

糖尿病的病因异质性及分型

项坤三

根据目前的认识,对糖尿病可作以下定义:糖尿病是一种在病因上呈极度异质的临床情况,是一种由胰岛β细胞胰岛素分泌缺陷及(或)周围组织对胰岛素的敏感性降低(胰岛素抵抗)引起的以血糖水平增高为主要特征的代谢病。糖尿病的物质代谢紊乱可致全身各组织器官功能及结构异常,严重时可致残致死。

糖尿病的致病因素多种多样。这些致病因素不外是遗传或环境因素分别或相互作用通过对胰岛β细胞分泌胰岛素的影响及(或)周围组织对胰岛素作用敏感性的影响而致血糖增高。随着这些致病因素的致病机制的逐步阐明,糖尿病的临床分型在向着病因学分型方向逐步完善。目前世界各国多采用美国糖尿病学会(ADA,1997年)提出并由WHO(1999年)采纳的糖尿病分型(表1)。此分型集现今对糖尿病病因、发病机制及临床表现的认识之大成,但还不是一个病因学分型。该分型将糖尿病分为四大类,即1型糖尿病、2型糖尿病、其他特殊类型糖尿病及妊娠糖尿病。其中1型糖尿病又分为两个亚型,即1A型自身免疫介导糖尿病及1B型特发性糖尿病;其他类型糖尿病内则有八个类型,详见表1。将这些糖尿病类型中按遗传及环境因素两个致病因素类别参与程度排列可见有些类型糖尿病主要由遗传因素参与,另一些主要由环境因素参与,尚有些类型的糖尿病发病中遗传及环境因素均很重要(图1)。

以下将对各种类型糖尿病作一概括介绍。

1 型糖尿病

一、1A 型免疫介导糖尿病

1A 型糖尿病是一种多基因-多环境因素参与的复杂病。近年尚对成年起病的1A型糖尿病称之为成人迟发性自身免疫性糖尿病(LADA)。

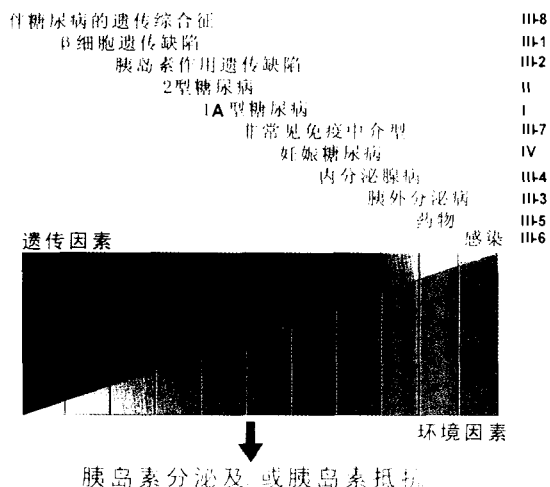
1A 型糖尿病是有针对胰岛β细胞的自身免疫机制参与的糖尿病。患者可有以下遗传-免疫临床病因学标志:(1)具有人类主要组织相容复合物(major histocompatibility complex, MHC)上的II型人类白细胞抗原(human leucocyte antigens, HLA)如DQA*0301及*0501、DQB1*0201及*0302、DRB1*0401、*0402、*0405及*0301等位基因频率增高及DQB1*0602等位基因频率降低,以及由其构成的单倍体型;(2)体液中存在针对胰岛β细胞的单株抗体如谷氨酸脱羧酶65(GAD65)抗体、蛋白质酪氨酸磷酸酶样蛋白(IA-2或ICA512)抗体及IA-2B/phogrin抗体、胰岛素抗体(IAA)以及多株胰岛细胞抗体(ICA)。1A型糖尿病尚有以下临床特点:儿童患者多起病急而成人患

表1 糖尿病分型(ADA 1997/WHO1999)

