

• 综述 •

维生素 D 与糖尿病并发症

岑超平 陈晓 李冲 翟绍忠

【摘要】近年来,关于维生素 D 与糖尿病并发症的研究逐渐增多。其中,维生素 D 与糖尿病大血管病变的相关性尚有争议。而维生素 D 缺乏是糖尿病肾病的独立危险因素,补充维生素 D 能够延缓糖尿病肾病的进展。同时,多数研究提示维生素 D 缺乏也很可能是糖尿病视网膜病变和糖尿病周围神经病变的独立危险因素。探讨其作用机制,可能为糖尿病并发症的治疗提供新的思路。

【关键词】维生素 D;糖尿病;并发症

Vitamin D and diabetic complications Cen Chaoping, Chen Xiao, Li Chong, Zhai Shaozhong. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou Medical University, Zhengzhou 450052, China

【Abstract】In recent years, studies on vitamin D and diabetic complications are gradually increasing. The correlation between vitamin D and diabetic macroangiopathy remains controversial. However it is proved that vitamin D deficiency is the independent risk factor of diabetic nephropathy, and vitamin D supplementation can delay the progression of diabetic nephropathy. At the same time, many studies have suggested that vitamin D deficiency could be an independent risk factor of diabetic retinopathy and diabetic peripheral neuropathy. Discussion of the possible mechanism might provide new ideas for the treatment of diabetic complications.

【Key words】Vitamin D; Diabetes mellitus; Complications

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 199-201)

维生素 D 作为一种类固醇激素,不仅在骨代谢疾病的治疗领域具有重要的价值,而且可通过多种途径产生广泛的生物学效应。近年研究提示,维生素 D 与受体结合后能通过稳定血糖、抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)、抗炎、抗氧化应激、抗纤维化、调节免疫等多种机制发挥保护作用,故其与糖尿病并发症的相关研究也逐渐增多。本文对维生素 D 与糖尿病并发症的关系进行综述。

1 维生素 D 与糖尿病大血管病变

目前大部分研究主要是分析维生素 D 与颈动脉内膜中层增厚、动脉粥样硬化、高血压以及心血管疾病之间的联系,一般为非糖尿病人群,专门研究维生素 D 与糖尿病大血管病变的研究较少。部分研究认为维生素 D 缺乏与上述病变存在相关性,如 Menezes 等^[1]的研究支持维生素 D 缺乏与动脉粥样硬化存在相关性,认为维生素 D 通过纠正内皮功能紊乱、抑制血管平滑肌的增殖和迁移、抑制炎症反应等途径延缓动脉粥样硬化的进程,并且提出维生素 D 对高血压具有对抗作用,可能的机制是维生素 D

能抑制 RAAS 以及促进血管内皮一氧化氮合成。Wong 等^[2]指出维生素 D 对正常人或糖尿病患者的血管均具有修复作用。

自 20 世纪 80 年代开始就有研究提示维生素 D 缺乏会增加心血管疾病的风险,研究表明,随着维生素 D 水平的提高,血管钙化的风险也逐渐增加。Zittermann^[3]提出,近来部分观察研究结果均支持血 25-羟维生素 D₃ 缺乏(<30 nmol/L)是心血管疾病发病率和死亡率升高的独立危险因素,然而在补充维生素 D 及监测血液浓度时发现,即使在安全范围内(100~150 nmol/L),随着维生素 D 水平的逐步升高,心血管疾病发生的危险也在逐渐增加,由此提出维生素 D 对心血管疾病存有潜在不利的一面。

有争议的是, Ryu 等^[4]研究发现,维生素 D 缺乏的糖尿病患者在补充维生素 D 后,虽然血维生素 D 水平有大幅度提高,但其血压、动脉硬化指标如脉搏波速度、增强指数,与对照组相比并无明显差异。Alele 等^[5]对 936 例 2 型糖尿病患者进行近 4 年的队列研究,测定研究前后血 25-羟维生素 D₃ 与甲状旁腺激素水平,观察心肌梗死、心力衰竭、冠心病等终点事件的发生情况,发现不论是低水平维生素 D 组(1~15.9 μg/L)或高水平维生素 D 组(29.9~77.2 μg/L),

