

· 论 著 ·

中老年住院患者同型半胱氨酸与内脏脂肪型肥胖的相关性研究

李碧汐¹, 刘盼¹, 李耘¹, 马丽娜^{2*}

(1.首都医科大学宣武医院老年医学科,北京 100053;2.首都医科大学宣武医院老年医学科,国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100053)

[摘要] 目的 探讨同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)对中老年住院患者内脏脂肪型肥胖的影响。方法 连续入选宣武医院老年医学科患者 354 例,采集临床和实验室资料、估算内脏脂肪面积(estimated visceral fat area, eVFA),根据是否合并内脏脂肪型肥胖(visceral fat obesity, VFO)分为 VFO 组(252 例)和非 VFO 组(102 例),采取横断面研究 Hcy 对中老年住院患者 VFO 的影响。结果 与非 VFO 组比较,VFO 组的体重指数、Hcy 等指标均明显高于非 VFO 组($P < 0.05$)。二分类 Logistic 回归分析显示性别、BMI、Hcy 是 VFO 的危险因素($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示,Hcy 与 eVFA 呈正相关($r = 0.255, P < 0.001$),调整年龄后仍相关。按照体重指数分层观察 Hcy 与体重正常组($r = 0.356, P = 0.001$)和超重组($r = 0.255, P < 0.001$)的 eVFA 均呈正相关,调整年龄后仍相关。ROC 曲线得出截断值为 11.05,敏感度为 86%,特异度为 42%(ROC 曲线下面积 = 0.646, 95%CI: 0.572~0.719, $P < 0.001$)。结论 中老年住院患者 Hcy 与 eVFA 具有相关性,Hcy 为 VFO 的危险因素,中老年住院患者应该更为严格地控制 Hcy 水平。

[关键词] 肥胖,腹部;同型半胱氨酸;内脏脂肪面积 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.06.017

[中图分类号] R589.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)06-0724-05

Correlation between homocysteine and visceral fat obesity in middle-aged and elderly inpatients

LI Bi-xi¹, LIU Pan¹, LI Yun¹, MA Li-na^{2*}

(1.Department of Geriatrics, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China;

2.Department of Geriatrics, Xuanwu Hospital of Capital Medical University/National

Clinical Research Center for Geriatric Disease, Beijing 100053, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of homocysteine (Hcy) on visceral fat obesity (VFO) in middle-aged and elderly inpatients. **Methods** In total, 354 patients admitted to Department of Geriatrics, Xuanwu Hospital were consecutively selected. The clinical and laboratory examination data, and estimated visceral fat area (eVFA) were collected. The patients were divided into VFO group ($n = 252$) and non-VFO group ($n = 102$) according to presence of combined VFO. The effects of Hcy on VFO in middle-aged and elderly inpatients were investigated by cross-sectional study. **Results** Body mass index (BMI) and Hcy were significantly higher in VFO group than in non-VFO group ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that gender, BMI and Hcy were risk factors for VFO ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that Hcy was positively correlated with eVFA ($r = 0.255, P < 0.001$) and there was still a correlation after adjusting for age. Stratified by BMI, Hcy was positively

[收稿日期]2023-05-30

[基金项目]国家重点研发计划项目(2020YFC2008604)

[作者简介]李碧汐(1990-),女,北京人,首都医科大学宣武医

院主治医师,医学博士,从事老年疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:malina0883@126.com

correlated with eVFA in the normal weight group ($r=0.356$, $P=0.001$) and overweight group ($r=0.255$, $P<0.001$), even after adjusting for age. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis displayed that the cut-off value of Hcy was 11.05, with a sensitivity of 86%, and a specificity of 42% [the area under the ROC curve (AUC)=0.646, 95%CI: 0.572–0.719, $P<0.001$]. **Conclusion** Hcy is positively related with eVFA, and Hcy is a risk factor for VFO. Therefore, Hcy levels should be more tightly controlled in middle-aged and elderly inpatients.

