

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.03.030

维生素D改善胰岛素抵抗的研究进展

邹静雯^{1,2}, 王宇茹^{1,2}, 王 云^{1,2}, 柏金秀^{1△}

(1. 河北大学附属医院, 河北 保定 071000; 2. 河北大学临床医学院, 河北 保定 071000)

摘要:目的 总结维生素D改善胰岛素抵抗的分子机制。方法 采用文献分析法,检索PubMed和CNKI数据库中自建库起至2022年3月有关维生素D改善胰岛素抵抗的文献,总结相关分子机制及对胰岛素抵抗的防治现状。结果 维生素D可通过氧化还原状态、炎症反应、胰岛素信号转导、细胞内钙离子平衡、免疫应答、表观遗传等分子机制改善胰岛素抵抗,成为防治胰岛素抵抗介导的2型糖尿病(T2DM)等相关疾病的有效途径,目前能有效改善胰岛素抵抗的维生素D治疗浓度为50 ng/mL。结论 维生素D能有效改善胰岛素抵抗的基础是受试者的维生素D基线水平较低,维生素D充足的受试者可能对维生素D补充剂相对不敏感,致改善胰岛素抵抗的效果不明显,具体原因尚需深入研究。

关键词: 维生素D; 胰岛素抵抗; 2型糖尿病; 分子机制

中图分类号: R969.4; R977.2+4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)03-0127-06

Research Progress of Vitamin D in Improving Insulin Resistance

ZOU Jingwen^{1,2}, WANG Yuru^{1,2}, WANG Yun^{1,2}, BAI Jinxiu¹

(1. Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding, Hebei, China 071000; 2. School of Clinical Medicine, Hebei University, Baoding, Hebei, China 071000)

Abstract: Objective To summarize the molecular mechanism of vitamin D in improving the insulin resistance. **Methods** The documents related to the vitamin D in improving insulin resistance in the PubMed and CNKI databases from the inception to March 2022 were searched by the documentary analysis method to summarize the relevant molecular mechanisms and the prevention and treatment of insulin resistance. **Results** Vitamin D could improve insulin resistance through the redox status, inflammatory response, insulin signal transduction, intracellular calcium balance, immune response, epigenetic regulation and other molecular mechanisms, which become effective ways to prevent and treat insulin resistance - mediated diabetes mellitus type 2 (T2DM) and other related diseases. At present, the concentration of vitamin D that could effectively improve the insulin resistance was 50 ng/mL. **Conclusion** The basis that vitamin D can effectively improving the insulin resistance is the low baseline level of vitamin D in subjects, and the subjects with sufficient vitamin D may be relatively insensitive to vitamin D supplements, which leads to the insignificant effect of improving the insulin resistance, and the specific reasons need to be further studied.

Key words: vitamin D; insulin resistance; diabetes mellitus type 2; molecular mechanism

第一作者: 邹静雯, 女, 硕士研究生在读, 研究方向为儿童内分泌学, (电子信箱) zjwzoujingwen@163.com。

△通信作者: 柏金秀, 女, 主任医师, 研究方向为儿童内分泌学, (电子信箱) baijinxiu@163.com。

[11] 汪逸岚, 王 彤. 《黄帝内经》“天人相应”理论中的中医哲学内涵[J]. 中医学报, 2020, 35(10): 2101-2105.

[12] 朱太平, 孙艳丽, 张 丽. 用唯物辩证观学习《内经》“阴阳秘”的体会[J]. 光明中医, 2012, 27(2): 225.

[13] 魏兴格. 中医人文精神的生命伦理核心思想与价值研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.

[14] 熊继柏. 《内经》中的恒动观思想[N]. 中国中医药报, 2014-12-11(004).

[15] 张学娅, 饶宇东, 郭春霞, 等. 《内经》“阳化气, 阴成形”含义探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(4): 80-82.

[16] 黄秉枢, 王 钢, 常建国, 等. 论《内经》的整体恒动观(上)[J]. 遵义医学院学报, 1998, 21(1): 19-21.

