

维生素D与2型糖尿病患者血脂代谢关系的研究进展

李新培¹, 杨成艳², 马晓庆^{3*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²山东第一医科大学研究生院, 山东 济南

³济宁市第一人民医院, 山东 济宁

收稿日期: 2022年9月16日; 录用日期: 2022年10月5日; 发布日期: 2022年10月14日

摘要

2型糖尿病(T2DM)是全球最常见的慢性代谢病之一, 目前尚无彻底治愈的手段。血脂异常是心血管疾病的潜在危险因素, T2DM患者中合并高脂血症的比例为42%, 而糖尿病合并高脂血症增加了T2DM患者心血管事件的风险。近年来, 研究发现维生素D与T2DM患者脂代谢之间存在一定的关系, 但目前的研究结论不一致。因此, 本文就上述情况对近几年的研究成果进行总结, 为下一步的研究方向提供思路。

关键词

2型糖尿病, 维生素D, 血脂

Research Progress on the Relationship between Vitamin D and Blood Lipid Metabolism in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Xinpei Li¹, Chengyan Yang², Xiaoqing Ma^{3*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Graduate School of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

³Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Sep. 16th, 2022; accepted: Oct. 5th, 2022; published: Oct. 14th, 2022

*通讯作者。

文章引用: 李新培, 杨成艳, 马晓庆. 维生素 D 与 2 型糖尿病患者血脂代谢关系的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(10): 9162-9167. DOI: 10.12677/acm.2022.12101325

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the most common chronic metabolic diseases in the world, and there is currently no complete cure. Dyslipidemia is a potential risk factor for cardiovascular disease. 42% of T2DM patients have hyperlipidemia, while diabetes mellitus with hyperlipidemia increases the risk of cardiovascular events in T2DM patients. In recent years, a large number of studies have found that there is a certain relationship between vitamin D and lipid metabolism in T2DM patients, but the current research conclusions are inconsistent. Therefore, this paper summarizes the research achievements in recent years based on the above situation, and provides ideas for the next research direction.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus, Vitamin D, Blood Lipid

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)在全球范围内的患病率急剧上升,已成为严重威胁人类健康的公共卫生问题。最新的流行病学研究提示我国 T2DM 的患病率为 11.2%,合并血脂异常者占比 42% [1],而 T2DM 合并血脂异常显著增加了心血管等疾病的风险。近年来,研究发现血清 25 羟维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D]水平与 T2DM 的发生发展存在一定联系,同时有研究证实高水平的维生素 D 与良好的血脂谱有关[2],维生素 D 的补充可改善 T2DM 患者血脂水平,但研究结论存在差异。观察性研究发现,不同人群维生素 D 的营养状况与血脂谱各指标——总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-c)以及低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)的相关性不一致,其次实验性研究发现,由于各研究纳入人群糖脂代谢状态、维生素 D 的补充剂量、剂型、干预时间、药物治疗背景等不同,维生素 D 的补充对血脂谱各指标的改善同样存在差异。因此,本文就上述情况对近几年的研究成果进行总结,为下一步的研究方向提供思路。

2. 维生素 D 简介

维生素 D 是一种脂溶性的开环类固醇物质,包括维生素 D₂ 和维生素 D₃,维生素 D₂ (麦角钙化醇)主要来源于食物,维生素 D₃ (胆钙化醇)主要由皮肤的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射转化形成,经饮食摄入或来自皮肤的维生素 D 需要在肝脏、肾脏中分别通过 25-羟化酶和 1 α -羟化酶的催化,最终形成具有生物活性的 1,25(OH)₂D (骨化三醇),1,25(OH)₂D 与其存在于小肠、肾脏及其他组织中维生素 D 受体(Vitamin D receptor, VDR)结合,从而发挥相应的生物学效应。

维生素 D 的营养状况根据血清 25(OH)D 的浓度来确定,国际骨质疏松基金会定义维生素 D 不足为 20 ng/ml < 25(OH)D < 30 ng/ml,维生素 D 缺乏为 25(OH)D < 20 ng/ml。维生素 D 缺乏(Vitamin D deficiency, VDD)是一个全球公共健康问题,它在全球范围内影响着大约 10 亿人。VDD 除了会导致骨质疏松外,还会增加骨骼外很多疾病的发病率,包括肥胖、T2DM、高血压、自身免疫性疾病、肿瘤及全身炎症性疾病等[2]。

