

内分泌专题

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001531

从纬度差异到分子机制:维生素 D 与糖尿病

李 铮, 韩 睿

(昆明医科大学第一附属医院糖尿病科, 昆明 650032)

【摘要】维生素 D 作为人体必需的营养物质之一,近年来关于其调节钙磷代谢以外作用的研究不断涌现,并发现其与糖尿病这一病因复杂的慢性病之间有着千丝万缕的关系。本文通过描述近百年来人们的探索过程,从最初发现纬度差异与糖尿病发病率之间的关系入手,对维生素 D 与 1 型、2 型、妊娠期糖尿病以及糖尿病并发症之间的关系进行阐述,并讨论了氧化应激、内质网应激等内源性信号通路在其对疾病的影响中可能的分子机制,以期为临床上更好地应用维生素 D 改善糖尿病患者病情提供思路。

【关键词】维生素 D;糖尿病;内源性信号通路

【中图分类号】R587.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2017-06-30

From latitude differences to molecular mechanisms: vitamin D and diabetes

Li Zheng, Han Rui

(Department of Diabetes, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University)

【Abstract】Vitamin D, as one of the essential nutrients, becomes the hot spot of researches in recent years. Researches focusing on its function of regulating the metabolism of calcium phosphate have sprang up constantly, which have close relation diabetes, the complex chronic diseases. Therefore, we expounded on the relationship among vitamin D, and type 1, type 2, gestational diabetes, as well as diabetes complications, and discussed on the possible molecular mechanism of endogenous signaling pathways like oxidative stress and endoplasmic reticulum stress in disease through describing the relationship between the latitude differences and the incidence of diabetes, aiming to provide reference for clinical application of vitamin D in diabetes patients.

【Key words】vitamin D; diabetes mellitus; endogenous signaling pathway

自 1921 年 Elmer McCollum 命名并发现维生素 D (Vitamin D) 与佝偻病之间的关系以来,人类对于维生素 D 的认识长期局限于钙磷代谢的调节方面。直到 20 世纪 80 年代,随着免疫组化等技术的发展,维生素 D 在免疫、炎症等方面的作用逐渐被人们所知^[1],且由此衍生出多个崭新的研究领域并成为学界的热点话题,而对维生素 D 与糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 之间复杂关系的认识,也正是由此开始。

维生素 D 属于脂溶性类固醇激素衍生物而非维生素,因

其能够由人体自身合成,有悖于维生素的定义。通常提到的维生素 D 是泛指,包括维生素 D₂(25-羟麦角骨化醇,来自菌类等植物性食物)和维生素 D₃(胆骨化醇,来自人体利用紫外线合成和鱼类、蛋黄等动物性食物)2 种,两者的生理作用基本相同^[2]。正常生理条件下,人体内 70%~80% 的维生素 D 都是通过紫外线 β 射线(波长 290~315 nm)照射 7-脱氢胆固醇(一种生理性存在于皮下脂肪组织中的物质)生成的^[3]。维生素 D₃吸收入血后,在肝脏细胞色素 P4502R1 酶(CYP2R1)和肾小管上皮细胞色素 P45027B1 酶(CYP27B1)的作用下经历 2 次羟化,依次形成 25-羟基维生素 D₃[25-(OH)D₃]和具备生物活性的 1,25-二羟基维生素 D₃[1,25-(OH)2D₃]^[4],后者除具备调节钙磷代谢的功能外,还可与生物组织中靶细胞内的维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)结合,经过激酶级联反应发生特异性磷酸化,从而作用于靶基因的转录及翻译过程,实现对炎症反应、多种细胞增殖分化、免疫及脂质代谢等病理生理过程的调控^[5]。由于 1,25-二羟基维生素 D₃的半衰期仅为 4~6 h,因此半衰期达 3 周左右的 25-羟基维生素 D₃

作者介绍:李 铮, Email: Never_Rain@126.com,

研究方向:糖尿病及其并发症和分子机制。

通信作者:韩 睿, Email: 13529365266@163.com。

基金项目:云南省高层次卫生与技术人才培养资助项目(编号:D-201625);云南省中青年学术和技术带头人后备人才资助项目(编号:2017HB045);云南省科技厅——昆医大联合专项资助项目(编号:2014FB029)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180321.1024.026.html>
(2018-03-21)