- | |
|---|
| I. 1 型糖尿病(胰岛β细胞破坏,常导致胰岛素绝对缺乏) |
| A. 免疫介导性 |
| B. 特发性 |
| II. 2 型糖尿病(可自以胰岛素抵抗为主伴相对胰岛素不足到主要以胰岛素分泌缺陷为主伴或不伴胰岛素抵抗) |
| III. 其他特殊类型糖尿病 |
| 1. β细胞功能的遗传缺陷 |
| 染色体20:肝细胞核因子4α(HNF-4α)基因(MODY1) |
| 染色体7:葡萄糖激酶(GCK)基因(MODY2) |
| 染色体12:肝细胞核因子1α(HNF-1α)基因(MODY3) |
| 染色体13:胰岛素启动因子(IPF-1)基因(MODY4) |
| 染色体17:肝细胞核因子1β(HNF-1β)基因(MODY5) |
| 染色体2:神经原分化因子(Neuro D1)(MODY6) |
| 线粒体DNA |
| 其他 |
| 2. 胰岛素作用的遗传缺陷 |
| A 型胰岛素抵抗 |
| 小精灵样外貌综合征 |
| Rabson-Mendenhall 综合征 |
| 脂肪萎缩性糖尿病 |
| 其他 |
| 3. 胰腺外分泌病变:胰腺炎、创伤/胰腺切除术后、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 |
| 4. 内分泌腺病:肢端肥大症、Cushing 综合征、胰升糖素瘤、嗜铬细胞瘤、甲状腺功能亢进症、生长抑素瘤、醛固酮瘤及其他 |
| 5. 药物或化学物诱导: Vacor(杀鼠剂)、戊脞咪、烟酸、糖皮质激素、甲状腺激素、二氮嗪、β-肾上腺素能激动剂、噻嗪类利尿剂、苯妥英钠、α-干扰素及其他 |
| 6. 感染:先天性风疹、巨细胞病毒感染及其他 |
| 7. 免疫介导糖尿病的罕见类型:“僵人”综合征、抗胰岛素受体抗体、胰岛素自身免疫综合征及其他 |
| 8. 其他遗传综合征有时伴糖尿病: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 |
| IV. 妊娠糖尿病(GDM) |

者起病缓。急起者可有明显高血糖症状并可伴酮症及(或)酸中毒,检查多见明显胰岛β细胞胰岛素分泌不足;缓起者症状隐匿,多无酮症。病程中β细胞功能逐渐减退。亦即多数1A型糖尿病患者终于会进入需要应用胰岛素以达到充分代谢控制或以达到维持生命的地步。此型糖尿病伴肥胖者少见。上海市糖尿病研究所曾对中国人进行GAD65及IA-2抗体联合检测,见到由顺序收集的呈急性起病的儿童及青少年1型糖尿病患者中约半数至少有一种自身抗体呈阳性,而呈2型糖尿病临床表现的成人患者中亦有12%至少有一种抗体呈阳性。在后

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院,上海市糖尿病研究所



注: 1B 型糖尿病的病因和发病机制目前尚不明确
图 1 糖尿病分型、病因及发病机制的关系

组患者中, 年龄青或起病早、病程短、消瘦的患者中 GAD65 及 (或) IA-2 抗体阳性率较高。

二、1B 型特发性糖尿病

本型亦是一种异质情况, 共同特点是: (1) 急性起病; (2) 有明显但是一过性的胰岛 β 细胞功能减退甚至衰竭, 临床上常伴酮症甚至酸中毒; (3) 无针对胰岛的自身免疫抗体; (4) 病程中胰岛 β 细胞功能可好转以致无需继续胰岛素治疗。1B 型特发性糖尿病在不同种群中表现可有不同。在非洲或美洲黑种人中见到的患者多伴肥胖及多有糖尿病家族史。起病平均在 40~45 岁, 起病急, 可呈酮症起病。葡萄糖负荷或胰升糖素刺激后 C 肽反应明显降低。起病初期需胰岛素治疗, 但病情控制后可经年用口服降糖药甚至饮食调节就可控制血糖水平。近年报道见于日本人的 1B 型糖尿病被称之为暴发型 1 型糖尿病。患者病前可有上呼吸道感染症状。以酮症起病, 起病时血及尿 C 肽水平明显降低, 但 HbA_{1c} 水平正常, 而血淀粉酶及弹性酶水平增高。病情控制后数月或 1 年可不用胰岛素控制血糖水平。日本学者认为, 对任何糖尿病患者起病时 HbA_{1c} < 8.0% 伴空腹 C 肽水平 ≤ 0.331 nmol/L (< 1 μg/L) 者应疑及本病。此种患者的胰岛细胞抗体检测均为阴性。目前对此型糖尿病的病因尚无确切看法。

