

血清 25(OH)VD 水平在 2 型糖尿病患者中的状况

陈玲 胡肇衡 纪立农

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)08-0728-04

摘要: **目的** 糖尿病患者骨质疏松以及骨折的风险较非糖尿病患者增加,在 1 型糖尿病患者中表现明显,但对于 2 型糖尿病患者骨折的风险和骨密度的变化存在争议。本研究探讨 25(OH)VD 和骨转换指标在 2 型糖尿病患者的变化,分析其对骨代谢的影响。**方法** 收集 2007. 12 至 2011. 10 于我院就诊的 437 例未接受维生素 D 补充治疗的病程不超过 5 年的 2 型糖尿病患者(T2DM),同时收集非糖尿病的对照组(NDM)414 例,测定各组患者骨生化指标,并收集临床资料以备数据分析使用。**结果** 与非糖尿病组患者相比, 2 型糖尿病患者血清 25(OH)VD 水平明显降低($P=0.001$),骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)水平升高,骨转换活跃;男性、女性 2 型糖尿病患者血清 25(OH)VD 水平均较非糖尿病组降低(P 均 <0.001);相关分析显示, 2 型糖尿病患者血清 25(OH)VD 水平与空腹血糖呈负相关,而与糖化血红蛋白、HOMA-IR 等无明显相关性。**结论** 2 型糖尿病患者血清 25(OH)VD 水平明显低于非糖尿病者,且与空腹血糖呈负相关,糖化血红蛋白与 25(OH)VD 的相关性不如空腹血糖明显。

关键词: 25(OH)VD; 2 型糖尿病; 骨转换指标

Analysis of the serum 25 (OH) VD level in patients with type 2 diabetes CHEN Ling, HU Zhaocheng, JI Linong. Endocrine and Metabolism Department, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China

Corresponding author: JI Linong, Email: jiln@bjmu.edu.cn

Abstract: Objective The risk of osteoporosis and fracture in diabetic patients was higher than that in the non-diabetic patients. This was significant in type I diabetes patients. However, the risk of the fracture and variation of bone mineral density (BMD) was controversial. This paper aimed to explore the variations of 25 (OH) VD level and bone turnover biomarkers in type 2 diabetic patients and to analyze their effects on bone metabolism. **Methods** Totally 437 type 2 diabetic patients with less than five-year duration and without vitamin D supplement were chosen as subjects. Another 414 non-diabetic patients were chosen as controls. The bone biomarkers were measured. The clinical data were collected to analyze. **Results** The serum 25 (OH) VD level in diabetic patients was significantly lower than that in the non-diabetic patients ($P=0.001$). The serum bone-specific alkaline phosphatase (BAP) and tartaric-resistant acid phosphatase (TRAP) were significantly higher than that in the non-diabetics patients. Bone turnover in diabetic patients was active. The serum 25 (25) VD level decreased both in female and male diabetic patients ($P<0.001$). Correlation analysis showed that the 25 (OH) VD level was negatively associated with fast blood glucose level. The 25 (OH) VD level was not associated with glycosylated hemoglobin (HbA1c) and HOMA-IR. **Conclusion** The serum 25-(OH) VD level in type 2 diabetic patients is significantly lower than that in non-diabetic patients. It is negatively associated with fast blood glucose level. Its correlation with glycosylated hemoglobin (HbA1c) is less obvious than with fast blood glucose.

Key words: 25-(OH) VD; Type 2 diabetes; Bone turnover biomarker

随着社会经济的发展与生活方式的转变,糖尿病与骨质疏松的患病率均日益升高。早在 1948 年,有学者发现糖尿病与骨量丢失、骨质疏松相关。其后的大量研究均发现糖尿病患者骨质疏松性骨折的发生率明显增加。骨密度是衡量骨量的一个重要指标,大量的研究表明,1 型糖尿病患者普遍骨量减低,但在 2 型糖尿病患者尽管骨折风险增加,骨密度的减低却不明显。

