

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.001

· 论著 ·

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.001>

维生素D3——非糖尿病肾病慢性肾脏病合并糖尿病的预测因子

李宝来

(内蒙古民族大学第二附属医院, 内蒙古林业总医院肾内科, 内蒙古 牙克石 022150)

[摘要] 目的: 研究非糖尿病肾病慢性肾脏病(non-diabetes chronic kidney diseases, ND-CKD)3~5期患者合并糖尿病的相关因素, 并用体内维生素D3水平来预测其风险。方法: 对ND-CKD3~5期患者的糖尿病发生指标和维生素D3水平进行相关性分析, 应用多项logistic回归分析, 得出不同水平的维生素D3的ND-CKD合并糖尿病的概率值。结果: ND-CKD3~5期患者体内的维生素D3水平和餐后2 h血糖有负相关性($r=-0.430$, $P=2.07\times 10^{-5}$); 该人群体内维生素D3在0~99.9, 100.0~199.9, 200.0~299.9 nmol/L三个水平合并糖尿病的概率分别为0.393, 0.227, 0.154。结论: 维生素D3作为ND-CKD合并糖尿病的预测因子, 有一定的临床意义。

[关键词] 慢性肾脏病; 糖尿病; 维生素D3

Vitamin D3—a prognostic factor for non-diabetes chronic kidney diseases

LI Baolai

(Department of Nephrology, The Second Hospital Affiliated to Inner Mongolia University for Nationalities, Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi Inner Mongolia 022150, China)

Abstract **Objective:** To identify the relevant factor of non-diabetes-chronic kidney disease (ND-CKD) 3—5 phrase and apply vitamin D3 to predict its risk. **Methods:** A correlation analysis of vitamin D3 and parameters of diabetic occurrence were made and a logistic regression analysis was applied to work out probability value of ND-CKD in different vitamin D3 levels between occurrence indicators of patient in ND-CKD 3—5 phrase and vitamin D3 level. **Results:** There was a negative correlation with statistically significant difference (correlation coefficient was -0.430 , $P=2.07\times 10^{-5}$) between vitamin D3 and serum glucose 2 h after oral glucose tolerance in ND-CKD patients. The rate of diabetic occurrence in ND-CKD patients with three different vitamin D3 levels (0—99.9, 100.0—199.9, 200.0—299.9 nmol/L) were estimated respectively as 0.393, 0.227 and 0.154 due to logistic analytic results. **Conclusion:** There is clinical significance for vitamin D3 to be a prognostic factor for ND-CKD.

Keywords chronic kidney diseases; diabetes; vitamin D3

收稿日期 (Date of reception): 2016-05-05

通信作者 (Corresponding author): 李宝来, Email: libaolai168@163.com

维生素D3(胆钙化醇)主要是由人体自身合成的, 太阳紫外线中 β 射线穿透皮肤将其中的7-脱氢胆固醇迅速转化而成。维生素D3在肝脏通过25-羟化酶的作用形成25-OH-D3, 然后在肾脏通过1 α -羟化酶的作用生成活性形式的1,25-羟维生素D3^[1]。临床研究^[2-3]结果提示维生素D3缺乏和糖尿病的发生及并发症有关。但不同临床试验研究^[4-5]的结果存在争议。本研究欲证实维生素D3在非糖尿病肾病慢性肾脏病(non-diabetes chronic kidney diseases, ND-CKD)3~5期患者合并糖尿病的预测因子作用。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2009年10月至2011年9月温岭市第一人民医院肾内科门诊及住院患者91例, 所有患者签署知情同意书。入选患者应用Cockcroft-Gault或MDRD公式, 判定患者肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)<60 mL/min, 病程大于3个月。排除标准: 妊娠或哺乳期妇女, 有慢性肝炎、结核及胰腺疾病史者, 原发病为糖尿病, 急性肾衰竭, 近3个月有维生素D类药物服用史或有日光曝晒史者。

