

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.19.017

2型糖尿病患者血清25-羟维生素D水平与糖代谢及其他代谢指标相关性分析*

王邦琼, 向娟[△], 王怡, 何艳, 徐伟

(重庆三峡中心医院内分泌科, 重庆 404000)

摘要:目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平与代谢指标的相关性。方法 收集266例T2DM患者的临床资料,测定血清25(OH)D、糖化血红蛋白(HbA_{1c})及其他生化指标,并行精氨酸试验评估胰岛B细胞功能。以血清25(OH)D < 50 nmol/L为维生素D缺乏,50 nmol/L ≤ 25(OH)D < 75 nmol/L为维生素D不足,25(OH)D ≥ 75 nmol/L为维生素D充足。采用单因素方差分析,比较不同维生素D水平组间的糖代谢及其他代谢指标的差异,并采用多元线性回归分析糖尿病患者HbA_{1c}水平的影响因素。结果 维生素D充足者仅占9.02%,而维生素D缺乏和不足者占90.98%;维生素D充足者的HbA_{1c}最低,维生素D缺乏者的HbA_{1c}最高,维生素D不足者的HbA_{1c}处于中间水平($P=0.04$),而胰岛B细胞功能和其他代谢指标均无显著差异($P>0.05$);多元线性回归提示,血清25(OH)D与HbA_{1c}独立相关[$\beta=-0.023$, 95% CI(-0.037~-0.008), $P<0.01$];按性别分层分析显示,血清25(OH)D与HbA_{1c}的相关性仅存在男性患者中。结论 T2DM患者普遍存在维生素D不足,血清25(OH)D水平与HbA_{1c}水平呈负相关,提示糖尿病患者维生素D营养状态与血糖控制水平密切相关,且此种相关性存在性别差异。

关键词:25-羟维生素D;糖化血红蛋白;2型糖尿病;相关性

中图分类号:R969.4;R977.2+4

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)19-0055-05

Correlation Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Glycometabolism or Other Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

WANG Bangqiong, XIANG Juan, WANG Yi, HE Yan, XU Wei

(Department of Endocrinology, Central Hospital of Chongqing Three Gorges, Chongqing, China 404000)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] level and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** The clinical data of 266 patients with T2DM were collected. The serum 25(OH)D, glycosylated hemoglobin(HbA_{1c}) and other biochemical parameters of patients were determined, and the function of islet B cells was evaluated by arginine test. Serum 25(OH)D < 50 nmol/L was defined as vitamin D deficiency, 50 nmol/L ≤ 25(OH)D < 75 nmol/L was defined as vitamin D insufficiency, and 25(OH)D ≥ 75 nmol/L was defined as vitamin D sufficiency. The differences in glycometabolism and other metabolic parameters among groups with different vitamin D levels were analyzed by one-way ANOVA. The influencing factors of HbA_{1c} level in patients with T2DM were analyzed by multivariate linear regression. **Results** Only 9.02% of the patients belonged to the group of vitamin D sufficiency, while 90.98% of the patients belonged to the groups of vitamin D insufficiency or vitamin D deficiency. The HbA_{1c} in the group of vitamin D sufficiency was the lowest, while that in the group of vitamin D deficiency was the highest, and that in the group of vitamin D insufficiency was in the middle level($P=0.04$). There was no significant difference in the function of islet B cell and other metabolic parameters among the groups with different vitamin D levels($P>0.05$). Multivariate linear regression showed that serum 25(OH)D was independently correlated with HbA_{1c}[$P=-0.023$, 95% CI(-0.037, -0.008), $P<0.01$]. Stratified analysis by sex showed the correlation between serum 25(OH)D and HbA_{1c} existed only in male patients. **Conclusion** Vitamin D insufficiency is common in patients with T2DM. Serum 25(OH)D level is negatively correlated with HbA_{1c}, which suggests that vitamin D nutritional status is closely related to control the level of blood sugar in patients with diabetes mellitus, and gender differences exist underlying this correlation.

