

บทความปริทัศน์หรือการทบทวนวรรณกรรม (Review article)

วิตามินดีและเบาหวานชนิดที่ 2

รัชณีพร ชื่นสุวรรณ (พ.บ.)

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

บทคัดย่อ

อุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มขึ้นทั่วโลก เช่นเดียวกับภาวะขาดวิตามินดีและการตระหนักถึงความชุกและความสำคัญก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน ในปัจจุบันวิตามินดีได้รับการยอมรับว่าเป็นตัวควบคุมทางสรีรวิทยาที่สำคัญอย่างยิ่งนอกเหนือจากบทบาทในด้านกระดูกและข้อ อันได้แก่ระบบภูมิคุ้มกัน (immune modulation) การแบ่งตัวของเซลล์เพื่อการซ่อมแซมเซลล์ที่สึกหรอ (cell differentiation) และการควบคุมการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบของร่างกาย (inflammation regulation) นอกจากนี้วิตามินดีอาจมีบทบาทต่อกลไกการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีผลต่อภาวะดื้ออินซูลิน และมีผลต่อฟังก์ชันการทำงานของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน ในการทบทวนวรรณกรรมเพื่อที่จะมองหาหลักฐานความเชื่อมโยงระหว่างวิตามินดีกับการพัฒนาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 บทบาทของการทดแทนวิตามินดีในการป้องกันโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และบทบาทในการปรับปรุงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด นอกจากนี้ยังมองหาบทบาทที่เป็นไปได้ของภาวะขาดวิตามินดีต่อการพัฒนาภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อันได้แก่ macrovascular และ microvascular complications ท้ายสุดคือการให้คำแนะนำสำหรับการรักษาด้วยวิตามินดีในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จากข้อมูล และหลักฐานที่มีปัจจุบัน อีกทั้งประเด็นสำหรับการวิจัยในอนาคตถึงบทบาทของวิตามินดีกับเบาหวานต่อไปถึงแม้ว่าจากข้อมูลจนถึงปัจจุบันจะยังไม่มีผลสนับสนุนที่ชัดเจนว่า วิตามินดีมีความเกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และภาวะแทรกซ้อน ยังคงต้องรอผลการศึกษาที่กำลังดำเนินการอยู่ในปัจจุบันต่อไป

คำสำคัญ เบาหวานชนิดที่ 2 ภาวะขาดวิตามินดี ภาวะดื้ออินซูลิน

ผู้นิพนธ์รับผิดชอบ รัชณีพร ชื่นสุวรรณ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

E-mail: rachaneeporne1@gmail.com

Vitamin D and type 2 diabetes mellitus

Rachaneeporn Chueansuwan (M.D.)

Division of Internal medicine, Faculty of medicine, Burapha University, Chonburi, Thailand

Abstract

The incidence of type 2 diabetes mellitus has been increasing worldwide. Vitamin D deficiency, or the awareness of its prevalence, has also been increasing. Vitamin D is becoming increasingly accepted as an important physiological regulator outside of its classical role in skeletal homeostasis. Recent years have witnessed a significant scientific interest with vitamin D, and these interests have expanded to include immune modulation, cell differentiation and proliferation, and inflammation regulation. As our understanding of the many functions of vitamin D has grown, the presence of vitamin D deficiency has become one of the most prevalent micronutrient deficiencies worldwide. Vitamin D may have a role in predisposing the pathogenic mechanisms to type 2 diabetes, by modulating insulin resistance and/or pancreatic beta-cell function. In this review, we discuss up to date evidence linking vitamin D with the development of diabetes, as well as the role of vitamin D supplementation in the prevention of type 2 diabetes, and its function in improving glycemic control. We also address the potential role of vitamin D deficiency in the development of macro- and microvascular complications from diabetes. Finally, we provide a recommendation for vitamin D therapy in diabetic patients, in view of current evidence, and highlight areas for potential future research in this topic.

Keywords Type 2 diabetes mellitus, Vitamin D deficiency, Insulin resistance

Corresponding author Rachaneeporn Chueansuwan

Division of Internal medicine, Faculty of medicine

Burapha University, Chonburi, Thailand

E-mail: rachaneeporne1@gmail.com

บทนำ

วิตามินดีในร่างกายมีบทบาทสำคัญต่อการเมตาบอลิซึมของแคลเซียมและกระดูก นอกจากนี้วิตามินดียังมีบทบาทต่อการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบของร่างกาย (inflammatory response) การแบ่งตัวของเซลล์เพื่อการซ่อมแซมเซลล์ที่สึกหรอ (cell differentiation) และมีบทบาทต่อการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย (immune response)^{1,2} โดยปกติระดับของวิตามินดี สามารถประเมินได้โดยการวัดค่า 25-hydroxy D (25 (OH)D) โดยระดับ 25 (OH)D ที่ต่ำกว่า 20 ng/mL ถือว่ามีภาวะขาดวิตามินดี 25 (OH)D อยู่ในช่วง 20-30 ng/ml ถือว่ามีภาวะพร่องวิตามินดี และระดับที่เพียงพอควรมีค่ามากกว่า 30 ng/mL³ ภาวะขาดวิตามินดีจะส่งผลให้เกิดภาวะกระดูกพรุนและกระดูกหักตามมา⁴ โดย และภาวะขาดวิตามินดียังจะไปกระตุ้นการทำงานของต่อมพาราไทรอยด์ให้ทำงานมากขึ้น ส่งผลต่อการเกิดภาวะต่ออินซูลิน น้ำหนักเพิ่ม ความดันโลหิตสูง หัวใจโต ทำให้เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และโรคหลอดเลือดหัวใจได้อีกด้วย⁵

