

# 25-羟基维生素D与2型糖尿病周围神经病变的相关性

卫韶晨<sup>1</sup>, 高子迪<sup>1</sup>, 孙琳<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>北华大学附属医院内分泌, 吉林 吉林

<sup>2</sup>三亚市人民医院内分泌科, 海南 三亚

收稿日期: 2024年7月17日; 录用日期: 2024年8月11日; 发布日期: 2024年8月20日

## 摘要

目的: 分析25-羟基维生素D与DPN之间的关系。方法: 选取2023年2月至2023年12月期间, 在北华大学附属医院内分泌科住院的2型糖尿病患者99例, 其中68例合并了周围神经病变(DPN), 31例未合并周围神经病变(NDPN)。对两组之间的一般资料进行差异性分析; logistic回归分析25-羟基维生素D与DPN之间的关系, 并绘制受试者工作特征曲线(ROC)。结果: DPN组患者的年龄、糖尿病病程高于NDPN组患者( $P < 0.05$ ), DPN组患者的白蛋白、25-羟基维生素D水平低于NDPN组患者( $P < 0.05$ )。单因素Logistic回归分析, 结果可见, 年龄( $OR = 1.129$ )、糖尿病病程( $OR = 1.221$ )与DPN呈正相关( $P < 0.05$ ), 白蛋白( $OR = 0.853$ )、25-羟基维生素D ( $OR = 0.869$ )与DPN呈负相关( $P < 0.05$ )。Logistic回归多因素分析显示, 25-羟基维生素D每降低1 ng/ml, DPN的发病率增加19.1%。ROC曲线面积为0.721。结论: 2型糖尿病患者的25-羟基维生素D水平与DPN显著相关。评估25-羟基维生素D可能是2型糖尿病患者随访中有价值的一部分。

## 关键词

25-羟基维生素D, 2型糖尿病, 周围神经病变

# Correlation between 25-Hydroxyvitamin D and Type 2 Diabetic Peripheral Neuropathy

Shaochen Wei<sup>1</sup>, Zidi Gao<sup>1</sup>, Lin Sun<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

<sup>2</sup>Department of Endocrinology, Sanya People's Hospital, Sanya Hainan

Received: Jul. 17<sup>th</sup>, 2024; accepted: Aug. 11<sup>th</sup>, 2024; published: Aug. 20<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 卫韶晨, 高子迪, 孙琳. 25-羟基维生素 D 与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 773-779. DOI: 10.12677/acm.2024.1482281

## Abstract

**Objective:** To analyze the relationship between 25-hydroxyvitamin D and DPN. **Method:** From February 2023 to December 2023, 99 patients with type 2 diabetes mellitus were hospitalized in the Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Beihua University, of which 68 had peripheral neuropathy (DPN) and 31 had no peripheral neuropathy (NDPN). Differences were analysed for general data between the two groups; logistic regression analysis was used to analyze the relationship between 25-hydroxyvitamin D and DPN, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was plotted. **Results:** The age and duration of diabetes mellitus in the DPN group were higher than those in the NDPN group ( $P < 0.05$ ), and the levels of albumin and 25-hydroxyvitamin D in the DPN group were lower than those in the NDPN group ( $P < 0.05$ ). Univariate Logistic regression analysis showed that age (OR = 1.129) and duration of diabetes mellitus (OR = 1.221) were positively correlated with DPN ( $P < 0.05$ ), while albumin (OR = 0.853) and 25-hydroxyvitamin D (OR = 0.869) were negatively correlated with DPN ( $P < 0.05$ ). Logistic regression multivariate analysis showed that the incidence of DPN increased by 19.1% for every 1 ng/ml decrease in 25-hydroxyvitamin D. The ROC curve area is 0.721. **Conclusion:** The level of 25-hydroxyvitamin D in patients with type 2 diabetes mellitus is significantly correlated with DPN. Evaluation of 25-hydroxyvitamin D may be a valuable part of the follow-up of patients with type 2 diabetes.

