

• 论 著 •

## 2 型糖尿病合并 SARS-CoV-2 感染患者 25-羟维生素 D 水平与胰岛素抵抗的相关性研究\*

陈玉华<sup>1</sup>, 徐 健<sup>2</sup>, 朱博钰<sup>1</sup>, 李 楠<sup>1</sup>, 贾 佳<sup>1</sup>, 戴芳芳<sup>1△</sup>

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2. 南京市第二医院, 江苏 南京 210029)

**[摘要]** 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者感染新型冠状病毒(SARS-CoV-2)后 25-羟维生素 D[25(OH)D]与胰岛素抵抗(IR)的相关性。方法 选取 2023 年 1 月 1 日至 12 月 31 日南京中医药大学附属医院 T2DM 合并 SARS-CoV-2 感染的住院患者 892 例,根据 25(OH)D 四分位数水平将其分为 D1 组( $\leq 12$  ng/mL)、D2 组(13~16 ng/mL)、D3 组(17~20 ng/mL)和 D4 组( $\geq 21$  ng/mL),每组 223 例。比较各组患者临床资料[包括总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG)、尿酸(UA)、糖化血红蛋白(HbA1c)、24 h 尿蛋白定量(24 hUTP)、空腹胰岛素(FINS)等]。分析稳态模型 IR 指数(HOMA-IR)的影响因素,以及 25(OH)D 水平与 IR 关系。结果 D2、D3、D4 组患者年龄、HOMA-IR 及 TC、FPG、FINS、HbA1c、LDL-C、24 hUTP 水平低于 D1 组,而 HDL-C 水平高于 D1 组;D4 组患者 TC、FPG 水平低于 D2、D3 组,HOMA-IR 低于 D2 组,而 HOMA-IR 及 UA、HDL-C、LDL-C 水平高于 D3 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。25(OH)D 水平与年龄、UA 水平呈正相关( $P < 0.05$ ),与 HbA1c、FPG、HOMA-IR、FINS、24 hUTP 水平呈负相关( $P < 0.05$ )。HbA1c、TG、HDL-C、24 hUTP、25(OH)D 水平与 HOMA-IR 独立相关( $P < 0.05$ )。D2、D3、D4 组发生 IR 的风险分别是 D1 组的 0.948( $P = 0.032$ )、0.941( $P = 0.025$ )、0.854( $P = 0.001$ )。结论 感染 SARS-CoV-2 后,T2DM 患者 25(OH)D 水平与 IR 密切相关。

**[关键词]** 2 型糖尿病; 25-羟维生素 D; 胰岛素抵抗; 新型冠状病毒

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.002 中图分类号:R587.1

文章编号:1009-5519(2025)02-0293-04

文献标识码:A

### Correlation between 25 hydroxy vitamin D level and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with SARS-CoV-2 infection\*

CHEN Yuhua<sup>1</sup>, XU Jian<sup>2</sup>, Zhu Boyu<sup>1</sup>, LI Nan<sup>1</sup>, JIA Jia<sup>1</sup>, DAI Fangfang<sup>1△</sup>

(1. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China;

2. the Second Hospital of Nanjing, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between 25 hydroxy vitamin d[25(OH)D] and insulin resistance(IR) in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2(SARS-CoV-2). **Methods** A total of 892 inpatients with T2DM complicated with SARS-CoV-2 infection in the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine from January 1, 2023 to December 31, 2023 were selected and divided into group D1( $\leq 12$  ng/mL), group D2(13-16 ng/mL), group D3(17-20 ng/mL) and group D4( $\geq 21$  ng/mL) according to the level of 25(OH)D quartile, with 223 cases in each group. The clinical data of each group were compared[including total cholesterol(TC), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), triglycerides(TG), fasting blood glucose(FPG), uric acid(UA), glycosylated hemoglobin(HbA1c), 24 h urinary protein(24 hUTP), fasting insulin(FINS), etc.]. The influencing factors of homeostasis model assessment index(HOMA-IR) and the relationship between 25(OH)D level and IR were analyzed. **Results** The age, HOMA-IR, TC, FPG, FINS, HbA1c, LDL-C and 24 hUTP levels in group D2, D3 and D4 were lower than those in group D1, while the

\* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82104751);国家重点研发计划项目(2018YFC2002503);江苏省中医院科技项目(Y22003)。

