

维生素 D 与糖尿病

许桂平(综述) 于明香[△](审校)

(复旦大学附属中山医院内分泌科 上海 200032)

【摘要】 维生素 D 是一组内分泌激素,近年来的研究发现维生素 D 缺乏与 1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病及其他类型糖尿病之间均存在着密不可分的关系。维生素 D 通过抑制炎症反应、抑制自身免疫反应、促进胰岛素合成及分泌、增加胰岛素敏感性及维生素 D 相关基因多态性等多种作用机制对糖尿病的发病机制及血糖的控制发挥着重要作用。

【关键词】 维生素 D; 糖尿病; 胰岛素

【中图分类号】 R 587.1; R 591.44 **【文献标志码】** B

Vitamin D and diabetes mellitus

XU Gui-ping, YU Ming-xiang[△]

(Department of Endocrinology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

【Abstract】 As a group of endocrine hormone, studies in recent years have found a inseparable relationship between vitamin D and type 1 diabetes, type 2 diabetes, pregnancy diabetes and other types of diabetes mellitus. Vitamin D plays an important role in the pathogenesis of diabetes and glucose controlling through several mechanisms, such as inhibiting the inflammatory response and modulating self-immune response, promoting insulin synthesis and secretion, increasing insulin sensitivity and the polymorphisms of vitamin D-related genes.

【Key words】 vitamin D; diabetes mellitus; insulin

维生素 D(vitamin D)的经典作用是调节钙磷代谢,促进细胞生长和分化,另外维生素 D 还可作用于免疫、血液及内分泌系统。自从 Pike 等^[1]发现胰岛 β 细胞上存在维生素 D 受体及维生素 D 依赖性钙结合蛋白以来,关于维生素 D 作为糖尿病的影响因子成为近年来研究的新领域和研究热点,已经进行了大量的观察性及干预性研究,逐步阐明了维生素 D 与糖尿病之间的关系,并对其作用机制进行了较深入的研究,但仍有很多尚待证明或解决的问题。目前国内外已有作者对于此前的研究发现做了总结和阐述,但国内仍缺乏关于维生素 D 对于各种类型糖尿病的影响及其可能的作用机制的较全面的阐述,本文将对此作一综述。

维生素 D 概述 维生素 D 可由食物中摄取,但

主要是由皮肤内的 7-脱氢胆固醇在特定波长的紫外线(290~315 nm)作用下合成的。由外界吸收或合成的维生素 D₃ 依次在肝脏及肾脏内经过 2 次羟化作用最终形成 1,25-二羟基维生素 D₃(1,25-dihydroxycholecalciferol, 1,25(OH)₂D₃),通常简称为“活性维生素 D”。及 25(OH)D₃(25-hydroxyvitamin D₃, 25 羟基维生素 D₃)1,25(OH)₂D₃ 在体内经羟化酶作用代谢为水溶性无生物活性的维生素 D₃-23 羟酸,然后由胆汁排出体外。目前临床上普遍接受维生素 D 的评价指标是 25(OH)D₃, 它的生物半衰期是 3 周左右,较 1,25(OH)₂D₃(4~6 h)更为稳定。而目前多数学者认为人体内 25(OH)D₃ 的正常水平为 70~80 nmol/L^[2]。

体内几乎所有的组织都含有维生素 D 受体

[△]Corresponding author E-mail: yu.mingxiang@zs-hospital.sh.cn

(vitamin D receptor, VDR), 维生素 D 与细胞表面或细胞核上的 VDR 结合, 经过激酶级联反应发生特异性磷酸化, 从而产生生物学效应。人类 VDR 基因位于 12q 13.1 上, 含有 11 个外显子和 8 个内含子。VDR 基因的有害变异可导致严重的单基因疾病如维生素 D 抵抗性佝偻病, 但这种变异较罕见。人群中常见的是 VDR 基因的微小变异, 又称 VDR 基因的多态性。目前研究发现 VDR 基因至少有 25 种多态性^[3]。其中 4 种常见的变异位点为 *FokI*、*BsmI*、*Apa I* 及 *Taq I*。

维生素 D 依赖性钙结合蛋白(vitamin D-dependent calcium-binding protein, DBP)是单条肽链, 主要在肝脏合成, DBP 与维生素 D 形成复合体, 保证循环中的维生素 D 被运送到靶组织^[3]从而发生生物学作用。DBP 基因位于 4q 11~13, 目前发现其外显子上有 2 个位点易发生变异, 即 416 位点及 420 位点, 这 2 个位点的变异导致 DBP 的 3 种电泳变异, 这种多态性也证实与胰岛 B 细胞功能及随后的胰岛素分泌有关^[3]。

