·论著·

25-(OH)VD 与 2 型糖尿病患者的糖尿病肾病相关性研究

蔡晓凌 胡肇衡 韩学尧 纪立农

中图分类号：R453 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-7108(2012)10-0875-05

摘要：**目的** 探讨 25-(OH)VD 与 2 型糖尿病患者的糖尿病肾病相关性。**方法** 收集 937 例未接受维生素 D 补充治疗的 2 型糖尿病患者，测定各临床指标以分析糖尿病肾病的相关因素。**结果** 与正常尿微量白蛋白组患者相比，微量或大量尿白蛋白组患者的 25-(OH)VD 水平较低且具有显著统计学差异。相关性分析显示，用性别和 BMI 作为校正指数，年龄、糖尿病病程、高血压病程、收缩压、糖化血红蛋白、肌酐、尿素氮与尿微量白蛋白呈正相关，而 25-(OH)VD 水平与尿微量白蛋白呈负相关。**结论** 25-(OH)VD 水平与 2 型糖尿病患者的尿微量白蛋白呈显著负相关。

关键词：25-(OH)VD；2 型糖尿病；尿微量白蛋白

The correlational study of 25-(OH) VD and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients *CAI Xiaoling, HU Zhaoheng, HAN Xueyao, et al. Department of Endocrinology and Metabolism, Peking University People's Hospital, Beijing* 100044, China
Corresponding author: HU Zhaoheng, Email: huzhaoheng@sina.com

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between 25-(OH) VD and diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. **Methods** A total of 937 patients with type 2 diabetes without vitamin D supplement therapy were included. Clinical indicators were tested in order to analyze the related factors of diabetic nephropathy. **Results** Compared with the patients in normal group with normal albuminuria, patients with micro- or macro albuminuria showed a lower level of 25-(OH) VD, and the difference was significant. By using gender and body mass index (BMI) as correction indexes, correlation analysis revealed that age, duration of diabetes and hypertension, systolic blood pressure (SBP), glycated hemoglobin (HbA1c), creatinine, and blood urea nitrogen (BUN) were positively correlated with albuminuria. While the level of 25-(OH) VD was negatively correlated with albuminuria. **Conclusion** The level of 25-(OH) VD is significantly negatively correlated with albuminuria in type 2 diabetic patients.

Key words: 25-(OH) VD; Type 2 diabetes; Albuminuria

维生素 D 是人体必需的营养物质，人体皮肤内的 7'脱氢胆固醇经紫外线照射后即分别转化为维生素 D_2 和维生素 D_3，二者经羟化后可调节钙、磷代谢，且参与有关内分泌的反馈调节，在肝细胞微粒体内经 25-羟化酶的作用转化为 25-羟胆骨化醇[25-(OH) VD]后初具生物活性。25-(OH) VD 进一步在肾脏近曲小管上皮细胞线粒体中经 25-(OH) VD-1'羟化酶进行第 2 次羟化后生成 1, 25-二羟胆骨化醇[1, 25-$(OH)_2$VD][1]。活性维生素 D 通过与存在于细胞内的特异性维生素 D 受体结合后发挥生物效应。由于 25-(OH) VD 在血中含量相对较高，半衰期较长，因此一般认为临床可以通过测定血中 25-(OH) VD 的含量来了解维生素 D 的营养状况[2]，25-(OH) VD 浓度水平仍没有统一的标准，多数研究者认为应为 70 ~ 80 nmol/L[3]。维生素 D 在调节钙磷代谢，在骨骼代谢、骨质形成方面起重要作用。近年来研究发现，维生素 D 还参与炎性反应、免疫、糖脂代谢等病理生理过程，维生素 D 通过受体发挥作用，是一种具有激素样作用机理的类激素样物质[4]。国外研究发现，维生素 D 在 2 型糖尿病的发生及并发症的发展中起重要作用[5]。国内关于维生素 D 与 2 型糖尿病并发症的关系鲜有报道。本文旨在探讨 25-(OH)VD 与 2 型

