

· 论 著 ·

2 型糖尿病合并骨质疏松患者外周血中 VDR mRNA 表达与 25(OH)D、甘油三酯的关系研究

张旋^{1#} 罗丽娅^{1#} 王信² 肖雪³ 王勇朋⁴ 阳琰^{1*} 王哲¹ 朱玉玉¹ 樊思桐¹ 李琪¹

1. 遵义医科大学附属医院内分泌科, 贵州 遵义 563099

2. 遵义医科大学附属医院骨科, 贵州 遵义 563099

3. 遵义医科大学附属医院全科医学科, 贵州 遵义 563099

4. 遵义医科大学附属医院影像科, 贵州 遵义 563099

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 06-0742-05

摘要: 目的 探讨 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)合并骨质疏松(osteoporosis, OP)患者血浆中维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR) mRNA 表达水平与 25 羟维生素 D[25 hydroxyvitamin D, 25(OH)D]、甘油三酯(triglyceride, TG)的关系。方法 选取 2016 年 6 月至 2017 年 5 月就诊于遵义医科大学附属医院内分泌科门诊及住院治疗的初诊 2 型糖尿病患者 100 例, 据骨密度(bone mineral density, BMD)测定结果分为: 单纯 T2DM 组 48 例, T2DM 合并骨质疏松组(T2DM+OP 组) 52 例; 选取遵义医科大学体检中心年龄及性别相匹配的健康对照者(NC 组) 90 例。采用电化学发光法检测血清 25(OH)D 水平, 全自动生化分析仪检测 TG, 采用实时荧光定量聚合酶链反应(Real Time-PCR)检测外周血中 VDR mRNA 表达水平。结果 T2DM+OP 组与单纯 T2DM 组相比, 血浆中 25(OH)D 水平降低[(8.76±3.21)~(12.46±4.35) ng/mL, $t=32.423$, $P=0.000$], VDR mRNA 表达水平降低[(0.35±0.12)~(1.07±0.23), $t=15.365$, $P=0.001$], 而 TG 水平升高[(4.1±1.26)~(2.98±0.56) mmol/L, $t=11.765$, $P=0.000$]; Pearson 相关分析结果显示, 血浆中 VDR mRNA 表达与 25(OH)D 水平呈正相关(相关系数 $r=0.717$, $P<0.05$), 与 HbA_{1c}、HOMA-IR、Fins、FPG、2 h PG、TG 呈负相关(相关系数 r 分别为 -0.342、-0.353、-0.361、-0.546、-0.426、-0.342, $P<0.05$)。结论 外周血中 VDR mRNA 表达、25(OH)D 水平降低及 TG 水平的升高可能共同参与了 T2DM、骨质疏松的发生发展。

关键词: 糖尿病, 2 型; 骨质疏松; 25 羟维生素 D; 维生素 D 受体; 甘油三酯

Study on the relationship between the expression of VDR mRNA in peripheral blood and the levels of 25(OH)D and triglyceride in type 2 diabetes complicated with osteoporosis

ZHANG Xuan^{1#}, LUO Liya^{1#}, WANG Xin², XIAO Xue³, WANG Yongpeng⁴, YANG Yan^{1*}, WANG Zhe¹, ZHU Yuyu¹, FAN Sitong¹, LI Qi¹

1. Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099

2. Department of Orthopaedics, First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099

3. Department of General Medicine, First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099

4. Department of Imaging, First Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563099, China

#: Co-first authors

* Corresponding author: YANG Yan, Email: 2006yangyan80@163.com

Abstract: Objective To investigate the relationship between plasma vitamin D receptor (VDR) mRNA expression and levels of 25(OH)D and triglyceride (TG) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with osteoporosis. **Methods** We selected 100 patients with newly diagnosed type 2 diabetes who were outpatients or inpatients of the Department of Endocrinology of

基金项目: 国家自然科学基金项目(81460168); 贵州省科学技术基金项目(黔科合 J 字 LKZ[2013]19 号); 遵义医学院博士启动基金([2012]F-574); 遵义市联合基金[遵市科合社字(2018)63]; 黔科合平台人才([2017]5733-043)

