

睡前使用中效胰岛素与磺脲类降糖药 联合治疗 NIDDM

翁建平^① 余斌杰 何哲明

(中山医科大学附属第一医院内分泌科,广州,510080)

提 要 对26例入院诊断为磺脲类降糖药(SU)继发失效的非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者分4阶段研究,结果发现7例(26.9%)非真正SU继发失效,余19例继发失效者睡前加用中效胰岛素(NPH)治疗后,其中14例(73.7%)空腹和早餐后2h血糖分别 <6.1 mmol/L和 8.3 mmol/L,另5例需早餐前再加用1次NPH血糖始达上述标准。胰高糖素-C肽释放试验和胰岛素耐量试验结果显示,联合治疗可使胰岛B细胞功能部分恢复和降低周围组织对胰岛素的抵抗性,提示:SU与胰岛素两者联合治疗有协同作用。

主题词 糖尿病,非胰岛素依赖型/药物疗法;降血糖药/治疗应用;胰岛素/治疗应用;药物疗法,联合

中图分类号 R 587.1

磺脲类降血糖药物(SU)继发失效是非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)治疗难题之一。本文选择了26例入院诊断为SU继发失效的NIDDM患者,经住院严格观察,确诊为SU继发失效的19例采用睡前中效胰岛素与白天口服SU的联合治疗,取得较好疗效,现予报道。

1 材料与方 法

1.1 病例选择

按WHO标准确诊的NIDDM病人,用SU治疗至少1年,初用SU时空腹血糖(FPG)降低30%以上,目前SU已用至最大剂量4周以上,而病情控制差者收入院后作为研究对象。共26例(男11例,女15例),其中用格列吡嗪者20例,用格列苯脲者6例。平均年龄 (57.3 ± 6.2) 岁,平均体重指数 (22.3 ± 3.9) kg/m²;平均病程 (10.6 ± 4.7) 年。

1.2 研究设计

全部病例于入院严格执行饮食治疗(按

0.126 MJ/kg 体重计算总热量,其中碳水化合物50%、脂肪32%、蛋白质18%),并分以下4个阶段进行研究:①单用格列吡嗪或格列苯脲至最大剂量,前者30 mg/d;后者为15 mg/d,观察3周。如FPG仍 >10.0 mmol/L则进入第2阶段,共19例。②在原治疗基础上于睡前(22:30~23:00)加用中效胰岛素(NPH,丹麦NOVO厂生产),逐渐调整其剂量使FPG、早餐后2h血糖(PPG)分别 <6.1 mmol/L和 8.3 mmol/L,24尿糖(UG) <5 g;如调整NPH剂量后虽FPG <6.1 mmol/L,PPG仍 >8.3 mmol/L者则于早餐前30 min~45 min再加用NPH1次,使血糖和尿糖均达到上述要求。稳定1周后进入第3阶段。③本阶段格列吡嗪或格列苯脲之剂量不变,逐渐减少NPH用量,如出现血糖升高则加回原NPH用量,使血糖仍保持于上述范围,稳定1周后进入第4阶段。④NPH用量不变,逐渐减少格列吡嗪或格列苯脲剂量,观察其对血糖的影响,每5 d~7 d调整1次。如减量后血糖

^① 第一作者,男,1965年出生,博士,讲师

高于上述范围则加回到原剂量,使血糖再次达到上述要求,完成临床观察。

1.3 研究指标

分别于第1阶段开始和2、3阶段结束时行胰高糖素-胰岛素、C肽释放试验和胰岛素耐量试验,并在各研究阶段结束前连续2次测定UG、FPG和PPG,取均值,夏天时UG测定分4段尿测定;研究前后测定糖基化血红蛋白A₁(GHbA₁)和体重。

1.4 实验方法

1.4.1 胰高糖素-胰岛素、C肽释放试验

试验前晚08:00后禁食,不停用NPH,当日晨停用SU,静脉注射胰高糖素1mg,分别于注射前和注射后6min抽血,测定胰岛素和C肽,胰岛素和C肽均用放射免疫分析法,C肽药盒由DPC公司提供。

