

胰岛素泵治疗对初诊 2 型糖尿病患者糖脂代谢的影响

李延兵, 廖志红, 许雯, 姚斌, 邓婉萍, 欧香忠, 胡国亮, 翁建平
(中山大学附属第一医院内分泌科, 广东 广州 510080)

摘要: **【目的】**观察胰岛素泵治疗对初诊 2 型糖尿病患者糖脂代谢的改善作用。**【方法】**对空腹血糖 $> 11.1 \text{ mmol/L}$ 的 85 例初诊 2 型糖尿病患者进行为期 2 周的胰岛素泵强化治疗, 分析比较其治疗前后血糖、糖化血红蛋白、血清胆固醇、甘油三酯及游离脂肪酸 (FFA) 水平。分析评价治疗前后胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗改善情况, 前者以静脉葡萄糖耐量试验 (IVGTT) 时胰岛素分泌第一时相、Homa β 和胰岛素原/胰岛素比值反映, 后者用 Homa IR 表示。FFA 用酶法, 血浆胰岛素、胰岛素原浓度用 RIA 法测定。**【结果】**82/85 患者胰岛素泵治疗次日即可见到明显的血糖下降, 空腹、餐后 2 h 血糖分别于治疗后 3.45 d、6.15 d 达到良好控制, 且未见明显低血糖。治疗后血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯均较治疗前明显降低, 高密度脂蛋白胆固醇有明显升高, FFA 则由治疗前 $(0.67 \pm 0.24) \text{ mmol/L}$ 下降至 $(0.60 \pm 0.19) \text{ mmol/L}$, 差异具显著性。胰岛 β 细胞功能在治疗后获得显著改善: 胰岛素分泌第一时相明显增加, 胰岛素曲线下面积 (AUC) 比治疗前有明显提高, 由治疗前的每分钟 $(892 \pm 386) \text{ pmol/L}$ 增加至 $(1318 \pm 518) \text{ pmol/L}$ ($P = 0.000$)。Homa β 值明显提高, 而胰岛素原、胰岛素原/胰岛素比值则明显下降 (由 $30\% \pm 16\%$ 下降至 $17\% \pm 9\%$, $P = 0.000$)。胰岛素抵抗指标 Homa IR 也较治疗前明显降低。**【结论】**对伴明显高血糖的初诊 2 型糖尿病患者, 短期胰岛素泵强化治疗具有快速稳定控制血糖、改善脂质代谢和显著改善胰岛 β 细胞功能、减轻胰岛素抵抗的作用。

关键词: 2 型糖尿病; 胰岛素泵; 血糖; 血脂; 血游离脂肪酸

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2004)04-0359-05

Effects of Short-term Insulin Pump Intensive Treatment on Metabolism of Glucose and Lipid in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients

LI Yan-bing, LIAO Zhi-hong, XU Wen, YAO Bin, DENG Wan-ping, OU Xiang-zhong,
HU Guo-liang, WENG Jian-ping

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: **【Objective】**To evaluate the effect of short-term insulin pump intensive treatment on metabolism of glucose and lipid in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia. **【Methods】**Eighty-five newly diagnosed type 2 diabetic patients with FBG $> 11.1 \text{ mmol/L}$ were treated by 2 weeks insulin pump therapy. Plasma glucose, GHbA_{1c}, insulin, proinsulin, lipid profiles and free fatty acids (FFA) were measured and an intravenous glucose tolerance test (IVGTT) was performed before and after insulin pump treatment. The results of FBG, 2hBG, GHbA_{1c}, lipid profiles, FFA, first-phase insulin secretion, proinsulin, proinsulin/insulin ratio, Homa- β and Homa-IR were compared. **【Results】**Excellent control of FBG and 2hBG was achieved stably in 82/85 patients in 3.45 days and 6.15 days after insulin pump therapy. The lipid profiles were obviously improved. The FFA levels were reduced remarkably from $(0.67 \pm 0.24) \text{ mmol/L}$ to $(0.60 \pm 0.19) \text{ mmol/L}$. After 2 weeks insulin pump intensive treatment, beta-cell function was dramatically improved: the first-phase insulin secretion of most patients restored in different degrees. The mean area under the