作者简介:陈玉华(1994-),硕士研究生,住院中医师,主要从事内分泌与代谢性疾病方面的研究。△ 通信作者,E-mail:dff1166@

HDL-C level was higher than that in group D1; the levels of TC and FPG in group D4 were lower than those in group D2 and group D3, HOMA-IR was lower than that in group D2, while the levels of HOMA-IR, UA, HDL-C and LDL-C in group D4 were higher than those in group D3, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). 25(OH)D level was positively correlated with age and UA level ( $P < 0.05$ ), and negatively correlated with HbA1c, FPG, HOMA-IR, FINS and 24 hUTP levels ( $P < 0.05$ ). HbA1c, TG, HDL-C, 24 hUTP, 25(OH)D levels were independently correlated with HOMA-IR ( $P < 0.05$ ). The risk of IR in group D2, D3 and D4 was 0.948 times ( $P = 0.032$ ), 0.941 times ( $P = 0.025$ ) and 0.854 times ( $P = 0.001$ ) higher than that in group D1, respectively. **Conclusion** After SARS-CoV-2 infection, the level of 25(OH)D in T2DM patients is closely related to IR.

**[Key words]** Type 2 diabetes mellitus; 25 hydroxy vitamin D; Insulin resistance; Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

2 型糖尿病(T2DM)是机体胰岛素抵抗(IR)和胰岛  $\beta$  细胞功能不足导致的代谢性疾病<sup>[1]</sup>。T2DM 患者是新型冠状病毒(SARS-CoV-2)的易感人群,作为临床常见的代谢性疾病,相关研究证实 T2DM 患者 25-羟维生素 D[25(OH)D]水平普遍偏低<sup>[2-3]</sup>。在代谢性疾病研究中,充足的 25(OH)D 对糖尿病病情控制有积极作用<sup>[4]</sup>。在 SARS-CoV-2 大流行背景下,关于不同 25(OH)D 水平 T2DM 患者 IR 的调查研究较为少见。本研究对感染 SARS-CoV-2 后的 T2DM 患者不同 25(OH)D 水平状态下胰岛功能等指标进行回顾性分析,并探讨了 25(OH)D 水平与 IR 的关系,旨在为临床改善 IR 提供新的诊疗思路和治疗策略。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2023 年 1 月 1 日至 12 月 31 日南京中医药大学附属医院内分泌科 T2DM 合并 SARS-CoV-2 感染的住院患者 892 例,其中男 511 例,女 381 例。纳入标准:(1)符合 2020 年中华医学会糖尿病学分会发布的《中国 2 型糖尿病防治指南》的诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)至少有过 1 次 SARS-CoV-2 感染。排除标准:(1)可引起继发性骨质疏松症的疾病[甲状旁腺异常、风湿类疾病、严重肝肾功能不全(血肌酐清除率小于 30 mL/min,谷丙转氨酶水平大于或等于 2.5 倍正常上限,总胆红素水平大于或等于 1.5 倍正常上限)];(2)恶性肿瘤;(3)重度感染、严重创伤等应激状态;(4)长期使用影响骨代谢药物;(5)久病卧床;(6)合并严重心、脑、肺等器官疾病。根据 25(OH)D 四分位数水平将患者分为 D1 组( $\leq 12$  ng/mL)、D2 组(13~16 ng/mL)、D3 组(17~20 ng/mL)和 D4 组( $\geq 21$  ng/mL),每组 223 例。所有患者均知情同意,本研究获江苏省中医院伦理委员会审批(2021NL-129-01)。

