

硒与2型糖尿病关系的流行病学证据

蒋霞 秦立强

【关键词】 硒; 2型糖尿病; 流行病学

Epidemiological evidence on the relationship between selenium and type 2 diabetes mellitus JIANG Xia, QIN Li-qiang. Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Soochow University, Suzhou 215123, China
Corresponding author: QIN Li-qiang, Email: qinliqiang@suda.edu.cn

【Key words】 Selenium; Type 2 diabetes; Epidemiology

2型糖尿病(T2DM)是全球最常见的代谢性疾病。国际糖尿病联合会预测糖尿病患者将从2011年的3.66亿上升到2030年的5.52亿^[1];我国的T2DM患病率高达9.7%,估计有9240万患者,并有逐年上升趋势^[2]。而饮食在糖尿病的形成过程中起着关键作用,因此一级预防显得尤为重要。硒是人体必需微量元素,以往就认识到一些硒蛋白(如谷胱甘肽过氧化物酶GPX1)的抗氧化作用和硒的类胰岛素作用,据此推测补硒可能预防T2DM。然而,硒和T2DM的关系并非如此简单,涉及到的主要机制是胰岛素信号传导的氧化还原矛盾(redox paradox),H₂O₂等活性氧(ROS)除了具有自由基的攻击性,也是胰岛素信号传导的第二信使,GPX1等硒蛋白能够清除多余的自由基,保护胰岛的正常功能,但其过量表达则可清除第二信使H₂O₂,导致胰岛素信号传导过程的磷酸化异常,最终血糖调节失控,长期以往可能发生T2DM^[3]。笔者总结已往发表的流行病学资料,就血硒水平/补硒与T2DM患病/发病的关系进行复习,以探讨其中的流行病学证据。

1. T2DM患者的血硒水平(横断面调查):20世纪末研究人员就开始关注血硒水平和糖尿病间的关系。Navarro-Alarcón等^[4]在英国实施横断面调查发现,糖尿病组血浆硒水平显著低于对照组(64.9 μg/L ± 22.8 μg/L vs. 74.9 μg/L ± 27.3 μg/L, P<0.05),并谨慎认为采用血硒值预测糖尿病的价值不大。而墨西哥、克罗地亚的横断面调查也得到相似结果^[5,6]。Ekmekcioglu等^[7]比较了T2DM患者和对照人群血液成分中硒含量,发现两者全血、血浆和红细胞中硒含量无显著差异,但是T2DM患者白细胞中硒含量显著低于对照组(11.95 nmol/10¹⁰ ± 7.19 nmol/10¹⁰细胞 vs. 16.08 nmol/10¹⁰ ± 8.44 nmol/10¹⁰细胞, P<0.01)。Whiting等^[8]调查更是发现血浆硒水

平与患病年限有关,患病≤2年患者的血浆硒水平略低于对照组(1.67 μmol/L vs. 1.79 μmol/L),但患病4~6年的患者血浆硒水平仅为0.49 μmol/L,显著低于对照组和患病≤2年组(P<0.001)。

一些横断面调查得到不同结果。法国一项调查显示T2DM患者血浆硒水平略低于对照组(82.95 μg/L vs. 86.11 μg/L, P>0.05)^[9],这与新加坡亚洲人群一项调查结果相似(120.71 μg/L vs. 121.40 μg/L, P>0.05)^[10]。Flores等^[11]在墨西哥调查甚至发现T2DM患者的血浆硒水平略高于对照组[(107±4)μg/L vs. (103±10)μg/L, P>0.05]。以上三项调查均未发现患者血硒水平异于对照人群。

NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey III)是由美国国家健康统计中心在1988—1994年实施的大规模的横断面调查,在对近9000名成年人的资料进行分析发现T2DM患者血硒水平为126.5 ng/ml,非T2DM人群为125.7 ng/ml(P=0.41),但校正年龄、性别、种族和BMI后,患者硒水平显著高于非T2DM人群(126.8 ng/ml和124.7 ng/ml, P=0.02)^[12]。利用该机构2003—2004年调查资料进行分析,同样证实了糖尿病患者血浆高硒水平(143.7 μg/L vs. 136.4 μg/L, P=0.001)^[13]。

为全面比较T2DM组与正常对照组血浆硒浓度的关系,笔者对符合要求的11项研究进行Meta分析(遵循Cochrane协作组织建议的方法),合并后的标准化均数差(SMD)为-0.07(95%CI: -0.27~0.13)(图1),提示T2DM组与正常对照组血浆硒浓度的差异无统计学意义。灵敏度分析显示每次去除一项研究再合并剩余10项研究,合并SMD的变化不大。Begg's检验(P=0.53)和Egger's检验(P=0.46)结果显示无明显发表偏倚。