上述心血管事件的发生率并没有显著改变。

糖尿病足是由下肢血管病变导致的并发症,常合并感染,关于维生素 D 与其之间联系的研究较少。Tiwari 等^[6]将 289 例患者分为糖尿病足合并感染组与单纯糖尿病组进行对比,结果发现糖尿病足合并感染组的维生素 D 不足与维生素 D 缺乏比例明显高于单纯糖尿病组,推测维生素 D 缺乏可能是糖尿病足合并感染的危险因素之一。可能的机制为维生素 D 具有激活巨噬细胞和辅助型 T2 细胞因子的作用,有助于抑制局部细胞外病原体生长,但尚需进一步研究证实。而这方面的基础研究主要集中在维生素 D 与基质金属蛋白酶方面,通过皮肤病理检查和免疫组化分析发现,糖尿病足患者基质金属蛋白酶水平明显高于非糖尿病组,从而导致糖尿病足溃疡创口的迁延不愈合,并且在使用维生素 D 替代治疗后,能检测到部分基质金属蛋白酶-1、-10 的 mRNA 水平较前明显下降^[7]。除上述研究外,尚有研究发现维生素 D 缺乏与糖尿病足的缺血性神经损伤相关^[8]。

2 维生素 D 与糖尿病微血管病变

2.1 维生素 D 与糖尿病肾病 由于 $1,25-(\text{OH})_2$ 维生素 D_3 在肾脏产生,所以维生素 D 缺乏在慢性肾脏疾病患者较正常人更为多见,并导致钙、磷代谢失衡,引起继发性甲状旁腺亢进症以及肾性骨病。临床观察发现补充维生素 D 能使甲状旁腺激素降低和恢复钙、磷代谢的平衡,所以补充维生素 D 已成为预防和治疗肾性骨病的重要方法。流行病学调查发现,补充维生素 D 复合物不仅能降低甲状旁腺激素水平,而且降低了慢性肾脏病透析患者的总体死亡率^[9]。在糖尿病肾病患者中,维生素 D 缺乏更为常见,研究发现,维生素 D 缺乏是糖尿病肾病的独立危险因素,且已证明维生素 D 的水平与尿蛋白排泄率呈负相关^[10]。可能机制为:(1)RAAS 的激活是影响糖尿病肾病发展的最重要因素之一,所以临床上糖尿病肾病早期常使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂类药物来抑制 RAAS,从而有效减少尿蛋白、肾小球硬化和肾小管间质纤维化,但是后期因为代偿性的肾素升高限制了其应用^[11]。目前认为,维生素 D 与受体结合能够抑制肾素基因的表达从而抑制 RAAS,并且在帕立骨化醇(维生素 D 制剂)联合氯沙坦治疗糖尿病的研究中,已证实能够弥补 RAAS 受抑制后代偿性肾素增加所导致的损伤,同时,在糖尿病动物实验中联用上述药物后,发现纤维黏连蛋白、转化生长因子 β 和单核细胞趋化蛋白-1 等表达较前下降,从

而有效地阻止了糖尿病肾损伤^[12]。(2)足细胞是肾小球滤过屏障的重要组成部分,其结构和功能异常是产生蛋白尿的主要原因。Podocalyxin 是足细胞表面表达的主要特异蛋白,而 nephrin 是足突裂孔膜的结构分子和信号分子。研究显示高糖环境中培养出的足细胞表达的 nephrin 和 podocalyxin 明显减少,而经过骨化三醇或帕立骨化醇的处理后,能够观察到上述两种蛋白的表达明显恢复,即使糖浓度恢复正常水平,上述促进恢复的效果仍然存在,同时发现在维生素 D 受体敲除模型中这种保护效应明显减弱,所以推测可能是通过维生素 D 和受体结合后发挥该效应的^[13]。(3)除上述机制外,维生素 D 尚能通过稳定血糖以及抗炎等机制延缓肾病进展。

