

探讨血清 25 羟基维生素 D 水平在糖尿病肾损伤中的作用

霍娟 郑萍 赵绍林 杨晋 吴惠毅

作者单位: 222002 连云港市, 连云港市第一人民医院中心实验室

通讯作者: 赵绍林, E-mail: 18961326009@163.com

【摘要】 目的 探讨血清 25 羟基维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25-(OH)D] 与 2 型糖尿病肾损伤的关系。**方法** 选择 2012 年 12 月至 2013 年 5 月我院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 148 例, 选择同期健康体检者 50 例作为对照组。依据尿白蛋白/肌酐 (albumin/creatinine, Alb/Cr) 将糖尿病患者分为正常蛋白尿组 (Alb/Cr < 30 mg/gCr)、微量蛋白尿组 (Alb/Cr 30~299 mg/gCr) 和大量蛋白尿组 (Alb/Cr ≥ 300 mg/gCr)。检测血清中 25-(OH)D、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、Cr、尿酸 (uric acid, UA)、总胆固醇 (total cholesterol, TCH)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)。并对所得数据进行统计学分析。**结果** 糖尿病患者的蛋白尿水平随着病程的延长而升高。三组糖尿病患者的病程差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。三组患者的收缩压、Alb/Cr、FPG、HbA1c、TCH、TG、LDL、UA 和血 Cr 均高于对照组, 而肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, eGFR) 和 HDL 低于对照组, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。大量蛋白尿组和微量蛋白尿组血清 25-(OH)D 水平较正常蛋白尿组和对照组明显降低, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01), 而正常蛋白尿组与对照组比较差异无统计学意义。病程 > 10 年的患者 25-(OH)D 水平显著低于病程 5~10 年及 < 5 年的患者, 差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。*Pearson* 相关分析结果表明, 血清 25-(OH)D 与尿 Alb/Cr、血 Cr 和 UA 均呈负相关, 而与 eGFR 呈正相关 (P 均 < 0.05)。多元 logistic 回归分析结果表明, 25-(OH)D 与 DN 呈独立相关 ($\beta = -0.39, P < 0.01$), 且 OR 为 2.98。**结论** 血清 25-(OH)D 是糖尿病肾脏损伤的独立危险因素, 其水平降低可能导致糖尿病肾病的发生。

【关键词】 2 型糖尿病; 肾损伤; 蛋白尿; 血清 25 羟基维生素 D; 血尿酸; 血肌酐; 肾小球滤过率
doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.003

Effect of serum 25-hydroxy vitamin D level in diabetic nephropathy

HUO Juan, ZHENG Ping, ZHAO Shao-lin, et al. Department of Central Laboratory, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum 25-hydroxy vitamin D [25-(OH)D] level and kidney injury of type 2 diabetes. **Methods** 148 cases type 2 diabetes patients and 50 cases healthy people (control group) were collected in our hospital from December 2012 to May 2013. All patients were divided into normal proteinuria group [(albumin/creatinine, Alb/Cr) < 30 mg/gCr], microproteinuria group (Alb/Cr 30~299 mg/gCr) and massive proteinuria group (Alb/Cr ≥ 300 mg/gCr). 25-(OH)D, fasting plasma glucose (FPG), hemoglobin A1c (HbA1c), uric acid (UA), total cholesterol (TCH), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) were detected. All data were analyzed statistically. **Results** Level of proteinuria in type 2 diabetes patients was increased along with the extension of course. There was statistical significance in the difference of pathogenesis among three disease groups ($P < 0.01$). Levels of contractive pressure, Alb/Cr, FPG, HbA1c, TCH, TG, LDL, UA and serum Cr in type 2 diabetes patients were all higher than that of control group, and levels of glomerular filtration rate (eGFR) and HDL were all lower than that of control group, the differences all had statistical significance (P all < 0.05). The levels of 25-(OH)D in massive proteinuria group and microproteinuria group were all lower than that of normal proteinuria group and control group, and the differences all had statistical significance (P all < 0.01). Level of 25-(OH)D in > 10 years course patients was lower than that of 5~10 years course and < 5 years course, and the differences all had statistical significance (P all < 0.05). *Pearson* relationship analysis showed that level of serum 25-(OH)D had negative correlation with levels of Alb/Cr, serum Cr and UA, but had positive correlation with eGFR (P all < 0.05). Multiple regression analysis showed that level of serum 25-(OH)D was independently cor-

related with kidney injury of type 2 diabetes ($\beta = -0.39, P < 0.01$), the OR was 2.98. **Conclusion** Serum 25-(OH)D is an independent risk factor to kidney injury of diabetes, which level reducing may lead to diabetic nephropathy.