ภาวะขาดวิตามินดีมีอุบัติการณ์ทั่วโลกและพบอุบัติการณ์สูงในเอเชียและในตะวันออกกลางซึ่งพบว่าประชากรมากกว่าร้อยละ 50 มีภาวะขาดวิตามินดี⁶ และประมาณร้อยละ 75 เป็นมีภาวะพร่องวิตามินดี⁷ ภาวะขาดวิตามินดีอาจเป็นผลมาจาก การบริโภคที่ไม่เพียงพอ มีการทำปฏิกิริยาของวิตามินดีที่เพิ่มขึ้น (increased catabolism) การผลิตวิตามินดีที่ไม่มีประสิทธิภาพในชั้นผิวหนัง หรือการได้รับแสงแดดไม่เพียงพอ นอกจากนี้โรคเรื้อรังต่างๆเองก็มีผลต่อประสิทธิภาพของการดูดซึมวิตามินดี (bioavailability) ด้วยเช่นกัน ยกตัวอย่างเช่น ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหารจะมีผลต่อการดูดซึมวิตามินดี โรคไตเรื้อรัง และตับเรื้อรังมีผลต่อกระบวนการเปลี่ยนวิตามินดีเป็น active form และมีผลต่อลดการทำงานของวิตามินดีใน

ระบบไหลเวียนโลหิต (activation of the parenteral vitamin D)

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาอย่างกว้างขวางในแง่ความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีที่ลดลงหรือภาวะขาดวิตามินดีกับระดับความรุนแรงของโรคต่างๆ ยกตัวอย่างเช่น โรคมะเร็ง โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นต้น⁸ โดยภาวะขาดวิตามินดีมีความสัมพันธ์กับประสิทธิภาพการทำงานของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนที่ลดลง ทำให้เกิดภาวะการดื้อของอินซูลิน จากผลดังกล่าว ภาวะขาดวิตามินดีจึงมีผลต่อความรุนแรงของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM)

เบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) ถือเป็นโรคเรื้อรังที่มีปัจจัยการก่อโรคหลากหลาย ได้แก่ ภาวะการดื้ออินซูลิน (insulin resistance) ประสิทธิภาพการทำงานของเบต้าเซลล์ในตับอ่อนที่ล้มเหลวหรือเสื่อมลง และ Islet cell ที่เสียการทำงานไป ซึ่งปัจจัยดังกล่าวเป็นปัจจัยหลักของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2⁹ มีการศึกษาอยู่ในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) พบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามินดีร่วมด้วย จะมีระดับน้ำตาลในเลือด (fasting glucose) ภาวะการดื้อของอินซูลินที่รุนแรงกว่ากลุ่มที่มีระดับวิตามินดีอยู่ในเกณฑ์ปกติ¹⁰ และเนื่องจากเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM) ถือเป็นปัญหาด้านสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศ โดยมีความจำเป็นอย่างยิ่งทั้งในแง่บุคลากรด้านสาธารณสุข และผู้ศึกษาวิจัยด้านสาธารณสุขจะต้องมองหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรค และปัจจัยเสี่ยงที่ส่งเสริมการดำเนินโรค ยกตัวอย่างเช่น ผลของภาวะขาดวิตามินดีต่อเบาหวานชนิดที่ 2

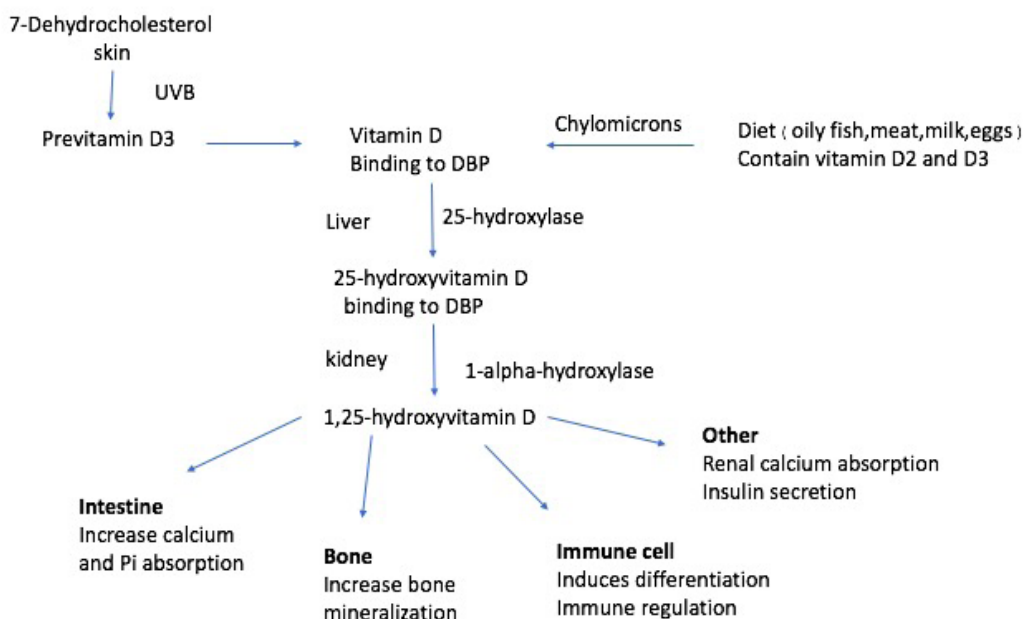
ในการทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้จุดมุ่งเน้นเพื่อมองหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะขาดวิตามินดีและเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งในแง่กลไกการเกิดโรค บทบาทของวิตามินดีกับภาวะแทรกซ้อน และผลต่อการรักษาของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (T2DM)

วิตามินดีและบทบาทของวิตามินดีต่อกลไกการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2

วิตามินดีเป็นฮอร์โมนที่ละลายในไขมันซึ่งได้มาจากการสังเคราะห์ที่ผิวหนัง อาหาร และจากอาหารเสริมสุขภาพ โดยแหล่งของวิตามินดีหลักในร่างกายของมนุษย์ ร้อยละ 80-90 มาจากการสังเคราะห์ได้เองที่ผิวหนัง เมื่อผิวหนังสัมผัสรังสีอัลตราไวโอเล็ตบี (UVB) โดยอาศัยการเปลี่ยนแปลงของ 7-dehydrocholesterol ที่อยู่ใน keratinocyte ที่พบบนชั้นผิวหนัง epidermis และ Dermis¹¹ จนได้เป็น pre-cholecalciferol (previtamin D3) ส่วนอีกร้อยละ 10-20 ได้มาจากการรับประทานทดแทน