作者单位：100044 北京，北京大学人民医院内分泌代谢科
通讯作者：胡肇衡，Email：huzhaoheng@sina.com

万方数据

糖尿病患者的糖尿病肾病相关性。

1 材料和方法

1.1 研究对象

2009 年 1 月至 2010 年 6 月在北京大学人民医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者,无酮症酸中毒病史,为避免补充维生素 D 制剂对研究的干扰,排除了常规应用活性维生素 D 补充治疗的患者,共 937 例,其中男性 558 例,女性 379 例。

1.2 研究内容

入院后测定身高、体重、腰围、臀围、收缩压、舒张压,计算体重指数(BMI)及腰/臀比。并取血测定空腹和餐后 2 h 胰岛素和 C 肽(BYAER ACS180 试剂盒,化学发光法)、糖化血红蛋白(HbA1c)(COBAS INTEGRA400 plus 仪(Roche),免疫比浊法)、肌酐(CRE)、尿酸(UA)(日立 7170A 型全自动生化分析仪),以及尿白蛋白/肌酐比(ACR)(COBAS INTEGRA400 plus 仪(Roche),免疫比浊法)。糖尿病肾病患者的分组是根据尿白蛋白/肌酐比数值来定义的,ACR < 30 mg/g 为正常尿白蛋白、30 mg/g ≤ ACR < 300 mg/g 为微量尿白蛋白、ACR ≥ 300 mg/g 为大量尿白蛋白。通过测定血清 25-羟维生素 D(25-(OH)VD)来反映维生素 D 水平。血清中 25-(OH)VD 水平测定采用酶联免疫法,采用英国 IDS 公司试剂测定(批间差异 7.3%,批内差异 5.6%)。根据血清中 25-(OH)VD 水平将患者分组,25-(OH) VD < 50 nmol/L 为维生素 D 缺乏,50 nmol/L ≤ 25-(OH) VD < 75 nmol/L 为维生素 D 减少。

1.3 统计学处理

数据分析用 SPSS16.5 软件进行。数据信息用均值 ± 标准差表示,采用 t 检验及 χ^2 检验进行组间资料的比较及相关性检验,P 值 < 0.05 被认为有显著统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床特征

平均年龄 57.09 岁;平均病程 9.39 年;入院时平均体重指数为 25.24 kg/m^2;平均 HbA1c 为 9.2%;平均空腹血糖为 8.07 mmol/L;25-(OH) VD 平均水平为 35.72 nmol/L,详见表 1。

表 1 2 型糖尿病患者的临床特征和实验室指标

参数	所有患者
年龄(岁)	57.09 ± 13.54
糖尿病病程(年)	9.39 ± 7.73
体重指数(kg/m^2)	25.24 ± 4.00
收缩压(mmHg)	131.74 ± 17.29
舒张压(mmHg)	78.81 ± 11.25
25(OH) VD(nmol/L)	35.72 ± 13.64
Ca(mmol/L)	2.20 ± 0.16
P(mmol/L)	1.27 ± 0.21
糖化血红蛋白(%)	9.20 ± 2.12
空腹 C 肽 (ng/dL)	1.88 ± 1.14
餐后 2h C 肽 (ng/dL)	4.90 ± 13.70
空腹血糖(mmol/L)	8.07 ± 2.90
尿酸(μmol/L)	313.47 ± 89.31
肌酐(μmol/L)	63.48 ± 30.18
尿白蛋白/肌酐比(mg/g)	138.03 ± 552.11

2.2 25-(OH)VD 水平与糖尿病肾病的相关性

将上述患者按照尿白蛋白/肌酐比值水平分为正常尿微量白蛋白组患者与微量或大量尿白蛋白组患者,比较其临床及实验室指标,探讨 25-(OH)VD 水平与糖尿病肾病的相关性,结果发现:与正常尿微量白蛋白组患者相比,微量或大量尿白蛋白组患者的年龄偏大、糖尿病病程较长、收缩压和舒张压水平较高、糖化血红蛋白较高、尿酸、肌酐水平较高、空腹 C 肽较低、且均具有显著统计学差异。与正常尿微

