

维生素 D 与 2 型糖尿病研究进展

王春洋¹, 魏飞², 豆飞燕¹, 胡志勇¹, 谭风和³
(¹滨州医学院公共卫生学院, ²滨州医学院卫生管理学院, 烟台 264003;
³滨州医学院第二临床医学院, 烟台 264003)

【摘要】近年来 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 发病率不断攀升; 研究发现许多因素与 T2DM 发生发展密切相关, 其中维生素 D 的作用越来越受到关注; 目前, 随着维生素 D 研究的深入, 维生素 D 缺乏与糖尿病的相关性研究成为热点; 本文从维生素 D 缺乏与 T2DM 发病关系及相关机制等方面介绍维生素 D 与 T2DM 的国内外研究进展, 旨在为 T2DM 及其并发症防治提供一些新的思路。[营养学报, 2025, 47 (3): 308-312]

关键词: 维生素 D; 2 型糖尿病
中图分类号: R151

文献标识码: A

文章编号: 0512-7955 (2025) 03-0308-05

VITAMIN D AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A NARRATIVE REVIEW

WANG Chun-yang¹, WEI Fei², DOU Fei-yan¹, HU Zhi-yong¹, TAN Feng-he³
(¹ School of Public Health, ² School of Health Administration, Binzhou Medical University, Yantai 264003,
³ The Second Clinical Medical College of Binzhou Medical University, Yantai 264003, China)

【Abstract】 In recent years, an increasing incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) was noted worldwide. Many factors were closely related to the occurrence and development of T2DM, among which the role of vitamin D has attracted more and more attention. At present, the correlation between vitamin D deficiency and T2DM has become a hot topic. This article reviews the research progress in the relationship between vitamin D deficiency and T2DM and the possible mechanisms involved, so as to provide some new ideas for the prevention and treatment of T2DM and its complications. [ACTA NUTRIMENTA SINICA, 2025, 47 (3): 308-312]

Key words: vitamin D; type 2 diabetes mellitus

2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是一种非胰岛素依赖性糖尿病, 与胰岛素抵抗相关。当胰岛素抵抗发生时, 刺激胰岛 β 细胞释放更多的胰岛素预防高血糖的发生。维生素 D 在维持 β 细胞正常释放胰岛素中起着重要作用。维生素 D 缺乏会导致胰岛素抵抗和 β 细胞死亡, 也影响了 T、B 淋巴细胞等免疫细胞的增殖和分化, 为糖尿病等疾病的发生发展提供了条件。T2DM 患者存在维生素 D 不足或缺乏, 维生素 D 与 T2DM 及其并发症密切相关, 本文就维生素 D 与 T2DM 研究进展进行综述。

1 维生素 D 代谢

一个世纪前, 维生素 D 作为一种人体所必需的营养素被发现。皮肤经紫外线 (ultraviolet radiation B, UVB) 辐射后能够将前体 7-脱氢胆固醇转化为维生素 D, 虽然一些富含脂肪的鱼或富含维生素 D 的牛奶等食物也含有维生素 D, 但人体内大约 80% 的维生素 D 都来源于阳光诱导皮肤合成的内源性维生素 D^[1]。当前受阳光照射减少及不良生活方式等影响, 全世界范围内维生素 D 缺乏人群数量不断增加^[1]。因此, 在低水平或不暴露于 UVB 的条件下, 应更加注重增加膳食维生素 D 摄入量。

收稿日期 2024-10-09

基金项目 国家自然科学基金 (No. 81773414); 山东省研究生教育教育改革研究重点项目 (No. SDYJSJGB2023015); 山东省医药卫生科技发展计划项目 (No. 202412020315); 山东省教育科学研究课题 (No. 2023JXY029); 烟台市社会科学规划研究项目 (No. YTSK2024-143)

作者简介 王春洋 (2000-), 男, 硕士研究生, E-mail: w644387837@163.com; 共同第一作者: 魏飞 (1981-), 高级实验师, E-mail: 47975791@qq.com; 通信作者: 胡志勇, E-mail: huzhiyong23@163.com; 谭风和, E-mail: 32180528@qq.com

