

## · 论著 ·

## 新诊断 2 型糖尿病患者血清铁蛋白与糖、脂代谢及胰岛功能的关系

李若男 郭昆全

**【摘要】 目的** 比较不同血清铁蛋白(SF)水平的新诊断 2 型糖尿病(T2DM)患者糖、脂代谢及胰岛功能,分析其与 SF 的关系。**方法** 以新诊断 T2DM 患者 115 例为观察对象,按 SF 浓度分为高 SF 组 40 例( $SF \geq 274.66 \mu\text{g/L}$ )与正常 SF 组 75 例( $21.80 \mu\text{g/L} \leq SF < 274.66 \mu\text{g/L}$ )。测量两组患者的身高、体重、腰围、臀围,检测空腹血糖、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、HbA1c、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C),计算体重指数、腰臀比、稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、稳态模型评估-胰岛  $\beta$  细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )、定量胰岛素敏感性指数(QUICKI)和处置指数,并进行 Spearman 相关性分析及多元线性回归分析。**结果** 高 SF 组体重指数、FINS、甘油三酯、HOMA-IR 高于正常 SF 组( $t = 2.470, 2.631, 2.316, 2.879, P$  均  $< 0.05$ ), HDL-C、QUICKI 低于正常 SF 组( $t = -2.030, -2.623, P$  均  $< 0.05$ );SF 水平与体重指数、腰臀比、空腹血糖、2 hPG、HOMA-IR、甘油三酯均呈正相关( $r = 0.191 \sim 0.303, P$  均  $< 0.05$ ),与 HDL-C、QUICKI、处置指数呈负相关( $r = -0.221, -0.261, -0.293, P$  均  $< 0.05$ );多元线性回归分析显示体重指数、处置指数和甘油三酯是 SF 的独立相关因素( $\beta = 0.041, -0.443, 0.270, P$  均  $< 0.05$ )。**结论** 高 SF 水平的新诊断 T2DM 患者其糖、脂代谢紊乱及胰岛素抵抗程度较正常 SF 的 T2DM 患者更严重, SF 可能通过增加胰岛素抵抗,促进 T2DM 的发生和发展。

**【关键词】** 铁蛋白;2 型糖尿病;胰岛素抵抗

**Relationship between serum ferritin levels and glycolipid metabolism, islet function in newly diagnosed type 2 diabetic patients** Li Ruonan, Guo Kunquan. Department of Endocrinology, Affiliated Dongfeng Hospital of Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China

Corresponding author: Guo Kunquan, Email: oskq@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare glycolipid metabolism and islet function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) with different levels of serum ferritin (SF) and explore the relationship between glycolipid metabolism, islet function and SF. **Methods** According to SF concentration, 115 patients with newly diagnosed T2DM were divided into high SF group ( $SF \geq 274.66 \mu\text{g/L}$ , 40 cases) and normal SF group ( $21.80 \mu\text{g/L} \leq SF < 274.66 \mu\text{g/L}$ , 75 cases). Height, weight, waist circumference, hip circumference were measured and fasting plasma glucose (FPG), 2 hours postprandial blood glucose (2 hPG), HbA1c, fasting insulin (FINS), total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were tested, and body mass index, waist-to-hip ratio, homeostasis model assessment insulin resistance index (HOMA-IR), homeostasis model assessment  $\beta$ -cell function index (HOMA- $\beta$ ), quantitative insulin sensitivity index (QUICKI) and disposition index (DI) were calculated. The data were analyzed by Spearman correlation and multivariable linear regression analysis. **Results** The levels of body mass index, FINS, triglyceride and HOMA-IR in high SF group were significantly higher ( $t = 2.470, 2.631, 2.316, 2.879$ , all  $P < 0.05$ ), while the levels of HDL-C and QUICK were significantly lower ( $t = -2.030, -2.623$ , all  $P < 0.05$ ) compared with those in normal SF group. The level of SF was positively correlated with body mass index, waist-to-hip ratio, FPG, 2 hPG, HOMA-IR and triglyceride ( $r = 0.191-0.303$ , all  $P < 0.05$ ), but negatively correlated with HDL-C, QUIC-

KI and DI ( $r = -0.221, -0.261, -0.293$ , all  $P < 0.05$ ). Multivariate linear regression analysis showed that body mass index, DI and triglyceride were independent related factors of SF ( $\beta = 0.041, -0.443, 0.270$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The newly diagnosed T2DM patients with high level of SF are more severe in glycolipid metabolism and insulin resistance than those with normal SF. SF may promote the occurrence and development of T2DM by increasing insulin resistance.

