

肥胖及维生素D缺乏致糖尿病视网膜病变的机制与研究进展

谢雨欣, 毛 骞*, 李汶昕, 于 晶, 高新华, 付阳阳

北华大学附属医院内分泌科, 吉林 吉林

收稿日期: 2026年6月7日; 录用日期: 2026年7月1日; 发布日期: 2026年7月8日

摘 要

糖尿病视网膜病变(Diabetic Retinopathy)是糖尿病最常见的微血管并发症, 现已成为视力损害和失明的主要原因之一。近年来, 肥胖与维生素D缺乏的流行趋势日益严峻, 两者均被证实与DR的发生发展密切相关。值得注意的是, 肥胖与维生素D缺乏之间存在着双向作用的恶性循环。而在DR的发生发展中, 维生素D缺乏与肥胖通过多条交互通路发挥致病作用。维生素D缺乏可放大肥胖所致的脂肪因子失衡, 加重肥胖诱导的慢性低度炎症与氧化应激, 二者也会共同加剧胰岛素抵抗, 形成高血糖恶性循环, 从而加重DR的进展。种种研究表明维生素D缺乏是DR的独立危险因素, 而肥胖与DR的关系较为复杂, 呈现种族差异性及“肥胖悖论”现象。本文系统综述肥胖与维生素D缺乏的双向调控机制, 及其协同加剧糖尿病视网膜病变的交互作用, 旨在为DR的早期预防和综合干预提供新的理论依据。

关键词

糖尿病视网膜病变, 肥胖, 维生素D缺乏, 交互通路

Mechanisms and Research Progress of Diabetic Retinopathy Induced by Obesity and Vitamin D Deficiency

Yuxin Xie, Qian Mao*, Wenxin Li, Jing Yu, Xinhua Gao, Yangyang Fu

Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

Received: June 7, 2026; accepted: July 1, 2026; published: July 8, 2026

*通讯作者。

文章引用: 谢雨欣, 毛骞, 李汶昕, 于晶, 高新华, 付阳阳. 肥胖及维生素D缺乏致糖尿病视网膜病变的机制与研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 529-537. DOI: 10.12677/acm.2026.1672556

Abstract

Diabetic retinopathy (DR), the most common microvascular complication of diabetes mellitus, has become one of the leading causes of visual impairment and blindness. In recent years, the increasing prevalence of obesity and vitamin D deficiency has drawn significant attention, as both have been confirmed to be closely associated with the onset and progression of DR. Notably, a bidirectional vicious cycle exists between obesity and vitamin D deficiency. In the pathogenesis of DR, vitamin D deficiency and obesity exert pathogenic effects through multiple interactive pathways. Vitamin D deficiency can exacerbate obesity-induced adipokine imbalance, intensify chronic low-grade inflammation and oxidative stress, and together they worsen insulin resistance, thereby forming a hyperglycemic vicious cycle that accelerates DR progression. Accumulating evidence indicates that vitamin D deficiency is an independent risk factor for DR. In contrast, the relationship between obesity and DR is more complex, characterized by racial differences and the “obesity paradox”. This article systematically reviews the bidirectional regulatory mechanisms between obesity and vitamin D deficiency, as well as their synergistic effects in exacerbating diabetic retinopathy, aiming to provide a new theoretical basis for the early prevention and comprehensive intervention of DR.

Keywords

Diabetic Retinopathy, Obesity, Vitamin D Deficiency, Interactive Pathways

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是 21 世纪增长最快的慢性代谢性疾病，对全球公共卫生构成了严峻挑战。根据第 11 版国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)最新数据，2024 年，全球 20~79 岁的成人糖尿病患者达到了 5.89 亿，预计到 2050 年将上升至惊人的 8.53 亿。其中近四分之一的成年糖尿病患者患有某种形式的糖尿病相关视网膜病变(Diabetic Retinopathy, DR) [1]。DR 是糖尿病最常见的微血管并发症，随着全球糖尿病发病率的持续攀升，DR 所带来的公共卫生负担预计将进一步加重[2]，这一趋势凸显出尽早、及时地预防和筛查 DR 的紧迫性。

近年来，维生素 D 在多个领域中的作用受到广泛关注。作为一种多功能脂溶性代谢物，维生素 D 不仅是维持人体正常生长发育所必需的维生素，同时也是一种甾体激素的前体物质。其来源主要包括日光照射与膳食摄入。无论来源如何，维生素 D 均首先在肝脏中经羟化反应生成 25-羟基维生素 D₃ [25(OH)D₃]，成为其在循环中的主要存在形式[3]。随后，25(OH)D₃ 在肾脏中进一步羟化为具有生物活性的 1,25-二羟基维生素 D₃ (即骨化三醇) [4] [5]，它是直接介导维生素 D 生物学效应的关键活性物质。除了在骨骼代谢中的经典作用外，维生素 D 还与多种慢性疾病密切相关，如糖尿病和高血压等，而这些疾病本身也是 DR 的重要危险因素[6] [7]。研究表明，维生素 D 水平与 DR 之间存在一定相关性，这表明维生素 D 可能作为 DR 的一个潜在保护性因素。

