

Wayne, PA; CLSI, 2009, 29(4): 4-21.

(10): 662-668.

[8] Manoni F, Valverde S, Salvadego M, et al. Field evaluation of a second generation cytometer UF-100 in diagnosis of acute urinary track infections in adult patients[J]. Clin Microbiol Infect, 2002, 8

(收稿日期: 2012-05-21)

• 经验交流 •

2 型糖尿病患者血清同型半胱氨酸水平分析

陈 惠¹, 涂文军¹, 王 屹¹, 郑 欣², 于 艳¹, 冯永路¹

(中国康复研究中心/北京博爱医院: 1. 检验科; 2. 内分泌科, 北京 100068)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与 2 型糖尿病(T2DM)的相互作用关系。方法 选择该院内分泌科 2011 年 7~12 月住院的 T2DM 患者(T2DM 组), 以及相同数量同期健康体检者(健康对照组)作为研究对象, 采用循环酶法检测血清 Hcy, 同时检测糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、血糖、叶酸、维生素 B₁₂。结果 T2DM 组血清 Hcy 水平[(18.4±4.5)μmol/L]明显高于健康对照组[(11.2±2.5)μmol/L], 差异有统计学意义(P<0.01), 2 组高 Hcy 血症的发生率分别为 33.70%与 9.70%。以血清 Hcy>15 μmol/L 为标准, 将 T2DM 组分成高 Hcy 组和正常 Hcy 组, 2 组慢性并发症的发生率分别为 64.29%、34.55%, 差异具有统计学意义(P<0.01)。结论 T2DM 患者血清 Hcy 水平明显高于健康对照组, 高 Hcy 与 T2DM 慢性并发症的发生有关。

关键词:糖尿病, 2 型; 半胱氨酸; 叶酸; 糖尿病血管病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.19.049

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2012)19-2394-02

同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢过程中的一个重要中间产物, 其血清水平受遗传、营养、年龄、性别、种族、药物等多因素的影响。近年来研究表明, Hcy 水平升高是心脑血管病重要的、独立的危险因素^[1-3]。Fanapour 等^[4]研究发现, 高 Hcy 血症是 2 型糖尿病(T2DM)血管并发症独立的相关因素。T2DM 患者易出现早期大血管和微血管并发症^[5-8], 在伴有糖脂代谢紊乱的过程中是否同时存在 Hcy 的代谢异常, 糖尿病对 Hcy 水平的影响以及高 Hcy 水平对糖尿病并发症的作用还有待进一步探讨。本研究旨在探讨血清 Hcy 水平与 T2DM 的相互作用关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2011 年 7~12 月入住本院内分泌科的 T2DM 患者 166 例, 其中男 85 例, 女 81 例, 平均年龄(58.5±14.3)岁, 病程(5.4±2.2)年, 44.6%的 T2DM 患者有糖尿病并发症。健康对照组 166 例为同期本院体检中心的健康体检者, 男 85 例, 女 81 例, 平均年龄(58.5±14.3)岁, 与 T2DM 组相匹配, 除外有妊娠、甲状腺功能减退症、硬皮病、恶性肿瘤、骨关节病和肝功能不全的患者。排除近 3 个月服用叶酸、维生素 B₁₂和噻嗪类利尿剂、二甲双胍等影响 Hcy 代谢药物者。

1.2 方法 晨起空腹采静脉血 3 mL, 3600 r/min 离心 10 min 后分离血清备用。同时用 EDTA 抗凝管收集患者血液标本 2 mL。血清 Hcy、血脂、血糖及肌酐水平测定采用 Olympus 2700 型全自动生化分析仪以及配套试剂测定。血清叶酸和维生素 B₁₂采用 DPC2000 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂测定, 试剂盒批内和批间变异小于 4%。糖化血红蛋白(HbA1c)采用 HLC-723 G7 全自动糖化血红蛋白分析仪测定, 批内和批间变异小于 3%。血清 Hcy 采用循环酶法测定, 试剂盒测定批内和批间变异小于 4%, 正常值为 5~15 μmol/L。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 和 MedCalc10.4 统计软件进行分析。正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料采用独立样本 t 检验处理, 相关性采用 Pearson 相关分析, 计数资料组间比

