

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2005)13-05-0636-03

二甲双胍对2型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸水平的影响

韩其蔚¹, 方彬², 陈亚锋³

(武汉大学人民医院 1. 老年病科; 2. 病案室, 湖北省武汉市 430060;

3. 荆门中心医院心内科, 湖北省荆门市 448000)

[关键词] 内科学; 2型糖尿病; 同型半胱氨酸; 二甲双胍; 高效液相荧光检测

[摘要] 目的 探讨二甲双胍对2型糖尿病患者血浆总同型半胱氨酸水平的影响。方法 采用高效液相荧光检测的方法测定30例健康对照者、30例2型糖尿病患者及服二甲双胍(0.75~1.00 g/天)治疗3个月后的糖尿病患者血浆总同型半胱氨酸的水平。结果 2型糖尿病患者血浆总同型半胱氨酸水平($14.1 \pm 5.7 \mu\text{mol/L}$)高于对照组($9.5 \pm 3.4 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$), 并且总同型半胱氨酸水平与年龄、体质指数、空腹血糖和空腹胰岛素明显正相关($P < 0.05$), 与胰岛素敏感指数呈负相关。二甲双胍治疗3个月后, 血浆总同型半胱氨酸水平($11.6 \pm 4.7 \mu\text{mol/L}$)比治疗前降低($P < 0.05$)。结论 2型糖尿病患者血浆总同型半胱氨酸水平增高, 二甲双胍治疗后可降低血浆总同型半胱氨酸水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Effects of Metformin on Homocysteine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

HAN Qi-Wei, FANG Bin, and CHEN Ya-Feng

(Department of Geriatrics, Ren Min Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes Mellitus; Homocysteine; Metformin; High Performance Liquid Chromatography

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effects of metformin on the levels of plasma total homocysteine (tHcy) in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). **Methods** The levels of tHcy was determined by high performance liquid chromatography (HPLC) with fluorescence detection in 30 untreated type 2 DM cases and 30 healthy cases as control. 30 DM patients were treated with metformin for three months (0.75~1.00 g/d), after the treatment, tHcy was detected again. **Results** tHcy was significantly higher in type 2 DM compared to controls ($14.1 \pm 5.7 \mu\text{mol/L}$ vs $9.5 \pm 3.4 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$), and was correlated with age, BMI, FBG, FINS ($P < 0.05$), negative correlated with ISI ($P < 0.05$). Following three months treatment with metformin, tHcy levels was significantly decreased ($11.6 \pm 4.7 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of tHcy increase in type 2 DM. After treating with metformin, the levels of tHcy decrease.

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是冠心病的重要危险因素,它与动脉粥样硬化之间存在共同的遗传和生物化学代谢基础,X综合症是它们发生的“共同土壤”。近年研究报道血浆同型半胱氨酸水平升高是动脉粥样硬化的独立危险因素^[1],而且总同型半胱氨酸(total homocysteine, tHcy)与糖尿病也有关,糖尿病患者由于胰岛素缺乏和/或作用减弱,影响血糖、血脂代谢,同时也影响tHcy的分解代谢。高tHcy血症是糖尿病大小血管并发症发生发展的一个重要因素。因此血浆tHcy对2型糖尿病的预后有重要作用,二甲双胍作为2型糖尿病一线的口服降糖药,可影响患者血浆tHcy水平,而有关该方面的临床报道却很少,本文对此进行了研究。

1 对象与方法

1.1 对象

符合WHO 1999年糖尿病诊断标准,初次诊断为2型糖尿病的患者30例,平均 54 ± 10 岁,其中男18例,女12例,均未经治疗,排除糖尿病急慢性并发症、高血压、冠心病、肝肾功能损害者及空腹血糖 $> 8 \text{ mmol/L}$ 者。选取年龄、性别及体质指数相匹配的健康对照组30例。糖尿病患者在接受糖尿病教育及饮食控制的基础上口服二甲双胍0.75~1.00 g/天(贵州天安药厂盐酸二甲双胍肠溶片),餐后分次口服共3个月。

1.2 标本采集

研究对象在采取血标本前4周内未服用维生素类药物,在清晨空腹状态下肘前静脉采血,同时送检血糖、血脂、胰岛素、糖化血红蛋白(HbA1c)和tHcy等。治疗三月后复查以上指标。

[收稿日期] 2004-10-13 [修回日期] 2005-08-27

[作者简介] 韩其蔚,本科,教授,主任医师,研究方向为糖尿病基础与临床,联系电话为027-88059680。方彬,主治医师,联系电话为027-63170611。陈亚锋,主治医师,联系电话为13349937310。