显然更适合作为体内维生素 D 水平的评价指标^[6],根据美国医学研究院制定的标准,人体内 25-(OH)D₃ 水平在 20~29 ng/mL 时为不足,小于 20 ng/mL 时则称为维生素 D 缺乏^[7]。基于此标准的流行病学研究显示,在全球范围内有近 10 亿人处于维生素 D 缺乏或不足的状态^[8]。

1 纬度、阳光、维生素 D 与 1 型糖尿病

人体内维生素 D 主要来自紫外线照射合成,早在 1979 年,Stryd 等^[9]就意识到人体血清维生素 D 的水平与气温和日照量之间的关系。研究结果显示,某地人群血清维生素 D 水平与当地年平均气温和日照时长成正比,而纬度的差异则是一个地区内气温和日照量的决定性因素。人们发现纬度的差异同样在一定程度上决定了糖尿病的发病率。1988 年,糖尿病国际研究协作组进行了一项全球性研究,共纳入 4 大洲 22 个国家在内的 5 亿少年儿童(年龄均小于 15 岁),结果显示 1 型糖尿病的发病率与患者所在地的年平均气温成反比^[10]。随后成立的欧洲糖尿病协作组也进行了类似研究,发现在 44 个不同纬度的欧洲国家中,1 型糖尿病的发病率由北欧到南欧递减,最高甚至相差十倍^[11-12]。由此,人们意识到纬度、日照量的差异与糖尿病发病之间存在着某种程度的关联,在对饮食结构、生活习惯等多种因素进行分析后,纬度—阳光—维生素 D—糖尿病这样一条因果链的研究取得一定进展。Hyppönen 等^[13]针对芬兰北部 10 366 名新生儿的前瞻性研究关注了其出生后 7~24 个月内维生素 D 的摄入水平,并随访至 1997 年年底,发现在 1 岁以前接受维生素 D 补充的儿童发生 1 型糖尿病的概率仅为空白对照组的五分之一,其中以日摄入维生素 D 大于 2 000 IU 的实验对象发病率最低,其降低发病率的效果呈剂量依赖性。Zipitis^[14]进行的 meta 分析则通过大量观察性研究进一步得出结论,相较于未进行维生素 D 补充的儿童,额外摄入维生素 D 的实验组儿童发生 1 型糖尿病的风险有所下降($OR=0.71, 95\%CI=0.60-0.84$),当每日额外补充的维生素 D 剂量超过 2 000 IU 时,相对风险降低至 0.22。进一步研究显示维生素 D 对抗 1 型糖尿病的机制可能为通过抑制聚腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]和减少主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex class II, MHC II)及共刺激分子(co-stimulatory molecule)的表面表达并抑制树突状细胞(dendritic cell, DC)分化成熟两方面来减少 IL-2、TNF- α 、IFN- β 、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等炎症因子的表达,避免其诱导胰岛 β 细胞凋亡^[15-16]。同时,维生素 D 还能通过调节免疫,转换 Th1/Th2 细胞因子,抑制细胞免疫等途径使胰岛 β 细胞免于遭受细胞毒 T 细胞的免疫攻击^[17],从而在致病机制层面有效对抗 1 型糖尿病的发生。

在 1 型糖尿病的治疗方面,1 项为期 6 个月、纳入 61 例初发 1 型糖尿病患儿的随机对照试验显示,在给予每日 0.5

μg 的 α 骨化醇后,实验组拥有更高的空腹 C 肽水平($P=0.019$),提示维生素 D 对其胰岛 β 细胞功能起到一定的保护作用,且男性患儿对此效果更敏感($P=0.001$)^[18]。Gabbay 等^[19]将 38 例巴西 1 型糖尿病患者随机分为每天口服 2 000 U 维生素 D 的治疗组和安慰剂对照组,最终试验组仅 18.7% 的患者空腹 C 肽水平小于 0.1 ng/mL,而对照组的发生率则高达 62.5%,这进一步说明了维生素 D 能够延缓 1 型糖尿病患者胰岛 β 细胞的凋亡。

