

· 临床研究 ·

男性2型糖尿病伴代谢综合征患者血清维生素D水平的研究

姚衢 王茜 张琳 杨丹 廖鑫 张晗 高琳* 章莹 程晓 岳瑜
遵义医科大学附属医院内分泌科, 贵州 遵义 563099

中图分类号: R597.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2020) 10-1495-05

摘要: 目的 观察男性2型糖尿病(T2DM)患者血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平与代谢综合征(MS)及其组分的关系。方法 收集2018年3月至2019年6月在遵义医科大学附属医院内分泌科住院的男性T2DM患者203例及同期健康男性对照组(NC组)42例,糖尿病患者中根据有无MS分为T2DM+MS组(122例)、T2DM+非MS组(81例),另根据符合MS诊断标准数目分为T2DM组(单纯糖尿病组)、T2DM+1组(除血糖异常外另加一个组分)、T2DM+2组(除血糖异常外另加两个组分)、T2DM+3组(除血糖异常外另加三个组分)、T2DM+4组(具备MS的所有组分),分析WC、BMI、SBP、DBP、FBG、HbA1c、HOMA-IR、TG、TC、LDL-C、HDL-C和25(OH)D水平。结果 T2DM+MS组及T2DM+非MS组血清25(OH)D水平均较NC组显著降低($P<0.05$),T2DM+MS组血清25(OH)D水平较T2DM+非MS组显著降低($P<0.05$)。NC组、T2DM组、T2DM+1组、T2DM+2组、T2DM+3组、T2DM+4组血清25(OH)D水平逐渐降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析显示血清25(OH)D水平与WC、BMI、SBP、DBP、HOMA-IR、FBG、TG、TC、LDL-C呈负相关($P<0.05$),与HDL-C呈正相关($P<0.05$)。多元线性回归提示HOMA-IR是血清25(OH)D水平的独立影响因素($P<0.05$)。二元Logistic回归分析显示血清25(OH)D是T2DM伴MS患者的独立保护因素($P<0.05$)。结论 血清维生素D水平在男性T2DM患者代谢综合征的发生发展中可能起着一定作用。低水平维生素D与MS组分数目增加存在一定相关性。

关键词: 2型糖尿病;代谢综合征;25-羟维生素D

The study of serum vitamin D levels in male patients with type 2 diabetes mellitus patients and metabolic syndrome

YAO Qu, WANG Qian, ZHANG Lin, YANG Dan, LIAO Xin, ZHANG Han, GAO Lin*, ZHANG Ying, CHENG Yao, YUE Yu

Department of Endocrinology, The Affiliated of Zunyi Medical University, Zunyi 563099, China

* Corresponding author: GAO Lin, E-mail:lgzycm@sina.com

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) levels and metabolic syndrome (MS) and its components in male patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 203 male T2DM patients admitted to the department of endocrinology, affiliated hospital of zunyi medical university from March 2018 to June 2019 and 42 healthy male control group (NC group) in the same period were collected. The diabetic patients were divided into T2DM+MS group ($n=122$) and T2DM+ non-MS group ($n=81$) according to whether MS was present or not. Another according to the number of MS diagnosis standard divided into T2DM group (simple diabetes group), T2DM+1 group (except abnormal blood glucose plus a component), T2DM+2 group (except abnormal blood glucose plus two components), T2DM+3 group (except abnormal blood glucose plus three components), T2DM+4 group (has all the components of the MS). WC, BMI, SBP, DBP, FBG, HbA1c, HOMA-IR, TG, TC, LDL-C, HDL-C and 25(OH)D levels were analyzed. **Results** Compared with the NC group, the serum levels of 25(OH)D in the T2DM+MS group and the T2DM+ non-MS group was significantly decreased ($P<0.05$). Serum 25(OH)D levels in the T2DM+MS group decreased significantly ($P<0.05$). Serum 25(OH)D levels in NC group, T2DM group, T2DM+