[17] 齐元玲, 张庆祥. 恒动观下气一元论对中医整体观念的解读[J]. 北京中医药大学学报, 2019, 42(5): 357-361.

[18] 田永衍, 殷月霞, 张锐年. 先秦哲学观念对《黄帝内经》理论建构的影响[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3345-3347.

[19] 谢宇峰. 《黄帝内经》动态治疗思想之研究[D]. 长沙: 湖南中医学院, 2003.

[20] 刘 洋. 基于哲学观的《黄帝内经》心的含义研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.

[21] 王 昊, 杜 渐, 张振华, 等. “形神合一”中医学的生命整体观[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(3): 239-240.

[22] 张锐年, 殷月霞, 田永衍. 先秦哲学整体观对《黄帝内经》理论建构的影响[J]. 河西学院学报, 2017, 33(5): 81-85.

[23] 毛 旭, 毛 军. 顺天应时, 以意调之——《黄帝内经》治疗方法的整体观[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(11): 1183-1184.

[24] 吕 丽. 《黄帝内经》的自然观研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2006.

[25] 张树生. 对中医体质本源的认知与探索[J]. 中医杂志, 2019, 60(10): 815-818.

(收稿日期: 2022-06-01; 修回日期: 2022-09-11)

维生素D是人体必需维生素,充足的维生素D可维持人体诸多生理功能正常进行,但全世界人群维生素D缺乏率和不足率约为30%和60%^[1],影响着各个年龄段和各个种族人群的健康。维生素D除能调节钙磷稳态外,其对胰岛素抵抗等相关疾病也有影响。研究表明,氧化还原状态、炎性状态、胰岛素信号转导、细胞内钙离子平衡、免疫应答和表观遗传等分子机制在维生素D改善胰岛素抵抗介导的2型糖尿病(T2DM)等相关疾病的发展进程中起重要作用,且维生素D被证实可有效改善维生素D基线水平较低人群的胰岛素抵抗。本研究中采用文献分析法,检索PubMed和CNKI数据库中自建库起至2022年3月有关维生素D改善胰岛素抵抗的文献,就相关分子机制及对胰岛素抵抗的防治现状进行综述,为胰岛素抵抗介导的T2DM等疾病提供防治思路。

1 概述

1.1 维生素D

维生素D为脂溶性维生素,能参与机体的自分泌、内分泌和旁分泌过程^[2]。在户外经紫外线照射后,7-脱氢胆固醇作为维生素D的前体,能在机体皮肤中合成维生素D₃,极少部分维生素D可从食物或维生素D补充剂中获得。尽管维生素D来源不同,但在生物体内均需经过2次羟基化才能获得生物活性,在与维生素D结合蛋白(VDBP)相互结合后进入肝脏,在25-羟化酶(CYP27A1和CYP2R1)作用下将其代谢为25-羟基维生素D₃,成为维生素D的主要循环形态^[3];随后在肾脏近端小管被1 α -羟化酶(CYP27B1)代谢为1,25-二羟基维生素D₃[25-(OH)D₃],又叫骨化三醇;骨化三醇进入循环后与VDBP结合,随后被输送到靶组织,与维生素D受体(VDR)结合^[4],通过快速的非基因组效应和缓慢的基因组效应来调节对维生素D的反应^[5]。

调节钙磷代谢是维生素D最常见的生物学作用。维生素D除能维持钙磷稳态与骨骼健康外,还具有骨骼外作用,是因为CYP27B1和VDR可在骨骼以外的几种组织细胞中表达^[6],如CYP27B1不仅在肾小管中表达,还在胰岛 β 细胞、脂肪细胞、免疫细胞等其他各类细胞中表达^[7],进而在内分泌、心血管及免疫系统发挥作用。

2011年内分泌学会关于维生素D的实践指南定义:25-羟基维生素D[25(OH)D] < 20 ng/mL为缺乏,21~29 ng/mL为不足,> 30 ng/mL为充足^[8]。在全球范围都存在维生素D不足或缺乏现象,其主要原因可能是人们没有认识到光照是补充维生素D的关键来源^[9]。不同地理区域的人群由于阳光照射时间和强度的差异,其血清维生素D浓度差异也很大,在远离赤道的人

