

专家论坛

维生素 D 在老年常见病防治中的应用进展*

杨善儒 王晓明**

空军军医大学第一附属医院老年病科, 西安 710032



王晓明, 空军军医大学西京医院老年病科主任, 教授、主任医师、博士生导师。主要从事老年心血管疾病等慢性疾病的综合管理及老年疑难危重症与多器官衰竭的综合救治。担任中国医师协会老年医学科医师分会副会长, 中华医学会老年医学分会常委兼心血管病学组组长, 陕西省医学会老年医学分会主任委员, 全军老年医学专业分会副主任委员, 国家卫健委老年医学标准委员会专家, 陕西省老年疾病临床医学研究中心主任, 《心脏杂志》《中华老年心脑血管病杂志》《中华老年多器官衰竭杂志》副主编等职务。承担科技部重大专项、卫健委行业专项、军队重大科研项目、国家自然科学基金等项目 20 余项, 撰写专著 12 部, 发表学术论文 200 余篇, 其中 SCI 文章 80 余篇。

[摘要] 维生素 D 作为一种固醇激素, 能够促进肠道的钙磷吸收, 帮助人体维持钙磷平衡, 还能够促进骨矿化, 调节骨稳态, 在治疗骨质疏松等多种疾病中发挥着重要作用。随着全球维生素 D 缺乏问题的日益严重, 近年来各学科对于维生素 D 的关注度不断提高, 发现维生素 D 在人体内作用广泛, 在众多领域有着较好的应用前景, 本文通过对维生素 D 在骨质疏松症、心血管疾病、衰弱和肌少症、糖尿病等老年常见病领域的研究进展进行总结分析, 以提升老年常见病的临床治疗中对维生素 D 的重视。

[关键词] 维生素 D; 衰弱; 骨质疏松; 心血管疾病

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.04.001

Advances in the Application of Vitamin D in the Prevention and Treatment of Common Diseases in the Elderly

Yang Shanru, Wang Xiaoming**

Department of Geriatrics, the First Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032

** Corresponding author: Wang Xiaoming, email: xmwang@fmmu.edu.cn

[Abstract] Vitamin D, as a steroid hormone, can promote intestinal calcium and phosphorus absorption, help the human body maintain the balance of calcium and phosphorus levels, and also promote bone mineralization, regulate bone homeostasis, and play an important role in the treatment of osteoporosis and other diseases. With the increasing problem of vitamin D deficiency worldwide, the attention of various disciplines to vitamin D has been increasing in recent years, and it has been found that vitamin D has a wide range of effects in the human body and has a good application prospect in a number of fields. This paper summarizes and analyzes the research progress of vitamin D in the fields of osteoporosis, cardiovascular disease, frailty and sarcopenia, diabetes in the elderly common diseases, in order to improve the attention to vitamin D in the clinical treatment of common diseases in the elderly.

[Key words] Vitamin D; Frailty; Osteoporosis; Cardiovascular disease

随着全球人口老龄化问题的日益严重, 各类老年疾病发病率逐渐上升, 维生素 D 对老年人健康的影响受到更多的关注。相关研究显示, 维生素 D 缺乏与多种年龄相关疾病的发生发展密切相关, 补充维生素 D 对于多种老年疾病有着良好的

预防和治疗效果^[1]。本文就维生素 D 与不同类型老年疾病的相关研究及应用进展进行综述, 为临床治疗提供依据。

1 概述

维生素 D 是人体维持生命所需的一种类固醇

* 军队后勤科研保健专项 (23BJZ13)

** 通讯作者: 王晓明, 电子邮箱 xmwang@fmmu.edu.cn

激素, 包括维生素 D₂ 和维生素 D₃, 前者主要来源于植物中的麦角钙化醇, 后者则来源于动物源性食物中的胆钙化醇^[2]。阳光照射、外源性饮食和药物供应是人体维生素 D 的主要来源, 人体皮肤细胞中的 7-脱氢胆固醇经紫外线照射后形成维生素 D 前体, 并将其存储到脂肪细胞中。维生素 D 前体没有生物活性, 需与维生素 D 结合蛋白结合转运进入血液循环, 在肝细胞微粒体 25-羟化酶 (CYP24A1、CYP2R1) 作用下转变为 25-羟维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25 (OH) D], 而后被运至肾脏, 在 1 α -羟化酶 (CYP27B1) 作用下转化为具有生物活性的 1,25-二羟维生素 D [1,25-hydroxy vitamin D, 1,25 (OH)₂D]^[3]。1,25 (OH)₂D 通过对各个靶器官维生素 D 受体 (Vitamin D receptor, VDR) 的激活发挥出广泛的生物学效应, 包括调节机体的钙磷平衡、调节细胞增殖与分化, 以及介导炎症反应、维持免疫稳态等多重作用^[4]。

