

血清 25-羟基维生素 D 水平与 2 型糖尿病患者下肢动脉血管病变的关联性研究

纪志尚, 刘秀英

作者单位: 266100 山东, 青岛市第八人民医院内分泌科

作者简介: 纪志尚(1968-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 内分泌及代谢疾病的诊治。E-mail: qdjzishang7095@163.com

[摘要] **目的** 探讨 25-羟基维生素 D[25(OH)D]血清浓度与 2 型糖尿病(T2DM)患者下肢动脉血管病变(LEAD)之间的联系以及 LEAD 的早期影响因素。**方法** 选取 226 例 T2DM 患者为糖尿病组, 其中新发无并发症者 82 例为 DM1 组, 合并 LEAD 者 144 例为 DM2 组, 66 名健康人为对照组。用酶联免疫法测定糖尿病组和对照组血清 25(OH)D、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及视黄醇结合蛋白(RBP4)水平。**结果** DM2 组血清 25(OH)D 水平显著低于对照组[(12.63 \pm 7.83) ng/ml vs (24.77 \pm 5.92) ng/ml, $P < 0.01$], DM1 组略低于对照组。DM2 组 TNF- α 、RBP4 水平较对照组明显升高[TNF- α : (2.67 \pm 0.75) pg/ml vs (0.43 \pm 0.22) pg/ml; RBP4: (39.00 \pm 2.10) μ g/ml vs (14.82 \pm 1.84) μ g/ml, $P < 0.01$]。25(OH)D 水平与 TNF- α ($r = -0.267$, $P = 0.045$)、RBP4($r = -0.538$, $P = 0.015$)水平呈负相关。**结论** 25(OH)D 水平降低与 T2DM 患者 LEAD 的发生有明显相关性, LEAD 的早期变化亦与细胞炎性因子及内皮损伤有关。

[关键词] 糖尿病; 下肢动脉血管病变; 25-羟基维生素 D; 肿瘤坏死因子- α ; 视黄醇结合蛋白

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)04-0415-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.04.15

Relationship between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and lower-extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus patients Ji Zhi-shang, Liu Xiu-ying. Department of Endocrinology, the 8th Hospital of Qingdao City, Shandong 266100, China

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between serum levels of 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] and lower-extremity arterial disease(LEAD) in type 2 diabetes mellitus(T2DM) patients and the early influencing factors of LEAD. **Methods** Two hundred and twenty-six cases of T2DM were collected as diabetic group, including DM1 group(82 new diagnostic T2DM patients without complications) and DM2 group(144 diabetic patients with LEAD), and 66 cases of healthy subjects were collected as normal control group. The serum levels of 25(OH)D, tumor necrosis factor- α (TNF- α) and retinol-binding protein 4(RBP4) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The levels of 25(OH)D in the DM2 group were significantly lower than those in the control group[(12.63 \pm 7.83) ng/ml vs (24.77 \pm 5.92) ng/ml, $P < 0.01$]. The levels of 25(OH)D in the DM1 group were slightly lower than those in the control group. The levels of TNF- α and RBP4 in the DM2 group were significantly higher than those in the control group[TNF- α : (2.67 \pm 0.75) pg/ml vs (0.43 \pm 0.22) pg/ml; RBP4: (39.00 \pm 2.10) μ g/ml vs (14.82 \pm 1.84) μ g/ml, $P < 0.01$]. There were significantly negative correlations between the levels of 25(OH)D and TNF- α ($r = -0.267$, $P = 0.045$) and RBP4($r = -0.538$, $P = 0.015$). **Conclusion** Low level of 25(OH)D is significantly associated with the occurrence of T2DM complicated with LEAD, and the factors that contribute to LEAD include inflammatory cytokines and the damage of vascular endothelium.

[Key words] Diabetes mellitus; Lower-extremity arterial disease(LEAD); 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D]; Tumor necrosis factor- α (TNF- α); Retinol-binding protein 4(RBP4)

下肢动脉血管病变(LEAD)是一种在糖尿病患者中常见的外周动脉血管疾病,常导致 2 型糖尿病(T2DM)患者足溃疡进展直至截肢^[1]。维生素 D 被人体摄入

后在肝脏中被羟基化为 25-羟基维生素 D[25(OH)D],可反映真实的全身维生素 D 水平^[2]。维生素 D 除影响骨代谢外,有研究证实维生素 D 水平与胰岛素

