

· 老年人代谢综合征专栏 ·

胰岛素抗体阳性和阴性的 2 型糖尿病患者血糖波动水平比较

何 华, 杨晓洁, 吕霞飞, 王 椿, 陈大伟, 李秀钧, 冉兴无

(四川大学华西医院内分泌代谢科, 糖尿病足诊治中心, 成都 610041)

【摘要】目的 探讨胰岛素自身抗体 (IAA) 阳性和阴性的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的血糖波动情况, 分析影响 IAA 产生的有关因素。**方法** 连续纳入 2009 年 5 月至 2012 年 3 月华西医院内分泌科住院的 T2DM 患者 62 例, 所有患者均应用动态血糖监测系统 (CGMS) 进行 72h 血糖监测, 并检测糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、IAA、血脂、肝肾功能。根据 IAA 检查结果, 将患者分为抗体阳性组 (31 例) 和抗体阴性组 (31 例)。记录两组受试者的空腹血糖、血糖水平的标准差、早餐后血糖波动、午餐后血糖波动 (PPGE_{AL})、晚餐后血糖波动、平均餐后血糖波动 (MPPGE)、平均血糖波动幅度 (MAGE)、最大血糖波动幅度 (LAGE)、日间血糖平均绝对差。并通过患者的年龄、性别、治疗方式、体质指数、高血压病史及高血脂病史预测胰岛素抗体产生的相关性, 采用多元逐步回归方法建立上述指标的多元 logistic 回归方程。结果 抗体阳性组患者的平均血糖标准差、MAGE、LAGE、PPGE_{AL} 均大于抗体阴性组, 差异有统计学意义 (P 值分别为 0.031, 0.010, 0.021, 0.030); 但两组患者的其他指标均没有统计学意义 ($P > 0.05$); 多元 logistic 逐步回归分析显示, 治疗方式与 IAA 产生的风险性有关。结论 IAA 阳性较 IAA 阴性 T2DM 患者的日内血糖波动幅度更大, 两组日间血糖波动幅度无明显差异。使用外源性胰岛素治疗与胰岛素抗体的产生具相关性, 使用胰岛素注射治疗的患者产生胰岛素抗体的风险性是口服降糖药治疗患者的 5.525 倍。

【关键词】 血糖波动; 胰岛素自身抗体; 动态血糖监测; 2 型糖尿病

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2012.00165

The difference of blood glucose fluctuation in type 2 diabetes mellitus patients with positive and negative insulin autoantibodies

HE Hua, YANG Xiaojie, LV Xiafei, WANG Chun, CHEN Dawei, LI Xiujun, RAN Xingwu

(Diabetic Foot Care Center, Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective To investigate the difference of blood glucose fluctuation between type 2 diabetic patients with positive and negative insulin autoantibodies (IAA), and to analyze risk factors which would influence the productions of IAA. **Methods** Sixty-two hospitalized patients receiving IAA assay and glycemic excursions monitoring with continuous glucose monitoring system (CGMS) in Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital from May 2009 to March 2012 were recruited. IAA was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). According to the results of IAA assay, the patients were divided into IAA positive group ($n=31$) and IAA negative group ($n=31$). The glucose excursions were assessed by the following parameters obtained from CGMS for 72h: the mean blood glucose (MBG) and its standard deviation (SD), the mean amplitude of glycemic excursion (MAGE), the mean of daily differences (MODD), the postprandial amplitude of glycemic excursion after breakfast (PPGEAB), the postprandial amplitude of glycemic excursion after lunch (PPGEAL), the postprandial amplitude of glycemic excursion after supper (PPGEAS), the mean amplitude of postprandial blood glycemic excursion (MPPGE), the large amplitude of glycemic excursion (LAGE). Glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in two groups were also determined. Difference of glucose excursion between two groups was evaluated. The relation of age, sex, choice of therapy, body mass index (BMI) and histories of hypertension and hyperlipidemia with the production of IAA were also evaluated, and multiple logistic regression analysis was performed to analyze risk factors influencing the productions of IAA. **Results** LN(SD), MAGE, LAGE, PPGE_{AL} in IAA positive patients were statistically significantly higher than those in IAA negative patients ($P=0.031$, $P=0.010$, $P=0.021$, and $P=0.030$; respectively). Multiple stepwise regression showed that choice of treatment was related to the production of IAA. **Conclusion** The inner daily glucose excursions was larger in patients with IAA positive than IAA negative, and no difference was found in inter daily

