

论著·临床研究

胰岛素泵对初诊肥胖型 2 型糖尿病患者抗氧化应激能力、胰岛素抵抗及糖脂代谢的影响

徐建宾, 申晶[△], 菅小红, 陈一梅, 刘洋

(中国人民解放军第三〇九医院内分泌科, 北京 100091)

摘要:目的 探究胰岛素泵对初诊肥胖型 2 型糖尿病(T2DM)患者抗氧化应激能力、胰岛素抵抗及糖脂代谢的影响。方法 回顾性分析该院经胰岛素泵治疗(观察组)及经多次胰岛素皮下注射治疗(对照组)的初诊肥胖型 T2DM 患者各 52 例临床资料。比较两组治疗前及治疗 6 个月后超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12(CTRP12)、成纤维细胞生长因子 21(FGF21)、摄食抑制因子 1(Nesfatin-1)的差异。结果 治疗 6 个月后, 两组部分 SOD、部分糖脂代谢指标(CTRP12)较治疗前升高($P < 0.05$), 部分氧化应激指标(MDA)、HOMA-IR、FPG、2 hPG、TC、TG、FGF21 和细胞因子 Nesfatin-1 则较治疗前降低($P < 0.05$), 且观察组变化幅度大于对照组($P < 0.05$)。结论 胰岛素泵能及时调节初诊肥胖型 T2DM 患者糖脂代谢, 使机体血脂水平趋于稳定, 减轻氧化应激反应, 并解除胰岛素抵抗作用, 促进胰岛 β 细胞功能逆转, 于延缓患者病情进展有积极意义。

关键词:胰岛素泵; 2 型糖尿病; 肥胖; 胰岛素抵抗; 糖脂代谢; 胰岛 β 细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.09.020

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2019)09-1103-04

文献标识码:A

Effects of insulin pump on anti-oxidative stress ability, insulin resistance and glycolipid metabolism in patients with newly diagnosed obesity and type 2 diabetes mellitus

XU Jianbin, SHEN Jing[△], JIAN Xiaohong, CHEN Yimei, LIU Yang
(Department of Endocrinology, 309 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Beijing 100091, China)

Abstract: Objective To explore the effects of insulin pump on anti-oxidative stress ability, insulin resistance and glycolipid metabolism in patients with newly diagnosed obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The clinical data of 104 patients with newly diagnosed obese T2DM who were treated with insulin pump (observation group, $n=52$) and multiple subcutaneous insulin injections (control group, $n=52$) were retrospectively analyzed. The superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), fasting plasma glucose (FPG), postprandial 2 h blood glucose (2 hPG), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), C1q/tumor necrosis factor-related protein 12 (CTRP12), fibroblast growth factor 21 (FGF21), Nesfatin-1 were compared between the two groups before treatment and after 6 months of treatment. **Results** After 6 months of treatment, some oxidative stress index (SOD) and some glycolipid metabolism index (CTRP12) in the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and some oxidative stress index (MDA), HOMA-IR, FPG, 2 hPG, TC, TG, FGF21 and Nesfatin-1 were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the changes in observation group were greater than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Insulin pump can timely regulate the glycolipid metabolism in patients with newly diagnosed obese T2DM, make blood lipids levels stable, reduce the oxidative stress response, relieve insulin resistance, and promote the reversal of islet β cell function, and it is of positive significance in delaying the progression of disease.

Key words: insulin pump; type 2 diabetes mellitus; obesity; insulin resistance; glycolipid metabolism; islet β cell

作者简介:徐建宾,男,主治医师,主要从事胰岛素泵在儿童糖尿病治疗方面的研究。 [△]通信作者, E-mail: shenjingshehua@126.com。

本文引用格式:徐建宾,申晶,菅小红,等. 胰岛素泵对初诊肥胖型 2 型糖尿病患者抗氧化应激能力、胰岛素抵抗及糖脂代谢的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(9): 1103-1106.

