



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.004

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.004>

· 综述与讲座 ·

针对 2 型糖尿病不同并发症患者胰岛 β 细胞功能状态的胰岛素应用策略

童贝儿 郭立新

【摘要】 糖尿病的慢性高血糖状态及其合并的多种代谢异常可导致组织、器官的损伤、功能障碍甚至衰竭,从而出现多种并发症。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的基本病理生理学异常,随着病程的进展,2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能减退,常需要使用胰岛素治疗来控制血糖和代谢紊乱,从而降低糖尿病并发症发生和进展的风险。

【关键词】 糖尿病; 并发症; 血糖; 胰岛 β 细胞; 胰岛素

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 A

糖尿病是一类以高血糖为特征的慢性代谢性疾病。糖尿病患者糖、脂肪和蛋白质代谢异常的病理生理学基础是胰岛素对靶组织的作用不足,其原因是胰岛素分泌绝对或相对不足和(或)组织对胰岛素作用的敏感性降低^[1]。胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能缺陷是 2 型糖尿病(T2DM)发病的两个要素,T2DM 患者的胰岛素抵抗增加了靶组织对胰岛素的需求,胰岛 β 细胞由于功能缺陷而无法对胰岛素需求的增加^[2]。胰岛 β 细胞功能的进行性减退对 T2DM 的发生和发展至关重要,慢性高血糖可导致人体各组织的长期损伤、功能障碍甚至衰竭,尤其是眼睛、肾脏、神经、心脏和血管^[1],从而出现多种并发症。胰岛素抵抗在 T2DM 病程中持续存在,而随着糖尿病病情的进展,胰岛 β 细胞功能减退持续加重,胰岛素治疗成为糖尿病血糖管理的最重要的手段之一^[3]。

2021 年是胰岛素发现的 100 年,近百年来的临床应用和相关的研究数据表明,即使出现了许多新的糖尿病药物,胰岛素仍然是降低血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)的最有效的治疗方法。在胰岛素应用的近百年里,随着胰岛素治疗技术的发展,胰岛素经历了动物胰岛素、人胰岛素、人胰岛素类似物 3 个飞跃。胰岛素制剂的迭代以及可与胰岛素联合使用的新型抗高血糖药物的出现,为减少糖尿病治疗的不良反应和解决 T2DM 的多重致病机制提供了可能^[4]。

一、糖尿病胰岛 β 细胞功能

在 T2DM 中,许多因素(如葡萄糖毒性、脂毒性、自身免疫、炎症、脂肪因子、胰岛淀粉样蛋白、肠促胰素和胰岛素抵抗)影响胰岛 β 细胞的功能。 β 细胞功能的正确评估需要同时量化胰岛素分泌和胰岛素敏感性,因为这两个变量密切相关^[5]。在正常生理条件下,循环中的胰岛素浓度与胰岛素敏感性是相互关联的,表达为机体对葡萄糖的处理能力和胰岛素作用下抑制肝脏葡萄糖产生的能力。当胰岛素敏感性下降时,适当的生理反应是胰岛素分泌以代偿的方式增加。

一般认为评价胰岛 β 细胞功能的金标准为葡萄糖钳夹实验,可分为高胰岛素-正常血糖钳夹和高葡萄糖变量钳夹。正常血糖钳夹通过同时输注可控速率的外源性胰岛素和葡萄糖,以维持全身高胰岛素水平和正常血糖浓度,由于抑制了内源性胰岛素和葡萄糖分泌,此时葡萄糖输注速率与外周组织对胰岛素的敏感性直接相关^[6]。高血糖钳夹通过输注外源性葡萄糖,使血糖在一定时间内维持相对平稳的高糖状态,高血糖刺激的幅度和时间都得到了控制,使胰岛素/C 肽分泌得到精确和可重复的刺激,观察到第一相(快速分泌相)和第二相,并能测定稳态下机体最大的胰岛素分泌能力,从而评估胰岛 β 细胞储备和分泌胰岛素的能力^[7]。但葡萄糖钳夹技术由于成本高、耗时长、技术复杂等原因在临床实践中其使用存在诸多不便。空腹胰岛素和 C 肽均可作为评估胰岛 β 细胞功能的指标,临床上常使用胰岛素释放试验和 C 肽释放试验来评估胰岛 β 细胞功能,而 C 肽不受外来胰岛素的影响。