收稿日期: 2012-07-03; 修回日期: 2012-08-15

基金项目: 四川省科技厅科技支撑项目(2011SZ0220)

通讯作者: 冉兴无, Tel: 028-85423690, E-mail: ranxingwu@yahoo.com.cn

excursions. Usage of exogenous insulin was positively related to the production of IAA, and the risk was 5.525 times in patients using subcutaneous insulin therapy than patients taking oral hypoglycemic agents.

【Key words】 blood glucose fluctuation; insulin autoantibody; continuous glucose monitoring system; type 2 diabetes

This work was supported by Science and Technology Support Program of Sichuan Provincial Science and Technology Department (2011SZ0220)

随着动态血糖监测技术的发展, 血糖波动的危害性越来越受到关注, 大量的临床和实验室研究证明, 间歇性血糖波动对血管内皮损害可能较持续性高血糖导致的血管内皮损害更严重, 血糖波动与糖尿病并发症的发生发展之间具有相关性^[1-3]。在糖尿病的治疗中, 胰岛素起着重要的作用, 但胰岛素作为一种外源性物质长期注射人体内, 必然导致胰岛素抗体 (insulin-autoantibodies, IAA) 的产生。有研究证明^[4], IAA 的产生导致了免疫性胰岛素抵抗, 从而使血糖波动更大, 血糖控制差, 这也是部分患者住院寻求诊治的原因, 但是对于 IAA 阳性患者的血糖波动水平与 IAA 阴性患者的血糖波动水平之间差异的报道, 目前甚少。基于此, 本研究对四川大学华西医院内分泌代谢科进行了动态血糖监测系统 (continuous glucose monitoring system, CGMS) 监测血糖, 并同时行 IAA 检查的住院糖尿病患者进行了回顾性总结, 旨在分析 IAA 阳性与阴性的 2 型糖尿病患者 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 血糖波动情况, 探讨 IAA 产生对于血糖波动的影响, 同时分析影响 IAA 产生的相关因素。

1 对象与方法

1.1 对象

2009 年 5 月至 2012 年 3 月华西医院内分泌科住院期间同时行 CGMS 监测及 IAA 检查的 T2DM 患者。患者入选标准: (1) 符合 2003 年美国糖尿病学会 T2DM 诊断标准^[5]; (2) 无糖尿病急性并发症 (如糖尿病酮症、高渗性昏迷等) 以及严重肝、肾功能损害、心功能不全、外伤、妊娠、肿瘤、感染性疾病等严重应激状态发生。

1.2 研究方法

1.2.1 临床数据收集 所有患者均记录糖尿病病程、年龄、性别、一般生活习惯、高血压病史、高血脂病史、糖尿病治疗情况、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、血脂、肝肾功能等检查结果, 测量身高、体重, 计算体质指数 (body mass index, BMI)。

1.2.2 动态血糖监测 采用 CGMS (Medtronic Mini Med 公司) 对受试者进行血糖监测, 其操作方法以及 CGMS 评估参数参见参考文献^[6], 以平均血糖标准

差和平均血糖波动幅度 (mean amplitude of glycemic excursion, MAGE) 表示日内血糖波动, 以早餐后血糖波动 (the postprandial amplitude of glycemic excursion after breakfast, PPGE_{AB})、午餐后血糖波动 (the postprandial amplitude of glycemic excursion after lunch, PPGE_{AL})、晚餐后血糖波动 (the postprandial amplitude of glycemic excursion after supper, PPGE_{AS}) 和平均餐后血糖波动 (the mean amplitude of postprandial blood glycemic excursion, MPPGE) 表示餐后血糖波动, 以日间平均血糖绝对差表示日间血糖波动, 以及最大血糖波动幅度 (the large amplitude of glycemic excursion, LAGE)。

