

# 不同尿碘水平的初诊 2 型糖尿病患者血清代谢组分及肠道菌群生态的差异分析

顾俊菲, 张斌华, 陶少平

(皖南医学院第二附属医院内分泌科, 安徽 芜湖 241000)

**【摘要】目的:** 探讨不同尿碘水平的初诊 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的血清代谢组分及肠道菌群生态的差异与临床意义。**方法:** 选取 149 例初诊 T2DM 患者为研究对象, 按照尿碘水平分为碘营养不足组 (A 组,  $n = 49$ )、碘营养充足组 (B 组,  $n = 54$ ) 及碘营养过量组 (C 组,  $n = 46$ )。对患者血清中脂质、空腹及餐后 2 h 血糖、C 肽及胰岛素水平 (FIns) 等指标进行检测, 同时随机抽取各组部分患者对其肠道菌群及代谢物短链脂肪酸 (SCFA) 进行检测, 并比较其组间差异。分析两组患者肠道 SCFA 与 UIC、HbA1c、FPG 及 HOMA-IR 的相关性。**结果:** A 组患者血糖、血脂与 B 组患者比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。A 组及 C 组患者空腹 Fins 水平及 HOMA-IR 高于 B 组, HOMA- $\beta$  低于 B 组, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。B 组患者肠道产丁酸菌及肠道来源 SCFA 中的丁酸水平高于 A 组或 C 组患者, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。A 组中丁酸浓度与 UIC 正相关, 与 HbA1c、FPG、HOMA-IR 负相关 ( $P < 0.05$ )。C 组中丁酸浓度与 UIC 负相关, 与 HbA1c、FPG、HOMA-IR 正相关 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 碘营养不良与初诊 T2DM 患者的 IR、糖脂代谢等水平相关; T2DM 患者肠道来源碘营养可能通过影响肠道产丁酸菌及丁酸丰度参与其中。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 碘营养; 肠道菌群; 丁酸; 胰岛素抵抗

**【中图分类号】** R587.1 **【文献标志码】** A

## Differential analysis of serum metabolic components and intestinal flora ecology in newly diagnosed type 2 diabetes patients with different urinary iodine levels

GU Jun-fei, ZHANG Bin-hua, TAO Shao-ping

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241000, Anhui, China)

**【Abstract】Objective:** To explore the difference and clinical significance of serum metabolic components and intestinal flora ecology in newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM) patients with different urine iodine levels. **Methods:** A total of 149 patients with newly diagnosed T2DM were selected as the research subjects and divided into iodine deficiency group (group A,  $n = 49$ ), iodine adequate nutrition group (group B,  $n = 54$ ), and excessive iodine nutrition group (group C,  $n = 46$ ) based on urinary iodine levels. Serum lipids, fasting and 2-hour postprandial blood glucose, C-peptide and insulin levels (FIns) were detected, and some patients in each group were randomly selected for their intestinal flora and short-chain fatty acids (SCFA) were detected, and the differences between the groups were compared. The correlation between intestinal SCFA and UIC, HbA1c, FPG, and HOMA-IR in two groups of patients were analyzed. **Results:** There was a significant difference in blood glucose and blood lipid between group A and B ( $P < 0.05$ ). The fasting Fins level and HOMA-IR in group A and C were higher than those in group B, HOMA- $\beta$  was lower than that in group B, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The level of butyric acid and intestinal SCFA in group B were higher than that in group A and C ( $P < 0.05$ ). The concentration of butyric acid in group A was positively correlated with UIC, but negatively correlated with HbA1c, FPG, HOMA-IR ( $P < 0.05$ ). The concentration of butyric acid in group C was negatively correlated with UIC, but positively correlated with HbA1c, FPG, HOMA-IR ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Iodine malnutrition is related to the levels of IR and glucose and lipid metabolism in newly diagnosed T2DM patients, gut-derived iodine nutrition in T2DM patients may be involved by affecting the abundance of butyric acid produced by intestinal butyric acid-producing bacteria.

