

· 临床论著 ·

不同病程的 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能与铁代谢相关性

王阳春^{1,2}, 屈馨怡¹, 黄玫¹, 魏倩影¹, 仝瑞祥², 何忠华², 张梅¹

1. 南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029;

2. 南京梅山医院内分泌科, 江苏 南京 210039

摘要: **目的** 探讨不同病程的 2 型糖尿病(T2DM)患者胰岛 β 细胞功能与铁代谢指标之间的相关性。**方法** 纳入 2023 年 5 月至 2023 年 8 月南京梅山医院内分泌科就诊的 120 例 T2DM 患者及同时期江苏省人民医院体检中心的 120 例健康人群行横断面研究。比较 T2DM 患者及健康人群的临床资料及实验室指标。根据糖尿病病程分为 0~<5 年为 A 组(38 例), 5~<10 年为 B 组(45 例), ≥ 10 年为 C 组(37 例), 比较三组之间临床资料的差异。采用 Pearson 相关分析法分析胰岛 β 细胞功能与一般资料、铁代谢指标、糖脂代谢指标的相关性, 采用多重线性回归分析法分析不同病程的 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)与血清铁(SI)、血清铁蛋白(SF)、血清转铁蛋白(Trf)、血清转铁蛋白饱和度(TS)的关系。**结果** T2DM 组 SF 水平高于健康对照组[(199.88 \pm 10.73) ng/mL vs (164.46 \pm 9.69) ng/mL, $P < 0.05$]。Pearson 相关性分析显示 HOMA- β 与 BMI、SI 及 TS 正相关, 与糖化血红蛋白(HbA1c)和 lg(SF) 负相关($P < 0.01$)。多重线性回归分析显示, 调整协变量后, A 组 Homa- β 与 lg(SF) ($\beta = -62.00$, 95%CI: -79.12~ -44.87, $P < 0.01$) 负相关, 与 TS($\beta = 1.03$, 95%CI: 0.37~ 1.70, $P < 0.05$) 和 Trf($\beta = 31.24$, 95%CI: 5.56~ 56.92, $P < 0.05$) 正相关; B 组 HOMA- β 与 TS($\beta = 1.50$, 95%CI: 0.25~ 2.76, $P < 0.05$) 正相关; C 组 HOMA- β 与铁代谢指标无相关。**结论** T2DM 患者胰岛 β 细胞功能随着病程的延长而逐渐下降, 存在铁代谢紊乱。短病程 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能障碍与铁代谢指标 SF、Trf 和 TS 相关。

关键词: 2 型糖尿病; 胰岛 β 细胞功能; 胰岛素抵抗指数; 铁代谢; 铁蛋白; 转铁蛋白

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2024)12-1886-06

Correlation between β -cell activity and iron metabolism of type 2 diabetics with varying disease durations

WANG Yangchun*, QU Xinyi, HUANG Mei, WEI Qianying, TONG Ruixiang, HE Zhonghua, ZHANG Mei

*Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

Corresponding author: ZHANG Mei, E-mail: zhangmei@njmu.edu.cn

Abstract: Objective To explore the correlation between pancreatic β -cell function and iron metabolism markers in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) at different disease durations. **Methods** A cross-sectional study was conducted on 120 T2DM patients from the Department of Endocrinology at Nanjing Meishan Hospital and 120 healthy individuals from the Physical Examination Center of Jiangsu Province People's Hospital during the same period from May 2023 to August 2023. Clinical data and laboratory indicators were compared between T2DM patients and healthy individuals. Patients were divided into three groups based on disease duration: group A (0-<5 years, 38 cases), group B (5-<10 years, 45 cases), and group C (≥ 10 years, 37 cases), and the differences in clinical data among the three groups were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between pancreatic β -cell function

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2024.12.040

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81974103, 82370828)