维生素 D 与糖尿病的关系

维生素 D 与 1 型糖尿病的关系 动物研究^[4]发现非肥胖糖尿病大鼠(NOD 鼠)作为 1 型糖尿病的经典动物模型, 若早期禁止其维生素 D 的摄入及光照, 造成维生素 D 缺乏模型, 则可明显增加 NOD 鼠的糖尿病发病率, 而补充维生素 D 或其类似物后则可阻止 NOD 鼠糖尿病的发生。芬兰一项研究发现维生素 D 缺乏的儿童中 1 型糖尿病的危险增加 200%^[5]。而欧洲糖尿病研究亚组 2 研究组(the Eurodiab Substudy 2 Study Group)发现维生素 D 供给可降低儿童 1 型糖尿病的发病率达 33%; Stene 等^[4]发现孕妇摄取维生素 D 的增加对于后代 1 型糖尿病的发生率有降低作用; 而 Li 等^[6]发现 LADA 患者补充维生素 D 类似物可加强对 B 细胞的保护; Hyponen 等^[5]进行的前瞻性研究发现维生素 D 补充与降低 1 型糖尿病的发病率相关。

维生素 D 与 2 型糖尿病的关系 虽然目前尚无有关维生素 D 缺乏动物模型其 2 型糖尿病患病率升高的实验证据, 但已有动物研究^[7]发现肥胖 Wister 鼠(经典 2 型糖尿病动物模型)补充维生素 D 可降低血糖浓度, 并增加胰岛素分泌, 而这种分泌增加与血钙无关。人群方面发现 2 型糖尿病患者的血糖调控存在季节性变化, 考虑原因部分与冬季阳光照射减少, 维生素 D 水平降低有关。一项亚洲的研究^[8]表明, 低维生素 D 水平与 2 型糖尿病之间的相关性, 而且维生素 D 缺乏妇女有较高的糖化血红蛋白水平升高的可能性, 进行维生素 D 补充可改善血糖控制。目前世界范围内进行了大量人群基础的观

察性及干预性研究, 发现维生素 D 与空腹血糖之间存在相关性, 与口服糖负荷后的血糖水平存在负性相关, 与胰岛素分泌存在正性相关, 与胰岛素敏感性存在正性相关, 并发现维生素 D 水平与糖耐量异常、2 型糖尿病之间的相关性, 而补充维生素 D 制剂后可使 2 型糖尿病患者的血糖水平降低, 糖耐量增加, 糖化血红蛋白水平降低, 胰岛素分泌增加, 胰岛素敏感性增加^[4]。

维生素 D 与其他类型糖尿病的关系 人群研究发现妊娠糖尿病患者维生素 D 水平下降, 而妊娠女性补充维生素 D 可使胰岛素水平降低, 虽然血糖无明显改变^[4], 提示维生素 D 对糖代谢的作用可能与增加胰岛素敏感性有关。同种系胰岛移植后再发糖尿病, 与自身免疫性糖尿病复发及同种异体排斥反应相关。在动物试验中也发现, IFN- β 或环孢素 A 联合维生素 D 类似物可显著降低移植后再发糖尿病的发生^[9]。

维生素 D 对糖尿病作用的机制

抑制炎症反应 糖尿病患者可发现多个全身炎症性标志物的升高, 如 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、TNF- α 、IFN- β 、IFN- γ 、CRP(C-reactive protein, C 反应蛋白)等, 并且这些炎症因子在糖尿病出现数年前即已存在, 提示这些炎症因子是糖尿病的起因而非结果^[3]。这些炎症因子通过诱导胰岛 β 细胞凋亡、抑制胰岛 β 细胞功能、减少胰岛素合成及分泌对糖代谢过程产生影响, 1, 25(OH)₂D₃ 则通过对多聚二磷酸腺苷核糖聚合酶的抑制发挥其抗炎作用^[10]。首先, 维生素 D 可抑制巨噬细胞、树突状细胞生成 IL-12, 降低 IFN- γ 及 TNF- α 等表达, 减少炎症细胞及胰岛细胞 NO 的过度表达, 减轻胰岛 β 细胞凋亡^[11]; 其次, 维生素 D 抑制单核细胞 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症细胞因子的产生; 还可抑制其他炎症细胞因子如 IL-2, CRP, TNF- β 等, 降低炎症反应; 而且维生素 D 在抑制 IL-2, IL-12, IFN- γ 等炎症细胞因子的同时, 也可上调抑制炎症的细胞因子如 IL-10, IL-4 等介质, 抑制炎症的发生及发展^[9]。遗憾的是我们尚未发现有关维生素 D 缺乏人群和动物模型有关炎症的研究结果及补充维生素 D 改善糖代谢的动物实验或临床研究中关于改善炎症反应的结果。

