

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.20.040

老年糖尿病患者胰岛素第一相分泌与颈动脉粥样硬化的相关性*

周熙琳 王丹丹 杨 婕 石 群[△]

(上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院 上海 202150)

摘要 目的: 探讨老年糖尿病患者胰岛素第一相分泌与颈动脉粥样硬化(CAS)的相关性。**方法:** 回顾性分析选择2020年5月~2020年10月我院收治的160例老年T2DM患者(T2DM组)、50例健康体检者(对照组)的临床资料。根据餐后30 min胰岛素测定胰岛素增值(Δ INS),将T2DM患者分为低 Δ INS组($n=77$)、高 Δ INS组($n=83$),另根据是否并发CAS,分为CAS组($n=92$)和非CAS组($n=68$)。比较各组基本资料、血糖、血脂指标及 Δ INS,采用多因素logistic回归分析 Δ INS与CAS发生的相关性。**结果:** 与对照组比较,高、低 Δ INS组斑块检出率、颈动脉内-中膜厚度(cIMT)明显升高($P<0.05$);低 Δ INS组斑块检出率、cIMT均较高 Δ INS组明显升高($P<0.05$)。CAS组和非CAS组老年T2DM患者的年龄、病程、SBP、HDL-C、LDL-C、TC、FPG、HOMA-IR及 Δ INS比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,病程、HOMA-IR是T2DM患者并发CAS的独立危险因素,而HDL-C、 Δ INS则是保护性因素($P<0.05$)。**结论:** 老年T2DM患者普遍存在第一相胰岛素分泌受损,且与CAS密切相关。加强第一相胰岛素分泌监测,并定期行颈动脉超声检查,对于老年T2DM患者血糖控制及CAS早期防治具有重要临床意义。

关键词: 2型糖尿病;老年;胰岛素第一相分泌;颈动脉硬化;相关性

中图分类号:R587.2;R543 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2021)20-3997-04

Correlation between First Phase Insulin Secretion and Carotid Atherosclerosis in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

ZHOU Xi-lin, WANG Dan-dan, YANG Jie, SHI Qun[△]

(Chongming Branch of Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 202150, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between the first phase insulin secretion and carotid atherosclerosis(CAS) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** A total of 160 elderly patients with T2DM (T2DM group) who were admitted to Chongming Branch of Xinhua Hospital from May 2020 to October 2020 and 50 healthy subjects (control group) were selected. The clinical data of the two groups were retrospectively analyzed. According to insulin increment (Δ INS) after postprandial insulin for 30min, T2DM patients were divided into low Δ INS ($n=77$) and high Δ INS ($n=83$). In addition, the patients in the T2DM group were divided into CAS group ($n=92$) and non-CAS group ($n=68$) according to whether there was concurrent CAS. Basic data, blood glucose and blood lipid indexes and Δ INS were compared between the groups, and the correlation between Δ INS and CAS was analyzed by multivariate logistic regression. **Results:** Compared with the control group, the plaque detection rate and cIMT were significantly increased in the high and low Δ INS group ($P<0.05$). Low Δ INS group had higher plaque detection rate and carotid intima-media thickness (cIMT) ($P<0.05$). There were significant differences in the age, course of disease, SBP, HDL-C, LDL-C, TC, FPG, HOMA-IR and Δ INS between the CAS group and the non-CAS group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that disease course and HOMA-IR were independent risk factors of CAS occurrence in T2DM patients, while HDL-C and Δ INS were protective factors ($P<0.05$). **Conclusions:** Impaired secretion of the first phase insulin is common in elderly patients with T2DM, which is closely related to CAS. Strengthening the monitoring of the first-phase insulin secretion and regular carotid artery ultrasound examination are of great clinical significance for blood glucose control and early CAS prevention and treatment in elderly T2DM patients.

Key words: Type 2 Diabetes Mellitus; Elderly; First phase insulin secretion; Carotid atherosclerosis; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R587.2; R543 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)20-3997-04

前言

2型糖尿病(type 2 Diabetes Mellitus, T2DM)大血管病变所致心脑血管并发症是患者致死、致残的主要原因,其病理表现

* 基金项目:上海市科学技术委员会科研项目(10411956600)

作者简介:周熙琳(1972-),女,硕士,老年科副主任医师,研究方向:老年病,
电话:021-69698794, E-mail: zhou2xilin@163.com

[△] 通讯作者:石群(1966-),内分泌科主任医师, E-mail: shiqun1990@126.com

(收稿日期:2020-11-28 接受日期:2020-12-23)