通信作者: 张梅, E-mail: zhangmei@njmu.edu.cn

数字出版日期: 2024-08-16 15: 41: 25

数字出版地址: <https://link.cnki.net/doi/10.13429/j.cnki.cjcr.2024.12.040>

and general information, iron metabolism indicators, and glycolipid metabolism indicators. Multiple linear regression analysis was used to analyze the relationship between pancreatic β -cell function index (HOMA- β) and serum iron (SI), serum ferritin (SF), serum transferrin (Trf), and transferrin saturation (TS) in T2DM patients with different disease durations. **Results** The SF level in the T2DM group was higher than that in the healthy control group [$(199.88 \pm 10.73) \text{ ng/mL}$ vs $(164.46 \pm 9.69) \text{ ng/mL}$, $P < 0.05$]. Pearson correlation analysis showed that Homa- β was positively correlated with BMI, SI, and TS and negatively correlated with glycosylated haemoglobin (HbA1c) and lg (SF) ($P < 0.01$). Multiple linear regression analysis showed that after adjusting for covariates, HOMA- β in group A was negatively correlated with lg (SF) ($\beta = -62.00$, 95%CI: -79.12 to -44.87 , $P < 0.01$) and positively correlated with TS ($\beta = 1.03$, 95%CI: 0.37 to 1.70 , $P < 0.05$) and Trf ($\beta = 31.24$, 95%CI: 5.56 to 56.92 , $P < 0.05$), and group B HOMA- β was positively correlated with TS ($\beta = 1.50$, 95%CI: 0.25 to 2.76 , $P < 0.05$); Group C Homa- β showed no correlation with iron metabolism indicators. **Conclusion** Pancreatic β -cell function in T2DM patients gradually declines with disease duration, accompanied by iron metabolism disorders. Pancreatic β -cell function in T2DM patients with a short disease duration is associated with iron metabolism indicators SF, Trf, and TS.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Pancreatic β -cell function; Insulin resistance index; Iron metabolism; Ferritin; Transferrin

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China(81974103,82370828)

2型糖尿病(T2DM)核心发病机制是 β 细胞功能障碍及胰岛素抵抗,其中, β 细胞功能障碍起到关键作用^[1]。 β 细胞功能障碍的病因包括糖脂毒性、内质网应激、淀粉多肽沉积及氧化应激等多种因素^[2]。近年来有研究发现,铁代谢紊乱与 β 细胞功能障碍之间关系密切^[3]。正常的铁水平对维持 β 细胞功能至关重要。铁不仅参与了胰岛素分泌、 β 细胞增殖和分化,还参与了胰岛素释放、葡萄糖代谢的过程,然而铁超负荷会导致 β 细胞功能障碍^[3]。研究表明,在色素沉着病及地中海贫血患者中观察到铁超负荷与 β 细胞功能衰竭有关^[4-5],随后在普通人群中发现铁代谢标志物与T2DM发生之间存在相关性^[6-7]。笔者团队前期研究结果显示,在初诊T2DM患者中观察到血清铁蛋白(SF)升高和血清转铁蛋白(transferrin, Trf)降低与 β 细胞功能受损有关^[8]。然而,一项双样本孟德尔随机化研究结果却显示,SF和血清转铁蛋白饱和度(TS)不太可能引起T2DM^[9]。以上不一致的研究结果,其原因可能与研究对象的选择、统计学方法以及观察指标不同等因素有关。铁代谢紊乱可能与 β 细胞功能障碍有关,从而影响T2DM的发生。但随着T2DM病程的延长, β 细胞功能进行性下降,铁代谢紊乱与不同病程T2DM患者 β 细胞功能受损之间是否相关,国内外缺乏相关研究。因此,本研究旨在探讨不同病程T2DM患者铁代谢紊乱与胰岛 β 细胞功能受损的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究为横断面研究。研究对象来

源于南京梅山医院(江苏省人民医院医联体医院)内分泌科2023年5月至2023年8月住院的T2DM患者及同时期江苏省人民医院招募的对年龄、性别进行匹配的健康人群。T2DM患者的纳入标准:(1)汉族;(2)年龄18~60周岁;(3)符合1999年WHO中T2DM的诊断标准。健康人群的纳入标准:(1)无糖尿病家族史;(2)空腹血糖(FBG) $< 5.6 \text{ mmol/L}$,餐后2h血糖(2hPG) $< 7.8 \text{ mmol/L}$ 。两组受试者的排除标准:(1)合并严重的肝肾功能不全、贫血、冠状动脉粥样硬化性心脏病、脑梗死、恶性肿瘤及酒精和物质滥用;(2)孕产期妇女;(3)严重精神心理疾病、痴呆或精神发育迟滞;(4)近期手术或急性慢性感染;(5)最近接受过输血、铁、激素、钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂治疗。本研究经江苏省人民医院医学伦理委员会批准(批准号:2023-SR-570),所有参与者均签署书面知情同意书。本研究共纳入120例T2DM患者及120名健康对照者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 包括性别、年龄、糖尿病病程、身高、体重、收缩压、舒张压、降血糖降血脂用药情况、有无并发症等,计算身体质量指数(BMI)。

