

2 型糖尿病患者血清 25-羟维生素 D 和甲状旁腺激素水平与高血压病的相关性

李嘉伟¹, 卫刚刚¹, 庞有成¹, 于晓朴¹, 张玥¹, 边云飞²

(1. 山西医科大学, 山西省太原市 030000; 2. 山西医科大学第二医院心血管内科, 山西省太原市 030000)

[关键词] 糖尿病; 高血压病; 25-羟维生素 D; 甲状旁腺激素

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病患者血清 25-羟基维生素 D [25-(OH)D]、甲状旁腺激素 (PTH) 水平与其发生高血压的相关性。**方法** 回顾性分析 128 例 2 型糖尿病住院患者, 按照其是否合并原发性高血压病分为合并高血压组 (89 例)、无高血压组 (39 例)。收集研究对象的一般资料及检测血清 PTH、25-(OH)D 水平。分析 25-(OH)D、PTH 与 2 型糖尿病是否罹患高血压之间的关系。**结果** 合并高血压组患者血清 25-(OH)D 水平低于无高血压组 ($P < 0.001$)。两组间 PTH 水平差异无统计学意义 ($P = 0.132$)。Pearson 相关性分析显示, 25-(OH)D 与 PTH 呈负相关 ($r = -0.182, P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析显示 25-(OH)D 降低是 2 型糖尿病伴发高血压的危险因素 ($OR = 0.935, 95\% CI 0.883 \sim 0.991, P = 0.023$), 而 PTH 升高不是糖尿病患者易患高血压的危险因素。**结论** 糖尿病患者易合并 25-(OH)D 降低, 且 25-(OH)D 降低是糖尿病患者罹患高血压病的危险因素。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

Correlation between serum 25-(OH) D and parathyroid hormone levels and hypertension in patients with type 2 diabetes

LI Jiawei¹, WEI Ganggang¹, PANG Youcheng¹, YU Xiaopu¹, ZHANG Yue¹, BIAN Yunfei²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China; 2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China)

[KEY WORDS] diabetes; hypertension; 25-(OH)D; parathyroid hormone

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between serum 25-hydroxyvitamin D (25-(OH)D) and parathyroid hormone (PTH) levels and hypertension in patients with type 2 diabetes. **Methods** A retrospective analysis of 128 patients with type 2 diabetes was divided into hypertension group (89 cases) and non-hypertension group (39 cases) according to whether they had primary hypertension. General information of the subjects and serum PTH, 25-(OH) VitD were collected. To analyze the relationship between 25-(OH) VitD, PTH and hypertension in diabetic patients. **Results** Serum 25-(OH)D levels were lower in the patients with hypertension than in the non-combined hypertension group ($P < 0.001$). Difference in PTH of the two groups lacked statistical significance ($P = 0.132$). Pearson correlation analysis showed that 25-(OH)D was negatively correlated with PTH ($r = -0.182, P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that 25-(OH)D reduction was a risk factor for type 2 diabetes with hypertension ($OR = 0.935, 95\% CI 0.883 \sim 0.991, P = 0.023$), whereas elevated PTH is not a risk factor for hypertension in diabetic patients. **Conclusion** Diabetic patients are prone to decrease with 25-(OH)D, and 25-(OH)D reduction is a risk factor for hypertension in diabetic patients.

随社会人口城市化、老龄化, 高血压 (hypertension) 及 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发病率逐渐升高, 据调查, 2010 年中国 60 岁以上的老年人群中, 高血压患病率约为 67%, T2DM 患病率

约为 20%, 糖尿病患者发生高血压的概率高于非糖尿病患者^[1]。研究发现, 糖尿病患者发生心血管急性事件为糖尿病患者最主要的死亡原因, 且高血压为糖尿病患者发生心血管事件的独立危险因素^[2],

[收稿日期] 2019-01-16

[修回日期] 2019-04-12

[作者简介] 李嘉伟, 硕士研究生, 研究方向为冠心病基础与临床, E-mail 为 578689001@qq.com。通信作者边云飞, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 yunfeibian@sina.com。

