

## 2型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与心肌损伤指标的关系

任腾竹,张展松,陈珮芬,何雷

(南方医科大学珠江医院内分泌科,广东 广州 510282)

**[摘要]** 目的:探讨2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者糖化血红蛋白(HbA1c)水平与心肌损伤指标肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、磷酸肌酸激酶同工酶/肌酸激酶(CK-MB/CK)、高敏肌钙蛋白T(hs-cTnT)的关系。方法:根据HbA1c水平,将251例T2DM患者分为5个组,1组( $HbA1c \leq 6.4\%$ )60例;2组( $6.4\% < HbA1c \leq 7.1\%$ )62例;3组( $7.1\% < HbA1c \leq 7.8\%$ )33例;4组( $7.8\% < HbA1c < 9.0\%$ )37例;5组( $HbA1c \geq 9.0\%$ )59例;检测并比较各组CK、CK-MB、CK-MB/CK、hs-cTnT。结果:各组比较,3组CK-MB/CK比值最低,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),5组hs-cTnT最高,1、2、3组组间无统计学意义,与4、5组均有统计学差异( $P < 0.05$ )。结论:当T2DM患者HbA1c位于7.1%~7.8%时CK-MB/CK比值最低,而hs-cTnT与1、2组( $HbA1c \leq 6.4\%$ ;  $6.4\% < HbA1c \leq 7.1\%$ )无统计学差异,提示将HbA1c控制在7.1%~7.8%时可能存在最小程度的心肌受损。

**[关键词]** 糖化血红蛋白;磷酸肌酸激酶同工酶/肌酸激酶;高敏肌钙蛋白T

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)02-201-05

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20160215

## Correlation between HbA1c variability and myocardial damage markers in type 2 diabetes mellitus patients

Ren Tengzhu, Zhang Zhansong, Chen Peifen, HE Lei

(Department of Endocrinology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China)

**[Abstract]** **Objective:** To examine the relationship among HbA1c, CK, CK-MB, CK-MB/CK and hs-cTnT in T2DM patients. **Methods:** Based on the level of HbA1c, 251 T2DM patients were assigned to three groups. There were 60 cases in group 1 ( $HbA1c \leq 6.4\%$ ), 62 cases in group 2 ( $6.4\% < HbA1c \leq 7.1\%$ ), 33 cases in group 3 ( $7.1\% < HbA1c \leq 7.8\%$ ), 37 cases in group 4 ( $7.8\% < HbA1c < 9.0\%$ ), and 59 cases in group 5 ( $HbA1c \geq 9.0\%$ ). CK, CK-MB, CK-MB/CK and hs-cTnT of all groups were determined and compared between groups. **Results:** CK-MB/CK of group 3 was the lowest among the five groups, and the difference was significant ( $P < 0.05$ ). Hs-cTnT of group 5 was the highest and significantly different with group 1, 2 and 3 ( $P < 0.05$ ), meanwhile, there was no clear difference between group 1, 2 and 3. **Conclusion:** When HbA1c was targeted to the level of group 3, CK-MB/CK was the lowest and there was no clear difference between group 1 and 2 of hs-cTnT, indicating that there may be a minimum degree of myocardial damage.

**[Key words]** glycosylated hemoglobin; creatine kinase isoenzyme/creatin kinase; troponin T

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(02):201-204]

控制糖尿病患者心血管风险行动(ACCORD)试验证实<sup>[1]</sup>:糖尿病(diabetes mellitus, DM)合并血管疾病高危患者行强化降糖治疗时,其糖化血红蛋白(HbA1c)  $\leq 6.4\%$ 可能提高心血管事件发生率。随后 Witteles<sup>[2]</sup>提出“胰岛素抵抗性心肌病”的概念,认为胰岛素抵抗影响心肌的葡萄糖供能作用。2009年 Aguilar 等<sup>[3]</sup>研究发现,DM 合并心衰患者的病死率与 HbA1c 水平相关,且其病死率与 HbA1c 水平呈 U 形关系,患者的血糖在中等水平( $7.1\% < HbA1c$