1.2.2 实验室检查 研究对象禁食8h以后抽取静脉血,采用全自动分析仪(贝克曼库尔特公司,美国)测定血清葡萄糖、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血肌酐(Scr)、游离脂肪酸(FFA)。以高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)(东曹株式会社,日本)。使用血红蛋白(Hb)分析仪(希

森美康,日本)测定 Hb,使用化学发光微粒免疫法测定 SF(贝克曼库尔特公司,美国),使用免疫比浊法测定 Trf(贝克曼库尔特公司,美国),使用铁嗉比色法测定血清铁(SI)(贝克曼库尔特公司,美国)、总铁结合力(TIBC)(贝克曼库尔特公司,美国)。计算 TS, $TS=SI/TIBC \times 100\%$ 。使用电化学发光测定血清胰岛素和血清 C 肽(深圳新产业,中国)。

1.2.3 胰岛 β 细胞功能、胰岛素敏感性的计算公式 胰岛 β 细胞功能指数(HOMA-β) = $20 \times \text{空腹血清胰岛素}(\mu\text{U/mL}) / [\text{空腹葡萄糖}(\text{mmol/L}) - 3.5]$; 胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = $\text{空腹血清胰岛素}(\mu\text{U/mL}) \times \text{空腹葡萄糖}(\text{mmol/L}) / 22.5$ 。

1.2.4 分组 根据病程分为 0~<5 年为 A 组(38 例), 5~<10 年为 B 组(45 例), ≥10 年为 C 组(37 例)。

1.3 统计学方法 用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。采用 Kolmogorov-Smimov 法检验计量资料是否符合正态分布。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数和构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。由于分 A、B、C 组后 SF 呈偏态分布,通过对数转换成 lg(SF)使其呈正态分布,采用 Pearson 相关分析法分析 HOMA-β 与一般指标、糖脂代谢指标、铁代谢指标的相关性。采用多重线性回归模型输入法评估 HOMA-β 与铁代谢指标之间的关系,校正因素包括性别、年龄、BMI、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C、降糖药使用比例、降脂药使用比例、病程。均采用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 患者与健康对照组的临床资料和生化指标比较 与健康对照组相比,T2DM 组 SF 水平较高 ($P < 0.05$)。此外,T2DM 组 BMI、TG、HbA1c 均高于健康对照组,LDL-C 水平低于健康对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 T2DM 患者的基本资料 不同病程组间 BMI 差异有统计学意义 ($P < 0.05$);C 组 FBG、2hPG 最高,空腹胰岛素、餐后 2 h 胰岛素最低 ($P < 0.05$);A 组年龄最低,使用降糖药比例明显低于 B 组、C 组 ($P < 0.05$);随着病程的增加,HOMA-β 逐渐降低、HOMA-IR 逐渐下降 ($P < 0.05$);A 组 SI、TS 最高,但 lg(SF)最低 ($P < 0.05$);三组间其他指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 T2DM 患者 HOMA-β 与各指标的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,HOMA-β 与 BMI、SI、TS 呈正相

关,与 HbA1c、lg(SF)呈负相关 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 1 T2DM 组与健康对照组的临床资料、生化指标及铁蛋白比较

Tab. 1 Comparison of clinical data, biochemical indexes and ferritin between T2DM group and healthy control group

指标	T2DM 组 (n=120)	健康对照组 (n=120)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别(男/女,例)	74/46	67/53	0.842	0.359
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.12 ± 11.88	56.89 ± 9.88	0.869	0.386
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.32 ± 3.45	23.28 ± 2.43	5.294	<0.001
红细胞($\times 10^{12}/L$, $\bar{x} \pm s$)	4.70 ± 0.44	4.74 ± 0.46	0.655	0.513
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	141.04 ± 12.43	143.46 ± 14.10	1.408	0.160
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.30 ± 0.96	5.22 ± 0.99	0.635	0.526
TG[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	2.03(1.57, 2.76)	1.28(0.81, 1.77)	6.978	<0.001
HDL-C[mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.36(1.12, 1.89)	1.30(1.17, 1.56)	0.947	0.344
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.71 ± 0.64	3.34 ± 0.76	6.946	<0.001
HbA1c[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	9.30(7.60, 10.78)	5.20(5.10, 5.30)	13.415	<0.001
SF(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	199.88 ± 10.73	164.46 ± 9.69	2.450	0.015

