

维生素 D 缺乏与 2 型糖尿病及心血管病变的关系

高 婷 于雪梅

【摘要】 越来越多的研究发现体内维生素 D 缺乏或不足与 2 型糖尿病、心血管疾病相关,了解维生素 D 缺乏或不足与 2 型糖尿病、心血管疾病的关系以及补充维生素 D 对 2 型糖尿病、心血管疾病的影响和指导临床诊疗有一定的意义。

【关键词】 维生素 D;2 型糖尿病;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.06.013

近年维生素 D 缺乏症已成为公共健康问题,研究显示,截止到 2008 年全球已有 10 亿人存在维生素 D 缺乏或不足^[1]。多项研究发现,维生素 D 在表皮细胞、神经肌肉、心血管、代谢、免疫、孕产妇、胎儿及肿瘤组织中发挥重要作用。本文简介维生素 D 缺乏或不足与 2 型糖尿病、心血管疾病的关系以及补充维生素 D 对 2 型糖尿病及心血管疾病的影响。

1 维生素 D 及其受体

维生素 D 属于类固醇激素,来源主要有两个方面,一是食物,二是在紫外线的照射下,皮肤中的 7-脱氢胆固醇可转化为维生素 D₃,在肝细胞 25-羟化酶的作用下转化为 25-羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃],然后在肾脏 1 α -羟化酶的作用下,生成 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25-(OH)₂D₃],即维生素 D 的活性形式,通过与靶细胞内的维生素 D 受体结合发挥生物学作用。维生素 D 受体广泛分布在超过 38 个组织中,调控骨代谢相关的重要基因、氧化损伤、慢性疾病、炎症反应及机体免疫调节^[2]。对于体内维生素 D 缺乏及不足的诊断标准,美国内分泌学会最新推荐检测血清循环 25-(OH)D₃ 水平评估体内维生素 D 情况,并将维生素 D 缺乏定义为 25-(OH)D₃ 水平低于 20 ng/ml (50 nmol/L, 1 ng/ml = 2.5 nmol/L),不足定义为 25-(OH)D₃ 水平为 20~30 ng/ml (50~75 nmol/L)。目前国内缺乏相关的大型临床研究,诊断参考美国标准。

2 维生素 D 与 2 型糖尿病

血清 25-(OH)D₃ 水平与肥胖、糖尿病、代谢综合征等有关,具体可以通过以下机制解释^[3]: (1)维

生素 D 受体在脂肪组织及细胞中高表达,能被 1,25-(OH)₂D₃ 激活;(2)维生素 D 属于脂溶性类固醇激素,储存在脂肪组织中,但关于其进入血循环动力以及其后情况尚不清楚;(3)大型队列研究表明,体脂含量的增加和较高的体质量指数 (BMI) 与血清 25-(OH)D₃ 水平呈明显的反比关系,在白种人中尤其明显^[4,5]; (4)在啮齿类动物模型中发现,维生素 D 可调节胰岛素的合成和分泌^[6]。总之,维生素 D 可通过保护胰岛 β 细胞功能、增强胰岛素敏感性、免疫调节及减轻炎症反应促进血糖平衡,维生素 D 缺乏可以降低胰岛素的分泌并加重胰岛素抵抗。

Sheena 等^[7] 研究显示,较高的血清基础 25-(OH)D₃ 水平能独立预测更好的 β 细胞功能和更小的葡萄糖曲线下面积,支持维生素 D 对胰岛 β 细胞可能具有潜在的保护作用。

Gupta 等^[8] 对 1711 名在 2001—2006 年间参加美国全国健康与营养调查的健康成人的血清 25-(OH)D₃ 进行检测发现,人群中 25-(OH)D₃ 的平均水平是 65 nmol/L,男性水平 (64.4 nmol/L) 低于女性水平 (65.7 nmol/L) 且水平随着年龄及 BMI 的增大而降低,将空腹血糖及血清 25-(OH)D₃ 水平进行相关分析,结果表明校正性别、年龄及 BMI 后,血清 25-(OH)D₃ 水平 ≤ 76.3 nmol/L 与 > 76.3 nmol/L 相比,糖尿病前期患病率的 OD 值为 1.33 (95% CI: 1.01~1.75, $P = 0.043$),表明血清 25-(OH)D₃ 低水平增加糖尿病前期的发病风险。一项对 12 719 名正常受试者的研究发现,在调整年龄、性别、BMI、种族/民族、季节、地域、吸烟、饮酒、户外体育活动、牛奶摄入、饮食结构、血压、C-反应蛋白及肾小球滤过率等因素后血清低 25-(OH)D₃ 水平与糖尿病前期有关,根据 25-(OH)D₃ 水平的四分位数 (≤ 17.7 、17.8~24.5、24.6~32.4、 > 32.4 ng/ml) 进行分组,

基金项目:上海市卫生局 上海市医学重点专科建设计划(2009225)

作者单位:215000 苏州大学医学部(高 婷);201400 上海市第六人民医院南院,奉贤区中心医院内分泌代谢科(于雪梅)

