

· 短篇论著 ·

慢性肾脏病 3-4 期患者维生素 D 缺乏与胰岛素抵抗的关系

王虹 矫淑彩 王萌

慢性肾脏病(CKD)患者常常存在着不同程度胰岛素抵抗(IR)现象^[1],而 IR 在 CKD 患者心血管并发症的发生发展中起重要作用^[2]。有学者发现,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)可作为 CKD 患者心血管疾病死亡的独立预测因子^[3]。有关 CKD 患者合并 IR 方面的研究国内报道不多,因此,我们进一步研究了维生素 D 缺乏对 3-4 期 CKD 患者 IR 的影响。

一、对象和方法

1. 对象:依据美国肾脏病基金会 K-DOQI 指南中的估算肾小球滤过率(eGFR)分期标准[3期为 $30 \leq eGFR < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$,4期为 $15 \leq eGFR < 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$],选取 2011 年 2 月至 2012 年 12 月间在本院肾内科诊治的 CKD 3 期患者 35 例,男性 17 例,女性 18 例,28~75 岁;CKD 4 期患者 33 例,男性 16 例,女性 17 例,29~74 岁。均除外糖尿病患者。并且所有患者近 3 个月内未使用活性维生素 D 制剂及降压药物。

2. 方法:测量身高、体质量、血压,用 ELISA 法测定血清 1,25-二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃]水平,同时常规测定空腹血糖、胰岛素、Scr,计算稳态模型 HOMA-IR,评估 IR 程度。HOMA-IR=空腹胰岛素(mU/L)×空腹血浆葡萄糖(mmol/L)/22.5^[4]。探讨维生素 D 缺乏与上述指标的关系。

3. 统计学方法:计量资料数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数的比较采用 *t* 检验,血清 1,25(OH)₂D₃ 与各变量间的相关分析采用直线相关分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。

二、结果

1. 基本资料:CKD3 期和 CKD4 期两组间性别、年龄及空腹血糖差异无统计学意义;而 CKD4 期组体质量指数、空腹胰岛素、Scr 水平较高(均 $P < 0.05$),eGFR 及 1,25(OH)₂D₃ 水平较低(均 $P < 0.01$)。同时超敏 C 反应蛋白、白细胞介素(IL)6 及 HOMA-IR 均较高(均 $P < 0.01$)。表明随着 CKD 患者 eGFR 下降,1,25(OH)₂D₃ 浓度下降,IR 明显增加。见表 1。

2. 相关分析结果:血清 1,25(OH)₂D₃ 水平分别与 HOMA-IR($r = -0.386, P = 0.007$)、IL-6($r = -0.307, P = 0.014$)、收缩压($r = -0.216, P = 0.013$)、Scr($r = -0.271, P = 0.003$)呈负相关。多元线性逐步回归分析显示,血清 1,25(OH)₂D₃

表 1 CKD 3-4 期患者临床及生化指标($\bar{x} \pm s$)

项目	CKD3 期(n=35)	CKD4 期(n=33)	P 值
性别(男/女)	17/18	16/17	>0.05
年龄(岁)	51.3±15.4	52.4±14.3	>0.05
体质量指数(kg/m ²)	30.36±2.54	37.85±2.38	<0.05
eGFR[ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	53.8±3.51	28.16±6.83	<0.01
空腹血糖(mmol/L)	5.58±1.46	5.16±1.39	>0.05
空腹胰岛素(mU/L)	20.21±5.23	29.37±5.68	<0.01
HOMA-IR	5.98±3.18	9.13±3.07	<0.01
Scr(μmol/L)	315.26±10.93	467.91±15.26	<0.05
1,25(OH) ₂ D ₃ (μg/L)	24.83±0.76	10.29±0.82	<0.01
超敏CRP(mg/L)	1.87±0.36	3.07±0.24	<0.01
白细胞介素 6(ng/L)	4.18±0.25	6.96±0.91	<0.01
收缩压(mm Hg)	156±18	168±16	<0.01
舒张压(mm Hg)	91±12	93±14	>0.05

