

• 内分泌代谢论坛 •

2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗改善胰岛 β 细胞功能——是现实还是梦想？

李光伟 宁光 周智广

【提要】 高血糖削弱胰岛 β 细胞对血糖升高的胰岛素分泌反应并降低胰岛素介导的葡萄糖转运。长期严重的高血糖可能对 β 细胞造成不可逆的损害。然而, 现已有越来越多的证据显示短期胰岛素强化治疗使血糖接近正常, 可以显著改善内源性胰岛素的分泌, 以致于能够在某些新诊断的 2 型糖尿病患者诱导出一个长达几年的“蜜月期”。这就提出一个问题, 即胰岛素治疗是否可以被纳入 2 型糖尿病初始治疗的策略? 有些专家认为这是一种重要的选择, 但是也有些专家认为这种胰岛素治疗的代价比能带来的好处更多; 而且提出, 任何方法停止代谢恶化循环的进展都能恢复 2 型糖尿病在这方面的代偿机能。中国胰岛素分泌研究组第四次会议和美国糖尿病学会本届年会都曾讨论这一问题。现发表我们的意见于此, 供大家参考。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 胰岛素强化治疗; 胰岛 β 细胞功能

Primary intensive insulin therapy improves islet β -cell function in type 2 diabetes——A dream or reality?

LI Guang-wei*, NING Guang, ZHOU Zhi-guang. *Department of Endocrinology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029

【Summary】 Hyperglycaemia attenuates β -cell insulin secretion in response to plasma glucose elevation and reduces insulin-mediated glucose transport. The long-standing severe hyperglycaemia may irreversibly damage β -cells. However, in this regard, there are increasing evidences showing that short-term intensive insulin therapy may significantly improve the response to endogenous insulin by normalizing blood glucose, so as to induce a “honeymoon period” for several years in a considerable number of subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. Thus, a question has been raised; whether or not insulin therapy should be taken as a part of the strategy of the primary treatment for type 2 diabetes? A number of experts believe that it is an important therapeutic strategy, however, others hold that insulin therapy may yield more cost than benefit and suggest that to halt this cycle of progressive metabolic deterioration by any means may transiently restore metabolic re-compensation in type 2 diabetes. This issue was discussed in the fourth meeting of China Group on Insulin Secretion and in 66th ADA scientific session this year. Here we offer our consideration on this question for your reference.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Intensive insulin therapy; Islet β -cell function

(Chin J Endocrinol Metab, 2006, 22:309-312)

近 20 年来, 世界各国医师和研究者在 2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗、保护和恢复胰岛素分泌功能方面作了多种大胆的尝试。这一理念和疗法为 2 型糖尿病的治疗开辟了新思路, 使不少新诊断而病情较严重的糖尿病患者能在数月甚至数年间回归正常生活的行列。我们高兴地看到近年来不少国内医师也积极投身于这项研究之中, 并取得了引人注目的成果。同时我们也注意到国内这一领域的工作还有许多需要改进之处和值得进一步思考的问题。为了让更多的医师对这

一治疗理念有较为全面的了解, 使有关这一疗法的研究和临床应用日臻完善, 让更多的患者在医疗安全有保障的前提下受益, 我们愿意把我们对这一问题的看法发表如下, 以供大家在今后的研究和临床实践中参考。这一议题曾经在第四届中国胰岛素分泌研究组会议上与来自全国各地数十名糖尿病专家讨论过, 本文也参考和归纳了他们的意见。

无独有偶, 我国三亚会议之后 3 个月在华盛顿举行的美国糖尿病学会年会上也有一个关于胰岛素作为 2 型糖尿病初始治疗价值的专题讨论。中外糖尿病专家不谋而合地几乎在同一时期讨论同一问题, 显示出这一课题在中外都受到广泛的关注。就此而言, 关注这个问题本身的重要性也许比讨论的结果更重要。

一、关于胰岛素强化治疗是否可以作为 2 型糖尿

作者单位: 100853 北京, 中日友好医院内分泌科(李光伟); 上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科, 上海市内分泌代谢病临床中心, 上海市内分泌代谢病研究所(宁光); 中南大学湘雅二医院内分泌科(周智广)