基金项目: 国家自然科学基金(81660142);贵州省科技计划项目(黔科合 LH 字[2017]7096号);贵州省教育厅青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字[2018]237)

* 通信作者: 高琳, Email:lgzycm@sina.com

1 group, T2DM+2 group, T2DM+3 group, and T2DM+4 group decreased gradually, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The levels of serum 25(OH)D were negatively correlated with WC, BMI, SBP, DBP, HOMA-IR, FBG, TG, TC and LDL-C, and positively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum vitamin D levels may play a role in the development of metabolic syndrome in male T2DM patients. Low levels of vitamin D were associated with an increase in the number of MS components.

Key words: type 2 diabetes; metabolic syndrome; 25-hydroxy vitamin D

代谢综合征(MS)是一组以肥胖、糖脂代谢紊乱以及高血压等代谢异常的综合表现,它被认为是2型糖尿病(T2DM)、心血管疾病和全因死亡率的主要危险因素^[1]。MS导致心血管疾病死亡率增长2倍^[2]。维生素D是一种脂溶性维生素,其生理功能包括维持体内钙、磷代谢,调节细胞增殖分化、炎症反应、糖脂代谢及免疫调节等。维生素受体广泛表达于胰岛 β 细胞、脂肪组织和血管内皮细胞,维生素D与高血糖、高血压及血脂紊乱相关。研究提示血清维生素D水平与MS发生呈负相关,维生素D不足或缺乏是MS的危险因素,在非维生素D缺乏症的老年人中低维生素D水平是MS的独立危险因素^[3]。但维生素D水平与T2DM患者合并MS及其组分的研究鲜有报道,本研究通过成年男性2型糖尿病患者血清25(OH)水平与MS及其组分的相关性研究,以期对2型糖尿病及胰岛素抵抗相关疾病的防治提供一定思路。

1 材料和方法

1.1 研究对象

筛选2018年3月至2019年6月遵义医科大学附属医院内分泌科住院诊断为T2DM的男性患者203例,以及同期我院体检中心男性健康体检者42例,年龄30~70岁。T2DM诊断符合1999年WHO糖尿病诊断标准。MS诊断符合2017年中国2型糖尿病防治指南:①腹型肥胖:男性腰围 ≥ 90 cm 女性腰围 ≥ 85 cm;②高血糖:空腹血糖 ≥ 6.1 mmol/L,或糖负荷后2 h血糖 ≥ 7.8 mmol/L和(或)已确诊为糖尿病并治疗者;③高血压:血压 $\geq 130/85$ mmHg或已确认为高血压并治疗者;④空腹TG ≥ 1.70 mmol/L;⑤空腹HDL-C < 1.04 mmol/L,具备3项或更多项即可诊断^[4]。排除标准:①近半年服用维生素D类药物、钙剂、糖皮质激素等可能影响血清25(OH)D水平的药物;②合并严重的心功能不全、肝肾疾病、甲状腺疾病、甲状旁腺疾病、骨质疏松、自身免疫性疾病等;③长期服用噻嗪类利尿剂、非选择性受体拮抗剂等影响血脂紊乱的药物;④近3月服用

调节血脂药物。该研究已获得医院伦理委员会批准及患者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料采集:入院当天采集病史,空腹8 h以上于次日晨测量患者身高、体重、腰围(WC)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)等。计算体质指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m²)。

1.2.2 实验室检查:所有观察对象空腹8 h以上于次日晨抽取肘静脉血,空腹血糖(FPG)采用己糖激酶法测定;空腹胰岛素(Fins)采用电化学发光法测定(试剂盒德国Roche公司产);糖化血红蛋白(HbA1c)采用高压液相法测定(试剂盒美国伯乐公司产);三酰甘油(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)采用Beckman Coulter AU5400全自动生化分析仪检测(贝克曼库特实验系统有限公司产);25(OH)D采用Roche Cobas e601型全自动电化学发光免疫分析仪检测(试剂盒德国罗氏公司产)。计算稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS(mIU/L) \times FPG(mmol/L)/22.5。

