

• 临床研究 •

不同胰岛素抵抗状态的老年女性 2 型糖尿病患者血清同型半胱氨酸水平的研究

刘振平 张艳玲 叶一秀 王波 张妍 王亮 王亚真 邹效漫 马芳玲

【摘要】 目的 探讨不同胰岛素抵抗状态的老年女性 2 型糖尿病(T2DM)患者血清同型半胱氨酸(tHcy)水平的变化。方法 对 50 例老年女性 T2DM 患者分别测定身高、体重、腰围、臀围、血压、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血糖、胰岛素、tHcy 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)；计算体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)；根据胰岛素抵抗指数(IRI)，50 例患者被分为两组，胰岛素抵抗较重组(IR-H，28 例， $IRI > 3$)和胰岛素抵抗较轻组(IR-L，22 例， $IRI \leq 3$)。结果 IR-H 组患者的 HDL-C 显著低于 IR-L 组，IR-H 组患者的 TC、TG、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、WHR、BMI、TNF- α 和 tHcy 均显著高于 IR-L 组，差异有统计学显著意义，而两组之间的血糖、年龄没有统计学差异，血 tHcy 与 BMI、WHR、IRI、TNF- α 、SBP、DBP 呈正相关，与 HDL-C 呈负相关。结论 研究显示，IR 较重的 T2DM 患者的血清 tHcy 显著高于 IR 较轻的 T2DM 患者。tHcy 可能和其它心血管危险因素如肥胖、高血压、高血脂等一起促进冠心病的发生发展。

【关键词】 糖尿病，2 型；胰岛素抵抗；同型半胱氨酸

Serum homocysteine level in old female type 2 diabetic patients with different insulin resistance

LIU Zhenping, ZHANG Yanling, YE Yixiu, et al

Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum homocysteine(tHcy) level in old female diabetic patients with different insulin resistance(IR). Methods All enrolled patients underwent the following examinations: biochemical cardiovascular risk factors including TC, TG, HDL-C, glucose, insulin, tHcy and tumour necrosis factor- α (TNF- α). The fat mass was assessed by BMI and ratio of waist to hip circumference(WHR). The patients were divided into two groups according to IR index(IR-H group; $IRI > 3$, IR-L group; $IRI \leq 3$). Results The serum TC, TG, TNF- α and tHcy of IR-H group were significantly higher than those of IR-L group. Also, the SBP, DBP, BMI and WHR of IR-H group were significantly higher than those of IR-L group. No statistical differences were detected in the age and blood glucose between the 2 groups. tHcy was positively correlated with BMI, WHR, IRI, TNF- α , SBP and DBP, and was negatively correlated with HDL-C. Conclusions The present study shows that the serum tHcy level in old female type-2 diabetic patients with heavy IR is significantly higher than that in old female type-2 diabetic patients with low IR. tHcy together with other cardiovascular risk factors may promote the development of coronary heart disease.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; insulin resistance; homocysteine

2 型糖尿病(T2DM)与动脉粥样硬化(arterio-

sclerosis, AS)之间存在着共同的遗传和生化代谢基础，胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是它们发生的共同土壤，IR 与糖耐量异常、肥胖、高血压、高血脂、纤溶凝血异常、高尿酸血症、微量白蛋白尿、血清唾液酸增加等共同构成了一组新的疾病征候群，称为代谢综合征(metabolic syndrome, MS)。业已公认，血清总同型半胱氨酸(total homocysteine, tHcy)

收稿日期：2006-01-13

作者单位：100091 北京市，解放军总医院第二附属医院内分泌科(刘振平、叶一秀、王波、张妍、王亮、王亚真)，100853 北京市，解放军总医院内分泌实验(邹效漫、马芳玲)，西苑医院风湿科(张艳玲)