维生素 D 主要以 25 (OH) D 结合载体蛋白的形式参与血液循环。在各类维生素 D 及其代谢物中, 25 (OH) D 在人体血液中含量较高, 半衰期长也更加容易检出, 因此临床上普遍用 25 (OH) D 水平来反映人体维生素 D 含量。调查研究发现, 世界范围内约有 10 亿人存在维生素 D 缺乏的情况; 不同国家、不同种族之间的维生素 D 缺乏情况存在明显差异, 其变化受到纬度、生活环境、经济条件、基因多态性等因素的影响^[5]。在我国, 华南地区, 血清 25 (OH) D 的平均水平高于其他地区, 夏季和秋季的平均水平高于冬季和春季^[2]。除此之外, 维生素 D 缺乏与年龄增长密切相关^[6]。对于老年人群, 在食物摄入减少、阳光照射不足、慢性疾病及各种药物影响下, 老年人群维生素 D 缺乏的情况更严重。一项多中心研究显示, 在我国高达 71.9% 的 60 岁以上老年人存在维生素 D 缺乏或不足^[7]。《老年人维生素 D 临床应用专家共识 (2018)》指出, 维生素 D 缺乏与多种衰老相关的慢性疾病关系密切, 是骨质疏松、肌少症、恶性肿瘤、心血管疾病等多种老年疾病发生的共同因素^[1]。鉴于此, 对我国老年人群维生素 D 水平的评估就显得更为重要。

2 维生素 D 的临床应用进展

2.1 骨质疏松症

骨质疏松症是一种老年人常见的代谢性骨病, 其特征是低骨量和骨组织微结构退化, 导致骨折的风险增加^[8]。骨密度是骨质量的重要标志, 双能 X 线骨密度测量是诊断的金标准, 可以用来反映骨质疏松的严重程度, 足量钙和维生素 D 的均衡饮食对保持骨骼健康非常重要^[9]。钙是人体骨骼的主要成分, 随着年龄增长人体的钙流失加快, 成为导致骨质疏松的重要因素。维生素 D 能够帮助人体肠道重吸收钙, 并且可以与骨细胞中的 VDR 结合, 促进骨骼钙磷的沉积; 也能够直接作用于甲

状旁腺, 促进甲状旁腺激素的合成与分泌, 调节钙磷代谢^[10]。由此可见, 一旦出现维生素 D 缺乏的情况, 会直接影响到老年人的骨转换代谢, 最终导致骨质疏松, 加大老年人骨折的风险。对于骨质疏松老年患者, 通过补充维生素 D 能够起到有效的防治效果。Liao 等^[11] 研究结果显示, 利用骨化三醇和阿法骨化醇能够有效提升骨质疏松患者的骨密度, 降低骨吸收指标水平, 具有良好的临床应用效果。在 Gallagher 和 Macdonald 等^[12-13] 的研究中, 当人体血清 25 (OH) D 水平低于 25 nmol/L 时, 补充维生素 D 400 IU/d 或 1 000 IU/d, 腰椎骨密度显著升高, 当补充剂量维持在 1 000 IU/d 时, 髌部骨密度也有显著升高。但对血清 25 (OH) D 高于 30 nmol/L 的受试者, 获益并不明显。由此可见, 人体补充维生素 D 后所产生的效果, 与自身的维生素 D 水平有着较大联系, 通俗来讲自身维生素 D 水平越低, 补充维生素 D 所取得的效果越显著。因此, 在临床应用中需要考虑患者的实际病情, 对于是否存在维生素 D 缺乏症状进行判定, 考虑是否需要补充维生素 D, 从而更好地发挥维生素 D 防治骨质疏松的作用。《原发性骨质疏松诊疗指南 (2022)》建议对于维生素 D 缺乏或不足的人群, 应积极补充维生素 D, 使血清 25 (OH) D 水平维持在 50 nmol/L 以上, 有助于维持骨骼健康^[14]。

