

[文章编号] 1000-2200(2010)02-0166-02

· 临床医学 ·

短期胰岛素强化治疗对初诊 2 型糖尿病患者 机体炎症状态的影响

李志强¹, 叶山东²

[摘要] 目的:观察短期胰岛素强化治疗对伴显著高血糖的初诊 2 型糖尿病患者机体炎症状态的影响。**方法:**对 21 例空腹血糖 >11.1 mmol/L 的初诊 2 型糖尿病患者进行短期胰岛素强化治疗,比较治疗前及治疗 2 周后肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、CRP 的变化及其与糖负荷后 30 min 胰岛素增值与血糖增值的比值 ($\Delta I30'/\Delta G30'$)、Homa B 功能指数和 Homa-IR 的关系。**结果:**治疗 2 周,血清 TNF- α 和 CRP 水平明显下降 ($P < 0.01$), $\Delta I30'/\Delta G30'$ 增高 ($P < 0.05$), Homa B 功能指数明显上升 ($P < 0.01$), Homa-IR 下降 ($P < 0.01$); 血 TNF- α 和 CRP 水平与 Homa B 功能指数和 Homa-IR 有相关关系 ($P < 0.05$)。**结论:**对显著高血糖初诊 2 型糖尿病患者进行短期胰岛素强化治疗可快速控制血糖,减轻机体的炎症反应。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 胰岛素强化治疗; C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子 α

[中国图书资料分类法分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A

Short-term insulin intensive therapy for inflammation in newly-diagnosed type 2 diabetics

LI Zhi-qiang¹, YE Shan-dong²

(1. Department of Internal Medicine, The Second Hospital of Mengcheng, Mengcheng Anhui 233500;

2. Department of Endocrine, Anhui Provincial Hospital, Affiliated to Anhui Medical University, Hefei Anhui 230001, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of short-term insulin intensive therapy on the inflammation in newly-diagnosed type 2 diabetics. **Methods:** Twenty-one newly-diagnosed type 2 diabetic patients with fasting blood sugar (FBG) >11.1 mmol/L were treated by short-term insulin intensive therapy for 2 weeks. The fasting serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and CRP were compared before and after the therapy, and their relationship with $\Delta I30'/\Delta G30'$, Homa-B function index and Homa-IR were observed. **Results:** After 2 weeks of treatment, the CRP, TNF- α and Hama-IR decreased significantly ($P < 0.01$), and $\Delta I30'/\Delta G30'$ increased significantly ($P < 0.05$); Homa B was obviously increased ($P < 0.01$); serum CRP and TNF- α was greatly related with Homa B function index and Hama-IR ($P < 0.05$). **Conclusions:** Short-term intensive therapy may control the markedly increased blood glucose in newly-diagnosed type 2 diabetic patients and alleviate their inflammation reaction.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; insulin intensive treatment; C reaction protein; tumor necrosis factor- α

胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞功能缺陷是 2 型糖尿病发病的基础。持续性高血糖、血脂异常所致的糖毒性和脂毒性是加重胰岛 B 细胞功能衰竭的重要因素^[1-2]。近年来不少研究^[3-4]报道认为 2 型糖尿病是一种炎症性疾病,多种细胞因子通过炎症引起或加重胰岛素抵抗,并通过不同的途径直接或间接作用于胰腺从而损伤 B 细胞,加重 B 细胞功能衰竭。2005 年 2 ~ 9 月,我们选择空腹血糖 >11.1 mmol/L 的初诊 2 型糖尿病患者,行短期多次皮下注射胰岛素强化治疗。现就短期给予胰岛素强化治疗对血糖显著增高的初诊 2 型糖尿病患者机体炎症状态的影响作一报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 21 例均为初诊 2 型糖尿病患

