

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.19.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230426.1422.006\(2023-04-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20230426.1422.006(2023-04-26))

## 1 型糖尿病与低维生素 D 水平的研究进展\*

张琰柯<sup>1</sup>综述,李希<sup>2</sup>,罗雁红<sup>1△</sup>审校

(1. 重庆医科大学附属儿童医院内分泌科/儿科学重庆市重点实验室/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地,重庆 400015;2. 重庆医科大学生命科学研究院,重庆 400015)

**[摘要]** 1 型糖尿病是一种对我国儿童的健康造成严重危害的疾病,且近年来儿童患病人数逐渐增加。低维生素 D 水平是 1 型糖尿病高患病率的重要因素,补充维生素 D 后,患儿的血糖控制和胰岛素抵抗情况都会得到改善,且对糖尿病的并发症有一定的治疗效果,因此,补充维生素 D 能改善患儿的预后,且未来可能成为治疗 1 型糖尿病的一种重要手段。该文就 1 型糖尿病与低维生素 D 水平的研究进展做一综述。

**[关键词]** 1 型糖尿病;维生素 D;致病机制;治疗;综述

**[中图分类号]** R725.8

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2023)19-3010-04

### Advances in type 1 diabetes and low vitamin D level\*

ZHANG Tingke<sup>1</sup>, LI Xi<sup>2</sup>, LUO Yanhong<sup>1△</sup>

(1. Department of Endocrinology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing 400015, China; 2. Institute of Life Sciences, Chongqing Medical University, Chongqing 400015, China)

**[Abstract]** Type 1 diabetes is a disease that causes serious harm to the health of children in China, and the number of children with the disease has gradually increased in recent years. Some studies suggest that low vitamin D level is an important factor in the high prevalence of type 1 diabetes. After vitamin D supplementation, the blood sugar control and insulin resistance of children will be improved, and it has a certain therapeutic effect on the complications of diabetes. Therefore, vitamin D supplementation can improve the prognosis of children, and may become an important means of treating type 1 diabetes in the future. This article reviews the research progress of type 1 diabetes and low vitamin D level.

**[Key words]** type 1 diabetes; vitamin D; pathogenesis; treatment; review

1 型糖尿病是一种由自身免疫系统异常引起的胰岛  $\beta$  细胞受损,导致胰岛素的绝对减少的疾病。根据我国大中城市的大样本量纵向调查,其年发病率增幅约为世界平均增幅的 3 倍,5 岁以下儿童增幅较高,提示我国儿童 1 型糖尿病低龄化趋势<sup>[1]</sup>。流行病学显示,1 型糖尿病更易在冬春季发生,婴幼儿发病最多在 4 月份,学龄前期发病最多在 11 月份<sup>[2]</sup>,因而考虑其发病与日照相关。另有研究表明日照不足的婴幼儿维生素 D 水平较日照充足的婴幼儿低<sup>[3]</sup>,故有研究认为维生素 D 缺乏可能促进 1 型糖尿病的发生<sup>[4-5]</sup>。另一方面,多项研究均表明,1 型糖尿病患者的血清维

生素 D 水平均低于健康对照人群<sup>[6-7]</sup>。维生素 D 是一种脂溶性维生素,其与相应的受体结合后,可以发挥免疫调节及协助控制血糖的作用。有研究认为,维生素 D 可以通过抑制炎症反应、调节机体免疫、促进胰岛素合成及分泌、增加胰岛素敏感性等方式参与糖尿病的发生、发展<sup>[8]</sup>,补充维生素 D 后,患儿的血糖控制情况和胰岛素抵抗情况都会得到改善,并对糖尿病的并发症有一定的治疗效果,从而能改善患儿的预后<sup>[9]</sup>。目前,胰岛素一直是 1 型糖尿病的一线用药,而胰岛素具有使用不便、价格相对昂贵等缺点。因此,通过补充维生素 D 来辅助控制血糖,从而治疗 1 型糖尿病

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(82011530460)。 作者简介:张琰柯(1997-),住院医师,硕士,主要从事儿童内分泌疾病研究。

△ 通信作者, E-mail: yanhongluo@cqmu.edu.cn.

