

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.27.013

长期补充维生素 D 对 2 型糖尿病患者冠状动脉钙化的影响

喻佛定

(湖北省武汉市中心医院内分泌科 430000)

[摘要] **目的** 探讨长期补充维生素 D 对 2 型糖尿病(T2DM)患者冠状动脉钙化的影响。**方法** 将 80 例 T2DM 患者采用随机数字表法分为观察组与对照组,各 40 例,观察组在对照组(降糖药物口服、饮食控制)基础上加以维生素 D(骨化三醇 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$)补充干预,均治疗 6 个月,测定各组治疗前后血糖相关指标、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清 25 羟基维生素 D₃[25-(OH)D₃]水平及冠状动脉钙化积分,分析血清 25-(OH)D₃与相关指标的关系。**结果** 两组患者治疗后空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、体质量指数(BMI)、冠状动脉钙化积分比治疗前均显著下降,25-(OH)D₃水平显著上升,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后 FPG、HbA_{1c}、hs-CRP、HOMA-IR、BMI、冠状动脉钙化积分均显著低于对照组($P < 0.05$),25-(OH)D₃水平显著高于对照组($P < 0.05$);血清 25-(OH)D₃ < 25 nmol/L 的患者治疗后 FPG、HbA_{1c}、hs-CRP、HOMA-IR、BMI、冠状动脉钙化积分均显著低于 25-(OH)D₃ \geq 25 nmol/L 的患者($P < 0.05$);血清 25-(OH)D₃ 与 FPG、HbA_{1c}、hs-CRP、HOMA-IR、BMI、冠状动脉钙化积分均呈正相关($P < 0.05$)。**结论** 长期补充维生素 D 能有效降低 T2DM 患者胰岛素抵抗,抑制炎症反应,减轻冠状动脉钙化,促进血糖稳定控制。

[关键词] 糖尿病,2 型;维生素 D;血清 25 羟基维生素 D₃;冠状动脉钙化;胰岛素抵抗

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)27-3529-04

Effect of long-term vitamin D supplement on coronary artery calcification in patients with type 2 diabetes mellitus

YU Fuding

(Department of Endocrinology, Wuhan Municipal Central Hospital, Wuhan, Hubei 430000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of long-term vitamin D supplement on coronary artery calcification in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Eighty patients with T2DM were randomly divided into the observation group and the control group by adopting the random number table method, 40 cases in each group. The observation group was added with vitamin D (calcitriol 0.5 $\mu\text{g}/\text{d}$) for supplement intervention on the basis of the control group treatment (oral administration of hypoglycemic drugs, diet control), and both groups were treated for 6 months. The levels of blood glucose related indexes, high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), serum 25 hydroxy vitamin D₃ [25-(OH) D₃] and coronary artery calcification scores were determined before and after treatment. The correlation of serum 25-(OH) D₃ with related indexes was analyzed. **Results** After treatment, fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}), insulin resistance index (HOMA-IR), body mass index (BMI) and coronary artery calcification scores in the two groups were significantly decreased compared with before treatment, while levels of 25-(OH) D₃ was increased significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, FPG, HbA_{1c}, hs-CRP, HOMA-IR, BMI and coronary artery calcification scores in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and the level of 25-(OH) D₃ was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, FPG, HbA_{1c}, hs-CRP, HOMA-IR, BMI and coronary artery calcification score in the patients with serum 25-(OH) D₃ level < 25 nmol/L were significantly lower than those in the patients with serum 25-(OH) D₃ level \geq 25 nmol/L ($P < 0.05$). Serum 25-(OH) D₃ had significantly positive correlation with FPG, HbA_{1c}, hs-CRP, HOMA-IR, BMI and coronary artery calcification scores ($P < 0.05$). **Conclusion** Long-term vitamin D supplement can effectively reduce insulin resistance, inhibits inflammatory reactions, alleviates coronary artery calcification and promotes the stably control of blood glucose in the patients with T2DM.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; vitamin D; serum 25 hydroxy vitamin D₃; coronary artery calcification; insulin resistance