维生素 D 作为一种脂溶性维生素,是人体必需的营养物质。皮肤中的 7'脱氢胆固醇经紫外线照射后转化为维生素 D,二者在体内经过 2 次羟化后生成 1, 25-二羟胆骨化醇[1, 25-(OH)₂VD]^[1],即活性维生素 D,其通过与细胞内的特异性维生素 D 受体(VDR)结合发挥生物学效应。近年来的研究发现,维生素 D 受体不仅存在于肠道,还存在于胰岛 β 细胞等多种组织细胞,因此维生素 D 除调节钙、磷代谢外,在胰岛素分泌、淋巴细胞和巨噬细胞功能等多种方面起作用,因此对糖脂代谢、炎症反应等均发挥调节作用^[2-4]。越来越多的研究发现,维生素 D 在胰岛素分泌、胰岛素敏感性、2 型糖尿病及其并发症的发生发展中起重要作用^[5,6]。由于 25-(OH) VD 在血中含量相对较高,半衰期较长,其含量较 1,25(OH)₂VD 稳定,因此一般认为临床可以通过测定血中 25-(OH) VD 的含量来了解体内维生素 D 的营养状况^[7]。因此,本文探讨 2 型糖尿病患者(尤其 2 型糖尿病早期阶段)骨生化指标尤其是血清 25(OH)VD 的特点,从而分析其对骨代谢的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2007 年 12 月至 2011 年 10 月于我院内分泌科住院的病程 5 年以内的 2 型糖尿病患者(T2DM) 437 例,平均年龄 55.4 ± 11.3 岁,其中男性 283 例,女性 154 例。入选者近期无酮症酸中毒、感染史,1 年内未使用过维生素 D、糖皮质激素等影响骨代谢的药物,无严重肝脏疾病、慢性肾功能不全、类风湿关节炎、多发性骨髓瘤、乳腺癌、吸收不良综合症、长期卧床等影响骨代谢的疾病,近期无骨折史。

同时收集同期门诊及住院患者中行骨生化指标测定的无糖尿病病史且无血糖异常的对照组(NDM)414 例,平均年龄 53.9 ± 11.7 岁,其中男性 137 例,女性 277 例。其他排除条件同糖尿病组。

1.2 研究方法

入选者测定身高、体重、计算体重指数(BMI)。并取静脉血测定空腹血糖、空腹及餐后 2 小时胰岛素和 C 肽、糖化血红蛋白(HbA1c) (COBAS INTEGRA400 plus 仪(Roche),免疫比浊法)。测定血清 25-羟维生素 D (25-(OH)VD)、骨特异性碱性磷酸酶(BAP)、抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)等骨转换生化指标,采用英国 IDS 公司试剂盒。血清 25-(OH)VD 的批内差异 5.6% ,批间差异 7.3% 。

1.3 统计学方法

数据分析用 SPSS13.0 软件进行。数据信息用均值 ± 标准差表示,采用 t 检验进行组间资料的比较及相关性检验, P 值 < 0.05 被认为有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 与 NDM 相比,两组年龄匹配,T2DM 组较 NDM 组 25(OH)VD 水平明显降低,两组差异有统计学意义;T2DM 组 BAP 及 TRAP 水平较 NDM 组升高,表明 T2DM 组骨转换活跃,但两组差异无统计学意义。见表 1。

	T2DM	NDM	P 值
男:女	292:167	149:306	
年龄	54.4 ± 11.3	53.9 ± 11.7	0.194
25(OH)VD	37.0 ± 13.4	42.2 ± 16.0	0.001
BAP	17.2 ± 7.1	17.2 ± 7.4	0.943
TRAP	3.8 ± 1.1	3.9 ± 1.1	0.092

2.2 考虑到性别比例可能对骨生化指标产生影响,故对全部受试者按照性别分组分析。男性组 T2DM 者与 NDM 者相比较, T2DM 组 25(OH)VD 水平低于 NDM 组,两组差异有统计学意义;T2DM 组反映骨形成的指标(BAP)及反应骨破坏的指标(TRAP)均较 NDM 组升高,BAP 水平在两组间的差异有统计学意义,表明男性 T2DM 组骨转换速率较 NDM 组加快,见表 2。