1.3 指标检测

总同型半胱氨酸测定采用美国 Waters 公司生产的高效液相色谱系统及 474 型荧光检测器, 515 高精度色谱单元泵 (515HPLC. PUMP)、C18 分析柱 (SupELCO HPLC. Colum 15 cm × 4.6 mm × 5 μm), 测定药盒采用美国英吉尔 (INGEL) 生物科技公司产品。荧光检测器激发波长 385 nm, 发射波长 515 nm, 液相流速 2 mL, 样品色谱分析时间为 18 min, 洗柱时间为 6 min。其他血糖、血脂用自动生物化学分析仪 (奥林巴斯 AU1000 全自动生物化学分析仪) 测定; 胰岛素采用放射免疫法 (中国原子能科学研究院¹²⁵I-胰岛素放射免疫分析药盒) 测定; HBA1c 用 BIO-RAD 全自动分析仪测定。

胰岛素敏感指数 (insulin sensitivity index, ISI) 采用李光伟等^[2]计算方法, 即 $ISI = -\ln(\text{空腹胰岛素} \times \text{空腹血糖})$ 。

1.4 统计学处理

所有数据均输入 SPSS10.0 软件进行统计学分析。资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本间比较用 *t* 检验, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验, 对各变量值之间的关系用多元线性相关分析。

2 结果

2.1 各组二甲双胍治疗前后总同型半胱氨酸水平的比较

2 型糖尿病患者血浆 tHcy 水平高于对照组 ($P < 0.01$)。二甲双胍治疗 3 个月后患者血浆 tHcy 水平与治疗前比较降低, 差异有显著性 ($P < 0.05$) (表 1, Table 1)。

2.2 总同型半胱氨酸与其他参数的多因素分析

多元线性相关分析发现, tHcy 与年龄、体质指数、空腹血糖、空腹胰岛素呈明显正相关 ($P < 0.05$), 而与 ISI 呈负相关 ($P < 0.05$)。

3 讨论

糖尿病是由于胰岛素缺乏和/或抵抗, 糖、脂、蛋白质三大物质代谢障碍所致的综合症。糖尿病患者易于发生动脉粥样硬化, 主要由于高血脂、高血糖、氧化应激、血管内皮损伤和胰岛素抵抗等因素所致, 针对这些因素的治疗可显著改善糖尿病患者动脉粥样硬化的发生, 而防治新的危险因素则可进一步减少糖尿病患者发生动脉粥样硬化。既往的研究主要集中在糖、脂代谢的紊乱上, 而对蛋白质代谢紊乱的研究却很少。tHcy 是一种含硫的非必需氨基酸, 为

表 1. 各组基本情况及二甲双胍治疗前后生物化学指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comprision of basic status and biochemical index

指 标	对照组	糖尿病组	
		治疗前	治疗后
例数(男/女)	30(17/13)	30(18/12)	30(18/12)
年龄(岁)	55 ± 11	54 ± 10	54 ± 10
BMI(kg/m ²)	24.7 ± 4.1	26.6 ± 4.0	25.8 ± 4.1
TC(mmol/L)	5.02 ± 1.57	5.60 ± 1.66	5.58 ± 1.87
TG(mmol/L)	1.51 ± 1.32	3.47 ± 2.99 ^a	2.67 ± 3.01 ^b
FBG(mmol/L)	5.02 ± 0.78	8.15 ± 2.39 ^a	6.88 ± 2.12 ^b
FINS(MU/L)	11.2 ± 3.1	21.5 ± 7.0 ^a	18.7 ± 5.3 ^b
ISI	-3.98 ± 0.23	-5.16 ± 0.38 ^a	-4.56 ± 0.22 ^c
HBA1c(%)		8.13 ± 1.21	7.11 ± 1.36 ^c
tHcy(μmol/L)	9.5 ± 3.4	14.1 ± 5.7 ^a	11.6 ± 4.7 ^b

a: $P < 0.01$, 与对照组比较; b: $P < 0.05$, c: $P < 0.01$, 与治疗前比较。

蛋氨酸代谢的中间产物, 血浆 tHcy 包含游离 Hcy、蛋白结合的 Hcy 和混合 Hcy——半胱氨酸三种形式, 其中大部分以蛋白结合形式存在。tHcy 是一种反应性血管损伤性氨基酸, 高 tHcy 血症是心脑血管等疾病的独立危险因素^[1]。发生高 tHcy 的原因包括遗传性代谢性障碍和获得性代谢性障碍。近年来人们发现高 tHcy 与糖尿病三大代谢紊乱有关, 并且参与了糖尿病血管并发症的发生和发展^[2]。Hoogveen 等^[3]研究显示 2 型糖尿病患者血浆 tHcy 浓度高于正常对照组, Passaro 等^[4]也得出同样的结果, 并且 tHcy 与糖尿病病程、空腹血糖和糖化血红蛋白呈显著相关。本研究中 2 型糖尿病患者血浆 tHcy 水平高于对照组, 多元线性相关分析结果发现与年龄、体质指数、空腹血糖和空腹胰岛素呈明显正相关, 而与 ISI 呈负相关。

