDM 常合并存在。肥胖者常表现为胰岛素抵抗、高胰岛素血症、糖耐量减退。肥胖作为一个独立的病因能否引起糖尿病目前虽无十分确切证据,但至少是其诱发和加重因素。对肥胖型糖尿病进行减肥是此型糖尿病重要的治疗目标,特别在早期常常可以收到显著乃至根治的疗效。近年来,国外有关肥胖与糖尿病关系的研究有了不少进展,现择要予以介绍。

### 一、肥胖与糖尿病相关性研究

NIDDM 患者常有肥胖或既往有肥胖史,肥胖者易出现糖耐量降低或伴有糖尿病。

#### (一)糖尿病患者合并肥胖

早在 1970 年 Joslin Clinic 对 20 岁以上的 4 596 名糖尿病患者进行发病前最高体重调查,结果为:体重曾大于标准体重加 5% 者男性为 78.5%,女性为 83.3%;大于标准体重加 40% 者,男性为 16.5%,女性为 25.8%。小坂等和松田等的报道亦与之相近,肥胖度在 +10% 以上,男性为 82.1%,女性为 87.5%。糖尿病患者的肥胖度分布大都在 +20% ~ +40% 之间。若按发病年龄大小进行分类,发病年龄越大,其最高体重时的肥胖度就越大。

#### (二)肥胖者合并糖尿病

肥胖者的糖尿病合并率各家报道不一,此可能与所观察的病例的肥胖度和标准不一有关。其糖尿病合并率在 6.8% ~ 100%。一般认为,肥胖度越大,患病率越高。据 Framingham 研究,肥胖度为 +50% 者的糖尿病患病率是肥胖度为 +10% 的 3 倍。Westlund 报道,中等度肥胖者糖尿病患病率为正常体重者的 4 倍,高度肥胖者则为其 21 倍。入江等对相扑运动员 158 名(15 ~ 31 岁)施行 100g 口服葡萄糖耐量试验,年龄为 15 ~ 19 岁肥胖度在 +50% 以上者的糖尿病患病率为 20%,而 20 ~ 31 岁者则高达 60%。肥胖者体脂的分布类型与糖尿病患病率有关,内脏型肥胖者糖尿病患病率显著高于皮下型肥胖者。腰围/臀围比值(WHR)对判断肥胖类型有助。据 Maugh 报道,欧美女性 WHR 正常者约为 0.7,达 0.85 即有必要进行糖耐量试验检查,后者的糖尿病患病率为正常对照者的 8 倍。测量 WHR 并不是评价内脏型肥胖的较佳指标,此因腰围中尚包括腹部皮下脂肪的厚度。最近有人采用 CT 扫描估计身体各部的脂肪分布。腹部(脐水平处横断面)检查可明确区分内脏型肥胖和皮下型肥胖。松沃等测量了 46 名肥胖者的内脏脂肪面积(V)和皮下脂肪面积(S),并进而求出 V/S。一般认为 >0.4 者为内脏型;≤0.4 者为皮下型。

### 二、肥胖者的糖代谢异常

有关单纯性肥胖的糖代谢异常已有许多研究,并已深入到分子水平。资料表明:一方面单纯性肥胖多存有空腹时的高胰岛素血症或摄食(或糖耐量)后高胰岛素释放反应;另一方面,尽管肥胖者有高胰岛素血症,但不易或极少发生低血糖,且在应用外源性胰岛素时,其血糖下降幅度比正常者为小,这些均提示存在着胰岛素抵抗。有关肥胖患者的糖代谢异常的



