

不同糖耐量人群血清 25(OH)D₃ 水平 及与胰岛 β 细胞功能的关系

王涛 张洁 祁范范 刘岩 庞建华 周慧敏 周亚茹

【摘要】 目的 比较不同糖耐量人群血清 25(OH)D₃ 水平,分析其与胰岛 β 细胞功能的关系。**方法** 共纳入 131 例受试者,包括新诊断 2 型糖尿病患者(T2DM 组)50 例,糖调节受损者(IGR 组)45 名和糖耐量正常者(NGT 组)36 名。收集临床资料并检测相关生化指标,采用酶联免疫吸附法测定空腹血清 25(OH)D₃ 水平。**结果** NGT 组、IGR 组和 T2DM 组血清 25(OH)D₃ 水平依次下降($F=25.984$, $P<0.05$)。血清 25(OH)D₃ 与体重指数、腰围、臀围、腰臀比、空腹血糖、口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖(2 hPG)呈负相关($r=-0.600 \sim -0.175$, P 均 <0.05),与空腹胰岛素(FINS)、胰岛素曲线下面积、稳态模型评估-胰岛 β 细胞功能指数、早相胰岛素分泌指数($\Delta\text{INS}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$)呈直线正相关($r=0.296 \sim 0.693$, P 均 <0.05)。多元逐步回归分析显示,2 hPG、 $\Delta\text{INS}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$ 是血清 25(OH)D₃ 水平的独立相关因素($\beta=0.204$, -0.178 , P 均 <0.05)。**结论** IGR 者与 T2DM 患者 25(OH)D₃ 水平降低。血清 25(OH)D₃ 与胰岛素分泌功能呈正相关,与肥胖、血糖水平呈负相关。

【关键词】 25(OH)D₃; 维生素 D; 2 型糖尿病; 胰岛素分泌

基金项目: 河北省医学适用技术跟踪项目(GL201340)

Relationship between serum 25(OH)D₃ level and islet β cell function in individuals with different glucose tolerance Wang Tao*, Zhang Jie, Qi Fanfan, Liu Yan, Pang Jianhua, Zhou Huimin, Zhou Yaru. * Department of Cardiology, The Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050051, China
Corresponding author: Zhou Yaru, Email: zhouyaru_hc@163.com

【Abstract】 Objective To compare the level of serum 25(OH)D₃ in individuals with different glucose tolerance and explore the relationship between serum 25(OH)D₃ and islet β cell function. **Methods** A total of 131 subjects including patients with newly diagnosed type 2 diabetes (T2DM group, $n=50$), individuals with impaired glucose regulation (IGR group, $n=45$) and individuals with normal glucose tolerance (NGT group, $n=36$) were included in this study. Clinical data and biochemical parameters were collected. Serum 25(OH)D₃ was measured by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** Compared with NGT group, the levels of serum 25(OH)D₃ were decreased in IGR group and T2DM group. The level of serum 25(OH)D₃ was negatively correlated with body mass index, waist circumference, hip circumference, waist-to-hip ratio, fasting plasma glucose and oral glucose tolerance test 2 hour plasma glucose (2 hPG) ($r=-0.600$ to -0.175 , all $P<0.05$), and was positively correlated with fasting insulin, insulin area under curve, homeostasis model assessment β-cell function and early phase insulin secretion ($\Delta\text{INS}_{30}/\text{G}_{30}$) ($r=0.296$ to 0.693 , all $P<0.05$). Multiple stepwise regression analysis showed that 2 hPG, $\Delta\text{INS}_{30}/\Delta\text{G}_{30}$ were independent related factors of the level of serum 25(OH)D₃ ($\beta=0.204$, -0.178 , all $P<0.05$). **Conclusions** The level of serum 25(OH)D₃ is decreased in patients with IGR and T2DM. Serum 25(OH)D₃ is positively correlated to insulin secretion, and negatively correlated to obesity and blood glucose.