[Key words] obesity, abdominal; homocysteine; visceral fat area

肥胖可以引起明显的代谢紊乱,被认为是很多慢性疾病的独立危险因素,如冠心病、高血压、2型糖尿病、胰岛素抵抗等,会降低预期寿命和生活质量^[1]。腹内脂肪较腹壁脂肪对心血管和代谢系统危害更大^[2],内脏脂肪也是全因死亡的独立危险因素^[3]。目前临床开始逐步应用体脂仪检测估算的内脏脂肪面积(estimated visceral fat area, eVFA)以反映内脏脂肪堆积的程度和分布特征^[4]。国内外大样本研究^[5–6]已证实亚洲地区人群的 eVFA ≥ 100 cm²可诊断为内脏脂肪型肥胖(visceral fat obesity, VFO)。同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是一种在蛋氨酸代谢过程中衍生的含硫氨基酸^[7]。近年来,Hcy水平升高被认为是肥胖、糖尿病及心脑血管疾病的危险因素^[8]。研究^[9]证实,与非肥胖患者相比,在肥胖患者的 Hcy 水平会显著增加。但是,关于 Hcy 升高与 VFO 之间关系的研究较少,因此,本研究分析中老年住院患者 Hcy 与 VFO 的相关性,为 VFO 患者的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年3月—2023年4月在宣武医院老年医学科收治的354例患者,其中男性213例,女性141例,平均年龄(66.63±10.56)岁,BMI 25.64±3.20,男性 eVFA (144.82±41.20) cm²,女性 eVFA (94.86±37.25) cm²。根据 eVFA 分为2组, eVFA ≥ 100 cm² 为 VFO 组, eVFA < 100 cm² 为非 VFO 组。所有入选患者均经询问病史、体格检查和实验室检查。排除标准:①慢性肝病、慢性肾功能衰竭、甲状腺功能减退、恶性贫血、炎症、银屑病、恶性肿瘤患者;②营养不良患者;③服用茶碱、苯妥英钠、甲氨蝶呤、消胆胺、二甲双胍等药物患者;④有焦虑抑郁者。

本研究获首都医科大学宣武医院伦理委员会批准(临研审[2021]060号),所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清学检测 收集所有入选患者的临床和

实验室检查资料。采用 IOI353 生物阻抗分析法(bioimpedance analysis, BIA)估算 VFA。计算机断层扫描(computed tomography, CT)是测量 VFA 的金标准,测量 VFA 的 BIA 方法与 CT 显著相关^[10]。休息至少 10 min 后,仰卧位采用欧姆龙 HBP-1300 电子血压计测量左右手臂收缩压(systolic blood pressure, SBP)及舒张压(diastolic blood pressure, DBP),计算平均值。入院后清晨抽取空腹 12 h 静脉血,应用日立 7600 型全自动生化仪检测 Hcy、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA_{1c})、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、尿酸(uric acid, UA)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)。

1.2.2 相关指标定义 将内脏脂肪累积定义为 eVFA ≥ 100 cm²^[11]。高血压病定义为:在未使用降压药物的情况下,非同日3次测量血压, SBP ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和(或) DBP ≥ 90 mmHg。患者既往有高血压病史,目前正在使用降压药物,虽然血压低于 140/90 mmHg,也诊断为高血压病^[12]。2型糖尿病的诊断是根据 2006 年世界卫生组织国家糖尿病组标准^[13]和(或)目前已有针对糖尿病的治疗。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 25.0 统计软件分析数据。计量资料比较采用独立样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验;Hcy 水平与中老年住院患者 eVFA、BMI 之间的相关性分析采用 Spearman 双变量相关性分析;采用 Logistic 回归分析检验 Hcy 水平与中老年住院患者发生 VFO 的关系;采用 ROC 曲线分析 Hcy 水平对中老年住院患者 VFO 诊断的敏感度和特异度。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VFO 组与非 VFO 组的临床资料比较 入选