的新方法已成为目前的研究热点。本文对 1 型糖尿病与低维生素 D 水平的相关研究进展做一综述。

## 1 维生素 D 在 1 型糖尿病中的作用

维生素 D 主要分为两种类型,一种是维生素 D<sub>2</sub>(麦角钙化醇),另一种是人体所需的维生素 D<sub>3</sub>(胆钙化醇)。两者都必须在体内进行代谢转化为 1,25-二羟维生素 D<sub>3</sub>[1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>,1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]才能获得活性<sup>[10]</sup>。而对于维生素 D 缺乏的阈值,国际上目前尚有争议,目前认为 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 水平  $\leq 30$  nmol/L 时,发生佝偻病/骨软化症的风险增加(此阈值可能因其他条件而异,如钙和磷酸盐营养、甲状旁腺激素水平和季节)<sup>[11]</sup>,但对于 1 型糖尿病的发生风险阈值尚无足够的研究。

### 1.1 维生素 D 在内分泌方面的作用

经环磷酸腺苷途径,维生素 D 可刺激第二信使系统,使钙离子内流增加,导致胰岛素受体底物磷酸化,最终启动胰岛素的信号转导。维生素 D 还能够刺激胰岛受体,增强葡萄糖的转运功能<sup>[12]</sup>。通过以上两点,维生素 D 可以促进胰岛  $\beta$  细胞增殖与胰岛素分泌,从而达到降低血糖的目的。

### 1.2 维生素 D 在免疫方面的作用

维生素 D 可抑制免疫系统对胰岛  $\beta$  细胞的损伤,保护其分泌功能。具体有以下几点:(1)维生素 D 可以抑制趋化因子的产生,减少单核细胞表面的受体的表达,避免其受体过度活化或发生严重炎症。(2)树突状细胞具有抗原呈递等作用,维生素 D 可以诱导具有免疫耐受表型的该种细胞的形成,降低抗原特异性 T 细胞的刺激能力,下调共刺激分子及组织相容性复合体的表达,使促炎细胞因子分泌减少、抗炎细胞因子分泌增多。(3)维生素 D 可直接诱导靶细胞的溶解,减弱抗原呈递细胞对适应免疫应答的能力,影响调节 T 细胞的增殖,促进其分泌白细胞介素(IL)-10,促进调节 T 细胞分化,诱导自身反应性 T 细胞凋亡<sup>[13]</sup>。

## 2 维生素 D 相关蛋白在 1 型糖尿病中的相关作用

维生素 D 受体在体内广泛分布,活化后的维生素 D 可以与该受体结合,形成复合物。该复合物具有特殊的免疫-调节作用和耐受特性,可以影响细胞因子和趋化因子的产生。研究表明,维生素 D 受体基因变异可影响 1 型糖尿病患者的维生素 D 水平,进而影响这种自身免疫性疾病的发展<sup>[14]</sup>。

维生素 D 结合蛋白是一种转运蛋白,对维生素 D 及其代谢产物的转运中起着重要作用,其可作为巨细胞活化因子,与固有免疫反应呈负相关,可解释免疫调节作用<sup>[15]</sup>。有研究发现,1 型糖尿病患者尿液中的维生素 D 结合蛋白水平较高,且与糖尿病的病程及蛋白尿的严重程度呈正相关<sup>[16]</sup>。1 型糖尿病患者的维生素 D 结合蛋白通过蛋白尿丢失后,将会导致患者的维生素 D 水平降低。

细胞色素 P450 家族 2 亚家族 R 成员 1(cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1, CYP2R1)是一种维生素 D 羟化酶,主要在肝脏中表达。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 1 $\alpha$ -羟化酶(cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1, CYP27B1)是一种主要在肾组织中表达的维生素 D 羟化酶<sup>[17]</sup>,它们都是维生素 D 代谢途径中的关键酶。CYP2R1 基因的 GG 基因型和/或 CYP27B1 基因的 CC 基因型增加了 1 型糖尿病的发病风险,且二者对 1 型糖尿病的发生有协同作用<sup>[18]</sup>。

