

维生素 D 缺乏与儿童肥胖关系的研究进展

王晓宁¹, 郭齐雅¹, 张倩^{1,2}, 许娟¹

1. 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 北京 100050; 2. 国家卫生健康委员会微量元素与营养重点实验室

【摘要】 维生素 D (Vit D) 缺乏在全球普遍存在, 儿童肥胖的患病率也呈全球增长趋势。多项研究证明 Vit D 缺乏可能是导致儿童肥胖发生发展的重要原因, 同时肥胖儿童体内血清 Vit D 水平降低, 二者间通过直接因素、分子机制以及环境因素等相互影响, 但其作用机制尚未完全阐明。未来可开展循证医学级别更高的研究, 以探明儿童肥胖与 Vit D 缺乏的联系及其相互作用的可能机制, 为防控儿童 Vit D 缺乏和肥胖提供科学证据。

【关键词】 维生素 D 缺乏; 肥胖症; 儿童; 研究

【中图分类号】 R 179 R 723.14 R 591.44 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2024)07-1050-05

Progress of research on the relationship between vitamin D deficiency and obesity among children/WANG Xiaoning, GUO Qiya, ZHANG Qian, XU Juan. National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing (100050), China

【Abstract】 Vitamin D (Vit D) deficiency is prevalent worldwide, and the prevalence of childhood obesity is increasing globally. Many studies have supported that Vit D deficiency may be an important cause of childhood obesity, and the level of serum Vit D among obese children decreases, simultaneously. Both Vit D deficiency and obesity among children interact through direct factors, molecular mechanisms and environmental factors, but the mechanism of interaction has not been fully elucidated. In the future, higher level research in evidence-based medicine could be conducted to explore the association between childhood obesity and Vit D deficiency and the possible mechanisms of their interaction, in order to provide scientific evidence for the prevention and control of Vit D deficiency and obesity among children.

【Keywords】 Vitamin D deficiency; Obesity; Child; Research

儿童超重和肥胖率的快速上升已经成为全球公共卫生问题, 中国超重及肥胖儿童人口数目目前位居全球第一^[1]。1985—2019 年, 中国 7~18 岁儿童青少年的肥胖检出率由 0.1% 增长至 9.6%, 增长了 75.6 倍^[2]。

微量营养素在儿童肥胖中的作用研究逐渐深入, 其中维生素 D (vitamin D, Vit D) 是当前的研究热点。Vit D 为固醇类衍生物, 参与钙磷代谢调节、预防及治疗佝偻病, 在免疫调节、心血管疾病预防、代谢性疾病及肿瘤治疗等方面也具有重要作用^[3]。25-羟维生素 D [25-hydroxy vitamin D, 25(OH)D] 是 Vit D 在人体内的主要储存形式, 是人体 Vit D 营养状况的重要评价指标^[4]。儿童由于生长速度快、饮食 Vit D 摄入量不足等原因, 成为 Vit D 缺乏的高危人群^[5], 且有研究数据表明, 与 3 岁以下儿童相比, 学龄期儿童和青少年 Vit D 缺乏的发生率显著增加^[6], 需要引起重视。笔者对 Vit D 缺乏与儿童肥胖的关系及可能作用机制的研究进展进行综述, 以期为防控儿童 Vit D 缺乏和肥胖提供科学证据。