响,因此能更准确地反映胰腺胰岛素分泌^[5]。此法虽简单易行,但有许多因素可影响到胰岛素和 C 肽的水平,不同时间、不同状态下测定的结果会有较大差距。其他检测胰岛 β 细胞功能的方法如稳态模型评估 (HOMA)、口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 和静脉葡萄糖耐量试验 (IVGTT) 可根据具体情况而选用。OGTT 已被广泛应用于评估 β 细胞功能障碍的病理生理学进展和治疗干预对 β 细胞功能的影响。OGTT 的一个核心优势是,它在 β 细胞反应的测量中结合了肠-胰腺轴的生理贡献。当 OGTT 与静脉试验 (IVGTT 或高血糖钳夹) 相结合时,可以比较肠外刺激和肠内刺激的反应,从而评估肠促胰素作用对摄入葡萄糖的总体反应^[8]。OGTT 方法的缺点是葡萄糖吸收速率的差异会改变观察到的反应,并且 β 细胞功能测量的变动性高于静脉试验^[9]。对于胰岛 β 细胞功能明显减退的 T2DM 及各种严重的糖尿病急、慢性并发症患者,常需要启用胰岛素治疗。

二、糖尿病急性并发症时的胰岛素应用

高血糖常见的急性并发症包括严重低血糖、糖尿病酮症酸中毒 (DKA) 和高血糖高渗状态 (HHS)、乳酸酸中毒等。

1. 低血糖

低血糖是降糖治疗过程中出现的不良反应,其会导致短期和长期不良临床结局并增加死亡率^[10]。导致低血糖的因素有很多,包括磺酰脲类药物、胰岛素治疗、延迟进餐或缺餐、年龄增长、肾功能衰竭、认知障碍/痴呆症等^[11]。研究表明胰岛素治疗的 T2DM 患者发生低血糖的风险随着胰岛素治疗时间的延长而增加,但在治疗的前几年相对较低^[12]。胰岛素和促泌剂使用不当是糖尿病患者发生低血糖的重要原因,因此需谨慎选用。合理使用超长效胰岛素 (如德谷胰岛素、甘精胰岛素等) 和超短效胰岛素 (如门冬胰岛素、赖脯胰岛素等) 有可能减少低血糖风险^[13]。当使用胰岛素治疗时,慎用磺酰脲类药物。可能无法对严重低血糖发作作出适当反应者,如有糖尿病严重并发症和 (或) 合并症的患者、独居老年患者,应考虑使用具有葡萄糖依赖作用机制的药物,如二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂或胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 类似物^[14]。尽可能减少胰岛素的应用,非必要不进行胰岛素的强化治疗。为减少低血糖发生和减少血糖波动,必要时可考虑使用持续葡萄糖监测系统 (CGM)^[15],糖尿病患者一旦发生低血糖,应积极处理,以减少低血糖带来的危害,并在低血糖后复查血糖以及调整胰岛素或口服药物剂量^[16]。

2. DKA

感染、胰岛素用药依从性差等是糖尿病患者 DKA 的重要诱因。1 型糖尿病患者发生 DKA 是由于永久性胰岛 β 细胞功能衰竭,有别于 T2DM 急性一过性胰岛 β 细胞功能衰竭,后者的可能原因包括:葡萄糖毒性、脂毒性、严重应激反应等^[17]。胰岛素水平降低和胰岛素拮抗激素 (儿茶酚胺、皮质醇、胰高血糖素和生长激素) 浓度增加会导致高血糖、酮症和代谢性酸中毒^[18]。在 DKA 患者中,恶心和呕吐是常见症状,腹痛偶尔见于成人 (常见于儿童),有时类似于急腹症。

