

## · 综述 ·

## 维生素 D 与 2 型糖尿病患者的认知功能障碍研究进展

陈蕊华 蒋晓真

上海市浦东新区人民医院内分泌科 201299

通信作者:蒋晓真, Email: jiangxz3338@126.com

【摘要】 维生素 D 缺乏和糖尿病均是发生认知功能障碍的危险因素,二者并存可能更容易导致认知功能障碍。糖尿病患者中早期的轻度认知障碍目前仍未受到足够的重视。维生素 D 主要通过促进神经营养因子合成、保护多巴胺神经元、抗氧化应激、清除脑内  $\beta$  淀粉样蛋白等多种机制来发挥神经保护和调节作用。在糖尿病患者中进行早期的认知功能评定、维生素 D 营养状态评估以及及时适当补充维生素 D 具有重要意义。

【关键词】 维生素 D; 2 型糖尿病; 认知功能减退

基金项目:上海市浦东新区卫计委卫生科技项目(PW2016-22)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.012

**Research progress of relationship between vitamin D and cognitive impairment in type 2 diabetic patients** Chen Ruihua, Jiang Xiaozhen. Department of Endocrinology, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

Corresponding author: Jiang Xiaozhen, Email: jiangxz3338@126.com

【Abstract】 Vitamin D deficiency and diabetes are both risk factors for cognitive dysfunction, and the coexistence status may be more likely to lead to cognitive deficits. Yet, mild cognitive impairment at early stage in diabetic patients has not received enough attention. Vitamin D can play a neuroprotective and regulatory role by various actions such as promotion of the synthesis of neurotrophic agents, protection of dopamine neurons, antioxidant and anti-inflammatory effects, and clearance of  $\beta$  amyloid in the brain. It is important to identify the importance of early cognitive function assessment, vitamin D nutritional status assessment, and timely and appropriate supplementation of vitamin D in patients with diabetes.

【Key words】 Vitamin D; Type 2 diabetes mellitus; Cognitive impairment

Fund program: Shanghai Pudong New Area Health Bureau Science and Technology Project(PW2016-22)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.04.012

维生素 D 不足 [ $25(\text{OH})\text{D}_3 < 20 \mu\text{g/L}$ ] 和缺乏 [ $(25(\text{OH})\text{D}_3 < 20 \mu\text{g/L})$ ] 在临床上非常常见<sup>[1]</sup>。2 型糖尿病(T2DM)在中国的患病率逐年增加,已达到 10.4%<sup>[2]</sup>。这两种情况都与认知衰退密切相关<sup>[3]</sup>。尽管有研究假设维生素 D 营养不足的 T2DM 患者可能会出现认知能力加速下降,但针对此假设的队列研究和干预研究却很少。本文就维生素 D 的生理功能、维生素 D 营养状况与糖尿病的发生和神经系统并发症的联系,及维生素 D 在认知障碍发生、发展中的作用进行综述,为预防和治疗伴有维生素 D 缺乏症的 T2DM 患者的认知功能减退提供一定依据。

## 1 维生素 D 缺乏的流行病学

人体内的维生素 D 主要通过饮食补充和光合

作用获得, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  是它的活性形式,除了调节钙、磷代谢以及维持骨骼健康的经典作用外,还可调节细胞增殖和分化、免疫、炎症反应、神经元健康和内分泌系统,发挥多种生理作用<sup>[4-5]</sup>。

维生素 D 可能对肥胖、1 型和 2 型糖尿病具有一定的预防作用<sup>[6-7]</sup>。基于骨骼健康和死亡率数据的共识表明,循环  $25(\text{OH})\text{D}_3$  水平在  $30 \sim < 80 \mu\text{g/L}$  是一个合理的范围<sup>[8]</sup>。维生素 D 营养状况不佳在全世界范围内极为普遍。Chowdhury 等<sup>[9]</sup> 的荟萃分析表明,美国的维生素 D 不足和缺乏率为 69.5% (95% CI: 62.1% ~ 77.7%), 欧洲为 86.4% (95% CI: 78.4% ~ 95.2%), 两地区研究人群中分别有 4% 和 15% 存在严重维生素 D 缺乏 ( $< 10 \mu\text{g/L}$ )。流行病学调查显示, $25(\text{OH})\text{D}_3$  缺乏