1.2 观测指标

入选后即搜集患者基本情况, 如年龄、性别、体重、慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)分期, 随后行实验室检查肝肾功能、血脂、甲状旁腺激素、血清25羟-维生素D3、空腹果糖胺、糖化血红蛋白; 行糖耐量试验, 记录空腹及餐后2h的血糖及胰岛素水平。根据血清25羟-维生素D3的水平分为3组: 0~99.9, 100.0~199.9, 200.0~299.9 nmol/L。分析3组患者的糖耐量试验结果, 记录每组患者中的符合糖尿病诊断标准、符合糖调节受损诊断标准、血糖正常的例数。

1.3 统计学处理

计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 计数资料用构成比或率来表示。将空腹及餐后2h的血糖及胰岛素水平、空腹果糖胺、糖化血红蛋白分别和血清25羟-维生素D3进行相关性分析。针对3组维生素D3水平组的3个糖尿病风险水平进行多项logistic回归分析。统计软件用SPSS18.0完成。结果以双侧 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

本研究共入选ND-CKD91例, 其中男63例, 女28例。年龄(61.3 ± 12.9)岁, 体重(61.9 ± 7.1) kg。CKD3期17例(19%), CKD4期25例(27%), CKD5期49例(54%), 入选患者的血红蛋白(Hb)、血清白蛋白(serum albumin, ALB)、谷丙转氨酶(ALT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)分别为(89.0 ± 19.0) g/L, (38.2 ± 4.9) g/L, (14.8 ± 11.0) U/L, (5.0 ± 1.2) mmol/L, (1.6 ± 0.7) mmol/L。

2.2 糖尿病发生指标和维生素D3水平的相关性分析

血清25羟-维生素D3和餐后2h血糖的Pearson相关系数为 $-0.430(P=2.07\times 10^{-5}<0.05)$, 图1)。所以血清25羟-维生素D3和餐后2h血糖的相关关系为负相关, 且相关性为中等^[6]。不同CKD分期的亚组结果见表1。

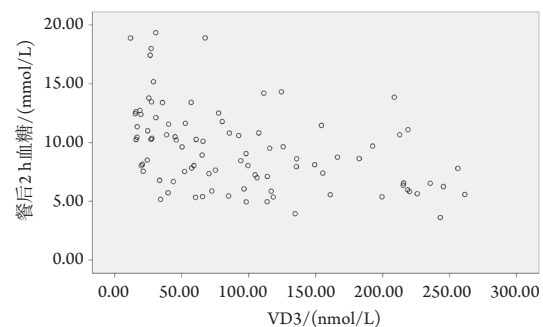


图1 25羟-维生素D3与餐后2h血糖的散点图

Figure 1 Scatter plot of 25 hydroxyl-vitamin D3 and postprandial 2 h blood glucose

2.3 三个维生素D3水平组的3个糖尿病风险水平的多项logistic回归分析

三个维生素D3水平组的3个糖尿病风险水平的例数见表2。由似然比检验 $P=0.028$ 可知ND-CKD患者不同维生素D3水平与3个糖尿病风险水平的关系有统计学意义(表3)。与糖耐量正常组相比, 糖调节受损组的维生素D3在0~99.9 nmol/L水平的可能性是200.0~299.9 nmol/L水平的6.429倍, 差异有统计学意义($P=0.030$)。和糖耐量正常组相比, 糖尿病组的维生素D3在0~99.9 nmol/L水平的可能性是200.0~299.9 nmol/L水平的7.071倍, 有统计学意义($P=0.022$, 表4)。

