

# 25-羟维生素 D 与儿童 1 型糖尿病及酮症酸中毒的相关性研究

高真(长兴县人民医院儿科, 浙江 湖州 313100)

**摘要:** 目的 探讨血清 25-羟维生素 D[25-(OH)D]水平与儿童 1 型糖尿病及酮症酸中毒(DKA)的相关性。方法 选取 2006 年 1 月—2009 年 12 月在本院治疗的 152 例患儿, 其中 52 例为首次发病的 1 型糖尿病患儿, 其余 100 例按糖尿病标准排除糖尿病。对 52 例 1 型糖尿病患儿的临床和实验室资料进行研究, 分析血清 25-(OH)D 水平与儿童 1 型糖尿病及酮症酸中毒的关系。结果 1 型糖尿病儿童血清 25-(OH)D 的平均水平为(63.67±28.41)nmol·L<sup>-1</sup>, 显著低于非糖尿病儿童( $P<0.05$ ), 差异有统计学意义。DKA 患儿的血清 25-(OH)D 的平均水平为(58.63±27.79)nmol·L<sup>-1</sup>, 显著低于非 DKA 患儿( $P<0.05$ ), 差异有统计学意义。结论 血清 25-(OH)D 的水平较低可能会增加儿童 1 型糖尿病以及发生酮症酸中毒的风险。

**关键词:** 1 型糖尿病; 儿童; 酮症酸中毒; 25-羟维生素 D

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2012)05-0466-03

## Correlation between Serum 25-(OH)D Levels and Children with Type 1 Diabetes Mellitus and Diabetic Ketoacidosis(DKA)

GAO Zhen(Department of Pediatrics, Changxing People's Hospital, Huzhou 313100, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the correlation between levels of serum 25-(OH)D and children with type 1 diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis(DKA). **METHODS** Fifty-two cases who initially fell ill with type 1 diabetes mellitus were selected from 152 cases who stayed in our hospital from January 2006 to November 2009. The other 100 children were excluded from type 1 diabetes mellitus according to following standard. Clinical and laboratory data of 52 cases with type 1 diabetes mellitus was studied. The relationship between levels of serum 25-(OH)D and children with type 1 diabetes mellitus and DKA was acquired. **RESULTS** The serum 25-(OH)D level of children with type 1 diabetes mellitus was(63.67±28.41)nmol·L<sup>-1</sup> which was significantly lower than that excluded from type 1 diabetes mellitus( $P<0.05$ ). The average serum 25-(OH)D level of DKA children was (58.63±27.79)nmol·L<sup>-1</sup> which was statistically lower than non-DKA cases. **CONCLUSION** The low level of serum 25-(OH)D maybe increase the risk of development of type 1 diabetes mellitus and DKA.

**KEY WORDS:** type 1 diabetes mellitus; children; diabetic ketoacidosis; 25-(OH)D

糖尿病是一种由于胰岛素绝对或相对不足所造成的代谢紊乱性疾病, 其中由于胰岛  $\beta$  细胞的损失和破坏、胰岛素分泌绝对不足而造成的糖尿病称为 1 型糖尿病(又称胰岛素依赖性糖尿病)。目前所诊断的 1 型糖尿病中, 约 75% 的患者 <18 岁<sup>[1]</sup>, 而且 98% 的儿童期糖尿病属于 1 型糖尿病<sup>[2]</sup>。临床上发现儿童 1 型糖尿病极易并发糖尿病酮症酸中毒(DKA), 约 40% 的糖尿病患儿甚至以 DKA 就诊<sup>[2]</sup>。DKA 是以高血糖、高酮血症和酸中毒为主要改变的临床综合征, 是儿童糖尿病最严重的合并症, 也是儿童糖尿病急症死亡的主要原因。因此, 寻找预防糖尿病发生的方法, 对降低儿童 1 型糖尿病及 DKA 的发生率、病死率至关重要。近年来, 国内外学者已发现血清 25-羟维生素 D[25-(OH)D] 水平与儿童 1 型糖尿病发生有明显的相关性<sup>[3-4]</sup>, 但有关这方面的临床报道非常少。为研究两者之