者,其中男 18 例,女 3 例;年龄 23 ~ 65 岁。其中有糖尿病家族史 6 例。排除严重感染、严重肝肾疾病、心功能不全、1 型糖尿病和糖尿病酮症酸中毒。21 例患者身高 (168.67 ± 6.86) cm, 体重 (70.79 ± 13.06) kg, 体重指数 (BMI) (24.80 ± 3.93) kg/m², 腰围 (89.04 ± 10.04) cm, 臀围 (95.21 ± 8.69) cm, 腰臀围比 0.93 ± 0.04 。

1.2 方法 患者入院后第 2 天(禁食 10 ~ 15 h)清晨空腹采静脉血,检测血糖、胰岛素、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 CRP。第 1 次馒头餐 - 胰岛素释放试验:分别于吃 2 两馒头后采血 2 次(间隔 30 min),测血糖、胰岛素 C 肽。馒头餐试验后立即行胰岛素强化治疗:三餐前皮下注射短效胰岛素,睡前注射中效胰岛素。用微量血糖仪监测血糖,以空腹血糖 <7 mmol/L、餐后 2 h 后血糖 <10 mmol/L 为血糖控制目标,根据血糖水平调整胰岛素用量。治疗期间不加工口服降糖药和调脂药。治疗 2 周后停止胰岛素治疗 1 天,于次日再次行馒头餐 - 胰岛素释放试验,复查上述指标。计算糖负荷后胰岛素 30 min 增值与

[收稿日期] 2009-01-13

[作者单位] 1. 安徽省蒙城县第二人民医院 内科, 233500; 2. 安徽医科大学附属安徽省立医院 内分泌科, 安徽 合肥 230001

[作者简介] 李志强(1971 -), 男, 主治医师。

[通讯作者] 叶山东, 研究生导师, 主任医师。

血糖 30 min 增值的比值($\Delta I30'/\Delta G30'$)、Homa B 功能指数 [$HBCI = (FINS \times 20 / (FBG - 3.5))$] 和 Homa-IR 指数($(FBG \times FINS)/22.5$)。

1.3 实验室检查 (1)胰岛素和 C 肽测定:用放射免疫法检测,试剂盒购于北京海科锐生物技术公司;(2)CRP 的测定采用双抗体夹心 ELISA 法,试剂盒购自美国 DXL 公司;(3)TNF- α 测定采用放射免疫法,试剂盒购自北京原子高科技核技术应用股份有限公司;(4)罗氏微量血糖仪(ACCU-CHEK Active 型)。

1.4 统计学方法 采用配对 t 检验和直线相关分析。

2 结果

2.1 胰岛素治疗前后各观察指标的变化 与治疗前相比,治疗 2 周后 FBG 显著降低;Homa B 功能指数明显提高($P < 0.01$); $\Delta I30'/\Delta G30'$ 升高($P < 0.05$);Homa-IR 指数明显降低($P < 0.05$)。与治疗前相比,短期胰岛素治疗后,TNF- α 和 CRP 明显下降($P < 0.01$)(见表 1)。

表 1 初诊 2 型糖尿病患者胰岛素治疗前后 FBG、 $\Delta I30'/\Delta G30'$ 、Homa B、Homa-IR、CRP 及 TNF- α 变化比较($n = 21$; $\bar{x} \pm s$)

观察时间	FBG(mmol/L)	$\Delta I30'/\Delta G30'$	Homa B	Homa-IR	CRP(ng/ μ l)	TNF- α (ng/ml)
胰岛素治疗前	13.78 \pm 1.33	27.69 \pm 7.37	2.98 \pm 0.54	1.81 \pm 0.54	4 263.40 \pm 1 545.10	0.64 \pm 0.17
胰岛素治疗后	6.60 \pm 1.37	33.72 \pm 8.31	3.74 \pm 0.53	1.38 \pm 0.31	2 280.40 \pm 1 280.10	0.32 \pm 0.10
$\bar{d} \pm s_d$	-7.18 \pm 2.20	6.03 \pm 11.64	0.76 \pm 0.88	-0.43 \pm 0.42	-1 980.76 \pm 2 145.53	-0.32 \pm 0.17
t	14.96	2.37	3.96	4.69	4.23	8.63
P	<0.01	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 相关性分析 结果显示 CRP 和 TNF- α 与 Homa B 功能指数呈负相关关系($r = -0.531$ 和 $r = -0.460$, $P < 0.05$);与 Homa-IR 呈正相关关系($r = 0.484$ 和 $r = 0.465$, $P < 0.05$)。