与此同时，在全球范围内，成年人和儿童的肥胖率在急剧上升[8]。而肥胖与维生素 D 缺乏之间还存在着双向作用的恶性循环。二者通过脂肪因子，炎症反应和氧化应激，胰岛素抵抗这三条不同的交互动路，共同加重 DR 的发生发展。DR、维生素 D 缺乏及肥胖是当前社会的热点问题，这三者间存在着错综

复杂的相互作用，本综述旨在深入探讨这一关系，梳理现有的证据，并展望未来的研究方向。

2. 肥胖与维生素 D 缺乏：双向作用的恶性循环

不同的大型流行病学研究，包括国家健康与营养调查(NHANES) III 和弗雷明汉研究都表明，身体质量指数(BMI)越高，维生素 D 缺乏的患病率越高[9]。尽管肥胖与维生素 D 缺乏的因果关系尚未定论，但人们提出了许多假说来解释这一现象，包括日照不足、脂肪组织封存、体积稀释和代谢紊乱[10]。① 日照不足：肥胖者由于久坐不动的生活方式及较少的户外活动，导致阳光照射不足，进而限制了皮肤内源性胆钙化醇的产生，最终造成维生素 D 缺乏[11]。② 脂肪组织封存：脂肪组织被认为是维生素 D 的主要储存库，大约 65% 的全身维生素 D₃ 储存在脂肪组织内的脂滴中[10]。肥胖人群因过度的脂肪堆积会导致维生素 D 被隔离在多余的脂肪量中，不能释放入全身血液循环，导致其生物利用度下降。Bonnet 等人通过较长时间观察饮食诱导的肥胖模型，发现高脂肪饮食可以通过上调脂肪组织中 Cyp2r1 的表达来促进维生素 D₃ 的吸收，随后使其在脂肪组织中转化为 25(OH)D，这可能是脂肪组织中 25(OH)D 活跃产生和储存的原因[12]。事实上，已有研究证实，在小鼠及人类的脂肪组织中，均会表达如 CYP27B1、CYP24A1 等与维生素 D 代谢和信号传导有关的酶[13]，这进一步表明肥胖与维生素 D 缺乏具有潜在的相关性。③ 体积稀释：与此同时，维生素 D 作为脂溶性维生素，也会被稀释在肥胖者更大分布容积的脂肪组织中，从而造成血清维生素 D 浓度降低的表象。肥胖患者的肝脂肪变性也可能导致肝脏合成 25(OH)D₃ 的水平降低[9]。④ 代谢紊乱：由于肥胖人群中维生素 D₂ 和 D₃ 转化效率降低，在评估肥胖者维生素 D 状态时，考虑代谢与储存效应也具有重要意义[14]。

值得注意的是，维生素 D 对脂肪组织同样具有反向调节作用。维生素 D 相关代谢酶及维生素 D 受体(VDR)在人体脂肪组织中广泛表达[15]，这为脂肪组织中的维生素 D 代谢提供了分子基础。研究表明，1,25(OH)₂D 可通过抑制 CCAAT 增强子结合蛋白 α (C/EBP α)、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)、C/EBP β 及脂肪细胞蛋白 2 等关键调控因子的表达，从而阻断脂肪生成程序[16][17]。进一步研究也表明，1,25(OH)₂D₃ 对成熟脂肪细胞的脂质分解与脂质积累都具有显著影响。1,25(OH)₂D₃/VDR 复合物及其下游信号通路可直接调控脂肪生成，进而在调节脂肪组织胰岛素敏感性及炎症反应中发挥关键作用[10]。尽管脂肪细胞中维生素 D 的摄取与代谢机制，以及不同羟基化酶的具体贡献尚未完全阐明，但多项研究数据证实，维生素 D 对脂肪组织及脂肪细胞生物学具有多方面影响，涵盖脂肪分解、生成、能量代谢及炎症反应等过程[18]。肥胖可影响机体维生素 D 的整体代谢，而维生素 D 又在脂肪组织生理学中发挥关键作用。这一关联有力地支持了维持充足维生素 D 摄入有助于降低脂肪组织功能障碍风险的观点，也反映了维生素 D 缺乏对能量稳态的不利影响。

