

补充维生素D对非酒精性脂肪肝患者糖代谢相关指标影响的meta分析

郭璐¹, 曹建成², 陈燕³

1. 湖州市第一人民医院 药剂科, 2. 心内科, 3. 感染科, 浙江 湖州 313000

【摘要】目的 系统评价补充维生素D对非酒精性脂肪肝(NAFLD)患者胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、空腹血糖(FBG)和空腹胰岛素(FINS)水平的影响。**方法** 检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网及万方数据库,收集从建库至2021年5月31日发表的维生素D治疗NAFLD的随机对照试验(RCT),依据Cochrane风险偏倚评估工具对纳入文献进行质量评价,采用Stata12软件进行定量数据合成。**结果** 共纳入11篇文献,10项研究,838例患者。补充维生素D使血清25(OH)D水平显著增加(WMD=16.88 ng/mL, 95%CI: 9.89~23.87, $P<0.05$), HOMA-IR显著降低(SMD=-0.83, 95%CI: -1.49~-0.17, $P<0.05$),对其他参数无影响。在亚组分析中,口服给药(WMD_{FBG}=-6.19, 95%CI: -11.72~-0.67, $P<0.05$)、25(OH)D达到40~60 ng/mL (WMD_{FBG}=-9.10, 95%CI: -16.82~-1.38, $P<0.05$)时FBG水平显著降低,给药时长>16周(SMD_{FINS}=-0.26, 95%CI: -0.46~-0.06, $P<0.05$)时FINS水平显著降低。**结论** 补充维生素D能显著增加NAFLD患者血清25(OH)D水平,降低HOMA-IR。口服给药或25(OH)D达到40~60 ng/mL对FBG有利,给药时长>16周对FINS有利。

【关键词】 维生素D; 25(OH)D; 非酒精性脂肪肝; 随机对照试验; meta分析

【中图分类号】 R977.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)10-0059-07

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.011

Effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism related indexes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis

GUO Lu¹, CAO Jian-cheng², CHEN Yan³

1. Department of Pharmacy, 2. Department of Cardiology, 3. Department of Infectious, the First People's Hospital of Huzhou, Zhejiang Huzhou 313000, China

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the effect of vitamin D supplementation on homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), fasting blood glucose (FBG) and fasting insulin (FINS) in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI and Wanfang database were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about vitamin D supplementation for NAFLD from inception to May 31, 2021. The quality was evaluated according to the Cochrane risk bias assessment tool, Stata12 software was used for quantitative data synthesis. **Results** A total of 11 studies, 10 trials and 838 patients were included. Vitamin D supplementation significantly increased in serum 25(OH)D levels (WMD=16.88 ng/mL, 95%CI: 9.89 to 23.87, $P<0.05$), significantly decreased HOMA-IR (SMD=-0.84, 95%CI: -1.49 to -0.17, $P<0.05$), but had no effects on other parameters. However, preferred changes were observed in subgroups as follows: oral administration (WMD_{FBG}=-6.19, 95%CI: -11.72 to -0.67, $P<0.05$), 25(OH)D reaching 40~60 ng/mL (WMD_{FBG}=-9.10, 95%CI: -16.82 to -1.38, $P<0.05$), study duration > 16 weeks (SMD_{FINS}=-0.26, 95%CI: -0.46 to -0.06, $P<0.05$). **Conclusion** In NAFLD, vitamin D supplementation effectively increases serum 25(OH)D level and decreases HOMA-IR. Oral administration or 25(OH)D of 40~60 ng/mL is beneficial to FBG, and study duration > 16 weeks is beneficial to FINS.

基金项目:湖州市科技局项目(2020GYB07)

第一作者:郭璐,硕士,主管药师,研究方向:临床药学。E-mail:451799256@qq.com

【Key words】 vitamin D; 25(OH)D; non-alcoholic fatty liver disease; randomized controlled trials; meta-analysis

久坐不动、过量摄入食物等生活方式导致了持续的正能量平衡,推动了肥胖的流行,进而导致非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率增加^[1]。目前指南建议通过生活方式干预、饮食限制和体育活动来减轻体重^[2],但生活方式干预的有效性往往有限且短暂^[3-4]。NAFLD的发病主要与代谢损伤和葡萄糖-胰岛素稳态的改变有关^[5]。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是其主要触发因素,因此提高胰岛素敏感性的干预措施可能更有效^[6]。

