

• 临床研究 •

不同病程初发2型糖尿病对胰岛素短期强化治疗的反应

郭清华, 柳红芳, 陆菊明, 母义明, 窦京涛

【摘要】 目的 糖尿病初期胰岛素强化治疗可改善胰岛 β 细胞功能,但治疗时机尚无一致意见。本研究分析了不同病程初发2型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗的胰岛 β 细胞功能改善程度。方法 对2007年2月以来我科诊治的空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L的初发2型糖尿病患者91例进行胰岛素强化治疗,对糖尿病病程在1周内组(A组, $n=41$)和12周以上组(B组, $n=29$)的患者进行分析总结。患者均行口服糖耐量试验测血糖和胰岛素、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、糖化血清蛋白、血脂、尿酸、肝肾功能。每日4次三短一中胰岛素强化治疗4周后复测上述指标。采用稳态模型(HOMA)计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素分泌指数(HOMA- β)。结果 A组和B组患者治疗后与治疗前相比,空腹血糖、糖化血清蛋白、HbA_{1c}、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、收缩压和舒张压均有明显下降($P<0.05$),尿酸水平有所上升($P<0.05$),但两组相比无差异。两组患者强化治疗4周后HOMA-IR较治疗前无差异,而HOMA- β 较治疗前有明显改善($P<0.05$),A组HOMA- β 改善程度好于B组($P<0.05$)。以强化4周后HOMA- β 为因变量,进行多因素回归分析,影响因素有体重指数、血压、甘油三酯水平、血糖达标时间、治疗前后HbA_{1c}和糖化血清蛋白差值。结论 糖尿病病程1周内进行强化治疗,胰岛 β 细胞功能改善好于病程12周以上,说明病程越短治疗效果越好。

【关键词】 糖尿病, 2型; 胰岛素**【中图分类号】** R587.1**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1671-5403(2010)03-04

Response to insulin intensive therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes at different stages

GUO Qinghua, LIU Hongfang, LU Juming, et al

Department of Endocrinology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Objective To study the effect of short-term intensive insulin therapy on beta-cell function in different courses of newly diagnosed type 2 diabetic patients. Methods Ninety-one newly diagnosed type 2 diabetic patients with fast blood glucose (FBG) > 11.1 mmol/L received insulin intensive therapy for 4 weeks. We analyzed the data from 41 cases within 1 week course (group A) and 28 cases over 12 weeks course (group B). All 69 patients underwent glucose tolerance test. Insulin, glycosylated glycohemoglobin (HbA_{1c}), albumin, blood pressure, lipid level and uric acid were also tested before and after intensive insulin therapy. HOMA- β and HOMA-IR were calculated. Results After insulin intensive therapy, FBG, albumin, HbA_{1c}, triglyceride, low density lipoprotein-ch, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure decreased dramatically and uric acid increased markedly in all patients ($P<0.05$), while there was no difference between group A and B. There was improvement in HOMA- β but not in HOMA-IR after therapy. The improvement of HOMA- β in group A was much better than that in group B. Conclusion The shorter the course of diabetes mellitus is, the better the beta-cell function will be improved. Early awareness and early treatment of type 2 diabetes are strongly recommended.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; insulin

在2型糖尿病的自然病程中,胰岛功能呈持续退化趋势,最终导致胰岛细胞衰竭。传统的2型糖尿病治疗方案采用逐步递进的方法,先进行

糖尿病教育、饮食控制和运动,无效加用口服降糖药物,再无效加用或改用胰岛素治疗。这种随着胰岛 β 细胞功能的逐渐衰竭而被动选择药物来尽

基金项目:解放军总医院科技创新基金资助课题(06ZY01)

作者单位:100853,北京市,解放军总医院内分泌科(郭清华,陆菊明,母义明,窦京涛);100700北京市,北京中医药大学附属东直门医院内分泌科(柳红芳)。E-mail: gqh301@sina.com

量控制血糖的方法,不仅使患者的血糖经常不能很好控制从而早期出现并发症,而且胰岛 β 细胞功能的衰竭不可避免。研究显示糖尿病初期使用胰岛素治疗可有效改善胰岛 β 细胞功能^[1~4],但治疗效果受到很多因素的影响,如糖尿病病程、发病时血糖情况等,目前尚无一致的糖尿病胰岛素治疗时机。本研究旨在观察不同糖尿病病程的初发2型糖尿病患者进行短期胰岛素强化治疗后胰岛 β 细胞功能的改善情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2007年2月以来对按照1997年WHO诊断标准诊断为2型糖尿病且空腹血糖(fast blood glucose, FBG) ≥ 11.1 mmol/L的初发2型糖尿病患者91例进行了胰岛素强化治疗,对其中糖尿病病程在1周内(A组)和12周以上(B组)的69例患者进行对比总结分析。A组患者41例, B组患者28例。