较采用 χ^2 检验, 有统计学意义时进一步计算比值比(OR)。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 T2DM 组与健康对照组高 Hcy 血症(Hcy>15 μmol/L)的发生率分别为 33.70%与 9.70%, 差异有统计学意义(P<0.01)。2 组各项指标具体检测结果见表 1。

表 1 T2DM 组与健康对照组各项指标结果比较

指标	T2DM 组	健康对照组
Hcy(μmol/L)	18.40±4.50 [△]	11.20±2.50
叶酸(ng/mL)	9.70±3.10*	12.80±3.50
维生素 B ₁₂ (pg/mL)	793.50±210.4	810.20±216.7
血糖(mmol/L)	8.68±2.4 [△]	4.59±0.60
HbA1c(%)	7.29±1.9 [△]	4.75±0.50
胆固醇(mmol/L)	4.92±0.63	5.01±0.64
三酰甘油(mmol/L)	1.75±0.54	1.72±0.61
HDL(mmol/L)	0.94±0.32*	1.26±0.38
LDL(mmol/L)	2.96±0.62	3.02±0.62

[△]: P<0.01; * : P<0.05, 与健康对照组比较。

2.2 以血清 Hcy>15 μmol/L 为标准, 将 T2DM 组分成高 Hcy 组[n=56, Hcy 水平为(25.7±6.9)μmol/L]和正常 Hcy 组[n=110, Hcy 水平为(11.8±2.2)μmol/L]。2 组各项参数比较见表 2。

表 2 T2DM 患者高 Hcy 组与正常 Hcy 组各项参数比较

项目	高 Hcy 组	正常 Hcy 组
女/男(n/n)	31/25	54/56
年龄(岁)	63.20±15.40*	55.70±11.30
病程(年)	5.60±2.10	5.30±2.10
家族史(%)	28.6	26.4

续表 2 T2DM 患者高 Hcy 组与正常 Hcy 组各项参数比较

项目	高 Hcy 组	正常 Hcy 组
血糖(mmol/L)	8.72±2.36	8.65±2.25
HbA1c(%)	7.32±1.92	7.26±1.83
胆固醇(mmol/L)	4.87±0.59	4.95±0.63
三酰甘油(mmol/L)	1.70±0.49	1.76±0.56
HDL(mmol/L)	0.92±0.28	0.95±0.27
LDL(mmol/L)	2.91±0.59	3.01±0.62
叶酸(ng/mL)	7.20±2.40 [△]	11.40±3.30
维生素 B ₁₂ (pg/mL)	775.20±198.40	803.10±212.60
Hcy(μmol/L)	25.70±6.90 [△]	11.80±2.20
慢性并发症(%)	64.29*	34.55
肌酐清除率(mL/L)	66.00±19.00*	79.00±23.00

△: P<0.01; *: P<0.05, 与正常 Hcy 组比较。

2.3 相关分析显示, T2DM 患者血清 Hcy 水平与年龄呈正相关($r=0.280$), 与叶酸、肌酐清除率呈负相关, r 分别为 -0.36 、 -0.42 , 且均有统计学意义($P<0.05$), 与血脂、血糖、HbA1c 无明显相关性。

3 讨论

Hcy 作为心脑血管疾病发生的独立危险因素已引起广泛关注。本研究表明, 高 Hcy 与 T2DM 之间存在相互作用关系。T2DM 组患者血清 Hcy 水平明显高于健康对照组($P<0.01$), 出现高 Hcy 血症者占 33.7%, 与智喜梅等^[9]报道的 37.3% 接近。T2DM 患者中高 Hcy 组发生慢性并发症的比率是正常 Hcy 组的 3.41 倍, 与 Kuswardhani 和 Suastika^[7]报道结果接近。提示 T2DM 可以引起血清 Hcy 升高, 高 Hcy 可以促进 T2DM 慢性并发症的发生、发展。

由于胰岛素对氨基酸代谢有重要作用, 因此推测胰岛素抵抗或缺乏可能是糖尿病患者 Hcy 代谢获得性障碍的原因之一^[10-12]。但也有研究表明 Hcy 水平与胰岛素抵抗无明显相关性^[13]。T2DM 引起血清 Hcy 升高的具体机制还有待进一步研究。