3. 维生素 D 缺乏与肥胖导致 DR 的协同作用

3.1. 交互通路一：维生素 D 缺乏放大脂肪因子失衡致 DR 的风险

脂肪组织具有内分泌功能，可分泌瘦素、脂联素等多种脂肪因子[19]。其中脂联素是一种胰岛素增敏和抗炎激素，在很大程度上被认为对肥胖相关的代谢风险具有保护性作用，然而，也有研究发现，体重指数较高的个体，尤其是内脏肥胖的个体，其脂联素水平较低[20][21]。这表明脂肪组织与脂联素之间可能存在较为复杂的关系。健康的脂肪组织分泌脂联素保护身体，而当机体异常肥胖时，这种保护性激素反而分泌减少。所以在肥胖个体中，可以观察到瘦素水平相对升高，脂联素分泌反而下降。

维生素 D 则可通过调节脂肪组织产生的脂肪因子，让其在糖脂代谢中发挥作用[22]。血清瘦素和 25(OH)D 浓度之间存在显著的负相关[23]。在糖尿病受试者中，维生素 D 又表现出脂联素促分泌素效应[24]。这说明维生素 D 能够在抑制瘦素表达的同时，诱导脂联素的表达。瘦素和脂联素在 DR 的进展中

也发挥了重要作用。瘦素一方面通过诱导血管生成和新血管生成,在人类糖尿病视网膜病变向增殖阶段进展的过程中发挥作用[25]。另一方面,它还可以减少小鼠、大鼠和人类的胰岛以及 β 细胞系的胰岛素分泌[26],加重体内高血糖状态,间接恶化 DR。脂联素则可通过抑制细胞生长因子、抑制血管新生、减少内皮细胞凋亡,延缓 DR 的进展[27]。所以当维生素 D 缺乏时,脂肪组织中的瘦素浓度升高,加重破坏效应;脂联素浓度下降,失去对血管的保护,二者相互叠加,共同放大了 DR 的风险与严重程度。

3.2. 交互通路二: 维生素 D 缺乏加重肥胖引起的炎症反应与氧化应激

在肥胖的病理生理机制中,氧化应激与炎症反应相互作用、紧密关联[28]。肥胖受试者的脂肪组织中,脂肪细胞和巨噬细胞异常活化,大量分泌白细胞介素-1 β (IL-1 β)、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)等促炎细胞因子[29],同时共同诱导活性氧 ROS 过量生成,加剧机体的氧化应激水平[30][31]。而目前大量研究证实,脂肪组织的这种慢性低度炎症和氧化应激反应是包括 2 型糖尿病在内的代谢性疾病发展的重要因素[32]。

现有的一些动物实验及基础研究当中,维生素 D 被证实具有抗炎及抗氧化的双重作用[33]。通过 Marcotorchino 等人[33]、Gao 等人[34]和 Ding 等人[35]的研究发现,维生素 D 抗炎机制是通过其活性形式骨化三醇抑制 p38 MAP 激酶和 NF- κ B 经典炎症通路,下调人和小鼠脂肪细胞中的炎症标志物表达,抑制炎症反应而发挥作用的。在抗氧化方面,维生素 D 的作用主要表现在降低葡萄糖处理的脂肪细胞中 NADPH 氧化酶(NOX)的表达和 ROS 的产生[36],以及增加脂肪组织中超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的表达[37]。此外,维生素 D 可以减少巨噬细胞向脂肪组织的迁移[38],有效缓解局部慢性炎症状态。因此,当维生素 D 缺乏时,会放大肥胖介导的脂肪组织病理损伤。脂肪细胞特异性 VDR 敲除小鼠在喂食高脂肪饮食时表现出增加的炎症和纤维化[39],这进一步印证了维生素 D 缺乏会加重肥胖导致的代谢紊乱。

近年来,越来越多的证据表明 DR 被认为是一种慢性炎症性疾病。循环中高水平的炎症因子可破坏血-视网膜屏障的紧密连接,增加血管通透性。当机体肥胖及维生素 D 缺乏时,NF- κ B 作为介导高血糖诱导的炎症和细胞凋亡的关键促炎和促凋亡信号通路[40]也会被激活,加重炎症反应,并加剧 DR 的发生。与此同时,视网膜作为机体耗氧量最多的组织,更易受到氧自由基的损伤,ROS 的过度积累也会使视网膜氧化应激增加、线粒体功能紊乱,进而引起视网膜毛细血管细胞凋亡等一系列视网膜组织细胞功能损伤[41][42]。所以肥胖与维生素 D 缺乏导致的炎症风暴与过度氧化应激相互叠加,共同加剧 DR 的发生与进展。