1.2 口服葡萄糖耐量试验 患者在胰岛素强化治疗前测量身高、体重、血压等,次晨空腹行75 g葡萄糖耐量试验,检测血糖、胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化血清蛋白、血脂、尿酸、肝肾功能。强化治疗后停用胰岛素72 h后再次进行上述检查。

1.3 胰岛素强化治疗 口服葡萄糖耐量后立即开始每日4次三短(常规生物合成人胰岛素注射液)一中(低精蛋白锌人胰岛素注射液)胰岛素强化治疗,为期4周。用微量血糖仪(强生稳豪型)监测血糖4~7次/d,据血糖水平及时调整胰岛素剂量,使血糖水平尽早达标,即FBG < 6.1 mmol/L,餐后血糖 < 8 mmol/L。记录胰岛素使用剂量和达标所需时间。胰岛素治疗期间坚持饮食控制和适量运动,不加用任何口服降糖药物和降脂药物。

1.4 标本检测及方法 胰岛素测定用放射免疫

法,批内变异系数2.0%~1.8%,批间变异系数4.7%~7.9%;HbA1c采用免疫比浊法;血糖、血脂、尿酸、肝肾功能测定采用全自动生化分析仪。采用稳态模型计算(homeostasis model assessment, HOMA)胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和胰岛素分泌指数(HOMA- β)。HOMA-IR=空腹胰岛素(mIU/L) $\times$ 空腹血糖(mmol/L)/22.5; HOMA- β = 20 $\times$ 空腹胰岛素/(空腹血糖-3.5)。

1.5 统计学处理 计量资料用 $\bar{x} \pm s$;两组间比较采用 t 检验。对于非正态分布资料,(HOMA-IR, HOMA- β)统计分析前先进行对数转换。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。数据分析采用SPSS10.0统计软件处理。

2 结果

2.1 两组患者一般资料分析 A组病程0~1周, B组病程12~46周,平均33周。两组患者共有男36例,女33例, A组和B组男女比例相当; A组平均年龄(48.2 $\pm$ 1.9)岁, B组平均年龄(47.0 $\pm$ 2.3)岁。治疗前A组和B组FBG分别为(14.7 $\pm$ 2.5)和(14.4 $\pm$ 3.3) mmol/L, 体重指数分别为(24.3 $\pm$ 2.3)和(24.5 $\pm$ 2.4) kg/m², 血糖平均达标时间为(10.1 $\pm$ 3.8)和(11.9 $\pm$ 6.6) d, 两组相比无统计学差异。

2.2 两组患者胰岛素强化治疗前后血糖、血脂、尿酸等指标的变化 两组患者治疗后与治疗前相比,空腹血糖、糖化血清蛋白、HbA1c、甘油三酯、胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇、收缩压和舒张压均有明显下降($P < 0.05$),高密度脂蛋白-胆固醇治疗前后无明显变化,而尿酸却有所上升($P < 0.05$)。以上各项指标A组与组B相比,差异没有统计学意义(表1)。

表1 两组患者胰岛素强化治疗前后血糖、血脂、尿酸等指标的比较

组别	n	治疗	FBG(mmol/L)	糖化血清蛋白(μ mol/L)	HbA1c(%)	TG(mmol/L)	CH(mmol/L)
A组	41	前	14.7 $\pm$ 2.5	424.2 $\pm$ 27.6	11.1 $\pm$ 2.0	2.4 $\pm$ 0.25	5.1 $\pm$ 0.17
		后	6.5 $\pm$ 1.0*	203.0 $\pm$ 11.7*	8.4 $\pm$ 1.5*	1.5 $\pm$ 0.14*	4.5 $\pm$ 0.15*
B组	28	前	14.3 $\pm$ 3.3	442.9 $\pm$ 25.1	10.2 $\pm$ 1.9	2.2 $\pm$ 0.29	4.9 $\pm$ 0.21
		后	6.4 $\pm$ 1.1*	205.2 $\pm$ 30.8*	8.6 $\pm$ 1.5*	1.6 $\pm$ 0.32*	3.9 $\pm$ 0.32*
组别	n	治疗	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	UA(mmol/L)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
A组	41	前	2.9 $\pm$ 0.12	1.2 $\pm$ 0.28	260.6 $\pm$ 16.1	131 $\pm$ 2.4	84 $\pm$ 1.7
		后	2.5 $\pm$ 0.11*	1.2 $\pm$ 0.23	289.9 $\pm$ 11.6*	122 $\pm$ 1.7*	77 $\pm$ 1.2*
B组	28	前	3.1 $\pm$ 0.19	1.2 $\pm$ 0.38	265.4 $\pm$ 19.0	134 $\pm$ 2.6	87 $\pm$ 1.6
		后	2.2 $\pm$ 0.15*	1.2 $\pm$ 0.25	296.9 $\pm$ 13.6*	117 $\pm$ 2.3*	76 $\pm$ 1.8*