补液是 DKA 的首要治疗,通过补液来恢复血容量、减少胰岛素拮抗激素并降低血糖,从而增加胰岛素敏感性。胰岛素治疗 DKA 患者时,应在获得初始血清电解质值后使用胰岛素,同时给患者补液^[19]。推荐小剂量胰岛素治疗以改善血糖和酸碱平衡紊乱,推荐小剂量 (短效) 胰岛素治疗方案,胰岛素用量为静脉滴注 $0.1 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的短效胰岛素,通常将短效胰岛素加入生理盐水中持续静脉滴注 (应另建输液途径)。血糖降低太快可能诱发脑水肿,理想的降糖速度为每小时约降低 $3.9 \sim 6.1 \text{ mmol/L}$ ($70 \sim 110 \text{ mg/dl}$),治疗 1 小时效果欠佳者考虑增加剂量。血糖达到 13.9 mmol/L (250 mg/dl) 时,静脉滴注胰岛素速度宜降至 $0.05 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,同时改用 5% 葡萄糖。此外,应积极补钾,并注意监测血钾,避免血钾降低导致恶性心律失常。

3. HHS

HHS 发展中最常见的促发因素是感染,其他诱发因素包括胰岛素治疗中断或不足、心肌梗死、脑血管意外和药物因素等^[19]。HHS 的特征是严重的高血糖、高渗透压和脱水,但没有明显的酮症酸中毒。这是由于 HHS 患者肝内胰岛素浓度大于 DKA 患者,相对较多的内源性胰岛素储备能抑制脂肪分解,且高渗状态能抑制脂肪分解,胰岛素拮抗激素水平虽也升高,但低于 DKA 患者。

HHS 时的治疗基本与 DKA 时相同,但液体治疗的重要性超过胰岛素治疗,所需的胰岛素量较 DKA 患者少,通常采用小剂量持续静脉滴注,如不能达到理想的血糖下降,应先排除补液不足,期间严密监测血糖及尿糖变化,及时调整胰岛素用量。

4. 乳酸酸中毒

乳酸酸中毒多见于老年糖尿病患者,早期表现为食欲不振、恶心、呕吐,逐渐出现呼吸加快、烦躁、谵妄、昏迷。糖尿病患者胰岛素分泌绝对或相对不足,导致丙酮酸代谢改变,糖类的无氧酵解增加,乳酸生成增加^[20]。

发生乳酸酸中毒时,需加强对患者生命体征的监测,及时采取支持疗法,补液扩容,补碱纠酸,治疗诱

因^[21]。以 $0.1 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 速度持续静脉滴注胰岛素,促进三羧酸循环,使乳酸降解。危重患者可采用血液透析。

三、糖尿病慢性并发症时的胰岛素应用

1. 糖尿病肾脏疾病(DKD)

DKD 是指由糖尿病所致的慢性肾脏疾病,是我国慢性肾脏病(CKD)的主要原因^[22],可进展为终末期肾病(ESRD)^[23]。DKD 患者的血糖控制有多种治疗选择,随着新型口服抗糖尿病药物的推出,这些选择可能会进一步增加。目前推荐制定个体化治疗方法和目标^[24]。

