

25-羟维生素 D₃ 补充对绝经后 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性及血糖控制的影响

涂萍 许婷 段鹏 丁浔 徐定波

【摘要】 目的 观察补充 25-羟维生素 D₃ 治疗对绝经后 2 型糖尿病患者胰岛素敏感性和血糖控制的影响。**方法** 收集绝经后 2 型糖尿病患者 210 例,平均年龄(58.5 ± 7.5)岁。采用完全随机抽样方法分为治疗组 105 例,对照组 105 例。治疗组在采用常规降糖、调脂等治疗的基础上联合 25-羟维生素 D₃ 治疗,对照组仅采用常规降糖、调脂等治疗,连续治疗半年。对比治疗前、后患者血糖、HbA1c、空腹胰岛素水平及稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、25-羟维生素 D₃ 等指标的差异。**结果** 治疗前,治疗组与对照组血糖、HbA1c、空腹胰岛素、HOMA-IR、25-羟维生素 D₃ 等指标差异无统计学意义(P 均 > 0.05);治疗后,与对照组相比,治疗组空腹血糖水平、HbA1c 降低($t = 5.427, 2.969$),空腹胰岛素水平、HOMA-IR、25-羟维生素 D₃ 升高($t = 5.257, 5.164, 2.872, P$ 均 < 0.05)。**结论** 补充 25-羟维生素 D₃ 有助于绝经后 2 型糖尿病患者更好的控制血糖,并提高胰岛素敏感性。

【关键词】 绝经后患者;2 型糖尿病;25-羟维生素 D₃

基金项目:江西省科技计划项目[赣财教指(2013)38 号]

Influence of 25-hydroxyvitamin D₃ supplement on insulin sensitivity and glucose control in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus Tu Ping, Xu Ting, Duan Peng, Ding Xun, Xu Dingbo.
Department of Endocrinology, The Third Hospital of Nanchang, Nanchang 330009, China
Corresponding author: Tu Ping, Email: tuping8877@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of 25-hydroxyvitamin D₃ supplement on insulin sensitivity and glucose control in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 210 postmenopausal patients [average (58.5 ± 7.5) years old] with type 2 diabetes mellitus were collected and randomly divided into treatment group (105 cases) and control group (105 cases) by random sampling method. Patients in the treatment group received regular glucose-lowering and lipid-lowering medications as well as 25-hydroxyvitamin D₃ treatment for six months. Patients in the control group only received glucose-lowering and lipid-lowering medications for six months. Levels of glucose, HbA1c, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and 25-hydroxyvitamin D₃ before and after treatment in both groups were measured and compared. **Results** Before treatment, the level of glucose, HbA1c, HOMA-IR and 25(OH)D₃ in treatment group were not different from those in control group (all $P > 0.05$). After treatment, the level of glucose and HbA1c ($t = 5.427, 2.969$) were decreased while fasting insulin, HOMA-IR and 25(OH)D₃ ($t = 5.257, 5.164, 2.872$) were increased in treatment group compared with control group (all $P < 0.05$). **Conclusion** 25(OH)D₃ supplement may decrease blood glucose and increase insulin sensitivity in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus.

【Key words】 Postmenopausal patients; Type 2 diabetes mellitus; 25-hydroxyvitamin D₃

Fund program: The Science and Technology Projects of Jiangxi Province [(2013)38]

维生素 D 缺乏已经成为全球性的健康问题,常见于儿童、孕妇、绝经后妇女及老年人等^[1]。维生

素 D 缺乏或者不足时,可增加糖尿病以及其他慢性疾病的发生风险^[2]。研究表明,补充维生素 D 有利

于糖尿病患者血糖的调节^[34]。国外对绝经后 2 型糖尿病患者体内维生素 D 状况的研究表明,其维生素 D 缺乏的现象比男性更严重^[5]。因此维生素 D 水平和绝经后 2 型糖尿病患者的关系备受关注。本研究在药物治疗基础上合并给予维生素 D 辅助治疗,观察其对绝经后 2 型糖尿病患者的血糖及胰岛素敏感性的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2013 年 10 月—2014 年 7 月于南昌市第三医院内分泌科住院的绝经后 2 型糖尿病患者 210 例。研究对象均通过伦理委员会的批准,并签署患者知情同意书。纳入标准:2 型糖尿病的诊断均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,均为自然绝经,且血液中维生素 D 的含量处于不足状态($25\text{ nmol/L} \leq 25(\text{OH})\text{D}_3 \leq 50\text{ nmol/L}$)。排除标准:1 型糖尿病;有严重并发症的 2 型糖尿病(心肌梗死、糖尿病足、糖尿病酮症酸中毒等);严重肝、肾功能异常;近期有急性感染性疾病;甲状腺功能亢进症、甲状旁腺功能亢进症、恶性肿瘤病史;正在使用糖皮质激素、抗反转录病毒治疗,近半年应用维生素 D、钙制剂、雌激素及选择性雌激素受体调节剂等抗骨质疏松药物。入选者年龄 48~71 岁,平均(58.5 ± 7.5)岁。将 210 例患者按整群随机抽样分为对照组及治疗组,每组 105 例。