1 Vit D 营养状况对肥胖的影响

1.1 Vit D 缺乏对儿童肥胖的影响 近年来, 大量研究表明人体内 Vit D 与多种肥胖相关参数如体质量指数 (body mass index, BMI)、总脂肪质量、皮下和内脏脂肪等呈负相关^[7-8]。有研究报道, 肥胖小鼠体内游离 25(OH)D 较低^[9], 与在人类中的研究结果一致。国外一项纳入 2 492 名儿童的横断面研究发现, 低 Vit D 水平可能使肥胖发生风险增加 2~3 倍^[10]。朱莎等^[11]对单纯性肥胖合并 Vit D 缺乏儿童进行 6 个月的口服 Vit D 补充后, 干预组与对照组儿童的 BMI 和血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白、空腹血糖和空腹胰岛素水平均低于干预前; 同时, 干预组的 BMI 和血清甘油三酯、总胆固醇、空腹胰岛素水平较对照组低, 而血清 25(OH)D 和高密度脂蛋白水平则较干预前升高, 且干预组血清 25(OH)D 水平高于对照组。表明 Vit D 补充有助于改善单纯性肥胖合并 Vit D 缺乏儿童的糖脂代谢紊乱, 进一步可能改善儿童单纯性肥胖状况。

【基金项目】 十四五国家重点研发计划项目 (2021YFC2701902)

【作者简介】 王晓宁 (1999-), 女, 河北省人, 在读硕士, 主要研究方向为学生营养与健康。

【通信作者】 许娟, E-mail: xujuan@nih.chinacdc.cn

尽管多数研究对 Vit D 与肥胖的相关性提供了支持证据,但也有研究得到不同结果。一项对 514 名 5~16 岁肥胖患儿的回顾性研究显示,不同 Vit D 水平患儿之间脂类物质代谢差异无统计学意义^[12]。因此, Vit D 对儿童肥胖相关指标的具体作用及其机制还有待进一步研究。

1.2 Vit D 对肥胖影响的可能机制

1.2.1 Vit D 对脂肪细胞的作用机制

近年来, Vit D 对脂肪细胞的作用机制得到了广泛研究。人体内 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25-dihydroxy vitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃] 的生物学效应通过基因组与非基因组两种机制介导,其中在基因组机制核受体家族的 Vit D 受体(vitamin D receptor, VDR)介导了 1,25(OH)₂D₃ 的大部分生物效应^[13]。人体脂肪组织是 VDR 基因表达的主要场所之一。在脂肪细胞内, Vit D 与核内的 VDR 结合后,进一步与类视黄醇 X 受体形成复合物在细胞核内充当转录因子,启动下游基因的表达,从而参与脂肪细胞的生长和分化以及免疫应答的调控^[14]。因此,当 Vit D 缺乏时,VDR 介导的对脂肪细胞分化的调控能力减弱,导致脂肪细胞的分化成熟程度增加,脂肪细胞数量也随之增多,进而提高了肥胖发生的风险。Shen 等^[15] 研究显示,人类 VDR 基因在脂肪细胞中的过表达与能量消耗减少和肥胖风险增加有关。体内试验结果显示,VDR 基因敲除的 2,4 及 6 月龄小鼠均表现出能量消耗增强、体脂量减少,并对高脂饮食引起的肥胖有抵抗能力,表明 1,25(OH)₂D₃-VDR 信号通路在脂肪的生成中起作用^[16]。有研究发现,VDR *Apal AA* 基因型在超重肥胖儿童中出现频率增高^[17],Kazemian 等^[18] 研究也显示,*GFbAT* 和 *GFbAt* 单倍型 VDR 可能使补充 Vit D 者的内脏脂肪、血脂降低及腰围减小,提示 VDR 基因多态性是导致儿童肥胖的关键因素。

1.2.2 Vit D 对脂肪细胞因子的作用机制

脂肪组织作为内分泌器官可分泌多种脂肪因子,其中瘦素向大脑发出信号以减少食物摄入,通过交感神经活动增加能量消耗,并经过抑制葡萄糖和脂肪生成、增加外周葡萄糖摄取、刺激脂肪分解等多种途径影响身体的葡萄糖和脂质代谢^[19]。脂联素主要作用是提升身体胰岛素敏感性,包括减少肝脏的葡萄糖生成,增强骨骼肌和肝脏对葡萄糖的利用等^[20]。

