

# 优降糖继发性失效非胰岛素 依赖型糖尿病临床特征<sup>①</sup>

李焱<sup>②</sup> 钟光恕 程桦 傅祖植

(中山医科大学孙逸仙纪念医院内科内分泌研究室,广州,510120)

**提 要** 检测对优降糖继发失效的非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)患者胰腺 B 细胞对胰高糖素及标准馒头餐的反应,分析机体对胰岛素、优降糖的敏感性,并与有效组作比较。结果显示,失效组空腹及胰高糖素刺激后 6 min C 肽水平没有显著差别,但馒头餐后的胰岛素、C 肽值,胰岛素敏感指数,以及口服优降糖后 2 h、3 h 的空腹血糖下降百分数均明显低于有效组,提示优降糖继发失效的 NIDDM 患者 B 细胞分泌胰岛素的贮备能力无明显减退,但选择性对葡萄糖刺激的反应降低,机体对胰岛素和优降糖的敏感性下降。

**主题词** 糖尿病,非胰岛素依赖型/药物疗法;优降糖/治疗应用;药物耐受性

**中图分类号** R587.1

优降糖继发失效是指应用优降糖治疗非胰岛素依赖型糖尿病(NIDDM)的过程中,初始能有效地控制患者血糖,随后疗效逐渐减退,而出现血糖重新升高的一种现象。发生的原因及机制还未完全阐明,可能有多种因素和机制参与<sup>[1~3]</sup>。本研究比较优降糖继发失效患者和优降糖治疗有效患者的 B 细胞对胰高糖素和标准馒头餐(葡萄糖)的反应,以及机体对胰岛素和优降糖的敏感性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象与分组

本院内分泌专科门诊的 NIDDM 患者(均符合 WHO 1985 年 NIDDM 的诊断与分型标准)。优降糖治疗时间在 1 年以上,从未使用胰岛素治疗,年龄 < 70 岁,近半年无外伤、急性严重感染等应激情况,无严重的心、肝、肾、脑合并症。

优降糖继发失效组(简称失效组)其诊断

标准为:口服优降糖治疗期间,曾经在 1 年内有 2 次以上空腹血糖 < 8mmol/L,目前优降糖剂量 15mg/d 已治疗 3 个月以上,再经糖尿病饮食控制 4 周,2 次空腹血糖  $\geq$  10mmol/L。

优降糖治疗有效组(简称有效组)其诊断标准为:口服优降糖治疗,2 次空腹血糖 < 10mmol/L。

失效组包括 28 例患者(男 5 例,女 23 例),有效组为 23 例(男 1 例,女 22 例)。失效组与有效组平均年龄分别为  $53.7 \pm 8.3$  岁和  $57.1 \pm 6.3$  岁( $P > 0.05$ ),体重指数为  $23.2 \pm 3.4$  kg/m<sup>2</sup> 与  $23.9 \pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup> ( $P > 0.05$ )。失效组平均病程长于有效组,分别为  $6.7 \pm 4.2$  年与  $3.0 \pm 3.6$  年( $P < 0.05$ )。

### 1.2 试验设计

横向比较失效组与有效组的临床特征,两组患者均完成 4 个试验。

1.2.1 胰高糖素刺激试验 静注 1mg 胰高糖素(丹麦 NOVO 公司产品),测定静注前、

① 本校研究生科研经费及医院科研基金资助课题;

② 第一作者,1964 年出生,男,硕士,医师

后 6 min 的血清 C 肽。

1.2.2 标准馒头餐试验 口服标准馒头(含富强面粉 100 g),10 min 进食完。测定进食前、后 1 h、2 h、3 h 的静脉血清葡萄糖、胰岛素、C 肽。

1.2.3 胰岛素耐量试验 按每公斤实际体重 0.1U 静注短效胰岛素(丹麦 NOVO 公司产品),测定静注前、后 5 min、10 min、15 min、20 min、30 min 的指尖全血葡萄糖含量,计算胰岛素敏感指数  $K_{I}$  值。

1.2.4 优降糖敏感性试验 空腹口服优降糖 7.5 mg,继续保持空腹状态,测服药前、后 1 h、2 h、3 h 的指尖全血葡萄糖,计算服药后每小时血糖下降的百分数。

所有检查均在隔夜禁食 12 h 后进行,在 2 周内完成。

### 1.3 实验方法

1.3.1 血清葡萄糖测定 采用自动生化分析仪(Technicon RA-1000 美国),全血葡萄糖测定使用 Glucometer I(美国 Ames 公司产品),两者均用葡萄糖氧化酶法。

1.3.2 血清胰岛素、C 肽测定 采用放射免疫分析法。胰岛素药盒为华西医科大学糖尿病胰岛素研究室产品,批内变异 2.3%,批间变异 2.5%。C 肽药盒为美国 DPC 公司产品,批内变异 2.7%,批间变异 3.2%。