**【Key words】** Type 2 diabetes; Iodine nutrition; Gut flora; Butyric acid; Insulin resistance

人体是由自身细胞及共生的大量微生物细胞共同组成的复杂生命体。人体肠道微生物数量庞大、种类繁多,被称为“第二基因组”。在人体微生物组学中,96%~99%的微生物聚集在胃肠道,肠道共生微生物数量高达 $10^{14}$ 个<sup>[1]</sup>。近年研究<sup>[2]</sup>表明,肠道菌群对内分泌系统起着重要的调控功能。而人体内碘水平主要受到饮食中碘摄入的影响,碘营养除通过目前已知的调节甲状腺激素(TH)水平和氧化还原系统影响代谢外<sup>[3]</sup>,肠道机制可能也参与其中,但目前关于碘营养状况对甲状腺以外器官和组织影响的研究较少。本研究拟通过分析碘营养不良对初诊2型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2DM)患者胰岛素抵抗和糖脂代谢的影响和可能的新的肠道机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年9月至2022年2月皖南医学院第二附属医院收治的149例初诊T2DM患者作为研究对象。根据WHO碘营养水平标准<sup>[4]</sup>界定分3组:A组为尿碘(UIC) $<100\ \mu\text{g/L}$ ,设为碘营养不足组( $n=49$ );B组为 $100\ \mu\text{g/L}\leq\text{UIC}<300\ \mu\text{g/L}$ ,设为碘营养充足组( $n=54$ );C组为 $\text{UIC}\geq 300\ \mu\text{g/L}$ ,设为碘营养过量组( $n=46$ )。A组患者年龄26~73岁,UIC水平为 $58.3\sim 98.7\ \mu\text{g/L}$ ;B组患者年龄25~86岁,UIC水平为 $102.20\sim 278.60\ \mu\text{g/L}$ ;C组患者年龄29~82岁,UIC水平为 $300.2\sim 368.1\ \mu\text{g/L}$ 。各组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。纳入标准:(1)所有受试者在采集研究数据时均未接受影响血糖的药物治疗。T2DM诊断根据WHO糖尿病标准诊断<sup>[5]</sup>,空腹血糖 $\geq 7.0\ \text{mmol/L}$ 和/或餐后2h血糖(2hBG) $\geq 11.1\ \text{mmol/L}$ 者;(2)完成馒头餐试验或75g葡萄糖耐量试验(OGTT),并采取空腹及糖负荷后120min静脉血,测定相对应血糖、FIns及C肽水平者。排除标准:(1)合并糖尿病急性并发症如糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态,其他特殊类型糖尿病,恶性肿瘤者;(2)合并甲状腺功能亢进或功能减退的患者;(3)近两周服用过含碘药物如胺碘酮,或应用含碘造影剂,或食用过高碘食品等。本研究获得皖南医学院第二附属医院临床研究伦理委员会同意,所有患者均签署知情同意书。

### 1.2 检测指标

1.2.1 体格检查及实验室指标检测 (1)记录所有受试者性别、年龄,测量患者身高、体重及血压,计算体质量指数(BMI)。(2)入院次日抽取患者空腹

静脉血用于HbA1c、TC、TG、空腹血糖(FBG)和FIns等检测。所有受试者在抽取空腹血后,行75g OGTT或馒头餐试验,分别检测糖负荷后120min血糖、血清C肽和FIns水平。血清FIns、C肽水平检测采用化学发光法;HbA1c测定采用高效液相色谱法;采用日立7600A-020全自动生化分析仪检测血糖、TC、TG等指标。观察指标计算公式, $\text{BMI}=\text{体质量}(\text{kg})/\text{身高}^2(\text{m}^2)$ ; $\text{HOMA-IR}=[\text{FPG}(\text{mmol/L})\times\text{FIns}(\text{mIU/L})]/22.5$ 。 $\text{HOMA-}\beta=20\times\text{FIns}(\text{mmol/L})/(\text{FPG}(\text{mmol/L})-3.5)$ 。

