

论著·临床研究

血清 25 羟维生素 D 水平与血糖控制效果在 2 型糖尿病中的关系研究

王 敏, 缪淑贤, 陆燕飞, 韦 莉[△]
(南京医科大学第一附属医院检验学部, 南京 210029)

摘 要:**目的** 研究 2 型糖尿病(T2DM)患者血清中 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平与血糖控制水平的关系。**方法** 回顾性分析 300 例在该院住院的 T2DM 患者的临床资料,根据患者糖化血红蛋白(HbA1c)水平分为血糖控制良好组(<6.5%)、血糖控制尚可组(6.5%~7.5%)和血糖控制差组(>7.5%)。另选取在该院体检并经口服糖耐量试验(OGTT)证实为正常糖耐量(NGT)的个体 44 例作为正常对照组。比较各组 25(OH)D 水平并分析 HbA1c 和 25(OH)D 的相关性。**结果** 血糖控制差组的 25(OH)D 水平显著低于血糖控制良好组和正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);血糖控制尚可组和血糖控制良好组 25(OH)D 水平均显著低于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);HbA1c 与 25(OH)D 水平呈负相关($r=-0.212, P=0.000$)。**结论** 血清 25(OH)D 水平与 T2DM 发展有关,适当补充维生素 D 可作为 T2DM 的辅助治疗之一。

关键词:25 羟基维生素 D; 2 型糖尿病; 糖化血红蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.007 **中图法分类号:**R587.1;R44.61

文章编号:1673-4130(2018)12-1432-04 **文献标识码:**A

The relationship between the level of serum 25-hydroxyvitamin D and glucose control in the patients with type 2 diabetes mellitus
WANG Min, MIAO Shuxian, LU Yanfei, WEI Li[△]
(Laboratory Medicine Department, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract:**Objective** To investigate the relationship of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level and blood glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** The clinical data of 300 patients with T2DM in the hospital were analyzed retrospectively. According to the level of glycated hemoglobin (HbA1c), the patients were divided into the good control of blood glucose group (<6.5%), the medium control of blood glucose group (6.5%—7.5%) and the poor control of blood glucose group (>7.5%). Another 44 healthy individuals with normal glucose tolerance (NGT) confirmed by oral glucose tolerance test (OGTT) were selected as normal control group. The level of 25(OH)D in each group was compared, and the correlation between HbA1c and 25(OH)D was analyzed. **Results** The level of serum 25(OH)D in the poor control of blood glucose group was significantly lower than that in the good control of blood glucose group and the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the levels of serum 25(OH)D in the the medium and good control of blood glucose groups were significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). HbA1c was negatively correlated with 25 (OH) D level ($r=-0.212, P=0.000$). **Conclusion** The level of serum 25 (OH) D is related to the development of T2DM. Proper vitamin D supplementation can be used as an adjuvant therapy for T2DM.

Key words:25-hydroxyvitamin D; type 2 diabetes mellitus; glycosylated hemoglobin

糖尿病是一组以胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗或二者都有而导致血糖升高的一组代谢性疾病^[1]。据世界卫生组织(WHO)预测,全球糖尿病患病率将从2000年的2.8%上升到2030年的4.4%^[2]。2型糖尿病(T2DM)占糖尿病的90%以上,已经成为了一个重

要的全球健康问题,并且其发病率正以惊人的速度增长^[3]。近30年来,我国糖尿病患病率增加显著^[4]。维生素D是一种脂溶性固醇类激素,主要作用是维持钙、磷平衡和骨骼代谢。有研究表明,维生素D与许多慢性疾病如肿瘤^[5]、感染性疾病^[6]、代谢性疾病^[7]

作者简介:王敏,女,主管技师,主要从事临床检验方面研究。 △ 通信作者, E-mail: weili864@163.com。
本文引用格式:王敏, 缪淑贤, 陆燕飞, 等. 血清 25 羟维生素 D 水平与血糖控制效果在 2 型糖尿病中的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12):1432-1435.

