

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.09.017

❖ 临床研究 ❖

2 型糖尿病患者血清 Hcy、HbA1c 和血尿酸水平与血脂代谢、胰岛素抵抗的相关性

邓祥瑞, 张晓娟, 陈睿, 钟文

(成都市第三人民医院全科医学科, 四川 成都 610000)

【摘要】目的: 研究 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清同型半胱氨酸 (Hcy)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 和血尿酸 (UA) 水平与血脂代谢、胰岛素抵抗的相关性。**方法:** 选择 102 例 T2DM 患者设置为观察组; 同时选取同期 89 名体检健康志愿者为对照组。比较两组受检者血清 Hcy、HbA1c、UA 及血脂代谢指标 [甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)] 水平, 并计算胰岛素抵抗指数, 分析血清 Hcy、HbA1c、UA 与血脂代谢及胰岛素抵抗的关系。**结果:** 观察组血清 Hcy、HbA1c、UA、空腹血糖、空腹胰岛素、TG、TC、LDL-C 水平及胰岛素抵抗指数均较对照组高 ($P < 0.05$); 血清 HDL-C 较对照组低 ($P < 0.05$); T2DM 患者血清 Hcy、HbA1c 及 UA 水平与其 TG、TC、LDL-C 水平及胰岛素抵抗指数均呈正相关关系 ($P < 0.05$), 与 HDL-C 均呈负相关关系 ($P < 0.05$)。**结论:** T2DM 患者血清 Hcy、HbA1c 及 UA 均呈高表达, 且与其血脂代谢、胰岛素抵抗密切相关。

【关键词】 2 型糖尿病; 同型半胱氨酸; 糖化血红蛋白; 血脂代谢; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Correlation of serum Hcy, HbA1c and serum UA levels with blood lipid metabolism and insulin resistance in T2DM patients

DENG Xiang-ru, ZHANG Xiao-juan, CHEN Rui, ZHONG Wen

(Department of General Practice, the Third People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To explore the correlation of serum homocysteine (Hcy), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and serum uric acid (UA) levels with blood lipid metabolism and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** The case data of 102 T2DM patients were collected and the patients were enrolled as observation group, and 89 healthy volunteers who received physical examination during the same time period were collected as control group. The levels of serum Hcy, HbA1c, UA and blood lipid metabolism indicators [triglyceride (TG), total cholesterol (TC), HDL-C and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] were compared between groups. The insulin resistance index was counted, and the relationship between serum Hcy, HbA1c, UA and blood lipid metabolism and insulin resistance was analyzed. **Results:** The levels of serum Hcy, HbA1c, UA, fasting blood glucose, fasting insulin, TG, TC and LDL-C and insulin resistance index in observation group were higher ($P < 0.05$), while the levels of serum HDL-C was lower compared to control group ($P < 0.05$). Serum Hcy, HbA1c and UA levels in T2DM patients were positively correlated with TG, TC and LDL-C levels and insulin resistance index ($P < 0.05$), and were negatively associated with HDL-C ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum Hcy, HbA1c and UA are highly expressed in T2DM patients, and are strongly linked with blood lipid metabolism and insulin resistance.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Homocysteine; Glycosylated hemoglobin; Blood lipid metabolism; Insulin resistance

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是由胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足引起的代谢性疾病^[1]。胰岛素抵抗指细胞对胰岛素的反应性降低, 导致胰岛素难以降低血糖, 该状态通常与肥胖、缺乏运动、遗传因素和环境因素等相关^[2]。血脂代谢异常也是 T2DM 的特点之一, 表现为血脂水平升高, 可能增加心血管疾病、肾病、神经病变等并发症的风

险, 严重影响患者的生活质量^[3-4]。同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是反映体内蛋白质和硫氨基酸代谢的指标, 异常升高可能导致心血管等疾病的发生风险增加, 有研究^[5]显示, 其与 T2DM 的发生及并发症风险增加密切相关。糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c) 是血糖控制的评估指标, 其异常升高代表糖尿病患者血管、神经等多个系统的损害,

基金项目: 四川省成都市医学科研项目 (2021221)

