

【综述】

通信作者:黄 菲(1972-),女,江苏苏州人,硕士,主任中医师,研究方向:内分泌疾病临床研究;E-mail:szhuangfei@126.com。

及细胞(单核细胞和巨噬细胞)中。Vit D 的大多数生物学作用由 Vit D 受体(vitamin D receptor, VDR)介导,VDR 遍布小肠、骨骼、肾脏及甲状旁腺,还存在于大脑组织和细胞中^[6]。

Vit D 除具有调节钙磷代谢、促进骨骼生长等经典作用以外,还具有改善胰岛素抵抗、调节糖脂代谢及炎症因子、促进神经生长因子生成、改善微血管病变等作用,因此,Vit D 可从多方面延缓 DPN 的进程。当 Vit D 水平降低时,糖尿病患者发生 DPN 的风险随之增高。国外的一项大规模临床研究发现,约 81% 的糖尿病患者存在 Vit D 缺乏症,Vit D 缺乏与这些患者 DPN 的发生密切相关^[7]。但 Vit D 缺乏与 DPN 的关系在不同年龄患者中也是不同的,高龄也是 DPN 的独立危险因素。有学者对不同年龄的糖尿病患者进行随访观察研究,结果发现,与中青年患者比较,Vit D 缺乏更容易导致老年患者发生 DPN^[8]。监测 Vit D 水平有可能成为预测老年患者发生 DPN 的指标。本文从 Vit D 与糖代谢紊乱、脂代谢紊乱、神经营养因子、炎症反应及血管内皮细胞功能障碍之间的关系,分析 Vit D 在 DPN 中的作用。

1 Vit D 与糖代谢紊乱

长期慢性高血糖状态在 DPN 的众多发病机制中起主导作用,是 DPN 的病理基础和危险因素。胰岛素是人体内唯一能够降低血糖的内分泌激素。Vit D 可直接或间接调节胰岛素分泌释放、改善胰岛素抵抗,与维持机体的葡萄糖稳态密切相关。

Vit D 可通过免疫调节抑制树突细胞成熟,进而减少辅助 T 细胞介导的胰岛 β 细胞凋亡,同时还与辅助性 T 细胞上的受体结合来保护胰岛 β 细胞。有调查发现,由 T 淋巴细胞介导的 1 型糖尿病患者普遍存在 Vit D 缺乏,1 型糖尿病导致的 DPN 患者补充 Vit D 后能得到明显的获益^[9]。骨骼肌对葡萄糖的摄取受钙离子(Ca^{2+})的影响, Ca^{2+} 是胰岛素分泌的第二信使,能激活胰岛 β 细胞的胞吐作用,胰岛素的分泌与胞内 Ca^{2+} 水平密切相关,Vit D 能通过电压依赖型 Ca^{2+} 通道调节 Ca^{2+} ,还可与钙结合蛋白 D28K 相互作用,促进小肠对 Ca^{2+} 的吸收,提高胰岛 β 细胞中 Ca^{2+} 浓度,间接促进胰岛素分泌^[10]。Vit D 缺乏时,会减少胰岛素原向胰岛素的转化,从而影响胰岛素的释放^[11]。

胰岛素抵抗被认为是改善和控制糖尿病及其并发症的靶点。SCHLEU 等^[12]研究发现,血清 25(OH)D 水平与胰岛素抵抗指数呈负相关($r = -0.270, P = 0.005$),该研究认为,Vit D 缺乏是胰岛素抵抗的危险因素。胰岛素信号传导障碍或减弱是胰岛素抵抗

的根源,且胰岛素信号通路异常会导致神经营养信号缺失,诱发细胞凋亡。磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphatidylinositol 3-hydroxy kinase, PI3K)、胰岛素受体 β (insulin receptor β , IR β)、蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)都是胰岛素的信号分子,PI3K/PKB 是重要的胰岛素信号传导途径。在胰岛 β 细胞中,胰岛素和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)以 PI3K 依赖的方式激活 PKB。既往的体外实验证实,Vit D 可以激活 PI3K/PKB 途径来改善胰岛素抵抗^[13]。NIROOMAND 等^[14]研究发现,胰岛素抵抗明显或糖尿病前期患者给予高剂量的 Vit D 可增加其胰岛素敏感性,并能延缓糖尿病并发症的发生。ALKHALIDI 等^[15]研究发现,健康人维持正常血糖和胰岛素稳态的血清 25(OH)D 的最佳水平为 $25 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,糖尿病患者补充 Vit D 后,糖化血红蛋白和胰岛素抵抗指数显著降低,当血清 25(OH)D 水平从 $10 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 增加至 $30 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,胰岛素敏感性可提高 60%。

