

2型糖尿病与维生素D

汤倩倩^{1,2}, 汤茂功³

¹东南大学医学院, 江苏 南京

²东南大学附属两江医院神经内科, 江苏 南京

³淮安经济技术开发区医院呼吸内科, 江苏 淮安

收稿日期: 2026年1月27日; 录用日期: 2026年2月22日; 发布日期: 2026年2月27日

摘要

本文系统综述了2型糖尿病与维生素D相关性的研究进展。大量观察性研究表明, 维生素D缺乏与2型糖尿病患病风险升高、微血管并发症、全因死亡风险增加显著相关; 维生素D可能通过调节胰岛 β 细胞功能、改善胰岛素敏感性及减轻全身性低度炎症等多重机制影响糖代谢; 然而, 维生素D补充干预性研究在预防及治疗糖尿病方面的临床试验结果尚不一致, 提示其因果关系有待明确, 最佳补充剂量与方案仍需探索。未来研究需借助大规模随机对照试验、遗传学分析及新型维生素D类似物开发, 以阐明其确切作用机制, 探索基于个体化维生素D状态的综合管理策略, 为2型糖尿病的防治提供新思路。

关键词

2型糖尿病, 维生素D, 维生素D缺乏, 胰岛素抵抗, 微血管并发症

Type 2 Diabetes Mellitus and Vitamin D

Qianqian Tang^{1,2}, Maogong Tang³

¹School of Medicine, Southeast University, Nanjing Jiangsu

²Department of Neurology, Liangjiang Hospital, Southeast University, Nanjing Jiangsu

³Department of Respiratory Medicine, Huai'an Economic and Technological Development Zone Hospital, Huai'an Jiangsu

Received: January 27, 2026; accepted: February 22, 2026; published: February 27, 2026

Abstract

This article systematically reviewed the research progress of the relationship between type 2 diabetes mellitus and vitamin D. A large number of observational studies have shown that vitamin D deficiency is significantly associated with an increased risk of type 2 diabetes, microvascular complications, and all-cause death; Vitamin D may affect glucose metabolism through multiple mechanisms

such as regulating the function of pancreatic islet β cells, improving insulin sensitivity and reducing systemic low-grade inflammation; However, the clinical trial results of intervention studies on vitamin D supplementation in the prevention and treatment of diabetes are still inconsistent, suggesting that the causal relationship needs to be clarified, and the optimal dosage and scheme of vitamin D supplementation still need to be explored. Future research needs to rely on large-scale randomized controlled trials, genetic analysis and the development of new vitamin D analogues to clarify their exact mechanism of action, explore comprehensive management strategies based on individualized vitamin D status, and provide new ideas for the prevention and treatment of type 2 diabetes.

Keywords

Type 2 Diabetes, Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Insulin Resistance, Microvascular Complications

Copyright © 2026 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(T2DM)是一种以胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能进行性衰竭为特征的慢性代谢性疾病,主要表现为慢性高血糖和葡萄糖代谢紊乱[1][2],是全球最常见的代谢性疾病,占糖尿病病例的90%以上[3],其患病率持续上升,全球约5.37亿成人受累,预计2045年将增长51%[4]。主要危险因素包括遗传、肥胖、缺乏运动和不健康饮食[5][6],该病可导致心血管疾病、视网膜病变、肾衰竭、中风和截肢等严重并发症[4],女性患者心血管死亡率高于男性,低收入人群患病风险更高[7]。

T2DM发病机制复杂,涉及胰岛素信号通路受损、脂毒性、氧化应激、淀粉样蛋白沉积等多种病理因素[8],其中胰岛素抵抗导致靶组织对胰岛素反应减弱,而 β 细胞功能缺陷则无法代偿胰岛素需求[2]是主要机理。此外,免疫失调和肠道菌群紊乱也被认为是重要的发病机制[9]。目前治疗措施包括改善生活方式和药物干预[10]。药物方面除传统降糖药外,针对胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)调节间充质干细胞的作用机制[11]以及IL-12家族细胞因子等新型靶点的研究为治疗提供了新方向[12]。研究显示,代谢组学生物标志物,如氨基酸/脂质,可能用于监测胰岛素抵抗状态[13],而骨质疏松等并发症的机制探索,如骨保护素/核因子 κ B受体活化因子配体通路,也取得进展[14]。当前研究重点聚焦于通过多靶点干预,如改善肠道屏障功能[10],来逆转器官损伤[15]。

随着T2DM的广泛和深入研究,人们发现维生素D缺乏状态,即血清 $25(\text{OH})\text{D}_3 < 50 \text{ nmol/L}$ 与较高的T2DM患病风险相关(相对风险比1.5, 95% CI: 1.03~2.18)[16][17],维生素D可能通过调节胰岛 β 细胞功能、改善胰岛素敏感性和减轻全身性炎症反应来影响糖代谢[18][19]。维生素D缺乏使T2DM患者全因死亡和心血管死亡风险显著增加[20]。在微血管并发症方面,低 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 水平与糖尿病周围神经病变(DPN)风险增加相关(OR = 1.89, 95% CI: 1.12~3.20)[21],同时也与视网膜病变和肾病等并发症存在关联[22]。为了全面了解T2DM与维生素D的关系,深入探讨维生素D在糖代谢中的作用机制,现综述T2DM与维生素D相关性研究文献,为开发针对T2DM的新型防治策略提供新思路。

2. 维生素D概述

2.1. 维生素D代谢

维生素D的研究已有一百多年的历史,取得许多发现和重大突破[23],如图1所示。维生素D是一

组具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物(secosteroids) [24], 其物理化学性质使其既可通过皮肤合成维生素 D₃ (胆钙化醇, cholecalciferol), 也可通过饮食获取维生素 D₂ (麦角钙化醇, ergocalciferol) [25], 前者系由人体或动物皮肤中的 7-脱氢胆固醇经日光中紫外线(UVB)的光化学作用转变而成, 后者存在于植物中, 食物中的维生素 D₂, 在胆汁的作用下, 在小肠刷状缘经淋巴管吸收, 皮肤合成的维生素 D₃ 直接吸收入血, 人体 80% 的维生素 D 是通过皮肤中 7-脱氢胆固醇在 UVB 照射下合成的, 其余来自饮食[25]。维生素 D₂ 和 D₃ 在人体内都没有生物活性, 它们被摄入血循环后与血浆中的维生素 D 结合蛋白(VDBP)相结合后转运到肝脏, 维生素 D 在体内必须经过两次羟化作用后始能发挥生物效应。首先在肝细胞被 CYP2R1 等酶羟化生成 25-羟维生素 D₃ [25-(OH)D₃, 骨化二醇], 这个过程受饮食维生素 D、25-(OH)D₃ 和 1,25-(OH)₂D₃ 的负调节, 25-(OH)D₃ 是循环中维生素 D 的主要形式[25]。循环中的 25-(OH)D₃ 与 α-球蛋白结合被运到肾脏, 在近端肾小管上皮细胞线粒体中的 CYP27B1 再次羟化, 生成有很强生物活性的 1,25-二羟维生素 D (1,25-(OH)₂D₃, 骨化三醇) [25] [26]。近年研究发现, 肾脏外组织(如免疫细胞、肠道等)也可局部生成活性维生素 D, 但其进入循环的量有限[27] [28]。正常情况下维生素 D 的合成与分泌是据机体需要受血中的 25-(OH)D₃ 的浓度自行调节, 生成的 1,25-(OH)₂D₃ 的量达到一定水平时, 可抑制 25-(OH)D₃ 在肝内的羟化和 1,25-(OH)₂D₃ 在肾脏羟化过程。肾脏生成 1,25-(OH)₂D₃ 间接受血钙浓度调节。当血钙过低时, 甲状旁腺激素(PTH)分泌增加, PTH 刺激肾脏 1,25-(OH)₂D₃ 合成增多; PTH 与 1,25-(OH)₂D₃ 共同作用于骨组织, 使破骨细胞活性增加, 降低成骨细胞活性, 骨重吸收增加, 骨钙释放入血使血钙升高, 以维持正常生理功能。由于个体差异和 VDBP 基因多态性的影响, 血液中总 25(OH)D₃ 水平不能完全反映机体维生素 D 状态, 生物可利用维生素 D (Bioavailable Vitamin D)或游离维生素 D (Free Vitamin D), 预测疾病风险比总 25(OH)D₃ 更具指导价值[29]。生物可利用维生素 D 是血液循环中未被 VDBP 紧密结合的 25(OH)D₃, 包括游离形式以及与白蛋白松散结合的 25(OH)D₃, 靶组织能直接摄取利用[30]; 游离维生素 D 是指未与 VDBP 或白蛋白结合的 25(OH)D₃, 占总 25(OH)D₃ 比例约 0.1%, 直接反映维生素 D 的生理活性, 是评估维生素 D 生物活性的重要指标[31]。