1.2.3 IAA、葡萄糖、血脂、糖化血红蛋白、肝、肾功能检查 所有患者空腹 10 h 采集静脉血, IAA 采用酶联免疫法 (Biomer 公司, 美国) 测定, 静脉血糖、血脂及肝、肾功能采用全自动生化分析仪 (Roche D/P/ISE, 罗氏公司) 测定; 指端毛细血管血糖采用美国 Lifescan 公司 One touch Ultra 稳豪血糖仪测定; HbA1c 用高效液相层析法 (HLC-723G7, 日本) 测量。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件, 计量资料呈正态分布者以均数 ± 标准差表示, 平均血糖标准差及平均血糖绝对差不属于正态分布, 经自然对数转换使其呈近似正态分布, 计数资料用频数表示。正态分布的计量资料两组间的比较采用 *t* 检验, 非正态分布的计量资料用非参数秩和检验, 计数资料用卡方检验。采用多元 logistic 逐步回归法分析影响 IAA 产生的危险因素。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入选的一般资料

IAA 阳性组和 IAA 阴性组的一般资料比较见表 1, 两组患者的脂代谢紊乱情况及糖尿病治疗方式差异有统计学意义 (P 分别为 0.016 和 0.001), 其余指标差异无统计学意义 (P > 0.05; 表 1)。

2.2 IAA 阳性组与 IAA 阴性组之间的血糖波动参数比较

依据实验室 IAA 检查结果, 分为 IAA 阳性组和

IAA 阴性组, 两组人数各为 31 例, 两组患者的资料比较, 抗体阳性组平均血糖标准差、MAGE、LAGE 和 PPGE_{AL} 大于抗体阴性组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其余指标均无统计学差异 (表 2)。

2.3 影响胰岛素抗体产生因素的危险因素分析

以胰岛素抗体产生结果 (阳性=1, 阴性=0) 为因变量, 治疗方式 (口服降糖药=0, 注射胰岛素=1), 年龄、性别 (女=0, 男=1), BMI, 高血压病史 (无=0, 有=1), 高血脂病史 (无=0, 有=1) 为自变量进行 logistic 多元逐步回归分析, 结果发现, 糖尿病治疗方式与 IAA 产生呈正相关关系, 即应用胰岛素治疗者, IAA 产生明显增加。使用胰岛素注射治疗的患者产生 IAA 的风险性是口服降糖药治疗患者的 5.525 倍 (表 3)。

表 1 两组患者临床资料的比较

Table 1 Clinical characteristics in two groups ($n=31$)

指标	IAA 阳性组	IAA 阴性组
性别(男/女)	21/10	21/10
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.94 $\pm$ 13.00	58.52 $\pm$ 12.46
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.86 $\pm$ 2.97	24.00 $\pm$ 5.11
糖尿病病程(月, $\bar{x} \pm s$)	126.69 $\pm$ 112.76	102.17 $\pm$ 79.12
高血压	12/31	14/31
血脂紊乱	6/31	16/31*
胰岛素治疗	23/28	10/27*
糖尿病慢性并发症	15/31	18/31
吸烟	15/31	15/31
饮酒	14/31	14/31
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.92 $\pm$ 3.29	7.62 $\pm$ 1.82
HbA1c (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.94 $\pm$ 2.13	8.18 $\pm$ 1.88
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	133.48 $\pm$ 20.50	134.48 $\pm$ 15.42
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.39 $\pm$ 12.19	79.00 $\pm$ 9.59

注: IAA: 胰岛素抗体; BMI: 体质量指数; FBG: 空腹血糖; SBP: 收缩压; DBP: 舒张压。1mmHg=0.133kPa。与 IAA 阳性组比较, * $P < 0.05$

表 2 两组的血糖波动参数比较

Table 2 Glycemic excursion characteristics in two groups ($n=31$, mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

