

Research Progress of Vitamin D in the Treatment of Diabetes Peripheral Neuropathy

Mei He Jing Gao*

The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China

Abstract

Vitamin D is a fat soluble vitamin with a classic function of regulating calcium and phosphorus metabolism. In recent years, we have found that vitamin D receptors (VDRs) exist in various tissues of the body, so vitamin D may be involved in the occurrence and development of various diseases. Diabetes peripheral neuropathy (DPN) is the earliest and most common chronic complication of diabetes. Studies have confirmed that VD deficiency is an independent risk factor of DPN, and the specific mechanism of action is still unclear. The purpose of this paper is to comprehensively elaborate the relevant mechanism of VD on diabetes peripheral neuropathy, and comprehensively analyze the research of VD intervention on DPN.

Keywords

diabetes; vitamin D; peripheral neuropathy

维生素 D 治疗糖尿病周围神经病变的研究进展

何梅 高静*

新疆医科大学第五附属医院, 中国·新疆 乌鲁木齐 830000

摘要

维生素D (Vitamin D) 是一种脂溶性维生素, 经典作用是调节钙磷代谢。近些年我们发现维生素D受体 (VDR) 存在于机体各个组织, 故而维生素D可能参与各种疾病的发生发展。糖尿病周围神经病变 (DPN) 是发生最早、最常见的糖尿病慢性并发症, 研究证实VD缺乏是DPN的独立危险因素, 具体作用机制尚不明确。论文旨在综合阐述VD作用于糖尿病周围神经病变的相关机制, 对VD干预治疗DPN的研究进行综合分析。

关键词

糖尿病; 维生素D; 周围神经病变

1 引言

糖尿病 (DM) 是一种由胰岛素分泌缺陷或胰岛素功能障碍引起的代谢性疾病, 是最常见的慢性疾病之一。第 10 版国际糖尿病联盟地图集统计, 2021 年糖尿病人口已有 5.37 亿, 预计到 2045 年将达到 7.83 亿^[1]。DPN 是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 表现为无痛性神经病变和痛性神经病变。至少 20% 的 I 型糖尿病患者将在发病后 20 年内出现远端对称性多发性神经病变, 10%~20% 的新诊断 T2DM 合并远端对称性多发性神经病变, 将在 10 年内增加到 50%^[2]。

维生素 D 是一种类固醇激素, 主要由皮肤中 7-脱氢胆固醇经过阳光照射产生, 少部分可通过食物获得^[3]。VD 经过肝脏代谢为 25-羟基维生素 D (25(OH)D₃), 进一步通过肾脏转化为 1, 25-二羟基维生素 D₃ (1, 25(OH)₂D₃)。1, 25-二羟基维生素 D₃ 在体内发挥主要生理作用^[4]。近

年研究结果发现 VDR 广泛存在于机体各种组织中, 各项证据表明 VD 的状态与多种疾病相关, 包括心血管系统疾病、癌症、自身免疫性疾病等^[5]。

多项研究结果表明维生素 D 缺乏是 DPN 的独立危险因素^[5-7], 且痛性神经病变患者的 VD 水平比无痛性神经病变的明显降低^[8], 一些研究认为维生素 D 浓度是 DPN 患者预防和治疗的指标^[9]。论文主要分析和探讨 VD 作用于 DPN 机制, 探讨补充维生素 D 对 DPN 的辅助治疗作用。

2 维生素 D 作用于糖尿病周围神经病变 (DPN) 的机制

现阶段研究结果显示, 糖尿病神经病变相关机制包括渗透失衡 (高糖)、氧化损伤和炎症。VD 作用于 DPN 确切的机制尚不清楚, 现有证据表明 VD 可能通过以下几项机制影响 DPN:

①诱导机体产生 NGF、调节神经纤维功能: 动物研究表明, 维生素 D 不足与神经营养水平低和神经元钙稳态缺陷有关。最近有报道称, 在 I 型糖尿病神经病变患者中,

【作者简介】何梅 (1998-), 女, 中国甘肃省甘谷人, 在读硕士, 从事糖尿病并发症研究。

VD 和血清 NGF 呈正相关, 维生素 D 类似物不仅可有效诱导人类细胞系中的 NGF, 还可以上调其他神经营养因子, 如神经营养因子-3 (NT-3) 和胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) [10]。不仅如此, 维生素 D 还通过其受体调节神经元分化以及神经元生长和功能, 通过升高 IGF-1 水平, 能够使去分化的施旺细胞再分化, 促进神经纤维髓鞘形成, 增加神经传导速度, 改善疼痛性 DPN 患者的症状 [11,12]。

