

• 论 著 •

2 型糖尿病新发患者血清 25 羟维生素 D₃ 的水平及临床意义*

许妍妍

(南京市中医院, 南京 210001)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)新发患者血清 25 羟维生素 D₃[25-(OH)D₃]的水平,以及 25-(OH)D₃与 B 细胞功能、胰岛素抵抗的关系。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月于南京市中医院住院的 T2DM 新发患者 48 例为观察组,同时选取同期年龄匹配的健康体检者 40 例为对照组,留取血清及血浆标本测定空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FIns)、血脂、糖化血红蛋白(HbA1c)以及血清 25-(OH)D₃水平。比较两组间胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 B 细胞功能指数(HOMA-β)及 25-(OH)D₃等指标的差异,并分析 25-(OH)D₃与 HOMA-IR、HOMA-β的相关性。**结果** 观察组 FBG、血脂、HbA1c、HOMA-IR 均高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$),而血清 25-(OH)D₃水平、HOMA-β均低于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。新发 T2DM 组患者血清 25-(OH)D₃水平与 FBG、HbA1c、HOMA-IR 呈负相关(r 值分别为 $-0.30, -0.34, -0.23, P < 0.05$),与 HOMA-β呈正相关($r = 0.27, P < 0.05$)。**结论** 新发 T2DM 患者较对照组存在 25-(OH)D₃水平低下,且血清 25-(OH)D₃水平的降低与胰岛素抵抗和胰岛 B 细胞分泌功能下降有关。补充维生素 D 可能使患者获益。

关键词: 2 型糖尿病; 25 羟维生素 D₃; 胰岛素抵抗; 胰岛素分泌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.18.004

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)18-2506-03

Serum levels of 25-(OH)D₃ in patients with type 2 diabetes mellitus and its clinical significance*

XU Yanyan

(The Nanjing Hospital of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210001, China)

Abstract: **Objective** To examine the level of serum 25-hydroxyvitamin D₃[25-(OH)D₃] and investigate the relationship between 25-(OH)D₃ and islet B cell function as well as the insulin resistance in the newly diagnosed T2DM patients. **Methods** The general data and laboratory results of 48 newly diagnosed T2DM inpatients and 40 healthy subjects in the Nanjing Hospital of Chinese Medicine were collected. The laboratory parameters including fasting plasma glucose (FBG), serum insulin, serum lipids, HbA1c, 25-(OH)D₃, insulin homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and function of β-cell (HOMA-β) were compared between the two groups. The linear analyses were conducted between serum 25-(OH)D₃ level and HOMA-IR and HOMA-β. **Results** The level of FBG, serum lipid, HbA1c and HOMA-IR in T2DM group were significantly higher than those in the healthy subjects ($P < 0.05$), while the level of serum 25-(OH)D₃ and HOMA-β were dramatically lower than the control group ($P < 0.05$). The 25-(OH)D₃ level in the patients with T2DM was negatively correlated with FBG, HbA1c and HOMA-IR, ($r = -0.30, -0.34, -0.23, P < 0.05$), and positively correlated with HOMA-β ($r = 0.27, P < 0.05$). **Conclusion** The insufficiency of 25-(OH)D₃ is present in the newly diagnosed T2DM patients, which is correlated with insulin resistance and the decline of islet B cell function. These patients would benefit from supplementation of vitamin D.

Key words: type 2 diabetes mellitus; 25-(OH)D₃; insulin resistance; insulin secretion

随着人民生活水平的提高和生存环境的改变,糖尿病作为一种常见病,近年来其发病率急剧上升,已经成为严重的公共卫生问题。据统计,至 2013 年全世界糖尿病患者总数已达 3.8 亿,将于 2035 年增至 5.9 亿^[1],其中多数为 2 型糖尿病(T2DM)患者。大量研究表明,导致 T2DM 发病的两个关键因素是胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足,这两大因素贯穿于 T2DM 整个发生与发展的进程^[2],但其中的具体机制仍不甚明确。近年来研究发现,维生素 D 缺乏与糖尿病的发病具有密切的关联^[3-5]。维生素 D 属于脂溶性维生素,在体内经代谢可转化为 25-羟维生素 D₃[25-(OH)D₃],进而发挥相应的生物学效应。由于 25-(OH)D₃在血中水平相对较高且半衰期较长,因此多数研究通过测定血中 25-(OH)D₃浓度以反映体内维生素 D 水平^[6],本研究通过观察新发 T2DM 患者血清中 25-(OH)D₃的水平,并分析血清 25-(OH)D₃水平与胰岛 B 细胞功能及胰