表 2 正常尿微量白蛋白患者与微量或大量尿白蛋白患者的临床特征及实验室指标比较

参数	正常尿微量白蛋白	微量或大量尿白蛋白	P 值
人数	723	214	—
年龄(岁)	56.14 ± 13.70	60.38 ± 12.51	0.00
性别(男性比例)	451/272	107/107	0.00
糖尿病病程(年)	8.72 ± 7.52	11.79 ± 7.99	0.00
收缩压(mmHg)	129.13 ± 16.25	140.86 ± 17.63	0.00
舒张压(mmHg)	78.65 ± 9.66	80.96 ± 11.58	0.00
25-(OH) VD(nmol/L)	36.33 ± 13.47	33.13 ± 13.57	0.00
糖化血红蛋白(%)	8.91 ± 2.07	9.44 ± 2.23	0.00
空腹 C 肽 (ng/dL)	2.04 ± 1.31	1.83 ± 1.08	0.02
尿酸(μmol/L)	309.00 ± 86.29	330.63 ± 97.67	0.00
肌酐(μmol/L)	60.00 ± 18.91	74.02 ± 51.63	0.00

万方数据

量白蛋白组患者相比,微量或大量尿白蛋白组患者的 25-(OH)VD 水平较低且具有显著统计学差异。详见表 2。

为了进一步探讨与 2 型糖尿病患者出现尿微量白蛋白的相关危险因素,我们采用多因素 Logistic 回归分析,将尿白蛋白/肌酐比值正常和异常作为自变量,将糖尿病病程、收缩压、25-(OH) VD、糖化血红蛋白、空腹 C 肽、尿酸、肌酐作为因变量代入方程,并用年龄、性别和 BMI 作为校正指数,其结果显示与 2 型糖尿病患者出现尿微量白蛋白独立相关的危险因素有:年龄、糖尿病病程、收缩压、糖化血红蛋白、肌酐、25-(OH)VD 水平。其中,年龄、糖尿病病程、收缩压、糖化血红蛋白、肌酐与尿微量白蛋白呈正相关,而 25-(OH)VD 水平与尿微量白蛋白呈负相关。详见表 3。

我们进一步分析了尿微量白蛋白与 25-(OH) VD 水平的相关性,详见表 4。在正常尿白蛋白、微量尿白蛋白与大量尿白蛋白的患者中,25-(OH) VD 水平小于 50 nmol/L 在 3 组患者中所占的比例分别是 83.7%, 86.6%, 90.8%,25-(OH) VD 水平介于 50 nmol/L 与 75 nmol/L 在 3 组患者中所占的比例分别是 14.5%, 12.1%, 7.7%,25-(OH) VD 水平大于 75 nmol/L 在 3 组患者中所占的比例分别是 1.8%, 1.3%, 1.5%,图 1 显示出在大量尿白蛋白的患者中,25-(OH) VD 水平缺乏的患者所占比例较正常尿白蛋白组和微量尿白蛋白组患者明显升高,且随着尿白蛋白排出量的减少,25-(OH) VD 水平缺乏的患者所占比例亦减少。

表 3 多因素 Logistic 回归分析显示 2 型糖尿病患者出现尿微量白蛋白的相关危险因素

项目	风险比数比(OR)	95% CI
病程	1.04	1.01 ~ 1.07
收缩压	1.03	1.016 ~ 1.045
糖化血红蛋白	1.261	1.139 ~ 1.395
25(OH) VD	0.982	0.967 ~ 0.997
CRE	1.014	1.005 ~ 1.022
UA	1.003	1.001 ~ 1.006

