

## 甘精胰岛素对肝源性糖尿病血糖控制的疗效

骆成林, 王少峰, 马春涛

**背景资料**  
1906年Narmyn将慢性肝实质损害所继发的糖尿病定义为肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD), 其以餐后血糖升高为主, 而血糖的异常也是影响肝病预后的重要因素, 据统计, 约有50%-80%的慢性肝病患者存在糖耐量异常, 其中约20%-30%最终发展为糖尿病, 而正常人群的糖尿病发病率仅为10%左右。

骆成林, 马春涛, 苏州市相城人民医院消化科 江苏省苏州市215131  
王少峰, 苏州大学附属第二人民医院消化科 江苏省苏州市215004  
作者贡献分布: 骆成林与马春涛对此论文所作贡献均等; 本课题由骆成林、王少峰及马春涛设计; 研究过程与资料收集由骆成林与马春涛完成; 数据分析由骆成林与王少峰完成; 论文撰写由骆成林与马春涛完成。  
通讯作者: 马春涛, 副主任医师, 215131, 江苏省苏州市相城区华元路1060号, 苏州市相城人民医院消化科. xwqsu@163.com  
电话: 0512-69571800  
收稿日期: 2014-06-16 修回日期: 2014-07-03  
接受日期: 2014-08-17 在线出版日期: 2014-09-28

### Efficacy of glargine in management of hepatogenic diabetes

Cheng-Lin Luo, Shao-Feng Wang, Chun-Tao Ma

Cheng-Lin Luo, Chun-Tao Ma, Department of Gastroenterology, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China  
Shao-Feng Wang, Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China  
Correspondence to: Chun-Tao Ma, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, Suzhou Xiangcheng People's Hospital, 1060 Huayuan Road, Xiangcheng District, Suzhou 215131, Jiangsu Province, China. xwqsu@163.com  
Received: 2014-06-16 Revised: 2014-07-03  
Accepted: 2014-08-17 Published online: 2014-09-28

### Abstract

**AIM:** To assess the efficacy of glargine in the management of hepatogenic diabetes.

**METHODS:** Eighty-two patients with hepatogenic diabetes treated with glargine were included in the study. The insulin dose was adjusted according to fasting blood glucose (FBG) till discharge. FBG, 2 h postprandial blood glucose (2 h PBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were monitored for 24 wk. HbA1c and blood glucose levels were compared before and after treatment.

**RESULTS:** The FBG, 2 h PBG and HbA1c were significantly decreased after treatment (FBG:  $6.35 \text{ mmol/L} \pm 1.47 \text{ mmol/L}$  vs  $10.52 \text{ mmol/L} \pm 3.13$

$\text{mmol/L}$ ,  $P < 0.05$ ; 2 h PBG:  $9.81 \text{ mmol/L} \pm 3.14 \text{ mmol/L}$  vs  $17.51 \text{ mmol/L} \pm 4.33 \text{ mmol/L}$ ,  $P < 0.05$ ; HbA1c:  $7.54\% \pm 1.31\%$  vs  $10.65\% \pm 1.43\%$ ,  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the above parameters between 12 and 24 wk after treatment (FBG:  $6.47 \text{ mmol/L} \pm 1.25 \text{ mmol/L}$  vs  $6.35 \text{ mmol/L} \pm 1.47 \text{ mmol/L}$ ,  $P > 0.05$ ; 2 h PBG:  $8.91 \text{ mmol/L} \pm 2.76 \text{ mmol/L}$  vs  $9.81 \text{ mmol/L} \pm 3.14 \text{ mmol/L}$ ,  $P > 0.05$ ; HbA1c:  $7.28\% \pm 1.12\%$  vs  $7.54\% \pm 1.31\%$ ,  $P > 0.05$ ). The incidence of hypoglycemia was low, which occurred only once.

**CONCLUSION:** Glargine therapy is effective and safe for hepatogenic diabetes.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Glargine; Hepatogenic diabetes; Blood glucose

Luo CL, Wang SF, Ma CT. Efficacy of glargine in management of hepatogenic diabetes. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(27): 4210-4213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4210.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i27.4210>

### 摘要

**目的:** 探讨甘精胰岛素在肝源性糖尿病中的应用价值。

**方法:** 应用甘精胰岛素控制82例肝源性糖尿病患者的血糖, 随后对其空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、餐后2 h血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG)及低血糖发生等情况进行随访24 wk, 每12 wk检测一次糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c), 然后将治疗12、24 wk后的FBG、2 h PBG及HbA1c与治疗前比较。