1.2.3 实验分组:根据患者有无代谢综合征分为T2DM+MS组、T2DM+非MS组及NC组。另根据符合MS诊断标准数目分为:NC组、T2DM组(单纯糖尿病组)、T2DM+1组(除血糖异常外另加一个组分)、T2DM+2组(除血糖异常外另加两个组分)、T2DM+3组(除血糖异常外另加三个组分)、T2DM+4组(具备MS的所有组分)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件进行分析,计量资料行正态性检验,对服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间均数比较用单因素方差分析,两两比较采用LSD法。连续性变量相关性分析采用Pearson相关分析。多元线性回归分析血清25(OH)D水平独立影响因素。二元Logistic回归方法分析MS危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及实验室指标比较

T2DM+MS组 25(OH)D、HDL-C 显著低于 NC 组 ($P < 0.05$), WC、BMI、SBP、DBP、FBG、HbA1c、HOMA-IR、TG、TC 及 LDL-C 显著高于 NC 组 ($P <$

0.05); T2DM+MS 组 25(OH)D、HDL-C 显著低于 T2DM 组 ($P < 0.05$), WC、BMI、SBP、DBP、FBG、HOMA-IR、TG 及 HDL-C 显著高于 T2DM 组 ($P < 0.05$); T2DM 组 25(OH)D、HDL-C 显著低于 NC 组 ($P < 0.05$), WC、BMI、SBP、DBP、FBG、HbA1c、HOMA-IR 及 TG 显著高于 NC 组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 各组一般资料及实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of clinical data and laboratory indicators among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别 Group	例数 n	年龄/岁 Age (year)	WC/cm (cm)	BMI/(kg/m ²) (kg/m ²)	SBP/(mmHg) (mmHg)
NC	42	50.1±3.8	81.4±3.7	20.95±1.76	116.12±7.04
T2DM+非 MS	81	51.1±8.1	85.5±3.8*	23.61±2.79*	119.83±10.06
T2DM+MS	122	50.3±10.1	93.2±7.5*#	25.73±3.12*#	130.69±15.73*#

组别 Group	TG/(mmol/L) (mmol/L)	DBP/(mmHg) (mmHg)	FBG/(mmol/L) (mmol/L)	HbA1c/% (%)	HOMA-IR
NC	1.08±0.33	71.4±6.20	4.93±0.58	5.38±0.43	2.08±0.36
T2DM+非 MS	1.27±0.42*	76.26±8.19*	8.07±2.49*	8.91±2.42*	3.21±0.34*
T2DM+MS	2.32±0.79*#	83.39±11.53*#	9.40±2.73*#	9.40±2.08*	4.91±0.43*#

组别 Group	TC/(mmol/L) (mmol/L)	HDL-C/(mmol/L) (mmol/L)	LDL-C/(mmol/L) (mmol/L)	25(OH)D/(ng/mL) (ng/mL)
NC	4.32±0.50	1.30±0.18	2.45±0.32	28.84±2.71
T2DM+非 MS	4.32±1.18	1.14±0.23*	2.69±0.80	21.06±5.33*
T2DM+MS	4.70±1.23*	0.90±0.16*#	2.89±0.72*	16.42±3.65*#

注:与 NC 组比较,* $P < 0.05$;与 T2DM+非 MS 组比较,# $P < 0.05$ 。

2.2 六组血清 25(OH)D 水平比较

根据符合 MS 组分后,各组血清 25(OH)D 水

平逐渐下降,见表 2。

表 2 六组血清 25(OH)D 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum 25(OH)D levels among the six group ($\bar{x} \pm s$)

项目	NC 组	T2DM 组	T2DM+1 组	T2DM+2 组	T2DM+3 组	T2DM+4 组
例数/n	42	43	38	42	40	40
25(OH)D/(ng/mL)	28.84±2.71	21.89±5.69 ^a	20.11±4.78 ^a	17.47±3.55 ^{ab}	16.14±3.39 ^{abc}	15.57±3.82 ^{abcd}