1.2.2 尿碘水平测定 尿标本收集:患者检查前1周内正常作息及饮水,两周内不服用含碘药物及高碘食品如海带等,取患者清晨空腹的中段尿15mL,嘱其将尿样于 $4\ ^\circ\text{C}$ 保存。采用分光光度法行尿碘测定。

1.2.3 肠道菌群特征检测 (1)粪便标本收集:将收集的粪便样品液氮冷冻后保存在 $-80\ ^\circ\text{C}$ 下。(2)从各组患者粪便标本中各抽取20例患者使用16S rRNA基因测序对菌群组成和丰度进行检测。同时对这些样本使用气相色谱-质谱法对肠道来源粪便中7种主要肠道菌群代谢物SCFA(乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、异丁酸、异戊酸)进行检测<sup>[6]</sup>。

### 1.3 统计学分析

采用GraphPad Prism v8.1对数据进行分析。计量资料用 $(\bar{x}\pm s)$ 来表示,多组间比较采用Anderson-Darling  $t$ 检验,当数据满足正态分布时,采用one-way ANOVA检验和Tukey's multiple comparisons检验分析;当数据不满足正态分布时,采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验和Games-Howell's multiple comparisons  $t$ 检验分析。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,比较行 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般资料及其代谢情况比较

A、C两组患者BMI高于B组( $P<0.05$ ),但A、C两组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );各组UIC水平比较:A组 $<$ B组 $<$ C组( $P<0.05$ );A组患者HbA1c、TC、TG、LDL、FPG、2hBG高于B组患者,HDL低于B组患者( $P<0.05$ );C组患者HbA1c、LDL、FPG、2hBG高于B组患者,HDL低于B组患者( $P<0.05$ ),但TC、TG与B组比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );A、C两组HbA1c、TC、TG、LDL、FPG、2hBG及HDL比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

### 2.2 各组患者胰岛功能比较

A、C两组患者空腹C肽、空腹FIns水平及HO-

MA-IR 指数均高于 B 组患者, HOMA-β 指数均低于 B 组患者 ( $P < 0.05$ ), 但上述各指标 A、C 两组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 患者肠道菌群组成

在门分类水平上, 各组的肠道菌群主要都是由 Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes 和 Proteobacteria 组成。在属分类水平上, 与 B 组相比, A、C 组产生 SCFA 的细菌的丰度显著降低, 例如 *Pediococcus*, *Megasphaera* 和 *Enhydrobacter*。见图 1。

### 2.4 患者肠道 SCFA 组成和临床指标相关性

乙酸、丙酸和丁酸占有 7 个 SCFA 的 70% 以上。A 组中丙酸、丁酸和戊酸的含量较 B 组均有降低, 且丁酸的降低最为明显 ( $P < 0.05$ ); C 组中丙酸和丁酸含量与 B 组相比降低, 其中丁酸盐的降低最为明显 ( $P < 0.05$ )。A 组中丁酸浓度与 UIC 正相关, 与 HbA1c、FPG、HOMA-IR 负相关 ( $P < 0.05$ )。C 组中丁酸浓度与 UIC 负相关, 与 HbA1c、FPG、HOMA-IR 正相关 ( $P < 0.05$ )。见图 2。