抵抗(IR)及T2DM发病率有关^[3],且有越来越多的研究发现其通过参与全身组织的炎症、免疫、脂肪代谢而降低心血管疾病的风险^[4],但目前却少有研究揭示维生素D与T2DM并发LEAD之间的联系。脂质因子视黄醇结合蛋白(RBP4)及炎性细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),与IR、T2DM及微血管并发症的发生有关,但两者与LEAD之间相关性的研究较少。我院内分泌科于2014-01~2017-12观察了226例T2DM患者与66名正常对照组的血清25(OH)D及RBP4、TNF- α 水平变化与T2DM并发LEAD之间的联系。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2014-01~2017-12在青岛市第八人民医院内分泌科门诊就诊的T2DM患者226例(男121例,女105例)为糖尿病组。选66名同期体检健康正常人(男34名,女32名)为对照组。LEAD的诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2010年版)》关于糖尿病下肢血管病变的诊断标准,即踝肱指数(ABI) < 0.9,多普勒超声可见动脉粥样斑块及血管内膜改变,并排除有活动障碍或严重下肢病变影响活动的患者。糖尿病的诊断符合《WHO的糖尿病诊断标准》,即空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L,或餐后2h血糖(2hPG) > 11.1 mmol/L。排除患急性病或服用可能影响25(OH)D及血清细胞因子药物的患者。糖尿病组再分为两组:一组为新发无并发症糖尿病患者82例(DM1组,男45例,女37例),另一组为合并LEAD者144例,LEAD病程为3~5年(DM2组,男76例,女68例)。

1.2 检查方法 所有受试者进食3d平衡饮食,然后空腹过夜超过12h。临床指标包括身高、体重、腰围、臀围及血压等。无菌条件下采肘部静脉血5ml,37℃恒温水浴静置2h后离心(3000 r/min,20 min,4℃),取上清液放置在-80℃冰箱保存,直至检测分析。常规检测FPG、血脂、糖化血红蛋白(HbA1c)等。酶联免疫法测定TNF- α 及25(OH)D、RBP4血清浓度(Cobas e 601, Roche, Germany)。25(OH)D浓度 ≥ 30 ng/ml为正常,20 ng/ml \leq 25(OH)D < 30 ng/ml为不足,25(OH)D < 20 ng/ml为缺乏。使用多普勒B超检测仪(Bidop ES-100-v3,日本)检测下肢动脉血管有无粥样硬化斑块。

1.3 统计学方法 应用SPSS17.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间均数比较采用单因素方差分析,两变量相关分析采用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床生化指标检测结果比较 与对照组相比,DM1组、DM2组的25(OH)D血清浓度下降,在DM2组更显著($P < 0.05$),且DM2组水平明显低于DM1组($P < 0.05$)。DM2组RBP4及TNF- α 水平高于DM1组及对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 三组临床生化指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 25(OH)D(ng/ml) | RBP4(μ g/ml) | TNF- α (pg/ml) |
|----------|-----|------------------|-------------------|-----------------------|
| DM2组 | 144 | 12.63 \pm 7.83 | 39.00 \pm 2.10 | 2.67 \pm 0.75 |
| DM1组 | 82 | 17.32 \pm 7.42 | 29.28 \pm 2.23 | 2.38 \pm 0.66 |
| 对照组 | 66 | 24.77 \pm 5.92 | 14.82 \pm 1.84 | 0.43 \pm 0.22 |
| <i>F</i> | - | 6.352 | 9.644 | 7.617 |
| <i>P</i> | - | 0.046 | 0.025 | 0.032 |

2.2 25(OH)D与RBP4、TNF- α 相关性分析结果 直线相关性分析结果显示,226例T2DM患者血清25(OH)D水平与RBP4及TNF- α 均呈负相关[RBP4($r = -0.538, P = 0.015$); TNF- α ($r = -0.267, P = 0.045$)]。

3 讨论

3.1 本研究结果表明,T2DM组25(OH)D浓度低于对照组,合并LEAD的T2DM组25(OH)D浓度最低,与已有的25(OH)D与糖尿病LEAD相关性的研究结果^[5]一致。曾有研究发现,与25(OH)D浓度正常的居民相比,25(OH)D浓度偏低居民的下肢动脉病变发病率明显升高。因此,提高25(OH)D水平对降低糖尿病患者LEAD的发生率是有益的。25(OH)D产生上述作用的可能机制为:(1)维生素D通过调整胰腺组织中的维生素D受体(VDR)和维生素D依赖性钙结合蛋白(DBP)促进胰岛 β 细胞分泌胰岛素,同时也可通过调控脂肪组织细胞因子及抑制过氧化物酶活化受体-r(PPAR-r)的表达降低外周组织胰岛素抵抗。另外25(OH)D还可刺激PPAR- δ 和胰岛素受体的基因表达影响胰岛素敏感性^[6]。(2)骨化三醇能调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),抑制肾素分泌,并调节心钠素(ANP)的合成及分泌。(3)维生素D可促进延迟动脉钙化相关蛋白如血管内皮素生长因子等的表达。(4)维生素D可抑制血管重构及血管平滑肌细胞增殖,降低动脉血管钙化及动脉粥样硬化,并在免疫细胞中通过VDR发挥的免疫调节担当重要角色。(5)骨化三醇缺乏将导致甲状旁腺激素(PTH)血液水平升高,过高的PTH水平可增强心肌收缩力和心肌钙化,是导致心血管疾病的部分诱因。(6)维生素D可通过抑制炎性因子