1889 Geographical distribution of rickets found in industrial areas in the UK (Owen) ¹	1971 Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, otherwise known as 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH) ₂ D), a new kidney hormone controlling calcium metabolism (Lawson et al) ¹⁵
1909 First description of pathological changes in rachitic bones, most cases seen at end of winter (Schmorl) ²	1971 Development of first assay of serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), otherwise known as 25-hydroxycholecalciferol (Haddad) ¹⁶
1919 Healing of rickets with artificial ultraviolet light and sunlight (Huldschinsky) ³	1972 Development of first assay of serum 1,25(OH) ₂ D (Deluca et al) ^{17, 18}
1919 An experimental investigation on animal rickets showed deficiency of an accessory fat-soluble food factor (Mellanby) ⁴	1980 Discovery of photosynthesis of previtamin D ₃ in human skin (Holick et al) ¹⁷
1922 First controlled trial on rickets in infants: prophylactic and curative with cod liver oil and sunlight (Chick et al) ⁵	1988 Cloning of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor (Baker et al) ¹⁸
1922 An experimental demonstration of the existence of a vitamin (named D) that promotes calcium deposition (McCullum et al) ⁶	2004 Discovery of new hormone FGF23, a regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis (Shimada et al) ¹⁹
1925 Irradiated food cured rickets in animals (Steenbock et al) ⁷	2011 Recommendations made for vitamin D dietary intakes ²⁰
1925 The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol (Hess) ⁸	2011 The Institute of Medicine (IOM), now known as National Academy of Medicine, states that the recommended dietary allowance for vitamin D is 600 IU in adults (aged 50 – 69 years) and 800 IU in older people (aged >69 years) ²⁰
1928 Clinical experience with irradiated ergosterol cured rickets but caused hypercalcaemia (Hess and Lewis) ⁹	2011 The Endocrine Society publishes clinical guidelines—600 IU vitamin D for bone health and 1500 – 2000 IU vitamin D per day for extra skeletal health ²¹
1931 Synthesis of vitamin D ₂ (Windhaus) ¹⁰	2016 European panel on dietary reference values for vitamin D agree with the IOM—600 IU vitamin D for adults and 800 IU vitamin D in older people daily ²²
1936 Synthesis of vitamin D ₃ (Windhaus et al) ¹¹	2010 – 22 Major long-term randomised, controlled clinical trials of vitamin D
1968 Discovery of 25-hydroxycholecalciferol, a more biologically active metabolite than vitamin D ₃ (Blunt et al) ¹²	
1970 Unique biosynthesis by kidney of 1,25(OH) ₂ D ₃ , a more active vitamin D metabolite than 25(OH)D (Fraser and Kodicek) ¹³	
1971 Identification of 1,25(OH) ₂ D ₃ activity in the intestine (Holick et al) ¹⁴	

Figure 1. Research history of vitamin D
图 1. 维生素 D 的研究历程

2.2. 维生素 D 的生理功能

从肝脏释放入血循环中的 25-(OH)D₃ 浓度较稳定, 可反映体内维生素 D 的营养状况, 正常的含量为 11~60 ng/ml, 25-(OH)D₃ 虽有一定的生物活性, 但在生理浓度范围时, 作用较弱, 可动员骨钙入血, 生物活性较低。在正常情况下, 血循环中的 1,25-(OH)₂D₃, 主要与 DBP 相结合, 对靶细胞发挥其生物效应。1,25-(OH)₂D₃, 是维持钙、磷代谢平衡的主要激素之一, 主要通过作用于靶器官肠、肾、骨而发挥其生理功能[32][33]: ① 促小肠黏膜细胞合成一种特殊的钙结合蛋白, 增加肠道钙的吸收, 磷也随之吸收增加, 1,25-(OH)₂D₃, 可能有直接促进磷转运的作用; ② 增加肾近曲小管对钙, 磷的重吸收, 特别是磷的重吸收, 提高血磷浓度, 有利于骨的矿化作用; ③ 对骨骼钙的动员; 与甲状旁腺协同使破骨细胞成熟, 促进骨重吸收, 旧骨中钙盐释放入血; 另一方面刺激成骨细胞促进骨样组织成熟和钙盐沉积。目前研究进展认为 1,25-(OH)₂D₃, 不仅是一个重要的营养成分, 也是激素前体, 其受体存在于骨骼, 肾, 肠道外, 还存在于甲状旁腺, 胰腺, 胃, 脑和包括与钙平衡及免疫, 内分泌, 生殖, 皮肤和肿瘤等密切相关的多种细胞[25], 1,25-(OH)₂D₃ 参与多种细胞的增殖, 分化和免疫功能的调控过程[34], 对人体有很多其他重要作用, 见图 2 [35]。

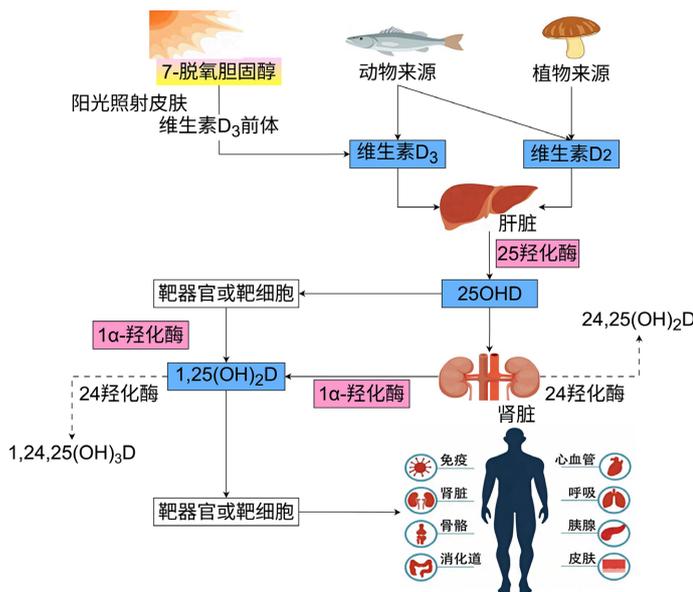


Figure 2. Metabolic process and role of vitamin D *in vivo*
图 2. 维生素 D 体内代谢过程与作用

3. 维生素 D 在 T2DM 中的作用机制

维生素 D 不仅在骨与钙代谢中发挥重要作用, 其代谢机制与糖尿病也存在紧密联系[36], 维生素 D 状态与 T2DM 患者的临床结局密切相关, 一项 meta 分析证据表明, 维生素 D 缺乏使 T2DM 患者全因死亡和心血管死亡风险显著增加[37]。在微血管并发症方面, 低 25(OH)D₃ 水平与 DPN 风险增加相关(OR = 1.89, 95% CI: 1.12~3.20) [38], 同时也与视网膜病变和肾病等并发症存在关联[39], 尽管观察性研究提供了大量证据, 但干预性研究结果仍不一致。芬兰维生素 D 试验等大型 RCT 显示, 在一般人群中维生素 D 补充对 T2DM 预防效果有限[40][41], 这种差异可能源于研究人群的基线特征、维生素 D 剂量和给药方案的异质性。现有证据表明, 维生素 D 缺乏在 T2DM 的发病机制中可能扮演关键角色, 但其具体作用机制和临床意义仍存在诸多争议, 目前认为维生素 D 在 T2DM 中的可能作用机制: ① 维生素 D 缺乏与胰