3 讨论

2 型糖尿病患者体内长期过多分泌 TNF- α 、白细胞介素 1(IL-1)、IL-6 等细胞因子,这些细胞因子损害胰岛 B 细胞,同时使肝脏合成炎症标记物 CRP 增多^[5]。TNF- α 、IL-6 等促进脂肪细胞分解,释放游离脂肪酸(FFA)增多,FFA 产生过多时流入 B 细胞的 FFA 增多,B 细胞内过多 FFA 损伤线粒体葡萄糖激酶以及 GLUT2 功能,甚至引起 B 细胞凋亡,致使胰岛素的合成减少和分泌障碍^[5]。此外 TNF- α 和 IL-1 等诱导 NOS 在 B 细胞内表达增多,引起 B 细胞内 NOS 及 NO 增加,促进 B 细胞凋亡^[6]。本试验观察 21 例空腹血糖 > 11.1 mmol/L 初诊 2 型糖尿病在饮食控制和运动、未给予口服降糖药和调脂药的情况下,给予为期 2 周的胰岛素强化治疗,结果显示,CRP、TNF- α 显著性降低($P < 0.01$);Homa B 功能指数和 $\Delta I30'/\Delta G30'$ 明显升高,提示胰岛 B 细胞功能得到改善。本研究相关性分析 CRP 和 TNF- α 与 Homa B 功能指数呈负相关,说明胰岛素强化治疗可抑制机体炎症反应,减轻炎症对胰岛 B 细胞功能的损害,一定程度改善胰岛 B 细胞功能。

机体炎症状态不仅损害胰岛 B 细胞功能,同时也加重胰岛素抵抗。(1)TNF- α 、IL-1 通过抑制物激酶(IkK β)及 C-Jun 氨基末端激酶途径,使胰岛素受体底物(IRS)的丝氨酸磷酸化,导致正常的酪氨酸

磷酸化受抑制,减弱胰岛素受体与胰岛素受体底物的结合,影响胰岛素信号向磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3-K)传递,加重胰岛素抵抗^[6-7]。(2)TNF- α 、IL-1 使血中游离脂肪酸增多,加重胰岛素抵抗。(3)TNF- α 、IL-1 通过 SOCS 途径抑制 IRS-1 酪氨酸磷酸化,减少 IRS 与 PI3-K 的调节亚单位 p85 的结合及加速 IRS-2 的降解,加重胰岛素抵抗。本组患者经胰岛素强化治疗后,CRP、TNF- α 显著性降低($P < 0.01$),胰岛素抵抗指数明显下降,相关性分析与 Homa-IR 呈正相关,提示胰岛素强化治疗具有抗炎作用并增强胰岛素敏感性。

[参考文献]

- [1] Robertson RP, Harmon J, Tran PO, et al. Glucose toxicity in β -cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection[J]. Diabetes, 2003, 52(3): 581-587.
- [2] Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of β -cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover[J]. Diabetes, 2001, 50(Suppl 1): S118-S121.
- [3] 李秀钧, 邬云红. 糖尿病是一种炎症性疾病? [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2002, 19(4): 251-253.
- [4] Bloomgarden ZT. Inflammation and insulin resistance[J]. Diabetes Care, 2003, 26(5): 1619-1623.
- [5] Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity insulin resistance and β cell function: potential role of adipocyte derived cytokines in the pathogenesis of 2 diabetes[J]. Eur J Clin Invest, 2002, 32(Suppl 3): 24-34.
- [6] Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikk β [J]. Science, 2001, 299(5535): 1673-1677.
- [7] Hirosumi J, Tuncman G, Chang L, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance [J]. Nature, 2002, 420(6913): 333-336.