

文章编号: 1672-3384 (2007) -04-0038-03

## 控制血糖波动减少糖尿病慢性并发症

【作者】 王建华

山东省济南医院糖尿病诊疗中心 (济南 250013)

【中图分类号】 R587.2; R977.15

【文献标识码】 B

众所周知, 长期高血糖是导致糖尿病慢性并发症 (尤其是微血管并发症) 最重要的危险因素。近年的许多研究还表明: 糖尿病慢性并发症的发生与发展不仅与血糖整体水平升高有关, 而且与血糖的波动性也有密切关系, 血糖波动性越高, 慢性并发症的危险性越大。控制波动性高血糖, 可以降低或延缓糖尿病慢性并发症的发生与发展。

### 1 “波动性高血糖”危害比“稳定性高血糖”更大

国外曾进行过一项试验, 观察“正常血糖和高血糖交替”对人脐静脉内皮细胞凋亡的影响, 对照组是“稳定高血糖组”, 结果发现“波动性高血糖组”对内皮细胞的损伤比“稳定高血糖组”更加严重。该项研究提示: 波动性高血糖更能增强蛋白激酶 C (PKC) 活性, 激活氧化应激反应, 促进内皮细胞凋亡<sup>[1]</sup>, 并最终加速动脉粥样硬化的发展。临床研究也证实: 波动性高血糖可显著增加 2 型糖尿病的微血管病变和心血管死亡危险<sup>[2]</sup>。

波动性高血糖对于死亡率的影响之所以大于稳定性高血糖, 是由于长期暴露于稳定的高糖环境中, 可使细胞调节机制产生适应性变化, 组织细胞形态和功能受损程度相对稳定。而当处于反复波动的高糖环境中, 由于适应能力欠缺, 加速了细胞形态和功能的损害<sup>[3]</sup>。

### 2 血糖的生理调节与血糖异常波动的原因

正常生理状态下, 血糖值也并非恒定不变, 一天当中的不同时间 (如餐前与餐后) 或是在非同日的同一时间, 血糖往往都有一定的波动, 只是波动的幅度不大, 血糖曲线相对平缓, 这主要有赖于机体拥有非常精细的神经内分泌调节系统, 使血糖在

一定范围内保持相对稳定。

2 型糖尿病病人由于血糖调节机制受损, 加上饮食控制不佳、降糖药物 (包括胰岛素) 使用不当、患者治疗依从性差等因素, 导致血糖总体水平升高以及血糖波动性增大<sup>[4]</sup>。表现为全天 24h 血糖曲线波动明显, 尤其是餐后血糖显著上升; 非同日测定的空腹血糖 (FPG)、餐后血糖 (PPG) 的变异度 (CV) 也显著增加。

餐后高血糖以及因降糖药物使用不当引发的低血糖, 是导致临床上 2 型糖尿病患者血糖异常波动的主要原因。餐后高血糖可显著增加心血管疾病危险, 而低血糖的危险甚至比高血糖还大, 一次严重的医源性低血糖或由此诱发的心血管事件可能会抵消一生维持血糖在正常范围所带来的益处。

### 3 血糖控制的新理念

包括糖尿病控制与并发症试验 (DCCT) 和英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 试验在内的大量循证医学研究证实, 严格控制血糖 (即“强化治疗”) 可以显著减少糖尿病的慢性并发症, 尤其是微血管并发症。同时也必须看到, 血糖控制越严格, 低血糖事件的发生率越高<sup>[5,6]</sup>, 血糖波动的幅度越大, 前者的益处在一定程度上被后者所抵消。为此, 国际上提出了“精细降糖, 平稳达标”这一新的治疗理念。按照这个理念, 血糖控制应包含两层含义, 一是对血糖总体水平的控制; 二是对血糖波动性的控制。简单地讲, 就是“既要降低高血糖, 又要防止低血糖”。

### 4 如何全天候监测血糖波动

糖化血红蛋白 (HbA<sub>1c</sub>) 是反映一段时间 (2~3

个月)内血糖总体水平(量的方面)的一项良好指标,但不能很好地反映血糖波动(质的方面)的情况,两个HbA<sub>1c</sub>相似的糖尿病患者,其血糖波动的幅度可能相差甚远,预后也截然不同<sup>[7]</sup>。

反映血糖波动的指标包括血糖水平的标准差、葡萄糖高峰及低谷、空腹血糖的变异系数等等。过去主要是通过频繁采集静脉血测定血糖来评价日间血糖的波动性,这种方法对于评价全天血糖波动性有很大的局限。新近应用于临床的动态血糖监测系统(CGMS)通过测定组织间液葡萄糖的浓度来换算血糖浓度,能够准确记录24h血糖波动的情况;连续72h的血糖监测可以获得平均血糖、血糖标准差、高血糖和低血糖时间百分比等多项评价血糖波动性的指标,为评价日常血糖波动性提供更详细和更有说服力的数据资料,而且还可以及时发现导致血糖波动性增大的诱因。

## 5 如何控制血糖波动

鉴于血糖的高波动性与高血糖具有同样的危害性,因此,我们在严格控制血糖的同时,还应尽可能地降低空腹和餐后血糖的波动性。为此,除了进食要定时定量、少量多餐,避免暴饮暴食以外,合理选择降糖药物及给药方式也非常重要。

### 5.1 如何降低空腹血糖的波动性

以往通常采取睡前注射中效胰岛素(NPH)作为补充基础胰岛素分泌的手段,但由于NPH作用时间相对较短(不能覆盖24h),尤其是注射后仍有血药浓度高峰,容易导致夜间低血糖和清晨空腹血糖波动性增加。而新近上市的长效胰岛素类似物(甘精胰岛素),则在很大程度上克服了NPH的上述缺点,它能够更好地模拟基础胰岛素分泌,没有明显的血药浓度高峰,作用平稳而持久,降低空腹血糖波动性效果较好,不仅能使血糖得到严格控制,而且低血糖的危险性显著降低。