表 2 T2DM 患者的基本特征

Tab. 2 Basic characteristics of patients with T2DM

指标	A 组 (n=38)	B 组 (n=45)	C 组 (n=37)	F/Z/ χ^2 值	P 值
一般资料					
性别(男/女,例)	23/15	32/13	19/18	3.384	0.424
年龄(岁) ^a	52.63 ± 11.92	58.22 ± 10.99	63.62 ± 10.49	9.119	<0.001
BMI(kg/m ²) ^a	25.48 ± 2.97	26.13 ± 3.51	24.16 ± 3.61	3.509	0.033
Hb(g/L) ^a	143.47 ± 12.57	140.16 ± 13.36	139.62 ± 11.00	1.084	0.342
AST(u/L) ^b	22.00(18.00, 32.75)	23.50(18.00, 29.00)	21.00(17.25, 28.00)	0.038	0.829
ALT(u/L) ^b	27.50(22.00, 36.50)	23.00(20.00, 37.50)	23.00(19.00, 37.00)	1.183	0.525
Scr(μmol/L) ^a	67.58 ± 14.19	66.84 ± 17.31	72.03 ± 19.63	1.038	0.357
糖代谢指标					
FBG(mmol/L) ^a	7.76 ± 0.69	7.70 ± 1.43	7.9891.41	0.250	0.779
2hPG(mmol/L) ^a	16.30 ± 3.96	15.51 ± 3.33	18.46 ± 3.33	7.344	0.001
HbA1c(%)	9.27 ± 2.16	9.31 ± 2.11	9.56 ± 1.84	0.235	0.791
脂代谢指标					
TC(mmol/L) ^a	5.29 ± 0.81	5.39 ± 0.95	5.21 ± 1.10	0.389	0.679
TG(mmol/L) ^a	2.44 ± 1.48	2.21 ± 0.94	2.42 ± 2.04	0.312	0.733
HDL-C(mmol/L) ^b	1.34(1.10, 1.89)	1.43(1.13, 1.92)	1.32(1.14, 1.89)	0.232	0.892
LDL-C(mmol/L) ^b	2.65 ± 0.57	2.78 ± 0.68	2.68 ± 0.65	0.485	0.617
铁代谢指标					
SI(μmol/L) ^a	17.04 ± 4.23	13.18 ± 3.98	12.83 ± 4.57	11.668	<0.001
lg(SF)(ng/mL) ^a	2.13 ± 0.24	2.27 ± 0.31	2.28 ± 0.14	4.565	0.012
Trf(g/L) ^a	2.02 ± 0.15	2.02 ± 0.14	2.07 ± 0.14	1.429	0.244
TS(%) ^a	40.74 ± 9.00	25.87 ± 8.39	26.51 ± 9.88	33.660	<0.001
血清胰岛素(μU/mL)					
空腹 ^b	75.00(66.25, 86.88)	62.20(33.70, 80.50)	41.70(22.95, 58.23)	35.919	<0.001
餐后 2 h ^b	268.00(200.05, 429.73)	200.40(143.65, 360.55)	125.85(98.30, 201.58)	28.091	<0.001
HOMA-β ^a	61.41 ± 17.81	49.32 ± 24.21	35.95 ± 20.72	13.423	<0.001
HOMA-IR ^a	4.42 ± 1.20	3.45 ± 1.98	2.58 ± 1.65	11.482	<0.001
用药情况[例(%)]					
使用降糖药	9(23.7)	45(100.0)	37(100.0)	82.522	<0.001
使用降脂药	19(50.0)	45(100.0)	37(100.0)	48.713	<0.001
有糖尿病并发症	11(28.9)	39(86.7)	35(94.6)	47.842	<0.001

注:^a 为以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示, ^b 为以 $M(P_{25}, P_{75})$ 形式表示。