的危险因素包括双峰年龄组(新生儿、学龄前儿童和老年人)、肥胖、缺乏阳光照射(紫外线不足、空气污染)、饮食不足、遗传变异,维生素 D 前体转化为 25(OH)D<sub>3</sub> 的多态性等<sup>[10-11]</sup>。在中国,不同地区的人群维生素 D 营养状况不尽相同。一项 2010—2012 的流行病学调查显示,当切点位于 20 μg/L 时,中国 6~17 岁儿童和青少年的维生素 D 缺乏比例为 53.2%<sup>[12]</sup>。上海的一项研究显示,成年男性和女性血清 25(OH)D<sub>3</sub> 水平 < 20 μg/L 的发生率分别为 35.4% 和 50.5%,提示维生素 D 缺乏的普遍性<sup>[13]</sup>。

25(OH)D<sub>3</sub> 水平降低与全因死亡和心血管死亡风险升高相关,维生素 D 水平每降低 10 μg/L,全因死亡率升高 16% (95% CI: 8%~23%)。补充维生素 D 只能减少老年人的死亡率,且仅当单独使用维生素 D<sub>3</sub> 时(不伴随钙补充)有效。而另一种异构体维生素 D<sub>2</sub> 的补充剂却未能显著降低死亡率<sup>[9]</sup>。Wang 等<sup>[14]</sup> 研究显示,单独补充维生素 D 但不补钙可显著降低心血管事件的发生。推测钙的摄入量增加可能会弱化维生素 D 的益处。

## 2 糖尿病时维生素 D 的缺乏及机制

研究显示,维生素 D 水平与 2 型糖尿病的发生率呈负相关,糖尿病患者维生素 D 水平显著低于非糖尿病人群<sup>[15-16]</sup>。提示补充维生素 D 可能降低糖尿病的发生风险。但现有的研究显示,维生素 D 并不是对所有人群都有预防糖尿病的作用<sup>[17]</sup>。荟萃分析显示,补充治疗后维生素 D 水平大于 30 μg/L 的人群胰岛素抵抗改善明显,体重指数在 25~30 kg/m<sup>2</sup> 及糖尿病前期者发生糖尿病的风险更小,其中,每日补充维生素 D > 2 000 IU 者糖尿病预防效果更佳。

2 型糖尿病发病的主要病理机制是胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能障碍和全身的慢性炎症反应。维生素 D 可通过直接作用和间接作用来改善胰岛 β 细胞功能。直接作用:跨细胞 1α-羟化酶使维生素 D 在胰岛 β 细胞中发生活化。维生素 D 通过下调 Fas 相关途径(Fas/FasL)调节细胞凋亡作用及细胞因子水平,从而增强胰岛素分泌并促进 β 细胞存活。间接作用:胰岛素分泌受细胞膜钙离子内流的影响<sup>[18]</sup>。维生素 D 可调节钙结合蛋白,钙结合蛋白通过调节细胞内钙浓度,间接调节胰岛素的释放。另一种可能的机制是低维生素 D 状态诱发继发性甲状旁腺功能亢进症。升高的甲状旁腺激素通过使细

胞内钙的反常增加,进而损害葡萄糖诱导的胰岛素分泌所需的钙信号,抑制 β 细胞中胰岛素合成、分泌并加重靶细胞中的胰岛素抵抗<sup>[19]</sup>。

除此之外,维生素 D 缺乏时,多种基因(如 MBD2、Gpx3、Insig1、Prdx2 等)的高甲基化可导致糖尿病发病<sup>[20]</sup>。而维生素 D 可以通过增加 DNA 去甲基化酶的表达,抑制许多糖尿病相关基因的高甲基化,从而预防糖尿病的发生。

