

• 荟萃分析 •

青少年血清维生素 D 水平与非酒精性脂肪性肝病相关性的 Meta 分析

鲁果果*, 黄晓金*, 李国华, 赵永利

大连医科大学附属第二医院儿科, 辽宁 大连 116000

摘要: **目的** 系统评价维生素 D 水平与青少年非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的相关性, 为该病的治疗提供新思路。**方法** 检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库自 2013 年 1 月—2022 年 12 月有关青少年 NAFLD 与维生素 D 相关性的文献。通过纽卡斯尔-渥太华量表 (NOS) 及改编后的 NOS 量表进行质量评价, 采用 Stata15.0 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 12 篇研究, 包括 922 名青少年 NAFLD 患者。Meta 分析显示, NAFLD 青少年 25(OH)D 水平降低 ($SMD = -1.02$, $95\%CI: -1.54 \sim -0.49$, $I^2 = 96.9\%$)。根据研究类型及国家发展程度进行亚组分析, 未找到异质性来源, 但在各个亚组中 NAFLD 患者维生素 D 水平均降低; 进行敏感性分析逐一排除各项研究, 结果未发生本质改变, 提示结果稳定; 发表偏倚评价显示未存在明显发表偏倚。**结论** 青少年 NAFLD 患者维生素 D 水平降低, 维生素 D 可能参与 NAFLD 的发展。

关键词: 青少年; 维生素 D; 非酒精性脂肪性肝病; Meta 分析

中图分类号: R725.7 文献标识码: A 文章编号: 1008-6579(2024)08-0897-05 doi:10.11852/zgetbjzz2024-0122

Meta-analysis on the relationship between serum vitamin D level and nonalcoholic fatty liver disease in adolescents

LU Guoguo*, HUANG Xiaojin*, LI Guohua, ZHAO Yongli

Department of Pediatrics, The Second Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116000, China

Corresponding author: ZHAO Yongli, E-mail: zhaoyongli79@163.com

Abstract: **Objective** To systematically evaluate the correlation between vitamin D level and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in adolescents, in order to provide new ideas for the treatment of the disease. **Methods** The literatures regarding the correlation between NAFLD and vitamin D in adolescents from January 2013 to December 2022 were searched in PubMed, Embase, Cochrane Library, China knowledge Network and Wanfang database. Quality of the literature was evaluated by the Newcastle-Ottawa scale (NOS) and the adapted NOS quantitative change, and the Meta-analysis was carried out by Stata15.0. **Results** A total of 12 studies were included, including 922 adolescent NAFLD patients. Meta-analysis results showed that the level of 25(OH)D in NAFLD adolescents significantly decreased ($SMD = -1.02$, $95\%CI: -1.54 - -0.49$, $I^2 = 96.9\%$). The source of heterogeneity was not found in the subgroup analysis on the type of study and the degree of national development, but the vitamin level in each subgroup decreased. Sensitivity analysis excluded each study one by one, and the results did not change in essence, suggesting that the results were stable. No obvious publication bias was found. **Conclusion** The level of Vitamin D is decreased in adolescent patients with NAFLD, which may be involved in the development of NAFLD.

Keywords: adolescent; vitamin D; nonalcoholic fatty liver disease; Meta-analysis

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是代谢综合征的肝脏表现, 是世界上最常见的慢性肝病, 已经影响了世界人口的 $1/4^{[1]}$ 。近年来, 由于生活方式改变, 如久坐、高糖饮食的摄入等, 青少年 NAFLD 发病率随之上升, 在一般儿科人群中, 该病全球发病率为 7.4% , 而在肥胖人群中,

患病率达 52.49% , 并且有研究预测一般儿科人群患病率将在 2040 年达到 $30.7\%^{[2]}$ 。本病的治疗主要依靠改变生活方式, 但在儿科依从性差, 因此寻找其他治疗方式成为目前迫切需要解决的问题。