由于目前的研究多仅限于青少年 1 型糖尿病患者且样本量普遍偏少,因此仍需要更多的大样本前瞻性随机对照试验来确认维生素 D 在 1 型糖尿病治疗中的地位。

2 免疫、基因、分子机制与 2 型糖尿病

近期,1 项来自中国慢性病前瞻性研究(The China Ka-doorie Biobank, CKB) 的证据引发了人们的关注。其结果显示,与其他季节相比,夏季出生人群的 2 型糖尿病发生风险最低,且经过居住地、年龄、活动水平等亚组分层分析以及校正了基线体质指数与 25 岁后体质指数增加后,出生季节与 2 型糖尿病的相关性仍未发生实质性变化^[20]。在分析了紫外线暴露量、妊娠期和新生儿期营养以及哺乳行为等方面的差异后,维生素 D 缺乏与 2 型糖尿病的关系仍然是一个不可忽视的影响因素。

1 项随机临床对照试验显示,维生素 D 的应用可以明显降低罹患 2 型糖尿病的风险,在 2 型糖尿病的患者人群中应用维生素 D 则能够降低其血糖^[21],人们似乎同样发现了一种廉价、安全而有效的防治 2 型糖尿病的新方法。然而学界从来不乏反对的声音。2010 年的 1 项研究显示,经过体质指数校正后的基线水平维生素 D 与 2 型糖尿病的发生率之间并没有显著的相关性^[22],在另外 1 项针对拉丁非洲裔 2 型糖尿病患者的研究中,患者糖尿病病情的进展速度也并未因补充维生素 D 而受到控制^[23]。面对种种结果迥异的研究,迫切需求高质量的循证证据。Song 等^[24]对 21 项前瞻性研究(含 4 996 例 2 型糖尿病患者,76 220 例无糖尿病受试者)数据进行了系统回顾,并得出以下结论:维生素 D 水平与罹患 2 型糖尿病的风险呈明显负相关,即血 25-(OH)D₃ 的水平每升高 10 nmol/L,罹患 2 型糖尿病的风险降低 4%,然而该 Meta 分析所纳入研究的质量和有效性仍存在质疑,Meta 分析显示无论对非糖尿病患者或 2 型糖尿病患者,补充维生素 D 后均无法对其血糖造成影响^[25]。

从分子机制的层面来看,完全有理由推测维生素 D 能够有效防治 2 型糖尿病。一方面,已经证实在胰岛 β 细胞中存在相对分子质量为 50 kD 的维生素 D 细胞核受体(vitamin D nuclear receptors, nVDR),维生素 D 与其结合后,能够发挥基因调节作用,从而激活胰岛素转录基因,最终使胰岛素的分泌量增加^[26]。同时,维生素 D 能够与存在于胰岛 β 细胞表面

相对分子质量为 50 kD 的维生素 D 细胞膜受体 (vitamin D cell-membrane receptor, mVDR) 相结合,并发挥其快速非基因调节效应,即通过激活细胞膜上的 L 型钙离子通道,促使胰岛素释放和胰岛素受体底物酪氨酸磷酸化,启动胰岛素的信号转导^[27],增加胰岛素的合成与释放。

另一方面,维生素 D 也能够与过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR)结合,通过激活 PPAR- δ ,从而对脂肪组织和骨骼肌中的脂肪酸代谢调节,有效降低血浆胰岛素水平,但患者血糖并不因低胰岛素水平而升高,提示其增加了机体对胰岛素的敏感度^[28]。同时, Lee 等^[29]的研究发现维生素 D 可以抑制 PPAR- γ ,并减少 3T3-L1 前脂肪细胞向脂肪细胞分化,从而对抗脂肪形成,减轻外周组织的胰岛素抵抗。此外, Cheng 等^[30]发现, RAS 系统活性增强后,大量生成的血管紧张素 II 可损伤胰岛 β 细胞并抑制胰岛素对血管和骨骼肌组织的作用,而维生素 D 则能够下调 RAS 系统活性^[31]。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)在最近的研究中显示其具有增加胰岛素抵抗的作用^[32],而维生素 D 缺乏所导致的低钙血症则是刺激 PTH 分泌的最主要因素。