【Key words】 Type 2 diabetes; Kidney injury; Proteinuria; 25-hydroxy vitamin D; Serum uric acid; Serum creatinine; Glomerular filtration rate

随着人们生活水平的提高,我国糖尿病发病有逐年升高的趋势,而糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最为常见而严重的并发症之一,最终可发展为肾功能衰竭,也是导致糖尿病患者死亡的重要原因。对 DN 发病机制的研究是糖尿病研究领域的热点问题,早期干预 DN 的发生与发展对临床糖尿病的防治具有重要意义。维生素 D 是一种类固醇激素,主要参与钙磷代谢,保持骨骼钙磷的平衡。近年来研究^[1]结果表明,维生素 D 在 2 型糖尿病的发生发展中发挥了重要的作用,维生素 D 缺乏不仅可以使胰岛 β 细胞功能紊乱、加重胰岛素抵抗,而且可以增加糖尿病心血管并发症的发病率,同时,维生素 D 作为一种抑炎因子通过多种途径抑制炎症反应,对肾脏具有一定的保护作用。血清 25 羟基维生素 D[25-hydroxy vitamin D, 25-(OH)D]是人血清中含量最多且最稳定的维生素 D 代谢物,其半衰期为 21 d,是判断体内维生素 D 含量稳定可靠的指标。有研究^[2-4]表明,25-(OH)D 除了影响骨骼外,与糖尿病、冠心病、代谢综合征和肿瘤等慢性疾病均有关。本文探讨 2 型糖尿病患者血清中 25-(OH)D 水平变化与肾脏损伤的相关性,为 DN 的早期干预治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2012 年 12 月至 2013 年 5 月我院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 148 例,排除肝脏疾病、原发性肾脏疾病、服用影响骨代谢药物、其他内分泌疾病、感染、糖尿病急性并发症、原发性骨质疏松症、癌症、自身免疫性疾病等。所有入选患者均符合 1999 年 WHO 对 2 型糖尿病的诊断标准。根据 2011 年美国糖尿病协会推荐的尿白蛋白/肌酐(albumin/creatinine, Alb/Cr)作为尿蛋白排泄异常的指标,将患者分为 3 组,Alb/Cr < 30 mg/gCr 患者 50 例(正常蛋白尿组),其中男性 26 例,女性 24 例,平均年龄(58.8 ± 2.0)岁;Alb/Cr 30~299 mg/gCr 患者 50 例(微量蛋白尿组),其中男性 26 例,女性 24 例,平均年龄(62.6 ± 12.6)岁;Alb/Cr ≥ 300 mg/gCr 患者 48 例(大量蛋白尿组),其中男性 24 例,女性 24 例,平均年龄(62.0 ± 11.2)岁。记录患者的性别、年龄、病程,测量其血压、身高、体重并计算体重指数(body

mass index, BMI),BMI 计算公式如下。

$BMI(kg/m^2) = \text{体重}/\text{身高}^2$

同时测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、Cr、尿酸(uric acid, UA)、总胆固醇(total cholesterol, TCH)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)等临床资料。并根据 MDRD 简化公式计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR),eGFR 公式如下。

$eGFR (ml/min \cdot 1.73m^2) = 186 \times \text{血 Cr} - 1.154 \times \text{年龄} - 0.203 \times (0.742 \text{ 女性})$

选择我院同期健康体检者 50 例作为对照组,其中男性 24 例,女性 26 例,平均年龄(58.8 ± 11.4)岁。所有入选研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 应用含分离胶及 EDTA-K₂ 抗凝剂的真空采血管分别采集入选研究对象空腹静脉血 5 ml 和 2 ml,前者以离心半径 5 cm,3000 r/min 离心 15 min,分离血清置于 -80 °C 保存,用于检测 25-(OH)D、FPG、Cr、UA、TCH、TG、HDL、LDL 水平,后者用于检测 HbA1c 水平。所有研究对象均留取晨尿 5 ml,分别用于测定尿 Alb 和 Cr。

