

• 论 著 •

2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 水平与周围神经病变的相关性研究

许宏亮, 雷 剑

(中国中医科学院广安门医院南区内分泌科, 北京 102618)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 水平与周围神经病变的相关性。方法 选取 2015 年 3 月至 2016 年 3 月该院收治的 2 型糖尿病患者 330 例, 根据临床症状和四肢神经肌电图分为单纯糖尿病组(NDPN 组)和糖尿病合并周围神经病变组(DPN 组), 其中 NDPN 组 173 例, DPN 组 157 例, 分别比较 2 组性别比例、年龄、糖尿病病程、体质指数(BMI)、血肌酐、尿酸、血脂[三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、糖化血红蛋白(HbA1c)、甲状旁腺激素(PTH)、纤维蛋白原(FIB)、空腹 C 肽(FC)、血钙/磷等指标, 并测量比较 2 组血清 25-羟维生素 D 水平, 依照结果判断 2 组患者维生素 D 营养状态, 分析 25-羟维生素 D 与各指标的相关性。结果 DPN 组年龄、病程及 HbA1c 均显著高于 NDPN 组, 差异有统计学意义($t \geq 3.073, P < 0.05$); DPN 组 FC、25-羟维生素 D 均显著低于 NDPN 组, 差异有统计学意义($t \geq 3.567, P < 0.05$)。DPN 组正中神经运动传导速度(MCV)、正中神经感觉传导速度(SCV)、腓总神经 MCV、腓浅神经 SCV 均显著低于 NDPN 组, 差异有统计学意义($t \geq 13.524, P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, 25-羟维生素 D 水平与 DPN 的发病病程呈负相关($r = -0.465, P < 0.05$); 与 HbA1c 呈负相关($r = -0.678, P < 0.05$); 与正中神经 MCV 及 SCV、腓总神经 MCV、腓浅神经 SCV 呈正相关(r 分别为 0.310、0.362、0.596、0.523, $P < 0.05$); 与年龄、血脂及其他指标无相关性。Logistic 回归模型结果显示, 病程、HbA1c、25-羟维生素 D 是合并 DPN 的独立危险因素, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 其中 25-羟维生素 D 的保护因素之一。结论 25-羟维生素 D、DPN 患者的病程和 HbA1c 相关, 25-羟维生素 D 缺乏是 DPN 的独立危险因素, 补充维生素 D 可能对 DPN 起预防和治疗的作用。

关键词: 2 型糖尿病; 血清 25-羟维生素 D 水平; 周围神经病变

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.07.012 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2017)07-0936-03

Study on correlation between serum 25-hydroxyvitamin D level and peripheral neuropathy in T2DM

XU Hongliang, LEI Jian

(Department of Endocrinology, South Branch Hospital, Guanganmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102618, China)

Abstract: **Objective** To discuss the correlation between serum 25-hydroxyvitamin D level and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 330 cases of T2DM in our hospital from March 2015 to March 2016 were selected and divided into the simple diabetic group (NDPN group, 173 cases) and the diabetic complicating peripheral neuropathy group (DPN group, 157 cases) based on clinical symptoms and limbs EMG; the gender, age, duration of diabetes, BMI, serum creatinine, uric acid, blood lipids [triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C)], glycated hemoglobin (HbA1c), parathyroid hormone (PTH), fibrinogen (FIB), fasting C-peptide, calcium, phosphorus and other indicators were compared between the two groups, as well as the level of serum 25-hydroxyvitamin D was detected and compared between the two groups; the vitamin D nutritional status in two groups were judged. According to the results, the correlation between 25-hydroxyvitamin D and other indicators was analyzed. **Results** The age, disease duration and HbA1c in the DPN group were significantly higher than those in the NDPN group, the difference was statistically significant ($t \geq 3.073, P < 0.05$); the levels of FC and 25-(OH) D in the DPN group were significantly lower than those in the NDPN group, the difference was statistically significant ($t \geq 3.567, P < 0.05$). The median nerve MCV, SCV, peroneal nerve MCV, SCV of superficial peroneal nerve in the DPN group were significantly lower than those in the NDPN group, the difference was statistically significant ($t \geq 13.524, P < 0.05$). The Pearson correlation analysis results showed that the 25-hydroxyvitamin D level was negatively correlated with the DPN onset duration, the difference was statistically significant ($r = -0.465, P < 0.05$), negatively correlated with HbA1c ($r = -0.678, P < 0.05$) and positively correlated with the median nerve MCV and SCV, common peroneal nerve MCV and superficial peroneal nerve SCV ($r = 0.310, 0.362, 0.596$ and 0.523 , all $P < 0.05$), had no correlation with the age, serum lipids and other indexes. The Logistic regression model results showed that the disease duration, HbA1c and 25-hydroxy vitamin D were all independent risk factors for complicating DPN, in which 25-hydroxyvitamin was one of the protective factors of DPN. **Conclusion** 25-hydroxy vitamin D and disease duration of DPN are correlated with HbA1c; 25-hydroxy vitamin D deficiency is an independent risk factor for DPN, indicating that the supplement of DPN vitamin D may play a role in the prevention and treatment of diabetes complicating DPN.

