

维生素 D 水平与 2 型糖尿病患者并发糖尿病视网膜病变的关系

朱燕妮, 左国进, 王琦, 朱炎华

作者单位: (434002) 中国湖北省荆州市, 长江大学附属第一人民医院眼科

作者简介: 朱燕妮, 主治医师, 研究方向: 玻璃体疾病。

通讯作者: 朱燕妮. tjmtom@126.com

收稿日期: 2012-08-25 修回日期: 2013-02-20

Relationship between serum vitamin D levels and diabetes retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients

Yan - Ni Zhu, Guo - Jin Zuo, Qi Wang, Yan - Hua Zhu

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434002, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan - Ni Zhu. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434002, Hubei Province, China. tjmtom@126.com

Received: 2012-08-25 Accepted: 2013-02-20

Abstract

• **AIM:** To evaluate the relationship between serum vitamin D levels and diabetes retinopathy (DR) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM).

• **METHODS:** Totally 360 T2DM patients were chosen. Serum 25-(OH)D₃ and 1,25-(OH)₂D₃ were measured by radioimmunoassay. All patients were divided into 3 groups according to the serum 25-(OH)D₃ level quartile, group L (the lowest quartile, serum 25-(OH)D₃ < 14.3ng/mL, n=87), group M (the middle two quartiles, serum 25-(OH)D₃ ≥ 14.3ng/mL, and serum 25-(OH)D₃ < 19.4ng/mL, n=176) and group H (the highest quartile, serum 25-(OH)D₃ ≥ 19.4 ng/mL, n=89). Then the patients of group L were randomly divided into Group L1 which received routine drug treatment without VitD and Group L2 with VitD treatment. Serum and 25-(OH)D₃, 1,25-(OH)₂D₃, calcium (Ca), phosphorus (P), Parathyroid Hormone (PTH) were measured at the experiment onset and at the end of follow-up visit. The new DR morbidity was calculated, too.

• **RESULTS:** At the end of follow-up visit, serum 25-(OH)D₃, 1,25-(OH)₂D₃ and Ca levels in Group H, M, L1 were all decreased compared with their own levels at the experiment onset (P<0.05), and serum P and PTH levels were increased (P<0.05). The above indexes disorder get improved in Group L2 at the end of follow-up visit (P<0.05). The lower serum 25-(OH)D₃ level, the higher DR

morbidity (Group H, M, L1 13.48%, 21.59%, 45.45% respectively, P<0.05). Once Vitamin D treatment, the DR morbidity get decreased (18.6% vs 45.45%, P<0.05).

• **CONCLUSION:** Serum 25-(OH)D₃ level is an risk factor of T2DM morbidity, and vitamin D treatment can reduce the DR morbidity in type 2 diabetic patients.

• **KEYWORDS:** diabetes mellitus; 25-hydroxy vitamin D; retinopathy

Citation: Zhu YN, Zuo GJ, Wang Q, et al. Relationship between serum vitamin D levels and diabetes retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(3): 539-541

摘要

目的: 观察 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清 25-羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃] 及 1,25-(OH)₂D₃ 水平与新发糖尿病视网膜病变 (DR) 发病率的关系, 以及骨化三醇治疗是否降低 T2DM 患者新发 DR 发病率。

方法: 选取本院内分泌科门诊及住院的 T2DM 患者 360 例, 测定其血清 25-(OH)D₃ 水平, 并根据其四分位数将患者分为三组, 血清 25-(OH)D₃ 水平 < Q1 (14.3ng/mL) 患者为 L 组, 87 例; 水平 ≥ Q1 (14.3ng/mL) 且 < Q3 (19.4 ng/mL) 为 M 组, 176 例; 水平 ≥ Q3 (19.4 ng/mL) 为 H 组, 89 例。另外 L 组患者按照随机数字表随机分为 2 组, 其中 L1 组 44 例患者, 常规降糖药物治疗, L2 组 43 例患者, 在 L1 组的基础上给予骨化三醇 0.25μg 隔日口服治疗, 观察以上各组患者 5 年后发展到糖尿病视网膜病变的比率以及患者血清 25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、钙、磷、甲状旁腺素 (PTH) 等水平变化。