Mousa 等^[21] 在给超重或肥胖和 Vit D 缺乏的成年受试者进行 16 周的 Vit D 补充后,与安慰剂组相比, Vit D 组的脂联素和瘦素的增加更为显著,提示 Vit D 可增加超重或肥胖合并 Vit D 缺乏人群体内脂联素和瘦素的质量浓度。脂联素位于染色体 3q27.3,与其细胞遗传学带位置相同的胎球蛋白 B 也被发现是连接 Vit D 缺乏与小儿肥胖症的关键蛋白,肥胖儿童血浆中的胎球蛋白 B 随 Vit D 缺乏的严重性升高而升高^[22]。

但 Khwanchuea 等^[23] 在 12~14 岁的儿童中开展研究结果显示,体脂率<40%的男童和体脂率<30%的女童中,瘦素与 25(OH)D 水平呈负相关。Vit D 与脂联素间的关系也仍存在争议。Rafiq 等^[24] 指出,在解释 Vit D 对人类和动物模型的瘦素和脂联素水平的影响时,脂肪率可能作为其中的混杂因素对研究结果的可靠性造成影响,二者间的关系有待更为深入的研究。

此外,吕高峰等^[25] 研究显示,单纯性肥胖儿童血清 25(OH)D₃ 水平降低与免疫功能紊乱存在一定相关性,而免疫功能的失调可通过脂肪因子影响到脂肪细胞膜表面受体的敏感性,导致脂肪细胞分解代谢异常,进而导致肥胖的发生。

1.2.3 Vit D 与炎症因子的作用机制

近年来,肥胖逐渐被研究者视为一种慢性炎症状态,肥胖者脂肪组织功能失调,脂肪细胞肥大、出现缺氧和血管生成减少,进而增加炎症反应^[26]。一项随访 31 年出生队列的研究分析显示,BMI 与 9 种炎症生物标志物呈正相关,与 25(OH)D 呈负相关^[27]。Zakharova 等^[28] 病例对照研究结果显示,超重肥胖儿童组的白细胞、粒细胞、单核细胞和 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平较对照组高,给其补充 Vit D 6 个月后,CRP 水平下降,且 IL-10 水平与 25(OH)D 呈正相关;提示 Vit D 摄入可通过降低 CRP 水平和保护 IL-10 水平稳定来发挥抗炎作用,超重肥胖儿童进行 Vit D 补充具有有益效应。一些动物研究也提示,补充 Vit D 可以发挥抗炎作用。Park 等^[29] 在 5 周龄小鼠的体内实验中观察到,在脂肪组织的免疫细胞中,经 1,25(OH)₂D₃ 处理的小鼠降低了 *TLR2* 的表达。动物实验结果显示^[30-31],在 6 周龄雄性小鼠饮食中补充 Vit D 可以调节由肥胖引起的低度慢性脂肪组织炎症,不仅能减少促炎症细胞因子(IL-6 和 IL-1 β 等)和趋化因子(CCL2、CCL5 和 CXCL10 等)的产生和分泌,还能调节脂肪组织中免疫细胞的募集。而 Yu 等^[32] Meta 分析结果则显示 Vit D 补充剂并不影响 IL-6 和 TNF- α 的水平,其间关系需要更多研究证据来证明。

1.2.4 Vit D 与胰岛素抵抗的作用机制

胰岛素抵抗是肥胖发生的重要环节,而近年来国内外研究结果表明,肥胖儿童血清 Vit D 水平与胰岛素抵抗水平呈负相关。Cediel 等^[33] 对 426 名青春期前儿童进行随访,发现在青春期前合并有中心性肥胖和 25(OH)D 不足的儿童,其青春期胰岛素抵抗水平较高。意大利的一项在超重肥胖白色人种儿童中开展的横断面研究结果表明, Vit D 不足对胰岛 β 细胞功能和胰岛素敏感性具有负面影响^[34]。低血清 Vit D 水平可通过影响脂肪细胞因子、炎症反应及线粒体功能而增加胰岛素抵抗的风险,进而成为儿童肥胖和糖脂代谢紊乱的独立危险因素^[35]。有研究提示, Vit D 可能通过改变胰岛 β 细胞膜 L 型钙通道的表达,提高细胞质内钙离子