2 型糖尿病(T2DM)发病与胰岛素抵抗密切相关,表现出血糖上升等现象。近年来有研究发现维生素 D 缺乏对血糖、胰岛素水平有所影响,可能损伤心血管系统,增加高血糖、高血压等发生风险^[1-2]。对 T2DM 患者来说,机体维生素 D 缺乏会导致患者对外源性胰岛素反应能力降低,给予维生素 D 补充可有效纠正^[3-4]。维生素 D 为脂溶性类固醇衍生物,主要包括胆钙化醇、麦角钙化醇等种类,在调节钙磷浓度上有重要作用。BHANDARI 等^[5]研究表明维生素 D 缺乏会增加冠心病等心血管疾病发生概率,其作用机制尚不明确,可能与维生素 D 缺乏促冠状动脉钙化有关。目前关于维生素 D 缺乏对 T2DM 患者胰岛素抵抗及其他相关生化指标的影响报道较多,但关于维生素 D 与冠状动脉钙化的研究尚少,维生素 D 对 T2DM 患者冠状动脉钙化的影响报道更少。本研究通过对照研究分析维生素 D 长期补充对 T2DM 患者冠状动脉钙化的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2014 年 1 月至 2017 年 3 月就诊的 T2DM 患者 80 例,纳入标准:符合 T2DM 诊断标准^[6],病程不超过 10 年;肝、肾功能正常;配合度高。排除标准:已确诊的维生素 D 缺乏者;恶性肿瘤;近期半年内有维生素 D 干预史者;正应用维生素 D、钙剂者;骨质疏松;凝血系统异常、自身免疫性疾病;激素类药物使用者;资料不全者。80 例 T2DM 患者中男 41 例,女 39 例,年龄 50~74 岁,平均(62.86±3.72)岁。随机数字表格法将患者均分为观察组与对照组,每组 40 例。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 低维生素 D 判断标准 血清 25 羟基维生素 D3 [25-(OH)D3]<25 nmol/L 判定为低维生素 D。

1.3 治疗方法 对照组采取常规降糖药物口服、饮食干预治疗,且根据情况对症处理,如高血压者给予降压治疗。观察组在对照组基础上加以维生素 D 补充治疗:骨化三醇胶丸(批准文号 H20140598)0.5 μg/d 口服,每天 2 次,干预 6 个月。

1.4 检测方法 治疗前、治疗 6 个月后分别于清晨空腹采集两组患者肘静脉血 6 mL,3 000 r/min 离心

5 min,通过罗氏 P800 全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)水平;液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)水平;通过免疫散射比浊法测定超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平;化学发光法测定空腹胰岛素(FINS)水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS×FPG/22.5;酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 25-(OH)D3 水平,试剂盒由英国 IDS 公司提供。另外记录两组患者治疗前后身高、体质量,计算体质量指数(BMI)。

1.5 冠状动脉钙化积分检查 使用美国 GE 公司的 64 层螺旋 CT 扫描机,电压、电流分别为 120 kV、200 mA,层厚 2.5 mm,螺距 1.3~1.5,重建层厚 3 mm,各图像于 75%RR 间期触发。依据 Agatston 方法评价冠状动脉钙化,CT 值 130 HU 及以上、面积 1 mm² 及以上的病灶判断为钙化。钙化积分为钙化密度因子(f)与钙化灶面积的乘积;病灶 CT 峰值 130~200 HU 时,f=1;CT 值峰值 201~300 HU 时,f=2;CT 值峰值 301~400 HU 时,f=3;CT 值峰值 400 HU 以上时,f=4。利用专用软件对冠状动脉各分支钙化面积、积分自动计算,统计冠状动脉总钙化积分(即各分支钙化积分之和)。

