

· 临床研究 ·

2型糖尿病患者血清微量元素水平及糖代谢指标的相关性

邱 凌¹, 徐 蓉¹, 汪思阳¹, 叶明浩¹, 王春平², 王福倬², 盛宏光^{2*}

(上海市徐汇区中心医院/中国科学院上海临床中心: ¹老年病科, ²内分泌科, 上海 200031)

【摘要】目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清微量元素含量的变化,及其与部分生化指标、T2DM发生发展的相关性。**方法** 检测2012年6月至2014年6月入住上海市徐汇区中心医院内分泌科的89例T2DM(T2DM组)患者和97例非T2DM(对照组,一般资料与T2DM组比较无差异)患者的空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2hPBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、C肽等生化指标。采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)技术检测铁(Fe)、锌(Zn)、硒(Se)3种微量元素含量,分析微量元素与生化指标及T2DM的关系。**结果** 与对照组比较,T2DM组血清Zn、Se含量均显著降低($P < 0.05$);与HbA1c $< 7.0\%$ 者比较,T2DM组中HbA1c $\geq 7.0\%$ 者血清Fe、Zn、Se含量显著降低($P < 0.05$);Pearson相关性分析显示,T2DM患者血清Fe与Zn之间和Fe与Se之间分别呈正相关,Zn与Se之间亦呈正相关($r = 0.668, 0.725, 0.754; P < 0.05$);Fe、Zn、Se与HbA1c、FBG、2hPBG、FINS及C肽均具有良好的相关性;多因素logistic回归分析显示,Zn、Se是T2DM患者的保护因素($\beta = -1.302, -1.578; P < 0.05$)。**结论** T2DM患者微量元素含量普遍较低,且与糖代谢密切相关,维持体内微量元素的平衡,对防止或延缓T2DM发病具有积极的意义。

【关键词】 糖尿病, 2型; 微量元素; 生化指标

【中图分类号】 R578.1

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.06.101

Correlation of serum levels of trace elements with glycometabolic parameters in patients with type 2 diabetes

QIU Ling¹, XU Rong¹, WANG Si-Yang¹, YE Ming-Hao¹, WANG Chun-Ping², WANG Fu-Ti², SHENG Hong-Guang^{2*}

(¹Department of Geriatrics, ²Department of Endocrinology, Xuhui District Central Hospital of Shanghai/Shanghai Clinical Center of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

【Abstract】Objective To explore the changes in serum trace elements and its correlation with biochemical indicators and development of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in patients with T2DM. **Methods** A total of 89 patients with confirmed T2DM admitted in the Endocrinology Department, Xuhui District Central Hospital of Shanghai from June 2012 to June 2014 were enrolled in this study. Another 97 non-T2DM patients (having no significant differences in age, sex, body mass index, and waist-hip ratio with the T2DM group) in our hospital at the same duration were recruited as control group. Fasting blood glucose (FBG), 2-hour postprandial glucose (2hPBG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), fasting insulin (FINS), and peptide C were measured. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was used to detect the serum levels of trace elements, Fe, Zn and Se. The correlation of serum trace elements with biochemical indicators and T2DM was analyzed. **Results** Serum levels of Fe, Zn and Se were significantly lower in T2DM group than in control group ($P < 0.05$), and also remarkably reduced in the T2DM patients with HbA1c $\geq 7.0\%$ than in those with HbA1c $< 7.0\%$ ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was positive correlation between Fe and Zn, Fe and Se, and Zn and Se, respectively ($r = 0.668, 0.725, 0.754, P < 0.05$). Serum levels of Fe, Zn and Se were all highly correlated with HbA1c, FBG, 2hPBG, FINS and peptide C. Multivariate logistic regression analysis showed that Zn and Se were the protective factors for T2DM ($\beta = -1.302, -1.578; P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of trace elements are generally low in T2DM patients, and the levels are closely related to the glycometabolism. So maintaining the balance of trace elements is of positive significance in the prevention or onset delay of T2DM.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; trace elements; biochemical indicators

This work was supported by the Project of Scientific Research of Health and Family Planning Commission of Xuhui District, Shanghai (SHXH201203).