的发生发展有关。近年来在糖尿病领域的研究发现，维生素 D 缺乏与糖尿病的发生发展有一定关系^[8-9]。本研究旨在研究 25-羟维生素 D[25(OH)D]与糖尿病不同控制水平之间的关系，并探讨其可能的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2017 年 12 月本院内分泌科 T2DM 住院患者 300 例，均符合 WHO (1999 年)T2DM 诊断标准。排除标准：原发性肾病、肝病、非 T2DM 其他内分泌病、糖尿病急、慢性并发症、原发性骨质疏松、自身免疫病、甲状腺疾病、服用影响骨代谢药物等。依据 2002 年亚洲及太平洋地区 T2DM 政策组制定的糖尿病控制目标，根据糖化血红蛋白(HbA1c)水平将 300 例 T2DM 患者分为血糖控制良好组(<6.5%)、血糖控制尚可组(6.5%~7.5%)和血糖控制差组(>7.5%)。同时，选取正常体检者并经口服糖耐量试验(OGTT)证实为正常糖耐量(NGT)的个体 44 例作为正常对照组。本研究经医院伦理委员会批准，所有患者知情同意。

1.2 仪器与试剂 采集患者刚入院未经任何治疗前的血液标本，采集空腹静脉血 3 mL，以 2 100×g 离心 5 min 分离血清，用 Roche Cobas e602 电化学发光分析仪及其配套试剂(德国 Roche 公司)检测 25(OH)D；用 AU 5800 生化分析仪及其配套试剂(美国 Beckman Coulter 公司)检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、清蛋白(Alb)、空腹血糖

(FPG)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、钙(Ca)和磷(P)。采集空腹静脉血 2 mL，EDTA-K2 抗凝，用 VARI-ANT II TURBO 糖化血红蛋白仪及其配套试剂(美国 Bio-Rad 公司)检测糖化血红蛋白(HbA1c)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料先进行正态性检验，若所取资料符合正态分布或近似正态分布，采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，两组间比较采用 LSD-*t* 检验；不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)[*M*(*Q*₁, *Q*₃)]表示，多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验，两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。25(OH)D 水平与其他因素的相关性分析采用 Pearson 简单相关分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组一般情况比较 4 组性别、年龄、病程、冠心病史、高脂血症史、TG、LDL-C、BUN 比较，差异无统计学意义(*P*>0.05)，而高血压史、家族史、体质指数(BMI)、TC、HDL-C、ALB、Cr、Ca、P、空腹血糖(FPG)比较，差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 4 组 T2DM 患者的 25(OH)D 水平比较 25(OH)D 水平在 4 组间比较，差异有统计学意义(*P*<0.05)，见表 1。此外，25(OH)D 水平在 T2DM 3 组分别与正常对照组比较，差异均有统计学意义(*P*<0.05)，并且 25(OH)D 水平在血糖控制差组和血糖控制良好组比较，差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表 1 4 组一般情况比较