患者合并 VFO($eVFA \geq 100 \text{ cm}^2$)者占 71.2%(252/354),VFO 组的高血压患病率、吸烟人群比例、饮酒人群比例、BMI、SBP、DBP、Hcy、FBG、ALT、UA、TG、TC、LDL-C、Scr 均明显高于非 VFO 组;

HDL-C 明显低于 VFO 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。而 2 组年龄、2 型糖尿病患病率、HbA_{1c} 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 VFO 组和非 VFO 组临床资料的比较

Table 1 Comparison of clinical data between VFO group and non-VFO group

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	男性(例数)	年龄(岁)	BMI	eVFA(cm^2)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FBG(mmol/L)
VFO 组	252	200	66.65±10.58	26.68±2.95	144.72±39.01	136.15±17.11	77.70±10.65	5.81±1.65
非 VFO 组	102	13	66.76±10.61	23.08±2.21	75.31±18.48	131.04±17.31	71.73±10.43	5.65±2.36
χ^2/t 值		131.701	0.019	10.282	14.679	2.613	4.792	3.012
P 值		<0.001	0.985	<0.001	<0.001	0.009	<0.001	0.003

组别	例数	HbA _{1c} (%)	ALT(U/L)	UA($\mu\text{mol/L}$)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
VFO 组	252	6.32±1.18	21.16±2.46	360.02±87.20	1.83±0.55	4.57±1.21	2.81±0.99	1.14±0.27
非 VFO 组	102	6.29±1.40	16.91±2.45	299.35±65.55	1.45±0.47	4.30±0.95	2.55±0.76	1.35±0.35
χ^2/t 值		1.260	14.739	6.398	6.129	1.965	2.132	5.371
P 值		0.208	<0.001	<0.001	<0.001	0.049	0.033	<0.001

组别	例数	Scr($\mu\text{mol/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)	高血压(例数,%)	2 型糖尿病(例数,%)	吸烟(例数,%)	饮酒(例数,%)
VFO 组	252	74.36±9.43	15.77±4.15	198(78.57)	92(36.33)	139(55.19)	109(43.25)
非 VFO 组	102	63.94±6.18	13.50±3.64	63(61.76)	32(31.31)	12(11.76)	10(9.80)
χ^2/t 值		12.218	4.823	11.186	0.575	30.677	19.204
P 值		<0.001	<0.001	0.001	0.225	<0.001	<0.001

2.2 VFO 的危险因素分析 二分类 Logistic 回归分析显示,以 VFO(VFO=1,非 VFO=2)为因变量,以年龄、Hcy、高血压患病率(有=1,无=0)、性别(男性=1,女性=0)、TG、FBG、UA、ALT、BMI(连续变量)为自变量,校正上述因素后,性别、BMI、Hcy 是 VFO 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Hcy 与 VFO 的相关性分析 Spearman 相关性分析显示,对于所有患者,Hcy 与 eVFA($r =$

0.255, $P < 0.001$)、BMI($r = 0.099, P = 0.046$)呈正相关。根据性别分别进行 Hcy 与 VFO 的相关性分析,结果提示,对于女性患者,Hcy 与 eVFA($r = 0.217, P = 0.018$)、BMI($r = 0.174, P = 0.028$)呈正相关。而对于男性,不存在这种相关性。调整年龄后,在所有患者中,Hcy 仅与 eVFA 呈正相关($P = 0.007$)。见表 3。

表 2 VFO 的危险因素分析

Table 2 Risk factor analysis for VFO

项目	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄	-0.092	0.054	2.869	0.090	0.912	0.820~1.015
Hcy	0.100	0.042	5.805	0.016	1.106	1.019~1.200
高血压患病率	-0.250	1.005	0.062	0.803	0.779	0.109~5.583
性别	0.810	0.393	4.244	0.001	2.249	1.040~4.862
TG	-1.270	0.961	1.747	0.186	0.281	0.043~1.847
FBG	0.072	0.218	0.108	0.742	1.074	0.701~1.647
UA	-0.008	0.007	1.254	0.263	0.992	0.979~1.006
ALT	0.019	0.036	0.293	0.588	1.020	0.950~1.094
BMI	-0.972	0.288	11.382	0.001	0.378	0.215~0.665
常量	24.947	9.910	6.337	0.012	-	-

