

# 高血压病患者不同糖代谢下血清铁蛋白水平与胰岛 $\beta$ 细胞功能相关性研究

刘俊茹<sup>1</sup>, 刘博伟<sup>1</sup>, 玄续敏<sup>1</sup>, 佟来荣<sup>2</sup>, 张运捷<sup>1</sup>, 王迪<sup>1</sup>, 王星<sup>1</sup>, 范冬梅<sup>1</sup>, 尹福在<sup>1</sup>

1. 秦皇岛市第一医院内分泌科, 河北 秦皇岛 066000; 2. 秦皇岛市第一医院社区门诊, 河北 秦皇岛 066000

**摘要:** **目的** 探讨高血压病患者不同糖代谢下血清铁蛋白(SF)水平与胰岛  $\beta$  细胞功能的关系。**方法** 纳入 2009 年 1 月至 2011 年 6 月内分泌门诊就诊的高血压病患者 112 例, 测量体质指数(BMI)、腰围(WC), 测定血清指标: 空腹血糖(FPG)、胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)、高低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C、LDL-C)、尿酸(UA)、空腹胰岛素(FI)及 SF, 据 75g 口服葡萄糖耐量实验分为糖代谢正常(NGT)组、糖调节受损(IGR)组和新发糖尿病组。**结果** (1)新诊断 2 型糖尿病(糖尿病组)36 例(32.1%), IGR 46 例(41.1%), NGT 30 例(26.8%)。(2)3 组间 BMI、WC、CHO、LDL-C、HDL-C 比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ); 糖尿病组的 FPG、FI、TG、SF、HOMA-IR 明显高于 IGR 组和 NGT 组, UA 高于 NGT 组而 HOMA- $\beta$  低于 NGT 组, IGR 组的 FPG、TG、SF、HOMA-IR 明显高于 NGT 组, HOMA- $\beta$  低于 NGT 组, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。(3)校正年龄和性别后的偏相关分析显示, SF 与 FPG ( $r=0.466, P<0.01$ )、FI ( $r=0.413, P<0.01$ )、HOMA-IR ( $r=0.443, P<0.01$ ) 呈正相关。**结论** 高血压病患者出现糖代谢异常时, SF 水平明显增高, 与胰岛素抵抗相关。

**关键词:** 高血压病; 糖代谢; 葡萄糖耐量试验; 血清铁蛋白; 胰岛素抵抗

中图分类号: R 544.1 R 589 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)01-0014-03

## Correlation of serum ferritin level with islet $\beta$ cell function in hypertension patients with different glucose metabolism

LIU Jun-ru\*, LIU Bo-wei, XUAN Xu-min, TONG Lai-rong, ZHANG Yun-jie,

WANG Di, WANG Xing, FAN Dong-mei, YIN Fu-zai

\* Department of Endocrinology, Qinhuangdao City First Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066000, China

Corresponding author: YIN Fu-zai, E-mail: qhdyfz@163.com

**Abstract: Objective** To explore the relationship between serum ferritin (SF) level and the islet  $\beta$  cell function in hypertension patients with different glucose metabolism. **Methods** A total of 112 hypertension patients presented in the department of endocrinology between January 2009 and June 2011 were included in this study. The body mass index (BMI) and waist circuit (WC) were measured; fasting blood-glucose (FPG), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), uric acid (UA), fasting insulin (FINS) and SF were detected; homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR) and HOMA  $\beta$  cell function index (HOMA- $\beta$ ) were calculated. According to 75 g glucose tolerance test, the patients were divided into three groups: normal glucose tolerance (NGT) group (30 cases), impaired glucose regulation (IGR) group (46 cases) and newly diagnostic diabetes mellitus (DM) group (36 cases). **Results** There were no statistical differences in the levels of BMI, WC, CHO, LDL-C and HDL-C in three groups (all  $P > 0.05$ ). The levels of FPG, FINS, TG, SF, HOMA-IR in DM group were all significantly higher than those in IGR group and NGT group (all  $P < 0.05$ ), and the level of UA in DM group was significantly higher than that in NGT group, while HOMA- $\beta$  were significantly lower than that in NGT group (all  $P < 0.05$ ). Compared with NGT group, the levels of FPG, TG, SF and HOMA-IR increased significantly (all  $P < 0.05$ ), and HOMA- $\beta$  decreased significantly (all  $P < 0.05$ ) in IGR group. After the adjustment of age and gender, partial correlation analysis showed that SF was positively correlated with FPG ( $r=0.466, P < 0.01$ ), FINS ( $r=0.413, P < 0.01$ ) and HOMA-IR ( $r=0.443, P < 0.01$ ), respectively. **Conclusion** When glucose metabolism abnormality occurs in patients with hypertension, serum SF level can obviously increase, and it is associated with insulin resistance.

