

2型糖尿病患者不同治疗方案短期内对Hcy的影响

韩学敏¹, 魏剑芬^{1*}, 郭彩玲², 程明慧¹, 靳玉倩¹, 高红丹¹, 焦丽静¹, 张肖¹

¹华北理工大学附属医院内分泌科, 河北 唐山

²唐山市中心医院消化科, 河北 唐山

收稿日期: 2024年5月26日; 录用日期: 2024年6月21日; 发布日期: 2024年6月28日

摘要

目的: 通过对2型糖尿病患者不同治疗方案治疗前后Hcy的测定, 从而探究不同降糖方案对Hcy的影响, 为糖尿病患者选择降糖方案治疗后达到血糖控制及降糖之外获益提供新的理论及临床依据。方法: 从2022年11月至2023年11月于华北理工大学附属医院住院的患者中选取2型糖尿病病人100例。按照治疗方案的不同, 将患者分为注射胰岛素联合口服降糖药治疗组(A组)和单纯注射胰岛素治疗组(B组), 每组各50例。检测治疗前后Hcy水平, 分析不同降糖方案在治疗后对于Hcy影响。结果: 1) 基线资料比较: χ^2 检测结果显示, 两组间性别及吸烟史差异无统计学意义。t检验结果显示两组在年龄、BMI、血脂、病程、住院时间、糖化血红蛋白方面差异无统计学意义。两组在FPG、IR方面差异有统计学意义。2) 两组治疗后Hcy水平均有所降低, 但A组降低的程度大于B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析: 在控制了无可比性因素(空腹血糖、胰岛素抵抗指数、肌酐)后, 两种治疗方案对Hcy的影响仍有区别。结论: 短时间内两种治疗方案对Hcy的影响不同, 口服降糖药联合胰岛素降低Hcy水平的作用优于单纯注射胰岛素。

关键词

2型糖尿病, 不同治疗方案, 同型半胱氨酸

Short-Term Effects of Different Treatment Regimens on Hcy in Patients with Type 2 Diabetes

Xuemin Han¹, Jianfen Wei^{1*}, Cailing Guo², Minghui Cheng¹, Yuqian Jin¹, Hongdan Gao¹, Lijing Jiao¹, Xiao Zhang¹

*通讯作者。

文章引用: 韩学敏, 魏剑芬, 郭彩玲, 程明慧, 靳玉倩, 高红丹, 焦丽静, 张肖. 2型糖尿病患者不同治疗方案短期内对Hcy的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 1043-1049. DOI: 10.12677/acm.2024.1461876

¹Department of Endocrine, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan Hebei

²Department of Gastroenterology, Tangshan Central Hospital, Tangshan Hebei

Received: May 26th, 2024; accepted: Jun. 21st, 2024; published: Jun. 28th, 2024

Abstract

Objective: Through the measurement of Hcy before and after treatment with different treatment regimens for type 2 diabetic patients, thus exploring the effect of different glucose-lowering regimens on Hcy, and providing new theoretical and clinical basis for diabetic patients to achieve glycemic control and benefit beyond glucose-lowering after choosing glucose-lowering regimens for treatment. **Methods:** One hundred patients with type 2 diabetes mellitus were selected from patients hospitalized at the Affiliated Hospital of North China University of Technology from November 2022 to November 2023. According to the different treatment regimens, the patients were divided into the group treated with injectable insulin combined with oral hypoglycemic agents (group A) and the group treated with injectable insulin alone (group B), with 50 cases in each group. Hcy levels were measured before and after treatment, and the effect of different glucose-lowering regimens on Hcy was analyzed. **Results:** 1) Comparison of baseline information: χ^2 test showed no statistically significant differences in gender and smoking history between the two groups. T-test showed no statistically significant differences in age, BMI, lipids, duration of illness, length of hospital stay, and glycated hemoglobin between the two groups. There was a statistically significant difference between the two groups in FPG and IR. 2) Hcy levels decreased in both groups after treatment, but the degree of reduction was greater in group A than in group B, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Multi-factor logistic regression analysis: after controlling for non-comparable factors (fasting glucose, insulin resistance index, creatinine), the effect of the two treatment regimens on Hcy remained different. **Conclusion:** The effects of the two treatment regimens on Hcy differed over a short period of time, with oral hypoglycemic agents combined with insulin having a better effect on lowering Hcy levels than insulin injection alone.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Different Treatment Options, Homocysteine