3. 维生素 D 对脂代谢影响的可能机制

3.1. 维生素 D 与过氧化物酶体增殖激活受体

过氧化物酶体增殖激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR)是核激素受体家族中的配体激活受体,在脂质转运、脂肪细胞分化以及脂肪酸、酮体、TG、胆固醇等物质代谢相关的生物活动中起着不可或缺的作用,是重要的脂质传感器和脂质调节因子。其有3种亚型,分别为PPAR α , PPAR γ 和PPAR β/δ 。PPAR α 是脂肪酸氧化的主要调控因子,通过调节脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)、载脂蛋白基因(APOA1、APOA2和APOA5)、脂肪酸转运和氧化基因(FABP1、FABP3、ACS、ACO、CPT1和CPT2)以及高密度脂蛋白代谢基因(PLTP)的表达来刺激肝脏中脂肪酸分解代谢[3]。理论上,激活肝脏PPAR α 可以降低外周血TG水平,升高HDL-c水平。研究发现[4],补充活性维生素D-1,25(OH)D后,大鼠肝脏中的PPAR α 表达显著增加,外周血中TG水平显著下降,由于HDL-c未纳入实验分析指标,对HDL-c的影响无法判断。PPAR γ 是脂肪形成的主要调控因子,PPAR γ 激动剂可诱导脂肪组织中脂肪酸清除,降低循环中游离脂肪酸并减少其向肝脏和肌肉组织转运,还可提高胰岛素敏感性[3]。吡格列酮是临床常用的降糖药物,是一种PPAR γ 激动剂,通过增加胰岛素敏感性起到控制血糖的作用,同时参与脂肪组织的代谢。在一项为期24周的临床研究[5]中,给予非酒精性脂肪肝患者(17名)口服吡格列酮(15~30 mg/天),结果显示上述人群的肝纤维化和肝脂肪变性显著改善,血清中TG水平显著下降,HDL-c水平显著升高。有学者提出活性维生素D-1,25(OH)D与小鼠、猪和人前脂肪细胞和间充质干细胞的脂肪形成有关,其机制可能为通过包括PPAR γ 在内的多个靶点进行调控的[6]。运动结合大剂量维生素D(10,000 IU/kg)[7]的补充可以使小鼠肝脏中PPAR γ 基因表达显著增加,并观察到小鼠平均内脏脂肪含量以及外周血清中TC、TG、LDL-c水平显著下降。与PPAR α 和PPAR γ 相比,PPAR β/δ 影响脂质代谢的机制研究较少,有研究提出PPAR β/δ [8]可以促进不同组织的脂质分解代谢,在脂肪酸氧化和脂肪燃烧中起到了中介作用,而维生素D对PPAR β/δ 的调控是否存在影响,目前没有相关报道。

3.2. 维生素 D 与自噬

自噬在肝脏脂质代谢中发挥重要作用,称为脂肪吞噬。脂肪吞噬是一种脂溶机制,是通过自噬体吞噬和溶解细胞内脂滴实现的,诱导自噬可以减少肝细胞内脂质沉积。哺乳动物相关的自噬相关16样蛋白1(Recombinant Autophagy Related Protein 16 Like Protein 1, ATG16L1)被认为是自噬体形成的重要组成部分,它与自噬蛋白ATG5和ATG12形成复合物-E3因子(ATG12-ATG5-ATG16L1复合物),在微管相关蛋白LC3脂化级联过程中,E3因子定位于吞噬体膜,并作为一种E3酶刺激LC3与磷脂酰乙醇胺结合,产生一种膜结合活化形式的LC3,即LC3-II蛋白,随后发挥自噬作用[9]。给予高脂喂养的小鼠补充活性维生素D后[10],发现VDR可以结合到ATG16L1的启动子区域,ATG16L1的表达上调,并观察到高脂肪喂养小鼠的肝脏脂肪变性得到了改善,同时肝脏中炎症因子表达下降,肝脏脂质沉积减轻。Lee H等[11]提出LC3-II蛋白是自噬的代表性标志物,在糖尿病小鼠模型中,给予维生素D3(300 ng/kg)补充,持续12周后发现LC3-II蛋白表达增加,同时外周血中TG和LDL-c水平下降,肾脏中脂质成分-TG和TC含量下降。

3.3. 维生素 D 与甾醇调节元件结合蛋白

甾醇调节元件结合蛋白(Sterol Regulatory Element Binding Proteins, SREBPs)是脂质合成的关键转录因子,在异位脂质堆积和血脂异常的个体中呈过度表达[11]。有三种亚型,分别是SREBP-1a、SREBP-1c和SREBP-2。其中SREBP-1a、SREBP-1c主要参与脂肪酸、TG合成,SREBP-2主要调控胆固醇合成。