2 型糖尿病患者更容易发生维生素 D 缺乏。主要机制是:(1)维生素 D 的摄入减少:包括日晒减少、由于饮食控制导致的含有维生素 D 的食物摄入量减少。(2)维生素 D 吸收不良:肠道吸收功能减退、糖尿病肾病导致的维生素 D 结合蛋白丢失,高胰岛素血症导致成纤维生长因子 23 水平升高,从而抑制 1α-羟化酶活性,均可导致 1,25(OH)D<sub>3</sub> 合成不足<sup>[11,21]</sup>。另外,糖尿病患者往往合并许多其他临床问题(高龄、肥胖、高血压和慢性肾病),从而发生靶器官对维生素 D 的抵抗,也影响了维生素 D 应有的临床效应。

## 3 糖尿病与认知功能障碍的关系

研究显示,糖尿病患者发生轻度认知功能障碍和痴呆的风险分别是非糖尿病人群的 1.5 倍和 1.6 倍<sup>[22]</sup>。认知缺陷可能发生在糖尿病的最早阶段,并且随代谢异常而进一步恶化,它的发生是多因素共同作用的结果,包括:(1)糖尿病大血管病变引起的脑动脉硬化、脑梗死。(2)糖尿病引起的大脑微血管病变,广泛的微血管缺血。(3)高血糖毒性和持续的晚期糖基化终末产物引起的氧化应激、炎症反应。(4)胰岛素抵抗,脑实质 β 淀粉样蛋白沉积<sup>[23]</sup>。这些因素包括了遗传基因的易感性,也有药物及糖尿病并发症的相互作用,最终导致认知功能的减退和痴呆。因此,在糖尿病发病初期应加强对这些患者认知功能的筛查和重视,以早日发现其中存在认知功能减退和痴呆的高危人群,及时干预。

## 4 维生素 D 缺乏在糖尿病认知障碍中的作用机制

维生素 D 缺乏与认知功能的联系在近年来开始受到人们的关注。但多个研究结果却并不完全一致。在非洲裔美国人和西班牙裔人群中,低维生素 D 水平与认知功能减退有关<sup>[24]</sup>。在瑞典随访 18 年的队列研究则显示,对于老年男性,基线维生素 D 水平与未来痴呆的发生风险并无显著联系<sup>[25]</sup>。最近的专家共识认为,维生素 D 缺乏会增加老年人认知能力下降和痴呆的风险<sup>[26]</sup>。研究表明,维生素 D

在大脑的生理代谢中发挥重要作用。维生素 D 可以通过大脑毛细血管中的血-脑屏障进入脑脊液和大脑。脑脊液中 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 的浓度与血清中的浓度呈正相关。维生素 D 通过维生素 D 受体发挥作用,维生素 D 受体在中枢神经系统包括海马、下丘脑、皮层和皮层下的几乎所有区域的神经元和神经胶质细胞中表达,这些都是认知过程中不可或缺的重要区域。维生素 D 可促进神经营养因子合成;调节酪氨酸羟化酶(多巴胺、去甲肾上腺素和肾上腺素合成的限速酶)的表达,保护多巴胺神经元;通过减少自由基的形成来抑制大脑中的氧化途径;增加抗氧化剂( $\gamma$ -谷氨酰转肽酶)的产生,逆转氧化应激相关的线粒体功能障碍;下调 L 型钙通道表达,减弱兴奋性神经毒素的有害作用;还通过减少  $\beta$  淀粉样蛋白前体转录来阻止  $\beta$  淀粉样蛋白的积累和刺激  $\beta$  淀粉样蛋白的吞噬清除,发挥神经保护作用<sup>[27]</sup>。

关于维生素 D 缺乏与 2 型糖尿病患者发生认知功能障碍之间联系的相关研究较少。本研究小组曾经对 2 型糖尿病患者进行维生素 D 与认知功能减退的调查,结果显示,维生素 D 水平与糖尿病患者的认知独立相关<sup>[28]</sup>。提示它是糖尿病患者认知功能减退的独立危险标志物。2 型糖尿病患者若发生维生素 D 缺乏或不足可能更容易发生认知功能减退,但如果认知功能障碍的糖尿病患者同时存在维生素 D 缺乏,可能意味着可以通过补充维生素 D 来改善认知的损害。动物研究显示,糖尿病可导致大鼠额叶皮质的胆碱乙酰转移酶活性降低,乙酰胆碱酯酶的活性升高,而维生素 D 治疗可能是通过增强前额皮质胆碱能传递来改善大鼠的认知功能<sup>[29]</sup>。也有研究认为,维生素 D 可通过调节钙稳态保护神经元,从而提高糖尿病大鼠的学习和记忆能力<sup>[30]</sup>。但目前尚缺乏大样本的维生素 D 干预糖尿病患者认知功能减退的研究。也有学者提出,低维生素 D 虽然与较差的认知有关,但干预性研究尚未显示维生素 D 补充剂的确切认知获益<sup>[31]</sup>。这可能与疾病治疗时间窗有关,因此仍需要摸索和选择合适的维生素 D 治疗的人群以达到最佳治疗效果。

