doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.01.020

维生素 D 缺乏和 2 型糖尿病视网膜病变风险度的相关性研究 *

杨 秀[1] 赛皮耶·阿卜来提[1] 乔梦菲[1] 阿丽娅·吉力力[2] 卢雪玲[2△]

（1 新疆医科大学第二附属医院内分泌科 新疆 乌鲁木齐 830000；
2 新疆医科大学第七附属医院内分泌科 新疆 乌鲁木齐 830028）

摘要 目的：是探讨维生素 D 缺乏与 2 型糖尿病（T2DM）患者视网膜病变（DR）发生风险度的关系。**方法：**选取 2020 年 12 月至 2022 年 8 月在新疆医科大学第二附属医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者作为研究对象。将 209 名患者根据眼底检查分为 DR 组（n=50）和正常眼底（NDR）组（n=159）。比较各组患者一般资料、实验室检查指标；采用 Spearman 分析法分析病程、FBG、HbAlC、25(OH)D 与 DR 的相关性，采用 Pearson 分析居住地（城镇）、与维生素 D 缺乏、SBP 与 DR 的相关性，采用 Logistics 回归分析 DR 发生的影响因素，比较各组患者维生素 D 缺乏、病程、FBG、HbA1c 及 25(OH)D 对 DR 的预测价值。**结果：**DR 组的居住地（农村）、FBG、HbA1c、病程等均大于 NDR 组，25(OH)D 水平低于 NDR 组，DR 组维生素 D 缺乏率大于 NDR 组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。Pearson 相关性分析结果表明 DR 与居住地（城镇）呈负相关（$P<0.05$），与 SBP、维生素 D 缺乏呈正相关（$P<0.05$）；Spearman 相关分析表明 DR 与 25(OH)D 呈负相关（$P<0.05$），与病程、空腹血糖和糖化血红蛋白等呈正相关（$P<0.05$）。Logistic 回归分析结果显示，维生素 D 缺乏、病程、FBG、HbA1c 为 DR 的独立危险因素（$P<0.05$），维生素 D 缺乏的 T2DM 患者 DR 发病风险是维生素 D 不缺乏者的 22.019 倍（OR=22.019，95%CL 2.119~228.771，$P<0.05$）。受试者工作特征（ROC）曲线分析显示，病程、FBG、HbA1c、25(OH)D 作为联合变量可有效预测 DR，ROC 曲线下面积为 0.924。**结论：**25(OH)D 与 DR 呈负相关，维生素 D 缺乏可能与 T2DM 患者 DR 的发生有关。

关键词：维生素 D；2 型糖尿病；糖尿病视网膜病变

中图分类号：R774；Q565 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2024)01-106-05

Correlation Study between Vitamin D Deficiency and Risk of Retinopathy in Type 2 Diabetes*

YANG Xiu[1], Sepiye·Ablaiti[1], QIAO Meng-fei[1], Aliya·Gilil[2], LU Xue-ling[2△]

(1 Department of Endocrinology, The Second Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830000, China;
2 Department of Endocrinology, The Seventh Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830028, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between vitamin D deficiency and the risk of Diabetic retinopathy (DR) in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** Patients with type 2 diabetes mellitus who were hospitalized in the Endocrinology Department of the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from December 2020 to August 2022 were selected as the research objects. According to fundus examination, 209 patients were divided into DR Group (n=50) and non-diabetic retinopathy (NDR) group (n=159). The general data and laboratory examination indexes of patients in each group were compared. Spearman analysis was used to analyze the correlation between the duration of disease, FBG, HbAlC, 25 (OH)D and DR. Pearson analysis was used to analyze the correlation between residence (town), vitamin D deficiency, SBP and DR. logistics regression was used to analyze the influencing factors of DR. The predictive value of vitamin D deficiency, disease duration, FBG, HbA1c and 25(OH)D for DR Were compared among the groups. **Results:** The residence (rural), FBG, HbA1c, and course of disease in the DR Group were higher than those in the NDR group, the 25(OH)D level was lower than that in the NDR group, and the vitamin D deficiency rate in the DR Group was higher than that in the NDR group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that DR Was negatively correlated with residence (town) ($P<0.05$), and positively correlated with SBP and vitamin D deficiency ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that DR Was negatively correlated with 25 (OH)D ($P<0.05$), and positively correlated with course of disease, fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that vitamin D deficiency, course of disease, FBG and HbA1c were independent risk factors for DR ($P<0.05$). The risk of DR In T2DM patients with vitamin D deficiency was 22.019 times higher than that in patients without vitamin D deficiency (OR=22.019, 95%CI 2.119-228.771, $P<0.05$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the duration of diabetes, FBG, HbA1c and 25 (OH)D as combined variables could effectively

