

# 第一章 总 论

近几年我们已经明确地感觉到 2 型糖尿病患病率的快速上升，2 型糖尿病发病年龄的降低，甚至在年青人群中糖尿病也正在成为主要的健康问题。但还有更多的人并没有认识到这一点，2 型糖尿病患病率的迅速增长已成为许多国家健康保健的主要问题，在像我国这样经济迅速发展的国家糖尿病的患病率在急剧上升，并且由糖尿病引起的眼部并发症，肾脏并发症，心血管并发症，神经病变，脚部感染和截肢等持续上升的医疗费用将造成 21 世纪沉重的经济负担。在过去 15 年里，随着我国经济的发展，我国糖尿病的患病率以极快的速度递增，达到了 2 000 万，占全球糖尿患者总数的 20%，为世界第一。据专家估计在 21 世纪前 20 年，我国糖尿病患者人数将会翻一番，达到 3 800 万。这将对我国 21 世纪的发展造成不利影响。对我国人民的健康和生活质量产生重大影响。

糖尿病将成为 21 世纪我们所面临的重要挑战，为迎接这一挑战，我们编写了这本书。希望能为广大的医生提供更多的信息，改进糖尿病患者的医疗质量，为迎接挑战提供良好的对策。

## 第一节 糖尿病的定义和可能的病因

### 一、糖尿病的定义

糖尿病是一组由于遗传和环境因素共同作用下，以高血糖为特征的代谢性疾病，而高血糖是由于胰岛素分泌缺陷或生物作用障碍或两者同时存在所引起的。糖尿病中所发生的慢性高血糖，将导致各种组织，特别是眼睛、肾脏、神经、心脏及血管的长期损伤，功能缺陷和衰竭。

糖尿病不是一个独立的疾病，而是一组复杂的，以高血糖为特征的代谢异常综合征，涉及碳水化合物、脂肪和蛋白质代谢紊乱，在一些情况下可伴有水电解质和酸碱平衡失常，物质代谢和能量代谢障碍的综合症。糖尿病也可以继发于其他疾病。

### 二、糖尿病可能的病因

糖尿病有原发性和继发性之分，后者可因一些内分泌疾病、胰腺疾病、一些对抗和抑制胰岛素分泌的药物及一些遗传相关的疾病和综合征所致；其原因和促发因素较为明确，去除这些因素即可使糖尿病缓解或消失。然而大多数糖尿病的病因和发病机制目前尚不明确，可归纳为原发性和特发性一类。下面我们主要讨论原发性

糖尿病可能的病因。

在原发性糖尿病发生的过程中，一些致病因素发挥了较为重要的作用。这些致病过程可以是胰岛  $\beta$  细胞发生自身免疫性破坏，从而导致胰岛素分泌的绝对不足；也可以是周围组织对胰岛素的生物作用发生了抵抗，因而引起胰岛素功能的缺陷及异常。在糖尿病中，由于胰岛素在靶组织上的作用不足，而引起碳水化合物、蛋白质及脂肪代谢异常。不恰当的胰岛素分泌和或在胰岛素作用的复杂途径中，于一个或多个位点上，周围组织对胰岛素的反应能力下降，可以引起胰岛素生物作用的不足。在同一个患者中胰岛素分泌的缺陷和胰岛素作用的不足将会同时存在，但哪一个是引起高血糖的原发因素，关于这一点还不十分清楚。以下将分别介绍在糖尿病发病中较为肯定的因素。

### （一）1 型糖尿病的病因

1 型糖尿病的发病与 2 型有很大的区别。一般认为 1 型糖尿病发病有三个主要环节，即遗传、环境和自身免疫。

#### 1. 遗传因素

1 型糖尿病有很强的遗传倾向。亲一代家族中 1 型糖尿病的发生率为 5% ，而人群的发病率为 0.04% ，单卵孪生先后发生糖尿病的一致性为 35% ~ 50% 。这表明，遗传在 1 型糖尿病的发病中起重要的作用。动物实验表明易患 1 型糖尿病的 NOD 鼠存在有某些染色体的

