

## 基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003250

# TYG-BMI 在维生素 D 和非酒精性脂肪肝中的中介作用

孙文文<sup>1</sup>, 邢煜铃<sup>2</sup>, 霍丽静<sup>3</sup>, 孔德先<sup>4</sup>, 马慧娟<sup>5</sup>

(1. 华北理工大学研究生学院, 唐山 063210; 2. 河北省人民医院内分泌科, 石家庄 050051; 3. 河北省人民医院检验科, 石家庄 050051; 4. 河北北方学院研究生学院, 张家口 075132; 5. 河北医科大学研究生学院, 石家庄 050051)

**【摘要】目的:** 分析维生素 D 水平、甘油三酯葡萄糖-体质指数(triglyceride glucose-body mass index, TGY-BMI)与 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)合并非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)患者的相关性, 探讨 TGY-BMI 在维生素 D 缺乏对 NAFLD 影响中的作用。**方法:** 纳入河北省人民医院内分泌科住院的 434 例成年 T2DM 患者为研究对象。收集患者的人口学基本信息和血液指标, NAFLD 通过超声诊断。维生素 D 缺乏定义为 25-羟基维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] <20 ng/mL。采用 Spearman 相关分析方法, 探讨 25(OH)D、TGY-BMI 和 T2DM 合并 NAFLD 危险因素之间的相关性。采用多元逻辑回归分析方法探讨 25(OH)D、TGY-BMI 与 NAFLD 之间的联系。采用中介分析方法探索 TGY-BMI 是否介导 25(OH)D 和 NAFLD 之间的联系。**结果:** ①在所有纳入的 T2DM 患者中, NAFLD 组比无 NAFLD 组的 25(OH)D 水平更低[15.89(12.33, 19.94) vs. 18.27(14.05, 24.63),  $P<0.05$ ], TGY-BMI 水平更高[213.59(191.92, 237.60) vs. 176.91(159.55, 196.86),  $P<0.05$ ], 并且男性和女性均有同样的变化趋势( $P<0.05$ )。②按照 25(OH)D 水平不同分组发现, 维生素 D 缺乏组的 NAFLD 患病率(60.1%)高于维生素 D 不足组(45.4%)及维生素 D 充足组(23.3%), 差异存在统计学意义( $P<0.05$ )。③无论是男性患者还是女性患者, 血清 25(OH)D 水平均与 TGY-BMI 呈负相关(男:  $r=-0.215$ ,  $P<0.001$ ; 女:  $r=-0.271$ ,  $P<0.001$ )。④采用 logistic 回归调整混杂因素后发现维生素 D 缺乏是 T2DM 患者发生 NAFLD 的危险因素(Model 1  $OR=2.347$ , 95%CI=1.423~3.871,  $P=0.001$ ; Model 2  $OR=2.478$ , 95%CI=1.472~4.172,  $P=0.001$ ; Model 3  $OR=2.057$ , 95%CI=1.172~3.610,  $P=0.012$ )。进一步按性别分亚组进行 logistic 回归分析, 仅在女性中发现维生素 D 缺乏是 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立危险因素(Model 1  $OR=5.52$ , 95%CI=2.008~15.177,  $P=0.001$ ; Model 2  $OR=5.342$ , 95%CI=1.776~16.061,  $P=0.003$ ; Model 3  $OR=3.734$ , 95%CI=1.108~12.578,  $P=0.034$ )。⑤在所有患者、男性患者和女性患者中 TGY-BMI 与 NAFLD 患病率均呈正相关( $P<0.05$ )。⑥中介分析发现在所有患者或女性患者中, TGY-BMI 部分介导了 25(OH)D 对 NAFLD 患病率的间接影响(中介百分比: 所有患者 58.66%, 女性患者 38.07%), 而男性没有。**结论:** 仅在女性 T2DM 患者中, 维生素 D 缺乏与 T2DM 合并 NAFLD 发病率增加相关。其中维生素 D 缺乏导致 T2DM 合并 NAFLD 发病率增加的原因部分由 TGY-BMI 介导。

**【关键词】**2型糖尿病; 25-羟基维生素 D; 甘油三酯葡萄糖-体质指数; 非酒精性脂肪肝; 胰岛素抵抗

**【中图分类号】**R587

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2023-02-11

## Mediating role of TGY-BMI in vitamin D and nonalcoholic fatty liver disease

Sun Wenwen<sup>1</sup>, Xing Yuling<sup>2</sup>, Huo Lijing<sup>3</sup>, Kong Dexian<sup>4</sup>, Ma Huijuan<sup>5</sup>

(1. Graduate School, North China University of Science and Technology; 2. Department of Endocrinology, Hebei General Hospital; 3. Laboratory medicine department, Hebei General Hospital; 4. Graduate School, Hebei North University; 5. Graduate School, Hebei Medical University)

**【Abstract】****Objective:** To analyze the correlation between the serum vitamin D and triglyceride glucose-body mass index (TGY-BMI) of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients complicated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to explore the roles played by TGY-BMI in the vitamin D deficiency of T2DM living with NAFLD. **Methods:** A total of 434 patients with T2DM hospitalized at Department of Endocrinology, Hebei General Hospital were included in the study. These patients' demographics and clinical data were collected. Abdominal ultrasonography was performed to diagnose NAFLD. Vitamin D deficiency was defined as that 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] vitamin levels were less than 20 ng/mL. Spearman correlation was used to test for an association among 25(OH)D, TGY-BMI and risk factors of NAFLD in T2DM. Multiple logistic regression was used to determine the association in 25(OH)D, TGY-BMI and NAFLD. Mediation analysis was used to explore

作者介绍: 孙文文, Email:sunwtt@163.com,

研究方向: 内分泌与代谢性疾病研究。

通信作者: 马慧娟, Email:huijuanma76@163.com。

基金项目: 中央引导地方科技发展基金资助项目(编号: 226Z7721G);

河北省医学科学研究重点计划资助项目(编号: 20233041)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230710.0558.004.html>

(2023-07-10)

whether TYG-BMI mediated the association between 25(OH)D and NAFLD. **Results:** ① In all included T2DM patients, the 25(OH)D level in patients with NAFLD was significantly lower [15.89(12.33, 19.94) vs. 18.27(14.05, 24.63),  $P<0.05$ ] and TYG-BMI was significantly higher [213.59 (191.92, 237.60) vs. 176.91 (159.55, 196.86),  $P<0.05$ ] compared with those without NAFLD. The data showed the same trends for males and females ( $P<0.05$ ). ② According to different 25(OH)D levels, the prevalence of NAFLD in the vitamin D deficiency group (60.1%) was higher than that in the vitamin D insufficiency group (45.4%) and the vitamin D sufficiency group (23.3%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). ③ Serum 25(OH)D level was negatively correlated with TYG-BMI, both in women and in men (men:  $r=-0.215$ ,  $P<0.001$ ; women:  $r=-0.271$ ,  $P<0.001$ ). ④ After adjusting for confounding factors, multivariate logistic regression analysis revealed that Vitamin D deficiency was a risk factor for NAFLD in T2DM patients (Model 1  $OR=2.347$ , 95%CI=1.423–3.871,  $P=0.001$ ; Model 2  $OR=2.478$ , 95%CI=1.472–4.172,  $P=0.001$ ; Model 3  $OR=2.057$ , 95%CI=1.172–3.610,  $P=0.012$ ). Gender-specific subgroup logistic regression analyses showed vitamin D deficiency was an independent risk factor for NAFLD in T2DM for women (Model 1  $OR=5.52$ , 95%CI=2.008–15.177,  $P=0.001$ ; Model 2  $OR=5.342$ , 95%CI=1.776–16.061,  $P=0.003$ ; Model 3  $OR=3.734$ , 95%CI=1.108–12.578,  $P=0.034$ ). ⑤ TYG-BMI was positively correlated with the prevalence of NAFLD in all T2DM patients, male patients and female patients ( $P<0.05$ ). ⑥ Mediation analysis indicated that TYG-BMI partly mediated the indirect effect of 25(OH)D on NAFLD incidence (percentage of mediation: 58.66% of all patients, and 38.07% of female patients).

