

关注新诊断 2 型糖尿病治疗中 第一时相胰岛素分泌的重建

李光伟

【摘要】 在新诊断的 2 型糖尿病患者,第一时相胰岛素分泌消失但仍可恢复,重建第一时相胰岛素分泌应该成为继血糖达标和预防糖尿病并发症之外的另一重要目标。

【关键词】 糖尿病,2 型;一相胰岛素分泌;功能重建

Pay attention to rebuilding the first-phase insulin secretion in newly-diagnosed type 2 diabetes therapy

Li Guang-wei. Department of Endocrinology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

【Summary】 In newly-diagnosed type 2 diabetic patients, the first-phase insulin secretion is defective but reversible. Rebuilding of the first-phase insulin secretion seems to be another important target following the glycemic control and complication prevention.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; First-phase insulin secretion; Function rebuilding

(Chin J Endocrinol Metab, 2007, 23:97-99)

糖尿病控制和并发症试验(DCCT)和英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)两项大型糖尿病临床试验最大的启示是糖尿病的“达标”治疗,因为只有达标治疗才能最大限度地预防糖尿病的血管并发症。UKPDS 带来的坏消息是该研究中的强化治疗并未能阻止胰岛 β 细胞功能的每况愈下,但是也带来了好消息即初诊 2 型糖尿病尚存有 50% 的 β 细胞功能。若能设法让这残存的 50% 的 β 细胞功能充分发挥作用,或使之恢复得更好一些,患者完全能获得比现在更好的血糖控制。也许正是由于它的启示,新诊断的或早期糖尿病的治疗目标应该与病程很长的晚期糖尿病的治疗目标有所不同。晚期糖尿病治疗使血糖达标以防止并发症进一步恶化是首要的目标;而对于新诊断的糖尿病的治疗,恢复和保护 β 细胞功能则可能是另一个、也许是更为重要的目标,因为这些患者有一定的胰岛素分泌功能,血糖达标会更容易更有效。在这一方面,关于糖毒性对胰岛 β 细胞功能的影响,及纠正糖毒性后 β 细胞功能恢复的研究使我们大开眼界。其中关于第一时相胰岛素分泌的消失和重现最为引人注目。

一、第一时相胰岛素分泌消失和恢复的可能性^[1]

临床医生在理论上都知道第一时相胰岛素分泌,因为要在短时间内频繁取血,在临床工作中测定第一时相胰岛素分泌者甚少。动物及人体研究都已经证明第一时相胰岛素分泌的存在对维持餐后血糖的“稳态”起特别关键的作用,它抑制进食后肝糖生成从而

抑制餐后血糖升高。在 2 型糖尿病人群,第一时相胰岛素分泌消失确实是最早期、最常见的缺陷,这一缺陷对餐后高血糖有重要影响。实际上在糖耐量受损阶段或糖尿病早期,尽管第二时相胰岛素分泌在增加,但是糖负荷后 2 h 血糖为 10 mmol/L 时第一时相胰岛素分泌就已经消失。以空腹血糖(FBG)而言,第一时相胰岛素分泌减弱可见于 $\text{FBG} \geq 5.6 \text{ mmol/L}$ 的个体,而 $\text{FBG} \geq 6.1 \text{ mmol/L}$ 时第一时相消失。所以这一时相的恢复似意味着可以不用任何治疗,血糖水平可能维持接近正常水平或恢复到糖耐量受损的范围。

谈到恢复第一时相胰岛素分泌的可能性,必须了解高血糖对胰岛细胞功能影响的可逆性。20 世纪 70 年代以来的研究表明,即使是轻度高血糖也可以削弱胰岛 β 细胞对葡萄糖升高的分泌反应并损害胰岛素介导的葡萄糖转运。长期高血糖对胰岛素分泌和敏感性的损害,被称为“糖毒性”^[2,4]。高血糖导致机体对葡萄糖感知能力降低在早期是可逆的,其机制涉及 β 细胞胰岛素的胞吐作用或胰岛素储存的问题。长期暴露于高血糖所导致的 β 细胞功能改变是不可逆,这是糖毒性损害了胰岛素基因转录或表达。这里我们更关心的是糖毒性损伤的可逆性,因为“可逆”才有希望。1989 年 Purrello 等^[5]就已发现,分离纯化的大鼠 β 细胞暴露于高浓度葡萄糖 24 h 会损害其胰岛素分泌对葡萄糖的应答反应,并指出这种损害是特异的和可逆的。近年国内多家研究报告也都已表明在相当多的新诊断的 2 型糖尿病患者,其第一时相胰岛素分泌是可以重建的^[6,7]。尽管这重现的第一时相胰岛素分泌和