## Keywords

25-Hydroxyvitamin D, Type 2 Diabetes, Peripheral Neuropathy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

国际糖尿病联盟(IDF)第10版调查报告显示,糖尿病已成为21世纪增长最快的全球突发卫生事件之一。预计到2030年,全球糖尿病患者数量将达到6.43亿,到2045年更可能攀升至7.83亿[1]。糖尿病周围神经病变(DPN)作为一种常见的慢性并发症,给患者带来诸多痛苦,如感觉异常、刺痛、肢端麻木、踝关节反射减退和远端苍白感觉减退等,严重时可能导致关节变形、皮肤溃烂,甚至需要截肢[2]。

维生素D在维持血糖正常水平和促进胰岛素分泌中扮演着关键角色。与肥胖和胰岛素抵抗呈负相关,并与体内炎症状态密切相关[3]。近年来,维生素D受体被发现在人体中广泛分布,并且在多种炎症因子的基因转录和免疫细胞的表达中发挥重要作用[4],包括抗细胞增殖、免疫调节、血管生成和影响神经营养因子的表达等多种生物学过程。这些作用涉及多个器官和组织,如肾脏、神经系统和视网膜等。这表明,维生素D在维持人体健康方面具有多重作用,尤其是在预防慢性疾病和调节免疫系统方面展现出重要的潜在价值[5][6]。

本研究旨在探讨25-羟基维生素D(25-OH-D)与糖尿病周围神经病变之间的相关性。通过深入研究这一课题,我们希望能够明确25-OH-D在糖尿病周围神经病变中的临床意义,并为改善糖尿病患者的生活质量提供新的治疗策略。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 一般资料

选取2023年2月至2023年12月期间,在北华大学附属医院住院的99例2型糖尿病患者且病例资

料完整者。根据震动感觉阈值检查结果将其分类, 68 例 2 型糖尿病患者被归类为 DPN 组, 31 例被归类为 NDPN 组。收集所有纳入对象的性别、年龄、身高、体重, 并计算体重指数(BMI,  $\text{Kg/m}^2$ )、糖尿病病程等一般资料。本研究已经通过医院医学伦理委员会的审核, 并且患者对试验有充分的知情权, 已签署相关的知情同意书。

## 2.2. 纳入及排除标准

纳入标准: 符合糖尿病神经病变诊治专家共识(2021)提出的糖尿病神经病变诊断标准[7]: (1) 具有明确的糖尿病病史; (2) 在确诊糖尿病时或确诊之后出现的神经病变; (3) 出现神经病变的临床症状, 如疼痛、麻木、感觉异常等, 5 项检查(踝反射、振动觉、压力觉、温度觉、针刺痛觉)任意 1 项异常; 若无临床症状, 则 5 项检查任意 2 项异常也可诊断; (4) 除外其他原因所致的神经病变。

排除标准: 病例资料不完整; 其他类型糖尿病及并发糖尿病急性并发症; 近三个月服用骨化三醇、降钙素等对 25-羟基维生素 D 水平有影响的药物; 严重肝肾功能不全; 同时患有甲状腺旁腺疾病; 其他原因导致的周围神经病变。

## 2.3. 实验室检查

### 2.3.1. 临床生化指标测定

血清白蛋白、高密度脂蛋白(HDL)、尿酸(SUA)使用 Beckman 5800 全自动生化分析仪, 空腹 C 肽(FC)采用化学发光法检测, 糖化血红蛋白(HbA1c)使用高速液相色谱法检测, 血清 25-羟基维生素 D 采用液相色谱-串联质谱法检测。