1.2.2 血清 25-(OH)D 及相关指标检测 血清 25-(OH)D 检测采用电化学发光法,仪器为 Roche Cobas E601 电化学发光分析仪及配套试剂(瑞士罗氏公司),FPG、Cr、UA、TCH、TG、HDL、LDL 用 Beckman Coulter AU5800 生化分析仪及配套试剂检测(美国 Beckman Coulter 公司生产)。HbA1c 测定用液相色谱法,仪器为美国 Bio-Rad HbA1c 测定仪及其配套试剂。尿 Alb/Cr 检测用 Bayer DAC2000 及其配套试剂(德国西门子生产)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 17.0 及 Graphpad prism 5 软件进行统计学处理和绘图制作。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间资料比较采用方差分析;非正态分布计量资料用中位数及四分位数表示 [$M(P_{25}, P_{75})$],多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;两个连续型随机变量的相关性分析采用 Pearson 相关分

析;采用多元 Logistic 回归分析 DN 的危险因素指标之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 糖尿病患者蛋白尿水平随着病程的延长而升高,正常蛋白尿组、微量蛋白尿组及大量蛋白尿组患者的病程差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。三组患者收缩压、Alb/Cr、FPG、HbA1c、TCH、TG、LDL、UA 和血 Cr 水平与对照组比较均显著升高,而 HDL 和 eGFR 显著降低,差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 各组糖尿病患者血清 25-(OH)D 检测结果比较 糖尿病患者血清 25-(OH)D 水平随着蛋白尿严重程度的增加而降低,微量蛋白尿组和大量蛋白尿组患者血清 25-(OH)D 水平较正常蛋白尿组和对照组明显降低 ($U = 100.2, P < 0.01$),而正常蛋白尿组与对照组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 1。

2.3 血清 25-(OH)D 水平与病程的关系 将糖尿病患者按发病时间分为 < 5 年、5-10 年、 > 10 年三个组,观察血清 25-(OH)D 水平与病程的关系,结果见图 2。由图 2 可知,病程 > 10 年的患者血清 25-(OH)D 水平显著低于病程为 5-10 年及 < 5 年的患者,差异均有统计学意义 ($U = 901.1, U = 750.5, P$ 均 $= 0.001$);而 < 5 年与 5-10 年比较,差异无统计学意义 ($U = 634.0, P = 0.753$)。

2.4 血清 25-(OH)D 与其他实验及临床相关指标的关系 Pearson 相关分析结果显示,血清 25-(OH)

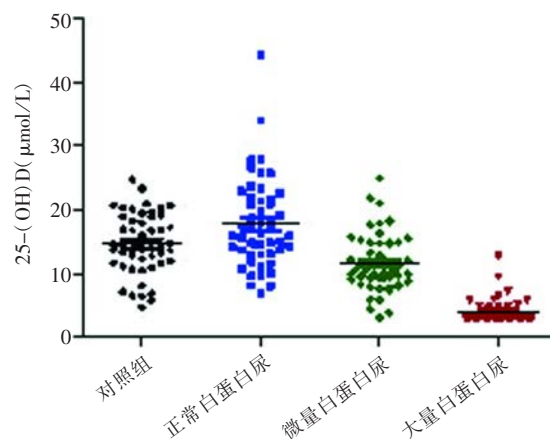


图 1 各组患者血清 25-(OH)D 变化

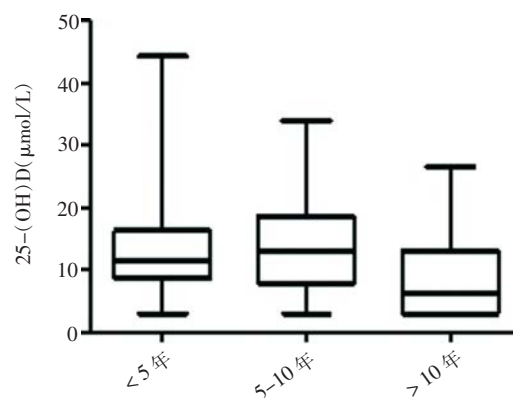


图 2 25-(OH)D 与病程的关系

D 与尿 Alb/Cr、血清 UA 及血 Cr 呈负相关 ($r = -0.793, r = -0.179, r = -0.198, P$ 均 < 0.05);与 eGFR 呈正相关 ($r = 0.2808, P < 0.01$);而与 FPG、HbA1c 均无相关性 ($r = 0.1242, r = -0.0341, P$ 均 > 0.05),见图 3~

