

# 活性维生素 D 治疗非增殖型糖尿病视网膜病变的疗效

朱燕妮, 卢娟, 陈静, 朱炎华

作者单位: (434002) 中国湖北省荆州市, 长江大学附属第一人民医院眼科

作者简介: 朱燕妮, 主治医师, 研究方向: 玻璃体疾病。

通讯作者: 朱燕妮. tjmtom@126.com

收稿日期: 2012-08-25 修回日期: 2012-12-10

## Effect of calcitriol in patients with proliferative diabetic retinopathy

Yan-Ni Zhu, Juan Lu, Jing Chen, Yan-Hua Zhu

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434002, Hubei Province, China

Correspondence to: Yan-Ni Zhu. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434002, Hubei Province, China. tjmtom@126.com

Received: 2012-08-25 Accepted: 2012-12-10

### Abstract

• AIM: To investigate the effect of calcitriol in patients with proliferative diabetic retinopathy (PDR).

• METHODS: Totally 96 patients with PDR were chosen. All patients were divided into two groups randomly. Patients in group T (29 males and 19 females) were given calcitriol (0.25 μg/day) and routine drugs, while patients in group C (31 males and 17 females) received routine drugs only. Other twenty normal adults were selected as healthy group (group N) and took no drugs. The serum Ca, P, 25-(OH)D<sub>3</sub>, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and parathyroid hormone (PTH) were measured at the experiment onset and 12 weeks later.

• RESULTS: Compared to group N, the serum 25-(OH)D<sub>3</sub>, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> level was both obviously decreased, and serum PTH level was increased both in Group C and Group T ( $P < 0.05$ ). After calcitriol treatment for 12 weeks, the serum 25-(OH)D<sub>3</sub>, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> level in group T was all obviously increased ( $P < 0.05$ ), and serum PTH level was obviously decreased ( $P < 0.05$ ). Simultaneously ocular fundus changes were improved, the efficiency ratio of group T was higher than that of group C (89.6% vs 60.4%,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference in serum Ca, P among the three groups at any time.

• CONCLUSION: There is lower serum 25-(OH)D<sub>3</sub>, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> level in the patients with PDR, and calcitriol can improve the disorder and is effective in treating PDR.

• KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic retinopathy; vitamin D

Citation: Zhu YN, Lu J, Chen J, et al. Effect of calcitriol in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2013;13(1):104-106

### 摘要

目的: 探讨活性维生素 D (骨化三醇) 治疗非增殖型糖尿病视网膜病变的临床疗效。

方法: 选取本院眼科门诊及内分泌科病房诊断明确的 2 型糖尿病视网膜病变患者 96 例, 患者按随机数字表法随机均分为对照组 (C 组) 和观察组 (T 组) 各 48 例, C 组给予二甲双胍降糖治疗, T 组患者在对照组的基础上给予骨化三醇 0.25 μg/d 治疗。另选取本院体检中心健康体检者 20 例作为正常组 (N 组), 观察各组患者治疗前后血清钙、磷、25-(OH)D<sub>3</sub>、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 及甲状旁腺激素 (PTH) 水平, 并观察两组患者治疗后眼底病变减轻的有效率。

结果: 与 N 组相比, C 组、T 组患者治疗前均存在血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 和 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平低下, 甲状旁腺素上升; 给予骨化三醇治疗后, T 组患者维生素 D 及甲状旁腺素水平有改善, 同时视力及眼底出血渗出均改善, 有效率明显高于 C 组, 两组比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。以上三组患者治疗前后血清钙、磷水平差异无统计学意义。