3.3. 交互通路三: 维生素 D 缺乏与肥胖共同导致胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是连接肥胖、维生素 D 缺乏与 DR 的核心代谢桥梁。正如 3.1 所述,肥胖合并维生素 D 缺乏会导致脂联素水平显著降低,而脂联素不仅能增加骨骼肌对葡萄糖的摄取,还能调动骨骼肌和肝脏脂肪酸的氧化和葡萄糖利用[20],所以低脂联素本身就是一种胰岛素抵抗状态。同时,如 3.2 中所述,促炎因子可直接干扰胰岛素信号转导。因此,肥胖相关的胰岛素抵抗与巨噬细胞驱动的慢性低度炎症密切联系[43],而维生素 D 本身能抑制 IL-6、TNF- α 和 C 反应蛋白等促炎细胞因子的分泌,并通过显著抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路,阻止促炎基因转录,从而减轻脂肪组织炎症[19]。维生素 D 缺乏时,脂肪因子失衡、炎症失控,共同导致胰岛素抵抗加重。

在胰岛素抵抗状态下,脂肪组织表现为胰岛素受体底物-1 (IRS-1)和葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT-4)的表达降低,同时 IRS-2 的表达上调[32]。Manna 等人证明,骨化三醇可通过促进 GLUT-4 易位、改善葡萄糖摄取,从而降低高糖处理的 3T3-L1 脂肪细胞及高脂喂养糖尿病小鼠脂肪组织中的胰岛素抵抗[36]。维生

素 D 还能增加胰岛素受体基因的转录激活和表达, 促进基础和胰岛素刺激的葡萄糖氧化, 从而改善胰岛素敏感性[44]。通过调节细胞外钙离子增强胰岛素作用及信号转导, 并调节细胞因子介导的 β 细胞凋亡, 这是 2 型糖尿病发生发展的重要因素[45]。既往研究直接证实, 25(OH)D 浓度与胰岛素敏感性呈正相关[46], 表明维生素 D 缺乏会显著加重肥胖相关的胰岛素抵抗。

当维生素 D 缺乏时, 肥胖相关的胰岛素抵抗被显著放大, 体内高血糖环境进一步激活多元醇、AGEs、PKC 等多条代谢通路, 加剧氧化应激与炎症反应[41] [42], 最终加速 DR 的发生与进展。

4. 相关研究进展

4.1. 维生素 D 与 DR 的相关研究

目前国内研究多聚焦于维生素 D 水平与 DR 的关联性。多项临床研究表明, 维生素 D 水平与 DR 患者呈负相关[47] [48], 较低的 25-羟基维生素 D₃ 浓度被认为是 DR 的独立预测因素[49]。此外, 补充维生素 D 可以有助于改善 DR 患者的预后并提升其生活质量[47]。也有研究发现某些特定的 VDR 基因型(如 rs2228570 T 等位基因)与 DR 风险增加相关[50], 提示遗传因素可能修饰维生素 D 的作用。然而, 也有研究在调整了潜在协变量(如实验室测量、糖尿病并发症和药物等)后, 未发现维生素 D 水平与 DR 患病率之间存在统计学显著关联[51]。

在国外研究中, 维生素 D 与 DR 之间的关系亦被广泛探讨。一项研究显示, 25(OH)D 的自然对数每增加一个单位, 复合 DR 的风险可降低 25% [52]。另有研究指出, 在新诊断的 2 型糖尿病患者中, 维生素 D 缺乏与 DR 风险增加独立相关, 尤其在女性群体中更为显著[53]。一项前瞻性分析进一步表明, 维生素 D 与 DR 呈“L”型相关性, 将血清 25(OH)D 提升至 50 nmol/L 的最佳水平可显著降低 DR 的风险, 但超过该阈值后却没有额外获益[54]。一项荟萃分析综合了多项研究数据, 发现维生素 D 缺乏显著增加 DR 发生风险(OR = 1.15, 95% CI: 1.10~1.20), 与未发生 DR 的患者相比, DR 患者的平均血清维生素 D 水平普遍较低, 且随着病变严重程度进展(从无 DR、非增殖性 DR 至增殖性 DR), 维生素 D 水平呈逐步下降趋势[55]。还有研究指出, 就维生素 D 缺乏而言, 25(OH)D < 16 ng/mL 和 1,25(OH)₂D < 29 pg/mL 的综合水平是发生 DR 风险的最佳预测因子[56]。尽管大多数研究提示维生素 D 可能在 DR 的发生与发展中具有一定作用, 然而现有证据大多来自观察性研究, 且样本量较少, 我们仍缺乏确切的证据表明维生素 D 缺乏与 DR 存在直接因果关系。维生素 D 的预防与治疗效果仍需通过大规模随机对照试验进一步验证。