项目	正常对照组 (<i>n</i> =44)	血糖控制良好组 (<i>n</i> =26)	血糖控制尚可组 (<i>n</i> =60)	血糖控制差组 (<i>n</i> =214)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	29/15	18/8	44/16	143/71	1.027	0.795
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	53.2±6.6	53.0±9.3	54.0±11.4	54.8±11.9	0.443	0.722
病程($\bar{x} \pm s$ / <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),年]	—	4.2±4.2	5.6±5.1	5.0(1.0,10.0)	3.488	0.175
高血压史[<i>n</i> (%)]	3(6.81)	11(42.31)*	25(41.67)*	88(41.12)*	19.645	0.000
冠心病史[<i>n</i> (%)]	1(2.27)	3(11.54)	4(6.67)	15(7.01)	2.391	0.495
高脂血症史[<i>n</i> (%)]	0(0.00)	2(7.69)	8(13.33)*	30(14.02)*	7.542	0.057
家族史[<i>n</i> (%)]	2(4.54)	7(26.92)*	27(45.00)*	88(41.12)*	24.356	0.000
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	23.40±2.63	24.54±3.37	25.69±3.12*	25.37±3.18*	16.407	0.001
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.95±0.78	4.53±0.90*	4.57±0.94*	4.98±1.31 [△]	8.067	0.045
TG($\bar{x} \pm s$ / <i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),mmol/L]	1.37(1.04,1.78)	1.41±0.85	1.38(1.08,2.22)	1.43(0.97,2.09)	1.283	0.280
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.24±0.31	1.08±0.23*	1.05±0.20*	1.09±0.26*	5.590	0.001
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	3.15±0.60	2.94±0.66	2.91±0.68	3.14±0.90	5.449	0.142
ALB($\bar{x} \pm s$,g/L)	46.19±2.73	42.95±3.74*	42.38±3.58*	41.50±3.89*	52.583	0.000
BUN($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.30±1.07	5.80±1.66	5.60±1.06	5.82±1.52*	4.198	0.241
Cr($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	68.89±12.44	68.71±11.12	66.24±12.76	62.13±16.44* ^{#△}	15.901	0.001

续表 1 4 组一般情况比较

项目	正常对照组 (n=44)	血糖控制良好组 (n=26)	血糖控制尚可组 (n=60)	血糖控制差组 (n=214)	F/ χ^2	P
Ca[$\bar{x}\pm s/M(Q_1, Q_3)$],mmol/L]	2.43±0.08	2.29(2.22,2.37) *	2.32±0.10*	2.33±0.11*	42.252	0.000
P($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.08±0.15	1.18±0.18*	1.18±0.18*	1.20±0.19*	13.819	0.003
FPG[$\bar{x}\pm s/M(Q_1, Q_3)$],mmol/L]	5.19±0.34	5.95±1.07	7.29±1.29* #	8.25(6.91,10.29) * #&	37.962	0.000
HbA1c[$\bar{x}\pm s/M(Q_1, Q_3)$], %]	5.40±0.37	5.94±0.31*	7.01±0.31* #	9.45(8.30,11.00) * #&	256.837	0.000
25(OH)D($\bar{x}\pm s$,nmol/L)	73.54±15.92	60.76±19.23*	53.60±18.03*	50.39±16.14* #	55.809	0.000

注：—表示无此项；与正常对照组比较，* $P<0.05$ ；与血糖控制良好组比较，# $P<0.05$ ；与血糖控制尚可组比较，& $P<0.05$

2.3 25(OH)D 与 HbA1c 的相关性分析 25(OH)D 水平与 HbA1c 存在线性负相关($r=-0.212, P=0.000$)。见图 1。

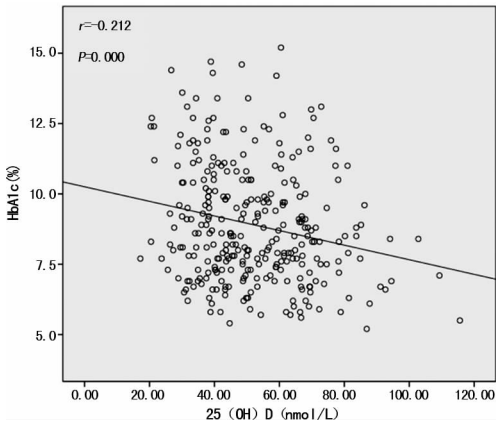


图 1 25(OH)D 与 HbA1c 的相关性分析

3 讨 论

T2DM 是一种受遗传因素和环境因素影响的以高血糖为主要特征的代谢性疾病,其发展进程中伴随的常见并发症有微血管病变、大血管病变及神经病变等,其中微血管病变中的糖尿病视网膜病变是致盲的主要原因。糖尿病肾病是造成慢性肾功能衰竭的常见原因,因此控制 T2DM 患者血糖水平,减缓其发展进程尤为重要。从患者的临床资料和生化指标检测结果可以看出,T2DM 的血糖控制水平与患者的高血压史、家族史、BMI、TC、HDL-C、FPG 等因素有关。这与现代人们生活水平的提高、生活方式及饮食习惯的改变有关,也与糖尿病本身伴随着脂质紊乱、能量代谢等有关。