岛素抵抗的关系,旨在进一步探讨维生素 D 是否在 T2DM 发生发展过程中发挥作用及可能机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 6 月在南京市中医院住院的新发 T2DM 患者 48 例为观察组,均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[2],其中男 26 例,女 22 例,平均年龄 54.8 岁;同时选取同期年龄匹配的健康体检者 40 例为对照组,其中男 22 例,女 18 例,平均年龄 53.7 岁。排除标准:1 型糖尿病;糖尿病酮症或糖尿病酮症酸中毒;高渗性昏迷;心功能不全;肝肾功能异常;肿瘤;合并严重感染;结缔组织疾病;骨质疏松及其他骨代谢异常疾病。对照组近期均无维生素 D 类药物及钙剂服用史,无日光暴晒史。

1.2 研究方法 记录所有受试者性别、年龄、身高、体质量、体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。分别于清晨空

* 基金项目:南京市卫生和计划生育委员会医学科技发展重点项目(ZKX14045)。

作者简介:许妍妍,女,主治医师,主要从事临床中西医结合方向的研究。

腹(禁食 12 h 以上)采集两组研究对象静脉血 2 管,各 3 mL,1 500 r/min 离心 15 min 制备待测血清,全自动生化分析仪检测空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FIns)、血脂、肝肾功能、血钙、血磷等。BIO-RAD Variant II 全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c);电化学发光法测定胰岛素水平(试剂购自罗氏公司)。血清 25-(OH)D₃ 浓度测定采用电化学发光法,由罗氏公司提供 25-(OH)D₃ 试剂盒。分别采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及胰岛 B 细胞分泌功能指数(HOMA-β),分别作为胰岛素抵抗及早期相胰岛素分泌指标,即 $HOMA-IR = (FBG \times FIns) / 22.5$, $HOMA-β = 20 \times FIns / (FBG - 3.5)$ 。本研究获南京市中医院伦理委员会批准,患者或近亲属对研究方案签署知情同意书。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对结果进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,HOMA-IR 和 HOMA-β 为非正态分布,经自然对数转换后再进行分析。两组间比较采用 *t* 检验;两因素之间相关性采用 Pearson 相关分析,以 $P < 0.05$ 时表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组间相关检测指标比较 观察组与对照组相比,两组在性别、年龄、血钙、血磷差异无统计学意义($P > 0.05$);BMI、FBG、FIns、HbA1c、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、HOMA-IR 均高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);而血清 25-(OH)D₃ 水平、HOMA-β 均低于对照组,且差异具有统计意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 观察组与对照组临床特征及血清生化指标比较

指标	观察组(<i>n</i> =48)	对照组(<i>n</i> =40)
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	26/22	22/18
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	54.8±8.6	53.7±8.3
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	24.9±2.3	23.3±2.0*
FBG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	9.1±1.9	5.2±0.6*
FIns($\bar{x} \pm s$,μU/mL)	11.6±2.4	18.9±4.3*
HbA1c($\bar{x} \pm s$,%)	8.8±2.9	5.1±0.8*
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.5±1.4	1.9±0.7*
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.8±1.2	4.7±1.3*
血钙($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.2±0.3	2.3±0.2
血磷($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.1±0.4	1.0±0.2
25-(OH)D ₃ ($\bar{x} \pm s$,nmol/L)	28.7±7.8	45.1±9.5*
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)	4.7±0.2	4.4±0.1
HOMA-β($\bar{x} \pm s$)	42.0±5.3	222.4±13.7

注:与观察组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 观察组血清 25-(OH)D₃ 水平相关性分析 观察组患者血清 25-(OH)D₃ 水平与 FBG、HbA1c、HOMA-IR 呈负相关(r 值分别为 $-0.30, -0.34, -0.23, P < 0.05$),与 HOMA-β 呈正相关($r = 0.27, P < 0.05$)。

