

血清 25-(OH)D 水平与 2 型糖尿病患者血糖和胰岛 β 细胞功能相关性及其阿法骨化醇片干预作用

郝艳, 周倩云

无锡市太湖医院内分泌科, 江苏 无锡 221044

摘要: **目的** 探讨血清 25 羟维生素 D [25-(OH)D] 水平与 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血糖、胰岛 β 细胞功能相关性及其阿法骨化醇片干预作用。**方法** 选取 2017 年 11 月至 2019 年 3 月无锡市太湖医院门诊诊治 T2DM 患者 106 例, 抽取血液样本测定 25-(OH)D 水平、糖化血红蛋白 (HbA1c)、胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), 统计分析 25-(OH)D 与 HbA1c、HOMA- β 、HOMA-IR 间关联性, 应用简单随机化分组方法分为研究组和对照组, 各 53 例。对照组采取甘精胰岛素联合沙格列汀片, 研究组于对照组基础上加用阿法骨化醇片, 均治疗 2 个月。比较两组治疗前后血糖 [HbA1c、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG)]、胰岛 β 功能指标 (HOMA- β 、HOMA-IR)、25-(OH)D 水平、不良反应。**结果** 25-(OH)D 水平与 HbA1c、HOMA-IR 存在显著负相关, 与 HOMA- β 存在明显正相关 ($P < 0.01$); 治疗后研究组 HbA1c、FPG、2hPG 低于对照组 ($P < 0.01$); 治疗后研究组 HOMA-IR 低于对照组, FINS、HOMA- β 高于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 研究组治疗 4 周及 8 周后 25-(OH)D 水平高于对照组 ($P < 0.05$); 研究组不良反应发生率 (11.32%) 与对照组 (7.55%) 间无明显差异 ($P > 0.05$)。**结论** 25-(OH)D 水平与 T2DM 患者 HbA1c、HOMA-IR 存在负相关, 与 HOMA- β 存在正相关, 阿法骨化醇片可提高患者机体维生素 D 水平, 改善患者血糖水平、胰岛 β 细胞功能, 且安全可靠。

关键词: 25 羟维生素 D; 2 型糖尿病; 糖化血红蛋白; 胰岛 β 细胞功能指数; 胰岛素抵抗指数; 阿法骨化醇
中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0788-04

Association of serum 25-(OH) D level with blood glucose and islet β -cell function and effect of alfacalcidol tablets in patients with type 2 diabetes mellitus

HAO Yan, ZHOU Qian-yun

Department of Endocrinology, Taihu Hospital, Wuxi, Jiangsu 221044, China

Abstract: Objective To investigate the associations of serum 25-hydroxyvitamin D [25-(OH)D] level with blood glucose and islet β -cell function and the effect of alfacalcidol tablets in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 106 patients with T2DM treated in outpatient from November 2017 to March 2019 were enrolled and divided into study group and control group ($n = 53$, each). Blood samples were taken to determine the levels of 25-(OH)D, glycosylated hemoglobin (HbA1c), islet β -cell function index (HOMA- β) and insulin resistance index (HOMA-IR), and the correlations of 25-(OH)D with HbA1c, HOMA- β , HOMA-IR were statistically analyzed. Insulin glargine combined with salglitpin tablets was given in control group, and alfacalcidol tablets were added in study group based on the regimen of control group. The treatment lasted for 2 months in both groups. The levels of HbA1c, fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2hPG), fasting insulin (FINS), HOMA- β , HOMA-IR and 25-(OH)D before and after treatment and adverse reactions were compared between two groups. **Results** 25-(OH)D was significantly negatively correlated with HbA1c and HOMA-IR and was positively correlated with HOMA- β (all $P < 0.05$). After treatment, the levels of HbA1c, FPG, 2hPG and HOMA-IR were significantly lower in study group than those in control group ($P < 0.05$), and levels of FINS and HOMA- β were higher than those in control group ($P < 0.05$). Compared with control group, 25-(OH)D level increased significantly in study group at 4- and 8-week after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between two groups (11.32% vs 7.55%, $P > 0.05$). **Conclusion** In T2DM patients, 25-(OH)D level is negatively correlated with HbA1c and HOMA-IR and positively correlated with HOMA- β . Alfacalcidol tablets can improve vitamin D level, blood glucose level and islet β -cell function with safety and reliability.