**1.2 方法** 收集患者姓名、年龄、性别、入院时身高、体重、血压、出院诊断、既往病史等资料。所有患者禁食 8 h 以上,采集空腹静脉血,采用 AU5821 全自动生

化分析仪检测总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG)、尿酸(UA)水平;采用 Bio-Rad D-10 测定糖化血红蛋白(HbA1c)水平;采用 cobase 602 电化学发光免疫分析仪检测 25(OH)D 水平。采用全自动特定蛋白分析仪 BA 400 测定 24 h 尿蛋白定量(24 hUTP)水平。采用 Centaur-XP 全自动化学发光免疫分析仪测定空腹胰岛素(FINS)水平。计算稳态模型 IR 指数(HOMA-IR),计算公式:  $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ ,以  $HOMA-IR \geq 2.69$  为存在 IR 的标准。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 软件进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析;符合偏态分布的计量资料以中位数(四分位数)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis  $H$  检验。采用 Pearson、Spearman 相关分析法分析 25(OH)D 水平与其他指标的关系。采用多元逐步线性回归法分析 HOMA-IR 的影响因素,采用 logistic 回归模型分析 25(OH)D 水平与 IR 的关系。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组患者临床资料比较** D2、D3、D4 组患者年龄、HOMA-IR 及 TC、FPG、FINS、HbA1c、LDL-C、24 hUTP 水平低于 D1 组,而 HDL-C 水平高于 D1 组;D4 组患者 TC、FPG 水平低于 D2、D3 组,HOMA-IR 低于 D2 组,而 HOMA-IR 及 UA、HDL-C、LDL-C 水平高于 D3 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 25(OH)D 水平与各指标相关性分析** 25(OH)D 水平与年龄、UA 水平呈正相关( $P < 0.05$ ),与 HbA1c、FPG、HOMA-IR、FINS、24 hUTP 水平呈负相关( $P < 0.05$ )。见表 2。偏回归分析显示,校正影响因素后,25(OH)D 水平与 HOMA-IR 水平仍呈负相关( $r = -0.178, P < 0.01$ )。

**2.3 影响 HOMA-IR 的多因素回归分析** 以 HOMA-IR 为因变量,以年龄、TC、HOMA-IR、UA、HbA1c、HDL-C、TG、LDL-C、24 hUTP 和 25(OH)D 为自变量进行多元逐步线性回归分析,结果显示, HbA1c、TG、HDL-C、24 hUTP、25(OH)D 水平与 HOMA-IR 独立相关( $P < 0.05$ )。

**2.4 25(OH)D 水平与 IR 关系的 logistic 回归分**

析 以 D1 组为参照,25(OH)D 水平的四分位数为自变量,IR 为因变量进行 logistic 回归分析。在校正年龄、TC、HOMA-IR、UA、HbA1c、HDL-C、TG、LDL-C 和 24 hUTP 后,D2、D3、D4 组发生 IR 的风险分别是 D1 组的 0.948( $P = 0.032$ )、0.941( $P = 0.025$ )、0.854( $P = 0.001$ )。见表 3。

表 1 各组患者临床资料比较

组别	n	年龄[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),岁]	性别(男/女,n/n)	TC[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),mmol/L]	FPG[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),mmol/L]
D1	223	68(50,74)	98/125	4.38(3.59,5.16)	6.75(5.37,9.15)
D2	223	65(51,69) <sup>a</sup>	125/98	4.41(3.59,4.97) <sup>ab</sup>	6.53(5.20,8.11) <sup>ab</sup>
D3	223	61(52,70) <sup>a</sup>	132/91	4.35(3.58,4.99) <sup>ab</sup>	6.26(5.26,8.06) <sup>ab</sup>
D4	223	59(48,71) <sup>a</sup>	156/67	4.24(3.50,4.94) <sup>a</sup>	6.06(4.95,7.78) <sup>a</sup>

  

组别	n	FINS[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),μIU/mL]	HOMA-IR[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> )]	UA[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),μmol/L]	HbA1c[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),%]
D1	223	11.77(7.22,17.75)	3.31(1.97,5.93)	298(232.5,370.5)	8.8(7.3,10.8)
D2	223	10.05(5.43,14.96) <sup>a</sup>	3.00(1.66,4.92) <sup>ab</sup>	297(239,356)	8.3(7.0,10.2) <sup>a</sup>
D3	223	9.32(5.60,15.28) <sup>a</sup>	2.53(1.55,4.37) <sup>ab</sup>	299(248,376) <sup>b</sup>	8.0(7.0,10.0) <sup>a</sup>
D4	223	10.22(5.27,14.75) <sup>a</sup>	2.72(1.41,4.48) <sup>a</sup>	314(247,388)	8.0(7.0,10.0) <sup>a</sup>

  