胰岛素抵抗和慢性低度炎症存在协同作用,三者共同作用可显著增加 T2DM 发病风险[40];② 维生素 D 可能通过调节胰岛 β 细胞功能、改善胰岛素敏感性和减轻全身性炎症反应来影响糖代谢[18]。实验研究证实,维生素 D 补充可显著降低糖尿病模型大鼠的炎症因子水平(如 TNF- α 、IL-6)和氧化应激指标[41];③ 维生素 D 受体(VDR)基因多态性可能修饰维生素 D 与 T2DM 的关联[42] [43],提示遗传因素在其中的调节作用。VDR 广泛分布于人体多种组织细胞中,包括胰腺 β 细胞、脂肪细胞、肌肉细胞等,在糖尿病的发生发展中扮演重要角色[36]。在胰腺中,VDR 的激活可调节胰岛素的分泌和合成。研究表明,VDR 基因多态性与 1 型和 T2DM 的发病风险相关。例如,在一项对沙特 T2DM 患者的研究中,不同 VDR 基因多态性与糖尿病肾病的严重程度存在关联,其中携带特定基因型的患者,其外周血单核细胞 VDR 表达水平与血清 25(OH) D_3 呈显著正相关,且该基因型与糖尿病肾病的发生发展密切相关[44],VDR 还参与调节炎症反应和免疫应答,在糖尿病患者中,炎症状态与 VDR 表达异常有关,可能影响糖尿病的进展。在胰岛细胞中,VDR 的正常功能对于维持胰岛素的正常分泌至关重要,维生素 D 与 VDR 结合后,可通过调节相关基因表达,影响胰岛素分泌相关信号通路,从而对血糖稳态产生影响。VDR 通过基因组和非基因组双重机制精细调控 β 细胞功能,其多态性或功能缺陷可能通过破坏这些通路促进 T2DM 发生;VDR 与 1,25(OH) $_2D_3$ 结合激活功能域 AF2 发生构象变化,使共激活因子 SRC-1、DRIP 复合物形成转录复合物,与靶基因启动子区的维生素 D 反应元件(VDRE)调控 β 细胞中与胰岛素分泌相关的基因;VDR 调控 PDX1 和 MAFA 的表达,间接参与 NEUROD1 调控网络,维持 β 细胞分化和功能[45];与钙依赖性转录因子 CREB 等存在交叉调控,影响 β 细胞身份基因(如 KIR6.2、ABCC8)的表达;与 CHD4 染色质重塑因子协作,调控 β 细胞功能基因的染色质可及性[46];通过膜受体激活 PLC-PKC 通路,调节 β 细胞钙振荡,影响胰岛素分泌[47];通过抑制 FBP1 表达调控糖代谢,减少炎症因子释放,间接保护 β 细胞功能[48];通过膜受体识别危险信号,调控 β 细胞固有免疫应答;通过 VDR/PBLD 通路调节巨噬细胞极化,减轻胰岛局部炎症[49]。④ 维生素 D 代谢过程中的关键酶基因多态性也可能影响糖尿病的易感性,如 CYP24A1 基因多态性与 2 型糖尿病患者的血糖、胰岛素抵抗等指标相关,影响维生素 D 的代谢和活性,进而影响糖尿病的发病风险。一项针对 T2DM 患者的研究显示,患者体内 25(OH) D_3 水平显著低于健康人群,且与血糖控制指标糖化血红蛋白(HbA1c)呈负相关,提示维生素 D 代谢异常可能参与糖尿病的发生发展[50]。⑤ 还有研究发现维生素 D 与胰岛素分泌之间存在复杂的相互关系:一方面,体外研究和动物实验表明,维生素 D 可通过调节胰腺 β 细胞内钙离子浓度,影响胰岛素的合成与分泌。在对维生素 D 缺乏的动物模型补充维生素 D 后,胰岛素分泌功能得到改善[51]。另一方面,临床研究结果却并不一致。一些研究显示,在维生素 D 缺乏的肥胖或超重成年人中补充维生素 D,并未显著改善胰岛素敏感性或分泌[52]。然而,也有研究发现,在特定人群中,如维生素 D 缺乏且伴有胰岛素抵抗的人群,补充维生素 D 后胰岛素分泌有所增加。例如,一项针对维生素 D 缺乏的 T2DM 患者的研究表明,补充维生素 D 后,患者的空腹胰岛素水平有所上升,且胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)有所下降,提示维生素 D 可能对胰岛素分泌和敏感性具有一定的调节作用[53]。另外,维生素 D 可能通过影响胰岛素信号通路中的关键分子,如胰岛素受体底物等,间接调节胰岛素的作用,但其具体机制仍有待进一步深入研究,如图 3 所示。

4. 维生素 D 在 2 型糖尿病中的临床应用

众多研究表明,维生素 D 缺乏与糖尿病发病率之间存在密切联系。在一项针对日本绝经后 2 型糖尿病女性患者的研究中,高达 91.8% 的患者存在维生素 D 缺乏(血清 25(OH) D_3 < 30 ng/mL),且维生素 D 水平与 1 型胶原交联 N-端肽(NTX)和甲状旁腺激素(PTH)呈显著负相关,提示维生素 D 缺乏可能与糖尿病患者的骨代谢异常及疾病进展有关[54]。在对美国糖尿病预防计划(DPP)参与者的前瞻性观察研究中,发现血浆 25(OH) D_3 水平与糖尿病发病风险呈负相关,处于最高三分位的参与者相比最低三分位者,患糖尿病的风险降低了 28% (校正后风险比为 0.72, 95% CI: 0.56~0.90),表明较高的维生素 D 水平可能对糖尿病

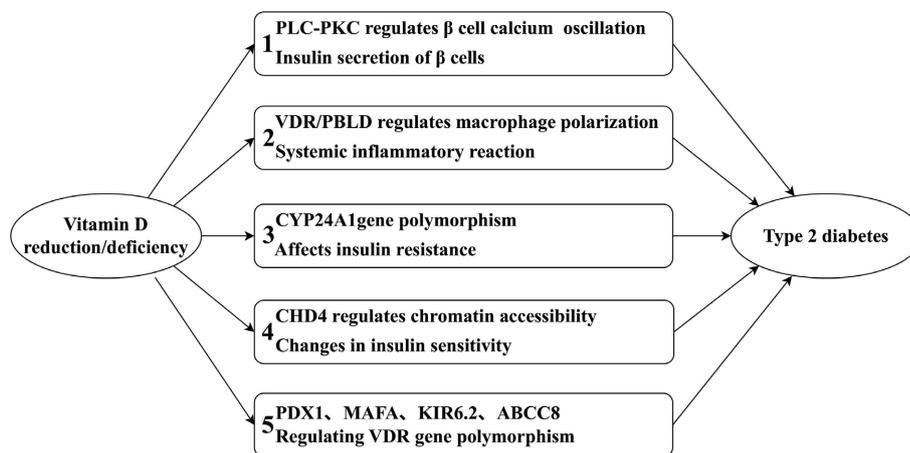


Figure 3. The mechanism of vitamin D in Type 2 Diabetes
图 3. 维生素 D 在 T2DM 中的作用机制

具有一定的预防作用[55]。此外,在不同种族和地区的研究中也均发现,维生素 D 缺乏人群的糖尿病发病率相对较高,如在科威特成年人中,维生素 D 不足(25(OH)D₃ = 12~19.9 ng/mL)和缺乏(25(OH)D₃ < 12 ng/mL)者患糖尿病的几率分别是维生素 D 充足者的 2.1 倍和 2.0 倍[56]。不同人群中维生素 D 水平与糖尿病风险的关系存在差异。在对沙特年轻非糖尿病女性的研究中,虽然维生素 D 水平与糖尿病前期状态无明显关联,但在体重指数(BMI)分层分析中,排除维生素 D 水平过高(>125 nmol/L)个体后,发现体重过轻个体中维生素 D 与 HbA1c 水平呈正相关[57]。而在对中国 T2DM 患者的研究中,合并冠状动脉疾病的患者维生素 D 水平显著低于无冠状动脉疾病患者,且特定的 VDR 基因多态性与糖尿病及冠状动脉疾病的易感性相关,提示在糖尿病合并心血管疾病的人群中,维生素 D 水平及相关基因多态性可能共同影响疾病风险[58]。