Key words: 25-hydroxyvitamin D; Type 2 diabetes mellitus; Glycosylated hemoglobin; Islet β cell function; Insulin resistance index; Alfacalcitol

Fund program: General Project of Wuxi Hospital Management Center, Jiangsu Province (YGZXM1401)

维生素 D 是机体一种必需的营养素,除参与钙、磷调节外,近年来与代谢综合征、2 型糖尿病 (T2DM) 及其慢性并发症间关系逐渐受到人们关注^[1]。林兵等^[2]调查发现,T2DM 患者机体维生素 D 缺乏普遍存在,且较为严重。血清 25 羟维生素 D [25-(OH)D] 是维生素 D 代谢产物,血液浓度稳定,易于检测,目前被认为是反映机体维生素 D 水平理想指标^[3]。王莹等^[4]报道发现,在男性非糖尿病人群中,血清 25-(OH)D 水平较低者空腹血糖水平明显高于 25-(OH)D 水平较高者。胡丹丹等^[5]研究指出,T2DM 患者血清 25-(OH)D 水平与肝脏脂肪含量具有显著相关性。而脂肪水平已被证实可通过影响胰岛素敏感性调控血糖水平,故推测 25-(OH)D 可能与血糖、胰岛 β 细胞功能具有某种关系^[6]。阿法骨化醇片适用于维生素 D 代谢异常引起的低血钙、骨痛、骨病变等各种症状,朱新琪等^[7]报道指出,其可增加 T2DM 合并骨质疏松患者腰椎骨密度,但对血糖、胰岛 β 细胞功能影响尚不明确,是否可扩大患者受益仍有待研究。鉴于此,本研究选取 T2DM 患者 106 例,探讨血清 25-(OH)D 水平与 T2DM 患者血糖、胰岛 β 细胞功能的相关性及阿法骨化醇片干预作用。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 11 月至 2019 年 3 月本院门诊诊治 T2DM 患者 106 例,应用简单随机化分组方法,依据就诊顺序,每位患者赋予 1 位随机数,后将随机数依据大小依次排序,随机数字号为 1~53 号为研究组,54~106 号为对照组,各 53 例。两组平均每日日晒时间、性别、年龄、合并疾病、病程等资料均衡可比 ($P > 0.05$)。见表 1。

1.2 纳入、排除标准 (1) 纳入标准:符合 T2DM 诊断标准^[8];肺、肝、肾等功能无明显异常;自愿签署知情同意书;无 T2DM 急性并发症;无甲状腺疾病。(2) 排除标准:1 型糖尿病患者;存在相关药物过敏史者;正在服用影响维生素 D 代谢药物者;精神异常、

认知障碍者;长期应用糖皮质激素者;恶性肿瘤患者。

1.3 方法

1.3.1 对照组 给予患者饮食指导、运动指导,并采取甘精胰岛素 (赛诺菲安万特,国药准字 J20140052) 联合沙格列汀片 (Bristol-MyersSquibb Company,批号 H20110287) 治疗。甘精胰岛素每晚 22:00 时皮下注射,起始 0.2 IU/kg,之后每次调整 1~4 IU,1 次/d,沙格列汀片 5 mg/次,1 次/d,早餐前口服,治疗期间密切监测患者血糖变化,治疗目标以空腹血糖 5~7 mmol/L、餐后 2 h 血糖 7~10 mmol/L 为准。

1.3.2 研究组 于对照组基础上加用阿法骨化醇片 (帝人制药株式会社医药岩国制造所,批号 H20040124),0.5 μ g/次,1 次/d,口服。两组疗效观察期均为 2 个月。

1.3.3 检测方法 (1) 主要试剂:空腹血糖、餐后 2 h 血糖试剂盒 (南京奥林葡萄糖检测试剂盒);糖化血红蛋白试剂盒 (深圳普门科技);空腹胰岛素试剂盒 (罗氏胰岛素检测试剂盒);25-(OH)D 试剂盒 (今品化学技术)。(2) 检测方法:采集外周 5 ml 静脉血,通过葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2hPG) 水平,通过电化学发光免疫测定法测定血清 25-(OH)D 水平,通过离子交换层析法测定糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平,通过放射免疫法测定空腹胰岛素 (FIN) 水平,胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA- β) = $20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5)$ 、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) = $(\text{FPG} \times \text{FINS}) / 22.5$ 。

1.4 观察指标 观察不同维生素 D 水平患者 HbA1c、HOMA- β 、HOMA-IR 水平,25-(OH)D < 20 ng/ml 为维生素缺乏;20 ng/ml \leq 25-(OH)D < 30 ng/ml 为维生素不足。采用 Pearson 分析 25-(OH)D 与 HbA1c、HOMA- β 、HOMA-IR 间关联性。比较两组治疗前后血糖指标:HbA1c、FPG、2hPG 水平。比较两组治疗前后胰岛 β 功能指标:HOMA- β 、FINS、HOMA-IR 水平。比较两组治疗前、治疗 4 周及 8 周后 25-(OH)D 水平。统计两组不良反应。