调节机体免疫 1 型糖尿病的特点是疾病早期胰岛 B 细胞受到破坏, 而 2 型糖尿病在胰岛素抵抗的同时也存在胰岛 B 细胞的破坏, 都与机体免疫有关。维生素 D 可使 Th1/Th2 细胞因子发生转换, 如前所述, 升高 IL-4、IL-10, 而降低 IFN- γ 、IL-2、IL-12^[9], 因而抑制细胞免疫, 降低细胞毒性 T 细胞对

胰岛 β 细胞的破坏;抑制性T细胞又称调节性T细胞(Thr),可抑制T细胞对胰岛素相关抗原的免疫反应,诱导免疫耐受,其表型为 $CD4^+ CD25^+$,而动物试验^[12]中发现维生素D可升高 $CD4^+ CD25^+$ 细胞的水平,提示维生素D可诱导T细胞免疫耐受。有学者^[13]发现在VDR基因敲除鼠的淋巴结中成熟DCs的数量增加,提示VDR介导的 $1,25(OH)_2D_3$ 通路在DCs的成熟过程中起重要作用。维生素D可抑制单核细胞发展为成熟树突状细胞,并可使树突状细胞表面CD40、CD80、CD86等协同刺激因子表达减少,抑制其抗原呈递作用,从而降低IL-12的合成及分泌,诱导免疫耐受^[14]。有研究^[15]指出,维生素D-VDR复合物可抑制MHC II的抗原呈递作用,抑制自身免疫反应。但目前临床研究中尚无人群体内研究报道关于维生素D缺乏及补充维生素D与免疫/炎症介质的相互作用。

促进胰岛素合成及分泌 发现胰腺 β 细胞表面存在维生素D受体及维生素D结合蛋白,提示维生素D对于 β 细胞分泌胰岛素有影响。动物研究发现,维生素D缺乏大鼠否认胰岛素分泌减少,并且胰岛素分泌增加依赖于维生素D补充,而且VDR缺乏小鼠血清胰岛素浓度降低^[4]。但尚未发现低维生素D水平影响胰岛素合成及分泌的体内证据,临床研究发现保加利亚人群中女性T2DM患者其低维生素D血症发病率高,进行维生素D治疗后能改善胰岛素分泌及作用^[3]。分析维生素D促进胰岛素分泌的机制:首先, β 细胞分泌胰岛素依赖于细胞内钙离子浓度的变化^[4],钙离子是胰岛素胞吐及 β 细胞进行糖酵解的必须物质,维生素D通过非选择性电压依赖性钙通道使细胞外钙离子内流,升高细胞内钙离子的水平,从而促进 β 细胞分泌胰岛素^[16];其次,维生素D作用于胰岛 β 细胞,增加前胰岛素的mRNA水平,并通过影响胰腺 β 细胞钙离子依赖性肽酶促进前胰岛素分裂,使前胰岛素转换为胰岛素^[17],增加胰岛素的合成;同时维生素D也可以通过促进 β 细胞生长,降低炎症因子及免疫反应从而抑制 β 细胞凋亡而增加胰岛素分泌;另一方面,维生素D缺乏导致继发性甲旁亢,影响细胞内钙离子浓度变化,也影响胰岛素分泌^[3]。所以维生素D可以通过多种途径促进 β 细胞分泌胰岛素。但胰岛素分泌是否直接由维生素D通过其受体来影响,还是通过钙离子变化或PTH来影响,这仍是一项有待研究的问题。