Vit D 与 VDR 结合还能激活过氧化物酶体增殖物激活受体 δ ,后者是能促进人胰岛素基因转录和介导胰岛素对葡萄糖的转运的核受体。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)能抑制胰岛素活性,调节骨骼肌细胞内 Ca^{2+} 水平,进而导致胰岛素抵抗,Vit D 能调节胰岛素靶向组织(包括骨骼肌和脂肪组织)的 Ca^{2+} 水平和 RAAS 作用来减缓胰岛素抵抗^[16]。有研究发现,小鼠敲除 VDR 后,其 RAAS 活性增强,葡萄糖水平升高,胰岛素代偿性分泌增多,甚至导致胰岛 β 细胞数量减少^[17]。

当糖尿病患者出现 Vit D 水平不足或缺乏时,其胰岛素分泌不足或胰岛素信号通路异常,导致血糖控制不佳。慢性高糖状态下醛糖还原酶-多元醇-肌醇途径被激活,由于醛糖还原酶活性增强,更多的葡萄糖被其还原成山梨醇,后者又被氧化成果糖,导致过多的山梨醇、果糖在神经组织中聚集。由于山梨醇具有亲水性且代谢缓慢,会使得细胞内渗透压升高,最终发生细胞水肿、坏死;果糖也会加重糖基化终末产物的蓄积。此外,细胞内过多的山梨醇等亲水性物质可减少细胞外亲脂性物质肌醇进入细胞内,细胞内能量生成底物不足, Na^{+} - K^{+} -ATP 酶活性下调,细胞代谢能力下降,神经传导速度减慢,导致细胞凋亡,最终发展为 DPN。

2 Vit D 与脂代谢紊乱

血脂和血糖之间存在相互调节作用,长期的高脂饮食会对胰腺产生脂毒性,损害胰岛 β 细胞,增

加患糖尿病的风险。高糖状态导致大动脉及神经细胞更容易发生脂肪沉积,从而诱发氧化应激,最终导致 DPN。过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators activated receptor- α , PPAR- α)是负责控制肝脏和骨骼肌脂代谢以及葡萄糖稳态的核受体,影响细胞内脂质和碳水化合物代谢,在体质量控制中起到积极作用。有研究发现,糖尿病小鼠的脂代谢和 PPAR 信号通路是被高度抑制的^[18]。脂滴过度膨大会引起脂代谢紊乱,有学者以脂滴的平均直径及脂滴代谢的基因等为观察指标,分别使用 1、10、100 nmol · L⁻¹ 的 1,25(OH)₂D 对经棕榈酸诱导分化后的小鼠脂肪细胞进行干预,结果显示,与未给予干预的模型组小鼠对比,10、100 nmol · L⁻¹ 的 1,25(OH)₂D 能显著降低脂滴平均直径,并上调脂滴相关基因 PPAR- α 的表达,其中 100 nmol · L⁻¹ 的 1,25(OH)₂D 作用更为显著^[19],说明 1,25(OH)₂D 可能是通过激活 PPAR- α 通路来抑制脂肪细胞分化的。

甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)与脂代谢存在一定的调节关系,PTH 水平升高时会增加细胞内脂质生成。JANMOHAMMADI 等^[20]研究发现,PTH 水平与血脂水平呈显著正相关。PTH 可通过甲状旁腺激素/甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone/parathyroid hormone related protein, PTH/PTHrP)途径刺激蛋白激酶 A 参与白色脂肪组织(white adipose tissue, WAT)褐变,褐变过程会上调萎缩基因的表达,因此,PTH 导致的 WAT 褐变已经成为肌肉萎缩的一种途径,符合 DPN 患者晚期出现肢体肌肉萎缩的情况。PTH 与 Vit D 又存在着复杂的调节关系,通过 Vit D 调节 PTH 来改善脂代谢进而延缓 DPN 或许是一种新的方法。PTH 的分泌使肾脏 1 α -羟化酶活性增加,因此,PTH 会影响 Vit D 的活性成分 1,25(OH)₂D 的生成;反之,1,25(OH)₂D 能直接或间接通过血清 Ca²⁺ 水平来抑制 PTH 的分泌。