引起糖尿病患者血浆 tHcy 水平增高的原因目前尚不十分清楚, 可能与胰岛素作用缺陷 (即胰岛素抵抗) 以及维生素 B 族、叶酸缺乏等有关。在糖尿病患者中胰岛素是影响血浆 tHcy 水平的重要因素之一。Bar-on 等^[5]对高胰岛素血症患者血浆 tHcy 进行检测, 发现胰岛素水平与血浆 tHcy 之间存在负相关, 推测是血浆胰岛素水平增高, 蛋白质合成增强, 从而使 tHcy 水平降低。而 Fonseca 等^[6]应用葡萄糖钳夹实验研究了胰岛素对 2 型糖尿病和正常人血浆 tHcy 水平影响, 发现输注胰岛素后, 正常人血浆 tHcy 显著下降, 但在 2 型糖尿病患者输注胰岛素后, 血浆 tHcy 水平并无明显下降, 推测 2 型糖尿病因胰岛素

抵抗和蛋白质代谢紊乱而致 tHcy 升高。本组 2 型糖尿病患者普遍存在空腹高胰岛素水平, 因而提示有胰岛素抵抗存在, 而这是导致 2 型糖尿病患者血浆 tHcy 水平升高的主要原因。在本研究中 2 型糖尿病 tHcy 水平与年龄、体质指数、空腹血糖和空腹胰岛素呈明显正相关, 而与 ISI 呈负相关, 提示高 tHcy 血症是糖尿病代谢异常的一部分, 故应重视对糖尿病患者血浆 tHcy 水平的监测和高 tHcy 的治疗。二甲双胍是伴胰岛素抵抗的 2 型糖尿病患者首选的口服降糖药之一, 它可改善胰岛素敏感性, 文献[7]报道二甲双胍对血浆 tHcy 水平也有影响, 有人认为是二甲双胍引起胃肠道对维生素 B6、B12、叶酸等营养物质的吸收减少所致, 而引起高 tHcy, 但本研究中二甲双胍治疗三个月后, 血浆 tHcy 水平却下降, 由治疗前 $14.1 \pm 5.7 \mu\text{mol/L}$ 下降到 $11.6 \pm 4.7 \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$), 表明二甲双胍不但不影响维生素 B12、叶酸吸收, 相反, 由于胰岛素敏感性 ISI 提高, 蛋白质紊乱纠正, 高 tHcy 得以显著改善。

我们知道, 叶酸参与蛋氨酸的合成主要依赖于四氢叶酸(H4PteGlu), 而维生素 B12 为 5-甲基高半胱氨酸转移酶的辅酶, 当维生素 B12 缺乏时, 5-甲基四氢叶酸上的甲基不能转移, 使血浆中的高半胱氨酸水平升高, 影响了蛋氨酸合成, 但实际上维生素 B12 主要蓄存在肝脏(90%), 且无论维生素 B12 摄入多少, 肠道只吸受 1% 的游离维生素 B12, 并且在小肠功能正常情况下, 有效的肝肠循环回吸受率达 100%, 可以完全避免维生素 B12 的缺乏^[7]。

目前研究证实二甲双胍通过加强周围组织对糖的利用, 降低血糖, 减少葡萄糖对组织的毒性; 增加

胰岛素受体亲和力, 改善周围组织对胰岛素的敏感性; 降低脂蛋白紊乱, 降低游离脂肪酸, 减轻脂肪毒性; 改善血管内皮功能, 抗血栓, 促进血液循环^[8]。而高 tHcy 是一种反应性血管损伤因子, 随着二甲双胍应用的综合效应, 使胰岛素抵抗减轻, 高血糖、高血脂和高血粘度改善, 高 tHcy 下降是必然的。

对于二甲双胍长期治疗 2 型糖尿病患者对血浆 tHcy 水平的影响, 尚有待进一步的观察。总之, 高 tHcy 血症是动脉粥样硬化的一个危险因素, 高 tHcy 血症存在于糖尿病患者中, 重视对糖尿病患者 tHcy 水平的监测和补充叶酸、维生素 B12、B6 对高 tHcy 血症防治, 可进一步减少糖尿病患者血管并发症的危险性。

[参考文献]

- [1] Graham IM, Daly LE, Refsum HM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European concerted action project. *JAMA*, 1997, **277** (22): 1 775-781
 - [2] 李光伟, 潘孝仁, Stephen L. 检测人群胰岛素敏感性的一项新指数. 中华内科杂志, 1993, **32**: 656-670
 - [3] Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ. Hyperhomocysteinemia is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in noninsulin dependent diabetes mellitus: A population base study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (1): 133-138
 - [4] Passaro A, D'elia K, Pareschi PL. Factors influencing plasma homocysteine levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2000, **3**: 420-421
 - [5] Baron H, Kidron M, Friedlander Y. Plasma total homocysteine levels in subject with hyperinsulinemia. *J Intern Med*, 2000, **247**: 287-294
 - [6] Fonseca VA, Mudaliar S, Schmidt B. Plasma homocysteine concentrations are regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetes subjects. *Metabolism*, 1998, **47**: 686-689
 - [7] 廖二元, 超楚生(主编). 内分泌学. 北京: 人民卫生出版社, 2001; 1999
 - [8] 许曼英(主编). 糖尿病学. 上海: 上海科学技术出版社, 2003; 484-485
- (此文编辑 朱雯霞)