

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.09.014

维生素 D 对老年 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗影响的研究*

汪晓红,李 莉[△]

(湖北省武汉市武昌医院内分泌科 430063)

[摘要] **目的** 探讨维生素 D 对老年 2 型糖尿病(T2DM)患者胰岛素抵抗的影响,为该类患者的临床治疗提供可参考依据。**方法** 共纳入 160 例该院诊断为 T2DM 的老年患者作为研究对象,采用随机数字法平均分为观察组与对照组,两组患者均给予常规降糖治疗,观察组同时加用骨化三醇(0.5 μg/d,12 周)。所有患者均于治疗前及治疗后空腹抽取静脉血检测血糖相关指标及血清 25 羟基维生素 D₃[25-(OH)D₃]水平。**结果** 治疗后体质量指数(BMI)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素(Fins)、25-(OH)D₃ 及胰岛素抵抗指数(IRI)均较治疗前有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗后观察组 BMI、FBG、HbA_{1c}、Fins、25-(OH)D₃ 及 IRI 较对照组改善更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同血清 25-(OH)D₃ 水平患者补充维生素 D 后 IRI 均有明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);血清 25-(OH)D₃ 水平低于 25 nmol/L 的患者同时伴有 BMI、FBG、HbA_{1c}、Fins、25-(OH)D₃ 水平的明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 25-(OH)D₃ 与 BMI、FBG、HbA_{1c}、Fins 及 IRI 存在正相关关系($P<0.05$)。**结论** 老年 T2DM 患者在常规降糖治疗的基础上,补充维生素 D 可以更好地改善胰岛素抵抗状况,促进患者血糖的平稳。

[关键词] 糖尿病,2 型;维生素 D;老年人;胰岛素抵抗
[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)09-1195-03

Study on effects of vitamin D supplementation on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus*

Wang Xiaohong, Li Li[△]

(Department of Endocrinology, Wuchang Hospital, Wuhan, Hubei 430063, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effects of oral vitamin D supplementation on insulin resistance(IR) in the patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A total of 16 elderly patients with T2DM in our hospital were included as the research subjects and divided into the observation and control groups according to the random number method. The two groups received the conventional hypoglycemic therapy. The observation group was simultaneously added with calcitriol (0.50 μg/d for 12 weeks). The blood sugar related indicators and serum 25-(OH)D₃ level were detected by collecting fasting venous blood before and after treatment measured. **Results** BMI, FBG, HbA_{1c}, Fins, 25-(OH)D₃ and IRI after treatment in the two groups were improved significantly with statistically significant difference ($P<0.05$), moreover BMI, FBG, HbA_{1c}, Fins, 25-(OH)D₃ and IRI after treatment in the observation group were improved more significantly compared with the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The patients with 25-(OH)D₃ level < 25 nmol/L had significant improvement in BMI, FBG, HbA_{1c}, Fins and 25-(OH)D₃ level, the differences were statistically significant ($P<0.05$). There was positive correlation between 25-(OH)D₃ with BMI, FBG, HbA_{1c}, Fins and IRI ($P<0.05$). **Conclusion** The vitamin D supplementation can better improve the IR status on the basis of conventional hypoglycemic therapy and promotes the blood glucose stability in the elderly patients with T2DM.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; vitamin D; aged; insulin resistance

胰岛素主要作用是通过对肌肉、脂肪及肝脏等组织进行调节,进而影响糖类、脂类及蛋白质的代谢。胰岛素通过与其受体结合,进而进行信号的跨膜传递。当机体处于正常剂量的胰岛素刺激下产生低于正常反应的状态时,机体组织对胰岛素的作用敏感度降低,临床上称为胰岛素抵抗^[1]。有研究认为,存在骨质疏松的老年 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 25 羟基维生素 D₃[25-(OH)D₃]水平比较低^[2]。在此背景下,本研究探讨补充维生素 D 对老年 T2DM 患者胰岛素抵抗的影响,为该类患者的临床治疗提供可参考的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2013 年 1 月至 2015 年 1 月 160 例本院

诊断为 T2DM 的老年患者作为研究对象,年龄 60~88 岁,平均(70.34±4.23)岁。采用随机数字法平均分为观察组与对照组,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:年龄大于或等于 60 岁,糖尿病史小于 10 年,糖化血红蛋白(HbA_{1c}) $< 8.0\%$,饮食控制并口服药物治疗;排除标准:既往存在维生素 D 缺乏,服用激素类药物,恶性肿瘤,严重骨质疏松,结缔组织病,凝血异常及资料不完整者等。所有患者均签署知情同意书,且经过伦理委员会批准。

