



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.02.009

• 论著 •

# 无骨质疏松的男性 2 型糖尿病患者视网膜病变与 25 羟维生素 D 的关系

苏志燕 刘薇 史婷婷 杨金奎

**【摘要】 目的** 探讨无骨质疏松的男性 2 型糖尿病(T2DM)患者视网膜病变与 25 羟维生素 D(25OHD)的关系。**方法** 纳入 256 例无骨质疏松的男性 T2DM 患者进行分析,其中无糖尿病视网膜病变组(NDR)152 例,合并非增殖期糖尿病视网膜病变组(NPDR)74 例,增殖期糖尿病视网膜病变组(PDR)30 例。比较 3 组患者的一般资料、实验室检查指标及 25OHD 水平;分析 T2DM 患者的 25OHD 营养情况,并对 DR 与 25OHD 水平的关系进行 *Pearson* 相关分析;采用 *logistic* 回归分析探讨 DR 的危险因素。**结果** NDR 组、NPDR 组、PDR 组的 25OHD 水平依次下降[分别为  $(15.92 \pm 6.84) \mu\text{g/L}$ 、 $(13.00 \pm 5.56) \mu\text{g/L}$ 、 $(10.35 \pm 3.25) \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.05$ ]。25OHD 严重缺乏患者 DR 发生率显著高于其他组患者( $P < 0.05$ )。*Pearson* 相关分析结果显示,DR 与 25OHD 呈负相关( $r = -0.305$ ,  $P < 0.001$ )。*Logistic* 回归分析结果显示,25OHD 和空腹 C 肽是 DR 的独立保护因素( $P < 0.05$ )。**结论** 无骨质疏松的男性 T2DM 患者 25OHD 水平与 DR 相关,25OHD 可能为 DR 的保护性因素。

**【关键词】** 男性; 2 型糖尿病; 糖尿病视网膜病变; 25 羟维生素 D

**【中图分类号】** R587.1

**【文献标识码】** A

**Association between diabetic retinopathy and 25-hydroxylvitamin D in male patients with type 2 diabetes mellitus without osteoporosis** Su Zhiyan, Liu Wei, Shi Tingting, Yang Jinkui. Department of Endocrinology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the association between diabetic retinopathy and 25-hydroxylvitamin D(25OHD) in male patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) without osteoporosis. **Methods** A total of 256 patients with T2DM were retrospective, 152 cases had no diabetic retinopathy(NDR), 74 cases had non-proliferative diabetic retinopathy(NPDR), 30 cases had proliferative diabetic retinopathy(PDR). General information, biochemical and 25OHD level of different DR groups were compared. The nutritional status of 25OHD in patients with T2DM were analyzed. The relationship between DR and 25OHD level was analyzed by *Pearson* correlation analysis. Risk factor of DR was analyzed by *logistic* regression analysis. **Results** The levels of 25OHD in NDR group, NPDR group and PDR group decreased in turn [ $(15.92 \pm 6.84) \mu\text{g/L}$ ,  $(13.00 \pm 5.56) \mu\text{g/L}$ ,  $(10.35 \pm 3.25) \mu\text{g/L}$ ,  $P < 0.05$ ]. The incidence of DR in severe deficiency 25OHD group was significantly higher than those in other groups ( $P < 0.05$ ). *Pearson* correlation analysis showed that DR was negatively correlated with 25OHD ( $r = -0.305$ ,  $P < 0.001$ ). *Logistic* regression analysis showed that 25OHD and fasting C-peptide were independent protective factors of DR ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** 25OHD is associated with DR in male T2DM patients without osteoporosis, which maybe a potential protective factor for DR.

**【Key words】** Male; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic retinopathy; 25-hydroxylvitamin D

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病微血管并发症之一,也是成人致盲的主要原因之一<sup>[1]</sup>。近来研究发现骨代谢指标与 DR 相关<sup>[2]</sup>。目前研究结果多提示糖尿病患者维生素 D 水平低于健康人群,维生素 D 缺乏与糖尿病<sup>[3]</sup>和 DR<sup>[2]</sup>有关,但目前关于 25 羟维生素 D(25OHD)与 DR 的关系尚无定论。本研究旨在通过分析

无骨质疏松的男性 2 型糖尿病(T2DM)患者 25OHD 水平与 DR 的关系,探讨维生素 D 缺乏是否与 DR 相关。

## 对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 8 月~2019 年 12 月于我科住院的男性 T2DM 患者 256 例,年龄 23~89 岁,平均年龄  $(58.86 \pm 13.27)$  岁,平均病程  $(12.21 \pm 8.44)$  年。纳入标准:(1)T2DM 诊断符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断分型标准;(2)经双能 X 线骨密度仪(LUNARProdigy,