**结果:** 治疗12 wk后FBG、2 h PBG及HbA1c均较治疗前明显下降(FBG:  $6.35 \text{ mmol/L} \pm 1.47 \text{ mmol/L}$  vs  $10.52 \text{ mmol/L} \pm 3.13 \text{ mmol/L}$ ,  $P < 0.05$ ; 2 h PBG:  $9.81 \text{ mmol/L} \pm 3.14 \text{ mmol/L}$  vs  $17.51 \text{ mmol/L} \pm 4.33 \text{ mmol/L}$ ,  $P < 0.05$ ; HbA1c:  $7.54\% \pm 1.31\%$  vs  $10.65\% \pm 1.43\%$ ,  $P < 0.05$ ), 而

**同行评议者**  
高国全, 教授, 中山大学中山医学院生物化学教研室

治疗24 wk后血糖及HbA1c与治疗12 wk后相比无明显变化(FBG:  $6.47 \text{ mmol/L} \pm 1.25 \text{ mmol/L}$  vs  $6.35 \text{ mmol/L} \pm 1.47 \text{ mmol/L}$ ,  $P>0.05$ ; 2 h PBG:  $8.91 \text{ mmol/L} \pm 2.76 \text{ mmol/L}$  vs  $9.81 \text{ mmol/L} \pm 3.14 \text{ mmol/L}$ ,  $P>0.05$ ; HbA1c:  $7.28\% \pm 1.12\%$  vs  $7.54\% \pm 1.31\%$ ,  $P>0.05$ ), 治疗期间低血糖发生率低, 仅仅发生过一次。

**结论:** 甘精胰岛素对肝源性糖尿病的血糖控制安全有效。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 甘精胰岛素; 肝源性糖尿病; 血糖

**核心提示:** 对肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)的血糖有效控制将有利有肝细胞的修复、改善预后, HD的治疗目前主张早期应用胰岛素控制, 该研究发现使用基础胰岛素(甘精胰岛素)可有效控制血糖, 同时比较安全且操作简便, 在实际临床中具有较高的应用价值。

骆成林, 王少峰, 马春涛. 甘精胰岛素对肝源性糖尿病血糖控制的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(27): 4210-4213 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4210.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i27.4210>

## 0 引言

肝脏是糖类代谢的主要场所, 对于维持血糖的稳定具有非常重要的作用, 肝脏病变容易引起糖代谢障碍, 而肝源性糖尿病(hepatogenous diabetes, HD)则是指继发于肝实质损害的糖尿病<sup>[1]</sup>, Kuriyama等<sup>[2]</sup>研究显示, 慢性肝病患者中约50%-80%存在糖耐量减低, 最终发展为糖尿病(diabetes mellitus, DM)者约为20%-30%, 而血糖的异常同时也是影响肝病患者预后的一个重要因素, 故及早诊断及有效治疗对控制病情和改善预后非常关键, 由于胰岛素能够迅速控制血糖, 有利于肝细胞修复, 促进肝功能恢复, 现有研究认为在HD患者中应尽早使用<sup>[3,4]</sup>, 本文通过基础胰岛素甘精胰岛素对HD的血糖控制, 探讨其在HD中的应用价值。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 完整收集2011-10/2013-6苏州市相城人民医院消化科住院确诊为肝源性糖尿病的82例患者资料, 其中男性52例, 女性30例, 平均年龄 $51.21 \text{ 岁} \pm 18.42 \text{ 岁}$ , 病例分布: 肝炎后肝硬化50

例, 酒精性肝病14例, 血吸虫后肝纤维化17例, 原发性肝癌1例。

### 1.2 方法

**1.2.1 入选标准:** 以美国糖尿病协会1997年对HD的诊断标准为依据<sup>[5]</sup>: (1)肝病发生在糖尿病之前或同时发生; (2)肝功能和血糖、尿糖的好转或恶化相一致; (3)无糖尿病家族史, 无垂体、肾上腺、甲状腺疾病; (4)有肝病的临床表现、生化检查或组织学变化, 血糖、尿糖升高; (5)排除利尿剂、糖皮质激素、降压药、避孕药等药物引起的糖代谢紊乱。糖尿病按美国糖尿病协会诊断标准: 空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) $>7.0 \text{ mmol/L}$ , 餐后2 h血糖(2 h postprandial blood glucose, 2 h PBG) $>11.1 \text{ mmol/L}$ , 患肝病前无糖尿病病史。

**1.2.2 治疗:** 在治疗原发病基础上对确诊为肝源性糖尿病的82例患者的FBG、2 h PBG及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)进行检测, 给予甘精胰岛素6-12 U, 1次/d, 皮下注射控制血糖, 待血糖控制稳定后, 随后对其FBG、2 h PBG及低血糖发生情况进行随访24 wk, 每12 wk检测一次HbA1c, 同时将血糖控制情况进行一次评估, 然后将治疗12、24 wk后的FBG、2 h PBG及HbA1c与治疗前的比较。