虽然从理论上推断 2 型糖尿病患者应该能够从维生素 D 中获益,但大量阴性结果的临床试验使大家开始关注糖尿病患者对维生素 D 反应不一致的原因,并形成了诸多理论,其中维生素 D 受体基因的多态性正受到学界越来越多的重视。

人类 VDR 基因位于常染色体 12q12-14,全长 75 kb,含有 9 个外显子和 8 个内含子^[33],其本质是一种配体依赖性的核转录因子^[34]。VDR 基因的罕见变异能够引起维生素 D 抵抗性佝偻病这一严重而少见的单基因疾病,而人群中更为常见的情况则是发生在 VDR 基因中的微小变异,即单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNPs),目前研究发现至少存在 25 种,其中 FokI、BsmI、ApaI 及 TaqI 4 个与糖尿病相关基因位点为最常见的变异位置,其突变频率存在着较大的种族、地域差异性。VDR 基因多态性是由限制性内切酶酶切后分别所得的基因型 FF/Ff/ff、BB/Bb/bb、AA/Aa/aa 和 TT/Tt/tt 以不同方式结合形成,VDR 基因 SNPs 可导致其所表达的蛋白质结构和功能改变,这可能是导致糖尿病发生发展在不同个体之间存在差异的原因之一。Al-Daghri 等^[35]进行的 1 项临床研究显示,维生素 D 受体基因中 Fok I、Bsm I、Taq I 3 个位点的突变与 2 型糖尿病的发生有关。而对中国昆明地区 2 型糖尿病患者的调研显示,昆明汉族携带有 Bsm I 位点的“b”等位基因和 Fok I 位点的“Ff”基因型的人群对 2 型糖尿病相对易感^[36]。有研究表明,维生素 D 受体基因变异导致 2 型糖尿病的机制包括调节细胞因子表达、调节胰岛素分泌、调节脂肪细胞功能以及改变钙离子代谢^[37],这不仅在一定程度上解释了不同地域、种族人群 2 型糖尿病的发病率差异,也对探究维生素 D 治疗 2 型糖尿病时疗效不同的原因有所启发。

此外,补充维生素 D 的剂量、剂型以及患者病程的长短

以及接受治疗前体内维生素 D 的水平^[38]均可能对最终的治疗效果造成影响。1 项纳入 96 例受试者的前瞻性研究显示,维生素 D 的补充未能提高患者的胰岛素分泌功能^[39],作者分析这可能与入组患者病程多在 5 年以上,此时其体内胰岛 β 细胞多已凋亡,因而维生素 D 的促泌和保护作用受到限制有关。这提示我们为 2 型糖尿病患者补充维生素 D 应尽早进行,以最大限度减少凋亡,增加分泌。

目前,尚无法完全阐明 2 型糖尿病的病因和发病机制,但是从糖毒性到炎症和免疫机制,正逐步深化对其的理解。同样,2 型糖尿病与维生素 D 之间的关系研究仍需要更多的探索。但由于 2 型糖尿病患者大多体型肥胖,维生素 D 易沉积于患者脂肪组织中,导致其对维生素 D 需求量较常人增加 2~3 倍。且骨质疏松是 2 型糖尿病的慢性并发症之一,导致患者骨折风险增加,因此对 2 型糖尿病患者补充维生素 D 以维持生理需求是必要的。