总之,认知功能障碍可导致糖尿病患者的生活自理能力下降,药物治疗和饮食控制依从性降低,从而影响患者的血糖控制,增加并发症风险。各种糖尿病相关或非相关机制导致的维生素 D 缺乏或不足可能与认知功能障碍的发生、发展存在密切联系。维生素 D 缺乏与 2 型糖尿病可相互协同,加重认知

功能的损害。通过补充足量的维生素 D 可能逆转这种损害,从而达到临床获益。但有待于更多设计合理的临床随机对照研究来提供更可靠的证据。

## 参 考 文 献

- [1] Holick MF. Vitamin D deficiency [J]. N Engl J Med, 2007, 357 (3): 266-281. DOI: 10. 1056/NEJMr070553.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317 (24): 2515-2523. DOI: 10. 1001/jama. 2017. 7596.
- [3] Moon JH, Lim S, Han JW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mild cognitive impairment and dementia: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA) [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2015, 83 (1): 36-42. DOI: 10. 1111/cen. 12733.
- [4] Wei R, Christakos S. Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D [J]. Nutrients, 2015, 7 (10): 8251-8260. DOI: 10. 3390/nu7105392.
- [5] Lowry MB, Guo C, Borregaard N, et al. Regulation of the human cathelicidin antimicrobial peptide gene by  $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in primary immune cells [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 143: 183-191. DOI: 10. 1016/j. jsmb. 2014. 02. 004.
- [6] Cândido FG, Bressan J. Vitamin D: link between osteoporosis, obesity, and diabetes? [J]. Int J Mol Sci, 2014, 15 (4): 6569-6591. DOI: 10. 3390/ijms15046569.
- [7] Harinarayan CV. Vitamin D and diabetes mellitus [J]. Hormones (Athens), 2014, 13 (2): 163-181. DOI: 10. 1007/BF03401332.
- [8] Zittermann A, Iodice S, Pilz S, et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Am J Clin Nutr, 2012, 95 (1): 91-100. DOI: 10. 3945/ajcn. 111. 014779.
- [9] Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies [J]. BMJ, 2014, 348: g1903. DOI: 10. 1136/bmj. g1903.
- [10] Calderón-Garcidueñas L, Franco-Lira M, D'Angiulli A, et al. Mexico city normal weight children exposed to high concentrations of ambient PM<sub>2.5</sub> show high blood leptin and endothelin-1, vitamin D deficiency, and food reward hormone dysregulation versus low pollution controls. Relevance for obesity and Alzheimer disease [J]. Environ Res, 2015, 140: 579-592. DOI: 10. 1016/j. envres. 2015. 05. 012.
- [11] Bahrami A, Sadeghnia HR, Tabatabaeizadeh SA, et al. Genetic and epigenetic factors influencing vitamin D status [J]. J Cell Physiol, 2018, 233 (5): 4033-4043. DOI: 10. 1002/jcp. 26216.
- [12] Hu Y, Chen J, Wang R, et al. Vitamin D nutritional status and its related factors for Chinese children and adolescents in 2010-2012 [J]. Nutrients, 2017, 9 (9): pii: E1024. DOI: 10. 3390/nu9091024.
- [13] Cheng Q, Du Y, Hong W, et al. Factors associated to serum 25-hydroxyvitamin D levels among older adult populations in urban and suburban communities in Shanghai, China [J]. BMC Geriatr, 2017, 17 (1): 246. DOI: 10. 1186/s12877-017-0632-z.
- [14] Wang L, Song Y, Manson JE, et al. Circulating 25-hydroxy-vita-