作者简介：刘振平，男，1965 年 9 月生，山东平原人，医学硕士，副主任医师。Tel:010-66775065

水平增高是冠心病(coronary heart disease, CHD)的独立危险因素,这一现象在 T2DM 患者中更加突出^[1],据报道全球 T2DM 患者并发 CHD 高达 72.3%;新诊断的 T2DM 患者中 50% 以上已有 CHD。IR 加重了高 tHcy 血症,但研究结论不一。本研究重在比较不同程度 IR 状态的老年女性 T2DM 患者的血清 tHcy 水平特征,并评价伴随的肥胖、血压、血脂的情况,探讨促进高同型半胱氨酸血症的因素及其意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 自 2003 年 1 月至 2004 年 10 月在解放军总医院第二附属医院内分泌科住院或门诊就诊的女性 T2DM 患者,选择资料完整的 50 例病例,年龄 60~75 岁,通过测定空腹血糖和空腹胰岛素水平计算 IR 指数 $[IRI = (FINS \times FPG) / 22.5]$,其中结果 < 3.0 称为 IR 较轻组(light insulin resistance, IR-L),共 22 例, $IRI > 3.0$ 者称为 IR 较重组(heavy insulin resistance, IR-H),共 28 例。偏食者、近半年内应用二甲双胍、维生素 B₁、B₁₂、B₆ 者除外;同时除外其它内分泌系统疾病、自身免疫性疾病或结缔组织疾病、肿瘤、急慢性感染发热的患者,最近 3 个月内体重有明显变化者、外伤、手术、烧伤等应激情况;除外心、肝、肾功能不全及吸烟者。以上两组间年龄、DM 病程差异无显著性($P > 0.05$)。

1.2 检测方法 所有受试者均测定空腹状态的身高、体重,测定腰围、臀围,并计算腰臀比(WHR),按体重/身高平方(kg/m²)计算体重指数(body mass index, BMI),由同一人测定卧位血压 2 次,取平均值,其中高血压患者 24 例,正常血压者 26 例。所有受试者禁食 12~14h,次晨抽取肘静脉血,测定空腹血糖、血胰岛素(INS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密

度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、tHcy。血糖测定应用葡萄糖氧化酶法,INS 测定应用 ELISA 法(DPC 试剂盒、IMMULITE 化学发光仪),TNF- α 测定应用放射免疫法,药盒购自北京东雅生物研究所。tHcy 测定应用 ELISA 法(DPC 试剂盒、IMMULITE 化学发光仪),批内 CV 3.4%、批间 CV 5.1%、灵敏度 0.5 μ mol/L。TG、TC、HDL-C 的测定由解放军总医院第二附属医院检验科在自动生化分析仪上完成。

1.3 统计学方法 正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验。并进行多因素相关分析。

2 结果

2.1 一般临床资料的比较 如表 1 所示,两组间年龄差异无统计学意义。

2.2 糖脂代谢指标的比较 两组间空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)差异不显著。IR-H 组的 TC、TG 水平显著高于 IR-L 组,差异有显著的统计学意义($P < 0.02$); IR-H 组的 BMI、WHR、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)显著高于 IR-L 组,差异有显著的统计学意义($P < 0.001$)。

2.3 血清 tHcy 和 TNF- α 的比较 IR-H 组的血清 TNF- α 水平高于 IR-L 组,差异有显著的统计学意义($P < 0.05$); IR-H 组的 tHcy 水平显著高于 IR-L 组,差异有极显著统计学意义($P < 0.001$)。

2.4 血清 tHcy 和 MS 各因素的相关分析 如表 2 所示, tHcy 与 BMI、WHR、IRI、TNF- α 、SBP、DBP 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,与 TC、TG 无相关关系。

2.5 高血压组与正常血压组血清 tHcy 的比较 如表 3 所示,高血压组的 tHcy 水平显著高于正常血压组,差异有极显著的统计学意义($P < 0.005$)。

表 1 两组间一般情况和生化指标的比较

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	WHR	FBG(mmol/L)	DBP(mmHg)
IR-H	65.6±3.2	27.3±2.4	1.051±0.048	9.2±2.3	86.3±7.3
IR-L	67.1±3.4	23.5±2.0	0.976±0.062	8.5±1.6	74.3±7.5
t 值	1.613	5.981	4.839	1.325	5.704
P 值	> 0.05	< 0.001	< 0.001	> 0.05	< 0.001

组别	SBP(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TNF- α	tHcy(μ mol/L)
IR-H	144.2±9.5	5.3±0.82	2.46±1.64	0.92±0.22	1.72±0.84	13.1±3.1
IR-L	130±9.9	4.7±0.75	1.56±0.46	1.26±0.38	1.19±0.87	8.0±1.3
t 值	5.153	2.839		2.461	2.621	2.021
P 值	< 0.001	< 0.01		< 0.02	< 0.02	< 0.05

表 2 血清 tHcy 和 MS 各因素的相关分析

变量	回归系数	P 值
BMI	0.347	<0.02
WHR	0.470	<0.001
TNF-α	0.323	<0.05
IRI	0.387	<0.01
SBP	0.379	<0.01
DBP	0.413	<0.005
HDL-C	-0.402	<0.005
TC	0.107	>0.05
TG	0.162	>0.05