机制可分述于下。

### (一)高胰岛素血症

肥胖者多呈高胰岛素血症,其升高程度与肥胖度呈正相关,但可随体重减轻而得以改善。引起高胰岛素血症有两个原因:①分泌亢进:早在1933年Ogilvie对肥胖者尸检揭示,其胰岛 $\beta$ 细胞肥大,推测其胰岛素分泌亢进。近年来,Polonsky等用二室模型(two-compartment model)静脉注射外源性C肽研究其体内过程,表明单纯性肥胖者24h胰岛素分泌总量及糖负荷时胰岛素分泌水平均亢进,尚表明早晨空腹IRI值和24h平均IRI值与体块指数(BMI)相关。一般认为,肥胖者的高胰岛素血症主要原因是胰岛素分泌亢进,且属原发性改变。②廓清减少:肥胖者高胰岛素血症的另一个原因是肝脏内胰岛素清除率减少。由于胰岛素和C肽呈等分子分泌,且C肽在肝脏内不被代谢,故可应用C肽/胰岛素比值来推测肝脏对胰岛素的清除率。采用正性葡萄糖胰岛素夹持技术(euglycemic insulin clamp)研究亦表明:肥胖者肝脏的胰岛素清除率下降,其清除率与BMI、WHR呈负相关。

### (二)胰岛素抵抗

肥胖者肝脏与肌肉等组织对胰岛素的作用呈一定的抵抗性。这些组织在正常胰岛素浓度作用下,血糖的利用(糖酵解及糖原合成均减少)率降低,表现为高血糖症,然而,在高浓度胰岛素作用下仍可恢复正常,而对脂肪及氨基酸代谢则不表现为抵抗。肥胖者胰岛素抵抗的机制甚为复杂,大致与以下原因有关:

(1)胰岛素受体数目减少 胰岛素靶组织上胰岛素受体异常可包括数目和与胰岛素亲和性异常。研究表明,肥胖者的胰岛素受体异常主要为数目减少,而亲和性与正常者几乎无差别。胰岛素受体数减少进而引起高胰岛素血症。活体及实验研究表明,肥胖者胰岛素的剂量—效应曲线右移,在较大量胰岛素浓度时呈低反应,而在高浓度胰岛素时才能维持其正常的反应。高度肥胖者即使予以高浓度胰岛素刺激,其最大反应亦明显下降,此时不能单纯用胰岛素受体数目减少来解释,恐尚存在着受体后损害。

(2)胰岛素受体酪氨酸激酶活性异常 胰岛素由两个 $\alpha$ 和两个 $\beta$ 亚单位组成的四叠体, $\alpha$ 亚单位处于细胞膜表面,有胰岛素结合部; $\beta$ 亚单位则处细胞膜内并部分插入细胞质内。胰岛素与 $\alpha$ 亚单位上的胰岛素受体结合后,可激活 $\beta$ 亚单位上的酪氨酸激酶,后者激活不但可使 $\beta$ 亚单位上自身的酪氨酸残基磷酸化,而且使细胞内其他含有酪氨酸的基质也磷酸化,从而使胰岛素的信号在细胞内得以广泛的传达。这一步骤是胰岛素细胞内生物效应系列链的第一环。酪氨酸激酶活性异常显然可引起胰岛素抵抗,然而肥胖者各组织此酶改变并不一致,脂肪细胞、红细胞及肝细胞等此酶活性无明显低下,而骨骼肌处常呈明显降低。

(3)第二信使异常 有关受体酪氨酸激酶活化后的细胞内信号传达即第二信使的作用虽了解不多,但在肥胖动物fa/fa鼠中,可能存在着蛋白激酶G功能的异常,此酶在胰岛素作用下活化,促进葡萄糖的输送及脂肪酸合成(以乙酰CoA羧化酶的活化为中介),促进丙酮酸脱氢酶活化,使糖酵解进入三羧酸循环,促进氨基酸输送和 $\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活化等。

(4)葡萄糖输送体异常 胰岛素有促进葡萄糖进入细胞内作用,其进入需借助葡萄糖输送体(glucose transporter)。Olfsky等研究了脂肪细胞上的葡萄糖输送体,肥胖者在胰岛素刺激前,虽然脂肪细胞膜表面上的葡萄糖输送体数目并未减少,但细胞内的数目则见减少,故可用来解释肥胖者输送葡萄糖能力降低。