1.2 研究方法 记录所有患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)等基本信息,采用随机数字法平均分为观察组与对照组,两组患者均给予常规降糖治疗,观察组同时加用骨化三醇

* 基金项目:2015 年度武汉市卫生局临床医学科研项目(WX15D31)。 作者简介:汪晓红(1963—),学士,副主任医师,主要从事内分泌方面的研究。 [△] 通讯作者, E-mail:10592372@qq.com。

表 1 两组患者治疗前后比较(̄x±s)

项目	观察组(n=80)		t ₁	P ₁	对照组(n=80)		t ₂	P ₂	t ₃	P ₃
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后				
BMI(kg/m ²)	25.53±1.53	23.56±1.24	3.432	0.002	25.64±2.21	24.44±1.32	5.143	0.000	4.494	0.000
FBG(mmol/L)	7.98±0.68	6.04±6.33	4.201	0.000	8.06±1.22	7.07±5.33	0.665	0.344	3.133	0.005
HbA1c(%)	7.64±2.24	6.06±1.24	3.504	0.001	7.72±46.65	6.44±1.32	1.742	0.154	5.494	0.000
Fins(mU/L)	17.39±3.78	15.04±3.33	2.634	0.008	17.33±3.44	16.27±5.33	3.144	0.004	2.133	0.028
HDL-C(mmol/L)	1.22±0.32	1.26±0.24	0.058	0.823	1.24±0.64	1.21±0.32	0.643	0.353	0.495	0.411
LDL-C(mmol/L)	2.43±0.83	2.44±0.53	0.343	0.565	2.43±0.42	2.37±0.33	0.776	0.245	1.132	0.234
TG(mmol/L)	1.82±0.45	1.76±0.24	1.123	0.143	1.85±0.53	1.84±0.32	0.345	0.523	0.254	0.654
TC(mmol/L)	5.13±0.95	5.04±0.83	0.754	0.267	5.09±0.65	5.07±0.33	0.543	0.305	1.323	0.211
25-(OH)D3(ng/mL)	13.56±4.24	23.56±6.24	2.113	0.027	13.46±5.65	18.44±5.32	5.612	0.000	4.494	0.000
IRI	5.94±1.65	4.53±1.53	5.676	0.000	5.86±1.24	5.04±1.44	5.711	0.000	3.347	0.006

t₁:观察组治疗前后比较;t₂:对照组治疗前后比较;t₃:观察组与对照组治疗后比较。

表 2 补充维生素 D 后不同血清 25-(OH)D3 水平患者治疗前后比较(̄x±s)

25-(OH)D3	n		BMI(kg/m ²)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	Fins (mU/L)	IRI
<25 nmol/L	15	治疗前	25.76±2.07	8.07±1.17	7.64±1.23	17.44±4.24	5.96±1.21
		治疗后	23.23±1.86	5.84±0.28	5.64±1.11	14.98±0.68	4.36±1.22
≥25 nmol/L~<50 nmol/L	27	治疗前	25.64±1.67	7.98±1.36	7.61±1.24	17.32±4.45	5.94±1.64
		治疗后	25.62±1.84	7.60±0.26	7.42±1.63	17.22±4.83	4.58±1.12
≥50 nmol/L	38	治疗前	25.48±1.56	7.99±1.35	7.67±1.48	17.39±4.78	5.93±1.65
		治疗后	25.45±1.86	7.72±0.36	7.42±0.63	17.23±3.83	4.87±1.12

胶丸(罗盖全,国药准字 J20100056,规格 0.25 μg) 0.25 μg/次,2 次/日,疗程为 12 周。患者在观察期间不改变降糖药剂量。所有患者均于治疗前及治疗后清晨空腹抽取肘正中静脉血,3 000 r/min 离心 5 min,采用美国 Vniversal Hood II 全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、HbA1c、胰岛素(Fins)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)水平;采用单向免疫扩散法检测血清 25-(OH)D3 水平。采用稳态模型评估法(HOMA)中 HOMA-IR 计算公式计算胰岛素抵抗指数(IRI):IRI=Fins(mU/L)×FBG(mmol/L)/22.5。

