



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.07.009

• 论著 •

不同维生素 D 水平社区 2 型糖尿病患者胰岛功能研究

刘薇 华琳 苏志燕 张雪莲 杨金奎

[摘要] **目的** 探讨不同维生素 D 水平社区 2 型糖尿病 (T2DM) 患者的胰岛功能。**方法** 收集 1 024 例社区 T2DM 患者的全部临床资料,包括一般资料、生化指标、糖代谢指标、骨代谢指标及骨密度 (BMD),以胰岛素敏感指数 (ISI)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、胰岛素分泌指数 (IS) 协助评价胰岛功能。根据患者的 25 羟维生素 D [25 (OH) D] 水平四分位数将其分为 4 组,比较最高四分位组 [17.15 ng/ml ≤ 25 (OH) D 水平 < 62.11 ng/ml] 和最低四分位组 [3.00 ng/ml ≤ 25 (OH) D 水平 < 8.53 ng/ml] 患者各项临床资料的差异,并分析 T2DM 患者 25 (OH) D 水平的影响因素。**结果** 最高四分位组患者的睾酮 (TT) 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平明显高于最低四分位组,年龄明显低于最低四分位组 ($P < 0.05$)。在最高四分位组中,2h C 肽 (2h CP) 与 I 型胶原氨基末端肽 (PINP)、 β -胶原降解产物 (β -CTX) 均呈正相关 ($P < 0.05$);在最低四分位组中,空腹 C 肽 (FCP) 与 β -CTX 呈正相关 ($P < 0.05$)。HDL-C 水平升高 ($\beta = 11.214, P = 0.004$)、PTH 水平降低 ($\beta = -0.186, P = 0.004$)、年龄增长 ($\beta = 0.186, P = 0.030$) 是 T2DM 患者 25 (OH) D 水平升高的独立影响因素。**结论** 不同 25 (OH) D 水平社区 T2DM 患者胰岛功能差异不显著,部分骨代谢指标与胰岛功能相关。

[关键词] 维生素 D; 社区; 2 型糖尿病; 胰岛功能

[中图分类号] R589.1 **[文献标识码]** A

Study of islet function of community type 2 diabetes patients with different vitamin D levels

Liu Wei*, Hua Lin, Su Zhiyan, Zhang Xuelian, Yang Jinkui. * Department of Endocrinology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

[Abstract] **Objective** To investigate the differences of islet function in community type 2 diabetes (T2DM) with different vitamin D levels. **Methods** All clinical data of 1 024 community T2DM patients were screened, including general data, blood biochemical indicators, glycometabolism index, bone turnover markers and bone mineral density (BMD). Insulin sensitivity index (ISI), insulin resistance index (HOMA-IR) and insulin secretion index (IS) were used to assist the evaluation of pancreatic function. According to quartiles of 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D] levels of patients, they were divided into 4 groups. The differences in clinical data of patients in the highest quartile group [17.15 ng/ml ≤ 25 (OH) D level < 62.11 ng/ml] and the lowest quartile group [3.00 ng/ml ≤ 25 (OH) D level < 8.53 ng/ml] were compared, and the 25 (OH) D influencing factors of T2DM patients were analyzed. **Results** The testosterone (TT) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels of patients in the highest quartile group were significantly higher than those in the lowest quartile group, while their age was significantly lower than that of the lowest quartile group ($P < 0.05$). In the highest quartile group, 2h C peptide (2h CP) was positively correlated with type I collagen amino terminal peptide (PINP) and β -collagen degradation products (β -CTX, $P < 0.05$). In the lowest quartile group, FCP was positively correlated with β -CTX ($P < 0.05$). The increasing of HDL-C level ($\beta = 11.214, P = 0.004$), decreasing of PTH level ($\beta = -0.186, P = 0.004$) and increasing of age ($\beta = 0.186, P = 0.030$) were the independent influencing factors for elevated 25 (OH) D levels in T2DM patients. **Conclusion** There is no significant difference in islet function among community T2DM patients with different 25 (OH) D levels. Some bone metabolism indexes are related to islet function.