* 基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金项目（2020D03006）
作者简介：杨秀（1993-），女，硕士，住院医师，研究方向：内分泌代谢疾病的研究，E-mail：yangxiu1236@163.com
△ 通讯作者：卢雪玲（1973-），女，硕士，主任医师，研究方向：糖尿病机制的研究，E-mail：yangxiu1236@163.com
（收稿日期：2023-03-27 接受日期：2023-04-23）

predict DR, and the area under the ROC curve was 0.924. **Conclusions:** 25 (OH)D is negatively correlated with DR, and vitamin D deficiency may be related to the occurrence of DR In T2DM patients.

Key words: Vitamin D; Type 2 Diabetes Mellitus; Diabetic Retinopathy

Chinese Library Classification(CLC): R774; Q565 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2024)01-106-05

前言

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy,DR)的特征是视网膜内皮血管结构的改变和血 - 视网膜屏障的破坏。DR 的全球患病率为 34.6 %,中国大陆糖尿病患者糖尿病视网膜病变的患病率为 23 %[1],DR 患者每年进展为威胁视力的 DR 比例为 3.4%~12.3%[2],是发达国家人口失明的主要原因[3],不仅严重影响人们的生活质量,也给家庭带来沉重的经济负担。早期发现和及时干预是避免因糖尿病视网膜病变而失明的关键[4]。值得注意的是,除了优化血糖控制等危险因素,目前还没有广泛有效的干预措施可用于预防或治疗方法[5]。研究发现维生素 D 具有调节胰岛素抵抗[6]、基因表达[7]、免疫调节[8]、炎症防御[9]、细胞增殖和分化、细胞凋亡[10]等多种作用。由于维生素 D 缺乏症在糖尿病患者中非常常见,这为全面认识糖尿病及并发症的发病机制提供了新观点,也为进一步治疗和预防糖尿病及并发症提供了新思路。但目前关于 25(OH)D 水平与 DR 的关系的研究尚未明确。本研究旨在通过分析,2 型糖尿病患者 25(OH)D 水平与 DR 的关系,探讨维生素 D 缺乏是否与 DR 相关。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月 -2022 年 8 月于本院的 T2DM 患者 209 例,其中男 133 例,女 76 例,平均年龄(55± 12)岁。研究经伦理委员会批准,研究对象均签署知情同意。

入选标准:① 符合 2 型糖尿病诊断标准[11];② 年龄为≥18 岁的 2 型糖尿病的成人参与者,思维和意识清晰,无中枢神经系统及精神类疾病;③ 临床基线资料完整且接受眼底检查。

排除标准:① 1 型糖尿病、妊娠糖尿病、其他特殊类型糖尿病;② 合并严重肝肾功能不全;③ 合并原发性或继发性甲状旁腺功能亢进;④ 合并活动性感染、恶性肿瘤;⑤ 妊娠及长期服用避孕药妇女;⑥ 近 6 个月内期接受维生素 D、钙补充剂、激素或任何其他可能改变维生素 D 代谢的药物;⑦ 其他原因引起的视网膜病变者。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 记录患者性别、病程、用药史、年龄、吸烟史、身高、饮酒史、体重,计算 BMI;平静休息 30 分钟后,测量平卧位右上肢血压,记录收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。

1.2.2 实验室指标检测 研究对象均空腹 10-12 h 于次日清晨取空腹静脉血,离心取血清,采用自动生化分析仪(罗氏公司,全自动生化分析仪) 测定 Ca^{2+}、FPG、TG、TC、LDL-C、HDL-C、Cr;采用高压液相法测定糖化血红蛋白(HbA1c);采用化学发光法(德国罗氏诊断有限公司,全自动化学发光免疫分析仪)测定血清 25(OH)D 水平。全球共识根据血清 25(OH)D 水平对维生素 D 状态进行以下分类:<20 ng/mL 缺乏[12]。采用非散瞳眼底照相机对患者进行眼底摄片,由专业眼科医师对 DR 作出诊断[13]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 27.0 分析,符合正态分布的定量资料用 表示,使用方差分析;不符合正态分布的定量资料用 M(P_{25},P_{75})表示,采用秩和检验;定性资料用率或构成比表示,通过卡方检验进行组间比较。Pearson 或 Spearman 相关分析糖尿病视网膜病变和患者一般信息之间的相关关系。多元素 Logistic 回归分析糖尿病视网膜病变的独立影响因素,通过 ROC 曲线分析评价影响因素对糖尿病视网膜病变的预测效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料和实验室指标的比较

