

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.04.022

餐前大剂量谷赖胰岛素治疗老年2型糖尿病疗效影响因素分析*

田丰秋, 谢万均, 任丽媛, 于鑫淼, 王 丹, 刘丹阳, 徐子奇, 杨 兰, 杨雪梅, 苗冬梅, 孙红瑛

(辽宁省大连市友谊医院内分泌科, 辽宁 大连 116001)

摘要:目的 探讨餐前大剂量谷赖胰岛素治疗老年2型糖尿病(T2DM)疗效的影响因素。方法 选取医院2019年1月至2020年1月收治的拟接受餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗的老年T2DM患者175例,均连续治疗3个月后按糖化血红蛋白水平分为有效组和无效组。比较两组患者的一般资料、实验室指标和血压。通过单因素与多因素分析探讨治疗无效的影响因素。结果 175例老年T2DM患者中,无效41例(23.43%);两组患者肥胖、病程、胰岛素抵抗指数、脂联素、内脂素及白细胞介素18(IL-18)水平有显著差异($\chi^2 = 28.061, U = 7.870, 6.615, 6.980, 2.313, 2.549, P < 0.05$);Logistic回归分析结果显示,肥胖、病程长、胰岛素抵抗指数异常、脂联素低表达、内脂素及IL-18过表达均是老年T2DM患者经餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗无效的影响因素($OR = 7.788, 1.443, 5.009, 1.542, 1.869, 1.941, P < 0.01$)。结论 老年T2DM患者经餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗无效,可能受患者肥胖、病程、胰岛素抵抗指数异常等因素影响,临床应重视相应风险的评估,并有针对性地实施合理干预。

关键词:2型糖尿病;老年;谷赖胰岛素;肥胖;病程;胰岛素抵抗指数;脂联素;内脂素;白细胞介素18

中图分类号:R969.4;R977.1*5

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)04-0090-04

Influencing Factors of the Efficacy of High-Dose Insulin Glutamine Before Meal in the Treatment of Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

TIAN Fengqiu, XIE Wanjuan, REN Liyuan, YU Xinmiao, WANG Dan, LIU Danyang, XU Ziqi, YANG Lan, YANG Xuemei, MIAO Dongmei, SUN Hongying

(Department of Endocrinology, Dalian Friendship Hospital, Dalian, Liaoning, China 116001)

Abstract: **Objective** To investigate the factors influencing the efficacy of high-dose insulin glutamine before meals in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 175 elderly patients with T2DM who were treated with high-dose insulin glutamine before meals from January 2019 to January 2020 were selected. After three months of continuous treatment, they were divided into the effective group and the ineffective group according to the levels of glycosylated hemoglobin. The general data, laboratory indexes and blood pressure of patients in the two groups were compared. The influencing factors of ineffective treatment were investigated by the univariate and multivariate analysis. **Results** Among 175 elderly patients with T2DM, 41 cases (23.43%) were ineffective. There were significant differences in the obesity, course of disease, insulin resistance index, the levels of adiponectin, visfatin and interleukin-18 (IL-18) between the two groups ($\chi^2 = 28.061, U = 7.870, 6.615, 6.980, 2.313, 2.549, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that obesity, long course of disease, abnormal insulin resistance index, low expression of adiponectin, overexpression of visfatin and IL-18 were the factors influencing the ineffectiveness of high-dose insulin glutamine before meals in the treatment of elderly patients with T2DM ($OR = 7.788, 1.443, 5.009, 1.542, 1.869, 1.941, P < 0.01$). **Conclusion** The ineffectiveness of high-dose insulin glutamine before meals in the treatment of elderly patients with T2DM may be affected by obesity, course of disease, abnormal insulin resistance index and other factors. Clinical attention should be paid to the assessment of related risks, and targeted and reasonable intervention should be implemented.

Key words: type 2 diabetes mellitus; elderly patients; insulin glulisine; obesity; course of disease; insulin resistance index; adiponectin; visfatin; interleukin-18

谷赖胰岛素属重组人胰岛素类似物,可通过刺激外周组织对葡萄糖的摄取(尤其是骨骼肌和脂肪),抑制肝糖的生成,降低血糖水平^[1]。相较于常规人胰岛素,谷赖胰岛素的作用时间较短,部分患者特别是老年2型糖尿病(T2DM)患者因病情严重,且疾病迁延不愈,经餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗,部分患者血糖控制