**统计学处理** 应用SPSS14.0软件进行统计学分析, 各组间比较采用 $t$ 检验,  $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

在治疗后24 wk的随访过程中其中1例原发性肝癌患者在随访8 wk后因肝衰竭死亡, 其余均顺利完成。通过对血糖、HbA1c监测发现在治疗12 wk后FBG、餐后2 h PBG及HbA1c均较治疗前明显下降, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 而治疗24 wk后血糖及HbA1c与治疗12 wk后相比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表1)。在随访的24 wk内仅发生过1次低血糖(表1)。

## 3 讨论

HD由Narmyn于1906年最早提出, 但其发病机制至今尚未完全阐明<sup>[6]</sup>, 目前研究认为胰岛素抵抗继发高胰岛素血症是HD形成的主要病理生理基础, 同时胰岛素代谢异常、肝损害产生的毒性代谢产物引起继发性损害等因素也可能相关<sup>[7,8]</sup>, 其临床表现以FBG正常或轻度升高,

### 研发前沿

HD的治疗推荐在饮食控制及适当运动基础上, 主张早期应用胰岛素控制血糖, 现临床上大多数使用短效胰岛素。由于其每日需多次注射、同时需反复监测血糖以免发生低血糖等原因临床上应用受到限制, 因此选择一种简便安全有效的胰岛素治疗非常关键。

### 相关报道

目前有大量文献报道了甘精胰岛素在原发性糖尿病患者的应用, 其安全性、有效性得到广泛认可, 但尚未见甘精胰岛素在HD的应用报道。

## 创新盘点

HD主张应用胰岛素控制血糖, 现临床上大多数使用短效胰岛素, 由于其每日需多次注射、同时需反复监测血糖等原因临床上应用受到限制。甘精胰岛素在原发性糖尿病患者中的安全性、有效性得到广泛认可, 但尚未见甘精胰岛素在HD的应用报道, 因此, 甘精胰岛素在HD中是否同样安全有效尚需临床研究证实。

## 应用要点

该论文通过研究发现甘精胰岛素对HD的血糖控制安全有效, 同时每日只需注射一次, 比较简便, 从而提高了患者的依从性, 在HD的血糖控制中有一定的应用价值。

表 1 甘精胰岛素对肝源性糖尿病治疗前后血糖、HbA1c等指标变化及低血糖的发生情况

分组	n	FBG(mmol/L)	餐后2 h血糖(mmol/L)	HbA1c(%)	低血糖(n)
治疗前	82	10.52 ± 3.13	17.51 ± 4.33	10.65 ± 1.43	0
治疗12 wk后	82	6.35 ± 1.47 <sup>a</sup>	9.81 ± 3.14 <sup>a</sup>	7.54 ± 1.31 <sup>a</sup>	1
治疗24 wk后	81	6.47 ± 1.25 <sup>a</sup>	8.91 ± 2.76 <sup>a</sup>	7.28 ± 1.12 <sup>a</sup>	0

<sup>a</sup>P<0.05 vs 治疗前。FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白。

而餐后血糖明显升高为特征, 在本研究中也体现出以餐后血糖升高为主, 而与2型糖尿病相比缺乏典型的临床表现, 同时往往被肝病症状所掩盖, 较少伴随微血管病变<sup>[9]</sup>。对HD的治疗要兼顾原发性肝病和糖尿病两个方面, 改善和保护肝功能, 降低高血糖, 防治肝病及糖尿病的各种急、慢性并发症的发生和发展, 提高患者生活质量<sup>[10]</sup>, HD患者的血糖控制可稍高于普通糖尿病患者, 这样既可防止出现急性糖尿病并发症, 又能防止发生严重低血糖<sup>[11]</sup>, 目前治疗上推荐在饮食控制及适当运动基础上, 建议早期应用药物控制血糖, 而口服药物大多经肝脏代谢, 同时可引起严重的胃肠道反应, 易加重肝脏损害,  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制剂可降低餐后血糖, 但其易引起腹胀表现, 同时禁用于肝硬化、肾功能不全患者, 故口服降糖药临床应用受到限制<sup>[12]</sup>, 而胰岛素能够迅速控制血糖, 阻止进一步损害肝细胞, 且不良反应少, 主张尽早使用<sup>[11]</sup>。