研究共纳入 209 例对象,比较两组间差异发现,DR 组的 FBG(10.66 vs 7.42)、HbA1c(12.57 vs 8.56)、病程(10.84 vs 5.88)等均大于 NDR 组,25(OH)D 水平(13.51 vs 18.82)低于 NDR 组,DR 组维生素 D 缺乏率大于 NDR 组(P<0.05),见表 1。

2.2 Pearson 及 Spearman 相关分析结果

Pearson 相关性分析表明,DR 与居住地(城镇)呈负相关(P<0.05),与维生素 D 缺乏(是)、SBP 呈正相关(P<0.05);Spearman 相关分析表明 DR 与 25 (OH)D 水平呈负相关(P<0.05),与病程、FBG 和 HbA1c 等呈正相关(P<0.05),见表 2。

2.3 二元 Logistic 回归分析 DR 的相关因素

有无糖尿病视网膜病变作为因变量,以居住地、维生素 D 缺乏、SBP、病程、FBG、HbA1c、25(OH)D 水平为自变量进行多因素回归分析,结果显示,维生素 D 缺乏(OR=22.019,95%CL 2.119~228.771)、病程(OR=1.096,95%CL 1.021~1.177)、FBG(OR=1.449,95%CL 1.212~1.733)、HbA1c (OR=1.487,95%CL 1.215~1.820) 为 DR 的独立危险因素,城镇居住(OR=0.272,95%CL 0.084~0.884)、25 (OH)D 水平(OR=0.650,95%CL 0.531~0.795)为 DR 的独立保护因素,见表 3。

2.4 ROC 曲线分析病程、FBG、HbA1c、25(OH)D 及预测概率对 DR 的预测价值

分别以病程、FBG、HbA1c、25 (OH)D 水平作为独立变量,以这四个变量的 logit(P)作为联合变量进行多变量 ROC 曲线分析,见图 1。联合变量曲线下面积(0.924)均大于病程(0.704)、FBG(0.772)、HbA1c(0.788)、25(OH)D 水平(0.771)曲线下面积,敏感性为 84.0 %,见表 4。

3 讨论

糖尿病主要因胰岛功能降低和(或)胰岛素抵抗等因素引起体内葡萄糖水平失衡,从而导致糖代谢紊乱和高血糖及一系列并发症[14],DR 是糖尿病最常见的并发症[15],60 %的糖尿病患者在患病后 20 年内发展为糖尿病视网膜病变,33 %的老年失明是由于糖尿病视网膜病变[16]。DR 作为一种后天性眼病,由于糖尿病导致对光敏感的视网膜发生不同程度损害,通过多种的病理生理途径联合作用发展,其中包括氧化应激、炎症、微环境

表 1 各组一般资料和实验室指标的比较[n(%),($\bar{x}\pm s$),M(P_{25},P_{75})]

Table 1 Comparison of clinical and laboratory parameters among groups[n(%), ($\bar{x}\pm s$), M(P_{25},P_{75})]