**【Key words】** Ferritin; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance

铁是人体必须的微量元素之一,参与许多重要的生理过程。研究发现,2 型糖尿病(T2DM)患者体内存在铁超负荷,血清铁蛋白(SF)水平升高是 T2DM 的危险因素<sup>[1]</sup>。通过放血等方法减轻 T2DM 患者机体铁负荷有助于血糖控制,改善胰岛素分泌及胰岛素抵抗<sup>[2]</sup>。本研究通过比较不同 SF 水平的新诊断 T2DM 患者的糖、脂代谢和胰岛功能,探讨 SF 与新诊断 T2DM 患者糖、脂代谢及胰岛功能的关系,为 T2DM 的防治提供依据。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月在东风总医院内分泌科住院的新诊断 T2DM 患者为研究对象,其中男 90 例,女 25 例,平均年龄( $51.9 \pm 9.7$ )岁。所有患者符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断及分型标准。根据 SF 水平将新诊断 T2DM 患者分为高 SF 组和正常 SF 组。高 SF 组( $SF \geq 274.66 \mu\text{g/L}$ )40 例(男 35 例,女 5 例),年龄( $47.7 \pm 10.0$ )岁;正常 SF 组( $21.80 \mu\text{g/L} \leq SF < 274.66 \mu\text{g/L}$ )75 例(男 55 例,女 20 例),年龄( $50.9 \pm 10.2$ )岁。排除标准:(1)1 型糖尿病和其他特殊类型糖尿病患者。(2)糖尿病急性并发症者,如糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态。(3)严重的心、肝、肾功能不全者。(4)恶性肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病、结缔组织病、传染病、精神病患者。(5)大量饮酒史和输血史者。(6)近期接受过激素、铁剂及输血等治疗者。本研究已获得医院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

**1.2 方法** (1)基本信息:测量身高、体重、经脐腹围、经臀最宽处臀围,计算体重指数和腰臀比。(2)血液标本采集:所有受试者采集空腹静脉血 5 ml,检测血糖、血脂、HbA1c、SF 水平。行 75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT),于空腹、服糖 0.5、1、2、3 h 分别采集肘静脉血,测定各个时间段血糖及胰岛素水平。(3)生化指标检测:血糖、血脂使用美国雅培 c16000 全自动生化分析仪测定,其中血糖采用葡萄糖氧化

酶法检测;HbA1c 使用美国 BIO-RAD D-10 测定,采用高效液相色谱法;胰岛素采用放射免疫法测定;SF 采用美国雅培 i2000 全自动免疫分析仪测定。(4)胰岛功能评价:应用稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素抵抗程度,定量胰岛素敏感性指数(QUICKI)评估胰岛素敏感性,稳态模型评估- $\beta$ 细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )评估胰岛  $\beta$  细胞功能,处置指数评估机体胰岛素分泌情况。

**1.3 统计学处理** 数据采用 IBM SPSS Statistic 22.0 统计学软件进行分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,计数资料以百分率(%)表示,非正态分布资料进行自然对数转换。两组样本均数比较用  $t$  检验(方差齐)或  $t'$  检验(方差不齐),SF 与各指标的关系采用 Spearman 相关性分析并进行多元线性回归分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床资料和生化指标的比较** 两组性别、年龄构成差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),具有可比性。两组腰臀比、HbA1c、空腹血糖、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、HOMA- $\beta$ 、处置指数差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。高 SF 组体重指数、空腹胰岛素(FINS)、甘油三酯、HOMA-IR 高于正常 SF 组( $P$  均  $< 0.05$ ),高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、QUICKI 低于正常 SF 组( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 1。