Corresponding author: SHENG Hong-Guang, E-mail: SHG.ok@163.com

收稿日期: 2015-02-04; 修回日期: 2015-03-06

基金项目: 徐汇区卫计委科研项目(SHXH201203)

通信作者: 盛宏光, E-mail: SHG.ok@163.com

2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种因胰岛素分泌不足和 (或) 胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 引起的内分泌疾病, 预计到2030年全世界患病人数将达3.6亿, 预防和控制T2DM已成为医学、生物学和社会学的重要课题。研究表明, 除了遗传因素外, T2DM的发生、发展和并发症还与环境、饮食结构中的微量元素密切相关^[1]。体内微量元素铁 (Fe)、锌 (Zn) 和硒 (Se) 对胰岛素的合成、分泌、贮存及代谢具有十分重要的作用, 但其作用机制尚未完全清楚^[2,3]。本研究拟利用电感耦合等离子体质谱法 (inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS) 技术检测T2DM患者血清中Fe、Zn、Se 三种离子含量及临床生化代谢指标, 旨在探讨T2DM患者体内Fe、Zn、Se元素含量变化及其与生化指标的相关性, 为T2DM诊治以及金属药物的开发应用提供重要理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2012年6月至2014年6月上海市徐汇区中心医院内分泌科收治的89例T2DM患者。入选标准: 均符合世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 1999年诊断标准^[4]。排除标准如下。(1) 妊娠或哺乳 (泌乳) 期女性; (2) 年龄 < 50岁; (3) 有以下病史者: 1型糖尿病、继发性糖尿病; 过去3个月内有糖尿病急性代谢并发症, 合并严重糖尿病慢性并发症; 精神疾病和严重感染的患者; 心肝肾功能不全及恶性肿瘤患者; (4) 近2年内有活性物质滥用史 (包括乙醇), 近期摄入过干扰微量元素的药物及保健品。本研究经医院伦理学委员会审议通过, 患者均签署知情同意书。其中男49例, 女40例, 年龄50~75 (58.1 ± 4.7) 岁。同时选择我院住院的非T2DM患者97例作为对照组。其中男50例, 女47例, 年龄50~75 (57.2 ± 4.9) 岁。各组患者在年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、腰臀比 (waist-hip ratio, WHR) 等方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1)。

1.2 样本采集与检测

T2DM组和对照组均抽取清晨空腹外周血6ml, 置于3.2%枸橼酸钠抗凝管中, 充分混匀, 3000转/min离心10min后分离血清, -80℃保存备用。测定生化指标: 空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后2h血糖 (2-hour postprandial blood glucose, 2hPBG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin

Alc, HbAlc)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、C肽 (C peptide), 其中血糖测定采用葡萄糖氧化酶法, HbAlc采用高压液相色谱法, FINS采用放射免疫法, C肽采用磁分离免疫法; 采用ICP-MS技术检测Fe、Zn、Se 三种微量元素含量; 操作过程严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理

采用SAS8.2软件包进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, T2DM组与对照组微量元素含量比较采用t检验, 微量元素含量与各项生化指标间的相关性采用Pearson相关性分析, 微量元素Fe、Zn、Se的含量与糖尿病的相关性指标HbAlc、FBG、2hPBG、FINS及C肽采用logistic多元回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清微量元素含量比较

与对照组比较T2DM组血清Zn、Se含量均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组血清Fe含量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$; 表1)。

表1 T2DM组和对照组血清微量元素含量比较
Table 1 Comparison of the level of serum trace elements between T2DM group and control group ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

Index	T2DM group (n = 89)	Control group (n = 97)
Fe	16.87 ± 3.22	17.74 ± 3.17
Zn	14.42 ± 2.48*	17.85 ± 3.08
Se	4.13 ± 1.29*	8.06 ± 0.69

T2DM: type 2 diabetes mellitus. Compared with control group, * $P < 0.05$

2.2 不同HbAlc的T2DM患者血清微量元素含量比较

与HbAlc < 7.0%者比较, HbAlc ≥ 7.0%者血清Fe、Zn、Se含量均显著降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$; 表2)。

表2 不同HbAlc的T2DM患者血清微量元素含量比较
Table 2 Comparison of level of serum trace elements in T2DM patients with different levels of HbAlc ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

Index	HbAlc < 7.0% (n = 38)	HbAlc ≥ 7.0% (n = 51)
Fe	17.11 ± 3.36	15.51 ± 3.14*
Zn	15.12 ± 3.09	13.87 ± 2.72*
Se	4.23 ± 1.21	3.72 ± 1.51*

T2DM: type 2 diabetes mellitus; HbAlc: glycosylated hemoglobin Alc. Compared with HbAlc < 7.0% group, * $P < 0.05$

2.3 T2DM患者血清微量元素含量与生化指标之间的Pearson相关性分析

相关性分析显示, T2DM患者血清Fe与Zn之间

和Fe与Se之间分别呈正相关,Zn与Se之间呈正相关(分别为 $r = 0.668$ 、 0.725 、 0.754 ; $P < 0.05$); Fe、Zn、Se与HbA1c、FBG、2hPBG、FINS及C肽具有良好的相关性(表3)。