**Conclusion:** Vitamin D deficiency is associated with an increased incidence of NAFLD only in female subjects with T2DM. The association between vitamin D deficiency and higher prevalence of NAFLD in T2DM may be at least partially mediated by TYG-BMI.

**[Key words]** type 2 diabetes mellitus; 25-hydroxyvitamin D; triglyceride glucose-body mass index; nonalcoholic fatty liver disease; insulin resistance

非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)已成为一种常见的慢性肝脏疾病,患病率为18%~45%<sup>[1]</sup>。NAFLD与增加心血管疾病风险及与肝脏相关原因的死亡有关<sup>[2-3]</sup>,因此给全球医疗保健系统带来严重负担。越来越多的证据表明,NAFLD在2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者中的患病率显著增加<sup>[4]</sup>。因此发现NAFLD的危险因素和发病机制是预防NAFLD的必要措施。25-羟基维生素D[25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D]通常被认为是一种脂溶性维生素,以其在钙稳态和骨代谢中的作用而闻名<sup>[5]</sup>。25(OH)D在骨骼健康和发展维护中的重要性一直备受关注,近年来其在非骨骼健康中的作用同样得到广泛关注。先前研究表明,低的血清25(OH)D水平与糖尿病的发生发展有关<sup>[6]</sup>。最近有荟萃分析表明低25(OH)D是NAFLD发生的独立危险因素<sup>[7]</sup>。虽然NAFLD发病的潜在机制尚不清楚,但研究发现胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)与NAFLD的发生有关<sup>[8]</sup>。在临床工作中,由于胰岛素不作为常规监测指标,故数据不易获得,使得胰岛素抵抗稳态模式评估法(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)、李光伟指数、胰岛素敏感性检测指数(quantitative insulin check index, QUICKI)等传统IR指标的使用受到限制。最近,Er LK等<sup>[9]</sup>提出了一种新的可反映IR的指标,即甘油三酯葡萄糖-体质指数(triglycer-

ide glucose-body mass index, TYG-BMI)。TYG-BMI结合甘油三酯、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)和体质指数(body mass index, BMI)3个与糖脂代谢密切相关的指标。研究发现,与单独的TYG指数、BMI、传统脂质、脂质比值、肥胖指数、脂质积聚产物和脂肪因子等相比, TYG-BMI能更好地反映IR。此外,相比作为IR测量金标准的高胰岛素-正葡萄糖钳夹技术(hyperinsulinemic-euglycemic clamp, HIEC), TYG-BMI获取方便、计算简单,在临幊上已被广泛接受和应用。越来越多的证据表明TYG-BMI与代谢异常密切相关,包括尿酸(uric acid, UA)、血压、血脂和血糖等异常<sup>[10-13]</sup>。有研究发现,与TYG指数、甘油三酯(triglyceride, TG)与高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)的比值、HOMA-IR相比, TYG-BMI是T2DM患者发生NAFLD更有效的预测指标<sup>[14]</sup>。此外,研究发现TYG-BMI在预测高血压、冠状动脉硬化、酒精性脂肪肝、肝纤维化等方面同样比HOMA-IR更有优势<sup>[15-17]</sup>。故本研究选取更加方便获得、有效,并且成本低廉的新型IR替代指标TYG-BMI进行研究。假设TYG-BMI是维生素D与NAFLD的一项潜在影响因素,在中国T2DM人群中进行横断面研究,探讨25(OH)D、TYG-BMI和NAFLD之间的关系,并探讨TYG-BMI在维生素D缺乏影响NAFLD发生中的作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

纳入 2019 年 1 月至 12 月在河北省人民医院内分泌科住院的 T2DM 患者进行回顾性研究。该研究得到河北省人民医院伦理委员会的批准。本研究共收集 983 名患者，经过逐层筛选后，最终有 434 名患者符合标准并纳入研究（图 1）。患者的收集由 2 名研究人员根据纳入和排除标准进行。

T2DM 患者纳入标准：年龄 ≥18 岁且满足 1999 年世界卫生组织指定的糖尿病诊断标准：典型糖尿病症状（烦渴、多饮、多尿、多食、不明原因的体质量下降）加上随机血糖 ≥11.1 mmol/L，或加上空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG）≥7.0 mmol/L，或加上糖耐量试验 2 h 血糖 ≥11.1 mmol/L，无典型糖尿病症状者，需改日复查确认。

NAFLD 的诊断根据腹部超声评估肝脏脂肪含量，肝脏脂肪含量超过 5% 以上，有明确的肝脂肪变性。

排除标准：其他类型的糖尿病（如 1 型糖尿病、妊娠糖尿病）及孕妇；近 3 个月内有心肌梗死、脑出血史、严重肝肾功能紊乱，近期有急性感染、应激状态患者；近 6 个月内使用可能影响 25(OH)D 水平的药物（维生素 D、双膦酸盐或其他）；正在使用可增加 NAFLD 风险因素的药物（胺碘酮、皮质类固醇、合成雌激素等）；有明确的饮酒史（定义为男性每天平均饮酒量 >30 g，女性每天饮酒量 >20 g）、乙型肝炎表面抗原或抗丙型肝炎病毒抗体阳性、自身免疫性肝炎、肝豆状核变性、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎、肝代谢紊乱、药物性肝炎、血色病、恶性肿瘤、骨质疏松、甲状腺疾病或肾脏疾病。

### 1.2 研究方法

收集所有研究对象的基本信息，包括性别、年龄、糖尿病病程、糖尿病家族史（三代）、吸烟史、饮酒史及用药史。BMI 通过测量身高和体质量计算平均值获得。所有参与者过夜禁食 8~10 h，第二天早上抽取静脉血。由河北省人民医院检验医师应用全自动生化分析仪检测 FPG、白蛋白（albumin, ALB）、直接胆红素（direct bilirubin, DBIL）、间接胆红素（indirect bilirubin, IBIL）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）、天冬氨酸氨基转移酶（aspartic transaminase, AST）、r-谷氨酰转移酶（r-glutamyl transferase, GGT）、胆汁酸（bile acid, BA）、UA、总胆固醇（total cholesterol, TC）、TG、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）、极低密度脂蛋白胆固醇（very low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C）、载脂蛋白 A1（apolipoprotein A1, ApoA1）、载脂蛋白 B（apoprotein B, ApoB），应用电化学发光法检测糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin, HbA1c）、25(OH)D、骨钙素（osteocalcin, OC）、I 型胶原 β-C 末端交联末端肽（type I collagen beta-C terminal cross-linked terminal peptide, β-CTX）、前胶原 1 型 N 末端前肽（procollagen type 1 N-terminal propeptide, P1NP）和甲状旁腺激素（parathy-

mone, PTH）。TyG-BMI 由  $\ln[TG(\text{mg/dL}) \times FPG(\text{mg/dL})/2] \times BMI$  计算获得。根据国内外多数专家及机构建议<sup>[18~19]</sup>，将维生素 D 缺乏定义为  $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$  ( $50 \text{ nmol/L}$ )，维生素 D 不足定义为  $25(\text{OH})\text{D} 20\sim30 \text{ ng/mL}$  ( $50\sim75 \text{ nmol/L}$ )，维生素 D 充足定义为  $25(\text{OH})\text{D} > 30 \text{ ng/mL}$  ( $75 \text{ nmol/L}$ )。这些数据被输入一个电子表格中，并由 2 名研究人员进行交叉审查。