表 1 比较两组基线资料 ($n = 53, \bar{x} \pm s$)

组别	男/女 (例)	年龄(岁)	病程(年)	每日日晒时间 (h)	合并疾病[例(%)]		
					高血压	冠心病	高脂血症
研究组	26/27	52~71 (61.31 \pm 3.78)	2~10 (4.05 \pm 0.96)	1~3 (1.52 \pm 0.23)	6 (11.32)	7 (13.21)	27 (50.94)
对照组	30/23	50~68 (64.02 \pm 1.86)	1~9 (3.86 \pm 1.28)	1~3 (1.46 \pm 0.19)	8 (15.09)	4 (7.55)	31 (58.49)
χ^2/t 值	0.606	1.227	0.865	1.464	0.329	0.913	0.609
P 值	0.436	0.223	0.389	0.146	0.566	0.339	0.435

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据。采用 Pearson 分析 25-(OH)D 与 HbA1c、HOMA-β、HOMA-IR 间关联性。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间采用成组 *t* 检验;计数资料用 *n*(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同维生素 D 水平患者 HbA1c、HOMA-β、HOMA-IR 比较 维生素 D 不足者 HbA1c、HOMA-IR 水平低于维生素 D 缺乏者,25-(OH)D、HOMA-β 水平高于维生素 D 缺乏者($P < 0.01$)。见表 2。

2.2 25-(OH)D 与 HbA1c、HOMA-β、HOMA-IR 间关联性 25-(OH)D 水平与 HbA1c、HOMA-IR 存在显著负相关,与 HOMA-β 存在明显正相关($P < 0.01$)。见表 3。

2.3 血糖指标 两组治疗前 HbA1c、FPG、2hPG 无明显差异($P > 0.05$),两组治疗后 HbA1c、FPG、2hPG

较治疗前降低,且研究组低于对照组($P < 0.01$)。见表 4。

2.4 胰岛 β 功能指标 治疗前两组 HOMA-β、FINS、HOMA-IR 无明显差异($P > 0.05$),两组治疗后 HOMA-IR 低于治疗前,FINS、HOMA-β 高于治疗前,且研究组 HOMA-IR 低于对照组,FINS、HOMA-β 高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 5。

2.5 25-(OH)D 水平 治疗前两组 25-(OH)D 水平无明显差异($P > 0.05$),治疗 4 周及 8 周后两组 25-(OH)D 水平较治疗前增高,且研究组高于对照组($P < 0.05$)。见表 6。

2.6 不良反应 研究组不良反应发生率与对照组比较无明显差异($P > 0.05$)。见表 7。

3 讨论

Alam 等^[9]调查显示,在新诊断 T2DM 患者中,30% 患者 25-(OH)D 缺乏,36% 患者 25-(OH)D 不足。马晓慧等^[10]研究指出,维生素 D 与 T2DM 患病

表 2 不同维生素 D 水平患者 HbA1c、HOMA-β、HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	25-(OH)D (ng/ml)	HbA1c (%)	HOMA-β (%)	HOMA-IR
维生素 D 不足	65	23.06 ± 2.39	8.71 ± 0.71	29.21 ± 9.67	3.06 ± 0.29
维生素 D 缺乏	41	16.69 ± 2.02	9.81 ± 0.80	25.09 ± 9.96	3.91 ± 0.26
<i>t</i> 值		14.465	7.395	2.112	15.285
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.037	0.000

表 3 25-(OH)D 与 HbA1c、HOMA-β、HOMA-IR 间关联性

项目		HbA1c	HOMA-β	HOMA-IR
25-(OH)D 水平	<i>r</i> 值	-0.806	0.791	-0.788
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

表 4 两组血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	例数	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)
治疗前	研究组	53	9.78 ± 1.08	13.18 ± 2.01	9.13 ± 0.80
	对照组	53	9.93 ± 1.15	13.02 ± 1.92	9.30 ± 0.73
	<i>t</i> 值		0.692	0.419	1.143
	<i>P</i> 值		0.490	0.676	0.256
治疗后	研究组	53	6.10 ± 0.82 ^a	8.73 ± 1.01 ^a	7.08 ± 0.73 ^a
	对照组	53	7.27 ± 0.91 ^a	9.56 ± 1.11 ^a	7.89 ± 0.80 ^a
	<i>t</i> 值		6.954	4.026	5.445
	<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.01$ 。

