

Analysis of Risk Factors for Insulin Antibodies in Type 2 Diabetes Patients

Xiaohui Dong*, Zhouyang Huai, Chengqian Li#

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: 510131036@qq.com, #lichengqian5213@163.com

Received: May 15th, 2020; accepted: May 29th, 2020; published: Jun. 5th, 2020

Abstract

Objective: To analyze the risk factors of insulin antibody (IA) in patients with Type 2 Diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 742 T2DM patients were admitted to the department of endocrinology, affiliated hospital of Qingdao university from 2017/1/1 to 2018/7/1. All the patients were treated with exogenous insulin and IA was measured with complete data. According to whether IA was positive or not, there were 220 patients in the IA positive group and 522 patients in the IA negative group. Routine blood biochemical tests were performed in both groups, and relevant case data were collected to analyze the risk factors of IA in patients with T2DM. **Results:** 1) Comparing the general and clinical data of the positive group and the negative group, it was found that there were statistical differences in age, course of disease, dose of insulin used before admission, cholesterol, LDL, HDL, uric acid and free thyroxine between the two groups ($P < 0.05$); 2) Logistic regression analysis found that course of disease, cholesterol, high-density lipoprotein and uric acid were independent risk factors for IA positive in T2DM patients treated with insulin ($P < 0.05$); 3) The disease duration of risk factors was divided into four groups according to quartile assignment, and the IA positive rate of patients in different disease duration groups was statistically different ($P < 0.01$); as the course of disease increased, IA level increased, fasting c-peptide level and islet insulin function index decreased. **Conclusion:** Patients with T2DM treated with insulin had a higher risk of being IA positive with longer diabetes, higher cholesterol levels, higher uric acid levels, and lower HDL levels.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Antibody, Risk Factors

2型糖尿病患者产生胰岛素抗体的危险因素分析

董小慧*, 怀宙阳, 李成乾#

*第一作者。

#通讯作者。

青岛大学附属医院内分泌科, 山东 青岛
Email: 510131036@qq.com, lichengqian5213@163.com

收稿日期: 2020年5月15日; 录用日期: 2020年5月29日; 发布日期: 2020年6月5日

摘要

目的: 分析2型糖尿病(Type 2 Diabetes mellitus, T2DM)患者产生胰岛素抗体(Insulin Antibody, IA)的危险因素。**方法:** 统计2017/1/1至2018/7/1于青岛大学附属医院内分泌科住院收治的T2DM患者742例, 所有患者均使用外源性胰岛素并测定IA且有完整资料, 根据IA是否阳性, 分为IA阳性组220例和IA阴性组522例。两组患者均进行常规血液生化检验, 并收集相关病例资料, 分析T2DM患者IA的危险因素。**结果:** 1) 比较阳性组与阴性组一般及临床资料发现其中年龄、病程、入院前胰岛素使用剂量、胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、尿酸、游离甲状腺素在两组中存在统计学差异($P < 0.05$); 2) Logistic回归分析发现病程、胆固醇、高密度脂蛋白、尿酸是使用胰岛素治疗的T2DM患者发生IA阳性的独立危险因素($P < 0.05$); 3) 将危险因素中的病程按四分位数赋值分组, 不同病程组患者其IA阳性率有统计学差异($P < 0.01$); 随着病程增加, IA水平升高, 空腹C肽水平及胰岛 β 细胞功能指数下降。**结论:** 使用胰岛素治疗的T2DM患者, 随着患糖尿病时间越长、胆固醇水平越高、尿酸水平越高以及高密度脂蛋白水平越低, 发生IA阳性的风险越高。

关键词

2型糖尿病, 胰岛素抗体, 危险因素

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着我国生活环境、生活习惯的变化, T2DM 患者人数逐年上涨, T2DM 现已成为继心血管疾病和恶性肿瘤之后的第三大疾病。部分 2 型糖尿病患者可发生 IA 阳性, IA 产生原因及机理尚不完全明确, 针对 IA 的大量实验室及临床研究表明, 患者产生 IA 的原因主要与外源性胰岛素的使用有关[1], 这可能与外源性胰岛素有免疫原性有关[2], 另有相关研究提出年龄、血清胰岛素水平、胆红素水平也可能与 IA 产生有关[3] [4], 目前关于产生 IA 危险因素的研究较少。本研究的目的在于了解 T2DM 患者发生 IA 阳性的危险因素。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究对象