3 维生素 D 与妊娠期糖尿病和糖尿病并发症

除 1 型及 2 型糖尿病以外,妊娠期糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 也是糖尿病的一个重要亚型。GDM 除了与其他类型糖尿病一样导致大、微血管损害以外,还与孕妇的流产、畸形、感染等关系密切^[40],并且可能影响孕妇和新生儿未来罹患糖尿病的概率^[41]。近年来有研究发现,妊娠期糖尿病患者体内的 25-(OH) D_3 水平明显低于健康人群^[42],因而对其与维生素 D 关系的研究也呈现增长趋势。Zhang 等^[43]进行的 1 项针对北美人群的研究显示,妊娠期糖尿病患者体内的维生素 D 水平明显低于正常孕妇,且该结果不受糖尿病家族史、种族、年龄等混杂因素的影响,进一步研究显示,妊娠期妇女血 25-羟基维生素 D_3 浓度每下降 12.5 nmol/L,其罹患妊娠期糖尿病的风险就增加 29%。尽管目前也存在一些阴性结果的研究,但大多数研究仍然是支持妊娠期糖尿病的发病与维生素 D 的缺乏有关。由于在妊娠情况下孕妇需同时满足自身及胎儿的钙质需求,因而其体内的维生素 D 及钙磷代谢情况有所改变,如尿液中钙离子浓度增加、血清维生素 D 水平降低等^[44]。因此,基于其对免疫、胰岛 β 细胞功能等方面的影响以及 GDM 与 2 型糖尿病发病基础上的共同点^[45],妊娠期低维生素 D 水平很可能是 GDM 诱因之一,故至少应为妊娠期妇女外源性补充维生素 D 至正常水平。

随着维生素 D 在各型糖尿病的研究领域取得重大进展,人们开始将目光投向维生素 D 与糖尿病并发症之间的关系。其中研究较为全面的是维生素 D 与糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)之间的联系,其影响机制可能包括下调肾素基因表达^[46]、抑制 RAS 系统活性,从而消除其对胰岛素信号转导通路的影响,进而使组织对胰岛素的敏感性增加^[47],以及下调 TGF- β 这一在肾小管间质纤维化及肾小球硬化中扮演关键角色的细胞因子表达等^[48]。在 1 项针对非西班牙裔

黑人以及未孕成年白种人进行的研究中,Fiscella 等^[49]指出血清维生素 D 水平与糖尿病肾病患者尿中蛋白的含量成明显负相关关系,维生素 D 很可能是糖尿病肾病时肾脏的保护性因素之一。从病生机制上看,低维生素 D 水平与肾脏损害互为因果。一方面,肾脏损害使维生素 D 在肾脏的活化过程受阻,同时高滤过状态丢失蛋白质导致维生素 D 结合蛋白不足^[50];另一方面,低维生素 D 水平不足以抑制 TGF- β 及 RAS 系统活性,导致胞外基质沉积、肾小球高灌注、纤维化,进一步加重肾损伤,形成恶性循环。因此,目前美国 KDOQI 指南推荐在糖尿病肾脏病中早期应用维生素 D 以延缓病情进展^[51]。在糖尿病视网膜病变方面,有研究显示 25-(OH)D₃ 浓度与 DR 发病风险直接相关,其浓度小于 15.57 $\mu\text{g/L}$ 时,罹患 DR 的风险提高 2 倍^[52],这可能与维生素 D 通过抑制血管内皮生长因子及转化因子抑制新生血管形成的作用有关^[53]。

维生素 D 与糖尿病大血管病变之间关系缺乏直接研究,但已存在大量研究证明维生素 D 对颈动脉内膜中层增厚、动脉粥样硬化等过程具有对抗作用^[54-55],因此有理由相信维生素 D 对糖尿病患者的血管功能是有益的。

4 维生素 D 与内源性信号通路

在分子水平层面,维生素 D 除了对炎症反应的抑制作用,其抗氧化应激作用同样通过多种途径参与正常胰岛功能的维持。氧化应激是指机体在有氧代谢过程中产生的活性氧类(reactive oxygen species,ROS)过多和(或)抗氧化酶的清除作用降低时引起的细胞氧化损伤,能够导致染色体端粒序列 GGG 结构的氧化损坏,使端粒 DNA 链断裂缩短,失去对染色体的保护作用,造成细胞的衰老凋亡。其中,胰岛 β 细胞由于抗氧化应激能力弱,端粒缩短程度较其他细胞更严重^[56]。这一现象在 1 型和 2 型糖尿病患者中均可见到,且缩短程度正相关于氧化应激程度^[57]。维生素 D 通过降低髓过氧化物酶、蛋白羰基、糖基化终末产物等在血清中的含量^[58],并上调超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase-1,SOD1)和 SOD2 的 mRNA 表达等多种途径对抗细胞内氧化应激^[59],其抗氧化能力较褪黑素、 β -雌二醇、羧酸等物质更强^[60],有效保护了端粒序列,保证了染色体的正常复制。