4.1. 维生素 D 在 T2DM 诊断中的应用

维生素 D 水平作为糖尿病诊断的生物标志物,血清 25(OH)D₃ 水平常被作为评估维生素 D 状态的指标,其与糖尿病的关系使其具有作为糖尿病诊断生物标志物的潜力。研究发现,糖尿病患者的血清 25(OH)D₃ 水平往往低于健康人群。在一项对 476 例沙特成年人的回顾性横断面研究中,糖尿病患病率与 25(OH)D₃ 水平呈负相关,维生素 D 缺乏组(≤20 ng/mL)糖尿病患病率为 18.3%,而充足组(≥30 ng/mL)仅为 10.1%,同时,维生素 D 缺乏还与更差的血脂谱相关,表明维生素 D 水平可能与糖尿病及相关代谢紊乱密切相关[59]。此外,在对不同种族人群的研究中也发现类似趋势,如在韩国人群中,糖尿病患者的 25(OH)D₃ 浓度显著低于正常葡萄糖耐量和空腹血糖受损者,且与胰岛素分泌和敏感性指标相关,提示 25(OH)D₃ 水平可能反映糖尿病患者的代谢状态[60]。然而,目前对于将维生素 D 水平作为糖尿病诊断的特异性生物标志物仍存在争议,因为其他因素如季节、种族、生活方式等也会影响维生素 D 水平,需要综合考虑这些因素以准确评估其在糖尿病诊断中的价值。

维生素 D 在糖尿病并发症的早期诊断中具有潜在意义,在糖尿病肾病方面,多项研究表明维生素 D 水平与糖尿病肾病的发生发展相关。如一项对 815 例 T2DM 患者的研究显示,合并 DPN 和/或糖尿病肾病(DN)的患者,其血清 25(OH)D₃ 水平显著低于无微血管并发症患者,且 25(OH)D₃ 水平是 DPN 和 DN 的独立保护因素,随着血清 25(OH)D₃ 水平降低,DPN 和 DN 的患病率显著增加,表明维生素 D 水平可能有助于预测糖尿病肾病等微血管并发症的发生[22]。此外,在糖尿病视网膜病变患者中,也常发现维生素 D 水平降低,提示其可能与视网膜病变的发生发展有关。

维生素 D 与糖尿病相关生化指标存在密切关联。在对俄罗斯中年女性的研究中, 维生素 D 缺乏与代谢综合征(MS)的多项参数相关, 如腹部肥胖、低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等, 且 VDR 基因 rs7975232 和 rs1544410 多态性与 MS 参数有关, 携带特定基因型的个体血脂水平存在差异, 提示维生素 D 及相关基因多态性可能影响糖尿病患者的代谢状态[61]。在墨西哥儿童和青少年中, 约 90%的个体维生素 D 水平未达最优(<30 ng/mL), 且血清维生素 D 水平与胰岛素抵抗呈负相关(OR = 2.9, 95% CI: 1.1~7.2, p 趋势 0.03), 表明维生素 D 可能在儿童和青少年胰岛素抵抗的发生发展中起作用[62]。此外, 在 T2DM 患者中, 维生素 D 缺乏与代谢综合征特征相关, 如超重或肥胖、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL c)和 C 反应蛋白升高、HDL 颗粒组成改变等, 且血糖控制改善伴随 25(OH)D₃ 浓度下降, 提示维生素 D 与糖尿病患者的代谢紊乱及血糖控制之间存在复杂的相互关系[63]。

4.2. 维生素 D 对 T2DM 的治疗价值

维生素 D 补充对糖尿病患者血糖控制的影响在不同研究中存在差异, 部分研究表明, 补充维生素 D 可改善糖尿病患者的血糖指标。在一项针对 T2DM 患者的随机对照试验中, 给予患者维生素 D (100 μg, 即 4000 IU)补充 2 个月后, 患者的 HbA1c 从 7.29% ± 0.22%显著降至 6.76% ± 0.18%, 胰岛素浓度也显著降低, 提示维生素 D 补充可能对 T2DM 患者的血糖稳态和胰岛素敏感性有积极影响[53], 在对维生素 D 不足的 T2DM 患者联合补充钙和维生素 D 的研究中, 发现联合补充可降低血清胰岛素、HbA1c、HOMA-IR 等指标, 同时提高 HOMA-β 细胞功能和 HDL-C, 表明这种联合补充方式可能改善患者的血糖控制和血脂谱[64]。有研究发现无效果: 在一项对 44 例有葡萄糖耐量异常的受试者给予高剂量维生素 D₃ (30,000 IU, 每周一次, 共 8 周)治疗的随机临床试验中, 未发现维生素 D 对 β 细胞功能、胰岛素敏感性或血糖控制有明显影响[65]。

维生素 D 与糖尿病药物治疗可能存在协同作用, 在对糖尿病小鼠动物研究中, 联合使用血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)和活性维生素 D 类似物, 比单独使用 ARB 能更有效地预防白蛋白尿、恢复肾小球滤过屏障结构并减少肾小球硬化, 其机制可能与抑制肾内肾素上调和血管紧张素 II 积累有关, 提示维生素 D 类似物与 ARB 联合使用可能增强对糖尿病肾病的治疗效果[66]。在对 T2DM 患者的研究中, 联合使用维生素 D 和二甲双胍, 比单独使用二甲双胍能更显著地改善血糖、血脂代谢, 降低睾丸乳酸脱氢酶和乳酸水平, 提高血清促黄体生成素、卵泡刺激素、睾酮及睾丸 5α 还原酶活性, 同时增强抗炎和抗氧化作用, 表明维生素 D 可增强二甲双胍对 2 型糖尿病相关睾丸功能障碍的改善作用[67]。还有一些研究发现, 维生素 D 补充可能通过调节胰岛素信号通路、改善炎症状态等机制, 与其他糖尿病药物协同作用, 共同改善糖尿病患者的血糖控制和代谢状况, 具体的协同机制需进一步深入研究。

维生素 D 在糖尿病并发症治疗中具有一定作用, 在糖尿病肾病方面, 多项研究表明维生素 D 及其受体对肾脏具有保护作用。维生素 D 可通过调节肾素-血管紧张素系统、抑制炎症反应和纤维化等机制, 减轻糖尿病引起的肾脏损伤。在动物实验中, 给予糖尿病小鼠维生素 D 干预后, 可观察到肾脏病理损伤减轻, 蛋白尿减少[68]。在糖尿病视网膜病变方面, 虽然目前确切机制尚未完全明确, 但一些研究发现糖尿病视网膜病变患者的维生素 D 水平较低, 提示维生素 D 可能与视网膜病变的发生发展有关, 补充维生素 D 可能对其有一定的预防和治疗作用。此外, 维生素 D 还可能通过调节免疫、抗炎、抗氧化等作用, 对糖尿病心血管并发症等其他并发症的治疗产生积极影响[69]。

4.3. 维生素 D 预防糖尿病的作用

关于维生素 D 补充对糖尿病预防的作用, 流行病学研究提供了一定的证据, 在一项针对维生素 D 不足的 T2DM 患者的随机对照试验中, 联合补充钙和维生素 D 8 周后, 患者的血清胰岛素、HbA1c、HOMA-

IR 等指标显著降低, 同时 HOMA- β 细胞功能和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著增加, 表明联合补充钙和维生素 D 可能改善维生素 D 不足的 T2DM 患者的血糖状态和血脂谱[64]。然而, 一项随机双盲安慰剂对照干预研究得出不同结论: 68 例糖尿病前期芬兰受试者超重且年龄 ≥ 60 岁的, 给予不同剂量维生素 D₃ (40 $\mu\text{g}/\text{d}$ 或 80 $\mu\text{g}/\text{d}$) 补充 5 个月后, 虽血清 25(OH)D₃ 呈剂量依赖性增加, 但在 13 项葡萄糖稳态指标中, 仅 120 分钟葡萄糖浓度有所增加, 且 30 分钟血浆胰岛素和 HbA1c 浓度呈下降趋势但无统计学意义, 提示维生素 D₃ 补充对老年糖尿病前期受试者的葡萄糖代谢改善作用有限[70]。此外, 一项系统综述和荟萃分析纳入 8 项随机对照试验, 共 4896 名受试者, 结果显示维生素 D 补充可显著降低糖尿病发病风险 (风险比 0.89, 95% CI: 0.80~0.99), 且在非肥胖受试者中效果更明显, 但在肥胖受试者中未发现显著效果[71]。