เมื่อร่างกายได้รับวิตามินดีในรูปของ cholecalciferol หรือ วิตามินดี 3 เข้ามาในร่างกาย ส่วนวิตามินดี 2 สังเคราะห์มาจากพืช รา และยีสต์ วิตามินดี 3 ส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้นจากผิวหนังจะจับอยู่กับโปรตีน vitamin D-binding protein (DBP) ซึ่งจะนำวิตามินดี ไปยังตับ จากนั้นอาศัยเอนไซม์ 25-hydroxylase ซึ่งสร้างจากเซลล์ตับ ปรับเปลี่ยนให้เป็น 25-hydroxyvitamin D [25(OH)VD] หรือ

calcidiol เข้าสู่ระบบไหลเวียนและไปที่ไต โดยในบริเวณท่อไตจะมีเอนไซม์ 1-alpha-hydroxylase และ 24-alpha-hydroxylase ทำหน้าที่เปลี่ยน calcidiol เป็น 1, 25 dihydroxyvitamin D [1, 25(OH)2VD] หรือ calcitriol ซึ่ง เป็น active form ของวิตามินดี หรือ 24, 25-dihydroxyvitamin D ซึ่งเป็น inactive metabolite หลังการสังเคราะห์ 1, 25 (OH) 2VD จะเข้าสู่ระบบไหลเวียนและเข้าสู่เนื้อเยื่อเป้าหมาย โดยการจับกับ vitamin D-binding protein (DBP) เพื่อการทำงานที่สมบูรณ์ต่อไป นอกจากที่ไตแล้วการสร้าง calcitriol ยังเกิดได้ใน macrophages และ thymic-derived lymphocyte¹² โดยปกติแล้ว DBP จะเป็นตัวนำ active form ของ vitamin D หรือ 1,25 (OH) 2VD ไปยังเนื้อเยื่อ หรือ เซลล์เป้าหมายต่างๆ โดยจะทำปฏิกิริยากับ vitamin D receptors (VDRs) จากนั้นจึงส่งผล ก่อให้เกิดปฏิกิริยาต่างๆ ผ่าน signaling molecules ภายในเซลล์ และจะส่งผลต่อยีนที่เกี่ยวข้องต่อไป เช่น มีผลในการลดการเกิด transcription ของยีนบางประเภท เป็นต้น¹³ ดังแสดงในรูปที่ 1 (Figure 1)



รูปที่ 1 แสดงวิตามินดีเมตาบอลิซึม ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Hossein-Nezhad and Holick¹⁴

ระดับวิตามินดีในประชากรจะแตกต่างกันไปตามอายุ¹⁵ เพศ¹⁶ ดัชนีมวลกาย ฤดูกาล¹⁷ และตำแหน่งทางภูมิศาสตร์^{16,17} โดยผู้ที่อาศัยอยู่ห่างจากเส้นศูนย์สูตรหรือใกล้เส้นศูนย์สูตรต่างก็มีระดับวิตามินดีที่ต่ำได้เหมือนกัน แต่เกิดจากสาเหตุที่แตกต่างกัน กล่าวคือผู้ที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ห่างจากเส้นศูนย์สูตรจะได้รับรังสี UVB น้อยเกือบตลอดปี ส่วนผู้ที่อาศัยอยู่ใกล้กับเส้นศูนย์สูตรที่มีแสงแดดตลอดปีจะหลีกเลี่ยงการสัมผัสแสงแดดเนื่องจากมีอุณหภูมิสูง และกังวลต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังในระยะยาว เป็นต้น¹⁸ จึงเป็นเหตุผลที่ทำให้คน ส่วนใหญ่ที่อาศัยอยู่ในเอเชียใต้ และในประเทศแถบตะวันออกกลางมีภาวะขาดวิตามินดีสูง มีการศึกษามากมาย ทั้งในระดับเซลล์ preclinical และ observational study สนับสนุนบทบาทของวิตามินดีต่อการเกิดโรคของ T1DM และ T2DM^{19,20} ในทางกลับกันผู้ป่วยที่มีโรคเบาหวานทั้งสองชนิดมีจะมีอัตราการเกิดภาวะขาดวิตามินดีสูงกว่า

1. ผลของวิตามินดีต่อการหลั่งอินซูลิน (Vitamin D and Insulin secretion)

มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง พบว่า วิตามินดี มีบทบาทสำคัญต่อการทำงานและประสิทธิภาพการทำงานของ islet cell โดยมีผลทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยผลทางตรงคือผลต่อการทำงานของ islet cell สันนิษฐานว่าเกิดจากวิตามินดีไปกระตุ้นการทำงานของ islet cell ผ่านทาง vitamin D receptor (VDR) ที่อยู่บน เบต้าเซลล์ เนื่องจากมีการตรวจพบ vitamin D response element (VDRE) ในอินซูลินที่หลั่งออกมาจาก islet cell ของมนุษย์²¹ และ มีผลต่อ transcriptional activation ของ insulin gene ส่วนผลทางอ้อมสันนิษฐานว่าวิตามินดีมีบทบาทในการควบคุมการหลั่งสารต่างๆ (secretory function) ของ เบต้าเซลล์ โดยผ่านทาง การเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมในเลือด และนอกจากนี้ยังเชื่อว่าวิตามินดีมีผลต่อการอยู่รอดและการเสื่อม (apoptosis) ของเบต้าเซลล์

โดยผ่านทางสื่อสัญญาณ AKT/JNK²² ซึ่งทำให้ลด phosphorylation reaction จึงทำให้ลดความเป็นพิษของน้ำตาลและกรดไขมัน (fatty acid) ต่อเบต้าเซลล์²³ และผ่านทาง immunomodulatory effect ของวิตามินดีที่ VDRs ที่พบอยู่บนเซลล์ต่างๆ ในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย²⁴ เพราะ immune system มีบทบาทสำคัญในการทำลายเบต้าเซลล์ และนอกจากนี้วิตามินดี ยังลดการสร้าง cytokines ต่างๆ ได้แก่ IL-2 IL-6 INF-8 TNF-alpha TNF-beta²⁵ ซึ่งขบวนการดังกล่าวทั้งหมดนี้จะช่วยลดการ apoptosis ของเบต้าเซลล์