1.4.2 胰岛素耐量试验 禁食8h~12h,固定于早上8h以每公斤体重0.1U静脉注射速效胰岛素(Actrapid HM,丹麦NOVO厂提供),于注射前和注射后5min、10min、15min、20min、30min测定指尖微量血糖,根据血糖下降速率计算K_i值。

1.4.3 血糖测定方法 用葡萄糖氧化酶法,尿糖定量用班氏定量法,4段尿为上午07:00~11:00,11:00~17:00,17:00~21:00,21:00~07:00。

1.5 统计方法

所有结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数比较采用 t 检验和对数转换后 t 检验(方差不齐者)。

2 结果

26例患者中7例经第1阶段观察后FPG < 10.0mmol/L(SU有效组),不进入第2阶段;另19例(SU失效组)则FPG仍>10.0mmol/L,进入第2阶段。此两组患者进入第1阶段研究时的FPG、PPG均无明显差异,分别为(14.3±3.1)mmol/L与(15.9±2.8)mmol/L;(19.8±3.4)mmol/L与(21.1±3.0)mmol/L, P 值均>0.05;胰高糖素-C肽释放试验C肽值0min为

(356.3±231.7)pmol/L与(278.5±218.3)pmol/L, $P>0.05$;6min为(663.2±165.1)pmol/L与(534.5±139.8)pmol/L, $P<0.05$;胰岛素耐量试验K_i值为2.4±1.0与1.5±1.0($P<0.05$)。

进入第2阶段的19例中的14例(73.7%)睡前加用NPH后FPG、PPG分别<6.1mmol/L、8.3mmol/L,另5例需于早餐前再加用1次NPH后血糖始达上述标准。晚间NPH平均用量于第2、4阶段结束时分别为(14.1±7.6)U和(13.6±8.1)U;5例患者早餐前NPH平均用量于第2、4阶段结束时分别为(8.2±4.1)U和(7.4±4.5)U。睡前加用NPH后平均约12d即可使FPG < 6.1mmol/L,此时24h尿糖已明显降低,但PPG < 8.3mmol/L则在此后1周左右,平均约需20d,5例患者FPG和PPG同时达到要求。第1、2、4阶段结束时19例患者之血糖、尿糖、血清胰岛素和C肽水平及K_i变化见表1。于第4阶段SU减量时,当格列吡嗪减少10mg~15mg或格列苯脲减少5mg~7.5mg时,FPG和PPG均超过上述标准,而加回剂量时仍可控制血糖达上述标准水平。

联合治疗前后体重分别为(58.5±9.8)kg和(59.9±10.2)kg($P>0.05$)。

19例中有3例患者曾于23:00左右出现低血糖反应,进食后缓解,其中2例为早餐前再加用1次NPH者。

3 讨论

SU继发性失效的机制较为复杂,尚未完全明确,可能有多种因素参与,包括外周组织对胰岛素的抵抗性和胰岛β细胞功能的进一步损伤等。本组资料发现,一些于专科门诊诊断的SU继发性失效在入院后经严格的饮食控制和按时服药后显示其并非真正的继发性失效(7/26,26.9%),应当认为其疗效不佳与患者本身饮食控制失当和(或)服药依从性不良有关。因此,对糖尿病患者在其就诊时应

加强有关的知识教育,同时在诊断 SU 继发性失效时应严格排除饮食等影响因素。对 SU 有效组和 SU 失效组的 K_i 值和胰高糖素-C 肽释放试验结果分析表明, SU 继发失效