2.2 心血管疾病

心血管疾病是老年人最常见的疾病之一, 其患病率高, 并且预后较差, 严重影响老年人的健康。维生素 D 对心血管系统的多效作用是由细胞内 VDR 或其他跨膜受体介导的, 包括对衰老、炎症、老化和脂肪病变的有益调节^[15]。VDR 在血管细胞中广泛表达, 其中许多细胞表达 1 α -羟化酶, 能够将 25 (OH) D 转化为 1,25 (OH)₂D, 进而减轻炎症, 调节肾素-血管紧张素-醛固酮系统, 并抑制血管平滑肌的增殖^[16]。维生素 D 还可以下调内皮细胞中的 COX-1, 减少内皮衍生的收缩因子的产生, 从而调节血管张力, 从而对血压和冠脉舒张的调节产生影响^[17]。D-Health 试验是在澳大利亚开展的一项大型随机对照试验 (Randomized controlled trial, RCT) 研究, 旨在探讨每月补充维生素 D 对老年人群健康状况的影响。经过 5 年的随访发现, 补充维生素 D 有助于降低心肌梗死和冠状动脉血管重建等主要心血管事件的发生率, 并且这种保护作用在服用他汀类药物或其他心血管药物的患者中, 效果更为明显^[18]。心力衰竭作为心血管疾病的末期症状, 其发病机制更加复杂。近年来有研究发现, 多数心力衰竭患者存在维生素 D 缺乏的情况, 怀疑与其预后效果不佳有着较大关系。英国学者在对心力衰竭患者的前瞻性研究中发现, 维生素 D 缺乏与左心室收缩功能障碍导致的慢性心力衰竭患者死亡率增加相关, 血清

25 (OH) D 浓度每增加 2.72 倍, 全因死亡率下降 14%, 可以作为慢性心力衰竭患者发生死亡风险的独立预测因素^[19]。维生素 D 缺乏还与引起心血管疾病的多项危险因素如血脂异常、肥胖、高血压等有着较大关联。在 Dibaba^[20] 研究中显示, 补充维生素 D 对降低血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平有益, 可用于高脂血症患者的辅助治疗。Mirhosseini 等^[21] 的研究结果表明, 高血压患者补充维生素 D 能够促进血压的降低, 当每日补充维生素 D 剂量在 4 000 IU/L 时血压的降幅最大, 控制效果最好^[21]。然而, 也有一些临床研究未能证明维生素 D 补充剂对心血管健康有明显的积极作用, 仍然需要更完善的 RCT 和系统综述对这种结果之间的巨大差异找到合理的解释^[22-24]。

2.3 衰弱和肌少症

衰弱是临床中常见的老年综合征, 表现为以肌少症为主要特征, 多系统或脏器生理储备能力下降, 从而使机体内抵抗应激反应的能力下降, 导致疾病易感性增高, 对老年人的健康水平和生活质量影响巨大。一项纳入全球 57 项共计 56 407 例老年人的研究发现, 老年人衰弱总患病率高达 26.9%, 患病率随着年龄增长逐渐提高, 与我国的相关研究数据基本符合^[25]。按照 Fried 评估标准, 衰弱通常伴随步速减慢、握力下降、体力活动减少、体质量减轻、易疲劳等表现, 与人的肌肉质量和功能关系密切。Hirani 等^[26] 研究发现, 维生素 D 缺乏会引起握力下降和易疲劳等表现, 是导致衰弱发生的危险因素。目前, 维生素 D 可以增强肌肉功能的重要作用已经得到了广泛研究^[27-28]。维生素 D 可以通过调节肌浆网和肌膜的钙通道以及钙泵活性调节钙内流, 还能够调节肌细胞线粒体和酶的功能进而影响肌肉功能, 通过补充维生素 D 促进肌肉力量和协调性或许能够成为改善老年人衰弱状态的重要途径。一项纳入了 29 项 RCT 的荟萃分析表明, 补充维生素 D 对整体肌肉力量均有小幅增加, 在基线血清 25 (OH) D 水平低于 30 nmol/L 的参与者中, 效果最为显著^[29]。另有研究发现, 通过对存在衰弱症状的老年人每日补充维生素 D 4 000 IU, 3 个月后发现患者的步速和相对骨骼肌质量指数得到有效提升^[30]。上述均提示补充维生素 D 能够有效改善患者的躯体功能, 促进肢体运动功能的提高, 减轻患者的衰弱症状, 对于改善老年人的日常生活质量有良好意义。不过维生素 D 对老年人衰弱的防治效果仍然存在一些争议, 近年来, 国外开展了基于维生素 D 和 Omega-3 为补充剂的大型队列试验 (VITAL 试验), 试验采取了 2 × 2 析因设计, 观察口服维生素 D₃ 2 000 IU/d 和 (或) Omega-3 1 g/d 对 50 岁以上老年人衰弱指数的影响, 观察期为 5 年, 然而结果表明两种补充剂没有对衰弱指数产生明显的影响, 表明维生素 D 对衰弱状态的影响并不明确^[31]。该研究样本量大, 且观察期长, 设计较为合理, 但同时也存在一定的局限性。首先, 试验补