表 4 尿微量白蛋白与 25-(OH) VD 水平的相关性分析

项目	ACR < 30 mg/g 人数(比例)	30 < ACR < 300 mg/g 人数(比例)	ACR > 300 mg/g 人数(比例)
25-(OH) VD < 50(nmol/L)	605(83.7%)	129(86.6%)	59(90.8%)
50 < 25-(OH) VD < 75(nmol/L)	105(14.5%)	18(12.1%)	5(7.7%)
25-(OH) VD > 75(nmol/L)	13(1.80%)	2(1.3%)	1(1.5%)
合计	723	149	65

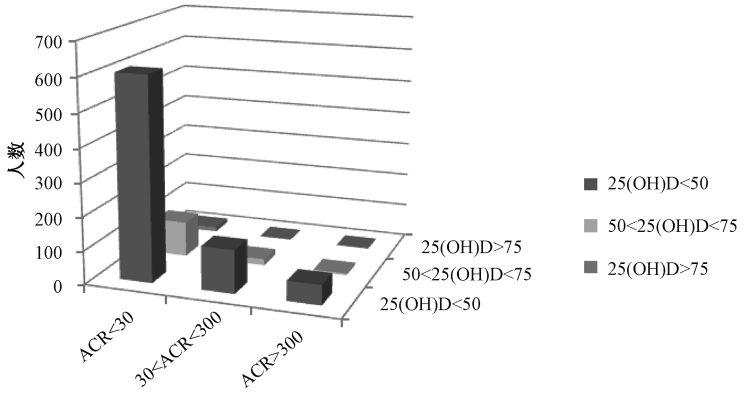

图 1 正常尿白蛋白、微量尿白蛋白与大量尿白蛋白的患者中 25-(OH)VD 水平分析

3 讨论

维生素 D 是一组脂溶性类固醇衍生物,在人体内没有生物活性,在体内经两次羟化后转化为骨化三醇方获得较强的生物活性,其经典的生物学作用是维持机体钙磷代谢的平衡,近年来还发现维生素 D 尚参与多种细胞的增殖、分化和免疫功能的调控过程,在 2 型糖尿病的发生发展中起重要作用[6]。本研究探讨了 25-(OH)VD 与糖尿病肾病相关性,在将 2 型糖尿病患者按照有无糖尿病肾病分组后研究发现,与正常尿微量白蛋白组患者相比,微量或大量尿白蛋白组患者的 25-(OH)VD 水平较低且具有显著统计学差异,且 25-(OH)VD 水平与尿微量白蛋白呈负相关。如此涉及较大患者人群的研究在国

万方数据

内是较罕见的。糖尿病肾病是糖尿病常见并发症之一。近年来的热点研究均显示维生素 D 水平和糖尿病肾病存在相关性。在国外研究中,我们也发现有相似的结论。美国 Diaz 等[7]发现在糖尿病患者尤其是少数民族中维生素 D 缺乏或者不足者所占比例较高,在调整了种族、年龄、性别、高血压、高胆固醇、吸烟、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体抑制剂的使用等可变因素后,维生素 D 缺乏或不足与糖尿病肾病之间具独立相关性。Wolf 等[8]针对糖尿病透析患者的维生素 D 水平和全因死亡率相关性进行的研究发现,78% 患者维生素 D 水平缺乏且与死亡风险增加相关。Chonchol 和 Scragg 等[9]研究发现在 25-(OH)VD,胰岛素抵抗和肾功能之间存在显著相关性,在肾小球滤过率严重受损的患者中,25-(OH)VD 水平显著降低。