水平,从而促使胰岛 β 细胞中胰岛素的释放,促使胰岛素分泌^[36]。

还有一些实验性研究认为, Vit D 通过影响胰岛素敏感性,对控制糖尿病人血糖提供了有益作用。Cefalo 等^[37]对 18 名非糖尿病和 Vit D 缺乏的成年受试者进行为期 3 个月的 Vit D 补充随机对照干预实验,实验组接受低能量饮食+口服 25 000 IU/周的 Vit D,对照组接受低能量饮食和安慰剂;结果显示,补充 Vit D 组的胰岛素敏感性有所改善,而安慰剂组没有变化,提示 Vit D 补充结合饮食方式改变可以改善健康肥胖受试者的胰岛素敏感性,并可能成为一种针对胰岛素抵抗的肥胖患者的个性化治疗方法。然而,目前尚未有儿童人群实验性研究证据,仍需要开展更多相关研究来证实 Vit D 对糖尿病的有益作用及其机制。

2 儿童肥胖对 Vit D 缺乏的影响

2.1 肥胖儿童体内 Vit D 水平降低 越来越多的研究显示,肥胖儿童体内 Vit D 水平比正常儿童低,更易发生 Vit D 缺乏。有横断面研究发现,青少年脂肪量每增加 1%,25(OH)D 平均降低 0.46 ng/mL^[38]。Plesner 等^[39]进行的一项大规模横断面调查研究显示,肥胖儿童和青少年的肥胖程度与血清 25(OH)D 浓度呈负相关,BMI 标准偏差分值是发生 Vit D 缺乏的独立风险因素。一项针对我国 3~18 岁儿童 Vit D 水平的 Meta 分析结果表明^[40],超重或肥胖儿童 25(OH)D 水平普遍低于正常体重儿童。国外一项荟萃分析结果同样显示,肥胖儿童和青少年发生 Vit D 缺乏的风险较高^[41]。除与 Vit D 缺乏的高风险相关外,还有研究表明,随着儿童肥胖程度的增加,胰岛素抵抗、高尿酸血症等代谢紊乱的可能性也增加,而 Vit D 水平与胰岛素抵抗和高尿酸血症之间有着不可忽视的关联性^[42]。

2.2 肥胖对 Vit D 水平影响的可能机制

2.2.1 脂肪组织是 Vit D 的重要储存部位 Rosenstreich 等^[43]在实验研究中对出生 21 d 的雄性大鼠补充 5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的 Vit D,连续 12 d 后检测结果显示,尽管体内 Vit D 最高浓度出现在肾脏,其次是脂肪组织、血液、肝脏、肌肉和骨骼,但 3 周后 Vit D 在除脂肪外的大多数组织中消失,而脂肪中的 Vit D 消失速率最为缓慢,在 99 d 后 Vit D 水平仍维持在 4.8%。以上数据显示脂肪是 Vit D 储存的重要部位。

多项证据也表明, Vit D 在脂肪组织中的储存是导致 Vit D 缺乏和肥胖共病的主要因素之一。动物研究显示,肥胖小鼠脂肪组织中 Vit D 的总含量高于正常体重对照组^[44]。对照试验研究结果也显示^[45],补充 50 000 IU Vit D 的肥胖成人受试者血清 25(OH)D 水平的升高低于正常体重受试者。研究结果表明,肥胖时过量脂肪组织可以为 Vit D 提供一个扩展的储存场所而降低血浆 25(OH)D 质量浓度,进而导致其生物

利用度降低。此外,有 Meta 分析指出^[46],肥胖会减弱 Vit D 补充剂的效果, Vit D 补充剂对非肥胖儿童更有效,提示需要进一步研究为肥胖症患者制定最佳 Vit D 补充方案。