组较 SU 有效组存在 β 细胞储备功能下降和胰岛素抵抗性加重,与 Groop 等^[1]的研究相符。

表1 19例患者第1、2、4阶段结束时各项实验室指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	第1阶段	第2阶段	第4阶段
FPG(mmol/L)	13.90 \pm 2.8	5.40 \pm 0.6 ¹⁾	5.30 \pm 0.8 ¹⁾
PPG(mmol/L)	19.60 \pm 2.7	7.80 \pm 0.5 ¹⁾	7.70 \pm 0.4 ¹⁾
UG(g/24h)	30.80 \pm 16.5	1.80 \pm 1.7 ¹⁾	1.00 \pm 1.8 ¹⁾
GHbA ₁ (mg) ³⁾	0.30 \pm 0.04	0.27 \pm 0.05 ²⁾	0.22 \pm 0.03 ¹⁾
C 肽(pmol/L)			
0 min	278.50 \pm 218.3	336.40 \pm 245.7	352.10 \pm 237.3
6 min	534.50 \pm 139.8	596.40 \pm 186.4	677.20 \pm 198.3 ¹⁾
空腹胰岛素(mIU/L)	6.80 \pm 5.9	13.60 \pm 10.3	9.80 \pm 8.9
K _i	1.50 \pm 1.0	1.80 \pm 0.8	2.60 \pm 0.8

1)、2)表示与第1阶段相比 P 分别 $<0.01, <0.05$; 3)GHbA₁:为每克血红蛋白中的含量

长期以来,对口服降糖药疗效不佳包括 SU 继发性失效的 NIDDM 患者,一般多改用胰岛素治疗,但改用胰岛素治疗易使患者体重增加和导致高胰岛素血症,致使周围组织胰岛素受体减少,进一步加重已存在胰岛素抵抗性;同时高胰岛素血症可使脂质代谢紊乱,加速或促进动脉粥样硬化的形成,限制了胰岛素在 NIDDM 中的应用。早在50年代, Lazaruss 等就提出了胰岛素加用 SU 治疗稳定型糖尿病的方案,但此后一直未受重视,直到80年代以来,由于对 SU 胰外作用的进一步了解,人们逐渐开始重新认识这一联合疗法。Steman^[2]和 Lins^[3]等的多个研究均表明这一疗法可使血糖得到良好控制,且减少胰岛素用量,但联合治疗中胰岛素使用方法不一,故疗效不一。本研究采用睡前注射 NPH 和白天服用 SU 治疗,可使73.7%(14/19)的患者病情得到良好控制,与传统的3餐前注射速效胰岛素相比,方法简单,提高了患者的生活质量,易为患者接受。而研究期间各阶段的空腹胰岛素水平监测表明,其在使用 NPH 后无明显变化,由于外源性胰岛素剂量与血清胰岛素水平明显相关,因此可以认为

本研究所用胰岛素剂量较小,避免了大剂量胰岛素所致的高胰岛素血症。同时,治疗前后体重也无明显增加。

Riddle^[4]于1985年提出了睡前使用中效胰岛素和早餐前使用 SU 的疗法,然而在他以后的研究中^[5]采用这一疗法虽使 FPG 和 GHbA₁ 明显下降,却未能控制早餐后2h 血糖。本文作者发现部分患者 FPG、PPG 可同时明显下降,但平均于 FPG 得到理想控制(<6.1 mmol/L)1周左右 PPG 始得到良好控制,其间应注意观察,逐渐调整睡前 NPH 用量(每次2U~4U,每3d~4d 调整1次),以避免低血糖反应。

至于联合治疗的机理,本研究的资料表明:联合治疗后其 K_i 值明显升高,提示周围组织对胰岛素的敏感性增加,由于本组病例至少已应用 SU 1年以上,因此这一结果也可能与使用胰岛素使血糖得到明显改善有关。但 Hidaka^[6]等对 NIDDM 患者单用正规胰岛素控制血糖后,口服葡萄糖负荷试验仅发现血浆胰岛素和 C 肽水平明显升高,而胰岛素介导的葡萄糖利用率无明显变化。由于 SU 具有改善胰岛素敏感性的胰外作用,故

