

· 儿科学研究 ·

新诊断1型糖尿病儿童血清25-羟维生素D水平与临床分析

袁雪雯¹, 杨瑞雪², 刘倩琦¹, 武 苏¹, 朱子阳¹, 顾 威^{1*}¹南京医科大学附属儿童医院内分泌科, 江苏 南京 210008; ²南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院儿科, 江苏 南京 210046

[摘要] 目的:探讨新诊断1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)患儿维生素D缺乏情况及维生素D水平与胰岛功能的关系。方法:选取2015年1月—2016年12月南京医科大学附属儿童医院就诊首次诊断的T1DM患儿,分析健康体检患儿与新诊断T1DM儿童血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平;根据25(OH)D水平,将T1DM患儿分为4组(严重缺乏组、缺乏组、不足组及充足组),比较其一般情况;探讨不同性别、年龄、有无合并糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA)、糖化血红蛋白(HbA1c)及空腹、餐后C肽与血清25(OH)D水平的关系。结果:T1DM患儿25(OH)D水平较健康对照组降低。T1DM患儿中25(OH)D严重缺乏组空腹C肽水平明显低于25(OH)D充足组;年龄 ≥ 6 岁患儿25(OH)D水平较 < 6 岁降低;秋冬组25(OH)D水平低于春夏组;合并DKA组25(OH)D水平低于无DKA组;HbA1c $\geq 14\%$ 组25(OH)D水平低于 $< 14\%$ 组;T1DM患儿血清25(OH)D与血清空腹C肽呈正相关。结论:T1DM患儿普遍存在25(OH)D缺乏,尤其是年龄 ≥ 6 岁、合并DKA且血糖控制不佳者,更需加强秋冬季25(OH)D的补充。

[关键词] 血清25(OH)D;新诊断1型糖尿病;胰岛功能**[中图分类号]** R725.8**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2019)03-398-04**doi:** 10.7655/NYDXBNS20190317

1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)是由于胰岛 β 细胞损失和破坏、胰岛素分泌绝对不足而造成的自身免疫性疾病,多见于儿童^[1]。维生素D是儿童时期重要的微量元素之一,研究表明维生素D除了参与钙磷调节,还与糖尿病、心血管疾病及免疫性疾病的发生等有关^[2]。本研究旨在分析新发T1DM患儿维生素D缺乏情况及维生素D水平与胰岛功能的关系,探讨维生素D在T1DM发病中的作用机制。

1 对象和方法

1.1 对象

选取2015年1月—2016年12月南京医科大学附属儿童医院新诊断的T1DM患儿及健康体检患儿。T1DM组97例,男45例,女52例,年龄(6.69 ± 3.57)岁,均符合T1DM的诊断标准。其中49例发病时伴糖尿病酮症酸中毒(diabetic ketoacidosis, DKA),48例不伴DKA;健康对照组97例,男55例,女42例,年龄(7.28 ± 3.22)岁,为同期健康体检儿童,无糖尿病及自身免疫性疾病家族史。两组性别

及年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有受检者2周内未服用维生素D及明显影响其代谢的药物。全部患儿均由父母签署知情同意书。

1.2 方法

清晨抽取所有受试者空腹静脉血5 mL,室温下放置20~40 min后,离心(15 000 r/min, 10 min)分离血清并储存在 $-80\text{ }^\circ\text{C}$ 以备检测。选用非放射性酶免疫测定试剂盒对血清25-羟维生素D[25(OH)D]水平进行了测定。该试剂盒采用直接测定技术,避免了溶剂沉淀和离心的步骤,从而实现了ELISA过程的自动化。该方法对小样本量(25 μL)具有良好灵敏度(5 nmol/L)并且具备广泛的检测范围(6~360 nmol/L)。根据血清25(OH)D水平,将T1DM患儿分为: < 25 nmol/L为严重缺乏组, ≥ 25 nmol/L且 < 50 nmol/L为缺乏组, ≥ 50 nmol/L且 < 75 nmol/L为不足组, ≥ 75 nmol/L为充足组^[3]。

由于本研究中大部分T1DM患者已使用胰岛素治疗,故血浆胰岛素水平不能反映T1DM患者 β 细胞功能。而外周C肽浓度与前胰岛素的分泌量相等,且不被肝脏水解,因此本研究使用血清C肽作为评价 β 细胞功能的指标。

[基金项目] 南京市2018年度科技发展计划项目(第十三批)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 363403875@qq.com