1.3 统计学处理 采用 SPSS12.0 软件包进行数据处理。采用 ̄x±s 表示正态分布且方差齐的计量资料。计数资料用百分数表示,组间比较用 χ² 检验。多组比较采用方差分析,等级资料比较采用秩和检验。采用 Logistic 多因素回归进行危险因素分析。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后比较 治疗前两组各项数据比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗后 BMI、FBG、HbA1c、Fins、25-(OH)D3 及 IRI 均较治疗前有明显改善,差异有统计学意义(P<0.05);且治疗后观察组 BMI、FBG、HbA1c、Fins、25-(OH)D3 及 IRI 较对照组改善更明显,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

2.2 补充维生素 D 后不同血清 25-(OH)D3 水平患者治疗前后比较 不同血清 25-(OH)D3 水平患者补充维生素 D 后 IRI 均有明显改善,差异有统计学意义(P<0.05);血清 25-(OH)

D3<25 nmol/L 的患者同时伴有 BMI、FBG、HbA1c、Fins、25-(OH)D3 水平的明显改善,差异有统计学意义(P<0.05);其他两组患者改善不明显(P>0.05),见表 2。

2.3 血清 25-(OH)D3 与 T2DM 相关指标的相关性 血清 25-(OH)D3 与 BMI、FBG、HbA1c、Fins 及 IRI 存在正相关关系(P<0.05),见表 3。

表 3 血清 25-(OH)D3 与 T2DM 相关指标的相关性

因素	BMI	FBG	HbA1c	Fins	IRI
r	0.398	0.412	0.574	0.462	0.489
P	0.035	0.032	0.015	0.028	0.021

3 讨 论

目前,随着人们生活质量的提高及饮食结构的改变,糖尿病的发生率越来越高,其中 T2DM 约占糖尿病患者数的 90%,且随年龄增长发病率呈上升趋势^[3]。如何更好地控制 T2DM 患者血糖水平是目前临床研究的重点。Robinson 等^[4]研究发现,维生素 D 缺乏参与了 T2DM 的发生,但其具体机制尚不明确,可能与损伤胰岛 B 细胞及增加胰岛素抵抗有关。对于老年患者而言,由于年龄的增加,骨质疏松更明显,因此更容易出现血清 25-(OH)D3 水平的低下。

本研究分析补充维生素 D 对 T2DM 老年患者的影响发现,治疗后 BMI、FBG、HbA1c、Fins、25-(OH)D3 及 IRI 均较治疗前有明显改善,且治疗后观察组 BMI、FBG、HbA1c、Fins、25-(OH)D3 及 IRI 较对照组改善更明显。可见在常规降糖治

疗的基础上,补充维生素 D 可以更好地降低胰岛素抵抗,促进患者血糖的平稳。周洁等^[5]进行类似研究发现,服用维生素 D 12 周后,试验组和对照组的 BMI 改善差异有统计学意义 $[-(0.7 \pm 1.7) \text{ kg/m}^2 \text{ vs. } -(0.4 \pm 1.4) \text{ kg/m}^2, P < 0.05]$,FBG 差异有统计学意义 $[-(1.2 \pm 2.3) \text{ mmol/L vs. } -(0.6 \pm 2.8) \text{ mmol/L}, P < 0.05]$,Fins 差异有统计学意义 $[-(1.6 \pm 2.2) \text{ mU/mL vs. } (0.32 \pm 1.49) \text{ mU/mL}, P < 0.05]$,HbA1c 差异有统计学意义 $[-(0.1 \pm 0.6) \% \text{ vs. } -(0.03 \pm 0.94) \%, P < 0.05]$,HOMA-IR 差异有统计学意义 $[-(0.91 \pm 2.63) \text{ vs. } -(0.15 \pm 1.78), P < 0.05]$ 。支持本研究结果。

分析认为,正常情况下胰岛素与胰岛素受体结合后可发生酪氨酸磷酸化,并进一步激活效应底物磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)及 PKB/Akt 信号转导途径,进而进行葡萄糖转运及蛋白质合成^[6-7]。当 PKB/Akt 信号转导途径受损时即可表现为胰岛素抵抗。人体结构中,胰岛 B 细胞中含有大量的钙,钙离子参与了胰岛 B 细胞分泌胰岛素的整个过程,且对胰岛素降低血糖的功能亦有影响^[8-9]。血清钙降低时通过干扰胰岛素信号转导、诱发胰岛素抵抗,同时还可能导致胰岛 B 细胞功能受损,胰岛素分泌的质和量分别下降,导致血糖升高,后者又可造成氧化应激增加^[10-11]。通过补充维生素 D 可以促进机体加大钙的吸收,增加血清钙水平,可降低胰岛素抵抗,促进胰岛素的降糖作用^[12]。亦有研究认为,锌含量的降低削弱了机体抗氧化作用,使氧化应激反应损伤机体,引起糖尿病并发症的发生^[13-15]。