本研究中 K_i 的升高更可能为患者之高血糖状态纠正后使 SU 发挥其胰外作用有关,即胰岛素和 SU 在联合治疗中具协同作用,纠正高血糖状态有利于 SU 作用的发挥。从治疗前后的胰高糖素-C 肽释放试验结果来看,本组大多数病例其 6 min C 肽值于 600 pmol/L 左右,与本科既往的研究结果^[7]6 min C 肽 600 mmol/L 者,83%需用胰岛素治疗基本相符;虽然治疗后其空腹 C 肽值无明显变化,但胰高糖刺激后 6 min C 肽值则显著升高,提示联合治疗可使胰岛 β 细胞储备功能得以改善。这样,联合治疗可终止 SU 继发性失效→高血糖→药物吸收减少→ β 细胞功能进一步受损、胰岛素抗性加重→高血糖的不良循环。

参 考 文 献

- 1 Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*,1992,15:737
- 2 Steman S,Groop P H,Saloranta C,*et al.* Effects of combination insulin and glibenclamide in type 2(non-insulin-dependent)diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents.

Diabetologia,1988,31:206

- 3 Lins PE,Lundblad S,Persson-Trotzig E. Glibenclamide improves the response to insulin treatment in non-insulin-dependent Diabetics with second failure to sulfonylurea therapy. *Acta Med Scand*,1988,223:171
- 4 Riddle M C. New tactics for type I diabetes: regimens based on intermediate acting insulin taken at bedtime. *Lancet*,1985,1:192
- 5 Riddle M C,Hart J S,Bouma D J,*et al.* Efficacy of bedtime NPH insulin in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care*,1989,12(9):623
- 6 Hidaka H,Nagulesparan M,Klimes L,*et al.* Improvement of insulin secretion but not insulin resistance after short term control of plasma glucose in obese type I diabetecs. *J Clin Endocrinol Metab*,1982,54:217
- 7 梁奕铨,余斌杰,姚煜山.胰升血糖素-C 肽释放试验对指导糖尿病治疗的意义. *中华内分泌代谢杂志*,1993,9(2):80

(1995-08-18收稿 1996-01-02修回)

CLINICAL STUDY OF NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES PATIENTS WITH SECONDARY FAILURE TO SULFONYLUREA: BEDTIME INSULIN, DAYTIME SULFONYLUREA

Weng Jianping Yu Binjie He Zheming

(Department of Endocrinology,First Affiliated Hospital,Sun Yat-sen University of Medical Sciences,Guangzhou,510080)

The study was conducted on 26 non-insulin-dependent diabetic patients who were diagnosed as secondary failure to sulfonylurea at the out-patient department of endocrinology. It was observed that 7(26.9%) of them were not real failure to sulfonylurea when they were hospitalized and treated with maximum doses of sulfonylurea and diet therapies. The remain

(下转第305页)

A CEPHALOMETRIC STUDY OF THE CENTRIC RELATION AND THE POSITION OF THE OCCLUSAL PLANE IN COMPLETE DENTURE

Zhang Chunyuan Hu Guoyu

(Department of Stomatology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University
of Medical Sciences, Guangzhou, 510080)

The cephalometric study of the centric relation and the position of the occlusal plane was made between samples of 30 edentia recently provided with new complete dentures and 39 elder people with normal occlusion. The results were showed that the reestablished occlusal vertical dimension of edentulous patients decreased significantly and the condyle site in central position during occlusion. There were no significant differences between edentia and dentate subjects in anterior-posterior position of incisors, taking SN plane as a reference plane. The level of the occlusal plane of the complete denture was displaced upward, compared to nature's.

Subject headings jaw, edentulous; cephalometry; jaw relation record

(上接第267页)

19 patients who were real secondary failure to sulfonylurea were treated with daytime sulfonylurea and bedtime NPH. The fasting plasma glucose and postprandial plasma glucose were below 6.1 mmol/L, 8.3 mmol/L respectively in 14 of them (73.7%) after treatment. Other 5 patients were given NPH again before breakfast to control glycemic level as above. The results of glucagon-stimulation test and insulin tolerance test suggested that concomitant insulin and sulfonylurea could partially restore pancreatic B-cell function and decreased peripheral tissues resistance to insulin; insulin and sulfonylurea had synergism effects in combination therapy.

Subject headings diabetic mellitus, non-insulin-dependent/drug therapy; insulin/therapeutic use; hypoglycemic agents/therapeutic use; drug therapy, combination