【Key words】 25(OH)D₃; Vitamin D; Type 2 diabetes mellitus; Insulin secretion

Fund program: Hebei Medical Technology Program(GL201340)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.04.04

作者单位:050051 石家庄,河北医科大学第三医院心内科(王涛),内分泌科(张洁,祁范范,刘岩,庞建华,周亚茹);050051 石家庄,河北医科大学第一医院内分泌科(周慧敏)

通信作者:周亚茹,Email:zhouyaru_hc@163.com

传统意义上认为,维生素 D 的主要作用为调节钙、磷代谢和影响骨质形成。然而,近年来越来越多的研究发现,维生素 D 受体存在于包括免疫细胞、胰腺、甲状旁腺等多种细胞和组织中,因此,维生素 D 还可作用于免疫、内分泌等多系统组织。大量动物实验及人体观察结果表明,维生素 D 缺乏在糖尿病的发生、发展中起一定作用。已有临床研究显示,维生素 D 缺乏可增加 2 型糖尿病 (T2DM) 的患病率^[1]。本研究通过测定不同糖耐量人群血清 25(OH)D₃ 水平,分析其流行病学特征,进一步探寻 25(OH)D₃ 与胰岛 β 细胞功能的相关性,以期对高危人群早期干预,延缓 T2DM 的发生、发展。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 3 月至 2013 年 11 月就诊于河北医科大学第三医院内分泌科、并行口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 者。最终入选 131 名,根据 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断及分型标准,将受试对象分为 3 组:糖耐量正常组 (NGT 组) 36 名 (男 18 名,女 18 名)、糖调节受损组 (IGR 组) 45 名 (男 24 名,女 21 名)、T2DM 组 50 例 (男 31 例,女 19 例)。排除标准:(1) 1 型糖尿病和其他特殊类型糖尿病患者。(2) 糖尿病急性并发症者,如糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态。(3) 严重的心、肝、肾功能不全者。(4) 肿瘤及自身免疫性疾病、结缔组织病患者。(5) 甲状腺、甲状旁腺功能不全者。(6) 患骨质疏松、代谢性骨病、骨折者。(7) 服用可能影响维生素 D 水平的药物者,如抗癫痫药、糖皮质激素。(8) 连续 3 个月服用维生素 D 及其衍生物和钙剂者。(9) 受试前 1 周内阳光暴晒史者。(10) 饮用咖啡、浓茶者。本研究已获得医院伦理委员会批准,受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 (1) 由专人测量身高、体重、腰围、臀围、血压,并计算体重指数及腰臀比。(2) 采集空腹静脉血,检测血糖、血脂、25(OH)D₃ 水平。(3) 行 75 g OGTT,于空腹、服糖半小时、1 h、2 h、3 h 分别采集肘静脉血,测定各个时间段血糖及胰岛素水平。