近年来研究发现维生素 D (vitamin D, VitD) 和甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 参与心血管疾病的发生发展的多个环节, 包括高血压、心肌重塑、粥样斑块的形成、血管壁重构等。有研究显示, T2DM 患者 VitD 缺乏、PTH 增高的现象普遍存在, 然而目前对于 PTH 和 VitD 对血压的影响的研究存在差异。有研究证实高血压与血清中的 PTH 呈正相关^[3], 然而也有实验证实, PTH 可引起血管扩张使血压下降。国内外多项研究皆显示高血压患者血清维生素 D 水平低于非高血压患者^[4-7], 且国内外多项研究分别从临床横断面研究、前瞻性研究及基因角度发现 VitD 水平与高血压呈负相关, 然而也有未能肯定 VitD 对血压间关联的研究^[8-9]。本文章旨在研究 T2DM 合并高血压患者血清中 25-羟基维生素 D [25-hydroxy-vitamin D, 25-(OH)D] 及 PTH 的水平, 并探讨 25-(OH)D 及 PTH 与糖尿病患者罹患高血压的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月 1 日至 2018 年 10 月 31 日就诊于本院内分泌科的 T2DM 的住院患者。纳入条件: 年龄 40~85 岁, 根据世界卫生组织 (WHO) 1999 年糖尿病诊断标准, 于本院明确诊断为 2 型糖尿病的患者, 且既往无心绞痛、脑梗死、严重肝肾疾病、支气管哮喘、癌症、甲状腺功能异常等明显影响血压的疾病。共入选患者 128 例, 其中男性 53 例, 女性 75 例, 其中合并高血压者 89 例, 未合并高血压者 39 例。

1.2 诊断标准

糖尿病的诊断和分型均符合世界卫生组织 (WHO) 1999 年糖尿病诊断标准。排除其他疾病或应激情况而引起, 有糖尿病的典型症状者随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 或 OGTT 实验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

高血压患者为未服用降压药物测量非同日静息状态下 3 次血压值, 排除其它继发情况引起, 收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) 舒张压 ≥ 90 mmHg。

根据国际骨质疏松基金会标准, 血清 25-(OH)D 水平 ≥ 30 $\mu\text{g/L}$ 定义为 VitD 充足, ≥ 20 $\mu\text{g/L}$ 且 < 30 $\mu\text{g/L}$ 定义为 VitD 不足, < 20 $\mu\text{g/L}$ 定义为 VitD 缺乏。

1.3 观察指标

收集 128 例 T2DM 患者的临床资料, 包括性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI) [BMI = 体质

量/身高²]。实验室指标: 血清 PTH、血清 25-(OH)D、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、尿酸 (uric acid, UA)、血清钠离子 (Na^+)、钙离子 (Ca^{2+})、无机磷 (inorganic phosphorus, P) 水平、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、左心室舒张末期径、左心室射血分数 (ejection fraction of left ventricle, EF)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 *t* 检验; 计数资料组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析进行简单线性相关分析。采用二元 Logistic 回归分析各危险因素与糖尿病患者高血压发生之间关系的检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般情况比较

两组间性别、年龄、BMI、25-(OH)D 水平存在差异 ($P < 0.05$)。两组间血清 PTH、Glu、HbA1c、UA、血清 Na^+ 、 Ca^{2+} 、P、TC、TG、HDL、LDL、左心室舒张末期径、EF 值比较差异未见统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1. 两组一般临床资料的比较