### 2.3.2. 震动感觉阈值测定

由内分泌科经过专业培训的护士使用 Sensimeter A200 数字震动感觉阈值检查仪检测患者足部的震动感觉阈值(Vibration perception threshold, VPT)。首先需要让患者保持仰卧位并全身放松, 同时闭上眼睛以减少外界干扰。检测过程中, 应依次从右到左检查患者的足背和第 1 足趾。这一过程中, 检测仪器会逐步增加震动的振幅和电流强度, 直到震动能够被患者明确感知为止。在此过程中, 检测仪器会显示一个数值范围在 0 到 50 V 之间, 每个数值精确至 0.1 V。重复进行至少三次测试, 并取这三次测试结果的平均值作为最终的震动感觉阈值。

## 2.4. 统计学分析

应用 SPSS 26.0 对数据进行处理与统计学分析。符合正态性的计量资料, 使用均数±标准差进行描述, 并采用 t 检验进行比较。不符合正态分布的资料, 使用中位数(M)和四分位间距(P25, P75)表示, 行秩和检验。对于计数资料, 使用频数(n)和百分比(%)进行描述, 并采用卡方检验进行比较。通过单因素 Logistic 回归分析来识别具有统计学意义的变量, 将这些显著的单因素变量纳入多因素 Logistic 回归模型中, 最后使用 ROC 曲线来分析模型对 DPN 发病风险的预测价值。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

### 3.1. 一般资料比较

DPN 组患者与 NDPN 组患者在年龄、糖尿病病程、白蛋白和 25-OH-D 水平上存在显著差异。具体来说, DPN 组患者的年龄更大(61.66 岁), 糖尿病病程更长(9 年), 白蛋白水平更低(43.63 g/L), 25-OH-D 水平也更低(12.33 ng/ml)。这些差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**Table 1.** Comparison of general information  
**表 1.** 一般资料比较

| 一般资料                     | NDPN 组(n = 31)    | DPN 组(n = 68)     | $t/x^2/Z$ | $P$ 值  |
|--------------------------|-------------------|-------------------|-----------|--------|
| 年龄(岁)                    | 47.77 ± 12.56     | 61.66 ± 9.18      | 6.196     | <0.001 |
| 性别(%)                    |                   |                   | 0.160     | 0.69   |
| 男                        | 20 (64.52)        | 41 (60.29)        |           |        |
| 女                        | 11 (35.48)        | 27 (39.71)        |           |        |
| 病程(年)                    | 3 (0.5, 8)        | 9 (4.25, 15)      | 4.179     | <0.001 |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | 25.50 ± 4.05      | 25.52 ± 3.61      | 0.025     | 0.980  |
| HbA1c (%)                | 9.86 ± 2.21       | 8.95 ± 1.75       | 2.012     | 0.050  |
| C 肽(ng/ml)               | 2.81 (2.44, 3.47) | 2.59 (1.86, 3.59) | 0.743     | 0.457  |
| SUA (umol/L)             | 356.49 ± 112.62   | 313.08 ± 103.24   | 1.886     | 0.062  |
| 白蛋白(g/L)                 | 45.48 ± 3.02      | 43.63 ± 3.71      | 2.435     | 0.017  |
| HDL (mmol/L)             | 1.02 ± 0.22       | 1.11 ± 0.28       | 1.556     | 0.123  |
| 25-OH-D (ng/ml)          | 17.05 ± 6.30      | 12.33 ± 5.23      | 3.896     | <0.001 |

### 3.2. DPN 相关的风险因素

进行回归分析以确定整个研究人群中与 DPN 相关的因素。单因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄(OR = 1.129)、糖尿病病程(OR = 1.221)与 DPN 呈正相关, 是 DPN 的危险因素, 白蛋白(OR = 0.853)与 DPN 呈负相关, 是 DPN 的保护因素(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

