

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.008  
文章编号: 1005-8982(2020)16-0045-05

## 不同病程的2型糖尿病患者血清胆红素、 25(OH)D<sub>3</sub>水平与胰岛素抵抗的相关性分析

王翠娟<sup>1</sup>, 佟来荣<sup>2</sup>, 孙立军<sup>3</sup>, 王蕊<sup>1</sup>, 陆强<sup>1</sup>, 王锐<sup>1</sup>

(1. 秦皇岛市第一医院 内分泌科, 河北 秦皇岛 066001; 2. 秦皇岛市第一医院社区分院, 河北 秦皇岛 066000; 3. 秦皇岛市第一医院 泌尿外科, 河北 秦皇岛 066001)

**摘要:** **目的** 探讨不同病程的2型糖尿病(T2DM)患者血清胆红素、25(OH)D<sub>3</sub>水平与胰岛素抵抗(IR)的相关性。**方法** 选取2016年5月—2018年8月于秦皇岛市第一医院内分泌科就诊的171例T2DM患者作为研究对象。根据糖尿病病程分为T2DM-1组、T2DM-2组及T2DM-3组,分别测定TBIL、IBIL、DBIL、25(OH)D<sub>3</sub>等指标水平。采用Pearson相关性分析上述各指标与稳态胰岛素评价指数(HOMA-IR)的相关性,并采用多元线性回归分析IR的危险因素。**结果** T2DM-3组病程、SBP、DBP、LDL、FPG、2hPG、HbA<sub>1c</sub>、HOMA-IR及CRP较T2DM-1组和T2DM-2组高( $P < 0.05$ ),FINS、TBIL、DBIL、IBIL及25(OH)D<sub>3</sub>较T2DM-1组和T2DM-2组低( $P < 0.05$ )。Pearson相关性分析显示,HOMA-IR与BMI、CRP呈正相关( $r = 0.199$ 和 $0.178$ , $P < 0.05$ ),与25(OH)D<sub>3</sub>、DBIL呈负相关( $r = -0.373$ 和 $-0.346$ , $P < 0.05$ )。多元线性回归分析显示,25(OH)D<sub>3</sub>、DBIL是影响HOMA-IR的独立因素( $P < 0.05$ )。**结论** 病程5~10年的T2DM患者存在IR、血脂及血压紊乱,患心血管疾病风险增加,DBIL、维生素D水平下降,CRP升高,机体慢性低度炎症水平升高,且25(OH)D<sub>3</sub>、DBIL是影响该类患者IR的独立因素。

**关键词:** 糖尿病,2型;胆红素;25(OH)D<sub>3</sub>/维生素D;胰岛素

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

## The level of serum bilirubin and 25(OH)D<sub>3</sub> in type II diabetes mellitus patients with different disease course and its correlation with insulin resistance

Cui-juan Wang<sup>1</sup>, Lai-rong Tong<sup>2</sup>, Li-jun Sun<sup>3</sup>, Rui Wang<sup>1</sup>, Qiang Lu<sup>1</sup>, Rui Wang<sup>1</sup>

(1. Department of Endocrinology, Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066001, China;

2. Community Branch of the First Hospital of Qinhuangdao City, Qinhuangdao, Hebei 066000, China;

3. Department of Urology, Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, Hebei 066001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the level of serum bilirubin and 25(OH)D<sub>3</sub> as well as its relationship with insulin resistance (IR) in type II diabetes mellitus (T2DM) with different disease course. **Methods** This study included 171 T2DM patients who were divided into T2DM-1 (45), T2DM-2 (62) and T2DM-3 (64) groups according to the disease course. Serum total bilirubin (TBIL), indirect bilirubin (IBIL), direct bilirubin (DBIL) and 25(OH)D<sub>3</sub> were measured. Pearson analysis was used to analyze the correlation between aforementioned indicators and HOMA-IR. Multiple linear regression was used to analyze the risk factors of IR. **Results** Compared with the T2DM-1 group and the T2DM-2 group, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting plasma glucose