Table 1. Comparison of general clinical data

项目	无高血压组 (n=39)	合并高血压组 (n=89)	<i>t</i> (χ^2) 值	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	57.69 \pm 10.053	62.99 \pm 9.769	8.835	0.004
男性 [例 (%)]	22 (56.41%)	31 (34.83%)	5.205	0.023
BMI (kg/m ²)	23.55 \pm 3.22	25.33 \pm 3.36	7.799	0.005
25-(OH)D ($\mu\text{g/L}$)	17.32 \pm 9.68	11.40 \pm 6.71	15.919	<0.001
PTH (ng/L)	36.37 \pm 15.50	42.40 \pm 22.60	2.302	0.132
HbA1c (%)	7.88 \pm 2.22	8.68 \pm 2.14	3.705	0.056
UA (mmol/L)	331.04 \pm 99.14	314.42 \pm 88.33	0.890	0.347
Na^+ (mmol/L)	140.68 \pm 2.73	140.46 \pm 3.26	0.135	0.714
Ca^{2+} (mmol/L)	2.33 \pm 0.13	2.34 \pm 0.12	0.403	0.527
P (mmol/L)	1.16 \pm 0.15	1.22 \pm 0.21	2.497	0.117
TC (mmol/L)	4.49 \pm 1.18	4.53 \pm 1.32	0.022	0.881
TG (mmol/L)	1.93 \pm 0.97	2.31 \pm 2.12	1.131	0.290
HDL (mmol/L)	1.20 \pm 0.45	1.31 \pm 1.05	0.388	0.534
LDL (mmol/L)	2.59 \pm 0.81	2.44 \pm 0.73	0.975	0.325
左心室舒张末期 内径 (mm)	46.49 \pm 2.93	46.06 \pm 5.32	0.225	0.636
EF (%)	66.80 \pm 3.48	66.71 \pm 4.39	0.012	0.913

2.2 两组 25-羟维生素 D 和甲状旁腺激素水平的比较

128 例 T2DM 患者中,有 5 例(3.91%)25-(OH)D 充足,17 例(13.28%)不足,106 例(82.81%)缺乏。合并高血压组患者血清 25-(OH)D 低于无高血压组($P < 0.001$);合并高血压组与无高血压组 PTH 差异无统计学意义($P = 0.132$,表 1)。

25-(OH)D 和 PTH 在高血压不同临床分级之间差异无统计学差异($P > 0.05$,表 2)。

表 2. 高血压不同临床分级患者 25-(OH)D 及 PTH 水平的比较

Table 2. Comparison of 25-(OH)D and PTH levels in patients with different levels of hypertension

分 组	n	25-(OH)D($\mu\text{g/L}$)	PTH(ng/L)
高血压 1 级	28	12.19 \pm 7.38	36.47 \pm 18.83
高血压 2 级	20	12.48 \pm 7.64	41.07 \pm 19.45
高血压 3 级	41	10.33 \pm 5.69	47.11 \pm 22.57
F 值		0.969	1.936
P 值		0.383	0.151

2.3 Pearson 相关性分析

经 Pearson 相关性分析发现,25-(OH)D 与 PTH 呈负相关($r = -0.289$, $P = 0.001$);收缩压($r = -0.308$, $P < 0.001$)、舒张压($r = -0.200$, $P = 0.024$)、脉压差($r = -0.259$, $P = 0.003$)、平均动脉压($r = -0.274$, $P = 0.002$)均与 25-(OH)D 水平呈负相关,而与 PTH 水平均不存在相关关系($P > 0.05$)。

2.4 二元 Logistic 回归分析

二元 Logistic 回归分析 T2DM 患者合并高血压的危险因素,以 25-(OH)D、PTH、年龄、性别、BMI、HbA1c、HDL、LDL、TC、TG、左心室舒张末期内径、EF 为自变量(具体赋值见表 3),发现血清 25-(OH)D 为 T2DM 患者罹患高血压的保护因素,25-(OH)D 缺乏是 T2DM 患者罹患高血压的危险因素(OR = 0.935,95%CI 0.883~0.991, $P = 0.023$),而 PTH 升高与之无关(表 4)。

3 讨 论

糖尿病和高血压是世界范围内常见的中老年慢性疾病,目前患者年龄逐渐年轻化,患病率逐年升高发展,且糖尿病合并高血压病及为常见。本次随机选取病例的研究发现,就诊于本院的 40~85 岁 T2DM 患者罹患高血压的发病率高达 69.53%,与

