

· 综述 ·

估计葡萄糖处置率在评估 1 型糖尿病患者胰岛素抵抗中的应用价值

任留留¹ 陈爱荣² 陆静¹ 张丽娟¹¹兰州大学第二临床医学院, 兰州 730000; ²兰州大学第二医院内分泌与代谢病科, 兰州 730000

通信作者: 陈爱荣, Email: chenair@lzu.edu.cn

【摘要】 1 型糖尿病(T1DM)在临床中以胰岛素绝对缺乏为特征。随着生活方式的改变、外源性胰岛素的强化治疗、血糖控制不佳,胰岛素抵抗(IR)在 T1DM 中也引起人们的重视。IR 是预测 T1DM 发生心血管疾病及并发症的一个重要危险因素,但在临床实践中难以评估。利用估计葡萄糖处置率作为间接评估 T1DM 是否存在 IR 的工具,并可以预测糖尿病并发症风险。因此,早期识别 T1DM 中是否合并 IR 将有助于风险分层,除了优化降糖之外,可以早期通过改变生活方式或药物治疗改善 IR 并预防慢性并发症从而改善该人群的预后和生活质量。

【关键词】 估计葡萄糖处置率;胰岛素抵抗;1 型糖尿病;糖尿病并发症

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220525-05055

Application value of estimating glucose disposal rate in evaluating insulin resistance in patients with type 1 diabetes mellitus Ren Liuli¹, Chen Airong², Lu Jing¹, Zhang Lijuan¹. ¹The Second Clinical Medicine School, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; ²Department of Endocrinology and Metabolism, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Chen Airong, Email: chenair@lzu.edu.cn

【Abstract】 Type 1 diabetes mellitus(T1DM) is characterized by absolute insulin deficiency. With the change of lifestyle, the intensive treatment of exogenous insulin and the poor control of blood glucose, insulin resistance (IR) has also attracted people's attention in T1DM. IR is an important risk factor for predicting cardiovascular disease and complications of diabetes in T1DM, but it is difficult to evaluate in clinical practice. The estimated glucose disposal rate is used as a tool to indirectly evaluate whether there is IR in T1DM, and can predict the risk of complications of diabetes. Therefore, early identification and combination of IR in T1DM will help to stratify the risk. In addition to optimizing hypoglycemic therapy, early lifestyle changes or drug treatment can improve IR and prevent chronic complications, so as to improve the prognosis and quality of life of this group of T1DM.

【Keywords】 Estimated glucose disposal rate; Insulin resistance; Type 1 diabetes mellitus; Complications of diabetes

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220525-05055

近年来 1 型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)的发病率急剧上升。最新研究数据表明,我国每年有超过 1.3 万例 T1DM 新发病例^[1-2]。由于生活方式和饮食结构的变化(增加精制碳水化合物的摄入)、强化胰岛素治疗、体重增加以及治疗反复低血糖会直接或间接导致胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)^[3]。这在临床中可能会面临 IR 增加、胰岛

素剂量增加、体重进一步增加的恶性循环,然而在临床实践中缺乏评估 IR 的方法。利用估计葡萄糖处置率(estimated glucose disposal rate, eGDR)来识别 T1DM 患者是否合并 IR 将可能有助于预测疾病进展和并发症的易感性,并为未来的个性化治疗提供可能。因此本综述围绕 T1DM 中发生 IR 的机制、eGDR 的提出以及其在 T1DM 患者并发症风险评估