SREBPs 在内质网合成无功能的前体,与 SREBPs 裂解激活蛋白(SREBP Cleavage Activating Protein, SCAP) 组成复合物后被激活,调控脂质代谢。有研究者[12]提出 25(OH)D 是 SREBP 激活的抑制剂,是通过诱导 SCAP 的蛋白水解和泛素化来实现的。在高脂饮食诱导的肥胖小鼠[13]中,补充维生素 D 受体激动剂后, SREBP-1c、SREBP-2、乙酰辅酶 A 羧化酶和脂肪酸合成酶的基因表达均下调,并观察到小鼠肾脏中 TG 和 TC 的含量减少;同样,给予糖尿病小鼠补充维生素 D3 后依然看到 SREBP-1 和脂肪酸合成酶相关蛋白表达下降[11]。

理论上,补充普通维生素 D 或活性维生素 D 或者维生素 D 受体激动剂后,可以通过激活 PPAR 相关调控因子或者通过诱导自噬或者下调 SREBPs 等改善脂质代谢,但维生素 D 影响血脂代谢的机制目前仅停留在动物试验阶段,人体中的相关研究未见。

4. 维生素 D 营养状况与 T2DM 患者血脂谱的关系

T2DM 患者的血脂异常主要表现为 TC、TG、LDL-c 水平升高, HDL-c 水平下降。近年来,研究发现维生素 D 水平与 T2DM 患者血脂水平有关[2]。不同糖代谢状态人群中,维生素 D 营养状况与血脂谱之间的关系存在差异:糖尿病前期人群中[14], 25(OH)D 与 TG 呈显著负相关,与 HDL-C 呈显著正相关,与 TC 和 LDL-c 之间无显著相关性;糖尿病人群[15]中,血清 25(OH)D 与血清 HDL-c 呈正相关,与 TC、TG 和 LDL-c 呈负相关。最近的一项研究[16]将 T2DM 患者按照体重指数进行分层后分析发现在正常体重组, 25(OH)D 与 TC、TG 呈显著负相关,与 HDL-c 和 LDL-c 无显著相关性,在超重/肥胖组, 25(OH)D 仅与 TG 呈显著负相关,而进一步进行多元线性回归分析后发现正常体重组的相关性消失,仅在超重/肥胖的 T2DM 患者中 25(OH)D 与 TG 呈独立负相关。按照体重指数进行分层后, T2DM 伴超重/肥胖患者维生素 D 水平与 TG 关系更加密切,可能是因为超重/肥胖患者维生素 D 水平更低和 TG 水平更高有关,超重/肥胖患者由于分布体积大,维生素 D 生物利用度降低或清除速度较快,导致维生素 D 水平更低;超重/肥胖患者胰岛素抵抗指数显著升高,在胰岛素抵抗的状态下,富含 TG 的脂蛋白在血浆中清除速率延缓,导致 TG 水平更高[16]。目前来看,糖尿病患者维生素 D 水平与 TC、LDL-c 及 HDL-c 的关系研究结果不一致,考虑除了与基线血糖水平有关外,体重指数、性别差异以及所在地区、所处季节等因素均相关,目前大部分研究未将人群 BMI 的差异考虑在内,也未考虑地区、季节因素对基线维生素 D 水平的影响;另外,纳入人群的性别构成比也会影响基线维生素 D 及血脂水平,尤其是绝经后女性在失去了雌激素的保护作用后,血脂异常的患病率明显高于男性[17]。因此,2 型糖尿病患者维生素 D 营养状况与血脂谱的关系会受到很多因素的影响,简单的横断面研究很难确立两者之间的确切关系。