收稿日期: 2020-02-24

[通信作者]王锐, E-mail: qwl1923@163.com

(FPG), 2-hour plasma glucose (2 hPG), low density lipoprotein cholesterol (LDL) and C-reactive protein (CRP) in the T2DM-3 group were significantly higher ( $P < 0.05$ ), while the level of fasting insulin concentration (FINS), TBIL, DBIL, IBIL, and 25(OH)D<sub>3</sub> were significantly lower ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that DBIL ( $r = -0.373$ ), 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r = -0.346$ ) were negatively correlated with HOMA-IR ( $P < 0.05$ ), but BMI ( $r = 0.199$ ) and CRP (0.178) were positively correlated ( $P < 0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that the level of DBIL and 25(OH)D<sub>3</sub> were the risk factors for IR ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Disorders in blood lipid, blood pressure and IR could be seen in T2DM patients with disease course ranging between 5 to 10 years, who might be prone to cardiovascular disease with decreased levels of DBIL and vitamin D but increased levels of CPR and chronic low-grade inflammation. Moreover, 25(OH)D<sub>3</sub> and DBIL could be established as the independent factors for IR.

**Keywords:** bilirubin; C-reactive protein; insulin resistance; vitamin D; type II diabetes mellitus

维生素 D (Vitamin D, VD) 是人体重要的营养素, 有研究表明, VD 不仅与 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的发生相关, 并且与体内的炎症状态密切相关<sup>[1-2]</sup>。胆红素是体内衰老的红细胞被肝、脾、骨髓等单核吞噬系统细胞所吞噬及降解的产物, 其主要与血清蛋白结合并运输, 成为间接胆红素 (indirect bilirubin, IBIL), 转运至肝与葡糖醛酸结合而转化为直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)。近年来有研究表明, 胆红素尤其是 DBIL, 是体内一种重要的抗氧化剂和抗炎因子, 不仅与代谢综合征、心血管疾病等患病风险的降低有关, 而且在糖尿病及并发症的发生、发展中起重要作用<sup>[3-5]</sup>。但目前尚缺少不同病程的 T2DM 患者血清胆红素、VD 水平与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 相关性的研究。本研究以秦皇岛市第一医院内分泌科收治的 T2DM 患者作为研究对象, 进行了相关研究, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2016 年 5 月—2018 年 8 月于秦皇岛市第一医院内分泌科就诊的 171 例 T2DM 患者作为研究对象。根据 T2DM 患者的病程将其分为 T2DM-1 组 (T2DM 病程 <1 年)、T2DM-2 组 (1 年 ≤ T2DM 病程 <5 年) 及 T2DM-3 组 (5 年 ≤ T2DM 病程 <10 年), 分别有 45、62 和 64 例。排除标准: ①患有肝脏、胆道疾病; ②存在糖尿病急性并发症、恶性肿瘤及合并可能影响钙磷代谢的疾病; ③既往 3 个月内有应激史 (外伤、手术、精神刺激); ④近期有严重感染、慢性肾脏疾病; ⑤正在服用任何可能影响 VD 代谢的药物 (如维生素或矿物质补充剂、糖皮质激素等); ⑥酗酒。本研究得到研究对象及其家属知情同意并签订知情同意书, 由医院医学伦理委员会批准通过。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般资料收集** 研究对象空腹 8 ~ 10 h 后, 由经过培训后合格的调查员测量身高、体重、SBP 和 DBP, 并采集静脉血。计算 BMI。

**1.2.2 血清学指标检测** 研究对象均未使用胰岛素治疗, 并于抽血前 1 天停用胰岛素促泌剂, 前 1 天晚餐后禁食 8 ~ 10 h, 空腹静脉采血, 检测 FPG、TG、TC、HDL、LDL、TBIL、DBIL、IBIL、FINS、HbA1c 及 25(OH)D<sub>3</sub><sup>[6]</sup>。计算稳态胰岛素评价指数 (homeostasis modeall assessment of insulin resistance, HOMA-IR),  $HOMA-IR = (FPG \times FINS) / 22.5$ 。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或中位数和四分位数 [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)] 表示, 比较用方差分析或 *H* 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用  $\chi^2$  检验; 相关性分析用 Pearson 法, 影响因素分析用多元线性回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组临床资料比较