基金项目:白求恩公益基金资助项目(B-0307-H-20200302)

作者单位:100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院内分泌科

通讯作者:刘薇, E-mail: gogo9676@126.com

美国 GE 公司)测定腰椎<sub>1-4</sub>、全髌及股骨的骨密度提示无骨质疏松( $T$ 值 $>-2.5$ )。排除标准:存在肝肾功能异常;1 年内应用影响骨代谢的药物;合并其他内分泌腺功能异常疾病;合并恶性肿瘤或其他骨代谢疾病;存在急性并发症、感染、应激等情况。

2. 方法

(1)一般资料收集:测量患者的身高、体重、腰围、臀围,计算 BMI 和腰臀比(WHR)。测量平卧位右上肢血压,记录收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。

(2)实验室指标检测:患者入院当日晚 10 时开始禁食,次日清晨采集空腹静脉血清,采用自动生化分析仪测定血钙(Ca)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酐(Cr)、甲状旁腺素(PTH)指标;采用化学发光法(美国 DPC 公司全自动化学发光免疫分析仪器)测定空腹 C 肽水平;采用高压液相法测定糖化血红蛋白 A1c(HbA1c);留取过夜 8 h 尿液测定尿白蛋白排泄率(UAER)。使用罗氏诊断产品(上海)有限公司提供的试剂盒用电化学发光法检测血清 25OHD 水平。

(3)眼底检查及患者分组:所有患者行免散瞳眼底照相评估眼底情况;同时由专业眼科医师使用直接检眼镜进行眼底检查并做出诊断。依据 2002 年国际眼科协会制定的糖尿病视网膜病变分级标准<sup>[4]</sup>诊断 DR,眼科医师检查与眼底照像结果一致者入选。依据眼底检查结果将患者分为无糖尿病视网膜病变(NDR)组 152 例、非增殖期糖尿病视网膜病变(NPDR)组 74 例及增殖期糖尿病视网膜病变(PDR)组 30 例。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间比较用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验;非正态分布计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用非

参数 *Kruskal-Wallis* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较使用  $\chi^2$  检验。相关性分析采用 *Pearson* 相关分析;多因素分析采用 *logistic* 逐步回归法。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者的一般资料、实验室检查指标及 25OHD 水平比较:3 组患者年龄、BMI、WHR、FPG、HbA1c、Cr、TG、TC、LDL-C、HDL-C、Ca、ALP、PTH 比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。NDR 组、NPDR 组、PDR 组病程、SBP、UAER 依次增加,25OHD 水平依次下降( $P<0.05$ )。NPDR 组和 PDR 组的 DBP 高于 NDR 组,而空腹 C 肽低于 NDR 组( $P<0.05$ )。见表 1。

2. 维生素 D 营养状况分析及 25OHD 与 DR 的相关性:以血清 25OHD 水平评价维生素 D 营养状态,25OHD $\geq 30 \mu\text{g/L}$  为维生素 D 充足组(6 例),无 DR 发生;20  $\mu\text{g/L} \leq 25\text{OHD} < 30 \mu\text{g/L}$  为维生素 D 不足组(36 例),其中 DR 13 例(36.11%);10  $\mu\text{g/L} \leq 25\text{OHD} < 20 \mu\text{g/L}$  为维生素 D 缺乏组(155 例),其中 DR 55 例(37.42%);25OHD $< 10 \mu\text{g/L}$  为维生素 D 严重缺乏组(59 例),其中 DR 33 例(55.93%)。严重缺乏组患者的 DR 发生率明显高于其余 3 组( $P<0.05$ )。对 DR 与 25OHD 水平进行 *Pearson* 相关分析结果显示,DR 与 25OHD 呈负相关( $r = -0.305, P<0.001$ )。

3. DR 危险因素的 *logistic* 回归分析结果:以是否存在 DR 为因变量,以单因素分析中  $P<0.05$  的因素作为自变量,进行 *logistic* 回归分析,结果显示空腹 C 肽及 25OHD 是 DR 的独立保护因素,SBP 及 UAER $> 20 \mu\text{g/min}$  是 DR 的独立危险因素。见表 2。