增加胰岛素敏感性 目前尚无动物研究发现维生素D缺乏与胰岛素敏感性降低有关,但美国第三次国民健康营养调查发现维生素D水平与胰岛素

抵抗指数(HOMA-IR)呈负相关^[18],最近一项研究^[19]提示在维生素D缺乏的胰岛素抵抗人群中补充维生素D可明显增加胰岛素敏感性。分析维生素D可通过以下机制增加胰岛素敏感性:(1)维生素D与靶组织上的VDR结合,增加靶细胞内钙离子浓度,促进胰岛素受体底物磷酸化,从而启动胰岛素信号转导;(2)已知体内炎症反应可加重胰岛素抵抗,维生素D则可通过调节炎症细胞因子降低炎症反应,增加外周组织对胰岛素的敏感性^[4];(3)肥胖患者胰岛素敏感性下降,低维生素D水平与肥胖相关^[4](可能是维生素D在脂肪内沉积有关),推测肥胖患者的胰岛素敏感性下降可能与维生素D水平降低有关,有研究^[15]发现维生素D可抑制前脂肪细胞转化为脂肪细胞,从而减少脂肪沉积,降低胰岛素抵抗;(4)维生素D对胰岛素敏感性的影响也可能与继发性PTH升高有关。有文章指出PTH的升高与胰岛素敏感性下降相关,而进一步研究发现这种作用可能与细胞内钙离子浓度变化导致细胞对胰岛素反应性下降有关^[4]。虽然目前大部分研究都提示维生素D与胰岛素抵抗之间的负性相关性,但这种作用是否为独立的因果关系尚待进一步研究。

VDR基因的多态性 VDR基因的4个重要变异位点分别为FokI、BsmI、Apa I及Taq I。一般用f、b、a、t表示存在这4种内切酶的多态位点,而用F、B、A、T表示缺乏这4种内切酶的多态位点。F基因定位在VDR基因的5'端,与启动子区域相连,并且不与基因的3'端多态性不平衡连锁,因此被视为VDR基因的独立标志,Uitterlinden等^[20]研究发现F变异比f等位基因略为活跃^[3]。另有学者发现FF纯合子者较含f等位基因者其胰岛素敏感性升高^[3]。BsmI、Apa I及Taq I位点均位于VDR基因的3'端并且呈遗传性连锁。Matohashi等^[21]发现B等位基因与1型糖尿病的遗传易感性有关,并可能以急性方式起病;而国内徐家蓉等^[22]发现b等位基因与2型糖尿病呈明显正相关。Hitman等^[3]发现A等位基因与2型糖尿病患者的低胰岛素分泌及低维生素D血症的发生率升高有关。而在同一人群中发现TT与bb基因型与低胰岛素分泌之间的相关性。Skrbic等^[23]发现VDR基因BBAAtt单倍型与1型糖尿病相关性最强。据推测,VDR基因的变异可能是通过4种途径对血糖产生影响:钙离子代谢改变、脂肪细胞功能调节、胰岛素分泌的调节及细胞因子表达的调节^[3]。但目前仍不能排除这些基因多态性与血糖的作用其实是由其他与之连锁的尚未发现的基因变异引起的,有待进一步研究。

DBP基因的多态性及其他基因的多态性 维

生素 D 依赖性钙结合蛋白可影响维生素 D 的作用及代谢。对于 DBP 基因多态性的研究目前主要集中在密码子 416 及 420 的 2 个错义多态性。多项研究发现 DBP 基因的多态性与糖尿病及糖尿病前期状态相关。国外对非糖尿病印第安人的研究^[3]发现 DBP 的等位基因(Gc 区域附近标志物)与口服糖耐量、空腹胰岛素及糖尿病相关,但其他白人研究却未发现这种相关性,考虑可能与研究人群的遗传背景不同有关。国内任伟等^[24]发现 DBP 基因的 420 位点变异与 2 型糖尿病显著相关,其 Lys 等位基因较 Thr 等位基因空腹胰岛素水平升高,C 肽水平下降。但有人指出 DBP 基因多态性与糖尿病之间的相关性可能是与其他与之紧密相连的基因有关。

另外也有报道指出 1- α 羟化酶基因的变异及肠特异性转录因子 Cdx2 的多态性也与糖尿病相关^[3]。但具体作用机制尚未完全阐明。

维生素 D 与糖尿病之间的相关性研究是一个新的研究领域。1,25(OH)₂D₃ 对于血糖及胰岛素的影响机制目前尚未完全阐明,推测主要的作用机制有抑制炎症反应、免疫调节、促进胰岛素分泌及作用等,而 VDR 及 DBP 等相关蛋白的基因多态性也对这一过程产生了重要的影响,但这些作用机制尚未完全明确,还需进行大量的分子学及基因学水平的研究,以明确维生素 D 对糖尿病的具体作用机制,指明糖尿病的候选基因,同时需要更多动物模型及临床研究证明维生素 D 与各类型糖尿病及其相关发病机制之间存在的相关性。另外维生素 D 及其类似物发挥免疫调节和胰腺 β 细胞保护作用的剂量可能超出生理剂量若干倍,这可能会引起高钙血症和骨矿化异常^[8]。所以我们还需着眼于研究将维生素 D 分子结构改变的类似物,从而使它其钙磷代谢作用减少而更好地发挥其免疫调节作用,并进行大样本干预性临床前瞻性研究探索维生素 D 用于预防及治疗糖尿病的最佳剂型、剂量及用法,为临床糖尿病的预防和治疗开创新的途径。