2.2 维生素 D 与糖尿病视网膜病变(DR) DR 的根本原因是由于微动脉受到损害而引起血-视网膜屏障破坏导致的一系列病理变化。以往研究表明,DR 与血糖、血压、糖化血红蛋白、吸烟、病程等因素相关。近年研究还证明,维生素 D 缺乏与 DR 也具有相关性,且 DR 的发生还可能与维生素 D 受体基因多态性有关联。最近 He 等^[14]研究进一步指出,维生素 D 的缺乏是 DR 的独立危险因素,尤其是危及视力的 DR,而且当 25-羟维生素 D_3 的浓度小于 $15.57 \mu\text{g/L}$ 时,罹患危及视力的 DR 的危险性比其他 2 型糖尿病患者的 2 倍。因此,监测 25-羟维生素 D 水平可作为基层医院对 DR 筛查的手段之一。维生素 D 缺乏对 DR 的作用机制尚不明确。动物实验发现,维生素 D 缺乏组的 DR 较单纯糖尿病组程度轻,而血管内皮生长因子和转化生长因子- β_1 的表达则明显升高,推测维生素 D 能通过抑制血管内皮生长因子和转化生长因子- β_1 的表达从而延缓 DR 的进程^[15]。此外,Albert 等^[16]动物实验证实,骨化三醇能够抑制视网膜新生血管的形成,并且随着剂量的增大,这种效应越明显。由此可推测,补充骨化三醇很可能成为治疗 DR 的重要方法,但尚待更多的临床研究和长时间的随访来证实。

2.3 维生素 D 与糖尿病神经病变 关于维生素 D 与糖尿病周围神经病变(DPN)的研究资料较少,Soderstrom 等^[17]分析 2001—2004 年的美国健康与营养调查研究,发现维生素 D 缺乏与自我报告的 DPN 症状如麻木、感觉缺失、刺痛等存在明显相关性,提示维生素 D 缺乏可能是 DPN 的独立危险因素。而近来的研究也支持维生素 D 缺乏是 DPN 的独立危险因素^[18]。2008 年 Lee 和 Chen^[19]首次对维生素 D 治疗 DPN 进行了临床研究,结果发现口服骨化三醇

治疗 3 个月后,DPN 患者疼痛症状较前明显改善。这为维生素 D 治疗 DPN 提供了依据,但相关的临床研究资料仍较少。除了 DPN,近来维生素 D 与糖尿病心脏自主神经功能的研究也逐渐增多。Maser 等^[20]研究发现,维生素 D 缺乏与糖尿病患者交感神经纤维功能减退相关,且这种相关性在年轻的 2 型糖尿病患者中更为明显。至于维生素 D 缺乏与神经病变的发生机制尚不清楚,可能的原因有:维生素 D 缺乏会引起急性炎症反应和加重氧化应激,产生急性反应蛋白,导致神经血管的炎性损伤,氧化应激的加重会影响神经代谢与增加微血管损伤。急性炎症反应同时会引起胰岛素抵抗和胰岛素分泌减少,从而导致血糖控制欠佳,进一步损伤神经营养血管。以上因素对血管的损害共同导致神经缺血性损伤,且急性炎症反应会促进糖基化终末产物的产生,也是神经病变的原因之一。此外,动物实验证明维生素 D 具有调节神经生长因子和神经钙离子稳态的作用,所以维生素 D 缺乏会引起神经对糖毒性耐受性的下降,促进糖尿病神经病变的发展^[18,21]。