结果: H, M, L1 组患者随访结束时其血清 25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、钙水平明显下降 (P<0.05), 血清磷、PTH 水平上升 (P<0.05)。L2 组患者以上指标的紊乱明显减轻 (P<0.05)。且 H, M, L1 组患者 DR 发病率依次增高 (13.48%, 21.59%, 45.45%, P<0.05), 而 L2 组患者 DR 发生率较 L1 组明显降低 (18.6% vs 45.45%, P<0.05)。

结论: 相对低下血清维生素 D 水平的 T2DM 患者伴随较高的糖尿病视网膜病变发生率, 骨化三醇治疗可以降低 T2DM 患者新发糖尿病视网膜病变的发生。

关键词: 糖尿病; 25-羟维生素 D; 视网膜病变

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.03.34

引用: 朱燕妮, 左国进, 王琦, 等. 维生素 D 水平与 2 型糖尿病患者并发糖尿病视网膜病变的关系. *国际眼科杂志* 2013;13(3): 539-541

表1 各组患者治疗前后血清维生素D及钙磷水平比较

组别	时间(a)	例数	血清					$\bar{x} \pm s$
			25-(OH)D ₃ (ng/mL)	1,25(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	PTH(pmol/L)	
H组	0	89	24.32±4.43	36.75±8.61	2.29±0.33	1.33±0.35	2.12±0.44	
	0~5	89	19.14±3.52 ^a	31.08±7.91 ^a	2.28±0.29	1.36±0.43	2.25±0.51	
M组	0	176	18.43±3.71	31.63±8.55	2.26±0.24	1.38±0.39	2.34±0.53	
	0~5	176	15.55±3.16 ^a	23.75±7.84 ^a	2.23±0.22	1.40±0.41	2.38±0.55	
L1组	0	44	12.84±2.82	19.42±5.98	2.14±0.21	1.56±0.48	2.66±0.52	
	0~5	44	11.95±3.79	18.97±6.72	1.89±0.17 ^a	1.73±0.42 ^a	2.96±0.64 ^a	
L2组	0	43	12.77±3.18	19.64±7.35	2.16±0.23	1.52±0.53	2.69±0.55	
	0~5	43	18.85±3.29 ^{a,c}	29.74±9.97 ^{a,c}	2.27±0.20 ^a	1.32±0.30 ^{a,c}	2.24±0.38 ^{a,c}	

^aP<0.05 vs 同组治疗前;^bP<0.05 vs L1组治疗后。

0 引言

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)是2型糖尿病(T2DM)主要的微血管并发症,在发达国家是工作人群致盲的主要原因,我国DR致盲率也逐年上升。至今DR发病机制尚未完全阐明,近年来维生素D代谢紊乱与糖尿病发生发展以及与糖尿病血管并发症的关系成为研究热点,大量研究表明糖尿病患者即存在维生素D代谢紊乱^[1-3],本研究主要观察不同血清维生素D水平的2型糖尿病患者是否伴有不同的DR发生率,以及给予小剂量活性维生素D治疗是否具有干预作用,现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取2005-01/2007-05本院内分泌科及眼科门诊及住院的T2DM患者360例,所有入选患者均符合1999年WHO T2DM诊断标准^[4]。有下列之一为排除标准:入选时检查已经合并DR;近期内有急性感染性疾病;活动性慢性肝病;糖尿病肾病或其他肾脏疾病及服用影响维生素D代谢的药物。

1.2 方法

1.2.1 试验分组 所有患者根据患者血清25-(OH)D₃测定值四分位数进行分组:L组,血清25-(OH)D₃<14.3ng/mL(或35.8nmol/L),87例;M组,血清14.3ng/mL≤25-(OH)D₃<19.4ng/mL(48.5nmol/L),176例;H组,血清25-(OH)D₃≥19.4ng/mL(或48.5nmol/L),89例。L组患者按照随机数字表分为两亚组。L1组患者44例,男26例,女18例,年龄32~66(平均50.4±12.1)岁,糖尿病视网膜病变病程2~10(平均7.5±1.9)a,服用常规降糖药二甲双胍、阿卡波糖等,不给予任何维生素D制剂治疗。L2组患者43例,男27例,女16例,年龄34~70(平均51.2±14.5)岁,糖尿病视网膜病变病程1~10(平均7.2±2.3)a,给予骨化三醇隔日0.25μg治疗,L2组患者不再服用任何钙剂。L1及L2组两组患者糖尿病病程、患者年龄、性别、降糖药物使用均无统计学差异,具有可比性。