表 3. 变量赋值

Table 3. Variable assignment

因素	变量名	赋值说明
合并高血压	y	是=1,否=0
25-(OH)D	X ₁	实际取值($\mu\text{g/L}$)
PTH	X ₂	实际取值(ng/L)
年龄	X ₃	实际取值(岁)
性别	X ₄	男=1,女=0
BMI	X ₅	实际取值(kg/m^2)
HbA1c	X ₆	实际取值(%)
HDL	X ₇	实际取值(mmol/L)
LDL	X ₈	实际取值(mmol/L)
TC	X ₉	实际取值(mmol/L)
TG	X ₁₀	实际取值(mmol/L)
左心室舒张末期内径	X ₁₁	实际取值(mm)
EF	X ₁₂	实际取值(%)

表 4. 2 型糖尿病患者伴发高血压的二元 Logistic 回归分析($n = 128$)

Table 4. Multivariate Logistic regression analysis of type 2 diabetes with hypertension($n = 128$)

自变量	B 值	SE	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
年龄	0.071	0.025	8.432	1.074	1.023~1.127	0.004
BMI	0.237	0.078	9.177	1.268	1.087~1.478	0.002
VitD	-0.067	0.029	5.186	0.935	0.883~0.991	0.023
HbA1c	0.228	0.113	4.102	1.256	1.007~1.567	0.043

Tamow 等^[10]研究结果相似。中国 2010 年高血压防治指南及美国 2017 年高血压管理指南将糖尿病合并高血压者的降压控制目标定为 130/80 mmHg,低于普通 140/90 mmHg 水平标准;2017 合理用药指南将其定位为 140/90 mmHg,据可接受情况可进一步控制于 130/80 mmHg 以下,足以显示出血压控制在糖尿病诊疗中的重要性。本研究发现,糖尿病患者年龄、体质指数、糖化血红蛋白均与糖尿病患者患高血压病的风险呈正相关,而血清维生素 D 水平与之呈负相关。

根据国际骨质疏松标准,本研究 128 名 T2DM 患者 VitD 缺乏率高达 82.81%。分析其原因可能为糖尿病的治疗需要严格控制饮食,不少患者误解为进食量减少而没有进行进食比例的改变;或因本省处于内陆地区,且患者常常惧怕高脂血症,富含维生素 D 的蛋黄及鲑鱼等油性鱼类摄入减少,同时可作为维生素 D 溶剂的油脂类食物减少,维生素 D 的摄入溶解吸收均受到影响。其次,本次研究对象主要为中老年人,可因 VitD 缺乏引起骨质疏松,或其常合并有退行性骨关节炎等疾病,因骨痛、关节

痛而不愿外出活动,或因惧怕寒冷的原因外出不能充分暴露皮肤,皮肤接受紫外线刺激减少,合成 VitD 下降。

VitD 具有重要的钙磷调节功能,近年来研究发现, VitD 与高血压、冠心病、心力衰竭等心血管疾病有关^[11-12]。本研究提示维生素 D 与糖尿病患者患高血压风险呈负相关,这与国内外诸多关于 VitD 与高血压的研究一致,目前认为维生素 D 主要通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮(RAS)系统来发挥作用^[13-15],维生素 D 可使肾素表达下调,RAS 抑制而血压降低,因糖尿病患者常合并维生素 D 缺乏,可使 RAS 活性增强而血压升高;亦有学者发现敲除维生素 D 受体基因后的小鼠肾素表达增加^[16],这也从基因水平证实了维生素 D 与高血压的关系;同时有研究证实维生素 D 可通过增加脂肪细胞内钙离子水平,脂肪动员减少等机制使患者体质量增加^[17],本研究亦发现糖尿病患者患高血压风险与体质指数呈正相关,故维生素亦可能通过影响患者体质指数来影响血压;还有学者发现维生素 D 可维持胰岛 β 细胞的分泌功能,促进胰岛素分泌,降低血糖而使糖化血红蛋白下降,故血清维生素 D 水平下降可能导致糖化血红蛋白升高,本研究二元 Logistic 回归结果提示糖化血红蛋白为糖尿病患者患高血压的危险因素,故维生素 D 亦可能通过影响糖化血红蛋白或血糖水平影响血压。本次研究血糖水平未进入影响因素,原因可能为部分糖尿病患者入院后即接受胰岛素等药物控制血糖治疗,而血液标本为次日晨起空腹采集,可能对数据造成影响,而糖化血红蛋白为反应数月内的血糖水平,受入院后胰岛素等药物治疗影响小。但目前也存在未发现维生素 D 与高血压之间存在明显关系的研究,甚至存在有补充维生素 D 治疗 3 个月后血压升高的研究^[18],分析其原因可能是因服药时间过短,或不同人种对维生素 D 的反应性不同,研究样本自身的维生素 D 水平不同等因素有关。同时本研究对象来自一家医院,且例数相对较少,可扩大样本量及选择不同级别医院的医院行进一步研究,以减少选择性偏倚的可能性。虽目前维生素 D 与血压的关系尚不能确定,但多数研究结果皆与本次研究结果一致,即认为血清维生素 D 水平与患高血压风险呈负相关。

