胰素 GLP-1 和 GIP 在 N 末端第二位含有丙氨酸,在 DPP-4 的作用下很容易降解从而丧失生理活性[9]。DPP-4 抑制剂具有 DPP-4 的天然底物 GLP-1 相似的结构,可以通过竞争性结合 DPP-4 的活化部位,降低酶的催化活性,从而增加体内 GLP-1 和 GIP 的量以达到胰岛素分泌的作用。因其具有稳定血糖、改善 β 细胞功能、低血糖风险发生率低等优势,目前被普遍认为是最具有希望的治疗 2 型糖尿病的新靶点[10]。

本研究发现,治疗 16 周后磷酸西格列汀和二甲双胍联合治疗组所致的 FBG、PBG 及 HbA_1c 水平的下降均优于单药治疗组,且治疗期间各治疗组的低血糖发生率及胃肠道等不良事件的发生率均差异无统计学意义,说明磷酸西格列汀与二甲双胍联合用药具有良好的安全性。

参考文献

[1] 李闻,田浤,高向东. 基于胰高血糖素样肽-1 的Ⅱ型糖尿病治疗研究进展[J]. 药物生物技术,2013,20(1):68-71.

[2] 张秀芳,杨秀红,董陆玲. 磷酸西格列汀联合二甲双胍治疗新诊断 2 型糖尿病临床观察[J]. 河北医药,2014,36(18):2785-2787.

[3] Neumiller JJ. Differential chemistry(structure), mechanism of action and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors[J]. J Am Pharm Assoc,2009,49(Suppl 1):16-29.

[4] 粟娜. 新型降糖药—二肽基肽酶-Ⅳ抑制剂临床应用进展[J]. 疑难病杂志,2014,13(5):536-539.

[5] Rossi ME, Nicolucd A. Liraglutide in type 2 diabetes: from pharmacological development to clinical practice[J]. Acta Biomed,2009,80(2):90-101.

[6] Kundsen LR. Liraglutide: the therapeutic promise from animal model[J]. Int J Clin Pract Suppl,2010,64(167):4-11.

[7] Schmidt WE. Early clinical studies with liraglufide[J]. Int J Clin Pract Suppl,2010,64(167):12-20.

[8] 朱大龙,李平. DPP-4 抑制剂的作用机制及在 2 型糖尿病治疗中的应用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(11): I0006-I0009

[9] Ahren B. DPP-4 inhibitors[J]. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab,2007,21(4):517-533.

[10] 郑恂,吕英俊. 单用二甲双胍血糖控制不良的早期 2 型糖尿病患者加用西格列汀疗效观察[J]. 中国临床保健杂志,2013,16(4):363-364.

(收稿日期:2015-08-26)

· 论著 ·

血清铁蛋白与 2 型糖尿病的关系探讨

李彩艳,林凤平,赵辛元,朱四民,田晓玲

(湖北咸宁市中心医院、湖北科技学院附属第一医院内分泌科,咸宁 437100)

[摘要]　目的　探讨血清铁蛋白(SF)与 2 型糖尿病患者糖脂代谢、氧化应激和胰岛素抵抗的关系。**方法**　选取研究对象 90 例,其中 2 型糖尿病组 32 例、糖耐量减低(IGT)30 例和健康对照组 28 例。收集和记录患者的一般资料,采用放免法测定 SF 和空腹胰岛素(FIns),全自动生化仪测定空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和血肌酐(SCr)等生化指标,高压液相法测定糖化血红蛋白(HbA_1c),比色法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量。**结果**　2 型糖尿病组 SF 水平[(184.2±3.12) μg/L]高于 IGT 组[(171.5±2.61) μg/L],而 IGT 组高于健康对照组[(104.1±1.87) μg/L],差异有统计学意义($P<0.05$)。SF 与 FIns、MDA、胰岛素抵抗指数、TG、TC 和糖化血红蛋白呈正相关($r=0.7145$, $P<0.05$; $r=0.5637$, $P<0.05$; $r=0.6358$, $P<0.05$; $r=0.8320$, $P<0.05$; $r=0.5283$, $P<0.01$; $r=0.6243$, $P<0.01$)。与 SOD 活性、GSH-Px 含量呈负相关($r=0.3413$, $P<0.05$; $r=0.3153$, $P<0.05$)。**结论**　2 型糖尿病患者体内铁贮备增多;铁超负荷促使氧化应激发生进而导致胰岛素抵抗。