5. 维生素 D 与 T2DM 相关研究存在问题与解决方法

5.1. 维生素 D 补充剂量与糖尿病疗效差异及解决方法

目前关于维生素 D 补充剂量与糖尿病疗效的关系存在诸多争议, 不同研究采用的维生素 D 补充剂量差异较大, 导致结果不一致。在一些研究中, 使用较高剂量的维生素 D 补充, 如每月给予 200,000 IU 初始剂量, 随后每月 100,000 IU 的维生素 D₃ 补充, 并未发现对心血管疾病有预防作用, 也未改善糖尿病患者血糖控制相关指标[72]。而在另一些针对特定人群的研究中, 如对维生素 D 不足的 T2DM 患者给予 50,000 IU/周的维生素 D 补充 8 周, 联合钙补充可改善患者的血糖和血脂代谢指标[64]。此外, 在对糖尿病前期人群的研究中, 不同剂量的维生素 D 补充对血糖代谢的影响也不尽相同, 部分研究未发现显著效果, 而部分研究提示可能存在剂量-效应关系。例如, 在对维生素 D 缺乏的肥胖儿童补充 25,000 IU/周的维生素 D₃ 9 周后, 84.4% 的儿童维生素 D 状态从不足/缺乏转变为充足, 但对胰岛素分泌和敏感性等代谢参数无显著影响[73]。这些差异的解决方法, 是全球多中心大规模随机对照试验研究, 确定维生素 D 补充的最佳剂量的证据才能充分可信, 这对于发挥其在糖尿病治疗中的疗效至关重要。

5.2. 维生素 D 与 T2DM 因果关系问题及解决方法

维生素 D 与糖尿病之间的因果关系尚不明确。虽然大量观察性研究表明维生素 D 缺乏与糖尿病的发生发展相关, 但这些研究可能存在混杂因素的影响。一些孟德尔随机化研究试图通过基因手段来探讨两者的因果关系, 但结果也存在差异。部分研究发现, 遗传预测的循环 25(OH)D₃ 水平与 T2DM 风险之间无显著关联[74]。然而, 也有研究提示维生素 D 可能在糖尿病发病中起因果作用, 如在对韩国人群的分析中, 发现维生素 D 缺乏与糖尿病发病风险增加相关, 且可能通过影响胰岛素敏感性起作用[60]。因此, 解决这一问题方案是需要更多高质量的研究, 尤其是大规模的随机对照试验和深入的基因研究, 来明确维生素 D 与糖尿病之间的因果关系。

5.3. 维生素 D 在糖尿病管理中的个体化应用挑战与解决方法

在糖尿病管理中, 维生素 D 的个体化应用面临诸多挑战。首先, 不同个体对维生素 D 的需求和反应存在差异。例如, 在不同种族人群中, 维生素 D 结合蛋白(VDBP)基因多态性不同, 影响维生素 D 的代谢和活性, 导致个体对维生素 D 补充的反应不同。在对马来西亚孕妇的研究中, 发现 VDBP 基因 rs7041 多态性与维生素 D 缺乏风险相关, 携带特定基因型的孕妇维生素 D 缺乏风险更高[75]。其次, 患者的基础疾病状态也会影响维生素 D 的应用。如糖尿病患者常合并其他并发症, 如肾脏疾病, 会影响维生素 D 的代谢和活性, 在这种情况下, 维生素 D 的补充剂量和方式需要谨慎调整。此外, 个体的生活方式、饮食习惯、日照时间等因素也会影响维生素 D 水平, 增加了个体化应用的复杂性。解决这个问题的方法是在

糖尿病管理中, 要综合考虑个体的基因多态性、疾病状态和生活方式等因素, 才能制定出优秀的个性化的维生素 D 补充方案。

6. 维生素 D 与糖尿病研究的未来方向与展望

6.1. 维生素 D 与 T2DM 研究的未来方向

深入研究维生素 D 代谢相关基因多态性与糖尿病发病风险及治疗反应的关系, 有助于更精准地预测个体对糖尿病的易感性及对维生素 D 治疗的反应。例如, 目前已发现多个维生素 D 代谢基因如 CYP2R1、CYP27B1、VDR 等的多态性与 T2DM 风险相关, 但具体机制尚未完全明确, 进一步研究这些基因多态性如何影响维生素 D 的代谢、活性及其与糖尿病相关信号通路的相互作用, 将为糖尿病的个性化预防和治疗提供理论依据[76]; 同时探索基因编辑技术在维生素 D 与糖尿病研究中的应用, 可能为揭示两者关系提供新的视角。通过基因编辑技术, 可以在动物模型或细胞模型中精准地修饰维生素 D 相关基因, 深入研究其在糖尿病发生发展中的功能。此外, 结合大数据和人工智能技术, 整合基因信息、临床表型和环境因素等多维度数据, 挖掘维生素 D 与糖尿病之间潜在的基因-环境相互作用模式, 将有助于制定更全面、个性化的糖尿病防治策略, 未来维生素 D 与糖尿病基因研究方向具有重要意义。

6.2. 维生素 D 与 T2DM 的综合管理策略创新是未来研究的重要方向

联合其他营养素或药物与维生素 D 进行综合干预, 可能产生协同效应, 更好地控制糖尿病及其并发症。例如, 在对维生素 D 不足的 T2DM 患者联合补充钙和维生素 D, 比单独补充维生素 D 能更有效地改善血糖和血脂代谢指标, 提示联合干预可能是一种更有效的管理策略[64]。此外, 研究维生素 D 与其他降糖药物如二甲双胍等的联合应用, 探索其协同作用机制和最佳联合方案, 有望提高糖尿病的治疗效果; 结合生活方式干预, 如合理的饮食和运动, 与维生素 D 补充相结合, 可能进一步改善糖尿病患者的代谢状态。有研究表明, 运动可增强维生素 D 的作用, 改善胰岛素敏感性, 因此制定综合的生活方式和维生素 D 补充方案, 可能为糖尿病管理提供更全面的策略。同时, 利用数字化技术, 如移动健康应用程序, 对患者的维生素 D 水平、血糖、生活方式等进行实时监测和管理, 有助于提高患者的依从性和治疗效果, 为糖尿病综合管理提供新的途径, 探索维生素 D 与糖尿病综合管理新策略对遏制糖尿病意义非凡。

6.3. 维生素 D 与 T2DM 研究展望

新型维生素 D 类似物在糖尿病治疗中展现出潜在的应用前景, 一些新型维生素 D 类似物不仅具有调节钙磷代谢的作用, 还可能具有独特的代谢特性和生物学效应, 且副作用相对较小。例如, 帕立骨化醇作为一种维生素 D 类似物, 在动物实验中显示出对未成熟心肌细胞的作用, 可诱导细胞分化, 且无明显的细胞内钙化现象, 提示其在心血管保护方面可能具有优势, 而心血管疾病是糖尿病常见的并发症, 因此认为帕立骨化醇可能对糖尿病心血管并发症的防治具有潜在价值[77]; 另外艾地骨化醇在体外研究中对人骨肉瘤细胞具有抑制作用, 可诱导细胞凋亡和自噬, 其机制可能与抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路有关, 提示维生素 D 类似物在调节细胞代谢和增殖方面的作用, 可能对糖尿病相关的细胞功能异常也有调节作用[78]。未来, 研发更多具有针对性、高效且安全的新型维生素 D 类似物, 并深入研究其在糖尿病治疗中的作用机制, 为糖尿病治疗提供新的策略。

7. 小结

T2DM 与维生素 D 的相关性研究已成为当前代谢性疾病领域的重要课题, 维生素 D 缺乏在 T2DM 的发病机制中可能扮演关键角色, 但其具体作用机制和临床意义仍存在诸多争议。尽管有许多研究确立了