维生素 D₃ (胆钙化醇) 和维生素 D₂ (麦角钙化醇) 是维生素 D 的两种主要形式。在血液中, 维生素 D 主要通过其载体维生素 D 结合蛋白 (vitamin D binding protein, DBP) 运输。要使非活性维生素 D 转化为活性最高的代谢物 1, 25-二羟基维生素 D [1, 25(OH)₂D₃, 即骨化三醇], 必须通过两个羟化步骤: 首先, 维生素 D 被运送到肝脏并经历 25-羟基化形成 25-羟维生素 D [25(OH)D], 其中血清 25(OH)D 水平能灵敏反映人体的维生素营养状态; 随后, 1- α 羟化酶催化 25(OH)D 转化为 1, 25(OH)₂D₃。最初的研究发现这个过程应仅限于肾脏, 但是现在已确定 1- α 羟化酶也表达于肾外组织, 如心血管系统或胰腺^[2]等。1, 25(OH)₂D₃ 与细胞内维生素 D 受体 (vitamin D receptor, VDR) 结合后, 进而与类维生素 X 受体 (retinoid X receptor, RXR) 形成异源二聚体; 然后, VDR/RXR 复合物与某些 DNA 区域 (维生素 D 响应元件) 结合, 从而调节约 3% 的人类基因组。最后, 维生素 D 代谢物通过 24-羟基化作用降解, 最终通过尿液排出。全基因组关联研究在基因组层面上更深入地展示了对维生素 D 代谢的认识, 并揭示了 7-脱氢胆固醇还原酶、DBP、25-羟化酶和 24 羟化酶对 25(OH)D 水平的遗传影响^[3]。目前有关 VDR、DBP 或维生素 D 代谢酶的单核苷酸多态性与葡萄糖代谢或糖尿病关联的研究结果尚不一致^[4-5]。

2 维生素 D 与 T2DM 的流行病学研究进展

全球 T2DM 患病率持续攀升, 我国成人患病率从 1980 年 0.67% 升至 2017 年 11.7%, 且呈现年轻化趋势。维生素 D 作为可干预因素, 其研究对公共卫生防控意义重大。T2DM 发生与高纬度和缺少阳光照射相关得到流行病学数据支持, 并提出了补充维生素 D 可以预防 T2DM 的假说。据报道, 在远离赤道的高纬度的国家中, 人群 UVB 暴露较少, T2DM 的发生率较高^[6-7]。个体的阳光暴晒和/或维生素 D 状态与 T2DM 和胰岛素抵抗之间密切相关^[8]。

近年来, 许多研究表明补充维生素 D 有益于降低 T2DM 发生和胰岛素抵抗风险^[8-9]。此外, 一些流行病学观察和横断面研究也显示, 血清 25(OH)D 水平较高的人群罹患 T2DM 和从糖尿病前

期转变为糖尿病的风险较低^[10]。荟萃分析和系统评价显示了有关维生素 D 缺乏与异常葡萄糖耐量之间关联的证据。Forouhi 等^[11]纳入 11 项研究 (3612 例患者和 55 713 例非病例) 的荟萃分析表明, 人群血清维生素 D 水平与 T2DM 发病率呈负相关; Li 等^[12]进行的一项荟萃分析纳入了 20 项研究, 结果也表明维生素 D 水平与胰岛素抵抗呈负相关; Taderegew 等^[13]进行的一项荟萃分析纳入了 54 项研究, 结果也表明维生素 D 水平与胰岛素抵抗呈负相关; Zhang 等^[14]进行的一项荟萃分析纳入了 8 项研究, 结果也显示维生素 D 缺乏与糖尿病风险增加相关。但是, 根据目前的流行病学证据尚无法证明其因果关系。Jehle 等随机对照干预试验结果显示, 大剂量维生素 D₃ 可以改善 T2DM 患者的胰岛素敏感性 (基于 HOMA-IR) 和降低糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平^[15]; 在维生素 D 不足和钙缺乏的 T2DM 患者中, 补充维生素 D 可改善血糖和血脂状况^[16]。然而, De Boer 等重新分析了 “Women’s Health Initiative 研究” 数据得出的结论显示^[17], 补充钙和维生素 D 并不能降低罹患糖尿病的风险, 并指出食物中其他营养素可能是混杂因素, 可能需要更高剂量的维生素 D 才能降低影响糖尿病的风险^[17]。纵向队列研究的数据表明, T2DM 发病率与基线血清 25(OH)D 水平相关, 血清中 25(OH)D 高于 30 ng/ml 的人群患 T2DM 的风险比低 25(OH)D 水平人群降低了约 20%~50%^[18]; 针对已患 T2DM 人群, 维生素 D 的益处由于受到其他因素影响似乎对疾病的进程没有太大影响^[19]。目前一些正在进行的研究试图评估维生素 D 补充对 T2DM 患者和高风险人群的 β 细胞功能和胰岛素敏感性的影响, 并有望在未来几年内获得一些新的 RCT 结果^[20-22]。需注意, T2DM 是遗传与环境交互作用的结果。同卵双生子同病率近 100%, 已定位超 100 个易感基因位点; 现代生活方式、空气污染等环境因素加剧风险。未来需结合遗传背景探讨维生素 D 的特异性作用。

