

胰岛素泵强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛 β 细胞功能的影响

湛文世¹, 王 龙², 凌小元¹, 马米果¹, 张泰胜¹

(琼海市人民医院 1. 内分泌科, 2. 急诊科, 海南省琼海市 571400)

[关键词] 2 型糖尿病; 初诊患者; 胰岛素泵; 血糖; 血脂; 胰岛 β 细胞功能

[摘要] 目的 探讨胰岛素泵强化治疗对初诊 2 型糖尿病(T2DM)患者糖脂代谢及胰岛 β 细胞功能的影响, 旨在为临床治疗提供参考。方法 选取 100 例 T2DM 患者, 随机分为对照组和实验组, 每组各 50 例。对照组采用三餐前+睡前多次皮下注射胰岛素强化治疗, 实验组采用胰岛素泵强化治疗。比较两组患者治疗前后血糖、血脂水平及胰岛 β 细胞功能。结果 两组患者治疗前血糖、血脂水平及胰岛 β 细胞功能差异无显著性。治疗后, 两组患者空腹血糖(FPG)、糖化白蛋白(GA)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均显著降低, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、曲线下面积(AUC)、胰岛细胞功能指数(HOMA- β)均明显上升($P<0.05$); 实验组患者 FPG、GA、2hPG、TG、TC、LDL-C、HOMA-IR 明显低于对照组, HDL-C、AUC、HOMA- β 明显高于对照组($P<0.05$)。两组患者治疗期间不良反应发生率差异无显著性。结论 胰岛素泵强化治疗可快速纠正初诊 T2DM 患者的血糖、血脂异常, 改善其胰岛 β 细胞功能, 值得临床推广。

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

Effects of intensive insulin pump therapy on glucose and lipid metabolism and islet β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus

ZHAN Wenshi¹, WANG Long², LING Xiaoyuan¹, MA Migu¹, ZHANG Taisheng¹

(1. Department of Endocrine, 2. Department of Emergency, Qionghai People's Hospital, Qionghai, Hainan 571400, China)

[KEY WORDS] type 2 diabetes mellitus; newly diagnosed patients; insulin pump; blood glucose; blood lipid; islet β cell function

[ABSTRACT] **Aim** To explore the effect of intensive treatment with insulin pump on glycolipid and islet β cell function in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus, so as to provide reference for clinical application. **Methods** 100 cases newly diagnosed diabetic patients in our hospital were randomly divided into control group and experimental group with 50 cases in each group. The control group was treated with subcutaneous injection of insulin before meals and sleep, the experimental group received intensive treatment with insulin pump, and the treatment course was 2 weeks. The blood glucose, blood lipid and β cell function of the two groups were compared before and after treatment for 2 weeks. **Results** There was no significant difference in blood glucose, blood lipid and islet β -cell function between the two groups before treatment. After treatment, fasting plasma glucose (FPG), glycated albumin (GA), postprandial blood glucose at 2 h (2hPG), triglycerides (TG), cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), insulin resistance index (HOMA-IR) were significantly decreased, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), area under curve (AUC), islet β cell function index (HOMA- β) were significantly increased ($P<0.05$); FPG, GA, 2hPG, TG, TC, LDL-C and HOMA-IR of experimental patients were significantly lower than those of control group, while HDL-C, AUC and HOMA- β were significantly higher than those of control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups. **Conclusion** Intensive insulin pump therapy can quickly correct the abnormal blood glucose and blood lipid of newly diagnosed type 2 diabetes, and improve the function of insulin beta cells. It is worthy of promotion in clinical practice.

