



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.015

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.04.015

· 论著 ·

维生素 D 缺乏的 2 型糖尿病患者血清胆红素、25 羟维生素 D₃ 水平与胰岛素抵抗的关系

王翠娟 王蕊 尹福在 陆强 孙立军 王锐

【摘要】 目的 探讨维生素 D (VD) 缺乏的 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清胆红素、25 羟维生素 D₃ [25(OH)D₃] 水平与胰岛素抵抗 (IR) 的关系。**方法** 根据血清 25(OH)D₃ 水平, 将 274 例患者分为 VD 缺乏组 [25(OH)D₃ < 50 nmol/L] 173 例和 VD 非缺乏组 [25(OH)D₃ ≥ 50 nmol/L] 101 例。分别检测两组患者血清总胆红素 (TBIL)、间接胆红素 (IBIL)、直接胆红素 (DBIL) 及 25(OH)D₃ 水平等并进行比较。采用 *Pearson* 相关分析分别评估两组患者胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 与其余指标的相关性。采用多元逐步回归分析评估 VD 缺乏组患者 HOMA-IR 与其余指标的相关性。**结果** VD 缺乏组患者体重指数 (BMI)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、C 反应蛋白 (CRP)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、空腹血糖 (FPG)、餐后 2 小时血糖 (2h PG)、FINS、HOMA-IR 均高于非 VD 缺乏组, DBIL 和 25(OH)D₃ 水平均低于非 VD 缺乏组 ($P < 0.05$), 两组间其余指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示, VD 缺乏组患者 HOMA-IR 与 BMI、TG 呈正相关 ($r = 0.328, P < 0.001$; $r = 0.252, P = 0.001$), 与 DBIL、25(OH)D₃ 呈负相关 ($r = -0.601, P < 0.001$; $r = -0.655, P < 0.001$); 非 VD 缺乏组患者 HOMA-IR 与 BMI、TG 呈正相关 ($r = 0.339, P < 0.001$; $r = 0.231, P = 0.003$)。多元逐步回归分析结果显示, HOMA-IR 与 25(OH)D₃、BMI 及 DBIL 的相关性最强, $HOMA-IR = -0.781 \times 25(OH)D_3 (nmol/L) + 0.573 \times BMI (kg/m^2) - 2.611 \times DBIL (\mu mol/L) + 41.322$ 。**结论** VD 缺乏的 T2DM 患者存在 IR、血压和血脂紊乱, BMI 和心血管疾病患病风险增加, DBIL、VD 水平下降。除 BMI 外, 血清 VD 和 DBIL 水平下降也可能是 IR 的危险因素。

【关键词】 胆红素; 慢性炎症; 胰岛素抵抗; 维生素 D; 2 型糖尿病

2 型糖尿病 (T2DM)、胰岛素抵抗 (IR)、肥胖及心血管疾病等已逐渐被公认为慢性低度炎症性疾病^[1]。胆红素为体内衰老的红细胞被单核吞噬系统细胞所吞噬、降解的产物。胆红素分为间接胆红素 (IBIL) 和直接胆红素 (DBIL)。近年来的研究表明, 胆红素尤其是 DBIL 作为体内一种重要的抗氧化剂和抗炎因子, 在 T2DM 及其并发症、心血管疾病、代谢综合征的发生发展中起重要作用^[2-3]。维生素 D (VD) 缺乏不仅与肥胖、T2DM 的发生相关, 而且与体内炎症状态密切相关^[4]。本研究旨在探讨 VD 缺乏的 T2DM 患者胆红素水平变化及 VD 缺乏的 T2DM 患者血清胆红素、25 羟维生素 D₃ [25(OH)D₃] 水平与 IR 的关系。