2.2.2 肝脏 Vit D 25-羟化作用受损 在肝脏中,内源性或饮食中的 Vit D 被酶促羟化为 25(OH)D,研究显示包括人类 CYP2C11、CYP3A4 和 CYP2J2 在内的几种酶类显示出在羟化 Vit D 过程中的活性作用^[47]。针对这些相关酶类,最近研究结果显示在肥胖小鼠肝脏中 CYP2R1 mRNA 水平降低, Vit D 羟化活性被抑制^[9,48-49];在人群开展的研究显示,肥胖妇女的 CYP2J2 mRNA 水平较消瘦妇女低^[50]。

另一方面,非酒精性脂肪肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)与 Vit D 的关系也已经得到广泛讨论。Stepan 等^[51]报道, NAFLD 患儿 25(OH)D 水平明显低于健康儿童,提示儿童 NAFLD 与 25(OH)D 缺乏存在一定的相关性。有研究在 109 名患有 NAFLD 儿童中开展的 6 个月随机对照试验显示,治疗组每天服用 2 000 IU Vit D,对照组服用安慰剂,治疗组的肝脏脂肪变性在干预后有明显改善^[52];且与安慰剂组相比,治疗组的天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、总胆固醇、血清甘油三酯和低密度脂蛋白均明显下降,而高密度脂蛋白水平明显升高,提示 Vit D 有利于治疗儿童 NAFLD。

2.2.3 其他机制 除上述两种机制外,还有其他几种可能机制被提出和讨论:(1)肥胖患者通常因为生活方式偏好导致户外活动减少,更倾向于长时间保持坐姿,同时往往采取较为保守的着装方式,这些因素使得他们的皮肤较少接触到阳光中的紫外线;然而紫外线正是促使 Vit D₃ 的前体——7-DHC 合成 Vit D₃ 的重要催化因素,因此肥胖患者自主合成的 Vit D 的数量明显减少^[3]。Shulhai 等^[53]对乌克兰儿童和青少年的研究报告显示,每天看电视或电视超过 4 h 的个体对 Vit D 缺乏的发展影响有统计学意义。(2)有研究者认为,肥胖者体积稀释是一种可能机制,即随着体积的增加,脂肪组织中 Vit D 的稀释度增加,其血清 Vit D 水平也降低^[54]。(3)Barrea 等^[55]认为空气污染是发生 Vit D 缺乏的独立危险因素,低 Vit D 水平、空气污染物和肥胖之间可能存在恶性循环。(4)也有研究发现,肥胖状态下,在异丙肾上腺素介导的脂肪分解减弱的同时,皮下脂肪组织的 1,25(OH)₂D₃ 释放会减少^[56]。目前这些领域的研究主要以成年人为主,较少有关于儿童群体的研究报道。

3 小结

综上所述,儿童肥胖与 Vit D 缺乏在世界范围内普遍流行,血清 Vit D 水平的降低与儿童肥胖密切相关,二者相互影响。首先,儿童肥胖对 Vit D 的影响相

对较为明确,肥胖儿童血清 Vit D 水平低下,可能与 Vit D 在脂肪中蓄存、肝脏 Vit D 25-羟化减少,以及肥胖者户外接受日晒时间减少和体积稀释等有关。因此,需要重点关注肥胖儿童的 Vit D 缺乏状况,并针对有 Vit D 缺乏的肥胖儿童及时采取增加补充剂和户外运动等营养健康干预措施。其次,由于儿童处于生长发育阶段且表现出特有的生理和代谢等特点,而目前针对儿童群体的肥胖和 Vit D 关系及其机制研究不足;同时既往在该人群中的相关研究多为观察性研究,队列研究和干预性研究较少且多为小样本量。今后可以深入开展儿童肥胖与 Vit D 的生理和病理机制研究,进行随机对照试验等循证医学级别更高的研究方法,设计肥胖儿童 Vit D 水平的长期追踪研究等,以探明二者关系,为防控儿童 Vit D 缺乏和肥胖提供科学证据。

利益冲突声明 所有作者声明无利益冲突。

参考文献

[1] DI CESARE M, SORIC M, BOVET P, et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action[J]. *BMC Med*, 2019,17(1):212.