2 型糖尿病

2 型糖尿病在糖尿病的分类中定义上是最不明确的一个类型。不象 1A 型糖尿病, 2 型糖尿病目前缺乏明确的临床病因学标志, 也尚未确切地界定其发病机制。在 ADA (1997) 和 WHO (1999) 分型中, 2 型糖尿病的发病机制范围为从胰岛素抵抗为主伴相对胰岛素缺乏, 以至胰岛素分泌不足为主伴或不伴胰岛素抵抗的临床状态, 因此提示 2 型糖尿病仍是一种非常异质的情况, 犹如一个“百草园 (garden variety)”。在上世纪 90 年代以前, 一般认为群体中自身免疫因素介导的 1 型糖尿病加上各种以遗传因素为主要病因因素的糖尿病的相对频率小于 5%, 亦即群体中约 95% 以上是 2 型糖尿病。但是上海市糖尿

病研究所仅用胰岛自身抗体以及最常见的单基因糖尿病, 即线粒体核苷酸序列 3243A→G 突变两项检测来筛查成人人群中的糖尿病患者, 即见到至少有 13% 不是 2 型糖尿病。与以往一样, 今后仍会有表现为 2 型糖尿病的患者亚群, 在确认了病因后被归到其他类型。

目前认为, 2 型糖尿病是一种多基因-多环境因素参与的复杂病。2 型糖尿病有以下的临床特点: (1) 起病缓慢。群体筛查中半数以上无任何症状而由检测血糖发现。由发现时的慢性并发症的检出情况来推测, 确认时患者的糖尿病病程已有 5~10 年。(2) 2 型糖尿病多于 45 岁至 70 岁即中老年时起病。但是, 近年的起病年龄有明显提前倾向, 青壮年期起病者明显增加。(3) 多数 2 型糖尿病者在起病时或病程早期胰岛 β 细胞功能无明显减损, 所以无需依赖胰岛素而生存。但是, 在诱因作用下, 2 型糖尿病者仍可发生酮症。但病程中, 患者的胰岛 β 细胞功能会日益衰退以至需要胰岛素以达到代谢控制, 甚至以达维持生命的地步。(4) 2 型糖尿病患者可伴肥胖症尤其是腹内 (内脏型) 肥胖症。近年已明确 2 型糖尿病、高血压、血脂紊乱、肥胖症等易集聚出现于个体中而被称之为代谢综合征。这种聚集情况是动脉粥样硬化性心血管病的主要危险因素。上海市糖尿病研究所的研究表明上海地区中国人 2 型糖尿病患者中伴至少一种上述疾病者在男性中占 88%, 女性中占 93% (详见“代谢综合征”章)。

其他特殊类型糖尿病

ADA (1997) 和 WHO (1999) 糖尿病分型中在病因上最为明确的一部份是其他类型糖尿病。

一、β 细胞功能的遗传缺陷 (III-1)、胰岛素作用的遗传缺陷 (III-2) 及伴糖尿病的遗传综合征 (III-8)

通常, 将遗传缺陷的致病机制分为单基因突变及呈杂性的多基因变异病。近四分之一世纪的糖尿病临床分子病因学研究的最大进展是发现了数十种单基因突变糖尿病。因此, 不仅使糖尿病分类在病因学上迈进了一大步, 且由这些基因的产物功能的阐明以及基因突变时产物功能的变化使我们对糖尿病的发病机制有了深入认识。虽然目前将以上三个特殊类型糖尿病笼统地归因于单基因突变病范畴, 但是研究表明, 这些疾病的发病机制并不限于单基因突变, 亦不限于孟德尔常染色体或伴 X 染色体传递方式。

1. 胰岛 β-细胞功能的遗传缺陷 (III-1): 此型的共同特点是胰岛 β 细胞功能缺陷以致胰岛素分泌量不足或分泌的胰岛素存在质的缺陷。后者如胰岛素的氨基酸结构异常或未能充分裂解的胰岛素原所致的异常胰岛素病。至今已知至少有近 20 种基因的突变可引起胰岛 β 细胞功能缺陷。其中, 有些基因突变病在目前的糖尿病分型中被归入其他类型中。突变基因涉及 β 细胞内葡萄糖兴奋胰岛素分泌各环节, 亦涉及 β 细胞分化再生的调控机制。就分子遗传学发病机制来看, 主要为常染色体显性遗传, 但亦有常染色体隐性遗传、线粒体母系遗传或较复杂的印迹基因发生的突变、甲基化缺陷或单亲二体病。在群体内最多见的是线粒体基因突变病。