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

维生素D为脂溶性维生素,主要通过阳光紫外线照射皮肤时由7-脱氢胆固醇转变而来,少部分通过食物获得。其经典作用是调节钙磷代谢和骨的矿化。维生素D也作为类固醇激素,会对全身各系统、器官与组织

产生影响,如影响糖尿病、心血管疾病、肾脏病、精神疾病、多发性硬化、哮喘、感染、肿瘤等多种疾病^[1]。本研究中分析了2型糖尿病(T2DM)患者血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平与糖代谢及其他代谢指标的关系。现

*基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会面上项目[2017MSXM132]。

第一作者:王邦琼,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为胰岛素抵抗,(电子信箱)190421403@qq.com。

[△]通信作者:向娟,女,硕士研究生,研究方向为内分泌代谢性疾病,(电子信箱)179259813@qq.com。

报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院及重庆市人民医院(中山院区)2016年6月至10月住院T2DM患者266例,其中男130例,女136例;年龄不小于30岁;符合世界卫生组织(WHO)1999年制订的糖尿病诊断标准。经医院医学伦理委员会批准,签署知情同意书。排除严重慢性肝肾疾病,肿瘤,伴有发热、糖尿病急性并发症、心功能不全等应激情况。

1.2 方法

问卷调查:设计调查问卷,内容包括一般情况、性别、年龄、病史、家族史、身高、体质量、体质量指数(BMI)等。检测方法:所有受试者均采空腹静脉血10 mL,分别测定空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血肌酐(SCr)、血钙、尿酸、肝酶及25(OH)D。采用日立7600型全自动生化分析仪及相关试剂盒检测相关指标,如FBG、肝酶、血钙、血尿酸、SCr采用德国罗氏诊断有限公司试剂盒,TC、TG采用上海科华东菱诊断用品有限公司试剂盒及HDL-C采用日本协和医药株式会社试剂盒。LDL-C由Friedewald公式^[2]($LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$)计算。HbA_{1c}采用高压液相离子交换层析法测定,采用美国伯乐公司VARIANT II全自动分析仪及试剂盒。胰岛素、C肽、甲状旁腺激素(PTH)及血清25(OH)D采用电化学发光法测定,采用Cobas E601型全自动电化学发光分析仪(德国罗氏诊断有限公司)及相关试剂盒。肾小球滤过率(eGFR)采用简化MDRD公式^[3]计算,即 $eGFR = 175 \times \text{血肌酐}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} [\times 0.79(\text{女性})]$;以精氨酸刺激的胰岛素及C肽分泌代表胰岛B细胞一相分泌功能;第一时相胰岛素分泌(AIR)的计算方法为:取2, 4, 6 min胰岛素平均值减去空腹胰岛素值;第一时相C肽分泌(ACPR)的计算方法同AIR。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行分析,连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。组间连续变量的比较采用独立样本 t 检验或单因素方差分析。组间分类变量的比较采用 χ^2 检验。用多元线性回归模型进行多个变量进行相关性分析。非正态分布的数据经自然对数转换后进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

男性患者的腰围、腰臀比、吸烟饮酒者比率、SCr较女性患者高,血尿酸、TC、LDL-C较女性患者低,差异有统计学意义($P < 0.05$);其他一般资料比较,差异无

统计学意义($P > 0.05$)。详见表1。

2.2 研究人群25(OH)D营养状况分析

研究对象中,维生素D充足者仅占9.02%,维生素D缺乏和不足者占90.98%。不同性别患者的25(OH)D营养状况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表2。

2.3 按25(OH)D水平分组比较糖代谢相关指标

3组的年龄、糖尿病病程、体质量指数、使用胰岛素治疗、吸烟、饮酒比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),详见表3。3组患者的HbA_{1c}和ACPR水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);3组男性患者的HbA_{1c}水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表4。

2.4 按25(OH)D水平分组比较其他代谢相关指标

3组患者PTH水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);3组男性患者的血钙、PTH水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表5。