1.3 统计学方法

采用SPSS 17.0软件处理数据。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以构成比表示。两组间均数比较采用独立样本 *t* 检验,多组间均数比较用单因素方差分析,两两比较采用LSD-*t* 检验,计数资料的比较用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。相关性分析应用Pearson相关分析。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T1DM组与健康对照组血清25(OH)D水平的比较

健康对照组血清25(OH)D水平($61.68 \pm$

21.56) nmol/L; T1DM组血清25(OH)D水平(50.60 ± 23.16) nmol/L, T1DM组血清25(OH)D水平明显低于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不同25(OH)D水平T1DM组患儿一般资料的比较

根据25(OH)D水平将T1DM组患儿分为4个亚组,4组的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)相比,差异均无统计学意义;各组空腹C肽比较差异有统计学意义,维生素D缺乏组空腹C肽水平低于维生素D充足组($P < 0.05$),严重缺乏组空腹C肽明显低于维生素D充足组($P < 0.01$,表1)。而餐后2 h C肽、空腹及餐后2 h血糖差异均无统计学意义。

表1 不同25(OH)D水平下的1型糖尿病组患儿一般资料的比较

25(OH)D水平	例数(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	空腹C肽 (nmol/L)	餐后2 h C肽 (nmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后2 h血糖 (mmol/L)
严重缺乏组	21(8/13)	7.49 ± 3.95	15.55 ± 2.02	0.12 ± 0.07**	0.37 ± 0.12	8.11 ± 2.80	21.08 ± 4.84
缺乏组	29(15/14)	7.80 ± 3.23	14.99 ± 2.13	0.13 ± 0.07*	0.39 ± 0.18	7.36 ± 2.73	23.80 ± 5.25
不足组	27(15/12)	6.07 ± 3.16	15.20 ± 2.02	0.15 ± 0.08	0.46 ± 0.26	7.85 ± 2.73	20.62 ± 5.86
充足组	20(7/13)	5.97 ± 2.91	15.25 ± 1.57	0.18 ± 0.08	0.43 ± 0.13	7.59 ± 3.30	21.89 ± 5.70

与充足组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.3 不同性别血清25(OH)D水平和缺乏程度比较

不同性别血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较,结果显示两组年龄差异无统计学意义,两组血清25(OH)D水平差异亦无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

2.4 不同年龄血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较

按年龄不同分为 < 6 岁组和 ≥ 6 岁组两组, < 6 岁组47例和 ≥ 6 岁组50例,两组性别差异无统计学意义。 < 6 岁组25(OH)D水平较 ≥ 6 岁组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。且 ≥ 6 岁组血清维生素D严重缺乏者和缺乏者共占64.00%,相对 < 6 岁组38.30%明显增多,差异有统计学意义($P < 0.05$,表3)。

2.5 不同季节血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较

按血清25(OH)D水平测定季节不同分为秋冬组和春夏组,秋冬组44例(男19例,女25例)和春夏组53例(男26例,女27例),两组性别及年龄差异无统计学意义。秋冬组血清25(OH)D水平明显低于春夏组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。且秋冬组严重缺乏者达25.00%,缺乏者达38.64%,明显多于春夏组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表4)。

2.6 有无合并DKA血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较

按患儿首次发病时有无合并DKA分为无DKA

表2 不同性别血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较

性别	例数	年龄(岁)	25(OH)D(nmol/L)	血清25(OH)D水平[n(%)]			
				严重缺乏	缺乏	不足	充足
男	45	6.15 ± 3.42	50.32 ± 21.53	8(17.78)	15(33.33)	15(33.33)	7(15.56)
女	52	7.16 ± 3.67	50.83 ± 24.70	13(25.00)	14(26.92)	14(26.92)	11(21.15)

表3 不同年龄血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较

年龄	例数(男/女)	25(OH)D(nmol/L)	血清25(OH)D水平[n(%)]			
			严重缺乏	缺乏	不足	充足
< 6 岁组	47(26/41)	56.59 ± 24.00*	8(17.02)	10(21.28)	17(36.17)	12(25.53)
≥ 6 岁组	50(19/31)	44.96 ± 21.06	13(26.00)	19(38.00)	12(24.00)	6(12.00)