选取来自 2017 年 1 月 1 日至 2018 年 7 月 1 日在青岛大学附属医院内分泌科与代谢性疾病科住院治疗并诊断为糖尿病的患者, 共 1880 人。研究方案已得到青岛大学附属医院伦理委员会的同意批准。

纳入标准: 所有患者符合 2017 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》制定的 2 型糖尿病诊断标准, 均测定 IA 并使用外源性胰岛素且资料齐全。

排除标准: 1) 合并糖尿病急性并发症的患者; 2) 明确诊断为 1 型糖尿病或其他类型糖尿病患者; 3)

合并恶性肿瘤、感染性疾病患者；4) 合并心血管、脑血管等严重慢性疾病；5) 合并自身免疫性疾病；6) 合并消化、呼吸、血液等其他系统严重疾病；7) 妊娠、哺乳期或长期服用避孕药患者；8) 严重肝肾功能不全患者；9) 长期使用免疫抑制剂患者；10) 近期发生创伤、感染、手术等应激事件患者。按照上述标准确诊筛选出患者 742 例。

2.2. 方法

2.2.1. 分组

筛选出符合上述标准的 T2DM 患者 742 例，根据胰岛素抗体是否阳性分组，分为 IA 阳性组 220 例和 IA 阴性组 522 例。

2.2.2. 研究对象一般及临床资料采集

采集并统计入选患者一般资料，包括患者性别、年龄、既往疾病史、糖尿病病史，近半年选择的糖尿病治疗方案及药物的具体应用情况。人体测量学指标如身高、体重、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)等由经过严格培训的人员进行测量，并计算身体质量指数(Body Mass Index, BMI)。所有患者入院次日进行静脉血采集及相关实验室检验，使用间接免疫荧光法检测胰岛素抗体(IA)，采用全自动生化分析仪检测空腹葡萄糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽(FCP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、肌酐(CR)、尿酸(UA)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)等指标；使用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白。

2.2.3. 胰岛 β 细胞功能评估

用空腹 C 肽代替稳态模型(HOMA)公式中的胰岛素，计算 HOMA- β 指数评价胰岛 β 细胞功能[5]，计算公式： $HOMA-\beta = 20 \times FCP / (FBG - 3.5)$ ，FCP 单位为 pmol/L，FBG 单位为 mmol/L。

2.3. 统计学处理

应用 SPSS 24.0 软件处理数据。计量资料用中位数或均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示数据的集中趋势，组间比较服从正态分布使用 t 检验，不服从正态分布使用 wilcoxon 秩和检验；计数资料应用百分比和频率表示分类数据分布特征，组间比较采用卡方检验；单因素连续变量的相关性分析，若变量服从正态分布使用 Pearson 相关检验，若变量不服从正态分布则使用 spearman 秩相关分析，多因素分析采用 Logistic 回归分析危险因素，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般及临床资料的比较

比较 IA 阳性组与 IA 阴性组，年龄、患病病程、TC、LDL-C、HDL-C、UA、FT4、入院前胰岛素使用剂量在两组之间的差异有统计学意义($P < 0.05$)；IA 阳性组 TC、LDL-C、UA 高于 IA 阴性组，HDL-C、FT4 低于 IA 阴性组患者；IA 阳性组患者与 IA 阴性组患者相比，其患有 2 型糖尿病病程更长、入院前胰岛素使用剂量更大。两组之间性别、身高、体重、BMI、SBP、DBP、HbA1c、FCP、TG、ALT、AST、TSH、FT3 等资料无统计学差异($P > 0.05$)，见表 1。

3.2. IA 的危险因素分析

3.2.1. IA 阳性的危险因素分析

以 IA 是否阳性为因变量，以 IA 阳性组与阴性组有显著统计学差异的年龄、患病病程(年)、TC、LDL-C、HDL-C、UA、FT4、入院前胰岛素使用剂量(U/天)为自变量，进行多元 Logistic 回归分析，显示胰岛素治