3 讨 论

T2DM 是一种病因复杂,可累及人体各个系统、器官的临床综合征,主要临床表现为高血糖,其发病原因为胰岛 B 细胞功能缺陷或功能异常^[7]。目前认为糖尿病的主要病因包括基因易感性、不良的生活方式、环境因素、营养状况等,并且上述多种因素可能共同发挥作用。大量研究发现维生素 D 在糖尿

病的发生与发展进程中发挥着重要作用^[3-5,8]。有学者应用 Meta 分析发现血清 25-(OH)D₃ 水平与 T2DM 发病呈负相关,血清 25-(OH)D₃ 水平低者罹患 T2DM 的相对风险增高,研究还发现血清 25-(OH)D₃ 水平每升高 10 nmol/L,患 T2DM 的风险可降低 4%^[9]。通过对 T2DM 及高危人群进行研究发现,血清 25-(OH)D₃ 水平越高,胰岛素敏感性及 B 细胞功能越好,是胰岛素敏感指数、HOMA-IR 及 HOMA-β 的独立预测因子^[10-11]。研究还发现 T2DM 患者血清 25-(OH)D₃ 水平越低,其糖尿病微血管、大血管并发症发生风险及严重程度越高^[12-14]。短期适量补充维生素 D,可改善维生素 D 缺乏的 T2DM 患者血糖、增加胰岛素敏感性^[15-16],进一步证实了维生素 D 在 T2DM 发生发展进程中的重要作用。

本研究发现,新发 T2DM 患者 BMI、FBG、血脂、HbA1c、HOMA-IR 均高于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$);而 25-(OH)D₃ 水平、HOMA-β 均显著低于对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组相比,新发 T2DM 患者存在维生素 D 水平不足、胰岛素分泌不足和胰岛素抵抗。观察组血清 25-(OH)D₃ 水平与 FBG、HbA1c 呈负相关,提示维生素 D 的缺乏可能与机体血糖升高有关,同时观察组患者血清 25-(OH)D₃ 水平与 HOMA-IR 呈负相关($r = -0.23, P < 0.05$),与 HOMA-β 呈正相关($r = 0.27, P < 0.05$),提示血清 25-(OH)D₃ 水平的降低与 T2DM 患者体内胰岛素敏感性降低和胰岛 B 细胞分泌功能下降有关。

现有研究认为维生素 D 在 T2DM 中的可能作用机制主要有以下几个途径^[5,8,17-21]:(1)维生素 D 激活位于胰岛 B 细胞内的维生素 D 受体,通过相应信号调节增加细胞内胰岛素原 mRNA 的转录和翻译;(2)维生素 D 可以通过调控胰岛 B 细胞上的非选择性电压依赖性钙离子通道,促使细胞外钙离子的内流,进而刺激胰岛素的分泌;(3)维生素 D 与相关靶组织上维生素 D 受体结合后,能够激活胰岛素受体进一步发生底物磷酸化,从而启动胰岛素相关的信号转导途径及下游级联反应;(4)维生素 D 可调节胰岛素靶组织中钙离子浓度,影响胰岛素信号转导及葡萄糖转运蛋白 4 的活性,从而改善靶组织的胰岛素抵抗;(5)维生素 D 还可通过直接抑制过氧化物酶体增殖物活化受体的表达,进而抑制脂肪细胞分化和脂肪形成,以达到减少外周组织胰岛素抵抗的目的;(6)25-(OH)D₃ 可通过调节树突状细胞来抑制 Th1 及细胞因子的分泌,或促使 Th1 转换为 Th2,抑制细胞免疫,减少 T 淋巴细胞对胰岛细胞的破坏,从而保护胰岛并维护其功能,起到减缓胰岛细胞凋亡的作用。由此可见,维生素 D 与位于胰岛细胞上的维生素 D 受体结合后,可直接影响胰岛素的合成和分泌,或通过影响细胞内外钙离子水平间接影响胰岛素的分泌。