[关键词]　糖尿病,2 型;铁蛋白质类;葡萄糖代谢障碍;危险因素

中图分类号:R587.1　　**文献标识码:**A　　DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2016.04.006

作者简介:李彩艳,主治医师,Email:woshilicaiyan@163.com

通信作者:林凤平,副主任医师,Email:lin3126@126.com

The relationship between serum ferritin and type 2 diabetes

Li Caiyan, Lin Fengping, Zhao Xinyuan, Zhu Simin, Tian Xiaoling (Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Fechnology, Xianning 437100, *China)*

*Corresponding author: Lin Fengping, Email: lin*3126@126. *com*

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the relationship between serum ferritin (SF) and glucose and lipoprotein lipids metabolism, oxidative stress, insulin resistant in type 2 diabetes mellitus. **Methods** Ninty subjects were selected, including 28 controls, 30 impaired glucose tolerance (IGT) and 32 type 2 diabetes. The general data (age, height, weight and family history) were collected. The levels of serum ferritin and fasting insulin (FIns) were detected by immuno-turbidimetry. Serum creatinine (SCr), lipid and fasting plasm glucose (FPG) were detected by automatic biochemical analazer. HbA_1c was detected by high pressure liquid chromato-graphy. SOD, MDA and GSH-Px were detected by colorimetry. **Results** The levels of serum ferritin in patients with type 2 diabetes were significantly higher than that in impaired the glucose tolerance group and healthy subjects [(184.2 ± 3.12) μg/L VS. (171.5 ± 2.61) μg/L VS. (104.1 ± 1.87) μg/L], there were statistical differences ($P < 0.05$). Serum ferritin was positively correlated with FIns, index of insulin resistance (HOMA-IR), TG, TC, HbA_1c and MDA ($r = 0.7145$, $P < 0.05$; $r = 0.5637$, $P < 0.05$; $r = 0.6358$, $P < 0.05$; $r = 0.8320$, $P < 0.05$; $r = 0.5283$, $P < 0.01$; $r = 0.6243$, $P < 0.01$), and negatively correlated with SOD, GSH-Px ($r = 0.3413$, $P < 0.05$; $r = 0.3153$, $P < 0.05$). **Conclusions** The iron stores is increased in patients with type 2 diabetes, iron overload can cause oxidative stress and insulin resistance.

[**Key words**] Diabetes mellitus, type 2; Ferritins; Glucose metabolism disorders; Risk factors

2 型糖尿病是一种严重威胁人类健康的代谢性疾病,胰岛素抵抗和 B 细胞功能缺陷共同导致 2 型糖尿病的发生,胰岛素抵抗贯穿整个糖尿病病程。可导致胰岛素抵抗的因素有很多种,目前,微量元素与胰岛素抵抗之间的关系成为国内外学者研究的热点。本研究旨在探讨血清铁蛋白与 2 型糖尿病的关系,为铁超负荷引起的胰岛素抵抗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 入选者年龄 30 ~ 80 岁,排除近期严重的心肝肾脑及肺功能不全、感染、恶性肿瘤、出血和贫血者,无输血史。糖尿病组:选择 2013 年 1 月至 2014 年 1 月在我院内分泌科住院的糖尿病患者 32 例,糖耐量减低(IGT)组 30 例,按 WHO 1999 年糖尿病诊断和分型标准确诊。健康对照组 28 例,来自于我院体检中心的健康体检者,无糖尿病、血液系统疾病及心脑血管病家族史。