1.2.2 检测指标及检测方法 所有患者分别在试验开始及随访结束时测定患者血清钙、磷、25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、甲状旁腺素(PTH)水平。患者每3~6mo查看眼底,一旦确诊合并DR时则结束后续随访,并同时查患者血清钙、磷、25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、甲状旁腺素(PTH)水平,最长随访时间为5a。L2组患者在服药后第1a每3mo复查一次血清钙、磷、25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、甲状旁腺素(PTH)水平,以后每6mo复查1次。受检者均于清晨空腹采取上肢静脉血,当日完成全部化验。血清钙、

表2 各组患者随访5a期间新发DR发病率比较

组别	时间(a)	例数	新发DR例数	新发DR率(%)
H组	0~5	89	12	13.48
M组	0~5	176	38	21.59 ^a
L1组	0~5	44	20	45.45 ^a
L2组	0~5	43	8	18.6 ^{a,c}

^aP<0.05 vs H组;^bP<0.05 vs L1组。

磷采用全自动生化分析仪检测。血清PTH、25(OH)D₃以及1,25(OH)₂D₃的检测采用放射免疫分析法,由专人严格按照试剂盒说明书操作。

统计学分析:采用SPSS 17.0软件进行统计分析,所有计量资料用均数±标准差表示,计数资料DR发生率采用率表示,计量资料组内比较采用t检验,组间比较采用方差分析,率的比较采用卡方检验,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者随访及治疗期间不良反应情况 L2组治疗期间无明显不良反应发生。个别患者因为移居外地或因合并其他疾病如冠心病、脑血管疾病等死亡失访,其中L1组失访患者1例,L2组患者失防2例,M组失访患者4例,H组患者失访1例,失访患者试验开始时相关数据随之删除。

2.2 各组患者治疗前后基本资料的比较 各组患者观察开始及随访结束时血清维生素D及钙磷水平见表1。由表1中可以看出,H,M,L1组患者发生DR时或者随访5a后其血清25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃及血清钙水平有不同程度的下降,部分差异有统计学意义。而血清磷及PTH水平有不同程度的上升。同时从表1中可以看出,患者血清钙、磷及PTH水平变化不如患者血清25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃水平变化明显,表明血清维生素D水平在患者疾病进展过程中发挥的作用更明显。由表1还可以看出2型糖尿病患者随着病程的延长,维生素D缺乏逐渐加重,经骨化三醇治疗后,以上紊乱的血清钙、磷、25-(OH)D₃、1,25-(OH)₂D₃、甲状旁腺素(PTH)水平均得到一定程度的纠正,与治疗前相比差异均有统计学意义(P<0.05),且L2组治疗后与L1组治疗后相比,差异亦有统计学意义(P<0.05)。

2.3 各组患者新发DR发病率比较 各组患者最长5a随访期间其DR发病率见表2,从表2中可以看出,随着观察

开始时患者血清 25-(OH) D_3 水平不断下降,其 DR 发病率不断上升($P<0.05$)。而 L2 组患者给予骨化三醇治疗后,较 L1 组患者 DR 发病率明显下降($P<0.05$)。

3 讨论

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病的重要微血管并发症。早期病理改变有毛细血管内皮细胞基底膜增厚、周细胞丧失、毛细血管自动调节功能丧失,随后内皮细胞屏障功能损害,血-视网膜屏障破坏,血液成分渗出、毛细血管闭塞,视网膜水肿,晚期可见新生血管、异常血管形成及纤维化增生。目前对已经发生 DR 的治疗方式主要是药物干预及增殖期病变的手术治疗,且疗效不理想,因此 DR 的早期预防显得尤为重要,早期发现、早期治疗可以延缓 DR 疾病进展。

随着糖尿病及其并发症发病机制研究的不断深入,越来越多的研究显示糖尿病及其血管并发症患者存在维生素 D 代谢紊乱,推测紊乱的维生素 D 水平参与疾病的发生发展,多数学者均发现 2 型糖尿病患者早期即出现血清维生素 D 水平低下^[2,3],且低下的维生素 D 水平与血管并发症明显相关,如与动脉粥样硬化^[1,5]、糖尿病肾病^[6]等。本研究也观察发现 DR 患者维生素 D 水平存在较大差异,且随着病程的延长,其维生素 D 水平不断下降,推测糖尿病血管并发症的出现于其低下的维生素 D 水平有关。维生素 D 为固醇类衍生物,其主要成员维生素 D₃ 由外界吸收或合成,在肝脏和肾脏经过两次羟化以后形成 25-(OH) D_3 及 1,25-(OH) $_2D_3$,1,25-(OH) $_2D_3$ 又称为活性维生素 D。1,25-(OH) $_2D_3$ 生物半衰期较短(4~6h),而 25-(OH) D_3 半衰期为 3wk 左右,且血液中 25-(OH) D_3 水平明显高于 1,25-(OH) $_2D_3$ 水平,临床上常用 25-(OH) D_3 作为评价维生素 D 营养状态的指标,所以本研究按照患者血清 25-(OH) D_3 水平进行分组。