脂代谢异常导致脂肪累积也会抑制 PI3K/PKB 信号通路中胰岛素的表达^[21]。有研究发现,与饮食中添加 Vit D 的肥胖小鼠相比,饮食中未添加 Vit D 的肥胖小鼠的 PI3K/PKB 通路中的胰岛素表达有所改变,即胰岛素转录因子叉头框蛋白(forkhead boxO, FOXO1)表达增加,胰腺十二指肠同源框蛋白(pancreatic and duodenal homeobox, PDX1)表达减少,这会导致胰岛素抵抗^[22]。可能的原因为 PDX1 能保护胰岛 β 细胞功能,但 FOXO 可抑制 PDX1 的表达,当 FOXO1 表达增加时,PDX1 表达减少,导致胰岛 β 细胞早衰,从而发生胰岛素抵抗。与高脂联合 Vit D 饮食的小鼠相比,仅高脂饮食的小鼠血液

中葡萄糖转运蛋白 2(glucose transporter 2, GLUT2)明显被下调,说明高脂饮食会抑制 GLUT2 的表达。GLUT2 下调意味着胰岛 β 细胞功能下降和胰岛素分泌的减少,而 PDX1 能上调 GLUT2 的表达^[22]。

3 Vit D 与氧化应激

人体内氧化剂与抗氧化剂之间的平衡对细胞正常发挥功能至关重要,体内活性自由基如活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮(reactive nitrogen species, RNS)产生过多或者机体清除降解不及时,会对细胞 DNA、脂质和蛋白质等造成损害,导致细胞损伤及凋亡,即氧化应激。

高糖状态产生的过多超氧化物会激活多元醇-肌醇途径、糖酵解途径、己糖胺途径、AGE 途径等。当多元醇-肌醇通路被激活时,活性增强的醛糖还原酶会耗尽细胞内的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸,其是体内抗氧化剂谷胱甘肽生成的必需品,若被耗尽会导致谷胱甘肽生成减少,导致机体清除活性自由基能力下降,氧化应激反应加重^[23]。Vit D 能减轻氧化应激的机制之一就在于其通过调节胰岛素分泌、改善胰岛素抵抗等多方面纠正糖代谢紊乱来抑制多元醇-肌醇通路。

WENCLEWSKA 等^[24]研究发现,与健康人相比,2 型糖尿病患者每天补充 2 000 IU 的 Vit D 能显著降低其 DNA 损伤水平,Vit D 能够减轻高血糖导致的氧化应激。Vit D 保护 DNA 稳定性的机制一方面是上调谷胱甘肽过氧化酶表达,后者可以将过氧化氢转化为水,另一方面是提高谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平,GSH 能上调具有抗氧化能力的超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,下调能产生 ROS 有效前体的氮氧化物,这些物质与 Vit D 共同作用可减少体内 ROS 的负担^[25]。

Vit D 能下调氧化应激、细胞炎症通路的核转录因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)的表达^[26],这与 Vit D 能调节细胞增殖分化的功能有关。此外,WANG 等^[27]给予 Vit D 缺乏的糖尿病肾病大鼠 1,25(OH)₂D₃ 补充剂后发现,其能够减少 ROS,并通过聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1/烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 1/氮氧化物 4 信号系统来有效抑制氧化应激,这可能是治疗糖尿病肾病的新靶点。

4 Vit D 与神经营养因子

高血糖状态下的代谢紊乱会产生过多的 ROS、RNS,进而损伤神经细胞,减少神经生长因子(nerve growth factor, NGF)生成。临床研究发现,糖尿病患者的 NGF 水平普遍低下^[28]。NGF 属于神经营养因