Key words: type 2 diabetes; serum 25-hydroxyvitamin D levels; peripheral neuropathy

随着生活水平的提高和饮食结构的改变,糖尿病的发病率呈上升趋势。糖尿病合并周围神经病变(DPN)是糖尿病患者常见的慢性并发症之一,也是糖尿病患者晚期致残的主要原因^[1]。DPN 临床主要表现为肢体末端麻木不适、感觉减退,严重影响患者生命质量。维生素 D 是一种类固醇激素,其在血液的存在形式主要是 25-羟维生素 D,已有研究显示维生素 D 与神经营养因子水平、神经元钙离子调节有关,后者可能对神经有保护作用^[2]。但关于 DPN 与维生素 D 之间相关性的临床研究还较少。本研究对比 DPN 患者和单纯糖尿病(ND-PN)患者血清 25-羟维生素 D 水平,并分析 25-羟维生素 D 水平与神经传导速度、血脂、糖化血红蛋白(HbA1c)等的相关性,探讨 25-羟维生素 D 水平与 DPN 的相关性,为临床治疗和预防 DPN 提供临床依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月至 2016 年 3 月本院收治的 2 型糖尿病患者 330 例,所有患者均符合世界卫生组织制订的 2 型糖尿病诊断标准^[3]。排除标准:1 型糖尿病患者;服用影响骨代谢的药物(维生素 D、钙及衍生物、双磷酸盐、降钙素、性激素、利尿剂、糖皮质激素等);合并严重心、肝、肾功能不全者;甲状旁腺功能亢进或减退;严重骨质疏松;严重周围血管病变者;严重感染者;恶性肿瘤者;妊娠及哺乳期者;非糖尿病神经病变(如中枢神经系统疾病、维生素 B₁₂ 缺乏、颈腰椎病变等原因引起的周围神经病变表者)。将其根据临床症状和四肢神经肌电图分为 NDPN 组和 DPN 组,DPN 的诊断标准参考相关标准,NDPN 组 173 例,DPN 组 157 例。

1.2 方法 记录所有患者年龄、性别、病程,测量身高,称体质量,计算体质量指数(BMI),BMI=体质量/身高²。生化指标测定:抽取患者空腹肘静脉血,采用日立全自动生化仪测量空腹血糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、血钙/磷等水平;采用日本岛津高效液相色谱法测定 HbA1c;采用 AYW9000 全自动凝血分析仪测定纤维蛋白原(FIB);采用放射免疫法测定空腹 C 肽(FC);采用德国罗氏公司的电化学发光仪进行检测测定甲状旁腺激素(PTH)和 25-羟维生素 D 水平。25-羟维生素 D 水平小于 10.0 ng/mL 为维生素 D 严重缺乏;10.0 ng/mL 小于或等于 25-羟维生素 D 水平小于 20.0 ng/mL 为维生素 D 缺乏;25-羟维生素 D 水平大于 20.0 ng/mL 为维生素 D 相对充足。所有患者均行肌电图检查(采用丹麦 DANTEC 公司 keypoint 型肌电图诱发电位仪,由肌电图室专人测量,分别测定正中神经运动传导速度(MCV)、正中神经感觉传导速度(SCV)、腓总神经 MCV、腓浅神经 SCV)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义;分析不同变量之间相关性,采用 Pearson 相关性分析;多因素分析采用 Logistic 分析。

2 结 果

2.1 一般情况及生化指标比较 DPN 组年龄、病程及 HbA1c 均显著高于 NDPN 组,差异有统计学意义($t \geq 3.073, P < 0.05$);DPN 组 FC、25-羟维生素 D 均显著低于 NDPN 组,差异有统计学意义($t \geq 3.567, P < 0.05$);2 组在性别、BMI、FPG、血