### 1.3 统计学处理

使用 SPSS 25.0 进行统计分析。如果连续变量符合正态分布，以平均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，组间比较采用独立 t 检验；如果数据不符合正态分布，则以  $M_d(P_{25}, P_{75})$  表示，采用非参数 Kruskal-Wallis 检验比较各组数据。对于分类变量，以例数 (%) 表示，采用卡方检验比较各组。采用 Spearman 相关分析探讨 25(OH)D 或 TyG-BMI 与 NAFLD 潜在风险因素的相关性。采用 logistic 回归分析评价 25(OH)D 或 TyG-BMI 与 NAFLD 的相关性。建立中介模型，探讨 TyG-BMI 是否介导了 25(OH)D 与 NAFLD 的关联。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 NAFLD 组和无 NAFLD 组患者的临床特征

根据肝脏超声检查结果将 T2DM 患者分为 NAFLD 组 ( $n=234$ ) 和无 NAFLD 组 ( $n=200$ )（图 1）。根据性别不同进一步分为男性组和女性组。对所有 T2DM 患者来说，NAFLD 组相比无 NAFLD 组有更高水平的血清 ALB、ALT、AST、GGT、TC、TG、LDL-C、VLDL-C、APoB、PTH 及 BMI、TyG-BMI。但年龄、病程、HDL-C、25(OH)D 与无 NAFLD 相比更低 ( $P < 0.05$ )。对于男性 T2DM 患者来说，与无 NAFLD 组相比，NAFLD 组有更高水平的血清 ALB、IBIL、ALT、AST、GGT、TC、TG、LDL、VLDL、APoB、UA、PTH 及 BMI、TyG-BMI。但年龄、HDL-C、25(OH)D 水平与无 NAFLD 相比更低 ( $P < 0.05$ )。对女性 T2DM 患者来说，与无 NAFLD 组相比，NAFLD 组有更高水平的血清 ALT、AST、GGT、TC、TG、LDL、VLDL、APoB、UA、BA、HbA1C 及 BMI、TyG-BMI。但血清 25(OH)D 水平与无 NAFLD 相比更低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

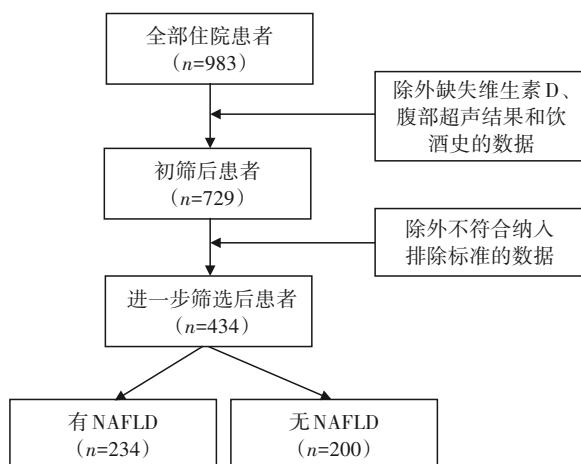


图 1 纳入人群流程图

表 1 纳入人群基本特征 [ $n; \bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75}); n, \%$ ]