表 2 男性组 2 型糖尿病患者与非糖尿病者骨生化指标的差异			
	T2DM	NDM	P 值
例数	283	137	
年龄	51.37 ± 10.66	50.69 ± 13.21	0.599
25(OH)VD	38.3 ± 13.6	45.3 ± 19.0	0.001
BAP	17.4 ± 7.4	15.6 ± 5.4	0.007
TRAP	3.8 ± 1.1	3.7 ± 0.9	0.442

女性 T2DM 者与 NDM 者相比较,T2DM 组同样较 NDM 组 25(OH)VD 水平降低,差异有统计学意

义;T2DM 组 BAP、TRAP 均较 NDM 组升高,但差异不如男性明显,无统计学的显著性。见表 3。

表 3 女性组 2 型糖尿病者与非糖尿病者骨生化指标的差异

	T2DM	NDM	P 值
例数	154	277	
年龄	55.7±9.6	55.5±10.6	0.814
25(OH)VD	34.7±12.6	40.7±12.1	0.001
BAP	17.6±7.9	16.6±5.3	0.098
TRAP	3.9±1.1	3.7±1.2	0.33

2.3 为探讨 T2DM 组与 NDM 组间骨转换速率在男女性别间差异的原因,单独分析女性 50~60 岁亚组的指标,及与绝经前亚组的比较,见表 4 和表 5。

表 4 50~60 岁女性 2 型糖尿病组与非糖尿病者骨生化指标的比较

	T2DM	NDM	P 值
例数	73	123	
年龄	55.6±3.0	55.8±2.6	0.667
25(OH)VD	34.1±11.7	39.9±13.7	0.003
BAP	18.9±7.2	17.7±6.9	0.189
TRAP	4.1±1.1	3.9±1.0	0.209

由表 4 得出:50~60 岁女性 T2DM 组与 NDM 组相比, T2DM 组 25(OH)VD 水平明显降低,差异有统计学意义;T2DM 组 BAP、TRAP 水平较 NDM 组升高,表明 T2DM 组骨转换速度加快,但两组差异未见到统计学意义。

表 5 T2DM 与 NDM 女性绝经早期(50~60 岁组)与绝经前(小于 50 岁组)骨转换指标的比较

	T2DM 组		NDM 组	
	绝经前	绝经后	绝经前	绝经后
例数	33	73	57	123
BAP	15.0±7.8*	18.9±7.2	13.6±3.9**	17.7±6.9
TRAP	3.0±0.8*	4.1±1.1	2.8±0.9*	3.9±1.0

注: * 表示绝经后与绝经前相比 $P<0.001$, **表示绝经后与绝经前相比 $P<0.01$ 。

无论是 T2DM 组还是 NDM 组的骨转换指标 BAP、TRAP 绝经后与绝经前比较均明显升高($P<0.01$)。

T2DM 组与 NDM 组间骨转换指标 BAP、TRAP 比较,无论是绝经后还是绝经前均无明显升高($P>0.05$)。

提示围绝经期女性因体内雌激素水平急剧下降导致骨转换速率明显加快,其影响程度远大于糖尿

病的影响。

2.4 本研究初步探讨 2 型糖尿病患者糖代谢和 25(OH)VD 的相关性,观察 FBG、HbA1C、空腹胰岛素(FINS)、HOMA-IR 等指标与 25(OH)VD 的关系,调整性别、年龄、BMI 的影响,做 Pearson 相关分析,见表 6。

表 6 相关分析结果与 2 型糖尿病患者 25(OH)VD 水平降低的相关危险因素

	相关系数 r	P 值
FBG	-0.107	0.049
HbA1C	-0.082	0.189
FINS	-0.044	0.488
HOMA-IR	0.067	0.272

相关分析结果显示:空腹血糖水平与 25(OH)VD 呈显著负相关,而在 HbA1C 与 25(OH)VD 相关性中没有看到显著性。

3 讨论

维生素 D 是一种脂溶性维生素,其经典的生物学作用是维持机体钙磷代谢的平衡,近年来还发现维生素 D 尚参与多种细胞的增殖、分化和免疫功能的调控过程,维生素 D 缺乏可能与多种慢性病得发病风险升高相关^[7]。