1.6 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件分析数据,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,多组比较采用方差分析;Pearson 相关性分析血清 25-(OH)D3 与相关指标的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料 两组患者性别构成、年龄、病程、低维生素 D 比例差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	病程(年)	低维生素 D
观察组	40	19/21	62.54±3.68	6.12±2.05	25
对照组	40	22/18	63.06±4.00	6.09±2.24	24
χ^2/t		0.450	0.605	0.062	0.053
<i>P</i>		0.502	0.547	0.950	0.818

表 2 两组患者治疗前后相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	hs-CRP(mg/L)	HOMA-IR	25-(OH)D3(nmol/L)	BMI(kg/m ²)
观察组	40	治疗前	8.00±0.72	7.65±2.21	11.38±2.05	5.95±1.58	23.36±6.51	25.54±1.49
		治疗后	6.03±1.26*#	6.05±1.23*#	10.25±1.51*#	4.52±1.46*#	42.12±9.29*#	23.54±1.25*#
对照组	40	治疗前	8.05±1.12	7.70±2.30	11.27±2.12	5.90±1.27	23.28±6.47	25.60±2.15
		治疗后	7.08±2.31*	6.81±1.34*	11.21±2.00	5.23±1.45*	27.83±6.82*	24.45±1.30*

*: $P < 0.05$,与同组治疗前比较;#: $P < 0.05$,与对照组比较

2.2 治疗前后血液生化指标变化 与治疗前比较, 两组患者治疗后 FPG、HbA1c、HOMA-IR、BMI 均明显下降, 25-(OH)D3 水平明显上升, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后 FPG、HbA1c、hs-CRP、HOMA-IR、BMI 均明显低于对照组, 25-(OH)D3 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 治疗前后冠状动脉钙化积分变化 与治疗前比较, 两组患者治疗后冠状动脉钙化积分均明显下降 ($P < 0.05$); 观察组患者治疗后冠状动脉钙化积分明显低于对照组 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 不同 25-(OH)D3 水平患者患者疗效比较 血清 25-(OH)D3 < 25 nmol/L 患者治疗后 FPG、HbA1c、hs-CRP、HOMA-IR、BMI、冠状动脉钙化积分均明显低于 25-(OH)D3 ≥ 25 nmol/L 者 ($P <$

0.05), 见表 4。

2.5 相关性分析 血清 25-(OH)D3 与 FPG、HbA1c、hs-CRP、HOMA-IR、BMI、冠状动脉钙化积分均呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 3 两组患者治疗前后冠状动脉钙化积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	时间	冠状动脉钙化积分
观察组	40	治疗前	60.85 ± 20.14
		治疗后	42.01 ± 10.36*#
对照组	40	治疗前	61.29 ± 15.62
		治疗后	52.78 ± 11.92*

*: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; #: $P < 0.05$, 与对照组比较

表 4 不同血清 25-(OH)D3 水平患者维生素 D 补充前后相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

25-(OH)D3	n	时间	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	hs-CRP (mg/L)	HOMA-IR	BMI (kg/m ²)	冠状动脉 钙化积分(分)
< 25 nmol/L	25	治疗前	8.08 ± 1.16	7.65 ± 1.22	11.40 ± 2.03	5.96 ± 1.19	25.75 ± 2.05	61.61 ± 21.27
		治疗后	5.83 ± 0.30*#	5.61 ± 1.10*#	9.35 ± 1.79*#	4.05 ± 0.80*#	23.20 ± 1.58*#	35.14 ± 12.35*#
≥ 25 nmol/L	15	治疗前	7.97 ± 1.34	7.62 ± 1.25	11.27 ± 2.12	5.95 ± 1.52	25.65 ± 1.63	61.19 ± 14.73
		治疗后	7.00 ± 0.28*	6.90 ± 0.48*	10.79 ± 2.50	4.67 ± 1.10*	24.25 ± 1.46*	50.48 ± 12.67*