对象与方法

1. 对象: 纳入 2018 年 5 月 ~ 8 月于我院内分泌科就诊的 T2DM 患者 274 例, 所有患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准, 均未应用胰岛素进行治疗。根据患者的血清 25(OH)D₃ 水平^[5], 将其分为 VD 缺乏组 [25(OH)D₃ < 50 nmol/L] 173 例和 VD 非缺乏组 [25(OH)D₃ ≥ 50 nmol/L] 101 例。VD 缺乏组男 89 例, 女 84 例, 年龄 20 ~ 72 岁, 平均年龄 (56.66 ± 11.58) 岁; 非 VD 缺乏组男 53 例, 女 48 例, 年龄 18 ~ 76 岁, 平均年龄 (55.72 ± 11.56) 岁。排除标准: (1) 合并肝脏、胆道、肾脏疾病和 (或) 影响钙磷代谢的疾病; (2) 近期有手术、外伤、严重感染等应激史; (3) 合并糖尿病酮症酸中毒等急性并发症、恶性肿瘤; (4) 正在服用任何可能影响 VD 及糖代谢的药物。

2. 方法: 所有患者均空腹 8 ~ 10 h, 由专人进行血

作者单位: 066000 河北省秦皇岛市第一医院内分泌科 (王翠娟、王蕊、尹福在、陆强、王锐), 泌尿外科 (孙立军)

通讯作者: 王锐, E-mail: wcj991128@163.com

压及人体参数测量,包括身高、体重、收缩压(SBP)和舒张压(DBP),计算 BMI。所有患者抽血前 1 天停用胰岛素促泌剂,禁食 8~12 h,检测空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、餐后 2 小时血糖(2h PG)、总胆红素(TBIL)、DBIL、IBIL、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、C 反应蛋白(CRP)及 25(OH)D₃水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{mIU/L})/22.5$ 。

3. 统计学处理:应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用秩和检验;计数资料以例和百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 *Pearson* 相关分析。多因素分析采用多元线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料比较:VD 缺乏组患者 BMI、SBP、DBP、CRP、TC、TG、LDL-C、FPG、2h PG、FINS、HOMA-IR 均高于非 VD 缺乏组,DBIL 和 25(OH)D₃ 水平均低于非 VD 缺乏组($P < 0.05$),两组间其余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者 HOMA-IR 与各指标的 *Pearson* 相关分析:VD 缺乏组患者 HOMA-IR 与 BMI、TG 呈正相关($r = 0.328, P < 0.001; r = 0.252, P = 0.001$),与 DBIL、25(OH)D₃ 呈负相关($r = -0.601, P < 0.001; r = -0.655, P < 0.001$),与其余指标无相关性($P > 0.05$);

非 VD 缺乏组患者 HOMA-IR 与 BMI、TG 呈正相关($r = 0.339, P < 0.001; r = 0.231, P = 0.003$),与其余指标无相关性($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 HOMA-IR 与各指标的 *Pearson* 相关分析

指标	VD 缺乏组		非 VD 缺乏组	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	0.012	0.890	0.023	0.724
BMI	0.328	<0.001	0.339	<0.001
病史	0.092	0.783	0.082	0.871
TC	0.021	0.784	-0.055	0.583
TG	0.252	0.001	0.231	0.003
HDL-C	0.035	0.646	-0.178	0.075
LDL-C	0.120	0.124	-0.031	0.729
DBP	0.012	0.892	0.024	0.789
SBP	0.010	0.905	0.021	0.802
CRP	0.139	0.069	0.184	0.065
TBIL	0.094	0.216	0.028	0.780
DBIL	-0.601	<0.001	-0.124	0.215
IBIL	0.074	0.332	0.101	0.317
25(OH)D ₃	-0.655	<0.001	-0.163	0.103

3. VD 缺乏组患者 HOMA-IR 与各指标的多元逐步回归分析:HOMA-IR 与 25(OH)D₃、BMI 及 DBIL 的相关性最强, $HOMA-IR = -0.781 \times 25(OH)D_3(\text{nmol/L}) + 0.573 \times BMI(\text{kg/m}^2) - 2.611 \times DBIL(\mu\text{mol/L}) + 41.322$ 。见表 3。

表 3 VD 缺乏组患者 HOMA-IR 与各指标的多元逐步回归分析

指标	β 值	标准误	β' 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	95% <i>CI</i>
常数项	41.322	6.347	-	6.511	<0.001	28.792 ~ 53.851
25(OH)D ₃	-0.781	0.101	-0.460	-7.704	<0.001	-0.981 ~ -0.597
BMI	0.573	0.190	0.161	3.021	0.003	-3.564 ~ -1.658
DBIL	-2.611	0.483	-0.328	-5.407	<0.001	0.199 ~ 0.948