维生素 D 不仅参与钙磷代谢, 还被证实与自身免疫性疾病、心血管疾病等发展有关, 并参与介导多

作者简介: 鲁果果 (1997-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向儿童营养代谢疾病; 黄晓金 (1987-), 女, 主治医师, 主要研究方向儿童内分泌疾病。

通信作者: 赵永利, E-mail: zhaoyongli79@163.com

注: * 共同第一作者。

种代谢疾病,如肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征等^[3-4]。维生素 D 与其受体(vitamin D receptor, VDR)及类视黄醇受体形成异二聚体结合发挥抗炎、抗纤维化作用,并能通过调节胰岛素的分泌及敏感性改善胰岛素抵抗^[5-6]。目前关于维生素 D 水平与 NAFLD 之间的关系存在争议,本研究通过 Meta 分析对维生素 D 水平与青少年 NAFLD 关系进行系统评价,为青少年 NAFLD 患者的预防及早期治疗提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索策略 在 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库中进行检索,检索范围为 2013 年 1 月—2022 年 12 月发表的有关维生素 D 与青少年非酒精脂肪性肝病关系的文献。检索采取主题词与自由词相结合。英文检索词为:“Nonalcoholic Fatty Liver Disease”、“NAFLD”、“Liver, Nonalcoholic Fatty”、“Nonalcoholic steatohepatitis”、“Fatty Liver, Nonalcoholic”、“Vitamin D、25-hydroxyvitamin D”、“1,25-dihydroxy vitamin D”、“cholecalciferol”、“25-hydroxyvitamin D2”、“Children”、“Adolescent”、“Teen”。中文检索词为非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、脂肪肝、维生素 D、儿童、青少年。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:1)研究对象为经肝活检或影像学确诊为 NAFLD 和/或经 ALT 水平测定怀疑为 NAFLD 的患者,年龄 ≤ 18 岁;2)研究类型为观察性研究,并已经发表;3)提供完整维生素 D 数据,数据以 $\bar{x} \pm s$ /标准误表示。排除标准:1)综述、Meta 分析、会议摘要、动物实验、重复性研究的文献;2)数据不完整及无对照组的研究。

1.3 数据提取 由 2 名研究者分别按照上述检索策略进行检索,并根据相应纳入排除标准对文献进行初筛,排除不符合的研究,然后对纳入的研究相互评阅,如果结果不统一,则由第 3 名研究者进行评价。提取的信息包括第一作者姓名、发表年份、研究类型、研究地点、参与人数、对照组及研究组维生素 D 水平。若研究涉及多个研究组或对照组,将数据进行合并。

1.4 文献质量评价 对于可纳入的病例对照研究采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行质量评价^[7]。对于纳入的横断面研究,选择改编后的 NOS 量表进行质量评价^[8],评分超过 5 分为高质量研究。

1.5 统计学方法 采用 Stata 15.0 进行数据分析,

由于各研究的维生素 D 单位存在差异,选择均数标准差(standardized mean difference, SMD)作为效应指标,计算其 95% 置信区间(confidence interval, CI), $P < 0.05$ 表明结果具有统计学意义。用 I^2 检验评价各研究间异质性,若 $I^2 < 50\%$,选择固定效应模型,反之选择随机效应模型。根据研究类型及国家发展程度进行亚组分析寻找异质性来源,对研究逐一剔除进行敏感性分析评价结果稳定性及对文章是否存在发表偏倚进行评价。

2 结果

2.1 纳入文献的一般特征 共检索到 140 篇文献,根据拟定的纳排标准对文献进行筛选,最后共纳入 12 篇文献^[9-20]。其中包括 9 篇病例对照研究、3 篇横断面研究,共包括 NAFLD 组 922 人,对照组 5 178 人。文献筛选流程图见图 1,纳入研究的质量评价及一般特征见表 1。