异常，这同人类遗传方式有些类似。研究发现人类 1 型糖尿病的遗传方式与第 6 对染色体短臂上的某些基因片段有关，而这一区的基因表达与免疫功能的关系密切。单卵孪生的个体若同时有 HLA - DR3/DR4 表达者糖尿病的一致性可达 70%，95% DR4 阳性者也表现 DQW32 等位基因，说明遗传易感性在 1 型糖尿病发病中起一定作用。目前的研究表明 DQ 分子为糖尿病另一个易感性主要决定因子。DQB 链 57 号氨基酸为非门冬氨酸时，可增加糖尿病发病的风险度。但 90% 的 1 型糖尿病患者中，其亲一代没有糖尿病患者。这表明遗传对于 1 型糖尿病仅提供一个发病的背景，遗传提供疾病的易感性，而环境因素所激发的自身免疫可能是导致 1 型糖尿病发病的真正原因。

## 2. 环境因素

环境因素中病毒感染被认为是重要的致病因素。流行病学调查发现，在每一次大的病毒感染流行后就会发生一次 1 型糖尿病发病率的升高。引起 1 型糖尿病发病率升高的病毒有许多种，如柯萨奇病毒、腺病毒、腮腺炎病毒流感病毒等。病毒感染引起胰岛细胞破坏的确切机制还不十分清楚，但至少是多种途径的。在尸体解剖某些初发 1 型糖尿病死于酮症酸中毒的个体中发现过病毒直接感染胰岛细胞的证据，表明病毒可直接损伤胰岛细胞使其坏死；病毒感染也可以使被感染的胰岛细胞表达病毒的某些抗原成分，这样引起机体的自身免疫反

应，引起胰岛细胞的损伤；病毒感染尚可以使胰岛细胞的某些抗原发生改变而激发自身免疫；也可能因病毒感染后由于免疫网络产生的抗独特性细胞株的作用而引起胰岛细胞的破坏。

除病毒感染外，某些化学物质也可能造成胰岛细胞的损伤。如四氧嘧啶，链尿霉素等可特异性地损伤胰岛 $\beta$ 细胞而引起糖尿病的发生。某些化学物质还可以整合在胰岛细胞表面的某些蛋白上，使其空间构形发生改变，继而产生抗原性，引起自身免疫反应。

### 3. 自身免疫

自身免疫在 1 型糖尿病的发病种较为肯定。多数死于酮症酸中毒的 1 型糖尿病个体，尸检可发现明显的胰岛炎的发生。这些患者的胰岛被多种单个核细胞浸润。利用单克隆技术可以发现在这些单个核细胞中有巨噬细胞，也有 CD3 阳性的淋巴细胞浸润。在 1 型糖尿病发病前和新发 1 型糖尿病的个体中，可以测到较高滴度的、针对胰岛 $\beta$ 细胞的自身抗体，这包括胰岛素自身抗体 (insuli auto - antibodies, IAA)，胰岛细胞抗体 ( islets cell antibodies, ICA ) 和抗谷氨酸脱羧酶抗体 (GAD) 等。其他类型的自身抗体的阳性率在 1 型糖尿病中的检出率也很高，如抗甲状腺球蛋白抗体，抗壁细胞抗体等。虽然在 1 型糖尿病中可以查到多种器官特异性抗体，但这些抗体在胰岛炎形成的过程中或在胰岛 $\beta$ 细胞的破坏中起什么作用尚不清楚。但这些自身抗体作为 1

型糖尿病的血清学标志，得到大多数人的认可。动物实验表明，用发生糖尿病鼠的 T 淋巴细胞输给未发病的鼠，可导致后者糖尿病的发生，而输 B 淋巴细胞无此作用。故认为 1 型糖尿病是由 T 细胞介导的自身免疫性疾病。目前对于自身免疫的发生确切机制还不完全明了，但多种 T 细胞参与了 1 型糖尿病的发病。这包括抗原提呈细胞对胰岛  $\beta$  细胞抗原的加工处理，以及这些细胞所产生的辅助表面分子和淋巴细胞因子，这些是 T 细胞激活所必需的条件，T 淋巴细胞可识别特异的与细胞相联结的抗原，B 淋巴细胞仅识别游离的抗原，故认为胰岛  $\beta$  细胞的破坏主要是 T 细胞发动的。1 型糖尿病胰岛炎的发生过程可能还与胰岛  $\beta$  细胞表面 I 型组织相容抗原的过度表达有关。CD8 阳性的毒性淋巴细胞可加速胰岛  $\beta$  细胞的破坏。此外胰岛组织 II 类抗原的异常表达也是激发自身免疫反应的一个因素。