中的作用进行综述,并提出管理策略进展,为 T1DM 长程管理提供依据。

1 T1DM 发生 IR 的机制

虽然 T1DM 以胰岛素绝对缺乏为主,但随着长程胰岛素强化治疗、不良生活方式出现,T1DM 也会出现胰岛素抵抗,表现为 T1DM 和 2 型糖尿病 (T2DM) 混合的表型,称为“双重糖尿病”^[4]。胰岛素是一种合成代谢激素,因此强化治疗可能会导致 T1DM 患者体重增加。体重增加的 T1DM 患者的胰岛素剂量、血压和低密度脂蛋白-胆固醇均较高。IR 发生的主要部位是骨骼肌、脂肪组织以及肝脏。肌细胞内脂质含量增加以及肝脏内的异位脂肪堆积与外周和肝脏胰岛素抵抗有关^[5]。与 T2DM 不同的是,T1DM 中并未观察到肝脏脂肪增加。其机制可能是内源性胰岛素分泌减少以及外周外源性胰岛素替代治疗导致进入门脉循环和肝脏胰岛素相对不足和外周高胰岛素血症,进一步使得肝内胰高血糖素和胰岛素的相对浓度不平衡从而促进脂质氧化的过程,进而使肝内脂肪含量降低^[6]。这也是即使体型正常、体重指数 (BMI) 正常的 T1DM 患者也可能存在肝脏、骨骼肌和脂肪组织的 IR 的原因^[7]。

Chan 等^[8]通过动态血糖监测表明在 T1DM 中,夜间低血糖与胰岛素敏感性下降相关。其机制可能是低血糖时机体会分泌升糖激素(胰高血糖素、生长激素、肾上腺素和皮质醇)来降低胰岛素敏感性。这种关系在 T2DM 青年中并未得到证实。这也表明 T1DM 与 T2DM 中 IR 的不同机制。

2 IR 与估计葡萄糖处置率

测量 IR 的金标准高胰岛素-正糖钳夹由于其侵入性及耗时性而限制了临床应用,而稳态模型评估-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 和胰岛素敏感指数在内源性胰岛素缺乏症受试者中也很难评估,并且在 T1DM 中,每日胰岛素需求量由于取决于多个因素也计算不准确。因此近年来就引出 eGDR,这是一种与高胰岛素-正糖钳夹和 IR 表现出良好相关性的标志物,并已被验证用于估计 T1DM 患者的胰岛素敏感性^[9]。eGDR 评分最初是由匹兹堡糖尿病并发症流行病学 (EDC) 研究纳入 24 例儿童期发病的成人 T1DM,并使用高

胰岛素-正糖钳夹进行开发和验证^[9]。该研究中用于定义评分的危险因素包括高血压、腰臀比 (WHR)、甘油三酯和高密度脂蛋白-胆固醇水平、2 型糖尿病家族史和血糖控制水平。使用多重线性回归最终得出危险因素 WHR、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) 以及是否合并高血压 (HTN) 组合的模型 (调整后的 $R^2 = 0.57, P < 0.001$)。基于该模型其计算公式具体如下: $eGDR_{WHR} = 24.31 - (12.22 \times WHR) - (3.29 \times HTN) - [0.57 \times HbA1c(\%)]$ 。并且,用腰围 (WC) 或 BMI 代替 WHR 与胰岛素抵抗也有类似的相关性,公式为 $eGDR_{RWC} = 21.16 - (0.09 \times WC) - (3.41 \times HTN) - [0.55 \times HbA1c(\%)]$; $eGDR_{BMI} = 19.02 - [0.22 \times BMI(kg/m^2)] - (3.26 \times HTN) - [0.61 \times HbA1c(\%)]$ ^[10]。eGDR 评分的优点在于它可以识别出有 IR 风险的 T1DM 患者,并有助于确定可能受益于改善胰岛素敏感性治疗的人群。