疗患者发生 IA 阳性的危险因素分别为糖尿病病程、血清胆固醇、血清高密度脂蛋白、血清尿酸($P < 0.05$), 见表 2。

Table 1. Comparison of general and clinical data between the IA positive group and the IA negative group
表 1. IA 阳性组与 IA 阴性组一般及临床资料的比较

	IA 阳性组	IA 阴性组	$t/\chi^2/Z$	P
N	220	522		
性别(男\女)	95\125	254\268	1.864	0.172
年龄(岁)	65.42 ± 10.77	60.40 ± 11.60	2.105	0.036
糖尿病病程(年)	14 (8~20)	4 (2~9)	-7.367	0.000
身高(m)	1.69 (1.62, 1.74)	1.71 (1.59, 1.75)	-0.086	0.932
体重(kg)	73 (66, 81)	72 (63, 80)	-0.618	0.536
BMI	26.11 (24.25, 27.98)	25.19 (23.48, 28.36)	-1.028	0.304
SBP (mmhg)	139.57 ± 18.12	138.67 ± 20.17	0.370	0.712
DBP (mmhg)	75.61 ± 11.27	75.57 ± 13.82	0.028	0.978
HbA1c (%)	8.45 (7.40~10.10)	8.35 (7.42~10.17)	-0.345	0.730
ALT (IU/L)	16 (13~26)	15 (12~21)	-1.316	0.188
AST (IU/L)	16 (14~20)	15 (13~19)	-1.151	0.250
TG (mmol/L)	1.27 (0.94~1.91)	1.35 (0.90~2.03)	-0.023	0.981
TC (mmol/L)	4.81 ± 1.36	4.40 ± 1.61	-3.230	0.001
LDL-C (mmol/L)	2.67 (2.95~3.29)	2.39 (1.73~2.96)	-2.030	0.042
HDL-C (mmol/L)	1.29 (1.04~1.51)	2.21 (1.13~3.45)	-5.607	0.000
Cr (umol/L)	56.50 (52, 63.25)	55 (47, 63.5)	-1.223	0.221
UA (umol/L)	329.23 ± 97.26	290.63 ± 77.58	3.197	0.003
TSH (mIU/L)	1.76 (1.27~3.08)	1.70 (1.20~2.83)	-0.854	0.393
FT3 (pmol/L)	4.14 (3.60~4.66)	4.08 (3.45~4.61)	-0.378	0.705
FT4 (pmol/L)	15.13 (13.79~17.12)	16.14 (14.26~17.83)	-2.049	0.040
入院前每日胰岛素剂量(IU)	28.93 ± 13.40	25.41 ± 12.24	2.064	0.040

注: SBP: 收缩压; DBP: 舒张压; HbA1c: 糖化血红蛋白; ALT: 谷丙转氨酶; AST: 谷草转氨酶; TG: 甘油三酯; TC: 胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白; HDL-C: 高密度脂蛋白; Cr: 肌酐; UA: 尿酸; TSH: 促甲状腺激素; FT4: 游离甲状腺素; FT3: 游离三碘甲状腺原氨酸; FINS: 空腹胰岛素; FCP: 空腹 C 肽。

Table 2. Assessment values of relevant parameters for IA positive risk factors
表 2. IA 阳性危险因素的有关参数的评估值

	B	$wald$	P	OR	OR 95% CI	
糖尿病病程	0.162	29.310	0.000	0.851	0.803	0.902
胆固醇	0.481	10.030	0.002	0.618	0.459	0.831
高密度脂蛋白	-1.808	33.904	0.000	6.101	3.319	11.213
尿酸	0.006	5.940	0.015	0.996	0.991	1.000
常量	1.249	1.857	0.173			