2.5 多元线性回归分析

以HbA_{1c}为因变量,纳入年龄、性别、吸烟、饮酒、糖尿病病程、BMI、胰岛素治疗、25(OH)D等为自变量,结果血清25(OH)D与HbA_{1c}呈负相关($\beta = -0.023, P = 0.002$)。按性别分层分析,男性血清25(OH)D与HbA_{1c}呈负相关($\beta = -0.022, P = 0.022$);女性血清25(OH)D与HbA_{1c}不相关($\beta = -0.022, P = 0.07$)。详见表6。

3 讨论

全球成人中维生素D缺乏或不足状态较普遍^[4],我国成年人维生素D的缺乏或不足也比较普遍^[5]。评估维生素D营养状况需测定血维生素D水平。维生素D在肝脏中转化为25(OH)D,在肾脏中再次羟化为具有生物学活性的1,25(OH)₂D。由于25(OH)D在血中含量相对较高,生物半衰期约为3周,较1,25(OH)₂D(半衰期4~6 h)更稳定,临床普遍以血清25(OH)D为测定维生素D营养状况的评价指标。正常25(OH)D水平是75~150 nmol/L,大多数研究者将血25(OH)D < 50 nmol/L定义为维生素D缺乏,当血清25(OH)D为50~75 nmol/L时可判断为维生素D相对不足^[4]。本研究结果显示,T2DM患者的血清25(OH)D水平较低,其中位数为43.50 nmol/L。以血清25(OH)D < 50 nmol/L为维生素D缺乏,50 nmol/L ≤ 25(OH)D < 75 nmol/L为维生素D不足,25(OH)D ≥ 75 nmol/L为维生素D充足,结果发现,住院T2DM患者维生素D缺乏者占65.04%,不足者占25.9%,充足者仅占9.02%,且不同性别患者的维生素D营养状况类似。可见,T2DM患者维生素D不足或缺乏非常普遍,这与文献[6]报道结果一致。