[Key words] Vitamin D; Community; Type 2 diabetes; Islet function

作者单位:100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科(刘薇、苏志燕、张雪莲、杨金奎);首都医科大学生物医学工程学院(华琳)

通讯作者:苏志燕, E-mail:18910289166@163.com

社区就诊的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者普遍年龄偏大、血糖控制不佳, 缺乏对自身增龄性疾病的了解, 以致糖尿病及其伴发躯体疾病诊治延误。糖尿病可致骨代谢异常, 维生素 D 作为骨代谢相关指标, 除调节钙磷代谢、维持骨骼健康外, 对胰岛 β 细胞的分泌功能也有影响, 但其对胰岛素抵抗的改善作用尚存在争议^[1-2]。本文通过对社区 T2DM 患者不同维生素 D 营养状态下胰岛功能及其影响因素进行分析, 以期在社区 T2DM 患者提供新的防治思路。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2011 年 7 月 ~ 2018 年 3 月北京某社区 T2DM 患者共 1 140 例, 年龄 36 ~ 84 岁, 平均年龄 (60.15 ± 10.38) 岁。病程 0.5 ~ 31.0 年, 平均病程 (12.37 ± 8.24) 年。所有患者均符合 2013 年美国糖尿病年会 (ADA) 制定的 T2DM 诊断标准。收集相关临床资料并剔除数据缺失较多的对象后, 最终纳入研究 1 024 例。排除标准: (1) 1 型糖尿病及特殊类型糖尿病; (2) 糖尿病急性并发症; (3) 影响骨代谢的全身病如甲状腺及甲状旁腺疾病、风湿性疾病、自身免疫性疾病、严重肝、肾功能异常; (4) 长期应用钙剂、雌激素及糖皮质激素、噻嗪利尿剂; (5) 长期卧床等影响骨代谢因素; (6) 肿瘤患者及妊娠哺乳期女性。所有研究对象均知情同意。

2. 方法

(1) 一般资料收集: 包括性别、年龄、病程及使用胰岛素、胰岛增敏剂情况、户外活动, 测量其身高、体重、腰围、臀围, 并计算 BMI 和腰臀比 (WHR)。户外活动定义为: 每天户外活动时间 ≥ 2 h。

(2) 实验室指标检查: 受试者晚 10 时后禁食, 次日早晨 8 ~ 9 时抽血, 分别检测生化指标: 肌酐 (Cr)、血脂 [总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白

胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)]、血清碱性磷酸酶 (ALP); 骨代谢指标: 25-羟维生素 D [25(OH)D]、骨钙素 (BGP)、 β -胶原降解产物 (β -CTX)、I 型胶原氨基末端肽 (PINP), 以及甲状旁腺激素 (PTH)、总睾酮 (TT); 糖代谢指标: 空腹胰岛素 (FINS)、空腹 C 肽 (FCP)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FPG); 空腹取血后予所有受试者 100 g 馒头行标准馒头餐负荷胰岛素-C 肽释放试验, 测定 2h C 肽 (2h CP) 和 2h 胰岛素 (2h INS) 水平。计算胰岛素敏感指数 $[ISI = 1 / FPG (\text{mmol/L}) \times FINS (\mu\text{IU/ml})]$ 、胰岛素抵抗指数 $[HOMA-IR = FPG (\text{mmol/L}) \times FINS (\mu\text{IU/ml}) / 22.5]$ 及胰岛素分泌指数 $[IS = FINS (\mu\text{IU/ml}) / FPG (\text{mmol/L})]$ 以评价胰岛功能。估算的肾小球滤过率 (eGFR) 采用美国慢性肾脏病流行病合作工作组 (CKD-EPI) 公式计算得出。

(3) 分组方法: 根据 25(OH)D 水平四分位数 (上四分位数为 8.55 ng/ml, 中位数为 12.04 ng/ml, 下四分位数为 17.14 ng/ml) 对受试者分组, 对最高四分位组 $[17.15 \text{ ng/ml} \leq 25(\text{OH})\text{D 水平} < 62.11 \text{ ng/ml}]$ 及最低四分位组 $[3.00 \text{ ng/ml} \leq 25(\text{OH})\text{D 水平} < 8.53 \text{ ng/ml}]$ 的临床资料进行比较分析。