作者单位:100029 北京,卫生部中日友好医院内分泌代谢病中心

糖耐量完全正常的人相比可能并不完全,但它诱导的长期病情缓解给患者带来的益处却是显而易见的。

二、“蜜月期”的出现与第一时相胰岛素分泌的联系

1 型糖尿病经最初的几周治疗后,有些患者不需要注射胰岛素就能使血糖保持正常,医学文献中把这一时期称之为“蜜月期”。这美好的时光不但是患者向往的也是医生向往的。尽管好景不长,大约 1 年之后他们又需要接受胰岛素治疗,但毕竟是某些患者一生中仅有的时刻。人们在期盼——这“蜜月期”能长一些! 1997 年有一位医生告诉我们确实有一个更长的“蜜月期”,不过它很少存在于 1 型糖尿病,而见于 2 型糖尿病。带给我们这样的好消息的是以色列的 Cerasi 博士^[8]。他给 13 例新诊断的 2 型糖尿病患者用胰岛素泵静脉注射胰岛素两周后,有 9 例不用任何抗糖尿病药物能维持血糖正常达 9~50 个月。他把这称之为 2 型糖尿病的“蜜月期”。这一提法近来也逐渐为其它医生接受,认为 1 型和 2 型糖尿病之间并不像以前人们所认为的存在那样大的区别,在病因和临床表现上它们更像是居于一个“疾病谱”的两端。两者都有“蜜月期”,但是 2 型糖尿病的“蜜月期”更长。

DeFronzo 主编的《糖尿病学》^[9]中提到“1 型糖尿病‘蜜月期’的出现与某些因素有关。发病时年龄较大、病情较轻、抗胰岛细胞抗体阴性或滴度较低者‘蜜月期’病情缓解更彻底、持续时间更长”。一般认为在 1 型糖尿病能诱导出“蜜月期”与该型糖尿病的自身免疫机制有关。但是很久以前就有研究者认为“蜜月期”与良好的血糖控制改善了胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能关系密切^[10]。在 2 型糖尿病的类型研究中也发现血糖水平的良好控制使胰岛素分泌功能得到极大的改善,甚至恢复了第一时相胰岛素分泌功能。2001 年已有学者主张恢复第一时相胰岛素分泌可能是治疗糖尿病的有效措施^[11],建议要在治疗中对之予以特殊的关注。但是大家从未能像今天这样深刻地认识到糖尿病治疗中恢复第一时相胰岛素分泌的重要性!

三、哪些患者更有希望诱导出蜜月期?

DeFronzo 还指出,在 1 型糖尿病发病之初就给 2、3 次或更多次胰岛素注射的合理性在于经数周治疗后,积极的血糖控制可使大多数儿童进入“蜜月期”或部分缓解期^[9]。这是因为大多数儿童在发病 3 年后 β 细胞才会完全被破坏。这种破坏在年长患者似乎发生得更慢,有报告 15% 的患者在发病 10 年时还存在一些 β 细胞功能。2 型糖尿病获得“蜜月期”的研究较少,但是有限的报告证明成功的几率很大^[11-16]。用胰岛素泵两周治疗的研究中,国内纪氏^[7]和翁氏^[13]报告

