

血清 25-羟基维生素 D3 水平与儿童糖尿病肾病的相关性研究

赵永强¹, 秦晓利², 乔晓娜¹, 田德增¹

1. 濮阳市安阳地区医院 内分泌科, 河南 安阳 455000

2. 安阳市疾病预防控制中心, 河南 安阳 455001

摘要:目的 了解儿童糖尿病肾病患者血清维生素 D 的变化, 并探讨维生素 D 对儿童糖尿病肾病发展的影响。方法 2015 年 6 月—2018 年 2 月从安阳地区医院共筛选 69 例儿童作为研究对象, 分为 1 型糖尿病肾病组、2 型糖尿病组 and 对照组, 采用酶联免疫法测定 25-羟基维生素 D3[25(OH)D3]、甲状旁腺激素 (PTH), 采用免疫化学发光测定胰岛素 (FINS)、C-肽 (C-P) 以及尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr)、尿微量白蛋白/肌酐比 (ACR)。以 25(OH)D3 为因变量, 分别以 PTH、Ca、P、空腹血糖 (FPG)、FINS、C-P、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、ACR 为自变量, 进行 Pearson 相关分析。结果 各组资料对象的性别、年龄差异无统计学意义; 与对照组比较, 1 型糖尿病肾病组、2 型糖尿病组 FPG、FINS、C-P、ACR 和 25(OH)D3 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。25(OH)D3 与 FPG、ACR 呈负相关, 与 FINS、C-P、Scr、BUN 呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 维生素 D 的减少促使儿童糖尿病的发生, 参与了糖尿病肾病的发展, 可能在 1 型糖尿病肾病的发病过程中起着重要作用。

关键词: 25-羟基维生素 D3; 糖尿病肾病; 尿微量白蛋白/肌酐比

中图分类号: R977 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)01-0022-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.005

Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D3 levels and pediatric diabetic nephropathy

ZHAO Yong-qiang¹, QIN Xiao-li², QIAO Xiao-na¹, TIAN De-Zeng¹

1. Department of Endocrinology, Anyang District Hospital, Anyang 455000, China

2. Anyang Centers for Disease Control and Prevention, Anyang 455001, China

Abstract: Objective To study the changes of serum vitamin D levels in children with diabetic nephropathy, and explore the effect of vitamin D on the development of children with diabetic nephropathy. **Methods** Children (69 cases) in Anyang District Hospital from June 2016 to February 2018 were divided into type 1 diabetic nephropathy group, type 2 diabetes group, and control group. 25-Hydroxyvitamin D3 [25(OH) D3] and parathyroid hormone (PTH) were determined by enzyme-linked immunoassay, and insulin (FINS), C-peptide (C-P), urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr) and urinary microalbumin/creatinine ratio (ACR) were determined by immunochemilu-minometric assay. 25(OH) D3 was taken as the dependent variable, and PTH, CA, P, FPG, FINS, C-P, TC, TG, HDL-C, LDL-C, and ACR as the independent variables, and Pearson correlation analysis was carried out. **Results** The sex and age of children in three groups were no difference. Compared with the control group, there were significantly different in FPG, FINS, C-P, ACR, and 25 (OH) D3 in type 1 diabetic nephropathy group and type 2 diabetic group ($P < 0.05$). 25(OH) D3 was negatively correlated with FPG and ACR, and positively correlated with FINS, C-P, SCR and Bun ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease of vitamin D promotes the occurrence of diabetes in children's, participates the development of children with diabetic nephropathy, and vitamin D may play an important role in the pathogenesis of type 1 diabetic nephropathy.

Key words: 25-hydroxyvitamin D3; diabetic nephropathy; ACR

收稿日期: 2019-10-24

基金项目: 濮阳市科技计划项目 (160229)

作者简介: 赵永强, 副主任医师, 硕士, 研究方向为糖尿病、甲状腺。E-mail: 15286981829@163.com

中国糖尿病和代谢综合征流行病学调查的数据表明^[1], 20 岁以上的城市、乡镇和富裕农村人群中, 糖尿病患病率已达 9.7%, 另外还有 15.5% 的人存在血糖调节受损。维生素 D 的钙磷调节作用已被人们所熟知, 并且随着研究的深入, 人们在许多与钙、磷代谢无关的组织和细胞上发现有维生素 D 受体。维生素 D 具有广泛的生理作用, 如调节免疫、抗肿瘤、保护中枢神经系统和防治代谢综合征等作用^[2]。研究发现, 维生素 D 不足和缺陷与糖尿病有关^[3]; 伴随着糖尿病肾病的发生, 血清 25-羟维生素 D 浓度的进一步下降^[4]。本研究通过糖尿病肾病患儿血清维生素 D 的水平变化, 探讨其在疾病过程中所起的作用和相关性。