间的相关性, 选取了 2006 年 1 月—2009 年 12 月在笔者所在医院住院的 152 例患儿, 其中 52 例为首次发病的 1 型糖尿病患儿, 其余 100 例为按糖尿病诊断标准排除糖尿病的其他疾病患儿, 对其临床和实验室资料进行研究, 并分析得出血清 25-(OH)D 水平与儿童 1 型糖尿病及酮症酸中毒的关系, 并对其作用机制作了初步探讨。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

随机选取 2006 年 1 月—2009 年 12 月在笔者所在医院住院的 152 例患儿, 52 例为首次发病的 1 型糖尿病患儿, 其 BMI 为(17.23±0.45); 其中, 21 例为 1 型糖尿病 DKA, 男 10 例, 女 11 例, 平均年龄为(8.89±3.51)岁, BMI(17.36±0.57); 31 例为 1 型糖尿病非 DKA, 男 16 例, 女 15 例, 平均年龄为(8.41±3.45)岁, BMI(16.96±0.58)。其余

作者简介: 高真, 男, 主治医师 Tel: (0572) 6023871 E-mail: gz6227066gz@126.com

100 例为按糖尿病诊断标准诊断排除糖尿病的其他疾病患儿(非糖尿病患者),男 50 例,女 50 例,平均年龄(8.74±3.46)岁, BMI(16.89±0.56)。

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 儿童 1 型糖尿病诊断标准** 儿童 1 型糖尿病的诊断标准与成人一致<sup>[5]</sup>。其典型症状为口渴、多饮、多尿和体质量下降。糖尿病患儿多具有上述典型症状及代谢改变如高血糖、糖尿及酮尿。对有明确症状患儿,仅随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 即可诊断,此时不必行口服糖耐量试验(OGTT)。对少数无典型症状而随机血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患儿,需测定空腹血糖和(或)OGTT 试验以确诊。空腹(至少 $> 8 \text{ h}$ 未进食)血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ (或)OGTT 中葡萄糖负荷 2 h 血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 可确诊。

**1.2.2 DKA 的诊断标准** 根据下列条件可诊断 DKA<sup>[6-7]</sup>: ①高血糖(血糖 $> 15 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ); ②酸中毒( $\text{pH}< 7.3$  或  $\text{HCO}_3^-< 15 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ); ③重度糖尿( $> 55 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )和酮尿; ④脱水 $> 5\%$ 和(或)呕吐、昏睡、腹痛。

## 1.3 观察指标与检测方法

**1.3.1 观察指标** 观察指标为年龄、性别、BMI 和 5-(OH)D 水平。BMI 由以下公式进行计算:  $\text{BMI} = \text{体质量}(\text{kg})/\text{身高}(\text{m})^2$ 。

**1.3.2 检测方法** 对新诊患儿在未进行任何干预治疗前静静脉采血,室温下放置 20~40 min 后,离心分离血清并转盛在 Eppendorf 管中,  $-70 \text{ }^\circ\text{C}$  保存,检测采用英国 IDS 公司的 25(OH)DELA 试剂盒,所用酶标仪为美国 BIO-RAD 公司的 Model 680 型。

## 1.4 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件,各组数据以  $\bar{x} \pm s$  表示;组间比较采用单因素方差分析,多个样本之间的两两比较采用 SNK 检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料比较

糖尿病 DKA 组、糖尿病非 DKA 组与非糖尿病患儿组年龄、性别、BMI 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 1 型糖尿病患儿和非糖尿病患儿的比较

1 型糖尿病患儿和非糖尿病患儿比较,1 型糖尿病患儿血清 25-(OH)D 的平均水平为(63.67±28.41)mmol·L<sup>-1</sup>,显著低于非 1 型糖尿病患者( $P<0.05$ ),差异有统计学意义,结果见表 1。

## 2.3 DKA 患儿和非 DKA 患儿的比较

DKA 患儿和非 DKA 患儿比较,DKA 患儿的血清 25-(OH)D 平均水平为(58.63±27.79)mmol·L<sup>-1</sup>,显著低于非 DKA 患儿( $P<0.05$ ),差异有统计学意义,结果见表 1。