综上所述,维生素 D 缺乏是糖尿病肾病的独立危险因素,也很可能是 DR 与 DPN 的独立危险因素,许多研究支持维生素 D 与动脉粥样硬化、糖尿病足具有相关性,但与心血管疾病的关系尚不明确。现在绝大多数研究都是横断面调查,不能很好地说明维生素 D 缺乏与糖尿病各种慢性并发症之间的因果关系,尚需要更多的队列研究来证明。目前维生素 D 在全世界范围内已经广泛应用于糖尿病肾病的辅助治疗,虽然上述研究指出了维生素 D 对动脉粥样硬化、心血管疾病、糖尿病足、视网膜病变、神经病变可能具有重要的治疗价值,但需要更多的大型临床随机对照研究来进一步验证。而且维生素 D 治疗时可能会出现高钙血症、血管钙化等风险,所以维生素 D 的具体用量、疗程都还值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ, et al. Vitamin D and atherosclerosis[J]. Curr Opin Cardiol, 2014, 29(6): 571-577.
- [2] Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, et al. Vitamin D promotes vascular regeneration[J]. Circulation, 2014, 130(12): 976-986.
- [3] Zittermann A. Vitamin D and cardiovascular disease[J]. Anticancer Res, 2014, 34(9): 4641-4648.
- [4] Ryu OH, Chung W, Lee S, et al. The effect of high-dose vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with type 2 diabetes[J]. Korean J Intern Med, 2014, 29(5): 620-629.
- [5] Alele JD, Luttrell LM, Hollis BW, et al. Relationship between vitamin D status and incidence of vascular events in the Veterans Affairs Diabetes Trial[J]. Atherosclerosis, 2013, 228(2): 502-507.
- [6] Tiwari S, Pratyush DD, Gupta B, et al. Prevalence and severity of vitamin D deficiency in patients with diabetic foot infection[J]. Br J Nutr, 2013, 109(1): 99-102.
- [7] López-López N, González-Curiel I, Treviño-Santa Cruz MB, et al. Expression and vitamin D-mediated regulation of matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) in healthy skin and in diabetic foot ulcers[J]. Arch Dermatol Res, 2014, 306(9): 809-821.
- [8] Ignatovich IN, Kondratenko GG, Dobrovol'skaia Iu V. Low level of 25-OH-vitamin D as a marker of critical ischemia in case of diabetic foot syndrome[J]. Khirurgiia (Mosk), 2014, (3): 11-14.
- [9] Plum LA, Zella JB. Vitamin D compounds and diabetic nephropathy[J]. Arch Biochem Biophys, 2012, 523(1): 87-94.
- [10] 李冬梅, 张颖, 丁波, 等. 血清 25 羟维生素 D 缺乏与糖尿病肾病的关系[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(11): 970-974.
- [11] Guan X, Yang H, Zhang W, et al. Vitamin D receptor and its protective role in diabetic nephropathy[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(2): 365-369.
- [12] Jódar-Gimeno E, Muñoz-Torres M. Vitamin D hormone system and diabetes mellitus: lessons from selective activators of vitamin D receptor and diabetes mellitus[J]. Endocrinol Nutr, 2013, 60(2): 87-95.
- [13] Verouti SN, Tsilibary EC, Fragopoulou E, et al. Vitamin D receptor activators upregulate and rescue podocalyxin expression in high glucose-treated human podocytes[J]. Nephron Exp Nephrol, 2012, 122(1-2): 36-50.
- [14] He R, Shen J, Liu F, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. Diabet Med, 2014, 31(12): 1657-1664.
- [15] Ren Z, Li W, Zhao Q, et al. The impact of 1, 25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- β 1 in the retinas of rats with diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98(3): 474-480.
- [16] Albert DM, Scheef EA, Wang S, et al. Calcitriol is a potent inhibitor of retinal neovascularization[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(5): 2327-2334.
- [17] Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, et al. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES[J]. Diabet Med, 2012, 29(1): 50-55.
- [18] Shehab D, Al-Jarallah K, Mojiminiyi OA, et al. Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes? [J]. Diabet Med, 2012, 29(1): 43-49.
- [19] Lee P, Chen R. Vitamin D as an analgesic for patients with type 2 diabetes and neuropathic pain[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(7): 771-772.
- [20] Maser RE, Lenhard MJ, Pohlig RT. Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes[J]. Endocr Pract, 2015, 21(2): 174-181.
- [21] Celikbilek A, Gocmen AY, Tanik N, et al. Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey[J]. Acta Neurol Belg, 2015, 115(1): 47-52.

(收稿日期: 2015-01-07)