群中,维生素缺乏的概率更高。另外,不同地区饮食的差异也会造成血清维生素D浓度存在差异,最北纬及最南纬的人群更易获得油性鱼类并从中获取维生素D^[10]。不同种族人群的肤色、衣着习惯、气候条件、使用防晒霜等因素也会导致血清维生素D浓度的差异^[11]。故改善维生素D不足和缺乏的现状对防治各种潜在疾病尤为重要。

1.2 胰岛素抵抗

胰岛素是一类内分泌肽激素,需与靶组织细胞中的受体相互结合才能完成其正常生理功能。生理状态下,胰岛素通过在胰岛素反应组织中的信号转导发挥其功能,特别是肝脏、骨骼肌和脂肪组织,胰岛素在葡萄糖稳态中的作用表现为直接影响这些组织细胞^[12]。

胰岛素抵抗是机体组织细胞对胰岛素的反应性和敏感性减弱,即外源性或内源性胰岛素无法有效地促进葡萄糖的摄取与使用,反而需较高的胰岛素水平来维持葡萄糖的正常水平。胰岛素钳夹试验虽是检测胰岛素抵抗的“金标准”,但因操作复杂而在临床较难开展。不同组织器官的血糖水平与胰岛素相互影响,所构建数学模型的测定结果与胰岛素钳夹试验高度相似,故稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)应用更广泛。

从胰岛素合成开始,到与胰岛素受体(IR)相互结合,再到实现机体正常生理功能,每个环节都不可或缺,任意一个过程发生异常都可能引发胰岛素抵抗。胰岛素抵抗会使骨骼肌葡萄糖的利用和储存受到抑制,并促进肝脏的糖异生和脂肪组织的脂肪分解。胰岛素抵抗还与T2DM、肥胖、心血管系统等疾病密切相关,是这些疾病发展过程中的核心环节,故改善胰岛素抵抗尤为重要。可通过刺激胰岛素的分泌和增强胰岛素的敏感性来改善胰岛素抵抗,除了经典的胰岛素增敏剂和胰岛素促分泌剂外,维生素D也已被证实可以改善胰岛素抵抗。

2 维生素D与胰岛素抵抗

2.1 维生素D与胰岛素抵抗的关系

维生素D作为人体的一种必需物质,可使葡萄糖刺激胰岛素分泌,并把血糖维持在正常水平^[13]。维生素D缺乏会导致血糖升高,并弱化胰岛 β 细胞将胰岛素原转化为胰岛素的能力^[14]。但中国的一项大样本研究表明,维生素D与糖尿病前期和T2DM间似乎无因果关系^[15]。另有研究发现,正常水平的维生素D能有效维持胰岛素敏感性和葡萄糖稳态^[16],维生素D缺乏可能会加快外周胰岛素抵抗的速度,而胰岛素抵抗是T2DM发生的危险因素之一^[17]。但无论是非糖尿病人群还是糖尿病人群,

体内维生素D水平都与胰岛素抵抗呈负相关^[18],这种关联性与DENOVA - GUTIÉRREZ等^[19]和EHRAMPOUSH等^[20]的报道结果一致,而且这些关联在冬天可能会更加明显^[21]。目前,虽然多数研究认为维生素D与胰岛素抵抗间存在密切关联,但尚无绝对统一的定论,未来还需深入研究。