仍欠佳^[2]。故分析老年T2DM患者经餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗无效的影响因素,对于指导早期干预尤为关键。目前,与老年T2DM相关的研究多围绕谷赖胰岛素疗效展开^[3],而对老年患者餐前大剂量方案治疗缺少相关研究。基于此,本研究中分析了老年T2DM患者经餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗无效的相关影响因

*基金项目:辽宁省大连市医学科学研究计划项目[1811030]。

第一作者:田丰秋,女,硕士,主任医师,研究方向为2型糖尿病及其慢性并发症的诊疗,(电子信箱)761605098@qq.com。

素。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[4]中相关诊断标准;年龄 ≥ 60 岁;接受餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗;遵医嘱定时、定量用药;原发性T2DM。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均签署知情同意书。

排除标准:合并心、肝等器官功能不全或衰竭;恶性肿瘤;严重传染性疾病或感染性疾病;免疫系统疾病或血管栓塞;合并其他代谢性疾病;合并甲状腺功能亢进、减退或其他内分泌系统疾病;存在过敏史;T2DM并发症。

病例选择:选取医院2019年1月至2020年1月收治的接受餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗的老年T2DM患者175例。其中,男96例,女79例;年龄62~71岁,平均65.00岁;病程7~17年,平均10.00年。

1.2 方法

治疗方法:患者均接受营养、运动、病情监测等干预,且均在三餐前皮下注射谷赖胰岛素注射液(德国Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,国药准字J20150062,规格为每支3 mL:300 U),每次8 U,每日3次,持续治疗3个月。

疗效评估及分组:治疗3个月时的当天早晨,抽取患者空腹外周静脉血5 mL,经全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA_{1c})水平;按《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》标准,将4% $<$ HbA_{1c} $<$ 6%的患者纳入有效组,其余纳入无效组。

基线资料收集:采用医院自制基线资料调查表调查患者一般资料,Cronbach's α 系数为0.86,重测效度为0.88,包括年龄,性别,肥胖[体质指数(BMI) ≥ 24 kg/m²],吸烟史(吸烟指数=每天吸烟支数 $\times$ 吸烟年数 ≥ 400),酗酒史[1次喝至少5瓶啤酒或(和)血液中的酒精含量 ≥ 0.08 g/dL],家族史,尿白蛋白/肌酐(正常值男 < 2.5 mg/mol,女 < 3.5 mg/mol),病程。

实验室指标检测:者首次到院接受治疗当天早晨抽取空腹外周静脉血10 mL,分装成2管。采用自动脱盖离心机3 500 r/min离心10 min,取血清,以全自动生化分析仪测定三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定脂联素、内脂素、白细胞介素18(IL-18)水平,试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;采用化学发光法测定空腹C肽水平,试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司;用全自动生化分析仪测定空腹血糖(FBG)水平;用全自动糖化血红蛋白分析仪测定HbA_{1c}水平;以生化检测仪测定

患者FBG、空腹胰岛素水平,并计算胰岛素抵抗指数[空腹血糖(mmol/L) $\times$ 空腹胰岛素(mIU/L)/22.5]。

血压检测:分别于患者首次到院接受治疗当天检测血压水平。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计量资料经Shapiro-Wilk正态性检验,若偏态分布以M(P25,P75)表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;影响因素采用Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血糖控制情况

血糖控制治疗无效率为23.43%(41/175)。仅有1例出现低血糖,及时给予了相应治疗。

2.2 一般资料

两组患者的年龄、性别、吸烟史、酗酒史、家族史、尿白蛋白/肌酐、病程、收缩压、舒张压均无显著差异($P > 0.05$);肥胖、病程有显著差异($P < 0.05$)。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

因素	无效组($n=41$)	有效组($n=134$)	U/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	66.00(63.00,67.00)	65.00(63.00,67.00)	0.051	0.959
性别[例(%)]	男/女	76(56.72)/58(43.28)	0.798	0.372
肥胖[例(%)]	是/否	42(31.34)/92(68.66)	28.061	< 0.001
吸烟史[例(%)]	有/无	71(52.99)/63(47.01)	0.555	0.456
酗酒史[例(%)]	有/无	68(50.75)/66(49.25)	1.083	0.298
家族史[例(%)]	有/无	75(55.97)/59(44.03)	0.713	0.399
尿白蛋白/肌酐	正常/异常	74(55.22)/60(44.78)	0.203	0.652
[例(%)]				
病程(年)	14.00(11.50,16.00)	9.00(8.00,10.00)	7.870	< 0.001
收缩压(mmHg)	150.40(143.59,156.61)	148.32(141.50,153.64)	1.504	0.133
舒张压(mmHg)	92.96(88.34,96.59)	92.77(88.92,97.47)	0.824	0.410