维生素D缺乏与多种慢性疾病的发生、发展密切相关,其与糖代谢的关系已受到了广泛关注。维生素D

表1 2型糖尿病患者一般资料比较

项目	总体 ($n=266$)	男 ($n=130$)	女 ($n=136$)	P 值
年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	59.74 $\pm$ 10.63	58.66 $\pm$ 10.52	60.57 $\pm$ 10.71	0.195
体质量指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	25.74 $\pm$ 3.92	25.44 $\pm$ 3.71	26.03 $\pm$ 4.10	0.223
腰围 ($\bar{X} \pm s$, cm)	89.05 $\pm$ 9.90	90.82 $\pm$ 9.48	87.37 $\pm$ 10.02	0.004
腰臀比 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]	0.92(0.88 ~ 0.97)	0.94(0.90 ~ 0.98)	0.91(0.86 ~ 0.95)	0.000
吸烟[例(%)]	48(18.05)	47(36.15)	1(0.74)	0.000
饮酒[例(%)]	56(21.05)	51(39.23)	5(3.67)	0.000
糖尿病病程 ($\bar{X} \pm s$, 年)	9.41 $\pm$ 8.16	8.59 $\pm$ 8.04	10.20 $\pm$ 8.22	0.113
空腹血糖 ($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	8.10 $\pm$ 9.68	8.93 $\pm$ 13.41	7.30 $\pm$ 3.17	0.174
糖化血红蛋白 ($\bar{X} \pm s$, %)	8.81 $\pm$ 2.21	8.86 $\pm$ 2.19	8.76 $\pm$ 2.24	0.720
胰岛素治疗[例(%)]	106(39.85)	52(40.00)	54(39.71)	0.536
高血压史[例(%)]	151(56.77)	68(52.31)	83(61.03)	0.151
收缩压 ($\bar{X} \pm s$, mmHg)	129.21 $\pm$ 17.88	129.48 $\pm$ 18.36	128.95 $\pm$ 17.47	0.812
舒张压 ($\bar{X} \pm s$, mmHg)	77.60 $\pm$ 9.57	77.80 $\pm$ 10.17	77.41 $\pm$ 8.99	0.748
丙氨酸氨基转移酶 ($\bar{X} \pm s$, U/L)	27.99 $\pm$ 23.89	28.09 $\pm$ 22.63	27.89 $\pm$ 25.13	0.943
天门冬氨酸氨基转移酶 ($\bar{X} \pm s$, U/L)	23.03 $\pm$ 17.01	21.97 $\pm$ 12.80	24.04 $\pm$ 20.23	0.327
血肌酐 ($\bar{X} \pm s$, μ mol/L)	69.34 $\pm$ 18.44	77.33 $\pm$ 18.76	61.71 $\pm$ 14.53	0.000
血尿酸 ($\bar{X} \pm s$, μ mol/L)	311.01 $\pm$ 94.20	332.46 $\pm$ 96.51	390.51 $\pm$ 87.48	0.000
肾小球滤过率 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, mL/(min $\cdot$ 1.73m ²)]	104.30(88.73 ~ 129.54)	103.32(86.72 ~ 123.88)	105.51(92.74 ~ 135.10)	0.735
总胆固醇 ($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	4.32 $\pm$ 1.31	4.13 $\pm$ 1.06	4.51 $\pm$ 1.50	0.024
三酰甘油 ($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	1.84 $\pm$ 1.82	1.94 $\pm$ 2.35	1.75 $\pm$ 1.10	0.396
高密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.35	1.13 $\pm$ 0.36	1.24 $\pm$ 0.34	0.121
低密度脂蛋白胆固醇 ($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	2.39 $\pm$ 1.06	2.25 $\pm$ 0.78	2.52 $\pm$ 1.26	0.049
血钙 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, mmol/L]	2.32(2.25 ~ 2.40)	2.31(2.25 ~ 2.39)	2.34(2.26 ~ 2.40)	0.367
甲状旁腺激素 ($\bar{X} \pm s$, pg/mL)	37.56 $\pm$ 15.14	36.24 $\pm$ 13.94	38.84 $\pm$ 16.16	0.163
25-羟维生素 D [$M(P_{25} \sim P_{75})$, nmol/L]	43.50(30.60 ~ 55.60)	44.00(29.80 ~ 62.30)	42.68(31.28 ~ 52.23)	0.212
第一时相胰岛素分泌 [$M(P_{25} \sim P_{75})$, mU/L]	16.18(6.78 ~ 30.21)	17.10(6.61 ~ 28.90)	15.77(6.86 ~ 31.55)	0.658
第一时相 C 肽分泌 ($\bar{X} \pm s$, μ g/L)	2.06 $\pm$ 0.86	2.15 $\pm$ 1.03	1.98 $\pm$ 0.65	0.117

表2 2型糖尿病患者的 25(OH)D 状况[例(%)]

性别	缺乏	不足	充足
男 ($n=130$)	79(60.77)	35(26.92)	16(12.31)
女 ($n=136$)	94(69.12)	34(25.00)	8(5.88)
合计 ($n=266$)	173(65.04)	69(25.94)	24(9.02)

表3 不同血清 25(OH)D 水平的基本状况比较

性别	25(OH)D	年龄	糖尿病病程	体质量指数	胰岛素治疗	吸烟	饮酒
		($\bar{X} \pm s$, 岁)	($\bar{X} \pm s$, 年)	($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	($n=106$)	($n=48$)	($n=56$)
总例数	缺乏	59.97 $\pm$ 10.74	9.75 $\pm$ 8.12	25.88 $\pm$ 3.84	63(59.43)	34(70.83)	31(55.36)
	不足	59.51 $\pm$ 9.76	8.95 $\pm$ 8.11	25.89 $\pm$ 4.08	33(31.13)	12(25.00)	17(30.36)
	充足	58.75 $\pm$ 12.50	8.34 $\pm$ 8.75	24.32 $\pm$ 3.93	10(9.43)	2(4.16)	8(14.29)
	P 值	0.852	0.635	0.189	0.264	0.407	0.163
男	缺乏	58.85 $\pm$ 11.16	8.24 $\pm$ 7.33	25.81 $\pm$ 3.62	26(50.00)	33(70.21)	28(54.90)
	不足	58.49 $\pm$ 7.78	9.35 $\pm$ 9.05	25.11 $\pm$ 4.02	19(35.54)	12(25.53)	16(31.37)
	充足	59.75 $\pm$ 12.89	8.69 $\pm$ 9.41	24.33 $\pm$ 3.38	7(13.46)	2(4.26)	7(13.73)
	P 值	0.932	0.804	0.295	0.091	0.086	0.542
女	缺乏	60.90 $\pm$ 10.34	11.01 $\pm$ 8.57	25.94 $\pm$ 4.03	37(68.52)	1(100.00)	3(60.00)
	不足	60.56 $\pm$ 11.47	8.55 $\pm$ 7.12	26.69 $\pm$ 4.03	14(25.93)	0(0)	1(20.00)
	充足	56.75 $\pm$ 12.27	7.64 $\pm$ 7.82	24.31 $\pm$ 5.12	3(5.56)	0(0)	1(20.00)
	P 值	0.581	0.220	0.314	0.967	0.802	0.396