$\leq 7.8\%$ )时病死率最低。为明确血糖水平与 T2DM 患者心肌受损之间的关系,本研究对不同水平 HbA1c 的 T2DM 患者肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酸激酶同工酶与肌酸激酶比值(CK-MB/CK)及高敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)进行了分析及比较,报告如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 对象

选取2013年7月—2014年7月广东省珠江医院、顺德明景糖尿病医院住院及门诊T2DM患者251例,男62例、女189例,年龄( $71.31 \pm 4.60$ )岁,DM病程( $5.57 \pm 5.56$ )年,BMI( $23.98 \pm 3.72$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,均符合1999年WHO制定的DM诊断标准。排除肝肾功能正常、冠心病等心脏疾病病史;排除格列美脲、罗格列酮等影响心肌的降糖药服用史,排除感染、发热、糖尿病足、神经肌肉性疾病以及肌外伤等非心脏因素影响心肌者。根据ACCORD试验及既往试验结果<sup>[1,3]</sup>按HbA1c水平将251例T2DM患者分为5个组:1组(HbA1c  $\leq 6.4\%$ )60例;2组( $6.4\% < \text{HbA1c} \leq 7.1\%$ )62例;3组( $7.1\% < \text{HbA1c} \leq 7.8\%$ )33例;4组( $7.8\% < \text{HbA1c} < 9.0\%$ )37例;5组( $\text{HbA1c} \geq 9.0\%$ )59例;各组临床资料匹配。分别检验CK、CK-MB、CK-MB/CK比值、hs-cTnT及各项生化指标。

## 1.2 方法

所有受试者均禁食12 h,晨起空腹,抽取每

例受检者空腹静脉血10 mL,1 h内分离血清,使用全自动生化仪检测血糖、血脂、肾功能等;高效液相色谱法检测HbA1c;化学荧光法检测空腹胰岛素水平;CK-MB、CK及hs-cTnT使用罗氏Cobas e601型全自动电化学发光免疫分析仪进行检测。

## 1.3 统计学方法

采用SPSS17.0软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较用单因素方差分析,多重比较采用SNK法, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组之间临床资料的比较

高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、尿酸、HOMA-IR存在组间统计学差异( $P < 0.05$ ,表1)。

表1 各组之间生化指标的比较

项目	1组(n=60)	2组(n=62)	3组(n=33)	4组(n=37)	5组(n=59)	F值/ $\chi^2$ 值
年龄(年)	$72.03 \pm 5.85$	$70.98 \pm 3.93$	$70.42 \pm 3.87$	$72.16 \pm 3.92$	$70.88 \pm 4.55$	1.203
性别						0.467
男	13	11	9	11	18	
女	47	51	24	26	41	
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$23.07 \pm 3.64$	$24.14 \pm 3.41$	$24.33 \pm 4.93$	$23.65 \pm 3.28$	$24.78 \pm 3.48$	1.778
病程(年)	$5.07 \pm 4.36$	$5.32 \pm 6.06$	$6.42 \pm 4.36$	$5.49 \pm 5.59$	$5.93 \pm 6.65$	0.392
HOMA-IR	$2.81 \pm 1.02$	$4.89 \pm 3.34^*$	$5.00 \pm 3.19^*$	$6.97 \pm 5.48^{*\Delta}$	$6.25 \pm 4.85^{*\Delta}$	9.179
尿素氮( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$5.66 \pm 2.33$	$5.63 \pm 2.07$	$6.09 \pm 2.66$	$5.76 \pm 1.73$	$6.56 \pm 4.18$	1.117
肌酐( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$87.42 \pm 41.44$	$86.53 \pm 22.30$	$84.88 \pm 19.88$	$86.68 \pm 14.29$	$89.35 \pm 26.50$	0.154
尿酸( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$320.56 \pm 101.38$	$349.16 \pm 107.08$	$310.54 \pm 107.20$	$313.22 \pm 139.69$	$301.22 \pm 120.13^\#$	1.490
甘油三酯( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$1.94 \pm 1.02$	$2.03 \pm 0.91$	$2.31 \pm 1.17$	$2.11 \pm 1.97$	$2.20 \pm 1.24$	0.603
总胆固醇( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$5.13 \pm 1.12$	$5.37 \pm 0.94$	$5.96 \pm 1.01$	$5.59 \pm 1.27$	$7.54 \pm 14.20$	1.110
高密度脂蛋白胆固醇( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$1.33 \pm 0.21$	$1.32 \pm 0.24$	$1.50 \pm 0.19^{*\#}$	$1.34 \pm 0.26^\Delta$	$1.34 \pm 0.21^\Delta$	3.854
低密度脂蛋白胆固醇( $\text{mmol}/\text{L}$ )	$2.85 \pm 0.82$	$2.96 \pm 0.75$	$3.32 \pm 0.83^{*\#}$	$3.19 \pm 0.78^*$	$3.23 \pm 0.87^*$	2.936
空腹胰岛素( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )	$10.87 \pm 4.15$	$15.88 \pm 11.72^*$	$14.50 \pm 8.16$	$16.82 \pm 10.10^*$	$12.81 \pm 11.22$	3.253
白细胞总数( $\times 10^9$ )	$6.32 \pm 1.67$	$6.54 \pm 1.71$	$6.30 \pm 1.33$	$6.59 \pm 1.29$	$6.40 \pm 0.51$	0.310
收缩压( $\text{mmHg}$ )	$128.90 \pm 10.53$	$128.18 \pm 11.35$	$130.07 \pm 13.77$	$126.24 \pm 9.01$	$128.60 \pm 13.43$	0.451
舒张压( $\text{mmHg}$ )	$74.67 \pm 5.88$	$76.70 \pm 6.86$	$74.29 \pm 5.88$	$73.55 \pm 6.32^\#$	$74.63 \pm 7.11$	1.498

