

南方肥胖成年男子维生素 D 营养状况 及口服补充效果

周继昌

(深圳市慢性病防治中心)

2010-2011 年度达能“膳食营养研究与宣教基金”项目报告

南方肥胖成年男子维生素D 营养状况与干预效果



报告人：周继昌
深圳市慢性病防治中心
分子生物学实验室
2011.11.08

大纲

- 1 研究背景
- 2 材料与方法
- 3 结果与讨论
- 4 结论

1. 研究背景

1.1. 维生素D (VD) 缺乏及其适宜水平的益处

现代人普遍存在VD缺乏现象，而适宜的VD水平有助于降低多种疾病发生率

疾病/状况	VD缺乏者发生率 (%)	VD充足者发生率 (%)
骨质疏松 (绝经后女性)	10%	5%
跌倒	15%	10%
骨折	20%	15%
糖尿病	15%	10%
心血管疾病	15%	10%
自身免疫性疾病	15%	10%
抑郁症	15%	10%
多发性硬化症	15%	10%
心脏病发作 (男性)	15%	10%
早产	15%	10%
新生儿低钙血症	15%	10%
新生儿黄疸	15%	10%

1. 研究背景

1.2 VD与肥胖、胰岛素抵抗 (IR)

- VD缺乏可能是肥胖及其并发症的病因之一，IR是肥胖者常见症状
- 皮肤光照合成和膳食摄入是影响VD水平的主要外因，我国低纬度城市体重正常与肥胖居民的VD营养水平如何？
- 我国南方成人肥胖及其并发症问题日渐突出，口服补充VD是否改善其IR状况？
- 各种来源的VD都主要在肝脏转化为25(OH)D，后者经血液循环主要由肾活化为1,25(OH)2D
- 血循环中25(OH)D水平是评价VD营养状况的可靠指标
- VD代谢相关基因的多态性可能与VD营养水平和相关慢性病的发生有关

2. 材料与方法

2.1. 流行病学筛查分析的对象与方案

- 2009年5-6月，深圳市慢性非传染性疾病及其相关危险因素流行病学调查
- 成年男子 (18-69 y) 筛选标准
 - 对照组：18.5 ≤ BMI < 24、不抽烟、不饮酒、SBP < 120 mmHg、DBP < 80 mmHg、FPG、血脂、UA、Cr均正常
 - 肥胖组：BMI ≥ 28、不抽烟、不饮酒

2. 材料与方法

2.2. 口服VD干预试验(I)——人员培训




2. 材料与方法

2.2. 口服VD干预试验(2)——营养宣教



2. 材料与方法

2.3. 指标分析

2.3.1. 生化指标

- 25(OH)D
- FPG / FSG
- TG、TC、LDL-C、HDL-C
- Cr、UA
- 干预试验指标还包括：
 - FSI
 - Hb、HbA1c
 - Blood Ca
 - AST、ALP

2.3.4. 分子生物指标

- RFLP/Q-PCR: VDR等基因的SNPs分析
- Q-PCR: 淋巴细胞中会VDRE的基因转录水平分析
- 有关结果未在本报告中

2. 材料与方法

2.2. 口服VD干预试验(3)——对象准入

- FSG < 6 mM、OGTT2h < 11.1 mM、AST、ALP、UA、Cr均正常，完成干预试验的成年男子（18-69 y）分别满足如下条件：
 - 体重正常组（Normal）：18.5 ≤ BMI < 24、SBP < 140 mmHg、DBP < 90 mmHg
 - 肥胖组（Obesity）：BMI ≥ 28
- 要求两组对象保持原有膳食、生活方式

2. 材料与方法

2.4. 统计分析方法

- VD干预前或干预后的相同阶段，两组之间分别用独立样本 t 检验分析数据
- 同一组内，VD干预前后获得的数据采用配对 t 检验分析
- Person相关
- M-W U检验
- 检验水准设定为 双侧 $\alpha = 0.05$ ， $P < 0.05$ 具有显著的统计学差异

2. 材料与方法

2.2. 口服VD干预试验(4)——干预方案

Fasting blood: OGTT; Questionnaire; Anthropometry	VD: 54,464 IU/wk × 8 wk; Sunshine exposure record	Fasting blood: OGTT; Questionnaire; Anthropometry
wk 0 Baseline	wk 1 wk 2 ... wk 7 wk 8	wk 9 End

Fig 1 Schematic of oral vitamin D (VD) supplement for intervention trial.
VD: 1,000 IU = 25 μ g