eGDR 作为一个连续变量,在临床中可以用来预测一些代谢性疾病的发生。一项对 112 例 T1DM 患者进行的横断面研究表明,当 $eGDR < 7.32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,在诊断 T1DM 患者中是否存在代谢综合征时具有最高的敏感性和特异性^[11]。但该公式不建议应用于小于 18 岁的 T1DM 患者。由于成人 T1DM 不仅包括儿童期发病糖尿病,也包括成人期发病糖尿病,并且青少年糖尿病患者的代谢特征可能与成人不同,所以我国学者 Zheng 等^[12]在此基础上采用 eGDR 作为 IR 程度的评价指标,开发了一种新的可用于评估任何年龄发病的成人 T1DM 患者 IR 估算模型: $\ln[eGDR] = 4.964 - 0.121 \times HbA1c(\%) - 0.012 \times DBP(\text{mmHg}) - 1.409 \times WHR$ (调整后的 $R^2 = 0.616, P < 0.01$)。eGDR 数值越小,代表 IR 越严重。该模型可以作为一种实用且有效的工具,有利于未来与 IR 相关的大规模流行病学和临床研究。

3 eGDR 与 T1DM 并发症

IR 已被证明会导致血管内皮功能障碍并诱导细胞因子介导的炎症反应,并且 T1DM 患者合并 IR 会增加大血管病变风险^[4]。最近的前瞻性研究将 eGDR 与 T1DM 的心血管和全因死亡率联系起来^[10, 13]。Nyström 等^[10]对 17 050 例瑞典 T1DM 进行研究,根据 eGDR 计算结果分组,在 7.1 年的随访

期内, $eGDR < 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 组的全因死亡率与 $eGDR \geq 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 相比增加 1.6 倍, 并且 $eGDR$ 值越低, 心血管风险越高。较低的 $eGDR$ 、较长的糖尿病病程显著增加了心血管疾病风险^[13]。IR 可预测冠状动脉钙化的程度, IR 程度越重, 心血管风险增加^[14]。一致的是, Helliwell 等^[15] 探讨肥胖和 IR 对 T1DM 代谢参数和血管并发症患病率的临床影响, 比较 $eGDR < 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 组和 $\geq 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 组得出大血管疾病的 OR 分别为 13.22 (95% CI: 3.10 ~ 56.38; $P < 0.001$), 该研究还表明, 高 HbA1c 合并低 $eGDR$ 时与并发症有明显的相关性, 强调 IR 在大血管疾病易感性中的重要性。

DCCT/EDIC 研究^[16] 中使用 $eGDR$ 评估 IR, 得出 IR 会增加糖尿病并发症的风险, 包括高血压、视网膜病变、白蛋白尿、周围神经病变和心脏自主神经病变, 而 IR 改善后降低了发生周围神经病变的风险。Helliwell 等^[15] 比较 $eGDR < 4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 和 $\geq 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 组得出视网膜病变、肾病的 OR 分别为 4.84 (95% CI: 3.36 ~ 6.97; $P < 0.001$)、8.35 (95% CI: 4.86 ~ 14.34; $P < 0.001$)。此外低的 $eGDR$ 与 T1DM 更严重的视网膜病变、糖尿病肾病呈负相关^[17-18]。总的来说, T1DM 合并糖尿病并发症的患者具有较高的 IR, 并且 $eGDR$ 越低, 越容易合并慢性并发症。这些研究都表明 $eGDR$ 可以协助评估发生的并发症风险。

4 T1DM 合并 IR 的管理策略

鼓励 T1DM 将有氧运动与抗阻运动相结合, 因为运动能增加胰岛素敏感性、减少胰岛素用量、改善血脂和内皮功能^[19]。此外, 低脂肪等热量饮食可显著改善 T1DM 的胰岛素敏感性^[20]。

目前二甲双胍已在 T1DM 中进行了评估, 其通过增加胰岛素的敏感性来改善血糖并降低心血管风险^[21]。研究证明, 二甲双胍可降低超重/肥胖和血糖控制不佳青少年 T1DM 的胰岛素剂量、BMI 和 WC 也得到改善, 从而改善全身和外周胰岛素敏感性^[22]。钠-葡萄糖共转运蛋白 2 (sodium dependent glucose transporters 2, SGLT2) 抑制剂在 T1DM 的 III 期实验中, 可降低 HbA1c、降低胰岛素总剂量、改善血糖变异, 除此之外, 对 T1DM 也有降低血压、减少动脉硬化和减轻体重的作用^[23]。但要警惕血糖正