表1 糖尿病发生指标和维生素D3水平的相关性分析

Table 1 Correlation between the diabetes indexes and vitamin D3 level

糖尿病分期	空腹血糖		空腹胰岛素		餐后2 h血糖		餐后2 h胰岛素	
	Pearson 相关系数	P	Pearson 相关系数	P	Pearson 相关系数	P	Pearson 相关系数	P
CKD3~5	-0.005	0.962	0.036	0.737	-0.430	2.07×10^{-5}	-0.261	0.012
CKD3	0.121	0.642	0.124	0.634	-0.233	0.368	0.160	0.538
CKD4	-0.173	0.409	0.147	0.484	0.098	0.640	0.096	0.648
CKD5	0.175	0.230	-0.214	0.139	-0.303	0.034	-0.095	0.515

表2 三个维生素D3水平组的3个糖尿病风险水平的例数

Table 2 Cases distribution in three vitamin D3 levels and three risk levels of diabetes

项目	例数(%)
糖尿病风险	
正常	34 (37.4)
糖调节受损	28 (30.8)
糖尿病	29 (31.9)
维生素D3/(nmol/L)	
0~99.9	56 (61.5)
100.0~199.9	22 (24.2)
200.0~299.9	13 (14.3)

表3 Logistic模型的似然比检验

Table 3 Likelihood ratio test of logistic model

效应	简化后的模型			
	的-2倍对数似 然值	卡方	Df	P
截距	19.719	0.000	0	
维生素D3	30.635	10.917	4	0.028

表4 参数估计

Table 4 Parameter estimation

糖尿病风险(参照正常组)	B	标准误	Wald	Df	P	Exp(B)
糖调节受损						
截距	-1.504	0.782	3.702	1	0.054	
0~99.9 nmol/L	1.861	0.856	4.727	1	0.030	6.429
100.0~199.9 nmol/L	0.898	0.932	0.928	1	0.335	2.455
200.0~299.9 nmol/L	0			0		
糖尿病						
截距	-1.504	0.782	3.702	1	0.054	
0~99.9 nmol/L	1.956	0.853	5.256	1	0.022	7.071
100.0~199.9 nmol/L	0.716	0.950	0.568	1	0.451	2.045
200.0~299.9 nmol/L	0			0		

根据表4中的系数和维生素D3的水平，可以估算出某个ND-CKD患者糖尿病风险的概率值。以下算法来源于统计学文献[7]。对于一个维生素D3在0~99.9 nmol/L水平的ND-CKD患者， $VD3=1$ ，根据表4的系数B：