注:FBG:空腹血糖;HbA1c:糖化血红蛋白;TG:甘油三酯;CH:总胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;UA:尿酸;SBP:收缩压;DBP:舒张压。与治疗前相比,* $P < 0.05$

2.3 两组患者胰岛素强化治疗前后胰岛β细胞功能的改善情况 两组患者经胰岛素强化治疗4周后HOMA-IR较胰岛素强化治疗前无差异,而HOMA-β较胰岛素强化治疗前有明显改善($P<0.05$)。A组与B组患者相比,HOMA-β在胰岛素强化治疗后的改善程度更明显($P<0.05$,表2)。

2.4 影响初发2型糖尿病患者胰岛β细胞功能缓解的影响因素分析 以强化治疗4周后HOMA-β为因变量,以年龄、体重指数、病程、发病时FBG、发病时空腹胰岛素、发病时HbA1c、血糖达标所需时间、血脂四项、尿酸、治疗前后HbA1c和糖化血清蛋白差值等作为自变量,进行多因素回归分析,结果显示,影响HOMA-β的因素有体重指数(系数5.48)、收缩压(系数3.56)、甘油三酯(系数-2.84)、血糖达标时间(系数-4.06)、治疗前后HbA1c差值(系数4.56)和糖化血清蛋白差值(系数3.56),表明体重指数、收缩压、甘油三酯、治疗前后HbA1c和糖化血清蛋白差值越大的患者以及血糖达标时间越短的患者,HOMA-β的改善程度越大。

3 讨论

早在20世纪80年代^[5]有研究发现尽早使用胰岛素可消除高葡萄糖毒性,保护胰岛β细胞功能,提高机体自身对胰岛素的敏感性,“挽救”残存的胰岛功能。直到最近几年,人们开始认识到早期使用胰岛素的好处。目前,人们对于采用胰岛素治疗来保护和恢复胰岛β细胞功能进行了临床研究。国内外的研究^[6-9]显示,对于新诊断的2型糖尿病患者,无论使用持续性胰岛素泵输注治疗还是一日多次注射效果相当^[4],短期胰岛素强化治疗可以使很大一部分患者获得一定时间的病情缓解期。这表明在2型糖尿病的初期,胰岛β细胞在高血糖状态下处于可逆性损害阶段,只是暂时对葡萄糖失去敏感性,当早期采用胰岛素,不仅解除高葡萄糖对胰岛β细胞的损害,还可以使胰岛β细胞得以休息,从而使被抑制的β细胞功能重新恢复或延缓胰岛β细胞

的衰竭。但这种可逆性阶段是有一定时间限制的,错过此阶段,β细胞功能的恢复可能就不理想。

从临床实践和基础研究角度出发,2型糖尿病早期进行胰岛素治疗具有重要临床意义。然而,目前对早期胰岛素强化治疗的时机并没有一致的意见,即早期强化早到何时效果好。根据既往的研究结果发现,初发2型糖尿病患者发病时的血糖越高强化治疗效果越好,我们对FBG高于11.1 mmol/L的初发2型糖尿病患者进行了研究,观察病程1周内和病程12周以上的两组患者经胰岛素强化治疗4周后胰岛β细胞功能的改善情况,研究结果显示,病程1周内患者胰岛β细胞的功能恢复程度好于病程12周以上者,表明胰岛素强化治疗的时机距离初诊的时间越短越好。

基础研究显示,葡萄糖对胰岛β细胞葡萄糖刺激的胰岛素分泌产生影响大体分为3个阶段,最初为葡萄糖失敏感(glucose desensitization)即对葡萄糖刺激反应下降;而胰岛β细胞中胰岛素或颗粒含量没有显著下降。胰岛β细胞在胰岛素刺激-分泌偶联方面出现紊乱,完全可逆。第二阶段胰岛β细胞疲劳(β-cell exhaustion)是指葡萄糖刺激或非葡萄糖的促泌剂刺激引起胰岛β细胞储备耗竭,从而不能分泌胰岛素,即可释放胰岛素缺乏,在休息时细胞功能可以完全恢复,但如高血糖不能及时解除,则会进入第三阶段,葡萄糖毒性(glucotoxicity)是不可逆的胰岛β细胞损害,开始时胰岛素基因表达缺陷,例如转录因子PDX-1水平不可逆下降。除胰岛β细胞结构破坏外,也会出现细胞凋亡,细胞数量减少。胰岛β细胞失敏感、疲劳阶段是可逆转的最佳和关键时期。高血糖时间越短,恢复程度越大。

本研究说明,对糖尿病病程1周内进行强化治疗好于病程12周,推测病程越短越好。但由于受到患者是否及时检测血糖从而发现糖尿病的影响,许多发现糖尿病病程1周的患者实际的糖尿病病程已很长,因此,患者应在怀疑或有糖尿病症状时及时