3.2.2. 危险因素进一步赋值分组

对于上述 logistic 回归分析得发生 IA 阳性的危险因素中的糖尿病病程根据四分位数赋值分组进一步分析: 比较不同病程组 IA 阳性率、IA 水平, 同时比较不同病程组患者的胰岛功能。以糖尿病病程 1 = 0~4 年、2 = 5~10 年、3 = 11~17 年、4 = 18~年分为 4 组, 比较不同分组 IA 阳性率及 IA 水平, 结果提示, 不同病程组 IA 阳性率有差异($P < 0.01$), 进一步两两比较, 患病 5~10 年组 IA 阳性率与前一组比较具有明显的统计学差异($P < 0.05$); 当 2 型糖尿病患者病程超过 5 年以上时患者发生 IA 阳性的风险增高; 随着病程增加, IA 水平升高, 见表 3。同时根据病程分组, 比较各组血清空腹 C 肽、HOMA- β 指数, 结果提示 2 型糖尿病患者随着病程延长, 其胰岛功能逐渐衰退, 胰岛素分泌能力逐步下降, 见表 4。

Table 3. Comparison of IA positive rate and IA level in different disease course groups

表 3. 不同病程组其 IA 阳性率、IA 水平的比较

	0~4 年	5~10 年	11~17 年	18~年	<i>P</i>
阳性/阴性	33/152	54/132	63/122	70/116	<0.01
IA 水平	17.48 (4.85~34.50)	28.12 (10.03~47.00)	37.57 (23.18~65.83)	40.95 (27.97~65.45)	<0.01

Table 4. Comparison of fasting C-peptide and HOMA- β index in different disease groups

表 4. 不同病程组其空腹 C 肽、HOMA- β 指数的比较

	0~4 年	5~10 年	11~17 年	18~年	<i>P</i>
空腹 C 肽	2.24 (1.58~2.81)	2.18 (1.47~2.93)	1.85 (1.23~2.72)	1.58 (0.99~2.20)	<0.01
HOMA- β	4307.07 (2607.08~7531.92)	4165.76 (2743.62~6319.27)	3389.25 (1899.74~5772.00)	3068.82 (2114.07~5665.48)	<0.01

4. 讨论

T2DM 是目前全球继心血管疾病、肿瘤之后的第三大慢性非传染性疾病。2 型糖尿病起病隐匿, 胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能下降是其发病的主要机制。外源性胰岛素是目前治疗 T2DM 的主要手段之一, 越来越多报道发现使用外源性胰岛素治疗的患者可发生 IA 阳性事件[6] [7]。

本研究通过 logistic 回归分析, 发现 T2DM 病程、胆固醇、尿酸、高密度脂蛋白是发生 IA 阳性的独立危险因素。根据不同的病程将患者分组, 通过比较不同病程组患者 IA 的阳性率及 IA 水平, 发现随着 2 型糖尿病病程越长, 患者发生 IA 阳性率越高, 且体内 IA 水平越高。当患者患病病程大于 5 年时, IA 的阳性率迅速增长, 这与欧阳晓俊等的研究结果相一致[3]。比较不同病程组的空腹 C 肽水平及 HOMA- β 指数, 我们发现病程越长, C 肽及 HOMA- β 越低, 随着疾病的发展, 患者自身胰岛功能逐渐失代偿, 维持血糖处于正常水平的难度增大, 治疗越来越依赖外源性胰岛素。外源性胰岛素属于蛋白制剂, 具有免疫原性, 外源性胰岛素的治疗剂量及使用时间增加, 免疫原性在体内叠加, 更容易导致 IA 的产生。对于有胰岛素治疗史的患者, 当其病程超过 5 年时, 应更注意有无 IA 阳性的发生。本研究发现当患者胆固醇水平越高, HDL-C 水平越低, 患者发生 IA 的阳性的风险越高。高脂血症通过分解释放出游离脂肪酸(free fatty acid, FFA), 过多的 FFA 的异常沉积, 产生脂毒性[8]。脂毒性可以通过多种通路引起胰岛 β 细胞损伤。线粒体内膜在过多的 FFA 刺激下遭到破坏, 激活 Caspase 通路而诱发胰岛 β 细胞凋亡。脂毒性引起解耦联蛋白-2 过表达, 通过 PPAR 通路损伤胰岛 β 细胞[9]。胰岛 β 细胞凋亡后导致抗原暴露, 更容易产生 IA。同时高脂状态可以引起糖代谢紊乱, 阻碍葡萄糖氧化利用, 导致胰岛素抵抗。当 HDL-C 处于低水平时, 胆固醇逆向转运较少, 脂质积存在机体胰岛素敏感组织, 导致组织炎症反应引起胰岛素抵抗[10]。