作者简介: 邓祥瑞 (1990 -), 男, 主治医师。E-mail: koolblue123@163.com

既往研究^[6]表示,其与 T2DM 患者视网膜病变发生风险增高有关。血尿酸(urine acid,UA)是体内嘌呤代谢的产物,其异常升高可能反映 T2DM 患者胰岛素抵抗及血脂代谢出现异常,增加心血管疾病的风险,有研究^[7]提出,其可能与 T2DM 患者胰岛素抵抗、代谢综合征有关。有研究^[8]表明,上述血清因子水平升高可能与胰岛素抵抗的发生和加重有关,进而影响脂质代谢,提高心血管疾病风险。因此,临床需定期监测 T2DM 患者的上述指标水平,以了解其疾病进展。基于此,本研究欲探讨 T2DM 患者 Hcy、HbA1c 及 UA 与血脂代谢、胰岛素抵抗的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 9 月至 2023 年 9 月成都市第三人民医院收治的 102 例 T2DM 患者作为研究对象,将其设为观察组,病程(4.34 ± 1.02)年。纳入标准:(1)符合 T2DM 的诊断标准^[9],空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L,餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L;(2)纳入前未接受胰岛素或降脂治疗;(3)临床资料完整;(4)知晓本次研究内容并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准。排除标准:(1)心肝肾功能异常者;(2)伴有精神障碍、认知异常的患者;(3)1 型糖尿病或妊娠期糖尿病;(4)伴有大血管病变、糖尿病足等其他糖尿病并发症者;(5)恶性肿瘤者。选取同期体检健康志愿者 89 名为对照组。两组对象一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组对象一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)
	男	女		
观察组(n=102)	58(56.86)	44(43.14)	52.58 ± 6.34	23.67 ± 1.33
对照组(n=89)	49(55.06)	40(44.94)	53.29 ± 6.23	23.32 ± 1.48
$t\chi^2$ 值	0.063		0.778	1.721
P值	0.802		0.437	0.087

1.2 方法

取两组受检者空腹肘静脉血 5 mL,观察组患者于入组时抽取,对照组受检者于体检时抽取。采集后以 3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,低温冷冻备用。采用电化学发光法(苏州罗氏诊断产品有限公司)检测其空腹胰岛素(FINS)及 HbA1c;采用葡萄糖氧化酶法(上海晶钥匙有限公司)检测其 FPG;采用氧化酶法(长沙市微米生物科技有限公司)检测其血脂代谢指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及低密度脂蛋白胆

固醇(LDL-C)];采用荧光偏振免疫法(上海雅培贸易有限公司)检测其 Hcy;采用酶促显色法(江苏达伯药业有限公司)检测其 UA。以上检测方法严格按照说明书进行,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = (FPG × FINS)/22.5。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 22.0 软件对数据进行统计分析。计数资料用[$n(\%)$]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;使用 Pearson 相关分析 T2DM 患者血清 Hcy、HbA1c 及 UA 与其血脂代谢指标及胰岛素抵抗的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受检者 Hcy、HbA1c 及 UA 水平比较

观察组血清 Hcy、HbA1c 及 UA 水平均较对照组高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组受检者 Hcy、HbA1c 及 UA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	HbA1c (%)	UA ($\mu\text{mol/L}$)
观察组(n=102)	13.67 ± 2.52	7.78 ± 1.29	315.87 ± 52.94
对照组(n=89)	8.33 ± 1.14	4.46 ± 0.65	243.56 ± 61.08
t 值	18.410	21.963	8.765
P值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组受检者血糖指标及 HOMA-IR 比较

观察组血清 FPG、FINS 水平及 HOMA-IR 均较对照组高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组受检者血糖指标及 HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-IR
观察组(n=102)	8.15 ± 1.28	16.73 ± 2.56	6.06 ± 0.15
对照组(n=89)	5.36 ± 0.94	12.47 ± 1.72	2.97 ± 0.07
t 值	16.955	13.295	178.110
P值	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组受检者血脂指标比较

观察组血清 TG、TC 及 LDL-C 均高于对照组($P < 0.05$),HDL-C 低于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组受检者血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