充的维生素 D 剂量单一, 2 000 IU/d 可能不是防治衰弱的最佳剂量; 其次, 入组的老年人均来自社区, 基础 25 (OH) D 水平较高, 无法体现对维生素 D 缺乏人群的干预效果。未来可以在此基础上, 评估不同剂量维生素 D 对老年人衰弱的干预效果, 以及补充剂对维生素 D 缺乏人群的影响, 从而得出更加全面的结论。

2.4 糖尿病

糖尿病是老年人常见的一种慢性代谢性疾病, 与胰岛素抵抗、分泌不足等密切相关。研究发现, 炎症是诱导胰岛素抵抗的主要因素, 过量的 Ca²⁺ 和活性氧信号导致胰岛 β 细胞的死亡和糖尿病的发生。维生素 D 能够通过减少机体内炎症细胞的表达, 维持体内正常的 Ca²⁺ 和活性氧静息水平, 延缓胰岛 β 细胞的凋亡, 从而用于糖尿病的辅助治疗^[32]。此外, 目前认为 DNA 羟甲基会增加糖尿病等多种慢性疾病的发病风险, 维生素 D 可以通过增加 DNA 去甲基化酶的表达来抑制高甲基化从而发挥重要作用^[33]。虽然作用机制尚未完全阐明, 但从表观遗传调控方面为疾病的防治提供思路。在 Cojic 等^[34] 的研究中, 2 型糖尿病患者接受常规降糖治疗的同时口服维生素 D, HbA1c 水平的改善更为明显。RCT 表明, 沙格列汀和维生素 D 联合治疗对成人 1 型糖尿病患者 β 细胞功能具有更好的保护作用^[35]。最近一项系统性回顾分析显示, 每日服用维生素 D 可将 2 型糖尿病的患病率降低 15%, 尤其对于糖尿病前期的人群, 补充维生素 D 并保持血清 25 (OH) D 在较高水平能够有效降低糖尿病患病风险^[36]。上述结果提示了维生素 D 在降低氧化应激以及代谢综合征的发生风险上发挥重要作用。

2.5 其他领域

维生素 D 与人体先天性免疫和获得性免疫关系密切^[37]。先天免疫系统通过许多所谓的模式识别受体来检测一系列病原体。维生素 D 通过对模式识别受体信号通路的调控, 促进巨噬细胞等免疫细胞的先天免疫反应, 诱导编码抗菌肽 CAMP/LL37 的基因表达, 发挥抗菌和抗病毒作用^[38]。并且维生素 D 可以参与 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞反应, 调节 CD4⁺T 细胞各亚群平衡, 下调 CD8⁺T 细胞表达, 抑制 IFN-γ 和 TNF-α 的产生。也可以调节 B 淋巴细胞向浆细胞转化, 上调 IL-10、转化生长因子-β、抑制标志物 CTLA-4 和 CD25, 促进抗炎表型的表达^[39]。Torres 等^[40] 的研究发现, 给予伴发急性呼吸窘迫综合征的新冠肺炎患者每日大剂量补充维生素 D 作为辅助治疗, 可以改善机体炎症环境和 SARS-CoV-2 感染细胞的细胞毒性反应, 从而达到缩短住院时间并改善预后的目的。而且有研究表明, 维持血清 25 (OH) D 浓度在 75 nmol/L 以上, 可显著降低病毒感染、败血症以及自身免疫性疾病的患病风险。很多设计良好、