表 1 一般临床资料比较

特征参数	对照组 (n=50)	正常 Alb 组 (n=50)	微量 Alb 组 (n=50)	大量 Alb 组 (n=48)	统计量值	P 值
男/女	24/26	26/24	26/24	24/24	4.97	0.214
年龄(岁)	58.8±11.4	58.8±12.0	62.6±12.6	62.0±11.2	1.56	0.168
病程	-	7.5(3.0~14.0)	10.0(3.0~18.5)	16.0(10.0~20.0)	6.13	0.000
BMI(kg/m ²)	25.2±3.2	25.9±3.5	26.1±3.3	26.8±4.1	2.36	0.191
收缩压(mmHg)	136.3±20.1	130.8±11.1	133.2±12.6	142.9±20.2	3.89	0.003
舒张压(mmHg)	80.9±13.2	79.6±7.6	80.9±7.4	81.8±11.8	0.98	0.716
Alb/Cr	7.0(3.0~11.3)	8.0(5.0~12.0)	71.5(44.0~140.0)	494.0(357.0~864.0)	21.91	0.000
FPG(mmL/L)	5.2±0.4	10.0±3.9	11.6±6.3	10.3±5.4	12.42	0.000
HbA1c(%)	4.7±1.3	8.7±1.9	9.3±2.4	9.4±1.9	8.64	0.000
eGFR(mL/min·1.73m ²)	106.0±22.1	92.1±25.6	93.3±40.5	71.4±39.5	6.98	0.000
TCH(mmol/L)	4.4±1.1	4.6±1.1	4.7±1.3	5.3±1.6	2.98	0.034
TG(mmol/L)	1.6±0.7	1.9±1.1	2.2±0.2	2.0±1.2	3.01	0.023
HDL(mmol/L)	1.2±0.1	0.9±0.2	0.9±0.3	1.0±0.3	3.12	0.032
LDL(mmol/L)	2.7±0.7	2.9±0.9	2.9±0.9	3.3±1.2	4.12	0.013
UA(μmol/L)	249.3±50.2	287.9±74.8	277.7±54.9	332.8±97.4	18.76	0.000
血 Cr(μmol/L)	67.0±13.2	73.2±16.8	76.5±27.3	112.5±73.1	10.13	0.000

图 8。

2.5 糖尿病肾损伤危险因素多元回归分析 糖尿病肾损伤危险因素多元线性回归分析显示,在校正了性别、年龄、糖尿病病程、BMI、HbA1c、LDL、肾功能等因素后,糖尿病肾损伤与 25-(OH)D 呈独立相关 ($\beta = -0.39, P < 0.01$)。若将 25-(OH)D 水平和年龄、糖尿病病程、BMI、HbA1c、LDL、肾功能同时放入回归方程,结果显示 25-(OH)D 是 DN 患病危险增加的独立危险因素(OR 为 2.98)。

3 讨论

肾脏是糖尿病损害的重要靶器官之一,糖尿病患者长期的高血糖状态可引起多个器官的慢性并发症,其中 DN 是常见的慢性并发症之一,在糖尿病患者中的发病率为 20%~40%,是导致终末期肾病的重要

原因之一。

维生素 D 的钙磷调节作用已被人们所熟知,最近研究^[5]发现维生素 D 是一种新的免疫调节剂,主要表现为对 B 淋巴细胞、单核/巨噬细胞、T 淋巴细胞增殖分化及细胞功能具有重要影响。现有研究^[6]表明维生素 D 在调节免疫功能中与其关键酶 1α 羟化酶(Cyp27B1)紧密相关,通过激活相应 TLR→诱导 Cyp27B1 表达→形成 $1,25-(OH)_2D_3$ →激活维生素 D 受体→调节免疫功能。

自 1991 年 Pike 等发现胰岛 β 细胞上存在维生素 D 受体及维生素 D 依赖性钙结合蛋白以来,关于维生素 D 作为糖尿病的影响因子成为近年来研究的新领域和研究热点。一项在西班牙进行的前瞻性研究^[7]也表明血清维生素 D 水平与 2 型糖尿病的发