指标	所有患者			男性患者			女性患者		
	未合并 NAFLD	合并 NAFLD	P 值	未合并 NAFLD	合并 NAFLD	P 值	未合并 NAFLD	合并 NAFLD	P 值
病例数	200	234		115	95		85	99	
年龄/岁	60.79 ± 11.99	56.98 ± 13.45	0.004	58.13 ± 12.05	53.07 ± 13.27	0.001	64.44 ± 11.00	62.37 ± 11.77	0.326
糖尿病病程/年	10(3, 16)	8(2, 15)	0.049	9(3, 15)	6(2, 13)	0.080	10(4, 19)	10(3, 17)	0.262
糖尿病家族史	65(32.5)	74(31.6)	0.761	37(34.9)	48(41.7)	0.298	28(35.9)	26(30.2)	0.442
吸烟人数	48(24.0)	64(27.4)	0.251	47(44.3)	61(53.0)	0.299	1(1.3)	3(3.5)	0.355
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	23.71 ± 3.27	27.44 ± 3.65	<0.01	24.01 ± 3.11	27.74 ± 4.06	<0.01	23.30 ± 3.45	27.04 ± 2.98	<0.01
ALB/(g/L)	39.85(37.60, 42.60)	40.80(37.78, 43.20)	0.030	39.90(37.60, 42.90)	41.80(39.20, 44.10)	0.001	39.70(37.15, 41.65)	39.40(36.60, 41.50)	0.537
DBIL/(μmol/L)	2.35(1.83, 3.00)	2.50(1.90, 3.10)	0.501	2.50(2.00, 3.30)	2.75(2.10, 3.30)	0.175	2.10(1.65, 2.55)	2.00(1.60, 2.60)	0.479
IBIL/(μmol/L)	10.00(7.93, 12.80)	10.80(8.30, 14.15)	0.056	10.70(8.50, 13.80)	12.70(9.28, 15.40)	0.014	9.50(7.55, 11.50)	9.10(7.50, 12.00)	0.941
ALT/(U/L)	15.70(12.53, 22.58)	21.20(15.50, 34.45)	<0.01	16.10(13.40, 24.40)	23.80(16.70, 37.83)	<0.01	15.00(11.30, 19.70)	18.90(14.10, 27.40)	<0.01
AST/(U/L)	17.90(14.63, 21.88)	20.00(16.70, 26.80)	<0.01	17.90(15.40, 21.90)	20.65(17.30, 27.70)	<0.01	17.80(14.45, 22.00)	19.40(16.20, 25.50)	0.014
GGT/(U/L)	20.60(14.00, 29.63)	30.00(19.60, 46.00)	<0.01	22.80(16.80, 32.60)	32.45(22.18, 53.33)	<0.01	18.10(13.30, 26.05)	27.40(18.60, 36.70)	<0.01
BA/(μmol/L)	2.77(1.71, 4.65)	3.21(2.16, 4.83)	0.064	2.97(1.83, 5.00)	3.02(2.05, 4.70)	0.689	2.48(1.65, 4.14)	3.27(2.24, 4.91)	0.016
HbA1c/%	8.40(6.90, 10.40)	8.80(7.40, 10.50)	0.089	8.60(6.90, 10.30)	8.70(7.10, 10.50)	0.793	8.10(6.75, 10.55)	8.90(8.30, 10.30)	0.017
FBG/(mmol/L)	7.62(6.12, 10.54)	8.38(6.42, 11.54)	0.163	7.62(6.14, 9.98)	7.96(6.40, 11.90)	0.233	7.61(6.01, 11.19)	8.57(6.44, 11.16)	0.473
TC/(mmol/L)	4.45(3.76, 5.18)	4.77(4.01, 5.59)	0.002	4.23(3.53, 5.10)	4.70(3.87, 5.44)	0.016	4.69(3.90, 5.31)	4.95(4.21, 6.16)	0.039
TG/(mmol/L)	1.16(0.87, 1.75)	1.86(1.26, 2.71)	<0.01	1.16(0.87, 1.72)	1.89(1.30, 3.05)	<0.01	1.13(0.87, 1.90)	1.76(1.24, 2.48)	<0.01
HDL-C/(mmol/L)	1.04(0.89, 1.24)	0.97(0.83, 1.15)	0.002	1.01(0.87, 1.72)	0.90(0.81, 1.05)	0.001	1.10(0.96, 1.33)	1.06(0.90, 1.25)	0.221
LDL-C/(mmol/L)	2.90(2.33, 3.48)	3.22(2.59, 3.72)	0.004	2.77(2.2, 3.42)	3.06(2.48, 3.6)	0.04	2.99(2.45, 3.86)	3.37(2.67, 4.12)	0.031
VLDL-C/(mmol/L)	0.43(0.28, 0.58)	0.57(0.40, 0.80)	<0.01	0.40(0.25, 0.53)	0.57(0.39, 0.76)	<0.01	0.46(0.35, 0.66)	0.58(0.44, 0.83)	0.001
ApoA1/(mmol/L)	1.33(1.16, 1.50)	1.32(1.15, 1.47)	0.171	1.29(1.14, 1.47)	1.25(1.12, 1.40)	0.100	1.39(12.00, 1.62)	1.38(1.23, 1.53)	0.666
ApoB/(mmol/L)	0.76(0.64, 0.89)	0.84(0.67, 1.00)	0.001	0.74(0.66, 0.88)	0.79(0.65, 0.96)	0.046	0.79(0.65, 0.91)	0.88(0.73, 1.10)	0.003
UA/(mmol/L)	291.45(238.30, 355.43)	317.60(267.90, 381.00)	0.910	303.00(252.40, 379.30)	334.10(285.60, 398.80)	0.009	260.10(224.05, 328.00)	291.10(244.00, 355.00)	0.027
Cr/(μmol/L)	69.75(62.13, 79.95)	72.10(64.35, 82.33)	0.163	74.90(67.20, 84.80)	76.50(70.80, 86.40)	0.192	63.40(56.75, 70.65)	64.70(56.40, 72.60)	0.725
25(OH)D/(ng/mL)	18.27(14.05, 24.63)	15.89(12.33, 19.94)	<0.01	18.51(15.53, 27.52)	18.06(13.59, 21.70)	0.039	17.02(12.78, 22.75)	14.31(10.62, 17.60)	<0.01
OC/(ng/mL)	13.35(10.08, 17.47)	12.79(10.09, 15.90)	0.152	12.18(9.44, 15.81)	12.24(9.98, 14.77)	0.855	14.81(11.42, 18.98)	13.47(10.32, 18.33)	0.124

续表1

指标	所有患者			男性患者			女性患者		
	未合并 NAFLD	合并 NAFLD	P 值	未合并 NAFLD	合并 NAFLD	P 值	未合并 NAFLD	合并 NAFLD	P 值
$\beta$ -CTX/(ng/mL)	0.41(0.24, 0.64)	0.37(0.27, 0.55)	0.717	0.32(0.19, 0.51)	0.37(0.27, 0.52)	0.190	0.53(0.34, 0.73)	0.40(0.29, 0.59)	0.051
P1NP/(ng/mL)	37.20(28.96, 53.85)	38.25(28.34, 51.37)	0.882	34.07(25.47, 48.88)	35.21(26.60, 47.63)	0.692	46.72(33.53, 62.55)	43.02(32.6, 55.48)	0.525
PTH/(pg/mL)	35.55(28.56, 47.31)	39.13(32.46, 48.68)	0.018	35.32(27.05, 47.40)	39.71(32.76, 46.88)	0.016	37.65(30.84, 47.21)	37.24(31.9, 49.44)	0.416
空腹 C 肽/(mmol/L)	1.41(1.98, 2.72)	1.22(1.88, 2.87)	0.572	1.94(1.37, 2.66)	1.93(1.20, 3.35)	0.706	1.99(1.45, 2.87)	1.81(1.21, 2.58)	0.209
空腹胰岛素/(mmol/L)	7.65(4.58, 11.43)	3.58(6.28, 10.58)	0.120	8.45(4.03, 11.67)	5.81(3.50, 11.00)	0.206	7.56(4.58, 11.26)	6.85(3.71, 10.56)	0.390
TYG-BMI	176.91(159.55, 196.86)	213.59(191.92, 237.60)	<0.01	180.48(163.37, 197.36)	214.27(193.66, 242.16)	<0.01	172.36(155.46, 196.01)	212.55(187.06, 234.32)	<0.01

## 2.2 不同 25(OH)D 水平的 T2DM 患者 NAFLD 患病率比较

将 434 名研究对象按照 25(OH)D 水平分为维生素 D 缺乏组[25(OH)D<20 ng/mL]296 例, 维生素 D 不足组[20 ng/mL≤25(OH)D≤30 ng/mL]108 例, 维生素 D 充足组[(25(OH)D>30 ng/mL]30 例, 维生素 D 缺乏组中有 178 人患有 NAFLD (60.1%), 维生素 D 不足组有 49 人患有 NAFLD(45.4%), 而维生素 D 充足组中有 7 人患有 NAFLD(23.3%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=19.075, P=0.000$ )。两两比较发现, 维生素 D 缺乏组的 NAFLD 患病率高于维生素 D 不足组及维生素 D 充足组, 差异存在统计学意义 ( $P<0.05$ ), 而 NAFLD 的患病率在维生素 D 不足组与维生素 D 充足组之间无统计学差异。

## 2.3 25(OH)D 水平、TYG-BMI 与 NAFLD 潜在危险因素的相关性

相关性分析结果显示, 对所有 T2DM 患者来说, 25(OH)D 与 ALB ( $r=0.214, P<0.001$ )、间接胆红素 ( $r=0.124, P=0.010$ ) 呈正相关; 与 HbA1C ( $r=-0.190, P<0.001$ )、FPG ( $r=-0.112, P=0.019$ )、TC ( $r=-0.114, P=0.017$ )、TG ( $r=-0.231, P<0.001$ )、LDL ( $r=-0.103, P=0.032$ )、VLDL ( $r=-0.151, P=0.002$ )、ApoB ( $r=-0.161, P=0.001$ )、TYG-BMI ( $r=-0.231, P<0.001$ ) 呈负相关。TYG-BMI 与年龄 ( $r=-0.242, P<0.001$ )、病程 ( $r=-0.166, P=0.001$ )、HDL-C ( $r=-0.260, P<0.001$ )、25(OH)D ( $r=-0.231, P<0.001$ ) 呈负相关; 与 ALB ( $r=0.123, P=0.01$ )、IBIL ( $r=0.155, P=0.016$ )、ALT ( $r=0.290, P<0.001$ )、AST ( $r=0.162, P=0.001$ )、GGT ( $r=0.390, P<0.001$ )、HbA1C ( $r=0.133, P=0.006$ )、TC ( $r=0.196, P<0.001$ )、TG ( $r=0.681, P<0.001$ )、LDL-C ( $r=0.170, P<0.001$ )、VLDL-C ( $r=0.431, P<0.001$ )、ApoB ( $r=0.208, P<0.001$ )、FPG ( $r=0.370, P<0.001$ )、UA ( $r=0.265, P<0.001$ ) 呈正相关。