(4) 应用全自动生化分析系统,酶法测定胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C)、脂蛋白 a 水平;葡萄糖氧化酶法测定血糖水平;放射免疫法测定胰岛素水平。采用近似梯形面积的方法计算胰岛素曲线下面积 (AUC_{INS}, mIU · L⁻¹),计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、稳态模型评估-胰岛 β 细胞功能指数 (HOMA-β) 以及早相胰岛素分泌指数 (ΔINS₃₀/ΔG₃₀)。25(OH)D₃ 浓度测定采用酶联免疫吸附法 [美国 Biovendor 公司人血清 25(OH)D₃ 试剂盒],操作步骤严格按照说明书进行,批内差异 < 9%,批间差异 < 15% (1 μg/L = 2.5 nmol/L)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的资料以中位数和四分位间距表示。多组间比较:定量资料符合正态分布且方差齐者,采用单因素方差分析 (ANOVA) 法,两两比较采用最小有意义差异 *t* 检验 (LSD-*t*);定量资料非正态者采用 *K-W* 秩和检验 (Kruskal-Wallis test),两两比较采用 Bonferroni 法。定性资料的比较采用卡方检验。25(OH)D₃ 与符合正态分布的指标的相关性分析采用 Pearson 相关分析法,与不符合正态分布的指标的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析法。25(OH)D₃ 与各指标之间的关系采用多元线性回归分析。Bonferroni 法比较以 *P* < 0.017 表示差异具有统计学意义,其余均以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料及生化指标的比较 NGT 组、IGR 组及 T2DM 组间性别、年龄、收缩压、舒张压、胆固醇、甘油三酯、LDL-C、脂蛋白 a、空腹胰岛素、HOMA-IR 差异无统计学意义 (*P* 均 > 0.05)。T2DM 组体重指数、腰围、臀围、腰臀比显著高于 NGT 组、IGR 组 (*P* 均 < 0.05),NGT 组和 IGR 组之间体重指数、腰围、臀围、腰臀比无显著差异 (*P* 均 > 0.05)。IGR 组和 T2DM 组的 HDL-C 水平明显低于 NGT 组 (*P* < 0.01),IGR 组和 T2DM 组之间 HDL-C 水平无显著差异 (*P* > 0.05)。T2DM 组空腹血糖、OGTT 2 h 血糖 (2 hPG) 水平显著高于 NGT 组、IGR 组,IGR 组空腹血糖、2 h PG 水平显著高于 NGT 组 (*P* 均 = 0.000)。T2DM 组 AUC_{INS} 显著低于 NGT 组、IGR 组 (*P* = 0.000),NGT 组和 IGR 组之间差异无统计学意义 (*P* > 0.017)。T2DM 组 HOMA-β 显著低于 NGT 组和 IGR 组 (*P* = 0.001),NGT 组和 IGR 组之间 HOMA-β 差异无统计学意义 (*P* > 0.017)。T2DM 组 ΔINS₃₀/ΔG₃₀ 显著低于 NGT 组、IGR 组 (*P* < 0.017),IGR 组显著低于 NGT 组 (*P* < 0.017),见表 1。