收稿日期 2003-12-24

基金项目 广东省自然科学基金(21881) 广东省卫生厅科研基金(A2002158)

作者简介 李延兵(1957-),女,河南许昌人,副主任医师,硕士生导师;翁建平,教授,通讯作者。

curve(AUC) of insulin was enhanced remarkably, (892 ± 386) pmol/L before CSII to ($1\ 318 \pm 518$) pmol/L after CSII ($P = 0.000$). Homa- β were significantly increased, plasma proinsulin, proinsulin/insulin ratio and Homa-IR were decreased obviously. 【Conclusion】Excellent glycemic control and improvement of lipid profiles and lowering of FFA along with increased beta-cell function and decreased insulin resistance can be induced by short-term insulin pump intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients with severe hyperglycemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus ; insulin pump ; blood glucose ; blood lipid ; free fatty acid

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2004, 25(4): 359 - 363]

持续存在的胰岛素抵抗和 β 细胞功能的不断衰退是糖耐量异常发展为糖尿病及糖尿病病情进展的重要因素,而慢性高血糖及血脂异常特别是血清游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 增加所致糖毒性和脂毒性是造成 β 细胞功能进行性下降、胰岛素抵抗加重的主要因素^[1, 2]。现有 2 型糖尿病治疗模式中,对新诊断者常先予饮食和运动治疗,以后使用口服降糖药,最后才考虑给予胰岛素治疗,对于空腹血糖较高者常难以获得满意的血糖控制。胰岛素泵治疗,又称持续性皮下胰岛素输注 (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII) 模拟生理性胰岛素分泌模式,可使血糖获得快速理想控制,从而逆转高血糖的毒性作用^[3, 4]。胰岛素治疗还有抑制脂肪分解的作用而有利于减轻脂毒性。但目前国内外有关胰岛素泵对 2 型糖尿病的作用研究报道不多。在本研究中,我们选择较重的初诊 2 型糖尿病 (空腹血糖 > 11.1 mmol/L, 提示胰岛 β 细胞分泌功能严重受损) 为研究对象,观察短期胰岛素泵强化治疗的对血糖、血脂、血 FFA 的作用及对胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的影响,同时追踪观察这些病人,以进一步探讨其对糖尿病病情的缓解作用及发生机理。

1 对象和方法

1.1 对象

在 2001 年 11 月至 2003 年 8 月,根据 1999 年 WHO 糖尿病诊断和分型标准,我科住院的初次诊断为 2 型糖尿病患者,空腹血糖 > 11.1 mmol/L,无严重的急慢性并发症,从未接受口服降糖药或胰岛素治疗,未使用调脂药物。入共 85 例,其中男 53 例,女 32 例,年龄 (49 ± 12) 岁,病程 < 1 个月 ~ 24 个月。

1.2 研究方法

全部患者均予住院治疗,用微量血糖仪每天监测空腹及 3 餐后 2 h 血糖 (fasting blood glucose, FBG 及 2hBG)。饮食控制 1 ~ 3 d 后,清晨空腹抽血检测血糖 (fasting plasma glucose, FPG) 糖化血红蛋白 A_{1c} (glycosylated hemoglobin A_{1c}, GHbA_{1c}) 血清胆固醇、甘油三酯、FFA、胰岛素原,以 500 g/L 葡萄糖 50 mL 行静脉葡萄糖耐量试验 (intravenous glucose tolerance tests, IVGTT),检测 0、1、2、4、6、10 min 胰岛素。随即对患者进行胰岛素泵治疗,以 FBG < 7.0 mmol/L, 2 hBG < 10 mmol/L 为血糖控制目标,调整胰岛素基础输注量及追加量,记录达到血糖控制的时间、胰岛素用量。治疗期间坚持饮食和运动治疗,不加用口服降糖药、调脂药。治疗 2 周后停用胰岛素泵,单纯给予饮食及运动治疗,拆泵次晨空腹重复前述检查。血 FFA 测定用酶法,药盒由日本 Wako 公司提供。血浆胰岛素和 C 肽用 RIA 法测定,药盒由美国 Diagnostic Products Corporation 提供,胰岛素原则用美国 LINCO Research 公司的 RIA 药盒检测。由 IVGTT 观察胰岛素分泌第一时相,计算葡萄糖刺激的胰岛素曲线下面积。计算胰岛素原与胰岛素比值。用稳态模型 (Homa) 计算 β 细胞功能 [$Homa \beta = 20 \times$ 空腹胰岛素 / (FPG-3.5)] 和胰岛素抵抗 ($Homa IR = FPG \times$ 空腹胰岛素 / 22.5)。分析比较胰岛素泵治疗前后患者的 FBG、2hBG、GHbA_{1c}、血清总胆固醇 (total cholesterol, Tch) 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDLC) 低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDLC) FFA、胰岛素分泌第一时相、Homa β 、胰岛素原/胰岛素比值和 Homa IR 等。