2. ผลของวิตามินดีต่อภาวะการดื้ออินซูลิน (Vitamin D and Insulin resistance)

แม้ว่าการเสื่อมและตายลงของเบต้าเซลล์จะเป็นกลไกหลักของการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่ภาวะการอักเสบเรื้อรัง และภาวะการดื้ออินซูลินของเซลล์เป้าหมายมีบทบาทต่อการก่อโรค และดำเนินโรคด้วยเช่นกัน โดยพบว่า วิตามินดีจะทำงานผ่านทาง vitamin D receptor (VDR) ซึ่งพบได้ทั้งในตับอ่อน ตับ กล้ามเนื้อต่างๆ และวิตามินดียังมีผลต่อการทำงานของ (activity) ของ human insulin receptor gene²¹ human insulin promoter gene²⁶ peroxisome proliferator activator receptor การแสดงออกของ (express) insulin receptor และ mediators of glucose transport ซึ่งผลทั้งหมดดังกล่าวจะมีผลต่อความไวของอินซูลิน และการควบคุมระดับน้ำตาลในร่างกาย

ในคนอ้วน และในกลุ่มประชากรที่มีภาวะอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) เราพบว่า มักมีภาวะดื้ออินซูลิน และในกลุ่มคนที่มีน้ำหนักเกินมากๆ มักจะมีภาวะขาดวิตามินดีเช่นกัน โดยความรุนแรงของภาวะดื้ออินซูลิน จะมากขึ้นตามความรุนแรงของภาวะขาดวิตามินดี เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่มีน้ำหนักอยู่ในเกณฑ์ปกติ²⁷ ดังนั้นจึงอนุมานได้ว่าภาวะขาดวิตามิน

ดีมีความสัมพันธ์ต่อขนาด fat mass และขนาดน้ำหนักตัว ซึ่งอธิบายได้จาก fat mass ที่มากจะมีภาวะอ้วนเรื้อรังมากร่วมไปด้วย ซึ่งภาวะอ้วนเรื้อรังจะมีผลทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินเพิ่มมากขึ้น และระดับวิตามินดีใน adipose tissue จะเป็นตัวกำหนดความรุนแรงของการอ้วน ดังนั้นวิตามินดีที่พอเพียงจะสามารถลดการตอบสนองต่อการอ้วนต่างๆ ลงได้ ดังที่กล่าวไปในข้างต้นได้ นอกจากนี้วิตามินดีที่พอเพียงสามารถลดความผิดปกติของการเมตาบอลิซึม น้ำตาลและไขมันในตับได้ด้วย โดยผ่านทางกลไกการกระตุ้น $Ca^{2+}/CaMKK\beta/AMPK$ จากข้อมูลดังกล่าวจึงเริ่มมีการนำเอาวิตามินดีทดแทน มาใช้ในการรักษาภาวะดื้ออินซูลิน ไขมันพอกตับ เบาหวานชนิดที่ 2 เป็นต้น²² และนอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า PPAR-8gamma มักพบร่วมกันที่ VDR ดังนั้นระดับวิตามินดีที่เพียงพอจะทำให้มีการเพิ่มของ PPAR-8 gamma ซึ่งจะมีผลลดการสะสมของไขมัน และ fatty acid oxidation ในตับที่ลดลงได้ ในการศึกษาในประเทศนิวซีแลนด์ ประชากรที่มีภาวะดื้ออินซูลินและขาดวิตามินดี (25 (OH) D < 20ng/ml) ได้รับการรักษาด้วยวิตามินดี 4,000 IU/วัน ในผู้ที่ระดับวิตามินดีกลับมากปกติ (25 (OH) D > 32ng/ml) พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของความไวของอินซูลิน²⁸ โดยสรุป ภาวะดื้ออินซูลินส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงซึ่งการทดแทนวิตามินดีที่เหมาะสมสามารถลดปรากฏการณ์ดังกล่าวได้

ดังนั้นการที่จะลดภาวะดื้ออินซูลินสามารถทำได้โดยการรักษาระดับวิตามินดีในเลือดให้เพียงพอ ซึ่งระดับวิตามินดีที่เพียงพอจะไปทำงานผ่านทาง VDRs ที่อยู่บนกล้ามเนื้อลาย²⁹ ไปกระตุ้นให้มีการแสดงตน (expression) ของ insulin receptors ที่อยู่บนเซลล์ไขมัน²⁹ ไปกระตุ้นการทำงานของ PPAR-8 gamma³⁰ ซึ่งมีผลต่อการควบคุมการเมตาบอลิซึมของกรดไขมันในเซลล์ไขมันและเซลล์กล้ามเนื้อลาย³¹ นอกจากนี้วิตามินดียังมีผลทางอ้อมในการควบคุมการ

เข้าออกของประจุแคลเซียมในเซลล์ โดยกลไกดังกล่าวทั้งหมดจะช่วยลดภาวะดื้ออินซูลินลงได้

กล่าวโดยสรุปถึงผลของวิตามินดีต่อกลไกการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนี้

- 1) มีผลต่อการเพิ่ม peripheral insulin sensitivity และการเมตาบอลิซึมของกรดไขมัน
- 2) De-activates cytokines ที่มีผลส่งเสริมภาวะดื้ออินซูลิน
- 3) วิตามินดีที่พอเพียงมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานที่มีประสิทธิภาพและสมบูรณ์ของเบต้าเซลล์ของตับอ่อน