组别	n	HDL-C[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),mmol/L]	TG[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),mmol/L]	LDL-C( $\bar{x} \pm s$ ),mmol/L]	24 hUTP[M(Q <sub>1</sub> ,Q <sub>3</sub> ),mg/24 h]
D1	223	1.19(1.04,1.36)	1.37(0.97,2.14)	2.54±0.88	117(66,350)
D2	223	1.22(1.05,1.40) <sup>a</sup>	1.44(0.99,2.17)	2.49±0.82 <sup>a</sup>	99(52,180) <sup>a</sup>
D3	223	1.20(1.06,1.40) <sup>ab</sup>	1.37(1.03,2.05)	2.40±0.75 <sup>ab</sup>	79(50,150) <sup>a</sup>
D4	223	1.22(1.05,1.48) <sup>a</sup>	1.24(0.86,2.04)	2.44±0.85 <sup>a</sup>	80(52,135) <sup>a</sup>

注:与 D1 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 D4 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 25(OH)D 水平与各指标的相关性分析

项目	年龄	HbA1c	TC	FPG	HOMA-IR	UA	FINS	HDL-C	TG	LDL-C	24 hUTP
r	0.086	-0.094	-0.055	-0.104	-0.123	0.072	-0.090	0.055	-0.062	-0.054	-0.169
P	0.010	0.005	0.103	0.002	<0.001	0.032	0.007	0.103	0.066	0.106	<0.001

表 3 25(OH)D 水平与 IR 关系的 logistic 回归分析

组别	n	模型 1	模型 2	模型 3
D1 组	892	1.000	1.000	1.000
D2 组	892	1.250(0.839~1.862)	1.081(0.717~1.630)	0.948(0.619~1.454)
D3 组	892	1.095(0.738~1.624)	1.088(0.733~1.616)	0.941(0.595~1.359)
D4 组	892	0.895(0.605~1.324)	0.896(0.605~1.327)	0.854(0.573~1.273)

注:模型 1 为未校正;模型 2 为校正年龄;模型 3 为校正年龄、TC、HOMA-IR、UA、HbA1c、HDL-C、TG、LDL-C 和 24 hUTP。

### 3 讨论

本研究结果显示,在感染 SARS-CoV-2 的 T2DM 患者中,25(OH)D 水平与 HOMA-IR 呈负相关,且在校正性别、年龄后,25(OH)D 水平仍与 HOMA-IR 呈显著负相关。王海静等<sup>[6]</sup>研究发现,威海地区肥胖伴高胰岛素血症的青少年在补充 25(OH)D 后,其糖脂代谢水平较补充前得到改善。既往研究发现,IR 是

T2DM 合并 25(OH)D 缺乏的危险因素<sup>[7-8]</sup>。有研究证实,低水平的 25(OH)D 与 IR 显著相关,这一关联在不同种族和年龄段的患者中表现出一致性<sup>[9]</sup>。目前,关于 T2DM 患者感染 SARS-CoV-2 后 25(OH)D 水平与 IR 风险之间的研究较少见。SARS-CoV-2 对糖尿病多靶器官均有明确损害<sup>[10]</sup>。有研究显示,在 SARS-CoV-2 感染患者中,较低的 25(OH)D 水平与

病情严重程度及死亡率之间存在显著关联,在调整年龄、种族和其他合并症(如糖尿病)后关联依然存在,进一步表明了 25(OH)D 的独立效应<sup>[11]</sup>。

在感染 SARS-CoV-2 的 T2DM 患者中,25(OH)D 水平可能与 IR 风险存在相关性,本研究通过回归分析揭示了 25(OH)D 与 IR 风险的负相关性,结果显示,D2、D3、D4 组发生 IR 的风险分别为 D1 组的 0.948、0.941、0.854,提示随着 25(OH)D 水平的升高,IR 风险显著降低。有研究发现,在经不同水平的葡萄糖刺激后,大鼠在维生素 D 缺乏状态下出现胰岛素分泌减少及胰腺  $\beta$  细胞功能受损,进一步支持了维生素 D 在调控胰岛素敏感性中的作用<sup>[12-14]</sup>。本研究结果显示,除 25(OH)D 水平与 IR 相关外,HbA1c、TG、HDL-C、24 hUTP 水平与 IR 独立相关,提示血糖控制欠佳、血脂代谢紊乱、尿蛋白异常与 IR 密切相关,这与既往研究结果<sup>[15-18]</sup>相一致。本研究在校正混杂因素后发现,感染 SARS-CoV-2 后 25(OH)D 水平仍是 IR 发生的独立危险因素。