[收稿日期] 2020-11-13

[修回日期] 2020-12-31

[基金项目] 海南省医药卫生科研项目(1904320244A2001)

[作者简介] 湛文世, 副主任医师, 研究方向为内分泌疾病的诊断与治疗, E-mail 为 892751636@qq.com。

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)占糖尿病患者总数的85%,随着人们生活方式的改变其患病率呈逐年上升趋势,如不能有效控制血糖,将刺激心血管、肾脏、眼底等并发症的产生,甚至导致死亡^[1]。目前认为,T2DM发生的主要机制是胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷。同时持续的高血糖、高血脂所致的糖毒性和脂毒性可加重胰岛素抵抗和降低胰岛 β 细胞功能^[2]。故而,纠正血糖、血脂异常,保护胰岛 β 细胞功能在治疗T2DM过程中十分重要^[3]。近年研究发现,T2DM的早期胰岛素强化治疗可快速纠正患者代谢异常,可辅助改善胰岛素的分泌,提高胰岛 β 细胞功能,对胰岛素抵抗有一定作用,可有效缓解病情^[4]。本研究分别采用胰岛素泵强化治疗和多次皮下注射胰岛素强化治疗,观察两种治疗方案对患者糖、脂水平以及胰岛 β 细胞功能的影响。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取本院2019年4月—2020年5月收治的100例初诊T2DM患者,男61例,女39例,年龄20~70岁,平均 (40.85 ± 4.27) 岁,病程2~11年,平均 (5.70 ± 1.71) 年;糖化白蛋白(glycated albumin, GA)19%~27%,平均 $22.29\% \pm 2.54\%$ 。根据随机数字表达法将100例初诊2型糖尿病患者均分为对照组和实验组,对照组采用三餐前+睡前多次皮下注射胰岛素治疗,实验组采用胰岛素泵治疗。两组患者的基础资料差异无显著性($P>0.05$;表1)。

表1 两组基础资料比较($n=50$)

分组	男/[例(%)]	年龄/岁	病程/年	GA/%
实验组	30(60.00)	40.71 ± 4.16	5.71 ± 1.73	22.37 ± 3.14
对照组	31(62.00)	41.17 ± 4.27	5.69 ± 1.71	22.18 ± 2.47

入选标准:①初诊T2DM;②年龄20~70岁;③符合1999年WHO制定的T2DM诊断标准^[4];④糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c) $\geq 9\%$ 或者空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) ≥ 11.1 mmol/L;⑤本研究方案患者及家属均知情同意,且经医学伦理会批准后执行。

排除标准:①伴有酮症酸中毒、高渗性昏迷等糖尿病(diabetes mellitus, DM)急性并发症者;②严重心、肝肾功能异常以及感染者;③伴有甲亢、皮

质醇增多症等影响血糖水平的疾病者;④有糖皮质激素治疗或激素替代治疗史者;⑤孕妇或哺乳期妇女。

1.2 治疗方案

所有患者入院后进行血脂、血糖、血压等方面相关检查。对照组给予三餐前+睡前胰岛素多次皮下注射胰岛素强化治疗。具体方案:三餐前15 min皮下注射门冬胰岛素(丹麦诺和诺德公司,国药准字J20150073),睡前皮下注射甘精胰岛素(赛诺菲(北京)制药有限公司,国药准字J20140052),每日起始剂量为 $(0.4 \sim 0.6)$ U/kg,根据血糖监测结果调整剂量。实验组给予胰岛素强化治疗。具体方案:采用MMT-712EWS胰岛素泵(美国)输入门冬胰岛素,每天0.5 U/kg,首次泵入一半剂量,剩余的一半平均分配于三餐前泵入,泵入量可根据血糖监测结果随时调整。治疗期间,两组患者保持常规糖尿病饮食和运动,疗程为2周。

1.3 糖、脂代谢指标的测定

于治疗前、治疗2周末由经过统一培训的专科护士对所有受试者晨起空腹血糖(FPG)、早餐后2 h血糖(2 hPG)进行检测,具体方法:取患者指尖末梢第2滴血,采用德国产Accutrend Alpha血糖仪及试纸测定。于治疗前后抽取患者(空腹8 h)3 mL肘静脉血,离心取上清液。所得血清于 -80°C 条件下储存在低温冰箱。采用日立7170型全自动生化仪检测患者血脂水平以及GA水平,血脂包括胆固醇(cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。于患者入院后第3天、治疗结束后第5天进行100 g标准餐馒头试验,分别检测0、30、60、120、180 min的血糖及胰岛素水平等。