由于 BMI 与 VFO 有一定的相关性,因此按照 BMI 分层观察 Hcy 与 eVFA 的相关性。其中,体重正常组:BMI<24,超重组:24≤BMI<28,肥胖组:BMI≥28。结果显示,Hcy 与体重正常组($r =$

0.356, $P = 0.001$)和超重组($r = 0.255, P < 0.001$)的 eVFA 均呈正相关,即使调整年龄后,仍存在这种相关性,而在肥胖组 Hcy 与 eVFA 无明显相关。见表 4。

表3 Hcy与eVFA、BMI的相关性分析

Table 3 Analysis of the correlatin of Hcy with eVFA and BMI

	所有患者			男性患者			女性患者		
	r 值	P 值	调整后 P 值*	r 值	P 值	调整后 P 值*	r 值	P 值	调整后 P 值*
eVFA	0.255	<0.001	0.007	0.013	0.865	0.487	0.217	0.018	0.172
BMI	0.099	0.046	0.150	-0.003	0.966	0.962	0.174	0.028	0.084

2.4 Hcy 预测的 ROC 曲线 对于所有入选者, ROC 曲线得出截断值为 11.05, 敏感度为 86%, 特异度为 42% (ROC 曲线下面积 = 0.646, 95% CI: 0.572~0.719, $P < 0.001$) (图 1A)。其中, 对于老年患者, ROC 曲线分析得出截断值为 10.95, 敏感度为 87%, 特异度为 38% (ROC 曲线下面积 = 0.601, 95% CI: 0.513~0.689, $P = 0.017$) (图 1B)。对于中年患者, ROC 曲线分析得出截断值为 12.95, 敏感度为 70%, 特异度为 81% (ROC 曲线下面积 = 0.764,

95% CI: 0.638~0.891, $P < 0.001$) (图 1C)。

表4 BMI 分层后 Hcy 与 eVFA 的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of Hcy with eVFA after stratification by BMI

	体重正常组		超重组		肥胖组	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
eVFA	0.356	0.001	0.255	<0.001	0.025	0.422
eVFA*	0.212	0.026	0.156	0.004	0.030	0.410

* 按年龄调整

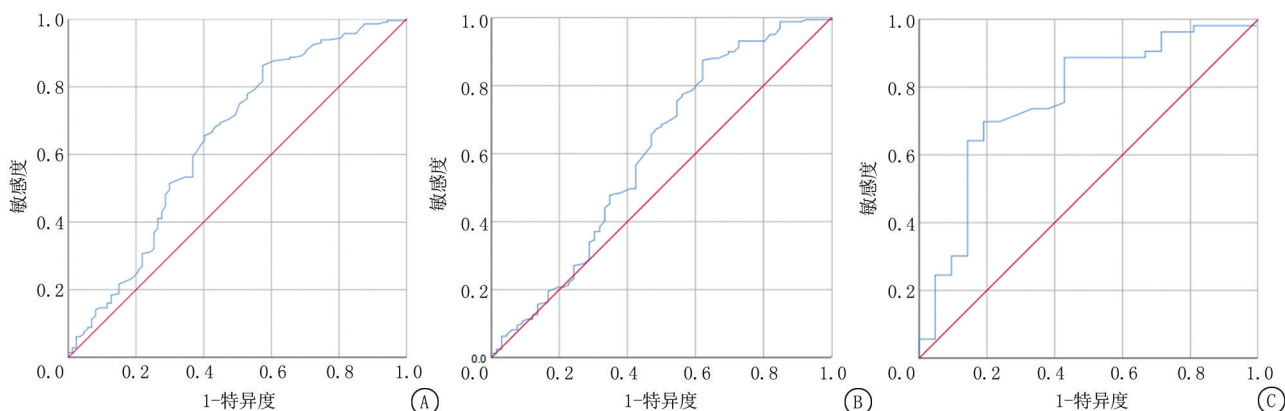


图1 Hcy 预测的 ROC 曲线

A. 中老年住院患者 Hcy 预测的 ROC 曲线图; B. 老年住院患者 Hcy 预测的 ROC 曲线; C. 中年住院患者 Hcy 预测的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of Hcy in prediction