病早期治疗的选择

1982 年以来的国内外临床试验(尽管有些样本例数较少)研究表明^[1-9]:在部分新诊断的 2 型糖尿病患者,经短期胰岛素治疗可诱导出长期血糖控制良好而不须服用任何降血糖药物的“蜜月期”^[4]。有报告说患者胰岛 β 细胞对葡萄糖敏感性的缺陷在血糖水平正常 20 h 后可得到改善^[10]。诸多学者将糖尿病的长期缓解归因于胰岛素治疗纠正了高血糖的毒性,明显改善机体的胰岛素分泌功能和胰岛素敏感性,但是其改善的程度取决于血糖水平控制的严格程度。大家从未能像今天这样深刻地认识到第一时相胰岛素分泌的恢复是长期缓解的重要指标^[11]。这种恢复需要使血糖水平接近正常,而且需持续相当一段时间。若血糖水平控制得不够低(如 HbA_{1c} 从 12% 降至 9%),则胰岛素治疗虽纠正了高血糖,但并不能改善胰岛素敏感性、葡萄糖敏感性和葡萄糖负荷后的急性胰岛素反应。有关研究显示,这种治疗在具体患者是改善胰岛素敏感性,还是改善胰岛素分泌功能可能与遗传或患者血糖恶化的环境因素有关。在某些病例以改善胰岛素分泌功能为主,在某些患者可能以改善胰岛素抵抗为主^[1-9]。

有关的基础研究结果显示该疗法有相当的理论根据。迄今关于高血糖毒性的基础研究结果已令人信服地证明,高血糖既是胰岛 β 细胞功能受损和胰岛素抵抗的后果,也是它的诱因^[12]。即使是轻度高血糖也可以削弱胰岛 β 细胞葡萄糖刺激的胰岛素分泌反应并损害胰岛素介导的葡萄糖转运。长期暴露于严重高血糖环境中,会影响胰岛素基因的转录或表达,导致不可逆的 β 细胞功能损害和细胞凋亡。而较短期高血糖仅影响 β 细胞胰岛素的胞吐功能或胰岛素储存,所导致的 β 细胞对葡萄糖的感知能力受损是暂时的、生理性的和可逆的^[12-16]。

在 2 型糖尿病患者进行早期强化治疗使血糖正常,可以防止发生被称为“葡萄糖毒性”的不可逆的 β 细胞功能改变,逆转葡萄糖低感知现象。晚期强化治疗就失去了恢复 β 细胞葡萄糖感知能力的机会,使胰岛素治疗仅发挥控制血糖的作用而不能恢复 β 细胞胰岛素分泌功能。因此,近年有国外糖尿病专家认为,有理由将胰岛素强化治疗作为 2 型糖尿病的早期治疗方法^[17]。

二、糖尿病缓解率和影响长期缓解的预测因素^[4,6,9]

强化治疗后糖尿病的缓解率各家报告略有差别,但随访 1 年者一般接近 50%。影响长期缓解的因素(特别是在治疗前的指标中)所知甚少。有报告预测

长期缓解的因素为年龄较轻,糖尿病病程较短,餐后血糖较低,体重指数(BMI)较高。近来有报告显示病程 <1, 2~5, 6~10, 11~15, >16 年组,16 个月缓解率分别为 62.0%, 52.9%, 22.6%, 20.0% 和 0。在 BMI <20, 21~26 和 >27 kg/m² 组,16 个月缓解率分别为 9.0%, 31.4%, 50.0%。但是也有认为年龄、BMI、血糖、 HbA_{1c} 和血脂各指标均无预测价值。有报告基线血 C 肽对胰高糖素的反应对结局有预测作用,因而认为该亚型糖尿病的诱发因素是葡萄糖刺激胰岛素分泌功能受损而不是 β 细胞量(β -cell mass)减少,潜在的功能改善的可能性与基线时 β 细胞量有关。治疗后的指标中,每天注射的胰岛素最大总量对长期缓解预测价值的报告结果不一致。有报告在胰岛素治疗过程中血糖较容易控制,胰岛素用量较小者较易获得缓解。近来国内也有研究显示糖尿病病程较短,治疗前血肿瘤坏死因子 α 水平较高者获长期缓解的机会较多。