- min D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5 (6): 819-829. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.112.967604.
- [15] Forouhi NG, Ye Z, Rickard AP, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies [J]. *Diabetologia*, 2012, 55 (8): 2173-2182. DOI: 10.1007/s00125-012-2544-y.
- [16] Rafiq S, Jeppesen PB. Body mass index, vitamin D, and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrients*, 2018, 10 (9): pii: E1182. DOI: 10.3390/nu10091182.
- [17] 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. DOI: 10.3892/br.2018.1074.
- [18] Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor [J]. *Endocrinology*, 2006, 147 (12): 5542-5548. DOI: 10.1210/en.2006-0946.
- [19] Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 173: 280-285. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
- [20] Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes [J]. *Biochem J*, 2017, 474 (8): 1321-1332. DOI: 10.1042/BCJ20170042.
- [21] Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status [J]. *Acta Derm Venereol*, 2011, 91 (2): 115-124. DOI: 10.2340/00015555-0980.
- [22] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5 (1): 64-74. DOI: 10.1016/S1474-4422(05)70284-2.
- [23] Simó R, Ciudin A, Simó-Servat O, et al. Cognitive impairment and dementia: a new emerging complication of type 2 diabetes-the diabetologist's perspective [J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54 (5): 417-424. DOI: 10.1007/s00592-017-0970-5.
- [24] Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, et al. Vitamin D status and rates of cognitive decline in a multiethnic cohort of older adults [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (11): 1295-1303. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2115.
- [25] Olsson E, Byberg L, Karlström B, et al. Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men [J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 105 (4): 936-943. DOI: 10.3945/ajcn.116.141531.
- [26] Annweiler C, Dursun E, Féron F, et al. Vitamin D and cognition in older adults: international consensus guidelines [J]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 2016, 14 (3): 265-273. DOI: 10.1684/pnv.2016.0613.
- [27] Annweiler C. Vitamin D in dementia prevention [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1367 (1): 57-63. DOI: 10.1111/nyas.13058.
- [28] Chen RH, Zhao XH, Gu Z, et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with cognitive impairment in type 2 diabetic adults [J]. *Endocrine*, 2014, 45 (2): 319-324. DOI: 10.1007/s12020-013-0041-9.
- [29] Alrefaie Z, Alhayani A. Vitamin D improves decline in cognitive function and cholinergic transmission in prefrontal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 287: 156-162. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.03.050.
- [30] Moghadamnia AA, Hakimnia S, Baradaran M, et al. Vitamin D improves learning and memory impairment in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Arch Iran Med*, 2015, 18 (6): 362-366. DOI: 10.15186/AIM.007.
- [31] Goodwill AM, Szoek C. A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65 (10): 2161-2168. DOI: 10.1111/jgs.15012.

(收稿日期: 2018-11-03)

(本文编辑: 刘欣)

## · 消息 ·

### 2019 年第 5 期部分文题介绍

1. 经皮微波消融治疗良性无功能甲状腺结节疗效和超声形态分析 2. Apelin-13 对 3T3-L1 前体脂肪细胞增殖与分化的影响 3. 芳香化酶抑制剂联合 rhGH 治疗男性特发性矮小症患儿的疗效观察 4. 缺血修饰清蛋白与糖尿病及其并发症的研究新进展 5. 线粒体相关 miRNA 在非酒精性脂肪性肝病中的研究进展 6. 维生素 D 靶向肠道菌群治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展 7. 棕色脂肪组织——一个新的内分泌器官 8. Hepassocin: 一种新型的肝细胞因子 9. 胰岛内源性的胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 信号 10. IL-22 在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展 11. 富亮氨酸  $\alpha$ -2 糖蛋白-1 与糖尿病血管并发症抗阻运动对 2 型糖尿病心血管风险因素影响的研究进展 12. 气管憩室伴感染误诊为“急性化脓性甲状腺炎”1 例报道并文献复习 13. SLC12A3 基因新突变致 Gitelman 综合征 1 例

本刊编辑部