บทบาทของวิตามินดีต่อการป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2

มีหลายงานวิจัยที่ผ่านมา พบว่า ภาวะขาดวิตามินดีจะมีผลต่อภาวะดื้ออินซูลินที่รุนแรงมากขึ้น มีอัตราการเกิดของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เพิ่มมากขึ้น ไม่ว่าจะในชนชาติใด^{27,32} นอกจากนี้ในการศึกษาระยะยาว ที่ติดตามไปถึง 29 ปีของกลุ่มประชากรของเดนมาร์ก พบว่าความเสี่ยงของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มขึ้น ผกผันกับระดับของวิตามินดี โดย Hazard ratio ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 คือ 1.22 (95% CI 0.85-1.74) ในกลุ่มที่ระดับวิตามินดีต่ำ (25 (OH) D < 12 nmol) เปรียบเทียบกับระดับวิตามินดี (25 (OH) D > 50 nmol/L) ในการติดตามที่ 29 ปี³³ ซึ่งผลการศึกษาดังกล่าวก็เป็นไปในแนวทางเดียวกันกับการศึกษาขนาดใหญ่จำนวน 16 prospective cohorts study โดยเป็นผลการศึกษาจากกลุ่มประชากรจำนวน 72,207 คน ทั้งในยุโรปและอเมริกา จากทั้ง 2 การศึกษาขนาดใหญ่นี้ เราพบว่า มีความสัมพันธ์กันของภาวะขาดวิตามินดีกับความเสี่ยงของเบาหวานชนิดที่ 2 แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาหลายการศึกษาที่ศึกษาถึงกลไกการทดแทนวิตามินดีในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดวิตามิน ผลการศึกษายังไม่พบความสัมพันธ์

ในแง่การทดแทนวิตามินดีจะช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หรือการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาล^{28,34} แต่ทั้งนี้งานที่วิจัย ส่วนใหญ่จะออกแบบงานวิจัยเพื่อดูผลด้านอื่น (other primary outcome) เป็นหลัก จึงยังไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจน

ส่วนในงานวิจัยที่มุ่งเน้นการดูความสัมพันธ์ของการทดแทนวิตามินดีกับภาวะก่อนเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่าผลเป็นไปในทั้ง 2 ทาง ทั้งช่วยลดอุบัติการณ์ หรือไม่แตกต่างกัน และ meta-analysis ล่าสุดจาก 10 randomize control trials พบว่าการทดแทนวิตามินดีไม่มีผลต่อ HOMA-IR ในกลุ่ม ก่อนเป็นเบาหวาน (prediabetes)

โดยสรุปในแง่การทดแทนวิตามินดีเพื่อลดอุบัติการณ์ของโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในกลุ่มเสี่ยงนั้นยังไม่มีข้อมูลที่มากพอสนับสนุน คงต้องรอกงานวิจัยที่มีขนาดใหญ่กว่านี้มายืนยัน³⁵ ดังนั้นจากข้อมูลที่มีในปัจจุบัน คงแนะนำทดแทนวิตามินดี ในคนไข้ที่มีภาวะขาดวิตามินดีเท่านั้น

บทบาทของวิตามินดีต่อการรักษาเบาหวานชนิดที่ 2

จาก observational study หลายฉบับพบว่าระดับของ HbA1c ที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับระดับวิตามินดีในเลือดที่ลดลง^{36,37} จึงเป็นที่มาของการศึกษาการทดแทนวิตามินดีในกลุ่มคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 และ พบว่าการทดแทนวิตามินดีสามารถช่วยลด FBS HOMA-IR เพิ่มระดับอินซูลิน หลังจากการทดแทนวิตามินดี³⁸ แต่อย่างไรก็ตามจาก meta-analysis จาก 23 randomize control trials จำนวนผู้ป่วย 1,797 คน ไม่พบหลักฐานสนับสนุนว่าการทดแทนวิตามินดีจะช่วยในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของคนไข้โรคเบาหวานชนิดที่ 2 แต่เมื่อทำ subgroup analysis พบว่า การทดแทนวิตามินดีจะช่วยในการควบคุมระดับน้ำตาลได้ในกลุ่มประชากรที่มีการควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดีตั้งแต่ก่อนได้รับการทดแทนวิตามินดี (poor control group)³⁹

โดยสรุปจากข้อมูลการวิจัย ที่มีในปัจจุบันยังไม่สามารถให้มีการทดแทนวิตามินดีในทุกๆรายที่เป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ต้องรอกงานวิจัยที่มีกลุ่มประชากรขนาดใหญ่และการออกแบบงานวิจัยที่ดีกว่านี้

บทบาทของวิตามินดีและภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ในปัจจุบันเริ่มจะมีความเชื่อว่า ภาวะขาดวิตามินดีน่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของเบาหวานชนิดที่ 2 ทั้งในแง่ macrovascular และ microvascular โดยอ้างอิงจากงานวิจัยในระดับเซลล์และในสัตว์ทดลอง¹¹ โดยผ่านทางกลไกการลดภาวะอักเสบเรื้อรัง endothelial dysfunction, beta cell dysfunction และภาวะดื้ออินซูลิน

1. Microvascular complications

1.1 ผลของวิตามินดีและโรคไต Diabetic nephropathy

โรคไต (diabetic nephropathy) เป็นสาเหตุหลักของการเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง ในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 โดย ร้อยละ 25-40 ของคนไข้จะเกิดภาวะไตวายเรื้อรัง ภายใน 20-25 ปี หลังจากได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน โดยกลไกการเกิดหลักมาจากภาวะ oxidative stress ซึ่งเกิดจากระดับน้ำตาลในเลือด ที่สูง และการถูกกระตุ้นของระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)⁴⁰ มีงานวิจัยหลายฉบับแสดงว่าวิตามินดีสามารถลด oxidative stress และภาวะอักเสบเรื้อรังได้นอกจากนี้ วิตามินดีดูเหมือนจะมีความสำคัญต่อความแข็งแรงของเซลล์ podocyte ในไต ช่วยป้องกัน epithelial-to-mesenchymal transformation⁴¹ และยับยั้ง renin gene transcription⁴² ดังนั้นการทดแทนวิตามินดีน่าจะสามารถช่วยชะลอการเสื่อมของไตได้ และเป็นที่ยอมรับกันว่า microalbuminuria เป็นตัวบ่งชี้การเกิด diabetic nephropathy ในระยะแรก และพบว่าการ