单纯胰岛素泵治疗血糖不能达到控制目标、需合用口服降糖药者视为原发治疗失败,不计入统计分析。本组有 3 例失败者,男 2 例,女 1 例,年龄分别为 39 岁、53 岁及 69 岁,入选时 FBG 分别为 15.3

mmol/L、14.8 mmol/L、12.2 mmol/L,在2周的胰岛素泵治疗期间因餐后血糖未能达标而需合用口服降糖药。最后进入统计分析的患者为82例。

1.3 统计分析

计量资料用均数 \pm 标准差表示。胰岛素泵治疗前后比较采用配对 t 检验,由于Homa β 和HomaIR并非呈正态分布,统计分析前先将其转为对数处理。以 $P < 0.05$ 为有统计学差异。所有的统计学计算在SPSS10.0软件包中完成。

2 结果

2.1 胰岛素泵治疗的降血糖作用

2.1.1 血糖 胰岛素泵治疗前全组患者的平均FBG为(14.3 \pm 4.5)mmol/L,早、午、晚3餐后2h血糖分别为(18.3 \pm 6.0)mmol/L、(15.8 \pm 5.5)mmol/L、(15.9 \pm 5.3)mmol/L。在胰岛素泵治疗后次日即见明显血糖下降,FBG、2hBG分别于(3.4 \pm 2.3)d、(6.2 \pm 3.4)d达到控制目标。2周时FBG稳定在(6.5 \pm 1.8)mmol/L,3餐后2hBG保持在(8.5 \pm 2.2)mmol/L、(9.0 \pm 2.2)mmol/L、(9.4 \pm 2.4)mmol/L,与治疗前比较明显改善, P 均 < 0.001 。拆泵后次日血糖仍保持稳定,详见图1。

2.1.2 GHbA_{1c} 2周的胰岛素泵治疗使GHbA_{1c}也出现了显著降低,由治疗前的9.89% \pm 2.10%下降至8.64% \pm 1.81%($P=0.002$)。

2.1.3 胰岛素用量及低血糖 胰岛素泵治疗初

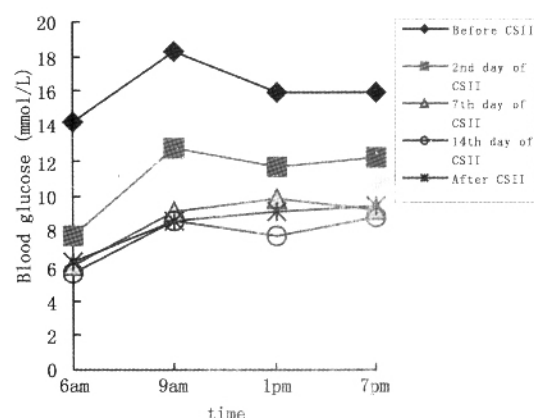


图1 胰岛素泵治疗前后血糖变化

Fig. 1 Blood glucose levels before and after CSII treatment

6am: fasting blood glucose; 9am: 2h after breakfast; 1pm: 2h after lunch; 7pm: 2h after dinner

始剂量为基础率0.5 U/h,3餐前追加总量12~18 U,2周时基础率(0.67 \pm 0.20)U/h,3餐前追加总量(30 \pm 10)U/d,胰岛素最大日均用量为(0.70 \pm 0.24)U/kg。整个治疗期间未出现明显低血糖。体重指数在治疗前后无明显改变,分别为(24.85 \pm 3.80)kg/m²和(24.55 \pm 4.66)kg/m²。