2.4 T2DM患者血清微量元素logistic回归分析

以T2DM为因变量,将Fe、Zn、Se与HbA1c、FBG、2hPBG、FINS、C肽,以及年龄、性别、BMI、WHR、HbA1c等纳入多因素非条件logistic回归分析,结果显示,在控制了相关生化指标和基线资料后,Zn、Se是T2DM患者的保护因素($P < 0.05$;表4)。

3 讨 论

随着我国社会经济的快速发展和人民生活水平的不断提高,居民膳食结构与生活方式发生了重要变化,高血压、糖尿病、肥胖、各种肿瘤等与之相关的慢性疾病的患病率呈明显上升趋势,现已成为威胁国民健康的突出问题。T2DM是一种长期的慢性代谢综合征,且并发症较多,世界各国用于治疗T2DM的费用高达数千亿美元。近年来,T2DM与微量元素的关系备受关注,研究认为T2DM患者因体内代谢障碍导致多种微量元素的异常,同时微量元素可通过影响胰岛分泌功能及胰岛素敏感性参与T2DM的发生与发展^[5,6]。

微量元素在人体内含量极少,仅占人体质量0.01%,但它们作为部分激素、酶及核酸的组成成分,参与组织细胞代谢,具有重要生理功能及营养价值。锌可通过调节胰岛素构象的完整性和胰岛素分泌,影响体内胰岛素及受体水平,增强胰岛素的降血糖

作用。缺Zn一方面可导致血糖增高,而高血糖抑制Zn的吸收,进一步加重Zn的缺乏;另一方面,易导致免疫功能低下,感染性疾病风险增加,加重T2DM的病情^[7]。Se主要通过抗氧化作用保护胰岛细胞,提高葡萄糖耐量,同时可直接作用于胰岛素受体发挥降糖作用。缺Se可导致胰腺萎缩,降低谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,从而引起体内自由基的清除障碍,而自由基所致的膜损害是T2DM及慢性并发症的发病基础。机体Fe含量的下降影响血红蛋白的合成,使胰腺组织低氧而损害糖的分解,导致血糖升高。此外,人体自由基的产生与清除,都需要含铁酶类物质的参与,但铁超负荷引起的体内氧化应激会促进糖尿病慢性并发症的发生和发展^[8,9]。

本研究结果显示,T2DM组血清Zn、Se含量较对照组显著降低($P < 0.05$),但两组患者血清Fe含量比较差异无统计学意义($P > 0.05$),且HbA1c $\geq 7.0\%$ 者血清Fe、Zn、Se含量较HbA1c $< 7.0\%$ 者均显著降低($P < 0.05$),提示T2DM及其并发症患者糖代谢紊乱可能会增加Zn、Se的丢失,且随着糖尿病病情的加重,微量元素的丢失也越严重。同时相关性分析显示,T2DM患者血清Fe、Zn、Se之间呈正相关($P < 0.05$); Fe、Zn、Se与HbA1c、FBG、2hPBG、FINS及C肽具有良好的相关性,说明微量元素含量的改变与血糖水平相关,其中以Zn、Se尤为突出。付颖瑜等^[10]研究认为,当机体血糖水平较高时,微量元素随尿液排出增加,导致多种微量元素的缺乏,而微量元素的缺乏可降低胰岛素敏感性。此外,在控制了相关生

表3 T2DM患者血清微量元素含量与生化指标之间的相关性
Table 3 Correlation of level of serum trace elements with different levels of biochemical indices

Index	Fe	Zn	Se	HbA1c	FBG	2hPBG	FINS	C peptide
Fe	1	0.668*	0.725*	-0.562	-0.484	-0.381	0.630*	0.584*
Zn	-	1	0.754*	-0.724*	-0.316	-0.380	0.394	0.613*
Se	-	-	1	-0.374	-0.591	-0.481*	0.539*	0.584*
HbA1c	-	-	-	1	0.704*	0.775*	-0.671*	-0.623*
FBG	-	-	-	-	1	0.827*	-0.712*	-0.641*
2hPBG	-	-	-	-	-	1	-0.695*	-0.618*
FINS	-	-	-	-	-	-	1	0.817*
C peptide	-	-	-	-	-	-	-	1

T2DM: type 2 diabetes mellitus; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; FBG: fasting blood glucose; 2hPBG: 2-hour postprandial blood glucose; FINS: fasting insulin. * $P < 0.05$

表4 T2DM患者有关血清微量元素的多因素logistic回归分析
Table 4 Multivariate logistic regression analysis of level of serum trace elements in patients with T2DM