参 考 文 献

- [1] Pike JW. Vitamin D₃ receptors: structure and function in transcription[J]. *Annu Rev Nutr*, 1991, 11(3): 189 - 216.
- [2] Dawson HB, Heaney RP, Holick MF, et al. Estimates of optimal vitamin D status[J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(7): 713 - 716.
- [3] Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2008, 10(3): 185 - 197.
- [4] Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus[J]. *Endocr*, 2009, 35(1): 11 - 17.
- [5] Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohort study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9 292): 1 500 - 110 503.
- [6] Li X, Liao L, Yan X, et al. Protective effects of 1- α -hydroxyvitamin D-3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA)[J]. *Diabetes-Metab Res*, 2009, 25(25): 411 - 416.
- [7] Santos RD, Vianna LM. Effect of cholecalciferol supplementation on blood glucose in an experimental model of type 2 diabetes mellitus in spontaneously hypertensive rats and Wistar rats [J]. *Clin Chim Acta*, 2005, 358(1 - 2): 146 - 150.
- [8] Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, et al. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes mellitus in the UK [J]. *Int J Clin Pract*, 2010, 64(3): 351 - 355.
- [9] Gysemans C, Van Etten E, Overbergh L, et al. Treatment of autoimmune diabetes recurrence in non-obese diabetic mice by mouse interferon-beta in combination with an analogue of 1 α , 25-dihydroxyvitamin-D-3 [J]. *Clin Exp Immunol*, 2002, 128(2): 213 - 220.
- [10] 余静,高志红. 维生素 D 及其活性形式 1,25-二羟维生素 D₃ 与糖尿病的关系 [J]. *医学综述*, 2008, 14(14): 2 192 - 2 194.
- [11] van Halteren AG, Tysma OM, Etten E, et al. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D-3 or analogue treated dendritic cells modulate human autoreactive T cells via the selective induction of apoptosis [J]. *J Autoimmun*, 2004, 23(3): 233 - 239.
- [12] Adorini L. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases [J]. *Kidney Int*, 2004, 65(5): 1 583.
- [13] 廖岚,周智广. 维生素 D 与自身免疫性糖尿病 [J]. *国外医学内分泌学分册*, 2005, 25(2): 103 - 106.
- [14] Adorini L, Penna G, Giarratana N, et al. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 88(22): 227 - 233.
- [15] Lee S, Lee DK, Choi E, et al. Identification of a functional vitamin D response element in the murine Insig-2 promoter and its potential role in the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes [J]. *Mor Endocrinol*, 2005, 19(2): 399 - 408.
- [16] Sergeev IN, Rhoten WB. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic B-cell line [J]. *Endocrinol*, 1995, 136(7):

- 2 852 - 2 861.
- [17] Chiu KC, Chu A, Go VLW, *et al.* Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 79(5): 820 - 825.
- [18] Pittas AG, Harris SS, Stark PC, *et al.* The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(4): 980 - 986.
- [19] von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Brit J Nutr*, 2010, 103(4): 549 - 555.
- [20] Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, *et al.* Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms [J]. *Gene*, 2004, 338(2): 143 - 156.
- [21] Motohashi Y, Yamada S, Yanagawa T, *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes [J]. *J Clin Endoc Metab*, 2003, 88(7): 3 137 - 3 140.
- [22] 徐家蓉, 鲁一兵, 耿厚法, 等. 维生素 D 受体基因多态性与 2 型糖尿病的关联 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(30): 5 881 - 5 883.
- [23] Skrabic V, Zemunik T, Situm M, *et al.* Vitamin D receptor polymorphism and susceptibility to type 1 diabetes in the Dalmatian population [J]. *Diabetes Res Clin Prac*, 2003, 59(1): 31 - 35.
- [24] 任伟, 张素华, 吴静, 等. 2 型糖尿病家系维生素 D 结合球蛋白氨基酸变异的研究 [J]. 中华预防医学杂志, 2003, 37(3): 202 - 203.

(收稿日期: 2010 - 03 - 15; 编辑: 段佳)