子,具有修复神经、促进神经成熟分化及维持正常神经功能的作用。NGF包括IGF-1、IGF-2和神经营养素等。IGF-1可促进外周组织对葡萄糖的摄取,抑制肝脏对糖原的分解,从而达到增加胰岛素敏感性的作用,还可通过影响细胞信号传导通路,高表达抗凋亡蛋白、PI3K来阻断氧化应激,保护神经。

DERAKHSHANIAN等^[29]研究发现,Vit D可以显著改善糖尿病大鼠的空腹血糖、胰岛素和IGF-1水平,血清Vit D水平与IGF-1呈正相关。Vit D通过与外周神经上的VDR结合来直接调控NGF合成。Vit D能上调低亲和力的神经营养因子受体p75以及神经胶质细胞源性神经营养因子(glialcell-line-derived neurotrophic factor,GDNF)的活性^[30]。Vit D还可上调GSH通路中 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)的表达, γ -GT能减轻神经元和胶质细胞内的氧化负担^[31]。当神经损伤时,Vit D缺乏会导致NGF、GDNF、p75等水平降低,受损的神经因此不能及时得到修复,从而加重DPN。

5 Vit D与炎症反应

DPN可能是一种慢性低度神经炎症性疾病,长期高糖和胰岛素抵抗状态造成ROS、RNS蓄积,进而激活NF- κ B等炎症信号通路,促使炎症因子包括白细胞介素(interleukin,IL)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)、C-反应蛋白(c-reactive protein,CRP)等的分泌。有研究发现,DPN患者血清中炎症因子CRP、TNF- α 、IL-6水平显著高于健康人和糖尿病非周围神经病变患者^[32-33]。

Vit D通过增加mRNA稳定性和上调NF- κ B信号通路的抑制因子水平来减轻炎症反应^[34-35]。TNF- α 是DPN的独立危险因素之一,能激活NF- κ B信号通路,促进CRP、IL-1、IL-6等多种炎症因子的分泌,进而造成细胞凋亡和神经损伤。TNF- α 还能诱发神经元凋亡、髓鞘变性等^[36]。过高浓度的TNF- α 、IL-6还会影响胰岛 β 细胞发挥正常作用,导致胰岛素抵抗,因此,TNF- α 、IL-6是与胰岛素抵抗相关的炎症因子。Vit D能直接负向调节TNF- α 、IL-6水平,抑制内源性免疫反应,减轻炎症反应和减轻胰岛素抵抗^[37]。Vit D缺乏时,糖尿病患者体内炎症因子分泌增多,胰岛素抵抗及炎症反应加重,促使DPN的发生。

6 Vit D与血管内皮细胞功能障碍

血管内皮细胞能释放扩张血管物质(如一氧化氮)和缩血管因子(如ROS、内皮素-1、血管紧张素II等)。目前学者们普遍认为,血管内皮细胞功能障碍

的机制在于体内高水平的ROS,ROS是通过改变特异性细胞功能来影响内皮细胞功能的。因此,血管内皮细胞功能障碍与氧化应激之间存在着相关性。广泛DPN患者存在着血管内皮细胞功能障碍,主要以一氧化氮释放减少、内皮素-1释放增加以及血浆非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine,ADMA)水平升高为特征。

Vit D对维持血管内皮稳态及血管通透性至关重要。Vit D能通过减轻氧化应激和胰岛素抵抗来改善内皮细胞功能。此外,Vit D能与VDR结合直接上调内皮细胞氮氧化物合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS),还可以通过细胞内第二信使途径如腺苷酸环化酶/环腺苷单磷酸、肌醇三磷酸/二酰基甘油途径以及PI3K/PKB途径来增加eNOS活性^[38-39]。SAID^[40]研究发现,Vit D能显著降低糖尿病大鼠的血糖、ADMA水平及ET-1活性,并提高一氧化氮水平。

7 小结与展望

DPN是糖尿病足溃疡、畸形的主要危险因素和非创性截肢的主要原因,严重影响到患者的生活质量。DPN的发生发展存在“代谢记忆”效应,早期呈相对可逆性,后期发展为顽固性难治性神经损伤,目前治疗DPN的有效手段主要是纠正糖脂代谢紊乱、营养神经、止痛等。Vit D可通过调节糖脂代谢、抗炎反应、减轻氧化应激及保护微血管病变等多方面的作用来治疗DPN,补充Vit D有望成为防治该病的一个新途径,但具体剂量、疗程、远期预后及不良反应尚需要大量的临床研究来证实。