与1组比较,\* $P < 0.05$ ;与2组比较,\* $P < 0.05$ ;与3组比较, $^\Delta P < 0.05$ 。

### 2.2 3组的CK、CK-MB、CK-MB/CK值及hs-cTnT值比较

组间比较采用偏相关分析。CK-MB/CK比值:1组与5组,2组与4、5组,3组与4、5组,4组与5组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,表2,图1),其中3组均值最低;hs-cTnT值:2、3组与4、5组比较有统计学意义( $P < 0.05$ ),1、2、3组间无统计学意义;CK-MB值:1、2、3组与5组比较有统计学差异;

CK值无统计学差异( $P > 0.05$ ,表2,图2)。

## 3 讨论

HbA1c可反映机体近3个月的平均血糖水平。研究证实,HbA1c是糖尿病心肌病的独立危险因素,降低HbA1c有利于减少糖尿病心肌病的发生<sup>[4]</sup>。HbA1c增高可降低红细胞对氧的亲合力,引起血黏度增高、加重心脏微血管病变和心肌代谢紊乱、导

表 2 各组之间 CK、CK-MB、CK-MB/CK 比值及 hs-TnT 比较

项目	1 组(n=60)	2 组(n=62)	3 组(n=33)	4 组(n=37)	5 组(n=59)
CK-MB/CK	0.11 ± 0.06	0.10 ± 0.04	0.09 ± 0.04	0.12 ± 0.06 <sup>#Δ</sup>	0.13 ± 0.06 <sup>#Δ</sup>
hs-cTnT(ng/mL)	8.71 ± 4.17	9.03 ± 5.40	9.92 ± 6.82	27.40 ± 11.90 <sup>#Δ</sup>	26.02 ± 11.13 <sup>#Δ</sup>
CK(U/L)	84.15 ± 38.06	87.22 ± 26.58	84.88 ± 20.34	81.35 ± 34.46	79.25 ± 39.67
CK-MB(U/L)	7.96 ± 2.08	8.22 ± 2.40	7.77 ± 3.16	8.82 ± 3.25	8.80 ± 2.80 <sup>#Δ</sup>

与 1 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 2 组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与 3 组比较, <sup>Δ</sup> $P < 0.05$ ; 与 4 组比较, <sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