2.2 血清 25(OH)D₃ 水平的比较 NGT 组、IGR 组及 T2DM 组血清 25(OH)D₃ 水平逐渐降低,分别为 (27.92 ± 0.79) μg/L、(24.72 ± 0.55) μg/L、(22.00 ± 0.42) μg/L,差异具统计学意义 (*F* = 25.984, *P* < 0.05)。

2.3 血清 25(OH)D₃ 水平与其他指标的相关性分析 血清 25(OH)D₃ 与体重指数、腰围、臀围、腰臀比、空腹血糖、2 hPG 呈负相关 (*r* = -0.304, -0.273, -0.246, -0.175, -0.494, -0.600, *P* 均 < 0.05),与空腹胰岛素、AUC_{INS}、HOMA-β、ΔINS₃₀/ΔG₃₀ 呈正相关 (*r* = 0.296, 0.490, 0.541, 0.693, *P* 均 < 0.05)。多元逐步回归分析显示 2 hPG、ΔINS₃₀/ΔG₃₀ 是血清 25(OH)D₃ 水平的独立相关因素 (β = 0.204, -0.178, *P* 均 < 0.05),见表 2。

表 1 3 组间一般临床资料和生化指标的比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	腰围(cm)	臀围(cm)
NGT 组	36	36(18/18)	55.22 ± 1.56	23.83 ± 0.33	80.65 ± 0.86	91.78 ± 0.82
IGR 组	45	45(24/21)	55.56 ± 1.70	24.82 ± 0.34	81.67 ± 1.02	91.98 ± 0.81
T2DM 组	50	50(31/19)	55.34 ± 1.43	27.15 ± 0.44 ^{ab}	86.38 ± 0.87 ^{ab}	94.64 ± 0.49 ^{ab}
F/χ^2 值		1.381	0.011	19.415	11.222	5.496
P 值		0.501	0.989	0.000	0.000	0.005
组别	例数	腰臀比	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)
NGT 组	36	0.880 ± 0.006	130(120,149)	80(74,90)	4.81 ± 0.14	1.23(0.96,2.14)
IGR 组	45	0.890 ± 0.006	134(127,150)	87(77,94)	4.60 ± 0.14	1.38(0.89,2.10)
T2DM 组	50	0.910 ± 0.007 ^{ab}	130(120,140)	85(80,90)	4.70 ± 0.13	1.42(0.90,2.42)
F/χ^2 值		7.121	1.415	1.018	0.554	2.259
P 值		0.001	0.493	0.601	0.576	0.109
组别	例数	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	LP(a)(mg/L)	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)
NGT 组	36	1.17 ± 0.05	2.92 ± 0.13	285.55(200.04,469.53)	4.93(4.62,5.36)	6.90(5.75,7.42)
IGR 组	45	1.03 ± 0.04 ^a	2.94 ± 0.11	285.15(220.63,350.85)	5.25(4.76,5.81) ^a	9.80(8.45,11.18) ^a
T2DM 组	50	1.01 ± 0.03 ^a	2.95 ± 0.13	232.00(185.79,319.82)	8.15(6.82,11.08) ^{ab}	18.96(14.88,22.04) ^{ab}
F/χ^2 值		3.937	0.015	4.919	83.817	104.310
P 值		0.022	0.985	0.085	0.000	0.000
组别	例数	FINS(mIU/L)	AUC _{INS} (mIU · L ⁻¹)	HOMA-β	HOMA-IR	ΔINS ₃₀ /ΔG ₃₀
NGT 组	36	6.89(5.65,13.87)	176.23(133.27,253.78)	123.55(96.19,203.72)	1.61(1.24,3.13)	15.48(5.16,24.23)
IGR 组	45	8.51(5.67,12.09)	217.52(150.71,318.44)	100.90(73.46,149.50)	1.92(1.41,2.88)	7.92(4.80,14.40) ^c
T2DM 组	50	6.84(4.71,11.59)	83.21(29.83,146.21) ^{cd}	35.90(17.42,57.40) ^{cd}	2.75(1.70,4.26)	2.05(0.50,3.87) ^{cd}
F/χ^2 值		2.195	33.841	60.202	4.509	47.939
P 值		0.334	0.000	0.000	0.107	0.000

注:NGT:糖耐量正常;IGR:糖调节受损;T2DM:2 型糖尿病;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;LP(a):脂蛋白 a;FPG:空腹血糖;2 hPG:口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖;FINS:空腹胰岛素;AUC_{INS}:胰岛素曲线下面积;HOMA-β:稳态模型评估-β 细胞功能指数;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;ΔINS₃₀/ΔG₃₀:早相胰岛素分泌指数;与 NGT 组相比,^a $P < 0.05$;与 IGR 组相比,^b $P < 0.05$;与 NGT 组相比,^c $P < 0.017$;与 IGR 组相比,^d $P < 0.017$;1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 血清 25(OH)D₃ 与其他指标的多元逐步回归分析

变量	β 值	t 值	P 值
体重指数(kg/m ²)	-0.078	-1.227	0.222
腰围(cm)	-0.071	-1.139	0.257
臀围(cm)	-0.038	-0.609	0.544
腰臀比	-0.069	-1.143	0.255
FPG(mmol/L)	-0.007	-0.061	0.952
2 hPG(mmol/L)	0.204	-3.794	0.000
FINS(mIU/L)	0.077	1.282	1.282
AUC _{INS} (mIU · L ⁻¹)	0.050	0.703	0.703
HOMA-β	0.028	0.435	0.664
ΔINS ₃₀ /ΔG ₃₀	-0.178	8.439	0.000

注:FPG:空腹血糖;2 hPG:口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖;FINS:空腹胰岛素;AUC_{INS}:胰岛素曲线下面积;HOMA-β:稳态模型评估-β 细胞功能指数;ΔINS₃₀/ΔG₃₀:早相胰岛素分泌指数