Factors		NDR group	DR group	x^2/F/Z	P
Gender	Female	59(37.1)	17(34.0)	0.159	0.690
	Male	100(62.9)	33(66.0)		
Nation	Other	23(14.5)	9(18.0)	0.366	0.545
	Han nationalit	136(85.5)	41(82.0)		
Domicile	Country	29(18.2)	21(42.0)	11.800	0.001
	Town	130(81.8)	29(58.0)		
History of smoking	No	93(58.5)	35(70.0)	2.123	0.145
	Yes	66(41.5)	15(30.0)		
History of drinking	No	94(59.1)	32(64.0)	0.378	0.538
	Yes	65(40.9)	18(36.0)		
Oral antidiabetic drug	No	39(24.5)	14(28.0)	0.242	0.623
	Yes	120(75.5)	36(72.0)		
Insulin +oral antidiabetic drug	No	107(67.3)	26(52.0)	3.846	0.050
	Yes	52(32.7)	24(48.0)		
Hypovitaminosis D	No	54(34.0)	6(12.0)	8.965	0.003
	Yes	105(66.0)	44(88.0)		
Age (year)		54± 12	57± 11	1.665	0.198
Disease course (year)		5.88(1,9)	10.84(3,17)	4.349	<0.001
BMI(kg/m^2)		25.55(23.34,27.55)	24.06(22.33,25.8)	1.788	0.074
SBP(mmHg)		128± 18	134± 18	4.740	0.031
DBP(mmHg)		76(67,83)	76(71,82)	0.538	0.591
Ca^{2+}(mmol/L)		2.21± 0.11	2.21± 0.09	0.046	0.831
FBG(mmol/L)		7.42(5.62,8.73)	10.66(7.8,13.7)	5.804	<0.001
HbA1c(%)		8.56(7,10.35)	12.57(9.3,16.7)	6.133	<0.001
TC(mmol/L)		4.23(3.51,4.81)	4.03(3.44,4.43)	1.618	0.106
TG(mmol/L)		2.23(1.1,2.6)	1.79(1.16,2.12)	0.571	0.568
LDL-C(mmol/L)		2.62± 0.87	2.56± 1	0.166	0.684
HDL-C(mmol/L)		1.01(0.82,1.2)	1.08(0.83,1.21)	0.676	0.499
ALT(U/L)		23.3(12.8,26.8)	24.3(12.7,29.3)	0.164	0.870
AST(U/L)		20.8(13.4,22.2)	21.8(13.1,23.8)	0.387	0.698
Cr(μmol/L)		69(57,77)	72(59,80)	1.547	0.122
25(OH)D(ng/ml)		18.82(14.52,22.4)	13.51(10.39,16.69)	5.772	<0.001
PLT(× 10^9/L)		237(204,269)	222(179,252)	1.652	0.099

调控以及诸多复杂通路传导途径[17]。血糖状况不佳有着更高罹患糖尿病视网膜病变风险[18]。

维生素 D 是一种脂溶性维生素，天然含有维生素 D 的食物很少,来源于动物的主要是胆钙化醇(维生素 D3),来源于植物的主要是麦角钙化醇(维生素 D2)来自植物[19-22]。维生素 D3 和 D2 在生物学上都是无活性的，它们需要肝脏转化成 25(OH)D,形成维生素 D 的主要循环形式,半衰期为 2-3 周。因此,在评估维生素 D 状态与健康结果的关系时,依赖于血清 25(OH)D 的测量[23-25],维生素 D 被认为与各种疾病和条件密切相关,如糖尿病、肥胖、甲状腺功能不全、感染、自身免疫性疾病、癌症、血管疾病和骨骼肌系统疾病[26]。Usluogullari 等[27]的研究结果显示，糖尿病组与健康对照组之间血清维生素浓度无差异,但 VDD 糖尿病患者的微血管并发症更严重,推测与糖尿病患者的微血管并发症有关。

本研究表明 DR 组的维生素 D 水平（13.51vs18.82）低于 NDR 组,DR 组维生素 D 缺乏率(88.0%)大于 NDR 组(66.0%)

表 2 Pearson 及 Spearman 相关分析结果

Table 2 The results of Pearson and Spearman correlation analysis

Factors	r	*P*
Domicile	-0.238*	0.001
Disease course (year)	0.302	<0.001
Hypovitaminosis D	0.207*	0.003
SBP(mmHg)	0.147*	0.033
FBG(mmol/L)	0.402	<0.001
HbA1c(%)	0.425	<0.001
25(OH)D(ng/ml)	-0.400	<0.001

Note: * is Pearson correlation coefficient, the rest is Spearman correlation coefficient

表 3 二元 Logistic 回归分析 DR 的相关因素

Table 3 The binary logistic multiple stepwise regression analysis of DR for its relative factors

	B	Wold	*P*	Exp(B)	95%CL
Domicile	-1.300	4.692	0.030	0.272	0.084~0.884
Disease course (year)	0.092	6.466	0.011	1.096	1.021~1.177
Hypovitaminosis D	3.092	6.702	0.010	22.019	2.119~228.771
SBP(mmHg)	0.000	0.000	0.996	1.000	0.973~1.028
FBG(mmol/L)	0.371	16.517	<0.001	1.449	1.212~1.733
HbA1c(%)	0.397	14.800	<0.001	1.487	1.215~1.820
25(OH)D(ng/mL)	-0.431	17.489	<0.001	0.650	0.531~0.795