ROS 对胰岛细胞线粒体的损伤同样是造成其功能下降甚至凋亡的原因之一^[61],在内源性信号通路中,Caspase-9(线粒体功能紊乱介导细胞凋亡的标志物)受氧化应激等因素影响而完成自我剪切、活化,从而在下游激活执行凋亡的关键蛋白酶 Caspase-3 和 Caspase-7,维生素 D 通过特异性激动 VDR 进而减轻线粒体肿胀变形及细胞色素 C(cytochrome C, Cyto-C)的释放,明显抑制 Caspase-9 的活化,避免了细胞凋亡^[62]。同时维生素 D 还能上调 PPAR- γ 共同激活剂-1(PGC-1)的表达,通过调节线粒体中脂肪酸氧化、ATP 生成及氧化磷酸化等生化过程保持对细胞的正常氧化供能,恢复细胞功

能,减少胰岛素抵抗^[63]。

内质网应激(endoplasmic reticulum stress,ERS)作为一种细胞水平的保护性手段,通过未折叠蛋白反应(unfolded protein response,UPR)抑制蛋白合成及加速错误蛋白降解等途径来对抗糖脂毒性、氧化应激等不良刺激^[64]。而当外界损伤超过应激反应的处理能力时,错误/未折叠蛋白大量堆积在内质网中能够通过诱导 CHOP(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein C/EBP 的同源蛋白)表达 Caspase-12(ERS 介导细胞凋亡的标志物)的活化等途径启动细胞凋亡,清除过负荷的细胞^[65]。么天保等^[62]的研究显示,维生素 D 的干预可以明显下调 CHOP 和 Caspase-12 的含量,从而避免细胞的凋亡。

从宏观的纬度差异到受体水平的分子机制,对维生素 D 与糖尿病之间的关系探寻经历了漫长的历程,然而在许多关键性的问题上学术界仍未达成共识,如对糖尿病患者补充维生素 D 的时机、剂量、剂型以及疗程等,一定程度上是由于目前缺乏对现有研究的定量分析。未知与空白同时也意味着挑战和机遇,需要更多前瞻性干预性的高质量研究以及对现有研究的 meta 分析以指导临床,为糖尿病患者使用维生素 D 这样一种相对更安全、可靠、有效、廉价的药物提供循证依据。

参 考 文 献

- [1] Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology[J]. FASEB J, 2001, 15(14): 2579-2585.
- [2] 张利莉, 袁 莉. 维生素 D 与 2 型糖尿病的临床研究进展[J]. 国际内科学杂志, 2009, 36(2): 82-83.
- [3] Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets[J]. J Clin Invest, 2006, 116(8): 2062-2072.
- [4] Christensen EI, Willnow TE. Essential role of megalin in renal proximal tubule for vitamin homeostasis[J]. J Am Soc Nephrol, 1999, 10(10): 2224-2236.
- [5] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. New Engl J Med, 2007, 357(3): 266-281.
- [6] Hollis BW. Assessment of vitamin D nutritional and hormonal status: what to measure and how to do it[J]. Calcif Tissue Int, 1996, 58(1): 4-5.
- [7] Buchebner D, McGuigan F, Gerdhem P, et al. Vitamin D insufficiency over 5 years is associated with increased fracture risk—an observational cohort study of elderly women[J]. Osteoporosis Int, 2014, 25(12): 2767-2775.
- [8] Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency[J]. Lancet, 1998, 351(9105): 805-806.
- [9] Stryd RP, Gilbertson TJ, Brunden MN. A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D₃ serum levels in normal humans[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1979, 48(5): 771-775.
- [10] Akerblom HK, Ballard DJ, Bauman B, et al. Geographic patterns