3. 结果与讨论

3.1. 流行病学筛查分析(1)——人群基本特征

Table 1 Biometric and biochemical data of the subjects selected out from the epidemic research (means $\pm$ SD) ¹

指标	调查组 n=76	对照组 n=95	正常参考范围
年龄 (Age, y)	32.8 $\pm$ 9.4	43.2 $\pm$ 10.7	
身高 (Height, cm) *	167.8 $\pm$ 7.7	167.0 $\pm$ 7.8	
体重 (BW, kg)	69.0 $\pm$ 9.4	63.3 $\pm$ 8.1	
体重指数 (BMI, kg/m ²)	26.9 $\pm$ 1.5	23.0 $\pm$ 2.4	18.5-24
腰围 (WC, cm)	76.0 $\pm$ 6.7	67.6 $\pm$ 7.8	
臀围 (HC, cm)	91.7 $\pm$ 5.9	84.3 $\pm$ 5.4	
腰臀比 (WHR)	0.83 $\pm$ 0.06	0.84 $\pm$ 0.06	
收缩压 (SBP, mmHg)	104.9 $\pm$ 7.8	117.8 $\pm$ 10.6	< 120
舒张压 (DBP, mmHg)	69.3 $\pm$ 5.1	85.9 $\pm$ 11.1	< 90
空腹血糖 (FPG, mmol/L)	4.78 $\pm$ 0.30	5.66 $\pm$ 1.74	3.9-6.1
空腹胰岛素 (FIC, nmol/L)	4.27 $\pm$ 0.30	5.18 $\pm$ 0.90	0-12
总胆固醇 (TC, mmol/L)	6.89 $\pm$ 0.36	5.32 $\pm$ 1.45	3.0-5.7
高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C, mmol/L)	1.29 $\pm$ 0.18	1.00 $\pm$ 0.21	1.18-1.35
低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C, mmol/L)	2.54 $\pm$ 0.43	3.30 $\pm$ 0.88	1.56-3.39
尿酸 (UA, μ mol/L)	307.6 $\pm$ 48.4	340.9 $\pm$ 78.1	208.3-428.4
血肌酐 (Cr, μ mol/L) **	95.9 $\pm$ 8.9	95.6 $\pm$ 13.7	74-110
血清 25(OH)D (nmol/L) ***	58.4 $\pm$ 18.5	56.4 $\pm$ 11.4	75-208

1. 身高 (**) $P = 0.49$ ，血肌酐 (**) $P = 0.32$ 和血清 25(OH)D (*** $P = 1.00$) 三项无显著性差异，其余各指标均显著差异 ($P < 0.001$)

2. 材料与方法

2.3. 指标分析

2.3.1. 人体测量

- BMI = kg / cm²
- 血压 = SBP、DBP
- WHR = 腰围/臀围
- 皮肤厚度：肱三头肌、肩胛下角、脐周
- 体成分：ImpediMed SFB7

2.3.2. 样品收集与制备



3. 结果与讨论

3.1. 流行病学筛查分析(2)——VD营养状况

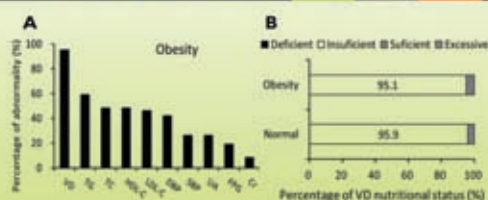


Fig 2 Percentage of abnormality in obesity subjects' biomarkers (A), and distribution of VD nutritional status in normal and obesity subjects (B). The nutritional status of VD was judged by the serum 25(OH)D concentration (nmol/L). Deficient: < 25; Insufficient: 25-74; Sufficient: 75-250; Excessive: > 250

3. 结果与讨论

3.2 干预试验(I)——人群基本特征

Table 2 Biometric and biochemical profiles of the subjects for the intervention trial (n = 21/group, means $\pm$ SD)

指标	健康组均值	肥胖组均值
Age, y	34.3 $\pm$ 8.9	44.7 $\pm$ 8.8
Height, cm ^a	170.3 $\pm$ 6.3	170.3 $\pm$ 6.6
Weight, kg	63.7 $\pm$ 6.0	87.3 $\pm$ 8.5
BMI, kg/m ²	21.9 $\pm$ 1.2	30.3 $\pm$ 1.7
上臂肌肉厚度 (cm)	10.7 $\pm$ 2.3	20.2 $\pm$ 4.7
前臂皮下脂肪厚度 (cm)	17.7 $\pm$ 4.3	34.9 $\pm$ 7.8
腓肠肌脂肪厚度 (cm)	21.8 $\pm$ 6.8	36.5 $\pm$ 7.8
WC, cm	80.0 $\pm$ 4.7	104.7 $\pm$ 5.3
BAC, cm	94.9 $\pm$ 3.3	107.3 $\pm$ 4.1
WHR	0.84 $\pm$ 0.01	0.96 $\pm$ 0.03
总蛋白百分比 (TBW, %)	66.3 $\pm$ 3.2	58.8 $\pm$ 2.7
脂肪百分比 (FM, %)	9.4 $\pm$ 4.4	19.6 $\pm$ 3.8
SHR, mmHg	110.4 $\pm$ 10.5	130.3 $\pm$ 15.9
DAP, mmHg	70.8 $\pm$ 7.2	91.1 $\pm$ 9.2