[2] 董彦会,陈力,刘婕好,等. 1985—2019 年中国 7~18 岁儿童青少年超重与肥胖的流行趋势及预测研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2023,57(4):461-469.

DONG Y H, CHEN L, LIU J Y, et al. Epidemiology and prediction of overweight and obesity among children and adolescents aged 7-18 years in China from 1985 to 2019[J]. *Chin J Prev Med*, 2023,57(4):461-469. (in Chinese)

[3] HOLICK M F, CHEN T C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences[J]. *Am J Clin Nutr*, 2008,87(4):1080S-1086S.

[4] VELENTZAS C. Vitamin D metabolism in thyrotoxicosis. Therapeutic aspects derived from an old observation[J]. *Int J Clin Pract*, 2009,63(8):1265.

[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] 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):1024.

[7] HYPPOŇEN E, BOUCHER B J. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities[J]. *Nutr Rev*, 2018,76(9):678-692.

[8] MARQUINA C, MOUSA A, SCRAGG R, et al. Vitamin D and cardiometabolic disorders: a review of current evidence, genetic determinants and pathomechanisms[J]. *Obes Rev*, 2018,20(2):262-277.

[9] BONNET L, KARKENI E, COUTURIER C, et al. Four days high fat diet modulates vitamin D metabolite levels and enzymes in mice[J]. *J Endocrinol*, 2021,248(1):87-93.

[10] MOORE E C, LIU Y. Low serum 25-hydroxy vitamin D concentrations are associated with total adiposity of children in the United States: national health and examination survey 2005 to 2006[J]. *Nutr*

Res, 2016,36(1):72-79.

[11] 朱莎,钟燕,康如彤,等. 维生素 D 干预对单纯性肥胖合并维生素 D 缺乏儿童糖脂代谢的影响[J]. *中国医药*, 2021,16(1):123-125.

ZHU S, ZHONG Y, KANG R T, et al. Effect of vitamin D intervention on glycolipid metabolism in children with simple obesity and vitamin D deficiency[J]. *China Med*, 2021,16(1):123-125. (in Chinese)

[12] 张益多,于凡,刘欢. 不同性别肥胖患儿维生素 D 水平与营养代谢的关系[J]. *山西医科大学学报*, 2021,52(6):789-793.

ZHANG Y D, YU F, LIU H. Relationships of vitamin D level with nutrition metabolism in obese children of different gender[J]. *J Shanxi Med Univ*, 2021,52(6):789-793. (in Chinese)

[13] KESBY J P, EYLES D W, BURNE T H, et al. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011,347(1/2):121-127.

[14] JI S, DOUMIT M E, HILL R A. Regulation of adipogenesis and key adipogenic gene expression by 1, 25-dihydroxy vitamin D in 3T3-L1 cells[J]. *PLoS One*, 2015,10(6):e0126142.

[15] SHEN F, WANG Y, SUN H L, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with triceps skin fold thickness and body fat percentage but not with body mass index or waist circumference in Han Chinese[J]. *Lipids Health Dis*, 2019,18(1):97.

[16] NARVAEZ C J, MATTHEWS D, BROUN E, et al. Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue[J]. *Endocrinology*, 2009,150(2):651-661.

[17] WANG D, SU K K, DING Z X, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with metabolic syndrome in Chinese children[J]. *Int J Gen Med*, 2021,14:57-66.

[18] KAZEMIAN E, AMOUZEGAR A, AKBARI M E, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms affecting changes in visceral fat, waist circumference and lipid profile in breast cancer survivors supplemented with vitamin D₃[J]. *Lipids Health Dis*, 2019,18(1):161.

[19] PARK H K, AHIMA R S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism[J]. *Metabolism*, 2015,64(1):24-34.

[20] ADIYAMAN S C, OZER M, SAYDAM B O, et al. The role of adiponectin in maintaining metabolic homeostasis[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2020,16(2):95-103.