新的证据表明,维生素D缺乏与NAFLD的发生率和严重程度相关^[7]。荟萃分析显示,与对照组相比,NAFLD患者维生素D缺乏的风险增加了26%^[8]。维生素D与其受体(vitamin D receptor, VDR)结合可调节胰岛素敏感性和葡萄糖-胰岛素稳态相关的代谢途径。在胰腺β细胞中,25(OH)D通过1-α-羟化酶代谢为1,25(OH)₂D,与胰腺β细胞表达的VDR结合,激活人胰岛素基因的转录和翻译,直接刺激胰岛素的分泌。此外,维生素D还调节胰腺β细胞的钙内流,胰岛素的分泌是一个钙依赖的过程,因此维生素D通过调节钙浓度的变化来影响胰岛素的分泌^[9]。这些作用均说明维生素D为治疗NAFLD有前途的补充剂,因此本研究系统评价补充维生素D对NAFLD患者糖代谢相关指标的影响,以期临床决策提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 资料

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网及万方数据库,收集从建库至2021年5月31日发表的相关随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)。

纳入标准:①研究对象:年龄>18岁的NAFLD或非酒精性脂肪肝(non-alcoholic steatohepatitis NASH),不限是否合并糖尿病(diabetes mellitus DM);②干预措施:维生素D₃或D₂;③结局指标:胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、

空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)为主要结局,25(OH)D为次要结局;④研究设计:RCT。排除标准:①无法获取摘要或全文;②无法准确提取数据的研究;③重复发表研究。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 英文检索以主题词“vitamin D”“non-alcoholic fatty liver disease”和自由词“vitamin D”“cholecalciferol”“ergocalciferol”“vitamin D₂”“vitamin D₃”“non-alcoholic fatty liver disease”“nonalcoholic fatty liver disease”“nonalcoholic fatty liver”“non-alcoholic steatohepatitis”“non-alcoholic fatty liver”“NAFLD”“NASH”联合检索。中文检索以“维生素D”“非酒精性脂肪肝”“非酒精性脂肪肝”进行主题检索。

1.2.2 资料提取 由2名评价员按照纳排标准提取。提取资料包括第一作者、样本量、体质指数(body mass index, BMI)、基线25(OH)D水平、研究结束时25(OH)D水平、干预措施、对照措施、随访时间、结局指标[HOMA-IR、FBG、FINS、25(OH)D]。

当结局指标为中位数(四分位数或极值)时,则参考罗德惠等^[10]的数据提取公式,进行数据转换。当纳入的研究涉及多组数据时,只提取维生素D和安慰剂组的数据和信息。

1.2.3 质量评价 运用Cochrane风险偏倚评估工具进行质量评价,将其他偏倚定义为制药企业赞助、干预组与对照组之间基线特征不相似和提早终止的试验。

1.3 数据合成及统计分析

1.3.1 数据合成 计算每个结局变量干预前后的均数及标准差。25(OH)D、FBG的浓度统一单位,1 ng/mL=2.5 nmol/L、1 mg/dL=18.0 mmol/L,效应量采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)。HOMA-IR和FINS由于单位不统一或测量方法的多样性,效应量采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)。

1.3.2 统计分析 采用Stata12软件以随机效应模型来汇总数据,*I*²统计量评估异质性。*I*²≥50%为高度异质性^[11]。预先设定亚组:给药时长(>16或≤16周);

基线 25(OH)D 水平(>20 或 ≤ 20 ng/mL);研究结束后 25(OH)D 水平(不足:20~29 ng/mL;充足:30~39 ng/mL;最佳:40~60 ng/mL);BMI 水平(>30 或 ≤ 30 kg/m²);给药方式(口服或肌肉注射)来评估对结果的影响。meta 回归分析主要结局指标与协变量[基线 25(OH)D 水平、研究结束时 25(OH)D 水平和给药时长]之间的线性关系。敏感性分析逐一剔除纳入研究来验证结果的稳定性。均为双尾检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果