常的酮症酸中毒的风险。胰高血糖素样肽-1 (glucagon like peptide-1, GLP-1) 受体激动剂可通过抑制胰高血糖素分泌、减少胃排空、促进饱腹感和减轻体重来作为 T1DM 的辅助治疗。在 T1DM 中进行的最大规模临床试验是使用利拉鲁肽进行的, 结果显示在每日剂量为 1.8 mg 时, HbA1c 降低 (0.2% ~ 0.4%), 体重减轻 (约 5 kg) 并减少胰岛素剂量^[24]。除此之外还能减少体脂、降低血压^[25]。T1DM 患者饭前注射普兰林肽可改善 HbA1c, 降低餐后血糖水平, 减少胰岛素需求, 并导致体重减轻^[26]。因此, 普兰林肽对于合并 IR 的 T1DM 患者可能是有用的辅助治疗。然而, 耐受性和增加注射次数可能会降低患者依从性从而限制其在 T1DM 中的应用。

5 总结与展望

虽然 T1DM 以胰岛素缺乏为特征, 但随着肥胖及其相关代谢风险因素的日益流行, IR 在 T1DM 中也越来越引起人们的重视。 $eGDR$ 目前成为临床实践中一种可靠的测量 IR 的方法, 可以据此确定糖尿病并发症风险增加的高危人群, 尤其是年轻的成年人。其带来的潜在的临床获益是, 针对这一高危人群的 IR 治疗可能会减少糖尿病并发症。除了优化血糖控制外, 指导该类患者如何通过生活方式干预或药物治疗改善 IR 可能是降低并发症风险的可行治疗方式。未来的研究应侧重于临床中 T1DM 高代谢风险个体的识别, 以及有针对性的生活方式或药物干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Weng J, Zhou Z, Guo L, et al. Incidence of type 1 diabetes in China, 2010-13: population based study [J]. BMJ, 2018, 360: j5295. DOI: 10.1136/bmj.j5295.
- [2] Liu C, Yuan YC, Guo MN, et al. Incidence of type 1 diabetes may be underestimated in the Chinese population: evidence from 21.7 million people between 2007 and 2017 [J]. Diabetes Care, 2021, 44(11): 2503-2509. DOI: 10.2337/dc21-0342.
- [3] Martyn-Nemeth P, Quinn L, Penckofer S, et al. Fear of hypoglycemia: influence on glycemic variability and self-management behavior in young adults with type 1 diabetes [J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(4): 735-741. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2016.12.015.
- [4] Kietsirirote N, Pearson S, Campbell M, et al. Double diabetes: a