这类糖尿病有以下共同特点: (1) 起病早。(2) 有不同程

度的胰岛 β 细胞功能缺陷。必须注意,同一个基因的不同部位或性质的突变不但会致糖尿病病情程度上有所差异,有时临床上会呈现截然相反的自发性低血糖症而非糖尿病。

2. 胰岛素作用的遗传缺陷(Ⅲ-2):这类疾病以周围组织呈现明显胰岛素抵抗为特征。胰岛素抵抗的机制可是遗传缺陷引起的胰岛素受体结构异常,如胰岛素受体基因突变,亦可是胰岛素受体后信号传递机制缺陷如蛋白激酶 AKT2/PKB 基因突变。近年尚发现了一系列与本类型有关伴脂肪萎缩症的基因突变病。本类基因突变的分子遗传学发病机制中以常染色体隐性遗传为最多见,患者可是突变纯合子亦可呈复合突变杂合子。迄今已知至少有八个基因缺陷可引起明显周围组织胰岛素抵抗。这类糖尿病有以下特点:(1)有明显高胰岛素血症;(2)糖耐量异质程度轻重不一,但多有明显周围组织胰岛素抵抗;(3)严重高胰岛素血症者常伴黑棘皮病、卵巢源性雄激素过多症及多囊卵巢。黑棘皮病是由于体液内高胰岛素水平作用于皮肤胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 受体所致。黑棘皮病见于颈、腋、股等皮肤皱折处,呈黑色、细点状,略高出皮面,扪之有绒毛感的皮损。卵巢源性雄激素过多症表现为多毛、痤疮、新生儿或幼儿则可有阴茎或阴蒂肥大。有多囊卵巢者可有闭经及不育;(4)伴脂肪萎缩症者可有高甘油三酯血症、皮疹性黄瘤及脂肪肝。同一基因不同性质或部位突变的临床表现亦可迥然不同。

3. 伴糖尿病的遗传综合征(Ⅲ-8): ADA (1997) 和 WHO (1999) 糖尿病分型中列举了十种伴糖尿病的遗传综合征,而文献中目前至少已见 60 多种。由于这些情况少见,有些仅是个例(家系)报道,是否是一个独立的疾病单元或只是与之相似的综合症的异型仍未明确。糖尿病分型中列出的十个遗传综合征的分子遗传学发病机制已基本阐明。所涉及的机制多种多样,除了孟德尔单基因常染色体显性遗传、隐性遗传及伴 X 遗传外,尚有两个基因共同参与的寡基因遗传 (oligogenic inheritance)、三核苷酸重复序列动态扩展、染色体异常(畸变)中减数分裂或有丝分裂发生不分离“差错”而引起的单体病、三体病及单亲二体病,以及印迹基因突变。这类糖尿病与前两类(Ⅲ-1, Ⅲ-2)糖尿病的主要不同在于:(1)糖尿病常不是主要临床表现。(2)糖尿病的发病机制可由胰岛 β 细胞功能缺陷引起,亦可由周围组织胰岛素抵抗引起,尚可能由两种机制均有参与的情况,亦有些综合征其糖尿病发病机制尚不明确。(3)临床上常呈多系统多样表现。这类糖尿病少见,但在人口众多的国家中这些综合征在总数上不一定少见。

二、胰腺病(Ⅲ-3)

ADA (1997) 和 WHO (1999) 分型中称之为胰外分泌病。多数胰外分泌腺病涉及胰岛,所以将此类型称之为胰腺病较为贴切。正常成人有 100 万个胰岛,胰尾部的胰岛数为胰头及胰体部的二倍以上。本类型疾病致糖尿病机制大多数由胰腺广泛破坏所致。胰腺病中糖尿病患病率视胰腺病变性质而定。

1. 胰腺肿瘤:胰腺肿瘤尚未广泛破坏胰岛时亦可出现糖尿病,其原因可能是某些胰腺肿瘤分泌的内分泌激素或未明物质可致糖耐量受损。尚且,肿瘤堵塞胰管可致胰腺炎而致组织破坏。