2.2 维生素D改善胰岛素抵抗的分子机制

2.2.1 维生素D与氧化还原状态

生理性氧化还原状态的平衡对正常的葡萄糖稳态、胰岛β细胞功能和胰岛素敏感性至关重要^[22]。氧化应激是活性氧(ROS)的过量产生与抗氧化防御系统效能的失衡,ROS产量增加是导致胰岛素抵抗的关键^[23]。维生素D被证明能通过调节细胞内谷胱甘肽过氧化物酶(GSH - Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶的表达来减少脂肪细胞中ROS的生成,从而维持正常的氧化还原状态^[24]。充足的维生素D可减轻核因子E2相关因子2(Nrf2)的表达来调节沉默调节蛋白-3(SIRT-3),从而通过改善线粒体的功能和结构来降低氧化应激水平^[25]。另外,维生素D不仅可增加脂肪酸在线粒体中的β-氧化,使脂肪酸能正常调控线粒体功能,还能通过维持线粒体呼吸链活性和调节解偶联蛋白1(UCP1)的表达,从而促进线粒体活动的平衡,以防止出现与氧化应激相关的DNA损伤、蛋白质氧化、脂质过氧化等过程,有效调节氧化还原状态^[26]。故维生素D可通过多种效应来维持生理性氧化还原状态,发挥其间接抗氧化作用,进而提高外周组织的胰岛素敏感性。

2.2.2 维生素D与炎症反应

慢性低度炎症是胰岛素抵抗发生、发展的重要因素之一,其主要发生在脂肪组织中,但在胰岛、肝脏、下丘脑等其他具有重要代谢活动的组织中也可被发现^[27]。脂肪组织能产生促炎因子(白细胞介素6、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素1β)、趋化因子(单核细胞趋化因子1、白细胞介素8)和脂肪因子(脂联素、瘦素)。炎症因子可激活c-Jun氨基末端激酶(JNK)、IκB激酶(IKK)、核糖体S6K蛋白激酶(S6K)和蛋白激酶C(PKC)等蛋白激酶,促进胰岛素受体底物1(IRS1)和胰岛素受体底物2(IRS2)磷酸化,使胰岛素信号弱化,为胰岛素抵抗提供分子基础^[28-29]。

维生素D能影响白细胞的浸润,并抑制前脂肪细胞和脂肪细胞的成熟,使促炎因子的释放减少,不仅抑制3T3-L1细胞和人脂肪细胞的慢性炎症反应,还能使核因子-κB/促分裂原活化蛋白激酶(NF-κB/MAPK)的信号通路受到抑制,阻遏促炎基因的正常转录,进而抑制脂肪组织的炎症反应^[30]。维生素D还可调控维生

素D受体(VDR)基因的表达及脂肪组织肾素-血管紧张素系统,由此调节相关脂肪因子的水平,使其具有抵抗炎症反应和增加胰岛素敏感性的脂联素表达水平,并减少瘦素的表达,从而减轻胰岛素抵抗的相关炎症反应^[31]。故维生素D可减少促炎因子的释放和调节脂肪因子的产生而发挥抗炎作用,最终改善胰岛素抵抗。

2.2.3 维生素D与胰岛素信号转导

胰岛素信号转导(IST)是涉及连续细胞信号事件的复杂过程,胰岛素的信号转导通路出现异常可能会导致胰岛素抵抗。最经典的胰岛素信号转导途径是通过胰岛素与IR相互结合使酪氨酸激酶活化,随后通过一系列磷酸化提供给信号转导蛋白特异性的链接位点,进而激活磷脂酰肌醇3激酶-丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K-AKT)信号级联反应;维生素D能上调IRS2和AKT磷酸化而缓解胰岛素抵抗。此外,维生素D介导的胰岛素敏感性增加是通过维生素D与VDR结合激活过氧化物酶增殖物激活受体δ(PPAR-δ)和诱导IR表达来实现的;维生素D与VDR结合后,一方面激活PPAR-δ,活化的PPAR-δ能有效改善胰岛素信号转导,从而提高胰岛素的敏感性^[32];另一方面还能诱导靶组织上IR的表达,增加胰岛素反应细胞表面IR数量,IR基因的上调保证了胰岛素信号转导的适度性,从而保持应有的胰岛素敏感性^[33]。另外,一项使用C2C12肌管细胞模型的研究表明,维生素D能通过上调SIRT1/IRS1/葡萄糖转运蛋白(GLUT4)级联信号而促进C2C12肌管中的IRS1磷酸化和GLUT4易位,进一步使葡萄糖的总摄入量增加,抑制胰岛素抵抗^[34]。故通过各种途径调节胰岛素信号转导是改善胰岛素抵抗的有效途径。