ทดแทนวิตามินดีสามารถลดการเกิด proteinuria⁴³ อีกทั้งยังพบว่าระดับวิตามินดีที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับการเกิด microalbuminuria ในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 1⁴⁴ และเช่นเดียวกันในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 แม้ว่าได้รับ RAAS blockers อยู่แล้วก็ตาม⁴⁵

แต่อย่างไรก็ตามจาก systematic review และ meta-analysis ล่าสุดของ Derakhshanian และคณะ แสดงให้เห็นว่าแม้ในกลุ่มคนไข้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคไตในคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะขาดวิตามินดี พบว่าการทดแทนวิตามินดียังไม่เห็นผลชัดเจนในแง่ป้องกันการเกิด diabetic nephropathy⁴⁶

โดยสรุปในแง่ป้องกันการเกิดภาวะ diabetic nephropathy ของวิตามินดี จากข้อมูลและการศึกษาล่าสุดในปัจจุบัน ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่บ่งถึงความสัมพันธ์ของภาวะขาดวิตามินดีกับภาวะการเกิดโรคไตหรือการลดลงของค่า GFR ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

1.2 ผลของวิตามินดีต่อ Diabetic neuropathy (DN)

ในปัจจุบันเชื่อว่าภาวะขาดวิตามินดีมีความสัมพันธ์กับภาวะ diabetic neuropathy โดยมีส่วนต่อสารสื่อประสาท (neurotrophic substance) มีการศึกษาในกลุ่มประชากรที่แตกต่างเชื้อชาติกัน พบว่าระดับของวิตามินดีเป็น independent predictor ของ diabetic neuropathy (DN)⁴⁷ อธิบายโดยเมื่อเกิดภาวะขาดวิตามินดีจะทำให้เกิดการทำลายเส้นประสาท (nerve damage) และ impair nociceptor function ส่งผลต่อ pain threshold ที่ต่ำลงเมื่อเปรียบเทียบกับประชากรที่ไม่เป็นเบาหวาน และพบว่า การทดแทนวิตามินในกลุ่มประชากรที่มีภาวะขาดวิตามินดีสามารถลดอาการของ diabetic neuropathy (DN) ได้ถึงร้อยละ 50 ในกลุ่มประชากรเบาหวานชนิดที่ 1⁴⁸ นอกจากนี้การทดแทนวิตามินดียังช่วยในแง่ทำให้การหลั่งอินซูลินมีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้น และลดภาวะการดื้ออินซูลิน ทำให้ภาวะ diabetic neuropathy

(DN) ดีขึ้นอีก หนึ่งกลไก⁴⁹ ส่วนอีกหนึ่งกลไกคือการทดแทนวิตามินดีสามารถช่วยลดการตอบสนองต่อการอักเสบเรื้อรัง จึงช่วยลดภาวะ diabetic neuropathy (DN) ในกลุ่มที่ได้รับการทดแทนวิตามินดี⁵⁰ แต่อย่างไรก็ตาม ยังคงต้องการการการศึกษาวิจัยที่ใหญ่กว่านี้ เพื่อจะสามารถแนะนำคนไข้ในการทดแทนวิตามินดี เพื่อช่วยภาวะ diabetic neuropathy (DN) ต่อไป

1.3 ผลของวิตามินดีต่อ Diabetic retinopathy

Diabetic retinopathy (DR) เป็นหนึ่งในสาเหตุสำคัญของการสูญเสียการมองเห็นในวัยทำงาน โดยกลไกการเกิดโรคของ DR มีความซับซ้อนนอกเหนือจากสองปัจจัยหลักอันได้แก่ ระยะเวลาของโรคเบาหวานที่ยาวนาน และการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ไม่ดี ยังมีปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องอีก ได้แก่ อายุ ความดันโลหิตสูง การสูบบุหรี่ ภาวะการอักเสบ ภาวะดื้ออินซูลิน ภาวะโลหิตจาง ไขมันในเลือดสูง และ microalbuminuria แม้กลไกยังไม่ชัดเจนก็ตาม ส่วนบทบาทของวิตามินดีในการพัฒนาและการดำเนินโรค (development and progression) ของ DR เนื่องมาจากผลต่อการต้านการอักเสบ และ immunosuppressive effects มีผลไปยับยั้งการเกิด angiogenesis ดังนั้นในภาวะขาดวิตามินดีจะส่งผลให้เกิด DR⁵¹ จากการศึกษา randomized prospective ขนาดใหญ่แสดงให้เห็นว่าระดับ 25 (OH) D ต่ำเป็นปัจจัยเสี่ยงสำหรับการเกิด DR ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เช่นเดียวกับกับในอีกหลายงานวิจัย นอกจากนี้ยังพบ ความสัมพันธ์แบบผกผันระหว่างระดับวิตามินดีและความรุนแรงของ DR⁵²

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาความสัมพันธ์ของ ยีน VDR polymorphisms กับ DR ยังในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยเป็นการศึกษาในประชากรจีน แสดงให้เห็นถึงความเชื่อมโยงระหว่าง VDR rs2228570 gene polymorphism กับการเริ่มต้นการเกิด DR⁵³ ดังนั้นจากข้อมูลที่มีอยู่ยังไม่สามารถสรุปความเชื่อมโยง

ระหว่างการศึกษาวิตามินดีกับ DR และจำเป็นต้องมีการศึกษาในอนาคตเพิ่มเติม แต่อย่างไรก็ตามการให้วิตามินดีทดแทนในผู้ป่วย T1DM และ T2DM ที่ขาดวิตามินดีถือว่ามีประโยชน์ตามข้อมูลการศึกษาที่มีในปัจจุบัน ในอนาคตการศึกษาการทดแทนวิตามินดีควบคู่ไปกับการวิจัยเกี่ยวกับ genetic marker ยกตัวอย่างเช่น VDR gene polymorphisms อาจเป็นเครื่องมือในการคัดกรองที่ดีกว่าสำหรับการเลือกใช้ในผู้ป่วยที่จะได้รับประโยชน์สูงสุดจากการทดแทนวิตามินดี