#: 并列第一作者

* 通信作者: 阳琰, Email: 2006yangyan80@163.com

Affiliated Hospital of Zunyi Medical College from June 2016 to May 2017. According to the result of bone mineral density (BMD), 48 patients were in the T2DM alone group and 52 patients were in the T2DM with osteoporosis group (T2DM+OP group). Ninety healthy controls (NC group) matched by age and gender from the physical examination centre of Zunyi Medical College were selected. The level of serum 25(OH)D was detected by electrochemiluminescence, and TG was detected by an automatic biochemical analyzer. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (Real Time-PCR) was used to detect the expression level of VDR mRNA in peripheral blood. **Results** Plasma 25(OH)D level decreased in T2DM+OP group compared with T2DM alone group [(8.76±3.21) vs (12.46±4.35) ng/mL, $t=32.423$, $P=0.000$], the expression level of VDR mRNA decreased [(0.35±0.12) vs (1.07±0.23), $t=15.365$, $P=0.001$] and TG level increased [(4.1±1.26) vs (2.98±0.56) mmol/L, $t=11.765$, $P=0.000$]. *Pearson* correlation analysis result showed that the plasma levels of VDR mRNA expression positively correlated with 25(OH)D levels (correlation coefficient $r=0.717$, $P<0.05$), and HbA1c, HOMA-IR, Fins, FPG and 2 HPG negatively correlated with TG (correlation coefficient r was -0.342, -0.353, -0.361, -0.546, -0.426 and -0.342, respectively; $P<0.05$). **Conclusion** The expression of VDR mRNA, the decrease of 25(OH)D levels and the increase of TG levels in peripheral blood may involve in the occurrence and development of T2DM and osteoporosis.

Key words: diabetes mellitus, type 2; osteoporosis; 25-hydroxyvitamin D; vitamin D receptor; triglyceride

近年来大量的流行病学和临床研究发现,25(OH)D与糖尿病及其并发症等有关^[1-3]。研究发现,25(OH)D具有保护胰岛 β 细胞功能^[4]、调节炎症和免疫反应,改善骨代谢等作用^[5],且短期补充25(OH)D能改善胰岛 β 细胞功能^[6]。骨质疏松(osteoporosis, OP)是以骨量减少,骨质量受损及骨强度降低,导致脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病。根据《骨质疏松症防治中国白皮书》,我国至少有6 944万人患有OP,2.1亿人存在低骨量^[7]。OP已成为我国第4位常见慢性疾病,T2DM人群中OP的发病率也明显高于正常对照组^[8]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)、OP这两种疾病均已成为世界上非常普遍的全身代谢性疾病,两者往往好发于同一个体,并且两者发病均与维生素D缺乏、脂代谢紊乱有关。25(OH)D缺乏不仅导致糖、脂代谢紊乱,还可以影响骨转换、抑制骨吸收,最终导致OP^[9-10]。日前对于维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)与糖尿病之间的关系研究较多,但是关于T2DM合并OP患者血浆中VDR mRNA表达与25(OH)D、甘油三酯(triglyceride, TG)的关系如何,日前国内外未见相关研究报道。因此,本研究从分子水平检测外周血中VDR mRNA表达在T2DM合并骨质疏松、单纯T2DM及正常对照人群的差异性,探讨外周血中VDR mRNA表达与25(OH)D、TG的关系,可能为T2DM、OP的防治提供新的思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年6月至2017年5月就诊于遵义医

科大学附属医院内分泌科门诊及住院治疗的初诊T2DM患者100例,据骨密度测定结果分为单纯T2DM组48例[年龄(59.4±7.3)岁,男25例,女23例]、T2DM+OP组52例[年龄(59.9±7.6)岁,男27例,女25例];遵义医科大学体检中心年龄及性别相匹配的健康者90名[年龄(58.9±8.5)岁,男45例,女45例]作为对照组(NC组)。糖尿病诊断标准符合1999年WHO糖尿病诊断标准。该研究已经获得医院伦理委员会批准及患者知情同意。

纳入标准:①绝经1年以上的女性及年龄≥60岁的男性;② $18\text{ kg/m}^2 \leq$ 体质指数(body mass index, BMI) $\leq 25\text{ kg/m}^2$;③未接受过任何糖尿病治疗措施,包括饮食、运动疗法;④肝肾功能正常,无其他严重器质性疾病及糖尿病急、慢性并发症;⑤正常对照组无糖尿病及痛风家族史;⑥无吸烟史及长期大量饮酒史。