三、对待该疗法的不同意见

我们清楚地了解国内外有众多的医师热心致力于这项有意义的工作^[14,17],但是在这一领域仍然存在争论。有些专家认为早期胰岛素治疗是一种重要的策略。世界上最早尝试在新诊断 2 型糖尿病患者进行短期胰岛素强化治疗诱导长期病情缓解的 Cerasi 等著文声称“我们并不知道是否必须住院治疗,也不知道是否必须用胰岛素泵治疗,值得强调的是这种治疗的短期性”。认为这种治疗“可能在较长时期内减少药物治疗的花费,并避免长期口服降血糖药物或胰岛素治疗的副作用”。他和他的同事早在 1997 年就曾预言:如果他们的假设得到支持,那么现行的对新诊断 2 型糖尿病治疗的方法可能需要改写^[4]。

不过也有专家不赞同这种早期治疗做法,尽管他们并不怀疑对初发 2 型糖尿病进行胰岛素强化治疗可以通过降低糖毒性改善胰岛素分泌功能。但是他们强调,并非只有胰岛素治疗才可以减低糖毒性,改善胰岛素分泌,并报告了在未经任何药物治疗的 2 型糖尿病患者,磺脲类口服降糖药物治疗也可以取得与胰岛素同样的恢复 β 细胞功能的效果^[18]。他们还认为采用胰岛素强化治疗对患者和医师来说都要付出较高的“代价”^[19]。患者除了需要学会怎样使用胰岛素和测定血糖外,还需控制饮食及运动以避免低血糖或高血糖。对医师来说,除了教患者强化治疗的基本知识,还要特别频繁地与患者接触,指导他们及时减少胰岛素的用量以避免低血糖。因为很多新发糖尿病最终胰岛素用量很少。应该承认这种忧虑是不无道理的。这种意见在今年美国糖尿病学会年会上有关这一专题的讨论中仍是持这种不同意见者的主要观点。另外,这些

学者还认为,目前尚缺乏胰岛素强化治疗获得的这种短期良好的血糖控制对健康长期影响的报告。

“兼听则明,偏信则暗”,中国胰岛素分泌研究组正在组织多中心临床研究,探讨某些磺脲类药物是否能通过纠正高血糖的毒性改善胰岛 β 细胞功能。

四、关于这一疗法的定位

目前国内各地的情况显示在应用这一疗法的过程中,由于在病例选择、疗程、血糖控制水平等方面的差异,有的单位治疗疗效较好,有的单位疗效不尽人意。而且,在某些地区新发糖尿病患者中胰岛素强化治疗时发生低血糖不是个别的现象。因此,在当前情况下如何对这一疗法进行定位,已经成为大家难以回避的问题。

1. 关于临床科研:应该承认,这一疗法在全世界范围内正处在积极研究和探索阶段,并在所研究的人群显示了从未有过的好苗头。因此,值得我们花一定精力在国内开展病例数较多、随访时间较长、设计较严谨的研究,对其适应证、禁忌证、合理疗程和有效预测指标进行探讨,以使这一疗法更加规范。在适当时机应在全国开展多中心较大规模的应用胰岛素强化治疗的临床前瞻性研究。

2. 关于临床治疗:尽管国内外研究已经显示这种治疗能在相当比例的患者诱导出一个不服用降糖药物维持血糖正常的“缓解期”,但总体来说报告的病例数仍较少,尚缺乏长期研究的报告。胰岛素强化治疗在有经验的医疗单位能较快控制血糖,但也面临更多的低血糖的危险。此外,进行强化治疗时患者多需要住院,增加一些医疗费用,但却并不能保证每位患者缓解。因此,即使在大城市大医院,开展这项治疗也应该让患者充分了解治疗的各种可能的结局。条件不具备的医院则不宜盲目跟进。