在新诊断的 2 型糖尿病患者 6 个月缓解率约在 70%, 1~2 年缓解率在 40% 以上,中日友好医院的观察在病程小于 5 年的病例 1~3 年缓解率约 60%^[17],虽然每年都有部分患者失访。Park 等^[16]在较多病例研究中发现糖尿病病程和患者肥胖程度对是否能诱导病情长期缓解有重要影响,病程 <1、2~5、6~10、11~15、>16 年,随访 16 个月缓解率分别为 62.0%、52.9%、22.6%、20.0% 和 0;体重指数 <20、21~26 和 >27 组,随访 16 个月缓解率分别为 9.0%、31.4% 和 50.0%。显示病程短,和非消瘦者获得长期缓解机会较多,长期缓解持续时间也较长。也有报告提示治疗过程中血糖更容易控制、胰岛素用量较小者成功获得长期缓解的机会也较多。这些都提示潜在的功能改善的可能性与治疗前胰岛 β 细胞数量有关。

四、血糖控制到什么程度才能重建第一时相胰岛素分泌

已有的 1 型糖尿病研究显示,只有将血糖控制到正常水平才能消除高血糖的毒性^[10]。许多作者强调病情缓解到出现“蜜月期”的程度,是因为血糖水平正常化使残存的 β 细胞胰岛素分泌增加,并改善了胰岛素敏感性。2 型糖尿病患者胰岛素治疗使血糖水平有一定幅度下降时仅仅可能使第二时相胰岛素分泌增加,但不能恢复第一时相胰岛素分泌^[18]。诱导长期缓解的必备条件是要在很大程度上恢复他们的第一时相胰岛素分泌。要达到这种效果,开始治疗的胰岛素剂量可能很大,更重要的是胰岛素的调整是基于每日至少 4 次的血糖检测结果。其目标是使餐前血糖控制在正常范围,为此至少应在治疗的前 3 周与其保持电话联系。2003 年 Park 等^[16]提出在 2 型糖尿病的早期就需要进行强化治疗使血糖正常,以防止发生被称为糖毒性的不可逆的 β 细胞功能改变。Garvey 治疗的患者 FBG 水平为 155 mg/dl (8.6 mmol/L),葡萄糖清除率上升 74%,第二时相胰岛素分泌从 170 增高到 $1\,022\text{ mU} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ($P < 0.05$),静脉葡萄糖负荷后一相胰岛素分泌仍很低^[18]。Hsieh 等^[4]对严重的 2 型糖尿病患者胰岛素治疗 3 个月, HbA_{1c} 从 12.2% 下降到 9.2%,而急性胰岛素反应并未随胰岛素治疗而有显著变化。

五、强化治疗疗程和方法

1982 年报告用人工胰腺使血糖正常 20 h 后,胰岛 β 细胞对葡萄糖的反应明显改善,表明 20 h 血糖正常能显著改善 2 型糖尿病 β 细胞的“糖受体”功能^[19]。

有人给肥胖、谷氨酸脱羧酶抗体阴性的糖尿病酮症酸中毒患者用正规和中效胰岛素联合多次注射 3 周和 3 个月,使 HbA_{1c} 从 $(13.5 \pm 4.5)\%$ 降至 $(7.0$

$\pm 1.5\%$, 发现在迅速纠正高血糖之后的第 1 周, β 细胞功能仍然很差, 但是在治疗 3 周后得到改善, 然而 3 个月没有更多的变化; 胰岛素敏感性无论 3 周还是 3 个月都未得到明显的改善^[7]。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”^[8]。可见这种强化治疗的疗程并不需要很长。

应该说, 并非只有胰岛素治疗才可以减低糖毒性, 改善胰岛素分泌。故从理论上推断, 任何方法只要能有效地降低血糖, 纠正高血糖的毒性都有可能显著改善 β 细胞胰岛素分泌功能。治疗目的是使血糖达标, 而与用何种方法达标无关。只要能达到目的, 方法越简单越好。但是不能不承认用胰岛素泵治疗最容易模拟生理性胰岛素分泌, 能使血糖满意达标却较少发生低血糖。胰岛素以外的其他抗糖尿病药物于早期 2 型糖尿病患者能否恢复第一时相胰岛素分泌并诱导病情长期缓解(不需药物治疗), 尚有待循证医学的证据予以证实, 本期发表的上海多中心的研究提供了中国人自己的资料^[20,21], 看来治疗也应因人而异。