组别	TG	TC	HDL-C	LDL-C
观察组(n=102)	1.64 ± 0.41	4.57 ± 0.72	1.24 ± 0.21	3.08 ± 0.37
对照组(n=89)	1.28 ± 0.43	4.06 ± 0.61	1.49 ± 0.33	2.54 ± 0.29
t 值	5.917	5.240	6.324	11.108
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 T2DM 患者血清 Hcy、HbA1c 及 UA 与其血脂代谢指标及胰岛素抵抗的相关性分析

T2DM 患者血清 Hcy、HbA1c 及 UA 水平与 TG、

TC、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈正相关关系 ($P < 0.05$), 与 HDL-C 均呈负相关关系 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 T2DM 患者血清 Hcy、HbA1c 及 UA 与其血脂代谢指标及胰岛素抵抗的相关性分析

项目	Hcy	HbA1c	UA
TG	0.342*	0.329*	0.351*
TC	0.307*	0.334*	0.318*
HDL-C	-0.324*	-0.346*	-0.305*
LDL-C	0.316*	0.353*	0.327*
HOMA-IR	0.364*	0.332*	0.341*

* $P < 0.05$ 。

3 讨论

T2DM 是因胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足引起, 胰岛素是一种负责调节血糖水平的重要激素, 该患者炎症信号通路的激活和脂肪代谢的紊乱引起胰岛素抵抗, 导致细胞对胰岛素的反应降低, 使得细胞无法摄取葡萄糖, 从而导致血糖升高^[10-11]。胰岛素抵抗导致血脂异常, 而高血脂水平又可以加剧胰岛素抵抗的情况, 形成恶性循环, 加剧 T2DM 进展^[12]。因此, 关注胰岛素抵抗及血脂代谢异常的相关因素, 对 T2DM 的治疗具有积极意义。

Hcy 是一种氨基酸代谢产物, 能损伤血管内皮, 促进动脉粥样硬化的形成^[13]。有研究^[14]提出, Hcy 能影响血液凝血系统, 增加糖尿病血管病变的风险。本研究显示, 相比于对照组, T2DM 患者 Hcy 呈较高水平, 且其与 TG、TC、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈正相关关系 ($P < 0.05$), 与 HDL-C 负相关 ($P < 0.05$), 说明 T2DM 患者 Hcy 异常增高与其血脂代谢、胰岛素抵抗有关。分析原因可能为: 胰岛素可以增加细胞膜上氨基酸转运体的活性, 促进外周组织对氨基酸的摄取, 有助于维持细胞内的氨基酸水平; 且其通过激活蛋白质合成途径中核糖体组装及蛋白质合成酶的活性, 促进蛋白质的合成。胰岛素对蛋白质合成途径的调节作用减弱, 导致细胞内蛋白质合成水平下降, 在此情况下, 细胞内的氨基酸供应不足, 尤其是与蛋白质合成和代谢相关的硫氨酸代谢途径, 因而 Hcy 呈高水平^[15]。同时, Hcy 具有易于氧化的硫氢基, 其易受氧化作用增加 LDL-C 的氧化程度, 使其更容易被内皮细胞吸收和沉积于血管壁, 进而增加血管病变风险; 而脂质过氧化反应产生的脂质过氧化产物可能与脂蛋白结合, 形成氧化修饰的脂蛋白, 其可能在血液中稳定存在, 增加血脂水平; 且可能导致脂质代谢途径的紊乱, 影响脂质细胞结构和功能, 降低其对胆固醇的清除能力, 增加脂质

生成, 脂质清除减少, 因而 TG、TC 呈高水平, HDL-C 呈低水平。而引起的氧化应激及炎症反应可能导致细胞内胰岛素受体底物 1/磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路的异常, 进而影响胰岛素受体后信号转导通路的正常功能, 加剧胰岛素抵抗^[16]。