为颈动脉内-中膜厚度 (intraarterial-medial thickness, IMT) 增加, 动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块形成, 严重者可出现血管重构^[1-4]。既往对于 T2DM 病理机制的研究多集中于胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR), 近年来研究发现, 胰岛β 细胞功能缺陷所致第一相胰岛素分泌缺陷在 T2DM 的发生发展中发挥着至关重要的作用^[5,6]。第一相胰岛素分泌功能直接影响餐后血糖的调控, 从而进一步加重 IR 和胰岛素分泌缺陷, 但其对颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 的相关性仍缺乏足够证据^[7-9]。本研究拟通过分析老年 T2DM 患者第一相胰岛素分泌特点, 并探讨其与 CAS 的关系, 旨在为老年 T2DM 患者 CAS 的早期干预提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2020 年 4 月~2020 年 8 月我院收治的 160 例老年 T2DM 患者纳入 T2DM 组进行研究。入组标准: ① 均符合中华医学会糖尿病学分会 2017 年《中国 2 型糖尿病防治指南》的诊断和分型标准^[10], 且血糖控制相对稳定; ② 年龄 60~80 岁, 临床资料齐全; ③ 排除继发性糖尿病、1 型糖尿病, 合并严重感染、恶性肿瘤及免疫系统疾病患者。其中男 91 例, 女 69 例; 年龄 60~79 (66.2±4.5) 岁; 病程 5 个月~16 年, 平均 (6.7±1.6) 年; 体质指数 (body mass index, BMI) 16.8~21.6 kg/m², 平均 (18.2±1.7) kg/m²。同时选择医院体检科同期健康体检者 50 例纳入对照组, 男 25 例, 女 25 例; 年龄 40~80 (55.9±4.5) 岁。两组患者性别构成比、年龄及 BMI 等方面比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究符合《赫尔辛基宣言》, 所有患者或直系家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料采集 通过病历系统收集所有研究对象的性别、年龄、身高、体质量、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、病程等基础资料。

1.2.2 生化指标检测 入院次日清晨抽取空腹、餐后 30 min 肘静脉血 5 mL, 3000 r/min 高速离心 10 min, 保留血清备检。采

用贝克曼 800 型全自动生化分析仪, 标准酶法检测低密度脂蛋白 -C (low-density lipoprotein-C, LDL-C)、高密度脂蛋白 -C (high-density lipoprotein-C, HDL-C)、三酰甘油 (triacylglycerol, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 等血脂指标, 高效液相色谱法检测糖化血红蛋白 (hemoglobin a1c, HbA1c), 酶电极法检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FPG), 化学发光法测定胰岛素、C 肽 (C-peptide, C-P), 试剂盒由福州迈新生物技术公司提供。稳态模型胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = 空腹胰岛素 (FINS) × FPG/22.5; 以餐后胰岛素测定计算胰岛素增值 (Δ INS) 作为第一相胰岛素分泌评估指标^[11], Δ INS = INS1 - FINS, 其中 FINS、INS1 分别为空腹、餐后 30 min 时胰岛素水平。根据 Δ INS 平均值水平, 将患者分为低 Δ INS 组 ($n=77$)、高 Δ INS 组 ($n=83$)。

1.2.3 颈动脉超声检查 研究对象取仰卧位, 采用美国通用 LOGIQ E9 ML6-15 型多普勒超声诊断仪, 探头频率 11MHz, 检查双侧颈总动脉、颈动脉分叉处及颈动脉起始处 IMT (cIMT), 取三次测量的平均值, 并观察颈动脉斑块的形成。若 cIMT ≥ 1.0 mm 和 (或) 斑块形成即可判定为 CAS^[12]。根据是否并发 CAS, 将 T2DM 患者分为 CAS 组 ($n=92$) 和非 CAS 组 ($n=68$)。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 电脑版软件进行统计分析。计量资料组间比较采用 t 检验或单因素方差分析; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验, 采用多因素 Logistic 回归模型分析 T2DM 并发 CAS 的影响因素。 $P<0.05$ 视为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 Δ INS 水平斑块检出率、cIMT 比较

与对照组比较, 高、低 Δ INS 组斑块检出率、cIMT 明显升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 低 Δ INS 组斑块检出率、cIMT 均较高 Δ INS 组明显升高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同 Δ INS 水平斑块检出率、cIMT 比较

Table 1 Comparison of plaque detection rate and cIMT of different Δ INS levels

Groups	N	Plaque detection rate(%)	cIMT(mm)
Control group	50	6(12.0)	0.92±0.15
High Δ INS group	83	40(23.8) [°]	1.04±0.21 [°]
Low Δ INS group	77	52(51.2) [°]	1.28±0.27 [°]
t/ χ^2		37.69	44.53
P		<0.001	<0.001

Note: Compared with control group, [°] $P<0.05$; Compared with High Δ INS group, [°] $P<0.05$.