迄今为止,推测维生素 D 对糖尿病肾病具有保护作用的机制有几种可能性。Kuhlmann 等[10]报道,维生素 D 可减少肾大部分切除鼠足细胞肥大及丢失,进而减轻蛋白尿及肾小球硬化。另外,维生素 D 可抑制肾素生成,下调肾素-血管紧张素系统。高血糖引起糖尿病肾脏损伤的重要介质之一是血管紧张素Ⅱ。大量研究已证实糖尿病肾病者体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活是导致糖尿病肾病的关键因素。Zhang 等[11]研究证实受体介导的维生素 D 在糖尿病性肾病中起肾保护作用,糖尿病性维生素 D 受体剔除小鼠由于肾小球基膜硬化和足细胞消亡,出现更严重的蛋白尿和肾小球硬化症,对高糖诱导的肾损伤更加脆弱。在维生素 D 受体剔除小鼠中表达更多纤维连接蛋白和更少的肾病蛋白,伴随严重肾损伤,肾素、血管肾张素、转化生长因子-1 和联合组织生长因子表达增加。最近,Zhang 等[12]发现肾上腺素能受体结合剂和维生素 D 类似物联合应用可抑制肾上腺素能受体结合剂导致的肾素上调,对糖尿病肾病的治疗可发挥很好的作用,进一步说明维生素 D 能通过抑制核因子-B 介导途径抑制高糖诱导的血管紧张素原的表达。且近期发表的一项随机对照试验显示,一种选择性维生素 D 受体激动剂可以降低 2 型糖尿病患者的尿白蛋白水平[13]。维生素 D 还可降低转化生长因子-1 的生成。Sharma 等[14]研究表明,炎症机制可能在糖尿病肾病发生发展中起重要作用。巨噬细胞在肾小球和间质浸润以及肾小球细胞外基质的增生和间质纤维化是纤维连接蛋白的一个重要特征,转化生长因子-1 是一种强力的致纤维化因子,介导了成纤维细胞生长因子和血小板衍生生长因子的致纤维化作用,被认为在糖尿病肾病肾小球细胞外基质的增生和间质纤维化的过程中起到中心作用。Li 等[15]在培养的大鼠肾脏间质成纤维细胞中证明,活性维生素 D 可以剂量依赖性地抑制由转化生长因子-1 诱导的平滑肌抗体的表达,活性维生素 D 对肾脏的保护作用可能是通过抑制转化生长因子-1,继而抑制细胞外基质的沉积而发挥。

维生素 D 与糖尿病患者的胰岛素抵抗可能相关,无论是直接刺激胰岛素受体增强胰岛素对葡萄糖转运反应,还是间接由它介导调节细胞外钙浓度以确保通过细胞膜的钙内流和充足的细胞内溶质钙,维生素 D 都可能对胰岛素作用有益。在胰岛素敏感的组织中,钙是胰岛素介导的细胞内反应的介质,在主要的胰岛素靶组织中减少钙浓度可能会通过受损胰岛素信号传导降低葡萄糖转运体-4 的作用,从而导致外周的胰岛素抵抗[16]。维生素 D 还与胰岛素分泌缺陷相关。在动物模型或离体的胰岛中进行的试验结果显示胰岛素的分泌是依赖于维生素 D 的[17]。还有研究显示维生素 D 缺乏可以导致胰岛素分泌缺陷[17,18]。近期研究还显示在胰岛 B 细胞上发现了维生素 D 受体,且胰岛细胞可以直接表达 1-α 羟化酶从而激活 25-(OH)VD。维生素 D 还可以通过增加胰岛细胞的钙内流间接影响胰岛素分泌[19]。另外,维生素 D 受体还参与免疫系统细胞调节,维生素 D 的活性形式可以保护胰岛细胞免于受炎症细胞因子的影响[20,21]。针对维生素 D 受体参与免疫介导的功能研究还在进行中,未来会有更多的相关报道。

【 参 考 文 献 】

[1] 苏恒. 维生素 D 与自身免疫性疾病. 国外医学: 内科学分册, 2001, 28(5): 201-203.

[2] 徐军,张慧芬, 王珏. HPLC 法测定血中 25 羟基维生素 D3 的含量. 儿科学杂志, 2001, 7(1): 11-12.

[3] Dawson Hughes B, Heaney RP, Holick M F, et al. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int, 2005, 16(7): 713-716.

[4] Holick M F. Vitamin D: A millenium perspective. J Cell Biochem, 2003, 88(2):296-307.