2.4 T2DM 患者 HOMA-β 与铁代谢指标的线性回归模型 以 HOMA-β 为因变量,以 SF、SI、Tfs、Trf 为自变量,构建 3 个回归模型。模型一:没有校正任何协变量,结果显示,A 组 HOMA-β 与 lg(SF)呈负相关,与 Trf 呈正相关($P<0.05$),而 B、C 组 HOMA-β 与铁代谢指标无相关性。模型二:在校正性别、年龄后,A 组 HOMA-β 与 lg(SF)呈负相关,与 TS 呈正相关,与 Trf 呈正相关($P<0.05$);B 组 HOMA-β 与 TS 呈正相关,与 Trf 呈正相关($P<0.05$);C 组 HOMA-β 与铁代谢指标无相关性。模型三:在校正性别、年龄、BMI、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C、降糖药使用比例、降脂药使用比例、病程后 A 组 HOMA-β 与 lg(SF)呈负相关,与 TS 呈正相关,与 Trf 呈正相关($P<0.05$);B 组 HOMA-β 与 TS 呈正相关($P<0.05$);C 组 HOMA-β

与铁代谢指标无相关。见表 4。

表 3 初诊 T2DM 患者 HOMA-β 与铁代谢指标及各相关因素的相关性分析结果

Tab. 3 Results of correlation analysis of HOMA-β with iron metabolism indexes and various related factors in patients with initial diagnosis of T2DM

指标	r 值	P 值	指标	r 值	P 值
一般资料			糖脂代谢		
年龄	-0.123	>0.05	HbA1c	-0.265	<0.01
BMI	0.359	<0.01	TC	-0.116	>0.05
铁代谢			TG	0.042	>0.05
SI	0.234	<0.05	HDL-C	-0.073	>0.05
lg(SF)	-0.349	<0.01	LDL-C	-0.092	>0.05
Trf	0.070	>0.05			
TS	0.300	<0.01			

表 4 T2DM 患者的 HOMA-β 与铁代谢指标关系的线性回归模型

Tab. 4 Linear regression model of the relationship between HOMA-β and iron metabolism indicators in T2DM patients

变量	模型一			模型二			模型三		
	β 值	95%CI	P 值	β 值	95%CI	P 值	β 值	95%CI	P 值
A 组									
lg(SF)	-61.05	-75.58~-46.51	<0.001	-59.49	-76.07~-42.92	<0.001	-62.00	-79.12~-44.87	<0.001
SI	0.24	-0.78~1.27	0.631	0.28	-0.80~1.37	0.598	0.44	-0.68~1.55	0.425
TS	0.67	0.18~1.16	0.338	0.72	0.12~1.32	0.020	1.03	0.37~1.70	0.004
Trf	30.40	6.79~54.01	0.013	30.54	6.20~54.88	0.016	31.24	5.56~56.92	0.019
B 组									
lg(SF)	-16.68	-40.32~6.96	0.162	-16.89	-39.58~5.80	0.140	-4.25	-26.02~17.52	0.693
SI	-0.36	-3.27~2.55	0.803	-0.69	-3.49~2.11	0.621	-0.75	-3.13~1.62	0.522
TS	1.05	-0.37~2.47	0.142	1.57	0.12~3.12	0.034	1.50	0.25~2.76	0.021
Trf	51.11	-3.70~105.93	0.067	53.15	-0.50~105.80	0.048	38.36	-12.80~89.52	0.136
C 组									
lg(SF)	-28.62	-81.37~24.13	0.277	-35.02	-88.81~18.76	0.194	-27.83	-80.21~24.56	0.283
SI	1.27	-2.66~5.19	0.515	1.11	-2.87~5.09	0.574	-0.91	-5.64~3.82	0.695
TS	-0.89	-2.67~0.89	0.315	-0.92	-2.72~0.88	0.304	-0.22	-2.28~1.85	0.831
Trf	25.33	-28.08~78.75	0.341	30.70	-23.69~85.09	0.258	42.45	-18.73~103.62	0.165

3 讨论

关于铁代谢紊乱与不同病程 T2DM 患者的 β 细胞功能受损之间的相关性,尚无研究报道。本项针对不同病程 T2DM 患者铁代谢紊乱的横断面研究结果显示:(1) T2DM 患者的 SF 高于健康对照人群;(2) 在 T2DM 患者中,随着病程的延长,β 细胞功能逐渐下降,胰岛素抵抗逐渐减轻;(3) T2DM 患者存在铁代谢紊乱,随着病程的延长,SF 逐渐升高,SI 逐渐下降,不同病程间 TS 有差异;(4) 铁代谢紊乱影响 β 细胞功能可能主要在疾病的早期,主要影响因素为 SF、Trf、TS。