2.3 实验室指标

两组患者的FBG,HbA_{1c},TG,TC,HDL-C,LDL-C,空腹C肽水平均无显著差异($P > 0.05$),胰岛素抵抗指数、脂联素、内脂素、IL-18水平均有显著差异($P < 0.05$)。详见表2。

2.4 治疗无效影响因素回归分析

将可能作为影响因素的二分类变量及连续变量作为自变量,并对自变量说明赋值(见表3),将老年T2DM患者经餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗情况作为因变量(1=无效,2=有效),二元回归分析后将2.2项下比较结果的 P 值放宽至 < 0.2 ,纳入符合条件的变

表2 两组患者实验室指标比较[M(P25,P75)]

Tab. 2 Comparison of laboratory indexes between the two groups [M (P25,P75)]

因素	无效组(n=41)	有效组(n=134)	U值	P值
FBG(mmol/L)	10.25(9.73,11.21)	10.48(9.96,11.04)	0.495	0.3621
HbA _{1c} (%)	9.38(8.74,9.93)	9.31(8.86,9.92)	0.116	0.907
TG(mmol/L)	3.00(2.71,3.40)	3.07(2.82,3.31)	0.624	0.533
TC(mmol/L)	4.96(4.71,5.24)	4.91(4.59,5.23)	0.814	0.416
HDL-C(mmol/L)	1.02(0.96,1.07)	0.99(0.94,1.05)	1.806	0.071
LDL-C(mmol/L)	2.81(2.54,2.99)	2.74(2.55,2.93)	0.796	0.426
胰岛素抵抗指数	6.31(6.10,6.72)	5.89(5.53,6.13)	6.615	<0.001
脂联素(pg/mL)	137.57(134.65,139.35)	142.97(140.52,145.49)	6.980	<0.001
内脂素(ng/mL)	41.61(39.49,44.47)	39.89(36.85,43.36)	2.313	0.021
IL-18(ng/L)	177.59(169.83,187.26)	174.44(166.72,180.75)	2.549	0.011
空腹C肽(pmol/L)	406.02(398.27,418.94)	408.94(399.92,419.03)	0.770	0.441

表3 主要自变量

Tab. 3 Main independent variables

自变量	变量说明	赋值情况
收缩压	连续变量	
HDL-C	连续变量	
肥胖	分类变量	是="1",否="0"
病程	连续变量	
胰岛素抵抗指数	连续变量	
脂联素	连续变量	
内脂素	连续变量	
IL-18	连续变量	

量,全部纳入作为自变量,建立多元 Logistic 回归模型。结果显示,肥胖、长病程、胰岛素抵抗指数异常、脂联素低表达、内脂素及 IL-18 过表达均是老年 T2DM 患者经餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗无效的影响因素($OR>1,P<0.05$)。详见表4。

3 讨论

作为 T2DM 的主要治疗手段之一,T2DM 患者经谷赖胰岛素治疗期间的血糖控制仍不乐观,尤其是老年患者情况更差^[5]。为提高整体获益,本研究中增加用药

表4 治疗无效影响因素回归分析

Tab. 4 Regression analysis of influencing factors of ineffective treatment

自变量	B值	SE值	Wald值	P值	OR值	95%CI
收缩压	-0.037	0.025	2.332	0.127	0.963	(0.918,1.011)
HDL-C	-4.942	2.809	3.096	0.078	0.007	(0.003,1.756)
肥胖	2.053	0.421	23.798	<0.001	7.788	(3.414,17.766)
病程	0.813	0.121	45.161	<0.001	1.443	(1.350,1.562)
胰岛素抵抗指数	4.713	0.834	31.962	<0.001	5.009	(4.002,6.046)
脂联素	0.433	0.073	35.069	<0.001	1.542	(1.336,1.780)
内脂素	1.140	0.051	7.613	0.006	1.869	(1.787,1.960)
IL-18	1.061	0.021	8.412	0.004	1.941	(1.903,1.980)

剂量(未超出正常可承受范围),但无效率仍较高,故需在治疗开展前评估患者的情况,明确可能导致治疗无效的风险因子,并实施针对性干预。本研究结果显示,肥胖、长病程、胰岛素抵抗指数异常、脂联素低表达、内脂素、IL-18 过表达均是老年 T2DM 患者经餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗无效的影响因素,具体分析如下。