表 1 各组患者一般资料及代谢情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

资料	A 组 (n=49)	B 组 (n=54)	C 组 (n=46)	F/χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄(岁)	51.02 ± 11.76	55.39 ± 12.17	52.91 ± 12.94	2.523	0.283
男/女	32/17	34/20	30/16	0.080	0.961
UIC(μg/L)	78.42 ± 11.25	175.10 ± 47.64 *	320.80 ± 15.67#	131.3	<0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.48 ± 0.49	23.71 ± 0.41 *	25.36 ± 0.58#	10.420	0.005
HbA1c(%)	12.05 ± 0.28	10.81 ± 0.36 *	12.21 ± 0.38#	8.799	0.012
TC(mmol/L)	5.39 ± 0.25	4.73 ± 0.14 *	5.34 ± 0.27	7.273	0.026
TG(mmol/L)	3.02 ± 0.59	1.75 ± 0.17 *	2.61 ± 0.62	8.304	0.016
HDL(mmol/L)	1.02 ± 0.03	1.23 ± 0.04 *	1.09 ± 0.07#	13.180	0.001
LDL(mmol/L)	2.97 ± 0.64	2.59 ± 0.77 *	3.00 ± 0.67#	5.516	0.005
FPG(mmol/L)	9.65 ± 0.32	7.93 ± 0.45 *	10.25 ± 0.43#	22.39	<0.001
2 h BG(mmol/L)	14.15 ± 0.78	10.52 ± 0.50 *	15.02 ± 0.78#	20.13	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与 A 组比较; #  $P < 0.05$ , 与 B 组比较。

表 2 各组患者胰岛功能情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	A 组	B 组	C 组	F 值	P 值
空腹 C 肽 (pmol/l)	2.35 ± 0.23	1.37 ± 0.10 *	2.35 ± 0.25#	11.20	0.004
空腹 FIns (mIU/L)	26.85 ± 1.15	9.46 ± 0.79 *	25.43 ± 1.20#	84.75	<0.001
HOMA-IR	11.33 ± 0.55	3.02 ± 0.27 *	11.08 ± 0.51#	94.39	<0.001
HOMA-β	104.10 ± 8.67	174.90 ± 20.71 *	100.00 ± 10.31#	24.83	<0.001