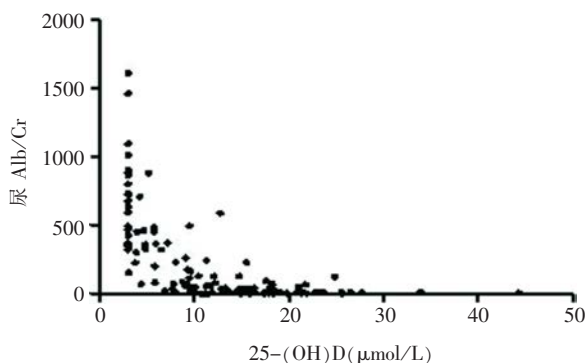


图 3 25-(OH)D 与尿 Alb/Cr 相关性分析散点图

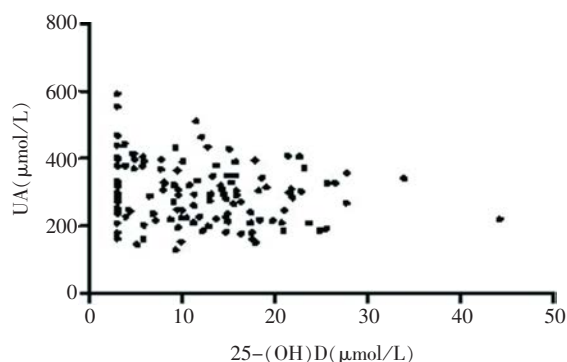


图 4 25-(OH)D 与血 UA 的相关性分析散点图

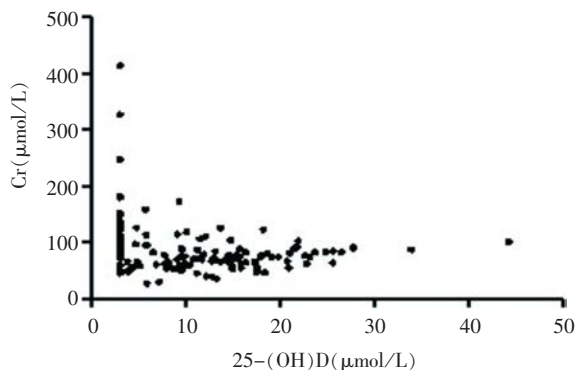


图 5 25-(OH)D 与血 Cr 的相关性分析散点图

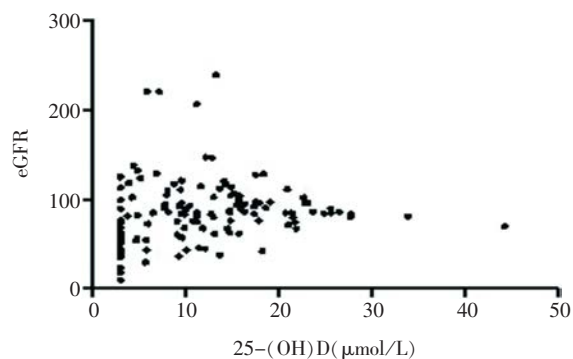


图 6 25-(OH)D 与 eGFR 的相关性分析散点图

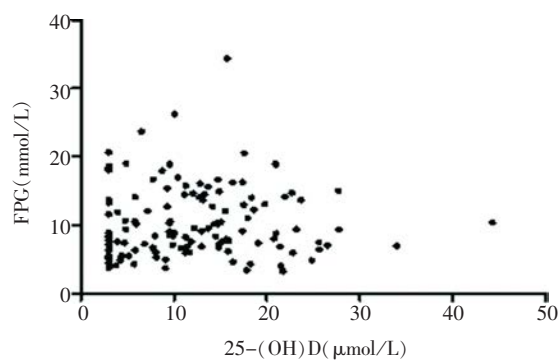


图 7 25-(OH)D 与 FPG 的相关性分析散点图

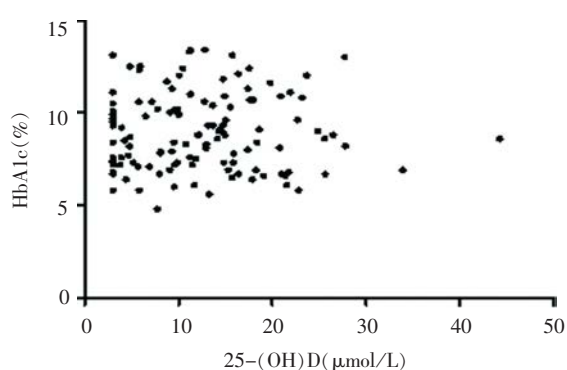


图 8 25-(OH)D 与 HbA1c 的相关性分析散点图

病风险呈负相关。

本文研究对受试者的一般资料比较结果显示,不同程度蛋白尿患者病程与蛋白尿之间有一定关系,蛋白尿水平随着病程的延长而增加,差异有统计学意义($P < 0.01$);不同蛋白尿水平患者的收缩压、Alb/Cr、FBG、HbA1c、TCH、TG、LDL、UA 和血 Cr 较对照组均显著升高,而 HDL 和 eGFR 水平显著降低(P 均 < 0.01);说明血压、血糖、Alb/Cr、TCH、LDL、TG、UA 升高及 HDL 降低与糖尿病肾损伤的发生有一定关系。