2.2 胰岛素泵治疗对血脂和FFA的影响

2周的胰岛素泵治疗使血脂谱明显改善,Tch、LDLC、TG出现明显下降,HDLC则有明显提高。FFA则由治疗前(0.67 \pm 0.24)mmol/L下降至(0.60 \pm 0.19)mmol/L,差异具显著性(表1)。

表1 胰岛素泵治疗对血脂和FFA的影响

	Tch	LDLC	HDLC	TG	FFA
Before CSII treatment	5.79 \pm 0.99	3.36 \pm 0.96	1.20 \pm 0.31	2.17 \pm 1.70	0.67 \pm 0.23
After CSII treatment	5.19 \pm 0.94	3.04 \pm 1.02	1.27 \pm 0.30	1.63 \pm 0.68	0.60 \pm 0.19
t value	4.391	2.354	-3.147	2.854	1.718
P value	0.000	0.021	0.002	0.006	0.023

FFA: free fatty acid; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; Tch: Total cholesterol; LDLC: low-density lipoprotein cholesterol; HDLC: high-density lipoprotein cholesterol; TG: triglyceride

2.3 胰岛素泵治疗对胰岛 β 细胞功能的影响

2.3.1 胰岛素分泌第一时相 胰岛素分泌第一时相为静脉注射葡萄糖后0~10 min出现的快速而短暂的胰岛素分泌相,其分泌尖峰常位于3~5 min内。胰岛素泵治疗前,静脉注射葡萄糖后,胰岛素分泌不但没有增加,相反其浓度还呈现进一步降低;胰岛素泵治疗后,空腹胰岛素浓度与治疗前比

较并没有明显改变,而静脉注射葡萄糖后出现了明显的胰岛素分泌相,其峰值在2 min,胰岛素曲线下面积(AUC)比治疗前有了明显提高,由治疗前的每分钟(892 \pm 386)pmol/L增加至(1318 \pm 518)pmol/L($P=0.000$,图2)。

2.3.2 Homa β 由Homa模型计算的反应 β 细胞功能的指标Homa β 在胰岛素泵治疗后为

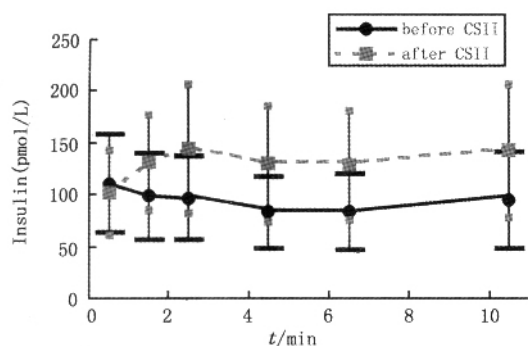


图2 胰岛素泵治疗前后IVGTT之胰岛素第一时相分泌情况
Fig. 2 The first-phase insulin secretion with IVGTT before and after CSII treatment

14.17 ~ 378.75 (中位数 110), 治疗前为 6.49 ~ 95.29 (中位数 28.25), 有明显提高 (经对数转换后比较, $P = 0.000$)。

2.3.3 空腹血浆胰岛素原、胰岛素原/胰岛素比值 胰岛素泵治疗后空腹血浆胰岛素浓度并无明显改变 (11 ± 47) pmol/L 至 (102 ± 42) pmol/L, 而胰岛素原水平则由 (33 ± 21) pmol/L 明显下降至 (17 ± 11) pmol/L ($P = 0.000$)。胰岛素原/胰岛素比值也在治疗后出现显著降低 (由 $30\% \pm 16\%$ 下降至 $17\% \pm 9\%$, $P = 0.000$)。

2.4 胰岛素泵治疗对胰岛素抵抗的影响

由 Homa 模型计算的反应胰岛素抵抗的指标 Homa IR 在治疗前为 1.38 ~ 22.28 (中位数 8.62), CSII 治疗后为 1.25 ~ 8.31 (中位数 3.97), 比治疗前明显下降 (经对数转换后, $P = 0.000$)。