2. 胰腺炎:急慢性胰腺炎均可致血糖增高,前者多为一过性,后者可持续存在。

3. 纤维钙化性胰腺病:原属 WHO (1985 年) 糖尿病分型中的营养不良相关糖尿病中的纤维钙化性胰腺病现归于本类。本病以发作性腹痛并向背部放射、脂泻及胰腺管明显钙化扩展伴结石为特点。本病多见于热带及亚热带地区。曾疑及与进食木薯有关。本病在儿童期起病,至成年时 90% 可有糖尿病。

4. 胰腺纤维囊性病:胰腺纤维囊性病累及胰外分泌腺、肺及鼻窦分泌腺,多见于儿童或青年,由腺管上皮细胞氯离子转运障碍以致腺管分泌物粘度增加而致导管堵塞,器官发生继发性炎症破坏。本病为常染色体隐性遗传病,由位于染色体 7 的纤维囊性病经膜传导调节物 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTP) 基因突变所致。最常见的突变是编码 508 的苯丙氨酸缺失 ($\Delta F508$) 所致。约 40% ~ 70% 患者伴糖尿病。

5. 血色病:遗传性血色病为铁在肠道吸收过多,以致铁在皮肤、垂体、心肌、肝、胰腺等组织过度沉积,造成器官功能障碍。本病以男性为多见,主要表现为皮肤色素沉着而呈古铜色、伴肝硬化、心肌病及性功能减退。半数患者有糖耐量受损,其中 25% 为糖尿病。本病主要由位于染色体 6 上 HLA 区的 HFE 基因(原称之为 HLA-H) 突变所致的常染色体隐性遗传病。其中,87% 是由 HFE 基因 C282Y 突变纯合子或为 C282Y/H63 复合突变杂合子引起。

三、内分泌腺病(Ⅲ-4)

许多内分泌腺肿瘤或增生所致功能亢进常伴糖尿病,但是其发病机制并不一致。生长激素、糖皮质激素、胰升糖素、甲状腺素主要通过肌肉或肝脏胰岛素抵抗致血糖升高,生长抑素及醛固酮则通过抑制胰岛 β 细胞分泌胰岛素,而肾上腺素则两种机制均有参与。

四、药物或化学物(Ⅲ-5)

药物或化学物引起糖代谢异常的机制可是药物致胰岛 β 细胞胰岛素分泌缺陷和(或)致周围组织胰岛素抵抗。后者不仅影响肌肉组织摄取及处置葡萄糖减少,亦可能是肝脏糖原分解或糖异生增加。应用药物后出现的糖尿病不一定能完全归咎于药物本身或个体对药物的遗传易感性,尚可能涉及个体对糖尿病的遗传易感性,即个体是否存在胰岛功能缺陷或周围组织胰岛素抵抗的遗传基因缺陷。此外应用药物后出现的糖尿病尚涉及个体的器官功能状态。

引起糖尿病或糖耐量受损药物或化学物名单在逐渐延长(表 2)。

五、病毒感染(Ⅲ-6)

文献报道涉及糖尿病发病的病毒有 RNA 病毒中的风疹病毒、逆转录病毒及微小核糖核酸 RNA 病毒类的柯萨奇病毒及脑炎心肌病毒,副黏液病毒中的腮腺炎病毒、疱疹病毒类中的巨细胞病毒及 Epstein Barr 病毒(EB 病毒),以及丙型肝炎病毒。其中,脑炎心肌炎病毒致糖尿病见于小鼠中。该病毒有 M 及 E 两种异型。予小鼠注射 M 异型 4 天后可见血糖增高。其他病毒与人类糖尿病发病的关系多数是临床报告,或是在病毒感染后糖尿病发病(先天性风疹感染、先天性巨细胞病毒感染、

表 2 药物或化学物诱发的糖尿病

胰岛素分泌 胰岛素抵抗	++ -	+ +	- ++
vacor		β-肾上腺素能阻断剂	烟酸
戊脞肽		环孢霉素	糖皮质激素
链脲佐菌素		他克莫司	口服避孕药
α-干扰素		噻嗪类利尿剂	甲状腺激素
二氮嗪		祥利尿剂	利福平
苯妥英钠		苯噻嗪类	HIV 蛋白酶抑制剂
可乐定			氯氮平
L-门冬酰胺酶			奥氮平