*: $P < 0.05$, 与同组治疗前比较; #: $P < 0.05$, 与对照组比较

表 5 血清 25-(OH)D3 水平与相关指标的相关性

项目	r	P
FPG	0.41	0.03
HbA1c	0.57	0.01
hs-CRP	0.43	0.03
HOMA-IR	0.49	0.02
BMI	0.40	0.03
冠状动脉钙化积分	0.60	0.01

3 讨论

越来越多的研究表明维生素 D 缺乏与 T2DM 发生、发展密切相关, 但关于其机制尚不清楚, 可能与维生素 D 缺乏影响胰岛 B 细胞功能、提高胰岛素抵抗能力有关^[7]。由于 T2DM 好发于老年人群, 受年龄大、体质差等影响, 易发生骨质疏松现象, 进而出现血清 25-(OH)D3 水平低现象^[8]。对此需及时补充维生素 D, 以降低胰岛素抵抗, 促机体血糖稳定。本研究结果显示, 相比常规饮食干预、降糖药物口服患者, 加以维生素 D 长期补充的患者治疗 6 个月后血糖相关指标改善更显著, 与汪晓红等^[9]研究结果基本相符。提示除了常规降糖干预外, 维生素 D 长期补充能更好地控制患者血糖水平, 其机制可能为: 维生素 D 通过刺激胰岛 β 细胞分泌胰岛素, 促使胰岛素抵抗下降, 同时

它也能保护胰岛 β 细胞免疫损伤, 促糖脂代谢。本研究观察组加以维生素 D 补充后 HOMA-IR、BMI 下降更明显的结果证实这一点, 与周洁等^[10]研究结果一致。提示维生素 D 补充能有效降低 T2DM 患者胰岛素抵抗。

陈宽林等^[11]研究表明补充维生素 D(阿法骨化醇)不仅能改善 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能, 降低胰岛素抵抗, 而且还能调节血糖代谢、抗炎及减轻氧化应激反应。目前临床公认炎症因子参与 T2DM 发生、发展过程, hs-CRP 为急性炎症时相蛋白, 其水平和外周动脉病变临床常用于血管内皮细胞功能损伤判断^[12]。本研究结果发现维生素 D 补充 6 个月后 T2DM 患者血清 hs-CRP 水平下降更明显, 提示维生素 D 能抑制 hs-CRP 产生, 但关于其机制尚不明确。25-(OH)D3 为人体维生素 D 重要存储形式, 血液中可被检测到, 操作简单。焦昌安等^[13]研究表明 25(OH)D 水平与冠状动脉钙化积分负相关, 维生素 D 缺乏可诱导冠状动脉硬化发生。T2DM 被公认是心血管事件发生高危疾病之一, 而 T2DM 患者维生素 D 缺乏发生率较高^[14]。为此观察维生素 D 对 T2DM 患者冠状动脉钙化的影响十分必要。本研究结果显示维生素 D 补充后 T2DM 患者冠状动脉钙化积分改善明显, 分析其原因: 25-(OH)D3 对动脉血管壁直接

作用,可降低其炎症激活因子核因子- κ B 活性,减少泡沫细胞形成;维生素 D 对肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性有一定的调节作用,可抑制钙离子外流。当维生素 D 缺乏时上述作用下降,易造成血管硬化、钙化^[15]。同时维生素 D 缺乏会增加糖尿病、高血压等发生风险,而其均为动脉硬化危险因素,经由上述危险因素可间接导致动脉硬化钙化。汪晓红等^[9]研究表明维生素 D 长期补充对治疗前血清 25-(OH)D₃ 水平低于 25 nmol/L 的 T2DM 患者来说,血糖、胰岛素抵抗改善相比 25~<50、 \geq 50 nmol/L 更明显,这表明血清 25-(OH)D₃ 水平低于 25 nmol/L 的 T2DM 患者对维生素 D 补充更敏感,本研究结果与之基本相符。另外,相关性分析发现血清 25-(OH)D₃ 与 FBG、HbA_{1c}、hs-CRP、HOMA-IR、BMI、冠状动脉钙化积分均正相关。可见对治疗前血清 25-(OH)D₃ 水平较低的 T2MD 患者来说,补充维生素 D 能更显著提高血清 25-(OH)D₃ 水平,更好的降低胰岛素抵抗,促进血糖稳定。其中血清 25-(OH)D₃ 与冠状动脉钙化积分正相关结论与焦昌安等^[13]研究相反,这是因为研究角度不同,该学者直接分析维生素 D 不足(未补充维生素 D)与冠状动脉钙化积分的关系,而笔者从治疗前血清 25-(OH)D₃ 低,经维生素 D 补充后其水平显著上升方面着手。