结论: DR 患者存在血清维生素 D 代谢紊乱, 给予维生素 D 治疗可以改善其代谢紊乱, 同时可以明显改善患者视力及眼底病变。

关键词: 糖尿病; 视网膜病变; 维生素 D

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.01.28

引用: 朱燕妮, 卢娟, 陈静, 等. 活性维生素 D 治疗非增殖型糖尿病视网膜病变的疗效. 国际眼科杂志 2013;13(1):104-106

### 0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是 2 型糖尿病主要的微血管并发症, 也是成人致盲的常见原因之一。我国 DR 致盲率逐年上升, 据资料统计, 糖尿病人群中 30% ~ 50% 合并 DR, 其致盲率为 8% ~ 12%, 但至今其发病机制尚未完全阐明。近年来维生素 D 代谢紊乱与糖尿病发生发展以及与糖尿病血管并发症成为研究热点, 本研究主要观察非增殖型 DR 患者是否存在维生素 D 代谢紊乱, 以及给予活性维生素 D 治疗是否具有较好的临床疗效, 现报告如下。

### 1 对象和方法

1.1 对象 选取 2011-01/2012-04 本院眼科及内分泌科门诊及住院治疗的诊断明确的非增殖型 DR 患者 96 例, DR 标准参照八年制第二版眼科学<sup>[1]</sup>。排除标准为患者合并以下其中一项: 诊断 DR 之前发现甲状旁腺疾病、正

表 1 各组患者血钙、磷、PTH、25-(OH)D<sub>3</sub>及 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>水平的比较

组别	n (例)	血钙 (mmol/L)		血磷 (mmol/L)		PTH (pmol/L)		25-(OH)D <sub>3</sub> (ng/mL)		1,25-(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
N 组	20	2.20±0.22	2.20±0.22	1.33±0.26	1.33±0.26	1.97±0.35	1.97±0.35	28.72±5.02	28.72±5.02	35.68±7.12	35.68±7.12
C 组	48	2.18±0.23	2.25±0.19	1.36±0.25	1.38±0.24	3.75±0.66 <sup>a</sup>	3.63±0.59	13.23±2.72 <sup>a</sup>	12.61±2.91	15.31±4.07 <sup>a</sup>	14.86±4.21
T 组	48	2.24±0.25	2.26±0.21	1.35±0.23	1.33±0.27	3.68±0.61 <sup>a,c</sup>	2.22±0.53 <sup>a,c</sup>	13.11±2.87 <sup>a</sup>	26.31±4.68 <sup>a,c</sup>	15.69±4.34 <sup>a</sup>	30.29±5.99 <sup>a,c</sup>
F		0.602	0.586	0.112	0.239	1969.030	1677.206	186.333	154.252	145.042	138.819
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

<sup>a</sup>P<0.05 vs N 组; <sup>c</sup>P<0.05 vs 同组治疗前; <sup>e</sup>P<0.05 vs C 组同期。

在使用或近 4wk 使用维生素 D 制剂、患者两眼 DR 分期不一致。所有患者按照随机数字表随机均分为对照组 (C 组) 和观察组 (T 组)。C 组患者男 31 例, 女 17 例, 年龄 39 ~ 75 (平均 54.4±13.7) 岁, DR 病程 1 ~ 9 (平均 3.9±1.7) a, DR 分级 I 期 13 例, II 期 18 例, III 期 17 例。T 组患者男 29 例, 女 19 例, 年龄 36 ~ 77 (平均 52.8±14.9) 岁, DR 病程 1 ~ 10 (平均 4.1±2.0) a, DR 分级 I 期 15 例, II 期 20 例, III 期 13 例。另设正常组 (N 组), 为本院体检中心健康体检者共 20 例, 男 12 例, 女 8 例, 年龄 53.5±14.4 岁。以上三组研究对象性别构成比、年龄无统计学差异 (P>0.05)。T 组与 C 组患者 DR 病程及分期差异无统计学意义 (P>0.05), 具有可比性。

