

# 活性维生素 D<sub>3</sub> 对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响研究

杨士桂 林海 杨虹

**【摘要】目的** 探讨活性维生素 D<sub>3</sub> 对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响。**方法** 选取 2 型糖尿病患者 50 例,患者在继续常规降糖治疗的基础上,给予活性维生素 D<sub>3</sub> 0.25 μg 口服,1 次/d,治疗 3 个月。观察并比较患者治疗前后糖代谢指标、炎症指标、骨代谢指标的变化。**结果** 活性维生素 D<sub>3</sub> 治疗后,患者血清肌酐、空腹血糖、胰岛素抵抗指数、TNF-α、IL-6 水平均低于治疗前(均  $P < 0.05$ ),25-羟基维生素 D [25-(OH)D] 水平高于治疗前(均  $P < 0.05$ )。患者治疗前后甲状旁腺激素、血钙、血磷、钙磷乘积、胰岛素样生长因子-1 等骨代谢指标比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。**结论** 2 型糖尿病患者补充活性维生素 D<sub>3</sub> 治疗可以减轻胰岛素抵抗和炎症反应,改善糖代谢。活性维生素 D<sub>3</sub> 可能是通过抑制炎症反应起到减轻 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的作用。

**【关键词】** 2 型糖尿病 维生素 D 胰岛素抵抗指数 肿瘤坏死因子 白细胞介素-6

Effect of active vitamin D<sub>3</sub> on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus YANG Shigui, LIN Hai, YANG Hong.  
Department of Endocrinology, Affiliated Third Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325200, China

**【Abstract】Objective** To investigate the effect of active vitamin D<sub>3</sub> on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Fifty patients with T2DM were given active vitamin D<sub>3</sub> (calcitriol) 0.25 μg q.d. orally for 3 months in addition to routine hypoglycemic therapy. The changes of glycometabolism, inflammation and bone metabolism were determined before and after treatment. **Results** After treatment with active vitamin D<sub>3</sub>, serum creatinine, fasting blood sugar, insulin resistance index, TNF-α and IL-6 were lower than those before treatment (all  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in bone metabolic indexes such as parathyroid hormone, blood calcium, blood phosphorus, calcium-phosphorus product and insulin-like growth factor-1 before and after treatment (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Active vitamin D<sub>3</sub> supplementation can alleviate insulin resistance and inflammation and improve glucose metabolism in T2DM patients, and its effect of reducing insulin resistance may be associated with inhibition of inflammation.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus Vitamin D Insulin resistance index Tumor necrosis factor IL-6

2 型糖尿病发病与胰岛素抵抗和胰岛素分泌不足有关。研究显示,维生素 D 缺乏可能参与 2 型糖尿病的发生、发展,其可能通过影响胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗来实现<sup>[1-2]</sup>。慢性炎症反应在 2 型糖尿病发病过程中也起重要作用,维生素 D 对炎症因子有重要的调控作用<sup>[3]</sup>。Chagas 等<sup>[4]</sup>研究发现维生素 D 可增强机体对胰岛素的敏感性,可能是通过上调胰岛素受体基因表达与减轻炎症反应这 2 种途径实现的。且机体缺乏维生素 D 会导致钙磷代谢异常,容易引起骨质疏松症。维生素 D 与糖代谢、骨代谢的关系十分密切。基于此,本研究通过检测活性维生素 D<sub>3</sub> 补充治疗前后,2 型糖尿病患者糖

代谢指标、炎症指标、骨代谢指标的变化,探讨活性维生素 D<sub>3</sub> 对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响,现报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2017 年 7 月 1 日至 2018 年 5 月 1 日本院内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 50 例,纳入标准:确诊 2 型糖尿病,病程不超过 10 年,血清甲状旁腺素 (PTH) 15.0~65.0 pg/ml,血钙  $< 2.45$  mmol/L,肝功能正常,血清肌酐、尿素氮、电解质正常,近期末使用胰岛素、胰岛素类似物、胰岛素增敏剂(噻唑烷二酮类药物)、维生素 D 制剂,近期内服用钙剂、雌激素及糖皮质激素史。排除标准:排除非 2 型糖尿病患者,排除存在糖尿病酮症、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗状态、急性感染、肿瘤患者,排除妊娠及哺乳期患者,排除骨质疏松患者。其