在肾功能下降尤其是 ESRD 的患者中,由于降糖药物清除减少和肾脏糖异生减少,多数口服降糖药物的应用受到限制^[18]。因此,许多降糖药物用于 DKD 患者时需要调整剂量。钠-葡萄糖共转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂,除了控制血糖外,还具有肾脏保护作用^[26]。除了 SGLT2 抑制剂,临床试验表明,部分 GLP-1 受体激动剂也可以改善肾功能^[27]。同样,肾功能下降可能导致胰岛素清除率下降,DKD 患者应根据肾功能和血糖趋势调整胰岛素剂量,不增加低血糖风险,同时避免诱发乳酸酸中毒或增加心力衰竭风险^[28]。对于稳定的 CKD1 期(G1)、2 期(G2)和 3a 期(G3a)患者胰岛素剂量一般无需调整;对于 CKD3b 期(G3b)和 4 期(G4)患者考虑将每日总剂量降低 25%;对于 CKD5 期(G5)和 ESRD 患者考虑将每日总剂量降低 50%^[29]。胰岛素剂量调整的依据主要是血糖的实测值。对于接受维持性血液透析的 ESRD T2DM 患者,在透析后胰岛素需求量显著降低^[30]。胰岛素初始剂量减少百分比只是一个估计值,需要根据具体情况进行细化。无论初始选择的剂量减少百分比如何,对于 DKD 患者需要随访血糖趋势和肾功能来进行胰岛素剂量的调整。建议选择低血糖风险低并有利于患者自我管理的胰岛素,如长效胰岛素类似物^[31]。鉴于此类患者的低血糖风险较高,调整剂量时宜小剂量逐步上调。宜从小剂量起始胰岛素治疗,密切监测血糖,小幅度调整剂量,以避免低血糖^[32]。

2. 糖尿病视网膜病变(DR)

DR 是糖尿病中最常见和最严重的微血管并发症之一,也是导致成人失明的主要原因之一。

纠正代谢紊乱可改善 DR 状态,降低血糖、降低血压及调节血脂是防治 DR 的基本措施。血糖控制不佳的糖尿病患者发生 DR 的风险将大大增加,早期强化和持续地控制血糖可以显著降低 DR 发生和进展的风险^[33]。亦有研究发现,胰岛素抵抗为 DR 进展的危险因素^[34],胰岛 β 细胞分泌胰岛素能力下降也是严重

DR 的危险因素^[35]。与视网膜病变发展有关的一些主要途径包括多元醇途径的增加、蛋白激酶 C(PKC)的激活、AGEs 的积累、氧化应激、己糖胺生物合成途径的激活和生长因子^[36]。研究表明,氧化应激和 AGEs 可能会加速长期高血糖患者的胰岛 β 细胞功能障碍^[37-38]。血糖波动及低血糖会加重眼底改变,血糖波动与胰岛 β 细胞功能减退有关,血糖波动越大,越能刺激活性氧和自由基产生,增加氧化应激反应,激发异常血管反应和血液的高凝反应,增加血管内皮细胞的炎症,促进内皮细胞凋亡,从而加速 DR 的发生^[39]。视网膜长期缺乏胰岛素和胰岛素样生长因子 1(IGF-1)导致毛细血管变性和缺血^[40],然而有横断面研究报告显示,外源性胰岛素的使用可能是 DR 的危险因素^[41],因此对胰岛素治疗对 DR 的影响应给予全面关注。对于 DR 患者推荐个体化的血糖控制目标,同时重视降糖的速度与幅度。糖尿病患者也是其他眼部疾病高发的高危人群,包括白内障、青光眼、视网膜血管阻塞及缺血性视神经病变等,因此推荐糖尿病患者不仅要进行眼底检查,也要检查视力、眼压、眼表等。

3. 糖尿病神经病变

严格而稳定的血糖控制是有效的远端对称性多发性神经病变(DSPN)的治疗方法之一^[42]。针对 1 型糖尿病患者,强化胰岛素治疗可显著降低 DSPN 的发生率^[43],将血糖控制与 DSPN 风险相关联的证据对 T2DM 的结论性较低,但有一项针对 T2DM 患者的小型试验发现,强化胰岛素治疗与 DSPN 发生和进展的延缓相关^[44]。心脏自主神经病变(CAN)的发生和进展与血糖控制的关系同 DSPN 中的发现类似^[45]。然而,在 3 个月内迅速改善血糖控制(即 HbA1c 下降 $\geq 2\%$)可能会导致治疗引起的糖尿病神经病变,在强化血糖控制后出现急性剧烈疼痛、周围神经变性和自主神经功能障碍^[46]。因此,对于长期高血糖的患者要制定合理的血糖控制目标。目前治疗疼痛性 DSPN 的一线药物包括三环类抗抑郁药、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂度洛西汀以及抗惊厥药普瑞巴林和加巴喷丁^[47]。考虑到合并症和其他因素,DSPN 患者的治疗必须根据个体化定制,延缓病程和缓解症状。