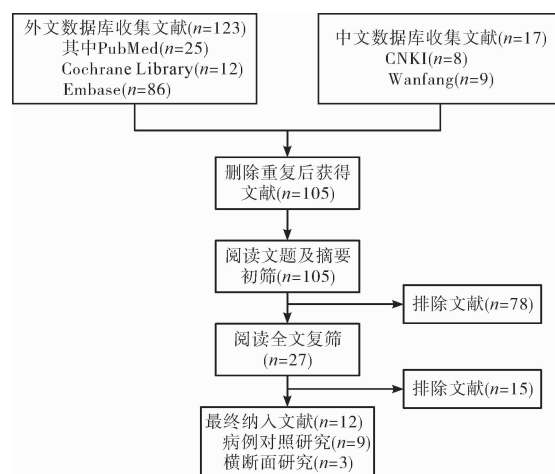


图 1 文献筛选流程图及结果

Fig. 1 Flow chart of the literature retrieval

2.2 维生素 D 与青少年非酒精性脂肪肝相关性的 Meta 分析结果 共纳入 12 篇研究,各研究间存在明显异质性($I^2 = 96.9\%$, $P < 0.001$),采用随机效应模型进行分析,结果显示 NAFLD 患者 25(OH)D 水平降低($SMD = -1.02$, 95% CI: $-1.54 \sim -0.49$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 2。

2.3 亚组分析 各研究间异质性较大($I^2 = 96.9\%$),根据研究类型、国家发达程度进行亚组分析。在病例对照研究有关相关性研究中得出 $SMD = -1.31$ (95% CI: $-2.26 \sim -0.35$, $I^2 = 97.1\%$, $P = 0.007$),在横断面研究亚组得出 $SMD = -0.26$ (95% CI: $-0.44 \sim -0.08$, $I^2 = 66.2\%$, $P = 0.005$),故研究类型不是异质性来源。在发展中国家亚组有关相关性研究中得出 $SMD = -1.40$ (95% CI:

$-2.60 \sim 0.21, I^2 = 97.8\%, P = 0.021$), 在发达国家 $I^2 = 81.4\%, P = 0.001$), 故提示国家发达程度不是亚组得出 $SMD = -0.44 (95\%CI: -0.71 \sim -0.17,$ 异质性来源。见表 2。

表 1 纳入研究的基本信息及质量评价

Tab. 1 General data and quality evaluation of the included studies

第一作者及年份	国家	诊断方法	人数	NAFLD 组	对照组	P 值	质量评价			
				25(OH)D (ng/mL)	25(OH)D (ng/mL)		选择	可比性	结局暴露	总分
Pirgon 2013 ^[9]	土耳其	超声	117	29.50±18.40	43.96±19.97	<0.05	3	2	1	6
Black 2014 ^[10]	澳大利亚	超声	994	26.80±8.80	30.80±9.60	<0.001	3	1	3	7
Malespin 2015 ^[11]	美国	转氨酶测定	146	16.50±6.40	20.80±7.10	0.024	3	1	2	6
Mohamed Ahmed 2016 ^[12]	埃及	超声	70	20.84±16.52	41.88±14.48	<0.001	4	2	2	8
Sezer 2016 ^[13]	土耳其	超声	111	16.60±6.20	14.60±7.00	0.113	4	0	2	6
胡颖 2018 ^[14]	中国	超声	218	12.78±3.34	24.03±2.98	NA	3	2	3	8
Cho 2019 ^[15]	韩国	转氨酶测定	3 878	14.92±4.80	16.28±9.10	<0.001	4	1	3	8
张华兰 2019 ^[16]	中国	超声	92	12.85±3.31	26.3±2.3	NA	4	2	3	9
李婧 2020 ^[17]	中国	超声/CT	77	21.30±8.77	28.53±10.18	<0.01	3	2	3	8
Chun 2021 ^[18]	美国	MRI	235	24.10±8.30	25.60±6.60	0.136	4	1	3	8
Yang 2022 ^[19]	中国	MRI	71	16.50±4.70	17.85±4.43	NA	4	0	2	6
杨琳 2022 ^[20]	中国	超声/CT	91	17.08±6.56	19.72±4.80	0.089	4	2	3	9