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.10.2019-1125

作者单位: 325200 温州医科大学附属第三医院内分泌科

通信作者: 杨虹, E-mail: yh7115@126.com

中男 24 例,女 26 例;年龄 39~70(50.17±8.98)岁;BMI 22.5~31.2(23.39±0.34),空腹血糖 7.02~15.68(10.18±1.71)mmol/L,空腹胰岛素 25.73~71.29(45.67±17.68)pmol/L。

## 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 患者在继续常规降糖治疗方案的基础上,给予活性维生素 D<sub>3</sub>(骨化三醇,上海罗氏制药有限公司,0.25μg/粒)0.25μg 口服,1 次/d,治疗 3 个月。患者血糖控制目标为糖化血红蛋白<7.0%。若糖化血红蛋白超过控制目标,调整降糖方案,以磺脲类、格列奈类及 DDP-4 抑制剂为主要调整药物。若患者出现糖尿病性酮症酸中毒、高血糖高渗状态等急性并发症,必须使用胰岛素、胰岛素类似物者,及出现惊厥、腹痛、高钙血症等严重不良反应者不纳入本次研究对象。

1.2.2 检测方法 抽取患者活性维生素 D<sub>3</sub> 治疗前、治疗 3 个月后空腹静脉血,用 EDTA 采血管收集全血 10ml,无抗凝剂管采血 5ml,静置 30min 后离心 10min(3 000 r/min),将分离出的血清装入干净冻存管内并标记,置于-80℃ 冰箱保存备用,采用电化学发光法、ELISA 法检测糖代谢指标、炎症指标、骨代谢指标等,包括血清肌酐、空腹胰岛素、空腹血糖、25-羟基维生素 D[25-(OH)D]、TNF-α、IL-6、甲状旁腺激素、血钙、血磷、钙磷乘积、胰岛素样生长因子-1、ALP 等。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)评估胰岛素抵抗水平, $HOMA-IR = \text{空腹血糖}(\text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素}(\text{mIU/L}) / 22.5$ 。计算估算的肾小球滤过率(eGFR)。钙磷乘积为血清钙(mg/dl)与血清磷(mg/dl)的乘积。

1.3 观察指标 观察并比较患者治疗前后糖代谢指标、炎症指标、骨代谢指标。

1.4 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,患者治疗前后指标比较采用配对 *t* 检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者治疗前后糖代谢指标、炎症指标比较 见表 1。

表 1 患者治疗前后糖代谢指标、炎症指标比较

指标	治疗前	治疗后	<i>P</i> 值
血清肌酐(μmol/L)	62.53 ± 18.03	55.38 ± 10.38	<0.05
eGFR[ml/(min·1.73m <sup>2</sup> )]	118.59 ± 49.01	116.57 ± 28.37	>0.05
空腹胰岛素(pmol/L)	45.67 ± 17.68	53.52 ± 19.45	>0.05
空腹血糖(mmol/L)	10.06 ± 1.71	7.03 ± 1.144	<0.05
HOMA-IR	2.93 ± 1.24	2.41 ± 0.97	<0.05
25-(OH)D(ng/ml)	18.40 ± 7.13	24.45 ± 6.57	<0.05
TNF-α(pg/ml)	326.31 ± 79.87	256.78 ± 72.03	<0.05
IL-6(pg/ml)	3.42 ± 0.67	3.02 ± 0.56	<0.05