**Table 2.** Risk factors associated with DPN  
**表 2.** DPN 相关的风险因素

| 单因素分析                    | $\beta$ 值 | Hosmer-Lemeshow 检验 | OR 值  | 95% CI       | $P$ 值  |
|--------------------------|-----------|--------------------|-------|--------------|--------|
| 年龄(岁)                    | 0.121     | 0.429              | 1.129 | 1.070~1.191  | <0.001 |
| 病程(年)                    | 0.200     | 0.173              | 1.221 | 1.097~1.359  | <0.001 |
| BMI (Kg/m <sup>2</sup> ) | 0.001     | 0.129              | 1.001 | 0.893~1.123  | 0.980  |
| C 肽(ng/ml)               | -0.016    | 0.192              | 0.984 | 0.710~1.364  | 0.923  |
| SUA (umol/l)             | -0.004    | 0.714              | 0.996 | 0.992~1.000  | 0.068  |
| HDL (mmol/L)             | 1.369     | 0.231              | 3.931 | 0.682~22.640 | 0.125  |
| 白蛋白(g/L)                 | -0.159    | 0.410              | 0.853 | 0.745~0.975  | 0.020  |

### 3.3. 血清 25-羟基维生素 D 与 DPN 之间的关系

单因素回归分析显示: 25-OH-D 与 DPN 的发生显著相关(OR = 0.869,  $P < 0.05$ )。25-OH-D 每降低 1 ng/ml, DPN 的发病率增加 13.1%。将 25-OH-D、年龄、糖尿病病程和白蛋白纳入多因素 Logistic 回归分析

中,结果显示 25-OH-D 在这一模型中依然表现出明确相关性( $OR = 0.809, P < 0.05$ ),25-OH-D 每降低 1 ng/ml,DPN 的发病率增加 19.1%,表明低水平的血清 25-羟基维生素 D 是 DPN 患者的危险因素。见表 3。

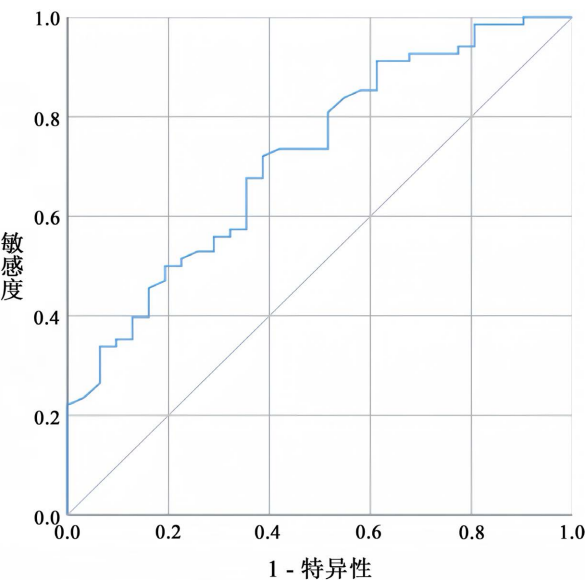
**Table 3.** Relationship between 25-hydroxyvitamin D and DPN

**表 3.** 25-羟基维生素 D 与 DPN 的关系

| logistic 回归     | $\beta$ 值 | Hosmer-Lemeshow 检验 | OR 值  | 95% CI      | $P$ 值  |
|-----------------|-----------|--------------------|-------|-------------|--------|
| 单因素分析           |           |                    |       |             |        |
| 25-OH-D (ng/ml) | -0.141    | 0.693              | 0.869 | 0.801~0.942 | 0.001  |
| 多因素分析           |           |                    |       |             |        |
| 25-OH-D (ng/ml) | -0.212    | 0.369              | 0.809 | 0.715~0.916 | 0.001  |
| 病程(年)           | 0.204     |                    | 1.227 | 1.063~1.415 | 0.005  |
| 年龄(岁)           | 0.136     |                    | 1.145 | 1.064~1.233 | <0.001 |
| 白蛋白(g/L)        | -0.098    |                    | 0.907 | 0.735~1.118 | 0.361  |