在开展这项临床治疗的单位,以下诸点可能是需要加以注意的:(1)2 型糖尿病早期胰岛素强化治疗,能在病程较短的病例中使约半数患者诱导出血糖正常的“蜜月期”,提示这可能不是个别现象而是较为普遍规律。根据目前已知有限的研究结果,提示病程短、相对超重或肥胖者长期缓解率较高。所以在初诊重症 2 型糖尿病患者中,选择病程小于 5 年,超重或肥胖,空腹血糖逾 11.1 mmol/L,尚未正规治疗的病例可能获益较大。(2)血糖维持正常的时间长度可能是消除高血糖毒性、诱导长期缓解的重要因素,我们自己工作实践中的体会是执行持续皮下注射(CSII)胰岛素强化治疗两周的方案时,应尽可能在 3~4 d 内使血糖水平达到正常,之后使之至少维持 7~10 d,以达到消除高血糖毒性、恢复胰岛 β 细胞对葡萄糖的敏感性的目的。

在治疗初期,胰岛素的用量常常较大,在血糖逐渐得到控制后,由于胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能的改善,胰岛素用量会逐步减少,应及时根据血糖情况减少胰岛素剂量,以避免低血糖及低血糖后的高血糖,使血糖始终得到平稳的控制。(3)为保障医疗安全,此疗法不宜用于①老人或已经有明显糖尿病心脑血管病的病例;②在强化治疗后无坚持良好生活方式意愿者;③医生缺乏应用胰岛素治疗糖尿病的经验,无良好血糖检测条件的医疗单位。(4)第一时相胰岛素分泌的恢复是获得长期缓解的重要指标,在临床研究中(取得患者的知情同意后)作静脉葡萄糖耐量试验(IVGTT)是必要的。但是在血糖水平很高的病例静脉注射葡萄糖会使血糖更加升高,有时甚至达到 27.8 mmol/L 以上。尽管试验中短暂的血糖升高未见引起严重不良事件,但糖尿病患者毕竟是心脑血管疾病的高危人群,因而如单纯为了治疗,可仅在治疗后作预后评估需要了解第一时相胰岛素分泌是否已经恢复时才作 IVGTT,而在开始胰岛素治疗前可不必做这种检查(实际上到糖尿病阶段第一时相胰岛素分泌多已消失),以降低费用和确保安全。(5)鉴于 2 型糖尿病患者多伴有胰岛素抵抗,使治疗中胰岛素需要量偏大。大剂量的外源性胰岛素会引起高胰岛素血症和体重的增加。胰岛素强化治疗中可联合应用增加胰岛素敏感性的口服抗糖尿病药物以尽量减少外源性胰岛素用量^[20]。在强化治疗成功后应该大力强调改变生活方式和减少机体脂肪含量的重要性,必要时也可应用胰岛素增敏剂,以使“蜜月期”尽可能延长。如缓解后血糖控制再度恶化,可酌情再做一次强化治疗,部分病例仍有一定疗效。(6)因对能获得长期缓解的预测指标所知甚少,在少数有条件的医院可适当放宽对病程的要求,逐步取得经验,指导全国更好地开展这项治疗。(7)消除高血糖毒性、诱导部分病例长期缓解可能不是胰岛素所独有,在无条件作 CSII 治疗的医院,可试用胰岛素多次(短效加长效,或多次预混)皮下注射,也常能获得满意效果,但所需治疗周期可能要适当延长。在有条件的研究单位,应关注口服抗糖尿病药物或减肥治疗对胰岛素分泌功能的影响,观察这些治疗能否像胰岛素治疗一样能诱导缓解。

结束语:2 型糖尿病的早期胰岛素强化治疗尽管并未使全部病例达到缓解,但是毕竟使相当一部分病例在数月甚至数年间免除服药的困扰。这在某种程度上改变了糖尿病需终生服药的传统观念,开创了短期治疗在相当一部分病例获较长期缓解的先例。由此,胰岛 β 细胞功能的保护和恢复应当成为今后早期糖尿病治疗的重要目标^[21]。应该承认,在治疗的适应

证、疗程、成功预测指标等方面还有许多未确定的因素。“胆欲大而心欲小，行欲方而智欲圆”，在这一领域需更多的探索、更多的实践，更多的设计合理的研究和更多的缜密的思考。