## （二）2 型糖尿病发病的原因

### 1. 遗传因素

2 型糖尿病具有较强的遗传倾向已被多项研究所证实。如文献报道单卵孪生的 2 型糖尿病的发病一致率可达 70%，父母一方或双方为糖尿病患者其子女糖尿病的患病率远高于正常人群。但这种遗传方式不是像色盲那样直接遗传病，2 型糖尿病的遗传方式较杂，且具有较大的异质性，一般认为其遗传方式为多位点遗传。有时这种易患基因有多个并和其他关联基因同时向子代遗

传，如 X 综合征，同时有肥胖、高血脂、高血压、糖耐量异常，其发病基础是胰岛素抵抗。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的一个易患因素和基础。

按照目前的糖尿病分类方法将 MODY 即青年发病的 2 型糖尿病归为特殊类型的糖尿病。MODY 是比较肯定的具有遗传倾向的糖尿病，其遗传方式为常染色体显性遗传，这种病呈家族性发病，子女中患病机率为 50%。目前已经确定了 MODY 的病变位点，至少六种不同的突变可引起 MODY，这些突变可影响糖代谢和胰岛素的分泌。此外线粒体基因突变性糖尿病是比较肯定的基因突变性糖尿病。我国上海第六人民医院的项坤三教授和北京人民医院的纪立农教授利用单链 DNA 多形性分析技术研究了我国线粒体基因糖尿病的发病情况，发现这种糖尿病约占我国 2 型糖尿病的 1% 左右，与国外资料相仿。一般认为该病的发病是由于线粒体基因发生突变引起的，由于线粒体主要来自母亲，故这种病变主要由女性向下一代遗传；而患病的父亲却很少将病变基因向子代遗传。染色体突变引起的糖尿病，如产生胰岛素基因突变，胰岛素的生物效应下降引起的糖尿病。

## 2. 环境因素

环境因素在糖尿病发生中也起十分重要的作用，如在 80 年代我国糖尿病的发病率仅为 0.6%，而目前已达 2.3%。而这 10 余年国人的遗传因素变化不会很大，变化的主要是环境因素，随着我国经济的发展人民生活的

提高，热量摄入的增加和体力活动的减少可能对近年来糖尿病的快速增加起重要作用。目前认为高脂饮食可增加糖尿病发生的危险性，血浆游离脂肪酸的浓度升高可干扰胰岛素的生物效应，引起胰岛素抵抗，加重胰岛细胞的负担，引起糖尿病的发生。

体重增加被认为是发生糖尿病的一个主要环境因素。有资料显示，体重指数（BMI） $>23$  的一组与 BMI  $<23$  一组相比，前者糖尿病的患病率为后者的 4 倍；BMI  $>31$  的人群糖尿病患病率为正常体重者的 40 倍，可见体重增加对糖尿病的发病有重大影响。此外脂肪分布对糖尿病的发病也有影响，在女性更年期以前，脂肪多集中在胸部和臀部；更年期后，脂肪向腹部集中，糖尿病的患病率急剧升高。

体力活动的减少是另一个环境因素。有人统计城市中小汽车的增长与糖尿病的增长成显著相关。在同等收入、同等体重的人群，体力活动较少的一组，糖尿病患病率要明显高于活动较多的一组。日本相扑运动员体重远高于一般人群，在其运动生涯未结束前，糖尿病的患病率并不十分高；一旦其停止运动，糖尿病的患病率急剧升高。在从事其他运动的运动员退役后也可以观察到有糖尿病的患病率增高趋势，这表明体力活动的减少可能是糖尿病发病的一个环境因素。