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	吸烟 [例, (%)]	饮酒 [例, (%)]	糖尿病病程 (年)	BMI (kg/m ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
VD 缺乏组	173	89/84	56.66 ± 11.58	72(41.62)	51(29.48)	5.86 ± 0.50	27.17 ± 3.64	131.15 ± 16.37	83.75 ± 8.86
非 VD 缺乏组	101	53/48	55.72 ± 11.56	41(40.59)	29(28.71)	5.72 ± 0.49	23.26 ± 3.37	120.45 ± 10.90	78.18 ± 6.99
$\chi^2/t/u$ 值		0.175	0.646	0.231	0.198	0.147	-0.379	2.955	2.806
<i>P</i> 值		0.824	0.519	0.558	0.628	0.883	0.041	0.004	<0.001

组别	例数	CRP (mg/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	2h PG (mmol/L)
VD 缺乏组	173	1.13 ± 0.32	5.19 ± 1.62	2.55 ± 0.12	1.24 ± 0.36	2.96 ± 1.09	9.77 ± 3.69	14.31 ± 4.73
非 VD 缺乏组	101	0.53 ± 0.24	4.76 ± 1.35	1.78 ± 0.35	1.20 ± 0.25	2.20 ± 0.76	8.25 ± 2.48	13.13 ± 4.43
$\chi^2/t/u$ 值		2.414	2.093	2.093	1.822	2.052	3.685	2.026
<i>P</i> 值		<0.001	0.037	0.001	0.070	0.041	<0.001	0.044

组别	例数	HbA1c (%)	FINS (mIU/L)	HOMA-IR	TBIL (μmol/L)	DBIL (μmol/L)	IBIL (μmol/L)	25(OH)D ₃ (nmol/L)
VD 缺乏组	173	9.31 ± 1.89	6.82(3.50, 9.91)	2.94(1.85, 4.88)	11.36 ± 5.29	2.90 ± 1.58	8.43 ± 4.46	34.87 ± 8.88
非 VD 缺乏组	101	8.84 ± 2.09	5.76(3.68, 7.35)	1.15(0.78, 1.52)	12.24 ± 4.84	4.84 ± 2.38	7.43 ± 3.88	62.48 ± 9.84
$\chi^2/t/u$ 值		1.951	-2.120	-6.032	-1.369	-7.754	1.886	-25.215
<i>P</i> 值		0.052	0.025	0.001	0.172	<0.001	0.060	<0.001

讨 论

IR 不仅是 T2DM 的主要病理生理特征,而且也是代谢综合征和动脉粥样硬化等疾病发生的独立危险因素^[6]。在各种引起 IR 的原因中,慢性低度炎症反应在 IR 及其并发症的发生、发展中发挥重要作用^[7],炎症因子如 CRP 等通过信号传导通路导致肝脏、骨骼肌及脂肪组织发生 IR。CRP 可以敏感地反映机体炎症和感染损伤程度,已被作为反映机体炎症状态的常用超敏指标。

既往研究结果显示,VD 不仅是葡萄糖刺激胰岛素分泌及维持正常血糖水平的必需物质,与肥胖、IR 呈负相关^[8],而且还与体内炎症状态密切相关,补充 VD 可明显降低血清 CRP 水平、胰岛素浓度及 HOMA-IR^[9-11]。胆红素分子结构中的共轭双键具有清除自由基的作用,活化的氢原子通过清除氧自由基,保护细胞免受氧化应激损伤,进而减轻机体的慢性炎症反应^[12]。近年来的研究发现,生理情况下 DBIL 是体内重要的抗氧化剂和抗炎因子,能够消除过氧化氢等自由基,保护机体免受氧化应激及慢性炎症损伤^[13-14]。本研究结果显示,VD 缺乏组患者 BMI、SBP、DBP、CRP、TC、TG、LDL-C、FPG、2h PG、FINS、HOMA-IR 均高于对照组,DBIL 和 25(OH)D₃ 水平均低于对照组,表明 VD 缺乏的 T2DM 患者更易发生肥胖,机体慢性炎症水平更高,并存在 IR、血压及血脂紊乱,心血管疾病患病风险增加,DBIL 和 25(OH)D₃ 水平下降。Pearson 相关分析及多元逐步回归分析结果显示,IR 与 TG、BMI 呈正相关,与 DBIL、25(OH)D₃ 呈负相关,表明 IR 与肥胖、血脂异常、VD 水平及 DBIL 关系确切,且肥胖、血脂异常可加重 IR,VD 和 DBIL 水平升高可能减轻 IR。既往研究结果显示,VD 和 DBIL 均具有抗氧化应激、减轻炎症反应的作用^[9-14],因此,我们推测 VD 和 DBIL 可能通过参与机体慢性炎症反应从而减轻 IR。