脂、PTH、血钙、血磷、血肌酐、尿素氮及 FIB 方面比较差异无统计学意义($t \leq 1.605, P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者一般情况及生化指标比较

指标	NDPN 组 (<i>n</i> =173)	DPN 组 (<i>n</i> =157)	<i>t</i>	<i>P</i>
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	83/90	75/82	0.001	>0.05
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	54.54±12.11	60.57±13.44	3.073	<0.05
病程($\bar{x} \pm s$,年)	7.33±3.67	9.34±3.10	3.857	<0.05
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	26.24±4.23	25.89±3.98	0.556	>0.05
FPG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	8.24±3.17	8.43±3.32	0.382	>0.05
FC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.13±0.78	1.27±0.67	7.712	<0.05
HbA1c($\bar{x} \pm s$,%)	8.14±1.01	9.77±1.20	9.581	<0.05
PTH($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	30.22±5.32	31.09±4.98	1.101	>0.05
血钙($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.34±0.23	2.31±0.22	0.869	>0.05
血磷($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.28±0.24	1.24±0.25	1.064	>0.05
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.61±1.01	4.58±1.03	0.192	>0.05
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.54±0.45	2.42±0.90	1.099	>0.05
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.86±0.89	2.81±0.90	0.364	>0.05
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.13±0.23	1.08±0.24	1.387	>0.05
Cr($\bar{x} \pm s$,μmol/L)	78.56±11.21	81.23±12.03	1.497	>0.05
BUN($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	7.34±0.34	7.30±0.28	0.837	>0.05
FIB($\bar{x} \pm s$,g/L)	3.58±0.43	3.71±0.61	1.605	>0.05
25-羟维生素 D($\bar{x} \pm s$,ng/mL)	18.38±8.33	14.32±6.38	3.567	<0.05

2.2 2 组 25-羟维生素缺乏情况分析 DPN 组 25-羟维生素严重缺乏发生率显著高于 NDPN 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.083, P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组 25-羟维生素缺乏情况分析[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	严重缺乏	缺乏	相对充足
DPN 组	157	67(42.7)	45(28.6)	45(28.6)
NDPN 组	173	48(27.7)	62(35.8)	63(36.4)
χ^2		8.083		
<i>P</i>		<0.05		

2.3 2 组神经传导速度的比较 DPN 组正中神经 MCV、正中神经 SCV、腓总神经 MCV、腓浅神经 SCV 均显著低于 NDPN 组,差异有统计学意义($t \geq 13.524, P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组神经传导速度的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	正中神经 MCV(m/s)	正中神经 SCV(m/s)	腓总神经 MCV(m/s)	腓浅神经 SCV(m/s)
DPN 组	157	51.9±3.1	54.3±4.5	51.8±4.2	48.4±4.1
NDPN 组	173	47.2±3.2	45.1±4.0	38.2±4.3	40.2±3.9
<i>t</i>		13.524	19.661	29.013	18.615
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 25-羟维生素 D 与各指标的 Pearson 相关分析 Pearson 相关分析结果显示,25-羟维生素 D 水平与 DPN 的发病病程呈

负相关($r = -0.465, P < 0.05$);与 HbA1c 呈负相关关系($r = -0.678, P < 0.05$);与正中神经 MCV 及 SCV、腓总神经 MCV、腓浅神经 SCV 呈正相关(r 分别为 0.310、0.362、0.596、0.523, $P < 0.05$);与年龄及血脂及其他指标无相关性($P > 0.05$)。

2.5 多因素 Logistic 分析 以是否合并 DPN 为因变量,根据单因素分析结果,将年龄、病程、HbA1c、FC、25-羟维生素 D 作为自变量纳入 Logistic 回归模型,结果显示,病程、HbA1c、25-羟维生素 D 是合并 DPN 的独立危险因素,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中 25-羟维生素 DPN 的保护因素之一,见表 4。

表 4 DPN 多元 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病程	0.013	0.034	4.561	0.020	1.090	0.901~2.210
HbA1c	0.387	0.302	5.901	0.007	2.301	1.203~4.509
25-羟维生素 D	-0.095	0.250	5.567	0.002	0.901	0.501~2.342

3 讨 论

DPN 是 2 型糖尿病常见的慢性并发症,其起病隐匿,发病机制复杂,当患者出现感觉异常时(如下肢麻木、刺痛、烧灼感等症状),预示 DPN 已发展到终末阶段,因此,寻找 DPN 的预测因子和危险因素具有重要意义^[4]。