②改善 β 细胞功能, 减轻胰岛素抵抗 (IR): 胰岛素分泌是一个依赖钙的过程, 而维生素 D 不足会伴随血浆钙浓度的降低, 导致钙水平的二次升高, 干扰胰岛素释放并破坏胰岛 β 细胞功能 [13]。IR 被认为主要是由慢性炎症的严重程度增加引起的, 25(OH)D 浓度与 IR 呈负相关, VD 不足会增加患者发生周围神经病变的风险。骨骼肌和脂肪组织中的脂肪酸代谢受过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR-d) 的调节, PPAR-d 对 IR 有一定的调节作用, 维生素 D 可直接激活 PPAR-d 表达, 从而改善 IR [14]。

③降低炎症反应, 参与免疫调节: Gong 等人最新一项回顾性队列研究认为炎症细胞因子 (如 hs-CRP、IL-2、IL-10 和 TFN- γ) 参与了痛性 DPN 的发展, 并得出结论 LDL-C、糖化血红蛋白、UACR、IL-6 和 TNF- α 水平是疼痛性 DPN 的独立危险因素 [15]。维生素 D 能够抑制单核细胞上 toll 样受体的表达, 从而抑制炎症细胞因子和肿瘤坏死因子的产生, 调节抗炎细胞因子 IL-10 上调。不仅如此, VD 还可以调节 GSH (谷胱甘肽) 的产生, 从而降低血清 MCP-1 和 IL-8 水平, 减轻氧化应激和炎症 [16-17]。VD 还是免疫反应的调节剂, 服用 5000~10000IU 维生素 D3 使 CD4/CD8 比率增加 [18], VD 的活跃状态可能通过多种机制减弱免疫球蛋白免疫反应, 有助于减少自身抗体的产生 [19,20], 从而降低抗体介导的免疫性疾病的发生风险, 这也被认为是维生素 D 可能对机体发挥保护作用的原因之一。

3 补充维生素 D 治疗 DPN 的研究进展

Darraj 等人报告了糖尿病患者中维生素 D 缺乏的患病率为 60.8%, Senyigit 证明了糖尿病周围神经病变患者的维生素 D 水平显著低于无神经病变的患者 [21,22]。2015 年, 一项口服维生素 D3 试验得出结论, 25-羟基维生素 D 每增加 1ng/mL, 神经传导频率分别增加 2.2% 和 3.4%, 认为维生素 D 可减轻疼痛, 增加 DPN 患者的血钙, 降低循环游离脂肪酸浓度, 增加胰岛素分泌 [23]。2016 年, 一项肌注维生素 D3 试验得出相似的结论, 单次肌肉注射 60 万 IU 维生素 D3 后随访观察, 同样认为可减轻疼痛, 表明维生素 D 是一种有效的镇痛剂 [11]。

Papaioannoul 等人进行的一项关于老年人 DPN 相关荟萃分析研究表明 [24], 老年人维生素 D 不足与 DPN 发生之间也有相关性, 并认可 VD 状态能够作为老年患者 DPN 的预测指标。

有趣的是, 在既往研究中我们发现大部分的结论是维生素 D 水平越低, DPN 症状越严重。但我国最近的一项关于 VD 与 DPN 之间关系的研究结果得出两种相反的结论, 在 VD 不足患者组中 VD 水平较高反而会增加神经症状的发生风险, 在 VD 充足的患者中 VD 水平与 DPN 症状呈现负相关, 与之前的结果相似 [25]。

4 结语

现阶段, 对于 DPN 的治疗仍然以控制症状, 延缓病情发展为主, 无法做到根治。通过以上分析, 我们有理由认为充足的维生素 D 循环水平对 DPN 有一定的改善作用。既往研究通过口服或肌注 VD 来进行干预试验, 补充剂量存在很大差异, 缺乏一个标准化的方案。未来研究仍需要更大样本量、多中心随机对照试验, 进一步探索补充 VD 对于改善 DPN 症状的最佳治疗方案。