排除标准:①1型糖尿病或其他特殊类型糖尿病;②有高血压病史、心脑血管疾病病史、骨折史、急慢性感染、恶性肿瘤病史,合并甲状腺功能亢进、甲状腺功能低下、甲状旁腺疾病、代谢性骨病等内分泌疾病;③妊娠或哺乳期妇女或长期服用避孕药的妇女;④近1个月内使用过影响糖、脂代谢及其他影响体内25(OH)D代谢的药物。

1.2 研究方法

1.2.1 血浆25(OH)D及生化指标的检测:研究对象试验前禁食12 h,禁饮8 h,空腹抽静脉血,测血脂、血糖、胰岛素。用电化学发光法测25(OH)D(试剂盒购于Roche Diagnostics GmbH),试剂盒灵敏度为0.83 ng/mL,测量范围为0.83~322.5 ng/mL,批内差异为(7.6±3.5)%,批间差异为(6.7±

2.0)%。FINS 采用电化学发光法测定含量(试剂盒购于 Roche Diagnostics GmbH),血脂包括 TG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)采用全自动生化仪统一检测,FBG 采用己糖激酶法,HbA1c 水平采用高压液相法测定。Real Time-PCR 检测 VDR mRNA 的表达。测血压、身高、体重并计算 BMI (kg/m^2),计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹血糖(FPG) × 空腹胰岛素(FINS)/22.5。

1.2.2 RNA 的提取和 DNA 的合成:所有研究对象采集 5 mL 外周静脉血,枸橼酸钠抗凝。采用淋巴细胞分离液从外周血中分离淋巴细胞,然后用 Trizol 法提取总 RNA。紫外分光光度计检测 RNA 在 260 nm/280 nm 波长处的吸光度值,A260/A280 在 1.9~2.1 纯度符合要求。总 mRNA 提取试剂盒及第一条链合成试剂盒由 Promega 公司提供;Real time PCR 荧光定量试剂盒由 Promega 公司提供。根据试剂盒说明进行操作。

1.2.3 Real time PCR 荧光定量反应体系及过程:提取血浆中总 RNA,以总 RNA 1.5 μg 为逆转录反应模板,进行逆转录总的反应体积是 20 μL 。VDR 引物正义:5' CAGGCTATCATTACGGAGTC 3';反义:5' CTGGCATTTGTTTCTGTTCT 3'; β -actin 引物正义:5' TAGTTGCGTTACACCCTTTCTTG 3';反义:5' TGCTGTCACCTTCACCGTTC 3'。反应条件:94 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 5 min,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s,56 $^{\circ}\text{C}$ ~ 72 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s,75 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 1 min,循环 28~31 次,72 $^{\circ}\text{C}$ 终末延伸 5 min。退火温度和循环次数 VDR 56 $^{\circ}\text{C}$,30 个循环; β -actin 57 $^{\circ}\text{C}$,28 个循环。为了校正误差,本研究利用管家基因 β -actin 作为内参,以待测样品目的基因的拷贝数平均值除以该样品内参基因的拷贝数平均值,得到目的基因的相对含量。样品中模板的拷贝数可由 SDS 软件通过所得到的 Ct 值从标准曲线上

计算得到。

1.2.4 设计合成引物:通过美国国立生物技术信息中心(NCBI)的 Gene 数据库,查找人各目的基因的 mRNA 核苷酸序列及序列号,然后用 Primer-BLAST 比对引物特异性,由 TaKaRa 公司合成。各引物的序列见表 1。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料为正态分布采用两组独立样本 t 检验,非正态分布则采用非参数秩和检验,计数资料则用卡方检验。采用 Pearson 相关分析 VDR mRNA 表达与 25(OH)D、血糖等指标的关系, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

表 1 各基因引物序列(荧光定量 PCR 测定)

Table 1 Specific primers used for Real-time PCR

引物名称	引物序列(5'-3')
β -actin	上游:5'-TAAAGACCTCTATGCCAACACACT-3'
	下游:5'-CACGATGGAGGGGCCGACTCATC-3'
VDR	上游:5'-GACGCCACCATTAAGACCTA-3'
	下游:5'-CTCCCTCCACCATCATTCAC-3'