**Key words:** Hypertension; Glucose metabolism; Oral glucose tolerance test; Serum ferritin; Insulin resistance

研究显示与不合并糖尿病的单纯高血压患者相比,高血压病合并糖尿病的心血管事件发生率要增加 2 倍<sup>[1]</sup>。血清铁蛋白(serum ferritin, SF)是反映机体贮存铁的一个指标,已有研究显示 SF 水平升高和糖尿病的增加呈正相关<sup>[2]</sup>,认为 SF 水平增高是糖尿病风险增加的危险因素。另有研究表明, SF 升高见于血糖升高之前<sup>[3]</sup>。SF 水平与胰岛素抵抗关系密切。在高血压患者中, SF 水平能否作为胰岛功能评价的新指标? 本研究旨在探讨在高血压人群中, SF 水平与胰岛  $\beta$  细胞功能、胰岛素抵抗的相关性,以期在疾病的早期发现、早期治疗中发挥作用。

## 1 对象与方法

1.1 对象 选择秦皇岛第一医院内分泌门诊 2011 年 1 月至 2013 年 6 月就诊的未曾诊断过糖尿病的高血压病患者 112 例,男 62 例,女 50 例;年龄( $52.63 \pm 10.18$ )岁。所有患者均未应用过口服降糖药及胰岛素,均符合 2005 年中国高血压防治指南的高血压诊断标准;排除合并内分泌疾病、贫血、感染、肾功能衰竭和继发性高血压患者。

1.2 人体基本参数测定 包括身高、体重、腰围(WC)。计算体质量指数(body mass index, BMI),  $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。

1.3 实验室检查 112 例患者进行口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT),分别于空腹和口服 75 g 葡萄糖后 60、120、180 min 时点采血,葡萄糖氧化酶法测定血糖水平,测定空腹血清指标:空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、胆固醇(CHO)、高低密度脂蛋白胆固醇(HDL-C、LDL-C)、尿酸(UA),测定仪器为日立 7170A 全自动生化分析仪。应用罗氏公司 Elecsys2010 全自动电化学发光免疫分析仪检测空腹 SF,试剂盒由罗氏公司提供。应用美国 BIO-RAD 680 型全自动酶标仪检测血清空腹真胰岛素(FTI),试剂盒为美国 USCNLIFE 公司生产。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) =  $(FTI \times FPG) / 22.5$ , HOMA- $\beta$  指数 =  $20 \times FTI / (FPG - 3.5)$ 。

1.4 糖代谢状态分类 糖代谢分类采用 2003 年美国糖尿病学会建议标准。正常糖耐量(NGT)为  $FPG < 5.6 \text{ mmol/L}$  且  $2\text{hPG} < 7.8 \text{ mmol/L}$ 。糖调节受损(IGR)包括  $5.6 \text{ mmol/L} \leq FPG < 7.0 \text{ mmol/L}$  且  $2\text{hPG} < 7.8 \text{ mmol/L}$ ;  $FPG < 5.6 \text{ mmol/L}$  且  $7.8 \text{ mmol/L} \leq 2\text{hPG} < 11.1 \text{ mmol/L}$ ;  $5.6 \text{ mmol/L} \leq FPG < 7.0 \text{ mmol/L}$  且  $7.8 \text{ mmol/L} \leq 2\text{hPG} < 11.1 \text{ mmol/L}$ 。糖尿病包

括  $FPG \geq 7.0 \text{ mmol/L}$  且  $2\text{hPG} < 11.1 \text{ mmol/L}$ ;  $FPG < 7.0 \text{ mmol/L}$  且  $2\text{hPG} \geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ;  $FPG \geq 7.0 \text{ mmol/L}$  且  $2\text{hPG} \geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 11.5 软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,进行正态检验,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较应用 LSD- $t$  检验;偏态数据以中位数表示,采用 Kruskal-Wallis H 检验;计数资料用百分数表示,采用  $\chi^2$  检验。对 SF 与多个变量间的关系采用偏相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 高血压病患者糖代谢异常检出率 本研究中高血压病患者中 NGT 为 30 例(26.8%), IGR 为 46 例(41.1%),新诊断 2 型糖尿病为 36 例(32.1%)。