3 讨论

慢性高血糖既可导致糖尿病慢性并发症, 还是造成 β 细胞功能进行性下降的主要因素。血糖升高增加细胞内糖含量产生糖毒性^[1], 可使胰岛 β 细胞分泌功能呈进行性损害。急性轻度血糖升高可刺激胰岛素分泌, 但急性严重高血糖和慢性轻度高血糖则抑制胰岛素的分泌。高血糖可降低胰岛素基因的表达, 损害葡萄糖氧化过程、葡萄糖信号传导, 以及前胰岛素原合成, 使胰岛素颗粒不足, 还促使 β 细胞凋亡, 从而使胰岛素分泌减少, 而血糖进一步增高导致 β 细胞功能损害更加衰退。高血糖还加重胰岛素抵抗, 其机制可能是通过抑制葡萄糖转运因子的活性使葡萄糖利用下降, 抑制糖原合成酶的活

性使糖原合成障碍, 从而使血糖清除下降, 加重胰岛素作用的缺陷。脂毒性理论只是在近年才得到认可^[2], 主要表现在脂肪分解增加, 血中游离脂肪酸 (FFA) 和细胞内脂质含量增加。FFA 和甘油三酯 (TG) 在胰岛可损害前胰岛素原的生物合成, 损害葡萄糖的氧化过程, 增加 β 细胞 NO 合成, 改变 β 细胞基因表达, 促使 β 细胞凋亡。而在周围组织肌肉及肝脏中 FFA 氧化增加抑制了葡萄糖的利用, 增加了肝糖输出, 另一些观察则发现胰岛素敏感性随肌肉中 TG 量增加而降低。如果注意到糖毒性和脂毒性的影响并进行积极的治疗, 则有可能延缓 β 细胞的衰竭, 缓解糖尿病病情。

现有治疗模式中, 对新诊断的 2 型糖尿病患者常常予以阶梯式治疗方式, 先予饮食和运动治疗, 以后使用一种口服降糖药, 再到联合用药, 当这些方法不能达到良好控制后, 才考虑给予使用胰岛素治疗。对于较重的 2 型糖尿病 (空腹血糖 > 11.1 mmol/L), 常常难以达到满意的血糖控制, 这势必进一步损害残存的 β 细胞功能并加重胰岛素抵抗。胰岛素泵治疗模拟生理性胰岛素分泌模式, 提供持续的 24 h 基础输注量及餐前给予输注大剂量 (追加释放量), 在 2 型糖尿病中使用与 1 型糖尿病一样可使血糖获得快速稳定的控制^[3]。与胰岛素多次注射相比, 可明显缩短高血糖的控制时间, 更快的清除高血糖的毒性^[4]。胰岛素治疗还可抑制脂肪分解减轻脂毒性, 并改善脂质代谢。因此胰岛素泵治疗应更有利于恢复胰岛素 β 细胞功能分泌功能和改善胰岛素抵抗。但目前国内外在 2 型糖尿病的研究报道不多, 有研究用于治疗口服降糖药失效者, 发现可使部分患者的胰岛素分泌和作用得到改善, 恢复对口服降糖药的敏感性^[5,6]。个别用于新诊断的 2 型糖尿病患者观察到可以诱导长期的糖代谢控制^[7,8], 但并未探讨其发生的机理。未见有对脂代谢作用的研究。

为此, 我们选择了血糖水平较高的 85 例初诊 2 型糖尿病患者, 在饮食及运动治疗基础上给予 2 周的胰岛素泵强化治疗, 观察其对血糖血脂的影响及对胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的改善作用, 并追踪观察能否诱导糖尿病病情缓解的情况。我们的结果显示, 对于这些伴明显高血糖的初诊者, 胰岛素泵的降血糖效果确实非常显著, 治疗一天后即见到血糖显著下降, 除原发治疗失败的 3 例外, 其余