表 1 1 型糖尿病患儿、糖尿病 DKA 组、糖尿病非 DKA 组和非糖尿病患儿血清 25-(OH)D 水平比较

Tab 1 Comparison of the 25-(OH)D level in type 1 diabetes mellitus, DKA, NON-DKA and non-diabetes mellitus patients

组别	样本数/例	25-(OH)D/mmol·L <sup>-1</sup>
非糖尿病患儿组	100	81.75±28.36 <sup>2)</sup>
糖尿病 DKA 组	21	58.63±27.79 <sup>1)</sup>
糖尿病非 DKA 组	31	69.74±27.85 <sup>1)2)</sup>
1 型糖尿病患儿组	52	63.67±28.41 <sup>1)2)</sup>

注:与非糖尿病患儿组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与糖尿病 DKA 组比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$   
Noet: Compared with non-diabetes mellitus group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; compared with DKA group, <sup>2)</sup> $P<0.05$

## 3 讨论

儿童 1 型糖尿病的发病机制迄今虽尚未完全阐明,但比较肯定的是儿童 1 型糖尿病属于自身免疫性疾病,免疫性因素对疾病的发生起着决定性作用。近年来的资料表明<sup>[2]</sup>,大多数新诊断的 1 型糖尿病患儿的胰岛有胰岛炎的病理改变;资料表明,免疫系统对自身组织的攻击可能是发生 1 型糖尿病的病理生理基础。

维生素 D 的主要作用在于促进钙磷的吸收和利用,同时也对细胞分化、增殖及在免疫应答中发挥一定的促进作用。维生素 D 受体(VDR)的分布非常广泛,不仅分布在肠、骨、肾,还分布于甲状旁腺、胰岛细胞、造血干细胞、活化的淋巴细胞等,提示维生素 D 对机体具有广泛的作用。已有研究证实,维生素 D 对免疫系统具有调节作用<sup>[8]</sup>。补充维生素 D 不仅可作为小儿佝偻病的防治措施,对预防某些肿瘤及自身免疫性疾病的发生可能已有一定的作用。Alpert 等<sup>[9]</sup>研究发现,长期维生素 D 缺乏易患内分泌疾病,如 1 型糖尿病,多发性硬化。Riachy 等<sup>[10]</sup>研究发现,维生素 D 的摄入可以保护胰岛细胞免受细胞因子的破坏,并通过提高血钙浓度,使胰岛素释放增多。Zipitis 等<sup>[11]</sup>作了婴儿期维生素 D 摄入量与 1 型糖尿病发生率关系的研究,通过随机化对照试验及长期追踪观察,发现未使用维生素 D 添加剂的婴儿,1 型糖尿病的发生率远高于使用维生素 D 添加剂的

婴儿。因此,重视维生素 D 补充可降低儿童糖尿病的危险。本研究显示,非糖尿病儿童和 1 型糖尿病患者患儿的血清 25-(OH)D 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这一结果证实了上述观点。

维生素 D 预防糖尿病发生的作用机制尚未完全明了。目前认为 Th1/Th2(辅助性 T 细胞 1 型称 Th1, 2 型称 Th2)平衡的破坏导致胰岛抗原特异性 Th1 细胞的优势表达,可能是 1 型糖尿病发病机制的关键环节。作用机制可能为维生素 D 通过维生素 D 受体(VDR)抑制树突状细胞(DC)s 的成熟及分化,使其白介素(IL)-2 表达减少,激活 Th1 细胞的能力下降,纠正 Th1/Th2 的失衡,导致 Th1 型细胞因子干扰素(IFN)- $\gamma$ 、IL-2 分泌减少,使胰岛  $\beta$  细胞破坏减少,从而抑制 1 型糖尿病的发生。Piemonri 等<sup>[12]</sup>研究发现 Th1 细胞是导致 1 型糖尿病发生的主要效应细胞,可产生高水平的 IFN- $\gamma$  和 IL-2,激活巨噬细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞,直接破坏胰岛  $\beta$  细胞。现已证实,维生素 D 可抑制 Th1 细胞及 Th1 型细胞因子的产生,上调 IL-4 的产生,继而抑制 Th1 细胞功能。维生素 D 亦可通过对树突状细胞(DCs)的作用进而调节 T 细胞的免疫活性。成熟的 DCs 可表达高水平主要组织相容性复合物(MHC)II 类分子及一系列 T 细胞活化所需信号分子,并且能表达高水平的 IL-12。当未成熟辅助性 T 细胞(Th0)与成熟 DCs 及 IL-12 接触后,可促进 Th1 细胞的生成,导致 Th1/Th2 的失衡。维生素 D 可通过直接调节 DCs 来抑 Th1 的活性。有研究发现<sup>[8]</sup>,维生素 D 可以抑制 DCs 的分化及成熟。DCs 细胞如与维生素 D 共培养,则不能有效刺激 T 细胞分泌细胞因子,产生细胞免疫反应。