水平与 CKD 患者胰岛素抵抗相关($\beta = -0.347, P < 0.01$)。

三、讨论

研究表明,1,25(OH)₂D₃ 具有激素样的生理效应,通过与位于胰岛β细胞及免疫细胞中的维生素 D 受体(VDR)特异性结合,使胰岛β细胞内钙离子浓度上升,激活胰岛细胞分泌胰岛素,通过抑制免疫调节作用,抑制胰岛β细胞凋亡,保护胰岛功能^[5]。维生素 D 缺乏使得胰岛β细胞上的钙离子通道闭合,胰岛素受体底物磷酸化过程受阻,影响胰岛素信号转导过程,从而可直接减少胰岛素的合成和分泌。Lee 等^[6]的研究还证实,1,25(OH)₂D₃ 可以通过直接抑制过氧化物酶体增殖物活化受体γ(PPARγ)的表达,抑制 3T₃-L1 前脂肪细胞向脂肪细胞的分化过程,发挥其抗脂肪形成作用,减少外周组织 IR。

本研究发现随着活性维生素 D 的减少,收缩压开始上升,并且呈负相关。维生素 D 可以降低肾素基因启动因子的活性,直接抑制肾素的表达,从而降低肾素血管紧张素系统活性^[7]。低维生素 D 血症可引起肾素血管紧张素 II 表达上调,而肾素血管紧张素系统的激活又可以与胰岛素信号传导通路发生交互对话,从而导致或加重 IR。

本研究发现,1,25(OH)₂D₃ 与炎症因子 IL-6 负相关。炎症反应是 CKD 发生发展不容忽视的因素,1,25(OH)₂D₃ 具有抑制 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子α(TNF-α)等递质的作用,其中 TNF-α 和 IL-6 可以直接影响胰岛素信号转导通路而引起 IR^[8]。

另外本研究还发现 CKD 患者随着 1,25(OH)₂D₃ 的下降,有明显的高胰岛素水平,IR 更为明显,程度更为严重。表明活性维生素 D 缺乏与 CKD 患者 IR 有相关性。高胰岛素血症是 IR 的主要标志,它可以通过高脂血症、高血压、高尿酸血症、高凝状态多种途径导致肾脏损害^[9],也可以通过直接作用加重肾损伤。临床上有必要对 CKD 患者存在的高胰岛素血症及 IR 进行干预治疗。但本研究结论尚需要进一步的研究与探讨。

参 考 文 献

- [1] Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. Insulin resistance and risk of chronic kidney disease in nondiabetic US adults. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14: 469-477.
- [2] Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 489-495.
- [3] Rasic - Milutinovic Z, Perunicic G, Pljesa S, et al. Is insulin independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Yugoslav Medical Biochemistry*, 2004, 23: 43-49.
- [4] Shoji T, Emoto M, Nishizawa Y. HOMA index to assess insulin resistance in renal failure patients. *Nephron*, 2001, 89: 348-349.
- [5] Deb DK, Chen Y, Zhang Z, et al. 1,25 - Dihydroxyvitamin D₃ suppresses high glucose - induced angiotensinogen expression in kidney cells by blocking the NF - kappa B pathway. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296: 1212-1218.
- [6] Lee S, Lee DK, Choi E, et al. Identification of a functional vitamin D response element in the murine Insig-2 promoter and its potential role in the differentiation of 3T3 - L1 preadipocytes. *Mol Endocrinol*, 2005, 19: 399-408.
- [7] Ashraf A, Mick G, Meleth S, et al. Insulin treatment reduces pre - prandial plasma ghrelin concentrations in children with type 1 diabetes. *Med Sci Monit*, 2007, 13: 533-537.
- [8] Giulietti A, van Etten E, Overbergh L, et al. Monocytes from type 2 diabetic patients have a pro - inflammatory profile. 1,25 - Dihydroxyvitamin D(3) works as anti - inflammatory. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 77: 47-57.
- [9] Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Int Med*, 2004, 140: 167-174.

(收稿日期:2013-01-09)

(本文编辑:杨克魁)

· 读者·作者·编者 ·

中华医学会杂志社关于论文二次发表的声明

某些由政府机构和专业组织制定的指南以及作者以其他语言发表的科研成果等,需要让更多的读者了解。根据国际惯例(参考《向生物医学期刊投稿的统一要求》)和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。作者需向二次发表的期刊提供首次发表该期刊的同意书,论文首次发表的时间和论文复印件、单行本或原稿。

2. 尊重首次发表的权益,二次发表至少在首次发表 1 周之后。

3. 二次发表的论文应面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。

4. 二次发表的论文须完全忠实原文,真实反映原有的资料及观点,作者的顺序不能改动。

5. 在二次发表的题名中应标出是某篇文章的二次发表(全文、节选、全译或节译)。

6. 在二次发表的题名页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该文已经全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》, 2006, 45(1): 21-24”,英文为“‘This article is based on a study first reported in the Chin J Intern Med, 2006, 45 (1): 21-24’”。

7. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。

中华医学会杂志社