1 对象和方法

1.1 一般资料

2015 年 6 月—2018 年 2 月从濮阳市安阳地区医院共筛选 69 例儿童作为研究对象, 其中男 36 例, 女 33 例, 年龄 (11.90±3.05) 岁。1 型糖尿病肾病 28 例, 2 型糖尿病肾病 18 例, 对照人群 23 例, 受试对象均来自住院儿童患者和门诊儿童健康检者。

诊断标准: 参照《中国 T1DM 防治指南 (2012 年版)》^[5], 糖尿病肾病通常根据尿微量白蛋白/肌酐比 (ACR) 增高或肾小球滤过率 (eGFR) 下降, 同时排除其他慢性肾脏病而做出的临床诊断。

纳入标准: 患儿年龄均小于 18 岁; 1 型糖尿病肾病组发病时“三多一少”症状明显、起病时 C 肽水平低下并需要胰岛素治疗, 同时检测胰岛自身抗体两项阳性[胰岛细胞抗体 (ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体 (GAD-Ab)、蛋白酪氨酸磷酸酶自身抗体 (IA-2A)]。2 型糖尿病肾病组为体检或口服葡萄糖耐量试验符合 2 型糖尿病诊断标准的患儿, 并在排除标准之外。对照组为体检健康或口服葡萄糖耐量试验排除糖尿病、糖调节异常、其他代谢性疾病者。

排除标准: (1) 患恶性肿瘤; (2) 急慢性感染者; (3) 糖尿病急性并发症; (4) 近期有创伤、手术者, 服用维生素 D、钙剂者; (5) 患急慢性肝肾功能疾病者; (6) 患甲状腺、甲状旁腺疾病者。

1.2 标本采集

所有受试对象过夜空腹 8 h 以上, 使用美国 Bio-RAD680 型酶标仪采用酶联免疫法测定空腹血糖 (FPG)、胰岛素 (FINS)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr)、尿酸

(UA), 以上指标均采用入院后的第 1 次空腹采血检查结果。使用美国贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪检测, 采用速率散射比浊法测定 ACR、尿微量白蛋白, 采用肌氨酸氧化酶法测定 Scr 水平。

1.3 统计学处理

采用统计软件 SPSS 19.0 进行分析, 数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较应用单因素方差分析, 两两比较应用 *t* 检验, 性别构成比采用 χ^2 检验; 指标间关系判断应用 Pearson 相关系数分析。

2 结果

2.1 各组间临床资料比较

各组患儿的性别、年龄无统计学意义。与对照组比较, 1 型糖尿病肾病组 FPG、FINS、25-羟基维生素 D3[25(OH)D3]、C-肽 (C-P)、ACR 和高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 甲状旁腺激素 (PTH)、钙 (Ca)、磷 (P)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-C)、低密度脂蛋白 (LDL-C)、Scr、尿素氮 (BUN) 之间的差异无统计学意义。与对照组比较, 2 型糖尿病肾病组 FPG、FINS、25(OH)D3、TC、TG、HDL-C、LDL-C 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PTH、Ca、P、TC、TG、Scr、BUN、ACR 差异无统计学意义。与 2 型糖尿病肾病组比较, 1 型糖尿病肾病组 25(OH)D3、FINS、C-PTC、TG、HDL-C、LDL-C、ACR 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), PTH、Ca、P、Scr、BUN 差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 25(OH)D3 与其他因子的相关性分析

25(OH)D3 为因变量, FPG、FINS、C-P、PTH、Ca、P、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Scr、BUN、ACR 为自变量, 进行 Pearson 相关分析, 见表 2。结果显示 25(OH)D3 与 FPG、ACR 呈负相关, 与 FINS、C-P、Scr、BUN 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 PTH、Ca、P、TC、TG、HDL-C、LDL-C 无明显相关性。

3 讨论

1 型糖尿病是儿童青少年人群中主要类型的糖尿病, 2 型糖尿病在儿童青少年人群发病的越来越多^[6]。维生素 D 是儿童时期最重要的微量营养素之一, 由类固醇类衍生物产生, 维生素 D 原经光线照射活化后生成维生素 D。维生素 D 主要通过活化后与维生素 D 受体结合从而发挥作用。有研究表明光