5. 维生素 D 的补充对 T2DM 患者血脂谱的影响

不同人群补充维生素 D 后血脂谱各个指标的变化不一样。Wenclewska S [18]的研究中纳入了维生素 D 缺乏者 98 例,随机分成干预组(n=48)和对照组(n=48),并根据是否存在 T2DM 分成两个亚组(T2DM 组/非 T2DM 组),干预组每天补充 2000 IU 维生素 D3,3 个月后发现干预组血清 HDL-C 水平显著增加,这种趋势在 T2DM 患者中更明显,而血清 TC、TG 和 LDL-c 水平未发现显著变化;维生素 D 不足(25(OH)D \leq 65 nmol/L)伴空腹血糖受损(血浆葡萄糖 5.6 mmol/L~6.9 mmol/L)或糖化血红蛋白在 5.4%~6.4%的人群 [19]中,每周给予 28,000 IU (n=35)维生素 D3 的补充,24 周后发现血清 LDL-c 水平显著下降,平均降幅为 0.27 mmol/L,而血清 TC、TG 和 LDL-c 水平未发现显著变化;相同的基线维生素 D 水平,不同的基线血糖水平,也会出现不同的干预结果,在维生素 D 不足且糖化血红蛋白 \geq 7.5%的 T2DM 患者的研究中[20],给予每天 4000 IU 维生素 D3 的补充,1 年后发现血清 TC、TG、HDL-c 和 LDL-c 水平均无显著变化;上述研究中除了基线血糖水平不同外,维生素 D 的补充量及干预时间存在差异,或许是结果不一

致的原因之一；另外，Angellotti E 等[20]研究中发现在没有服用降低胆固醇药物的患者中，维生素 D 的补充可使血清 TG 水平显著下降，因此，纳入人群的药物治疗背景，尤其是影响脂代谢的药物，也是影响结果的原因之一。理论上，T2DM 患者补充维生素 D 后血脂谱可通过以下机制得到改善：1) 维生素 D 可抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶-A 还原酶的表达，降低胆固醇合成；可促进胆固醇转化为胆汁酸，增加其排泄，从而降低胆固醇在血清中的水平[21]。2) 补充维生素 D 后 LPL 相关基因的表达上调，加速了循环中脂蛋白颗粒的清除，使得 TG 水平下降[22]；3) 补充维生素 D 后肠钙吸收增加、血清钙水平上升，使得肝脏 TG 的合成和分泌减少；维生素 D 还可降低血清甲状旁腺激素水平，增加外周血清中 TG 的清除[23]，从而降低血清中 TG 水平。但在上述临床研究中补充维生素 D 后 T2DM 患者血脂谱的变化存在或多或少的差异，这可能与纳入人群、具体干预措施及干预时间等不同有关，所以需要更加同质化的队列干预研究来证实。

6. 总结

横断面研究中，维生素 D 营养状况与 T2DM 患者血脂谱之间关系的研究结果不一致，与纳入人群的糖代谢状态、基线 25(OH)D 水平、体重指数等因素有关。体内实验发现补充维生素 D 后小鼠外周血中脂质成分得到了改善，包括 TG、TC、LDL-C，甚至肝脏、肾脏中的脂质水平也得到下降；而在 T2DM 人群中补充维生素 D 后血脂谱的变化趋势却存在差异，总结来看研究结论受到以下因素的影响：纳入人群基线维生素 D 营养状况不同，基线的血糖水平不同、基线人群的体重指数不同，补充维生素 D 的形式及剂量不同，干预时间不同、药物治疗背景不同等。因此，需要进一步的大规模队列研究来深入探讨 T2DM 患者维生素 D 与血脂的关系。

参考文献

- [1] 李强. 中国 2 型糖尿病合并血脂异常防治专家共识(2017 年修订版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(11): 925-936.
- [2] Surdu, A.M., Pinzariu, O., Ciobanu, D.M., *et al.* (2021) Vitamin D and Its Role in the Lipid Metabolism and the Development of Atherosclerosis. *Biomedicines*, **9**, Article No. 172. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020172>
- [3] Cheng, H.S., Tan, W.R., Low, Z.S., *et al.* (2019) Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An Update of Clinical Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5055. <https://doi.org/10.3390/ijms20205055>
- [4] Ning, C., Liu, L., Lv, G., *et al.* (2015) Lipid Metabolism and Inflammation Modulated by Vitamin D in Liver of Diabetic rats. *Lipids in Health and Disease*, **14**, Article No. 31. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0030-5>
- [5] Yoneda, M., Honda, Y., Ogawa, Y., *et al.* (2021) Comparing the Effects of Tofogliflozin and Pioglitazone in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (ToPiND Study): A Randomized Prospective Open-Label Controlled Trial. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, **9**, e001990. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001990>
- [6] Li, J., Mihalciou, M., Li, L., *et al.* (2018) Vitamin D Prevents Lipid Accumulation in Murine Muscle through Regulation of PPAR γ and Perilipin-2 Expression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **177**, 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.10.010>
- [7] Hoseini, R., Damirchi, A. and Babaei, P. (2017) Vitamin D Increases PPAR γ Expression and Promotes Beneficial Effects of Physical Activity in Metabolic Syndrome. *Nutrition*, **36**, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.06.010>
- [8] Christofides, A., Konstantinidou, E., Jani, C., *et al.* (2021) The Role of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR) in Immune Responses. *Metabolism*, **114**, Article ID: 154338. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154338>
- [9] Khodir, S.A., Samaka, R.M. and Ameen, O. (2020) Autophagy and mTOR Pathways Mediate the Potential Renoprotective Effects of Vitamin D on Diabetic Nephropathy. *International Journal of Nephrology*, **2020**, Article ID: 7941861. <https://doi.org/10.1155/2020/7941861>
- [10] Li, R., Guo, E., Yang, J., *et al.* (2017) 1,25(OH) $_2$ D $_3$ Attenuates Hepatic Steatosis by Inducing Autophagy in Mice. *Obesity*, **25**, 561-571. <https://doi.org/10.1002/oby.21757>
- [11] Lee, H., Lee, H. and Lim, Y. (2020) Vitamin D3 Improves Lipophagy-Associated Renal Lipid Metabolism and Tissue