与 ≥ 6 岁组相比,* $P < 0.05$ 。

表4 不同季节血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较

季节	例数(男/女)	年龄(岁)	25(OH)D(nmol/L)	血清25(OH)D水平[n(%)]			
				严重缺乏	缺乏	不足	充足
秋冬组	44(19/25)	7.38 ± 3.51	43.28 ± 17.38*	11(25.00)	17(38.64)	13(29.55)	3(6.82)
春夏组	53(26/27)	6.11 ± 3.56	56.67 ± 25.65	10(18.87)	12(22.64)	16(30.19)	15(28.3)

与春夏组相比,* $P < 0.01$ 。

组和有DKA组,无DKA组49例(男23例,女26例)和有DKA组48例(男22例,女26例)。两组性别无统计学差异,年龄差异有统计学意义。将年龄作为协变量进行方差分析,结果显示合并DKA组血清25(OH)D水平较无DKA组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。同时发现无DKA组血清25(OH)D水平严重缺乏者占14.29%,有DKA组严重缺乏者占29.17%,是无DKA组的2倍,两组差异有统计学意义($P < 0.05$,表5)。

2.7 不同糖化血红蛋白(HbA1c)值组血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较

按HbA1c水平分为 $< 14\%$ 组和 $\geq 14\%$ 组, $< 14\%$

组66例(男35例,女31例)和 $\geq 14\%$ 组31例(男10例,女21例)。两组性别无统计学差异,年龄差异有统计学意义。将年龄作为协变量进行方差分析,结果显示HbA1c值 $\geq 14\%$ 组血清25(OH)D水平较HbA1c值 $< 14\%$ 组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。HbA1c $\geq 14\%$ 严重缺乏者和缺乏者的比例达64.52%,HbA1c值 $< 14\%$ 严重缺乏和缺乏的比例为45.46%,但两组差异无统计学意义(表6)。

2.8 T1DM患儿血清25(OH)D水平的相关性

Pearson相关分析显示,T1DM患儿血清25(OH)D与血清空腹C肽($r=0.227, P=0.025$)呈正相关。经校正相关因素的影响,T1DM患儿血清25(OH)D与血

表5 有无合并DKA血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较

DKA情况	例数(男/女)	年龄(岁)	25(OH)D(nmol/L)	血清25(OH)D水平[n(%)]			
				严重缺乏	缺乏	不足	充足
有DKA组	48(22/26)	5.82 ± 3.60*	45.45 ± 22.85*	14(29.17)*	16(33.33)	11(22.92)	7(14.58)
无DKA组	49(23/26)	7.53 ± 3.37	55.64 ± 22.57	7(14.29)	13(26.53)	18(36.73)	11(22.45)

与无DKA组相比,* $P < 0.05$ 。

表6 不同HbA1c值血清25(OH)D水平和缺乏程度的比较

HbA1c水平	例数(男/女)	年龄(岁)	25(OH)D(nmol/L)	血清25(OH)D水平[n(%)]			
				严重缺乏	缺乏	不足	正常
$< 14\%$ 组	66(35/31)	5.74 ± 3.49*	53.85 ± 23.23*	11(16.67)	19(28.79)	22(33.33)	14(21.21)
$\geq 14\%$ 组	31(10/21)	8.71 ± 2.99	43.67 ± 21.80	10(32.26)	10(32.26)	7(22.58)	4(12.90)

与 $\geq 14\%$ 组相比,* $P < 0.05$ 。

清空腹C肽的相关性仍有统计学意义($P < 0.001$)。

3 讨论

T1DM原名胰岛素依赖型糖尿病,多发生在儿童和青少年,我国7~17岁青少年糖尿病的发病率1.9%,同时约有14.9%受访者处于糖尿病前期阶段,青少年糖尿病发生率远高于美国和其他一些亚洲国家^[4]。与此同时,大规模流行病学研究表明,全球范围内儿童青少年T1DM发病率也正以2%~3%的速度增长^[5-6]。T1DM除了对患儿身体造成巨大创伤,患儿心理和精神也饱受摧残,容易产生抑郁情绪和自卑心理,严重危害儿童的身心健康^[7]。T1DM患儿胰岛素绝对缺乏使得患者需要终生依赖外源

性胰岛素,除此之外,长期并发症严重影响患者的生活质量,减少患者寿命^[8]。T1DM的病因和发病机制较为复杂,至今仍未完全阐明。维生素D是一种钙、磷代谢调节激素,本身没有生物活性,需在肝脏和肾脏进行2次连续羟基化后成为活性代谢产物1,25-二羟维生素D3[1,25(OH)₂D₃]才可发挥生物学活性。1,25(OH)₂D₃可以参与多种生物学过程,包括抑制炎症因子生成、调节细胞黏附、调节免疫反应等,其中最重要的是免疫调节作用^[9-11]。已有研究表明,在NOD小鼠模型中,维生素D可以有效预防T1DM进展,同时在人体外胰岛细胞研究中显示,维生素D可以有效减少胰岛细胞凋亡^[12]。近年来,更多研究提示维生素D与T1DM及其并发症的

