

维生素 D 与 2 型痛性糖尿病周围神经病变的研究进展

阿尼呢嘎·阿里木江¹ 金晨爽¹ 王源岚¹ 卢雪玲^{2*}

(1.新疆医科大学第二临床医学院 乌鲁木齐 830054 2.新疆医科大学第七附属医院内分泌科 乌鲁木齐 830092)

摘要: 维生素 D 在骨代谢、钙代谢中发挥重大影响。国内外研究已经证实维生素 D 不足和糖尿病的发病及并发症的进展密切相关。糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病微血管并发症之一,而痛性糖尿病周围神经病变(PDPN)又称糖尿病周围神经病理性疼痛。PDPN 可导致严重疼痛、运动受限,生活质量下滑。Basit^[1]临床试验表明,高剂量肌肉注射维生素 D 可有效缓解患者的疼痛症状。有研究表明口服维生素 D 补充剂可改善维生素 D 和周围神经功能^[2]。Razzaghi^[3]研究表明,补充维生素 D 有利于糖尿病足溃疡的创面愈合。综上所述,维生素 D 是 PDPN 的重要因素。本文拟分析已开展的研究,将近年来国内外就二者的相关性研究进行归纳、总结。

关键词: 维生素 D; 2 型糖尿病; 痛性糖尿病周围神经病变

1 维生素 D

1.1 维生素 D 及其缺乏

维生素 D 在人体中起激素作用,它还在葡萄糖稳态和对胰岛素的敏感性中起到作用。维生素 D 在人体中的机制主要是维生素 D 参与调节体内的钙磷代谢及骨代谢。临床中常用的 25OHD 它是反应维生素 D 营养状态的一个重要指标。^[4]其于 20-30 微克每升时为不足,10-20 微克每升时为缺乏,25OHD 浓度小于 10 微克每升时为严重缺乏^[5]。

2.糖尿病周围神经病变

2.1 糖尿病周围神经病变概述

糖尿病及其并发症是全球卫生保健系统面临的日益严峻的重大挑战^[6]。糖尿病最常见的后果之一是周围神经系统的损害。据估计,50%的糖尿病患者最终会患上 DPN^[7]。DPN 的确切机制尚不完全清楚,男性、年龄增长、体重指数(BMI)、身高和疾病持续时间被确定为 DPN 的潜在危险因素。此外,一些研究表明,维生素 D 缺乏可能是 DPN 的独立危险因素^[8]。

2.2 PDPN 及其致病机制

PDPN 的患病率为 21%,疼痛在 2 型糖尿病患者、女性和南亚人中更为普遍。PDPN 的特征是对称性下肢感觉异常、感觉障碍和夜间加重的异常性疼痛,并伴有明显的睡眠障碍和生活质量下降。PDPN 的病因尚不清楚。PDPN 也与自主神经功能障碍有关。LDI 耀斑(一种测量小纤维功能的指标)在 PDPN 患者中是异常的,而传统的定量感觉测试和真皮神经纤维密度与 DPN 患者没有差异^[9]。

2.3 PDPN 流行病学流行病学概况

Jambart^[10]研究表明女性 PDPN 概率高于男性,这表明性别与 PDPN 发生有关。性别是糖尿病患者发生 PDPN 的独立危险因素之一,女性发生 PDPN 的概率较男性高 27%。Caroline^[11]等人的研究指出 PDPN 在女性中比率更高,女性出现疼痛的风险比男性高 50%。

Jmbarts^[10]等研究结果指出,与 < 50 岁的患者相比,50 至 64 岁患者 PDPN 风险增加 0.75 倍,≥65 岁的患者 PDPN 风险增加 1.13 倍。Caroline^[11]等发现与 2 型 PDPN 患者相比年龄与 1 型糖尿病 PDPN 的关系更加密切。Acker^[12]等的研究表明年龄每增加 10 岁 PDPN 的发生风险将增加 0.47 倍。

雷舒煜^[13]等人调查发生在新疆不同民族肢体疼痛的发生率显示在不同民族人群中,疼痛的发生率存在差异性。维吾尔族的疼痛发生率高达 42%,明显高于汉族的 28.4%。而哈萨克族的疼痛发生率最低为 16.7%。杨思进^[14]研究调查了在不同民族糖尿病患病率。其中维吾尔族糖尿病的患病率为 5.01%高于哈萨克族的 3.16%。这说明不同民族在不同疾病中发生率具有差异性。

3 维生素 D 与 PDPN

3.1 维生素 D 在 PDPN 作用机制

维生素 D 在促进神经生长因子(NGF)分泌具有重要作用。Zhou Y-K^[15]研究表明 NGF 不足致使糖尿病小纤维神经病变的改变。国外研究中提示 25OHD 在链脲佐菌中毒大鼠中促进诱导 NGF 并可预防神经营养缺陷。Anand P 等人在研究中了 25OHD 和 HbA1c 之间的关系,并发现了其二中存在显著的负相关这表明糖尿病、25OHD 和神经病变之间必然存在着关联。维生素 D 缺乏可神经感受器功能下降,从而促使神经损伤,同时降低患者对于疼痛的阈值^[16]。