对于糖调节受损， $g1 = \log[P(\text{糖调节受损}) / P(\text{糖耐量正常})] = 1.861 - 1.504 = 0.357$

对于糖尿病， $g2 = \log[P(\text{糖尿病}) / P(\text{糖耐量正常})] = 1.956 - 1.504 = 0.452$

对于正常组， $g3 = \log[P(\text{糖耐量正常}) / P(\text{糖耐量正常})] = 0$

$P(\text{糖调节受损}) = \exp(0.357) / [\exp(0.452) + \exp(0.357) + \exp(0)] = 0.357$

$P(\text{糖尿病}) = \exp(0.452) / [\exp(0.452) + \exp(0.357) + \exp(0)] = 0.393$

$P(\text{正常}) = \exp(0) / [\exp(0.452) + \exp(0.357) + \exp(0)] = 0.250$

同理，可估算出维生素D3落在b水平的ND-CKD患者的糖尿病风险的概率值。

$P(\text{糖调节受损}) = 0.273$ ； $P(\text{糖尿病}) = 0.227$ ； $P(\text{正常}) = 0.500$ 。

同理,可估算出维生素D3落在200.0~299.9 nmol/L水平的ND-CKD患者的糖尿病风险的概率值。

$P(\text{糖调节受损})=0.154$; $P(\text{糖尿病})=0.154$;
 $P(\text{正常})=0.692$ 。

3 讨论

本研究证实了不同水平的维生素D3和糖尿病风险之间的关系,仅仅是在ND-CKD人群中。200.0~299.9 nmol/L维生素D3组是并发糖尿病风险最小的亚群。

在动物实验中,活性维生素D3,通过抑制mTOR信号通路介导的糖诱导大量凋亡,从而保护胰岛 β 细胞^[8]。Jayanarayanan等^[9]发现在糖尿病大鼠模型中,维生素D3增加胰岛中的IP3和AMPA受体表达,从而增加胰岛素的分泌。然而,Javed等^[10]发现400和2 000 IU/d剂量的活性维生素D3并没有影响肥胖高加索人群体内胰岛 β 细胞功能及胰岛素的释放。该结果并不一定适用于ND-CKD人群。因此,本研究在一定程度上补充了该领域的临床研究。

在糖尿病发生指标和维生素D3水平的相关性分析中,数据都是计量资料,得出了“维生素D3水平和餐后2 h血糖/胰岛素呈负相关”的结论。将数据都变成等级资料后重新分析,得出的结论较为可靠。

试验中3个水平活性维生素D3的分组,并没有根据数据的三分位数值来确定。这也是可争论的地方,或许不同的分组会得出差异不具有统计学意义的结果。如何科学地分组才能进行有意义的预后预测,这是一个难题。

该实验仅仅是一个横断面研究,初步探讨了维生素D3在ND-CKD人群中合并糖尿病风险的预测作用。证据等级不够高,需要国内多中心大规模双盲随机临床试验来证实或否定维生素D3的作用和地位。

参考文献

- Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(19): 266-281.
- Zoppini G, Galletti A, Targher G, et al. Lower levels of

25-hydroxyvitamin D3 are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2015, 3(1): e000058.

- Calgaroto NS, Thomé GR, da Costa P, et al. Effect of vitaminD3 on behavioural and biochemical parameters in diabetes type 1-induced rats[J]. *Cell Biochem Funct*, 2014, 32(6): 502-510.
- Kampmann U, Mosekilde L, Juhl C, et al. Effects of 12 weeks high dose vitamin D3 treatment on insulin sensitivity, beta cell function, and metabolic markers in patients with type 2 diabetes and vitamin D insufficiency—a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Metabolism*, 2014, 63 (9): 1115-1124.
- Marques-Vidal P, Vollenweider P, Guessous I, et al. Serum vitamin D concentrations are not associated with insulin resistance in Swiss adults[J]. *J Nutr*, 2015, 145(9): 2117-2122.
- 颜虹,徐勇勇,赵耐青,等.医学统计学[M].北京:人民卫生出版社,2010:201-210.
YAN Hong, XU Yongyong, ZHAO Naiqing, et al. Medical statistics[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 201-210.
- 黄爽,安胜利.应用SPSS软件进行多分类Logistic回归分析[J].数理医药学杂志,2001,14(6):548-549.
HUANG Shuang, AN Shengli. Application of SPSS software to multinomial Logistic regression[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2001, 14(6): 548-549.
- Yang Z, Liu F, Qu H, et al. 1, 25(OH)2D3 protects β cell against high glucose-induced apoptosis through mTOR suppressing[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 414: 111-119.
- Jayanarayanan S, Anju TR, Smijin S, et al. Vitamin D3 supplementation increases insulin level by regulating altered IP3 and AMPA receptor expression in the pancreatic islets of streptozotocin-induced diabetic rat[J]. *J Nutr Biochem*, 2015, 26(10): 1041-1049.
- Javed A, Vella A, Balagopal PB, et al. Cholecalciferol supplementation does not influence β -cell function and insulin action in obese adolescents: a prospective double-blind randomized trial[J]. *J Nutr*, 2015, 145(2): 284-290.

本文引用:李宝来.维生素D3——非糖尿病肾病慢性肾脏病合并糖尿病的预测因子[J].临床与病理杂志,2017,37(1):1-4. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.001

Cite this article as: LI Baolai. Vitamin D3—a prognostic factor for non-diabetes chronic kidney diseases[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(1): 1-4. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.01.001