维生素 D 是人体必需的一种脂溶性维生素,在体内经肝肾等器官的羟基化,生成具有生物活性的 1,25-(OH)₂D₃ 和 1,25-(OH)₂D₃。因此,其在血液的主要存在形式是 25-羟维生素 D,25-羟维生素 D 也是目前公认的评价维生素 D 营养状况的“金指标”^[5]。目前,研究发现维生素 D 除参与钙磷代谢调节外,还可促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,减轻胰岛素抵抗,改善糖尿病患者血糖,大量研究显示糖尿病患者维生素 D 水平显著低于健康者^[6]。近年来,大量研究表明维生素 D 与糖尿病慢性并发症(如心血管疾病、肾病、视网膜病变)有显著相关性,但对于维生素 D 与 DPN 之间的关系研究较少^[7]。对 DPN 患者和 NDPN 患者的一般情况及生化指标进行对比分析,结果显示 DPN 患者和 NDPN 患者在常规电解质、肾功能相关指标、血脂相关指标、空腹血糖、性别、BMI 上比较差异无统计学意义($P > 0.05$),原因可能是上述指标并未参与到 DPN 的发病及病情进展过程中,因此 2 组患者中并未检测出显著差别。但研究发现,DPN 患者血清 25-羟维生素 D 水平显著性低于 NDPN 患者,且 DPN 患者 25-羟维生素 D 水平小于 10.0 ng/mL 者数量显著高于 NDPN 患者。多因素 Logistic 回归分析结果显示,25-羟维生素 D 缺乏是 DPN 的独立危险因素,说明缺乏 25-羟维生素 D 者,更易发生 DPN,补充机体 25-羟维生素 D,可能对预防和治疗 DPN 有作用。Lee 等^[8]于 2008 年首次对维生素 D 治疗 DPN 进行临床研究,结果显示补充维生素 D 可以显著改善 DPN 患者的临床症状,但具体机制未说明。本研究结果显示,25-羟维生素 D 水平与正中神经 MCV 及 SCV、腓总神经 MCV、腓浅神经 SCV 呈正相关,说明 25-羟维生素 D 水

平影响神经传导速度,提示 25-羟维生素 D 可作为神经病变的预测因子在明确糖尿病诊断后即进行监测,有利于及早防治或延缓神经病变的发生和发展,但其具体作用机制还不十分清楚。基础研究发现,25-羟维生素 D 水平与低水平神经营养因子和神经钙代谢异常相关^[9]。因此 25-羟维生素 D 水平缺乏,可能通过影响神经营养因子水平,进而直接或间接地对微血管内皮产生影响,促进糖尿病神经病变的发生与发展。本研究还发现,25-羟维生素 D 与 DPN 患者的病程、HbA1c 相关,这与 Putz 等^[10]的研究结果相一致,说明对于病程长、血糖控制差者,更容易出现 25-羟维生素 D 水平缺乏,也更容易发生 DPN。

综上所述,25-羟维生素 D 与 DPN 患者的病程、HbA1c 相关,25-羟维生素 D 缺乏是 DPN 的独立危险因素,补充维生素 D 可能对 DPN 起预防和治疗的作用。

参考文献

[1] 邱云霞,赵桂东,秦建华,等. 维生素 D 与 2 型糖尿病防治的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2014,20(1):54-57.

[2] 余敦敏,朱妍,冯尚勇,等. 血清 25 羟维生素 D3 与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2014,7(3):240-243.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 2013 版[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(7):447-488.

[4] 杨敏. 妊娠期糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 水平及胰岛素抵抗的关系[J]. 中国妇幼保健,2013,28(28):4639-4641.

[5] 刘宁,叶小珍,卢斌,等. 初诊 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 水平与胰岛 α 细胞及 β 细胞功能的相关性[J]. 医学研究生学报,2016,29(1):57-61.

[6] 葛欣联. 血清 25 羟基维生素 D3 及 MCP-1 水平与 2 型糖尿病及颈动脉粥样硬化的关系研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2014:12-18.

[7] 王晓丽. 25-羟维生素 D 与糖尿病视网膜病变的关系[D]. 济南:济南大学,2014:33-43.

[8] 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.

[9] Riaz S, Malcangio M, Miller M, et al. A vitamin D(3) derivative(CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats[J]. Diabetologia,1999,42(11):1308-1313.

[10] Putz Z, Martos T, Nemeth N, et al. Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels[J]. Curr Diab Rep,2014,14(10):537.