综上,糖尿病患者体内维生素 D 水平相对偏低,而较低的维生素 D 水平可能增加 2 型糖尿病患者罹患高血压的风险,较高的维生素 D 水平可能减少 2 型糖尿病患者高血压的发病风险,故建议合并有低维生素 D 风险的 2 型糖尿病患者,可适当补充维生素 D 治疗。

[参考文献]

- [1] 王志会,王临虹,李镒冲,等. 2010 年中国 60 岁以上居民高血压和糖尿病及血脂异常状况调查[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(10): 922-926.
- [2] Mourad JJ, Le Jeune S. Blood pressure control, risk factors and cardiovascular prognosis in patients with diabetes: 30 years of progress [J]. J Hypertens Suppl, 2008, 26(3): S7-13.
- [3] Iwata S, Hyodo E, Yanagi S, et al. Parathyroid hormone and systolic blood pressure accelerate the progression of aortic valve stenosis in chronic hemodialysis patients[J]. Int J Cardiol, 2013, 163(3): 256-259.
- [4] 付鹏,张琳,杨博逸,等. 25 羟维生素 D 及甲状旁腺激素与高血压的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(1): 73-76.
- [5] Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes [J]. Ann Intern Med, 2010, 152(5): 307-314.
- [6] Dorgochoo T, Ou SX, Xiang YB, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels in relation to blood pressure parameters and hypertension in the Shanghai women's and men's health studies [J]. Br J Nutr, 2012, 108(3): 449-458.
- [7] Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2014, 2(9): 719-729.
- [8] Chan R, Chan D, Woo J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure in a cross-sectional study in older Chinese men [J]. J Hum Hypertens, 2012, 26(1): 20-27.
- [9] Mateus-Hamdan L, Beauchet O, Bouvard B, et al. High parathyroid hormone, but not low vitamin D concentrations, expose elderly inpatients to hypertension [J]. Geriatr Gerontol Int, 2013, 13(3): 783-791.
- [10] Tamow L, Rosing P, Gall MA, et al. Prevalence of arterial hypertension in diabetic patients before and after the JNC-V [J]. Diabetes Care, 1994, 17(11): 1247-1251.
- [11] Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease [J]. Am J Med Sci, 2009, 338(1): 40-44.
- [12] 张琳. 维生素 D 与高血压关系的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(8): 860-864.
- [13] Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2004, 89-90(1-5): 387-392.
- [14] Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans [J]. Hypertension, 2010, 55(5): 1283-1288.
- [15] Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter [J]. J Biol Chem, 2007, 282(41): 29821-29830.
- [16] Li YC. Molecular mechanism of vitamin D in the cardiovascular system [J]. J Invest Med, 2011, 59(6): 868-871.
- [17] 赵昕,王萌,赵敏迪,等. 中老年糖尿病高血压及血脂异常患者血清维生素 D 水平分析 [J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(7): 764-767.
- [18] Forman JP, Scott JB, Ng K, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure in blacks [J]. Hypertension, 2013, 61(4): 779-785.

(此文编辑 朱雯霞)