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是糖尿病类型中最常见的一种慢性疾病, 需要终身治疗, 疾病给病人的身心造成了伤害。威胁糖尿病患者生命的原因除了糖尿病酮症酸中毒等急性并发症外, 慢性血管并发症应该是最首要的。因此, 延缓糖尿病并发症的发生发展对于糖尿病的治疗尤为重要, 需要我们不断研究探索, 为患者提供更加科学的诊疗方案。在 T2DM 所引起的血管并发症中, 动脉粥样硬化起着非常重要的作用, 而在动脉粥样硬化的发生发展过程中, 炎症反应参与其中, 并起着至关重要的作用[1] [2] [3]。同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)与 2 型糖尿病的发生发展同样有着密切联系, 其具有促进炎症反应、进而加速动脉硬化发生发展的作用。Hcy 水平与心血管疾病密切相关, 是心血管疾病发病的

一个重要危险因素,当血液中 Hcy 水平增高时,会刺激血管壁引起动脉血管的损伤,从而导致炎症和管壁斑块的形成。有关 Hcy 与 2 型糖尿病之间关系的研究有很多,但是关于 2 型糖尿病病人不同治疗方案对 Hcy 的影响的研究甚少。有研究证明当血清 Hcy 水平每增加 5 $\mu\text{mol/L}$,动脉粥样硬化发生率增加 60%~80%,Hcy 可能作为一种新的危险因素增加糖尿病患者患心力衰竭的风险[4]。本研究通过观察不同治疗方案短期内对 Hcy 水平的影响,从而探究不同治疗方案对 Hcy 的影响,可以给糖尿病的诊疗提供新的思路 and 方向。

2. 研究对象

从 2022 年 11 月至 2023 年 11 月华北理工大学附属医院住院的患者中选取 2 型糖尿病病人 100 例。按照治疗方案的不同,将患者分为注射胰岛素联合口服降糖药治疗组(A 组) 50 例,华北理工大学附属医院纯注射胰岛素治疗组(B 组) 50 例。胰岛素的种类选择:包括短效胰岛素、预混胰岛素、速效胰岛素联合长效胰岛素类似物。口服降糖药的方案选择:选择二甲双胍治疗,若餐后血糖高,加用糖苷酶抑制剂,每 3 天调整一次剂量,7~10 天空腹血糖达 7 mmol/L 以下、餐后 2 小时血糖达 10 mmol/L 以下。分析治疗后两组 Hcy 水平的变化。

1) 纳入标准:

a) 符合 2 型糖尿病的诊断标准(1999 年 WHO 糖尿病诊断标准)。

b) 各种资料完整,签署知情同意书者。

2) 排除标准:

a) 除外 1 型糖尿病、妊娠期糖尿病、特殊类型糖尿病、近 1 个月来发生糖尿病酮症酸中毒等急性并发症。

b) 除外合并感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、严重的心、脑、肝、肾等脏器功能不全。

c) 除外近期有手术史,输血史或其他应激情况者。

d) 除外应用叶酸、维生素 B12 等影响 Hcy 水平药物的患者。

e) 除外依从性差,回答可信度低,检查治疗不配合的患者。

3) 实验室指标检查

所有研究对象于夜间 12 点以后均禁食,于晨起 8 点采集空腹肘正中静脉血 5 ml,送到我院检验科应用全自动生化分析仪测定总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(Low-density lipoprotein, LDL-C)、高密度脂蛋白(High-density lipoprotein, HDL-C)、血肌酐(Serum creatinine, CR)、血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸(Serum uric acid, UA)等。采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(Fasting blood sugar, FPG)、餐后 2 小时血糖(Blood glucose 2 hours after meal, 2hPG);空腹胰岛素(Fasting insulin, FINS)、餐后 2 小时胰岛素(Insulin 2 hours after meal, 2hINS)、空腹 C 肽(Fasting C-peptide, FPC)及餐后 2 小时 C 肽(C-peptide after meal, 2hFPC)应用电化学发光法进行测定。计算患者的胰岛素抵抗指数(Insulin resistance index, IR) = $\text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。Hcy 的测定采用同型半胱氨酸酶循环法检测。以上测定均由我院检验科专业人员进行操作,确保结果准确、真实。

3. 统计分析方法

所有资料均用 Excel 录入,并建立数据库,所有数据应用 SPSS 26.0 统计软件包进行统计分析,主要统计指标均进行正态性检验,正态分布计量资料以“均数 $\pm$ 标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,两组间均数比较采用独立样本 t 检验;计数资料组间率或构成比较采用卡方检验。多因素分析采用非条件 Logistic 回归模型。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4. 结果

胰岛素联合口服降糖药治疗组和单纯注射胰岛素治疗组基线资料比较

1) 两组间一般资料比较

χ^2 检验结果显示, 两组间性别及吸烟史差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明两组在性别、吸烟史方面具有可比性。 t 检验结果显示, 两组间年龄、体重指数 BMI、病程、住院时间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 说明两组在年龄、BMI、病程、住院时间、糖化血红蛋白方面具有可比性(见表 1)。

Table 1. Comparison of general information between two groups
表 1. 两组一般资料比较

指标	A 组(n = 50)	B 组(n = 50)	T/ χ^2	P
性别(男/女)	31/19	32/18	0.043	0.836
吸烟(有/无)	30/20	25/25	1.010	0.315
年龄/岁	54.94 ± 10.58	54.12 ± 9.71	0.404	0.687
BMI	25.40 ± 3.37	24.29 ± 2.15	1.963	0.052
病程/年	6.89 ± 6.31	9.65 ± 8.01	-1.914	0.059
住院时间/天	9.54 ± 1.95	9.22 ± 1.39	0.945	0.347
糖化血红蛋白	9.56 ± 1.90	9.99 ± 2.39	-1.005	0.317

2) 两组间血脂比较

t 检验分析结果显示, 两组在 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 说明两组在血脂方面具有可比性(见表 2)。

Table 2. Comparison of blood lipid related indicators between two groups (mmol/L)
表 2. 两组血脂相关指标比较(mmol/L)

血脂指标	A 组(n = 50)	B 组(n = 50)	t	P
TC	5.14 ± 1.35	4.73 ± 0.79	1.879	0.063
TG	2.55 ± 1.64	2.56 ± 1.02	-0.054	0.957
LDL-C	3.54 ± 1.10	3.14 ± 1.01	1.894	0.061
HDL-C	1.23 ± 0.44	1.28 ± 0.26	-0.732	0.466
糖化血红蛋白	9.56 ± 1.90	9.99 ± 2.39	-1.005	0.317

3) 两组间胰岛功能相关指标比较

t 检验分析结果显示, A 组 IR、FPG 水平较 B 组升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明两组间在 IR 及 FPG 方面可比性差; 两组间 2hPG、FIN、2hFIN、FPC、2hFPC 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 说明两组间 2hPG、FIN、2hFIN、FPC、2hFPC 具有可比性(见表 3)。

Table 3. Comparison of islet function related indicators between two groups
表 3. 两组胰岛功能相关指标比较

指标	A 组(n = 50)	B 组(n = 50)	t	P
IR	6.93 ± 2.59	5.61 ± 2.08	2.814	0.006
FPG/(mmol/L)	10.84 ± 2.20	9.16 ± 2.85	3.292	0.001