## 3 1 型糖尿病患者中维生素 D 水平降低的原因

多项荟萃分析均表明,1 型糖尿病患者的血清维生素 D 水平均低于健康对照儿童的血清维生素 D 水平。目前认为,造成维生素 D 降低的原因有如下两个方面:(1)维生素 D 降低的非病理原因。人体摄取维生素 D 主要通过太阳光紫外线照射,因此,地域与季节影响维生素 D 水平。此外,维生素 D 水平与儿童年龄呈负相关。分析原因如下:①我国对儿童的维生素 D 补充重视度不足,强化补充维生素 D 的食物较少,导致我国儿童的维生素 D 摄入量不足。②学龄期儿童由于沉重的学业负担,户外活动时间不足,减少了日光的照射,使得维生素 D 生成不足。③青春期是儿童的第 2 个生长发育高峰,此期对维生素的生理需求量大。人体内维生素 D 水平还受其他因素的影响,如地域、季节、性别、药物、自身基础疾病等。(2)维生素 D 降低的病理原因。一项 meta 分析表明,合并有酮症酸中毒的 1 型糖尿病患者其维生素 D 的水平较普通 1 型糖尿病患者更低( $P < 0.05$ )<sup>[19]</sup>。目前具体机制仍在研究之中,猜测与维生素 D 结合蛋白活性受损相关。此外,肾脏在维生素 D 代谢中起着重要作用。糖尿病肾病会破坏肾脏功能,从而引起维生素 D 降低。研究发现,低维生素 D 水平的糖尿病肾病患者发生蛋白尿的风险有增加且其估算的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)有降低<sup>[20]</sup>。

## 4 糖尿病并发症与维生素 D 的关系

### 4.1 视网膜病变

糖尿病视网膜病变是糖尿病并发症中一种致盲率很高的疾病,其患病率呈现逐年增长的趋势。有研究指出,维生素 D 水平与糖尿病视网膜病变程度具有相关性<sup>[21]</sup>。NADRI 等<sup>[22]</sup>通过横断面研究,发现血清维生素 D 水平可以作为增殖期糖尿病视网膜病变的生物学分子标志,并根据受试者工作特征曲线分析得出血清维生素 D 水平  $\leq 18.6$  ng/mL 是增殖期糖尿病视网膜病变的灵敏和特异的指标。还有研究发现,维生素 D 可减轻高血糖对的人视网膜内皮细胞的损伤,维持人视网膜内皮细胞的活性,降低炎症细胞因子的表达,从而对视网膜提供保护作用<sup>[23]</sup>。

### 4.2 糖尿病肾病

糖尿病肾病是全球终末期肾病的主要原因。肾

素-血管紧张素-醛固酮系统过度活跃是引起肾脏纤维化的关键因素,维生素 D 可抑制肾素表达对该系统进行负调节<sup>[24]</sup>,从而保护肾脏及其功能。还有研究发现,骨化三醇可以修复足细胞内的自噬体,减轻高血糖对足细胞的损伤,从而减缓糖尿病肾病的进展<sup>[25]</sup>。

#### 4.3 骨质疏松

1 型糖尿病患儿更易发生骨质疏松症及骨折。1 型糖尿病可通过多种方式直接影响骨质,或通过引起性腺机能减退、高钙尿、维生素 D 代谢改变(维生素 D 水平的降低可以直接影响肠道对钙的吸收,导致负钙平衡,甲状旁腺激素代偿性升高,引起骨的过度吸收)或引起一些对骨骼不利并发症(如乳糜泻)<sup>[26]</sup>。