[21] MOUSA A, NADERPOOR N, WILSON K, et al. Vitamin D supplementation increases adipokine concentrations in overweight or obese adults[J]. *Eur J Nutr*, 2020,59(1):195-204.

[22] WALKER G E, FOLLENZI A, BRUSCAGGIN V, et al. Fetuin B links vitamin D deficiency and pediatric obesity: direct negative regulation by vitamin D[J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2018,182:37-49.

[23] KHWANCHUEA R, PUNSAWAD C. Associations between body composition, leptin, and vitamin D varied by the body fat percentage in adolescents[J]. *Front Endocrinol*, 2022,13:876231.

[24] RAFIQ R, EI HADDADOU H, DE MUTSERT R, et al. Adiposity is a confounding factor which largely explains the association of serum vitamin D concentrations with C-reactive protein, leptin and adiponectin[J]. *Cytokine*, 2020,131:155104.

[25] 吕高峰,唐仕华,邹渝. 单纯性肥胖儿童血清 25-羟维生素 D 水平及意义[J]. *中国妇幼健康研究*, 2019,30(2):203-206.

LÜ G F, TANG S H, ZOU Y. Level and significance of serum 25-hy-

- droxy vitamin D in children with simple obesity[J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2019,30(2):203-206. (in Chinese)
- [26] HALBERG N, KHAN T, TRUJILLO M E, et al. Hypoxia inducible factor 1 alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue[J]. *Mol Cell Biol*, 2009,29(16):4467-4483.
- [27] PALANISWAMY S, GILL D, DE SILVA N M, et al. Could vitamin D reduce obesity-associated inflammation? Observational and Mendelian randomization study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020,111(5):1036-1047.
- [28] ZAKHAROVA I, KLIMOV L, KURYANINOVA V, et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents[J]. *Front Endocrinol*, 2019,10(1):103.
- [29] PARK C Y, KIM T Y, YOO J S, et al. Effects of 1, 25-dihydroxy vitamin D₃ on the inflammatory responses of stromal vascular cells and adipocytes from lean and obese mice[J]. *Nutrients*, 2020,12(2):364.
- [30] MARZIOU A, PHILOUZE C, COUTURIER C, et al. Vitamin D supplementation improves adipose tissue inflammation and reduces hepatic steatosis in obese C57BL/6J mice[J]. *Nutrients*, 2020,12(2):342.
- [31] FARHANGI M A, MESCARI-ABBASI M, HAJILUIAN G, et al. Adipose tissue inflammation and oxidative stress; the ameliorative effects of vitamin D[J]. *Inflammation*, 2017,40(5):1688-1697.
- [32] YU Y, TIAN L, XIAO Y, et al. Effect of vitamin D supplementation on some inflammatory biomarkers in type 2 diabetes mellitus subjects; a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Nutr Metab*, 2018,73(1):62-73.
- [33] CEDIEL G, CORVALÁN C, LÓPEZ DE ROMAÑA D, et al. Prepubertal adiposity, vitamin D status, and insulin resistance[J]. *Pediatrics*, 2016,138(1):e20160076.
- [34] CORICA D, ZUSI C, OLIVIERI F, et al. Vitamin D affects insulin sensitivity and β -cell function in obese non-diabetic youths[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019,181(4):439-450.
- [35] PRAMONO A, JOCKEN J W E, BLAAK E E. Vitamin D deficiency in the aetiology of obesity-related insulin resistance [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2019,35(5):e3146.
- [36] SZYMCZAK-PAJOR I, DRZEWOŚKI J, SŁIWINSKA A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(18):6644.
- [37] CEFALO C M A, CONTE C, SORICE G P, et al. Effect of vitamin D supplementation on obesity-induced insulin resistance; a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Obesity*, 2018,26(4):651-657.
- [38] LENDERS C M, FELDMAN H A, VON SCHEVEN E, et al. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009,90(3):459-467.