(4) 骨密度 (BMD) 测定: 采用双能 X 线骨密度仪 (DEXA, LUNAR 型, 美国 GE 公司) 检测受试者的股骨上端、腰椎 (L_{1-4}) 及全髋的 BMD 值。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验; 非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用非参数 Mann-Whitney 检验; 计数资料以例数和百分比表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。影响因素分析采用多元逐步线性回归。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 最高四分位组和最低四分位组患者临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	病程(年)	腰围(cm)	WHR	使用胰岛素[例, (%)]
最高四分位组	251	121/130	54.57 \pm 15.16	13.50 \pm 6.14	91.86 \pm 9.23	0.93 \pm 0.07	73 (29.08)
最低四分位组	246	115/131	64.07 \pm 7.46	14.36 \pm 7.67	93.04 \pm 9.39	0.94 \pm 0.06	66 (26.83)
P 值		0.745	0.001	0.168	0.158	0.088	0.576
组别	例数	使用胰岛素增敏剂 [例, (%)]	户外活动 [例, (%)]	BMI (kg/m^2)	ALT (U/L)	TBil ($\mu\text{mol/L}$)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)
最高四分位组	251	15 (5.98)	171 (68.13)	25.54 \pm 3.28	26.20 \pm 18.12	14.11 \pm 5.22	80.13 \pm 33.65
最低四分位组	246	13 (5.28)	159 (64.63)	25.33 \pm 3.24	25.91 \pm 14.38	13.58 \pm 4.89	76.64 \pm 22.10
P 值		0.738	0.410	0.473	0.844	0.244	0.173
组别	例数	eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	TT (ng/ml)	TCH (mmol/L)	TG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
最高四分位组	251	77.74 (50.85, 101.15)	3.71 \pm 1.17	4.40 \pm 1.36	2.17 (0.99, 3.28)	2.65 \pm 1.15	1.10 \pm 0.26
最低四分位组	246	79.98 (49.22, 99.18)	2.87 \pm 0.51	4.39 \pm 0.95	1.20 (0.91, 1.62)	2.79 \pm 0.98	0.82 \pm 0.19
P 值		0.806	<0.001	0.925	0.166	0.145	0.001

表 2 最高四分位组和最低四分位组患者糖代谢指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)	FINS(μ IU/ml)	2h INS(μ IU/ml)	FCP(ng/ml)
最高四分位组	251	7.55 \pm 2.38	12.62 \pm 9.58	39.69 \pm 36.59	2.47 \pm 1.56
最低四分位组	246	7.36 \pm 1.81	12.55 \pm 8.31	34.87 \pm 17.71	2.55 \pm 1.32
P 值		0.371	0.931	0.063	0.538

组别	例数	2h CP(ng/ml)	HbA1c(%)	HOMA-IR	ISI[$M(P_{25}, P_{75})$]	IS
最高四分位组	251	6.62 \pm 3.99	8.16 \pm 1.50	3.79 \pm 3.14	0.01 (0.01, 0.03)	1.75 \pm 1.67
最低四分位组	246	6.22 \pm 3.34	8.45 \pm 1.77	4.33 \pm 3.11	0.01 (0.01, 0.03)	1.69 \pm 1.13
P 值		0.227	0.051	0.055	0.786	0.640

表 3 最高四分位组和最低四分位组患者骨代谢指标和骨密度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	BGP(ng/ml)	P1NP(ng/ml)	β -CTX(ng/ml)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)
最高四分位组	251	10.17 \pm 3.70	33.16 \pm 13.10	0.24 \pm 0.15	2.29 \pm 0.09	1.28 \pm 0.15
最低四分位组	246	9.92 \pm 2.19	32.39 \pm 6.86	0.23 \pm 0.08	2.30 \pm 0.09	1.26 \pm 0.14
P 值		0.361	0.414	0.356	0.216	0.125

组别	例数	ALP(U/L)	PTH(pg/ml)	L ₁₋₄ BMD(g/cm ²)	全髋 BMD(g/cm ²)	股骨颈 BMD(g/cm ²)
最高四分位组	251	64.85 \pm 19.22	50.76 \pm 20.57	1.19 \pm 0.13	0.94 \pm 0.14	0.89 \pm 0.14
最低四分位组	246	63.43 \pm 11.37	47.33 \pm 18.69	1.22 \pm 0.21	0.96 \pm 0.14	0.91 \pm 0.14
P 值		0.318	0.052	0.056	0.112	0.112

结 果

1. 最高四分位组和最低四分位组患者临床资料比较:两组受试者外源性胰岛素使用和户外活动情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。最高四分位组患者 TT 和 HDL-C 水平明显高于最低四分位组,年龄明显低于最低四分位组($P<0.05$),其他各项一般资料、糖代谢指标、骨代谢指标和骨密度比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1~3。

2. 最高四分位组和最低四分位组患者骨代谢指标与胰岛功能的相关性分析:在最高四分位组中,2h CP 与 P1NP、 β -CTX 均呈正相关($P<0.05$)。在最低四分位组中,FCP 与 β -CTX 呈正相关($P<0.05$),而与其他指标无明显相关性($P>0.05$)。见表 4。