各组年龄、性别、吸烟、饮酒、BMI、TG、TC 及 HDL 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。各组病程、SBP、DBP、LDL、FPG、2 hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TBIL、DBIL、IBIL、25(OH)D<sub>3</sub> 及 CRP 水平比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), T2DM-3 组病程、SBP、DBP、LDL、FPG、2hPG、HbA1c、HOMA-IR 及 CRP 较 T2DM-1 组、T2DM-2 组高 ( $P < 0.05$ ), FINS、TBIL、DBIL、IBIL 及 25(OH)D<sub>3</sub> 较 T2DM-1 组、T2DM-2 组低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 各组临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	吸烟例(%)	饮酒例(%)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )
T2DM-1 组	45	20/25	56.98 ± 14.37	13 (28.89)	14 (31.11)	0.18 ± 0.02	26.81 ± 3.96
T2DM-2 组	62	34/28	54.62 ± 10.73	16 (25.81)	17 (27.42)	4.62 ± 2.50 <sup>①</sup>	25.53 ± 3.34
T2DM-3 组	64	35/29	57.38 ± 10.41	18 (28.13)	20 (31.25)	7.39 ± 2.72 <sup>①②</sup>	25.74 ± 3.57
$\chi^2/F$ 值		2.320	0.990	2.217	3.511	136.326	2.131
<i>P</i> 值		0.313	0.374	0.330	0.173	0.000	0.121

  

组别	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	TG/[mmol/L, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )
T2DM-1 组	128.52 ± 16.31	81.76 ± 7.10	1.99 (1.32, 2.96)	4.94 ± 1.66	1.24 ± 0.23	2.77 ± 1.02
T2DM-2 组	135.12 ± 17.45 <sup>①</sup>	81.99 ± 9.65 <sup>①</sup>	1.73 (1.21, 2.41)	5.02 ± 1.51	1.23 ± 0.38	2.88 ± 1.11 <sup>①</sup>
T2DM-3 组	143.08 ± 18.21 <sup>①②</sup>	88.80 ± 10.36 <sup>①②</sup>	1.56 (1.10, 62.47)	5.36 ± 1.20	1.20 ± 0.34	3.48 ± 0.93 <sup>①②</sup>
<i>F/H</i> 值	3.982	3.231	0.098	1.226	0.196	8.160
<i>P</i> 值	0.009	0.026	0.907	0.295	0.822	0.000

  

组别	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2hPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$ )	FINS/[ng/ml, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	HOMA-IR [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]
T2DM-1 组	8.86 ± 3.39	13.11 ± 4.73	8.79 ± 1.88	6.58 (6.23, 6.89)	1.58 (1.13, 1.81)
T2DM-2 组	8.77 ± 2.85 <sup>①</sup>	13.70 ± 4.09 <sup>①</sup>	8.86 ± 1.89 <sup>①</sup>	5.94 (5.62, 6.28) <sup>①</sup>	1.69 (1.25, 1.98) <sup>①</sup>
T2DM-3 组	11.24 ± 3.76 <sup>①②</sup>	16.13 ± 5.03 <sup>①②</sup>	10.57 ± 1.78 <sup>①②</sup>	3.52 (3.23, 3.81) <sup>①②</sup>	2.44 (2.12, 2.79) <sup>①②</sup>
<i>F/H</i> 值	10.393	6.962	15.919	7.542	6.865
<i>P</i> 值	0.000	0.001	0.000	0.000	0.003

  

组别	TBIL/( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	DBIL/[ $\mu$ mol/L, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	IBIL/[ $\mu$ mol/L, M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	25 (OH) D <sub>3</sub> /(nmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )
T2DM-1 组	13.86 ± 5.69	4.04 (2.40, 5.60)	8.80 (6.20, 13.90)	50.83 ± 15.93	1.04 ± 0.42
T2DM-2 组	12.40 ± 5.69 <sup>①</sup>	3.30 (2.23, 5.15) <sup>①</sup>	7.30 (5.76, 9.97) <sup>①</sup>	46.77 ± 17.07 <sup>①</sup>	1.33 ± 0.41 <sup>①</sup>
T2DM-3 组	10.33 ± 3.97 <sup>①②</sup>	3.00 (2.00, 4.25) <sup>①②</sup>	6.30 (4.50, 8.65) <sup>①②</sup>	41.65 ± 14.70 <sup>①②</sup>	1.49 ± 0.50 <sup>①②</sup>
<i>F/H</i> 值	9.890	3.884	11.367	7.563	13.376
<i>P</i> 值	0.000	0.009	0.000	0.000	0.000