4.2. 肥胖与 DR 的相关研究

高 BMI 与 DR 之间的关系较为复杂, 现有研究常呈现不一致甚至相互矛盾的结论。部分研究表明, 较高的 BMI 可能增加 DR 的发生风险。例如, 一项孟德尔随机化分析发现肥胖对 DR 存在显著的正向因果效应[57], 另有证据指出 BMI 在增加增殖性糖尿病视网膜病变(PDR)风险方面具有独立的因果作用[58]。此外, 有研究发现 2 型糖尿病肥胖患者在接受减重手术后, DR 发生风险显著降低[59]。值得注意的是, 也有部分研究表明存在“肥胖悖论”现象, 即肥胖患者的死亡率及某些并发症严重程度反而较低[60]。目前尚缺乏明确的机制解释, 推测可能与生存偏差、治疗差异(高 BMI 患者因合并症较多可能更早接受诊疗)、遗传因素(如瘦型糖尿病患者可能具有更强的遗传易感性, 更易出现严重并发症) [61]等有关。例如病程较长的消瘦患者其 DR 本身已处于晚期。此外, 在慢性消耗性疾病患者中, 较高体重可能意味着更充足的代谢储备与能量缓冲, 从而部分抵消肥胖带来的不良影响。因此, 部分研究提示肥胖可能对 DR 具有保护作用[62]。不同人群中的研究结果亦存在差异。在亚洲人群中, BMI 往往与 DR 呈负相关[61] [63] [64], 而在西方人群中二者多呈正相关。调查显示, 随着体重从正常、超重到肥胖逐级增加, DR 患病率也在逐步上升, 且肥胖(而非超重)与 DR 患病风险的增加显著相关[65]。这表明种族差异可能在 BMI 与

DR 的关系中发挥一定作用。研究方法学差异、临床样本量等因素也可能影响最终结论。总而言之, BMI 与 DR 之间的关系并非简单的线性相关, 而是受到多种因素的共同调节, 其具体机制及影响路径仍需进一步深入研究。

5. 研究局限与未来方向

目前绝大多数证据来自横断面研究, 易受反向因果和残留混杂因素的影响, 虽有孟德尔随机化研究支持 BMI 对 DR 的正向因果效应, 但其结论外推性受限, 且未排除多效性的问题。维生素 D 缺乏的诊断标准在不同研究中显著差异, 研究的协变量调整不尽相同, 可能会导致结论分歧。未来应开展前瞻性、多中心队列研究, 采用标准化测量、结局评估与协变量收集, 并纳入不同种族人群, 以验证关联的稳健性。

6. 小结

肥胖与维生素 D 缺乏形成的恶性循环, 可经脂肪因子紊乱、炎症氧化应激、胰岛素抵抗这三条通路, 协同推动糖尿病视网膜病变(DR)的进展。维生素 D 缺乏会加重肥胖引发的炎症与氧化损伤, 肥胖又会进一步降低维生素 D 水平。现有多数研究证实维生素 D 缺乏是 DR 独立危险因素, 但肥胖与 DR 的关联较为复杂, 相关机制尚未完全明晰。在临床工作中, 建议对肥胖的糖尿病患者进行常规筛查并纠正维生素 D 缺乏及减重治疗, 对于防控肥胖相关 DR 不能仅参考 BMI, 需综合评估代谢、炎症及脂肪因子状态, 可为 DR 早期预警与精准干预提供新思路。目前相关研究多为观察性研究, 后续需开展大规模、多中心的临床试验, 明确维生素 D 补充及减重治疗的适用人群、疗效、以及长期治疗效果, 为临床提供更为明确的个体化治疗策略。

参考文献

- [1] Duncan, B.B., Magliano, D.J. and Boyko, E.J. (2025) IDF Diabetes Atlas 11th Edition 2025: Global Prevalence and Projections for 2050. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **41**, 7-9. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf177>
- [2] 万文萃, 陈飞, 魏亚琦, 等. 糖尿病视网膜病变的疾病负担、流行病学与危险因素研究现状[J]. 眼科新进展, 2026, 46(1): 6-12.
- [3] Bikle, D.S., Adams, J. and Christakos, S. (2013) Vitamin D: Production, Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Requirements. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, Wiley, 235-248.
- [4] Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L. and Carmeliet, G. (2016) Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*, **96**, 365-408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- [5] Bikle, D. and Christakos, S. (2020) New Aspects of Vitamin D Metabolism and Action—Addressing the Skin as Source and Target. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 234-252. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0312-5>
- [6] Wimalawansa, S.J. (2023) Controlling Chronic Diseases and Acute Infections with Vitamin D Sufficiency. *Nutrients*, **15**, Article 3623. <https://doi.org/10.3390/nu15163623>
- [7] Kim, K.L., Moon, S.Y., Noh, H., Park, S.P. and Kim, Y. (2019) Serum and Aqueous Humor Vitamin D Levels in Patients with Diabetic Macular Edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **257**, 1191-1198. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04305-2>
- [8] Sarma, S., Sockalingam, S. and Dash, S. (2021) Obesity as a multisystem Disease: Trends in Obesity Rates and Obesity-Related Complications. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **23**, 3-16. <https://doi.org/10.1111/dom.14290>
- [9] Savastano, S., Barrea, L., Savanelli, M.C., Nappi, F., Di Somma, C., Orio, F., et al. (2017) Low Vitamin D Status and Obesity: Role of Nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **18**, 215-225. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9410-7>
- [10] Lu, S. and Cao, Z.B. (2023) Interplay between Vitamin D and Adipose Tissue: Implications for Adipogenesis and Adipose Tissue Function. *Nutrients*, **15**, Article 4832. <https://doi.org/10.3390/nu15224832>
- [11] Krajewska, M., Witkowska-Sędek, E., Rumińska, M., Stelmaszczyk-Emmel, A., Sobol, M., Majcher, A., et al. (2022)