1: 除身高一项无显著性差异 (* P = 0.72) 外, 其余各指标均显著差异 (P < 0.01)

3. 结果与讨论

3.2 干预试验(2)——VD来源情况

- 口服VD干预前, 以食物频率问卷法 (近1年) 大致了解体重正常组和肥胖组经膳食摄入的VD分别是 95.5 $\pm$ 84.3 和 406.3 $\pm$ 758.4 (IU/d), 非参检验无显著差异 (P = 0.96)
- 这些人摄入含VD的食物主要包括: 富含鱼油的海鱼 (如金枪鱼、沙丁鱼、三文鱼、黄花鱼等)、蛋黄、动物肝脏、猪肉、牛肉、鸡肉、蘑菇等; 没有消费强化VD的食品 (奶及其制品、橙汁、豆浆、麦片等)
- 干预期间, 两组对象在10:00-15:00之间, 夏季日常着装情况下, 接受日光照射的时间分别为 0.38 $\pm$ 0.56 和 0.42 $\pm$ 0.66 (hr/d), 非参检验无显著差异 (P = 0.34)
- 干预期间, 受试对象饮食与日照情况无明显变化, 也未出现VD过量有关的主诉和症状

3. 结果与讨论

3.2 干预试验(3)——血清25(OH)D变化

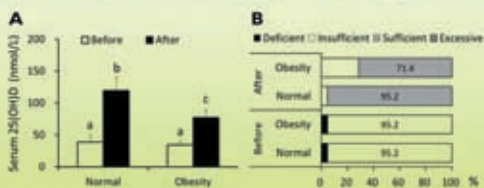


Fig 3 Changes of fasting serum 25(OH)D (A) and vitamin D (VD) nutritional status (B) in normal and obesity subjects before and after the VD supplementation. Data were mean $\pm$ SD, n = 21/group. Data with different letters differ, P < 0.05. 25(OH)D: 1 mg/L = 2.5 nmol/L

3. 结果与讨论

3.2 干预试验(4)——干预前FSG与OGTT2h差异

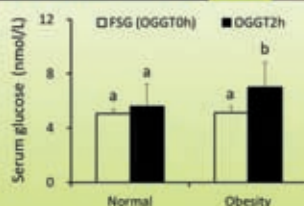


Fig 4 Serum glucose changes before and 2 hrs after oral glucose in normal and obesity subjects prior to oral supplement of vitamin D. Data were mean $\pm$ SD, n = 21/group. Data with different letters differ, P < 0.05.

3. 结果与讨论

3.2 干预试验(5)——FSG和HOMA-IR变化

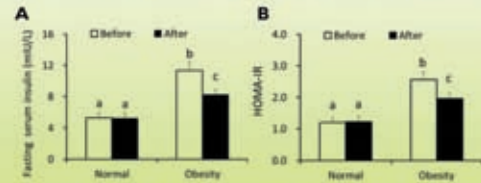


Fig 5 Changes of fasting serum insulin (A) and insulin resistance (B) before and after vitamin D supplement to normal and obesity subjects. HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance index. Data were mean $\pm$ SE, n = 21/group. Data with different letters differ, P < 0.05.

3. 结果与讨论

3.2 干预试验(6)——血清25(OH)D增量、干预前HOMA-IR与脂肪含量的相关性

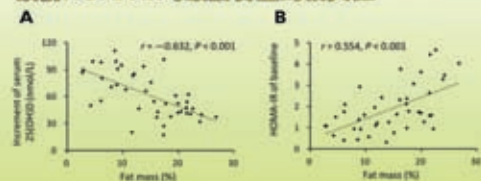


Fig 6 Correlation of fat mass percentage and increment of serum 25(OH)D (A) and HOMA-IR of baseline (B). Correlations were determined by Spearman's correlation coefficient test.