3 讨论

25(OH)D₃ 是维生素 D 在血液中的主要存在形式,是评价体内维生素 D 水平的公认指标。目前国际上普遍认同 25(OH)D₃ 在人体内的正常水平为 30 μg/L 左右,维生素 D 不足和缺乏分别被界定为血清 25(OH)D₃ 水平在 20 ~ 30 μg/L 和 < 20 μg/L^[3]。

据现有资料估计,全球约有 10 亿人存在维生素 D 缺乏或不足。欧洲大部分区域健康人群平均

25(OH)D₃ 水平低于 50 nmol/L (20 μg/L)^[4]。由于地区、季节和人群的不同,我国维生素 D 营养状况差异很大。在上海随机选取的 2 588 名成年人,其血清维生素 D 的平均水平为 20.9 μg/L,有 84% 的男性和 89% 的女性存在维生素 D 不足和缺乏(< 30 μg/L)^[5]。Yin 等^[6]对济南地区 601 名成年人的调查显示,人群血清维生素 D 的平均水平为 26.91 μg/L,其中维生素 D 不足(20 ~ 30 μg/L)和维生素 D 缺乏(< 20 μg/L)者所占比例分别为 37.6% 和 28.6%。目前虽然尚无全国较大范围统一的维生素 D 水平的数据,但上述调查结果表明,我国南、北方维生素 D 不足的现象均较普遍。本研究中,人群血清维生素 D 水平均值为 24.56 μg/L,NGT 组、IGR 组及 T2DM 组血清 25(OH)D₃ 水平依次下降。其中维生素 D 不足(20 ~ 30 μg/L)和维生素 D 缺乏者(< 20 μg/L)分别占 73.3% (96/131) 和 14.5% (19/131),维生素 D 水平正常者仅占 12.2% (16/131)。

西班牙的 1 项前瞻性研究对 1 226 名受试者进行了为期 4 年的随访,结果显示,与维生素 D ≤ 18.5 μg/L 的人群相比,血清维生素 D > 18.5 μg/L 的人群患 T2DM 的风险显著降低^[1]。另一项观察性

研究表明,维持肥胖绝经后女性正常糖代谢的血清 25(OH)D₃ 阈值为 26 μg/L,低于该水平的女性体脂含量、血糖、胰岛素及甘油三酯水平均升高^[7]。提示维生素 D 与胰岛功能密切相关,可能预测了糖尿病的发生、发展。

研究发现,腰围大于正常个体 25(OH)D₃ 缺乏的风险是腰围正常个体的 3.3 倍($P=0.022$),可能与 25(OH)D₃ 在脂肪中蓄积,生物利用度下降有关^[8]。一项关于肥胖与 25(OH)D₃ 关系的荟萃研究发现,体重指数每升高 1 kg/m²,25(OH)D₃ 水平就随之下降 1.15% ($P=6.52 \times 10^{-27}$)^[9]。本研究显示,血清 25(OH)D₃ 与体重指数、腰围、臀围、腰臀比呈负相关,与上述研究结果一致。因而,控制体重有望成为改善维生素 D 缺乏的有效干预措施。

Talaei 等^[2] 给予 100 例 T2DM 患者每周口服 50 000 U 的维生素 D,共 8 周,其空腹血糖、空腹胰岛素及 HOMA-IR 均显著下降,提示补充维生素 D 可以改善胰岛素抵抗。维生素 D 改善胰岛素抵抗的机制可能有以下几方面:维生素 D 与靶组织上的受体结合后,通过增加靶细胞内钙离子浓度,促进胰岛素受体底物磷酸化,启动胰岛素信号转导,改善胰岛素敏感性。此外,维生素 D 可抑制核因子-κB 的转录和翻译,减少一氧化氮在胰岛细胞中的过度表达,下调炎症反应因子白细胞介素-6、肿瘤坏死因子、干扰素-α 等的表达,抑制炎症反应的发生、发展^[10-11]。本研究观察到,25(OH)D₃ 与空腹血糖呈显著正相关,与 HOMA-IR 无关(3 组间 HOMA-IR 虽然有逐渐增加的趋势,但差异无统计学意义),与 Talaei 等^[6] 的研究不一致。可能的原因是,入选样本量有限,影响统计学效能。还需进一步扩大样本量进行研究。