表4 不同血清 25(OH)D 水平患者的糖代谢相关指标比较

性别	25(OH)D	空腹血糖	空腹 C 肽	HbA _{1c}	AIR ^a	ACPR
		($\bar{X} \pm s$, mmol/L)	($\bar{X} \pm s$, ng/mL)	($\bar{X} \pm s$, %)	($\bar{X} \pm s$, μ U/mL)	($\bar{X} \pm s$, ng/mL)
总例数	缺乏	8.61 $\pm$ 11.82	2.37 $\pm$ 2.33	9.03 $\pm$ 2.30	2.63 $\pm$ 1.14	2.04 $\pm$ 0.68
	不足	7.12 $\pm$ 3.01	3.16 $\pm$ 7.25	8.54 $\pm$ 1.98	2.76 $\pm$ 1.07	1.98 $\pm$ 0.57
	充足	7.27 $\pm$ 2.10	2.34 $\pm$ 1.35	7.93 $\pm$ 1.93	2.68 $\pm$ 1.24	2.45 $\pm$ 1.94
	P 值	0.514	0.412	0.037	0.745	0.061
男	缺乏	9.98 $\pm$ 17.01	2.50 $\pm$ 2.77	9.14 $\pm$ 2.24 ^a	2.69 $\pm$ 1.07	2.09 $\pm$ 0.70
	不足	7.35 $\pm$ 3.11	3.53 $\pm$ 10.04	8.82 $\pm$ 2.08 ^a	2.56 $\pm$ 1.15	2.12 $\pm$ 0.57
	充足	7.24 $\pm$ 2.14	2.54 $\pm$ 1.56	7.54 $\pm$ 1.68	2.43 $\pm$ 1.40	2.52 $\pm$ 2.35
	P 值	0.552	0.663	0.027	0.401	0.308
女	缺乏	7.44 $\pm$ 3.33	2.24 $\pm$ 2.08	8.95 $\pm$ 2.36	2.58 $\pm$ 1.22	2.00 $\pm$ 0.67
	不足	6.89 $\pm$ 2.92	2.76 $\pm$ 1.59	8.26 $\pm$ 1.85	2.99 $\pm$ 0.95	1.84 $\pm$ 0.54
	充足	7.34 $\pm$ 2.15	1.95 $\pm$ 0.75	8.71 $\pm$ 2.26	3.18 $\pm$ 0.67	2.30 $\pm$ 0.71
	P 值	0.694	0.357	0.319	0.127	0.162