检索到英文文献 257 篇、中文文献 252 篇,手动检索 2 篇,共计 511 篇。查重后删除 119 篇,阅读标

题、摘要后删除 360 篇,通读全文后删除 21 篇,最终纳入 11 篇文献,10 项研究,838 例患者。纳入文献的基本信息见表 1。

2.2 纳入研究质量评价

11 篇研究中,10 篇研究按照随机分组原则设计,9 篇未表明是否采用分配隐藏,1 篇研究采用单盲,2 篇未表明是否采用盲法,2 项研究存在基线不平衡的情况。总体而言,Sharifi 等^[12]和 Lukenda 等^[22]研究为高质量研究,其他质量中等,见图 1。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 胰岛素抵抗指数 纳入 8 项研究^[12-15,18,20-22],补充维生素 D 显著降低 HOMA-IR(SMD=-0.83,95%CI:-1.49~-0.17, $P=0.013$),存在较大异质性($I^2=93.4\%$),见图 2。亚组分析显示,给药时长 >16

表 1 纳入文献的基本信息

第一作者	BMI (kg/m ²)	患者例数	干预措施	对照措施	持续时间 (周)	25(OH)D 水平(ng/mL)		研究 结局
						基线	研究结束时	
Sharifi ^[12]	T:30.8±3.1 C:29.3±4.0	T:27 C:26	口服维生素 D ₃ 50 000 U /14 d	安慰剂	16	16.6±15.3	34.4±16.3	①②③ ④
Hoseini ^[13]	T:34.4±1.8 C:34.7±1.7	T:10 C:10	口服维生素 D ₃ 50 000 U /周	安慰剂	8	22.9±4.3	31.8±4.7	①②③ ④
Hosseini ^[14]	T:34.6±4.8 C:33.3±4.4	T:37 C:38	单次肌肉注射维生 素 D ₃ 600 000 U	未干预	4	13.8±7.7	24.9±17.4	①②③ ④
Hussain ^[15]	T:28.6±1.8 C:29.2±1.2	T:51 C:51	口服维生素 D ₃ 50 000 U/周	安慰剂	12	12.5±4.2	24.5±3.8	①④
Foroughi ^[16]	T:31.2±4.0 C:32.4±6.0	T:30 C:30	口服维生素 D ₃ 50 000 U/周	安慰剂	10	24.5±0.4	46.8±5.2	④
Dabbaghmanesh ^[17]	T:29.4±4.9 C:28.6±4.9	T:31 C:32	口服维生素 D ₃ 50 000 U/周	安慰剂	12	18.9±6.2	32.2±14.1	②④
Foroughi ^[18]	T:31.2±4.0 C:32.4±6.0	T:30 C:30	口服维生素 D ₃ 50 000 U/周	安慰剂	10	24.5±0.4	46.8±5.2	①②③
Geier ^[19]	T:30.6±4.1 C:30.2±3.4	T:8 C:10	口服维生素 D ₃ 2100 U /d	安慰剂	48	21.0±12.0	39.0±13.0	②③④
Barchetta ^[20]	T:29.3±4.4 C:30.8±4.5	T:26 C:29	口服维生素 D ₃ 2000 U/d	安慰剂	24	17.7±8.6	35.9±11.6	①②④
Sakpal ^[21]	T:28.0±6.0 C:27.0±4.0	T:51 C:30	生活方式干预+单 次肌肉注射维生 素 D ₃ 600 000 U	生活方式干预	24	30.0±7.0	-	①②③
Lukenda ^[22]	T:31.1±6.2 C:31.0±5.0	T:201 C:110	口服维生素 D ₃ 1000 U/d	安慰剂	48	35.5±68.6	36.9±30.3	①②③

注: BMI 表示体质指数; T 表示干预组; C 表示对照组; ①表示胰岛素抵抗指数; ②表示空腹血糖; ③表示空腹胰岛素; ④表示 25(OH)D; - 表示数据无法获得

	随机序列生成	分配隐藏	实施者和参与者盲法	结局评估的盲法	结局评估不完整	选择性报告	其他偏倚
Barchetta	+	?	+	+	+	+	+
Dabbaghmanesh	+	?	+	+	+	+	+
Foroughi	+	?	+	+	?	+	+
Foroughi	+	?	+	+	?	+	+
Geler	+	?	+	?	+	+	+
Hoseini	+	?	+	?	+	+	+
Hosseini	+	?	?	?	+	+	+
Hussain	+	?	+	+	+	?	?
Sakpal	?	?	?	?	+	+	+
Sharifi	+	+	+	+	+	?	+
Lukenda	+	+	+	+	+	+	?