2. Macrovascular complication

ตามที่ทราบกันอยู่แล้วว่า เบาหวานชนิดที่ 2 มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนด้านโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) ตั้งแต่ระยะก่อนเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 และก่อนเริ่มการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด แม้ว่าจะมีข้อมูลงานวิจัยมากมายแสดงว่าระดับวิตามินดีที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับโรคระบบหลอดเลือดหลายชนิด แต่อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อยที่ศึกษาในแง่โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) ในกลุ่มคนไข้เบาหวานชนิดที่ 2

ในงานวิจัยของ Herrmann และคณะ (FIELD study) โดยศึกษาจากกลุ่มประชากรเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 9,524 คน พบว่า โรคหลอดเลือดหัวใจพบมากในกลุ่มคนไข้ที่มีระดับวิตามินดีในเลือดต่ำ ($25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$) และเมื่อติดตามไปที่ 5 ปี พบว่าระดับวิตามินดีในเลือดที่ต่ำจะเป็น independent predictor ของอัตราการเกิด macrovascular event โดยพบว่า กลุ่มคนไข้ที่ระดับวิตามินดีน้อยกว่า 36 nmol/L จะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด macrovascular event สูงกว่าระดับวิตามินดีในเลือดที่มากกว่า 63 nmol/L ถึงร้อยละ 21 เช่นเดียวกันกับการศึกษาในคนไข้หิรา่น จำนวน 2,607 คน ที่ได้รับการวินิจฉัย โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยที่ยังไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อนแล้วติดตามไป 8.5 ปี พบว่า

ระดับของวิตามินดี ในเลือดที่ต่ำ มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตที่เพิ่มขึ้น⁵⁴ และมีอีกหลายงานวิจัยที่มีผลไปทางแนวทางเดียวกัน แต่ก็ยังมีงานวิจัยส่วนน้อยที่ไม่พบความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีและอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

แม้ว่าผลงานวิจัยในปัจจุบันจะไม่ได้ไปในแนวทางเดียวกันทั้งหมด แต่อย่างไรก็ตามภาวะขาดวิตามินดีก็น่าจะมีความสัมพันธ์กับภาวะ arterial stiffness ที่มากขึ้นทั้งในระยะก่อนเกิดเบาหวาน ระยะที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ระยะที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 1 โดยอธิบายจากการทดแทนวิตามินดีจะช่วยทำให้ endothelial function ดีขึ้นช่วยลด coronary calcification และลดการแข็งตัวของเส้นเลือด

โดยสรุปแม้ว่าจะมีงานวิจัยมากมายที่เป็น preclinical data สนับสนุนว่าการทดแทนวิตามินดีสามารถป้องกันการเกิดโรคเบาหวานทั้ง 2 ชนิด แต่ในแง่งานวิจัยในระดับ clinical data ผลงานวิจัยที่ออกมายังมีทั้งสนับสนุนและคัดค้านกับ preclinical data โดยเหตุที่ผลงานวิจัยเป็นเช่นนี้เนื่องจาก great heterogeneity ดังนั้นเราคงต้องรอกงานวิจัยที่ออกแบบได้ดีกว่านี้และขนาดของกลุ่มประชากรที่มากพอเพื่อมาดูความสัมพันธ์และปริมาณของวิตามินดีที่ควรได้รับการทดแทนเพื่อลดภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจในอนาคตต่อไป

สรุปผล

ในปัจจุบันเริ่มมีข้อมูลมากขึ้นว่ามีความสัมพันธ์กันของวิตามินดีและการเมตาบอลิซึมของระดับน้ำตาลในกระแสเลือดโดยผ่านทาง transcriptional activation of insulin gene ควบคุมกลไกการผลิตอินซูลิน (regulation of synthesis of insulin) กระตุ้นการแสดงของ insulin receptors และกระตุ้นการทำงานของ glucose transporters เป็นต้น

การตรวจระดับ $25(\text{OH})\text{D}$ เป็นตัวบ่งชี้หลักถึงระดับวิตามินดีในร่างกาย โดยระดับของ

วิตามินดีในร่างกายจะมีความสัมพันธ์ต่อการเกิดและการดำเนินโรคของเบาหวาน โดยในคนไข้ที่มีระดับของวิตามินดีที่ต่ำโดยอ้างอิงจากข้อมูลในงานวิจัยที่ผ่านมาจะส่งผลต่อประสิทธิภาพการทำงานของเบต้าเซลล์ที่ต่ำลง มีผลต่อการหลั่งอินซูลินที่ต่ำลง และเพิ่มภาวะการดื้ออินซูลิน แต่อย่างไรก็ตามจากข้อมูลที่มีในปัจจุบัน คงยังไม่สามารถแนะนำให้ทดแทนวิตามินดีเพื่อการป้องกันการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 หรือเพื่อการชะลอการดำเนินโรคได้ อย่างไรก็ตามในขณะนี้กำลังมีงานวิจัยขนาดใหญ่ 4 งานวิจัยที่ศึกษาในคนไข้ เบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อดูความสัมพันธ์ของระดับวิตามินดีและการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด โดยกลุ่มประชากรในงานวิจัยตั้งแต่ 2,000-30,000 คน เมื่องานวิจัยเสร็จเรียบร้อยคงได้คำตอบมากขึ้นในการทดแทนวิตามินดีจะสามารถช่วยให้การควบคุมระดับน้ำตาลดีขึ้นหรือไม่ ลดการดำเนินโรคของเบาหวานได้ในระยะยาวหรือไม่ และมีบทบาทต่อการเปลี่ยนแปลงสมดุลของ metabolic และ cardiovascular ในอนาคตได้หรือไม่

เอกสารอ้างอิง

1. D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun Rev.* 2015; 14: 363-9.
2. Elizondo-Montemayor L, Castillo EC, Rodriguez-Lopez C, Villarreal-Calderón JR, Gómez-Carmona M, Tenorio-Martínez S, et al. Seasonal Variation in Vitamin D in Association with Age, Inflammatory Cytokines, Anthropometric Parameters, and Lifestyle Factors in Older Adults. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 5719461

4. Laird E, Ward M, McSorley E, Strain JJ, Wallace J. Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients.* 2010; 2: 693-724.
5. Wimalawansa SJ. Vitamin D in the new millennium. *Curr Osteoporos Rep.* 2012; 10: 4-15.
6. McCarty MF. Poor vitamin D status may contribute to high risk for insulin resistance, obesity, and cardiovascular disease in Asian Indians. *Med Hypotheses.* 2009; 72: 647-51.
7. Eggemoen AR, Knutsen KV, Dalen I, Jenum AK. Vitamin D status in recently arrived immigrants from Africa and Asia: a cross-sectional study from Norway of children, adolescents and adults. *BMJ Open.* 2013; 3: e003293.
8. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25: 671-80.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-81.
10. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Arch Med Res.* 2005; 36: 197-209.
11. Oosterwerff MM, Eekhoff EM, Heymans MW, Lips P, van Schoor NM. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the metabolic syndrome in older persons: a population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75: 608-13.