本研究分析补充维生素 D 对不同血清 25-(OH)D3 水平患者影响发现,不同血清 25-(OH)D3 水平患者补充维生素 D 后 IRI 均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 25-(OH)D3 水平低于 25 nmol/L 的患者同时伴有 BMI、FBG、HbA1c、Fins、25-(OH)D3 水平的明显改善。进一步分析发现血清 25-(OH)D3 与 BMI、FBG、HbA1c、Fins 及 IRI 存在正相关关系。可见对于血清 25-(OH)D3 水平较低的患者,补充维生素 D 后更好的改善了血清 25-(OH)D3 水平,因此对胰岛素抵抗改善更明显,更好的降低了血糖水平。

综上所述,本研究显示,对于老年 T2DM 患者在常规降糖治疗的基础上,补充维生素 D 可以更好的改善胰岛素抵抗状况,促进患者血糖的平稳。本研究存在一定不足:HOMA 不是评估胰岛素抵抗的金标准;本研究纳入例数较少且随访时间较短,因此需要大样本研究进一步验证。

参考文献

[1] Grimnes G,Emaus N,Joakimsen RM,et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow up[J]. Diabet Med,2010,27(10):1107-1115.

[2] Takiishi T,Gyseman C,Bouillon R,et al. Vitamin D and diabetes[J]. Rheum Dis Clin Noah Am,2012,38(1):179-206.

[3] 郭晶晶,刘欣,肖正大,等. 型糖尿病患者维生素 D 与心血管疾病危险因素的关系[J]. 中国老年学杂志,2014,17(4):4834-4835.

[4] Robinson JG,Manson JE,Larson J,et al. Lack of association between 25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women[J]. Diabetes Care,2011,34(3):628-634.

[5] 周洁,陈海燕,王哲,等. 补充维生素 D 对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J]. 中华医学杂志,2014,94(43):3407-3410.

[6] 段景琪,常慧颖,刘福英,等. 血清 25 羟基维生素 D 在糖尿病并发症急性冠脉综合征中的变化及意义[J]. 解放军医学杂志,2010,35(12):1486-1488.

[7] Pittas AG,Sun Q,Manson JE,et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women[J]. Diabetes Care,2010,33(9):2021-2023.

[8] 高艳虹,徐锦霞,张江蓉,等. 老年男性 2 型糖尿病患者甲状旁腺素、维生素 D 与骨密度的关系[J]. 中国综合临床,2012,28(2):143-145.

[9] 沈泓,顾敏峰,王霞娟,等. 2 型糖尿病患者血 25 羟基维生素 D 的改变及其对糖代谢与骨密度的影响[J]. 中国综合临床,2012,28(11):1152-1155.

[10] Nwosu BU,Stavm ZG,Maranda L,et al. Hepatic dysfunction is associated with vitamin D deficiency and poor glycemic control in diabetes mellitus[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2012,25(1/2):181-186.

[11] 许桂平,张尧,马文杰,等. 2 型糖尿病患者血 25-羟基维生素 D 水平的改变及其对血糖与骨量的影响[J]. 中华临床医师杂志,2013,7(24):11206-11210.

[12] 蔡敏. 老年糖尿病人群活性维生素 D 水平与血糖及胰岛功能的关系[J]. 中国社区医师,2014,30(31):27-28.

[13] 高嘉彬,罗亮,黄昶荃. 老龄 2 型糖尿病大鼠维生素 D 与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国老年学杂志,2011,31(17):3332-3333.

[14] 张强,权兴苗,郑敏,等. 2 型糖尿病及 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清 chemerin 水平的变化[J]. 广东医学,2013,34(10):1544-1547.

[15] 祝方,纪立农,韩学尧,等. 短期胰岛素强化治疗诱导初诊 2 型糖尿病患者血糖长期良好控制的临床试验[J]. 中国糖尿病杂志,2003,11(1):5-9.

(收稿日期:2015-10-02 修回日期:2015-12-11)