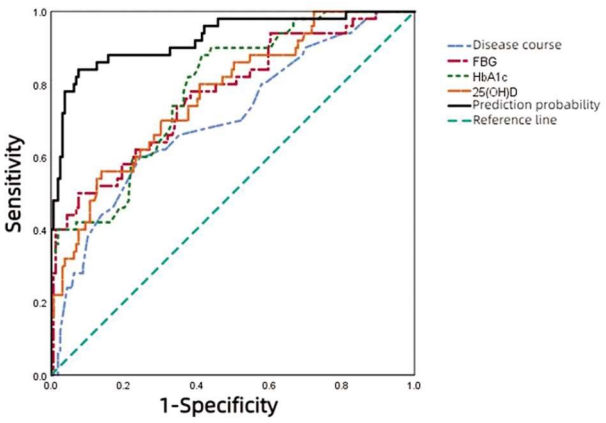

图 1 病程、FBG、HbA1c、25(OH)D 及预测概率 ROC 曲线

Fig.1 ROC cure of the duration of disease, FBG, HbA1c, 25(OH)D and prediction probability

（*P*<0.05）。Spearman 相关分析表明 DR 与维生素 D 水平呈负相关（*P*<0.05）。由此可见，提示维生素 D 与 DR 的发生及发展密切相关，可作为作预测 D R 的血清标志物。Logistic 回归分析维生素 D（OR=0.650，95%CL 0.531~0.795）为糖尿病视网膜病变的独立保护因素，维生素 D 缺乏（OR=22.019，95%CL 2.119~228.771）为糖尿病视网膜病变的独立危险因素。Szymczak 等[28]，研究表明维生素 D 通过激活 PKA 的活化，增加胰岛素分泌相关的通道，激活 IP3 合成和 PLC 磷酯 C 合成帮助 Ca 的释放，调节胰腺 β 细胞中 Ca^{2+} 的的通量，从而调节胰岛素的分泌。血清维生素 D 水平降低，对调节胰岛素分泌作用减弱，长期高血糖水平，促进 DR 发生发展。这与我们的研究结果一致。Merrigan 等研究[29]表明。将小鼠 RPE- 脉络膜片段在基质胶中培养 24 小时，并用 10μM 22- 草酰基三醇进一步培养 6 天。在第七天发现显著抑制小鼠离体脉膜 -rpe 片段新生血管生成，说明维生素 D 补充剂可减弱脉络膜新生血管生成。由此可见，维生素 D 可作用于 DR 的发病。及时有效补充维生素 D 制剂可能延缓 DR 进展，从而改善预后。

本研究采用 ROC 曲线评估病程、FBG、HbA1c 及维生素 D 水平对 DR 的预测价值，发现意义最大。早期 DR 患者无症状易漏诊[30]。临床上发现 DM 病程较长、FBG、HbA1c 异常及维生素 D 缺乏时提示需进行眼底筛查并加强血糖管理。

综上所述血清维生素 D 水平与 T2DM 患者 DR 呈负相关，25(OH)D 缺乏会增加 T2DM 患者并发 DR 的风险，建议进行眼底检查，及时补充维生素 D。本研究是单中心回顾性研究，样本量较少，可能造成一定误差，因此维生素 D 对糖尿病视网膜病变的影响需要需进一步扩大样本量进行前瞻性研究加以验证。以期为维生素 D 应用于糖尿病视网膜病变患者预防及治疗提供更加可靠临床依据。

参 考 文 献（References）

[1] Pan CW, Wang S, Qian DJ, et al. Prevalence, Awareness, and Risk Factors of Diabetic Retinopathy among Adults with Known Type 2 Diabetes Mellitus in an Urban Community in China [J]. Ophthalmic Epidemiol, 2017, 24(3): 188-194.

[2] Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2019, 7(2): 140-149.