2.2 老年 T2DM 患者并发 CAS 的单因素分析

CAS 组和非 CAS 组老年 T2DM 患者的年龄、病程、SBP、HDL-C、LDL-C、TC、FPG、HOMA-IR 及 Δ INS 比较, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 而性别、DBP、HbA1c、TG 等比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 老年 T2DM 患者并发 CAS 的多因素回归分析

以是否并发 CAS (赋值: CAS=1, 非 CAS=0), 年龄、病程、SBP、HDL-C、LDL-C、TC、FPG、HOMA-IR 及 Δ INS 为自变量纳入多因素 logistic 回归分析, 结果显示, 病程、HOMA-IR 是 T2DM 患者并发 CAS 的独立危险因素, 而 HDL-C、 Δ INS 则是保护性因素 ($P<0.05$)。见表 3。

表 2 老年 T2DM 患者并发 CAS 的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of CAS in elderly T2DM patients

Variable	CAS group(n=92)	Non CAS group(n=68)	t/ χ^2	P
Age/year	67.72 $\pm$ 5.25	64.01 $\pm$ 4.12	4.83	<0.001
Gender(male/female)	51/41	40/28	0.18	0.669
BMI/kg/m ²	18.50 $\pm$ 1.79	18.07 $\pm$ 1.38	1.65	0.101
Course of disease/year	7.04 $\pm$ 1.92	5.87 $\pm$ 1.44	4.22	<0.001
SBP/mmHg	128.61 $\pm$ 22.67	116.23 $\pm$ 20.18	3.58	<0.001
DBP/mmHg	82.37 $\pm$ 10.26	80.35 $\pm$ 9.77	1.26	0.211
HbA1c/%	6.35 $\pm$ 0.68	6.17 $\pm$ 0.61	1.73	0.086
FPG/mmol/L	8.38 $\pm$ 1.17	7.95 $\pm$ 1.06	2.39	0.018
TC/mmol/L	4.29 $\pm$ 0.69	3.96 $\pm$ 0.57	3.21	0.002
TG/mmol/L	1.83 $\pm$ 0.40	1.65 $\pm$ 0.36	2.93	0.004
HDL-C/mmol/L	0.94 $\pm$ 0.24	1.08 $\pm$ 0.26	3.52	0.001
LDL-C/mmol/L	3.18 $\pm$ 0.52	2.88 $\pm$ 0.78	2.92	0.004
HOMA-IR	3.65 $\pm$ 1.06	2.89 $\pm$ 0.88	4.81	<0.001
Δ INS(mU/ml)	25.26 $\pm$ 4.78	28.61 $\pm$ 3.86	4.75	<0.001

表 3 老年 T2DM 患者并发 CAS 的多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multivariate logistic regression analysis of CAS in elderly T2DM patients

Variable	β	SE	Wald value	OR	OR(95%CI)	P
Course of disease	0.327	0.138	11.302	1.47	1.13~1.78	<0.001
HDL-C	-0.433	0.117	3.146	0.74	0.65~0.87	0.004
HOMA-IR	0.126	0.071	4.480	1.25	1.09~1.42	0.008
Δ INS	-0.228	0.103	4.726	0.78	0.62~0.95	0.012

3 讨论

现研究表明,低度炎症与免疫反应对 T2DM 并发症的发展具有重要作用,尤其是 CAS 的发病机制,普遍认为是 T2DM 通过多种细胞因子释放诱发的一种慢性炎症^[13-15]。近年来,T2DM 与 CAS 的相关研究更多关注于血糖、血脂对糖尿病血管并发症的影响,持续高血糖和血脂代谢紊乱已被证实为 T2DM 并发 CAS 的独立危险因素^[16-18]。Singh 等^[19]研究发现,积极控制血糖和血脂有利于减少颈动脉斑块形成,逆转 cMIT,但仍有相当比例患者颈动脉结构未见明显改善。由此推测,CAS 是多因素长期综合作用的结果,探讨 T2DM 患者 CAS 发病机制及相关影响因素,从而早期诊断及有效干预是减少血管并发症的关键因素之一。