HbA1c 是血糖控制标志物, 其是由血红蛋白与葡萄糖发生非酶促糖化反应形成, 其能激活血管内皮细胞中蛋白激酶 C 信号通路, 诱导血管内皮细胞发生增殖、增加细胞外基质合成以及改变细胞外基质的代谢, 可能导致动脉粥样硬化的形成^[17]。本研究显示, 相比对照组受检者, T2DM 患者 HbA1c 呈较高水平, 且其与 TG、TC、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈正相关关系 ($P < 0.05$), 与 HDL-C 负相关 ($P < 0.05$), 说明 T2DM 患者 HbA1c 异常增高与其血脂代谢、胰岛素抵抗有关。分析原因可能为: T2DM 患者胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足, 导致血糖水平升高, 其高血糖水平导致更多的葡萄糖分子与血红蛋白中 N-末端组氨酸结合, 增加 HbA1c 的生成。HbA1c 可能激活蛋白激酶 C 信号通路, 其参与调节细胞内脂质代谢过程, 增加关键酶的活性, 促进脂质合成途径的活性, 导致脂质水平升高。另一方面, HbA1c 提高导致糖化终产物增加, 其能与脂质酶和受体结合, 导致脂质在血液中的清除减少, 增加其脂质水平, 同时影响脂蛋白脂酶的形成和清除^[18]。且高密度脂蛋白受体是参与脂蛋白脂酶合成和清除的关键受体, HbA1c 通过影响转录因子的结合, 启动子区域的甲基化或组蛋白修饰, 影响高密度脂蛋白受体基因的转录活性, 使得高密度脂蛋白受体的表达异常, 影响 HDL 的合成和清除过程。而高血糖条件下, 诱导细胞发生炎症反应; 同时 HbA1c 形成可能激活炎症信号通路, 导致肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 等炎症细胞因子的释放, 促进炎症反应的发生。而炎症因子可能干扰胰岛素信号途径中胰岛素受体底物 1 的活性, 导致细胞对胰岛素的反应性降低, 即胰岛素抵抗程度加重^[19]。

UA 是嘌呤代谢产物, 通常在体内通过代谢嘌呤核苷酸而生成, 其在体内可与氧自由基反应, 产生过氧化氢和羟基自由基等活性氧自由基, 其能刺激炎症、氧化应激反应等生物活性, 参与多种生理和病理过程^[20]。本研究显示, 相比对照组受检者, T2DM 患者 UA 呈较高水平, 且其与 TG、TC、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈正相关 ($P < 0.05$), 与 HDL-C 负相关 ($P < 0.05$), 说明 T2DM 患者 UA 异常增高与其血脂代谢、胰岛素抵抗有关。分析原因可能为: T2DM 患者胰岛 β 细胞受到损害, 细胞内的代谢途径发生改变, 使得细胞内嘌呤的释放增加; 同时葡萄糖可以与

氨基酸发生非酶促反应,形成嘌呤,因而增加嘌呤代谢^[21]。且血糖水平升高,导致肾小球内压力增加,进而增加肾小球滤过率;另一方面,肾小管细胞内腺苷三磷酸核苷生成增加,导致 UA 的重吸收增加,使得 UA 排泄减少,进一步导致 UA 水平升高。高 UA 通过提高肝脏中的乙酰辅酶 A 羧化酶活性,使之合成脂肪酸,促进 TG 合成,且肝脏合成的胆固醇和脂质也可能增加 TC、LDL-C 合成;且高 UA 可通过抑制脂质清除途径中的酶活性及受体介导的清除过程增加脂质合成。高 UA 通过激活促肾上腺皮质激素释放激素及促肾上腺皮质激素等肾上腺皮质激素的合成途径,增加皮质醇的分泌,皮质醇可以促进脂肪的分解,并增加脂肪酸在血液中的浓度;另外,胰岛素可调节脂肪中脂质生成与分解,影响血液中的脂质水平。高 UA 可能会导致氧化还原平衡的紊乱促进核因子 κ B 的释放,加重组织及细胞内炎症反应。而氧化损伤可影响胰岛素受体自身的氧化修饰,以及胰岛素信号通路中关键蛋白质的氧化损伤,抑制胰岛素信号传导,引发胰岛素抵抗^[22]。