注: ①与 T2DM-1 组比较,  $P < 0.05$ ; ②与 T2DM-2 组比较,  $P < 0.05$ 。

## 2.2 T2DM-3 组患者 HOMA-IR 与各临床指标的相关性

Pearson 相关性分析显示, T2DM-3 组的 HOMA-IR 与 BMI、CRP 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 25 (OH) D<sub>3</sub>、DBIL 呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 2.3 T2DM-3 组患者 HOMA-IR 影响因素的多元线性回归分析

以 HOMA-IR 作为因变量, 以 BMI、CRP、DBIL、25 (OH) D<sub>3</sub> 作为自变量, 采用逐步法进行多元线性回归分析, 引入水准为 0.05, 剔除水准为 0.1, 结果显示, 25 (OH) D<sub>3</sub>、DBIL 是影响 HOMA-IR 的独立因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 T2DM-3 组患者 HOMA-IR 与各临床指标的相关性

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	-0.005	0.955
BMI	0.199	0.026
病史	-0.016	0.856
TC	0.052	0.565
TG	-0.098	0.276
HDL	0.055	0.541
LDL	-0.023	0.798
DBP	0.215	0.114
SBP	-0.186	0.401

续表 2

指标	r 值	P 值
TBIL	-0.003	0.970
DBIL	-0.346	0.000
IBIL	-0.002	0.988
25 (OH) D <sub>3</sub>	-0.373	0.000
CRP	0.178	0.048

表 3 T2DM-3 组患者 HOMA-IR 影响因素的多元线性回归分析参数

自变量	b	S <sub>b</sub>	b'	t 值	P 值
常数项	32.038	3.413	-	9.388	0.000
25 (OH) D <sub>3</sub>	-0.237	0.070	-0.408	-3.383	0.001
DBIL	-0.954	0.441	-0.258	-2.142	0.037

### 3 讨论

IR 不仅是 T2DM 的主要病理生理特征,也是高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、动脉粥样硬化等心血管疾病发生的独立危险因素<sup>[7]</sup>。T2DM、IR、肥胖及心血管病变等代谢性疾病已逐渐被公认为是一种慢性低度炎症疾病<sup>[8]</sup>。CRP 是反映机体炎症损伤及感染性损伤程度的敏感指标。近几年来,CRP 检测已逐渐作为常用反映机体炎症状态的超敏指标<sup>[9-10]</sup>。

本研究首先探讨了不同病程的 T2DM 患者各临床指标差异,结果显示,病程更长的患者血压、CPR、IR 及反映血糖水平的各项指标(HbA1c、2 hPG、FPG)更高。提示病程越长,患者机体炎症状态越严重,发生 IR 的程度也更严重,并且因存在血压紊乱,导致其心血管疾病患病风险增加,与以往相关研究结论相符<sup>[8-10]</sup>。

不仅如此,本研究结果显示,病程越长的患者,还存在明显的血脂紊乱,对机体较为有利的各种抗炎因子,如 DBIL、25 (OH) D<sub>3</sub> 等水平显著下降,这主要是因为随着病程的延长,患者的 β 胰岛细胞功能下降,胆红素、VD 水平下降,机体慢性低度炎症状态加剧。胆红素结构中的共轭双键具有捕获氧自由基的能力,其活化的氢原子能清除氧自由基,保护细胞免受过氧化氢引起的氧化应激损伤,减轻机体慢性炎症状态<sup>[11-12]</sup>。既往研究表明,DBIL 比 IBIL 更易与靶器官或靶分子结合发挥作用,是胆红素最有效的作用形式,DBIL 与代谢综合征的相关性较其他形式的胆红素更密切<sup>[13]</sup>。近年来研究发现,生理情况下胆红素尤其