本研究进一步观察发现,糖尿病患者早期给予活性维生素 D₃(骨化三醇)治疗,可明显减少新发 DR 的发生。探讨其作用机制,可能与糖尿病及其血管并发症的发生以及维生素 D 的药理作用有关。体内几乎所有的组织均有维生素 D 受体,维生素 D 与细胞表面及细胞核上的维生素 D 受体结合发挥作用。早在上世纪,Cheng 等^[7]就报道发现胰岛 β 细胞上存在维生素 D 受体,随后有学者进一步证实维生素 D 可以促进胰岛素合成及分泌,减轻胰岛素抵抗^[8]。Sakamoto 等^[9]观察发现 2 型糖尿病患者血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等炎症标志物明显升高,认为 2 型糖尿病是一种先天性免疫性和低度慢性炎症性疾病,以及糖尿病并发症的发生可能与其慢性炎症状态有关。Chagas 等^[10]回顾性分析了多项研究,认为 2 型糖尿病患

者存在慢性炎症,以及活性维生素 D 可以减轻或者抑制其炎症反应,延缓疾病的进展。研究报道维生素 D 还具有抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)异常激活的作用^[11],而近期另外一项研究显示 RAAS 阻断剂可以治疗 DR^[12],由此推测本研究维生素 D 的预防 DR 的发生可能与此有关系。

综上所述,糖尿病患者随着糖尿病病程的延长,容易出现维生素 D 缺乏,进而导致一系列血管并发症如糖尿病视网膜病变,而早期给予补充维生素 D 可以明显减轻其糖尿病视网膜病变的发生,提示临床医生应早期检测糖尿病患者的血清维生素 D 水平,并采取相应治疗,才能更好的早期防治糖尿病视网膜病变的发生。

参考文献

- 1 刘金霞,项洁,卜瑞芳,等. 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 浓度与颈动脉内膜中层厚度的关系. 中华心血管病杂志 2012;40(2):115-119
- 2 邓向群,成金罗,张允平,等. 血清 25-羟维生素 D 水平与 2 型糖尿病的关系. 中国医师杂志 2011;13(9):1181-1187
- 3 Shaban LH, Zarini GG, Exebio JC, et al. Serum Vitamin D Insufficiency and Diabetes Status in Three Ethnic Minority Groups. *J Immigr Minor Health* 2012[Epub ahead of print]
- 4 Sadikot SM, Nigam A, Das S, et al. Comparing the ADA 1997 and the WHO 1999 criteria: Prevalence of Diabetes in India Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66(3):309-315
- 5 Akin F, Ayca B, Kose N, et al. Serum Vitamin D Levels Are Independently Associated With Severity of Coronary Artery Disease. *J Investig Med* 2012;60(6):869-873
- 6 刘会苗,秦贵军,余勤,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 25-(OH)维生素 D₃ 的变化及意义. 中华内分泌代谢杂志 2012;27(12):1002-1003
- 7 Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, et al. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets. *Diabetologia* 2011;54(8):2077-2081
- 8 Beltowski J, Atanassova P, Chaldakov GN, et al. Opposite effects of pravastatin and atorvastatin on insulin sensitivity in the rat: role of vitamin D metabolites. *Atherosclerosis* 2011;219(2):526-531
- 9 Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T, et al. Cardiovasc Diabetol. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11(1):118
- 10 Chagas CE, Borges MC, Martini LA, et al. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* 2012;4(1):52-67
- 11 Rammos G, Tseke P, Ziakka S, et al. The renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol* 2008;40(2):419-426
- 12 Harindhanavudhi T, Mauer M, Klein R, et al. Benefits of Renin-Angiotensin blockade on retinopathy in type 1 diabetes vary with glycemic control. *Diabetes Care* 2011;34(8):1838-1842