发生也存在很大关联^[13]。本研究从首次诊断的T1DM患儿入手,通过分析健康体检患儿与新诊断T1DM儿童血清25(OH)D水平差异情况,探讨并揭示了维生素D水平与胰岛功能的关系,为T1DM的防治提供新思路。

本研究显示,首次发病的T1DM患儿维生素D水平明显比正常儿童低,说明T1DM患儿比正常儿童更易发生维生素D缺乏。为了进一步评估T1DM发病时病情的严重程度是否与维生素D水平相关,决定根据发病时有无合并DKA及HbA1c水平高低进行分组开展研究。众所周知,DKA是T1DM的主要急性代谢并发症,其通常以酸中毒、酮症以及高血糖为特征^[14]。DKA对人体危害极大,对于年龄小于30岁的患者,所有与T1DM相关死亡病例中,54%~76%可归因于DKA^[15]。同时有研究表明,DKA发生的风险因素是血清C肽水平、HbA1c水平以及是否存在先前感染等^[16],其中HbA1c水平高低与DKA发生率呈正相关^[17]。同时,HbA1c是衡量血糖控制的金标准,HbA1c可有效反映糖尿病患者过去2~3个月内血糖控制的情况。1项meta分析指出T1DM患儿血清25(OH)D₃水平比正常儿童低5.69 ng/mL,且在DKA及胰岛相关抗体阳性的患儿中25(OH)D₃水平更低^[18]。本研究通过对T1DM发病时有无合并DKA及HbA1c分组,发现起病时若合并DKA、HbA1c值高,维生素D缺乏所占比例大。有研究显示纳入了儿童、青少年及年轻T1DM患者的研究结果发现,补充活性维生素D及钙剂可明显改善血糖^[19]。

由于儿童处于生长发育旺盛期,维生素D摄入不足和日光照射不足均可引起体内维生素D水平低下。流行病学调查发现T1DM发病率与地域、季节有关,每月日照时间与发病率呈负相关^[20]。本研究显示随着年龄增长,维生素D缺乏程度有加重趋势,学龄儿童维生素D缺乏比学龄期前儿童更加明显,可能与学龄儿童课业负担过重、户外活动时间减少有关。另外又对不同季节进行观察,秋冬季维生素D缺乏比春夏季明显,因此对于学龄期患儿,尤其是秋冬季节,应该更加强调维生素D的补充。

本研究还发现,T1DM患儿血糖越高维生素D越缺乏,空腹C肽水平越差,相关性结果提示血清25(OH)D浓度与T1DM患儿血清空腹c肽水平呈正相关。因此推测血清25(OH)D低水平与T1DM发生有关。现有研究表明,维生素D缺乏可导致非肥胖糖尿病小鼠更早发生糖尿病且总的发生率更高^[21]。Treiber等^[22]对60例T1DM进行12个月的前瞻双盲

随机对照研究,T1DM分为补充维生素D组和对照组,结果显示补充维生素D增加Tregs在T细胞中的比例,增强Tregs的抑制能力,同时降低空腹血糖、HbA1c和外源性胰岛素的需要量,认为补充维生素D可影响T1DM的发生及发展。目前维生素D对糖尿病、胰岛功能影响的具体作用机制仍未完全明确,推测其主要作用机制有抑制炎症反应、免疫调节、促进胰岛素分泌等有关。但对于已诊断T1DM患者,补充维生素D是否能保护胰岛功能,有待于进一步随访。