- Damage in Diabetic Mice. *Nutrition Research*, **80**, 55-65. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.06.007>
- [12] Asano, L., Watanabe, M., Ryoden, Y., *et al.* (2017) Vitamin D Metabolite, 25-Hydroxyvitamin D, Regulates Lipid Metabolism by Inducing Degradation of SREBP/SCAP. *Cell Chemical Biology*, **24**, 207-217. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2016.12.017>
- [13] Xiaoxin, X.W., Tao, J., Yan, S., *et al.* (2011) Vitamin D Receptor agonist Doxercalciferol Modulates Dietary Fat-Induced Renal Disease and Renal Lipid Metabolism. *American Journal of Physiology—Renal Physiology*, **300**, F801-F810. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00338.2010>
- [14] Tian, L.Q., Shi, W.Q., Zhou, Y., *et al.* (2019) The Association of Serum Vitamin D Deficiency and Metabolic Risk Factors in Chinese Adults with Prediabetes: A Cross-Sectional Study. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, **65**, 211-218. <https://doi.org/10.3177/jnsv.65.211>
- [15] Zhang, M., Yu, F., Xue, Y., *et al.* (2022) The Relationship of 25(OH)D₃ with Diabetes Mellitus and the Mediation Effect of Lipid Profile in Chinese Rural Population of Henan Province. *Medicina*, **58**, Article No. 85. <https://doi.org/10.3390/medicina58010085>
- [16] 龚彤, 韩雪, 胡欣, 等. 不同体重的住院 2 型糖尿病患者血清维生素 D 水平与血脂之间的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(12): 1032-1038.
- [17] 张雯欣, 范颂, 刘霞, 等. 不同体质指数和血脂水平老年人糖尿病患病情况的纵向数据研究[J]. 中国全科医学, 2022, 25(9): 1093-1097.
- [18] Wenclewska, S., Szymczak-Pajor, I., Drzewoski, J., *et al.* (2019) Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2891. <https://doi.org/10.3390/ijms20122891>
- [19] Moreira-Lucas, T.S., Duncan, A.M., Rabasa-Lhoret, R., *et al.* (2017) Effect of Vitamin D Supplementation on Oral Glucose Tolerance in Individuals with Low Vitamin D Status and Increased Risk for Developing Type 2 Diabetes (EVIDENCE): A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **19**, 133-141. <https://doi.org/10.1111/dom.12794>
- [20] Angellotti, E., D'Alessio, D., Dawson-Hughes, B., *et al.* (2019) Effect of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes. *Clinical Nutrition*, **38**, 2449-2453. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.003>
- [21] Alves, A.G.P., Cruvinel, B.A.C., Schincaglia, R.M., *et al.* (2021) Vitamin D Supplementation Reduces Serum Lipids of Children with Hypertriacylglycerolemia: A Randomized, Triple-Masked, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Nutrition*, **89**, Article ID: 111296. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111296>
- [22] Kim, J., Nam, J.S., Kim, H., *et al.* (2021) No Effect of Vitamin D Supplementation on Metabolic Parameters but on Lipids in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, **91**, 649-658. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000642>
- [23] Barzegari, M., Sarbakhsh, P., Mobasser, M., *et al.* (2019) The Effects of Vitamin D Supplementation on Lipid Profiles and Oxidative Indices among Diabetic Nephropathy Patients with Marginal Vitamin D Status. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, **13**, 542-547. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.11.008>