1.4 胰岛 β 细胞功能的测定

检测两组患者治疗前、治疗2周后胰岛 β 细胞功能,计算^[5]:①胰岛素曲线下面积(area under curve, AUC), $AUC = (S_0 + S_{180})/2 + S_{30} + S_{60} + S_{120}$; (S_0 、 S_{30} 、 S_{60} 、 S_{120} 、 S_{180} 分别代表0、0.5、1、2、3 h所测胰岛素值)。②胰岛素抵抗指数, $HOMA-IR = [FPG \times \text{空腹胰岛素(FIns)}]/22.5$ 。③胰岛 β 细胞功能指数, $HOMA-\beta = [20 \times FIns / (FPG - 3.5)]$ 。

1.5 不良反应的观察

统计治疗期间两组患者发生低血糖等不良反应人数。

1.6 统计学分析

实验数据采用 SPSS 19.0 软件进行分析,符合正态分布下,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间和组内分别采用独立样本 t 检验和配对样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血糖比较

治疗前两组患者的血糖指标比较差异无显著性($P > 0.05$)。两组患者治疗后 FPG、2 hPG、GA 水平较治疗前均降低($P < 0.05$);两组间的血糖指标比较差异具有显著性($P < 0.05$;表 2)。

2.2 两组治疗前后血脂比较

两组患者治疗前血脂水平比较差异无显著性。

两组患者治疗后 TC、TG、LDLC 水平较治疗前均显著降低,HDLC 水平明显上升($P < 0.05$);实验组患者治疗后 TC、TG、LDLC 水平明显低于对照组,HDLC 水平明显高于对照组($P < 0.05$;表 3)。

2.3 两组治疗前后胰岛 β 细胞功能比较

两组患者治疗前胰岛 β 细胞功能各项指标比较差异无显著性。两组患者治疗后 AUC、HOMA- β 较治疗前均显著升高,HOMA-IR 显著降低($P < 0.05$)。实验组治疗后 AUC、HOMA- β 水平明显高于对照组,HOMA-IR 水平明显低于对照组($P < 0.05$;表 4)。

2.4 不良反应发生情况比较

两组患者治疗期间均未出现严重不良反应,其中对照组发生低血糖 3 例(6.00%),实验组发生低血糖 1 例(2.00%)。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 FPG、2hPG、GA 水平比较

分组		<i>n</i>	FPG/(mmol/L)	2hPG/(mmol/L)	GA/%
对照组	治疗前	50	12. 73±1. 32	16. 69±1. 62	22. 18±2. 47
	治疗后	50	7. 69±0. 69 ^a	9. 22±1. 17 ^a	19. 94±1. 63 ^a
实验组	治疗前	50	12. 71±1. 33	16. 68±1. 57	22. 37±3. 14
	治疗后	50	5. 88±0. 41 ^{ab}	7. 00±1. 08 ^{ab}	18. 15±1. 21 ^{ab}

注:a 为 $P < 0.05$,与本组治疗前比较;b 为 $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

表 3 两组患者治疗前后 TC、TG、LDLC、HDLC 水平比较

分组		<i>n</i>	TC /(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDLC/(mmol/L)	HDLC/(mmol/L)
对照组	治疗前	50	6.63±1.69	3.88±0.89	3.79±0.84	1.13±0.32
	治疗后	50	4.52±0.53 ^a	2.02±0.75 ^a	2.01±0.46 ^a	1.57±0.39 ^a
实验组	治疗前	50	6.71±1.72	3.95±0.85	3.88±0.73	1.14±0.35
	治疗后	50	3.31±0.68 ^{ab}	1.33±0.29 ^{ab}	1.48±0.35 ^{ab}	2.05±0.46 ^{ab}