图1 质量评价结果

周、BMI≤30 kg/m²、25(OH)D达到充足(30~39 ng/mL)或最佳(40~60 ng/mL),有利于HOMA-IR的降低,且异质性较低,见表2。

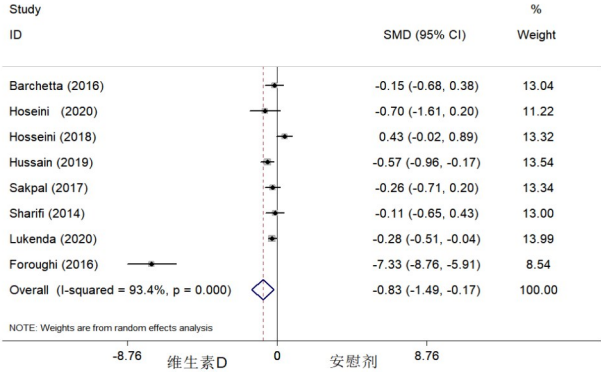


图2 补充维生素D对非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗指数的影响

2.3.2 空腹血糖 纳入9项研究^[12-14,17-22],补充维生素D对FBG无影响(WMD=-2.30,95%CI:-9.63~5.03,P=0.538),存在较大异质性(I²=81.2%),见图3。亚组分析显示,口服给药或25(OH)D达到最佳(40~60 ng/mL),有利于FBG的降低,见表2。

2.3.3 空腹胰岛素 纳入7项研究^[12-14,18-19,21-22],补充维生素D对FINS无影响(SMD=-0.28,95%CI:-0.93~

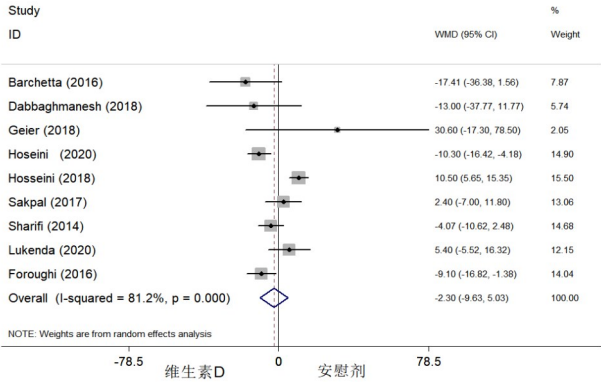


图3 补充维生素D对非酒精性脂肪肝患者空腹血糖水平的影响

0.36,P=0.391),存在较大异质性(I²=91.1%),见图4。亚组分析显示,给药时长>16周,有利于FINS的降低,见表2。

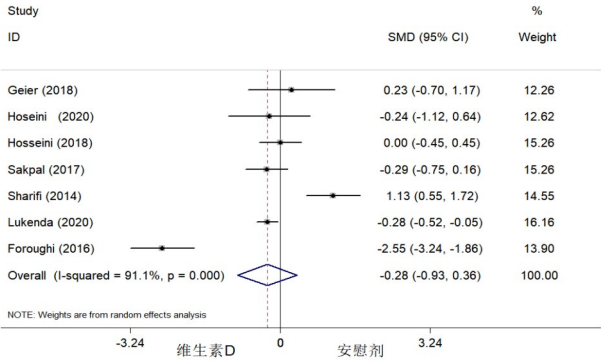


图4 补充维生素D对非酒精性脂肪肝患者空腹胰岛素水平的影响

2.3.4 血清25(OH)D 纳入8项研究^[12-17,19-20],补充维生素D显著增加血清25(OH)D水平(WMD=16.88 ng/mL,95%CI:9.89~23.87,P<0.05),见图5。