1.2 研究方法 测量所有患者的身高、体重、腰围、臀围、收缩压及舒张压,计算体重指数。两组患者均给予糖尿病教育,包括饮食、运动指导、血糖监测方法指导及低血糖应对等。治疗组在常规降糖、调脂等治疗的基础上,给予使用活性维生素 D(罗盖全, $0.25\text{ }\mu\text{g/d}$,上海罗氏制药有限公司),连续治疗半年;对照组仅采用常规降糖、调脂等治疗,连续治疗半年。所有研究对象在入组时及治疗半年后均采用氧化酶法检测空腹血糖、餐后 2 h 血糖(2 hPG),采用液相色谱法检测 HbA1c,采用电化学发光法检测

空腹胰岛素,采用酶联免疫吸附法测定血清 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平(小于 25 nmol/L 定义为维生素 D 缺乏, $25 \sim 50\text{ nmol/L}$ 定义为维生素 D 不足,大于 50 nmol/L 为维生素 D 正常)。计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹胰岛素 \times 空腹血糖/ 22.5 。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 18.0 统计软件对所得数据进行统计学分析,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组试验数据比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象一般指标比较 治疗组及对照组的年龄、绝经年限、体重、体重指数、收缩压及舒张压未见明显差异(P 均 > 0.05 ,表 1)。

2.2 治疗前对照组及治疗组血糖及其他指标比较 治疗前,两组空腹血糖、2 hPG、HbA1c、空腹胰岛素、HOMA-IR、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 2。

2.3 治疗后对照组及治疗组血糖及其他指标比较 治疗后治疗组空腹血糖、2 hPG、HbA1c 与对照组相比均降低(P 均 < 0.05);空腹胰岛素、HOMA-IR、 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 与对照组相比均升高(P 均 < 0.05),见表 3。

3 讨论

维生素 D 在体内对钙离子、磷离子进行调节,还与糖尿病之间存在着十分密切的关系,一旦患者体内维生素 D 含量减少,将影响患者胰岛素的正常合成与分泌,甚至导致患者体内的血糖调节机制出现部分异常,对糖尿病存在一定的加重作用。维生素 D_3 浓度与胰岛 β 细胞功能呈正相关,与胰岛素抵抗呈负相关。机体内维生素 D_3 缺乏,可以激活炎症反应、机体免疫,抑制胰岛素的合成和分泌,降低胰岛素敏感性,这些异常反应可能最终导致胰岛素抵抗。2 型糖尿病患者相对于正常人更容易存在

表 1 两组患者一般指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	绝经年限(年)	体重指数(kg/m^2)	体重(kg)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
对照组	105	58.9 ± 7.1	3.8 ± 1.2	23.1 ± 2.8	53.9 ± 7.1	130.0 ± 12.6	79.6 ± 9.7
治疗组	105	57.8 ± 5.9	5.1 ± 1.1	23.9 ± 2.9	56.4 ± 7.3	138.6 ± 16.6	81.0 ± 10.5
t 值		1.588	1.383	0.344	0.425	0.715	0.170
P 值		0.253	0.239	0.749	0.693	0.514	0.874

注:1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 治疗前两组患者血糖及其他指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA1c(%)	FINS($\mu\text{U/ml}$)	HOMA-IR	$25(\text{OH})\text{D}_3(\text{nmol/L})$
对照组	105	10.59 ± 1.98	15.47 ± 2.73	11.53 ± 1.62	4.53 ± 0.82	2.13 ± 0.31	30.23 ± 3.98
治疗组	105	10.12 ± 1.84	13.06 ± 2.23	12.26 ± 1.42	4.64 ± 0.73	2.10 ± 0.32	28.16 ± 3.53
t 值		0.301	1.184	0.587	0.158	0.117	0.674
P 值		0.778	0.302	0.589	0.882	0.913	0.537

注:FPG:空腹血糖;2 hPG:餐后 2 h 血糖;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数

表 3 治疗后两组患者血糖及其他指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA1c(%)	FINS(μ U/ml)	HOMA-IR	25(OH) D ₃ (nmol/L)
对照组	105	7.31 \pm 0.74	12.83 \pm 1.85	9.57 \pm 1.07	3.49 \pm 0.70	1.15 \pm 0.20	29.10 \pm 3.27
治疗组	105	4.58 \pm 0.46	8.21 \pm 0.85	7.35 \pm 0.73	7.32 \pm 1.05	2.51 \pm 0.41	40.78 \pm 6.24
<i>t</i> 值		5.427	3.930	2.969	5.257	5.164	2.872
<i>P</i> 值		0.006	0.017	0.041	0.006	0.007	0.045