25(OH)D 是维生素 D 在肝内经 25-羟化酶作用后生成,在肾经 1 α 羟化酶羟化后转变为具有生物学活性的 1,25-二羟基维生素 D[1,25-(OH) $_2$ D]而发挥作用。由于 25(OH)D 半衰期长达 2~3 周,在血液中相对稳定,因此成为评估体内维生素 D 水平的主要指标^[10]。国外大样本临床研究发现,血清 25(OH)D 与 2 型糖尿病发病呈负相关,与维生素 D 水平低的人群相比,维生素 D 水平高的人群患 T2DM 的风险降低^[11]。在本研究中,25(OH)D 水平在 T2DM 患者中

血糖控制差组明显低于血糖控制良好组和正常对照组,并且在血糖控制尚可组和血糖控制良好组明显低于正常对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。上述结果显示维生素 D 在 T2DM 患者存在普遍缺乏,验证了其高水平可以降低 T2DM 的发病率,并且进一步显示其低水平与血糖控制不良有关。本研究相关分析显示,25(OH)D 与 HbA1c 呈现较好的负相关关系。HbA1c 作为血糖检测的一个指标,主要反映 2~3 个月血糖控制的总体水平,数值相对稳定。这也表明高水平的维生素 D 对血糖控制有重要作用。因此,对 T2DM 高危人群及 T2DM 患者提高其体内维生素 D 水平,可降低人群的糖尿病发病率,亦可使 T2DM 患者血糖控制在良好的范围内,减缓其发展的进程。

T2DM 主要是胰岛 β 细胞功能障碍和(或)胰岛素抵抗为特征。已有体外实验表明,维生素 D 是维持血糖稳定和胰岛素的正常释放所必需的物质^[12-13]。最近研究发现,在胰岛 β 细胞中存在 1,25-(OH) $_2$ D 的受体,维生素 D 可通过调节胰岛 β 细胞内的维生素 D 受体和维生素 D 依赖性钙结合蛋白,从而促进胰岛 β 细胞合成和分泌胰岛素^[14]。另一方面,有文献表明维生素 D 缺乏与胰岛素抵抗有负相关^[15]。因此,维生素 D 缺乏已经被认为是 T2DM 的一个危险因素^[16-17]。对于维生素 D 受体基因多态性及胰岛素抵抗的机制还需进一步研究。

综上所述,T2DM 患者体内维生素 D 水平的下降,可通过影响糖尿病患者胰岛素分泌功能和(或)胰岛素抵抗,进而影响糖尿病的病理生理过程。一项 Meta 分析显示,100 μ g/d 的维生素 D 补充量,能显著减低 FPG 和 HbA1c 水平^[18]。在糖尿病患病期间补充适量的维生素 D 可延缓糖尿病发展的进程,降低糖尿病并发症发生的风险。因此,可以将适当补充维生素 D 作为 T2DM 患者治疗过程中的辅助治疗手段之一。

参考文献

[1] KHARROUBI A T,DARWISH H M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century[J]. World J Diabetes,2015,6