注:与 NC 组比较,^a $P < 0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P < 0.05$;与 T2DM+1 组比较,^c $P < 0.05$;与 T2DM+2 组比较,^d $P < 0.05$ 。

2.3 血清 25(OH)D 水平与一般资料及实验室指标相关性分析

血清 25(OH)D 水平与 WC、BMI、SBP、DBP、HOMA-IR、FBG、TG、TC、LDL-C 呈负相关 ($P < 0.05$),与 HDL-C 呈正相关 ($P < 0.05$),与年龄和 TC 无相关性 ($P > 0.05$),见表 3。

2.4 多元线性回归

多元线性回归显示,HOMA-IR 是血清 25(OH)D 水平的独立影响因素 ($P < 0.05$),见表 4。

表 3 血清 25(OH)D 水平与一般资料及实验室指标相关性分析 (r)

Table 3 Correlation analysis of serum 25(OH)D levels with clinical data and laboratory indicators (r)

项目	年龄	WC	BMI	SBP	DBP	FBG
r 值	-0.25	-0.447	-0.415	-0.321	-0.293	-0.391
P 值	0.698	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

项目	HbA1c	HOMA-IR	TG	TC	HDL-C	LDL-C
r 值	-0.384	-0.691	-0.431	-0.041	0.460	-0.126
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	0.518	<0.05	<0.05

表4 血清25(OH)D水平与一般资料及实验室指标多元线性回归分析结果(r)

项目	WC	BMI	SBP	DBP	FBG	HbA1c	HOMA-IR
β 值	-0.003	-0.087	-0.089	-0.075	-0.55	-0.045	-5.78
P 值	0.97	0.215	0.18	0.263	0.458	0.5	<0.05
项目	TG	HDL-C	LDL-C				
β 值	-0.002	0.037	-0.10				
P 值	0.98	0.556	0.858				

2.5 MS危险因素二元 Logistic 回归分析

MS 危险因素的二元 Logistic 回归分析,以有无 MS 为因变量,以年龄、WC、BMI、SBP、DBP、TG、TC、HDL-C、LDL-C、FBG、HbA1c 及 HOMA-IR 为自变量,行 Logistic 回归分析,结果显示,血清 25(OH)D 水平是 T2DM 患者发生 MS 的独立保护因素,见表 5。

表5 MS危险因素的二元 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald	P 值	OR(95%CI)
常数项	4.737	0.759	39.005	<0.001	111.14
25(OH)D	-0.233	0.04	34.445	<0.001	0.792 (0.732~0.856)

3 讨论

代谢综合征发生率逐年上升,我国 31 省 98 658 名 18 岁以上成人整群抽样调查显示,MS 患病率高达 33.9%。校正年龄、体质指数及 MS 组分后,MS 在男性和女性分别增加 10 年后冠心病风险 3.4 及 2.3 倍^[5]。一项中国成人糖尿病患者代谢综合征发生率及其决定因素的研究发现,糖尿病患者 MS 总体患病率为 66.5%,其中 T2DM 患者 MS 患病率高达 68.1%^[6]。T2DM 合并 MS 患者心血管疾病风险和严重程度明显增加,虽然有关 MS 国内外进行了大量的研究,但受复杂的遗传、代谢和环境因素作用,其病理生理机制尚未完全清楚。特别是关于维生素 D 水平与 T2DM 合并 MS 及其组分数目的研究较少,维生素 D 是一种脂溶性甾体激素前体,主要包括维生素 D₃ 和维生素 D₂ 两种形式,25(OH)D 是体内维生素 D 的主要储存形式^[7],常作为评价体内维生素 D 水平的指标。研究表明维生素 D 缺乏增加了许多慢性疾病的风险,包括代谢综合征、2 型糖尿病、甲状腺疾病、心血管疾病、癌症、神经认知功能障碍及自身免疫性疾病等^[8-9]。既往研究提示血清维生素 D 水平与 MS 发生呈负相关,维生素 D 不足或缺乏是 MS 的危险因素。维生素 D 缺乏与 MS 发病相关的机制有:维生素 D 缺乏导致前脂肪细胞向脂肪细胞分化抑制作用减弱,使脂肪生成增多,而脂