### 1.4 数据处理

1.4.1  $K_{I}$  值计算 按公式  $C_t = C_0 \cdot e^{-K_{I}t}$  进行曲线拟合(按最小二乘法原则),求出  $K_{I}$  值,即血糖每分钟下降的百分数。 $C_0$ :静注胰岛素前血糖值; $C_t$ :静注后各分钟血糖值; $t$ :静注后时间(min)。

1.4.2 优降糖敏感性表示法 以空腹口服优降糖后血糖下降的百分数表示,即(0 小时血糖值—服药后各小时血糖值)/0 小时血糖值 $\times 100\%$ 。

1.4.3 统计学处理方法 数据以平均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。显著性检验采用团体  $t$  检验或协方差分析,以排除两组间因病程的

差异可能对胰岛素、C 肽、 $K_{I}$  值及口服优降糖后各时点血糖下降百分数的影响。所有数据处理均使用上海科技出版社出版的《医用统计程序集》(POMS),在 IMB-PC-XT-III 型计算机上运行。

## 2 结 果

### 2.1 胰高糖素刺激试验

失效组与有效组比较,0 min C 肽分别为  $798.9 \pm 244$  pmol/L 与  $873.8 \pm 239$  pmol/L ( $P > 0.05$ ),6 min C 肽分别为  $1230 \pm 367$  pmol/L 与  $1334 \pm 280$  pmol/L ( $P > 0.05$ )。结果说明两组患者的 B 细胞分泌胰岛素的贮备能力并无明显差别。

### 2.2 馒头餐试验

失效组空腹及餐后血糖均明显高于有效组 ( $P < 0.001$ );两组间空腹胰岛素、C 肽没有显著差别 ( $P > 0.05$ ),失效组进餐后的胰岛素、C 肽值均明显低于有效组 ( $P < 0.01$ ),见附表。

结合胰高糖素刺激试验。结果提示失效组 B 细胞虽然分泌胰岛素的贮备能力无明显减退,但选择性对葡萄糖刺激胰岛素分泌的反应降低。

### 2.3 胰岛素耐量试验

失效组的  $K_{I}$  值明显低于有效组,分别为每分钟血糖下降  $1.51\% \pm 1.0\%$  与  $2.61\% \pm 1.3\%$  ( $P < 0.001$ ),说明失效组患者的外周组织对胰岛素的敏感性下降,即组织对胰岛素的抵抗性增加。

### 2.4 优降糖敏感性试验

口服优降糖后 1 h 的血糖下降百分数,两组间没有显著差别 ( $P > 0.05$ ),服药后 2 h、3 h 的血糖下降百分数,失效组明显低于有效组,分别为  $14.1\% \pm 6.8\%$  与  $24.3\% \pm 13\%$  ( $P < 0.01$ ), $20.3\% \pm 9.3\%$  与  $36.1\% \pm 14.3\%$  ( $P < 0.01$ )。说明失效组患者对优降糖的敏感性下降。

附表 优降糖继发失效组与有效组馒头餐试验结果比较

时 间(h)	0	1	2	3
血 糖 (mmol/L)				
失效组 (n=28)	14.0±2.9 <sup>1)</sup>	23.8±4.6 <sup>1)</sup>	24.7±5.1 <sup>1)</sup>	21.8±5.0 <sup>1)</sup>
有效组 (n=28)	7.8±1.4	17.4±4.1	16.0±5.2	12.8±4.7
t 值	9.9	5.2	6.0	6.6
胰 岛 素 (mU/L)				
失效组 (n=28)	12.0±6.9	31.3±13 <sup>2)</sup>	38.5±19 <sup>2)</sup>	29.6±15 <sup>2)</sup>
有效组 (n=28)	14.0±7.3	60.2±26	70.2±35	51.6±30
t 值	1.0	4.9	3.9	3.2
C 肽 (pmol/L)				
失效组 (n=28)	845±244	1354±365 <sup>2)</sup>	1598±454 <sup>2)</sup>	1492±425 <sup>2)</sup>
有效组 (n=23)	1137±1070	2284±953	2706±943	2331±575
t 值	1.3	4.4	5.2	6.0

注:与有效组比较 1)P<0.001, 2)P<0.01

### 3 讨 论

优降糖治疗 NIDDM 的疗效随着使用时间的延长而逐渐减退,以往认为 B 细胞分泌胰岛素的功能严重减退是发生优降糖继发失效的主要原因。曾有报道继发失效组的空腹及胰高糖素刺激后 C 肽水平明显降低,而且在 1 年内进行性下降<sup>[3]</sup>。这部分患者的胰岛细胞抗体检出率明显高于有效组,而且人类白细胞抗原类型与胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)相似。实际上这部分所谓“继发失效”的病例包括了部分“迟发性的 IDDM”,即病例选择不当。在中年起病的 NIDDM,其 B 细胞发生功能严重减退的频率并不高<sup>[4,5,8]</sup>。B 细胞功能受损仅可解释很少部分继发失效的原因<sup>[2]</sup>。