注:与其他两组比较,^a $P < 0.05$; * 为经自然对数转换后分析。

对血糖的影响机制尚不明确,可能通过影响胰岛 B 细胞功能,增加胰岛素敏感性,减轻炎症反应等来促进血糖平衡。CHIU 等^[7]针对糖耐量正常的健康人群的研究

表 5 不同血清 25(OH)D 水平患者其他代谢指标比较

项目	总例数				男				女			
	缺乏	不足	充足	P 值	缺乏	不足	充足	P 值	缺乏	不足	充足	P 值
ALT	26.89±21.08	30.04±28.28	29.96±29.43	0.602	29.05±21.53	28.06±27.56	23.44±15.61	0.673	25.08±20.63	32.09±29.26	43.00±45.08	0.087
AST	22.05±15.41	24.24±18.97	26.54±21.66	0.381	22.28±13.75	20.40±9.25	23.88±14.86	0.634	21.86±16.75	28.21±24.92	31.88±31.93	0.165
肌酐	70.09±18.78	66.08±17.11	73.29±19.05	0.174	79.61±18.33	70.70±19.07	80.56±17.72	0.052	62.10±15.12	61.32±13.52	58.75±12.53	0.819
eGFR ^a	101.33(87.02~127.80) ^b	117.02(92.02~133.44)	103.41(84.61~120.57)	0.105	98.43(83.50~122.63)	118.85(95.77~132.92)	102.15(82.03~117.40)	0.057	105.04(93.23~132.92)	107.29(87.87~133.44)	112.76(87.55~149.05)	0.787
尿酸	307.17±94.27	322.59±97.26	305.38±85.26	0.496	339.24±95.76	322.68±100.65	320.38±93.95	0.613	280.22±84.78	322.50±95.17	275.38±58.54	0.053
TC	4.43±1.47	4.21±0.99	3.87±0.77	0.112	4.25±1.17	4.06±0.86	3.70±0.79	0.156	4.58±1.67	4.38±1.10	4.22±0.64	0.674
TG	1.96±2.06	1.61±1.29	1.68±1.15	0.367	2.25±2.83 ^b	1.30±1.12	1.85±1.36	0.147	1.72±1.02	1.93±1.39	1.35±0.49	0.372
HDL-C	1.19±0.38	1.19±0.31	1.10±0.27	0.514	1.11±0.40	1.19±0.31	1.05±0.26	0.361	1.26±0.35	1.19±0.32	1.21±0.28	0.576
LDL-C	2.45±1.15	2.36±0.93	2.03±0.63	0.192	2.21±0.79 ^a	2.30±0.80	1.85±0.54	0.090	2.57±1.37	2.41±1.05	2.40±0.66	0.805
血钙 ^a	0.83±0.05 ^b	0.92±0.56	0.86±0.05	0.101	0.83±0.05 ^b	0.86±0.07	0.85±0.05	0.025	0.84±0.05	0.99±0.80	0.89±0.05	0.183
PTH	39.76±16.24 ^{ab}	34.76±11.49	29.42±11.65	0.001	39.00±15.07 ^a	33.27±10.06	28.91±11.75	0.012	40.10±17.23	36.34±12.80	30.34±12.17	0.154
UACR ^a	3.00±1.77	2.84±1.56	2.71±1.39	0.675	3.07±2.06	2.67±1.66	2.63±1.38	0.487	2.92±1.49	3.00±1.46	2.88±1.50	0.965

注：^a为经自然对数转换后分析；eGFR 为肾小球滤过率，TC 为总胆固醇，TG 为三酰甘油，HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇，LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇；PTH 为甲状旁腺激素，UACR 为尿白蛋白/肌酐比值。与充足组比较，^a $P < 0.05$ ；与不足组比较，^b $P < 0.05$ 。

表 6 多元线性回归分析

项目	总例数			男			女		
	β 值	95% CI	P 值	β 值	95% CI	P 值	β 值	95% CI	P 值
年龄	-0.003	-0.032~0.026	0.84	0.006	-0.035~-0.047	0.78	-0.011	-0.053~0.031	0.60
吸烟	-0.019	-0.824~0.786	0.96	0.075	-0.833~-0.963	0.87	0.659	-3.949~5.267	0.78
饮酒	0.954	-0.161~1.349	0.96	0.550	-0.320~1.419	0.21	0.620	-1.442~2.681	0.55
糖尿病病程	0.002	-0.038~0.043	0.91	-0.027	-0.082~-0.029	0.34	0.029	-0.034~0.093	0.36
体质量指数	-0.041	-0.111~0.029	0.25	-0.104	-0.210~-0.002	0.054	0.007	-0.090~0.104	0.89
使用胰岛素	0.307	-0.311~0.924	0.33	0.206	-0.654~1.066	0.64	0.393	-0.556~1.342	0.41
25-羟维生素 D	-0.023	-0.037~-0.008	0.002	-0.022	-0.041~-0.003	0.022	-0.022	-0.045~-0.002	0.07