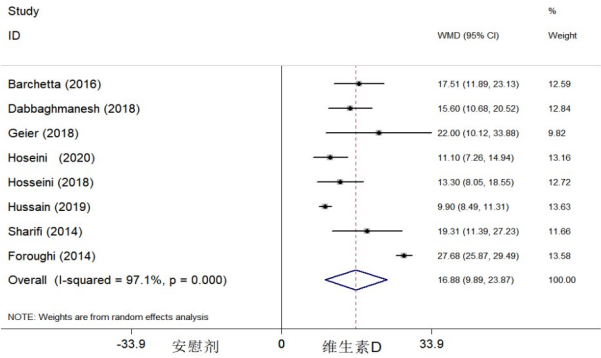


图5 补充维生素D对非酒精性脂肪肝患者血清25(OH)D水平的影响

表2 亚组分析结果

观察指标	HOMA-IR			FBG			FINS		
	例数	SMD(95%CI)	I ²	例数	WMD(95%CI)	I ²	例数	SMD(95%CI)	I ²
合并结果	8	-0.83(-1.49~-0.17)	93.4	9	-2.30(-9.63~5.03)	81.2	7	-0.28(-0.93~0.36)	91.1
给药时长(周)									
>16	3	-0.26(-0.45~-0.06)	0.0	4	0.73(-9.91~11.37)	47.9	3	-0.26(-0.46~-0.06)	0.0
≤16	5	-1.47(-2.84,-0.10)	96.2	5	-4.03(-14.02~5.95)	89.0	4	-0.41(-1.87,1.05)	95.5
给药方式									
口服	6	-1.24(-2.12~-0.35)	94.7	7	-6.91(-11.72~-0.67)	44.6	5	-0.34(-1.40~0.71)	93.9
肌肉注射	2	0.09(-0.59~0.76)	77.4	2	7.49(-0.18~15.16)	55.6	2	-0.15(-0.47~0.17)	0.0
BMI(kg/m ²)									
>30	5	-1.36(-2.56~-0.15)	96.2	6	-0.58(-9.67~8.51)	86.9	6	-0.28(-1.08~0.51)	92.6
≤30	3	-0.36(-0.62~-0.11)	0.0	3	-6.66(-20.61~7.28)	51.3	1	-0.29(-0.75~0.16)	-
基线 25(OH)D (ng/mL)									
>20	4	-1.92(-3.45~-0.40)	96.8	6	-3.66(-10.86~3.53)	59.2	5	-0.34(-1.40~0.71)	93.9
≤20	4	-0.11(-0.55~0.34)	71.3	3	-1.43(-15.13~12.28)	88.6	2	-0.15(-0.47~0.17)	0.0
研究结束时 25(OH)D (ng/mL)									
20~29(不足)	2	-0.07(-1.05~0.90)	90.4	1	10.50(5.65~15.35)	-	6	-0.28(-1.08~0.51)	92.6
30~39(充足)	5	-0.26(-0.44~-0.08)	0.0	6	-5.31(-12.41~1.80)	51.7	1	-0.29(-0.75~0.16)	-
40~60(最佳)	1	-7.33(-8.76~-5.91)	-	1	-9.10(-16.82~-1.38)	-	4	-0.72(-1.87~0.42)	92.5

注:HOMA-IR表示胰岛素抵抗指数;FBG表示空腹血糖;FINS表示空腹胰岛素;BMI表示体质指数;-表示无数据

2.4 meta回归分析

通过回归分析发现,协变量研究结束时25(OH)D血清水平与HOMA-IR的降低存在边界相关性($P=0.054$),见图6。

2.5 敏感性分析

对于HOMA-IR,当剔除Foroughi等^[18]的研究,维

生素D对HOMA-IR的降低作用消失($SMD=-0.21$, $95\%CI: -0.45 \sim 0.03$, $P=0.093$)。但删除这项研究后,统计学异质性下降至51.2%。而FBG和FINS剔除每项研究后,结果稳定。

3 讨论

通过荟萃分析发现,补充维生素D显著改善NAFLD患者的HOMA-IR,但由于给药时长、基线25(OH)D水平、BMI、研究结束时25(OH)D水平、给药途径之间的差异,各研究间存在异质性,其结果有待进一步验证。另外,补充维生素D虽然在总体上不影响FBG和FINS,但对于干预措施和参与者特征进行亚组分析后,补充维生素D显著改善FBG和FINS。