3.4. ROC 曲线

绘制 ROC 曲线,以评价血清 25-羟基维生素 D 对 DPN 发病风险的预测价值。可见曲线下面积为 0.721。见图 1,表 4。



**Figure 1.** ROC curve of 25-hydroxyvitamin D

**图 1.** 25-羟基维生素 D 的 ROC 曲线

**Table 4.** Area under the curve and truncation value

**表 4.** 曲线下面积与截断值

| 变量              | AUC 面积 | CUT-OFF 值 | 敏感度   | 特异性   | 约登指数  |
|-----------------|--------|-----------|-------|-------|-------|
| 25-OH-D (ng/ml) | 0.721  | 0.41      | 0.721 | 0.613 | 0.334 |

## 4. 讨论

维生素 D 是一种至关重要的脂溶性维生素，它在维持人体健康方面发挥着关键作用，特别是在调节钙磷稳态和骨骼健康方面。人体可以通过两种方式获取维生素 D：通过太阳紫外线的照射和日常饮食。维生素 D 本身并没有活性，需要经过肝脏和肾脏的代谢转化才能成为具有活性的形式——1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub> [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]。这种活性形式的维生素 D 与靶向组织中的维生素 D 受体(VDR)结合，帮助调节钙和磷的代谢，保持其在血液中的稳定水平[8] [9]。除了对骨骼系统的影响外，近年来的研究表明，维生素 D 缺乏症还与多种疾病的发展和进展有关，包括心血管疾病、糖尿病、自身免疫性疾病等[10]。研究表明，维生素 D 能够降低胰岛素抵抗、延缓胰腺  $\beta$  细胞功能下降、抑制胰腺  $\beta$  细胞的凋亡[11]-[14]。总之，维生素 D 在人体中发挥着至关重要的作用，它不仅有助于维持骨骼健康，还与多种疾病的风险密切相关。因此，保持适当的维生素 D 水平对于维护整体健康至关重要。

通过调查和研究，发现超过一半的糖尿病患者会出现糖尿病周围神经病变，其发病机制涉及胰岛素抵抗、炎症因子、脂肪代谢紊乱以及氧化应激等多个方面[15]。这些因素相互作用，共同促进了糖尿病及其并发症的发展[9]。维生素 D 在改善 DPN 患者的症状和预后方面起到了直接作用，包括保护和营养神经、促进神经因子分泌，以及促进神经生长和修复。此外，维生素 D 还可以通过调节糖脂代谢、保护胰岛  $\beta$  细胞功能、减轻氧化应激、抗炎及保护血管内皮细胞功能等间接途径延缓 DPN 的发生[16] [17]。

本研究通过单因素 Logistic 回归分析发现，25-羟基维生素 D、年龄、糖尿病病程与 DPN 显著相关。进一步采用多因素 Logistic 回归分析，强调了低水平的 25-羟基维生素 D 为 DPN 的危险因素，25-OH-D 每降低 1 ng/ml，DPN 的发病率增加 19.1%。过往研究表明，患有神经病变的糖尿病患者中维生素 D 缺乏症非常普遍，且维生素 D 的缺乏程度与糖尿病周围神经病变之间存在显著相关性，25-OH-D 水平越高，小纤维神经损伤越轻[18]-[21]。