[5] Mattila C, Knekt P, Mannist S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. Diabetes Care, 2007, 30(10):2569-2570.

[6] Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemicactions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev, 2005, 26(5): 662-687.

万方数据

[7] Diaz VA, Ma inous AG, C arek PJ, et al. The association of vitamin D def iciency and in sufficiency w ith diabetic nephropathy: implications for health disparities. J Am Board Fam Med, 2009, 22(5): 521-527.
[8] Wolf M, Shah A, Gutierrez O, et al. Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients. Kidney Int, 2007, 72: 1004-1013.
[9] Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Kidney Int, 2007, 71: 134-139.
[10] Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, et al. 1, 25-Dihydroxyvitam in D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotally nephrectomized rat. Am J Physiol Renal Physiol 2004, 286(3): 526-533.
[11] Zhang Z, Sun L, Wang Y, et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. Kidney Int, 2008, 73(2): 163-171.
[12] Zhang Y, Deb DK, Kong J, et al. Long-term therapeutic effect of vitamin D analog doxercalciferol on diabet ic nephropathy: strong synergism with AT1 receptor antagonist. Am J Physiol Renal Physiol, 2009, 297(3): 791-801.
[13] Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomized controlled trial. Lancet, 2010, 376: 1543-1551.
[14] Sharma K, Ziyadeh FN. Hyperglycemia and diabetic kidney disease. The case for transforming growth factor-beta as a key mediator. Diabetes, 1995, 44 (10): 1139-1146.
[15] Li Y, Spataro BC, Yang J, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D inhibits renal interstitial myofibro blast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. Kidney Int, 2005, 68 (4): 1500-1510.
[16] Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(6): 2017-2029.
[17] Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome'X'? Br J Nutr, 1998, 79: 315-327.
[18] Borissova AM, Tankova T, Kirilov G, et al. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. Int J Clin Pract, 2003, 57: 258-261.
[19] Peechakara SV, Pittas AG. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4: 182-183.
[20] Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, et al. Vitamin D and diabetes. Diabetologia, 2005, 48: 1247-1257.
[21] Flores M. A role of vitamin D in low intensity chronic inflammation and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. Nutr Res Rev, 2005, 18: 175-182.

(收稿日期:2012-04-01,修回日期:2012-06-22)

(上接第 882 页)

[4] Caplan L, Saag KG. Glucocorticoids and the risk of osteoporosis. Expert Opin Drug Saf, 2009, 8: 33-47.
[5] Hulley PA, Conradie MM, Langeveldt CR, et al. Glucocorticoid induced osteoporosis in the rat is prevented by thetyrosine phosphatase inhibitor, sodium orthovanadate. Bone, 2002, 31: 220-229.
[6] Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. J Bone Miner Res, 1987, 2: 595-610.
[7] Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fraeture risk assoeiated with systemic and topical cortieosteroids. J Intern Med, 2005, 257: 374-384.
[8] Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, et al. The threshold of bone mineral density for Vertebral fracture in female patients with glucoeortieoid-induced osteoporosis. Endocr J, 2006, 53: 27-34.
[9] Rehman Q, Lane NE. Effect of glucocorticoids on bone density. Med Pediatr OnCol, 2003, 41: 212-216.
[10] 丁桂芝,刘忠厚,周勇. 中西医结合防治骨质疏松症的基础与临床研究进展. 中国骨质疏松杂志, 1997, 3: 81.
[11] 洪曼杰,卢丽,王晓东,等. 中药复方护骨胶囊治疗原发性骨质疏松症的临床研究. 中国骨质疏松杂志, 2008, 14: 891-895.
[12] 王晓东,邓伟民,洪曼杰,等. 护骨胶囊治疗骨质疏松骨折的临床疗效观察. 实用医学杂志, 2011, 27: 1662-1664.
[13] Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C, et al. The epidem iology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int, 2002, 13: 777-787.

(收稿日期:2012-04-02,修回日期:2012-05-31)

万方数据