12. Herrmann M, Sullivan DR, Veillard AS, McCorquodale T, Straub IR, Scott R, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: a predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 521-8.
13. Powe CE, Ricciardi C, Berg AH, Erdenesanaa D, Collerone G, Ankers E, et al. Vitamin D-binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 1609-16.
14. Kitson MT, Roberts SK. D-livering the message: the importance of vitamin D status in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012; 57: 897-909.
15. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88: 720-55.
16. Chirita-Emandi A, Socolov D, Haivas C, Calapis A, Gheorghiu C, Puiu M. Vitamin D Status: A Different Story in the Very Young versus the Very Old Romanian Patients. *PLoS One*. 2015; 10: e0128010.
17. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int*. 2009; 20: 133-40.
18. Porojnicu AC, Robsahm TE, Dahlback A, Berg JP, Christiani D, Bruland OS, et al. Seasonal and geographical variations in lung cancer prognosis in Norway. Does Vitamin D from the sun play a role? *Lung Cancer*. 2007; 55: 263-70.
19. Grant WB. Ecological studies of the UVB-vitamin D-cancer hypothesis. *Anticancer Res*. 2012; 32: 223-36.
20. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*. 2011; 34: 1133-8.
21. Schottker B, Herder C, Rothenbacher D, Perna L, Muller H, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and incident diabetes mellitus type 2: a competing risk analysis in a large population-based cohort of older adults. *Eur J Epidemiol*. 2013; 28: 267-75.
22. Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct*. 2002; 20: 227-32.
23. Leung PS. The Potential Protective Action of Vitamin D in Hepatic Insulin Resistance and Pancreatic Islet Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2016; 8: 147.
24. Martinez SC, Tanabe K, Cras-Meneur C, Abumrad NA, Bernal-Mizrachi E, Permutt MA. Inhibition of Foxo1 protects pancreatic islet beta-cells against fatty acid and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Diabetes*. 2008; 57: 846-59.

25. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 2000; 374: 334-8.
26. Lemire JM. Immunomodulatory actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995; 53: 599-602.
27. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003; 84: 223-30.
28. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1278-83.
29. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2010; 103: 549-55.
30. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J.* 2000; 47: 383-91.
31. Dunlop TW, Vaisanen S, Frank C, Molnar F, Sinkkonen L, Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J Mol Biol.* 2005; 349: 248-60.
32. Luquet S, Gaudel C, Holst D, et al. Roles of PPAR delta in lipid absorption and metabolism: a new target for the treatment of type 2 diabetes. *Biochim Biophys Acta.* 2005; 1740: 313-7.
33. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens.* 2007; 20: 713-9.
34. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. *Clin Chem.* 2013; 59: 381-91.
35. Wood AD, Secombes KR, Thies F, Aucott L, Black AJ, Mavroei A, et al. Vitamin D3 supplementation has no effect on conventional cardiovascular risk factors: a parallel-group, double-blind, placebo-controlled RCT. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3557-68.
36. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan PR, Rosen CJ(4), Ware JH(5), Knowler WC, et al. Rationale and design of the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) study: a diabetes prevention trial. *Diabetes Care.* 2014; 37: 3227-34.

37. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013; 4: 122-8.
38. Olt S. Relationship between vitamin D and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 19180-3.
39. Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2013; 5: 8.
40. Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176: R1-R14.
41. Deng X, Cheng J, Shen M. Vitamin D improves diabetic nephropathy in rats by inhibiting renin and relieving oxidative stress. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39: 657-66.
42. Li YC. Podocytes as target of vitamin D. *Curr Diabetes Rev.* 2011; 7: 35-40.
43. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem.* 2007; 282: 29821-30.
44. Alborzi P, Patel NA, Peterson C, Bills JE, Bekele DM, Bunaye Z, et al. Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension.* 2008; 52: 249-55.
45. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, et al. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4780-8.
46. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 376: 1543-51.
47. Derakhshanian H, Shab-Bidar S, Speakman JR, Nadimi H, Djafarian K. Vitamin D and diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2015; 31: 1189-94.
48. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med.* 2012; 29: 50-5.
49. Shehab D, Al-Jarallah K, Abdella N, Mojiminiyi OA, Al Mohamedy H. Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Princ Pract.* 2015; 24: 250-6.

50. Van Belle TL, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D and diabetes: the odd couple. *Trends Endocrinol Metab.* 2013; 24: 561-8.
51. Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, Fang DD, Wang B, Fu ZJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2015; 38: 513-8.
52. Bonakdaran S, Shoeibi N. Is there any correlation between vitamin D insufficiency and diabetic retinopathy? *Int J Ophthalmol.* 2015; 8: 326-31.
53. Alcubierre N, Valls J, Rubinat E, Cao G, Esquerda A, Traveset A, et al. Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 374178.
54. Zhong X, Du Y, Lei Y, Liu N, Guo Y, Pan T. Effects of vitamin D receptor gene polymorphism and clinical characteristics on risk of diabetic retinopathy in Han Chinese type 2 diabetes patients. *Gene.* 2015; 566: 212-6.
55. Heidari B, Nargesi AA, Hafezi-Nejad N, Sheikhabaei S, Pajouhi A, Nakhjavani M, et al. Assessment of serum 25-hydroxy vitamin D improves coronary heart disease risk stratification in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J.* 2015; 170: 573-9 e5.