注:a 为 $P < 0.05$,与本组治疗前比较;b 为 $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

表 4 两组患者治疗前后胰岛 β 细胞功能比较

分组		<i>n</i>	AUC	HOMA-IR	HOMA-β
对照组	治疗前	50	34.84±4.21	6.32±1.13	20.61±2.54
	治疗后	50	56.58±12.01 ^a	4.35±0.9 ^a	64.29±13.29 ^a
实验组	治疗前	50	35.21±3.97	6.29±1.09	21.534±2.53
	治疗后	50	89.03±15.21 ^{ab}	2.82±0.21 ^{ab}	85.46±18.26 ^{ab}

注:a 为 $P < 0.05$,与本组治疗前比较;b 为 $P < 0.05$,与对照组治疗后比较。

3 讨论

胰岛素具有保护胰岛功能、降糖、降脂等优点,是糖尿病患者终身替代治疗的药物^[5-6]。近年研究发现^[7-8],T2DM 早期患者第一时间胰岛素分泌不

足,导致胰岛 β 细胞功能下降,促使脂肪分解作用增强,进而导致血糖和血脂水平升高^[9]。长期高血糖和血脂导致胰岛 β 细胞功能缺陷加重。由此可知,只有严格控制血糖、血脂,才能阻止高血糖、高血脂对胰岛 β 细胞功能的毒性作用,减缓病情进一

步加重^[10-11]。

胰岛素强化治疗方案分胰岛素泵强化治疗和多次皮下注射胰岛素的强化治疗。胰岛素强化治疗的目的是控制血糖、血脂在正常范围或者接近正常范围内,避免低血糖的发生,避免血糖波动,防止糖尿病患者并发症的发生与疾病进一步恶化^[12-13]。胰岛素泵强化治疗更安全,可短时间内解除患者糖脂毒性^[14]。研究发现胰岛素强化治疗 T2DM 患者可更好地模拟人胰岛素的正常生理分泌,能起到更好的疗效^[15-16]。本研究结果显示,两组患者治疗前血糖以及血脂水平比较差异无显著性。治疗后,两组患者的 FPG、2hPG、GA、TC、TG、LDLC 均显著降低, HDLC 明显上升;两组间血糖以及血脂水平比较差异具有显著性。表明强化治疗 T2DM 患者其降低血糖、血脂水平的效果优于常规治疗,其可能原因是强化治疗使 T2DM 患者的胰岛素泵提供像正常生理性胰岛素分泌,逆转早期 β 细胞受损^[17-18]。AUC 能有效地反映进入机体的药量, HOMA-IR 和 HOMA- β 分别是评价人体对胰岛素抵抗水平的指数和胰岛 β 细胞功能的指数^[19-20]。本研究结果发现,两组患者治疗后 AUC、HOMA- β 均显著升高, HOMA-IR 显著降低,且实验组 AUC、HOMA- β 升高幅度, HOMA-IR 降低幅度更大,说明胰岛素泵强化治疗初诊 T2DM 患者更能保护胰岛 β 细胞功能,可能原因是胰岛素泵强化治疗类似于胰岛素生理性分泌,能有效恢复 T2DM 早期胰岛 β 细胞功能^[21-22]。此外,两组患者低血糖发生率极低,提示胰岛素泵强化治疗 T2DM 患者安全性较高。