还有人认为，长期处于精神紧张状态下也是糖尿病发病的一个原因。在流行病学调查中发现从事某些职业

的人群有较高的糖尿病发病率。如汽车司机，刑警等需要精神高度集中的职业有较高的糖尿病发病率。

### 3. 胰岛素抵抗

胰岛素抵抗的定义为：胰岛素执行其生物作用的能力不足。胰岛素的正常生物作用是指在循环浓度下，抑制肝脏葡萄糖的产生，这在正常人中是非常有效的。多种不同的原因可以引起胰岛素抵抗，如肥胖，运动减少，应激状态，某些对抗胰岛素作用的药物等。胰岛素抵抗可能的缺陷包括有胰岛素受体表达的降低，以及胰岛素与受体结合后，信号传导的改变。胰岛素抵抗可以是全身的。在 2 型糖尿病中，骨骼肌，脂肪细胞和肝细胞是主要的受累组织。血糖水平升高同样可以引起胰岛素抵抗，高血糖本身可以降低胰岛素介导的葡萄糖转运，即胰岛素抵抗是葡萄糖毒性作用的一个结果。

### 4. 胰岛 $\beta$ 细胞功能损伤

尽管胰岛素抵抗是引起 2 型糖尿病发生的一个危险因素，但是大多数存在有胰岛素抵抗的人并不见得会发生糖尿病。在西方国家中，胰岛素抵抗通常与年龄的增长久坐的生活方式，高血压和高血脂相伴随，有时将此称为代谢综合征或 X 综合征。胰岛素抵抗最常见的原因是肥胖。在肥胖者中，体重的下降可以导致胰岛素分泌的减少。而这些人是在体重变化前后血糖没有发生变化，胰岛素分泌减少被认为是胰岛素敏感性增加的原故。在肥胖的 2 型糖尿病患者中，体重的下降往往伴有血糖的

下降。在血糖正常的肥胖人中，虽然可以有正常的糖耐量，但是为了对抗胰岛素抵抗这些人的胰岛加强工作，分泌多量的胰岛素，这样就使胰岛素水平增高；但 2 型糖尿病除胰岛素抵抗外又出现了胰岛  $\beta$  细胞功能不全和胰岛素分泌降低。有些 2 型糖尿病可以没有胰岛素抵抗而仅有  $\beta$  细胞功能不全和胰岛素分泌的减少。

目前有些学者认为，胰岛  $\beta$  细胞功能的损伤在糖尿病早期就存在。早期胰岛功能的损伤表现在分泌模式的改变。胰岛  $\beta$  细胞对轻度升高的血糖不敏感，使血糖升高刺激过量的胰岛素分泌导致低血糖。这种低血糖是相对的低，有时患者可以感受到在午餐前或晚餐前的低血糖反应。这种低血糖的反复出现可刺激食欲，使患者进食增加，体重增加，加重胰岛  $\beta$  细胞的负担，形成恶性循环。糖尿病最早期的血糖变化是餐后各时点血糖之间的差别增加，也就是谷值和峰值的差别增大。

在空腹与餐后，肥胖的非糖尿病者的胰岛素分泌速率均显著增高。但胰岛素分泌的动力模式是正常的，这意味着在肥胖者中，胰岛素的过高分泌是由于从异常增大的有功能的胰岛  $\beta$  细胞总体中，胰岛素的异常增加所致。

## 第二节 糖尿病的病理改变

### 一、糖代谢紊乱

胰岛素是体内主要的降血糖激素，体内许多细胞表

面有胰岛素依赖的葡萄糖转运通道，胰岛素与受体结合后可促进葡萄糖向细胞内转运。进食后体内胰岛素分泌增加，作用于肝细胞，使细胞外葡萄糖向细胞内转移。进入细胞内的葡萄糖在胰岛素的作用下合成糖原，这样使餐后血糖下降。肝糖原的合成是机体维持糖代谢平衡的主要机制。胰岛素还可抑制糖原分解，抑制糖异生，使空腹血糖不会升得太高。胰岛素的缺乏可使葡萄糖的利用发生障碍，大量的葡萄糖滞留在血中引起血糖的增高。肝糖原合成下降使餐后血糖增高，糖异生增强进一步升高血糖。早期糖尿病时胰岛素分泌出现延迟，可引起餐后高血糖，而在下一餐前出现低血糖。高血糖可以引起身体多种蛋白质的非酶糖化，最后形成糖基化终产物，影响蛋白质的结构和功能，这是引起糖尿病慢性并发症的主要因素之一。例如，血红蛋白被糖化后其携氧的能力下降。低密度脂蛋白被糖化后降解速度减慢引起高低密度脂蛋白血症，而此是动脉粥样硬化形成的重要因素之一。高血糖还可以使神经细胞中山梨醇堆积，引起细胞水肿，发生脱髓鞘改变，神经传导速度减慢，引起糖尿病神经并发症。