3. 结果与讨论

3.2 干预试验(7)——其它生化指标变化

Table 3 Changes from baseline to endpoint measures of some other biochemical indexes within normal and obesity groups, and between groups (n = 21/group, means $\pm$ SD)

Indexes	Normal		Obesity		Reference ranges
	Before	After	Before	After	
TC, mmol/L	4.49 $\pm$ 0.73 ^a	4.49 $\pm$ 0.65 ^a	5.39 $\pm$ 0.93 ^b	5.12 $\pm$ 0.79 ^b	0-6.2
TG, mmol/L	0.90 $\pm$ 0.40 ^a	1.01 $\pm$ 0.39 ^a	2.31 $\pm$ 1.72 ^b	2.27 $\pm$ 0.99 ^b	0-1.7
LDL-C, mmol/L	2.70 $\pm$ 0.58 ^a	2.71 $\pm$ 0.50 ^a	3.47 $\pm$ 0.72 ^b	3.36 $\pm$ 0.69 ^b	1.50-3.59
HDL-C, mmol/L	1.42 $\pm$ 0.24 ^a	1.41 $\pm$ 0.26 ^a	1.23 ⁺ $\pm$ 0.30 ^b	1.16 $\pm$ 0.18 ^b	1.16-1.55
FA, mmol/L	335.6 $\pm$ 61.2 ^a	340.9 $\pm$ 74.3 ^a	396.4 $\pm$ 77.3 ^b	400.3 $\pm$ 73.6 ^b	200.3-428.4
Cr, μ mol/L	91.9 $\pm$ 12.3 ^a	93.3 $\pm$ 11.7 ^a	90.8 $\pm$ 9.3 ^a	89.9 $\pm$ 9.4 ^a	74-110
Blood Ca, mmol/L	1.40 $\pm$ 0.17 ^a	1.39 $\pm$ 0.18 ^a	1.42 $\pm$ 0.18 ^a	1.39 $\pm$ 0.17 ^a	1.55-2.10
Serum ALP, IU/L	72.7 $\pm$ 56.0 ^a	77.2 $\pm$ 18.3 ^a	69.9 $\pm$ 21.3 ^a	73.4 $\pm$ 22.5 ^a	30-120
Serum AST, IU/L	23.8 $\pm$ 9.9 ^a	25.1 $\pm$ 5.7 ^a	24.7 $\pm$ 4.8 ^a	27.1 $\pm$ 6.9 ^a	0-35
BIL, g/L	143.3 $\pm$ 24.0 ^a	—	158.3 $\pm$ 18.9 ^a	—	120-140

1: Data with different letters differ, P < 0.05.

3. 结果与讨论

3.2 干预试验(8)——10名肥胖者IST

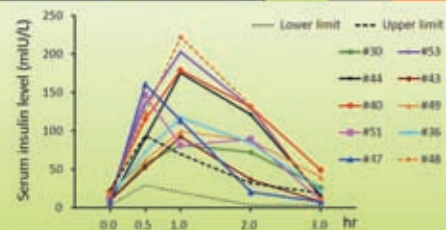


Fig 7 Ten of obesity subjects had insulin concentration beyond the upper limit at $\geq$ 2 time-points in insulin secretion test.

3. 结果与讨论

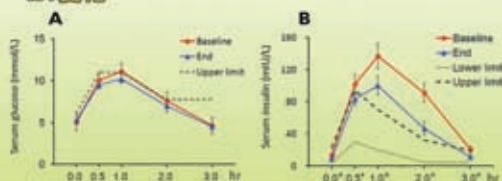
3.2 干预试验(7)——10名IR肥胖者OGTT和
1ST变化

Fig. 8 Changes of serum glucose concentrations in OGTT (A), and serum insulin concentrations in 1ST (B) of 10 obese men before and after vitamin D supplement. * Significant difference at the time-point, $P < 0.05$.

4. 结论

- 我国北回归线附近城市的肥胖与正常体重成年男子中普遍存在VD营养不足 [25(OH)D = 25-75 nM 的发生率>95%], 且二者的发生率和不足水平大致相当: 高温避日的生活与室内工作方式是VD合成不足的主要原因
- 口服补充VD时, 肥胖者VD营养水平的提高不如体重正常者, 但胰岛素抵抗状态显著改善
- 肥胖者和体重正常者在夏季8 wk时间中, 每周口服补充54,000 IU的VD₃, 未观测到VD过量反应

主要参考文献

- Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*. 2010;2010:351-65.
- Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:6-18.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1080S-6S.
- Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, Li X, Yang X, Chen Y, Lin X. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care*. 2009;32:1278-83.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
- Wortman J, Matzuka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:690-3.

致谢