#### 5 维生素 D 辅助治疗 1 型糖尿病

1 型糖尿病患儿维生素 D 水平与糖化血红蛋白呈负相关<sup>[27]</sup>,提示体内维生素 D 的水平与患儿的血糖控制情况有关,且多项研究均提示维生素 D 对胰岛  $\beta$  细胞功能具有保护作用<sup>[28-29]</sup>,但对于使用维生素 D 后能否减少胰岛素的使用量尚有争议。SAVASTIO 等<sup>[30]</sup>的一项回顾性分析表明,随访期间患儿的维生素 D 水平与糖化血红蛋白和每日胰岛素剂量呈负相关( $P < 0.05$ )。蓝峥<sup>[9]</sup>发现维生素 D 滴剂联合胰岛素治疗 1 型糖尿病有利于 1 型糖尿病患儿的血糖控制,并能有效减少胰岛素使用和低血糖发生的风险,还可减少并发症和再入院。但张晓红等<sup>[31]</sup>研究发现 1 型糖尿病患儿补充维生素 D 后,其胰岛素的使用剂量并未减少,考虑与补充维生素 D 前患儿的血清维生素 D 水平及口服维生素 D 的剂量和疗程有关,尚需进一步证实。

糖尿病酮症酸中毒是糖尿病最严重的并发症之一,其特征是高血糖(血糖  $> 13.9$  mmol/L)、代谢性酸中毒(动脉 pH  $< 7.3$  和血清碳酸氢盐  $< 18$  mEq/L)和酮症三联征。研究发现,合并糖尿病酮症酸中毒的 1 型糖尿病患儿血清维生素 D 水平较无糖尿病酮症酸中毒的患儿明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )<sup>[32]</sup>。糖尿病酮症酸中毒会增加 1 型糖尿病患儿的致残率、致死率,故在临床上,监测 1 型糖尿病患儿的维生素 D 水平显得尤为重要。

#### 6 展 望

维生素 D 可以通过内分泌、免疫等多种方式参与 1 型糖尿病及其并发症的发生、发展,故维生素 D 及其相关蛋白已成为 1 型糖尿病这块研究领域中的热点。目前,维生素 D 降低的病理性机制尚未完全清楚,是未来研究的一个方向。此外,目前认为补充维生素 D 对 1 型糖尿病及其并发症的预防和治疗都是有益的,但从何时开始补充维生素 D 及补充维生素 D 的剂量、类型及疗程上仍未有标准,需要更多临床研究以解决这些问题。同时,就使用维生素 D 能否减少胰岛素用量一事,国内外也有不同认识,仍需要深入临床研究。

#### 参考文献

- [1] 罗飞宏. 儿童 1 型糖尿病的诊治与展望[J]. 临床儿科杂志, 2022, 40(5): 321-327.
- [2] 刘文静. 单中心婴幼儿和学龄前期儿童 1 型糖尿病的临床特征研究[D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [3] 刘芳, 王爽, 曾晴雯, 等. 十堰市婴幼儿维生素 D 水平现状及相关因素分析[J]. 中国社会医学杂志, 2022, 39(5): 561-565.
- [4] 胡媛媛, 黄伟. 维生素 D 与儿童 1 型糖尿病相关性的研究进展[J]. 糖尿病新世界, 2021, 24(9): 194-198.
- [5] CHAROENNGAM N, HOLICK M F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease[J]. Nutrients, 2020, 12(7): 2097.
- [6] YAZAN C D, YAMAN A, HAKLAR G, et al. Free and bioavailable vitamin D levels of patients with type 1 diabetes mellitus and association with bone metabolism [J]. J Diabetes Metab Disord, 2022, 21(1): 689-695.
- [7] CARAKUSHANSKY M, PATEL P, BENKHALLOUQ B A, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in children with type 1 diabetes mellitus[J]. Cureus, 2020, 12(4): e7836.
- [8] 关馨. 维生素 D 与 1 型糖尿病的发病及防治[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(5): 314-317.
- [9] 蓝峥. 维生素 D 滴剂联合胰岛素治疗 1 型糖尿病患儿的效果观察[J]. 中国现代医生, 2022, 60(26): 87-91.
- [10] HE S, YU S, ZHOU Z, et al. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Rep, 2018, 8(5): 475-484.
- [11] GIUSTINA A, ADLER R A, BINKLEY N, et al. Consensus statement from 2nd international conference on controversies in vitamin D[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2020, 21(1): 89-116.
- [12] 郭逸星, 吴丹, 吴清锋, 等. 维生素 D 水平与 2 型糖尿病关系的 meta 分析[J]. 赣南医学院学报, 2020, 40(10): 1061-1067.
- [13] CANTORNA MT, SNYDER L, LIN Y D, et al. Vitamin D and 1, 25(OH)2D regulation of T cells[J]. Nutrients, 2015, 7(4): 3011-3021.
- [14] 杨洪艳. 维生素 D 与糖尿病发生及发展的相关性研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(13):