4. 糖尿病合并动脉粥样硬化性心血管疾病

动脉粥样硬化性心血管疾病(ASCVD)包括动脉粥样硬化所导致的冠心病、脑血管疾病和外周血管疾病,T2DM 患者患 ASCVD 的风险增加了 2~4 倍,是 T2DM 患者主要的致残和致死原因^[48]。在 T2DM 中,参与 ASCVD 发生和发展的机制包括高血糖症、胰岛素抵抗、血脂异常、炎症、氧化应激、内皮功能障碍、促凝状态和血管钙化^[49]。T2DM 患者每年至少评估心

血管风险 1 次,及时采取相应的措施针对解决个体心血管危险因素可降低糖尿病患者的 ASCVD 风险。对于 T2DM 合并 ASCVD 患者应做到早期血糖控制达标并长期维持,同时全面管理好其他心血管危险因素,包括生活方式干预、降压、调脂、抗血小板聚集治疗等。血糖管理建议将二甲双胍与 SGLT2 抑制剂或 GLP-1 受体激动剂联合使用,以降低心血管事件风险并改善血糖控制^[50]。如果患者在联合 SGLT2 抑制剂或 GLP-1 受体激动剂治疗 3 个月后 HbA1c 仍未达标,可启用胰岛素治疗。由于低血糖可促进炎症反应,因此患有 ASCVD 的糖尿病患者使用胰岛素时需要加强血糖监测,避免低血糖^[51]。

四、总结与展望

随着 T2DM 的进展,患者的胰岛 β 细胞功能减退及胰岛素抵抗加重,长期高血糖及其并发症已经严重危害患者的生活质量。对于急性并发症患者,常需要及时启用胰岛素治疗,同时动态监测血糖及生命体征,实时调整治疗方案。对于慢性并发症患者,需要制定个体化、以患者为中心的治疗策略,根据病情启用胰岛素治疗,并相应地在胰岛素治疗过程中采用个体化药理学策略,既要做到避免“惰性”,也要注意避免“滥用”,注意发挥新型降糖药物的作用。在应用时加强血糖监测,防范低血糖的发生。近年来新的胰岛素种类不断增加,胰岛素治疗仍在新配方、新给药途径和新治疗策略方面不断发展,加上新型降糖药物的出现,这些新进展将给 T2DM 患者的血糖管理带来更多更好的选择。

参 考 文 献

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2014, 37 Suppl 1: S81-S90.
- [2] Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, et al. β -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment[J]. Diabetes Care, 2014, 37(6): 1751-1758.
- [3] American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020 [J]. Diabetes Care, 2020, 43(Suppl 1): S14-S31.
- [4] Cahn A, Miccoli R, Dardano A, et al. New forms of insulin and insulin therapies for the treatment of type 2 diabetes [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2015, 3(8): 638-652.
- [5] Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications[J]. Biochem Med (Zagreb), 2013, 23(3): 266-280.
- [6] Ayala JE, Bracy DP, Malabanan C, et al. Hyperinsulinemic-euglycemic clamps in conscious, unrestrained mice [J]. J Vis Exp, 2011, (57): 3188.
- [7] Hannon TS, Kahn SE, Utzschneider KM, et al. Review of methods for measuring β -cell function: Design considerations from the Restoring Insulin Secretion (RISE) Consortium [J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(1): 14-24.
- [8] Cobelli C, Dalla Man C, Toffolo G, et al. The oral minimal model method [J]. Diabetes, 2014, 63(4): 1203-1213.
- [9] Bacha F, Gungor N, Arslanian SA. Measures of beta-cell function during the oral glucose tolerance test, liquid mixed-meal test, and hyperglycemic clamp test [J]. J Pediatr, 2008, 152(5): 618-621.
- [10] Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, et al. Severe hypoglycemia

and risks of vascular events and death [J]. N Engl J Med, 2010, 363(15): 1410-1418.