研究发现,维生素 D 可增加前胰岛素 mRNA 水平,并通过影响胰岛 β 细胞钙离子依赖性肽酶,促进前胰岛素分裂,使其转换为胰岛素,增加胰岛素的合成^[12]。此外,维生素 D 可以通过抑制巨噬细胞中 toll 样受体 2、toll 样受体 4 蛋白及 mRNA 的表达,减少细胞因子的释放,抑制炎症反应和免疫反应,抑制胰岛 β 细胞凋亡,保护胰岛功能^[13]。本研究显示,血清 25(OH)D₃ 水平与血糖水平呈负相关,与胰岛分泌功能呈正相关。多元逐步回归分析中 2 hPG、ΔINS₃₀/ΔG₃₀ 进入回归方程,提示高糖负荷后血糖水平及胰岛早相分泌功能是 25(OH)D₃ 的独立相关因素。

综上所述,在糖尿病及糖尿病前期人群中,维生素 D 不足/缺乏的现象普遍存在,且随着糖耐量降低,25(OH)D₃ 水平逐渐下降。血清 25(OH)D₃ 与胰岛分泌功能呈正相关,与肥胖、血糖水平呈负相关,25(OH)D₃ 可能在 T2DM 的发生、发展中起一定作用。

参 考 文 献

- [1] González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, et al. Vitamin D and incidence of diabetes: a prospective cohort study[J]. Clin Nutr, 2012, 31(4): 571-573. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.12.001.
- [2] Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetol Metab Syndr, 2013, 5(1): 8. DOI: 10.1186/1758-5996-5-8.
- [3] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [4] Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations[J]. Arch Osteoporos, 2012, 7: 155-172. DOI: 10.1007/s11657-012-0093-0.
- [5] Lu HK, Zhang Z, Ke YH, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e47264. DOI: 10.1371/journal.pone.0047264.
- [6] Yin X, Sun Q, Zhang X, et al. Serum 25(OH)D is inversely associated with metabolic syndrome risk profile among urban middle-aged Chinese population[J]. Nutr J, 2012, 11: 68. DOI: 10.1186/1475-2891-11-68.
- [7] Sorkin JD, Vasaitis TS, Streeten E, et al. Evidence for threshold effects of 25-hydroxyvitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in black and white obese postmenopausal women[J]. J Nutr, 2014, 144(5): 734-742. DOI: 10.3945/jn.114.190660.
- [8] Theuri G, Kiplamai F. Association between vitamin D levels and central adiposity in an eastern Africa outpatient clinical population[J]. Dermatoendocrinol, 2013, 5(1): 218-221. DOI: 10.4161/derm.24654.
- [9] Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts[J]. PLoS Med, 2013, 10(2): e1001383. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001383.
- [10] Gysemans C, Van Etten E, Overbergh L, et al. Treatment of autoimmune diabetes recurrence in non-obese diabetic mice by mouse interferon-beta in combination with an analogue of 1α, 25-dihydroxyvitamin-D₃[J]. Clin Exp Immunol, 2002, 128(2): 213-220.
- [11] Ojaimi S, Skinner NA, Strauss BJ, et al. Vitamin D deficiency impacts on expression of toll-like receptor-2 and cytokine profile: a pilot study[J]. J Transl Med, 2013, 11: 176. DOI: 10.1186/1479-5876-11-176.
- [12] 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.
- [13] Sadeghi K, Wessner B, Laggner U, et al. Vitamin D₃ down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(2): 361-370.

(收稿日期: 2015-09-02)