注: P 值为 NAFLD 组与对照组 25(OH)D 水平的比较, NA 表示无数据, 1ng/mL=2.5nmol/L。

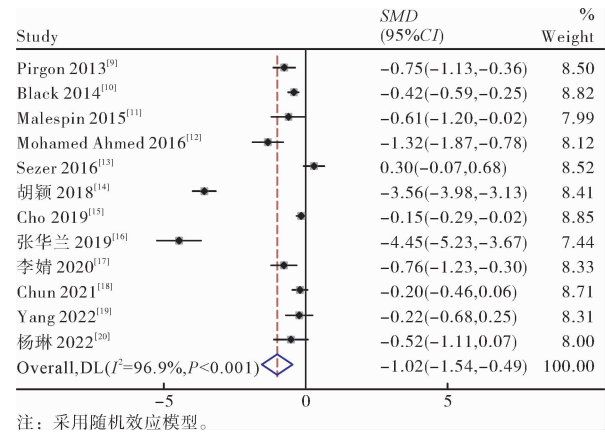


图 2 维生素 D 与非酒精性脂肪肝相关性森林图
Fig. 2 Forest plot of the correlation between vitamin D and NAFLD

表 2 亚组分析结果
Tab. 2 Results of subgroup analysis

亚组	人数(NAFLD 组/对照组)	SMD 值(95%CI)	I ² 值(%)	P 值
病例对照研究	424/569	-1.31(-2.26~-0.35)	97.1	0.007
横断面研究	498/4 609	-0.26(-0.44~-0.08)	66.2	0.005
发展中国家	365/412	-1.40(-2.60~0.21)	97.8	0.021
发达国家	557/4 766	-0.44(-0.71~-0.17)	81.4	0.001

2.4 敏感性分析 对纳入的 12 篇研究逐一剔除进行敏感性分析, 结果提示合并效应量仍在总的 95%CI 内, 维生素 D 水平低与儿童 NAFLD 之间都存在显著关系, 研究结果稳定。见图 3。

2.5 发表偏倚 漏斗图提示基本对称, Egger 检验提示本 Meta 分析不存在明显的发表偏倚 ($t = -1.99, P > 0.05$), 漏斗图见图 4, Egger 检验见图 5。

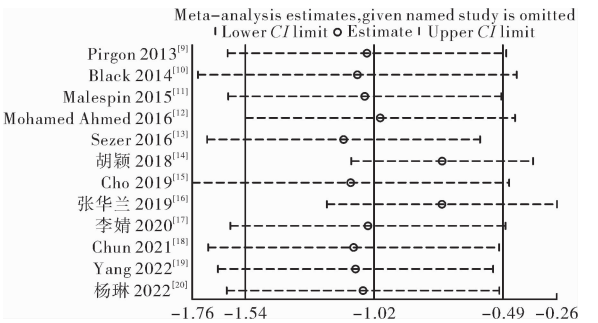


图 3 维生素 D 与青少年非酒精脂肪性脂肪肝相关性敏感性分析
Fig. 3 Sensitivity analysis of the correlation between vitamin D and NAFLD

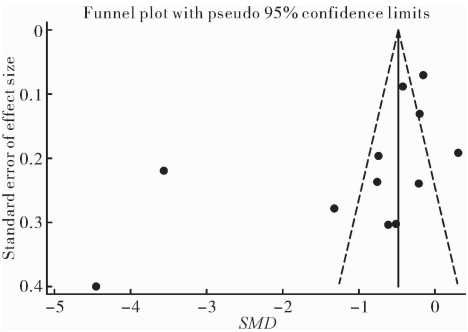


图 4 发表偏倚漏斗图
Fig. 4 Funnel plot of public bias

3 讨论

NAFLD 在肥胖青少年中平均发病率达 34.2%, 并随着 BMI 的增加而增长, 该病已成为发展中国家青少年肝脏相关死亡率的重要原因^[21-22]。因此寻找该