生理情况下,葡萄糖负荷后 1min 胰岛 β 细胞内存储的胰岛素快速释放,即为第一相胰岛素分泌,2~5 min 达到高峰,当空腹血糖轻度升高或糖调节异常时,胰岛 β 细胞第一相分泌开始减少,随着病情进展、血糖持续升高,第二时相胰岛素分泌峰值消失,双相胰岛素分泌均减少^[20-22]。第一相胰岛素分泌对调控餐后血糖及第二相高胰岛素血症至关重要,其分泌受损是胰岛 β 细胞功能缺陷和储备功能下降的最早标志之一。本研究结果显示,T2DM 患者 cIMT 明显增加,而低 Δ INS 组 cIMT 增加更为明显,且斑块检出率也显著升高($P<0.05$),与 Zhou 等^[23]、Lin 等^[24]结果相符,说明第一相胰岛素分泌与 CAS 存在明显相关

性,第一相胰岛素分泌功能受损可能影响 CAS 的发生。

本研究结果显示,排除年龄、病程、血糖及血脂等因素的影响后,HOMA-IR 仍是老年 T2DM 患者并发 CAS 的独立危险因素, Δ INS 则是保护性因素($P<0.05$),由此推测 IR 是 T2DM 并发 CAS 的始动因素,胰岛 β 细胞功能障碍尤其是第一相分泌受损是决定因素。多项研究认为^[25-29],早相胰岛素分泌障碍导致 CAS 形成可能与以下途径有关:(1)血糖持续升高促进炎症基因表达和单核细胞移行并分化为巨噬细胞后沉积于血管壁,诱导血管内皮细胞凋亡;(2)胰岛素分泌受损使高胰岛素血症风险增加,后者可刺激血管平滑肌细胞增殖、分裂、迁移促进 CAS 发生发展;(3)波动性高血糖诱发更为严重的血管内皮细胞的氧化应激,导致血管疾病或事件风险增加。Mita 等^[30]研究显示,对初诊 T2DM 患者早期行胰岛素强化治疗可降低远期颈动脉 IMT,延缓 CAS 的发生和发展,降低 T2DM 合并心血管疾病的发生风险。

综上所述,老年 T2DM 患者普遍存在不同程度第一相胰岛素分泌受损,其与 CAS 密切相关。加强第一相胰岛素分泌监测,并定期行颈动脉超声检查,对于老年 T2DM 患者血糖控制及 CAS 早期防治具有重要临床意义。但由于本研究采用 Δ INS 作为胰岛素第一相分泌功能评估指标,可能存在一定局限性,今后将扩大样本量,优化指标,进一步探讨第一相胰岛素分泌与 CAS 的关系。

参考文献(References)