高血糖可使原尿中血糖的浓度大大增高，这样就超出了肾小管的重吸收能力，尿中有大量的葡萄糖排出，伴有电解质和水的排出，在一定情况下可导致水电解质的紊乱。

## 二、脂代谢异常

胰岛素可促进脂肪的合成，胰岛素的缺乏可引起脂肪分解增加，三酰甘油的血浓度增加，加速动脉粥样硬化的形成。过高的三酰甘油血症使血呈乳糜状，影响血液的流变学，使其粘滞度增高，影响微循环的功能。高三酰甘油血症还可促进血栓的形成，引起心血管的急性事件发生。在三酰甘油增高的同时，血症游离脂肪酸也增高，游离脂肪酸的增高可加重胰岛素抵抗，可使肝脏产生脂肪堆积。由于同时伴有肝糖原合成的减少，这样就形成了脂肪肝。故在代谢控制较差的糖尿病中往往可发生肝脂变。三酰甘油的增高还可以在皮肤形成脂黄瘤。低密度脂蛋白被糖化后降解速度减慢引起高低密度脂蛋白血症，故多数糖尿病患者可以有胆固醇的增高。

## 三、蛋白质代谢异常

胰岛素可促进蛋白质的合成。缺乏胰岛素可使蛋白分解增加，分解的氨基酸一部分在肝脏通过糖异生途径变为葡萄糖，另一部分在肝脏脱氨基后变为乙酰辅酶 A 进入脂代谢。糖尿病患者为负氮平衡，故患者感觉无力，消瘦。

## 四、组织细胞学改变

1 型糖尿病胰岛可有单个核细胞的浸润，这些单个

核细胞主要是 CD3 阳性的 T 淋巴细胞和巨噬细胞。1 型糖尿病可以有 T 细胞亚群的改变，可以有其他免疫功能的异常。久病的糖尿病可以发现毛细血管基底膜的增厚，组织间可有许多 PAS 染色阳性的物质。糖尿病肾脏病变可有肾小球硬化症的发生。目前认为 70% 2 型糖尿病胰岛  $\beta$  细胞的病变以淀粉样变为主，故有些人认为胰腺的淀粉样变是 2 型糖尿病的特征性改变。是什么因素引起胰腺的淀粉样变，目前尚不完全清楚。已发现的因素中胰淀素可能起重要作用。胰淀素是由胰岛细胞分泌的一种多肽类激素，研究表明这种激素过多分泌是导致胰腺淀粉样变的一个主要因素，而胰岛的淀粉样变是胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭的一个重要原因。随着对 2 型糖尿病病理机制研究的深入，可能会找到更好的预防胰岛  $\beta$  细胞功能衰竭的方法，从而防止糖尿病的发生和糖尿病病情的加重。

## 五、高胰岛素血症

由于多数 2 型糖尿病是在胰岛素抵抗的基础上发病的，在糖尿病发生前的数年或更长存在有胰岛素抵抗和高胰岛素血症，在胰岛素分泌失代偿时胰岛素的浓度才下降，糖尿病才发生。长期的高胰岛素血症是引起糖尿病大血管病变的主要原因之一。

### 第三节 糖尿病的流行病学

目前，全球正经历着流行病学的转化，由传染性疾

病向非传染性疾病，尤其是糖尿病流行的转化。在世界范围内，2型糖尿病患者数量大约有1.32亿人，约为世界人口的2.1%。预计到2010年，此数目将上升至2.4亿，约为世界人口的3%。到2025年接近3亿。新增的糖尿病患者大部分是在像我国这样的发展中国家，增加的主要是2型糖尿病。在西方国家糖尿病的患病率大约为2%~10%，目前保持稳定。而亚洲国家将是糖尿病患者数增加的主要地区。到2010年亚洲糖尿病总数将占世界糖尿病总人数的60%。这就意味着2010年亚洲糖尿病患者数是目前的2~3倍。专家估计到2010年西亚地区糖尿病人将由目前的360万增至1200万；东亚由目前的2200万增至4400万。2型糖尿病的老年女性患病率高于男性，并且此患病率随着年龄的增长而升高。亚太地区不同国家，糖尿病所带来的挑战有较大的差别。但是，糖尿病的巨大经济负担及糖尿病患者数量上的增加是亚太地区所面临的共同问题。据保守估计，目前我国糖尿病患者数量为1500万~2000万，但20年以后此数量将上升2倍。