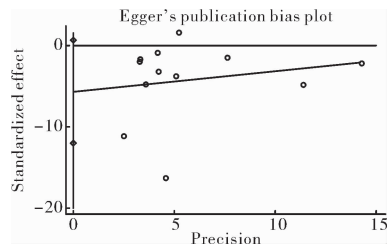


图 5 维生素 D 与青少年 NAFLD 相关性 egger 检验图

Fig. 5 Egger test diagram of the correlation between vitamin D and NAFLD

病有效的预防及治疗方法成为目前迫切解决的问题。

3.1 维生素 D 在 NAFLD 发生、发展中的作用 维生素 D 除了维持钙、磷酸盐浓度外,还参与调节脂肪组织炎症、肝纤维化、肝脏脂质沉积和胰岛素抵抗^[23]。近年来有研究指出,维生素 D 与 NAFLD 具有相关性,25(OH)D 水平与 NAFLD 严重程度呈显著负相关,并且 25(OH)D 水平降低的 NAFLD 患者发生代谢综合征的可能性更大^[24-26]。维生素 D 缺乏可能通过以下几种方式参与到 NAFLD 的发展中。维生素 D 缺乏可通过激活 toll 样受体刺激下游炎症信号分子导致脂肪变性和炎症,并增加游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)合成、抑制 β -氧化,从而导致胰岛素抵抗及肝脏脂质沉积^[27-28]。维生素 D 缺乏可通过抑制胰岛素增敏激素的分泌、调节 Ca^{2+} 浓度及降低 β 细胞功能来增加胰岛素抵抗,最终导致葡萄糖代谢失衡^[29-30]。另外,肠-肝轴在 NAFLD 的发展中起重要作用,有研究提出肠道菌群可作为该病治疗靶点^[31-32]。维生素 D 可通过 VDR 调节肠道菌群稳态,当维生素 D 缺乏时,可能会导致肠道菌群失衡,进而引起 NAFLD^[33]。最后,维生素 D 可能对 NAFLD 具有治疗作用。PPAR α 通路是调节脂质代谢平衡的重要传导通路,在高脂饮食诱导的动物模型中,补充维生素 D 可通过调节相关蛋白的表达从而调节脂质代谢和 β 氧化^[34]。维生素 D 可通过诱导自噬途径减少 FFA 诱导的脂质积累,抑制炎症基因表达并调节喂食高脂饮食小鼠的肝脂代谢^[35-36]。维生素 D 通过增加糖原合成和减少糖异生来改善肝脏胰岛素抵抗,以及减少氧化应激、炎症和脂肪生成^[37]。维生素 D 通过激活 PPAR- δ 可降低 FFAs 诱导的胰岛素抵抗^[38]。在饮食诱导的 NASH 小鼠模型中,补充维生素 D 可通过抑制金属蛋白酶组织抑制剂(TIMP-1)和抗 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达从而改善肝脏纤维化^[39]。El Amrousy 等^[40]将 NAFLD 儿童每日接受 2 000U/d 维生素 D 治疗 6 个月,结果提示治疗组的肝脏组织学缓解,并且肝酶、脂质状况、葡萄糖代谢和胰岛素抵抗明

显改善,这表明维生素 D 可作为 NAFLD 治疗的靶点。

3.2 NAFLD 青少年患者的维生素 D 水平较低

本 Meta 分析共纳入 12 篇观察性研究,其中包括 9 篇病例对照研究、3 篇横断面研究,共包括 6 100 名受试者,荟萃分析结果显示青少年 NAFLD 患者 25(OH)D 水平显著低于对照组($\text{SMD} = -1.02$, $95\% \text{CI}: -1.54 \sim -0.49$),差异有统计学意义。另外,因纳入的研究之间异质性显著($I^2 = 96.9\%$),故采用随机效应模型分析,并基于研究类型、国家发展程度进行亚组分析,没有发现异质性来源。进行敏感性分析,在除外任意一项研究后,所得效应量仍在总的 $95\% \text{CI}$ 内,提示单个研究不会影响最终结果,本 Meta 分析结果稳定。

综上,本研究通过荟萃分析报告了维生素 D 与青少年 NAFLD 之间的关系,提示维生素 D 可能作为青少年 NAFLD 的预测因素及治疗靶点。但由于纳入的研究大多为小样本量研究,应进行样本量更大、包含肝脏组织学的研究,并需要更多关于维生素 D 补充剂治疗青少年 NAFLD 患者的临床试验。