目前,关于 T2DM 患者在感染 SARS-CoV-2 后 25(OH)D 水平与 IR 关系的作用机制尚未明确阐明,既往研究提示可能的机制是:(1)25(OH)D 通过对过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)的调控,激活 PPAR- $\delta$ ,降低胰岛素水平,从而增加机体对胰岛素的敏感性<sup>[19]</sup>。(2)1,25-二羟基维生素 D<sub>3</sub> 通过结合胰岛  $\beta$  细胞中的维生素 D 细胞核受体,从而激活相关转录基因,促进胰岛素合成;同时结合胰岛  $\beta$  细胞表面细胞膜受体,通过激活细胞膜上的 L 型 Ca<sup>2+</sup> 通道,调节钙流量,进一步增加机体的胰岛素释放<sup>[20]</sup>。(3)维生素 D 通过影响葡萄糖转运蛋白 4 的表达和功能,改善肌肉组织和脂肪细胞对单糖的摄取和转运,进而改善 IR<sup>[18]</sup>。有研究发现,25(OH)D 缺乏与 SARS-CoV-2 感染的严重程度存在潜在联系,这种联系可能通过纬度、种族、细胞因子、血管紧张素转化酶 2 表达和血栓形成等途径来介导<sup>[21]</sup>。

综上所述,感染 SARS-CoV-2 的 T2DM 患者 25(OH)D 水平与 IR 独立相关,随着 25(OH)D 水平的升高,IR 的发生风险降低。控制血糖、改善血脂代谢和减少尿蛋白升高有助于改善 IR,而补充 25(OH)D 可能是治疗 IR 的一种新策略。本研究存在一定的局限性:(1)未设置非糖尿病组作为对照,不能明确未感染 SARS-CoV-2 的糖尿病患者 25(OH)D 水平与 IR 的关系。(2)本研究为回顾性研究,不能明确 25(OH)D 水平与糖尿病患者在感染 SARS-CoV-2 后病情轻重的关系。(3)本研究在中医院内展开,未考虑中医药内服、外治的使用对研究结果的影响。

## 参考文献

- [1] ANSARI S, KHOO B, TAN T. Targeting the incretin system in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2024, 20(8): 447-459.
- [2] BIELECKI M, PATEL D, HINKELBEIN J, et al. Air travel and COVID-19 prevention in the pandemic and peri-pandemic period: A narrative review[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2021, 39: 101915.
- [3] BOUILLON R, MARCOCCI C, CARMELIET G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 1109-1151.
- [4] RAHMAN M M, HOSEN M B, FARUK M O, et al. Association of vitamin D and vitamin D binding protein(DBP) gene polymorphism with susceptibility of type 2 diabetes mellitus in Bangladesh[J]. *Gene*, 2017, 636: 42-47.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398.
- [6] 王海静, 张莹莹. 补充普通维生素 D<sub>3</sub> 对肥胖伴黑棘皮、高胰岛素青少年空腹胰岛素、体重指数的影响[J]. *吉林医学*, 2024, 45(9): 2180-2182.
- [7] 孙燕, 李青华, 廖慧敏, 等. 新发 2 型糖尿病患者维生素 D 与胰岛素抵抗的相关性[J]. *广东医学*, 2024, 45(3): 356-360.
- [8] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES J D, HUANG Y, et al. IDF diabetes atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 40-50.
- [9] DONIN A, NIGHTINGALE C M, SATTAR N, et al. Cross-sectional study of the associations between circulating vitamin D concentrations and insulin resistance in children aged 9-10 years of South Asian, black African Caribbean and white European origins[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2023, 78(3): 137-144.
- [10] CHAKRAVARTI R, KOCH L G. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion[J]. *Physiol Genomics*, 2021, 53(2): 51-60.
- [10] BORNSTEDT M E, GJERLAUGSEN N, PEPAJ M, et al. Vitamin D Increases glucose stimulated insulin secretion from insulin producing beta cells(INS1E)[J]. *Int J Endocrinol Metab*, 2019, 17(1): e74255.
- [11] KAUFMAN H W, NILES J K, KROLL M H, et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels[J]. *PLoS One*, 2020, 15(9): e0239252.
- [12] KARAMPELA I, SAKELLIU A, VALLIANOU N. Vitamin D and obesity: Current evidence and controversies[J]. *Curr Obes Rep*, 2021, 10(2): 162-180. (下转第 302 页)