**2.2 SF 与糖脂代谢、胰岛功能的相关性分析** SF 与体重指数、腰臀比、空腹血糖、2 hPG、HOMA-IR、甘油三酯均呈正关( $r = 0.303, 0.191, 0.292, 0.199, 0.261, 0.284$ ,  $P$  均  $< 0.05$ ),与 HDL-C、QUICKI、处置指数呈负相关( $r = -0.221, -0.261, -0.293$ ,  $P$  均  $< 0.05$ ),与 HbA1c、HOMA- $\beta$ 、总胆固醇、LDL-C 无相关性( $P$  均  $> 0.05$ )。多元逐步回归分析显示,体重指数、甘油三酯和处置指数是 SF 的独立相关因素( $\beta = 0.041, 0.270, -0.443$ ,  $P$  均  $< 0.05$ ),见表 2。

表 1 115 例新诊断 T2DM 患者临床资料和生化指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	腰臀比	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	FINS (mU/L)	总胆固醇 (mmol/L)
高 SF 组	40	26.91 ± 3.31	0.93 ± 0.04	8.99 ± 2.69	8.67 ± 2.15	17.72 ± 3.86	14.47 ± 9.34	5.06 ± 1.44
正常 SF 组	75	25.36 ± 3.14	0.92 ± 0.06	8.92 ± 2.44	8.12 ± 2.13	17.21 ± 4.32	10.76 ± 7.02	4.87 ± 1.05
<i>t</i> 值		2.470	1.279	0.052	1.311	0.624	2.631	0.599
<i>P</i> 值		0.015	0.203	0.958	0.193	0.534	0.010	0.550

  

组别	例数	甘油三酯 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HOMA-IR	HOMA-β	QUICKI	DI
高 SF 组	40	2.93 ± 2.47	1.01 ± 0.20	2.77 ± 0.87	5.47 ± 3.64	2.04 ± 1.43	0.50 ± 0.06	0.41 ± 0.24
正常 SF 组	75	2.21 ± 1.70	1.14 ± 0.37	2.78 ± 0.82	4.02 ± 3.35	1.56 ± 0.94	0.56 ± 0.13	0.48 ± 0.25
<i>t</i> 值		2.316	-2.030	-0.045	2.879	1.311	-2.623	-1.363
<i>P</i> 值		0.022	0.045	0.965	0.005	0.192	0.010	0.176

注: T2DM: 2 型糖尿病; FPG: 空腹血糖; 2 hPG: 餐后 2 h 血糖; FINS: 空腹胰岛素; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; HOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数; HOMA-β: 稳态模型评估-胰岛 β 细胞功能指数; QUICKI: 定量胰岛素敏感性指数; DI: 处置指数

表 2 SF 与相关指标的多元线性回归分析

变量	β 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
体重指数 (kg/m <sup>2</sup> )	0.041	2.118	0.036
腰臀比	0.082	0.880	0.381
HbA1c (%)	0.106	1.097	0.275
FPG (mmol/L)	0.122	0.213	0.832
2 hPG (mmol/L)	0.091	0.759	0.449
总胆固醇 (mmol/L)	0.038	0.391	0.696
甘油三酯 (mmol/L)	0.270	2.643	0.009
HDL-C (mmol/L)	-0.094	-1.031	0.305
LDL-C (mmol/L)	0.031	0.358	0.721
FINS (mU/L)	0.016	0.162	0.872
HOMA-IR	0.018	0.162	0.872
HOMA-β	0.017	0.162	0.872
QUICKI	-0.062	-0.923	0.535
DI	-0.443	-3.635	0.000

注: SF: 血清铁蛋白; FPG: 空腹血糖; 2 hPG: 餐后 2 h 血糖; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; FINS: 空腹胰岛素; HOMA-IR: 稳态模型评估-胰岛素抵抗指数; HOMA-β: 稳态模型评估-胰岛 β 细胞功能指数; QUICKI: 定量胰岛素敏感性指数; DI: 处置指数