肥胖:肥胖患者饮食结构多为高热量、高脂肪饮食,且运动较少,多伴脂质代谢异常,增加脂质代谢紊乱风险,进而增加 T2DM 并发症发生风险,增加了治疗难度,从而影响整体疗效^[6-7]。此外,肥胖患者可释放大量炎性因子,升高葡萄糖水平,增加胰岛素抵抗风险,加速内脏脂肪的脂解,推动 T2DM 的发生与发展,从而增加治疗难度,导致疗效较差^[8-9]。故对于肥胖的老年 T2DM 患者,医护人员应估算其理想体质量,据此确定理想的总能量摄入,并指导患者散步、快步走、打太极拳等合理运动,改变体质量;为患者制订个性化食谱,确保碳水化合物及各类营养物质的摄入,嘱患者规律、定时定量饮食,注意进餐顺序,尽可能减轻体质量,以降低因肥胖带来的治疗无效风险。

长病程:动物实验表明,长期较高的血糖水平会导致小鼠体内产生大量未被吸收的葡萄糖,可在肝脏组织内进一步转换成肝糖原,进而形成大量脂肪,沉积于肝脏细胞内,加重肝脏细胞内的炎性反应程度,增加非酒精性脂肪性肝病的发生风险^[10]。因此,对于老年 T2DM 患者,临床应在其接受治疗前详细询问 T2DM 病史,尤其是重视 T2DM 病程及血糖水平,对于 T2DM 病程较长或血糖水平波动范围较大的患者,应给予针对性干预,将其血糖水平控制在正常范围内,再展开治疗,从而提高疗效。

胰岛素抵抗指数异常:胰岛素抵抗可导致患者发生高胰岛素症,加速脂肪的形成,促使游离脂肪酸过表达^[11]。有研究显示,大量游离脂肪酸因氧化能力有限,导致游离脂肪酸的利用受限,可升高肝脏细胞内 TG 水平,继而增加肝脏脂肪样变的风险,影响疗效,导致不良预后^[12-13]。针对该类患者,医护人员在重视疾病治疗的同时还应密切关注其血糖水平变化,并制订合理、准确的干预计划,如积极治疗高血糖、高血脂等基础疾病,指导其戒烟,禁止过度饮酒,讲解高血糖的危害,改善患者的治疗依从性,减少胰岛素抵抗的出现。

脂联素低表达:脂联素可减轻 T2DM 患者的心血管损伤程度,减少胰岛素抵抗发生^[14]。脂联素能调节糖脂代谢水平,是 T2DM 糖脂代谢保护因子之一,一旦该因子表达降低,将增加 T2DM 代谢紊乱风险,继而增加治疗无效的发生风险^[15-16]。对此,应在治疗 T2DM 患者原

有疾病的同时密切监测患者体内脂联素水平,并对脂联素异常低水平的患者应积极采取相关治疗措施,如改善膳食结构,并建议其进行身体可耐受的日常运动,如太极拳、慢走等,必要时可使用中药养阴清热活血方辅助治疗,以提高机体脂联素水平,确保疗效。

内脂素过表达:内脂素可加速脂肪细胞分化,使患者肝脏细胞内积聚大量脂肪,增加脂肪肝形成风险,影响整体干预效果,增加预后风险^[17]。杨立等^[18]的研究指出,内脂素过表达可阻止相关脂肪细胞的生物氧化进程,降低胰岛素敏感性,增加糖脂代谢紊乱风险,不利于预后。因此,在治疗老年T2DM患者时,除应积极控制血糖水平外,还应关注患者体内内脂素的表达情况,针对过表达患者,可考虑通过快走、跑步等有氧运动或通过口服中药益气活血汤干预,降低内脂素水平,提高疗效。

IL-18过表达:IL-18不仅与免疫细胞调节有关,且可进一步加重炎症反应程度,不利于预后^[19]。炎症反应的发生可进一步加重T2DM患者内皮细胞功能的受损程度,进而导致其血糖波动,增加T2DM并发症的发生风险^[20]。因此,可在老年T2DM患者治疗期间监测其外周血IL-18的表达水平,针对IL-18异常过表达患者应积极采取相关治疗,以促进IL-18水平下调,从而减小血糖波动;此外,治疗期间应积极治疗可能导致IL-18升高的疾病,以降低老年T2DM患者餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗无效的风险。