T2DM 的核心发病机制为胰岛 β 细胞功能障碍及胰岛素抵抗,目前尚不明确铁代谢紊乱是通过影响 β 细胞功能障碍还是胰岛素抵抗导致 T2DM 的发生。最早在遗传性血色素沉着症患者中发现糖尿病发生

率高,主要机制是胰岛 β 细胞功能障碍,通过放血治疗减轻铁超负荷后胰岛 β 细胞功能障碍有改善,从而证实了铁超负荷是胰岛 β 细胞功能障碍决定因素^[10]。与遗传性血色素沉着症相类似,β-地中海贫血患者经过输血治疗导致的铁超负荷使得糖尿病发生风险增加,经过积极的铁螯合治疗后糖尿病发病率降低^[11-12]。与遗传性血色素沉着症患者不同的是,输血后铁超负荷不仅影响 β 细胞功能障碍,还与胰岛素抵抗有关^[13]。近年来,研究表明,铁代谢紊乱也是经典 T2DM 患者的危险因素^[14],最新的一项孟德尔研究中也得到类似结果^[15]。本研究显示 T2DM 患者 SF 升高,提示存在铁代谢紊乱。这与课题组前期已发表的初诊 T2DM 患者中观察到的结果一致^[8]。因此,无论在初诊 T2DM 患者中还是不同病程 T2DM 患者中均存在铁代谢紊乱,这可能提示铁代谢紊乱参

与 T2DM 发生及发展,但仍需进一步的研究论证两者之间的因果关系。

既往研究表明,T2DM 患者随着病程的延长,胰岛 β 细胞功能逐渐下降^[16]。我国一项调查 T2DM 患者 β 细胞功能的年度下降与病程的相关性的横断面研究提示,T2DM 患者的胰岛 β 细胞功能平均每年下降 2%^[17]。本研究结果与上述相似,病程在 5 年以内的患者 HOMA- β 中位数(51.48)最高,随着病程的延长, β 细胞功能逐渐下降。目前已知胰岛 β 细胞功能受损的机制包括:(1) 由糖脂毒性、血糖变异性、环境内分泌干扰化合物引起的慢性非特异性炎症反应、氧化应激、内质网应激和线粒体功能障碍是 β 细胞胰岛素分泌能力下降的关键因素^[18];(2) β 细胞凋亡、胰腺内分泌祖细胞去分化和转分化为 α 细胞样细胞是胰岛 β 细胞功能失调的主要原因^[19];(3) 多个易感基因的变异与胰岛 β 细胞功能障碍密切相关^[20]。近些年来,研究关注到铁代谢紊乱参与 β 细胞功能障碍,主要是通过芬顿反应活性氧(ROS)的积累导致。ROS 的累积后通过以下三种途径导致 β 细胞功能障碍:(1) 过多的 ROS 使 DNA、脂质和蛋白质氧化,引起线粒体损伤,导致胰岛素释放和细胞凋亡^[21-22];(2) ROS 影响胰腺和十二指肠同源盒 1 (PDX1) 和 V-Maf 禽肌肉膜性纤维肉瘤癌基因同源物 A (MafA) 的活性,后者是控制胰岛素基因表达的关键转录因子^[23];(3) 铁可通过铁死亡诱导 β 细胞丢失,铁死亡是一种非凋亡性细胞死亡机制,其特征是谷胱甘肽(GSH)耗竭导致脂质 ROS 积累,以及随之而来的谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)抑制^[24]。

进一步探究铁代谢指标与 T2DM 不同病程 β 细胞功能受损之间的相关性。SF 为调节铁稳态的关键蛋白质,是体内铁储存的主要形式,已有多项研究表明,T2DM 患者的 SF 水平升高,SF 升高与糖尿病风险增加有关^[25-26],这与本研究结论一致。本研究还发现随着病程的增加,SF 逐渐升高,HOMA- β 逐渐下降,通过对不同病程患者分别进行逐步线性回归发现,病程 <5 年患者的 SF 与 HOMA- β 呈负相关,而在病程 ≥ 5 年的患者中二者无相关性。这可能与以下原因有关:(1) 不同病程 T2DM 患者的 BMI 有差异,长病程的 T2DM 的 BMI 低于短病程患者,而肥胖与铁代谢紊乱之间有相关性,肥胖者的血清铁水平较低^[27]。(2) 年龄对 SF 水平有显著影响,这与衰老后身体保护机制减弱和代谢能力下降有关,本研究不同病程的 T2DM 年龄有差异,短病程的年龄最小。因而,高 SF 可能是短病程 T2DM 患者发生 β 细胞功能