2 型糖尿病 (T2DM) 为我国常见慢性疾病, 胰岛素分泌障碍及胰岛素抵抗为其主要病理基础, 而合并肥胖的 T2DM 患者胰岛素抵抗等病理现象更为严重, 这也使肥胖型 T2DM 治疗难度加大^[1]。近年来, 临床研究发现, T2DM 发病初期, 大部分胰岛 β 细胞功能良好, 而初诊 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能残存率可达 50%, 故改善初诊 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能对患者预后非常重要^[2]。也有学者指出, 伴高血糖的 T2DM 患者在发病初期, 损伤的胰岛 β 细胞功能是可逆的, 通过早期补充外源性胰岛素缓解机体高血糖状态, 能修复受损的胰岛 β 细胞功能^[3]。而外源性胰岛素的给药方式分为多次胰岛素皮下给药及胰岛素泵持续给药两种, 胰岛素泵可模拟生理性胰岛素分泌模式, 持续向患者自动输注胰岛素, 而达到良好控制血糖的作用; 多次胰岛素皮下给药为临床常见的给药方式, 也能通过每日定时给药而控制高血糖状态^[4]。虽然, 胰岛素泵的治疗效果已普遍受到临床认可, 但其具体生理病理学影响仍需进一步探讨。基于此, 本研究回顾性分析本院经胰岛素泵治疗及经多次胰岛素皮下注射治疗的初诊肥胖型 T2DM 患者各 52 例临床资料, 以探讨胰岛素泵对其抗氧化应激能力、胰岛素抵抗及糖脂代谢的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 5 月至 2017 年 12 月本院经胰岛素泵治疗 (观察组) 及经多次胰岛素皮下注射治疗 (对照组) 的初诊肥胖型 T2DM 患者各 52 例临床资料。纳入标准: 符合世界卫生组织制定的 T2DM 诊断标准^[5]者; 初次确诊为 T2DM 者; 体质量指数 (BMI) ≥ 28 kg/m² 者; 年龄为 18~65 岁者; 签署知情同意书者; 临床资料完整者。排除标准: 接受胰岛素等相关药物治疗者; 合并糖尿病并发症者; 伴感染、肿瘤或血液系统疾病者; 合并心、肝等重要器官功能障碍者; 伴风湿性疾病等其他内分泌代谢疾病者; 妊娠期妇女; 酗酒、服用避孕药等影响糖脂代谢者。观察组男 28 例, 女 24 例; 年龄 37~54 岁, 平均 (45.51 \pm 8.16) 岁; BMI 28~32 kg/m², 平均 (30.14 \pm 1.12) kg/m²; 伴吸烟史 31 例; 伴糖尿病家族史 28 例。对照组男 30 例, 女 22 例; 年龄 36~53 岁, 平均 (44.92 \pm 8.37) 岁; BMI 28~31 kg/m², 平均 (29.98 \pm 1.05) kg/m²; 伴吸烟史 30 例; 伴糖尿病家族史 26 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法 观察组给予胰岛素泵治疗: 使用胰岛素泵 (美国美敦力公司生产, 712 型), 注射门冬胰岛素 (生产企业: 诺和诺德制药有限公司, 规格: 100 U/mL, 批准文号: J20100036), 日起始剂量为 0.4~0.6 U/kg, 设置小时为基础单位, 持续皮下输注, 占全

天总量的 50%; 剩下的 50% 等量分配至三餐前输注。对照组则予以多次胰岛素皮下注射治疗: 于三餐前 30 min 皮下注射门冬胰岛素 (生产企业: 诺和诺德制药有限公司, 规格: 100 U/mL, 批准文号: J20100036), 日起始剂量为 0.4~0.6 U/kg, 分三餐前等量注射; 并根据患者血糖监测情况随时调整剂量。两组在治疗期间均予以糖尿病饮食及适当运动干预; 且在胰岛素治疗 2 周后停用, 改为口服药物治疗, 包括二甲双胍片 (生产企业: 北京双鹤现代医药技术有限责任公司, 规格: 0.25 g, 批准文号: H11020908)、阿卡波糖片 (生产企业: 拜耳医药保健有限公司, 规格: 50 mg, 批准文号: H20130033)、格列齐特缓释片 (生产企业: 施维雅天津制药有限公司, 规格: 30 mg, 批准文号: H20044694), 根据患者血糖情况增减剂量, 指导患者按时门诊随诊 (2 周/次)。