1.2 检测方法 以上所有入选者均需隔夜空腹 10 h后采集静脉血,2 h 内常规分离血清后分装待检,采用放免法测定铁蛋白 (SF) 和空腹胰岛素 (FIns)(铁蛋白和胰岛素试剂盒均为雅培公司生产),全自动生化仪测定空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和血肌酐(SCr)等生化指标,高压液相法测定糖化血红蛋白(HbA_1c),比色法测定超氧化物歧化酶(SOD)活性及丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量。同时记录入选者的年龄、性别、身高、体质量及家族史等一般资料。各组间年龄、血压及体质量指数(BMI)差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 软件,两组间比较用χ^2 检验,以多元回归分析各变量之间的相关性。$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

TC、TG、HDL-C、LDL-C 糖尿病组与对照组相比,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 型糖尿病组 SF 水平高于 IGT 组(184.2 ± 3.12) μg/L 比 (171.5 ± 2.61) μg/L,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 IGT 组高于健康对照组(171.5 ± 2.61) μg/L 比 (104.1 ± 1.87) μg/L,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

糖尿病组与 IGT 组 SOD、GSH-Px 和 MDA 比较,均差异有统计学意义($P < 0.05$),糖尿病组与对照组比较,也差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

统计结果显示:SF 与 FIns、MDA、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、TG、TC 和 HbA_1c 呈正相关($r = 0.7145$, $P < 0.05$; $r = 0.5637$, $P < 0.05$; $r = 0.6358$, $P < 0.05$; $r = 0.8320$, $P < 0.05$; $r = 0.5283$, $P < 0.01$; $r = 0.6243$, $P < 0.01$)。与 SOD 活性、GSH-Px 含量呈负相关($r = -0.3413$, $P < 0.05$; $r = -0.3153$, $P < 0.05$)。

表 1　各组检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)	HbA_1c(%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	SCr (mL/min)	HOMR-IR	SOD(U/L)	MDA (nmol/mL)	GSH-Px (U/mL)	SF(μg/L)
对照组	30	4.41 ± 0.34	5.06 ± 0.18	5.08 ± 0.54	1.39 ± 0.45	1.21 ± 0.35	2.23 ± 0.61	124.25 ± 0.57	3.05 ± 1.14	28.80 ± 1.56	3.97 ± 0.73	127.64 ± 12.68	104.1 ± 1.87
2 型糖尿病组	32	9.98 ± 1.97[a]	8.58 ± 1.71[a]	6.22 ± 0.56[a]	2.96 ± 0.84[a]	0.69 ± 0.42[a]	3.98 ± 1.24[a]	52.36 ± 0.41[a]	10.75 ± 2.47[a]	16.35 ± 1.49[a]	9.78 ± 1.80[a]	63.13 ± 9.87[a]	184.2 ± 3.12[a]
IGT 组	28	9.44 ± 1.90[a]	8.31 ± 1.63[a]	5.98 ± 0.54[a]	2.99 ± 0.65[a]	0.71 ± 0.34[a]	3.68 ± 1.01[a]	74.53 ± 0.38[ab]	9.86 ± 2.08[ab]	18.76 ± 1.12[ab]	8.65 ± 1.48[ab]	70.23 ± 9.36[ab]	171.5 ± 2.61[ab]

注:与对照组比较,[a]$P < 0.05$;与 2 型糖尿病组比较,[b]$P < 0.05$

3　讨论

铁是人体必需的微量元素之一,其在体内含量的高低对维持细胞正常生长和代谢起着重要的作用。血清铁蛋白可反映机体铁贮存情况。无论铁缺乏或过多都将影响细胞的氧化还原功能,造成多方面的功能紊乱。国外的研究[1]表明,血清铁蛋白升高,患糖尿病的危险性增高。其机制为体内铁超负荷会损伤胰岛 B 细胞,致胰岛素分泌功能受损,且降低了胰岛素敏感性。