本研究发现,在 28 例优降糖继发失效患者中,仅 1 例胰高糖素刺激后 6 min C 肽值 <600 pmol/L (535 pmol/L),仅占 3.6% (1/28)。失效组和有效组的空腹及胰高糖素刺激后 C 肽水平没有显著差别,说明失效组的 B 细胞分泌胰岛素的基础状态和贮备能力并没有明显减退;但馒头餐后,失效组的胰岛素、C 肽分泌却明显低于有效组,说明失效组的

B 细胞选择性对葡萄糖刺激的反应降低。

组织对胰岛素的敏感性下降(胰岛素抵抗性)在 NIDDM 的发病机理中占有重要地位,可能也是发生继发失效的重要因素。本研究发现失效组对胰岛素的敏感性较有效组明显降低,这与 Groop 等人的研究结果一致<sup>[2,6,7]</sup>。

经优降糖长期治疗的 NIDDM 患者,口服优降糖仅降低持续空腹的血糖,不影响餐后血糖<sup>[9]</sup>。持续空腹状态下口服优降糖后的血糖下降水平代表机体对优降糖的敏感性。本研究发现优降糖继发失效患者对优降糖的敏感性下降。间接提示,继发失效患者血糖的升高并非单纯可由胰岛素抵抗性增高或胰岛素分泌不足来解释,但敏感性下降的原因尚需进一步研究。

本研究结果提示:优降糖继发失效的 NIDDM 患者 B 细胞分泌胰岛素的贮备能力无明显减退,但选择性对葡萄糖刺激胰岛素分泌的反应降低,机体对胰岛素和优降糖的敏感性下降。

### 参 考 文 献

- 1 Genuich S. Management of the adult onset diabetic with sulfonylurea drug failure. *Endocrinol*

- Metab Clin North Am, 1992, 21 : 351
- 2 Groop LC, Schalin C, Franssila-kallunki A, et al. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. Am J Medo. 1989, 87 : 183
  - 3 Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, et al. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. Diabetes Care, 1986, 9(2) : 129
  - 4 Niskanen LK, Unsitupa IM, Sarfund H, et al. Five-year follow-up study on plasma insulin levels in newly diagnosed NIDDM patients and nondiabetic subjects. Diabetes Care, 1990, 13(1) : 41
  - 5 Laakso M, Sarlund H, Pyorala K. Prevalence of insulin deficiency among initially non-insulin-dependent middle-aged diabetic individuals. Diabetes Care, 1986, 9(3) : 228
  - 6 Groop LC, Tolppanen EM. Factors influencing beta-cell function and insulin sensitivity in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Acta Endocrinol, 1984, 106 : 505
  - 7 Groop LC, Pelkonen R. Treatment failures, A common problem in the management of patients with type 2 diabetes. Acta Endocrinol, 1984, 105 (supple 262) : 131
  - 8 Lev-Ren A, Hnang DL. C-peptide in NIDDM. Diabetes Care, 1993, 16(1) : 76
  - 9 Faber OK, Beck-Nielsen H, Binder C, et al. Acute actions of sulfonylurea drugs during long-term treatment of NIDDM. Diabetes Care, 1990, 13(suppl 3) : 26
- (1993-12-13 收稿 1994-10-20 修回)

## STUDIES ON CLINICAL CHARACTERISTICS OF NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETIC PATIENTS WITH SECONDARY FAILURE TO GLYBURIDE

Li Yan Zhong Guangshu Cheng Hua Fu Zuzhi

(Department of Endocrinology, Sun Yat-Sen Memorial Hospital,  
Sun Yat-Sen University of Medical Sciences, Guangzhou, 510120)

Two groups of non-insulin-dependent diabetic mellitus (NIDDM) patients, one with and the other without secondary failure to glyburide, were compared for the response of beta-cell to glucagon and glucose, the sensitivity to insulin and glyburide. Fasting serum glucose was higher and rose to higher peak values ( $P < 0.001$ ) in nonresponders than those in responders during the test meal. Both fasting insulin and C-peptide were similar between the groups (both  $P > 0.05$ ), so was the glucagon stimulated C-peptide ( $P > 0.05$ ). The insulin and C-peptide, however, response to the test meal were quantitatively reduced at any time point in nonresponders ( $P < 0.01$ ). Nonresponders had lower  $K_1$  than responders ( $P < 0.001$ ). After intake of 7.5mg glyburide during continued fasting, the percentage of decreased blood glucose was lower at second and third hours in nonresponders than that in responders (both  $P < 0.01$ ). The results suggest that deterioration of B-cell could not be the main reason for nonresponse, but the reduced insulin response to the test meal, low insulin and glyburide sensitivity could contribute to the secondary failure to glyburide in NIDDM patients.

**Subject headings** diabetic mellitus, non-insulin-dependent/drug therapy ; glibenclamide/therapeutic use; drug tolerance