维生素 D 状态与 T2DM 风险及预后的显著关联, 但其因果关系和最佳干预策略仍需更多高质量研究验证, 有必要对维生素 D 在糖代谢中的作用及临床应用进行深入探讨, 这对促进 T2DM 的新型防治策略的开发具有划时代意义。

参考文献

- [1] He, L., Yang, F., Tang, P., Gao, T., Yang, C., Tan, L., *et al.* (2022) Regulation of the Intestinal Flora: A Potential Mechanism of Natural Medicines in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **151**, Article ID: 113091. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113091>
- [2] Sergi, D., Zauli, E., Celeghini, C., Previati, M. and Zauli, G. (2024) Ceramides as the Molecular Link between Impaired Lipid Metabolism, Saturated Fatty Acid Intake and Insulin Resistance: Are All Saturated Fatty Acids to Be Blamed for Ceramide-Mediated Lipotoxicity? *Nutrition Research Reviews*, **38**, 256-266. <https://doi.org/10.1017/s0954422424000179>
- [3] Wang, M., Yang, Q., Li, Y., Zhao, Y., Zou, J., Luan, F., *et al.* (2025) Therapeutic Potential of Traditional Chinese Medicine and Mechanisms for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Chinese Medicine*, **20**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s13020-025-01222-x>
- [4] Kropp, M., De Clerck, E., Vo, T.K.S., Thumann, G., Costigliola, V. and Golubnitschaja, O. (2023) Short Communication: Unique Metabolic Signature of Proliferative Retinopathy in the Tear Fluid of Diabetic Patients with Comorbidities—Preliminary Data for PPPM Validation. *EPMA Journal*, **14**, 43-51. <https://doi.org/10.1007/s13167-023-00318-4>
- [5] Guo, Z., Pan, J., Zhu, H. and Chen, Z. (2022) Metabolites of Gut Microbiota and Possible Implication in Development of Diabetes Mellitus. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **70**, 5945-5960. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c07851>
- [6] Otero Sanchez, L., Chen, Y., Lassailly, G. and Qi, X. (2023) Exploring the Links between Types 2 Diabetes and Liver-related Complications: A Comprehensive Review. *United European Gastroenterology Journal*, **12**, 240-251. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12508>
- [7] Bush, K.J., Papacosta, A.O., Lennon, L., Rankin, J., Whincup, P.H., Wannamethee, S.G., *et al.* (2022) The Influence of Neighbourhood-Level Socioeconomic Deprivation on Developing Type 2 Diabetes in Older Men: A Longitudinal Analysis of the British Regional Heart Study Cohort Data. *The Lancet*, **400**, S26. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02236-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02236-x)
- [8] Zhao, T., Sun, Y., Popović-Đorđević, J., Kim, W. and Li, H. (2025) Natural Iridoid Glycosides, a Treasure for Drug Candidates against Type 2 Diabetes Mellitus Pathogenesis. *Chemico-Biological Interactions*, **419**, Article ID: 111636. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2025.111636>
- [9] Zhuo, Y., Fu, S. and Qiu, Y. (2025) Regulation of the Immune Microenvironment by SUMO in Diabetes Mellitus. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1506500. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1506500>
- [10] Zúnica-García, S., Blanquer-Gregori, J., Sánchez-Ortiga, R., Jiménez-Trujillo, M.I. and Chicharro-Luna, E. (2024) Exploring the Influence of Dietary Habits on Foot Risk in Type 2 Diabetes Patients: An Observational Study. *Clinical Nutrition*, **43**, 1516-1521. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2024.05.005>
- [11] Shao, Z., Zhang, X., Cai, J. and Lu, F. (2025) Glucagon-Like Peptide-1: A New Potential Regulator for Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complication. *Stem Cell Research & Therapy*, **16**, Article No. 248. <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04369-4>
- [12] Luo, J., Ning, T., Li, X., Jiang, T., Tan, S. and Ma, D. (2024) Targeting IL-12 Family Cytokines: A Potential Strategy for Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **170**, Article ID: 115958. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115958>
- [13] Brogan, R.J., Rooyackers, O., Phillips, B.E., Twelkmeyer, B., Ross, L.M., Atherton, P.J., *et al.* (2025) Biomarkers of Insulin Resistance and Their Performance as Predictors of Treatment Response in Overweight Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **111**, 244-255. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaf285>
- [14] Vachliotis, I.D. and Polyzos, S.A. (2023) Osteoprotegerin/Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand/Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Axis in Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus, and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Current Obesity Reports*, **12**, 147-162. <https://doi.org/10.1007/s13679-023-00505-4>
- [15] Demir, S., Nawroth, P.P., Herzig, S. and Ekim Üstünel, B. (2021) Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Advanced Science*, **8**, e2100275. <https://doi.org/10.1002/advs.202100275>
- [16] Sun, Y., Zhang, H., Wang, B., Wang, Y., Chen, C., Chen, Y., *et al.* (2023) Serum 25-Hydroxyvitamin D, Genetic Susceptibility, and the Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort in East China. *Chinese Medical Journal*, **137**, 972-979. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002794>

- [17] McCarthy, K., Laird, E., O'Halloran, A.M., Walsh, C., Healy, M., Fitzpatrick, A.L., *et al.* (2022) Association between Vitamin D Deficiency and the Risk of Prevalent Type 2 Diabetes and Incident Prediabetes: A Prospective Cohort Study Using Data from the Irish Longitudinal Study on Ageing (Tilda). *eClinicalMedicine*, **53**, Article ID: 101654. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2022.101654>
- [18] Wan, Z., Song, L., Hu, L., Lei, X., Huang, Y., Lv, Y., *et al.* (2021) The Role of Systemic Inflammation in the Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Nutrition*, **40**, 3661-3667. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.04.029>
- [19] Torres Dominguez, E.A., Meza Peñafiel, A., Gómez Pedraza, A. and Martínez Leo, E.E. (2021) Molecular Mechanisms from Insulin-Mimetic Effect of Vitamin D: Treatment Alternative in Type 2 Diabetes Mellitus. *Food & Function*, **12**, 6682-6690. <https://doi.org/10.1039/d0fo03230a>
- [20] Jayedi, A., Daneshvar, M., Jibril, A.T., Sluyter, J.D., Waterhouse, M., Romero, B.D., *et al.* (2023) Serum 25(OH)D Concentration, Vitamin D Supplementation, and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality in Patients with Type 2 Diabetes or Prediabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **118**, 697-707. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.07.012>
- [21] Fei, S., Fan, J., Cao, J., Chen, H., Wang, X. and Pan, Q. (2024) Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Diabetic Peripheral Neuropathy in Elderly Type 2 Diabetes Mellitus Patients by Predominantly Increasing Large-Fiber Lesions. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **209**, Article ID: 111585. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111585>
- [22] Zhao, W., Xia, X. and Yin, J. (2021) Relationship of Serum Vitamin D Levels with Diabetic Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Chinese Medical Journal*, **134**, 814-820. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000001364>
- [23] Gallagher, J.C. and Rosen, C.J. (2023) Vitamin D: 100 Years of Discoveries, Yet Controversy Continues. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **11**, 362-374. [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(23\)00060-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(23)00060-8)
- [24] Grzesiak, M., Herian, M., Kamińska, K. and Ajersch, P. (2024) Insight into Vitamin D3 Action within the Ovary—Basic and Clinical Aspects. In: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, Elsevier, 99-130. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2024.04.003>
- [25] Sarathi, V., Dhananjaya, M.S., Karlekar, M. and Lila, A.R. (2024) Vitamin D Deficiency or Resistance and Hypophosphatemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **38**, Article ID: 101876. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2024.101876>
- [26] Lemke, D., Klement, R.J., Schweiger, F., Schweiger, B. and Spitz, J. (2021) Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 655739. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.655739>
- [27] Jørgensen, H.S., de Loor, H., Billen, J., Peersman, N., Vermeersch, P., Heijboer, A.C., *et al.* (2024) Vitamin D Metabolites before and after Kidney Transplantation in Patients Who Are Anephric. *American Journal of Kidney Diseases*, **84**, 427-436.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.03.025>
- [28] Giustina, A., Bilezikian, J.P., Adler, R.A., Banfi, G., Bikle, D.D., Binkley, N.C., *et al.* (2024) Consensus Statement on Vitamin D Status Assessment and Supplementation: Whys, Whens, and Hows. *Endocrine Reviews*, **45**, 625-654. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae009>
- [29] Zhu, A., Kuznia, S., Niedermaier, T., Holleczeck, B., Schöttker, B. and Brenner, H. (2022) Vitamin D-Binding Protein, Total, "Nonbioavailable," Bioavailable, and Free 25-hydroxyvitamin D, and Mortality in a Large Population-Based Cohort of Older Adults. *Journal of Internal Medicine*, **292**, 463-476. <https://doi.org/10.1111/joim.13494>
- [30] Subramanian, S., Rhodes, J.M., Taylor, J.M., Milan, A.M., Lane, S., Hewison, M., *et al.* (2022) Vitamin D, Vitamin D—Binding Protein, Free Vitamin D and COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **115**, 1367-1377. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqac027>
- [31] Tobias, D.K., Luttmann-Gibson, H., Mora, S., Danik, J., Bubes, V., Copeland, T., *et al.* (2023) Association of Body Weight with Response to Vitamin D Supplementation and Metabolism. *JAMA Network Open*, **6**, e2250681. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.50681>
- [32] Ortiz-Prado, E., Vasconez-Gonzalez, J., Izquierdo-Condoy, J.S., Suárez-Sangucho, I.A., Prieto-Marín, J.G., Villarreal-Burbano, K.B., *et al.* (2025) Cholecalciferol (Vitamin D3): Efficacy, Safety, and Implications in Public Health. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1579957. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1579957>
- [33] Kim, K.A., Jung, H.O., Kim, M.J., *et al.* (2025) The Role of Serum Phosphate and Calcium Levels in Coronary Artery Calcification Progression: A Multicenter, Longitudinal Cohort Study. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*.
- [34] Artusa, P. and White, J.H. (2025) Vitamin D and Its Analogs in Immune System Regulation. *Pharmacological Reviews*, **77**, Article ID: 100032. <https://doi.org/10.1016/j.pharmr.2024.100032>
- [35] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 维生素 D 及其类似物的临床应用共识(2025 版)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2025, 18(5): 497-517.