3.2 维生素 D 在 PDPN 研究背景

Shillo P^[17]等人研究发现,在 PDPN 患者中 25OHD 水平显著降低,比较显示后在 PDPN 与 DPN 及健康志愿者中维生素 D 的含量逐渐上升。在与 DPN 和健康志愿者相比,PDPN 和 DPN 的表皮内和表皮下神经纤维显著降低。而表皮下神经纤维密度 25OHD 水平呈显著正相关。外源性补充维生素 D 可以减轻 PDPN 患者的疼痛程度^[18]。Alam 等人的研究也证实维生素 D 缺乏与 PDPN 有相关性^[19]。

最近发表的研究也表明,维生素 D 缺乏可能在小纤维神经病变的发病机制中发挥作用伤害感受器纤维^[7]。维生素 D 缺乏和神经病变之间的联系源于 2 型糖尿病的发病机制与 β 细胞功能、胰岛素分泌和血浆钙水平有关。维生素 D 的补充被证明可以导致血清钙的增加,血清游离脂肪酸的减少,胰岛素分泌的增加以及更好的葡萄糖耐受性这些发现和机制表明维生素 D 水平在评估糖尿病神经病变以及维生素 D 对糖尿病患者胰岛素控制的影响时的重要性^[20]。

3.3 维生素 D 治疗概况

在了一项前瞻性研究中^[18],患有 2 型糖尿病和 PDPN 每天服用 2000 IU 的胆钙化醇持续 3 个月根据视觉模拟评分(VAS)测量,疼痛评分降低了

50%。最近,在对2型糖尿病患者进行的安慰剂对照研究中,被研究者每周随机服用一次50000IU的胆钙化醇维持8周治疗结果显示25羟维生素D显著增加,神经疼痛症状也有明显好转。在一项对糖尿病患者的研究中,每天服用400单位的维生素D,持续12周,疼痛、麻木都得到了显著改善。我们还显示,服用600000IU维生素D治疗PDPN的疼痛、四肢麻木、情绪和生活方式有显著好转^[9]。

4 结论与展望

痛性糖尿病周围神经病是一种周围神经病变慢性疼痛综合征,它与睡眠障碍、体重减轻和神经精神症状密切。目前PDPN的治疗主要是对症治疗,包括三环类抗抑郁药物、钙通道 α -2d配体等。这些药物的临床应用往往受到难以忍受的不良反应的限制。补充维生素D为PDPN的早期治疗和预防提供一定的益处。但具体的维生素D剂量、远期的治疗效果以及相关副作用还需要大量临床对照试验来证实。

参考文献:

- [1] Basit A, Basit KA, Fawwad A, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4: e000148.
 - [2] Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, et al. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Medical principles and practice: international journal of the Kuwait University, Health Science Centre* 2015;24:250-6.
 - [3] Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Diabetes Complications* 2017;31:766-72.
 - [4] 毛琳,李莉.2型糖尿病患者血清维生素D水平及其影响因素[J]. *中国医科大学学报*, 2017, 46(1):68-71.
 - [5] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会.原发性骨质疏松症诊疗指(2017)[J].*中国骨质疏松杂志*,2019,25(3):281-309.
 - [6] He R, Hu Y, Zeng H, et al. (2016) Vitamin D deficiency increases the risk of peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 33.
 - [7] Ahmadiéh H, Azar ST, Lakkis N, et al. (2013) Hypovitaminosis D in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Relation to Disease Control and Complications. *ISRN Endocrinol* 2013,1-7.
 - [8] Fan L, Zhang Y, Zhu J, et al. (2018) Association of vitamin D deficiency with diabetic peripheral neuropathy and diabetic nephropathy in tianjin, china. *Asia Pac J Clin Nutr* 27, 599-606.
 - [9] Yasmine K, Wehbe R, Assi C. A systematic review on the efficacy of vitamin D supplementation on diabetic peripheral neuropathy. *Clin Nutr* 2020;Feb 4:S0261-5614(20)30045-5.
 - [10] Jmbart s, Ammache Z, Haddad F, et al. Prevalence of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy among Patients with Dabetes Mellitus in the Middle East Region[J].*J Int Med Res*, 2011, 39(2):366-377.
 - [11] Abbott CA, Malik RA, Van Ross ERE, et al. Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community Based Diabetic Population in the U.K [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(10):2220-2224
 - [12] Acker KV, Bouhassira D, Bacquer DD, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics[J]. *Diabetes Metab*, 2009,35(3):206-213.
 - [13] 雷舒煜, 李亦梅.痛性糖尿病周围神经变的临床研究进展[J]. *新疆医科大学学报增刊*.
 - [14] 杨思进, 马依彤, 刘芬, 等.新疆维吾尔族、哈萨克族糖尿病的患病率调查及相关危险因素分析. *中华内分泌代谢杂志*. 2011,27(5):395-398.
 - [15] Zhou Y-K, Liang Z, Guo Y, Zhang H-T, Wang K-H. High glucose upregulates CYP24A1 expression which attenuates the ability of 1,25(OH) 2D3 to increase NGF secretion in a rat Schwann cell line RSC96. *Mol Cell Endocrinol* 2015; 404: 75-81.
 - [16] Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth* 2011; 107: 490-502.
 - [17] Shillo P, Selvarajah D, Greig M, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetic Med*, 2019, 36(1):44-51.
 - [18] Basit A, Basit KA, Fawwad A, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2016, 4(1):e000148
 - [19] Alam Uazman et al. Vitamin D deficiency is associated with painful diabetic neuropathy. [J]. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2020, 37(1): e3361.
 - [20] Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. (2008) Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 10, 185-197.
- 通讯作者:卢雪玲、1973、全科教研室主任、硕士、研究方向:内分泌全科