2.2 不同糖代谢组间人体测量指标及生化指标的比较 3 组性别( $\chi^2 = 0.538, P = 0.71$ )、年龄( $\chi^2 = 0.723, P = 0.909$ )、BMI、WC、CHO、LDL-C、HDL-C 比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );糖尿病组的 FPG、FTI、TG、SF、HOMA-IR 明显高于 IGR 和 NGT 组,UA 高于 NGT 组,而 HOMA- $\beta$  低于 NGT 组,IGR 组的 FPG、TG、SF、HOMA-IR 明显高于 NGT 组, HOMA- $\beta$  低于 NGT 组( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 1。

2.3 血清 SF 与各指标的相关分析 校正年龄和性别后的偏相关分析显示, SF 与 FPG( $r = 0.466, P < 0.01$ )、FTI( $r = 0.413, P < 0.01$ )、HOMA-IR( $r = 0.443, P < 0.01$ )呈正相关。

## 3 讨论

中国糖尿病协作组在 2007 年对全国 14 省市 20 岁以上的 46 239 人糖尿病流行病学调查结果表明,糖尿病的患病率为 9.7%<sup>[4]</sup>。糖尿病发生的高危人群中是否存在与 2 型糖尿病发生的共同预测因子? 本研究高血压病患者中新诊断糖尿病的检出率为 32.1%, IGR 的检出率为 41.1%,明显高于普通人群,提示高血压病患者更易发生糖代谢异常。SF 是判定体内铁缺乏及铁负荷的有效指标,具有较强的促氧化作用。有研究显示, SF 水平增高与 TG、腹部肥胖、血糖升高或 HDL-C 的降低相关联<sup>[5]</sup>。SF 是 2 型糖尿病的危险因素,是否也与高血压密切相关? Kim 等<sup>[6]</sup>研究显示, SF 对韩国中年男性的高血压病有显著的预测作用。SF 对血压的影响机制尚不明确,可能是通过胰岛素抵抗间接影响血管壁弹性及阻力而起作用。另一可能机制是铁超载时自由基生成

表 1 3 组人体测量指标及生化指标的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	BMI	WC (cm)	FPG (mmol/L)	FTI ( $\mu$ IU/ml)	CHO (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
NGT 组	30	26.0 $\pm$ 4.6	91.9 $\pm$ 15.6	5.3 $\pm$ 0.2 <sup>ab</sup>	9.6 $\pm$ 3.9 <sup>b</sup>	4.8 $\pm$ 1.2	1.4 $\pm$ 0.3
IGR 组	46	26.1 $\pm$ 2.5	93.4 $\pm$ 9.6	6.2 $\pm$ 0.5 <sup>b</sup>	11.6 $\pm$ 3.8 <sup>b</sup>	4.9 $\pm$ 1.0	1.4 $\pm$ 0.7
糖尿病组	36	27.3 $\pm$ 3.0	96.4 $\pm$ 10.7	7.1 $\pm$ 0.7	15.0 $\pm$ 8.5	5.1 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 0.3
F/H 值		1.680	1.220	105.760	7.505	0.895	2.153
P 值		0.191	0.299	0.000	0.001	0.411	0.121

  

组别	例数	LDL-C (mmol/L)	UA (mmol/L)	SF (ng/ml)	HOMA-IR	HOMA- $\beta$	TG [mmol/L, M (min, max)]
NGT 组	30	2.6 $\pm$ 1.2	273.5 $\pm$ 76.4 <sup>b</sup>	79.2 $\pm$ 28.7 <sup>ab</sup>	2.3 $\pm$ 0.9 <sup>ab</sup>	107.4 $\pm$ 43.7 <sup>ab</sup>	1.3 (0.5, 2.2) <sup>ab</sup>
IGR 组	46	2.9 $\pm$ 1.1	311.5 $\pm$ 83.1	126.7 $\pm$ 83.6 <sup>b</sup>	3.2 $\pm$ 1.1 <sup>b</sup>	87.7 $\pm$ 32.3	1.6 (0.5, 6.6) <sup>b</sup>
糖尿病组	36	3.1 $\pm$ 1.1	338.1 $\pm$ 99.7	179.5 $\pm$ 108.5	4.8 $\pm$ 2.8	85.0 $\pm$ 48.4	2.6 (0.5, 11.9)
F/H 值		1.938	4.488	12.061	16.818	2.863	16.775
P 值		0.149	0.013	0.000	0.000	0.049	0.000

注:与 IGR 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与糖尿病组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;TG 用中位数(M)表示,采用 Kruskal-Wallis H 检验。