横断面调查的局限性可能是造成以上资料结论不一致的主要原因,这类调查无法判断糖尿病患者硒水平的变化是

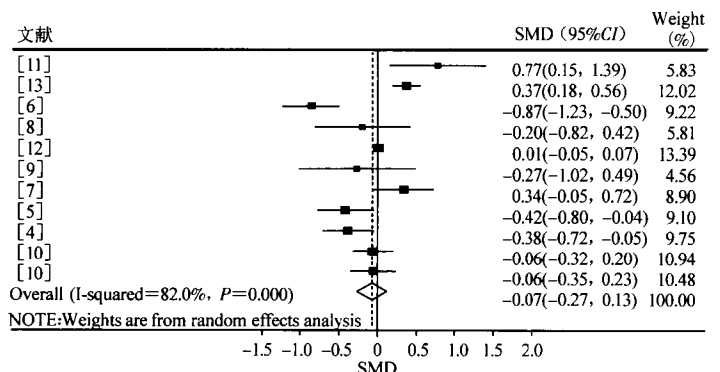


图1 T2DM患者血浆硒水平11项研究的Meta分析

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2013.06.028

作者单位:215123 苏州大学公共卫生学院营养与食品卫生教研室

通信作者:秦立强, Email: qinliqiang@suda.edu.cn

促进糖尿病发生的危险因素还是糖尿病伴发的生化指标的改变。T2DM 患者的血硒状态可能受到该疾病或者是其伴随的炎症反应的结果,如炎症反应产生的某些细胞因子能抑制硒蛋白 P1(SEPP1)的表达,并降低血硒水平^[14]。

2. 硒水平与 T2DM(队列研究):与横断面调查比较,前瞻性队列研究能提供较为可靠的因果关系,但这方面的研究还有待进一步积累。在法国实施的 EVA(Epidemiology of Vascular Agwing)是一项随访时间长达 9 年的队列研究,将基线血硒水平(1.08 ± 0.21) $\mu\text{mol/L}$ 三分位并分析其与血糖代谢障碍的关系,发现与最低水平($0.18 \sim 1.00 \mu\text{mol/L}$)的男性人群比较,最高水平($1.19 \sim 1.97 \mu\text{mol/L}$)的男性人群发生血糖代谢障碍的风险显著降低($HR=0.48, 95\%CI: 0.25 \sim 0.92$)。调整混杂因素削弱了这种关系($HR=0.50, 95\%CI: 0.24 \sim 1.04$)。但是这种关系并不存在于女性人群^[15]。

ORDE(Hormones and Diet in the Etiology of Breast Cancer)是一项在意大利女性中实施随访时间长达 16 年的队列研究,通过 FFQ 估计基线硒摄取水平(平均 $55.7 \mu\text{g/d}$)并进行五分位,结果显示与最低摄取水平比较,最高摄取组 $OR=2.39(95\%CI: 1.32 \sim 4.32)$,剂量反应关系分析显示每天多摄取 $10 \mu\text{g}$ 硒, T2DM 的发病危险增加 29% ^[16]。

Park 等^[17]合并美国两个大型前瞻性队列研究 NHS(Nurses' Health Study, 随访 26 年)和 HPFS(Health Professionals Follow-up Study, 随访 22 年),分析趾甲硒水平和 T2DM 的发病关系,按趾甲硒五分位从低到高, T2DM 的 HR 值及 ($95\%CI$) 分别是 $1.0, 0.91(0.73 \sim 1.14), 0.78(0.62 \sim 0.99), 0.72(0.57 \sim 0.91)$ 和 $0.76(0.60 \sim 0.97)$ (趋势检验 $P=0.01$),提示趾甲硒水平越高, T2DM 发病越低。

以上 3 个队列研究同样没有得到一致结论。研究中分别用血硒、膳食硒、趾甲硒作为硒水平的评价指标(表 1)。由于膳食硒和体内硒形态的复杂性,膳食硒并不能很好地反映血浆硒水平,趾甲硒水平比血硒更能反映长期摄入情况。因此,3 个队列研究不能简单地合并考虑。另外,硒水平的分级依据都是基线水平,也难以保证长期随访过程中无变化。