- Vitamin D Effects on Selected Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Markers of Obesity-Related Chronic Inflammation. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article 920340. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.920340>
- [12] Bonnet, L., Hachemi, M.A., Karkeni, E., Couturier, C., Astier, J., Defoort, C., *et al.* (2019) Diet Induced Obesity Modifies Vitamin D Metabolism and Adipose Tissue Storage in Mice. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **185**, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.07.006>
 - [13] Landrier, J., Karkeni, E., Marcotorchino, J., Bonnet, L. and Tourniaire, F. (2016) Vitamin D Modulates Adipose Tissue Biology: Possible Consequences for Obesity? *Proceedings of the Nutrition Society*, **75**, 38-46. <https://doi.org/10.1017/s0029665115004164>
 - [14] Alzohily, B., AlMenhali, A., Gariballa, S., Munawar, N., Yasin, J. and Shah, I. (2024) Unraveling the Complex Interplay between Obesity and Vitamin D Metabolism. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 7583. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58154-z>
 - [15] Sun, X. and Zemel, M.B. (2008) 1α , 25-Dihydroxyvitamin D and Corticosteroid Regulate Adipocyte Nuclear Vitamin D Receptor. *International Journal of Obesity*, **32**, 1305-1311. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.59>
 - [16] Kong, J. and Li, Y.C. (2006) Molecular Mechanism of 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Inhibition of Adipogenesis in 3T3-L1 Cells. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **290**, E916-E924. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00410.2005>
 - [17] Blumberg, J.M., Tzamelis, I., Astapova, I., Lam, F.S., Flier, J.S. and Hollenberg, A.N. (2006) Complex Role of the Vitamin D Receptor and Its Ligand in Adipogenesis in 3T3-L1 Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **281**, 11205-11213. <https://doi.org/10.1074/jbc.m510343200>
 - [18] Bennour, I., Haroun, N., Sicard, F., Mounien, L. and Landrier, J. (2022) Recent Insights into Vitamin D, Adipocyte, and Adipose Tissue Biology. *Obesity Reviews*, **23**, e13453. <https://doi.org/10.1111/obr.13453>
 - [19] Lee, M. (2025) Vitamin D Enhancement of Adipose Biology: Implications on Obesity-Associated Cardiometabolic Diseases. *Nutrients*, **17**, Article 586. <https://doi.org/10.3390/nu17030586>
 - [20] Adiyaman, S.C., Ozer, M., Saydam, B.O. and Akinci, B. (2020) The Role of Adiponectin in Maintaining Metabolic Homeostasis. *Current Diabetes Reviews*, **16**, 95-103. <https://doi.org/10.2174/1573399815666190702155733>
 - [21] Guenther, M., James, R., Marks, J., Zhao, S., Szabo, A. and Kidambi, S. (2014) Adiposity Distribution Influences Circulating Adiponectin Levels. *Translational Research*, **164**, 270-277. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.04.008>
 - [22] Park, C.Y. and Han, S.N. (2021) The Role of Vitamin D in Adipose Tissue Biology: Adipocyte Differentiation, Energy Metabolism, and Inflammation. *Journal of Lipid and Atherosclerosis*, **10**, Article 130. <https://doi.org/10.12997/jla.2021.10.2.130>
 - [23] Hajimohammadi, M., Shab-Bidar, S. and Neyestani, T.R. (2017) Vitamin D and Serum Leptin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies and Randomized Controlled Trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, **71**, 1144-1153. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.245>
 - [24] Nikooyeh, B. and Neyestani, T.R. (2021) Can Vitamin D Be Considered an Adiponectin Secretagogue? A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **212**, Article 105925. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105925>
 - [25] Uckaya, G., Ozata, M., Bayraktar, Z., Erten, V., Bingol, N. and Ozdemir, I.C. (2000) Is Leptin Associated with Diabetic Retinopathy? *Diabetes Care*, **23**, 371-376. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.3.371>
 - [26] Pereira, S., Cline, D.L., Glavas, M.M., Covey, S.D. and Kieffer, T.J. (2021) Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism. *Endocrine Reviews*, **42**, 1-28. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa027>
 - [27] Fan, X., Wu, Q., Li, Y., Hao, Y., Ning, N., Kang, Z., *et al.* (2014) Association between Adiponectin Concentrations and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta Analysis. *Chinese Medical Journal*, **127**, 765-771. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.20132507>
 - [28] Wong, S.K., Chin, K. and Ima-Nirwana, S. (2020) Vitamin C: A Review on Its Role in the Management of Metabolic Syndrome. *International Journal of Medical Sciences*, **17**, 1625-1638. <https://doi.org/10.7150/ijms.47103>
 - [29] Weisberg, S.P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R.L. and Ferrante, A.W. (2003) Obesity Is Associated with Macrophage Accumulation in Adipose Tissue. *Journal of Clinical Investigation*, **112**, 1796-1808. <https://doi.org/10.1172/jci200319246>
 - [30] Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., Bautista, M., Esquivel-Soto, J., Morales-González, Á., Esquivel-Chirino, C., *et al.* (2011) Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, **12**, 3117-3132. <https://doi.org/10.3390/ijms12053117>
 - [31] Lefranc, C., Friederich-Persson, M., Palacios-Ramirez, R. and Nguyen Dinh Cat, A. (2018) Mitochondrial Oxidative Stress in Obesity: Role of the Mineralocorticoid Receptor. *Journal of Endocrinology*, **238**, R143-R159. <https://doi.org/10.1530/joe-18-0163>