2 结果

2.1 各组一般资料及临床生化指标的比较

单纯 T2DM 组与 NC 组相比,血浆 25(OH)D 水平减低,而 TG、FPG、2h PG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$);T2DM+OP 组与 NC 组相比,血浆 25(OH)D 水平减低,而 TG、FPG、2h PG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$);T2DM+OP 组与单纯 T2DM 组相比,血浆中 25(OH)D 水平减低,而 TG 水平升高,差异有统计学意义($t=24.232, P<0.05$),FPG、2h PG、HbA1c、TC、FINS、HOMA-IR 差异无统计学意义($P>0.05$);三组间年龄、血压、TC、HDL-C、LDL-C 相互比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

表 2 各组一般资料及临床生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of general characteristics and biochemical indicators among the groups($\bar{x}\pm s$)

组别	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)	2h PG (mmol/L)	FINS ($\mu\text{IU}/\text{mL}$)	HOMA-IR
NC 组	90(45/45)	58.9 $\pm$ 8.5	22.1 $\pm$ 2.2	5.47 $\pm$ 0.59	4.1 $\pm$ 0.9	7.10 $\pm$ 0.75	5.49 $\pm$ 1.36	1.58 $\pm$ 0.65
单纯 T2DM 组	48(25/23)	59.4 $\pm$ 7.3	22.7 $\pm$ 2.1	8.05 $\pm$ 1.37 ¹	9.8 $\pm$ 1.4 ¹	13.00 $\pm$ 2.20 ¹	8.33 $\pm$ 2.86 ¹	3.32 $\pm$ 1.31 ¹
T2DM+OP 组	52(27/25)	59.9 $\pm$ 7.6	22.5 $\pm$ 2.0	8.37 $\pm$ 2.15 ¹	9.5 $\pm$ 1.8 ¹	14.40 $\pm$ 2.50 ¹	8.55 $\pm$ 2.12 ¹	3.78 $\pm$ 1.48 ¹

注:与 NC 组相比,¹ $P<0.05$;与 T2DM 组相比,² $P<0.05$ 。

续表 2 各组一般资料及临床生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Continued table 2 Comparison of general characteristics and biochemical indicators among the groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	25(OH)D (ng/mL)
NC 组	3.51±0.89	1.41±1.23	1.07±0.29	2.14±0.69	114.6±11.3	78.6±5.3	25.67±5.47
单纯 T2DM 组	3.47±0.68	2.98±0.56 ¹	1.00±0.32	2.70±0.75	116.1±10.1	79.9±4.9	12.46±4.35 ¹
T2DM+OP 组	3.83±1.27	4.10±1.26 ¹²	0.98±0.36	2.60±0.72	119.0±11.5	81.6±4.5	8.76±3.21 ¹²

注:与 NC 组相比,¹ $P<0.05$;与 T2DM 组相比,² $P<0.05$ 。

2.2 Real time PCR 检测 VDR mRNA 的表达

单纯 T2DM 组与 NC 组相比,外周血中 VDR mRNA 表达水平减低 (1.07 ± 0.23 vs 2.98 ± 0.21), 差异有统计学意义 ($t=21.256, P<0.05$); T2DM+OP 组与 NC 组相比,外周血中 VDR mRNA 表达水平减低 (0.35 ± 0.12 vs 2.98 ± 0.21), 差异有统计学意义 ($t=23.522, P<0.05$); T2DM+OP 组与单纯 T2DM 组相比,外周血中 VDR mRNA 表达水平减低 (0.35 ± 0.12 vs 1.07 ± 0.23), 差异有统计学意义 ($t=24.232, P<0.05$) (图 1)。