- (6):850-867.
- [2] WILD S, ROGLIC G, GREEN A, et al. Global prevalence of diabetes; estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5):1047-1053.
 - [3] ISSA C M. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 996:193-205.
 - [4] 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]. *中国医学前沿杂志*, 2015, 7(3):26-89.
 - [5] STANALAND M, JIROUTEK M R, HOLLAND M A. Study of the association between serum vitamin D levels and prostate cancer[J]. *Mil Med*, 2017, 182(5/6):E1769-1774.
 - [6] KODUAH P, PAUL F, DOERR J M. Vitamin D in the prevention, prediction and treatment of neurodegenerative and neuroinflammatory diseases[J]. *EPMA J*, 2017, 8(4):313-325.
 - [7] FENG M, LV J, HUANG F T, et al. Predictors of vitamin D deficiency in predialysis patients with stage 3-5 chronic kidney diseases in southern China[J]. *Niger J Clin Pract*, 2017, 20(10):1309-1315.
 - [8] PANNU P K, PIERS L S, SOARES M J, et al. Vitamin D status is inversely associated with markers of risk for type 2 diabetes: A population based study in Victoria, Australia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6):e0178825.
 - [9] MITRI J, NELSON J, RUTHAZER R, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and risk of metabolic syndrome: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2014, 68(3):376-383.
 - [10] HOSSEIN-NEZHAD A, HOLICK M F. Vitamin D for health: a global perspective[J]. *Mayo Clinic Proceedings*, 2013, 88(7):720-755.
 - [11] MATTILA C, KNEKT P, MÄNNISTÖ S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10):2569-2570.
 - [12] CADE C, NORMAN A W. Vitamin D3 improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo[J]. *Endocrinology*, 1986, 119(1):84-90.
 - [13] YU F, CUI L L, LI X, et al. The genetic polymorphisms in vitamin D receptor and the risk of type 2 diabetes mellitus: an updated meta-analysis[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2016, 25(3):614-624.
 - [14] MADDALONI E, CAVALLARI I, NAPOLI N, et al. Vitamin D and diabetes mellitus[J]. *Front Horm Res*, 2018, 50(2):161-176.
 - [15] HAN B, WANG X J, WANG N J, et al. Investigation of vitamin D status and its correlation with insulin resistance in a Chinese population[J]. *Public Health Nutr*, 2017, 20(9):1602-1608.
 - [16] CHAGAS C E, BORGES M C, MARTINI L A, et al. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2012, 4(1):52-67.
 - [17] LIM S, KIM M J, CHOI S H, et al. Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in high-risk Asian subjects[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(3):524-530.
 - [18] MIRHOSSEINI N, VATANPARAST H, MAZIDI M, et al. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(9):3097-3110.

(收稿日期:2017-11-21 修回日期:2018-01-22)

(上接第 1431 页)

- [8] ASKER M E, HASSAN W A, EL-KASHLAN A M. Experimentally induced hyperthyroidism influences oxidant and antioxidant status and impairs male gonadal functions in adult rats[J]. *Andrologia*, 2015, 47(6):644-654.
- [9] 王亚茹, 张洁, 吴隆琦, 等. 甲状腺疾病与女性生殖[J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(3):232-236.
- [10] MATANO F, MURAI Y, ADACHI K, et al. Pathophysiology and management of intracranial arterial stenosis around the circle of Willis associated with hyperthyroidism: case reports and literature review [J]. *Neurosurg Rev*, 2014, 37(2):347-356.
- [11] AGBAHT K, GULLU S. Adrenocortical reserves in hyperthyroidism[J]. *Endocrine*, 2014, 45(1):136-143.
- [12] BILGIR O, BILGIR F, TOPCUOGLU T, et al. Comparison of high-sensitivity C-reactive protein and fetuin-A levels before and after treatment for subjects with subclinical hyperthyroidism[J]. *Endocrine*, 2014, 45(2):244-248.
- [13] 丁伟平, 赵修义, 杨立慧, 等. 131I 对男性甲状腺功能亢进症血清性激素及甲状腺球蛋白水平影响研究[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(22):4355-4358.
- [14] 孙羽, 邱堃. 甲亢患者的甲状腺激素水平与血脂水平联系的临床研究进展[J]. *河北医学*, 2015, 21(9):1531-1533.
- [15] CHESEREK M J, WU G R, SHEN L Y, et al. Evaluation of the relationship between subclinical hypothyroidism and metabolic syndrome components among workers[J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2014, 27(2):175-187.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-02-11)