随访时间足够长的 RCT 都证实了维生素 D 在感染性疾病防治中的实质性益处^[41]。

3 总结与展望

维生素 D 缺乏与多种年龄相关疾病的发生发展密切相关。目前国内外相关研究中, 维生素 D 在提升骨密度、调节免疫和改善慢性炎症方面发挥的作用较为明确, 有较多的基础实验以及临床研究作为参考。然而, 一些大的循证试验并没有得到预期积极的结果, 比如著名的 VITAL 试验^[4]。目前各项临床试验结果的差异可能来源于以下几个方面: ①维生素 D 补充剂的种类、服药剂量以及时间不一致; ②受试者的血清 25 (OH) D 基线水平差异较大, 多项研究表明维生素 D 补充剂只对自身维生素 D 缺乏和不足患者产生作用, 对维生素 D 充足人群效果不显著; ③老年人通常伴随疾病较多, 基础病情和治疗方案的个体差异可能会影响最终的研究结论。由此可见, 未来的临床研究设计需要更加细化, 分组和干预方案要更加合理。对于维生素 D 在免疫、代谢等方面的调控机制, 还需要借助更完善的动物模型进行深入研究。随着研究的深入, 维生素 D 的具体作用机制会更加清晰, 指导医生更合理地用于临床辅助治疗, 拓宽老年多发病的治疗策略。

参考文献

- [1] 中华医学会老年医学分会骨代谢疾病学组. 老年人维生素 D 临床应用专家共识 (2018) [J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37 (9): 953-961.
Group of Bone Metabolism Disease, Geriatrics Branch of Chinese Medical Association. The expert consensus on clinical application of vitamin D in elderly people [J]. *Chin J Geriatr*, 2018, 37 (9): 953-961.
- [2] Jiang W, Wu D B, Xiao G B, et al. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors [J]. *Med Clin (Barc)*, 2020, 154 (1): 7-12.
- [3] 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 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34 (3): 187-201.
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research, Chinese Medical Association. Consensus on the clinical applications of Vitamin D and its analogues [J]. *Chin J Endocrinol Metab*, 2018, 34 (3): 187-201.
- [4] Gallagher J C, Rosen C J. Vitamin D: 100 years of discoveries, yet controversy continues [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11 (5): 362-374.
- [5] Roth D E, Abrams S A, Aloia J, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1430 (1): 44-79.
- [6] Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement [J]. *Endocrine*, 2023, 79 (1): 31-44.
- [7] 李海侠, 龚美亮, 邓新立, 等. 中国老年人维生素 D 水平多中心调查分析 [J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44 (1): 39-44.
Li H X, Gong M L, Deng X L, et al. Multicenter survey and analysis of vitamin D level in elderly people in China [J]. *Chin J Lab Med*, 2021, 44 (1): 39-44.
- [8] Vilaca T, Eastell R, Schini M. Osteoporosis in men [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2022, 10 (4): 273-83.
- [9] Anam A K, Insogna K. Update on osteoporosis screening and management [J]. *Med Clin North Am*, 2021, 105 (6): 1117-1134.
- [10] Reid I R, Bolland M J. Calcium and/or vitamin D supplementation for the prevention of fragility fractures: who needs it? [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (4): 1011.
- [11] Liao R X, Yu M, Jiang Y, et al. Management of osteoporosis with calcitriol in elderly Chinese patients: a systematic review [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9: 515-526.
- [12] Gallagher J C. Vitamin D and bone density, fractures, and falls: the end of the story? [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018, 6 (11): 834-835.
- [13] Macdonald H M, Reid I R, Gamble G D, et al. 25-hydroxyvitamin D threshold for the effects of vitamin D supplements on bone density: secondary analysis of a randomized controlled trial [J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33 (8): 1464-1469.
- [14] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南 (2022) [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (14): 1671-1691.
Chinese Society of Osteoporosis and Bone Mineral Research. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary osteoporosis (2022) [J]. *Chin Gen Pract*, 2023, 26 (14): 1671-1691.
- [15] Carbone F, Liberale L, Libby P, et al. Vitamin D in atherosclerosis and cardiovascular events [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44 (23): 2078-2094.
- [16] Latic N, Erben R G. Vitamin D and cardiovascular disease, with emphasis on hypertension, atherosclerosis, and heart failure [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (18): E6483.
- [17] Kassi E, Adamopoulos C, Basdra E K, et al. Role of vitamin D in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2013, 128 (23): 2517-31.
- [18] Thompson B, Waterhouse M, English D R, et al. Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2023, 381: e075230.
- [19] Cubbon R M, Lowry J E, Drozd M, et al. Vitamin D deficiency is an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure [J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58 (6): 2535-2543.
- [20] Dibaba D T. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr Rev*, 2019, 77 (12): 890-902.
- [21] Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball S M. Vitamin D