参考文献

- [1] Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. *Hepatology*, 2016,64(1):73-84.
- [2] Li J, Ha A, Rui F, et al. Meta-analysis: Global prevalence, trend and forecasting of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents, 2000-2021[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022,56(3):396-406.
- [3] Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of Vitamin D on human health and disease[J]. *Nutrients*, 2020,12(7):2097.
- [4] Liu J, Song Y, Wang Y, et al. Vitamin D/vitamin D receptor pathway in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023,27(11):1145-1157.
- [5] Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Sliwinski A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6644.
- [6] Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): An update[J]. *Nutrients*, 2020,12(11):3302.
- [7] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. *Eur J Epidemiol*, 2010,25(9):603-605.
- [8] Herzog R, Alvarez-Pasquin MJ, Diaz C, et al. Are health-care workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review[J]. *BMC Public Health*, 2013,13:154.
- [9] Pirgon O, Cekmez F, Bilgin H, et al. Low 25-hydroxyvitamin D level is associated with insulin sensitivity in obese adolescents with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Obes Res Clin Pract*, 2013,7(4): e275-e283.
- [10] Black LJ, Jacoby P, She PW, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations associate with non-alcoholic fatty liver disease in adolescents independent of adiposity[J]. *J Gas-*

- troenterol Hepatol, 2014,29(6):1215-1222.
- [11] Malespin M, Slesman B, Lau A, et al. Prevalence and correlates of suspected nonalcoholic fatty liver disease in Chinese American children [J]. J Clin Gastroenterol, 2015,49(4):345-349.
- [12] Mohamed Ahmed A, Abdel Ghany M, Abdel Hakeem GL, et al. Assessment of Vitamin D status in a group of Egyptian children with nonalcoholic fatty liver disease (multi-center study)[J]. Nutr Metab (Lond), 2016,13:53.
- [13] Sezer OB, Bulus D, Hızlı Ş, et al. Low 25-hydroxyvitamin D level is not an independent risk factor for hepatosteatosis in obese children[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2016,29(7):783-788.
- [14] 胡颖, 周莹, 何继新, 等. 血清 25-羟维生素 D3 和 IL-17 水平变化在肥胖儿童非酒精性脂肪肝进展中的作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2018,28(3):323-325.
Hu Y, Zhou Y, He J, et al. Role of changes in serum 25-hydroxyvitamin D3 and IL-17 levels in the progression of nonalcoholic fatty liver disease in obese children [J]. Chinese Journal of Health Inspection, 2018, 28 (3):323-325. (in Chinese)
- [15] Cho YH, Kim JW, Shim JO, et al. Association between vitamin D deficiency and suspected nonalcoholic fatty liver disease in an adolescent population[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2019,22(3):233-241.
- [16] 张兰华, 邵琴, 夏振娟. 非酒精性脂肪性肝病儿童血清 25-(OH)D₃ 和 IL-17 水平变化初步研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2019,22(4):522-525.
Zhang L, Shao Q, Xia Z. Preliminary study on changes of serum 25-(OH)D₃ and IL-17 levels in children with nonalcoholic fatty liver disease [J]. Journal of Practical Hepatology, 2019, 22 (4):522-525. (in Chinese)
- [17] 李婧, 李泽圣, 高成龙, 等. 维生素 D 与儿童非酒精性脂肪性肝病关系的研究[J]. 国际儿科学杂志, 2020,47(2):141-145.
Li J, Li Z, Gao C, et al. Relationship between vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in children [J]. International Journal of Pediatrics, 2020, 47 (2):141-145. (in Chinese)
- [18] Chun LF, Yu EL, Sawh MC, et al. Hepatic steatosis is negatively associated with bone mineral density in children [J]. J Pediatr, 2021,233:105-111.
- [19] Yang L, Lin Y, Zhu YF, et al. Controlled attenuation parameter in the diagnosis of different liver steatosis groups in children with obesity [J]. Pediatr Obes, 2022, 17 (6): e12893.