如 IL-6、TNF- α 及 C-反应蛋白(CRP)的分泌调节炎症状态^[7],并减少动脉血管壁的慢性炎性反应^[8]。(7)骨化三醇通过乙酰化作用抑制血管壁泡沫细胞形成,并降低 T2DM 患者 LDL 的氧化水平。

3.2 RBP4 是在循环中发现的一种细胞分子,一般认为主要由脂肪组织及肝脏分泌。有报道称 RBP4 在肥胖、T2DM 及其他胰岛素抵抗状态如代谢综合征、糖尿病血管并发症时水平升高^[9]。Cabré 等^[10]指出 T2DM 患者合并冠心病时 RBP4 水平升高,而当 RBP4 水平升高 1/4 时,心血管疾病风险可升高 2.5 倍。TNF- α 是一种具有广泛生物活性的多肽,可导致糖尿病患者的胰岛素抵抗已有定论,国外研究表明无论是男性还是女性糖尿病患者,其血清 TNF- α 浓度均显著高于正常对照组;研究显示 TNF- α 至少部分通过激活 AT1 受体参与糖尿病肾病(DN)的进展过程,而阻断 AT1 受体可阻止这一过程^[11],并有效减少微量蛋白尿和临床蛋白尿,改善肾功能^[12]。在本研究中,合并 LEAD 的 T2DM 患者其 RBP4 及 TNF- α 水平也高于单纯 T2DM 患者和健康人群,因此推测 RBP4 及 TNF- α 可能与 T2DM 患者 LEAD 的发病有关。本研究因 DM2 组入组患者年龄、病程均高于 DM1 组,故不能完全排除其影响,有待后续研究继续完善。Metheniti 等^[13]报道称肥胖年轻女性 25(OH)D 水平下降,且与 RBP4 水平有显著相关性。我们发现 25(OH)D 与 RBP4 及 TNF- α 之间呈负相关。有研究认为维生素 D 可抑制 PPAR- γ 的表达及影响脂肪细胞的发育成熟,从而减少外周组织胰岛素抵抗,并认为在 T2DM 患者中因维生素 D 缺乏所导致的胰岛素抵抗,其中一个原因是由于 RBP4 的调节^[14]。随着病程延长,糖尿病患者合并 LEAD 者越来越多,而维生素 D 可以影响多种 LEAD 致病及保护因素,并因其廉价和长期服用的安全性,口服补充维生素 D 对 T2DM 患者及其大血管并发症来说是有利的。

参考文献

1 K O T, M S R, G D, et al. A study of association of Ankle Brachial Index (ABI) and the highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) in Type 2 diabetic patients and in normal subjects[J]. J Clin Diagno

Res, 2013,7(1): 46-50.

2 Mosekilde L. Vitamin D requirement and setting recommendation levels: long-term perspectives [J]. Nutr Rev, 2008,66(10 Suppl 2): S170-S177.

3 Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2010,33(6): 1379-1381.

4 Makariou S, Liberopoulos EN, Elisaf M, et al. Novel roles of vitamin D in disease: what is new in 2011? [J]. Eur J Intern Med, 2011,22(4):355-362.

5 Fahrleitner-Pammer A, Obernosterer A, Pilger E, et al. Hypovitaminosis D, impaired bone turnover and low bone mass are common in patients with peripheral arterial disease[J]. Osteoporos Int, 2005,16(3):319-324.

6 Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor γ gene is a primary target of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor[J]. J Molecular Biology, 2005,349(2):248-260.

7 Lee V, Rekhi E, Kam JH, et al. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta and improving visual function[J]. Neurobiol Aging, 2012,33(10):2382-2389.

8 Rueda S, Fernandez-Fernandez C, Romero F, et al. Vitamin D, PTH, and the metabolic syndrome in severely obese subjects[J]. Obes Surg, 2008,18(2):151-154.

9 Graham TE, Yang Q, Bluher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects[J]. N Engl J Med, 2006,354(24): 2552-2563.

10 Cabré A, Lazaro I, Girona J, et al. Retinol-binding protein 4 as a plasma biomarker of renal dysfunction and cardiovascular disease in Type 2 diabetes[J]. J Intern Med, 2007,262(4):496-503.

11 Siragy HM, Awad A, Abadir P, et al. The angiotensin II type 1 receptor mediates renal interstitial content of tumor necrosis factor- α in diabetic rats[J]. Endocrinology, 2003,144(6):2229-2233.

12 DiPetrillo K, Gesek FA. Pentoxifylline ameliorates renal tumor necrosis factor expression, sodium retention, and renal hypertrophy in diabetic rats[J]. Am J Nephrol,2004,24(3):352-359.

13 Metheniti D, Sakka S, Dracopoulou M, et al. Decreased circulating 25-(OH) Vitamin D concentrations in obese female children and adolescents; positive associations with Retinol Binding Protein-4 and Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin [J]. Hormones (Athens), 2013,12(3): 397-404.

14 McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis- implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight[J]. Med Hypotheses, 2003,61(5-6): 535-542.

[收稿日期 2018-09-19][本文编辑 韦颖 韦所芬]