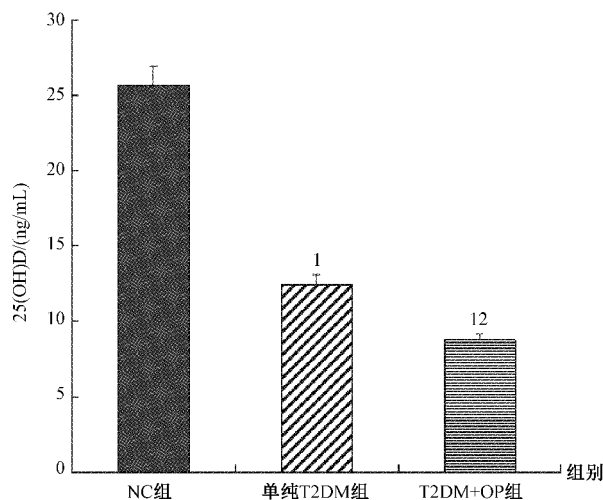


图 1 三组受试者血清 25(OH)D 水平的比较

Fig.1 Comparison of serum 25(OH)D levels between three groups of subjects

注:与 NC 组相比,¹ $P<0.05$;与 T2DM 组相比,² $P<0.05$ 。

2.3 Pearson 相关分析结果

血浆 25(OH)D 与性别、年龄、血压、BMI、TC、HDL-C、LDL-C 的相关性无统计学意义 ($P>0.05$); 与 HbA1c、HOMA-IR、FINS、FPG、2h PG、TG 呈负相关 (相关系数 r 分别为 -0.342 、 -0.353 、 -0.361 、 -0.546 、 -0.426 、 $-0.342, P<0.05$); 与 VDR mRNA 表达呈正相关 ($r=0.717, P<0.05$)。详见表 3。

表 3 血浆中 25(OH)D 水平与临床生化指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of plasma 25(OH)D levels and clinical biochemical indicators

项目	25(OH)D	
	r 值	P 值
HbA1c	-0.342	0.041
HOMA-IR	-0.353	0.027
FINS	-0.361	0.032
FPG	-0.546	0.029
2h PG	-0.426	0.044
TG	-0.342	0.043
VDR mRNA	0.717	0.013

3 讨论

维生素 D 的生物学作用已经超出传统范畴,与心血管疾病、代谢综合征、肿瘤和免疫应答等均有关^[11-12]。维生素 D 与糖尿病的关系已成为研究热点,维生素 D 缺乏者不仅与骨质疏松有关,更易患代谢综合征及糖尿病^[13],糖尿病患者中普遍存在维生素 D 水平的缺乏^[14]。血清中 25(OH)D 与脂肪组织维生素 D 受体基因表达有关,并且与糖代谢有关^[15]。T2DM、脂代谢紊乱及 OP,它们看似独立的疾病,但它们三者往往并存于同一个体,使患者生活质量更趋下降,加重了家庭及社会的经济负担,已成为全球共同关注的健康问题。长期以来,研究 T2DM 发病机制时首先考虑的是血糖和胰腺,但迄今为止,T2DM 发病机制研究一直未取得突破性进展。最新研究发现,血清中维生素 D 缺乏不仅导致 OP,还可能引起糖、脂代谢紊乱,它们三者之间关系紧密,但它们之间具体的关联机制如何,尚未阐明。目前国内外未见 2 型糖尿病合并骨质疏松患者血浆中 VDR mRNA 表达与 25(OH)D、甘油三酯关系方面的相关研究报道。因此,从维生素 D 入手对这一问题进行探索,不仅对阐明 T2DM 发病机制具有重要作用,还可能对临床早期联合防治糖尿病、脂代谢紊乱及 OP 具有深远的意义。

本研究结果示,T2DM+OP组与单纯T2DM组相比,血浆中25(OH)D水平减低,而TG水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$);单纯T2DM组与NC组相比,血浆中VDR mRNA表达水平减低,差异有统计学意义($P<0.05$);T2DM+OP组与NC组相比,血浆中VDR mRNA表达水平减低,差异有统计学意义($P<0.05$);T2DM+OP组与单纯T2DM组相比,血浆中VDR mRNA表达水平减低,差异有统计学意义($P<0.05$)。导致T2DM合并OP人群外周血中VDR mRNA表达水平较单纯T2DM及正常人群减低的原因与T2DM合并OP人群血浆25(OH)D水平更低有关,推测T2DM合并OP更容易患维生素D缺乏及脂代谢紊乱,维生素D缺乏及脂代谢紊乱可能通过下调外周血中VDR mRNA表达而导致糖尿病及OP的发生发展。