1.3 观察指标 (1) 氧化应激指标: 采用黄嘌呤氧化酶法 (试剂由南京建成生物工程研究所生产) 检测其血清超氧化物歧化酶 (SOD) 水平, 并使用硫代巴比妥酸法 (试剂由南京建成生物工程研究所生产) 检测其血清丙二醛 (MDA) 水平。(2) 胰岛素抵抗情况: 根据公式计算稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), $HOMA-IR = \text{空腹血糖 (FPG)} \times \text{空腹胰岛素 (FINS)} / 22.5$ [FPG 使用自动生化分析仪检测 (奥林巴斯株式会社, AU2700), FINS 采用电化学发光法检测 (试剂由德国罗氏公司生产)]。(3) 血糖及血脂变化情况: 利用自动生化分析仪 (奥林巴斯株式会社, AU2700) 检测其 FPG、餐后 2 h 血糖 (2 hPG)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 水平。(4) 糖脂代谢指标: 采用酶联免疫法 (ELISA 法) 检测其血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 (CTRP12) (试剂由上海恒远生物科技有限公司生产)、成纤维细胞生长因子 21 (FGF21) (试剂由上海源叶生物科技有限公司生产) 水平。(5) 细胞因子: 使用夹心酶联免疫吸附法 (试剂由 IBL-America 公司生产) 检测其血清摄食抑制因子 1 (Nesfatin-1) 水平。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间采用独立样本 t 检验, 时间点比较采用配对 t 检验; 计数资料以例或百分比形式表示, 采用 χ^2 检验, 数据分析用 SPSS19.0 软件处理, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组治疗前后相关指标比较 治疗 6 个月后, 两组 SOD、CTRP12 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$), MDA、HOMA-IR、FPG、2 hPG、TC、TG、FGF21、Nesfatin-1 则较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组变化幅度大于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1、2。

表 1 两组治疗前后氧化应激反应、胰岛素抵抗及血糖变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(U/L)		MDA(nmol/mL)		HOMA-IR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	84.54±14.37	109.71±12.26*	6.18±1.06	4.39±0.81*	3.26±0.51	2.65±0.39*
对照组	52	86.21±15.28	101.33±13.41*	6.07±1.03	4.92±0.83*	3.19±0.52	2.82±0.41*
t		0.574	3.326	0.537	3.294	0.693	2.302
P		0.567	0.001	0.593	0.001	0.490	0.023

续表 1 两组治疗前后氧化应激反应、胰岛素抵抗及血糖变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FPG(mmol/L)		2 hPG(mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	12.43±1.17	6.12±0.72*	19.21±1.32	8.94±0.89*
对照组	52	12.34±1.12	6.54±0.76*	18.79±1.41	9.35±0.97*
t		0.401	2.893	1.568	2.246
P		0.690	0.005	0.120	0.027

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后血脂、糖脂代谢指标及细胞因子变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC(mmol/L)		TG(mmol/L)		CTRP12(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	6.19±1.02	4.92±0.85*	3.56±0.62	1.81±0.36*	389.74±34.29	487.55±28.21*
对照组	52	6.11±1.05	5.29±0.81*	3.49±0.61	1.97±0.38*	392.89±32.12	462.37±25.49*
t		0.394	2.272	0.580	2.204	0.483	4.776
P		0.694	0.025	0.563	0.030	0.630	0.000

续表 2 两组治疗前后血脂、糖脂代谢指标及细胞因子变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	FGF21(pg/mL)		Nesfatin-1(μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	121.84±9.57	105.34±8.11*	3.21±0.53	1.39±0.27*
对照组	52	120.36±9.32	109.72±7.95*	3.18±0.51	1.56±0.31*
t		0.799	2.781	0.294	2.982
P		0.426	0.007	0.769	0.004