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的另一主要原因, 胰岛素抵抗会使得胰岛素用量偏大。大剂量外源性胰岛素会带来高胰岛素血症和体重增加^[22]。通过与改善胰岛素敏感性的口服抗糖尿病药物联用, 外源性胰岛素用量可能减少。Banerji 等^[23]报告在未用过药的 2 型糖尿病, 磺脲类药物联合治疗可以取得同样的疗效: 这些患者血糖水平约 400 mg/dl (22.2 mmol/L), 有体重下降, 甚至有些有酮体和轻度代谢性酸中毒; 在治疗 1 周后 FBG 降到 202 mg/dl (11.2 mmol/L), 4 个月后降到 120 mg/dl (6.7 mmol/L)。空腹胰岛素/血糖的比值在 1 周时上升 3 倍。

六、诱导第一时相胰岛素分泌重建的临床重要性

有些专家认为 2 型糖尿病的早期胰岛素治疗是一种重要的策略^[24]。Cerasi 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^[8]。先驱者们当时的这些观点即使在今天在某些人看来也近乎“狂妄”, 但从另一个角度看来, 他们的勇敢和想象力可能也许正是我们所缺乏的。

总之, 2 型糖尿病治疗中“蜜月期”的出现, 给医生和患者带来不少希望和诱惑。人们不得不认真思考: 新诊断糖尿病的治疗中要不要将重建第一时相胰岛素分泌作为治疗的一个目标?

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 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.
- 3 Toschi E. Effect of acute hyperglycemia on insulin secretion in humans. *Diabetes*, 2002, 51 (Suppl): S130-S133.
- 4 Hsieh CH, Hung YJ, He CT, et al. The capability of glucose toxicity on severe type 2 diabetes. *Endocr Res*, 2005, 31:149-158.
- 5 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.
- 6 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. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11: 10-15.
- 7 祝方, 纪立农, 韩学尧, 等. 短期胰岛素强化治疗诱导初诊 2 型糖尿病患者血糖长期良好控制的临床试验. *中国糖尿病杂志*, 2003, 11: 5-9.
- 8 Ilkova H, Glaser B, Cerasi E. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment. *Diabetes Care*, 1997, 20:1353-1356.
- 9 DeFranzo RA, Ferrannini E, Keen H, et al (eds). *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3rd ed. Milan, Italy: John Wiley & Sons, Ltd., 2003, 1534-1538.
- 10 Ameriya 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 (Suppl): 713-717.
- 11 Glaser B, Cerasi E. Improved beta-cell function after intensive insulin treatment in severe non-insulin-dependent diabetes. *Acta Endocrinol*, 1988, 118:365-373.
- 12 Yoshioka K, Yoshida T, Yoshikawa T. Short-term intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: Response to Ryan, Imes, and Wallace. *Diabetes Care*, 2004, 27:2281-2282.
- 13 Li Y, Wu 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.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 张波, 安雅莉, 巩秋红, 等. 短期胰岛素强化治疗诱导 2 型糖尿病患者长期缓解的预测因素. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23: 134-138.
- 18 Garvey WT, Olefsky JM. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type II diabetes mellitus. *Diabetes*, 1985, 34:222-234.
- 19 Garvey WT, Olefsky JM. The defective glucose sensitivity of the B cell in non insulin dependent diabetes. Improvement after twenty hours of normoglycaemia. *Metabolism*, 1982, 31:139-142.
- 20 贾伟平, 陆俊茜, 高鑫, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者一相胰岛素分泌和胰岛素敏感性评估. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23:100-103.
- 21 包玉倩, 贾伟平, 高鑫, 等. 评估胰岛素分泌及胰岛素敏感性选择降糖药物的临床多中心研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23:104-109.
- 22 Mayer BD. Early insulin therapy for type 2 diabetic patients: more cost than benefit. *Diabetes Care*, 2005, 28:222-224.
- 23 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.
- 24 George E. Dailey GE 3rd. Early insulin: an important therapeutic strategy. *Diabetes Care*, 2005, 28:220-221.

(收稿日期: 2007-01-29)

(本文编辑: 朱铭达)