3 讨 论

肥胖已被认为是最严重的公共卫生问题之一, 并可能加剧与年龄相关的健康和身体功能的下降, 导致整体健康和生活质量的恶化^[4], 也是心脑血管疾病最重要的预测因子之一^[5]。由于腹内脂肪对心血管和代谢系统的危害更大^[6], 并且, 内脏脂肪消耗作为一种潜在的治疗策略, 以预防或延迟与年龄相关的疾病和增加寿命^[14]。因此研究此类肥胖人群的慢性病患率、临床及实验室指标等显得尤其重要。本研究结果显示入选患者中 VFO (eVFA $\geq 100 \text{ cm}^2$) 者高达 71.2%。VFO 组患者的高血压患病率、BMI、SBP、DBP、Hcy、FBG、UA 等代谢和血脂指标均明显高于非 VFO 组, 而 HDL-C 明显低于 VFO 组 ($P < 0.05$)。研究^[15]表明, 较高浓度的 Hcy 导致组织中脂质和脂质积累, 从而导致肥胖。另外, Hcy 诱导的内质网应激导致 TC 和 TG 生物合成途径的失调, 导致脂质不能正常代谢^[16-17]。

同时, 内脏脂肪组织通过改变那些负责清除 Hcy 的酶的正常功能^[18]。已有研究^[9]表明, 不同程度肥胖患者的 Hcy 浓度显著升高, 但 Hcy 浓度并没有随着肥胖程度的增加而逐渐增加, 这说明无论肥胖有多么严重, 肥胖患者的 Hcy 浓度都增加了。通过二元 Logistic 回归分析, 本研究显示在调整了性别和其他危险因素后, Hcy 是 VFO 的独立危险因素。先前的研究没有显示 Hcy 浓度和 BMI 之间存在正相关的证据。本研究显示 Hcy 与 BMI 之间存在弱相关性, 但 Hcy 与 eVFA 的相关性明显高于 BMI, 这可能是由于较高的 Hcy 水平通常与腹部肥胖和胰岛素抵抗有关^[19]。脂肪组织是一个能够合成和分离各种激素系统影响能量稳态控制的器官, 其中, 各种炎症细胞因子 TNF 或白细胞介素 1 主要分布在内脏脂肪组织, 因此内脏脂肪组织更多地参与了胰岛素抵抗的起源和发展^[20-21]。另外, 已有研究^[22]显示, 肥胖引起的胰岛素抵抗与 Hcy 水平的升高直接相关。这也表明内脏脂肪组织在胰岛素抵

抗的发展中起着关键作用,独立于整个脂肪质量,导致 Hcy 水平升高。

本研究还利用 ROC 曲线分析中老年住院患者 Hcy 的截断值,并分别分析了老年患者和中年患者的 Hcy 截断值,分析后得出 Hcy 预测所有患者 VFO 的截断值为 11.05 mmol/L,敏感度为 86%,特异度为 42%。其中,对于老年患者,截断值为 10.95 mmol/L,敏感度为 87%,特异度为 38%;对于中年患者,截断值为 12.95 mmol/L,敏感度为 70%,特异度为 81%。由此可以得出,在临床中无论是中年患者还是老年患者,为尽量避免出现 VFO,Hcy 需要控制在比正常范围更低的水平,可降低住院患者 VFO 的发病率。