肪组织是维生素 D 储存的主要场所,脂肪过度堆积导致血清维生素 D 水平降低,脂肪细胞也可通过抑制 25 羟化酶和 1 α 羟化酶活性来减少维生素 D 的生成;低水平维生素 D 可抑制胰腺 β 细胞合成和分泌胰岛素,引起糖耐量异常或糖尿病;全身性炎症以及通过激活肾素-血管紧张素-醛固酮(RAAS)引起血压升高^[10-13];大连地区的研究发现中老年男性血清 25(OH)D 水平与 MS 的患病率存在负相关^[11]。一项针对绝经后女性 MS 的研究发现,低维生素 D 水平患者具有较高的患病率^[14]。T2DM 患者 MS 风险研究中发现维生素 D 缺乏可能是中国 T2DM 患者 MS 发病危险因素^[15]。我们的研究发现男性 2 型糖尿病合并 MS 患者维生素 D 水平显著降低,维生素 D 水平是 T2DM 患者发生 MS 的独立保护因素,这与既往大多数研究相符。本研究发现随着代谢综合征组分数目的增加维生素 D 水平下降,低水平维生素 D 可能反映 MS 患者代谢紊乱的严重程度。我们的研究显示血清维生素 D 水平与 MS 相关组分 WC、BMI、TG、LDL-C、FBG、HbA1c、SBP 和 DBP 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关,进一步说明维生素 D 水平可能与 MS 的发生有密切联系。

胰岛素抵抗被认为是 MS 和 T2DM 共同发病环节,目前被公认为 MS 的核心因素,而维生素 D 水平与胰岛素抵抗呈负相关,维生素 D 缺乏是加速胰岛素抵抗形成的因素之一^[16-18]。维生素 D 受体广泛存在于胰腺 β 细胞及脂肪组织等胰岛素效应细胞,维生素 D 通过与胰腺 β 细胞受体结合改变胰岛素信号或增加葡萄糖转运蛋白 4 活性直接减轻胰岛素抵抗,或通过钙介导间接调节胰岛素作用^[10]。本研究也发现维生素 D 水平与 HOMA-IR 呈负相关,HOMA-IR 是维生素 D 水平的独立影响因素。我国人群维生素 D 的缺乏与不足比例为 80%~95%^[19],本研究中健康人群平均维生素 D 水平处于维生素 D 不足状态,这可能与贵州地区地域、日照时间短等有关。当体内维生素 D 不足时,不仅会引起骨密度下降、骨折发生率明显增加,还可导致代谢性疾病和心血管疾病的发病率和病死率明显升高^[20]。多项研

究表明在糖尿病前期和维生素 D 缺乏的患者中,高剂量补充维生素 D 可以改善胰岛素敏感性并降低糖尿病进展风险^[21],且长期大剂量补充维生素 D 可降低血压、预防高血压的发生发展^[22]。故而考虑补充足量维生素 D 可以降低 MS 的发生率和缓解 MS 代谢紊乱程度。国外研究发现改善维生素 D 水平可能会降低 MS 的患病率^[23],但补充足量维生素 D 是否可以降低 T2DM 患者 MS 的发病率还有待进一步的研究。

综上所述,血清维生素 D 水平在男性 T2DM 患者代谢综合征发病中可能起着重要的作用,这为 2 型糖尿病患者代谢综合征预防和治疗提供了新的思路。由于绝经期女性雌激素水平的降低可能会导致维生素 D 缺乏的临床表现^[24],故未将女性患者纳入研究范围;本研究为横断面研究,样本量有限。维生素 D 与男性 2 型糖尿病合并代谢综合征是否存在因果关系以及是否可以通过补充维生素 D 来抑制或缓解代谢综合征的发生发展,还有待更深入的进一步研究明确。