由表 1 可见,活性维生素 D<sub>3</sub> 治疗后,患者血清肌酐、空腹血糖、HOMA-IR、TNF-α、IL-6 均低于治疗前(均  $P < 0.05$ ),25-(OH)D 水平高于治疗前(均  $P < 0.05$ )。患者治疗前后 eGFR、空腹胰岛素水平比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )

2.2 患者治疗前后骨代谢指标比较 见表 2。

表 2 患者治疗前后骨代谢指标比较

指标	治疗前	治疗后	<i>P</i> 值
PTH(pg/ml)	40.59 ± 17.78	37.09 ± 19.26	>0.05
血钙(mmol/L)	2.38 ± 0.27	2.45 ± 0.16	>0.05
血磷(mmol/L)	1.17 ± 0.31	1.19 ± 0.18	>0.05
钙磷乘积	34.01 ± 9.41	35.82 ± 5.29	>0.05
胰岛素样生长因子-1(pg/ml)	478.23 ± 198.31	418.49 ± 198.87	>0.05
ALP(U/L)	164.78 ± 11.43	165.35 ± 11.98	<0.05

由表 2 可见,除 ALP 外,患者治疗前后 PTH、血钙、血磷、钙磷乘积、胰岛素样生长因子-1 等骨代谢指标比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

## 3 讨论

2 型糖尿病患者有发生严重慢性并发症的风险,可出现脑梗死、心肌梗死、糖尿病性肾病等。维生素 D 缺乏是 2 型糖尿病发生、发展的重要诱因<sup>[5]</sup>。研究显示,胰岛 β 细胞上存在维生素 D 受体,维生素 D 缺乏会加大糖调节受损与 2 型糖尿病的患病风险<sup>[6]</sup>,炎症反应可能导致胰岛 β 细胞功能障碍和胰岛素抵抗加大。这提示维生素 D 水平降低可能介导了炎症反应发生。

本研究结果显示,给予 2 型糖尿病患者活性维生素 D<sub>3</sub> 治疗 3 个月后,患者血清肌酐、空腹血糖、HOMA-IR、TNF-α、IL-6 水平均低于治疗前,25-(OH)D 水平高于治疗前。即患者糖代谢指标与炎症指标均较治疗前得到改善。这说明活性维生素 D<sub>3</sub> 改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的机制可能是通过抑制炎症反应而实现的。而患者治疗前后 PTH、血钙、血磷、钙磷乘积、胰岛素样生长因子-1 等骨代谢指标比较差异均无统计学意义,即骨代谢指标改善尚不明显。这可能是由于活性维生素 D<sub>3</sub> 补充治疗时间尚短,骨代谢未表现出变化,需要更长期的治疗。

2 型糖尿病患者机体存在慢性炎症反应。炎症因子可通过直接和间接 2 种途径介导胰岛素抵抗的发生:(1)直接影响胰岛素信号转导,诱发胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>;(2)间接通过诱发血管内皮功能障碍,导致血管通透性下降,外周血流减少,相关组织如脂肪、肝脏、肌肉胰岛素转运减少,从而诱发胰岛素抵抗的发生<sup>[8]</sup>。维生素 D 受体和

1 $\alpha$  羟化酶可在 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞及其他免疫细胞上表达,可在 1,25-(OH)<sub>2</sub>D 作用下参与免疫反应。活性维生素 D<sub>3</sub> 主要通过与其胰岛  $\beta$  细胞上维生素 D 受体相结合直接影响胰岛素的合成与分泌,也可通过影响细胞内外钙离子水平间接影响胰岛素的分泌;活性维生素 D<sub>3</sub> 也可通过抑制自身炎症反应对胰岛细胞的破坏,保护胰岛  $\beta$  细胞功能。这与本研究结果观察到的经活性维生素 D<sub>3</sub> 补充治疗后,2 型糖尿病患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症指标水平较治疗前下降这一结果相符。近年研究还发现维生素 D 除了调节钙磷代谢,还有抑制免疫反应、免疫调节作用。在单核细胞中,1,25-(OH)<sub>2</sub>D 可通过下调 NF- $\kappa$ B 活性,下调 IL-6、TNF- $\alpha$  的表达,改善炎症反应<sup>[9]</sup>。维生素 D 缺乏可干扰细胞因子的基因转录,炎症因子表达上调加重胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>。以上研究结果可能为 2 型糖尿病患者补充活性维生素 D<sub>3</sub> 可减轻胰岛素抵抗、抑制炎症反应提供佐证。