\*  $P < 0.05$ , 与 A 组比较; #  $P < 0.05$ , 与 B 组比较。

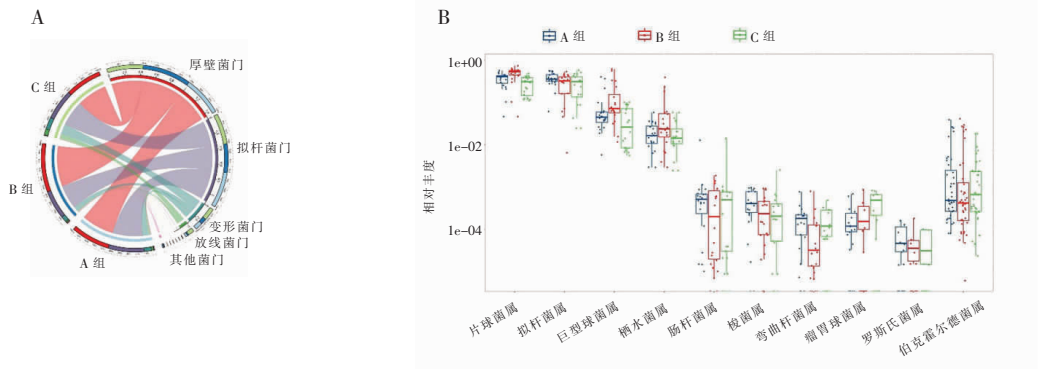


图 1 各组患者肠道菌群组成

A. 门分类水平肠道菌群组成; B. 属分类水平肠道菌群组成。

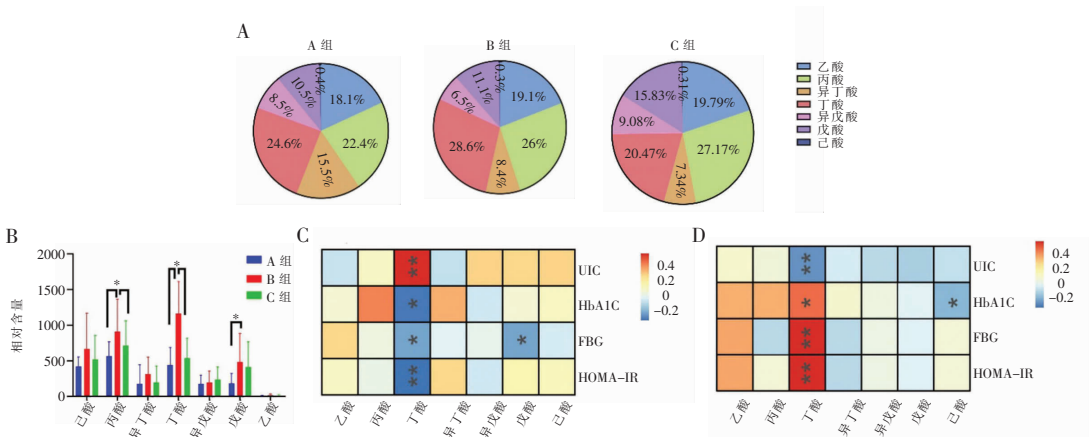


图 2 各组患者肠道 SCFA 组成和临床指标相关性

A. 各组患者肠道 SCFA 组成; B. 各组患者肠道 SCFA 含量比较; C. A 组肠道 SCFA 和临床指标相关性; D. C 组肠道 SCFA 和临床指标相关性。\*  $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

碘不仅在甲状腺组织具有重要作用,而且在糖脂代谢方面也发挥重要作用。已有体内实验<sup>[7-9]</sup>表明,长期碘摄入过量可使小鼠血脂水平升高,且与高脂血症存在量效关系。大规模流调分析<sup>[10]</sup>也认为高水平碘含量与血脂异常之间存在流行病学上的联系。国内一项纳入 51 795 名受试者的研究<sup>[11]</sup>证明,UIC $\geq 300$   $\mu\text{g/L}$  与高甘油三酯血症、高胆固醇血症和高水平低密度脂蛋白胆固醇的发生呈现相关性。该研究发现,UIC 在 300 ~ 799  $\mu\text{g/L}$  时 UIC 浓度与代谢综合征和糖耐量受损的发生呈现相关性。在 500 ~ 799  $\mu\text{g/L}$  时 UIC 浓度与糖尿病前期的发生呈现相关性。在补充碘后,中度或重度碘缺乏的女性血脂异常的程度有所改善<sup>[12]</sup>。因此,碘摄入不足或过量都可能给糖脂代谢带来不良影响。

肠道菌群不仅通过自身参与机体稳态和多种疾病调控,还通过产生多种代谢物如 SCFA 等对机体功能产生影响。因此包括碘摄入在内的饮食习惯是肠道菌群及其代谢物构成最重要的影响因素。现有研究多局限于碘营养通过影响甲状腺激素及抗氧化酶水平参与影响机体糖脂代谢<sup>[13-15]</sup>,但可能的肠道因素及具体机制尚未阐明。

SCFA 是肠道菌群通过对膳食纤维进行发酵而产生,主要包括乙酸、丙酸、丁酸等<sup>[16]</sup>,表明长期碘营养状况的不同可对肠道菌群产生直接影响。本研究中,碘摄入充足患者较之其余两组患者肠道菌群的比例及代谢物 SCFA 也发生改变,主要表现为存在较高丰度的产丁酸菌和代谢物丁酸。分析其原因可能是丁酸通过激活肠道上皮 G 蛋白偶联的细胞表面受体影响肠道和宿主的代谢,予以代谢综合征患者行肠道产丁酸菌或丁酸移植后,患者胰岛素敏感性增加<sup>[17]</sup>。在肥胖小鼠中,口服丁酸钠通过增加能量消耗和脂肪氧化导致体重减轻。高脂肪饮食的小鼠口服丁酸盐可以减轻体重,改善胰岛素敏感性<sup>[18]</sup>。多项体内研究<sup>[19-20]</sup>表明,用短链脂肪酸治疗可以减少或逆转体重和肥胖的增加。

综上,初诊 T2DM 患者碘营养状态与患者糖脂代谢及胰岛素抵抗密切相关。碘营养不良参与了初诊 T2DM 患者糖脂代谢异常与 IR 的发生,肠道产丁酸菌丰度和代谢物丁酸水平的降低与代谢水平具有一定程度的相关性,具体机制有待通过动物模型进一步深入研究。通过监测 UIC 水平并及时调整患者碘营养摄入对于 T2DM 患者的糖脂代谢可能具有