增多,体内氧化应激水平增加,产生过氧化物和氧化亚氮,降低血管舒张功能,从而使血压升高<sup>[7]</sup>。

国外研究已经发现,2 型糖尿病患者 SF 水平升高,高水平 SF 患者存在明显的胰岛素抵抗<sup>[8]</sup>。国内研究也证实,老年 2 型糖尿病患者体内铁超负荷;随着 SF 的升高,胰岛素抵抗逐渐增加,而胰岛  $\beta$  细胞功能呈下降趋势<sup>[9]</sup>。本研究也发现糖尿病组及 IGR 组的 SF、FPG、HOMA-IR 均高于 NGT 组,糖尿病组及 IGR 组的 HOMA- $\beta$  均低于 NGT 组;并且 SF 水平与胰岛素抵抗呈正相关。在 2 型糖尿病患者中,放血疗法可以降低血糖水平,同时提高胰岛  $\beta$  细胞的分泌和胰岛素在外周组织中的利用<sup>[10]</sup>,也进一步证实减轻铁负荷能改善胰岛功能及减轻胰岛素抵抗,使血糖降低。在整个人群中,胰岛素抵抗与铁储备量有关,如果铁储备量超过正常上限 10%,胰岛素水平则明显增高,本研究也证实,糖尿病组的 FTI、SF 明显高于 IGR 和 NGT 组。铁超负荷可以引起自由基形成增多,氧化应激损伤,脂质过氧化,细胞膜流动性降低,减少肌肉组织对葡萄糖的利用,增加肝脏葡萄糖异生,导致胰岛素抵抗。另外,铁可以直接沉积在胰岛  $\beta$  细胞,引起胰岛素合成和分泌障碍<sup>[11]</sup>。铁超负荷还可以影响胰岛素在肝脏的代谢,引起高胰岛素血症,导致肝脏和骨骼肌的胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。

本研究显示高血压病患者随糖调节从 NGT  $\rightarrow$  IGR  $\rightarrow$  糖尿病的过程,空腹胰岛素水平及胰岛素抵抗程度逐渐上升,且 SF 水平明显增高,可见,SF 在高血压病人糖代谢异常发生过程中有重要的作用。本研究还发现,糖尿病组、IGT 组 TG 明显高于 NGT 组,糖尿病组 UA 明显高于 NGT 组,提示 SF 与 UA、TG 一样,均能作为胰岛素抵抗的预测因子。

综上所述,高血压病患者糖代谢异常发生率高,SF 明显增高,与胰岛素抵抗有一定相关性。但解释 SF 水平和胰岛素抵抗之间关联的具体机制还需进一

步研究。SF 可作为早期评价高血压患者胰岛素抵抗及胰岛素功能的指标,对早期发现糖代谢异常、提示临床工作者提前进行一级干预,具有积极意义。

#### 参考文献

- [1] American Diabetes Association. Hypertension management in adults with diabetes[J]. Diabetes Care,2004,27(Suppl 1):S65 - S67.
- [2] Ford ES, Cogswell ME. Diabetes and serum ferritin concentration among U. S. adults[J]. Diabetes Care,1999,22(12):1978 - 1983.
- [3] Festa M, Ricciardelli G, Mele G, et al. Overexpression of Hferritin and up-regulation of iron regulatory protein genes during differentiation of 3T3-L1 pre-adipocytes[J]. J Biol Chem,2000,275(47):36708 - 36712.
- [4] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of Diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med,2010,362(12):1090 - 1101.
- [5] Hämaläinen P, Saltevo J, Kautiainen H, et al. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study[J]. Cardiovasc Diabetol,2012,11:116.
- [6] Kim MK, Baek KH, Song KH, et al. Increased serum ferritin predicts the development of hypertension among middle-aged men[J]. Am J Hypertens,2012,25(4):492 - 497.
- [7] Ceriello A. Possible role of oxidative stress in the pathogenesis of hypertension[J]. Diabetes Care,2008,31(Suppl 2):S181 - S184.
- [8] Jiang R, Manson JE, Meigs JB, et al. Body iron stores in relation to risk of type 2 diabetes in apparently healthy women[J]. JAMA,2004,291(6):711 - 717.
- [9] 查英,刘军,徐炯,等.老年 2 型糖尿病和糖耐量受损患者血清铁蛋白与胰岛素抵抗和胰岛  $\beta$  细胞功能相关[J].中华内分泌代谢杂志,2011,27(5):399 - 403.
- [10] 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.
- [11] Wilson JG, Lindquist JH, Grambow SC, et al. Potential role of increased iron stores in diabetes[J]. Am J Med Sci,2003,325(6):332 - 339.
- [12] Ferrannini E. Insulin resistance, iron, and the liver[J]. Lancet,2000,355(9222):2181 - 2182.