本研究结果还显示,血浆中25(OH)D水平与HOMA-IR、TG呈负相关,25(OH)D缺乏可能通过降低机体对胰岛素的敏感性,加重胰岛素抵抗,导致脂代谢紊乱,引起甘油三酯水平升高。研究发现,维生素D有降脂作用,且25(OH)D与TG、LDL、TC之间存在线性负相关^[16]。维生素D的生物效应是由维生素D受体介导的^[17],维生素D可以通过调节胰岛β细胞内的VDR以及胰腺组织中维生素D依赖性钙结合蛋白促进β细胞合成和分泌胰岛素,减轻IR^[18]。提示VDR及25(OH)D参与了糖尿病、OP的发生发展,维生素D缺乏影响糖尿病、OP发病的可能机制是:体内维生素D减低,使外周血中VDR mRNA表达减少,维生素复合物形成减少,减少维生素D的生物效应,从而引起脂代谢及骨代谢紊乱,形成高甘油三酯血症、骨量减少,加重胰岛素抵抗,促使糖尿病、OP发病率增高;反过来,糖尿病合并OP后血浆中25(OH)D水平减低,加重高甘油三酯血症、骨量丢失及胰岛素抵抗,这就形成了一个恶性循环。因此,积极补充维生素D可能会打破这一恶性循环,降低TG水平,减少骨量丢失,从而改善IR及骨代谢,可能对T2DM、OP的联合防治具有非常重要的作用,但其具体机制有待进一步研究探索。

【参 考 文 献】

- [1] Zhang J, Upala S, Sanguankee A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis [J]. *Can J Ophthalmol*, 2017, 52(2): 219-224.
- [2] Bennett AL, Lavie CJ. Vitamin D metabolism and the implications for atherosclerosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 996: 185-192.
- [3] Afarideh M, Ghanbari P, Noshad S, et al. Raised serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with active diabetic foot ulcers [J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(11): 1938-1946.
- [4] Leung PS. The potential protective action of vitamin D in hepatic insulin resistance and pancreatic islet dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3): 147.
- [5] 黄天福, 刘宪福, 王芳, 等. 维生素D抗炎机制对糖尿病大鼠骨代谢的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(8): 594-597.
- [6] Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β-cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(2): 486-494.
- [7] 中国健康促进基金会骨质疏松防治中国白皮书编委会. 骨质疏松症中国白皮书 [J]. *中华健康管理学杂志*, 2009, 3(3): 148-154.
- [8] Napoli N, Chandran M, Pierroz DD, et al. Mechanisms of diabetes mellitus-induced bone fragility [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(4): 208-219.
- [9] Chung YS, Dong JC, Kang MI, et al. Vitamin D repletion in Korean postmenopausal women with osteoporosis [J]. *Yonsei Medical Journal*, 2016, 57(4): 923-927.
- [10] Liu X, Xian Y, Min M, et al. Association of 25-hydroxyvitamin D status with obesity as well as blood glucose and lipid concentrations in children and adolescents in China [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2016, 455: 64-67.
- [11] Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency [J]. *Gene*, 2014, 542(2): 129-133.
- [12] Safar HA, Chehadeh SEH, Abdel-Wareth L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms among emirati patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 175: 119-124.
- [13] Barbalho SM, Tofano RJ, De AC, et al. Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk factors [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(4): 501-507.
- [14] Saifelnasr M, Ibrahim IM, Alkady MM. Role of Vitamin D on glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22(1): 22.
- [15] Clemente-postigo M, Muñoz-garach A, Serrano M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): E591-E595.
- [16] King RJ, Chandray D, Abbas A, et al. High-dose oral colecalciferol loading in obesity: impact of body mass index and its utility prior to bariatric surgery to treat vitamin D deficiency [J]. *Clin Obesity*, 2017, 7(2): 92-97.
- [17] Verone-Boyle AR, Shoemaker S, Attwood K, et al. Diet-derived 25-hydroxyvitamin D3 activates vitamin D receptor target gene expression and suppresses EGF R mutant non-small cell lung cancer growth in vitro and in vivo [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(1): 995-1013.
- [18] Beltowski J, Atanassova P, Chaldakov GN, et al. Opposite effects of pravastatin and atorvastatin on insulin sensitivity in the rat: role of vitamin D metabolites [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 526-531.

(收稿日期: 2018-04-18; 修回日期: 2018-07-03)