通信作者:于雪梅, Email: xuemayyu@yahoo.com

糖尿病前期的患病率第 4 组与第 1 组的 OD 值为 1.47(95%CI:1.16~1.85, $P=0.001$), 对年龄、性别、BMI 进行亚组分析也显示出糖尿病前期与血清 25-(OH) D_3 低水平有关^[9]。国内暂缺乏大型同类研究。

3 维生素 D 与心血管疾病

心血管疾病是一种异质性疾病, 维生素 D 与心血管疾病不同终点事件(猝死、心肌梗死、高血压)关系不同, 导致评价维生素 D 对心血管疾病的作用变得复杂。尽管如此, 维生素 D 可通过维生素 D 受体直接作用于血管平滑肌或心肌, 或是通过减少脂质在肠道吸收及肠道清除增加钙的吸收间接方式来影响心肌梗死或高血压事件^[10]。生态学研究发现, 从赤道到两极, 心血管疾病的患病率逐渐增长, 这表明低维生素 D 与心血管疾病的发病有关。但一些动物实验未表明维生素 D 与心血管疾病存在相关性。一方面, 动物实验显示, 补充维生素 D 将增加血栓的风险, 另一方面, 在代谢综合征中, 补充维生素 D 可通过改善胰岛素抵抗、抑制炎症反应来降低血管病变的风险, 但在肾功能受损的动物中补充维生素 D 可增加血管病变的风险。关于单独钙剂补充的荟萃分析显示, 增强钙的吸收(无论是钙补充剂或通过增加维生素 D)可能会增加心血管事件的风险^[11]。

3.1 维生素 D 与高血压

Pittas 等^[12]对 3 个关于维生素 D 与高血压关系的无异质性的队列研究进行荟萃分析发现, 随访 7~8 年后血清 25-(OH) D_3 水平最低组($<37\sim 51$ nmol/L)与最高组($>75\sim 81$ nmol/L)相比, 高血压发病率有显著性差异($RR=1.76, 95\%CI:1.27\sim 2.44$), 但在近年的一项有关维生素 D 与平均血压随机系统回顾的试验中发现, 维生素 D 与平均血压无明显相关性^[13]。Pittas 等^[12]还对 9 个关于补充维生素 D 对血压及高血压发病率情况的试验进行分析发现, 大多数试验显示, 维生素 D_2 或维生素 D_3 的补充对收缩压及舒张压没有明显的作用, 因此, 尽管目前的数据不支持补充维生素 D 对高血压有益, 但对其进一步的研究还是有必要的。

3.2 心血管疾病的其他终点事件

3.2.1 观察性研究 Pittas 等^[12]分析了 9 项以维生素 D 水平作为评价指标, 以多种事件(心肌梗死、合并心血管疾病、中风、心血管死亡率)作为终点的研究, 共 43 527 例参加, 平均随访 5~27 年不等, 其中的 5 项研究显示, 低维生素 D 与心血管疾病存在

相关性。弗雷明汉后代研究^[14]是在 1739 名无心血管疾病的人群中进行的, 平均随访 5 年, 对 28% 低维生素 D (<15 ng/ml) 水平的人群与剩余人群发生心血管事件情况进行分析显示, 调整后 HR 为 1.62(95%CI:1.11~2.36; $P=0.01$), 进行亚组分析发现, 这种差异在初始高血压人群中显著存在。卫生专业随访对 18 225 例男性进行病例对照研究发现, 血清 25(OH) D_3 水平 >30 ng/ml 较 <5 ng/ml 心肌梗死的患病风险增加 ($RR=2.42, 95\%CI:1.53\sim 3.84$)^[15], 并且发现最低四分位组较最高四分位组全因死亡率更高 ($RR=1.26, P<0.001$)^[14]。但另一方面, 有学者发现 25-(OH) D_3 水平(最低三分位)与心肌梗死无明显相关性, 但与猝死事件有关。在一项 1490 例年龄超过 65 岁平均随访 7.5 年的前瞻性队列研究中发现, 在整体范围内 25-(OH) D_3 水平与心血管死亡率无明显相关性(HR 为 1.01, 95%CI: 0.89~1.14), 但 25-(OH) D_3 最低水平(<20 ng/ml)与高于 30 ng/ml 相比有更高的风险, 但此相关性不明显(HR 为 1.51, 95%CI: 0.82~2.76)^[16]。Pittas 等^[12]没有对异质性结果的观察性研究进行荟萃分析, 尽管大多数队列研究都集中在心血管疾病风险与血清的 25-(OH) D_3 最低水平方面, 但一些研究仍进行了 25-(OH) D_3 较高的水平的分析, 并建议心血管疾病的风险在 25-(OH) D_3 水平超过 30 ng/ml 后不再减少, 其中包括对所有心血管事件进行研究的弗雷明的骨质疏松研究^[14]。而美国国家健康和营养调查研究发现, 尽管心血管疾病死亡风险在维生素 D 水平 30 ng/ml 以上开始增加而在高于 40 ng/ml 则下降, 但从总体水平看, 心血管疾病死亡风险仍是在 25-(OH) D_3 水平高于 30 ng/ml 时较高^[17]。