当胰岛素抵抗时, 机体对胰岛素敏感性下降, 胰岛素的生物活性受到影响, 更需要外源性胰岛素的使用来控制血糖。另外本研究发现, 随着尿酸水平升高, 发生 IA 的风险越高。近年来一些研究证明, 尿酸可以通过多种通路刺激抗原呈递细胞成熟, 促进免疫细胞对抗原的反应影响免疫应答[11]。此外有研究表明尿酸可以通过多种通路破坏胰岛 β 细胞[12], 改变胰腺自身免疫。

因此在临床中, 我们应重视并及时监测糖尿病病程超过 5 年, 血脂水平、尿酸水平异常的 T2DM 患者其 IA 情况, 积极监测并控制血脂及尿酸水平, 减少胰岛细胞损伤及胰岛素抵抗, 降低胰岛素抗体的发生风险。本研究是回顾性分析, 具有一定的局限性, 受试者是在过去一段时间内选择的, 缺乏随访数据, 无法对 IA 进行纵向比较, 若进一步了解 IA 的动态变化, 今后我们还需要进行前瞻性研究。

参考文献

- [1] Hu, X.L. and Chen, F.L. (2017) Exogenous Insulin Antibody Syndrome (EIAS): A Clinical Syndrome Associated with Insulin Antibodies Induced by Exogenous Insulin in Diabetic Patients. *Endocrine Connections*, **7**, R47-R55. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0309>
- [2] Sauerborn, M., Brinks, V., Jiskoot, W., et al. (2010) Immunological Mechanism Underlying the Immune Response to Recombinant Human Protein Therapeutics. *Trends in Pharmacological Sciences*, **31**, 53-59. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2009.11.001>
- [3] 欧阳晓俊, 卞茸文, 顾刘宝, 等. 2 型糖尿病患者胰岛素抗体产生状况分析[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(7): 544-546.
- [4] 李发贵, 李爱玲, 吴兆芳, 等. 胰岛素抗体阳性 2 型糖尿病患者血清胆红素水平变化研究[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015(3): 395-399.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会胰岛素抵抗学组(筹). 胰岛素抵抗评估方法和应用的专家指导意见[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(6): 377-385.
- [6] Su, C.T. and Lin, Y.C. (2016) Hyperinsulinemic Hypoglycemia Associated with Insulin Antibodies Caused by Exogenous Insulin Analog. *Endocrinology Diabetes & Metabolism Case Reports*, **2016**, 1-5. <https://doi.org/10.1530/EDM-16-0079>
- [7] 朱凌云, 孙侃, 张化冰, 等. 外源性胰岛素自身免疫综合征六例诊治分析并文献复习[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(4): 338-342.
- [8] Ido, Y., Carling, D. and Ruderman, N. (2002) Hyperglycemia-Induced Apoptosis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells Inhibitory by the AMP-Activated Protein Kinase Activation. *Diabetes*, **51**, 159-167. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.1.159>
- [9] Gudiksen, A., Bertholdt, L., Stankiewicz, T., et al. (2017) Effects of Training Status on PDH Regulation in Human Skeletal Muscle during Exercise. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, **469**, 1615-1630. <https://doi.org/10.1007/s00424-017-2019-6>
- [10] Vergeer, M., Brunham, L.R., Koetsveld, J., et al. (2010) Carriers of Loss-of-Function Mutations in ABCA1 Display Pancreatic β -Cell Dysfunction. *Diabetes Care*, **33**, 869-874. <https://doi.org/10.2337/dc09-1562>
- [11] Shi, Y., Evans, J.E. and Rock, K.L. (2003) Molecular Identification of a Danger Signal that Alerts the Immune System to Dying Cells. *Nature*, **425**, 516-521. <https://doi.org/10.1038/nature01991>
- [12] Kanellis, J., Watanabe, S., Li, J.H., et al. (2003) Uric Acid Stimulates Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production in Vascular Smooth Muscle Cells via Mitogen-Activated Protein Kinase and Cyclooxygenase-2. *Hypertension*, **41**, 1287-1293. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B>