2.2.4 维生素D与细胞内钙离子平衡

钙离子是参与胰岛素胞内活动的第二信使,胰岛素靶细胞内的低钙离子水平与外周胰岛素抵抗的发生有关,适当的钙离子水平对胰岛素的正常作用必不可少。胰岛素靶组织细胞内的钙离子水平受多种机制调控。维生素D可通过调节L型钙通道或钙蛋白-D28k的表达影响细胞内钙离子水平,进而促进胰岛素分泌^[35-36]。另外,维生素D也能通过调节甲状旁腺素及肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)来影响靶组织中的钙离子浓度,从而影响胰岛素分泌及胰岛素敏感性。故维生素D可通过多种方式来维持细胞内的钙离子平衡,从而刺激胰岛素分泌,并改善胰岛素抵抗。

2.2.5 其他

维生素D不仅能调节获得性免疫系统的功能,还能通过刺激炎症因子的产生来增强先天免疫反应^[37]。另外,维生素D能与脂肪组织中大量的免疫细胞(如淋巴细胞和巨噬细胞)相互作用,降低巨噬细胞释放炎症因

子及趋化因子的能力,进而减轻脂肪组织的炎性反应,增强脂肪组织的免疫应答,从而改善胰岛素的敏感性,并减轻胰岛素抵抗^[38]。

表观遗传机制与T2DM等疾病密切相关,维生素D能控制表观遗传基因的表达^[39]。DNA甲基化增加为肥胖患者T2DM发生、发展的危险因素^[40],维生素D能维持DNA去甲基酶基因的表达^[41-42],减少DNA的甲基化,从而降低发生T2DM的风险。另外,维生素D还能通过表观遗传机制,抑制瘦素的表达,减轻炎性反应,从而抑制胰岛素抵抗。

2.3 维生素D改善胰岛素抵抗的现状

胰岛素抵抗是T2DM发生、发展的一项重要催化剂,故改善胰岛素抵抗和胰岛功能障碍对于预防和治疗T2DM至关重要。已有研究表明,维生素D水平降低与胰岛素抵抗的发病机制密切相关,且强化维生素D的补充对某些物种的血糖控制可能有明显改善。关于维生素D补充剂对胰岛素敏感性的影响已有很多试验研究,但其结果相互矛盾,维生素D预防和治疗胰岛素抵抗的作用尚未达成共识。

有研究人员认为,补充维生素D或许可改善糖尿病患者的胰岛素敏感性,并能降低发生糖尿病的风险。ZHANG等^[43]综合了8项试验(共4 896例患者)的结果,发现补充维生素D的确能显著降低糖尿病发病率。另一项旨在揭示补充维生素D是否对胰岛素抵抗和糖尿病发病率有影响的盲试验发现,补充大剂量维生素D能提高胰岛素敏感性,并降低发展为T2DM的风险,但这项研究只针对维生素D缺乏及糖尿病前期患者^[44]。关于糖尿病前期的一项研究显示,连续4周补充维生素D 10 000 IU/d可减轻葡萄糖升高引起的急性胰岛素反应,并增加胰岛素敏感性,但此结果也仅基于维生素D基线水平较低的糖尿病高风险人群^[45]。故以上结论多局限在维生素D不足及缺乏的受试者。相反,GULSETH等^[46]也研究了糖尿病患者补充维生素D是否对胰岛素敏感性有影响,尽管血清维生素D水平明显升高,但胰岛素敏感性或血糖控制情况无明显改变,究其原因,可能与受试者维生素D已达较高基线水平有关,GRANT等^[47]的研究结论与此一致。故补充维生素D能有效改善胰岛素抵抗的基础是受试者本身维生素D处于较低的基线水平,维生素D充足状态可能导致对维生素D补充剂相对不敏感,而维生素D充足的人群是否需要补充维生素D还需更多研究证实。

另有研究认为,补充维生素D对外周胰岛素敏感性可能无益。PRAMONO等^[48]的Meta分析结果表明,尚无证据指出补充维生素D能改善有胰岛素抵抗风险人群的外周胰岛素敏感性。另一项Meta分析发现,尽管补充