综上所述,新诊断 T2DM 患者胰岛 B 细胞功能和胰岛素敏感性与患者血清 25-(OH)D₃ 水平存在相关性,维生素 D 水平低下可能是 T2DM 发生与发展的重要危险因素。因此,适当补充维生素 D 可能有助于 T2DM 的预防和治疗。但是,维生素 D 对糖尿病的治疗作用与机制,以及长期应用的安全性,仍有待在今后的临床工作中进一步探讨证实。

参考文献

[1] 高晶. 活性维生素 D₃ 与糖尿病肾病的关系研究进展[J]. 安徽医药,2013,17(12):2024-2026.
[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2015,

- 6(3):26-89.
- [3] Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65(9):1005-1015.
 - [4] Gorham ED, Cuomo RE, Mohr SB, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D and type 2 diabetes[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(1):11.
 - [5] Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(8):1057-1064.
 - [6] Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks[J]. *Curr Drug Targets*, 2011, 12(1):61-87.
 - [7] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl 1):s8-16.
 - [8] Sheth JJ, Shah A, Sheth FJ, et al. Does vitamin D play a significant role in type 2 diabetes[J]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15(5):5.
 - [9] Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5):1422-1428.
 - [10] Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(6):1379-1381.
 - [11] Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: a review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(7):896-911.
 - [12] Usluogullari CA, Balkan F, Caner S, et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus[J]. *BMC Endocr Disord*, 2015, 15(33):33.
 - [13] Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, et al. Vitamin D deficiency is associated with the presence and severity of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:374178.
 - [14] Zhou W, Ye SD. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and lower extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus patients and the analysis of the intervention of vitamin D[J]. *J Diabetes Res*, 2015, 2015:815949.
 - [15] Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D₃ treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency-a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Metabolism*, 2014, 63(9):1115-1124.
 - [16] Yousefi Rad E, Djalali M, Koohdani F, et al. The effects of vitamin D supplementation on glucose control and insulin resistance in patients with diabetes type 2: a randomized clinical trial study[J]. *Iran J Public Health*, 2014, 43(12):1651-1656.
 - [17] 刘丹丹, 常虹, 谈敏. 男性 2 型糖尿病患者 25 羟维生素 D₃ 及骨代谢指标的变化分析[J]. *安徽医药*, 2015, 19(2):288-291.
 - [18] 宣言, 刘建民. 维生素 D 在 2 型糖尿病发生发展中的作用[J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(1):88-90.
 - [19] Guadarrama-López AL, Valdés-Ramos R, Martínez-Carrillo BE. Type 2 diabetes, PUFAs, and vitamin D: their relation to inflammation[J]. *J Immunol Res*, 2014, 2014:860703.
 - [20] Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Meta*, 2008, 10(3):185-197.
 - [21] Dutta D, Mondal SA, Choudhuri S, et al. Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation; an open label randomized prospective study from Eastern India[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(3):e18-23.

(收稿日期:2017-02-14 修回日期:2017-04-13)

(上接第 2505 页)

- [10] Guo SY, Zhou Y, Hu QF, et al. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis[J]. *Am J Med Sci*, 2015, 349(6):499-504.
- [11] Magrini L, Gagliano G, Travaglini F, et al. Comparison between white blood cell count, procalcitonin and C reactive protein as diagnostic and prognostic biomarkers of infection or sepsis in patients presenting to emergency department[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(10):1465-1472.
- [12] Yu Q, Liu Z, Waqar AB, et al. Effects of antisense oligonucleotides against C-reactive protein on the development of atherosclerosis in WHHL rabbits[J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 2014:979132.
- [13] Agnello L, Bellia C, Gangi MD, et al. Utility of serum procalcitonin and C-reactive protein in severity assessment of community-acquired pneumonia in children[J]. *Clin Biochem*, 2016, 49(1/2):47-50.
- [14] Liu HH, Zhang MW, Guo JB, et al. Procalcitonin and C-reactive protein in early diagnosis of sepsis caused by either Gram-negative or Gram-positive bacteria[J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(1):207-212.
- [15] 杨友生, 瞿祥春, 胡松. 血清 PCT、hs-CRP、WBC 联合检测在脓毒症患者感染类型鉴别及预后判断中的价值[J]. *疑难病杂志*, 2015, 14(12):1262-1265.

(收稿日期:2017-02-18 修回日期:2017-04-18)