- distinct high-risk group? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21 (12): 2609-2618. DOI: 10.1111/dom.13848.
- [5] Cree-Green M, Stuppy JJ, Thurston J, et al. Youth with type 1 diabetes have adipose, hepatic, and peripheral insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (10): 3647-3657. DOI: 10.1210/je.2018-00433.
- [6] Perseghin G, Lattuada G, De cobelli F, et al. Reduced intrahepatic fat content is associated with increased whole-body lipid oxidation in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2005, 48 (12): 2615-2621. DOI: 10.1007/s00125-005-0014-5.
- [7] Gregory JM, Cherrington AD, Moore DJ. The Peripheral Peril: injected insulin induces insulin insensitivity in type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2020, 69 (5): 837-847. DOI: 10.2337/dbi19-0026.
- [8] Chan CL, Pyle L, Morehead R, et al. The role of glycemia in insulin resistance in youth with type 1 and type 2 diabetes [J]. *Pediatr Diabetes*, 2017, 18 (6): 470-477. DOI: 10.1111/pedi.12422.
- [9] Williams KV, Erbey JR, Becker D, et al. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? [J]. *Diabetes*, 2000, 49 (4): 626-632. DOI: 10.2337/diabetes.49.4.626.
- [10] Nyström T, Holzmann MJ, Eliasson B, et al. Estimated glucose disposal rate predicts mortality in adults with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20 (3): 556-563. DOI: 10.1111/dom.13110.
- [11] Ferreira-Hermosillo A, Ibarra-salce R, Rodríguez-malacara J, et al. Comparison of indirect markers of insulin resistance in adult patients with double diabetes [J]. *BMC Endocr Disord*, 2020, 20 (1): 87. DOI: 10.1186/s12902-020-00570-z.
- [12] Zheng X, Huang B, Luo S, et al. A new model to estimate insulin resistance via clinical parameters in adults with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33 (4). DOI: 10.1002/dmrr.2880.
- [13] Šimonienė D, Platūkiene A, Prakapienė E, et al. Insulin resistance in type 1 diabetes mellitus and its association with patient's Micro-and macrovascular complications, sex Hormones, and other clinical data [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11 (1): 161-174. DOI: 10.1007/s13300-019-00729-5.
- [14] Schauer IE, Snell-Bergeon JK, Bergman BC, et al. Insulin resistance, defective insulin-mediated fatty acid suppression, and coronary artery calcification in subjects with and without type 1 diabetes: the CACTI study [J]. *Diabetes*, 2011, 60 (1): 306-314. DOI: 10.2337/db10-0328.
- [15] Helliwell R, Warnes H, Kietsiriroje N, et al. Body mass index, estimated glucose disposal rate and vascular complications in type 1 diabetes: beyond glycated haemoglobin [J]. *Diabet Med*, 2021, 38 (5): e14529. DOI: 10.1111/dme.14529.
- [16] Mao Y, Zhong W. Changes of insulin resistance status and development of complications in type 1 diabetes mellitus: analysis of DCCT/EDIC study [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 184: 109211. DOI: 10.1016/j.diabres.2022.109211.
- [17] Oza C, Khadilkar V, Karguppikar M, et al. Prevalence of metabolic syndrome and predictors of metabolic risk in Indian children, adolescents and youth with type 1 diabetes mellitus [J]. *Endocrine*, 2022, 75 (3): 794-803. DOI: 10.1007/s12020-021-02924-6.
- [18] LAM-chung CE, Martínez Zavala N, Ibarra-salce R, et al. Association of estimated glucose disposal rate and chronic diabetic complications in patients with type 1 diabetes [J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2021, 4 (4): e00288. DOI: 10.1002/edm2.288.
- [19] Wu N, Bredin SSD, Guan Y, et al. Cardiovascular health benefits of exercise training in persons living with type 1 diabetes: a Systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8 (2). DOI: 10.3390/jcm8020253.
- [20] Rosenfalck AM, Almdal T, Viggers L, et al. A low-fat diet improves peripheral insulin sensitivity in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabet Med*, 2006, 23 (4): 384-392. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01810.x.
- [21] Liu YS, Chen CN, Chen ZG, et al. Vascular and metabolic effects of metformin added to insulin therapy in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 (6): e3334. DOI: 10.1002/dmrr.3334.
- [22] Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, et al. Metformin improves peripheral insulin sensitivity in youth with type 1 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104 (8): 3265-3278. DOI: 10.1210/je.2019-00129.
- [23] Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5 (11): 864-876. DOI: 10.1016/s2213-8587(17)30308-x.
- [24] Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39 (10): 1702-1710. DOI: 10.2337/dc16-0691.
- [25] Avgerinos I, Manolopoulos A, Michailidis T, et al. Comparative efficacy and safety of glucose-lowering drugs as adjunctive therapy for adults with type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021, 23 (3): 822-831. DOI: 10.1111/dom.14291.
- [26] Herrmann K, Brunell SC, Li Y, et al. Impact of disease duration on the effects of pramlintide in type 1 diabetes: a post hoc analysis of three clinical trials [J]. *Adv Ther*, 2016, 33 (5): 848-861. DOI: 10.1007/s12325-016-0326-5.