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

3 讨 论

临床研究发现,高血糖对胰岛 β 细胞的损害为一种循序渐进的过程,由胰岛 β 细胞分泌偶联胰岛素功能紊乱的完全可逆期,过渡为胰岛 β 细胞胰岛素储备耗竭致胰岛素分泌不足的疲劳期(可逆期),最终进展至胰岛素基因表达缺陷的糖毒性期(不可逆期)^[6]。因此,伴高血糖的 T2DM 患者在发病早期予以积极治疗,可修复或缓解胰岛 β 细胞功能损害,达到改善预后的目的。而肥胖患者常伴不同程度脂代谢紊乱及高胰岛素血症等病理现象,使肥胖型 T2DM 患者糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗状态更为严重^[7]。则对于初诊肥胖型 T2DM 患者应尽早且有效地予以血糖控制措施,以避免胰岛 β 细胞的进一步损害。近年来,大量研究证据表明,磺脲类药物虽能降低血糖,但能刺激胰岛 β 细胞,加速病程进展;而短期强化胰岛素治疗则能促进初诊肥胖型 T2DM 患者血糖趋于正常水平,使胰岛素分泌时相尽早恢复,以改善胰岛 β 细胞

功能^[8]。既往常使用多次胰岛素皮下注射治疗实现胰岛素增强,随着医疗技术的发展,胰岛素泵被临床广泛接受,能更有效地控制血糖波动,使胰岛素抵抗状态尽早解除,但其作用机制尚未阐明^[9]。对此,本研究就胰岛素泵对初诊肥胖型 T2DM 患者抗氧化应激反应、糖脂代谢等生理病理变化的影响展开分析,以探讨胰岛素泵的优点。

CTRP12 及 FGF21 均与机体糖脂代谢密切相关,CTRP12 能通过增加胰岛素信号、抑制糖异生、促进脂肪细胞糖摄取等方式,改善胰岛素敏感性,且有学者认为,CTRP12 是一种抗糖尿病的脂肪因子^[10]。FGF21 则在降低体质量、增加胰岛素灵敏度等方面具有重要意义,不仅能增强脂肪脂解作用,还能改善肝脏胰岛素灵敏度,调控机体糖脂代谢^[11]。但在机体高血糖状态时,FGF21 可反射性升高,且此时升高的 FGF21 对血糖稳态及血脂调节无利,使机体出现 FGF21 抵抗现象^[12]。而本研究中,给予胰岛

素泵治疗的观察组治疗后 CTRP12 升高幅度及 FGF21 降低幅度均大于予以多次胰岛素皮下注射治疗的对照组。说明胰岛素泵对患者糖脂代谢改善效果更佳。分析其原因可能与胰岛素泵能以基础量输注胰岛素,使外周组织的基础糖得以充分利用,且餐前的大剂量输注又能控制餐后高血糖,保证机体 24 h 血糖水平稳定,避免高血糖导致的糖代谢紊乱^[13];随着高血糖状态的改善,胰岛素抵抗情况也能得以缓解,使胰岛素抵抗导致的脂毒性作用减轻,进而改善机体脂代谢有关^[14]。不仅如此,观察组治疗后 FPG、2 hPG、TC、TG 水平均较对照组低。这也证实,胰岛素泵能有效改善患者脂代谢状态,使机体血糖及血脂维持稳态。

本研究也对两组治疗前后胰岛素抵抗情况进行评估,发现观察组治疗后胰岛素抵抗(HOMA-IR)水平明显低于对照组,与国内学者研究结果一致^[15]。该学者认为,胰岛素泵能发挥其模拟生理性胰岛素分泌模式,并在餐前强化使用剂量,使患者在较短时间内即可将血糖恢复至正常水平,而在一定程度上保护残存的胰岛 β 细胞,并促进损伤的胰岛 β 细胞功能逆转,达到改善机体胰岛素分泌功能的目的。另外,高血糖毒性及胰岛素抵抗等病理变化与机体氧化应激反应密切相关,强烈的氧化应激反应又能加速 T2DM 病程,使患者内分泌系统紊乱状态进一步恶化^[16]。而本研究结果表明,观察组治疗后氧化应激指标(SOD、MDA)改善情况也明显优于对照组。这也提示胰岛素泵能通过缓解高血糖及胰岛素抵抗状态等方式,使机体氧化应激反应减轻,而促进患者内分泌系统趋于稳定。