是 DBIL 是体内重要的抗氧化剂和抗炎因子<sup>[14]</sup>。有研究表明,适量的胆红素浓度对保护胰岛功能,对糖尿病大血管病变及微血管病变起到保护作用<sup>[15]</sup>。而 VD 是生理条件下葡萄糖刺激胰岛素分泌以及维持正常糖耐量的必需物质,VD 缺乏可以降低 β 细胞分泌胰岛素量并加重 IR,且糖尿病的发病率增加 40%。在胰腺组织 VD 通过与 VD 受体结合,可以调节免疫基因及细胞凋亡基因的表达,起到保护胰岛 β 细胞,减少细胞凋亡,且通过细胞内的钙离子浓度,调节胰岛素的分泌和释放,通过调控胰岛素受体的表达和胰岛素对葡萄糖转运的敏感性,改善胰岛素敏感性<sup>[16-17]</sup>。并且有研究表明,VD 水平下降与体内的炎症状态密切相关,补充 VD 均能明显降低血清高敏 C 反应蛋白、血清胰岛素浓度和 HOMA-IR<sup>[2, 18-19]</sup>。

进一步分析 T2DM-3 组的 HOMA-IR 与各临床指标的相关性,结果显示,HOMA-IR 与 BMI、CRP 呈正相关,与 25 (OH) D<sub>3</sub> 及 DBIL 呈负相关。说明 IR 与肥胖、机体炎症状态、VD 及 DBIL 水平的确存在联系,且肥胖和机体低度慢性炎症可加重 IR,VD、DBIL 可减轻 IR。众所周知,IR 是 T2DM 发病及进展的重要因素。早有学者报道,T2DM 患者 IR 在发病早期(10 年内)上升,之后随着病情的发展 IR 水平一直维持在较高水平<sup>[20]</sup>。而导致 IR 的机制,通常包括炎症反应、游离脂肪酸的作用、氧化应激、其他的相关细胞因子(如瘦素、抵抗素)等<sup>[21-25]</sup>。

本研究多元线性回归分析进一步探讨了 T2DM-3 组的 HOMA-IR 的影响因素,结果表明,DBIL、25 (OH) D<sub>3</sub> 是 IR 独立影响因素,病程 5 ~ 10 年的 T2DM 患者其 VD、DBIL 水平下降可能加重 IR,并很有可能因为机体慢性低度炎症水平升高从而导致 IR,进而加速 T2DM 的进展。

综上所述,在临床工作中应注意监测病程较长的 T2DM 患者的血清 VD 及胆红素(尤其是 DBIL)水平。但本研究还存在如下局限性,首先是样本量较少,其次是本研究观察时间较短,收集的相关数据未能反映远期影响,未来尚需进一步开展大样本、多中心的前瞻性随访研究以证实上述结论。

#### 参 考 文 献:

- [1] ASEMI Z, SAMIMI M, TABASSI Z, et al. Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women[J]. J Nutr, 2013, 143(9): 1432-1438.