综上所述,长期补充维生素 D 能明显提高 T2DM 患者血清 25-(OH)D₃ 水平,能更好地改善胰岛素抵抗,且具有抑炎、减轻冠状动脉钙化等作用,有利于血糖良好控制。但本研究也有不足之处:样本例数少,随访时间不长,且未对 T2DM 患者是否发生心脑血管疾病及其对冠状动脉钙化程度的影响提及,有待日后通过大样本、多中心研究进一步分析。

参考文献

- [1] 李艳,王晓蕾. 维生素 D 水平与 2 型糖尿病及大血管并发症的研究进展[J]. 河北医药, 2017, 39(7): 1072-1074, 1078.
- [2] LLEWELLYN D J, LANG I A, LANGA K M, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons[J]. Arch Intern Med, 2010, 170(13): 1135-1141.
- [3] 张健,代永红,江志辉,等. 补充钙加维生素 D₃ 对 T2DM 患者血糖、血脂水平的影响[J]. 医学临床研究, 2015, 32(1): 163-164.
- [4] VONHURST P R, STONEHOUSE W, COAD J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo controlled trial[J]. Br J Nutr, 2010, 103(4): 549-555.
- [5] BHANDARI S K, PASHAYAN S, LIU I L, et al. 25-hydroxyvitamin D levels and hypertension rates [J]. J Clin Hypertens, 2011, 13(3): 170-177.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.
- [7] ROBINSON J G, MANSON J E, LARSON J, et al. Lack of association between 25(OH)-D levels and incident type 2 diabetes in older women [J]. Diabetes Care, 2011, 34(3): 628-634.
- [8] 金华. 老年 2 型糖尿病患者维生素 D 水平的表达及与胰岛 β 细胞功能的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(3): 615-617.
- [9] 汪晓红,李莉. 维生素 D 对老年 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗影响的研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(9): 1195-1197.
- [10] 周洁,陈海燕,王哲,等. 补充维生素 D 对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J]. 中华医学杂志, 2014, 94(43): 3407-3410.
- [11] 陈宽林,卓铁军,王健,等. 小剂量长疗程补充 α -骨化醇对 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能和糖脂代谢及抗炎作用影响的随机对照研究[J]. 中国全科医学, 2016, 19(20): 2385-2390.
- [12] BOSEVSKI M, BOSEVSKA G, STOJANOVSKA L. Influence of fibrinogen and CRP on progression of peripheral arterial disease in type 2 diabetes: a preliminary report[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12(1): 29.
- [13] 焦昌安,张煜,邱朝晖,等. 25 羟维生素 D 水平与冠状动脉钙化的关系[J]. 吉林大学学报(医学版), 2012, 38(5): 995-998.
- [14] 臧丽,付平,黄佑群,等. 糖尿病肾病 Vit D 缺乏与颈动脉内中膜厚度及冠脉钙化相关关系研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2012, 43(3): 420-424, 450.
- [15] VAIDYA A, FORMAN J P, HOPKINS P N, et al. 25-hydroxy vitamin D is associated with plasma renin activity and the pressor response to dietary sodium intake in caucasians[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2011, 12(3): 311-319.

(收稿日期:2018-01-28 修回日期:2018-04-26)