- [1] Yahagi K, Kolodgie F D, Lutter C, et al. Pathology of Human Coronary and Carotid Artery Atherosclerosis and Vascular Calcification in Diabetes Mellitus [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 191-204
- [2] Katakami N. Mechanism of Development of Atherosclerosis and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus [J]. *Journal of Atherosclerosis & Thrombosis*, 2018, 25(1): 27-39
- [3] Daniel Petrovič. Markers of Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *Journal of Diabetic Complications & Medicine*, 2016, 1(3): 102-105
- [4] Tomoya M, Naoto K, Hedenori Y, et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A)[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 139-148
- [5] El-Shishtawy SH, Mosbah O, Sherif N, et al. Association between serum visfatin and carotid atherosclerosis in diabetic and non-diabetic patients on maintenance hemodialysis[J]. *Electronic Physician*, 2016, 8(2): 1966-1972
- [6] Saisho Y. β -cell dysfunction: its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World J Diabetes*, 2015, 6(1): 109-124
- [7] Tsuboi A, Kitaoka K, Yano M, et al. Higher circulating orosomucoid and lower early-phase insulin secretion in midlife Japanese with slower glucose disposal during oral glucose tolerance tests[J]. *Diabetology International*, 2019, 11(Suppl. 1): 398-403
- [8] Martinussen C, Bojsen-Moller KN, Dirksen C, et al. Immediate enhancement of first-phase insulin secretion and unchanged glucose effectiveness in patients with type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass [J]. *American Journal of Physiology Endocrinology & Metabolism*, 2015, 308(6): E535-544
- [9] Van Poppel PCM, Van Asseldonk EJP, Holst JJ, et al. The interleukin-1 receptor antagonist anakinra improves first-phase insulin secretion and insulinogenic index in subjects with impaired glucose tolerance[J]. *Diabetes Obesity & Metabolism*, 2015, 16(12): 1269-1273
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67
- [11] 贾伟平, 陆俊茜, 高鑫, et al. 新诊断 2 型糖尿病患者一相胰岛素分泌和胰岛素敏感性评估 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2007, 23(2): 100-102
- [12] 杨颖, 霍勇. 颈动脉粥样硬化超声检测方法的规范化-"冠心病早期诊断和综合治疗技术体系的研究" 颈动脉超声检测方案 [J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2008, 16(6): 337-338
- [13] Jain A, Tania P, Saini K, et al. Ratio of Waist-To-Calf Circumference and Carotid Atherosclerosis in Patients of Type 2 Diabetes Mellitus [J]. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 2016, 64(3): 32-35
- [14] Tong HV, Luu NK, Son HA, et al. Adiponectin and pro-inflammatory cytokines are modulated in Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2016, 8(3): 295-305
- [15] Sepehri Z, Kiani Z, Afshari M, et al. Inflammasomes and type 2 diabetes: an updated systematic review [J]. *Immunol Lett*, 2017, 192(5): 97-103
- [16] Chodkowski A, Nabrdalik K, Kwiendacz H, et al. Pentraxin 3 and retinopathy among type 2 diabetic patients in relation to carotid atherosclerosis and systolic and diastolic cardiac function-a Pilot study[J]. *Clinical Diabetology*, 2018, 7(4): 196-202
- [17] Jeevarethinam A, Venuraju S, Dumo A, et al. Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: A prospective multicenter study[J]. *Clinical Cardiology*, 2017, 40(9): 752-758
- [18] Hsia TL, Pei D, Wu CZ, et al. The relationships between fasting plasma glucose and insulin resistance, first-, second-phase insulin secretion and glucose effectiveness in adolescents[J]. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2016, 120(15): S89-S90
- [19] Singh K, Kumar P, Joshi A, et al. Study of association of serum uric acid with albuminuria and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, 2019, 8(12): 4027-4031
- [20] 朱小鹏, 颜红梅, 常薪霞, 等. 精氨酸刺激试验评估胰岛 β 细胞 1 相分泌功能的价值及对 2 型糖尿病治疗的指导作用[J]. *中国临床医学*, 2017, 24(4): 548-553
- [21] Oksana S, Olexandr K. Carotid Atherosclerosis in Females with Rheumatoid Arthritis: Relationship with the Adiponectin Level, Insulin Resistance, Endothelial Function [J]. *Atherosclerosis Supplements*, 2018, 32(8): 69-70
- [22] Vinué A, Navarro J, Herrero-Cervera A, et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1801-1812
- [23] Zhou M, Pan Y, Jing J, et al. Association between β -cell function estimated by HOMA- β and prognosis of nondiabetic patients with ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 25(3): 549-555
- [24] Lin HF, Huang LC, Chen CK, et al. Carotid atherosclerosis among middle-aged individuals predicts cognition: A 10-year follow-up study[J]. *Atherosclerosis*, 2020, 314(15): 27-32
- [25] Mita T, Katakami N, Yoshii H, et al. Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: The Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A)[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(1): 139-148
- [26] Tanaka A, Kawaguchi A, Oyama JI, et al. Differential effect of concomitant antidiabetic agents on carotid atherosclerosis: a subgroup analysis of the PROLOGUE study[J]. *Heart and Vessels*, 2019, 34(2): 375-384
- [27] Keaton JM, Hellwege JN, Ng MCY, et al. Genome-Wide Interaction with Insulin Secretion Loci Reveals Novel Loci for Type 2 Diabetes in African Americans[J]. *Plos One*, 2016, 11(7): e0159977
- [28] Adelaide MM, Vanessa FT, Elena S, et al. Association between hemoglobin glycation index with insulin resistance and carotid atherosclerosis in non-diabetic individuals [J]. *PLoS ONE*, 2017, 12(4): e0175547
- [29] 陈宇诗, 欧素巧, 陈月, 等. 2 型糖尿病患者早相胰岛素分泌与颈动脉粥样硬化及尿微量白蛋白相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(12): 886-890
- [30] Mita T, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Dose-Dependent Effect of Sitagliptin on Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Insulin Treatment: A Post Hoc Analysis[J]. *Diabetes Therapy*, 2017, 8(5): 1135-1146