表 4 ROC 曲线分析病程、FBG、HbA1c、25(OH)D 及预测概率对DR 的预测价值

Table 4 ROC curve analysis of the predictive value of duration, FBG, HbA1c, 25(OH)D and prediction probability for DR

Factors	Area under curve	95%CL	Youden index	Sensibility	Specificity	Cutoff value
Course of disease	0.704	0.619~0.789	0.355	60.0%	24.5%	9.5
FBG(mmol/L)	0.772	0.695~0.85	0.425	50.0%	7.5%	11.08
HbA1c(%)	0.788	0.719~0.857	0.465	88.0%	41.5%	8.75
25(OH)D(ng/mL)	0.771	0.697~0.845	0.422	56.0%	13.8%	12.18
Prediction probability	0.924	0.878~0.971	0.765	84.0%	7.5%	-

[3] Valle MS, Russo C, Malaguarnera L. Protective role of vitamin D against oxidative stress in diabetic retinopathy[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2021, 37(8): e3447.

[4] Eisma JH, Dulle JE, Fort PE. Current knowledge on diabetic retinopathy from human donor tissues [J]. World J Diabetes, 2015, 6 (2): 312-320.

[5] Tecilazich F, Formenti AM, Giustina A. Role of vitamin D in diabetic retinopathy: Pathophysiological and clinical aspects [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2021, 22(4): 715-727.

[6] Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Śliwińska A. The Molecular Mechanisms by Which Vitamin D Prevents Insulin Resistance and Associated Disorders[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6644.

[7] Rasheed MA, Kantoush N, Abd El-Ghaffar N, et al. Expression of JAZF1, ABCC8, KCNJ11and Notch2 genes and vitamin D receptor polymorphisms in type 2 diabetes, and their association with microvascular complications[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2017, 8 (6): 97-108.

[8] Cojic M, Kocic R, Klisic A, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12 (8): 610893.

[9] Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1): 362.

[10] Valle MS, Russo C, Malaguarnera L. Protective role of vitamin D against oxidative stress in diabetic retinopathy[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2021, 37(8): e3447.

[11] Mizukami H, Kudoh K. Diversity of pathophysiology in type 2 diabetes shown by islet pathology[J]. J Diabetes Investig, 2022, 13(1): 6-13.

[12] Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(2): 394-415.

[13] Wilkinson C P, Iii F, Klein R E, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1677-1682.

[14] Bruen D, Delaney C, Florea L, et al. Glucose sensing for diabetes monitoring: recent developments[J/OL][J]. Sensors (Basel), 2017, 17 (8): 1866.

[15] Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes [J]. Ophthalmic Res, 2019, 62(4): 211-217.

[16] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. Nat Rev Nephrol, 2020, 16(7): 377-390.

[17] Himasa FI, Singhal M, Ojha A, et al. Prospective for Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy [J]. Curr Pharm Des, 2022, 28(7): 560-569.

[18] Liu Yu, Sang Miaomiao, Yuan Yang, et al. Novel clusters of newly-diagnosed type 2 diabetes and their association with diabetic retinopathy: a 3-year follow-up study [J]. Acta Diabetol, 2022, 59(6): 827-835.

[19] Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans[J]. Pediatr Neonatol, 2019, 60(3): 237-244.

[20] Bikle DD. Vitamin D Regulation of Immune Function [J]. Curr Osteoporos Rep, 2022, 20(3): 186-193.

[21] Antonucci R, Locci C, Clemente MG, et al. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges[J] .J Pediatr Endocrinol Metab, 2018, 31(3): 247-260.

[22] Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution [J]. Nutrients, 2022, 14(15): 3018.

[23] Zhou T, Shen L, Li Z, et al. Severe 25-Hydroxyvitamin D Deficiency May Predict Poor Renal Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Diabetic Nephropathy[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(5): 871571.

[24] Pittas AG, Jorde R, Kawahara T, et al. Vitamin D Supplementation for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus: To D or Not to D?[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(12): 3721-33.

[25] Ahmed LHM, Butler AE, Dargham SR, et al. Association of vitamin D2 and D3 with type 2 diabetes complications [J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20(1): 65.

[26] Alcubierre N, Castelblanco E, M Martínez-Alonso, et al. Vitamin D deficiency is associated with poorer satisfaction with diabetes-related treatment and quality of life in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study[J]. Health Qual Life Outcomes, 2018, 16(1): 44.

[27] Usluogullari C A, Balkan F, Caner S, et al. The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Endocr Disord, 2015, 15(1): 1-7.

[28] Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance [J]. Nutrients, 2019, 11 (4): 794.

[29] Reins Rose Yvonne, Baidouri Hasna, McDermott Alison Marie. Vitamin D Activation and Function in Human Corneal Epithelial Cells During TLR-Induced Inflammation [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(3): 7715-7727.

[30] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 241-247.