续表

2hPG/(mmol/L)	14.43 ± 4.26	14.78 ± 5.95	-0.347	0.730
FINS/(μU/mL)	14.33 ± 4.34	13.63 ± 2.39	0.994	0.323
2hINS/(μU/mL)	41.48 ± 21.42	40.26 ± 18.40	0.305	0.761
FPC/(ng/mL)	2.04 ± 0.92	2.07 ± 0.82	-0.214	0.831
2hPC(ng/mL)	3.79 ± 1.74	3.36 ± 1.59	1.288	0.201

4) 两组治疗前后 Hcy 水平的比较

t 检验分析结果显示, 两组治疗后 Hcy 水平均有所降低, 但 A 组降低的程度大于 B 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 说明口服药联合胰岛素降低 Hcy 水平的作用优于单纯注射胰岛素(见表 4)。

Table 4. Comparison of Hcy levels before and after treatment between two groups (μmol/L)
表 4. 两组间治疗前后 Hcy 水平的比较(μmol/L)

组别	n	治疗前	治疗后	差值
A 组	50	11.80 ± 2.77	8.33 ± 1.76	3.46 ± 2.06
B 组	50	10.34 ± 3.11	9.56 ± 2.92	0.78 ± 0.75
t	-	2.472	-2.540	8.654
p	-	0.015	0.013	0.000

注: 差值 = 治疗前 - 治疗后。

5) 两种治疗方案对 Hcy 影响的多因素分析

以两种治疗方案为因变量(A 组 = 1, B 组 = 0), 以上述分析中具有统计学意义的因素为自变量, 进行多因素非条件 Logistic 回归分析。结果说明, 在控制了无可比性因素后, 两种治疗方案对 Hcy 的影响差异有统计学意义(见表 5)。

Table 5. Multivariate Binary Logistic regression analysis of two treatment plans
表 5. 两种治疗方案的二元多因素 Logistic 回归分析

变量	β	Wald	P	OR	OR 95% CI
IR	-0.253	1.547	0.214	0.777	0.521~1.157
FPG	0.542	6.089	0.014	1.720	1.118~2.646
Hcy 差值	2.161	17.972	0.000	8.678	3.196~23.567
常量	-7.400	6.156	0.013	0.001	

注: 差值 = 治疗前 - 治疗后。

5. 讨论

Hcy 是甲硫氨酸在体内代谢过程中的中间产物, 具有促进炎症反应的作用。Hcy 与糖尿病之间存在诸多关联, 而研究最多的主要是 Hcy 对糖尿病血管并发症的影响。血 Hcy 水平的升高对于动脉硬化的形成有促进作用, Hcy 通过诱导炎症和细胞死亡、促氧化应激等, 从而损伤血管内皮细胞功能, 导致动脉硬化形成[5], 具体机制如下: 1) 同型半胱氨酸硫内酯的合成增加, 促进炎症因子的增加及炎性细胞的分