综上所述，本篇文章强调了维生素 D 在糖尿病周围神经病变中的重要性，并指出了进一步研究的必要性，以深入了解维生素 D 补充治疗在 DPN 患者中的差异性和效果。

## 基金项目

吉林省自然科学基金 20200201555JC。

## 参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., *et al.* (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] 胡方舟, 杨雯月, 谢小红, 叶建华, 陈垦. 2 型糖尿病患者合并周围神经病变的危险因素分析[J]. 中华全科医学, 2018, 16(5): 781-784.
- [3] 陈建丰, 韩晓芳, 翟斐, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清  $\beta$ -CTX, OC, PINP, 25(OH) D<sub>3</sub> 表达与血糖, 胰岛素水平的关联性[J]. 中国临床研究, 2020, 33(7): 959-962.
- [4] Cantorna, M.T. and Arora, J. (2023) Two Lineages of Immune Cells That Differentially Express the Vitamin D Receptor. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **228**, Article 106253. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106253>
- [5] Derakhshanian, H., Javanbakht, M.H., Zarei, M., Djalali, E. and Djalali, M. (2017) Vitamin D Increases IGF-I and Insulin Levels in Experimental Diabetic Rats. *Growth Hormone & IGF Research*, **36**, 57-59. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2017.09.002>
- [6] 唐枫燕, 钟绍, 赵波, 等. 维生素 D 与糖尿病周围神经病变的关系[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5): 355-357.
- [7] 中华医学学会糖尿病学分会神经并发症学组, 时立新, 朱大龙, 等. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(6): 499-515.



- [8] 任国伟, 耿林丹, 任栋, 等. 《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)》解读[J]. 河北医科大学学报, 2024, 45(4): 373-377.
- [9] 许婷婷, 季永娟, 沈莹, 等. 维生素 D 与糖尿病周围神经病变关系的研究进展[J]. 现代医院, 2023, 23(1): 150-152.
- [10] Zmijewski, M.A. (2019) Vitamin D and Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 145. <https://doi.org/10.3390/ijms20010145>
- [11] Schleu, M.F., Barreto-Duarte, B., Arriaga, M.B., Araujo-Pereira, M., Ladeia, A.M., Andrade, B.B., *et al.* (2021) Lower Levels of Vitamin D Are Associated with an Increase in Insulin Resistance in Obese Brazilian Women. *Nutrients*, **13**, Article 2979. <https://doi.org/10.3390/nu13092979>
- [12] 欧阳晨蕾, 黄菲. 维生素 D 在糖尿病周围神经病变中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(5): 496-500.
- [13] Zhao, H., Zheng, C., Zhang, M. and Chen, S. (2021) The Relationship between Vitamin D Status and Islet Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *BMC Endocrine Disorders*, **21**, Article No. 203. <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00862-y>
- [14] Li, K., Chen, Y., Xie, J., Cai, W., Pang, C., Cui, C., *et al.* (2023) How Vitamins Act as Novel Agents for Ameliorating Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Overview. *Ageing Research Reviews*, **91**, Article 102064. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.102064>
- [15] Zhu, J., Hu, Z., Luo, Y., Liu, Y., Luo, W., Du, X., *et al.* (2024) Diabetic Peripheral Neuropathy: Pathogenetic Mechanisms and Treatment. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1265372. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1265372>
- [16] Bajaj, S., Singh, R., Dwivedi, N., Singh, K., Gupta, A. and Mathur, M. (2014) Vitamin D Levels and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, **18**, 537-541. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.137512>
- [17] 于丹凤, 侯新国. 维生素 D 与糖尿病周围神经病变的研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2023, 15(4): 350-353.
- [18] Yammine, K., Abi Khama, J., Kaypekian, T., Assi, C. and Zeeni, N. (2021) Is Diabetic Neuropathy Associated with Vitamin D Status? A Meta-Analysis. *British Journal of Nutrition*, **127**, 972-981. <https://doi.org/10.1017/s0007114521001707>
- [19] Alam, U., Petropoulos, I.N., Ponirakis, G., Ferdousi, M., Asghar, O., Jeziorska, M., *et al.* (2020) Vitamin D Deficiency Is Associated with Painful Diabetic Neuropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **37**, e3361. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3361>
- [20] Fei, S., Fan, J., Cao, J., Chen, H., Wang, X. and Pan, Q. (2024) Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Diabetic Peripheral Neuropathy in Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients by Predominantly Increasing Large-Fiber Lesions. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **209**, Article 111585. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111585>
- [21] Pang, C., Yu, H., Cai, Y., Song, M., Feng, F., Gao, L., *et al.* (2023) Vitamin D and Diabetic Peripheral Neuropathy: A Multi-Centre Nerve Conduction Study among Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **39**, e3679. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3679>