- [36] Altieri, B., Grant, W.B., Della Casa, S., Orio, F., Pontecorvi, A., Colao, A., *et al.* (2017) Vitamin D and Pancreas: The Role of Sunshine Vitamin in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus and Pancreatic Cancer. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, **57**, 3472-3488. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1136922>
- [37] Pang, C., Yu, H., Cai, Y., Song, M., Feng, F., Gao, L., *et al.* (2023) Vitamin D and Diabetic Peripheral Neuropathy: A Multi-Centre Nerve Conduction Study among Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, **39**, e3679. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3679>
- [38] Virtanen, J.K., Hantunen, S., Kallio, N., Lamberg-Allardt, C., Manson, J.E., Nurmi, T., *et al.* (2024) The Effect of Vitamin D3 Supplementation on the Incidence of Type 2 Diabetes in Healthy Older Adults Not at High Risk for Diabetes (FIND): A Randomised Controlled Trial. *Diabetologia*, **68**, 715-726. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06336-9>
- [39] Tobias, D.K., Pradhan, A.D., Duran, E.K., Li, C., Song, Y., Buring, J.E., *et al.* (2025) Vitamin D Supplementation vs. Placebo and Incident Type 2 Diabetes in an Ancillary Study of the Randomized Vitamin D and Omega-3 Trial. *Nature Communications*, **16**, Article No. 3332. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58721-6>
- [40] Bennouar, S., Bachir Cherif, A., Aoudia, Y. and Abdi, S. (2024) Additive Interaction between Insulin Resistance, Chronic Low-Grade Inflammation and Vitamin D Deficiency on the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study. *Journal of the American Nutrition Association*, **43**, 571-581. <https://doi.org/10.1080/27697061.2024.2352401>
- [41] Fathi, F.E.Z.M., Sadek, K.M., Khafaga, A.F., Al senosy, A.W., Ghoniem, H.A., Fayez, S., *et al.* (2022) Vitamin D Regulates Insulin and Ameliorates Apoptosis and Oxidative Stress in Pancreatic Tissues of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Environmental Science and Pollution Research*, **29**, 90219-90229. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22064-2>
- [42] Zhang, J., Yu, H., Geng, T., Zhang, J., Zhou, X., Wang, Y., *et al.* (2024) Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and Risk of Infections among Individuals with Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **120**, 398-406. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2024.06.007>
- [43] Chen, X., Wan, Z., Geng, T., Zhu, K., Li, R., Lu, Q., *et al.* (2022) Vitamin D Status, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and Risk of Microvascular Complications among Individuals with Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Care*, **46**, 270-277. <https://doi.org/10.2337/dc22-0513>
- [44] Fawzy, M.S. and Beladi, F.I.A. (2018) Association of Circulating Vitamin D, VDBP, and Vitamin D Receptor Expression with Severity of Diabetic Nephropathy in a Group of Saudi Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Clinical Laboratory*, **64**, 1623-1633. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2018.180401>
- [45] Bohuslavova, R., Fabriciova, V., Smolik, O., Lebrón-Mora, L., Abaffy, P., Benesova, S., *et al.* (2023) NEUROD1 Reinforces Endocrine Cell Fate Acquisition in Pancreatic Development. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5554. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-41306-6>
- [46] Davidson, R.K., Kanojia, S., Wu, W., Kono, T., Xu, J., Osmulski, M., *et al.* (2023) The Chd4 Helicase Regulates Chromatin Accessibility and Gene Expression Critical for β -Cell Function *In Vivo*. *Diabetes*, **72**, 746-757. <https://doi.org/10.2337/db22-0939>
- [47] Osipovich, A.B., Dickerson, M.T., Cartailier, J., Shrestha, S., Wright, N.M., Jacobson, D.A., *et al.* (2025) Dynamic Ca^{2+} -Dependent Transcription Links Metabolic Stress to Impaired β -Cell Identity. *Diabetes*, **74**, 1547-1561. <https://doi.org/10.2337/db24-1141>
- [48] Li, P., Li, K., Yuan, W., Xu, Y., Li, P., Wu, R., *et al.* (2023) $1\alpha,25(OH)_2D_3$ Ameliorates Insulin Resistance by Alleviating $\gamma\delta$ T Cell Inflammation via Enhancing Fructose-1,6-Bisphosphatase 1 Expression. *Theranostics*, **13**, 5290-5304. <https://doi.org/10.7150/thno.84645>
- [49] Tong, L., Tu, Y., Huang, S. and Zheng, P. (2025) Sensing Danger in the Islet: The Roles of Pattern Recognition Receptors in β Cells and Type 1 Diabetes. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1677177. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1677177>
- [50] Gao, J., Song, X., Ou, H., Cheng, X., Zhang, L., Liu, C., *et al.* (2024) The Association between Vitamin D and the Progression of Diabetic Nephropathy: Insights into Potential Mechanisms. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article ID: 1388074. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1388074>
- [51] Wimalawansa, S.J. (2018) Associations of Vitamin D with Insulin Resistance, Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Syndrome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **175**, 177-189. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.017>
- [52] Mousa, A., Naderpoor, N., de Courten, M.P., Teede, H., Kellow, N., Walker, K., *et al.* (2017) Vitamin D Supplementation Has No Effect on Insulin Sensitivity or Secretion in Vitamin D-Deficient, Overweight or Obese Adults: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **105**, 1372-1381. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.152736>
- [53] Yousefi Rad, E., Djalali, M., Koohdani, F., *et al.* (2014) The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Insulin Resistance in Patients with Diabetes Type 2: A Randomized Clinical Trial Study. *Iranian Journal of Public*