### 3 讨论

铁是人体必须的微量元素之一,也是一种强氧化剂,过量的铁会对机体多个组织器官造成损伤。游离铁主要以铁蛋白的形式储存, SF 是机体铁储备的有效指标。研究发现, SF 与 T2DM 及其慢性并发症的发生、发展密切相关。本研究结果显示, 高 SF 组的新诊断 T2DM 患者与正常 SF 组相比, 体重指数、腰臀比、HbA1c、空腹血糖、2 hPG、总胆固醇、甘油三酯、HOMA-IR 均有升高趋势, 而 HDL-C、LDL-C、HOMA-β、QUICKI、处置指数有降低趋势, 虽然部分差异未表现出统计学意义, 但高水平 SF 对 T2DM 患者血糖、血脂及胰岛功能的影响已显现出来, 过量的铁会加重 T2DM 患者糖、脂代谢紊乱及胰岛素抵抗。

相关性分析显示, SF 与体重指数、腰臀比、空腹血糖、2 hPG、HOMA-IR、甘油三酯均呈正关, 与 HDL-C、QUICKI、处置指数呈负相关, 提示 SF 与血糖、血脂及胰岛功能密切相关。随着 SF 的升高, T2DM 患者的空腹及餐后血糖都有升高的趋势, 不利于 T2DM 患者的血糖控制, 高水平的 SF 也导致甘油三酯水平升高和 HDL-C 水平降低, 胰岛素抵抗增强。有研究报道, 甘油三酯水平升高与糖尿病患者的微血管并发症及胰岛素抵抗密切相关<sup>[3]</sup>。SF 升高导致糖、脂代谢紊乱会加重胰岛素抵抗, 促进 T2DM 的发生、发展, 这一结果与韩立坤和卢丹<sup>[4]</sup>及 Williams 等<sup>[5]</sup>研究一致。多元线性回归分析中体重指数、甘油三酯和处置指数进入回归方程, 提示肥胖、甘油三酯和胰岛 β 细胞功能是 SF 的独立相关因素。

胰岛素抵抗是 T2DM 的重要发病原因, 许多研究表明, SF 与胰岛素抵抗相关<sup>[6-7]</sup>。Hamed 等<sup>[8]</sup>研究发现, SF 水平高的患者胰岛素抵抗增强且血糖控制不佳, 提示高 SF 可能通过增加胰岛素抵抗来促进 T2DM 的发生。本研究也说明 SF 可能通过加重胰岛素抵抗, 参与 T2DM 的发生、发展。在 T2DM 发病早期, SF 水平可作为患者胰岛素抵抗的一个预测指标, 监测患者 SF 有助于了解其胰岛素抵抗情况。流行病学研究结果显示, 随着 SF 升高, T2DM 的发病率随之增加, 胰岛素抵抗的严重程度与 SF 水平也有一定关系。Fernández-Real 等<sup>[9]</sup>研究显示, 经常献血的人群胰岛素抵抗减轻并且胰岛素的敏感性增强。有研究显示, 与正常人群相比, T2DM 患者 SF 浓度明显升高<sup>[5]</sup>。本研究结果表明, 与 SF 正常的

T2DM 患者相比,高 SF 的 T2DM 患者血糖控制更差,血脂紊乱更严重,胰岛素抵抗增强,胰岛素敏感性降低,故对于 T2DM 患者监控 SF 并适当降低铁负荷很有必要。

当 SF  $\geq 300 \mu\text{g/L}$  时机体已处于铁超负荷状态(由于检测方法不同会稍有误差,我院正常 SF 参考范围是  $21.80 \sim 274.66 \mu\text{g/L}$ ),机体铁超负荷与糖尿病关系密切,其机制尚不明确,可能有以下几个方面共同作用:首先,铁是强氧化剂,过量铁离子通过 Fenton 反应产生大量羟自由基,损伤肝脏,导致胰岛素的摄取和利用障碍,造成高胰岛素血症和胰岛素抵抗,使糖代谢紊乱;过量的铁可直接沉积在  $\beta$  细胞,导致胰岛素的合成和分泌障碍;其次,铁沉积在肌肉可以促进游离脂肪酸氧化,导致甘油三酯增加,减少肌肉组织对葡萄糖的利用;SF 也可导致脂质过氧化,加重胰岛素抵抗;此外,有研究显示,脂联素与铁蛋白、胰岛素抵抗相关<sup>[10]</sup>。SF 可能通过脂联素参与胰岛素抵抗的发生。炎症因子会阻碍游离铁从组织中释放,使铁蛋白合成增加,铁蛋白与炎症因子相互作用,加重氧化应激损伤,促进 T2DM 发展<sup>[11]</sup>。铁通过多种途径与胰岛素相互影响,形成恶性循环,加重并促进糖尿病的发生。