3. 补硒和 T2DM(随机对照试验):随机对照试验为硒和 T2DM 的关系提供了最为重要的直接证据。最早的一项干预研究来自法国的 Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants(SU.VI.MAX),该试验始于 1994 年,干预组补充多种抗氧化剂(维生素 C、维生素 E、 β 胡萝卜素、硒和锌),其中硒为 $100 \mu\text{g/d}$ 的富硒酵母,干预 7.5 年后未发

现对空腹血糖产生影响(男性 $P=0.78$, 女性 $P=0.89$),由于采用混合抗氧化剂干预,因此无法单独分析硒的作用^[18]。

在美国实施的两项干预研究(Nutritional Prevention of Cancer, NPC 和 Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial, SELECT)更为关注。NPC 试验人群来自皮肤病门诊 1202 名非糖尿病患者,干预组每天补充 $200 \mu\text{g}$ 硒(富硒酵母片) $7.7(\pm 2.7)$ 年, T2DM 的患病率显著高于安慰剂组($HR=1.55, 95\%CI: 1.03 \sim 2.33$)^[19]。SELECT 的观察对象为 35 533 名美国、加拿大和波多黎各男性,干预组同样每天补充 $200 \mu\text{g}$ 硒(L-硒代甲硫氨酸),随访 5.46 年发现干预组的患病率略高于对照组($RR=1.07, 95\%CI: 0.94 \sim 1.22, P=0.16$)^[20]。这两项干预试验说明补硒不能预防 T2DM,甚至增加患病率。但这两项研究设计均是以研究肿瘤为主要目的。

以糖尿病发病作为观察终点需要长期干预,最近发表了两项干预时间较短的用血糖和脂联素作为观察指标的干预试验。Hu 等^[21]采用 Cross-over 设计对 23 名健康志愿者每天给予 $150 \mu\text{g}$ 硒强化的牛奶蛋白或富硒酵母,6 周后血硒水平明显提高,但血糖水平无显著变化。血浆脂联素水平是公认预测 T2DM 风险的生化指标,在英国进行的 PRECISE(PREvention of Cancer by Intervention with SElenium)试验中,501 名老年人以 $100, 200, 300 \mu\text{g/d}$ 的富硒酵母干预 6 个月,与对照组比较, RR 值 ($95\%CI$) 分别为 $0.96(0.82 \sim 1.13), 0.99(0.85 \sim 1.16)$ 和 $1.00(0.85 \sim 1.18)$ (趋势检验, $P=0.96$),即不同剂量补硒并未改变血浆脂联素水平^[22]。

以上干预试验均提示补硒不能有效预防 T2DM 的发生,但有几点需加以说明:①虽然都是有有机硒进行干预,但硒的形态各异;②虽然干预对象均来自欧美国家,但人群特征千差万别;③干预时间的跨度很大(6 周至 7.7 年不等);④干预人群的硒基础水平尤其值得关注,如 NPC 试验选择一个在美国属于低硒水平的地区实施,但是平均硒摄入量 $90 \mu\text{g/d}$ 已远高于使含硒酶活性最大化的需要量^[14];法国 EVA 试验中最高分位血浆硒水平是 $104.28 \mu\text{g/L}$,却相当于 NPC 试验中血浆硒水平的最低分位($\leq 105 \mu\text{g/L}$)。因此,高硒水平(或者补硒)增加糖尿病患病率可能与基础硒水平有关。

4. 结论:我国在硒研究方面做出了重大贡献。1957 年我国学者首先提出克山病与缺硒有关的报告,并进行了大量的临床干预性研究,验证和肯定了硒是人体必需的微量元素^[23]。我国存在一条从东北黑龙江到西南云南明显的缺硒带,但硒缺乏和硒过量并存^[24]。本文较为全面地汇总了流

表 1 T2DM 与硒水平 3 个队列研究的基本情况

项目	Akbaraly 等(2010 年)	Stranges 等(2010 年)	Park 等(2012 年)
地区	法国	意大利	美国
队列研究名称	EVA	ORDET	NHS, HPFS
随访时间(年)	9	16	26, 22
观察指标	血硒水平	硒摄入量	趾甲硒水平
分组	三分位	五分位	五分位
观察结局	血糖代谢障碍	T2DM	T2DM
风险评估	男性: $HR=0.50, 95\%CI: 0.24 \sim 1.04$ 女性: $HR=0.89, 95\%CI: 0.46 \sim 1.72$	女性: $OR=2.39, 95\%CI: 1.32 \sim 4.32$	$HR=0.76, 95\%CI: 0.60 \sim 0.97$