【参 考 文 献】

- [1] Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome [J]. *Endocrinol Metabol Clin North Am*, 2014,43(1):1-23.
- [2] Tan A, Gao Y, Yang X, et al. Low serum osteocalcin level is a potential marker for metabolic syndrome; results from a Chinese male population survey [J]. *Metabolism*, 2011, 60 (8) : 1186-1192.
- [3] Wang CM, Chang CS, Chang YF, et al. Inverse relationship between metabolic syndrome and 25-hydroxyvitamin D concentration in elderly people without vitamin D deficiency [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):17052.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].*中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [5] Lu J, Wang L, Li M, et al. Metabolic Syndrome among Adults in China-The 2010 China Noncommunicable Disease Surveillance [J]. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2016, 102(2):507-515.
- [6] Li Xia, Cao Chuqing, Tang Xiaohan, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its determinants in newly-diagnosed adult-onset diabetes in China: a multi-center, Cross Sectional Survey. [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:661.
- [7] Zerwekh JE, Blood biomarkers of vitamin D status [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(4):1087-1091.
- [8] Mousa A, Naderpoor N, de Courten MPJ, et al. 25-hydroxyvitamin D is associated with adiposity and cardiometabolic risk factors in a predominantly vitamin D-deficient and overweight/obese but otherwise healthy cohort [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 173: 258-264.
- [9] Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87 (4) : 1080-1086.
- [10] Szymczak-Pajor I, Sliwifska A. Analysis of association between Vitamin D deficiency and insulin resistance [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4):94.
- [11] Weldegiorgis TZ, Hidru TH, Yang X, et al. The association between serum 25-(OH) D concentrations and metabolic syndrome in the middle-aged and elderly Chinese population in Dalian, North - East China: a cross - sectional study [J]. *J Diabet Investig*, 2020, 11(1):184-191.
- [12] Jorde R, Sneve M, Totjesen P, et al. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year [J]. *J Inter Med*, 2010, 267(5):462-472.
- [13] Shu L, Huang K. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure parameters in patients with vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2018, 12(7): 488-496.
- [14] Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2018, 107:97-102.
- [15] Pan GT, Guo JF, Mei SL, et al. Vitamin D deficiency in relation to the risk of metabolic syndrome in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2016, 62(4): 213-219.
- [16] Maki KC, Fulgoni VL 3rd, Keast DR, et al. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U. S. adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006 [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2012, 10(5): 363-372.
- [17] Ju SY, Jeong HS, Kim DH. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response metaanalysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (3) : 1053-1063.
- [18] Vitezova A, Zillikens MC, van Herpt TT, et al. Vitamin D status and metabolic syndrome in the elderly: the Rotterdam Study [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172(3):327-335.
- [19] Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26 (8) : 663-673.
- [20] Melhus H, Snellman G, Gedeberg R, et al. Plasma 25 - hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community - based cohort of elderly men in Sweden [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(6):2637-2645.
- [21] 江巍,高凤荣.维生素 D 缺乏相关性疾病研究进展 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(3):331-337
- [22] Mozaffari-Khosravi H, Loloie S, Mirjalili MR, et al. The effect of vitamin D supplementation on blood pressure in patients with elevated blood pressure and vitamin D deficiency [J]. *Blood Press Monit*, 2015, 20(2):83-91.
- [23] Niroomand M, Fotouhi A, Irannejad N, et al. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 148:1-9.
- [24] LeBlanc ES, Desai M, Perrin N, et al. Vitamin D levels and menopause related symptoms [J]. *Menopause*, 2014, 21: 1197-1203.

(收稿日期:2019-12-26;修回日期:2020-02-14)