**1.2 方法** C 组使用常规药物治疗, 降糖药物二甲双胍 (0.25g, 3 次/d) 和抗血小板药物阿司匹林 (0.1g, 1 次/d)。T 组在上述基础上加用骨化三醇 0.25 μg/d 治疗, 疗程为 12wk, 患者治疗期间均不使用钙剂。分别在实验开始及结束时测定患者血清钙、磷、25-(OH)D<sub>3</sub>、1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、甲状旁腺素 (PTH) 水平。检测方法: 受检者均于清晨空腹采取上肢静脉血, 当日完成全部化验。血清钙、磷采用全自动生化分析仪检测。血清 PTH、25-(OH)D<sub>3</sub> 以及 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 的检测采用放射免疫分析法, 由专人严格按照试剂盒说明书操作。

统计学分析: 所有计量资料用均数±标准差表示, 采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析, 计量资料采用单因素方差分析, 计数资料采用 χ<sup>2</sup> 检验, 以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组患者血清钙、磷、PTH、25-(OH)D<sub>3</sub> 以及 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平的比较** 各组患者治疗前后血清钙、磷、PTH、25-(OH)D<sub>3</sub> 以及 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平见表 1, 从表中可以看出, DR (C 组、T 组) 患者血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 以及 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平较健康体检人群下降 (P<0.05), PTH 水平较健康体检人群上升 (P<0.05), 表明 DR 患者存在维生素 D 代谢紊乱。C 组患者经常规降糖及抗血小板药物治疗后, 患者血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 以及 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 及 PTH 水平变化差异无统计学意义 (P>0.05)。而 T 组患者在常规药物治疗的基础上, 加用骨化三醇治疗, 患者血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 及 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平升高 (P<0.05), PTH 水平下降 (P<0.05), 表明骨化三醇治疗可以调整 DR 患者维生素 D 代谢紊乱。

**2.2 两组患者治疗后临床疗效的比较** 疗效判定标准:

表 2 两组患者治疗疗效比较

组别	n (例)	显效	有效	无效	有效率 (%)
C 组	48	18	11	19	60.4
T 组	48	26	17	5	89.6

DR 治疗疗效判断标准: 显效: 视力提高 3 行以上, 眼底出血及渗出完全吸收, 微血管瘤消除; 有效: 视力提高 1 行以上, 眼底出血及渗出大部分吸收, 或残留硬性黄白色渗出灶; 无效: 视力无明显提高, 眼底出血及渗出无明显改善或进一步加重。有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。骨化三醇组与常规药物治疗组疗效比较见表 2。从表中可以看出, DR 患者在常规药物治疗的基础上补充骨化三醇可以显著提高 DR 患者的治疗有效率 (P<0.05)。

**2.3 药物不良反应** 两组患者在用药期间均未出现明显的不良反应, 有个别患者出现轻度牙龈出血, 对症处理后好转。

## 3 讨论

DR 是糖尿病的重要微血管并发症, 是工作人群中首位致盲疾病, DR 发生的关键在于视网膜组织缺氧, 视网膜微循环异常。早期的病理改变有毛细血管内皮细胞基底膜增厚、周细胞丧失、毛细血管自动调节功能丧失, 随后内皮细胞屏障功能损害, 血-视网膜屏障破坏, 血液成分渗出、毛细血管闭塞, 视网膜水肿, 晚期可见新生血管、异常血管形成及纤维化增生, 其中慢性黄斑水肿和增生型 DR 是其视力损害的主要原因。目前对 DR 的治疗多集中在非增殖期血糖控制以及增殖期的光凝术治疗, 特别是对早期非增殖型病变单纯血糖控制疗效不太理想。

近年来研究发现, 维生素 D 与糖尿病其他血管并发症关系密切, 如 Shaban 等<sup>[2]</sup> 观察发现大多不同种族美国 2 型糖尿病患者普遍存在 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平低下。刘金霞等<sup>[3]</sup> 观察 2 型糖尿病患者血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 浓度同颈动脉内膜中层厚度的关系发现, 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度与血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平呈负相关, 认为 2 型糖尿病患者血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 浓度是颈动脉内膜中层厚度增加的独立危险因素。Akin 等<sup>[4]</sup> 研究也得出类似结论, 血清 25-(OH)D<sub>3</sub> 水平与冠状动脉病变严重程度呈负相关。本研究也观察发现 DR 患者较健康体检者普遍存在维生素 D 水平低下, 并进一步观察补充活性维生素 D 能否减轻 DR 严重程度。