Index	β	SE	Wald	OR	95%CI	P
Fe	-0.298	0.195	2.07	0.97	0.76-1.13	0.078
Zn	-1.302	0.214	7.48	0.26	0.14-0.49	0.010
Se	-1.578	0.316	9.35	0.38	0.24-0.69	0.008

T2DM: type 2 diabetes mellitus

化指标及基线资料后, Zn、Se是T2DM患者的保护因素 ($P < 0.05$), 故适当补充微量元素, 可能有助于改善T2DM患者的糖代谢紊乱。动物及人体试验均表明, 通过微量元素的纠正, 可使患有T2DM的动物及患者病情有所好转^[11,12]。综上所述, T2DM患者微量元素含量普遍较低, 微量元素与T2DM的发生、发展过程及糖代谢密切相关。在T2DM的防治过程中, 维持体内微量元素的平衡, 对防止或延缓T2DM发病具有积极的意义。

【参考文献】

- [1] Du N, Yuan HX, Li HY, *et al.* Detection of trace elements and its relationship with diabetes mellitus: analysis of 157 patients[J]. J Logist Univ CAPF (Med Sci), 2012, 21(12): 1022-1023. [杜宁, 袁慧欣, 李惠媛, 等. 微量元素检测与糖尿病相关性157例分析[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2012, 21(12): 1022-1023.]
- [2] Li M, Fang F. Relative analysis on type 2 diabetes and trace elements[J]. Guangdong Trace Elem Sci, 2012, 19(3): 1-4. [李敏, 方芳. 微量元素与2型糖尿病的相关性研究[J]. 广东微量元素科学, 2012, 19(3): 1-4.]
- [3] Yoshikawa Y, Sakurai H, Yasui H. Challenge of studies on the development of new Zn complexes to treat diabetes mellitus[J]. Yakugaku Zasshi, 2011, 131(6): 925-930.
- [4] Qian RL. New criteria of diagnosis and typing of diabetes mellitus[J]. J Clin Intern Med, 2000, 17(3): 133. [钱荣立. 关于糖尿病新诊断标准与分型的意义[J]. 临床内科杂志, 2000, 17(3): 133.]
- [5] Flores CR, Puga MP, Wrobel K, *et al.* Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 91(3): 333-341.
- [6] Viktorínová A, Toserová E, Krizko M, *et al.* Altered metabolism of copper, zinc, and magnesium is associated with increased levels of glycated hemoglobin in patients with diabetes mellitus[J]. Metabolism, 2009, 58(10): 1477-1482.
- [7] Cai L, Li C. Trace Element of Zinc and Diabetes[M]. Beijing: Science Press, 2010: 9-10. [蔡露, 李才. 微量元素锌与糖尿病[M]. 北京: 科学出版社, 2010: 9-10.]
- [8] Xue Y, Liu C. Type 2 diabetes mellitus and trace element[J]. Med Recapitulate, 2011, 143(2): 625-636. [薛莹, 刘超. 2型糖尿病与微量元素[J]. 医学综述, 2007, 13(3): 214-216.]
- [9] Arredondo M, Fuentes M, Jorquera D, *et al.* Cross-talk between body iron stores and diabetes: iron stores are associated with activity and microsatellite polymorphism of the heme oxygenase and type 2 diabetes[J]. Biol Trace Elem Res, 2011, 143 (2): 625-636.
- [10] Fu YY, Chen XY, Zhang H, *et al.* Relationship between different levels of blood glucose with lipid and different levels of nutrients in patients with type 2 diabetes[J]. Acad J Guangzhou Med Coll, 2012, 40(3): 5-8. [付颖瑜, 陈小燕, 张晖, 等. 2型糖尿病糖脂代谢状态与微量元素及维生素的关系[J]. 广州医学院学报, 2012, 40(3): 5-8.]
- [11] Fang M, Wang JK, Cao CH, *et al.* Preparation and token of selenium-chitoooligosaccharides and its lowering of blood-glucose[J]. J Med Theory Pract, 2008, 21(8): 874-876. [方敏, 王及科, 曹朝晖, 等. 甲壳低聚糖硒的合成、表征及降血糖作用[J]. 医学理论与实践, 2008, 21(8): 874-876.]
- [12] Zhang Y, Liu YH, Zhang YH, *et al.* Effects of supplementation micronutrients on cellular immunity in type 2 diabetic patients[J]. Mod Prev Med, 2010, 37(18): 3434-3437. [张永, 刘英华, 张月红, 等. 补充微量营养素对2型糖尿病患者细胞免疫功能的影响[J]. 现代预防医学, 2010, 37(18): 3434-3437.]

(编辑: 刘子琪)