### 5.2 如何降低餐后血糖的波动性

非磺酰脲类胰岛素促泌剂、 $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制

剂和超短效胰岛素类似物等药物对降低餐后血糖的波动性效果较好,分述如下:

5.2.1 非磺酰脲类胰岛素促泌剂 如瑞格列奈(诺和龙)、那格列奈(唐力)等,此类药物具有恢复早时相胰岛素分泌,起效迅速(10min)、达峰快(30min)、作用持续时间短(2~4h)等特点,药效高峰与餐后血糖高峰同步性好,能有效降低餐后高血糖而不容易发生低血糖,全天24h血糖曲线波动相对较小。

5.2.2  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂 代表药物是阿卡波糖(拜唐苹),它可单独服用或与胰岛素或胰岛素促泌剂联合应用。在良好控制餐后血糖的同时,还能减少下一餐前低血糖的发生,减轻血糖波动,从而阻断餐后高血糖及血糖波动所带来的一系列损害,达到减少心血管事件的目的。

5.2.3 超短效胰岛素类似物 包括门冬胰岛素(诺和锐)和赖脯胰岛素(优泌乐),与普通胰岛素(RI)相比,超短效胰岛素类似物皮下注射后,由六聚体迅速地解离为单体,很快被吸收并迅速发挥作用。餐前即刻注射便可迅速控制餐后高血糖,而且不容易引起下一餐前低血糖,可以有效降低餐后血糖的波动性<sup>[8]</sup>,由于是在餐前即刻注射,因此患者治疗的依从性更好。

### 5.3 改进胰岛素输注方式

一日多次胰岛素皮下注射的传统给药方式不符合生理性胰岛素分泌模式,胰岛素作用与血糖浓度同步性差,导致血糖忽高忽低,波动性较大。而胰岛素泵可以模拟生理性胰岛素分泌,在血糖得以良好控制的同时,显著降低血糖的波动<sup>[9]</sup>。

综合上述,糖尿病慢性血管并发症不仅与高血糖有关,而且与血糖波动性增加有关,血糖波动性越大,糖尿病慢性血管并发症的发生率越高,预后越差。在今后的糖尿病治疗中,既要重视对血糖的严格控制,又要尽可能地降低血糖的波动性,只有这样,才能延缓糖尿病慢性血管并发症的发生和发展,提高患者的生存率。

(下转第4页)

## 【参考文献】

- [1] De La Cruz JP, Gonzalez-Correa JA, Guerrero A, et al. Pharmacological approach to diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20: 91-113
- [2] Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol*, 2004, 122: 1707-1709
- [3] Schrier RW, Estacio RO, Esler A, et al. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int*, 2002, 61: 1086-1097
- [4] The PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*, 2005, 54: 2188-2197
- [5] Aiello LP, Clermont A, Arora V, et al. Inhibition of PKC beta by oral administration of ruboxistaurin is well tolerated and ameliorates diabetes-induced retinal hemodynamic abnormalities in patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47: 86-92
- [6] Yamagishi S, Takeuchi M. Inhibition of protein kinase C might be harmful to diabetic retinopathy. *Med Hypotheses*, 2004, 63: 135-137
- [7] Stitt AW, Frizzell N, Thorpe SR. Advanced glycation and advanced lipoxidation: possible role in initiation and progression of diabetic retinopathy. *Curr Pharm Des*, 2004, 10: 3349-3360
- [8] Murata T, Hata Y, Ishibashi T, et al. Response of experimental retinal neovascularization to thiazolidinediones. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119: 709-717
- [9] Dodson PM. The Effect of Statins on Diabetic Retinopathy. American Diabetes Association 66th Scientific Sessions. Washington, DC. 2006. June 9-13
- [10] Chaturvedi N, Sjoelie AK, Porta M, et al. Markers of insulin resistance are strong risk factors for retinopathy incidence in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001, 24: 284-289
- [11] Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care*, 2000, 23: 504-509
- [12] Nicolo M, Nasciuti F, Lai S, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide as primary treatment for diffuse diabetic macular edema: a prospective noncomparative interventional case series. *Eur J Ophthalmol*, 2006, 16: 129-133
- [13] 杨金奎, 狄福松, 何戎华, 等. 羟苯磺酸钙治疗 2 型糖尿病肾病和视网膜病变. *中国临床药理学杂志*, 2002; 18 (5): 323-326

(上接第 39 页)

## 【参考文献】

- [1] Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, et al. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD (P) H-oxidase activation. *Diabetes*, 2003, 52 (11): 2795-2804
- [2] Muggeo M, Verlato G, Bonora E, et al. Long-term instability of fasting plasma glucose, a novel predictor of cardiovascular mortality in elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Verona Diabetes Study. *Circulation*, 1997, 96 (6): 1750-1754
- [3] 李赞. 波动性高血糖与糖尿病大血管并发症. *国外医学内分泌分册*, 2004, 24 (6): 400-401
- [4] 王先令, 陆菊明. 血糖波动对糖尿病预后及其慢性并发症发生发展的影响. *国外医学内分泌分册*, 2005, 25 (3): 169-173
- [5] The DCCT Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*, 1997, 46 (2): 271-286
- [6] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet*, 1998, 352 (9131): 837-853
- [7] Derr R, Garrett E, Stacy GA, et al. Is HbA1c affected by glycemic instability? *Diabetes care*, 2003, 26 (10): 2728-2733
- [8] 肖新华. 1 型糖尿病的治疗新进展. *国外医学内分泌分册*, 2004, 24 (4): 281-282
- [9] Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1079-1087