综上所述,老年T2DM患者经餐前大剂量谷赖胰岛素方案治疗无效可能受胰岛素抵抗指数异常、脂联素低表达、内脂素、IL-18过表达等因素影响,临床应重视老年T2DM患者的早期评估,并实施改变生活习惯、积极运动、抗炎等干预措施,以降低治疗无效风险,使患者获益。

参考文献

- [1] 郭树龙,曾又晓,王少崖,等. 谷赖胰岛素联合甘精胰岛素治疗口服降糖药物继发性失效的2型糖尿病的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(23):2361-2363.
- [2] 李光伟. 谷赖胰岛素:一种新型速效人胰岛素类似物[J]. 中国糖尿病杂志,2015,7(11):715-717.
- [3] 王宏宇,程海梅,高飞,等. 谷赖胰岛素餐后注射和餐前注射的疗效对比[J]. 中华内分泌外科杂志,2018,12(3):234-237.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):34-86.
- [5] 王爱平,陈琰,郑雪菲,等. 谷赖胰岛素与门冬胰岛素治疗胰岛B细胞功能衰竭2型糖尿病的疗效与安全性比较[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(21):71-74.
- [6] YAN G, WANG J, ZHANG J, et al. Long-term outcomes of

macrovascular diseases and metabolic indicators of bariatric surgery for severe obesity type 2 diabetes patients with a meta-analysis[J]. PLoS One, 2019, 14(12):e0224828.

- [7] PIROLA L, FERRAZ JC. Role of pro- and anti-inflammatory phenomena in the physiopathology of type 2 diabetes and obesity[J]. World J Biol Chem, 2017, 8(2):120-128.
- [8] EATON SB, EATON SB. Physical Inactivity, Obesity, and Type 2 Diabetes: An Evolutionary Perspective[J]. Res Q Exerc Sport, 2017, 88(1):1-8.
- [9] SARPARANTA J, GARCÍA-MACIA M, SINGH R. Autophagy and Mitochondria in Obesity and Type 2 Diabetes[J]. Curr Diabetes Rev, 2017, 13(4):352-369.
- [10] HARADA S, MIYAGI K, OBATA T, et al. Influence of hyperglycemia on liver inflammatory conditions in the early phase of non-alcoholic fatty liver disease in mice[J]. J Pharm Pharmacol, 2017, 69(6):698-705.
- [11] 徐昱. 甘精胰岛素与中效胰岛素治疗2型糖尿病临床疗效及低血糖风险比较[J]. 中国药业, 2017, 26(5):73-76.
- [12] 杨旋, 曾斌芳. 芪苈颗粒对非酒精性脂肪性肝病细胞模型中游离脂肪酸、瘦素及抵抗素水平的影响[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(5):676-680.
- [13] MA W, WU JH, WANG Q, et al. Prospective association of fatty acids in the de novo lipogenesis pathway with risk of type 2 diabetes: the Cardiovascular Health Study[J]. Am J Clin Nutr, 2015, 101(1):153-163.
- [14] ALEIDI S, ISSA A, BUSTANJI H, et al. Adiponectin serum levels correlate with insulin resistance in type 2 diabetic patients[J]. Saudi Pharm J, 2015, 22(3):250-256.
- [15] 徐曼曼, 徐运, 李敬伟. 脂联素与颅内动脉粥样硬化的关系及其可能机制[J]. 国际脑血管病杂志, 2016, 24(6):561-564.
- [16] ALNAGGAR ARLR, SAYED M, EL-DEENA KE, et al. Evaluation of serum adiponectin levels in Diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1):128-131.
- [17] 李丽, 张艳赏, 霍琰, 等. 妊娠期糖尿病患者内脂素、脂联素、AFABP的变化及与胰岛素抵抗的关系[J]. 四川医学, 2019, 40(5):471-474.
- [18] 杨立, 王惠, 常翔, 等. 老年男性2型糖尿病患者血清内脂素水平与糖脂代谢的关系[J]. 江苏医药, 2014, 40(3):301-303.
- [19] NILHOLM C, ROTH B, HÖGLUND P, et al. Dietary intervention with an Okinawan-based Nordic diet in type 2 diabetes renders decreased interleukin-18 concentrations and increased neurofilament light concentrations in plasma[J]. Nutr Res, 2018, 60(23):13-25.
- [20] 杨昕, 刘志民. 氧化应激和炎症反应与初诊2型糖尿病合并周围神经病变的关系[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(4):346-349.

(收稿日期:2021-04-20;修回日期:2021-08-29)