82例病人的FBG、2hBG分别在治疗后3.45 d和6.15 d达到良好控制并保持稳定,且未见明显低血糖,治疗所需的胰岛素剂量相对较小,最大仅为每天0.70 U/kg,低于正常人内源性胰岛素的生成量。治疗所用的时间较短,使体重在治疗前后保持稳定,还避免了引起长期高胰岛素血症之虑。胰岛素泵治疗对血脂的改善也相当明显,治疗后不仅甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平出现明显下降,高密度脂蛋白胆固醇也有了明显的上升。血清游离脂肪酸的水平也达到了有统计学意义的降低。随着快速血糖控制和脂质代谢改善,糖毒性、脂毒性得到迅速缓解和解除,胰岛 β 细胞功能获得了显著的改善,表现在胰岛素的分泌速度和分泌量明显提高:治疗前,无一病人具有第一时相胰岛素分泌,静脉注射葡萄糖后,胰岛素分泌不仅没有相应增加,相反还出现的一定程度的下降,说明此时高血糖毒性作用使 β 细胞功能受到严重抑制。胰岛素泵治疗后,静脉注射葡萄糖的刺激诱发出明显的胰岛素分泌相,2 min时还有一定的分泌尖峰,胰岛素曲线下面积较治疗前明显增加。此外胰岛素分泌质量也得到了明显改善:治疗后空腹胰岛素水平与治疗前比较并无明显改变,但血清胰岛素原水平和胰岛素原/胰岛素比值则出现明显下降,提示胰岛分泌功能障碍改善、减少了未成熟前体物的释放。由Homa模型计算的Homa β 值在治疗后明显提高也可以说明 β 细胞功能在胰岛素泵治疗后获得了显著的改善。胰岛素泵治疗后Homa1R较治疗前明显减低则显示2型糖尿病的另一主要病理生理缺陷胰岛素抵抗也有了减轻。由于胰岛素分泌第一时相消失、于静脉输注葡萄糖时剂量-效应曲线平坦,无胰岛素的急尖峰分泌是胰岛 β 细胞功能缺陷的早期表现^[9,10],因此经过2周的胰岛素泵强化治疗 β 细胞功能明显改善特别是恢复第一时相胰岛素分泌者是否能诱导长期的糖尿病病情缓解期,有待于我们继续追踪观察的结果。

参考文献:

- [1] Purrello F, Rabuazza A M. Metabolic factors that affect beta-cell function and survival [J]. *J Diabetes Nutr Metab*, 2000, 13(2): 84-91.
- [2] Sivitz W I. Lipotoxicity and glucotoxicity in type 2 diabetes. Effects on development and progression [J]. *J Postgrad Med*, 2001, 109(4): 55-59, 63-4.
- [3] Weissberg B J, Antisdel L J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis [J]. *J Diabetes Care*, 2003, 26(4): 1079-87.
- [4] Bode B W, Sabbah H T, Gross T M, et al. Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy [J]. *J Diabetes Metab Res Rev*, 2002, 18 Suppl 1: S14-20.
- [5] Valensi P, Moura I, Magoarou M, et al. Short-term effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment on insulin secretion in non-insulin-dependent overweight patients with poor glycaemic control despite maximal oral anti-diabetic treatment [J]. *J Diabetes Metab*, 1997, 23(1): 51-7.
- [6] Dupuy O, Mayaudon H, Palou M, et al. Optimized transient insulin infusion in uncontrolled type 2 diabetes: Evaluation of a pragmatic attitude [J]. *J Diabetes Med*, 2000, 26(5): 371-5.
- [7] Ilkova H, Glaser B, Tunckale A, et al. Induction of long-term glycemic control in newly diagnosed type 2 diabetic patients by transient intensive insulin treatment [J]. *J Diabetes Care*, 1997, 20(9): 1353-6.
- [8] Park S, Choi S B. Induction of long-term normoglycemia without medication in Korean type 2 diabetes patients after continuous subcutaneous insulin infusion therapy [J]. *J Diabetes Metab Res Rev*, 2003, 19(2): 124-30.
- [9] Pratley R E, Weyer C. The role of impaired early insulin secretion in the pathogenesis of type II diabetes mellitus [J]. *J Diabetologia*, 2001, 44(8): 929-45.
- [10] Del Prato S, Marchetti P, Bonadonna R C. Phasic insulin release and metabolic regulation in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes*, 2002, 51(suppl1): s109-16.

(编辑 张恩健)