表 1 各组患儿的临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Clinical data among of children ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 1 型糖尿病肾病组 (28 例) | 2 型糖尿病肾病组 (18 例) | 对照组 (23 例) |
|--|--------------------------|------------------|------------|
| 性别 (男/女) /例 | 15/13 | 10/8 | 11/12 |
| 年龄/岁 | 11.54±3.05 | 10.94±2.78 | 12.09±3.01 |
| 25(OH)D ₃ /(ng mL ⁻¹) | 13.70±4.17* [#] | 16.01±4.96* | 24.74±6.94 |
| PTH/(pg mL ⁻¹) | 33.54±10.69 | 37.38±11.40 | 33.39±9.89 |
| Ca/(mmol L ⁻¹) | 2.24±0.20 | 2.27±0.84 | 2.35±0.19 |
| P/(mmol L ⁻¹) | 1.23±0.20 | 1.36±0.08 | 1.45±0.19 |
| FPG/(mmol L ⁻¹) | 13.24±4.44* [#] | 9.06±2.89* | 4.75±0.48 |
| FINS/(mU L ⁻¹) | 3.39±2.50* [#] | 18.45±5.92* | 10.67±3.69 |
| C-P/(mmol L ⁻¹) | 0.46±0.47* [#] | 3.29±0.83* | 2.22±0.59 |
| TC/(mmol L ⁻¹) | 4.08±1.09 [#] | 5.26±0.58 | 4.31±0.89 |
| TG/(mmol L ⁻¹) | 1.19±0.64 [#] | 2.81±0.83 | 1.38±0.63 |
| HDL-C/(mmol L ⁻¹) | 1.14±0.26 [#] | 1.07±0.19* | 1.23±0.38 |
| LDL-C/(mmol L ⁻¹) | 2.11±1.24 [#] | 3.17±0.66* | 2.09±0.45 |
| BUN/(mmol L ⁻¹) | 3.8±1.7 | 3.6±1.5 | 3.5±1.4 |
| Scr/(mmol L ⁻¹) | 68.3±14.1 | 66.1±11.3 | 64.4±13.9 |
| ACR/(mg g ⁻¹) | 317.2±99.4* [#] | 16.9±9.7* | 10.3±8.7 |

与对照组比较: *P<0.05; 与 2 型糖尿病肾病组比较: #P<0.05

*P < 0.05 vs control group; #P < 0.05 vs type 2 diabetic nephropathy group

表 2 25(OH)D₃ 与其他因子相关性

Table 2 Correlation between 25(OH)D₃ and other indexes

| 因子 | R | P 值 |
|-------|--------|-------|
| PTH | -0.019 | >0.05 |
| Ca | 0.660 | >0.05 |
| P | 0.029 | >0.05 |
| FPG | -0.469 | <0.01 |
| FINS | 0.447 | <0.05 |
| C-P | 0.246 | <0.05 |
| TC | 0.008 | >0.05 |
| TG | 0.021 | >0.05 |
| HDL-C | 0.184 | >0.05 |
| LDL-C | -0.137 | >0.05 |
| ACR | -0.302 | <0.05 |

照较短地区发生 Th1 介导的疾病如 1 型糖尿病的风险较高, 而紫外线照射可下调细胞免疫反应, 低紫外线照射的地理区域 1 型糖尿病其高发率可能与皮肤合成维生素 D 较少相关^[7]。前瞻性调查研究显示, 在芬兰北部的维生素 D 缺乏的儿童人群中发生 1 型糖尿病的风险增加 200%^[8]。欧洲糖尿病研究亚组研究组发现维生素 D 供给可降低 1 型糖尿病的发病率

达 33%^[9]。有报道 TH1 及其细胞因子的分泌可被 1,25-(OH)₂D₃ 及其类似物在体内外抑制, 或促使 TH1 转换为 TH2 抑制细胞免疫, 降低了胰岛 β 细胞被细胞毒性 T 淋巴细胞的破坏, 减少 1 型糖尿病的发生^[10]。肾病起病隐匿, 初期临床症状轻微, 而尿常规只对尿蛋白进行定性检测, 且在方法学上不够灵敏^[11], 因此, 选用 ACR 定量检测其尿微量白蛋白, 早期发现肾病, 阻止或延缓肾病的发生、进展, 进而及时采取治疗措施。Pathania 等^[12]发现, ACR 能显示肾蛋白的排泄, 从而能够早期提示肾病的发生。为探讨维生素 D 与儿童糖尿病肾病发病的关系, 本研究筛选儿童 1 型糖尿病肾病 28 例, 2 型糖尿病肾病 18 例, 对照人群 23 例。与对照组比较, 1、2 型糖尿病肾病组血清维生素 D 水平差异有统计学意义 (P<0.05), 1 型糖尿病肾病组维生素 D 降低更明显, 总样本分析维生素 D 与 FPG、ACR 存在负相关, 与 FINS、C-P 存在正相关。

肾病的发病机制复杂, 尚未完全阐明, 但有研究发现糖尿病患者低浓度血清 1,25(OH)₂D₃ 与 ACR、eGFR 较高具有相关性, 说明 1,25(OH)₂D₃ 缺乏与肾病进展有关^[13]。糖尿病患者的高血糖状态可激活 RAAS (肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮) 系统,