- [2] DADRASS A, MOHAMADZADEH SALAMAT K, HAMIDI K, et al. Anti-inflammatory effects of vitamin D and resistance training in men with type 2 diabetes mellitus and vitamin D deficiency: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2019, 18(2): 323-331.
- [3] KIM E S, LEE S W, MO E Y, et al. Inverse association between serum total bilirubin levels and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Endocrine*, 2015, 50(2): 405-412.
- [4] KUNUTSOR S K, BAKKER S J, GANSEVOORT R T, et al. Circulating total bilirubin and risk of incident cardiovascular disease in the general population[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3): 716-724.
- [5] KWON Y J, LEE H S, LEE J W, et al. Direct bilirubin is associated with low-density lipoprotein subfractions and particle size in overweight and centrally obese women[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(10): 1021-1028.
- [6] 郭航, 常宝成, 杨菊红, 等. 不同 HbA1c 水平 2 型糖尿病患者药物干预胰岛 α 及 β 细胞功能评价 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(4): 273-277.
- [7] MCCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome[J]. *Clin Dermatol*, 2018, 36(1): 14-20.
- [8] SHIMOBAYASHI M, ALBERT V, WOELNERHANSEN B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2018, 128(4): 1538-1550.
- [9] XIA M, ZHANG C, GU J, et al. Impact of C-reactive protein on long-term mortality in acute myocardial infarction patients with diabetes and those without[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480: 220-224.
- [10] MUILWIJK M, NIEUWDORP M, SNIJDER M B, et al. The high risk for type 2 diabetes among ethnic minority populations is not explained by low-grade inflammation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): DOI: doi.org/10.1038/s41598-019-56596-4.
- [11] KIM M J, LEE Y, JON S, et al. PEGylated bilirubin nanoparticle as an anti-oxidative and anti-inflammatory demulcent in pancreatic islet xenotransplantation[J]. *Biomaterials*, 2017, 133: 242-252.
- [12] JOSHI V, UMASHANKARA M, RAMAKRISHNAN C, et al. Dimethyl ester of bilirubin exhibits anti-inflammatory activity through inhibition of secretory phospholipase A2, lipoxygenase and cyclooxygenase[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2016, 598: 28-39.
- [13] HWANG H J, KIM S H. Inverse relationship between fasting direct bilirubin and metabolic syndrome in Korean adults[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(19-20): 1496-1501.
- [14] LAI X F, FANG Q, YANG L, et al. Direct, indirect and total bilirubin and risk of incident coronary heart disease in the dongfeng-tongji cohort[J]. *Ann Med*, 2018, 50(1): 16-25.
- [15] SHAN C X, QIU N C, LIU M E, et al. Effects of diet on bile acid metabolism and insulin resistance in type 2 diabetic rats after roux-en-Y gastric bypass[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(10): 3044-3053.
- [16] IMGA N N, KARCI A C, OZTAS D, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and dyslipidemia in overweight and obese premenopausal women[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(3): 598-606.
- [17] LANGER J, PENNA-MARTINEZ M, BON D, et al. Insufficient vitamin D response to solar radiation in german patients with type 2 diabetes or gestational diabetes[J]. *Horm Metab Res*, 2016, 48(8): 503-508.
- [18] HAIDARI F, JALALI M T, SHAHBAZIAN N, et al. Comparison of serum levels of vitamin d and inflammatory markers between women with gestational diabetes mellitus and healthy pregnant control[J]. *J Family Reprod Health*, 2016, 10(1): 1-8.
- [19] JAMILIAN M, AMIRANI E, ASEMI Z. The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on glucose homeostasis, inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(5): 2098-2105.
- [20] PRANDO R, ODETTI P, MELGA P, et al. Progressive deterioration of beta-cell function in nonobese type 2 diabetic subjects. Postprandial plasma C-peptide level is an indication of insulin dependency[J]. *Diabetes & Metabolism*, 1996, 22(3): 185-191.
- [21] ADABIMOHAB R, GARFINKEL A, MILAM E C, et al. Does inflammation mediate the association between obesity and insulin resistance[J]. *Inflammation*, 2016, 39(3): 994-1003.
- [22] ENGIN A B. What is lipotoxicity[J]. *J Adv Exp Med Biol*, 2017, 960: 197-220.
- [23] YAGISHITA Y, URUNO A, FUKUTOMI T, et al. Nrf2 improves leptin and insulin resistance provoked by hypothalamic oxidative stress[J]. *Cell Rep*, 2017, 18(8): 2030-2044.
- [24] SALAZAR J, CHÁVEZ-CASTILLO M, ROJAS J, et al. Is "Leptin Resistance" another key resistance to manage in type 2 diabetes[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2019, 29: DOI: 10.2174/1573399816666191230111838.
- [25] SU K Z, LI Y R, ZHANG D, et al. Relation of circulating resistin to insulin resistance in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: DOI: 10.3389/fphys.2019.01399.

(李科 编辑)

本文引用格式: 王翠娟, 佟来荣, 孙立军, 等. 不同病程的 2 型糖尿病患者血清胆红素、25(OH)D<sub>3</sub> 水平与胰岛素抵抗的相关性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(16): 45-49.