有学者[2]报道,SF > 126 μg/L 与空腹血糖、血尿酸、舒张压等相关。由于高尿酸血症、高舒张压、高三酰甘油、中心性肥胖等是胰岛素抵抗明确的相关因子,所以高 SF 被认为是胰岛素抵抗综合征的一个组成成分[3]。本研究结果显示,糖尿病组的 SF 浓度、HOMA-IR 显著高于对照组($P < 0.01$),FIns 浓度高于对照组($P < 0.05$),结果与吴培红等[4]的研究一致。说明该组患者存在胰岛素抵抗,并且与铁的贮存量有关,尽管 BMI 是影响 HOMA-IR 的主要因素,然而,研究表明,在人群中,贮铁量超过正常值上限的 10%,血胰岛素水平明显升高[5]。经常适量献血者的铁蛋白负荷下降,能改善餐后高胰岛素血症,增加胰岛素的敏感性,是避免发生糖尿病的一个保护因素[6]。伴高 SF 血症的 2 型糖尿病患者服用去铁胺后,多数血糖、血酯、糖化血红蛋白水平相应下降[7]。

氧化应激是血管内皮损伤的核心因素,铁离子是氧化损伤的催化剂[8]。本研究显示:糖尿病组与 IGT 组 SOD、GSH-Px 和 MDA 比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),糖尿病组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。相关性分析显示:SF 与 FIns、MDA、HOMA-IR、TG、TC 和 HbA_1c 呈正相关($r = 0.7145$, $P < 0.05$; $r = 0.5637$, $P < 0.05$; $r = 0.6358$, $P < 0.05$; $r = 0.8320$, $P < 0.05$; $r = 0.5283$, $P < 0.01$; $r = 0.6243$, $P < 0.01$)。与 SOD 活性、GSH-Px 含量呈负相关($r = -0.3413$, $P < 0.05$; $r = -0.3153$, $P < 0.05$)。因此,本研究推测铁蛋白与氧化应激可能互为因果,铁蛋白水平升高可能与抗氧化酶活性降低、脂质过氧化物堆积有关,而机体处于氧化应激状态,对于糖尿病及慢性并发症的发生、发展起重要作用。

综上所述,2 型糖尿病患者普遍存在铁超负荷,而铁超负荷与血糖、胰岛素抵抗呈现一定的相关性。提示铁储备增多可能推动糖尿病的发生、发展,是导致糖尿病的危险因素之一。适当给予抗氧化剂及减少铁负荷,对防止糖尿病的发生和发展具有一定的临床意义,对糖尿病的发生具有早期警示作用。

参考文献

[1] Femandez-Real JM, Ricart-Engel W, Arroyo E, et al. Serum ferritin as a component of the insulin resistance syndrome[J]. Diabetes Care, 2008, 21(1): 62-68.

[2] Zheng H, Cable R, Spencer B, et al. Iron stores and vascular function in voluntary blood donors[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 25(8): 1577-1583.

[3] Happ M, Fritsche A, Mesing H, et al. Association of high serum ferritin concentration with glucose intolerance and insulin resistance in healthy people[J]. Ann Intern Med, 2009, 139(10): 869-870.

[4] 吴培红,刘伟. 铁与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的关系[J]. 实用糖尿病杂志, 2007, 3(2): 51-52.

[5] Bains K, Kaur J. Food and nutrient intake in relation to cardiovascular disease among rural males of Punjob, Insia[J]. Asia Pac Clin Nutr, 2006, 13(s1): 95.

[6] Cufier P. Deferoxamine therapy in high-ferritin diabetes[J]. Diabetes, 2008, 38 (3): 1207.

[7] Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U. S. adults[J]. Diabetes Care, 2007, 22(6): 1978.

[8] Cutler P. Deferoxamine therapy in high-ferritin diabetes[J]. Diabetes, 2009, 38(10): 1207.

(收稿日期:2015-03-18)