3 维生素 D 影响 T2DM 发生发展的相关机制

3.1 维生素 D 与 β 细胞氧化应激

氧化应激在 T2DM 的发生发展中扮演关键角色, 而维生素 D 与 β 细胞的氧化应激密切相关^[23]。 β 细胞功能受损是 T2DM 发病的重要环节,

氧化应激可导致 β 细胞功能障碍。正常情况下, 细胞内活性氧 (ROS) 的产生与清除处于平衡状态。然而, 在 T2DM 中, 由于高血糖、高血脂等因素, 这种平衡被打破, ROS 产生过多, 引发氧化应激。维生素 D 可通过多种途径减少 β 细胞的氧化应激。研究表明, $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 能减少 β 细胞内 ROS 的形成^[24-26], 其作用机制可能涉及调节抗氧化酶的活性, 如超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT) 等, 增强细胞的抗氧化能力。此外, 维生素 D 还可能影响线粒体功能, 减少因线粒体功能障碍导致的 ROS 产生。线粒体是细胞内 ROS 的主要来源之一, 维生素 D 对线粒体呼吸链的调节有助于维持线粒体的正常功能, 从而降低 ROS 的生成^[27]。维生素 D 缺乏时, β 细胞内氧化应激加剧, ROS 的增加会进一步影响胰岛素信号传导过程, 抑制胰岛素基因的转录, 导致胰岛素分泌减少^[28-29]。同时, 氧化应激还可增强 Ca^{2+} 信号传导, 通过激活内/肌质网膜肌醇 1, 4, 5-三磷酸受体 (InsP3R) 和 ryanodine 受体 (RyRs), 增强从内质网释放 Ca^{2+} , 导致细胞内 Ca^{2+} 水平升高, 影响 β 细胞功能^[30]。

3.2 维生素 D 与 β 细胞线粒体功能

线粒体功能障碍是 T2DM 的重要特征之一, 维生素 D 对 β 细胞线粒体功能及能量产生具有重要影响。线粒体在细胞能量代谢中起着关键作用, 其功能正常与否直接关系到胰岛素的分泌。维生素 D 有助于维持线粒体呼吸链的活性, 调节解偶联蛋白 1 (Uncoupling protein 1, UCP1) 的表达^[31-32]。在维生素 D 缺乏期间, 线粒体呼吸减少, 这是因为有助于线粒体呼吸的核 mRNA 分子和蛋白质减少, 尤其是电子传递链的复合物 I 的表达减少, 导致 ATP 的形成减少^[27]。电子传递链功能下降还会使诱导 ROS 形成增加, 进一步损害线粒体功能。维生素 D 通过两种主要方式调节 β 细胞线粒体功能, 一方面, 它通过细胞核中的 VDR 发挥作用, 使线粒体相关功能成分得以正常表达^[32]; 另一方面, VDR 可能进入线粒体直接调节线粒体功能, 尽管其在线粒体内的具体作用尚不完全清楚^[33]。维生素 D 缺乏引起的线粒体功能下降对 T2DM 的发生发展具有重要意义, 线粒体氧化磷酸化改变不仅减少了 ATP 的形成, 还增加了 ROS 的产生, 影响 Ca^{2+} 稳态, 进而导致 β 细胞