- 2028-2031.
- [15] FERRAZ R S, SILVA C S, CAVALCANTE G C, et al. Variants in the VDR gene may influence 25(OH)D levels in type 1 diabetes mellitus in a Brazilian population [J]. *Nutrients*, 2022, 14(5):1010.
- [16] POVALIAEVA A, PIGAROVA E, ZHUKOV A, et al. Evaluation of vitamin D metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus in the setting of cholecalciferol treatment [J]. *Nutrients*, 2020, 12(12):3873.
- [17] CABAN M, LEWANDOWSKA U. Vitamin D, the vitamin D receptor, calcitriol analogues and their link with ocular diseases [J]. *Nutrients*, 2022, 14(11):2353.
- [18] AL-BARRY M A, ALBALAWI A M, SAYF M A, et al. Sequence analysis of four vitamin D family genes (VDR, CYP24A1, CYP27B1 and CYP2R1) in Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) patients: identification of a potentially pathogenic variant in CYP2R1 [J]. *BMC Ophthalmol*, 2016, 16(1):172.
- [19] 鄢力, 程昕然, 龚春竹, 等. 3C 疗法治疗 1 型糖尿病儿童维生素 D 水平研究 [J]. *儿科药学杂志*, 2020, 26(12):10-14.
- [20] HUANG B, WEN W, YE S. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels in albuminuria progression of diabetic kidney disease and underlying mechanisms by bioinformatics analysis [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:880930.
- [21] 范瑞磊, 魏若愚, 金培新, 等. 尿微量白蛋白/肌酐比值、趋化因子样受体 1、血清 25-羟胆固醇与糖尿病视网膜病变的关系 [J]. *安徽医药*, 2022, 26(10):2081-2085.
- [22] NADRI G, SAXENA S, MAHDI A A, et al. Serum vitamin D is a biomolecular biomarker for proliferative diabetic retinopathy [J]. *Int J Retina Vitreous*, 2019, 5:31.
- [23] LAZZARA F, LONGO A M, GIURDANELLA G, et al. Vitamin D3 preserves blood retinal barrier integrity in an in vitro model of diabetic retinopathy [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:971164.
- [24] SAMSU N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:1497449.
- [25] SONG Z, XIAO C, JIA X, et al. Vitamin D/VDR protects against diabetic kidney disease by restoring podocytes autophagy [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14:1681-1693.
- [26] HOUGH F S, PIERROZ D D, COOPER C, et al. Mechanisms in endocrinology: mechanisms and evaluation of bone fragility in type 1 diabetes mellitus [J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(4):R127-138.
- [27] 陈晓娟. 1 型糖尿病患儿不同时期血清维生素 D 的水平及临床意义 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20(12):2038-2039.
- [28] WU M, LU L, GUO K, et al. Vitamin D protects against high glucose-induced pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction via AMPK-NLRP3 inflammatory pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 547:111596.
- [29] LAI X, LIU X, CAI X, et al. Vitamin D supplementation induces CatG-mediated CD4<sup>+</sup> T cell inactivation and restores pancreatic  $\beta$ -cell function in mice with type 1 diabetes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2022, 322(1):E74-84.
- [30] SAVASTIO S, CADARIO F, GENONI G, et al. Vitamin D deficiency and glycemic status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162554.
- [31] 张晓红, 袁高品, 李艳红. 1 型糖尿病患儿 25 羟维生素 D 水平及其对残存胰岛  $\beta$  细胞功能和血糖控制的影响 [J]. *福建医科大学学报*, 2020, 54(6):403-405.
- [32] 李新虾, 邓琳玲, 周芬芬, 等. 25 羟维生素 D 与 1 型糖尿病及酮症酸中毒的关系 [J]. *中国城乡企业卫生*, 2018, 33(8):146-148.

(收稿日期:2022-12-18 修回日期:2023-05-29)

(编辑:袁皓伟)