对男性 T2DM 患者来说, 25(OH)D 与 TC ( $r=0.145, P=0.021$ )、TG ( $r=-0.237, P<0.001$ )、VLDL-C ( $r=-0.144, P=0.023$ )、Apo B ( $r=-0.134, P=0.035$ )、TYG-BMI ( $r=-0.215, P=0.001$ ) 呈负相关; TYG-BMI 与年龄 ( $r=-0.395, P<0.001$ )、病程 ( $r=-0.240, P<0.001$ )、HDL-C ( $r=-0.218, P=0.001$ )、25(OH)D ( $r=$

$-0.215, P=0.001$ ) 呈负相关; 与 ALB ( $r=0.218, P=0.001$ )、IBIL ( $r=0.172, P=0.007$ )、ALT ( $r=0.288, P<0.001$ )、AST ( $r=0.132, P=0.038$ )、GGT ( $r=0.383, P<0.001$ )、HbA1C ( $r=0.137, P=0.031$ )、TC ( $r=0.287, P<0.001$ )、TG ( $r=0.741, P<0.001$ )、LDL-C ( $r=0.231, P<0.001$ )、VLDL-C ( $r=0.524, P<0.001$ )、Apo B ( $r=0.230, P<0.001$ )、FPG ( $r=0.345, P<0.001$ )、UA ( $r=0.239, P<0.001$ ) 呈正相关。

对女性 T2DM 患者来说, 25(OH)D 与 ALB ( $r=0.294, P<0.001$ )、HDL-C ( $r=0.156, P=0.034$ ) 呈正相关, 与 HbA1C ( $r=-0.317, P<0.001$ )、TG ( $r=-0.242, P=0.001$ )、TYG-BMI ( $r=-0.271, P<0.001$ ) 呈负相关。TYG-BMI 与 ALT ( $r=0.280, P<0.001$ )、AST ( $r=0.188, P<0.001$ )、GGT ( $r=0.396, P<0.001$ )、TG ( $r=0.609, P<0.001$ )、HDL-C ( $r=0.287, P<0.001$ )、VLDL-C ( $r=0.335, P<0.001$ )、ApoB ( $r=0.216, P=0.003$ )、FPG ( $r=0.394, P<0.001$ )、UA ( $r=0.284, P<0.001$ ) 呈正相关, 与 25(OH)D ( $r=-0.271, P<0.001$ ) 呈负相关。见表 2。

## 2.4 维生素 D 缺乏与 NAFLD 患病率之间的相关性

logistic 回归分析结果提示, 对所有 T2DM 患者来说, 在进一步调整年龄、BMI、病程、ALB、间接胆红素、ALT、AST、GGT、UA、BA、TG、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、ApoB、HbA1C、PTH 后, 维生素 D 缺乏组相对于维生素 D 不足组及维生素 D 充足组的 T2DM 患者, 发生 NAFLD 的风险增加 (Model 1 OR=2.347, 95%CI=1.423~3.871,  $P=0.001$ ; Model 2 OR=2.478, 95%CI=1.472~4.172,  $P=0.001$ ; Model 3 OR=2.057, 95%CI=1.172~3.610,  $P=0.012$ )。对女性 T2DM 患者来说, 在进一步调整上述危险因素后, 维生素 D 缺乏组相对于维生素 D 不足组及维生素 D 充足组的 T2DM 患者, 发生 NAFLD 的风险增加 (Model 1 OR=5.52, 95%CI=2.008~15.177,  $P=0.001$ ; Model 2 OR=5.342, 95%CI=1.776~16.061,  $P=0.003$ ; Model 3 OR=3.734, 95%CI=1.108~12.578,  $P=0.034$ ), 但对男性 T2DM 患者来说, 维生素 D 缺乏的 T2DM 患者发生 NAFLD 的风险与无维生素 D 缺乏的患者无统计学差异 (Model 1~3  $P>0.05$ )。见表 3。

表 2 25(OH)D、TYG-BMI 与 NAFLD 危险因素相关性分析

指标	所有患者				男性患者				女性患者			
	25(OH)D		TYG-BMI		25(OH)D		TYG-BMI		25(OH)D		TYG-BMI	
	r	P 值	r	P 值	r	P 值	r	P 值	r	P 值	r	P 值
年龄	-0.044	0.369	-0.242	<0.001	0.072	0.263	-0.395	<0.001	-0.034	0.651	-0.036	0.633
糖尿病病程	-0.052	0.278	-0.166	0.001	-0.031	0.628	-0.240	<0.001	0.002	0.978	-0.063	0.401
ALB	0.214	<0.001	0.123	0.010	0.086	0.177	0.218	0.001	0.294	<0.001	-0.050	0.500
IBIL	0.124	0.010	0.115	0.016	0.076	0.234	0.172	0.007	0.061	0.409	0.012	0.873
ALT	0.043	0.367	0.290	<0.001	-0.042	0.509	0.288	<0.001	0.076	0.304	0.280	<0.001
AST	0.026	0.596	0.162	0.001	-0.036	0.572	0.132	0.038	0.067	0.368	0.188	<0.001
GGT	-0.048	0.324	0.390	<0.001	-0.122	0.055	0.383	<0.001	-0.089	0.231	0.396	<0.001
BA	-0.049	0.314	-0.048	0.314	-0.054	0.394	-0.084	0.185	-0.076	0.307	-0.010	0.897
HbA1c	-0.190	<0.001	0.133	0.006	-0.104	0.101	0.137	0.031	-0.317	<0.001	0.128	0.083
TC	-0.114	0.017	0.196	<0.001	-0.145	0.021	0.287	<0.001	0.008	0.910	0.104	0.160
TG	-0.231	<0.001	0.681	<0.001	-0.237	<0.001	0.741	<0.001	-0.242	0.001	0.609	<0.001
HDL-C	0.031	0.519	-0.260	<0.001	0.025	0.693	-0.218	0.001	0.156	0.034	0.287	<0.001
LDL-C	-0.103	0.032	0.170	<0.001	-0.123	0.053	0.231	<0.001	-0.017	0.815	0.118	0.111
VLDL-C	-0.151	0.002	0.431	<0.001	-0.144	0.023	0.524	<0.001	-0.093	0.212	0.335	<0.001
ApoB	-0.161	0.001	0.208	<0.001	-0.134	0.035	0.230	<0.001	-0.124	0.095	0.216	0.003
TYG-BMI	-0.231	<0.001	-	-	-0.215	0.001			-0.271	<0.001	-	-
25(OH)D	-	-	-0.231	<0.001	-	-	-0.215	0.001	-	-	-0.271	<0.001
FPG	-0.112	0.019	0.370	<0.001	-0.116	0.067	0.345	<0.001	-0.099	0.181	0.394	<0.001
UA	0.032	0.507	0.265	<0.001	-0.013	0.833	0.239	<0.001	-0.065	0.380	0.284	<0.001