参考文献

- [1] Jin Q, Ma R C W. Metabolomics in Diabetes and Diabetic Complications: Insights from Epidemiological Studies[J]. Cells,2021,10(11):1-16.
- [2] Holt R I G. The importance of facts and figures in diabetes care[J]. DIABETIC MED,2020,37(2):173.
- [3] Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide[J]. EUR J CLIN NUTR,2020,74(11):1498-1513.
- [4] Habib A M, Nagi K, Thillaiappan N B, et al. Vitamin D and Its Potential Interplay With Pain Signaling Pathways[J]. Front Immunol,2020,11(null):820.
- [5] Zhao W-J, Xia X-Y, Yin J. Relationship of serum vitamin d levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Medical Journal,2021,34(7):814-820.
- [6] Soderstrom L H, Johnson S P, Diaz V A, et al. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES[J]. Diabet, Med,2012,29(1):50-55.
- [7] Fan L, Zhang Y, Zhu J, et al. Association of vitamin D deficiency with diabetic peripheral neuropathy and diabetic nephropathy in Tianjin, China[J]. ASIA PAC J CLIN NUTR,2018,27(3):599-606.
- [8] Shillo P, Selvarajah D, Greig M, et al. Reduced vitamin D levels in painful diabetic peripheral neuropathy[J]. Diabet, Med,2019,36(1):44-51.
- [9] Society C D. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China(2020 edition)(Part 1).[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine,2021,41(8):668-695.
- [10] Ozuguz U., Oruc S., Ulu M.S. et al. Does vitamin D have any role in the improvement of diabetic peripheral neuropathy in type 1 diabetic patients?[J]. J. Endocrinol. Invest., 2016,39(12):1411-1417.

- [11] Basit A, Basit K A, Fawwad A, et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*,2016,4(1):137-148.
- [12] Hao W, Tashiro S, Hasegawa T, et al. Hyperglycemia Promotes Schwann Cell De-differentiation and De-myelination via Sorbitol Accumulation and Igf1 Protein Down-regulation[J]. *J Biol Chem*,2015,290(28):17106-17115.
- [13] Jung S R, Reed B J, Sweet I R. A highly energetic process couples calcium influx through L-type calcium channels to insulin secretion in pancreatic beta-cells[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*,2009,297(3):717-727.
- [14] Hoseini R, Damirchi A, Babaei P. Vitamin D increases PPARgamma expression and promotes beneficial effects of physical activity in metabolic syndrome[J]. *Nutrition*,2017(36):54-59.
- [15] Xiaohua G, Dongdong L, Xiaoting N, et al. Severe Vitamin D Deficiency Is Associated With Increased Expression of Inflammatory Cytokines in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy[J]. *Frontiers in nutrition*,2021(8):612068.
- [16] Gu J C, Wu Y G, Huang W G, et al. Effect of vitamin D on oxidative stress and serum inflammatory factors in the patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Lab Anal*,2022,36(5):24430.
- [17] Leung P S. The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Nutrients*, 2016,8(3):147.
- [18] Geldmeyer-Hilt K, Heine G, Hartmann B, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 impairs NF- κ B activation in human naïve B cells[J]. *BIOCHEM BIOPH RES CO*,2011,407(4):699-702.
- [19] Luk A O Y, Wu H, Lau E S H, et al. Temporal trends in rates of infection-related hospitalisations in Hong Kong people with and without diabetes, 2001-2016: a retrospective study[J]. *Diabetologia*,2021,64(1):109-118.
- [20] Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M, et al. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc[J]. *Nutrients*,2021,13(4).
- [21] Senyigit A. The association between 25-hydroxy vitamin D deficiency and diabetic complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*,2019,13(2):1381-1386.
- [22] Alamdari A, Mozafari R, Tafakhori A, et al. An inverse association between serum vitamin D levels with the presence and severity of impaired nerve conduction velocity and large fiber peripheral neuropathy in diabetic subjects[J]. *Neurol Sci*,2015,36(7):1121-1126.
- [23] Putz Z, Tordai D, Hajdu N, et al. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy[J]. *Clin Ther*,2022,44(5):813-823.
- [24] Papaioannou I, Pantazidou G, Kokkalis Z, et al. Vitamin D Deficiency in Elderly With Diabetes Mellitus Type 2: A Review[J]. *Cureus*,2021,13(1):12506.
- [25] Ou Y, Liang Z, Yang Y, et al. Association of Diabetic Peripheral Neuropathy with Vitamin D Levels Depends on Vitamin D Status[J]. *Med Sci Monit*,2021(27):1-6.