表 5 两组胰岛功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	例数	HOMA-β (%)	FINS (mIU/L)	HOMA-IR
治疗前	研究组	53	27.29 ± 11.02	8.03 ± 0.41	3.62 ± 0.27
	对照组	53	27.56 ± 10.68	7.93 ± 0.37	3.55 ± 0.30
	<i>t</i> 值		0.128	1.318	1.263
	<i>P</i> 值		0.898	0.190	0.210
治疗后	研究组	53	50.20 ± 14.12 ^a	8.95 ± 0.52 ^a	2.22 ± 0.17 ^a
	对照组	53	44.23 ± 12.36 ^a	8.01 ± 0.48 ^a	2.97 ± 0.23 ^a
	<i>t</i> 值		2.316	9.670	19.091
	<i>P</i> 值		0.023	0.000	0.000

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.01$ 。

表 6 两组 25-(OH)D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	治疗前	治疗 4 周后	治疗 8 周后
研究组	53	10.13 ± 1.68	16.37 ± 1.54	21.19 ± 1.80
对照组	53	9.96 ± 1.71	13.60 ± 1.32	18.04 ± 1.59
<i>t</i> 值		0.516	9.942	9.548
<i>P</i> 值		0.607	0.000	0.000

表 7 两组不良反应比较 [$n = 53$, 例(%)]

组别	皮肤瘙痒	腹胀	呕吐恶心	腹泻	总发生率
研究组	1(1.89)	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	6(11.32)
对照组	0	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	4(7.55)
χ^2 值					0.442
<i>P</i> 值					0.506

风险有关,而 HOMA-IR 对维生素 D 与 T2DM 风险的关系具有中介作用。Li 等^[11]发现,血清 25-(OH)D 水平升高与中国西南地区非糖尿病成人葡萄糖稳态受损风险降低有关,但其机制尚不明确。Taneja 等^[12]进行体外试验,将 L₆ 骨骼肌细胞暴露于补充有维生素 D 的不同葡萄糖浓度(0、8、16 和 25 mM) 48 h,提取总细胞蛋白,并使用聚丙烯酰胺凝胶电泳研究蛋白质谱,发现显示条带分别为线粒体解偶联蛋白 3(UCP3 MOUSE)、胰岛素基因增强蛋白 2(ISL2 MOUSE)、微管蛋白聚谷氨酰胺复合物 1(TPGS1 MOUSE),而 UCP3 蛋白参与能量稳态并调节胰岛素

敏感性, ISL2 蛋白在组织分化和维持中起重要作用, TPGS1 有助于葡萄糖转运, 提示维生素 D 可能通过调控 UCP3 MOUSE 等促进葡萄糖转运, 调节胰岛素敏感性, 从而影响 T2DM 患病。

本研究结果显示, 25-(OH) D 水平与 HbA1c、HOMA-IR 呈负相关, 与 HOMA-β 呈正相关, 表明 25-(OH) D 水平可影响 T2DM 患者血糖、胰岛 β 细胞功能。王娇等^[13]通过对 697 名男性受试者进行多阶段分层整群随机抽样发现, 在完全调整年龄、居住面积、经济状况和教育程度后, 25-(OH) D 水平每增加 25 nmol/L, HbA1c 降低 0.051%, 说明 25-(OH) D 与 HbA1c 相关, 本研究结论与其一致。胰岛 β 细胞中存在 1,25-二羟维生素 D 受体, 维生素 D 能通过与受体作用, 调控维生素 D 依赖性钙结合蛋白, 刺激糖酵解, 并促进葡萄糖转运蛋白将葡萄糖转运到 β-细胞中, 从而控制高血糖期间胰岛素释放, 调控血糖、胰岛 β 细胞功能^[14-16]。且研究证实, 维生素 D 缺乏可增加 T2DM 相关并发症发生风险, 因此治疗 T2DM 时应重视 25-(OH) D 检测与补充, 这有利于血糖、胰岛 β 细胞功能的改善及 T2DM 相关并发症的预防^[17-18]。

本研究对研究组患者应用阿法骨化醇片, 结果显示治疗后研究组 HbA1c、FPG、2hPG、HOMA-IR 低于对照组, FINS、HOMA-β、25-(OH) D 高于对照组, 证实阿法骨化醇片可提高患者机体维生素 D 水平, 改善患者血糖水平、胰岛 β 细胞功能。阿法骨化醇片是抗骨质疏松等常用药物, 给药后可在肝脏中转化为有活性 1,25-二羟维生素 D₃, 为机体补充维生素 D, 而发挥转运葡萄糖、刺激胰岛素分泌等作用^[19-20]。同时两组不良反应发生率无明显差异, 表明阿法骨化醇片联合降糖方案安全可靠。本研究结果证实, 25-(OH) D 水平可影响 T2DM 患者血糖、胰岛 β 细胞功能, 且在常规降糖方案基础上, 予以阿法骨化醇片干预可为机体补充维生素 D。但不足之处在于为单中心研究, 纳入样本量较小, 更可靠结果仍有待后续深入探讨。