国外大样本临床研究表明,糖尿病患者血清维生素 D 水平明显低于非糖尿病患者^[8],血清 25(OH)VD 水平与 2 型糖尿病的发病风险呈负相关,与 25(OH)VD 水平低的人群相比,血清 25(OH)VD 水平高的人群患 2 型糖尿病的风险降低^[9]。本研究纳入早期阶段的 2 型糖尿病患者与非糖尿病者比较,目的在于探讨 2 型糖尿病患者 25(OH)VD 和骨转换指标的特点。

本研究发现对于 2 型糖尿病患者,无论是男性或女性,即使在绝经早期的妇女,25(OH)VD 水平均明显低于非糖尿病对照组,这与以往的研究结果一致;以往针对糖尿病患者骨转换指标特点的研究,根据研究设计不同,得到的结果也不尽相同,本文中骨转换指标采用 BAP 和 TRAP。

骨特异性碱性磷酸酶(BAP)由成骨细胞分泌,其含量变化反映成骨细胞活性;抗酒石酸酸性磷酸酶(TRAP)由位于第 19 号染色体 p13.2~13.3 处的一个基因编码,共有 6 种同工酶,其第 5 型主要存在于巨噬细胞、破骨细胞、库否细胞、红细胞、血小板、脾脏毛状细胞以及单核吞噬细胞系统,但在肺泡巨噬细胞和破骨细胞中含量最丰富,TRAP 以两种不

同的糖基化形式存在,及 TRAP-5a 和 TRAP-5b, TRAP-5a 主要来源于炎症巨噬细胞,而 TRAP-5b 主要来源于破骨细胞,本研究中测定的抗酒石酸酸性磷酸酶为 TRAP-5b,其含量反应破骨细胞活性。

本研究发现,骨转换指标 BAP、TRAP 在糖尿病组也较对照组升高,表明糖尿病组骨转换较对照组活跃,可能的原因是,维生素 D 受体存在于体内多种组织细胞,其中包括骨骼肌、胰岛 β 细胞等,维生素 D 与细胞内受体结合引起胰岛素释放、外周组织葡萄糖利用等降低血糖,从而影响糖代谢过程,此外维生素 D 缺乏引起甲状旁腺功能亢进,甲状旁腺功能亢进引起骨吸收加速,骨转换速度加快^[10,11]。两组间 TRAP 水平的差异无显著统计学意义,其可能原因是本研究入组的 2 型糖尿病患者病程相对较短,2 型糖尿病对破骨活性的影响尚未充分体现;但是本研究发现糖尿病组与对照组在骨转换指标 BAP 及 TRAP 含量上的差异在男性组显著,而女性组差异不显著,分析原因是本研究入组的女性糖尿病患者有较多的绝经早期患者,绝经早期雌激素水平下降引发的骨代谢高转换在 NDM 对照组也表现得非常明显,完全覆盖了糖尿病对骨转换指标的影响。

在 25(OH)VD 与糖代谢指标的相关性研究中,看到在 2 型糖尿病患者中,25(OH)VD 与空腹血糖呈显著负相关,而与 HbA1C 的相关性不明显,此结果尚有待于今后大样本的研究以论证。

(上接第 775 页)

[31] Zhao L, Yang S, Zhou GO, et al. Downregulation of cAMP-dependent protein kinase inhibitor gamma is required for BMP-2-induced osteoblastic differentiation. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(12):2064-73.

[32] Jansen JH, Jahr H, Verhaar JA, et al. Stretch-induced modulation of matrix metalloproteinases in mineralizing osteoblasts via extracellular signal-regulated kinase-1/2. *J Orthop Res*, 2006; 24(7):1480-8.

[33] Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, 2001,142(12):5050-5.

[34] Chang WH, Chen LT, Sun JS, et al. Effect of pulse-burst electromagnetic field stimulation on osteoblast cell activities. *Bioelectromagnetics*, 2004, 25(6):457-65.