最后要特别强调，我们的上述观点尽管曾在较大范围内，经数十位专家进行了讨论，但是由于种种原因尚有我国多位著名的糖尿病专家未能参会，因而未能聆听到他（她）们的意见。即使参会的专家中也有某些重要的不同意见。中国胰岛素分泌研究组是俱乐部或学术沙龙性质的组织，因此本文的内容既未敢冠名为“专家共识”，更不是“治疗指南”。我们在此发表的，只代表对某一议题有兴趣的某一专家群体的看法。我们觉得把它发表出来可能比不发表好一些，所以斗胆发表，仅供大家参考。“仁者见仁，智者见智”，期待大家的批评和指正。

参 考 文 献

- Amemiya S, Kato K, Asayama K. The improved response in endogenous insulin due to continuous subcutaneous infusion of insulin therapy in juvenile diabetes. *Tohoku J Exp Med*, 1983, 141 (Suppl): 713-717.
- Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, et al. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, 1985, 34: 222-234.
- Glaser B, Leibovich G, Nesher R, et al. Improved beta-cell function after intensive insulin treatment in severe non-insulin-dependent diabetes. *Acta Endocrinol*, 1988, 118: 365-373.
- 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. *Diabetes Care*, 1997, 20: 1353-1356.
- Yoshioka K, Yoshida T, Yoshikawa T. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes; response to Ryan, lmes, and Wallace. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2281-2282.
- 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 β -cell function. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2597-2602.
- Rasouli N, Elbein SC. Improved glycemic control in subjects with atypical diabetes results from restored insulin secretion, but not improved insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 6331-6335.
- Mirouze J, Selam JL, Pham TC, et al. Sustained insulin-induced remissions of juvenile diabetes by means of an external artificial pancreas. *Diabetologia*, 1978, 14: 223-227.
- Park S, Choi SB. Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Metab Res Rev*, 2003, 19: 124-130.
- Vague P, Moulin JP. The defective glucose sensitivity of the β -cell in non insulin dependent diabetes. Improvement after twenty hours of normoglycaemia. *Metabolism*, 1982, 31: 139-142.
- Del Prato S, Tiengo A. The importance of first-phase insulin secretion: implications for the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001, 17: 164-174.
- Unger RH, Grundy S. Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia*, 1985, 28: 119-121.
- Purrello F, Vetri M, Gatta C, et al. Effects of high glucose on insulin secretion by isolated rat islets and purified beta-cells and possible role of glycosylation. *Diabetes*, 1989, 38: 1417-1422.
- Yki-Jarvinen H. Acute and chronic effects of hyperglycaemia on glucose metabolism; implications for the development of new therapies. *Diabet Med*, 1997, 14 (Suppl 3): S32-S37.
- Toschi E, Camastra S, Sironi AM, et al. Effect of acute hyperglycemia on insulin secretion in humans. *Diabetes*, 2002, 51 (Suppl 1): S130-S133.
- Hsieh CH, Hung YJ, He CT, et al. The capability of glucose toxicity on severe type 2 diabetes. *Endocr Res*, 2005, 31: 149-158.
- Dailey GE 3rd. Early insulin: an important therapeutic strategy. *Diabetes Care*, 2005, 28: 220-221.
- Banerji MA, Chaiken RL, Lebovitz HE. Prolongation of near-normoglycemic remission in black NIDDM subjects with chronic low-dose sulfonylurea treatment. *Diabetes*, 1995, 44: 466-470.
- Davidson MB. Early insulin therapy for type 2 diabetic patients: more cost than benefit. *Diabetes Care*, 2005, 28: 222-224.
- Henry RR. Glucose control and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 1996, 124: 97-103.
- Erol Cerasi. 胰岛素生成，胰岛素分泌及 2 型糖尿病：问题的核心在于 β 细胞. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21: 194-198.

(收稿日期: 2006-05-30)

【编后语】李光伟教授等对 2 型糖尿病早期用胰岛素强化治疗的得失、利弊及各种观点作了详尽的分析，相信将对广大临床医师产生很大的影响与反响。您读了以后有何感想？在自己的临床实践中有何体会？欢迎来稿讨论。更欢迎有我国自己的病例数较多、随访时间较长、设计严谨并有对照（治疗性生活方式，胰岛素促泌剂、增敏剂，或联合口服药等）、前瞻性的研究论著投稿。

——编辑部