升高肾小球内血压，从而加速其纤维化，促进生长因子、炎症因子的趋化，加速免疫细胞的渗透，破坏足细胞，增加细胞外基质的合成^[14]，而维生素 D 可能是 RAAS 系统的负内分泌调节因子^[15]，阻断肾组织内肾素合成、血管紧张素系统活化，达到降低血压，改善肾灌注，保护糖尿病肾病的发生、发展。本研究显示儿童糖尿病较对照组维生素 D 明显降低，特别 1 型糖尿病肾病组更明显，可能肾病患者肾脏 1 α 羟化酶活性下降，从而引起 1,25 α (OH)₂D₃ 合成受阻^[16]，从而加重活性维生素 D 的缺乏。

儿童 2 型糖尿病肾病组血脂明显异于其他两组，在临床上观察到儿童 1 型糖尿病几乎都存在肥胖。多项研究提示儿童青少年维生素 D 缺乏是肥胖、高血糖、血脂紊乱等的独立危险因素，并推测其与代谢综合征的发生密切相关^[17]。维生素 D 受体在脂肪细胞中高度表达，脂肪细胞能降低维生素 D 生物利用率，使其释放入血减少。肥胖儿童血脂水平明显高于体质量正常儿童，有研究证明肥胖儿童与维生素 D 缺乏有着密切关系，且与血 25(OH)D 水平呈负相关^[18]。本研究显示儿童 2 型糖尿病存在肥胖、血脂较其他组升高，全体对象分析未发现其与维生素 D 的相关性，可能与标本选择（1 型糖尿病肾病组患儿较瘦，血脂无明显升高）有关。

综上所述，维生素 D 的减少促使儿童糖尿病的发生，参与了糖尿病肾病的发展，尤其在儿童 1 型糖尿病肾病患者中更为明显，因此维生素 D 可能在 1 型糖尿病肾病的发病过程中起着重要作用，本研究将有可能为儿童 1 型糖尿病肾病的发生、预防和治疗提供新的线索和方法。

参考文献

[1] Yang W, Lu J, Wenf J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101.

[2] Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Arch Intern Med*, 2007, 167(11): 1159-1165.

[3] Di Cesar D J, Ploutz-Snyder R, Weinstock R S, et al. Vitamin D deficiency is more common in type 2 than in type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(1): 174.

[4] Chung S J, Kim M, Koh E S, et al. Serum 1,25-dihydroxyvitamin D better reflects renal parameters than 25-hydroxyvitamin D in patients with glomerular diseases [J]. *Int J Med Sci*, 2017, 14(11): 1080-1087.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 1 型糖尿病防治指南 (2012 年版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 6-97.

[6] 廖二元. 内分泌代谢病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1281-1287.

[7] Morán-Auth Y, Penna-Martinez M, Badenhoop K. VDR FokI polymorphism is associated with a reduced T-helper cell population under vitamin D stimulation in type 1 diabetes patients [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 148: 184-186.

[8] Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, et al. In take of vitamin D and risk of type 1 diabetes a birth cohort study [J]. *Lancet*, 2001, 358(9292): 1500-1503.

[9] Danescu L G, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes Mellitus [J]. *Endocr*, 2009, 35(1): 11-17.

[10] 蒋艳敏. 维生素 D 在糖尿病发病机制中的作用 [J]. 医学研究生报, 2007, 20(11): 1202-1205.

[11] Stockand J D, Sansom S C. Regulation of filtration rate by glomerular mesangial cells in health and diabetic renal disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 1997, 29(6): 971-981.

[12] Phillips T, Mitchell P, Dowling R, et al. Quantitative micro-albuminuria assessment from random voided urinary albumin: creatinine ratio versus 24 hours urinary albumin concentration for screening of diabetic nephropathy [J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(12): 2828-2831.

[13] 张晓玲, 邝小娟, 胡立里, 等. 维生素 D 与 2 型糖尿病肾病的相关性分析 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2019, 59(1): 55-57.

[14] 李艳丽, 廖勇敢. 1,25-二羟维生素 D₃ 治疗糖尿病肾病疗效观察 [J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1): 26-28.

[15] 杨红丽, 李素梅. 25-羟维生素 D 与糖尿病肾病的相关性研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(3): 202-207.

[16] 王英彪, 郝光霞. 糖尿病肾病患者 1,25-二羟基维生素 D₃ 与骨钙素水平变化及其相关性分析 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(11): 1892-1893.

[17] Fu J, Han L, Zhao Y, et al. Vitamin D levels are associated with metabolic syndrome in adolescents and young adults: The BCAMS study [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(5): 2161-2167.

[18] 徐磊, 杨玉. 单纯性肥胖儿童血清 25 羟维生素 D 水平检测及临床意义 [J]. 中国妇幼保健杂志, 2016, 31(13): 2660-2663.