参考文献:

- [1] SOLOMON T,WU J. Diabetic neuropathy[M]. Cham:Springer International Publishing,2018:31-46.
- [2] ZHAO Z,JI L,ZHENG L,*et al.* Effectiveness of clinical alternatives to nerve conduction studies for screening for diabetic distal symmetrical polyneuropathy:a multicenter study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2016,115:150156.
- [3] CALLAGHAN B C,GAO L,LI Y,*et al.* Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*,2018,5(4):397-405.
- [4] MALIK R A,TESFAYE S,NEWRIK P G,*et al.* Sural nerve pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy[J]. *Diabetologia*,2005,48:578-585.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志,2021,41(3):256-272.
- [6] EUROLOGICAL COMPLICATIONS GROUP OF DIABETES BRANCH OF CHINESE MEDICAL ASSOCIATION. Expert consensus on the diagnosis and treatment of diabetic neuropathy (2021 edition)[J]. *Int J Endocrinol Metab*,2021,41(3):256-272.
- [6] BOUILLON R,MARCOCCI C,CARMELIET G,*et al.* Skeletal and

- extraskeletal actions of vitamin D; current evidence and outstanding questions[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40: 1109-1151.
- [7] SHEHAB D, AL-JARALLAH K, MOJIMINIJI O A, *et al*. Does vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in type 2 diabetes[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(1): 43-49.
 - [8] NIU Y, LI J, PENG R, *et al*. Low vitamin D is associated with diabetes peripheral neuropathy in older but not in young and middle-aged patients[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019, 35: e3162.
 - [9] 周婉, 叶山东. 维生素 D 与糖尿病慢性并发症的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(1): 67-69.
 - ZHOU W, YE S D. Research progress of vitamin D and chronic complications of diabetes mellitus[J]. *Chin J Diabetes*, 2021, 29(1): 67-69.
 - [10] 邓娟娟, 张丹, 韩晴. 等. 活性维生素 D 对 2 型糖尿病大鼠肾组织胰岛素信号通路 PI3K/Akt 的影响[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(7): 617-620.
 - DENG J J, ZHANG D, HANG Q, *et al*. Effects of active vitamin D on PI3K/Akt in renal tissue insulin signaling pathway in type 2 diabetic rats[J]. *J Shanxi Med Univ*, 2015, 46(7): 617-620.
 - [11] HOANG DO O, THORN P. Insulin secretion from beta cells within intact islets: location matters[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(4): 406-414.
 - [12] SCHLEU M F, BARRETO D B, ARRIAGE M B, *et al*. Lower levels of vitamin D are associated with an increase in insulin resistance in obese Brazilian women[J]. *Nutrients*, 2021, 13(9): 2979.
 - [13] SZYMCAK P I, DRZEWSKI J, ŚLIWINSKA, *et al*. The molecular mechanisms by which vitamin d prevents insulin resistance and associated disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6644.
 - [14] NIROOMAND M, FOTOUHI A, IRANNEJAD N, *et al*. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 148: 1-9.
 - [15] ALKHALIDI B, ROTONDI M A, KIMBALL S M, *et al*. Clinical utility of serum 25-hydroxyvitamin D in the diagnosis of insulin resistance and estimation of optimal 25-hydroxyvitamin D in U. S. adults[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 134(1): 80-90.
 - [16] LEFEBVRE P, CHINETTI G, FRUCHART J C, *et al*. Sorting out the roles of PPAR alpha in energy metabolism and vascular homeostasis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116: 571-580.
 - [17] CHENG Q, LI Y C, BOUCHER B J, *et al*. A novel role for vitamin D: modulation of expression and function of the local renin-angiotensin system in mouse pancreatic islets[J]. *Diabetologia*, 2011, 54, 2077-2081.
 - [18] PANDE M, HUR J, HONG Y, *et al*. Transcriptional profiling of diabetic neuropathy in the BKS db/db mouse: a model of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2011, 60(7): 1981-1989.
 - [19] 向薇, 程实, 马玲. 1, 25-二羟基维生素 D₃ 对脂肪细胞脂滴代谢的影响[J]. 重庆医学, 2019, 48(6): 937-941.