- supplementation, serum 25 (OH) D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 87.
- [22] Beveridge L A, Struthers A D, Khan F, et al. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data [J]. *JAMA Intern Med*, 2015, 175 (5): 745 – 754.
- [23] Miao J, Bachmann K N, Huang S, et al. Effects of vitamin D supplementation on cardiovascular and glycemic biomarkers [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10 (10): e017727.
- [24] Scragg R, Stewart A W, Waayer D, et al. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on cardiovascular disease in the vitamin D assessment study : a randomized clinical trial [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2 (6): 608 – 616.
- [25] Veronese N, Custodero C, Cella A, et al. Prevalence of multidimensional frailty and pre-frailty in older people in different settings: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 72: 101498.
- [26] Hirani V, Naganathan V, Cumming R G, et al. Associations between frailty and serum 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D concentrations in older Australian men: the concord health and ageing in men project [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68: 1112 – 1121.
- [27] Remelli F, Vitali A, Zurlo A, et al. Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (12): 2861.
- [28] Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and sarcopenia: potential of vitamin D supplementation in sarcopenia prevention and treatment [J]. *Nutrients*, 2020, 12 (10): E3189.
- [29] Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99 (11): 4336 – 4345.
- [30] Bo Y C, Liu C F, Ji Z, et al. A high whey protein, vitamin D and E supplement preserves muscle mass, strength, and quality of life in sarcopenic older adults: a double-blind randomized controlled trial [J]. *Clin Nutr*, 2019, 38 (1): 159 – 164.
- [31] Orkaby A R, Dushkes R, Ward R, et al. Effect of vitamin D3 and Omega-3 fatty acid supplementation on risk of frailty: an ancillary study of a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5 (9): e2231206.
- [32] Renke G, Starling-Soares B, Baesso T, et al. Effects of vitamin D on cardiovascular risk and oxidative stress [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (3): 769.
- [33] Ong L, Booth D R, Parnell G P. Vitamin D and its effects on DNA methylation in development, aging, and disease [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2020, 64 (23): e2000437.
- [34] Cojic M, Kocic R, Klisic A, et al. The effects of vitamin D supplementation on metabolic and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: a 6-month follow up randomized controlled study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 610893.
- [35] Yan X, Li X, Liu B, et al. Combination therapy with saxagliptin and vitamin D for the preservation of β -cell function in adult-onset type 1 diabetes: a multi-center, randomized, controlled trial [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 158.
- [36] Pittas A G, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes : a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176 (3): 355 – 363.
- [37] Ismailova A, White J H. Vitamin D, infections and immunity [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2022, 23 (2): 265 – 277.
- [38] Dimitrov V, Barbier C, Ismailova A, et al. Vitamin D-regulated gene expression profiles: species-specificity and cell-specific effects on metabolism and immunity [J]. *Endocrinology*, 2021, 162 (2): bqaa218.
- [39] Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? [J]. *Nutr Rev*, 2021, 79 (2): 200 – 208.
- [40] Torres M, Casado G, Vigón L, et al. Changes in the immune response against SARS-CoV-2 in individuals with severe COVID-19 treated with high dose of vitamin D [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112965.
- [41] Wimalawansa S J. Infections and autoimmunity-the immune system and vitamin D: a systematic review [J]. *Nutrients*, 2023, 15 (17): 3842.