化, 导致血管内皮细胞损伤, 诱导动脉硬化的发生。同时, 通过促进炎症因子的生成, 也可诱导胰岛素抵抗的发生。2) Hcy 水平的升高, 会诱导血管内皮细胞的程序性死亡, 抑制血管内皮细胞的生长, 但对血管平滑肌细胞有促进作用, 促进其增生。3) Hcy 可介导 ROS 的产生或损害抗氧化性系统来诱导内皮细胞中的氧化应激, 降低组织细胞对氧化反应的抵抗力, 阻碍信号传导通路, 进而影响谷胱甘肽的生成, 诱发氧化损伤[6]。同时, 代谢紊乱过程中产生的活性氧会增加炎症, 导致胰岛素抵抗, 促进糖尿病的发展[7]。此外, Hcy 还能激活内质网应激, 诱导组织因子的表达及减弱二肽基肽酶IV的表达, 从而启动血栓的形成[8] [9], 导致血管内皮功能障碍。氧化应激和内质网应激相互加重, 从而诱发炎症反应和细胞凋亡。4) NO 对血管的舒张有一定的促进作用, 而 Hcy 激活氧化应激后可产生活性氧 ROS, 而 ROS 可抑制 NO 的活性, 阻碍 NO 的生成, 从而影响血管的舒张功能[10]。Hcy 对细胞的损伤还可以通过自身氧化来介导。而内质网应激诱发炎症反应的过程, 与信号通路的激活有关, c-Jun 氨基末端激酶信号通路的激活, 导致炎症因子的增加, 炎症细胞的去化, 从而降低脂肪组织中胰岛素的敏感性[11]。5) 硫化氢(H_2S)可调节内皮细胞功能, 也可抑制炎症的发生, 除此之外, H_2S 还可促进 NO 的产生。Hcy 通过干扰 H_2S 信号传导通路, 从而影响了其在血管稳态中重要作用的发挥。6) 对脂质代谢产生影响。Hcy 激活氧化应激后, 可通过氧化低密度脂蛋白, 参与动脉硬化的发生, 甚至还可导致脂质过氧。同时, Hcy 还会导致对人体有利的高密度脂蛋白会降低, 影响胆固醇的相互转化。7) Hcy 诱导的内皮细胞中 DNA、RNA、蛋白质的低甲基化, 通过损害透水性、诱导炎症和抑制增殖导致内皮损伤。8) 血浆 Hcy 水平的升高, 为细胞中许多蛋白质的同型半胱氨酸化发生提供了良好条件, 进而造成了蛋白质结构和生化功能异常, 引起血管内膜的损伤。大量研究还发现, Hcy 可通过胰岛素原受体的蛋白质半胱氨酸 - 同型半胱氨酸化引起胰岛素抵抗[12]。

2 型糖尿病是一个需要长期治疗的慢性综合性疾病。临床上常用的基础降糖方案分为单纯口服降糖药、单纯胰岛素和胰岛素联合口服降糖药 3 种。除了考虑降糖方案对血糖的影响外, 还需考虑降糖方案对降糖之外如降低血管并发症发生风险的获益。随着血糖的降低, 炎症反应会随之减轻。邓雅欣等[13]研究发现有些降糖药自身也可降低炎症反应及 Hcy 水平。口服降糖药联合胰岛素治疗能够进一步降低老年 2 型糖尿病患者体内的 Hcy 水平, 从而降低动脉硬化的形成风险。本研究选择的口服降糖药为二甲双胍及阿卡波糖, 研究发现口服降糖药联合胰岛素比单纯注射胰岛素更能降低 Hcy 水平, 与既往研究发现的结论一致。对于单纯口服降糖药血糖控制不佳的患者, 胰岛素能够通过弥补体内的胰岛素缺乏来达到降糖作用。陈利强等[14]研究发现胰岛素治疗可明显降低 Hcy, 选择治疗前血 Cys-C、Hcy 高的患者, 观察经过胰岛素强化治疗后 Hcy 以及 Cys-C 的变化, 研究显示经胰岛素治疗后患者体内 Hcy 水平明显低于治疗前。隋晓婵等[15]将 2 型糖尿病患者随机分为 2 组, 分别应用诺和锐和优泌乐治疗, 3 个月后观察 Hcy 的控制情况, 研究显示两组均对 Hcy 有明显的降低作用, 表明预混胰岛素类似物同时具有控制血糖和 Hcy 的效用。本研究表明, 经过短时间的治疗后, 无论是口服药联合胰岛素组还是单纯注射胰岛素组, Hcy 水平均有所下降, 说明胰岛素对 Hcy 水平有一定的抑制作用, 本研究结果提示应用胰岛素治疗后, 患者体内的 Hcy 水平有所下降, 与既往研究结果一致。对于糖尿病患者 Hcy 水平的下降, 动脉硬化的风险降低, 可能延缓糖尿病心血管并发症的发展。