腮腺炎、传染性单核细胞增多症及丙型肝炎患者),或是在病毒感染流行季节糖尿病发病率增加(柯萨奇病毒感染)。病毒感染致糖尿病的机制通常认为是造成胰腺破坏,可是胰腺遭到病毒感染,亦可是病毒抗原与胰岛细胞自身抗原交叉反应性而激起针对胰岛的自身免疫反应。有个案胰腺病毒感染证据的有先天风疹、先天巨细胞病毒感染及柯萨奇病毒感染。有感染引起自身免疫反应证据者为风疹病毒、柯萨奇病毒 B4、逆转录病毒及丙型肝炎。目前最明确的是风疹病毒感染。妇女在妊娠早期感染风疹,其新生儿就可能出现先天风疹综合征,可表现为神经性耳聋、智能发育差、白内障、糖尿病及先天性心脏病。其他病毒感染与糖尿病的关系目前多未定论。

六、免疫介导的罕见类型(Ⅲ-7)

1. B 型胰岛素抵抗:患者存在针对胰岛素受体的 IgG 抗体。此抗体与胰岛素受体结合阻断了胰岛素与受体的结合。患者有明显高胰岛素血症,极度胰岛素抵抗及黑棘皮病,常伴白癩、斑秃、红斑性狼疮等自身免疫病,并存在相应的自身免疫抗体。有的抗胰岛素受体为受体兴奋抗体,可引发低血糖症。

2. 僵人(stiff man)综合征:本病为自身免疫性脑脊髓炎。患者体内存在的 GAD65 抗体针对中枢神经系统以致中枢神经 γ-氨基丁酸(GABA)合成障碍引起 GABA 能神经传导障碍。患者于成年期起病,无家族史,在惊恐、声音刺激或运动后呈一过性躯干、颈肩部发作性痉挛,腹背肌可呈板样僵硬伴肌痛,肌电图动作电位持续,无感觉障碍或锥体束症。约 35% 患者可发生 1A 型糖尿病。

3. 自身免疫多内分泌腺综合征:共有三种类型,均可伴糖尿病。(1)1 型自身免疫多内分泌腺综合征(APS1):本病在婴儿期起病,以皮肤黏膜持续性念珠菌感染、甲状腺功能减退及阿狄森病为特征。患者亦可有其他自身免疫病如 1A 型糖尿病、甲状腺功能减退、恶性贫血、斑秃、白癩、肝炎、卵巢萎缩及角膜炎。本病呈常染色体隐性遗传,由位于染色体 21q22.3 的自身免疫调节基因(autoimmune regulator gene, AIRE)突变所致。AIRE 的功能是诱导个体对自身抗原发生免疫耐受,故基因突变可致自身免疫病。(2)2 型自身免疫多内分泌腺综合征(APS2)及异型:现有趋向将原来命名的 2 型、3 型及 4 型合并成此型。理由是这几个类型的临床表现有重叠,之间很难区分。合并的 APS2 是指以阿狄森病、慢性甲状腺炎及 1A 型糖尿病为主要表现的疾病,亦可伴其他自身免疫病。APS2 相对多见,呈多基因遗传。(3)伴 X 遗传多内分泌腺病、免疫缺陷及腹泻(X-linked poly-endocrinopathy, immune dysfunction and diarrhea, XPTD)本病少见,在新生儿呈急性起病,表现为广泛自

身免疫病,包括 1A 型糖尿病,常致命。近年发现一例患者为 X 染色体的 FOXP3 基因(一种属于叉头/翼状螺旋转录调节物家族的基因)突变所致,FOXP3 产物的功能是调节 CD₄⁺CD₂₅⁺T 细胞以维持对自身组织的免疫耐受。

妊娠糖尿病

妊娠糖尿病是指妊娠过程中初次发现的任何程度的糖尿病或糖耐量受损。妊娠糖尿病不包括妊娠前已知的糖尿病患者,对之称为糖尿病合并妊娠。妊娠糖尿病的诊断标准各国尚未统一。在美国普遍采用的是由 Carpenter 与 Coustan(1982)修改的 O'Sullivan 与 Mahan 诊断标准。此是由在孕妇群体中检测,考虑到妊娠糖尿病时母亲及胎儿两方面的危险因素而制定。WHO 1999 建议采用一般人群中筛查中使用的 75 g 无水葡萄糖耐量试验。任何孕妇空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 及(或)2 h 血糖(2hPG)≥7.8 mmol/L,即 FPG 达糖尿病诊断切割点或 2hPG 血糖达到糖耐量受损(IGT)诊断切割点时即可诊断为妊娠糖尿病。妊娠时组织胰岛素敏感性降低,任何存在潜在糖尿病致病因素的个体在妊娠期均可致糖耐量进一步减退,由此可能使糖尿病显现。所以,对任何妊娠糖尿病者要求在产后 6 周复查以确认其归属。妊娠糖尿病是产后发生 2 型糖尿病的重要危险因素。研究表明,妊娠糖尿病者产后 2 型糖尿病累积发生率在最初 5 年中明显升高,直到 10 年后累积发生率才达到平台。