- [39] PLESNER J L, DALAI M, FONVIG C E, et al. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents[J]. *JPEM*, 2018,31(1):53-61.
- [40] 陈星, 伍晋辉, 向韵, 等. 我国 3~18 岁超重或肥胖儿童维生素 D 水平的 Meta 分析[J]. *四川生理科学杂志*, 2023, 45(1):184-188, 181.
- CHEN X, WU J H, XIANG Y, et al. Meta-analysis of vitamin D levels in overweight or obese children aged 3 to 18 years in China[J]. *Sichuan J Physiol Sci*, 2023,45(1):184-188, 181. (in Chinese)
- [41] FIAMENGHI V I, MELLO E D. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a Meta-analysis [J]. *J Pediatr*, 2021, 97(3):273-279.
- [42] 刘枫凤, 杨利琦. 不同程度肥胖儿童的代谢特征、维生素 D、IGF-1 水平及与肥胖的关系分析[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(33):31-34.
- LIU F F, YANG L Q. Metabolic characteristics, vitamin D and IGF-1 levels of children with different degrees of obesity and their relationship with obesity[J]. *Mod Chin Doc*, 2021, 59(33):31-34. (in Chinese)
- [43] ROSENSTREICH S J, RICH C, VOLWILER W. Deposition in and release of vitamin D₃ from body fat; evidence for a storage site in the rat[J]. *J Clin Invest*, 1971,50(3):679-687.
- [44] CARRELLI A, BUCOVSKY M, HORST R, et al. Vitamin D storage in adipose tissue of obese and normal weight women[J]. *J Bone Miner Res*, 2017,32(2):237-242.
- [45] WORTSMAN J, MATSUOKA L Y, CHEN T C, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000,72(3):690-693.
- [46] ROIZEN J D, LONG C, CASELLA A, et al. Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxy vitamin D[J]. *J Bone Miner Res*, 2019,34(6):1068-1073.
- [47] ZHU J, DELUCA H F. Vitamin D 25-hydroxylase-four decades of searching, are we there yet? [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2012,523(1):30-36.
- [48] NASSAR M F, EMAM E K, ALLAM M. Is there a benefit of vitamin D supplementation in deficient children and adolescents suffering from obesity? A Meta-analysis [J]. *Global Pediatr Health*, 2021, 8:2333794X211018352.
- [49] ELKHWANKY M S, KUMMU O, PILTONEN T T, et al. Obesity represses CYP2R1, the vitamin D 25-hydroxylase, in the liver and extrahepatic tissues[J]. *JBM R Plus*, 2020,4(11):e10397.
- [50] WAMBERG L, CHRISTIANSEN T, PAULSEN S K, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue: the effect of obesity and diet-induced weight loss[J]. *Int J Obes*, 2013, 37(5):651-657.
- [51] STEPAN M D, VINTILESCU S B, STREATA I, et al. The role of vitamin D in obese children with non-alcoholic fatty liver disease and associated metabolic syndrome[J]. *Nutrients*, 2023,15(9):2113.
- [52] EL AMROUSY D, ABDELHAI D, SHAWKY D. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease in children: a randomized controlled clinical trial[J]. *Eur J Pediatr*, 2022,181(2):579-586.
- [53] SHULHAI A M, PAVLYSHYN H, SHULHAI O. Peculiarities of the prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in overweight and obese adolescents in Ukraine [J]. *Arch Balk Med Union*, 2019, 54(1):57-63.
- [54] GUO X F, WANG C, YANG T, et al. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Food Funct*, 2020,11(9):7389-7399.
- [55] BARREA L, SAVASTANO S, DI SOMMA C, et al. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: a dangerous liaison[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017,18(2):207-214.
- [56] PRAMONO A, JOCKEN J W E, GOOSSENS G H, et al. Vitamin D release across abdominal adipose tissue in lean and obese men: the effect of β -adrenergic stimulation[J]. *Physiol Rep*, 2019,7(24):e14308.