功能失调, 胰岛素分泌减少^[34]。

3.3 维生素 D 与 β 细胞相关信号传导与表观遗传修饰

3.3.1 信号传导: 维生素 D 对 β 细胞内多种信号通路产生影响。维生素 D 通过减少炎症因子 (如白细胞介素-6 和 α 肿瘤坏死因子) 的释放, 减轻炎症因子对 JNK1 和 IKK- β /NF- κ B 通路的刺激, 从而维持胰岛素信号传导途径的正常功能^[35-36]。维生素 D 还可能调节 Ca^{2+} 信号传导, 影响 β 细胞的胰岛素分泌。正常情况下, 维生素 D 可降低 L 型 Ca^{2+} 通道的表达, 维持 Ca^{2+} 稳态^[37]; 而维生素 D 缺乏时, L 型 Ca^{2+} 通道表达增加, β 细胞中的 Ca^{2+} 信号加强, 影响胰岛素分泌^[38]。

3.3.2 表观遗传修饰: 表观遗传改变在 T2DM 发生过程中具有重要意义, 许多糖尿病相关基因会因超甲基化而失活。维生素 D 在调节表观遗传修饰方面起着关键作用^[39]。它通过增加 DNA 脱甲基酶的表达来防止糖尿病相关基因启动子区域的过度甲基化。这种过度甲基化部分由 ROS 形成增加引起, 而维生素 D 降低 ROS 水平有助于维持基因的正常表达, 从而保证胰岛素信号传导过程的正常进行^[40]。

4 小结

大量流行病学证明维生素 D 营养状况与 T2DM 发生发展密切相关。维生素 D 在维持胰腺 β 细胞线粒体正常功能的重要作用可能是维生素 D 影响 T2DM 发生发展的原因之一; Ca^{2+} 稳态会因 ROS 增加和 ATP 形成减少而改变, 可能导致胰腺 β 细胞死亡, 进而使胰岛素释放降低; 相关信号传导途径可能在其中发挥重要作用。在 T2DM 发病机理中的作用尚不十分清楚, 需进一步探讨研究。

[参考文献]

- [1] de la Gufa-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, et al. Vitamin D and cardiovascular health[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40:2946-2957.
- [2] Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium insufficiency related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2009, 63:1377-1386.
- [3] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide

- association study[J]. *Lancet*, 2010, 376:180–188.
- [4] Izzo A, Massimino E, Riccardi G, *et al.* A narrative review on sarcopenia in type 2 diabetes mellitus: prevalence and associated factors[J]. *Nutrients*, 2021, 13:183.
- [5] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157:107843.
- [6] Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective [J]. *Br J Nutr*, 2005, 94:483–492.
- [7] Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, *et al.* Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:2896–2896.
- [8] Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A, *et al.* Vitamin D receptor Cdx-2- dependent response of central obesity to vitamin D intake in the subjects with type 2 diabetes: a randomised clinical trial [J]. *Br J Nutr*, 2015, 114:1375–1384.
- [9] Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, *et al.* Role of vitamin D in the metabolic syndrome [J]. *Nutrients*, 2021, 13:830.
- [10] Parker J, Dutton D, Mavrodaris A, *et al.* Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis[J]. *Maturita*, 2010, 65:225–236.
- [11] Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European prospective investigation into cancer (EPIC)-norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies[J]. *Diabetologia*, 2012, 55:2173–2182.
- [12] Li X, Liu Y, Zheng Y, *et al.* The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2018, 10:375.
- [13] Taderegew MM, Woldeamanuel GG, Wondie A, *et al.* Vitamin D deficiency and its associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2023, 13:e075607.
- [14] Zhang Y, Tan H, Tang J, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on prevention of type 2 diabetes in patients with prediabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43:1650–1658.
- [15] Jehle S, Lardi A, Felix B, *et al.* Effect of large doses of parenteral vitamin D on glycaemic control and calcium/phosphate metabolism in patients with stable type 2 diabetes mellitus: a randomised, placebo-controlled, prospective pilot study[J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144: 13942.
- [16] Tabesh M, Azadbakht L, Faghihmani E, *et al.* Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial[J]. *Diabetologia*, 2014, 57: 2038–2047.
- [17] de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the women's health initiative[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31:701–707.
- [18] González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, *et al.* Vitamin D and incidence of diabetes: a prospective cohort study[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31:571–573.
- [19] Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, *et al.* Vitamin D and type 2 diabetes [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 173:280–285.
- [20] Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 175:177–189.
- [21] Sentinelli F, Bertocchini L, Barchetta I, *et al.* The vitamin D receptor (VDR) gene rs11568820 variant is associated with type 2 diabetes and impaired insulin secretion in Italian adult subjects, and associates with increased cardio-metabolic risk in children[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26:407–413.
- [22] Vondra K, Hampl R. Vitamin D and new insights into pathophysiology of type 2 diabetes[J]. *Horm Mol Biol Clin Invest*, 2021, 42:203–208.
- [23] Martyushev-Poklad AV, Yankevich DS, Petrova MV, Savitskaya NG. [Hyperinsulinemia and age-related diseases: interrelations and approaches to treatment]. *Vopr Pitan*. 2022;91(3):21–31.
- [24] Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance[J]. *Nutrients*, 2019, 11:794.
- [25] Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, *et al.* Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes [J]. *Biochem J*, 2016, 473:4527–4550.
- [26] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism [J]. *Diabetes*, 2005, 54: 1615–1625.