- [11] Brudner SG, Bodmer M, Jick SS, et al. Incidence of and risk factors for severe hypoglycemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in the UK—a nested case-control analysis [J]. Diabetes Obes Metab, 2014, 16(9): 801-811.
- [12] UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes; effects of treatment modalities and their duration [J]. Diabetologia, 2007, 50(6): 1140-1147.
- [13] Garber AJ. Hypoglycaemia; a therapeutic concern in type 2 diabetes [J]. Lancet, 2012, 379(9833): 2215-2216.
- [14] Unger J, Parkin C. Hypoglycemia in insulin-treated diabetes: a case for increased vigilance [J]. Postgrad Med, 2011, 123(4): 81-91.
- [15] McGill JB, Ahmann A. Continuous Glucose Monitoring with Multiple Daily Insulin Treatment: Outcome Studies [J]. Diabetes Technol Ther, 2017, 19(S3): S3-S12.
- [16] Yun JS, Ko SH. Avoiding or coping with severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes [J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(1): 6-16.
- [17] Voss TS, Vendelbo MH, Kampmann U, et al. Substrate metabolism, hormone and cytokine levels and adipose tissue signalling in individuals with type 1 diabetes after insulin withdrawal and subsequent insulin therapy to model the initiating steps of ketoacidosis [J]. Diabetologia, 2019, 62(3): 494-503.
- [18] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association [J]. Diabetes Care, 2006, 29(12): 2739-2748.
- [19] Fayman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State [J]. Med Clin North Am, 2017, 101(3): 587-606.
- [20] Gray LR, Tompkins SC, Taylor EB. Regulation of pyruvate metabolism and human disease [J]. Cell Mol Life Sci, 2014, 71(14): 2577-2604.
- [21] Weisberg LS. Lactic Acidosis in a Patient with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2015, 10(8): 1476-1483.
- [22] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China [J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- [23] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): 2864-2883.
- [24] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes [J]. Diabetologia, 2015, 58(3): 429-442.
- [25] National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(5): 850-886.
- [26] Wang XX, Levi J, Luo Y, et al. SGLT2 Protein Expression Is Increased in Human Diabetic Nephropathy: SGLT2 PROTEIN INHIBITION DECREASES RENAL LIPID ACCUMULATION, INFLAMMATION, AND THE DEVELOPMENT OF NEPHROPATHY IN DIABETIC MICE [J]. J Biol Chem, 2017, 292(13): 5335-5348.
- [27] Hattori S. Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes [J]. Endocr J, 2011, 58(1): 69-73.
- [28] Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus [J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(11): 1564-1571.
- [29] Bojunga J, Mondorf A. Therapy of diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease [J]. Dtsch Med Wochenschr, 2019, 144(15): 1044-1050.
- [30] Sobngwi E, Enoru S, Ashuntantang G, et al. Day-to-day variation of insulin requirements of patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis [J]. Diabetes Care, 2010, 33(7): 1409-1412.
- [31] Haluzik M, Cheng A, Müller-Wieland D, et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(8): 1369-1377.
- [32] Garla V, Yanes-Cardozo L, Lien LF. Current therapeutic approaches in the management of hyperglycemia in chronic renal disease [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2017, 18(1): 5-19.
- [33] Kumari N, Bhargava M, Nguyen DQ, et al. Six-year incidence and progression of diabetic retinopathy in Indian adults: the Singapore Indian Eye study [J]. Br J Ophthalmol, 2019, 103(12): 1732-1739.
- [34] Park CY, Park SE, Bae JC, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic retinopathy in Koreans with type II diabetes: baseline characteristics of Seoul Metropolitan City-Diabetes Prevention Program (SMC-DPP) participants [J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(2): 151-155.