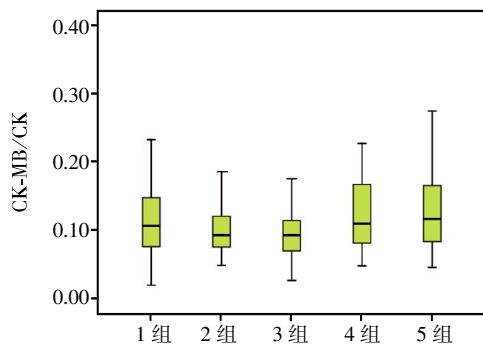


图 1 各组 CK-MB/CK 值

Figure 1 Comparison of CK-MB/CK among the 5 groups

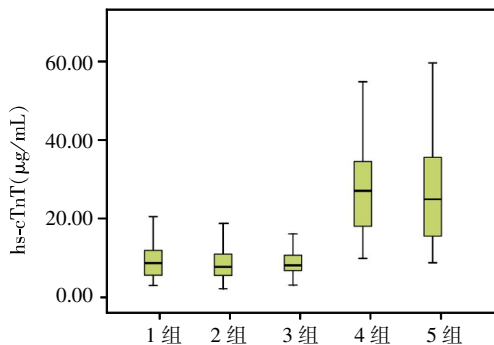


图 2 各组 hs-cTnT 比较

Figure 2 Comparison of HS-cTnT among the 5 groups

致动脉硬化和心肌广泛灶性纤维化坏死等损害,诱发心脏多种疾病<sup>[5-6]</sup>。

然而美国国立卫生研究院资助展开了 ACCORD 试验结果显示:强化血糖控制组( $HbA1c \leq 6.4\%$ )的心血管疾病、心力衰竭及病死率均较标准血糖控制组( $7.1\% < HbA1c \leq 7.8\%$ )升高( $P=0.04$ )。随即 Aguilar 等<sup>[3]</sup>在 2009 年发现,糖尿病合并心力衰竭的患者病死率与  $HbA1c$  呈 U 形关系,  $HbA1c$  在  $7.1\% \sim 7.8\%$  时病死率最低,其中  $HbA1c \leq 6.4\%$  时病死率为 25%,  $6.4\% \sim 7.1\%$  时病死率为 23%,  $7.1\% \sim 7.8\%$  时为 17.7%,  $7.8\% < HbA1c \leq 9.0\%$  为 22.5%,  $HbA1c > 9.0\%$  为 23.2%。2015 年 Parry 等<sup>[7-8]</sup>也发现  $HbA1c > 6.9\%$  的糖尿病患者慢性心衰的患病率低于强化控制血糖患者( $HbA1c < 6\%$ )。

CK、CK-MB、CK-MB/CK 及肌钙蛋白(cTn)是目

前临床常用的心肌受损标志物,CK-MB 主要来源于心肌,细胞受损或坏死时弥散入血,CK-MB/CK 比值判断心肌受损的特异性更高。正常人心肌 CK-MB 占 CK 的 2%~3%,超过 3%时提示心肌可能存在微小受损<sup>[9]</sup>。肌钙蛋白 T(cTnT)是目前认为用于 ACS 诊断最特异的生化指标,hs-cTnT 作为心肌损害的检测指标,较传统的 cTnT 有更高的敏感性并可早期快速诊断微小心肌损伤<sup>[10-11]</sup>,与 CK-MB/CK 均可反映临床无症状的微小心肌受损。

本研究发现,在各组之间年龄、性别、体重指数等一般临床资料构成相当的情况下,hs-cTnT、CK-MB/CK 在 1、2、3 各组呈现较低水平,但组间无统计学差异,提示相对于血糖较高的 4、5 组,强化血糖控制组(1、2 组)与中等血糖组(3 组)对心肌的影响无明显差异。其中 CK-MB/CK 与  $HbA1c$  呈“U”形关系,且 3 组( $7.1\% < HbA1c \leq 7.8\%$ )的 CK-MB/CK 比值最低,提示  $HbA1c$  控制在中等水平时,可能存在最小程度的心肌受损。

2008 年, Witteles 等<sup>[2]</sup>提出“胰岛素抵抗性心脏病”的概念,认为心肌日常能量供应主要来源于游离脂肪酸、葡萄糖、乳酸,其中游离脂肪酸提供 70% 的能量,乳酸、葡萄糖负责另外的 30%。而应激时,葡萄糖则成为心肌应激状态的主要供能燃料,因激活葡萄糖的需氧量较少,激活 1 个葡萄糖分子仅需 6 个氧单位,远小于激活 1 个脂肪酸需 23 个氧单位。因此,当机体出现应激变化时,胰岛素抵抗使机体存在葡萄糖利用障碍,当血糖浓度较低时,患者存在胰岛素抵抗可能影响心肌供能。