发现，血清 25(OH)D 水平与空腹血糖，口服葡萄糖耐量试验中的 60, 90, 120 min 的血糖呈独立负相关。对这一研究人群进行高糖钳夹试验发现，血清 25(OH)D 水平与胰岛素敏感性指数呈独立正相关，而较低的 25(OH)D 水平与胰岛 B 细胞功能存在负相关。流行病学研究显示，维生素 D 缺乏增加 T2DM 的发病风险。FOROUIH 等^[8]研究发现，与基线 25(OH)D 水平位于最低四分位的研究对象相比，基线 25(OH)D 水平位于最高四分位的研究对象发生糖尿病的风险降低 50%。对前瞻性研究的 Meta 分析显示，较高的基线 25(OH)D 水平与较低的糖尿病发病风险相关^[8-9]。目前，尚不清楚在发生糖尿病后，维生素 D 是否继续发挥其对糖代谢的调节作用，影响糖尿病患者的长期血糖控制情况。本研究结果显示，T2DM 男性患者血清 25(OH)D 水平与 HbA_{1c} 呈负相关，提示维生素 D 营养状态影响糖尿病患者血糖的长期稳定性。但 OLT 等^[10]对 128 例 T2DM 患者的分析发现，HbA_{1c} > 7% 与 ≤ 7% 的患者血清 25(OH)D 水平无差异；有研究对 110 例绝经后女性 T2DM 患者的研究发现，血糖控制较差的患者与血糖控制理想的患者相

比，血清 25(OH)D 水平无显著差异，且血清 25(OH)D 水平与 HbA_{1c} 水平无显著的线性相关性^[10]。研究人群的差异，如种族，糖尿病病程，样本量，是否考虑混杂因素，是否进行男女性分层分析等均可能导致研究差异。

本研究结果显示，血清 25(OH)D 水平与精氨酸试验评估的 B 细胞功能相关，推测维生素 D 可能通过影响 T2DM 患者的胰岛素敏感性来调控血糖的稳态。值得注意的是，血清 25(OH)D 水平与血糖控制的相关性仅在男性 T2DM 患者中存在，而在女性 T2DM 患者中并未观察到血清 25(OH)D 水平对血糖控制的影响。本研究中女性患者平均年龄为 (60.57 ± 10.71) 岁，其中 83.82% 为绝经后女性，可见雌激素水平与胰岛素抵抗相关^[11]，绝经后雌激素水平的下降影响胰岛素敏感性^[12]。另外，骨代谢与能量代谢、糖代谢的相关性已被证实，绝经后骨量丢失加速，骨钙素等激素水平也发生改变，无疑也会影响糖代谢状态^[13-14]。这些相关激素的变化可能是造成这种性别差异的原因。

PITTAS 等^[15]给空腹血糖调节受损者补充维生素 D 和钙 3 年后，观察发现空腹血糖水平和胰岛素抵抗水平

显著低于安慰剂组。荟萃分析发现,在糖尿病前期补充维生素 D 可显著降低空腹血糖和 HbA_{1c}^[16]。在 T2DM 患者补充维生素 D 研究报道中,青少年 T2DM 及成人 T2DM 患者经补充维生素 D 均能使 HbA_{1c} 下降,改善血糖控制^[17];另有维生素 D 联合钙补充使 HbA_{1c} 下降或血糖控制指标改善的报道^[18]。MITRI 等^[19]发现,在成人糖尿病高风险人群中连续补充维生素 D 16 周后行静脉葡萄糖耐量试验,可使其胰岛 B 细胞功能改善,更进一步支持补充维生素 D 对糖代谢的有益作用。补充维生素 D 对预防糖尿病、改善血糖控制等无确切效果,或证据不足^[20-22]。