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.005

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.08.005

· 综述与讲座 ·

糖尿病合并新型冠状病毒肺炎患者的胰岛素治疗

熊青 徐焱成

【摘要】 由于高血糖对患者身体免疫系统的损害,导致糖尿病患者极易受病毒、细菌感染而加重病情。而新型冠状病毒肺炎在全世界蔓延,传染性极强,重症患者救治困难。我国糖尿病患者约 1.298 亿,是新型冠状病毒肺炎的主要合并症,本文从糖尿病与新型冠状病毒肺炎的相互影响、不同状态下高血糖的胰岛素治疗及血糖控制目标,阐述糖尿病合并新型冠状病毒肺炎患者的胰岛素治疗方案,以提高糖尿病合并新型冠状病毒肺炎的诊治效果和改善预后。

【关键词】 糖尿病; 新型冠状病毒肺炎; 胰岛素

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

糖尿病是一种常见的慢性疾病,在过去 40 年里,糖尿病在我国的患病率从 1980 年的 0.67% 迅速增长

至 2017 年的 12.8%,糖尿病前期患病率为 35.2%^[1]。糖尿病急慢性并发症严重损害患者的血管、神经、组织等,我国每年有约 83.4 万人死于其并发症。而具有高传染性的新型冠状病毒更易侵犯糖尿病患者,该病毒可通过多种途径损伤胰岛 β 细胞,导致胰岛功能下降,血糖进一步升高,血糖控制难度加大。越来越多的研究强调了血糖水平与新型冠状病毒肺炎(COVID-19,

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81970718)

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院内分泌科

通讯作者:徐焱成, E-mail:oxye@163.com

注:第一作者现在中南大学湘雅医学院附属海口医院工作

- [35] Klein R, Lee KE, Knudtson MD, et al. Changes in visual impairment prevalence by period of diagnosis of diabetes; the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy [J]. *Ophthalmology*, 2009, 116 (10):1937-1942.
- [36] Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2008, 9 (4):315-327.
- [37] Nowotny K, Jung T, Höhn A, et al. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus [J]. *Biomolecules*, 2015, 5 (1):194-222.
- [38] Lin N, Zhang H, Su Q. Advanced glycation end-products induce injury to pancreatic beta cells through oxidative stress [J]. *Diabetes Metab*, 2012, 38 (3):250-257.
- [39] Ceriello A, Esposito K, Piconi L, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients [J]. *Diabetes*, 2008, 57 (5):1349-1354.
- [40] Chantelau E, Kimmerle R, Meyer-Schwickerath R. Insulin, insulin analogues and diabetic retinopathy [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2008, 114 (1):54-62.
- [41] Zhao C, Wang Y, Xu D, et al. Insulin and risk of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: data from a meta-analysis of seven cohort studies [J]. *Diagn Pathol*, 2014, 9:130.
- [42] Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14 (8):473.
- [43] Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al. Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (5):1090-1096.
- [44] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1995, 28 (2):103-117.
- [45] Martin CL, Albers JW, Pop-Busui R. DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37 (1):31-38.
- [46] Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes [J]. *Brain*, 2015, 138 (Pt 1):43-52.
- [47] Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations on diagnosis, assessment and management [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27 (7):629-638.
- [48] Einarson TR, Acs A, Ludwig C, et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17 (1):83.
- [49] Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, et al. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus—Mechanisms, Management, and Clinical Considerations [J]. *Circulation*, 2016, 133 (24):2459-2502.
- [50] Bertolucci MC, Salles JEN, Silva-Nunes J, et al. Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12:45.
- [51] Jialal I, Chaudhuri A. Targeting inflammation to reduce ASCVD in type 2 diabetes [J]. *J Diabetes Complications*, 2019, 33 (1):1-3.

(收稿日期:2021-07-20)

(本文编辑:张一冰)