总之, 一些观察性研究数据表明, 低血清 25-(OH) D_3 水平与高心血管疾病风险有关, 适当较高水平的 25-(OH) D_3 可能带来更好的健康指数如营养、阳光照射和体育活动, 可能导致较低的心血管疾病发生风险。因此, 对于一些混杂因素的影响, 即使予以控制, 也难以使这些观察性研究得出结论。

3.2.2 随机试验 目前关于单独补充维生素 D(即不结合试验钙剂)对心血管疾病的影响与安慰剂进行对照分析的随机试验证据为数不多。Pittas 等^[12]回顾列举了 2 个这样的研究, 同时回顾了另外 2 个维生素 D 与钙剂的联合补充与双安慰剂的随机试验。在所有的随机试验中, 最大的一项来自妇女健康倡议(women's health initiative, WHI), 共有超过

36 000 名妇女被随机分配,接受每天 400 IU 维生素 D,联合 1000 mg 钙剂或者双安慰剂,经过 7 年随访后发现,在任何 3 个心血管事件(心肌梗死、冠心病死亡或中风)中无显著性影响,研究者也对非致死性心肌梗死、冠心病死亡、血管重建这 3 个联合终点事件进行分析发现有显著危险度的增加(RR = 1.09;95% CI:0.99~1.19)^[18,19]。近年一项来自 Elamin 等^[13]的荟萃分析进行了有关维生素 D(联合或者不联合钙剂)与终点事件,如心肌梗死、中风、其他各种原因死亡率的随机试验研究,在进行了全面的文献检索后,共对 6 项报道心肌梗死、中风的研究进行分析,其中心肌梗死合并为 RR = 1.02 (95% CI:0.93~1.13),中风为 RR = 1.05 (95% CI:0.88~1.25),在合并试验中,WHI 占到了接近 90% 的参与者。基于心肌梗死、中风以及总体死亡率无效结果的情况,目前的证据尚不能支持补充维生素 D 可以降低心血管疾病的风险,还需要更多的相关研究。

4 结论

总之,补充维生素 D 可能降低心血管疾病发生,但由于将观察性数据应用到临床实践中的限制以及临床研究的不足,目前尚不能得出补充维生素 D 可以降低心血管疾病发生的结论,这与荟萃分析的结论相符。因此,维生素 D 补充水平与心血管疾病是否存在剂量-反应关系,高水平的补充能否增加心血管疾病的患病风险等问题需进一步研究,尤其是随机试验研究。

参 考 文 献

- [1] Chagas CE, Borges MC, Martini LA, et al. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2012, 4(1): 52-67.
- [2] Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, et al. Vitamin D receptor: Molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention[J]. *Nutr Rev*, 2008, 66(10 Suppl 2): S98-S112.
- [3] de Paula FJ, Dick-de-Paula I, Bornstein S, et al. VDR haploinsufficiency impacts body composition and skeletal acquisition in a gender specific manner[J]. *Calcif Tissue Int*, 2011, 89(3): 179-191.
- [4] Aloia JF. African Americans, 25-hydroxyvitamin D, and osteoporosis: a paradox[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2): 545S-550S.
- [5] Devaraj S, Jialal G, Cook T, et al. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome[J]. *Horm Metab Res*, 2011, 43(1): 72-74.
- [6] Kayaniyl S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(6): 1379-1381.
- [7] Kayaniyl S, Retnakaran R, Harris SB, et al. Prospective associations of vitamin D with β -cell function and glycemia the PROspective Metabolism and ISlet cell Evaluation (PROMISE) cohort study [J]. *Diabetes*, 2011, 60(11): 2947-2953.
- [8] Gupta AK, Brashear MM, Johnson WD. Prediabetes and prehypertension in healthy adults are associated with low vitamin D levels[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(3): 658-660.
- [9] Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Serum 25-hydroxyvitamin d levels and prediabetes among subjects free of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(5): 1114-1119.
- [10] Chen S, Law CS, Grigsby CL, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy[J]. *Circulation*, 2011, 124(17): 1838-1847.
- [11] Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis [J]. *BMJ*, 2010, 341: c3691.
- [12] Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152(5): 307-314.
- [13] Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1931-1942.
- [14] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2008, 117(4): 503-511.
- [15] Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et al. 25(OH)D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(11): 1174-1180.
- [16] Cawthon PM, Parimi N, Barrett-Connor E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and mortality in older men [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(10): 4625-4634.
- [17] Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. *Atherosclerosis*, 2009, 205(1): 255-260.
- [18] Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium vitamin D supplementation and cardiovascular events [J]. *Circulation*, 2007, 115(7): 846-854.
- [19] LaCroix AZ, Kotchen J, Anderson G, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative calcium-vitamin D randomized controlled trial [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009, 64(5): 559-567.

(收稿:2013-05-14 修回:2013-09-18)

(本文编辑:朱 映)