维生素D对糖尿病发病率无影响,但服用更高剂量的维生素D补充剂可能对T2DM有一级预防作用^[49]。上述研究表明,胰岛素抵抗的防治效果会因补充维生素D的剂量大小而有所不同,不同人群可能需要不同的剂量来改善胰岛素抵抗。一项在非糖尿病人群中的研究表明,维生素D水平达到50 ng/mL时能最大限度地降低T2DM的发病风险^[50]。MUÑOZ - GARACH等^[51]也认为,达到50 ng/mL的维生素D水平可改善非糖尿病受试者的葡萄糖和胰岛素稳态指数。另外,以接近600~4 000 IU/d的剂量补充维生素D可能是增加维生素D水平接近50 ng/mL以改善胰岛素抵抗和相关疾病的一种选择^[52]。但对于普通人群是否需要补充维生素D以改善健康状态尚未达成共识,仍需进一步探索。

补充维生素D除了能改善糖尿病性胰岛素抵抗外,还能对非糖尿病性胰岛素抵抗产生改善作用。有研究表明,对维生素D缺乏的肥胖或超重成人补充维生素D可改善其胰岛素敏感性^[53]。在肥胖儿童中进行的研究也证实,补充维生素D能降低胰岛素抵抗和心脏代谢危险因素^[54]。此外,在维生素D缺乏的多囊卵巢综合征患者中持续补充低剂量维生素D或补充维生素D作为辅助补充剂可能会改善胰岛素敏感性和胰岛素抵抗^[55],这与SEYYED等^[56]的研究结果一致。但以上研究结论仍都是基于维生素D基线水平较低的肥胖或多囊卵巢综合征患者。

3 小结

维生素D不足与缺乏在全球范围内越来越常见,与此相关的健康问题对世界各族人民都造成了严重影响。维生素D能调节钙磷稳态,但其与胰岛素抵抗的关系仍未达成共识。胰岛素抵抗是糖尿病、代谢综合征等诸多疾病的关键环节,维持合适的维生素D水平,抑制胰岛素抵抗,可防治相关疾病的发生。氧化还原状态、炎性反应、胰岛素信号转导、细胞内钙离子平衡等分子机制是维生素D能有效改善胰岛素抵抗的主要途径。此外,维生素D还能通过调节免疫、表观遗传等方式改善胰岛素抵抗。对于维生素D是否能有效改善胰岛素抵抗有2种相反的结论,其原因可能是部分受试者处于维生素D充足状态会导致对维生素D补充剂相对不敏感,但具体原因还需进一步研究。另外,补充不同剂量的维生素D也会影响对胰岛素抵抗的防治,而治疗浓度为50 ng/mL的维生素D能有效改善胰岛素抵抗。维生素D是否能改善胰岛素抵抗及普通人群是否需要补充维生素D还需更多研究来证实。

参考文献

- [1] DALY RM, GAGNON C, LU ZX, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25