表 3 高血压组与正常血压组血清 tHcy 的比较

组别	tHcy(μmol/L)	t 值	P 值
高血压组	13.15±3.17	3.1875	<0.005
正常血压组	10.6±2.46		

3 讨 论

女性绝经后 CHD 发病率直线上升,女性 55 岁后 CHD 患病率基本与相应年龄男性的持平。绝经后雌激素水平下降,IR 增加,促 AS 因素高血压、高血脂、肥胖、糖代谢异常与 CHD 患病率增加有关。本研究发现老年女性 T2DM 患者,IR-H 组的 TNF-α 显著高于 IR-L 组,差异有显著的统计学意义,TNF-α 通过抑制 INS 信号通路中的胰岛素受体底物-1 的酪氨酸磷酸化,下调脂肪细胞的葡萄糖转运子-4 等作用直接或间接地介导 IR。本研究发现 IR-H 组的肥胖指标 BMI、WHR 显著高于 IR-L 组,IR-H 组的 SBP、DBP、血 TC 和 TG 水平显著高于 IR-L 组,IR-H 组的 HDL-C 显著低于 IR-L 组,差异均达到显著的统计学意义;而且伴随更重的中心型肥胖、更明显的低 HDL-C 血症、更高的 SBP、DBP 和更明显的血脂异常的 IR-H 组的 Hcy 水平显著高于 IR-L 组。表明 tHcy 和 MS 的诸因素一起促进了 AS、CHD 的发生发展。两组之间的血糖没有差异可能与例数较少有关;也可能与血糖不稳定、易变有关。Luis 等^[2] 研究显示,伴高 tHcy 血症的患者有较高的 SBP 和 DBP, Das 等^[4] 的研究提示肥胖患者有较高的 Hcy 水平。但 AL-Daghri 等^[4] 发现患 MS 的沙特阿拉伯人血清 tHcy 水平与正常对照组无差异。不同的研究结论与受试者种族、年龄和 MS 组成成分不同有一定关系。

血 tHcy 与 BMI、WHR、IRI、TNF-α 密切相关,与 HDL-C 呈负相关,提示脂肪细胞代谢异常影响 Hcy 的代谢,而脂肪细胞代谢异常是 IR 的始动因

素。Fonseca 等^[5] 研究发现饮食诱发的肥胖和 IR 大鼠模型,血浆 INS 水平和 tHcy 水平增加,Hcy 代谢的关键酶胱硫酶-β 合酶活性下降;提示 IR 状态越明显,胱硫酶-β 合酶活性越低,发生高 tHcy 血症越严重。Fonseca 等^[6] 应用葡萄糖钳夹试验研究 INS 对 T2DM 患者血浆 Hcy 水平的影响,输注 INS 后,正常人血浆 Hcy 水平均有所下降,而伴 IR 的 T2DM 患者无论给予大剂量还是小剂量 INS,血浆 Hcy 水平都无变化;推测 INS 对葡萄糖弥散的抵抗作用与 INS 对 Hcy 代谢的影响有关。另外 INS 也可通过其它激素作用而影响血清 Hcy 水平,高 Hcy 血症可能是 DM 代谢异常的一部分。T2DM 以 IR 和 INS 相对缺乏为特征,周围组织细胞存在 INS 作用障碍,故可能也存在继发性的 Hcy 代谢异常。

血 tHcy 与 SBP、DBP 密切相关,并且高血压组的血清 Hcy 水平显著高于正常血压组,提示 Hcy 对血管病变有影响。Hcy 氧化生成同型胱氨酸(Hcy 二聚体)时产生过氧化氢,释放氧自由基对血管内皮有直接细胞毒作用;Hcy 促进血管平滑肌细胞增生;促进血小板聚集和黏附性,血小板存活期缩短;增加凝血因子 V、Ⅹ 的活性;促进动脉壁低密度脂蛋白氧化为过氧化低密度脂蛋白(ox-LDL),巨噬细胞吞噬 ox-LDL 后成为泡沫细胞,始动 AS 过程^[7],促进高血压病的发生发展。

综上所述,老年女性 T2DM 患者,IR 越重,伴随的中心型肥胖、高血脂、高血压较明显,结果 Hcy 的分解代谢下降,并且肾脏排泄 Hcy 及肾小管代谢 Hcy 减少,并有继发性 Hcy 代谢异常,共同造成高 Hcy 血症。高 Hcy 血症与高血糖、高血脂、肥胖、高血压等因素共同促进 AS 等大血管合并症的发生发展。

参 考 文 献

1

Hoogveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in NIDDM: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18: 133-138.