注:FPG:空腹血糖;2 hPG:餐后 2 h 血糖;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数

维生素 D₃ 的不足或缺乏^[6-7]。尤其对于绝经后 2 型糖尿病患者,其维生素 D₃ 的不足及缺乏更为严重,维生素 D₃ 的补充具有明显的积极作用。

基于此,本研究选取南昌市绝经后 2 型糖尿病患者为调查对象,结果发现,补充维生素 D₃ 可降低绝经后 2 型糖尿病患者的空腹血糖、2 hPG、HbA1c,并提高胰岛素水平,说明维生素 D₃ 水平影响胰岛素的敏感性。但也有部分研究显示,一旦患者体内的胰岛功能出现严重的衰竭,维生素 D₃ 的作用可能并不十分明显,但本研究排除了胰岛功能出现严重衰竭的患者,发现早期给患者补充维生素 D₃,可能成为改善胰岛素敏感性的措施之一。

维生素 D 对 2 型糖尿病的影响机制较为复杂,可能是通过影响胰岛素分泌和胰岛素抵抗而发挥作用。Kayaniyl 等^[8]研究发现,维生素 D 浓度与胰岛 β 细胞功能呈正相关,与胰岛素抵抗呈负相关。胰岛 β 细胞膜上存在维生素 D 受体,维生素 D 与胰岛细胞上的维生素 D 受体结合后,可激活胰岛 β 细胞上的 L 型钙离子通道,促使胰岛素受体底物酪氨酸磷酸化,从而影响胰岛素信号转导,直接减少胰岛素的合成和分泌,这一异常反应可能最终导致胰岛素抵抗^[9]。维生素 D 也可直接刺激胰岛素受体表达以提高胰岛素敏感性,或通过刺激过氧化物酶体增殖物活化受体来增强胰岛素受体的表达^[10]。由于胰岛素分泌具有钙依赖性,维生素 D 还可通过调节胰岛 β 细胞内、外的钙离子浓度,增强胰岛素的分泌及胰岛素靶组织对胰岛素的敏感性^[11]。与此同时,维生素 D 对患者的胰岛 β 细胞存在相应的保护作用,是维持其体内糖耐量正常作用的相对必须的物质,维生素 D 的缺乏会影响其与胰岛细胞上的维生素 D 受体结合,从而影响胰岛素信号转导。若给予患者及时补充维生素 D,减少对胰岛素信号转导的影响,可促进患者的胰岛素分泌过程恢复至正常水平,进而更好的控制血糖情况,尤其是绝经后 2 型糖尿病患者^[12]。

综上所述,补充维生素 D₃ 能提高绝经后 2 型糖尿病患者胰岛细胞的敏感性,并且改善血糖控制。由于本研究选取的样本量不大,仍需进行大样本、多中心的随访研究验证本研究结果,为维生素 D₃ 对

绝经后 2 型糖尿病患者临床治疗的辅助作用提供更有力的证据。

参 考 文 献

[1] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences[J]. Am J Clin Nutr,2008,87(4): 1080S-1086S.

[2] Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A,et al. Vitamin D and diabetes[J]. Diabetologia,2005,48(7):1247-1257.

[3] 郭银凤,宋志霞,周敏,等. 活性维生素 D 通过调节糖尿病肾病大鼠巨噬细胞 M1 及 M2 表型活化防治足细胞损伤[J]. 中华肾脏病杂志,2014,30(6):429-436. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2014.10.009

[4] Alkharfy KM, Al-Daghri NM, Yakout SM, et al. Influence of vitamin D treatment on transcriptional regulation of insulin-sensitive genes[J]. Metab Syndr Relat Disord,2013,11(4):283-288. DOI:10.1089/met.2012.0068.

[5] Tahrani AA, Ball A, Shepherd L,et al. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK[J]. Int J Clin Pract,2010,64(3):351-355. DOI:10.1111/j.1742-1241.2009.02221.x.

[6] 李兰,冉兴无. 维生素 D 缺乏与糖尿病[J]. 华西医学,2011,26(6):850-853.

[7] 杨雪,时立新,张巧,等. 中老年人群 25 羟维生素 D₃ 与代谢综合征的相关性分析[J]. 国际内分泌代谢杂志,2014,34(5):289-294. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.05.001.

[8] Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes[J]. Diabetes Care,2010,33(6):1379-1381. DOI:10.2337/dc09-2321.

[9] Pittas AG, Lau J, Hu FB,et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Endocrinol Metab,2007,92(6):2017-2029.

[10] Dunlop TW, Väisänen S, Frank C,et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ and its nuclear receptor[J]. J Mol Biol,2005,349(2):248-260.

[11] Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F,et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Obes Metab,2008,10(3):185-197. DOI:10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x.

[12] 高卫卫,李培,施毅,等. 维生素 D 对免疫系统的调节作用[J]. 国际呼吸杂志,2013,33(6):457-460. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2013.006.014.