综上所述,VD 缺乏的 T2DM 患者机体炎症因子水平更高,更易发生肥胖、IR、血压及血脂代谢异常。DBIL 检测简单,可间接反映 IR 程度,VD 缺乏的患者 DBIL 水平更低,更易发生 IR,究其原因可能与机体抗氧化、抗炎能力下降有关,因此,在临床工作中应注意检测 T2DM 患者血清 VD 及胆红素尤其是 DBIL 水平,

以了解患者 IR 程度,更有效地诊治 T2DM。但本研究采取的是横断面研究法,检测结果仅能反映受试者某一时间点的情况,且样本量较小,未进一步观察患者补充 VD 后各指标的变化,因此,将来仍需大样本量的前瞻性研究进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome[J]. Clin Dermatol, 2018, 36(1): 14-20.
- [2] Kim ES, Lee SW, Mo EY, et al. Inverse association between serum total bilirubin levels and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Endocrine, 2015, 50(2): 405-412.
- [3] Kunutsor SK, Bakker SJ, Gansevoort RT, et al. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(3): 716-724.
- [4] 王莹, 吴东红, 程瑶, 等. 维生素 D 在 2 型糖尿病患者中的临床价值[J]. 中国医药, 2019, 14(8): 1189-1191.
- [5] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. N Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [6] Varghese JF, Patel R, Yadav UCS. Novel Insights in the Metabolic Syndrome-induced Oxidative Stress and Inflammation-mediated Atherosclerosis[J]. Curr Cardiol Rev, 2018, 14(1): 4-14.
- [7] Vander Pouw Kraan TC, Chen WJ, Bunck MC, et al. Metabolic changes in type 2 diabetes are reflected in peripheral blood cells, revealing aberrant cytotoxicity, a viral signature, and hypoxia inducible factor activity[J]. BMC Med Genomics, 2015, 8: 20.
- [8] Adikaram SGS, Samaranyake DBDL, Atapattu N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its association with metabolic derangements among children with obesity[J]. BMC Pediatr, 2019, 19(1): 186.
- [9] Haidari F, Jalali MT, Shahbazian N, et al. Comparison of Serum Levels of Vitamin D and Inflammatory Markers Between Women With Gestational Diabetes Mellitus and Healthy Pregnant Control[J]. J Family Reprod Health, 2016, 10(1): 1-8.
- [10] Jamilian M, Amirani E, Asemi Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Clin Nutr, 2019, 38(5): 2098-2105.
- [11] Dadrass A, Mohamadzadeh Salamat K, Hamidi K, et al. Anti-inflammatory effects of vitamin D and resistance training in men with type 2 diabetes mellitus and vitamin D deficiency: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. J Diabetes Metab Disord, 2019, 18(2): 323-331.
- [12] Kim MJ, Lee Y, Jon S, et al. PEGylated bilirubin nanoparticle as an anti-oxidative and anti-inflammatory demulcent in pancreatic islet xenotransplantation[J]. Biomaterials, 2017, 133: 242-252.
- [13] Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system[J]. Circ Res, 2017, 120(1): 229-243.
- [14] Lai X, Fang Q, Yang L, et al. Direct, indirect and total bilirubin and risk of incident coronary heart disease in the Dongfeng-Tongji cohort[J]. Ann Med, 2018, 50(1): 16-25.

(收稿日期: 2019-12-20)

(本文编辑: 周三凤)