对糖尿病患者正确地进行分型有助于正确防治。对任何糖尿病患者应进行有关分型的病史询问及相应临床检查,例如,应用基因诊断、胰岛素自身抗体检测、胰岛功能及胰岛素抵抗情况判断,内分泌激素水平及功能试验、家系调查、影像诊断等做出正确分型诊断。尚需注意患者可有几种类型合并存在的可能性。目前对糖尿病还缺乏全面的病因认识,目前的分型仅是在向病因分型发展。糖尿病分型尚待进一步完善。

参考文献

- 1 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: 1183-1197.
- 2 World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2, Geneva, 1999.
- 3 项坤三. 糖尿病类型及其临床特点. *中国糖尿病杂志*, 1999, 7: 38-40.
- 4 Devendra D, Liu E, Eisenbath GS. Type 1 diabetes: recent developments. *Lancet*, 2004, 328: 750-754.
- 5 Pinero-Pilofia A, Raskin P. Idiopathic type 1 diabetes. *J Diabetes Complications*, 2001, 15: 328-335.
- 6 Sobngwi E, Gautier JF. Adult-onset idiopathic type 1 or ketosis-prone type 2 diabetes; evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia* 2002, 45: 283-285.
- 7 Inagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med*, 2000, 342: 301-307.
- 8 Tanaka S, Furuta F, Endo T, et al. Distinct diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes based on serum c-peptide response and HbA1c levels of onset. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1936-1941.
- 9 项坤三. 糖尿病临床面貌及概念的变化. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11: 2-4.
- 10 Bloomgarden ZT. Type 2 diabetes in the young. The evolving epidemic.

- Diabetes Care, 2004, 27:998-1010.
- 11 项坤三, 贾伟平, 陆俊茜, 等. 中国上海地区 40 岁以上成人中肥胖与代谢综合征的关系. 中华内科杂志, 2000, 39:224-228.
 - 12 陈霁, 贾伟平, 陆俊茜, 等. 上海市成人代谢综合征流行病学调查. 中华心血管杂志, 2003, 31:909-913.
 - 13 Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med, 2001, 345:971-980.
 - 14 Shih DQ, Stoffl M. Molecular etiology of MODY and other early-onset forms of diabetes. Curr Diabetes Rep, 2002, 2:125-134.
 - 15 项坤三, 王延庆, 吴松华, 等. 线粒体 tDNA_{Leu}(UUR) 基因突变糖尿病——患病率估测、临床特点及基因诊断途径. 中国糖尿病杂志, 1995, 3:129-135.
 - 16 Musso C, Cochran E, Moran SA, et al. Clinical course of genetic disease of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes). Medicine, 2004, 83:209-222.
 - 17 Garg A. Acquired and inherited lipodystrophies. N Engl J Med, 2004, 351:1220-1234.
 - 18 Hanson EH, Imperatore G, Burke W. HFE gene and hereditary hemochromatosis: a HuGE review. Am J Epidemiology, 2001, 154:193-196.
 - 19 Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet, 2000, 356:1423-1430.
 - 20 American Diabetes Association, American Association of Clinical Endocrinologists, American Psychiatric Association, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care, 2004, 27:596-601.
 - 21 Hyoty H, Taylor KW. The role of viruses in human diabetes. Diabetologia, 2002, 45:1353-1364.
 - 22 Green J, Casabonne, Newton R. Coxsackie B virus serology and type 1 diabetes mellitus; asystemic review of published case-control studies. Diabet Med, 2004, 21:507-514.
 - 23 Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, et al. Clinical Course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance). Medicine, 2002, 81:87-100.
 - 24 Eisenbach GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. N Engl J Med, 2004, 350:2068-2079.
 - 25 Hanna FWF, Peters JR. Screening for gestational diabetes; past, present and future. Diabetic Med, 2002, 19:351-358.
 - 26 Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. J Clin Invest, 2005, 115:485-491.