表 3 25(OH)D 与 NAFLD 相关性的 logistic 回归分析

模型	所有患者		男性患者		女性患者	
	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值	OR(95%CI)	P 值
Model 1	2.347(1.423~3.871)	0.001	1.524(0.827~2.809)	0.177	5.52(2.008~15.177)	0.001
Model 2	2.478(1.472~4.172)	0.001	1.496(0.790~2.835)	0.216	5.342(1.776~16.061)	0.003
Model 3	2.057(1.172~3.61)	0.012	1.341(0.654~2.747)	0.423	3.734(1.108~12.578)	0.034

注: Model 1 调整年龄、BMI、病程; Model 2 调整 Model 1+ALB、IBIL、ALT、AST、GGT、UA、BA; Model 3 调整 Model 2+TG、HDL-C、LD-C、VLDL-C、APOB、HbA1C、PTH

## 2.5 TYG-BMI 与 NAFLD 患病率之间的相关性

将连续变量 TYG-BMI 按三分位数从低到高分为 Q1 ( $\leq 181.65, n=141$ )、Q2 (181.66~211.39,  $n=145$ )、Q3 ( $\geq 211.40, n=148$ ) 组。采用 logistic 回归分析对混杂因素进行调整。结果提示在所有 T2DM 患者中, TYG-BMI 与 NAFLD 患病率呈正相关。Q2 组和 Q3 组相对于 Q1 组, T2DM 患者患 NAFLD 的风险显著提高。在进一步调整年龄、BMI、病程、ALB、IBIL、ALT、AST、GGT、UA、BA、TG、HDL-C、LDL-C、VLDL-C、APOB、HbA1C、PTH 后, TYG-BMI 与 NAFLD 的这种关系仍显著相关 (Model 1: Q2 vs. Q1:  $OR=3.427, 95\%CI=2.029~5.787, P<0.001$ ; Q3 vs. Q1:  $OR=22.403, 95\%CI=11.777~42.618, P<0.001$ ; Model 2: Q2 vs. Q1:  $OR=3.134, 95\%CI=1.823~5.385, P<0.001$ ; Q3 vs. Q1:  $OR=19.556, 95\%CI=10.104~37.850, P<0.001$ ; Model 3: Q2 vs. Q1:  $OR=2.763, 95\%CI=1.572~4.857, P<0.001$ ; Q3 vs. Q1:  $OR=13.330, 95\%CI=6.650~26.718, P<0.001$ )。TYG-BMI 与 NAFLD 患病率之间的正相

关在 T2DM 男性和女性患者中均存在, 3 种模型校正后, 相关性仍然显著 ( $P<0.05$ )。

## 2.6 TYG-BMI 在维生素 D 缺乏与 NAFLD 高发生率中的作用

25(OH)D、TYG-BMI 和 NAFLD 之间的关联如图 2 所示。中介分析显示, 对所有 T2DM 患者来说, 25(OH)D 与 TYG-BMI 显著相关, TYG-BMI 与 NAFLD 显著相关, 25(OH)D 对 NAFLD 发生率有显著的直接影响 ( $\beta=-0.032, 95\%CI=-0.064~-0.001$ ), 其中 TYG-BMI 部分介导 25(OH)D 对 NAFLD 发生率增加的影响 ( $\beta=-0.045, 95\%CI=-0.069~-0.026$ )。计算得出的中介百分比为 58.66%。对于女性 T2DM 患者来说, 25(OH)D 与 TYG-BMI 显著相关, TYG-BMI 与 NAFLD 显著相关, 维生素 D 对 NAFLD 发生率有显著的直接影响 ( $\beta=-0.075, 95\%CI=-0.136~-0.013$ ), TYG-BMI 部分介导 25(OH)D 对 NAFLD 发生率的间接影响 ( $\beta=-0.046, 95\%CI=-0.081~-0.024$ )。计算得出的中介百分比为 38.07%。而在单纯男性组中没有发现这种影响。

表 4 TYG-BMI 与 NAFLD 相关性的 logistic 回归分析

模型	所有患者			男性患者			女性患者		
		OR(95%CI)	P 值		OR(95%CI)	P 值		OR(95%CI)	P 值
Model 1	Q1	1.00	-	1.00	-	-	1.00	-	-
	Q2	3.427(2.029~5.787)	<0.001	4.055(1.976~8.322)	<0.001	<0.001	3.061(1.374~6.821)	0.006	
	Q3	22.403(11.777~42.618)	<0.001	31.763(12.306~81.986)	<0.001	<0.001	17.364(7.007~43.030)	<0.001	
Model 2	Q1	1.00	-	1.00	-	-	1.00	-	-
	Q2	3.134(1.823~5.385)	<0.001	3.654(1.711~7.804)	0.001	<0.001	2.533(1.065~6.024)	0.036	
	Q3	19.556(10.104~37.850)	<0.001	29.563(10.975~79.636)	<0.001	<0.001	14.856(5.498~40.142)	<0.001	
Model 3	Q1	1.00	-	1.00	-	-	1.00	-	-
	Q2	2.763(1.572~4.857)	<0.001	3.545(1.576~7.975)	0.002	<0.001	2.662(1.057~6.702)	0.038	
	Q3	13.33(6.650~26.718)	<0.001	19.623(6.566~58.646)	<0.001	<0.001	12.599(4.372~36.079)	<0.001	

注: Model 1 调整年龄、病程; Model 2 调整 Model 1+ALB、IBIL、ALT、AST、GGT、UA、BA; Model 3 调整 Model 2+TC、TG、HDL-C、LD-C、VLDL-C、APoB、HbA1C、PTH