干预措施上,当给药时长>16周,不仅HOMA-IR组内异质性消失,且FINS显著降低,这是由于25(OH)D的半衰期约为3周,延长给药疗程,会使循环中25(OH)D水平缓慢、持续上升,在3~4个月时达到

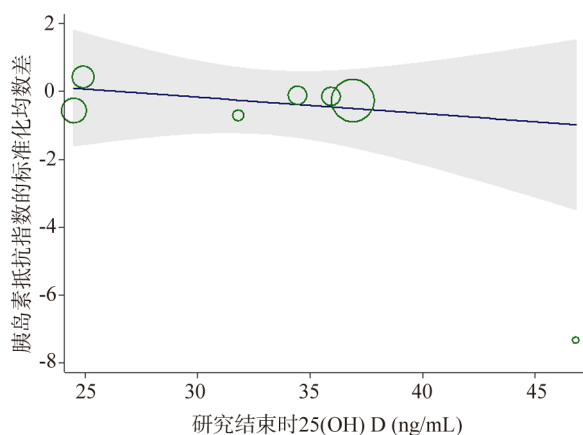


图6 胰岛素抵抗指数与研究结束时25(OH)D水平的回归分析

稳态,进而发挥生物学效用^[23]。口服相对与单次肌肉注射给药更有利于FBG和HOMA-IR的降低。以往认为,单次大剂量给药后,维生素D会被储存在脂肪组织中,并在稍后释放。然而,最近研究发现,过多的维生素D会通过胆汁、粪便和尿液排出体外。因此,维持维生素D浓度的方法是每日补充^[23]。再则,个体对维生素D补充的反应有很大的差异,一般每增加400 U口服摄入量,25(OH)D水平增加约0.4 ng/mL^[24]。但口服10万U维生素D₂,起初循环中25(OH)D水平不会明显增加,24 h后也仅增加1~4 ng/mL。所以急性、间隔或大剂量服用维生素D会导致各种不同的生物利用度和清除率。

此外,本研究结果显示,参与者特征对结果影响很大。HOMA-IR只在基线25(OH)D水平>20 ng/mL的患者中降低,对25(OH)D水平不足(<20 ng/mL)的患者没有影响。同样,只有当25(OH)D水平达到充足(30~39 ng/mL)或最佳(40~60 ng/mL)时,才会对HOMA-IR和FBG起到改善作用。此结果与目前研究结论相仿,只有当血清25(OH)D水平达到生理水平(40~52 ng/mL),才能维持身体器官及其正常功能,包括胰腺和β细胞功能,以及随后的血糖控制^[25]。另外,HOMA-IR在BMI≤30 kg/m²亚组中异质性较低,这是由于BMI值正常人群每日补充4000~6000 U的维生素D可使25(OH)D水平达到40 ng/mL,但肥胖者在补充相同剂量下25(OH)D水平只能达到20 ng/mL,所以肥胖者需要维生素D剂量是BMI值正常人群的2~3倍^[25]。本研究纳入的文献中维生素D平均补充剂量约为6000 U/d,更适合于非肥胖患者。

本研究与最近发表的meta分析不同在于注重评价糖代谢相关结局,未涉及肝酶和血脂^[26]。因为NAFLD的发病机制主要为IR,而胰岛素具有抑制脂肪组织脂解的作用。在干预方式上,本研究排除活性维生素D的研究,这是由于补充活性维生素D并不能增加循环中的25(OH)D水平,而肾外组织只能通过摄取游离25(OH)D,通过1-α-羟化酶代谢为1,25(OH)₂D,最后通过与组织中的VDR结合,从而调节基因转录,发挥相应的生理功能^[27]。本研究也存在一定的人群异质性,目前研究认为NAFLD与DM联系的中枢环节是IR,DM与NAFLD之间互为因果,共同促进疾病进展,而全球DM患者中NAFLD患病率为

55.5%^[28],所以纳入人群异质性不可避免。

综上所述,本研究平均随访期为19.6周,平均剂量为6156 U/d,使血清25(OH)D水平达到(16~46 ng/mL),对HOMA-IR、FBG和FINS具有一定的疗效。建议以后开展的研究,应延长使用时间,根据纳入患者BMI水平进行剂量补充,使血清25(OH)D水平达到40~52 ng/mL,发挥最大的生物学效用。