- of childhood insulin-dependent diabetes mellitus[J]. *Diabetes*, 1988, 37(8):1113-1119.
- [11] Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus; the EURODIAB ACE Study[J]. *Lancet*, 1992, 339(8798):905-909.
- [12] No authors listed. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe[J]. *Lancet*, 2000, 355(9207):873-876.
- [13] Hyppönen E, Läärrä E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes; a birth-cohort study[J]. *Lancet*, 2001, 358(9292):1500-1503.
- [14] Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes; a systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Dis Child*, 2008, 93(6):512-517.
- [15] Gysemans C, Van EE, Overbergh L, et al. Treatment of autoimmune diabetes recurrence in non-obese diabetic mice by mouse interferon-beta in combination with an analogue of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin-D3[J]. *Clin Exp Immunol*, 2002, 128(2):213-220.
- [16] Ferreira GB, Van Etten E, Lage K, et al. Proteome analysis demonstrates profound alterations in human dendritic cell nature by TX527, an analogue of vitamin D[J]. *Proteomics*, 2009, 9(14):3752-3764.
- [17] 何 艳, 李建薇. 1 型糖尿病的免疫防治[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2012, 32(3):165-168.
- [18] Ataie-Jafari A, Loke SC, Rahmat AB, et al. A randomized placebo-controlled trial of alphacalcidol on the preservation of beta cell function in children with recent onset type 1 diabetes[J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(6):911-917.
- [19] Gabbay MA, Sato MN, Finazzo C, et al. Effect of cholecalciferol as adjunctive therapy with insulin on protective immunologic profile and decline of residual β -cell function in new-onset type 1 diabetes mellitus[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012, 166(7):601-607.
- [20] Si J, Yu C, Guo Y, et al. Season of birth and the risk of type 2 diabetes in adulthood; a prospective cohort study of 0.5 million Chinese adults[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(5):836-842.
- [21] Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M, et al. Daily consumption of vitamin D- or vitamin D+ calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes; a randomized clinical trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 93(4):764-771.
- [22] Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994-95 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(10):1107-1115.
- [23] Davidson MB, Duran P, Lee ML, et al. High-dose vitamin D supplementation in people with prediabetes and hypovitaminosis D[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(2):260-266.
- [24] Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes; a meta-analysis of prospective studies[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(5):1422-1428.
- [25] Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes; the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(2):486-494.
- [26] Maestro B, Dávila N, Carranza MC, et al. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2003, 84(2):223-230.
- [27] Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, et al. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin[J]. *Science*, 1980, 209(4458):823-825.
- [28] Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, et al. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor[J]. *J Mol Biol*, 2005, 349(2):248-260.
- [29] 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]. *Mol Endocrinol*, 2005, 19(2):399-408.
- [30] Cheng Q, Boucher BJ, Leung PS. Modulation of hypovitaminosis D-induced islet dysfunction and insulin resistance through direct suppression of the pancreatic islet renin-angiotensin system in mice[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(3):553-562.
- [31] Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice; role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 288(1):E125-E132.
- [32] Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, et al. Prospective associations of vitamin D status with β -cell function, insulin sensitivity, and glycemia; the impact of parathyroid hormone status[J]. *Diabetes*, 2014, 63(11):3868-3879.
- [33] Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms[J]. *Gene*, 2004, 338(2):143-156.
- [34] Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 371(1-2):1-12.
- [35] Al-Daghri NM, Al-Attas O, Alokail MS, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and HLA DRB1*04 cosegregation in Saudi type 2 diabetes patients[J]. *J Immunol*, 2012, 188(3):1325-1332.
- [36] 苏炳驰. 维生素 D 受体基因多态性与 2 型糖尿病及其慢性并发症的相关性研究[D]. 昆明: 昆明医学院, 2011.
- [37] 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.
- [38] 李晓岚, 李冰燕. 维生素 D3 对 2 型糖尿病患者炎症因子水平的影响[J]. *苏州大学学报: 医学版*, 2012, 32(5):671-673.
- [39] 王 炜, 邢学农, 叶山东, 等. 2 型糖尿病患者血清维生素 D3 水平和胰岛素抵抗及胰岛 B 细胞功能的相关性研究[J]. *中国临床保健杂志*, 2012, 15(5):485-487.
- [40] Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study; associations with neonatal anthropometrics[J]. *Diabetes*, 2009, 58(2):453-459.