指标	IAA 阳性组	IAA 阴性组
PPGE _{AB}	5.97 $\pm$ 2.73	5.44 $\pm$ 2.75
PPGE _{AL}	7.27 $\pm$ 3.98	5.12 $\pm$ 2.40*
PPGE _{AS}	6.93 $\pm$ 3.88	5.82 $\pm$ 3.37
MPPGE	6.57 $\pm$ 2.63	5.48 $\pm$ 2.16
LAGE	10.67 $\pm$ 3.68	8.90 $\pm$ 3.17*
LN(SD)	0.91 $\pm$ 0.47	0.68 $\pm$ 0.36*
MAGE	5.47 $\pm$ 2.01	4.37 $\pm$ 1.14**
LN(MODD)	0.82 $\pm$ 0.41	0.70 $\pm$ 0.52

注: PPGE_{AB}: 早餐后血糖波动; PPGE_{AL}: 午餐后血糖波动; PPGE_{AS}: 晚餐后血糖波动; MPPGE: 平均餐后血糖波动; LAGE: 最大血糖波动幅度; MAGE: 平均血糖波动幅度; MODD: 日间血糖平均绝对差。与 IAA 阳性组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表 3 影响 IAA 产生的危险因素多元 logistic 逐步回归分析
Table 3 Multiple logistic regression analysis of risk factors of IAA generation

自变量	B(SE)	Walds	P	Exp(B)	95% CI
常数	-1.179(0.572)	4.249	0.039	0.308	
胰岛素治疗	1.709(0.697)	6.015	0.014	5.525	1.410~21.656

3 讨论

我们早期的研究发现, T2DM 患者存在着日内和日间血糖波动^[7], 但该研究发现在 IAA 阳性的 T2DM 患者, 其日内血糖波动明显大于 IAA 阴性的患者, 但日间血糖波动未发现二者间有差异; 使用胰岛素注射治疗的患者产生 IAA 的风险性是口服降糖药治疗患者的 5.525 倍。

在糖尿病患者的治疗中, 胰岛素皮下注射治疗起着重要的作用, 但这种外源性胰岛素无论来源及纯度如何提高, 都或多或少地会引起人体的免疫反应。使用外源性胰岛素治疗, IAA 的产生会影响目标血糖的控制、需要使用的胰岛素剂量、低血糖的发生率, 并导致 β 细胞功能损害和一些慢性的并发症发生^[4,8]。有报道提出, IAA 产生导致的血糖波动幅度大多是由于血液中的 IAA 导致的免疫性胰岛素抵抗引起的^[9,10]。由于外源性胰岛素导致循环血中的 IAA 大量增加, 这些抗体即与注射的外源性胰岛素及体内内源性胰岛素结合, 引起胰岛素抵抗发生, 继而导致餐后更高血糖的峰值, 但这种结合是可逆的, 当这些结合的胰岛素解离后, 循环中的游离胰岛素增多, 结果导致低血糖的发生, 增加血管事件及死亡发生的风险^[11-14]。

外源性胰岛素介导的免疫反应主要有 1 型和 3 型变态反应, 其中 IgE 主要介导 1 型过敏反应, 产生皮疹, 皮下硬结等, 而胰岛素抵抗主要与 IgG 介导的 3 型过敏反应有关^[15]。IgG 是一种多克隆性、特异性、高亲和力与高结合能力的免疫球蛋白, 其决定了循环中的胰岛素浓度。有报道指出, 在循环血中发现 IgG 抗体亚型, 经过免疫抑制剂的治疗, 随着抗体滴度下降, 血糖控制情况也得以改善^[9,15-17]。此外 Hirano 等^[11]的研究证明, 对于这类由外源性胰岛素使用产生的 IAA, 当停止注射胰岛素一段时间后, 循环中的抗体浓度仍在增加, 说明此时内源性胰岛素同样也刺激了免疫系统, 故需类固醇激素和 (或) 联用血浆置换降低体内 IAA 水平, 改善症状。