讨 论

DR 是 T2DM 常见且高度特异性的微血管并发症

表 1 3 组患者的一般资料、实验室检查指标及 25OHD 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WHR	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FPG(mmol/L)
NDR 组	152	57.94 ± 11.98	11.30 ± 7.70	25.33 ± 3.43	0.92 ± 0.06	126.41 ± 12.33	72.16 ± 9.95	7.97 ± 2.36
NPDR 组	74	58.84 ± 12.88	15.01 ± 8.56 <sup>a</sup>	25.84 ± 3.38	0.93 ± 0.07	133.43 ± 12.79 <sup>a</sup>	77.93 ± 9.89 <sup>a</sup>	7.84 ± 2.61
PDR 组	30	61.37 ± 12.21	18.97 ± 8.48 <sup>ab</sup>	25.13 ± 3.32	0.93 ± 0.54	140.17 ± 15.44 <sup>ab</sup>	78.83 ± 9.21 <sup>a</sup>	7.91 ± 2.86
组别	例数	HbA1c(%)	Cr(μmol/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	
NDR 组	152	8.93 ± 1.90	67.01 ± 24.84	1.86 ± 1.23	4.36 ± 0.97	2.60 ± 0.83	1.06 ± 0.30	
NPDR 组	74	9.34 ± 1.79	70.04 ± 30.06	2.10 ± 1.48	4.51 ± 1.33	2.74 ± 1.04	1.01 ± 0.24	
PDR 组	30	9.02 ± 1.65	63.36 ± 24.59	2.10 ± 1.34	4.81 ± 1.56	2.92 ± 1.26	1.05 ± 0.22	
组别	例数	空腹 C 肽 [ng/ml, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	UAER [μg/min, <i>M</i> ( <i>P</i> <sub>25</sub> , <i>P</i> <sub>75</sub> )]	ALP (U/L)	Ca (mmol/L)	PTH (pg/ml)	25OHD (μg/L)	
NDR 组	152	1.92(1.24, 2.86)	6.48(4.25, 17.77)	76.90 ± 23.76	2.25 ± 0.09	37.84 ± 15.34	15.92 ± 6.84	
NPDR 组	74	1.50(1.00, 2.20) <sup>a</sup>	20.48(5.36, 90.69) <sup>a</sup>	73.65 ± 19.91	2.25 ± 0.10	38.21 ± 15.04	13.00 ± 5.56 <sup>a</sup>	
PDR 组	30	1.35(1.03, 1.98) <sup>a</sup>	16.26(6.91, 605.92) <sup>ab</sup>	72.23 ± 20.75	2.24 ± 0.11	38.01 ± 14.98	10.35 ± 3.25 <sup>ab</sup>	

注:与 NDR 组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与 NPDR 组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$

表 2 DR 危险因素 logistic 回归分析

项目	B 值	S. E.	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
SBP	0.390	0.012	11.072	0.001	1.040	1.016 ~ 1.065
25OHD	-0.507	0.231	4.814	0.028	0.602	0.383 ~ 0.947
空腹 C 肽	-0.581	0.154	14.231	<0.001	0.560	0.414 ~ 0.757
UAER >20 μg/min	1.098	0.246	19.831	<0.001	2.997	1.849 ~ 4.858
常数项	3.271	1.590	4.232	0.040	-	-

之一,也是成人致盲的常见原因<sup>[4]</sup>。DR 发生机制复杂,近年来研究发现维生素 D 缺乏与 DR 有关,但对于 25OHD 与 DR 的关系目前尚存在争议。多项研究发现 DR 患者维生素 D 水平低于无 DR 者,且部分研究还发现 DR 的严重程度与维生素 D 缺乏有关<sup>[5-8]</sup>。Ren 等<sup>[9]</sup>研究发现,接受维生素 D 灌胃治疗的糖尿病大鼠视网膜病理改变明显优于对照组。但亦有研究结果显示,DR 组与 NDR 组的维生素 D 水平比较无差异<sup>[10]</sup>。也有研究发现随着维生素 D 水平升高,DR 风险增加<sup>[11]</sup>。