- years and older: a national, population – based study [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012, 77(1): 26 – 35.
- [2] DATTOLA A, SILVESTRI M, BENNARDO L, et al. Role of Vitamins in Skin Health: a Systematic Review [J]. *Curr Nutr Rep*, 2020, 9(3): 226 – 235.
- [3] TODOSENKO N, VULF M, YUROVA K, et al. Causal Links between Hypovitaminosis D and Dysregulation of the T Cell Connection of Immunity Associated with Obesity and Concomitant Pathologies [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(12): 1750.
- [4] HOLICK MF, MATSUOKA LY, WORTSMAN J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet [J]. *Lancet*, 1989, 2(8671): 1104 – 1105.
- [5] KOPIC S, GEIBEL JP. Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(1): 189 – 268.
- [6] SASSI F, TAMONE C, D'AMELIO P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1656.
- [7] ADORINI L, PENNA G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system [J]. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2008, 4(8): 404 – 412.
- [8] HOLICK MF, BINKLEY NC, BISCHOFF – FERRARI HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911 – 1930.
- [9] HOLICK MF. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(3): 1345 – 1356.
- [10] WACKER M, HOLICK MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health [J]. *Dermatoendocrinol*, 2013, 5(1): 51 – 108.
- [11] MUTT SJ, JOKELAINEN J, SEBERT S, et al. Vitamin D Status and Components of Metabolic Syndrome in Older Subjects from Northern Finland (Latitude 65° North) [J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1129.
- [12] PETERSEN MC, SHULMAN GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(4): 2133 – 2223.
- [13] DADRASS A, MOHAMADZADEH SALAMAT K, HAMIDI K, et al. Anti – inflammatory effects of vitamin D and resistance training in men with type 2 diabetes mellitus and vitamin D deficiency: a randomized, double – blinded, placebo – controlled clinical trial [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2019, 18(2): 323 – 331.
- [14] SCHMITT EB, NAHAS – NETO J, BUELONI – DIAS F, et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women [J]. *Maturitas*, 2018, 107: 97 – 102.
- [15] WANG N, WANG C, CHEN X, et al. Vitamin D, prediabetes and type 2 diabetes: bidirectional Mendelian randomization analysis [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(4): 1379 – 1388.
- [16] 王邦琼, 向娟, 王怡, 等. 2型糖尿病患者血清 25 – 羟维生素 D 水平与糖代谢及其他代谢指标相关性分析 [J]. *中国药业*, 2019, 28(19): 55 – 59.
- [17] SZYMCZAK – PAJOR I, ŚLIWIŃSKA A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 794.
- [18] RAFIQ S, JEPPESEN PB. Insulin Resistance Is Inversely Associated with the Status of Vitamin D in Both Diabetic and Non – Diabetic Populations [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 1742.
- [19] DENOVA – GUTIÉRREZ E, MUÑOZ – AGUIRRE P, LÓPEZ D, et al. Low Serum Vitamin D Concentrations Are Associated with Insulin Resistance in Mexican Children and Adolescents [J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2109.
- [20] EHRAMPOUSH E, MIRZAY RAZZAZ J, ARJMAND H, et al. The association of vitamin D levels and insulin resistance [J]. *Clin Nutr Espen*, 2021, 42: 325 – 332.
- [21] HAN B, WANG X, WANG N, et al. Investigation of vitamin D status and its correlation with insulin resistance in a Chinese population [J]. *Public Health Nutr*, 2017, 20(9): 1602 – 1608.
- [22] NEWSHOLME P, KEANE KN, CARLESSI R, et al. Oxidative stress pathways in pancreatic β – cells and insulin – sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(3): C420 – C433.
- [23] NEWSHOLME P, CRUZAT VF, KEANE KN, et al. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes [J]. *Biochem J*, 2016, 473(24): 4527 – 4550.
- [24] SUN XC, ZEMEL MB. 1 Alpha, 25 – dihydroxyvitamin D₃ modulation of adipocyte reactive oxygen species production [J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2007, 15(8): 1944 – 1953.
- [25] YU W, GAO B, LI N, et al. Sirt3 deficiency exacerbates diabetic cardiac dysfunction: Role of Foxo3A – Parkin – mediated mitophagy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(8): 1973 – 1983.
- [26] WIMALAWANSA SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging [J]. *Biology (Basel)*, 2019, 8(2): 30.
- [27] VELLOSO LA, FOLLI F, SAAD MJ. TLR4 at the Crossroads of Nutrients, Gut Microbiota, and Metabolic Inflammation [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(3): 245 – 271.
- [28] GAO D, TRAYHURN P, BING C. 1, 25 – Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the cytokine – induced secretion of MCP – 1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(3): 357 – 365.
- [29] VLASOVA M, PURHONEN AK, JARVELIN MR, et al. Role of adipokines in obesity – associated hypertension [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2010, 200(2): 107 – 127.
- [30] LANDRIER JF, KARKENI E, MARCOTORCHINO J, et al. Vitamin D modulates adipose tissue biology: possible consequences for obesity? [J]. *Proc Nutr Soc*, 2016, 75(1): 38 – 46.
- [31] MOUSA A, NADERPOOR N, TEEDE H, et al. Vitamin D supple-