一定的意义。

### 参考文献

- [1] Andersson M, Braegger CP. The role of iodine for thyroid function in lactating women and infants [J]. *Endocrine Reviews*, 2022, 43 (3): 469 - 506.
- [2] 李咏泽. 中国成人甲状腺疾病与糖尿病患病率及危险因素的流行病学研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2020.
- [3] Sorrenti S, Baldini E, Pironi D, et al. Iodine: its role in thyroid hormone biosynthesis and beyond [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (12): 4469.
- [4] World Health Organization. Urinary iodine concentrations for determining iodine status in populations [DB/OL]. (2013). [2023 - 11] <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85972>.
- [5] World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia: report of a WHO/IDF consultation [R]. Geneva: World Health Organization, 2006.
- [6] Zhang S, Wang H, Zhu MJ. A sensitive GC/MS detection method for analyzing microbial metabolites short chain fatty acids in fecal and serum samples [J]. *Talanta*, 2019, 196: 249 - 254.
- [7] 王斌, 王幼辉, 吴深涛. 2 型糖尿病患者胰岛功能与血糖波动的相关性研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2019, 54 (8): 1258 - 1262.
- [8] 刘鹏. 当前我国碘缺乏病防治工作中的重点问题 [J]. *中华地方病学杂志*, 2019, 38 (3): 175 - 178.
- [9] 刘怀青. 河口区重点人群碘营养状况调查 [J]. *中国公共卫生管理*, 2019, 35 (1): 104 - 106.
- [10] Wang DD, Wan SY, Liu P, et al. Associations between water iodine concentration and the prevalence of dyslipidemia in Chinese adults: a cross-sectional study [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 208: 111682.
- [11] Jin M, Zhang Z, Li Y, et al. U-shaped associations between urinary iodine concentration and the prevalence of metabolic disorders: a cross-sectional study [J]. *Thyroid*, 2020, 30 (7): 1053 - 1065.
- [12] 张舒, 包云, 陈芳, 等. 人体成分分析及人体测量对绝经后女性血脂异常的预测价值 [J]. *临床荟萃*, 2022, 37 (8): 708 - 712.
- [13] 翟玉倩, 刘智勇, 范丽娟. 碘及甲状腺功能与机体脂代谢关系的研究进展 [J]. *中华地方病学杂志*, 2022, 41 (5): 420 - 424.
- [14] 吴侠文, 叶光荔. 探究不同疾病患者碘营养状况及其对甲状腺功能的影响 [J]. *当代医学*, 2022, 28 (11): 29 - 32.
- [15] 金明月. 碘对糖代谢的作用及其机制的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [16] 王枚, 杜小琴, 侯静雯. 心力衰竭患者血清 SCFA、TMAO 表达与肠道菌群及代谢综合征的相关性研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2022, 29 (4): 595 - 598, 603.
- [17] 曹振华, 苏润泽. 从胰岛素抵抗角度探讨脾与肠道菌群紊乱的相关性 [J]. *河南中医* 2021, 41 (4): 515 - 518.
- [18] 李煜, 李梦婷, 刘韬韬, 等. 丁酸钠通过 G 蛋白偶联受体 43/109a-磷酸化蛋白激酶 B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路影响脂肪变性 HepG2 细胞的增殖与凋亡 [J]. *中华消化杂志*, 2021, 41 (7): 471 - 477.
- [19] 司原成, 任晨晨, 康朝霞, 等. 肠道短链脂肪酸与单纯性肥胖症形成的关系及其机制 [J]. *肠外与肠内营养*, 2022, 29 (2): 121 - 125.
- [20] 戴昕悦, 袁婷兰, 金青哲, 等. 人乳短链脂肪酸的组成、检测方法与消化代谢研究进展 [J]. *中国油脂*, 2020, 45 (1): 27 - 30.

(收稿日期: 2022 - 11 - 17

修回日期: 2022 - 12 - 29)