有研究表明,性别差异在 SF 与 T2DM 的关系中起着一定的作用<sup>[7, 12]</sup>。但我国的一项 8 235 名参与者的横断面调查研究表明,性别与 SF 的交互作用有统计学意义,但这种差异的绝对效应很小,无生物学意义<sup>[6]</sup>。此外, SF 是一种急性反应蛋白,易受其他因素影响, SF 反映机体铁负荷的特异性有限,未来需要寻找特异性更高、更稳定的反映机体铁储备的指标。铁代谢对于糖尿病作用的影响机制仍需进行深入研究。

总之,高水平的 SF 可能通过增加胰岛素抵抗,降低胰岛素敏感性,导致糖、脂代谢紊乱,参与 T2DM 的发生和发展,早期监测 T2DM 患者的 SF 水平可了解患者胰岛素抵抗程度,及时限制铁的摄入、去除机体过多铁、降低铁负荷将有助于减轻 T2DM 患者的胰岛素抵抗,改善胰岛素敏感性及糖、脂代谢紊乱,有利于患者血糖控制,对防治 T2DM 及延缓并发症有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] Sun L, Zong G, Pan A, et al. Elevated plasma ferritin is associated with increased incidence of type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese adults [J]. *J Nutr*, 2013, 143 (9): 1459-1465. DOI:10.3945/jn.113.177808.
- [2] Fernández-Real JM, Peñarroja G, Castro A, et al. Blood letting in high-ferritin type 2 diabetes: effects on insulin sensitivity and beta-cell function [J]. *Diabetes*, 2002, 51 (4): 1000-1004.
- [3] 张敏, 朱彤莹, 李芸, 等. 非糖尿病腹膜透析患者胰岛素抵抗及脂代谢紊乱相关分析 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2008, 35 (3): 396-400. DOI:10.3969/j.issn.1672-8467.2008.03.017.
- [4] 韩立坤, 卢丹. 血清铁蛋白与 2 型糖尿病关系的研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2007, 11 (10): 1359-1361. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2007.10.029.
- [5] Williams MJ, Poulton R, Williams S. Relationship of serum ferritin with cardiovascular risk factors and inflammation in young men and women [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 165 (1): 179-184.
- [6] Zhan Y, Tang Z, Yu J. Serum ferritin, diabetes, diabetes control, and insulin resistance [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51 (6): 991-998. DOI:10.1007/s00592-014-0656-1.
- [7] Yu FJ, Huang MC, Chang WT, et al. Increased ferritin concentrations correlate with insulin resistance in female type 2 diabetic patients [J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, 61 (1): 32-40. DOI:10.1159/000339265.
- [8] Hamed AI, Yousry WA. Correlation between serum ferritin and insulin resistance in hepatitis C-infected Egyptian patients [J]. *Egyptian Liver J*, 2012, 2 (2): 31-36.
- [9] Fernández-Real JM, López-Bermejo A, Ricart W. Iron stores, blood donation, and insulin sensitivity and secretion [J]. *Clin Chem*, 2005, 51 (7): 1201-1205. DOI: 10.1373/clinchem.2004.046847.
- [10] Juanola-Falgarona M, Cándido-Fernández J, Salas-Salvadó J, et al. Association between serum ferritin and osteocalcin as a potential mechanism explaining the iron-induced insulin resistance [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (10): e76433. DOI:10.1371/journal.pone.0076433.
- [11] Alam F, Fatima F, Orakzai S, et al. Elevated levels of ferritin and hs-CRP in type 2 diabetes [J]. *J Pak Med Assoc*, 2014, 64 (12): 1389-1391.
- [12] Han LL, Wang YX, Li J, et al. Gender differences in associations of serum ferritin and diabetes, metabolic syndrome, and obesity in the China Health and Nutrition Survey [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2014, 58 (11): 2189-2195. DOI: 10.1002/mnfr.201400088.

(收稿日期:2016-11-02)