- [27] Consiglio M, Viano M, Casarin S, *et al.* Mitochondrial and lipogenic effects of vitamin D on differentiating and proliferating human keratinocytes [J]. *Exp Dermatol*, 2015, 24: 748–753.
- [28] Verdile G, Keane KN, Cruzat VF, *et al.* Inflammation and oxidative stress: the molecular connectivity between insulin resistance, obesity, and Alzheimer's disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2015: 1–17.
- [29] Sergeev IN. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and type 2 diabetes: Ca²⁺-dependent molecular mechanisms and the role of vitamin D status [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2016, 26:61–65.
- [30] Bánsághi S, Golenár T, Madesh M, *et al.* Isoform- and species-specific control of inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) receptors by reactive oxygen species [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289:8170–8181.
- [31] Ryan ZC, Craig TA, Folmes CD, *et al.* 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates mitochondrial oxygen consumption and dynamics in human skeletal muscle cells [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291:1514–1528.
- [32] Abbas MA. Physiological functions of vitamin D in adipose tissue [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 165:369–381.
- [33] Silvagno F, Consiglio M, Foglizzo V, *et al.* Mitochondrial translocation of vitamin D receptor is mediated by the permeability transition pore in human keratinocyte cell line [J]. *PLoS One*, 2013, 8:e54716.
- [34] Scaini G, Rezin GT, Carvalho AF, *et al.* Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: evidence, pathophysiology and translational implications [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 68:694–713.
- [35] Garbossa SG, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. a window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18:243–258.
- [36] Marcotorchino J, Gouranton E, Romier B, *et al.* Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56: 1771–1782.
- [37] Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S, *et al.* The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons [J]. *PLoS One*, 2011, 6:e17553.
- [38] Guerrero-Hernandez A, Verkhatsky A. Calcium signalling in diabetes [J]. *Cell Calcium*, 2014, 56:297–301.
- [39] Alam F, Islam M, Gan S, *et al.* DNA methylation: an epigenetic insight into type 2 diabetes mellitus [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22:4398–4419.
- [40] Gerber PA, Rutter GA. The role of oxidative stress and hypoxia in pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes mellitus [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26:501–518.

《营养学报》编辑部严正声明

近期有多个网站和中介机构冒充《营养学报》杂志，利用虚假网站、微信朋友圈等虚拟平台，以编辑部编辑或冒充杂志合作单位名义进行组稿、收稿，声称审稿周期短、刊出周期短、保证发表，并要求作者将审稿费、版面费、加急费或变相的其他费用汇入个人账户等。上述行为严重侵犯了《营养学报》的形象和信誉，影响了读者对本刊的信任，并对作者带来了经济损失和学术风险。

对此，《营养学报》编辑部严正声明：

- (1) 编辑部从未委托任何单位或个人编辑出版《营养学报》。
- (2) 根据军队目前有关规定，编辑部不向作者收取审稿费、版面费等。
- (3) 《营养学报》投稿网址是 http://manu37.magtech.com.cn/Jwk_jsyxkx/yyxb/CN/0512-7955/home.shtml。
- (4) 编辑部地址：天津市和平区大理道一号（邮编 300050），联系电话 022-84655402。
- (5) 敬请投稿者留意，如上当受骗，请到当地有关部门报案。同时，本刊保留对这些假冒本刊的机构或人员追究其法律责任的权利。