参考文献

- [1] 昌路艳, 杜瑞琴, 李全民. 全身免疫炎症指数与 2 型糖尿病及其慢性并发症关系的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(4): 290-292.
- [2] 徐倩, 姜志胜. 动脉粥样硬化机制研究的新认识[J/OL]. 中国动脉硬化杂志, 2024: 1-19.
- [3] Viigimaa, M., Sachinidis, A., Toumpourleka, M., Koutsampasopoulos, K., Alliksoo, S. and Titma, T. (2020) Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Vascular Pharmacology*, **18**, 110-116. <https://doi.org/10.2174/1570161117666190405165151>

- [4] Caprnda, M., Mesarosova, D., Ortega, P.F., Krahulec, B., Egom, E., Rodrigo, L., *et al.* (2017) Glycemic Variability and Vascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Folia Medica*, **59**, 270-278. <https://doi.org/10.1515/folmed-2017-0048>
- [5] Yuan, D., Chu, J., Lin, H., Zhu, G., Qian, J., Yu, Y., *et al.* (2023) Mechanism of Homocysteine-Mediated Endothelial Injury and Its Consequences for Atherosclerosis. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **9**, Article ID: 1109445. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1109445>
- [6] Zhang, S., Dong, Y., Wang, P., Zhang, X., Yan, Y., Sun, L., *et al.* (2018) Adipocyte-Derived Lysophosphatidylcholine Activates Adipocyte and Adipose Tissue Macrophage Nod-Like Receptor Protein 3 Inflammasomes Mediating Homocysteine-Induced Insulin Resistance. *EBioMedicine*, **31**, 202-216. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.04.022>
- [7] D'Alessandro, A., Di Felice, G., Manco, M., Pastore, A., Pezzi, S., Mariani, M., *et al.* (2022) Study of the Association between Thiols and Oxidative Stress Markers in Children with Obesity. *Nutrients*, **14**, Article No. 3637. <https://doi.org/10.3390/nu14173637>
- [8] 常辈辈, 全会标. 血清同型半胱氨酸与糖尿病慢性并发症关系的研究进展[J]. 海南医学, 2022, 33(18): 2418-2421.
- [9] Koller, A., Szenasi, A., Dornyei, G., Kovacs, N., Lelbach, A. and Kovacs, I. (2018) Coronary Microvascular and Cardiac Dysfunction Due to Homocysteine Pathometabolism; a Complex Therapeutic Design. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 2911-2920. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180625125450>
- [10] Esse, R., Barroso, M., Tavares de Almeida, I. and Castro, R. (2019) The Contribution of Homocysteine Metabolism Disruption to Endothelial Dysfunction: State-of-the-Art. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 867. <https://doi.org/10.3390/ijms20040867>
- [11] 孔娟. 高同型半胱氨酸血症诊疗专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2020, 7(3): 283-288.
- [12] Zhang, X., Qu, Y., Liu, L., Qiao, Y., Geng, H., Lin, Y., *et al.* (2021) Homocysteine Inhibits Pro-Insulin Receptor Cleavage and Causes Insulin Resistance via Protein Cysteine-Homocysteinylation. *Cell Reports*, **37**, Article ID: 109821. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109821>
- [13] 邓雅欣, 赵明明. 西格列汀联合门冬胰岛素治疗老年 2 型糖尿病患者的疗效及对脂代谢、炎症因子、同型半胱氨酸的影响[J]. 糖尿病新世界, 2023, 26(23): 5-8.
- [14] 陈利强 彭林平 岳文婧, 等. 2 型糖尿病患者胰岛素强化治疗前后 Cys-C、Hcy 的变化比较[J]. 河北医药, 2018, 24(12): 3712-3715.
- [15] 隋晓婵, 杜以武, 杨春杰. 胰岛素类似物对 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸的影响[J]. 中国临床研究, 2010, 23(5): 378-379.