参考文献

[1] Sasak G, Bakan A. Is vitamin D deficiency associated with metabolic syndrome in renal transplant recipients? [J]. *Transplant Proc*, 2019, 51(7):2343-2345.

[2] 林兵, 马小陶, 王亚非, 等. 糖尿病患者维生素 D 的膳食摄入状况调查[J]. *中国食物与营养*, 2016, 22(1):81-83.

[3] Liu SY, Liu YX, Wan B, et al. Association between vitamin D status and non-alcoholic fatty liver disease: a population-based study[J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2019, 65(4):303-308.

[4] 王莹, 刘俊丽, 司少艳, 等. 男性非糖尿病人群维生素 D 与血糖

关系研究[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(4):414-416.

- [5] 胡丹丹, 马祎喆, 龚颖芸, 等. 2 型糖尿病患者维生素 D 水平与肝脏脂肪含量的相关性[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(5):340-345.
- [6] Dittmann A, Kennedy NJ, Soltero NL, et al. High-fat diet in a mouse insulin-resistant model induces widespread rewiring of the phosphotyrosine signaling network[J]. *Mol Syst Biol*, 2019, 15(8):e8849.
- [7] 朱新琪, 高华. CaCO₃ 联合阿法骨化醇对骨质疏松合并 2 型糖尿病患者 L1-L4 骨密度及血 Ca、P 代谢的影响[J]. *颈腰痛杂志*, 2019, 40(1):108-109, 111.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(1):81-117.
- [9] Alam MS, Kamrul-Hasan M, Kalam ST, et al. Vitamin D status in newly diagnosed type 2 diabetes patients attending in a tertiary hospital of Bangladesh [J]. *Mymensingh Med J*, 2018, 27(2):362-368.
- [10] 马晓慧, 张源, 王雨, 等. 哈尔滨居民血清维生素 D 与 2 型糖尿病发病风险的关联研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(6):553-558.
- [11] Li DT, Wei HC, Xue HM, et al. Higher serum 25(OH) D level is associated with decreased risk of impairment of glucose homeostasis: data from Southwest China [J]. *BMC Endocr Disord*, 2018, 18(1):25.
- [12] Taneja N, Priyadarshini. Mass spectrometric analysis of proteins of L6 skeletal muscle cells under different glucose conditions and vitamin D supplementation[J]. *Protein Pept Lett*, 2018, 25(4):356-361.
- [13] 王娇, 马晓君, 刘彦珍, 等. 河南省东北部地区成年男性 25 羟维生素 D 水平与性激素和心血管危险因素的相关性分析[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(9):673-679.
- [14] Rasheed MA, Kantoush N, Abd El-Ghaffar N, et al. Expression of JAZF1, ABCC8, KCNJ11 and Notch2 genes and vitamin D receptor polymorphisms in type 2 diabetes, and their association with microvascular complications [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2017, 8(6):97-108.
- [15] Neelankal John A, Jiang FX. An overview of type 2 diabetes and importance of vitamin D3-vitamin D receptor interaction in pancreatic β-cells[J]. *J Diabetes Complicat*, 2018, 32(4):429-443.
- [16] Grammatiki M, Karras S, Kotsa K. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review[J]. *Hormones (Athens)*, 2019, 18(1):37-48.
- [17] Marquina C, Mousa A, Scragg R, et al. Vitamin D and cardiometabolic disorders: a review of current evidence, genetic determinants and pathomechanisms[J]. *Obes Rev*, 2019, 20(2):262-277.
- [18] Shillo P, Selvarajah D, Greig M, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabet Med*, 2019, 36(1):44-51.
- [19] Dedinska I, Laca L, Miklusica J, et al. The role of proteinuria, paricalcitol and vitamin D in the development of post-transplant diabetes mellitus[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2018, 119(7):401-407.
- [20] 李亚蓉, 丁胜, 董敬坚, 等. 阿仑膦酸钠与阿法骨化醇对 T2DM 伴 OP 患者的治疗效果及对动脉硬化情况、血脂代谢水平的影响[J]. *贵州医药*, 2018, 42(6):684-686.