由于 IAA 与免疫源性胰岛素抵抗之间有关,且胰岛素抵抗的产生常常与肥胖、年龄的增长,高血压,高血脂症相伴随,而胰岛素抵抗的患者体内的游离脂肪酸 (free fatty acids, FFA) 增多可激活 TLR4, TLR4 是脂多糖的受体,在发动免疫攻击方面起着重要作用^[17-19]。另外,IAA 的产生也与胰岛素药代动力学、机体的免疫应答及胰岛素抵抗有关^[9],正如本研究发现,在 2 型糖尿病患者使用胰岛素治疗是产生 IAA 的危险因素,但由于样本量太小,研究结论需要更大量的样本调查予以支持。

综上所述,本文就 IAA 阳性与阴性患者的血糖波动情况进行比较,结果表明,IAA 的产生对患者日内血糖波动有影响,并且 IAA 的产生与患者的胰岛素治疗具有相关性。因此在临床上,对于不明原因频发的低血糖及一天中血糖波动幅度过大,尤其在使用胰岛素治疗的患者中要注意检查其体内是否产生了 IAA 而导致了免疫性胰岛素抵抗,治疗期间需监测其 FFA 及 IAA 滴定浓度,调整治疗方案,观察血糖波动情况,避免严重低血糖产生的不良后果。

【参考文献】

- [1] Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, *et al.* Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001, 281(5): E924-930.
- [2] Su G, Mi S, Tao H, *et al.* Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 19.
- [3] Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(4): 288-298.
- [4] Fineberg SE, Kawabata TT, Finco-Kent D, *et al.* Immunological responses to exogenous insulin[J]. *Endocr Rev*, 2007, 28(6): 625-652.
- [5] Genuth S, Alberti KG, Bennett P, *et al.* Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(11): 3160-3167.
- [6] 何利平, 王 椿, 钟 莉, 等. 成都地区糖耐量正常者血糖水平变化的特征分析[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2009, 40(4): 704-707.
- [7] Wang C, Lv L, Yang Y, *et al.* Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 76(6): 810-815.
- [8] Oak S, Phan TH, Gilliam LK, *et al.* Animal insulin therapy induces a biased insulin antibody response that persists for years after introduction of human insulin[J]. *Acta Diabetol*, 2010, 47(2): 131-135.
- [9] Van Haeften TW. Clinical significance of insulin antibodies in insulin-treated diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 1989, 12(9): 641-648.
- [10] Yanai H, Adachi H, Hamasaki H. Diabetic ketosis caused by the insulin analog aspart-induced anti-insulin antibody: successful treatment with the newest insulin analog glulisine[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): e108.
- [11] Hirano M, Arima H, Oiso Y. Immunological insulin resistance due to insulin antibodies developed after cessation of insulin therapy in a patient with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(11): e84.
- [12] Ishizuka T, Ogawa S, Mori T, *et al.* Characteristics of the antibodies of two patients who developed daytime hyperglycemia and morning hypoglycemia because of insulin antibodies[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 84(2): e21-23.
- [13] Koyama R, Nakanishi K, Kato M, *et al.* Hypoglycemia and hyperglycemia due to insulin antibodies against therapeutic human insulin: treatment with double filtration plasmapheresis and prednisolone[J]. *Am J Med Sci*, 2005, 329(5): 259-264.
- [14] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, *et al.* Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(15): 1410-1418.
- [15] Heinzerling L, Raile K, Rochlitz H, *et al.* Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies[J]. *Allergy*, 2008, 63(2): 148-155.
- [16] Greenfield JR, Tuthill A, Soos MA, *et al.* Severe insulin resistance due to anti-insulin antibodies: response to plasma exchange and immunosuppressive therapy[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(1): 79-82.
- [17] Nishii N, Takasu M, Kojima M, *et al.* Presence of anti-insulin natural autoantibodies in healthy cats and its interference with immunoassay for serum insulin concentrations[J]. *Domest Anim Endocrinol*, 2010, 38(3): 138-145.
- [18] Martyn JA, Kaneki M, Yasuhara S. Obesity-induced insulin resistance and hyperglycemia: etiologic factors and molecular mechanisms[J]. *Anesthesiology*, 2008, 109(1): 137-148.
- [19] Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, *et al.* TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(11): 3015-3025.

(编辑: 任开环)