甘精胰岛素是一种人工合成的胰岛素类似物, 其在A链21位的天冬氨酸被甘氨酸所代替, 并且在B链的30位加了两个精氨酸, 因而分子结构稳定, 可在弱酸环境下溶解, 甘精胰岛素经皮下注射后其沉淀物能形成稳定的六聚体, 进一步延缓溶解和吸收的时间, 其降糖作用持续24 h, 没有峰值, 为机体提供了相当稳定的基础胰岛素供应, 且低血糖(特别是夜间低血糖)发生率低<sup>[13]</sup>, 其在原发性糖尿病的血糖控制方面已得了证实<sup>[14,15]</sup>, 但在HD中的应用尚未见报道。本研究中发现甘精胰岛素治疗HD 12 wk后FBG、2 h PBG及HbA1c均较治疗前明显下降, 治疗24 wk后与12 wk后相比较两者间无明显差异, 说明甘精胰岛素对HD的血糖控制有效, 同时比较稳定、波动小, 而本研究中低血糖仅在原发性肝癌患者治疗8 wk后发生过1次, 但停用甘精胰岛素后, 仍反复发生低血糖, 患者死于肝衰竭, 分析低血糖原因为肝癌晚期肝衰

竭引起代谢紊乱, 而非甘精胰岛素治疗后引起的低血糖, 因此, 甘精胰岛素对HD的血糖控制安全有效, 同时每日只需注射1次, 更方便灵活, 从而提高了患者的依从性, 在HD的血糖控制中有一定的应用价值, 但需多监测血糖, 同时本研究亦有病例量少及随访时间偏短等不足之处。

## 4 参考文献

- Gundling F, Schumm-Draeger PM, Schepp W. [Hepatogenous diabetes - diagnostics and treatment]. *Z Gastroenterol* 2009; 47: 436-445 [PMID: 19418413 DOI: 10.1055/s-0028-1109200]
- Kuriyama S, Miwa Y, Fukushima H, Nakamura H, Toda K, Shiraki M, Nagaki M, Yamamoto M, Tomita E, Moriwaki H. Prevalence of diabetes and incidence of angiopathy in patients with chronic viral liver disease. *J Clin Biochem Nutr* 2007; 40: 116-122 [PMID: 18188413 DOI: 10.3164/jcbn.40.116]
- 张义红, 张义卫. 慢性肝病并发肝性糖尿病的临床分析. *实用肝脏病杂志* 2005; 8: 291-292
- 周喜汉, 黄赞松, 方文珠. 肝硬化糖代谢异常的临床研究. *中国综合临床* 2003; 19: 804-805
- Wang C, Wang X, Gong G, Ben Q, Qiu W, Chen Y, Li G, Wang L. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2012; 130: 1639-1648 [PMID: 21544812 DOI: 10.1002/ijc.26165]
- 涂盛, 邵安文, 叶真, 姚定国. 肝源性糖尿病发病机制研究进展. *中华肝脏病杂志* 2014; 22: 78-80
- 黄涛, 秦波. 肝源性胰岛素抵抗的研究进展. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 653-657
- 张维燕, 范小玲. 胰岛素抵抗与慢性肝病. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2010; 2: 56-58
- Tamura M, Kihara Y, Otsuki M. Carotid intima-media thickness in patients with liver cirrhosis associated with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 78: 176-181 [PMID: 17467107 DOI: 10.1016/j.diabres.2007.03.013]
- 谭华炳, 孙希杰, 李金科, 李刚, 吴凡, 胡波, 李芳. 肝康号联合参芪降糖颗粒治疗肝硬化并肝源性糖尿病. *中华全科医学* 2011; 9: 1513-1515
- 郑海燕, 曹建彪. 肝源性糖尿病的临床诊疗现状及展望. *中国肝脏病杂志(电子版)* 2013; 5: 69-72
- 郭锡明, 陈建荣. 肝硬化合并糖尿病临床分析. *实用临床医学* 2006; 7: 49-50
- Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J. Insulin analogues: an example of applied medical science.

- 14 *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 5-19 [PMID: 19120431 DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.01015.x]  
魏爱生, 王甫能, 陈苹, 鄧敏, 陈发胜, 郎江明. 甘精胰岛素联合格列美脲及阿卡波糖治疗2型糖尿病患者24小时动态血糖变化. 中华内分泌代谢杂志 2006; 22:

- 325-326  
15 吕朝晖, 潘长玉, 陈家伦, 傅祖植, 高妍, 陆菊明, 宁光, 程桦, 高燕明. 甘精胰岛素与格列美脲联合应用治疗2型糖尿病的有效性和安全性. 中华内分泌代谢杂志 2009; 25: 617-621

**同行评价**  
该论文切合临床研究了甘精胰岛素在HD中的应用, 具有一定的临床使用价值, 但新颖性一般.

编辑 郭鹏 电编 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》栏目设置

**本刊讯** 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确.