【参考文献】

- [1] Carlsson B, Lindén D, Brolén G, et al. Review article: the emerging role of genetics in precision medicine for patients with non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 51(12): 1305-1320.
- [2] European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO), et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(6): 1121-1140.
- [3] Baran B, Akyüz F. Non-alcoholic fatty liver disease: what has changed in the treatment since the beginning?[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(39): 14219-14229.
- [4] Gitto S, Vitale G, Villa E, et al. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis in adults: present and future[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 732870.
- [5] Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): an update [J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 1-14.
- [6] Armandi A, Schattenberg JM. Beyond the paradigm of weight loss in non-alcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to novel dietary approaches [J]. *Nutrients*, 2021, 13(6): 1977.
- [7] Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2007, 17(7): 517-524.
- [8] Eliades M, Spyrou E, Agrawal N, et al. Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(3): 246-254.
- [9] Raza S, Tewari A, Rajak S, et al. Vitamins and non-alcoholic fatty liver disease: a molecular insight [J]. *Liver Res*, 2021, 5(2): 62-71.
- [10] 罗德惠, 万翔, 刘际明, 等. 如何实现从样本量、中位数、极值或四分位数到均数与标准差的转换[J]. *中国循证医学杂志*, 2017, 17(11): 1350-1356.
- [11] Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J]. *Stat Med*, 2002, 21(11): 1539-1558.
- [12] Sharifi N, Amani R, Hajiani E, et al. Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial [J]. *Endocrine*, 2014, 47(1): 70-80.
- [13] Hoseini Z, Behpour N, Hoseini R. Co-treatment with vitamin D supplementation and aerobic training in elderly women with vit D deficiency and NAFLD: a single-blind controlled

- trial [J]. *Hepat Mon*, 2020, 20(2): e96437.
- [14] Hosseini SM, Aliashrafi S, Ebrahimi-Mameghani M. The effect of a single intramuscular injection of cholecalciferol on the serum levels of vitamin D, adiponectin, insulin resistance, and liver function in women with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a randomized, controlled clinical trial [J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2018, 20(10): e60746.
- [15] Hussain M, Iqbal J, Malik SA, et al. Effect of vitamin D supplementation on various parameters in non-alcoholic fatty liver disease patients [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2019, 32(3): 1343-1348.
- [16] Foroughi M, Maghsoudi Z, Ghiasvand R, et al. Effect of vitamin D supplementation on C-reactive protein in patients with nonalcoholic fatty liver [J]. *Int J Prev Med*, 2014, 5(8): 969-975.
- [17] Dabbaghmanesh MH, Danafar F, Eshraghian A, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double blind placebo controlled trial [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(4): 513-517.
- [18] Foroughi M, Maghsoudi Z, Askari G. The effect of vitamin D supplementation on blood sugar and different indices of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) [J]. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2016, 21(1): 100-104.
- [19] Geier A, Eichinger M, Stirnimann G, et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis patients with vitamin D: a double-blinded, randomized, placebo-controlled pilot study [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(9): 1114-1420.
- [20] Barchetta I, Del Ben M, Angelico F, et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *BMC Medicine*, 2016, 14:92.
- [21] Sakpal M, Satsangi S, Mehta M, et al. Vitamin D supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial [J]. *JGH Open*, 2017, 1(2): 62-67.
- [22] Lukenda Zanko V, Domislovic V, Trkulja V, et al. Vitamin D for treatment of non-alcoholic fatty liver disease detected by transient elastography: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2020, 22(11): 2097-2106.
- [23] Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: the role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: why clinical dose intervals can affect clinical outcomes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(12): 4619-4628.
- [24] Heaney RP. Toward a physiological referent for the vitamin D requirement [J]. *J Endocrinol Invest*, 2014, 37(11): 1127-1130.
- [25] Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, et al. The effect of improved serum 25-hydroxyvitamin D status on glycemic control in diabetic patients: a meta-analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(9): 3097-3110.
- [26] Guo XF, 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.
- [27] Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions [J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(4): 1109-1151.
- [28] 年福临, 鲁晓岚. 糖尿病与非酒精性脂肪性肝病 [J]. *实用肝脏病杂志*, 2022, 25(3): 314-317.

收稿日期:2021-10-28 本文编辑:任洁