本研究中各组 HOMA-IR 指数均  $> 2$ ,提示各组均存在胰岛素抵抗,其中血糖水平最低的 1 组 HOMA-IR 指数最低( $P < 0.05$ ),与以往研究相符<sup>[12,13-14]</sup>。各组中,hs-cTnT、CK-MB/CK 在 1、2、3 组均低,组间未见差异,CK-MB/CK 则呈“U”字形,显示 3 组最低,提示在血糖控制不同水平的情况下,胰岛素抵抗可能干扰了葡萄糖对心肌的供能,在低糖组,可能干扰心肌对葡萄糖的利用,影响心肌能量供应;在中等血

糖组,胰岛素抵抗的存在可能提高了心肌利用葡萄糖的“阈值”,反而减少了中等水平血糖对心肌的影响;而在高糖组,由于血糖过分升高,超过了胰岛素抵抗所提升的血糖利用“阈值”,胰岛素抵抗对心肌能量利用的影响可能被过高的血糖对心肌的损伤所掩盖,因此表现出 4、5 组心肌受损指标明显升高,而 1~3 组间反而无明显差异。当机体出现应激时,心肌的大部分能量供应改由葡萄糖负责,可能加重了血糖严格达标患者胰岛素抵抗导致的心肌能量供应障碍,反映在 ACCORD、Aguilar 等<sup>[3]</sup>实验结果中,出现强化控糖患者心脏疾患和病死率较中等控糖组更高的结果。因此,本研究认为,T2DM 患者过低血糖水平可能不利于心肌的能量代谢,应在兼顾胰岛素抵抗(IR)的情况下对患者进行血糖控制,而不应盲目强化 HbA1c 的达标。

临床中糖尿病与心血管疾病均为常见病种,如何降低两者的并发症和病死率是临床实验和研究的重点方向。本研究就 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平与心肌损伤指标的关系进行了分析和讨论,旨在对临床 2 型糖尿病患者血糖控制有一定指导意义。然而临床中尚缺乏胰岛素抵抗及胰岛素抵抗性心肌病的诊断标准,在这种情况下如何控制血糖、避免胰岛素抵抗带来的能量利用障碍,仍需进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2545-2559
- [2] Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy: clinical evidence, mechanisms, and treatment options [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2): 93-102
- [3] Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 52(6): 422-428
- [4] Zhang X, Chen C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy[J]. *Endocrine*, 2012, 41(3): 398-409
- [5] Wold LE, Ceylan-Isik AF, Fang CX, et al. Metallothionein alleviates cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetes: role of Ca<sup>2+</sup> cycling proteins, NADPH oxidase, poly(ADP-Ribose) polymerase and myosin heavy chain isozyme[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(8): 1419-1429
- [6] Miki T, Yuda S, Kouzu H, et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features[J]. *Heart Fail Rev*, 2013, 18(2): 149-166
- [7] Parry HM, Donnelly LA, Van Zuydam N, et al. Genetic variants predicting left ventricular hypertrophy in a diabetic population: a Go-DARTS study including meta-analysis[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 109
- [8] Parry HM, Deshmukh HP, Levin DM, et al. Both high and low HbA1c predict incident heart failure in type 2 diabetes mellitus[J]. *Cir Heart Fail*, 2015, 8(2): 236-242
- [9] Zimmerman J, Fromm R, Wun CC, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1999, 99(13): 1671-1677
- [10] Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction in the elderly using more sensitive cardiac troponin assays [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(11): 1379-1389
- [11] Bandstein N, Ljung R, Johansson M, et al. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 57(23): 2569-2578
- [12] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419
- [13] Sulistyoningrum DC, Gasevic D, Lear SA, et al. Total and high molecular weight adiponectin and ethnic-specific differences in adiposity and insulin resistance: a cross-sectional study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12: 170
- [14] Anuurad E, Tracy RP, Pearson TA, et al. Synergistic role of inflammation and insulin resistance as coronary artery disease risk factors in African Americans and Caucasians [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(1): 290-295

[收稿日期] 2015-07-29