- [20] 杨琳, 林艳, 吴光声. 肥胖儿童非酒精性脂肪性肝炎的相关因素分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2022,16(11):776-780.
Yang L, Lin Y, Wu G. Analysis of related factors of non-alcoholic steatohepatitis in obese children [J]. Chinese Journal of Health Management, 2022, 16 (11):776-780. (in Chinese)
- [21] Anderson EL, Howe LD, Jones HE, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: A systematic review and Meta-analysis[J]. PLoS One, 2015,10(10): e140908.
- [22] Zhou J, Zhou F, Wang W, et al. Epidemiological features of NAFLD from 1999 to 2018 in China[J]. Hepatology, 2020,71(5):1851-1864.
- [23] Pop TL, Sirbe C, Benta G, et al. The role of vitamin D and vitamin D binding protein in chronic liver diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(18):10705.
- [24] Cai J, Zhang Z, Liu J, et al. Correlation between serum 25-OH vitamin D expression and non-alcoholic fatty liver disease[J]. Exp Ther Med, 2020,19(3):1681-1686.
- [25] Chen LW, Chien CH, Kuo SF, et al. Low vitamin D level was associated with metabolic syndrome and high leptin level in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: A community-based study [J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19 (1):126.
- [26] Ciardullo S, Muraca E, Cannistraci R, et al. Low 25 (OH) vitamin D levels are associated with increased prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and significant liver fibrosis [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2023,39(5): e3628.
- [27] Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation[J]. Hepatology, 2012,55(4):1103-1111.
- [28] Borges CC, Salles AF, Brighenti I, et al. Vitamin D deficiency increases lipogenesis and reduces beta-oxidation in the liver of diet-induced obese mice[J]. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2018,64(2):106-115.
- [29] Mohd GN, Giribabu N, Salleh N. Mechanisms linking vitamin D deficiency to impaired metabolism: An overview [J]. Int J Endocrinol, 2022,2022:6453882.
- [30] Tarfeen N, Nisa KU, Ahmad MB, et al. Metabolic and genetic association of vitamin D with calcium signaling and insulin resistance[J]. Indian J Clin Biochem, 2023,38(4):407-417.
- [31] Suk KT, Kim DJ. Gut microbiota: Novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2019,13(3):193-204.
- [32] Chen J, Vitetta L. Gut microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(15):5214.
- [33] Zeng Y, Luo M, Pan L, et al. Vitamin D signaling maintains intestinal innate immunity and gut microbiota: Potential intervention for metabolic syndrome and NAFLD[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2020,318(3):G542-G553.
- [34] Du T, Xiang L, Zhang J, et al. Vitamin D improves hepatic steatosis in NAFLD via regulation of fatty acid uptake and beta-oxidation [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023,14:1138078.
- [35] Li R, Guo E, Yang J, et al. 1,25(OH)₂ D3 attenuates hepatic steatosis by inducing autophagy in mice[J]. Obesity (Silver Spring), 2017,25(3):561-571.
- [36] Aggeletopoulou I, Thomopoulos K, Mouzaki A, et al. Vitamin D-VDR novel anti-inflammatory molecules—New insights into their effects on liver diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(15).
- [37] Mutt SJ, Raza G S, Makinen MJ, et al. Vitamin D deficiency induces insulin resistance and re-supplementation attenuates hepatic glucose output via the PI3K-AKT-FOXO1 mediated pathway [J]. Mol Nutr Food Res, 2020, 64 (1): e1900728.
- [38] Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance[J]. Nutrients, 2019,11(4):794.
- [39] Ma L, Ishigami M, Honda T, et al. Antifibrotic effects of 1,25(OH)₂ D3 on nonalcoholic steatohepatitis in female mice[J]. Dig Dis Sci, 2019,64(9):2581-2590.
- [40] El Amrousy D, Abdelhai D, Shawky D. Vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease in children: A randomized controlled clinical trial[J]. Eur J Pediatr, 2022,181(2):579-586.