目前对于维生素 D 在糖代谢及 DR 中的影响机制并不明确,结合既往研究结果,考虑可能机制如下:糖尿病患者的内皮生长因子和转化生长因子- $\beta_1$  水平异常升高会导致视网膜血管内皮细胞和周细胞的凋亡增加,毛细血管通透性增加,血-视网膜屏障易被破坏,同时新生血管形成。而活性维生素 D 可抑制视网膜组织血管内皮生长因子和转化生长因子- $\beta_1$  的表达<sup>[12]</sup>。此外,氧化应激在 DR 发生中起重要作用,研究显示维生素 D 可抗氧化应激,发挥血管保护作用<sup>[13]</sup>。DR 发生还与胰岛素抵抗相关,而维生素 D 可以通过刺激胰岛素受体的表达增强胰岛素的葡萄糖转运作用,改善胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。目前亦有研究发现高危人群短期补充维生素 D,可改善胰岛  $\beta$  细胞功能、胰岛素敏感性和血糖<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示,存在 DR 的 T2DM 患者 25OHD 水平低于 NDR 组,且 PDR 组 25OHD 水平低于 NPDR 组,提示 25OHD 水平与 DR 严重程度相关。25OHD 水平充足组无 DR 发生,而严重缺乏组 DR 发生率最高,显著高于其他组。Pearson 相关分析结果亦显示 DR 与 25OHD 呈负相关。多元 logistic 回归分析结果显示,血清空腹 C 肽及 25OHD 水平是 DR 的保护因素,与既往多数研究结果具有一致性<sup>[5-8,15-16]</sup>。而 UAER 异常是 DR 的危险因素,进一步证实了糖尿病肾病与 DR 有相似的病理生理基础。本研究中维生素 D 严重缺乏组 DR 发生率最高,而充足组无 DR 发生,提示积极补充 25OHD 可能对延缓 DR 进展有一定作用。血糖及血脂是已知的 DR 危险因素,本研究未发现不同 DR 组血糖及血脂的差异,考虑原因为观察人群为住院

T2DM 患者,血糖控制普遍欠佳;而大部分血脂异常患者接受他汀类药物治疗。

综上所述,无骨质疏松的男性 T2DM 患者血清 25OHD 水平与 DR 相关,25OHD 可能为 DR 的保护性因素。本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,且未考虑药物的影响,有待更多前瞻性及干预性研究,进一步探讨 25OHD 与 DR 的关系。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(4):241-247.
- [2] Sohn E H, Vandijk H W, Jiao C, et al. Retinal neuro degeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(19): E2655-E2655.
- [3] 刘薇, 华琳, 苏志燕, 等. 不同维生素 D 水平社区 2 型糖尿病患者胰岛功能研究[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(7):465-468.
- [4] 陈雪珍, 吴慧华, 刘媛媛, 等. 糖尿病视网膜病变患病率的 Meta 分析[J]. 中国公共卫生管理, 2020, 36(4):460-464.
- [5] 沈忠梅, 王文怡, 荣康君, 等. 老年男性 2 型糖尿病患者骨代谢标志物与骨质疏松的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2016, 33(7):469-471.
- [6] 苏娇, 黄娜娜, 于婷婷, 等. 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 水平与视网膜病变发生及严重程度的相关分析[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(5):15-18.
- [7] 孙艳丽, 张骏. 维生素 D 水平与 2 型糖尿病视网膜及黄斑病变的相关研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 8(36):141-144.
- [8] Engelen L, Schalkwijk CG, Eussen SJ, et al. Low 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes[J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 3(30):14-17.
- [9] 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- $\beta$  in the retinas of rats with diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 98(3):474-480.
- [10] Alam U, Amjad Y, han AWS, et al. Vitamin D deficiency is not associated with diabetic retinopathy or maculopathy[J]. J Diabetes Res, 2016, 11(2):1-7.
- [11] 范立荣, 左晶晶. 糖尿病患者血清中维生素 D 水平与患者微血管病变及心血管风险事件的关系[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(13):1620-1622.
- [12] Javanmard SH, Hasanpour ZH, Abbaspoor Z, et al. Aqueous concentrations of VEGF and soluble VEGF receptor-1 in diabetic retinopathy patients[J]. J Res Med Sci, 2012, 17(12):1124-1127.
- [13] 王霖霞, 苏娜, 郭宁宁, 等. 25-羟维生素 D、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与糖尿病视网膜病变的相关性:单中心回顾性研究[J]. 协和医学杂志, 2019, 10(2):143-147.
- [14] 王翠娟, 王蕊, 尹福在, 等. 维生素 D 缺乏的 2 型糖尿病患者血清胆红素、25 羟维生素 D3 水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4):294-296.
- [15] Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetic mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Endocrinol, 2017, 176(1):R1-R14.
- [16] 程晨, 周玲, 毛红, 等. 25-羟维生素 D 水平与 2 型糖尿病视网膜病变严重程度的相关性[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4):54-57.

(收稿日期:2021-07-27)

(本文编辑:张一冰)