维生素 D 与儿童 1 型糖尿病酮症酸中毒亦可能有一定的关联。Huynh 等<sup>[13]</sup>研究发现,酮症酸中毒可能改变维生素 D 的代谢,或者降低维生素 D 的水平,可能会增加儿童发生 DKA 的风险。本研究中,DKA 患儿、非 DKA 患儿和糖尿病非 DKA 组及 1 型糖尿病患儿组的血清 25-(OH)D 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。这一研究结果支持维生素 D 与儿童 1 型糖尿病酮症酸中毒相关联这一观点。

本研究结合文献表明,维生素 D 与儿童糖尿病及酮症酸中毒的发生确有关联,因此,建议早

期预防。儿童,尤其是患 1 型糖尿病的患儿,应该在入院时普查 25-(OH)D。而对于健康儿童,要加强钙的补充,多增加户外活动,以防止 25-(OH)D 缺乏。

尽管血清 25-(OH)D 的水平与儿童 1 型糖尿病以及酮症酸中毒相关性的观点尚待进一步验证和完善,笔者认为维生素 D 在儿童糖尿病发病中的潜在保护效应值得关注。

## REFERENCES

- [1] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes(position statement) [J]. Diabetes care, 2006, 29(Suppl 1): 26-27.
- [2] CHEN R H, CHEN J Q. Pediatrics(儿科学) [M]. Beijing: Science Press, 2002: 428-428
- [3] JULIA B Z, HECTOR F D. Vitamin D and autoimmune diabetes [J]. J Cell Biochem, 2003, 88(2): 216-222.
- [4] HUANG K, TAO F B. Children lack of vitamin D to type 1 diabetes [J]. J Foreign Medical Hygiene(国外医学 卫生学分册), 2005, 32(2): 83-87.
- [5] ALBERTI K G M M, ASCHNER P, ASSAL J P, et al. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus [M]. Geneva: World Health Organization, 1999: 1-33.
- [6] STEPHEN G, JEREMY A, TIMOTHY B, et al. Type 1 Diabetes: Diagnosis and Management of Type 1 Diabetes in Children and Young People [M]. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Clinical Excellence, 2004: 6-217.
- [7] QIAN R L. Diabetes clinical guidelines(糖尿病临床指南) [M]. Beijing: Beijing medical university press, 2000.
- [8] CANTORNA M T, HAYES C E, DELUCA H F. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents and ameliorates symptoms in two experimental models of human arthritis [J]. J Nutr, 1998, 128(1): 68-72.
- [9] ALPERT P T, SHAIKH U. The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems [J]. Biol Res Nurs, 2007, 9(2): 117-129.
- [10] RIACHY R, VANDWEALLE B, BELAICH S, et al. Beneficial effect of 1,25dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on cytokine-treated human pancreatic islets [J]. J Endocrinol, 2001, 169(1): 161-168.
- [11] ZIPITIS C S, AKOBENG A K. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type I diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. Arch Dis Child, 2008, 93(6): 512-517.
- [12] PIEMONRI L, MONTI P, SIRONI M, et al. Vitamin D<sub>3</sub> affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells [J]. J Immunol, 2000, 164(9): 4443-4451.
- [13] HUYNH T, GREER R M, NYUNT O, et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D<sub>3</sub> levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus [J]. Pediatric Diabetes, 2009, 10(1): 38-43.

收稿日期: 2011-11-10