在不同的人群中2型糖尿病的患病率有较大的差别。即使在同一种族人群，此患病率也有较大的变异。如在斐济的印度裔人糖尿病患病率高达20%，而印度农村糖尿病患病率为4%。这种变异可以是遗传和环境因素造成的，或者是由于某些未知原因以及不同的数据收集方法所造成。但是随着时间推移及年龄的增长，

在人群，2 型糖尿病的患病率呈显著升高趋势，这就意味着糖尿病（特别是在老年人中）是一个较为严重的问题。

在西方工业国家，人口的老龄化将使 2 型糖尿病的患病数量显著上升；在某些发展中国家，由于生活方式的改变，2 型糖尿病患病上升速率也将会显著提高。近年来我国糖尿病患病率其中主要是 2 型糖尿病的患病率提高很快。1981 年山西省进行了第一次糖尿病患病率的抽样调查，当时的 20 岁以上的人群糖尿病患病率为 0.68%。1994 年山西省参加的全国 14 省市的糖尿病抽样调查结果 2.3%。1998 年在全国第八届糖尿病学术会议上发表的资料显示：估计我国成人（>20 岁）糖尿病患病率在 3% 左右。估计我国目前有糖尿病患者 2 000 万～3 000 万，此外糖耐量减低的患者为 3 000 万～4 000 万，两者合计约 5 000 万～7 000 万，而且以每年增加 100 万的速度增加。这说明我国糖尿病的患病率正在快速提高。在新加坡的华人，2 型糖尿病的患病率从 1975 年的 1.19% 上升到了 1992 年的 8.6%。马来西亚华人糖尿病的患病率目前为 11.0%；澳大利亚华人糖尿病患病率为 11.5%；毛里求斯华人糖尿病患病率为 15.8%。如果我国糖尿病患病率达到 8%～10%，我国将有 1 亿以上的糖尿病患者，我们面临的形势是严峻的。

在我国糖尿病的患病率有随着个人年收入的增加而

呈上升趋势。同全国的经济发展不平衡一样，全国糖尿病的患病率有很大的差异，新疆克拉玛依油矿区的采油工人糖尿病患病率可达 6%，而山西的贫困地区糖尿病患病率仍很低。除了与经济发展有关以外，其他因素也影响糖尿病的患病率。在美国白种人的糖尿病患病率近年来稳定或下降，而有色人种的糖尿病患病率确在增高。我国北京近郊大兴县的经济收入与北京市相似，但糖尿病的患病率远高于北京市区。有专家认为这可能与民众的教育程度有关。在经济收入相近的人群中教育程度低的人群有较高的糖尿病患病率。

糖尿病的患病率随着年龄的增高，而明显增高。目前我国平均寿命正逐年增加，北京、上海等大城市老年人的比例已超过 10%，步入老年社会也是造成糖尿病患病率逐年增加的原因之一。

糖尿病是一种非常严重的公共健康问题，可以导致较高的发病率和死亡率。在健康预算中，糖尿病是一项非常大的负担。糖尿病的直接和间接费用占整个国家健康保健费用的 5% 左右。例如，据估计，在美国 1997 年糖尿病造成的直接及间接费用为 980 亿美元。一项有关糖尿病费用的研究表明，美国 1997 年每个糖尿病患者的平均费用是 10 071 美元，而非糖尿病为 2 669 美元。糖尿病患者为非糖尿病患者的 2~4 倍。研究表明，占美国人口 4.4% 的糖尿病患者所花的医疗费用占全美国健康保健费用的 14%。

糖尿病是一种昂贵的疾病，其消耗了大量的医疗资源，其中主要是由于糖尿病慢性并发症的费用。加强对糖尿病的防治，提高糖尿病的防治水平，减少糖尿病慢性并发症的发生具有很高的社会效益。我国是一个发展中国家，21世纪初是我国经济发展的关键时期，作好糖尿病的预防和治疗工作对我国的经济发展具有一定的现实意义。