本研究中发现,T2DM 患者普遍存在维生素 D 不足,且血清 25(OH)D 水平与 HbA_{1c} 水平呈负相关,提示糖尿病患者维生素 D 营养状态与血糖控制水平密切相关,且此种相关性存在性别差异。补充维生素 D 可改善 T2DM 患者的血糖控制尚存在争议,因此,未来还需要进一步研究 T2DM 患者是否需要补充维生素 D,补充何种维生素 D,以及剂量和疗程等。

参考文献:

- [1] THACHER TD, CLARKE BL. Vitamin D insufficiency[J]. Mayo Clin Proc, 2011, 86(1): 50-60.
- [2] LEGAULT C, STEFANICK ML, MILLER VT, et al. Effect of Hormone Replacement Therapy on the Validity of the Friedewald Equation in Postmenopausal Women[J]. Journal of Clinical Epidemiology, 1999, 52(12): 1187-1195.
- [3] 马迎春, 左力, 王梅, 等. 肌酐清除率和 MDRD 方程评估肾小球滤过率的比较[J]. 临床内科杂志, 2006, 23(1): 32-35.
- [4] HOLICK MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [5] 张巧, 彭年春, 徐淑静, 等. 贵阳城区成人维生素 D 营养状况调查[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(8): 659-663.
- [6] 李文和, 张丽娟, 胡译方, 等. 2 型糖尿病患者血清 25 羟基维生素 D 与糖尿病肾脏疾病的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(5): 56-60.
- [7] CHIU KC, CHU A, GO VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction[J]. Am J Clin Nutr, 2004, 79(5): 820-825.
- [8] FOROUI NG, YE Z, RICKARD AP, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC) - Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies[J]. Diabetologia, 2012, 55(8): 2173-2182.
- [9] KHAN H, KUNUTSOR S, FRANCO OH, et al. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Proc Nutr Soc, 2013, 72(1): 89-97.
- [10] OLT S. Relationship between vitamin D and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 19180-19183.
- [11] BERGMAN RN, FINEGOOD DT, ADER M. Assessment of insulin sensitivity in vivo[J]. Endocr Rev, 1985, 6(1): 45-86.
- [12] 李广红, 刘丽, 刘媛媛. 绝经后女性 T2DM 患者雌激素水平与胰岛素抵抗、血脂、血压的关系[J]. 医学综述, 2010, 16(21): 3315-3317.
- [13] 马小羽, 洪虹, 吕秀娟, 等. T2DM 患者中骨钙素与糖脂代谢之间的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(9): 749-751.
- [14] 刘冬梅, 刘建民. 骨钙素对糖代谢的调控作用[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015(2): 97-102.
- [15] PITTAS AG, HARRIS SS, STARK PC, et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults[J]. Diabetes Care, 2007, 30(4): 980-986.
- [16] POOLSUP N, SUKSOMBOON N, PLORDPLONG N. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabet Med, 2016, 33(3): 290-299.
- [17] MOHAMAD MI, EL-SHERBENY EE, BEKHET MM. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. J Am Coll Nutr, 2015, 35(5): 1-6.
- [18] SHAB-BIDAR S, NEYESTANI TR, DJAZAYERY A, et al. Regular consumption of vitamin D-fortified yogurt drink (Doogh) improved endothelial biomarkers in subjects with type 2 diabetes: a randomized double-blind clinical trial[J]. BMC Med, 2011, 9: 125.
- [19] MITRI J, DAWSON-HUGHES B, HU FB, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial[J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(2): 486-494.
- [20] SEIDA JC, MITRI J, COLMERS IN, et al. Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(10): 3551-3560.
- [21] KRUL-POEL YH, WESTRA S, TEN BE, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes (SUNNY Trial): A Randomized Placebo-Controlled Trial[J]. Diabetes Care, 2015, 38(8): 1420-1426.
- [22] WAGNER H, ALVARSSON M, MANNHEIMER B, et al. No Effect of High-Dose Vitamin D Treatment on β -Cell Function, Insulin Sensitivity, or Glucose Homeostasis in Subjects With Abnormal Glucose Tolerance: A Randomized Clinical Trial[J]. Diabetes Care, 2016, 39(3): 345-352.

(收稿日期: 2019-03-01)