障碍的重要因素。Trf 是一种携带负电荷的蛋白,与 SF 负相关,但可以诱导人体脂肪细胞发生分解,导致游离脂肪酸增加,从而影响胰腺的分泌功能,最终导致胰岛素抵抗的发生,从而增加 T2DM 的发生风险^[28]。本研究在短病程患者中观察到 Trf 与 HOMA- β 呈强烈正相关,可能是因为 Trf 升高与 2hPG、HOMA-IR、空腹胰岛素水平升高有关^[29]。TS 为 SI 与转铁蛋白结合力的比值,目前 TS 与糖尿病发生风险之间的相关性的结果不相一致,一项关于 TS 升高与糖尿病风险相关性的三项基于人群的研究得出 TS 升高使 T2DM 的发生风险增加 2~3 倍^[30],而另一项观察铁代谢标志物与 T2DM 发生风险的关系的研究中观察到的结果与此完全相反^[29],而本研究中在病程 10 年以内的患者中观察到 TS 与 HOMA- β 呈正相关,后续需要进一步扩大样本量、多中心合作进一步探讨二者关系。SI 为血清游离铁,具有产生 ROS 的能力,但少有临床研究观察到 SI 与 T2DM 的相关性,可能与 SI 不能代表体内总铁含量、日间波动和个体差异较大有关^[31]。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为横断面研究,因此不能建立 T2DM 患者胰岛 β 细胞进行性损伤与铁代谢紊乱的因果关系。其次,本研究采用 HOMA- β 预测胰岛 β 细胞功能,虽然 HOMA- β 是国内外广大学者公认的一种常用的胰岛 β 细胞功能指数,但其仍不能替代高胰岛素正葡萄糖钳夹的金标准地位。最后,本研究为中国汉族人群的一项单中心研究,样本量相对较小,研究结果是否能外推到所有种族的糖尿病患者还需要进一步验证,未来有必要进行一项基于人群的大样本量的涵盖多民族多种族的前瞻性队列研究。

综上所述,本研究首次研究不同病程的 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能与铁代谢指标相关性,观察到铁代谢紊乱在早期 T2DM 患者中对 β 细胞功能受损起到重要作用。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Weir GC, Gaglia J, Bonner-Weir S. Inadequate β -cell mass is essential for the pathogenesis of type 2 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020, 8(3): 249-256.
- [2] Cui DX, Feng XR, Lei SM, et al. Pancreatic β -cell failure, clinical implications, and therapeutic strategies in type 2 diabetes[J]. *Chin Med J*, 2024, 137(7): 791-805.
- [3] Marku A, Galli A, Marciani P, et al. Iron metabolism in pancreatic beta-cell function and dysfunction[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 2841.
- [4] Hershko C. Hemochromatosis redefined [J]. *Blood*, 2022, 139