除上述结论外,本研究还发现,观察组治疗后 Nesfatin-1 水平也明显低于对照组。而 Nesfatin-1 为一种机体 T2DM 初期代偿性保护作用分子,能与胰岛素、胰高血糖素等内激素相互作用,并抑制摄食,使患者体质量减轻,具有调节机体糖脂代谢的功效,但其含量与高血糖状态的严重程度成正比^[17]。故上述结果也进一步说明,胰岛素泵能发挥其有效降血糖作用,使机体高血糖毒性作用及时解除,促进受损胰岛 β 细胞功能恢复,以延缓患者病情进程。且胰岛素泵能避免多次胰岛素皮下注射治疗可能出现的遗漏、过量或少量注射等现象,减少人为因素造成的用药失误,于改善疗效具有重要意义。

4 结 论

胰岛素泵能有效改善初诊肥胖型 T2DM 患者糖脂代谢,并缓解胰岛素抵抗情况,使机体血糖、血脂水平及时降低,同时减轻氧化应激反应,于改善患者预后有一定作用。

参考文献

[1] 孙英冬,马凯. Ghrelin 与肥胖,胰岛素抵抗和 2 型糖尿病

的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2017,25(7):666-669.

- [2] 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.
- [3] 王晓敏,孟作龙,赵艳,等. 初诊 2 型糖尿病短期胰岛素泵强化治疗对血清炎症因子及胰岛功能的影响[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(15):1309-1312.
- [4] 赵烁玲,袁丽. 胰岛素泵与每日多次注射胰岛素强化治疗初诊糖尿病患者的疗效观察及护理[J]. 华西医学,2016,31(10):1758-1760.
- [5] PAPIER K, D'ESTE C, BAIN C, et al. Body mass index and type 2 diabetes in Thai adults: defining risk thresholds and population impacts [J]. BMC Public Health, 2017,17(1):707.
- [6] 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.
- [7] 王琳,刘启胜,朱四民,等. 利拉鲁肽对 II 型糖尿病伴肥胖患者胰岛 β 细胞功能和微炎症状态的影响[J]. 西部医学,2017,29(7):966-969.
- [8] 田雪晶,翟铁,郝凤杰,等. 初诊 T2DM 患者短期胰岛素泵强化治疗后后续治疗方案选择[J]. 山东医药,2017,57(28):25-27.
- [9] 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]. 中国糖尿病杂志,2017,9(4):248-250.
- [10] 张敏,吴晨光,陈小罗,等. 肥胖及初诊 2 型糖尿病患者血清 C1 补体肿瘤坏死因子相关蛋白 12 水平变化及相关因素分析[J]. 中国糖尿病杂志,2016,8(12):763-766.
- [11] 崔奥媛,李于. 成纤维细胞生长因子 21 的前世今生:胰岛素增敏机制与临床研究[J]. 中国糖尿病杂志,2017,9(1):18-21.
- [12] 孙梦丽,卢学勉. 成纤维细胞生长因子 21 与糖尿病性大血管病变[J]. 中国动脉硬化杂志,2017,25(1):95-98.
- [13] 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.
- [14] 刘佳,钟成福,张勇. 胰岛素泵短期强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者糖脂代谢及胰岛 β 细胞功能的影响[J]. 广西医科大学学报,2016,33(6):1018-1021.
- [15] 王晓光,张薇,任珍,等. 短期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[J]. 川北医学院学报,2017,32(5):768-770.
- [16] 李云婷,陈丽荣,李诗阳,等. 老年糖尿病酮症酸中毒患者外周血氧化应激及炎症指标的改变[J]. 中国老年学杂志,2017,37(13):3205-3207.
- [17] 陈宽林,卓铁军,王健,等. 沙格列汀对 2 型糖尿病 Nesfatin-1 分泌及代谢调节的临床研究[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(13):68-74.

(收稿日期:2018-10-08 修回日期:2018-11-26)