综上,T2DM 患者血清 Hcy、HbA1c 及 UA 均呈高表达,且与其血脂代谢、胰岛素抵抗密切相关。

参考文献

- [1] Tanase DM, Gosav EM, Costea CF, *et al.* The intricate relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 2020: 3920196.
- [2] Wu J, Yang K, Fan H, *et al.* Targeting the gut microbiota and its metabolites for type 2 diabetes mellitus [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2023, 14: 1114424.
- [3] Thota RN, Acharya SH, Garg ML. Curcumin and/or omega-3 polyunsaturated fatty acids supplementation reduces insulin resistance and blood lipids in individuals with high risk of type 2 diabetes: a randomised controlled trial [J]. *Lipids in Health and Disease*, 2019, 18(1): 31.
- [4] Wang L, Yan N, Zhang M, *et al.* The association between blood glucose levels and lipids or lipid ratios in type 2 diabetes patients: a cross-sectional study [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2022, 13: 969080.
- [5] Tomić M, Vrabec R, Ljubić S, *et al.* Plasma homocysteine is associated with nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes without renal disease [J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2022, 16(1): 102355.
- [6] Hua J, Lin H, Wang X, *et al.* Associations of glycosylated hemoglobin, pre-diabetes, and type 2 diabetes with incident lung cancer: a large prospective cohort study [J]. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 2024, 18(2): 102968.
- [7] 曹雯,孙洪平,范尧夫,等. 2型糖尿病患者血尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(3): 145-149.
- [8] 杨玉萍,杨旭东. 不同病程 2 型糖尿病病人血清 RBP4、NEFA、Hcy 水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 6(12): 1681-1684.
- [9] 陆菊明. 《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》读后感[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 301-304.
- [10] Al-Sulaiti H, Diboun I, Agha MV, *et al.* Metabolic signature of obesity-associated insulin resistance and type 2 diabetes [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1): 348.
- [11] Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, *et al.* Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2019, 62(2): 98-103.
- [12] Rachdaoui N. Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(5): 1770.
- [13] 曹雪,刘蕴,高崇丽,等. 缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸、血浆 S100A1 蛋白及白细胞介素-6 水平变化临床意义[J]. *陕西医学杂志*, 2023, 9(7): 831-834.
- [14] 黄河祥. 2 型糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平与胰岛素抵抗的关系探讨[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(19): 3339-3340.
- [15] Wang L, Wang ZH, Liu LP. Value of Hcy combined with Framingham score for predicting macrovascular disease in elderly patients with type 2 diabetes [J]. *Medicine*, 2023, 102(40): e35401.
- [16] 陈璐,张洁,熊健哲,等. 2 型糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平与胰岛素抵抗的关系讨论[J]. *河北医学*, 2019, 25(1): 111-115.
- [17] Baechle C, Scherler W, Lang A, *et al.* Is HbA1c a valid surrogate for mortality in type 2 diabetes? Evidence from a meta-analysis of randomized trials [J]. *Acta Diabetologica*, 2022, 59(10): 1257-1263.
- [18] 郭哲,宁金月,王玉沙. 2 型糖尿病患者 BMI 与 HbA1c、胰岛素抵抗及肾损害指标的相关性分析[J]. *川北医学院学报*, 2020, 35(2): 297-300.
- [19] 高伟聪,李丽,张中华,等. 多囊卵巢综合征合并糖尿病患者血清视黄醇结合蛋白 4、血管内皮生长因子、糖化血红蛋白水平变化与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(12): 2692-2694.
- [20] 杨杪,周贺,李新,等. 2 型糖尿病患者血尿酸水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. *微循环学杂志*, 2019, 29(4): 60-63.
- [21] 潘锦婷,彭娟,赵少俐,等. 血尿酸水平变化及高尿酸血症对 2 型糖尿病患者肾损害进展影响及性别差异的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(3): 171-176.
- [22] 陈张哲,葛丹,凌宏威,等. 血尿酸/高密度脂蛋白胆固醇比值预测新诊断 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗价值的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(4): 246-250.

(收稿日期:2024-03-21

修回日期:2024-05-09)