2

Luis DA, Fernandez N, Arranz ML, et al. Total homocysteine levels relation with chronic complications of diabetes, body composition, and other cardiovascular risk factors in a population of patients with diabetes mellitus type 2. *J Diabetes Complicat*, 2005, 19, 42-46.

(下转第 198 页)

衰竭,组织灌注减少,微循环障碍、细胞内缺氧等一系列病理生理改变。而细胞内缺氧是目前公认的 MOF 的最终途径^[10]。另外,肺部感染常导致大量炎性介质释放,发生全身炎症反应综合征,形成对全身多器官的生物打击,出现 MOFE。肺组织的损伤也可启动凝血,形成微血栓^[9]。因此,肺部感染促使 MOFE 的发生,成为 MOFE 的启动因素^[11],所以,预防和治疗呼吸系统感染是防止老年人发生 MOFE 的重要环节,应受到足够的重视。

本组病原学检查发现 G⁻ 菌仍是感染的主要致病菌^[12],占 53.3%,真菌感染跃至病原菌第二位,占 31.1%,这与老年人免疫功能低下及抗菌药物对机体微生态的影响密切相关。由于抗菌药物长时间应用、起点高、过多联用或过频更换及严重的原发疾病,大量条件致病菌导致机体“菌群失调”,机体出现微生态平衡紊乱,发生单部位甚至多部位及二重感染。另外,细菌通过产生纯化酶,膜通透性改变,作用靶位的变异等多种机制产生对抗菌药物的耐药性,再次加大了感染的危险性,使原有疾病反复加重,出现 MOFE,最终导致患者死亡。

总之,MOFE 是高死亡率的疾病,因此预防尤为重要,在治疗原发病的同时,对各个脏器应有不同的对策,早发现、早预防、早治疗,以防止由慢性疾病发展为单一脏器衰竭并向 MOFE 转化。

参考文献

- 1 王士雯,王今达,陈可冀,等.老年多器官功能不全综合征诊断标准(试行草案,2003).中国危重病急救医学,2004,16:1.
- 2 陈灏珠.实用内科学.第 11 版.北京:人民卫生出版社,2001.261-264.
- 3 Parrillo JE. Approach to the patient with shock. In: Goldman L, Bennet JC, eds. Cecil textbook of medicine, 21st ed, Philadelphia: WB Saunders CO, 2003. 498-499.
- 4 Nierman DM, Schechter CB, Cannon LM, et al. Outcome prediction model for very elderly critically ill patients. Crit Care Med, 2001, 29: 1853-1859.
- 5 Smail N, messiah A, Edouard A, et al. Role of systemic inflammatory response syndrome following severe ramma. Intensive Care Med, 1995, 21: 510-515.
- 6 张旦宁. 2002 年某院老年内科死亡病例情况分析. 上海预防医学杂志, 2004, 16: 94-95.
- 7 张郁, 陈良安, 刘又宁. 气道纤毛摆动调节和等离子通道. 中华老年多器官衰竭杂志, 2003, 2: 230-231.
- 8 谭瑞军, 王士雯. 肺部疾病在老年多器官功能不全综合征发生发展中的作用. 实用老年医学, 2004, 18: 232-233.
- 9 张妞, 倪全兴, 张辉华, 等. 炎症介质与急性坏死性胰腺炎大鼠的肺损伤. 中华普通外科杂志, 2001, 16: 170-173.
- 10 Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med, 2001, 29: S99-S106.
- 11 王士雯, 韩雅玲, 钱小顺, 等. 1605 例老年多器官功能衰竭的临床分析. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1: 7-10.
- 12 Vatopoulos AC, Kalapothaki V, Iegakis NS. Risk factors for nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. J Hosp Infect, 1996, 26: 32-35.

(上接第 195 页)

- 3 Das S, Reynolds T, Patnaik A, et al. Plasma homocysteine concentrations in type II diabetic patients in India: Relationship to body weight. J Diabetes Complicat, 1999, 13: 200-203.
- 4 AL-Daghri N, AL-Rubean K, Bartlett WA, et al. Fasting plasma homocysteine concentration is associated with family history of diabetes in Saudi patients with metabolic syndrome. J Inherit Metab Dis, 2003, 26(Suppl): 88.
- 5 Fonseca VA, Dicker-Brown A, Ranganathan S, et al. Effects of insulin resistance on enzymes in homocysteine metabolism in the rat. Diabetes, 1998, 47: A113.
- 6 Fonseca VA, Mudaliar S, Shmidt B, et al. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic. Metabolism, 1998, 6: 686.
- 7 Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C, et al. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. Kidney Int, 63 (Suppl 84): S137-S140.