维生素 D<sub>3</sub> 在肝内 25-羟化酶的作用下形成 25-(OH)

$D_3$ ,  $25-(OH)D_3$  是人体循环中含量最高的一种维生素 D 代谢产物,反映人体维生素 D 营养状态。 $25-(OH)D_3$  在肾内  $1\alpha$ -羟化酶的催化下成为活性更高的  $1,25-(OH)_2D_3$ 。骨化三醇即  $1,25-(OH)_2D_3$ ,是活性维生素 D<sub>3</sub>。本研究进一步观察发现,非增殖型 DR 患者给予活性维生素 D 治疗,患者病变明显减轻。以往的研究多认为维生素 D 只与体内钙、磷及骨代谢关系密切,但近年来越来越多的研究表明维生素 D 还具有其他很多方面的作用,如抑制炎症反应<sup>[5]</sup>;促进胰岛素合成及分泌,减轻胰岛素抵抗<sup>[6,7]</sup>;调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RASS)<sup>[8]</sup>等。而 DR 的发生也涉及到炎症反应、胰岛素抵抗等环节,推测维生素 D 的治疗效应可能与此有关。最近国外学者研究发现,使用 RASS 阻断剂依那普利或氯沙坦能有效减慢糖化血红蛋白大于 7.5% 的 1 型糖尿病患者 DR 的进展,而对于糖化血红蛋白小于 7.5% 的 1 型糖尿病患者短期观察未体现 DR 进展的获益<sup>[9]</sup>。本研究还观察到维生素 D 治疗 DR 治疗期间无高钙血症等并发症,治疗过程安全。

综上所述,DR 患者普遍存在维生素 D 水平低下,给予小剂量活性维生素 D 治疗,不仅可改善其代谢紊乱,同时还可以减轻 DR 程度,延缓 DR 的进展,治疗过程安全,

进一步临床推广尚需大规模临床试验证实。

#### 参考文献

- 1 葛坚. 眼科学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社 2010;305-308
- 2 Shaban LH, Zarini GG, Exebio JC, *et al.* Serum Vitamin D Insufficiency and Diabetes Status in Three Ethnic Minority Groups. *J Immigr Minor Health* 2012[Epub ahead of print]
- 3 刘金霞,项洁,卜瑞芳,等. 2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 浓度与颈动脉内膜中层厚度的关系. *中华心血管病杂志* 2012;40(2):115-119
- 4 Akin F, Ayca B, Kose N, *et al.* Serum Vitamin D Levels Are Independently Associated With Severity of Coronary Artery Disease. *J Investig Med* 2012;60(6):869-873
- 5 Yadav AK, Banerjee D, Lal A, *et al.* Vitamin D deficiency, CD4(+) CD28(null) cells and Accelerated Atherosclerosis in Chronic Kidney Disease. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(6):575-581
- 6 Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocr* 2009;35(1):11-17
- 7 Beltowski J, Atanassova P, Chaldakov GN, *et al.* Opposite effects of pravastatin and atorvastatin on insulin sensitivity in the rat: role of vitamin D metabolites. *Atherosclerosis* 2011;219(2):526-531
- 8 Rammos G, Tseke P, Ziakka S. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol* 2008;40(2):419-426
- 9 Harindhanavudhi T, Mauer M, Klein R, *et al.* Benefits of Renin-Angiotensin blockade on retinopathy in type 1 diabetes vary with glycemic control. *Diabetes Care* 2011;34(8):1838-1842