行病学研究的证据,并未发现血硒水平/补硒与T2DM患病/发病间明确的相关性。考虑到缺少足够高质量的队列研究和随机对照试验,尤其是没有针对我国人群的资料,因此补硒防治T2DM仍不确定。额外的硒摄入(如食物强化或市售补充剂)有益于低硒水平人群,但在硒水平充足或高的人群中应防止随意补硒带来的风险。

参 考 文 献

- [1] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diab Res Clin Pract*, 2011, 94:311-321.
- [2] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362:1090-1101.
- [3] Steinbrenner H, Speckmann B, Pinto A, et al. High selenium intake and increased diabetes risk: experimental evidence for interplay between selenium and carbohydrate metabolism. *J Clin Biochem Nutr*, 2011, 48:40-45.
- [4] Navarro-Alarcón M, López-G de la SH, Pérez-Valero V, et al. Serum and urine selenium concentrations as indicators of body status in patients with diabetes mellitus. *Sci Total Environ*, 1999, 228(1):79-85.
- [5] Kljai K, Runje R. Selenium and glycogen levels in diabetic patients. *Biol Trace Elem Res*, 2001, 83:223-229.
- [6] Kornhauser C, Garcia-Ramirez JR, Wrobel K, et al. Serum selenium and glutathione peroxidase concentrations in type 2 diabetes mellitus patients. *Prim Care Diab*, 2008, 2:81-85.
- [7] Ekmekcioglu C, Prohaska C, Pomazal K, et al. Concentrations of seven trace elements in different hematological matrices in patients with type 2 diabetes as compared to healthy controls. *Biol Trace Elem Res*, 2001, 79:205-219.
- [8] Whiting PH, Kalansooriya A, Holbrook I, et al. The relationship between chronic glycaemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Br J Biomed Sci*, 2008, 65:71-74.
- [9] Faure P, Ramon O, Favier A, et al. Selenium supplementation decreases nuclear factor-kappa B activity in peripheral blood mononuclear cells from type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*, 2004, 34:475-481.
- [10] Hughes K, Choo M, Kuperan P, et al. Cardiovascular risk factors in non-insulin-dependent diabetics compared to non-diabetic controls: a population-based survey among Asians in Singapore. *Atherosclerosis*, 1998, 136:25-31.
- [11] 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. *Diab Res Clin Pract*, 2011, 91:333-341.
- [12] Bley J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium and diabetes in U.S. adults. *Diab Care*, 2007, 30:829-834.
- [13] Laclaustra M, Navas-Acien A, Stranges S, et al. Serum selenium concentrations and diabetes in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003-2004. *Environ Health Perspect*, 2009, 117:1409-1413.
- [14] Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet*, 2012, 379(9822):1256-1268.
- [15] Akbaraly TN, Arnaud J, Rayman MP, et al. Plasma selenium and risk of dysglycemia in an elderly French population: results from the prospective Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7:21.
- [16] Stranges S, Sieri S, Vinceti M, et al. A prospective study of dietary selenium intake and risk of type 2 diabetes. *BMC Public Health*, 2010, 10:564.
- [17] Park K, Rimm EB, Siscovick DS, et al. Toenail selenium and incidence of type 2 diabetes in U.S. men and women. *Diab Care*, 2012, 35:1544-1551.
- [18] Czernichow S, Couthouis A, Bertrais SV, et al. Antioxidant supplementation does not affect fasting plasma glucose in the Supplementation with Antioxidant Vitamins and Minerals (SU. VI. MAX) study in France: association with dietary intake and plasma concentrations. *Am J Clin Nutr*, 2006, 84:395-399.
- [19] Stranges S, Marshall JR, Natarajan R, et al. Effects of long-term selenium supplementation on the incidence of type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007, 147:217-223.
- [20] Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2009, 301:39-51.
- [21] Hu Y, McIntosh GH, Le Leu RK, et al. The influence of selenium-enriched milk proteins and selenium yeast on plasma selenium levels and rectal selenoprotein gene expression in human subjects. *Br J Nutr*, 2011, 106:572-582.
- [22] Rayman MP, Blundell-Pound G, Pastor-Barriuso R, et al. A randomized trial of selenium supplementation and risk of type-2 diabetes, as assessed by plasma adiponectin. *PLoS One*, 2012, 7:e45269.
- [23] Chen J. An original discovery: selenium deficiency and Keshan disease (an endemic heart disease). *Asia Pac J Clin Nutr*, 2012, 21:320-326.
- [24] Li S, Xiao T, Zheng B. Medical geology of arsenic, selenium and thallium in China. *Sci Total Environ*, 2012, 421-422: 31-40. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.02.040.

(收稿日期:2013-01-07)

(本文编辑:张林东)