 - XIANG W, CHENG S, MA L. Effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ on lipid droplet metabolism in adipocytes[J]. *J Chongqing Med*, 2019, 48(6): 937-941.
 - [20] JANMOHAMMADI P, DJAFARI F, FARSAANI G M, *et al*. Parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D do not mediate the association between dietary calcium, protein and vitamin d intake and adiposity and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a structural equation modeling approach[J]. *Clin Nutr Res*, 2020, 9: 271-283.
 - [21] MCCURDY C E, KLEMM D J. Adipose tissue insulin sensitivity and macrophage recruitment: does PI3K pick the pathway[J]. *Adipocyte*, 2013, 2, 135-142.
 - [22] BORGES C C, SALLES A F, BRINGHEENTI I, *et al*. Adverse effects of vitamin D deficiency on the PI3K/Akt pathway and pancreatic islet morphology in diet-induced obese mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60: 346-57.
 - [23] FELDMAN E L, NAVE K A, JENSEN T S, *et al*. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain[J]. *Neuron*, 2017, 93: 1296-1313.
 - [24] WENCLEWSKA S, SZYMCAK P I, DREWOSKI J, *et al*. Vitamin D supplementation reduces both oxidative DNA damage and insulin resistance in the elderly with metabolic disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2891.
 - [25] HAQ S H, ALIAFALEQ N O, JOHARI R A. Vitamin D treatment reverses the induced oxidative stress damage to DNA[J]. *Pak J Biol Sci*, 2019, 22: 8-14.
 - [26] WIMALAWAMSA S J. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging[J]. *Biology*, 2019, 8(2): 30.
 - [27] WANG D X, LI Y, WANG N, *et al*. 1 α , 25-dihydroxyvitamin D prevents renal oxidative damage via the PARP1/SIRT1/NOX4 pathway in Zucker diabetic fatty rats[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318: E343-E356.
 - [28] JEHAN F, NEVEU I, BARBOT N, *et al*. MC903, an analogue of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃, increases the synthesis of nerve growth factor[J]. *Eur J Pharmacol*, 1991, 208: 189-191.
 - [29] DERAKHSHANIAN H, JAVANBAKHTE M H, ZAREI M, *et al*. Vitamin D increases IGF-I and insulin levels in experimental diabetic rats[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2017, 36: 57-59.
 - [30] ALAM U, ARUL D V, JAVED S, *et al*. Vitamin D and diabetic complications: true or false prophet[J]. *Diabetes Therapy*, 2016, 7(1): 11-26.
 - [31] BIVONA G, GAMBINO C M, IACOLINO G, *et al*. Vitamin D and the nervous system[J]. *Neurol Res*, 2019, 41: 827-835.
 - [32] MU Z P, WANG Y G, LI C Q, *et al*. Association between tumor necrosis factor- α and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(2): 983-996.
 - [33] RISTIKJ S D, RISTESKA N V, PAPAZOVA M. Role of inflammation in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(14): 2267-2270.
 - [34] COHEN L M, SHANY S, TOBVIN D, *et al*. Vitamin D decreases NF κ B activity by increasing IkappaB α levels[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(4): 889-897.
 - [35] ZNANG Y, LEUNG D Y, RICHES B N, *et al*. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1[J]. *J Immunol*, 2012, 188: 2127-2135.
 - [36] SUBEDI L, LEE S E, MADIHA S, *et al*. Phytochemicals against TNF α -mediated neuroinflammatory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 764.
 - [37] WOLDEN K H, OVERBERGH L, CHRISTESEN H T, *et al*. Vitamin D and diabetes: its importance for beta cell and immune function[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 347(1/2): 106-120.
 - [38] KIM D H, MEZA C A, CLARKE H, *et al*. Vitamin D and endothelial function[J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 575.
 - [39] CHAROENNGAM N, HOLICK MICHAEL F. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 2097.
 - [40] SAID M A. Vitamin D attenuates endothelial dysfunction in streptozotocin induced diabetic rats by reducing oxidative stress[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2020, 1: 1-5.