综上所述,胰岛素泵强化治疗可快速纠正初诊 T2DM 患者血糖、血脂异常,改善胰岛 β 细胞功能,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 张天瀛, 吕肖锋, 张星光, 等. 胰岛素泵强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者下肢血管病变发生发展的作用[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(5): 15-19.
- [2] 张喜婷, 刘莉娟, 曾维伟, 等. 短期胰岛素泵强化治疗联合自我血糖监测对新诊断 2 型糖尿病患者血糖控制的评价[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(12): 998-1003.
- [3] 周立新, 杨晶, 孙荃, 等. 722 型和 712 型胰岛素泵用于初诊 2 型糖尿病患者的降糖效果和焦虑、抑郁情绪的比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(4): 248-250.
- [4] LAIGHT D W, CARRIER M J, ANGGÅRD E E. Endothelial cell dysfunction and the pathogenesis of diabetic macroangiopathy[J]. Diabetes Metab Res Rev, 1999, 15(4): 274-282.
- [5] RIGALLEAU V, COUGNARD-GREGOIRE A, NOV S, et al. Association of advanced glycation end products and chronic kidney dis-

ease with macroangiopathy in type 2 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(2): 270-274.

- [6] 艾年富. 早期胰岛素泵强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者胰岛功能及病程改善的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(3): 130-131.
- [7] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(4): 251-258.
- [8] 区洪炎, 罗导航, 刘娟, 等. 不同胰岛素强化治疗时间和模式对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(5): 326-330.
- [9] 李传静, 乐静, 刘爱林, 等. 不同方案胰岛素泵早期强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者血清 Visfatin 及 GLP-1 的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(1): 48-51.
- [10] 赵田, 吕肖锋, 武晋晓, 等. 早期胰岛素泵强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化进展的影响[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(5): 5-9.
- [11] 靳瑾, 罗荔, 李晓岚, 等. 短期胰岛素泵强化治疗对 2 型糖尿病患者脂糖代谢及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(32): 6313-6315, 6219.
- [12] 翟清, 姚新明, 陈月平, 等. 西格列汀联合胰岛素泵强化治疗初发 2 型糖尿病的疗效探讨[J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(4): 327-329.
- [13] 李永霞, 韩瑛, 杜玲, 等. 胰岛素泵强化治疗对 2 型糖尿病合并脑梗死患者内皮依赖性血管舒张功能的影响[J]. 医学综述, 2015, 21(2): 342-344.
- [14] 英杨洋, 赵晓彤, 陈明卫, 等. 应用不同序贯治疗方案对新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素泵强化治疗后胰岛 α 细胞、 β 细胞功能的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(2): 96-100.
- [15] 徐有伟. 胰岛素泵强化治疗不同病程初诊 2 型糖尿病的临床观察及随访研究[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(18): 68-74.
- [16] 武晋晓, 和瑞婷, 曹怡, 等. 初诊 2 型糖尿病患者胰岛素泵强化治疗后长期胰岛功能观察[J]. 解放军医药杂志, 2016, 28(5): 1-4.
- [17] SZCZYRBA S, KOZERA G M, NEUBAUER-GERYK J, et al. Diabetic symmetric polyneuropathy is associated with increased aortal stiffening but not cerebral angiopathy in type 1 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(1): 73-76.
- [18] ITO H, OMOTO T, ABE M, et al. Relationships between the duration of illness and the current status of diabetes in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(1): 24-30.
- [19] 杨艳丽. 胰岛素强化治疗初诊 2 型糖尿病的临床分析[J]. 中国药物与临床, 2015, 15(10): 1455-1456.
- [20] MEYER ZUM GOTTESBERGE A M, MASSING T, SASSE A, et al. Zucker diabetic fatty rats, a model for type 2 diabetes, develop an inner ear dysfunction that can be attenuated by losartan treatment[J]. Cell Tissue Res, 2015, 362(2): 307-315.
- [21] 梁德志, 关培珍, 萧梓楷. 短期胰岛素泵强化治疗对新诊断 2 型糖尿病胰岛 B 细胞功能与胰岛素抵抗的影响分析[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(13): 1474-1476.
- [22] FUJII T, FUKUYAMA N, IKEYA Y, et al. Development of fingertip synchrotron radiation microangiography toward clinical prediction of diabetic microangiopathy[J]. Tokai J Exp Clin Med, 2015, 40(1): 1-7.

(此文编辑 李玲玲)