本文研究结果表明,糖尿病患者血清 25-(OH)D 随着蛋白尿的增加而降低,微量蛋白尿组和大量蛋白尿组患者血清 25-(OH)D 较正常蛋白尿组和对照组明显降低($P < 0.05$),而正常蛋白尿组与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 25-(OH)D 与尿 Alb/Cr、血 Cr 和 UA 均呈负相关,而与 eGFR 呈正相关(P 均 < 0.05)。25-(OH)D 水平降低与肾损伤密切相关,DN 危险因素多元线性回归分析显示,DN 与 25-(OH)D 呈独立相关($\beta = -0.39, P < 0.01$),是 DN 独立危险因素,证实 25-(OH)D 在 DN 发生与发展过程中可能发挥一定作用,25-(OH)D 缺乏参与了 DN 病程。另外,当肾功能受损时,肾小管重吸收功能下降,维生素 D 重吸收减少,从尿液排泄增多,维生素 D 含量下降。因此推测维生素 D 减少后,通过下调肾素-血管紧张素系统、抑炎作用减弱等机制促进 DN 的发展,而肾功能受损又加剧了维生素 D 减少,形成恶性循环可能是糖尿病患者 β 细胞功能减退及 DN 发生发展的因素之一^[8,9]。

相关性分析结果表明,血清 25-(OH)D 与 FPG、HbA1c 无相关性,说明 DN 患者血清 25-(OH)D 降低与体内血糖控制水平无关。

综上所述,糖尿病患者普遍存在血清 25-(OH)

D 水平低下,合并肾脏损伤的患者其水平下降更加明显。血清 25-(OH)D 水平的显著降低与 DN 的发生密切相关,且是一个独立的危险因素,临床在控制血糖治疗的同时应补充维生素 D,对早期干预 DN 的发生发展具有重要意义。

4 参考文献

- 1 Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev*, 2005, 26: 662-687.
- 2 赵亚楠,李时乐,韦美玉,等.血清 25 羟基维生素 D 与急性冠状动脉综合征关系的临床研究. *中华临床医师杂志*, 2013, 4: 1522-1525.
- 3 Gonzalez-Molero I, Rojo-Martinez G, Morcillo S, et al. Vitamin D and incidence of diabetes: A prospective cohort study. *Clin Nutr*, 2012, 31: 571-573.
- 4 El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med*, 2008, 205: 2409-2417.
- 5 Delvin E, Souberbielle JC, Viard JP, et al. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2014, 51: 232-247.
- 6 Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 1523-1528.
- 7 Renazaho AM, Nowson C, Kaur A, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and risk factors for type 2 diabetes and cardiovascular disease among African migrant and refugee adults in Melbourne: a pilot study. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2011, 20: 397-403.
- 8 Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol*, 2008, 40: 419-426.
- 9 Munisamy S, Kamaliah MD, Suhaidarwanib AH, et al. Impaired microvascular endothelial function in vitamin D-deficient diabetic nephropathy patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2013, 14: 466-471.

(收稿日期:2014-07-21)

(本文编辑:李霖)

(上接第 184 页)

2012, 12: 458-464.

11 沈晓燕,向阳,郭丽娜,等.中间型滋养细胞肿瘤保留生育功能的治疗. *协和医学杂志*, 2010, 1: 82-86.

12 王昀,孙璐,刘爱军.转移性胎盘部位滋养细胞肿瘤临床病理观察. *诊断病理学杂志*, 2012, 19: 42-45.

13 van Trommel NE, Lok CA, Bulten H, et al. Long-term outcome of placental site trophoblastic tumor in The Netherlands. *J Reprod Med*,

2013, 58: 224-228.

14 Hyman DM, Bakios L, Gualtiere G, et al. Placental site trophoblastic tumor: analysis of presentation, treatment, and outcome. *Gynecol Oncol*, 2013, 129: 58-62.

15 沈晓燕,向阳,郭丽娜,等.上皮样滋养细胞肿瘤临床病理特点及预后分析. *中国实用妇科与产科杂志*, 2011, 27: 374-376.

(收稿日期:2014-04-04)

(本文编辑:陈淑莲)