- mentation for improvement of chronic low – grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutr Rev*, 2018, 76(5):380 – 394.
- [32] 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.
- [33] MAESTRO B, MOLERO S, BAJO S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25 – dihydroxyvitamin D (3) [J]. *Cell Biochem Funct*, 2002, 20(3):227 – 232.
- [34] MANNA P, ACHARI AE, JAIN SK. 1, 25(OH)(2) – vitamin D(3) upregulates glucose uptake mediated by SIRT1 / IRS1 / GLUT4 signaling cascade in C2C12 myotubes [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 444(1 / 2):103 – 108.
- [35] MITRI J, PITTAS AG. Vitamin D and diabetes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2014, 43(1):205 – 232.
- [36] ALTIERI B, GRANT WB, DELLA CASA S, et al. Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017, 57(16):3472 – 3488.
- [37] DIMITROV V, WHITE JH. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 453:68 – 78.
- [38] LYNCH L. Adipose invariant natural killer T cells[J]. *Immunology*, 2014, 142(3):337 – 346.
- [39] LOH M, ZHOU L, NG HK, et al. Epigenetic disturbances in obesity and diabetes: Epidemiological and functional insights[J]. *Mol Metab*, 2019, 27(Suppl):S33 – S41.
- [40] WAHL S, DRONG A, LEHNE B, et al. Epigenome – wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity[J]. *Nature*, 2017, 541(7635):81 – 86.
- [41] BERRIDGE MJ. Vitamin D deficiency and diabetes [J]. *Biochem J*, 2017, 474(8):1321 – 1332.
- [42] PEREIRA F, BARBÁCHANO A, SINGH PK, et al. Vitamin D has wide regulatory effects on histone demethylase genes [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(6):1081 – 1089.
- [43] 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(7):1650 – 1658.
- [44] NIROOMAND M, FOTOUHI A, IRANNEJAD N, et al. Does high – dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre – diabetes? A double – blind randomized clinical trial [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 148:1 – 9.
- [45] NAZARIAN S, ST PETER JV, BOSTON RC, et al. Vitamin D₃ supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose [J]. *Transl Res*, 2011, 158(5):276 – 281.
- [46] GULSETH HL, WIUM C, ANGEL K, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes and Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Trial [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(7):872 – 878.
- [47] GRANT WB, BOUCHER BJ, BHATTOA HP, et al. Why vitamin D clinical trials should be based on 25 – hydroxyvitamin D concentrations [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018, 177:266 – 269.
- [48] PRAMONO A, JOCKEN J WE, BLAAK EE, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity: A Systematic Review and Meta – analysis [J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(7):1659 – 1669.
- [49] TANG H, LI D, LI Y, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose and Insulin Homeostasis and Incident Diabetes among Nondiabetic Adults: A Meta – Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Int J Endocrinol*, 2018, 2018:7908764.
- [50] PARK SK, GARLAND CF, GORHAM ED, et al. Plasma 25 – hydroxyvitamin D concentration and risk of type 2 diabetes and pre – diabetes: 12 – year cohort study [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0193070.
- [51] MUÑOZ – GARACH A, GARCÍA – FONTANA B, MUÑOZ – TORRES M. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue [J]. *Nutrients*, 2019, 11(3):642.
- [52] CONTRERAS – BOLÍVAR V, GARCÍA – FONTANA B, GARCÍA – FONTANA C, et al. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10):3491.
- [53] EBADI SA, SHARIFI L, RASHIDI E, et al. Supplementation with vitamin D and insulin homeostasis in healthy overweight and obese adults: A randomized clinical trial [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2021, 15(3):256 – 261.
- [54] KELISHADI R, SALEK S, SALEK M, et al. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple – masked controlled trial [J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2014, 90(1):28 – 34.
- [55] ŁAGOWSKA K, BAJERSKA J, JAMKA M. The Role of Vitamin D Oral Supplementation in Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta – Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1637.
- [56] SEYYED ABOOTORABI M, AYREMLU P, BEHROOZI – LAK T, et al. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo – controlled trial [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2018, 34(6):489 – 494.

(收稿日期:2022 – 03 – 11;修回日期:2022 – 07 – 08)