- Health*, **43**, 1651-1656.
- [54] Mori, H., Okada, Y. and Tanaka, Y. (2015) Incidence of Vitamin D Deficiency and Its Relevance to Bone Metabolism in Japanese Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Internal Medicine*, **54**, 1599-1604. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.3638>
- [55] Pittas, A.G., Nelson, J., Mitri, J., Hillmann, W., Garganta, C., Nathan, D.M., *et al.* (2012) Plasma 25-Hydroxyvitamin D and Progression to Diabetes in Patients at Risk for Diabetes: An Ancillary Analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*, **35**, 565-573. <https://doi.org/10.2337/dc11-1795>
- [56] Zhang, F.F., Al Hooti, S., Al Zenki, S., Alomirah, H., Jamil, K.M., Rao, A., *et al.* (2016) Vitamin D Deficiency Is Associated with High Prevalence of Diabetes in Kuwaiti Adults: Results from a National Survey. *BMC Public Health*, **16**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-2758-x>
- [57] Al-Mohaisen, M.A., Lee, T. and Alamri, A.F. (2020) Vitamin D Levels, Prediabetes Risk and Hemoglobin A1c Levels in Young Non-Diabetic Saudi Women. *Journal of Diabetes Investigation*, **11**, 1344-1351. <https://doi.org/10.1111/jdi.13226>
- [58] Ma, L., Wang, S., Chen, H., Cui, L., Liu, X., Yang, H., *et al.* (2019) Diminished 25-OH Vitamin D₃ Levels and Vitamin D Receptor Variants Are Associated with Susceptibility to Type 2 Diabetes with Coronary Artery Diseases. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **34**, e23137. <https://doi.org/10.1002/jcla.23137>
- [59] Elsheikh, E., Alabdullah, A.I., Al-Harbi, S.S., Alagha, A.O., AlAhmed, D.H. and Alalmace, M.M.A. (2024) The Relationship between Vitamin D Levels and Blood Glucose and Cholesterol Levels. *Clinics and Practice*, **14**, 426-435. <https://doi.org/10.3390/clinpract14020032>
- [60] Rhee, S.Y., Hwang, Y., Chung, H.Y. and Woo, J. (2012) Vitamin D and Diabetes in Koreans: Analyses Based on the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES), 2008-2009. *Diabetic Medicine*, **29**, 1003-1010. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2012.03575.x>
- [61] Karonova, T., Grineva, E., Belyaeva, O., Bystrova, A., Jude, E.B., Andreeva, A., *et al.* (2018) Relationship between Vitamin D Status and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Markers of Metabolic Syndrome among Adults. *Frontiers in Endocrinology*, **9**, Article No. 448. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00448>
- [62] Denova-Gutiérrez, E., Muñoz-Aguirre, P., López, D., Flores, M., Medeiros, M., Tamborrel, N., *et al.* (2019) Low Serum Vitamin D Concentrations Are Associated with Insulin Resistance in Mexican Children and Adolescents. *Nutrients*, **11**, Article No. 2109. <https://doi.org/10.3390/nu11092109>
- [63] Miñambres, I., Sánchez-Quesada, J.L., Vinagre, I., Sánchez-Hernández, J., Urgell, E., de Leiva, A., *et al.* (2014) Hypovitaminosis D in Type 2 Diabetes: Relation with Features of the Metabolic Syndrome and Glycemic Control. *Endocrine Research*, **40**, 160-165. <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.982326>
- [64] Tabesh, M., Azadbakht, L., Faghihimani, E., Tabesh, M. and Esmailzadeh, A. (2014) Effects of Calcium-Vitamin D Co-Supplementation on Metabolic Profiles in Vitamin D Insufficient People with Type 2 Diabetes: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Diabetologia*, **57**, 2038-2047. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3313-x>
- [65] Wagner, H., Alvarsson, M., Mannheimer, B., Degerblad, M. and Östenson, C. (2016) No Effect of High-Dose Vitamin D Treatment on β -Cell Function, Insulin Sensitivity, or Glucose Homeostasis in Subjects with Abnormal Glucose Tolerance: A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*, **39**, 345-352. <https://doi.org/10.2337/dc15-1057>
- [66] Zhang, Y., Deb, D.K., Kong, J., Ning, G., Wang, Y., Li, G., *et al.* (2009) Long-Term Therapeutic Effect of Vitamin D Analog Doxercalciferol on Diabetic Nephropathy: Strong Synergism with AT₁ Receptor Antagonist. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **297**, F791-F801. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00247.2009>
- [67] Odetayo, A.F., Abdulrahim, H.A., Yusuf, A.M., Aromokhame, W.O., Olaitan, A.M., Ugoji, M.C., *et al.* (2024) Combination Therapy with Vitamin D and Metformin: A Potential Approach to Mitigate Testicular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Reproductive Sciences*, **31**, 3795-3807. <https://doi.org/10.1007/s43032-024-01708-3>
- [68] Lei, M., Liu, Z. and Guo, J. (2020) The Emerging Role of Vitamin D and Vitamin D Receptor in Diabetic Nephropathy. *BioMed Research International*, **2020**, Article ID: 4137268. <https://doi.org/10.1155/2020/4137268>
- [69] Zhao, R., Zhang, W., Ma, C., Zhao, Y., Xiong, R., Wang, H., *et al.* (2021) Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article ID: 574967. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.574967>
- [70] Tuomainen, T., Virtanen, J.K., Voutilainen, S., Nurmi, T., Mursu, J., de Mello, V.D.F., *et al.* (2015) Glucose Metabolism Effects of Vitamin D in Prediabetes: The VitDmet Randomized Placebo-Controlled Supplementation Study. *Journal of Diabetes Research*, **2015**, Article ID: 672653. <https://doi.org/10.1155/2015/672653>
- [71] Zhang, Y., Tan, H., Tang, J., Li, J., Chong, W., Hai, Y., *et al.* (2020) Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients with Prediabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Care*, **43**, 1650-1658. <https://doi.org/10.2337/dc19-1708>
- [72] Scragg, R., Stewart, A.W., Waayer, D., Lawes, C.M.M., Toop, L., Sluyter, J., *et al.* (2017) Effect of Monthly High-Dose

- Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Disease in the Vitamin D Assessment Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiology*, **2**, 608-616. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0175>
- [73] Radhakishun, N.N.E., van Vliet, M., Poland, D.C.W., Weijer, O., Beijnen, J.H., Brandjes, D.P.M., *et al.* (2014) Efficacy and Tolerability of a High Loading Dose (25,000 IU Weekly) Vitamin D₃ Supplementation in Obese Children with Vitamin D Insufficiency/Deficiency. *Hormone Research in Paediatrics*, **82**, 103-106. <https://doi.org/10.1159/000362236>
- [74] Huang, W., Gu, L., Wang, J., Wang, Y., Cao, F., Jin, T., *et al.* (2023) Causal Association between Vitamin D and Diabetic Neuropathy: A Mendelian Randomization Analysis. *Endocrine*, **80**, 328-335. <https://doi.org/10.1007/s12020-023-03315-9>
- [75] Lee, S., Ling, K., Tusimin, M., Subramaniam, R., Rahim, K.F. and Loh, S. (2020) Influence of Vitamin D Binding Protein Polymorphism, Demographics and Lifestyle Factors on Vitamin D Status of Healthy Malaysian Pregnant Women. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **20**, Article No. 714. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03397-7>
- [76] Penna-Martinez, M., Badenhop, K., Klahold, E., Bruns, F., Seidl, C. and Wicker, S. (2020) Vitamin D in Type 2 Diabetes: Genetic Susceptibility and the Response to Supplementation. *Hormone and Metabolic Research*, **52**, 492-499. <https://doi.org/10.1055/a-1157-0026>
- [77] Pacini, S., Morucci, G., Branca, J., Aterini, S., Amato, M., Gulisano, M., *et al.* (2013) Effects of Vitamin D₃ and Paricalcitol on Immature Cardiomyocytes: A Novel Role for Vitamin D Analogs in the Prevention of Cardiovascular Diseases. *Nutrients*, **5**, 2076-2092. <https://doi.org/10.3390/nu5062076>
- [78] Zhang, C., Huang, C., Yang, P., Li, C. and Li, M. (2021) Eldecalcitol Induces Apoptosis and Autophagy in Human Osteosarcoma MG-63 Cells by Accumulating ROS to Suppress the PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway. *Cellular Signaling*, **78**, Article ID: 109841. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109841>