表 4 最高四分位组和最低四分位组骨代谢指标与胰岛功能的相关性分析

变量	FCP		2h CP	
	r 值	P 值	r 值	P 值
最高四分位组				
BGP	0.513	0.060	0.127	0.665
P1NP	0.268	0.355	0.588	0.027
β -CTX	0.509	0.063	0.550	0.042
最低四分位组				
BGP	0.203	0.507	0.085	0.782
P1NP	0.332	0.268	0.132	0.667
β -CTX	0.598	0.031	0.336	0.262

3. T2DM 患者 25(OH)D 水平的影响因素分析:对 1 024 例 T2DM 患者的 25(OH)D 水平行多元逐步线

性回归分析结果显示, HDL-C 升高($\beta=11.214, P=0.004$)、PTH 降低($\beta=-0.186, P=0.004$)、年龄增长($\beta=0.186, P=0.030$)是 T2DM 患者 25(OH)D 水平升高的独立影响因素。

讨 论

糖尿病作为社区常见慢性疾病,近年来患者人数持续增加^[3]。Danescu 等^[1]报道,T2DM 患者增加维生素 D 摄入可使胰岛素分泌增加,胰岛素敏感性改善。相关研究也发现,维生素 D 与血糖呈负相关,补充维生素 D 可降低 T2DM 患者的血糖和 HbA1c,改善糖耐量异常^[4]。本研究以 25(OH)D 水平对社区 T2DM 患者进行分组,其中最高四分位组和最低四分位组患者的胰岛素及胰岛素增敏剂使用情况、糖尿病病程、血糖控制情况比较差异均无统计学意义,以此除外治疗方式、病程及糖毒性的影响,保证在相关因素较为匹配的条件下,比较维生素 D 营养状况明显不同两组人群胰岛功能的情况。研究结果显示,25(OH)D 最高四分位组和最低四分位组仅年龄、TT 及 HDL-C 水平存在显著差异,即高水平 25(OH)D 组患者年龄更小、血清 TT 和 HDL-C 水平更高。

有文献报道,维生素 D 水平与胰岛素分泌及敏感性呈正相关^[5-6];Pitta 等^[7]的一项前瞻性研究结果显示,校正干扰因素后,25(OH)D 水平高四分位组较低四分位组的糖尿病发生风险降低。维生素 D 与糖尿病的关系及其对血糖、胰岛功能的影响机制尚未完全阐明,推测可能与调节免疫、抑制炎症、促胰岛素分泌

及改善其作用有关。而本研究并未发现 25(OH)D 水平与 T2DM 患者血糖水平和胰岛功能存在显著相关性,考虑可能与样本量及混杂因素有关。尽管我们在社区研究中努力扩大样本量,但最终进行数据分析时临床资料较完整的患者仅有 1 024 例;且本研究为单中心研究,可能因研究对象选择偏倚而影响最终结果;此外,虽然两组患者胰岛素治疗及胰岛素增敏剂使用情况差异并不显著,但仍可能对 25(OH)D 与胰岛功能的统计分析产生影响,从而出现阴性结果^[8];未来有待于大样本量、多中心研究进一步深入探讨。

本研究还发现,社区 T2DM 患者骨代谢指标与胰岛功能相关。虽然不同 25(OH)D 组水平组患者的骨代谢指标比较差异无统计学意义,但相关性分析结果显示,在 25(OH)D 最高四分位组中,2h CP 与 P1NP、 β -CTX 呈正相关;在 25(OH)D 最低四分位组中,FCP 与 β -CTX 呈正相关。此相关性仅存在于 C 肽和骨代谢指标之间,推测可能与注射外源性胰岛素干扰了胰岛素水平的检测有关。文献报道,25(OH)D 缺乏人群骨质疏松和糖尿病的患病风险增加^[9];Laurent 等^[10]对欧洲老年男性代谢综合征患者进行研究发现,胰岛素敏感性与 P1NP 及 β -CTX 相关,该人群在胰岛素敏感性减低的同时伴有骨转换减低,即 P1NP 及 β -CTX 水平减低,与本研究结论一致。同时本研究发现,无论 25(OH)D 水平高低,部分骨代谢指标与 C 肽均存在正相关,提示这种相关可能独立于维生素 D 水平之外。