(收稿日期:2005-06-28)

• 糖尿病学新进展专家笔谈 •

糖尿病和糖尿病前期的诊断

杨文英

糖尿病是一组由于血糖水平过高而引起组织、器官功能及结构异常的疾病。血糖是一种连续的变量,用一个时间点的血糖水平作为疾病诊断的切割点显然是不合理的。因此,糖尿病和糖尿病前期血糖诊断标准的确立是一种相对水平,即此切割点以上的血糖状态引发的高血糖特征性病变开始出现具有统计学意义的升高。糖调节受损(impaired glucose regulation, IGR)是任何一种类型糖尿病发病过程中的中间阶段。根据空腹和负荷后血糖值,IGR 可分为两种高血糖状态—空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)和糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)。

一、糖尿病诊断标准的确立

在群体中,血糖水平的切割点可因种群、年龄、性别和生活环境等因素在人群中存在一定程度的变异。正常与异常高血糖状态之间的切割点是人为确定的,但对临床防治至关重要。糖尿病诊断切割点划定的主要依据是血糖对视网膜病变的影响。同时在根据糖尿病及其并发症防治的需要时,又要考虑卫生经济学、人群对疾病概念的承受能力等。

从 1965 年起,美国国立卫生研究院(National Institute of Health, NIH)即对 Pima 印第安人群开展了前瞻性流行病学调查以探讨糖代谢状态与糖尿病并发症之间的关系。220 例 25 岁以上的 Pima 印第安人群,以基线的空腹血糖(FPG)和口服糖耐量试验(OGTT)后 2 h 血糖(2hPG)和 3 年后的视网膜病变的发病率进行分析,结果显示,FPG 和 2hPG 水平与视网膜病变的关系均呈部分重叠的双峰形曲线分布。以 FPG 7.8 mmol/L

和 2hPG 11.1 mmol/L 作为诊断切割点,超过此值者视网膜病变的发病率呈具有显著意义的增高,故以此切割点区分了糖尿病和非糖尿病人群,成为糖尿病诊断标准的资料来源。

1979 年,美国国家糖尿病数据组(National Diabetes Data Group, NDDG)根据以往研究,制定并发表了 NDDG 糖尿病诊断标准。WHO 专家委员会于 1980 年对 NDDG 诊断标准进行讨论,采纳了该切割点。糖尿病诊断标准为:有糖尿病的症状(主要指三多一少症状)伴随机静脉血浆血糖 ≥ 11.1 mmol/L;无症状者需做 OGTT 试验,静脉血浆 FPG ≥ 7.8 mmol/L(空腹至少 8 h 以上)和(或)糖负荷后 2hPG ≥ 11.1 mmol/L 为糖尿病诊断切割点。上述条件在非应激状态下重复两次(不在同日)可以诊断。而 FPG < 7.8 mmol/L 但 2hPG 介于 7.8 ~ 11.1 mmol/L 为 IGT。

1990 年后,在 Pima 印第安人,埃及人和 13 个太平洋岛国人群和美国国家健康及营养调查研究 III(Third National Health and Nutrition Examination Survey III, NHANES III)的流行病学资料中均观察到糖尿病的 FPG 与 2hPG 诊断切割点相关性不佳。如以 2hPG ≥ 11.1 mmol/L 为诊断切割点,最相应的 FPG 切割点是在 6.7 ~ 7.0 mmol/L 之间,而不是 7.8 mmol/L。基于糖尿病的 FPG ≥ 7.8 mmol/L 和 2hPG ≥ 11.1 mmol/L 对糖尿病的诊断的敏感性存在不同,以 2hPG ≥ 11.1 mmol/L 诊断糖尿病敏感性较好,以此切割点血糖诊断糖尿病,其对应的 FPG 诊断点低于 7.8 mmol/L,同时 FPG 本身自 7.0 mmol/L 左右以上即开始与今后微血管病变的发生有统计学意义。1997 年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)提出建议,应将糖尿病的 FPG 诊断切割点从 ≥ 7.8 mmol/L (140 mg/dL) 下调到 ≥ 7.0

作者单位:100029 北京,中日友好医院内分泌科