高 Hcy 引起 T2DM 慢性并发症(大血管以及微小血管病变等)的机制还不是很明确^[14-16]。此外相关分析表明 Hcy 水平与血糖、HbA1c 无明显相关性。以往的临床经验证实长期的高血糖与升高是 T2DM 慢性并发症的重要危险因素^[17]。Hcy 是 T2DM 慢性并发症的独立危险因素, 与血糖、HbA1c 无相互作用关系。本研究还表明血清 Hcy 与叶酸水平呈负相关, 与其他文献报道一致^[9, 18]。国外已将补充饮食中叶酸、维生素 B₁₂ 作为降低血清 Hcy、预防动脉硬化的一种手段^[18], 但也不算和维生素 B₁₂ 作用的具体机制尚不明确。

本研究还存在以下不足之处: (1) 样本来源于本院, 只是单中心小样本分析, 结果可靠性还有待进一步大样本多中心分析验证。(2) 本结果只是实验室指标分析, Hcy 与 T2DM 之间的相互作用关系还有待下一步的临床随机对照试验验证。

参考文献

[1] Huang C, Zhang L, Wang Z, et al. Endothelial progenitor cells are associated with plasma homocysteine in coronary artery disease

[J]. Acta Cardiol, 2011, 66(6): 773-777.

[2] Malinow MR. Plasma concentrations of total homocysteine predict mortality risk[J]. Am J Clin Nutr, 2001, 74(1): 3.

[3] Oudi ME, Aouni Z, Mazigh C, et al. Homocysteine and markers of inflammation in acute coronary syndrome[J]. Exp Clin Cardiol, 2010, 15(2): 25-28.

[4] Fanapour PC, Yug B, Kochar MS. Hyperhomocysteinemia: an additional cardiovascular risk factor[J]. WMJ, 1998, 98(1): 51-54.

[5] Miraoui N, Ezzidi I, Chaieb M, et al. MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 75(1): 99-106.

[6] Cho HC. The Relationship among homocysteine, bilirubin, and diabetic retinopathy[J]. Diabetes Metab J, 2011, 35(6): 595-601.

[7] Kuswardhani RA, Suastika K. Age and homocystein were risk factor for peripheral arterial disease in elderly with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Med Indones, 2010, 42(2): 94-99.

[8] Hasan N, McColgan P, Bentley P, et al. Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review[J]. Br J Clin Pharmacol, 2012, 74(2): 230-240.

[9] 智喜梅, 梁奕铨, 肖亦斌, 等. 同型半胱氨酸与 2 型糖尿病合并早期肾病的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2002, 10(1): 18-21.

[10] Fonseca VA, Mudaliar S, Schmidt B, et al. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in non diabetic but not type 2 diabetic[J]. Metabolism, 1998, 47(6): 686-689.

[11] Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the framingham offspring study[J]. Diabetes Care, 2001, 24(8): 1403-1410.

[12] Abu-Lebdeh HS, Barazzoni R, Meek SE, et al. Effects of insulin deprivation and treatment on homocysteine metabolism in patients with type 1 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(9): 3344-3348.

[13] Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. Plasma homocysteine concentrations and insulin sensitivity in hypertensive subjects[J]. Am J Hypertens, 2000, 13(Pt 1): 14-20.

[14] Okada E, Oida K, Tada H, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary arteriosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 1999, 22(3): 484-490.

[15] Doupis J, Eleftheriadou I, Kokkinos A, et al. Acute hyperhomocysteinemia impairs endothelium function in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118(7): 453-458.

[16] Shimada A, Maruyama T, Suzuki R, et al. Anti-GAD65 antibody titer may be important in assessing T-cell response in anti-GAD65+ diabetes with residual beta-cell function[J]. Diabetes Care, 1999, 22(10): 1759.

[17] Fonseca VA, Fink LM, Kern PA. Insulin sensitivity and plasma homocysteine concentrations in non-diabetic obese and normal weight subjects[J]. Atherosclerosis, 2003, 167(1): 105-109.

[18] 陆宏红, 李明珍, 华江. 高同型半胱氨酸血症与 2 型糖尿病慢性并发症的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2003, 11(5): 357-360.

(收稿日期: 2012-08-10)