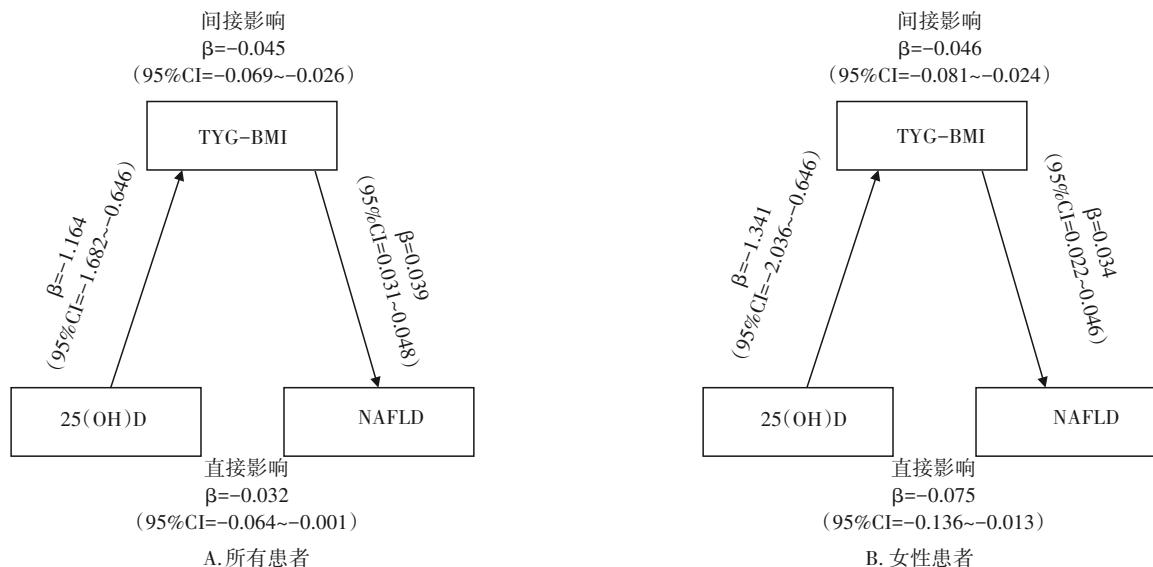


图 2 25(OH)D、TYG-BMI 和 NAFLD 中介分析结果

### 3 讨 论

本研究以 T2DM 患者为研究对象, 结果提示在所有 T2DM 患者中, 与无 NAFLD 组相比, NAFLD 组患者的 TYG-BMI 更高, 25(OH)D 水平更低。并且男性患者和女性患者分别有同样的变化趋势。在所有患者及单纯男性患者或女性 T2DM 患者中, 25(OH)D 与 TYG-BMI 均呈负相关。采用 logistic 回归调整混杂因素后, 发现维生素 D 缺乏是所有患者和仅女性 T2DM 患者发生 NAFLD 的危险因素。无论是男性还是女性患者, TYG-BMI 与 NAFLD 之间存在正相关关系。尤其是 TYG-BMI 最高三分位数组相对于最低三分位数组的 T2DM 患者发生 NAFLD 的风险显著增高。为此进行中介分析, 探讨 TYG-BMI 是否介导维生素 D 与 NAFLD 的相关性。结果发现

所有患者及仅女性 T2DM 患者中, 维生素 D 缺乏与 NAFLD 发生率呈负相关, TYG-BMI 部分介导 25(OH)D 对 NAFLD 发生率的影响。

Barchetta I 等<sup>[20]</sup>发现在 T2DM 中, NAFLD 与低水平 25(OH)D 有很强的联系, 与本研究结果一致。同样, Chung GE 等<sup>[21]</sup>发现 25(OH)D 水平与 NAFLD 患病率呈反比。此外, Eliades M 等<sup>[22]</sup>的荟萃分析表明, NAFLD 患者的维生素 D 水平较低。但研究 25(OH)D 与 NAFLD 的性别差异的研究有限, 特别是在 T2DM 人群中。本研究结果表明, 25(OH)D 是女性 T2DM 患者发生 NAFLD 的独立危险因素, 而在男性中这一关系并不存在。最近有研究认为, NAFLD 的患病率、危险因素和临床结果确实存在性别差异, 但机制尚不清楚, 未来的实践指南可能会考虑性别因素<sup>[23]</sup>。

葡萄糖钳夹实验是评估胰岛素敏感性的金标

准,但由于钳夹技术临床应用的局限性,在实际中难以广泛使用,因此临床中需要简单且成本较低的指标用于临床IR程度的评估和预测。最近的一项研究表明,TYG-BMI是比其他指标更有效的IR替代指标<sup>[9]</sup>。本研究发现25(OH)D对NAFLD的影响部分通过TYG-BMI介导。TYG-BMI与NAFLD的关系可以通过其2个关键成分(TG和FPG)与IR的密切关系来解释,而IR在NAFLD的发生发展中起关键作用<sup>[24]</sup>。IR在NAFLD中的作用机制涉及肝脏游离脂肪酸诱导的脂质毒性、氧化应激、内质网应激反应、肠道菌群失调、炎症、核内受体信号通路受损、自噬作用等<sup>[25]</sup>。此外,高血脂及高血糖可通过内质网应激、多种通路诱导的线粒体及溶酶体功能异常、炎症反应等途径导致肝细胞受损<sup>[26]</sup>。IR通过抑制胰岛素能力抑制脂肪组织脂解,增加脂肪酸从头合成。事实上,NAFLD患者的新生脂质比无NAFLD患者增加3倍<sup>[27]</sup>。另外,肌肉中IR的增加导致葡萄糖流入肝脏,由于肝脏中IR相对较低,肝脏就变成了脂肪肝。TYG-BMI对NAFLD影响的可能机制中,除了脂毒性机制,还可能涉及糖毒性机制<sup>[28]</sup>。一方面,摄入的葡萄糖可通过从骨骼肌糖原合成转移到肝脏用于脂肪酸从头合成;另一方面,肝脏IR的发生可使葡萄糖重定向到脂肪生成途径,进一步促进NAFLD的发生<sup>[29]</sup>。长期摄入高糖饮食会增加果糖或葡萄糖代谢产物甘油醛的水平,而甘油醛可进一步与蛋白质的ε-或α-氨基发生非酶促反应,从而在体内产生晚期糖基化终末产物,进而影响NAFLD的发生发展<sup>[30]</sup>。此外,BMI是一个简单的人体测量参数,常被用作肥胖和IR指标。在肥胖个体中,脂肪组织脂解增加并释放大量游离脂肪酸,这可能是调节胰岛素敏感性的最重要因素<sup>[31]</sup>。因此很明显TYG-BMI与NAFLD的发生有关。

大量研究表明25(OH)D与IR有关<sup>[32-33]</sup>,这与本研究结果不谋而合。25(OH)D作为一种化学信使,可通过与β细胞上的钙调节受体相互作用发挥作用。此外,维生素D能降低肾素-血管紧张素系统的过度激活,改善β细胞的功能。维生素D不仅可以通过钙通道的开放和关闭来调节胰岛素分泌,还可以通过刺激胰岛素受体的表达和激活过氧化物酶体增殖物激活受体δ(peroxisome proliferator-activated receptor δ, PPAR-δ)来改善胰岛素敏感性。研究表明,维生素D可使与IR相关的炎性细胞因子失活,并促进钙结合蛋白表达,从而保护机体免受细胞凋亡,降低慢性炎症反应<sup>[34]</sup>。既往有研究发现25(OH)D能降低游离脂肪酸诱导的外周组织和肝细胞的IR<sup>[35]</sup>。本研究同样发现TYG-BMI与其他传统胰岛素抵抗指标(HOMA-IR、李光伟指数、QUICKI)存在明显相关性,且25(OH)D与TYG-BMI之间显著

相关。

除了TYG-BMI参与维生素D与NAFLD之间的联系外,炎症和氧化应激也可能影响NAFLD的发展。研究表明,25(OH)D水平低的人的氧化应激生物标志物浓度高,25(OH)D的摄入也会降低氧化应激反应<sup>[36]</sup>。25(OH)D被认为对巨噬细胞有抗炎作用<sup>[37]</sup>。同样,维生素D缺乏还显示出T淋巴细胞功能受损和通过增加促炎细胞因子引起的炎症增加<sup>[38]</sup>。最近,肝脏和肠道之间的相互作用也被认为可能是NAFLD发病和进展的潜在原因之一<sup>[39]</sup>。有研究表明,在T2DM患者中,维生素D缺乏可能通过降低葡萄糖转运蛋白的表面表达、减少肝脏葡萄糖输出和刺激肝内脂质合成而在NAFLD的发病机制中发挥作用<sup>[40]</sup>。因此,维生素D可能是通过TYG-BMI和其他潜在影响因素共同介导25(OH)D与NAFLD的关系。