根据我国人群体脂分布特点^[23],对于 VFO 的防治尤为重要,鉴于该类肥胖患者容易并发心脑血管疾病等多种疾病,需要及早显示和治疗。本研究表明,中老年患者 Hcy 升高与 VFO 具有相关性,Hcy 为 VFO 的危险因素。需要指出的是,本研究 VFO 患者中 Hcy 浓度较高的因果关系尚不清楚,仍有待于今后的进一步研究。后续研究应当扩大样本量,校正混杂因素,进行纵向研究。

[参考文献]

- [1] Wang J, You D, Wang H, et al. Association between homocysteine and obesity: A meta-analysis[J]. *J Evid Based Med*, 2021, 14(3): 208—217.
- [2] Chiba Y, Saitoh S, Takagi S, et al. Relationship between visceral fat and cardiovascular disease risk factors; the Tanno and Sobetsu study[J]. *Hypertens Res*, 2007, 30(3): 229—236.
- [3] Kuk JL, Katzmarzyk PT, Nichaman MZ, et al. Visceral fat is an independent predictor of all-cause mortality in men[J]. *Obes Res*, 2006, 14(2): 336—341.
- [4] 刘荣红,李国强,赵文增,等.人体成分分析仪在成年人正常体重人群脂肪肝中的应用[J].*河北医科大学学报*, 2019, 40(6): 723—726.
- [5] Mitchell AJ, Malladi S. Screening and case-finding tools for the detection of dementia. Part II: evidence-based meta analysis of single-domain tests[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18(9): 783—800.
- [6] Asaduroglu AV, Tablada M, Cosiansi BJ, et al. Body profile and physical and cognitive function by age in ambulatory elderly women from the city of Cordoba[J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2015, 72(2): 78—92.
- [7] Ji Y, Tan S, Xu Y, et al. Vitamin B supplementation, homocysteine levels, and the risk of cerebrovascular disease: a metaanalysis[J]. *Neurology*, 2013, 81(15): 1298—1307.

- [8] Gulsen M, Yesilova Z, Bagci S. Elevated plasma homocysteine concentrations as a predictor of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 20(9): 1448—1455.
- [9] Wiebe N, Field CJ, Tonelli M. A systematic review of the vitamin B12, folate and homocysteine triad across body mass index[J]. *Obes Rev*, 2018, 19(11): 1608—1618.
- [10] Ryo M, Maeda K, Onda T, et al. A new simple method for the measurement of visceral fat accumulation by bioelectrical impedance[J]. *Diab Care*, 2005, 28(2): 451—453.
- [11] Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity. New criteria for 'obesity disease' in Japan[J]. *Circ J*, 2002, 66(11): 987—992.
- [12] 《中国高血压防治指南》修订委员会.中国高血压防治指南 2018 年修订版[J].*心脑血管病防治*, 2019, 19(1): 1—44.
- [13] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].*中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315—409.
- [14] Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, et al. Cognitive test to detect dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175(9): 1450—1458.
- [15] Nafiye Y, Sevtap K, Muammer D, et al. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(6): 1860—1869.
- [16] Obeid R, Herrmann W. Homocysteine and lipids: s-adenosyl methionine as a key intermediate[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(8): 1215—1225.
- [17] Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S, et al. Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(10): 1263—1273.
- [18] Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders[J]. *Nature*, 2006, 444(7121): 860—867.
- [19] Vayá A, Hernández-Mijares A, Suescun M, et al. Metabolic alterations in morbid obesity. Influence on the haemorheological profile [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2011, 48(4): 247—255.
- [20] Rondinone CM. Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators[J]. *Endocrine*, 2006, 29(1): 81—90.
- [21] Vayá A, Cámara R, Hernández-Mijares A, et al. Erythrocyte deformability in morbid obesity before bariatric surgery. Influence of abdominal obesity [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2010, 46(4): 313—320.
- [22] Gallistl S, Sudi K, Mangge H, et al. Insulin is an independent correlate of plasma homocysteine levels in obese children and adolescents [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(9): 1348—1352.
- [23] 陈春明.肥胖问题——我国公共卫生的新挑战[J].*中华流行病学杂志*, 2002, 23(1): 1.

(本文编辑:何祯)