【参考文献】

- [1] Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, et al. Type 1 diabetes mellitus [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3(9): 17016
- [2] Holick MF. Vitamin D: A D-lightful solution for health [J]. *J Investig Med*, 2011, 59(6): 872-880
- [3] 张会丰,韩笑,武姗姗.血清25(OH)D水平对评估儿童维生素D营养状况的意义和界值[J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(3): 164-167
- [4] Yan S, Li J, Li S, et al. The expanding burden of cardiometabolic risk in China: the China health and nutrition survey [J]. *Obes Rev*, 2012, 13(9): 810-821
- [5] Hummel K, McFann KK, Realsen J, et al. The increasing onset of type 1 diabetes in children [J]. *J Pediatr*, 2012, 161(4): 652-657
- [6] Patterson CC, Dahlquist GG, Gyürüs E, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multi-centre prospective registration study [J]. *Lancet*, 2009, 373(9680): 2027-2033
- [7] 张琳琪,王旭梅,王锐,等.1型糖尿病儿童及青少年患者生存质量调查分析[J]. *护理管理杂志*, 2012, 12(9): 636-638
- [8] Daneman D. Type 1 diabetes [J]. *Lancet*, 2006, 367(9513): 847-858
- [9] 时超玲.维生素D及其类似物在1型糖尿病防治中的应用前景[J]. *医学综述*, 2014, 20(11): 2028-2030
- [10] Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, et al. Vitamin D and diabetes mellitus [J]. *Front Horm Res*, 2018, 50(2): 161-176
- [11] Chokhandre MK, Mahmoud MI, Hakami T, et al. Vitamin D & AMP; its analogues in type 2 diabetic nephropathy: a systematic review [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2015, 14: 58
- [12] Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against

(下转第429页)

- duce sodium intake [J]. *Am J Prev Med*, 2016, 50(1): 30-39
- [21] Patel D, Cogswell ME, John K, et al. Knowledge, attitudes, and behaviors related to sodium intake and reduction among adult consumers in the United States [J]. *Am J Health Promot*, 2017, 31(1):9-18
- [22] 曹珂珂,朱珍妮,冯翔,等.三城市餐馆菜肴中食盐和食用油使用情况调查[J].*卫生研究*,2014,43(3):515-518
- [23] 张强,万蓉,王惠君,等.家庭烹饪食品与餐馆食品味精使用情况比较分析[J].*卫生研究*,2011,40(5):648-649
- [24] World Health Organization. Global status report on non-communicable diseases 2014 [M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014:145
- [25] Fitzpatrick L, Arcand JA, L'abbe M, et al. Accuracy of Canadian food labels for sodium content of food [J]. *Nutrients*, 2014, 6(8):3326-3335
- [26] Van Vliet BN, Campbell NRC. Review: efforts to reduce sodium intake in Canada: why, what, and when? [J]. *Can J Cardiol*, 2011, 27(4):437-445
- [27] 徐建伟,徐海泉,马冠生.发达国家减盐行动的成功经验与启示[J].*中国食物与营养*,2012,18(10):75-78
- [收稿日期] 2018-05-18

(上接第401页)

- cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor [J]. *Apoptosis*, 2006, 11(2): 151-159
- [13] Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: Implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice [J]. *Endocrinology*, 2005, 146(4):1956-1964
- [14] Nyenwe EA, Kitabchi AE. The evolution of diabetic ketoacidosis: An update of its etiology, pathogenesis and management [J]. *Metabolism*, 2016, 65(4):507-521
- [15] Realsen J, Goettle H, Chase HP. Morbidity and mortality of diabetic ketoacidosis with and without insulin pump care [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(12):1149-1154
- [16] Lee HJ, Yu HW, Jung HW, et al. Factors associated with the presence and severity of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Korean children and adolescents [J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(2):303-309
- [17] Cengiz E, Xing DY, Wong JC, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D exchange clinic registry [J]. *Pediatr Diabetes*, 2013, 14(6):447-454
- [18] Feng RN, Li YC, Li GQ, et al. Lower serum 25(OH)D concentrations in type 1 diabetes: a meta-analysis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2015, 108(3):E71-E75
- [19] Barengolts E. Vitamin D and probiotics may benefit the intestinal microbacteria and improve glucose homeostasis in prediabetes and type 2 diabetes [J]. *Endocr Pract*, 2013, 19(3):497-510
- [20] 吕文山. 儿童和青少年1型糖尿病流行病学及治疗研究进展 [J]. *国际儿科学杂志*, 2014, 41(2):127-130
- [21] Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, et al. Vitamin D deficiency in early life accelerates type 1 diabetes in non-obese diabetic mice [J]. *Diabetologia*, 2004, 47(3):451-462
- [22] Treiber G, Prietl B, Frohlich-Reiterer E, et al. Cholecalciferol supplementation improves suppressive capacity of regulatory T-cells in young patients with new-onset type 1 diabetes mellitus-A randomized clinical trial [J]. *Clin Immunol*, 2015, 161(2):217-224
- [收稿日期] 2018-05-10