- [41] Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. Gestational diabetes; the need for a common ground[J]. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1789–1797.
- [42] Napativamnuay N, Niramitmahapanya S, Deerochanawong C, et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D level and its correlation in Thai gestational diabetes patients[J]. *J Med Assoc Thai*, 2013, 96(S3): 69–76.
- [43] Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus[J]. *PLoS One*, 2008, 3(11): e3753.
- [44] Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies[J]. *Am J Clin-Nutr*, 2008, 88(2): 520S–528S.
- [45] Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *BMJ*, 2013, 346: f1169.
- [46] Soriano-Guillén L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, et al. Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus[J]. *Pediatr Res*, 2004, 55(5): 830–835.
- [47] Cheng Q, Li YC, Boucher BJ, et al. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets[J]. *Diabetologia*, 2011, 54(8): 2077–2081.
- [48] Aperis G, Paliouras C, Zervos A, et al. The role of paricalcitol on proteinuria[J]. *J Ren Care*, 2011, 37(2): 80–84.
- [49] Fiscella KA, Winters PC, Ogedegbe G. Vitamin D and racial disparity in albuminuria; NHANES 2001–2006[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24(10): 1114–1120.
- [50] 王亚娟, 任建民, 韩峰, 等. 维生素 D 与糖尿病肾病相关性研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(7): 722–724.
- [51] Rostand SG, Warnock DG. Introduction to vitamin D symposium, March 14, 2008[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(5): 1534.
- [52] He R, Shen J, Liu F, et al. Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(12): 1657–1664.
- [53] Ren Z, Li W, Zhao Q, et al. The impact of 1,25-dihydroxy vitamin D3 on the expressions of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor- β in the retinas of rats with diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 98(3): 474–480.
- [54] Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ, et al. Vitamin D and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2014, 29(6): 571–577.
- [55] Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, et al. Vitamin D promotes vascular regeneration[J]. *Circulation*, 2014, 130(12): 976–986.
- [56] Halvorsen TL, Beattie GM, Lopez AD, et al. Accelerated telomere shortening and senescence in human pancreatic islet cells stimulated to divide in vitro[J]. *J Endocrinol*, 2000, 166(1): 103–109.
- [57] Ma D, Zhu W, Hu S, et al. Association between oxidative stress and telomere length in type 1 and type 2 diabetic patients[J]. *J Endocrinol Invest*, 2013, 36(11): 1032–1037.
- [58] Nikooyeh B, Neyestani TR, Tayebinejad N, et al. Daily intake of vitamin D—or calcium—vitamin D-fortified Persian yogurt drink (doogh) attenuates diabetes-induced oxidative stress: evidence for antioxidative properties of vitamin D[J]. *J Hum Nutr Diet*, 2014, 27(s2): 276–283.
- [59] Andrés V. Vitamin D puts the brakes on angiotensin II-induced oxidative stress and vascular smooth muscle cell senescence[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236(2): 444–447.
- [60] Al-Alem U, Gann PH, Dahl J, et al. Associations between functional polymorphisms in antioxidant defense genes and urinary oxidative stress biomarkers in healthy, premenopausal women[J]. *Genes Nutr*, 2012, 7(2): 191–195.
- [61] Liang XH, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1[J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 672–676.
- [62] 么天保. 维生素 D 受体在心肌缺血再灌注损伤中的作用及其机制研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [63] Mirzaei K, Hossein-Nezhad A, Keshavarz SA, et al. Insulin resistance via modification of PGC1 α function identifying a possible preventive role of vitamin D analogues in chronic inflammatory state of obesity. A double blind clinical trial study[J]. *Minerva Med*, 2014, 105(1): 63–78.
- [64] 邵德翠, 薛红, 陆利民. 内质网应激在糖尿病致肾脏损害中的作用及机制[J]. *生理科学进展*, 2015(2): 111–114, 115.
- [65] Galluzzi L, Bravo-San Pedro JM, Kroemer G. Organelle-specific initiation of cell death[J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(8): 728–736.

(责任编辑: 唐秋姗)