- (20): 3001–3002.
- [5] Meloni A, Pistoia L, Spasiano A, et al. Oxidative stress and antioxidant status in adult patients with transfusion-dependent thalassemia; correlation with demographic, laboratory, and clinical biomarkers [J]. *Antioxidants*, 2024, 13(4): 446.
- [6] Feng J, Shan XY, Wang LJ, et al. Association of body iron metabolism with type 2 diabetes mellitus in Chinese women of childbearing age: results from the China adult chronic disease and nutrition surveillance (2015) [J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1935.
- [7] Wang XH, Fang XX, Zheng WR, et al. Genetic support of A causal relationship between iron status and type 2 diabetes: a Mendelian randomization study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): e4641–e4651.
- [8] Qin Y, Huang YT, Li YX, et al. Association between systemic iron status and β -cell function and insulin sensitivity in patients with newly diagnosed type 2 diabetes [J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1143919.
- [9] Liang Y, Luo S, Wong THT, et al. Association of iron homeostasis biomarkers in type 2 diabetes and glycaemic traits: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study [J]. *Int J Epidemiol*, 2023, 52(6): 1914–1925.
- [10] Abraham D, Rogers J, Gault P, et al. Increased insulin secretory capacity but decreased insulin sensitivity after correction of iron overload by phlebotomy in hereditary haemochromatosis [J]. *Diabetologia*, 2006, 49(11): 2546–2551.
- [11] de Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, et al. Diabetes and glucose metabolism in thalassemia major: an update [J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(4): 401–408.
- [12] Mahmoud RA, Khodeary A, Farhan MS. Detection of endocrine disorders in young children with multi-transfused thalassemia major [J]. *Ital J Pediatr*, 2021, 47(1): 165.
- [13] Evangelidis P, Venou TM, Fani B, et al. Endocrinopathies in hemoglobinopathies: what is the role of iron? [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16263.
- [14] Gao H, Yang JY, Pan WF, et al. Iron overload and the risk of diabetes in the general population; results of the Chinese health and nutrition survey cohort study [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2): 307–318.
- [15] Liu YN, Clarke R, Bennett DA, et al. Iron status and risk of heart disease, stroke, and diabetes: a Mendelian randomization study in European adults [J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(6): e031732.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会胰岛 β 细胞学组, 江苏省医学会内分泌学分会. 2 型糖尿病胰岛 β 细胞功能评估与保护临床专家共识 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(6): 533–543.
- Pancreatic Islet β -cell Expert Panel of Chinese Diabetes Society, Endocrinology Society of Jiangsu Medical Association. Expert consensus on the assessment and protection of pancreatic islet β -cell function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin J Diabetes Mellitus*, 2022, 14(6): 533–543.
- [17] Gao ZX, Yan W, Fang ZH, et al. Annual decline in β -cell function in patients with type 2 diabetes in China [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2021, 37(2): e3364.
- [18] Yang Y, Kim JW, Park HS, et al. Pancreatic stellate cells in the islets as a novel target to preserve the pancreatic β -cell mass and function [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(2): 268–280.
- [19] Leenders F, de Koning EJP, Carlotti F. Pancreatic β -cell identity change through the lens of single-cell omics research [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4720.
- [20] Walker JT, Saunders DC, Rai V, et al. Genetic risk converges on regulatory networks mediating early type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2023, 624(7992): 621–629.
- [21] Nam E, Han J, Suh JM, et al. Link of impaired metal ion homeostasis to mitochondrial dysfunction in neurons [J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2018, 43: 8–14.
- [22] Onikanni SA, Lawal B, Oyinloye BE, et al. Mitochondrial defects in pancreatic beta-cell dysfunction and neurodegenerative diseases: Pathogenesis and therapeutic applications [J]. *Life Sci*, 2023, 312: 121247.
- [23] Cnop M, Abdulkarim B, Bottu G, et al. RNA sequencing identifies dysregulation of the human pancreatic islet transcriptome by the saturated fatty acid palmitate [J]. *Diabetes*, 2014, 63(6): 1978–1993.
- [24] Jiang XJ, Stockwell BR, Conrad M. Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(4): 266–282.
- [25] 刘俊茹, 刘博伟, 玄续敏, 等. 高血压病患者不同糖代谢下血清铁蛋白水平与胰岛 β 细胞功能相关性研究 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(1): 14–16.
- Liu JR, Liu BW, Xuan XM, et al. Correlation of serum ferritin level with islet β cell function in hypertension patients with different glucose metabolism [J]. *Chin J Clin Res*, 2015, 28(1): 14–16.
- [26] Harrison AV, Lorenzo FR, McClain DA. Iron and the pathophysiology of diabetes [J]. *Annu Rev Physiol*, 2023, 85: 339–362.
- [27] Tan XM, Tan PY, Gong YY, et al. Overnutrition is a risk factor for iron, but not for zinc or vitamin A deficiency in children and young people: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Glob Health*, 2024, 9(4): e015135.
- [28] Huth C, Beuerle S, Zierer A, et al. Biomarkers of iron metabolism are independently associated with impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the KORA F4 study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 173(5): 643–653.
- [29] Wlazlo N, van Greevenbroek MM, Ferreira I, et al. Iron metabolism is prospectively associated with insulin resistance and glucose intolerance over a 7-year follow-up period: the CODAM study [J]. *Acta Diabetol*, 2015, 52(2): 337–348.
- [30] Ellervik C, Mandrup-Poulsen T, Andersen HU, et al. Elevated transferrin saturation and risk of diabetes: three population-based studies [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10): 2256–2258.
- [31] Biétry FA, Hug B, Reich O, et al. Iron supplementation in Switzerland-A bi-national, descriptive and observational study [J]. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147: w14444.