本研究有一定的局限性。首先,采用超声诊断NAFLD,无法可靠地检测到<20%的肝脏脂肪浸润。肝活检仍是诊断NAFLD患者的金标准;然而由于它的有创性,大大局限了其在临床的应用。其次,本研究在设计上属于横断面研究,无法得出因果关系。未来仍需要前瞻性的研究评估25(OH)D、TYG-BMI与T2DM合并NAFLD的关系。

#### 4 结 论

女性患者维生素D缺乏与T2DM合并NAFLD发病率增加相关。其中TYG-BMI部分介导25(OH)D与NAFLD发生率的相关性,然而仍需要前瞻性研究来验证这一关系。

#### 参 考 文 献

- [1] Xia C, Li R, Zhang S, et al. Lipid accumulation product is a powerful index for recognizing insulin resistance in non-diabetic individuals [J]. Eur J Clin Nutr, 2012, 66(9): 1035-1038.
- [2] Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012, 10(6): 646-650.
- [3] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes[J]. Hepatology, 2006, 44(4): 865-873.
- [4] Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a Meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2018, 41(2): 372-382.
- [5] Ong MW, Tan CH, Cheng AKS. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency among the overweight and obese Singaporeans seeking weight management including bariatric surgery: a relationship with bone health[J]. Obes Surg, 2018, 28(8): 2305-2312.
- [6] Alagacone S, Verga E, Verdolini R, et al. The association between vitamin D deficiency and the risk of resistant hypertension[J]. Clin Exp Hypertens, 2020, 42(2): 177-180.

- [7] Hariri M, Zohdi S. Effect of vitamin D on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of randomized controlled clinical trials[J]. *Int J Prev Med*, 2019, 10:14.
- [8] Machado M, Cortez-Pinto H. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005, 17 (8) : 823–826.
- [9] Er LK, Wu S, Chou HH, et al. Triglyceride glucose–body mass index is a simple and clinically useful surrogate marker for insulin resistance in nondiabetic individuals[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0149731.
- [10] Raimi TH, Dele-Ojo BF, Dada SA, et al. Triglyceride–glucose index and related parameters predicted metabolic syndrome in nigerians [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2021, 19(2):76–82.
- [11] Li YX, You AJ, Tomlinson B, et al. Insulin resistance surrogates predict hypertension plus hyperuricemia[J]. *J Diabetes Investig*, 2021, 12(11):2046–2053.
- [12] Wang RS, Dai LL, Zhong YJ, et al. Usefulness of the triglyceride glucose–body mass index in evaluating nonalcoholic fatty liver disease: insights from a general population[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):77.
- [13] Wang XY, Liu JD, Cheng ZY, et al. Triglyceride glucose–body mass index and the risk of diabetes: a general population-based cohort study[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):99.
- [14] Li N, Tan HW, Xie AX, et al. Value of the triglyceride glucose index combined with body mass index in identifying non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes[J]. *BMC Endocr Disord*, 2022, 22(1):101.
- [15] Yuan Y, Sun W, Kong XQ. Comparison between distinct insulin resistance indices in measuring the development of hypertension: the China Health and Nutrition Survey[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 912197.
- [16] Xue Y, Xu JH, Li M, et al. Potential screening indicators for early diagnosis of NAFLD/MAFLD and liver fibrosis: triglyceride glucose index-related parameters[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:951689.
- [17] Cho YK, Lee J, Kim HS, et al. Triglyceride glucose–waist circumference better predicts coronary calcium progression compared with other indices of insulin resistance: a longitudinal observational study[J]. *J Clin Med*, 2020, 10(1):92.
- [18] 赵长英, 甘西伦, 王明霜, 等. 维生素D缺乏与Graves病及其并发症关系的临床研究[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(6):814–818.
- Zhao CY, Gan XL, Wang MS, et al. Clinical research on the deficiency of vitamin D with autoimmune thyroid disease[J]. *J Chongqing Med Univ*, 2018, 43(6):814–818.
- [19] Holick MF. Vitamin D deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (3):266–281.
- [20] Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes[J]. *BMC Med*, 2011, 9:85.
- [21] Chung GE, Kim D, Kwak MS, et al. The serum vitamin D level is inversely correlated with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2016, 22(1):146–151.
- [22] 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.
- [23] Lonardo A, Suzuki A. Sexual dimorphism of NAFLD in adults. focus on clinical aspects and implications for practice and translational research[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5):1278.
- [24] Sakurai M, Takamura T, Ota T, et al. Liver steatosis, but not fibrosis, is associated with insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol*, 2007, 42(4):312–317.
- [25] Zhang CH, Zhou BG, Sheng JQ, et al. Molecular mechanisms of hepatic insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and potential treatment strategies[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 159:104984.
- [26] Mota M, Banini BA, Cazanave SC, et al. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Metabolism*, 2016, 65(8):1049–1061.
- [27] Kitae A, Hashimoto Y, Hamaguchi M, et al. The triglyceride and glucose index is a predictor of incident nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 2019:5121574.
- [28] Lee SB, Kim MK, Kang S, et al. Triglyceride glucose index is superior to the homeostasis model assessment of insulin resistance for predicting nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults[J]. *Endocrinol Metab*, 2019, 34(2):179–186.
- [29] Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Cell*, 2021, 184 (10):2537–2564.
- [30] Takeuchi M, Takino JI, Sakasai-Sakai A, et al. Toxic AGE (TAGE) theory for the pathophysiology of the onset/progression of NAFLD and ALD[J]. *Nutrients*, 2017, 9(6):634.
- [31] Mornigny P, Houssier M, Mouisel E, et al. Adipocyte lipolysis and insulin resistance[J]. *Biochimie*, 2016, 125:259–266.
- [32] Chacko SA, Song YQ, Manson JE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(1):209–217.
- [33] Kim MK, Kang MI, Oh KW, et al. The association of serum vitamin D level with presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects[J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 73 (3) : 330–338.
- [34] Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, et al. Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice[J]. *Nutrients*, 2021, 13 (10) : 3491.
- [35] Zhou QG, Hou FF, Guo ZJ, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(6):459–464.
- [36] Tamadon MR, Soleimani A, Keneshlou F, et al. Clinical trial on the effects of vitamin D supplementation on metabolic profiles in diabetic hemodialysis[J]. *Horm Metab*, 2018, 50(1):50–55.
- [37] Haussler MR, Haussler CA, Bartik L, et al. Vitamin D receptor: molecular signaling and actions of nutritional ligands in disease prevention[J]. *Nutr Rev*, 2008, 66(10 Suppl 2):S98–S112.
- [38] Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, et al. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U. S. adults[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5):1228–1230.
- [39] Abenavoli L, Milic N, Di Renzo L, et al. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(31):7006–7016.
- [40] Grammatiki M, Rapti E, Karras S, et al. Vitamin D and diabetes mellitus: causal or casual association? [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017, 18(2):227–241.

(责任编辑:唐秋姗)