- [32] Szymczak-Pajor, I., Miazek, K., Selmi, A., Balcerzyk, A. and Śliwińska, A. (2022) The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders? *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 956. <https://doi.org/10.3390/ijms23020956>
- [33] Marcotorchino, J., Gouranton, E., Romier, B., Tourniaire, F., Astier, J., Malezet, C., *et al.* (2012) Vitamin D Reduces the Inflammatory Response and Restores Glucose Uptake in Adipocytes. *Molecular Nutrition & Food Research*, **56**, 1771-1782. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201200383>
- [34] Gao, D., Trayhurn, P. and Bing, C. (2013) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Inhibits the Cytokine-Induced Secretion of MCP-1 and Reduces Monocyte Recruitment by Human Preadipocytes. *International Journal of Obesity*, **37**, 357-365. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.53>
- [35] Ding, C., Wilding, J.P.H. and Bing, C. (2013) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Protects against Macrophage-Induced Activation of NF- κ B and MAPK Signalling and Chemokine Release in Human Adipocytes. *PLOS ONE*, **8**, e61707. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061707>
- [36] Manna, P., Achari, A.E. and Jain, S.K. (2017) Vitamin D Supplementation Inhibits Oxidative Stress and Upregulate SIRT1/AMPK/GLUT4 Cascade in High Glucose-Treated 3T3L1 Adipocytes and in Adipose Tissue of High Fat Diet-Fed Diabetic Mice. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **615**, 22-34. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2017.01.002>
- [37] Farhangi, M.A., Mesgari-Abbasi, M., Hajiluiian, G., Nameni, G. and Shahabi, P. (2017) Adipose Tissue Inflammation and Oxidative Stress: The Ameliorative Effects of Vitamin D. *Inflammation*, **40**, 1688-1697. <https://doi.org/10.1007/s10753-017-0610-9>
- [38] Karkeni, E., Marcotorchino, J., Tourniaire, F., Astier, J., Peiretti, F., Darmon, P., *et al.* (2015) Vitamin D Limits Chemokine Expression in Adipocytes and Macrophage Migration *in Vitro* and in Male Mice. *Endocrinology*, **156**, 1782-1793. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1647>
- [39] Lontchi-Yimagou, E., Kang, S., Goyal, A., Zhang, K., You, J.Y., Carey, M., *et al.* (2020) Insulin-Sensitizing Effects of Vitamin D Repletion Mediated by Adipocyte Vitamin D Receptor: Studies in Humans and Mice. *Molecular Metabolism*, **42**, Article 101095. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101095>
- [40] Nakajima, S. and Kitamura, M. (2013) Bidirectional Regulation of NF- κ B by Reactive Oxygen Species: A Role of Unfolded Protein Response. *Free Radical Biology and Medicine*, **65**, 162-174. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.020>
- [41] 万光明, 薛璐. 从视网膜氧化应激与微血管改变谈糖尿病视网膜病变的发病机制和防治策略[J]. 眼科新进展, 2022, 42(7): 505-509.
- [42] Kang, Q. and Yang, C. (2020) Oxidative Stress and Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms, Pathogenetic Role and Therapeutic Implications. *Redox Biology*, **37**, Article 101799. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>
- [43] Shoelson, S.E., Lee, J. and Goldfine, A.B. (2006) Inflammation and Insulin Resistance. *Journal of Clinical Investigation*, **116**, 1793-1801. <https://doi.org/10.1172/jci29069>
- [44] Dunlop, T.W., Väisänen, S., Frank, C., Molnár, F., Sinkkonen, L. and Carlberg, C. (2005) The Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Δ Gene Is a Primary Target of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Its Nuclear Receptor. *Journal of Molecular Biology*, **349**, 248-260. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2005.03.060>
- [45] Cefalo, C.M.A., Conte, C., Sorice, G.P., Moffa, S., Sun, V.A., Cinti, F., *et al.* (2018) Effect of Vitamin D Supplementation on Obesity-Induced Insulin Resistance: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Obesity*, **26**, 651-657. <https://doi.org/10.1002/oby.22132>
- [46] Muscogiuri, G., Sorice, G.P., Priolella, A., Policola, C., Della Casa, S., Pontecorvi, A., *et al.* (2010) 25-Hydroxyvitamin D Concentration Correlates with Insulin-Sensitivity and BMI in Obesity. *Obesity*, **18**, 1906-1910. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.11>
- [47] 张宗群, 田雪晶, 牛海文, 等. 维生素 D 与 2 型糖尿病视网膜病变的关系研究[J]. 中国食物与营养, 2025, 31(1): 97-100+81.
- [48] 王沛, 牟京蕾, 饶小胖. 25-羟维生素 D₃ 与 2 型糖尿病视网膜病变相关性分析[J]. 青岛医药卫生, 2024, 56(3): 169-172.
- [49] Chen, C., Meng, S., Wu, X., Ciren, W., Shen, J., Zeding, Z., *et al.* (2024) *BMC Endocrine Disorders*, **24**, Article No. 139. <https://doi.org/10.1186/s12902-024-01668-4>
- [50] Zhong, X., Du, Y., Lei, Y., Liu, N., Guo, Y. and Pan, T. (2015) Effects of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Clinical Characteristics on Risk of Diabetic Retinopathy in Han Chinese Type 2 Diabetes Patients. *Gene*, **566**, 212-216. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.045>
- [51] Xiao, Y., Wei, L., Xiong, X., Yang, M. and Sun, L. (2020) Association between Vitamin D Status and Diabetic Complications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 564738. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.564738>