[35] Chalidis B, Sachinis N, Assiotis A, et al. Stimulation of bone formation and fracture healing with pulsed electromagnetic fields;

【参 考 文 献】

[1] 苏恒. 维生素 D 与自身免疫性疾病. 国外医学: 内科学分册, 2001, 28(5): 201-203.

[2] Chaqas CE, Borques MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitaminD, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*, 2012, 4(1):52-67.

[3] Cavalier E, Delanaye P, Chapelle JP, et al. Vitamin D: current status and perspectives. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(2): 120-127.

[4] Eichhorn A, Lochner S, Belz GG. Vitamin D for prevention of diabetes? *Dtsch Med Wochenschr*. 2012 Apr 10.

[5] Mattila C, Knekt P, Mannist S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007, 30(10):2569-2570.

[6] Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity in glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*, 2010, 2010:351-385.

[7] Lu L, Pan A, Lin X, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D Concentration and Metabolic Syndrome among Middle-aged and Elderly Chinese. *Diabetes Care*, 2009, 32(7):1278-1283.

[8] Yoho RM, Frerichs J, Dodson NB, et al. A comparison of vitamin d levels in no diabetic and diabetic patient populations. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2009, 99(1): 35-41.

[9] Scragg R, SowersM, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*, 2007, 20(7): 713-919.

[10] Zitterman A: Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr*, 2003, 89:552-572.

[11] Vieth R: Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69:842-856.

(收稿日期:2012-04-22)

biologic responses and clinical implications. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2011, 24(1 Suppl 2):17-20.

[36] Schwartz Z, Simon BJ, Duran MA, et al. Pulsed electromagnetic fields enhance BMP-2 dependent osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*, 2008, 26(9): 1250-5.

[37] Gruber R, Graninger W, Bobacz K, et al. BMP-6-induced osteogenic differentiation of mesenchymal cell lines is not modulated by sex steroids and resveratrol. *Cytokine*, 2003, 23(4-5):133-7.

[38] Wang Z, Clark CC, Brighton CT. Up-regulation of bone morphogenetic proteins in cultured murine bone cells with use of specific electric fields. *J Bone Joint Surg Am*, 2006, 88(5): 1053-65.

(收稿日期:2012-04-27)

血清25(OH)VD水平在2型糖尿病患者中的状况

作者：[陈玲](#)，[胡肇衡](#)，[纪立农](#)，[CHEN Ling](#)，[HU Zhaocheng](#)，[JI Linong](#)
作者单位：[北京大学人民医院内分泌代谢科](#)，北京，100044
刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名：[CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)
年，卷(期)：2012，18(8)

参考文献(11条)

1. [苏恒](#) [维生素D与自身免疫性疾病](#)[期刊论文]-[国外医学\(内科学分册\)](#) 2001(05)
2. [Chaças CE;Borques MC;Martini LA;Roqero MM](#) [Focus on vitaminD,inflammation and type 2 diabetes](#) 2012(01)
3. [Cavalier E;Delanaye P;Chapelle JP](#) [Vitamin D:current status and perspectives](#)[外文期刊] 2009(02)
4. [Eichhorn A;Lochner S;Belz GG](#) [Vitamin D for prevention of diabetes](#) 2012
5. [Mattila C;Knekt P;Mannist S](#) [Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes](#)[外文期刊] 2007(10)
6. [Alvarez JA;Ashraf A](#) [Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity in glucose homeostasis](#) 2010
7. [Lu L;Pan A;Lin X](#) [Plasma 25-hydroxyvitamin D Concentration and Metabolic Syndrome among Middle-aged and Elderly Chinese](#)[外文期刊] 2009(07)
8. [Yoho RM;Frerichs J;Dodson NB](#) [A comparison of vitamin d levels in no diabetic and diabetic patient populations](#) 2009(01)
9. [Scragg R;SowersM;Bell C](#) [Serum 25-hydroxyvitamin D,diabetes,and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey](#)[外文期刊] 2007(07)
10. [Zitterman A](#) [Vitamin D in preventive medicine:are we ignoring the evidence](#)[外文期刊] 2003(5)
11. [Vieth R](#) [Vitamin D supplementation,25-hydroxyvitamin D concentrations and safety](#) 1999

本文链接：http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201208012.aspx