此外,本研究还发现,PTH 降低、年龄增长、HDL-C 升高是社区 T2DM 患者 25(OH)D 水平升高的独立影响因素。研究报道,老年及青年人群 25(OH)D 与 PTH 存在负相关关系^[11-12],本研究也进一步证实社区 T2DM 患者 25(OH)D 水平随 PTH 水平升高而下降。老年人群中维生素 D 缺乏常见,理论上,随年龄增高,25(OH)D 水平应下降,本研究表现的趋势似乎与之相反,分析原因可能与社区 T2DM 患者多为中老年、年龄差距不大有关;此外分析 25(OH)D 影响因素时,我们针对的是全部观察对象,未再以不同 25(OH)D 水平进行分组,而最高和最低 25(OH)D 这两个较为极端的观察群体,有可能因 25(OH)D 高水平组显著抑制 PTH,低水平组出现继发性甲状旁腺功能亢进影响研究结果,使年龄相关的 25(OH)D 水平下降不显著。此外,本研究还发现 25(OH)D 水平随 HDL-C 升高而增高。有动物试验证实,维生素 D 可降低大鼠 TC、TG、LDL-C 水平,提高 HDL-C 水平,高剂量组上述作用更显著^[13]。人群中维生素 D 与 HDL-C 的关系一直存在争议,有研究结果显示,增加维生素 D 摄入可提高

中老年患者 HDL-C 水平^[14],但 Carcia-Bailo 等^[15]却发现血清 25(OH)D 水平与 HDL-C 呈负相关。因此,关于 25(OH)D 与 HDL-C 的关系尚需更多研究数据来进一步探讨。

综上所述,不同维生素 D 营养状况社区 T2DM 患者的胰岛功能状况无显著不同,其 25(OH)D 水平的主要影响因素为 HDL-C、PTH 和年龄。此外,其骨代谢指标与胰岛功能相关,且不依赖于 25(OH)D 水平。本研究不足之处为单中心研究,样本量受限,且多为中老年患者,在条件允许的情况下我们将进一步扩大样本量,并开展多中心研究,以获得更多、更客观的临床证据。

参 考 文 献

- [1] Danescu LG, Levy S, Levy J, et al. Vitamin D and diabetes mellitus [J]. *Endocr*, 2009, 35(1): 11-17.
- [2] Gulseth HL, Gjellstad IM, Tierney AC, et al. Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic in European subjects with the metabolic syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(4): 923-925.
- [3] 刘薇,原晶,苏志燕,等.不同体重指数的社区男性 2 型糖尿病患者骨代谢与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *临床内科杂志*, 2018, 35(3): 173-176.
- [4] 许桂平,于明香.维生素 D 与糖尿病[J]. *复旦学报(医学版)*, 2011, 38(1): 80-88.
- [5] Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at a risk for type 2 diabetes [J]. *Diabetes care*, 2010, 33(6): 1379-1381.
- [6] 王翠娟,王蕊,尹福在,等.维生素 D 缺乏的 2 型糖尿病患者血清胆红素、25 羟维生素 D3 水平与胰岛素抵抗的关系[J]. *临床内科杂志*, 2020, 37(4): 294-296.
- [7] Pitta AG, Neslon J, Mitri J, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary in the Diabetes Prevention Program [J]. *Diabetes care*, 2012, 35(3): 565-573.
- [8] 刘巧蕊.2 型糖尿病患者血清 25-OH 维生素 D 水平的变化及意义[J]. *中外医学研究*, 2013, 11(6): 18-19.
- [9] Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkoutouvas A, et al. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2 [J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2013, 4(4): 122-128.
- [10] Laurent MR, Cook MJ, Gielen E, et al. Lower bone turnover and relative bone deficits in men with metabolic syndrome: a matter of insulin sensitivity? The European Male Ageing Study [J]. *Osteoporos Int*, 2016, 27(11): 3227-3237.
- [11] Kestenbaum B, Katz R, De Boer I, et al. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(14): 1433-1441.
- [12] Manickam B, Washington T, Villagrana NE, et al. Determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D and bone mineral density in young physicians [J]. *Endocr Pract*, 2012, 18(2): 219-226.
- [13] 张超,陈仪坤,黄梅,等.维生素 D 改善肥胖大鼠的脂代谢[J]. *现代食品科技*, 2019, 35(11): 60-65.
- [14] 傅晓敏,李楠,张丽丽,等.老年男性 2 型糖尿病患者血清 25 羟维生素 D 水平与血脂的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(8): 683-685.
- [15] Carcia-Bailo B, Da Costa LA, Arora P, et al. Plasma vitamin D and biomarkers of cardiometabolic disease risk in adult Canadians, 2007-2009 [J]. *Prev Chronic Dis*, 2013, 10: E91.

(收稿日期:2020-05-30)

(本文编辑:张一冰)