表2 两组患者胰岛素强化治疗前后HOMA-β与HOMA-IR的比较

组别	例数	HOMA-β		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	41	13.5±1.5	61.1±7.3* [#]	4.5±2.8	2.5±1.4
B组	28	12.4±2.6	42.0±6.6*	4.5±2.3	2.6±1.2

注:与治疗前相比,* $P<0.05$,与B组治疗后相比,[#] $P<0.05$

就诊,从而获得及早诊断糖尿病并进行积极处理,使胰岛 β 细胞获得最大程度的改善。

除了病程对胰岛 β 细胞功能改善有影响外,多因素回归分析结果显示影响 HOMA- β 的因素还有体重指数、血压、甘油三酯水平、血糖达标时间、治疗前后 HbA_{1c} 和糖化血清蛋白差值。2 型糖尿病常伴随一些脂质代谢的紊乱,包括高密度脂蛋白-胆固醇降低,低密度脂蛋白-胆固醇和甘油三酯水平的增加,加重糖尿病的发生和发展。在糖尿病中的脂质代谢异常合并血脂异常对胰岛 β 细胞造成“脂毒性”作用,加重胰岛 β 细胞的衰竭。同时高血压也可对胰岛 β 细胞周围循环造成障碍。这些代谢紊乱指标的纠正对胰岛 β 细胞的恢复均有积极意义。2007 年中国糖尿病治疗指南中指出,糖尿病的控制需要综合治疗,不仅控制血糖,还要控制血压、血脂等代谢紊乱。在本研究中对初发 2 型糖尿病进行积极胰岛素强化治疗不仅血糖迅速恢复正常,血压和各项血脂水平均有不同程度的改善,这为胰岛 β 细胞的恢复均打下了良好的基础。但经过强化治疗后尿酸水平有所上升,值得探讨,分析可能的原因是患者未治疗前的高血糖状态造成高肾小球滤过、多尿、多饮,血尿酸随尿排出体外,而当血糖得到控制后,肾小球滤过下降,多尿、多饮得到改善,这时血尿酸排泄减少,血浆血尿酸水平恢复到原有水平。

总之,胰岛素强化治疗对初发的 2 型糖尿病患者的胰岛细胞有保护作用,但并非所有的 FBG 在 11 mmol/L 以上的 2 型糖尿病患者均适合于胰岛素强化治疗,需结合患者的年龄、基础合并疾病、患者的认识水平和自我血糖监测能力等等。在实际工作中应结合患者的具体情况具体分析。

【参考文献】

[1] Eldor R, Stern E, Milicevic Z, *et al.* Early use of in-

sulin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 68 (Suppl 1): S30-S35.

- [2] Li Y, Xu W, Liao Z, *et al.* Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(11): 2597-2602.
- [3] Wainstein J, Metzger M, Boaz M, *et al.* Insulin pump therapy *vs.* multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients [J]. *Diabet Med*, 2005, 22 (8): 1037-1046.
- [4] 王 茜,冯佳庆,沈 备,等. 初诊 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗疗效分析[J]. *医学研究生学报*, 2006, 19(10): 915-918.
- [5] Andrews WJ, Vasquez B, Nagulesparan M, *et al.* Insulin therapy in obese, non-insulin-dependent diabetes induces improvements in insulin action and secretion that are maintained for two weeks after insulin withdrawal[J]. *Diabetes*, 1984, 33(7): 634-642.
- [6] Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, *et al.* Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(9): 1353-1356.
- [7] 李延兵,翁建平,许 雯,等. 短期持续胰岛素输注治疗对初诊 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的影响[J]. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11(1): 13-18.
- [8] Li Y, Xu W, Liao Z, *et al.* Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients is associated with improvement of beta-cell function[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(11): 2597-2602.
- [9] 毕 艳,孙卫平,翁建平,等. 初发 2 型糖尿病病人短期强化胰岛素治疗胰岛素抵抗改善的可能机制. *中华医学杂志*, 2007, 93(18): 1284-1286.

(收稿日期:2008-12-29;修回日期:2009-12-09)

(上接第 240 页)

- [7] Brown J, Jenkins C, Marwick TH. Use of myocardial strain to assess global left ventricular function: a comparison with cardiac magnetic resonance and 3-dimensional echocardiography[J]. *Am Heart J*, 2009, 157 (1): 102. e1-e5.
- [8] Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems[J]. *Science*, 1988, 240(4857): 1285-1293.

- [9] Migrino RQ, Zhu X, Pajewski N, *et al.* Assessment of segmental myocardial viability using regional 2-dimensional strain echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2007, 20(4): 342-351.

(收稿日期:2009-12-07;修回日期:2010-05-24)