综上所述,本研究结果显示,2 型糖尿病患者补充活性维生素 D<sub>3</sub> 治疗可以降低 HOMA-IR,降低血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,减轻胰岛素抵抗和炎症反应,改善糖代谢。活性维生素 D<sub>3</sub> 可能是通过抑制炎症反应起到减轻 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的作用。

#### 4 参考文献

- [1] Mbanya JC. Global solidarity in a time of crisis: How IDF responded to the disaster in Haiti[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2010, 87(3):423-425.
- [2] Song BM, Kim HC, Choi DP, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and insulin resistance in a rural population[J]. *Yonsei Med J*, 2014, 55(4):1036-1041.
- [3] Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GF, et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to program T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27[J]. *Nat Immunol*, 2014, 8(3):285-294.
- [4] Chagas CE, Borges MC, Martini LA, et al. Focus on vitamin D inflammation and type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2012, 4(1):52-67.
- [5] Vrieling A, Seibold P, Johnson TS, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and postmenopausal breast cancer survival: Influence of tumor characteristics and lifestyle factors?[J]. *International Journal of Cancer*, 2014, 134(12):2972-2983.
- [6] Holick MF, Binkley NC, Bischoffferri HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline[J]. *National Guideline Clearinghouse*, 2012, 96(7):1911.
- [7] 张立娟, 田冬梅, 童平, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清 25 羟维生素 D 与糖代谢、蛋白尿及 hsCRP 的相关性研究[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2015, 36(4):86-89.
- [8] Mozos I, Marginean O. Links between Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Disease[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 109275(10):27.
- [9] 聂雷, 邓桂芳, 钟丽娣, 等. 血清 25 羟维生素 D 水平与糖代谢异常的关系探讨[J]. *广西医科大学学报*, 2017, 34(7):1023-1026.
- [10] 刘志民, 刘子毓. 代谢综合征研究现状及展望[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(4):337-338.

(收稿日期:2019-01-23)

(本文编辑:李媚)

(上接第 984 页)

Precocious Telogen-to-Anagen Transition in Mouse Hair Follicles[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4):582.

- [11] Zhou WJ, Geng ZH, Spence JR, et al. Induction of intestinal stem cells by R-spondin1 and Slit2 augments chemoradio protection [J]. *Nature*, 2013, 501(7465):107-111.
- [12] Wu C, Qiu S, Lu L, et al. RSP02-LGR5 signaling has tumoursuppressive activity in colorectal cancer[J]. *Nat Commun*, 2014, 5(1):3149.
- [13] Papapietro O, Teatero S, Thanabalasuriar A, et al. R-spondin 2 signalling mediates susceptibility to fatal infectious diarrhea[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1898.

- [14] Beauvais DM, Jung O, Yang Y, et al. Syndecan-1 (CD138) Suppresses Apoptosis in Multiple Myeloma by Activating IGF1 Receptor: Prevention by Synstatin IGF1R Inhibits Tumor Growth [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(17):498149-498193.
- [15] Goto K. CD138 Expression Is Observed in the Urothelial Epithelium and in Various Urothelial Carcinomas, and Cannot Be Evidence for Plasmacytoid Urothelial Carcinoma[J]. *Int J Surg Pathol*, 2016, 24(7):614-619.
- [16] 金莲花, 杨昭婷, 玄延花, 等. CD138 在宫颈病变组织中的表达及临床病理学意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(4):553-555.

(收稿日期:2019-03-05)

(本文编辑:李媚)