-
- [52] Chen, X., Wan, Z., Geng, T., Zhu, K., Li, R., Lu, Q., *et al.* (2023) Vitamin D Status, Vitamin D Receptor Polymorphisms, and Risk of Microvascular Complications among Individuals with Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Care*, **46**, 270-277. <https://doi.org/10.2337/dc22-0513>
- [53] Hung, K.C., Chang, L.C., Chang, Y.J., *et al.* (2025) Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy Risk in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Analysis. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article 1614287. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1614287>
- [54] Huang, Z., Liu, S., Chen, C., Zhang, K., Du, Y. and Zhu, X. (2025) Optimizing Serum 25(OH)D Levels to Mitigate the Risk of Age-Related Ocular Diseases: Insights from a Large-Scale Prospective Cohort Study. *Nutrition Journal*, **24**, Article No. 88. <https://doi.org/10.1186/s12937-025-01156-y>
- [55] Petrea, C.E., Ghenciu, L.A., Iacob, R., Stoicescu, E.R. and Săndesc, D. (2024) Vitamin D Deficiency as a Risk Factor for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicine*, **13**, Article 68. <https://doi.org/10.3390/biomedicine13010068>
- [56] Castillo-Otí, J.M., Galván-Manso, A.I., Callejas-Herrero, M.R., Vara-González, L.A., Salas-Herrera, F. and Muñoz-Cacho, P. (2021) Vitamin D Deficiency Is Significantly Associated with Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Nutrients*, **14**, Article 84. <https://doi.org/10.3390/nu14010084>
- [57] Zheng, C., Wei, X. and Cao, X. (2023) The Causal Effect of Obesity on Diabetic Retinopathy: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1108731. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1108731>
- [58] Shu, Y., Zhou, Q., Shao, Y., Lin, H., Qu, S., Han, W., *et al.* (2023) BMI and Plasma Lipid Levels with Risk of Proliferative Diabetic Retinopathy: A Univariable and Multivariable Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Nutrition*, **10**, Article 1099807. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1099807>
- [59] Cheung, D., Switzer, N.J., Ehmann, D., Rudnisky, C., Shi, X. and Karmali, S. (2015) The Impact of Bariatric Surgery on Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Surgery*, **25**, 1604-1609. <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1539-9>
- [60] Levitsky, L.L., Drews, K.L., Haymond, M., Glubitosi-Klug, R.A., Levitt Katz, L.E., Mititelu, M., *et al.* (2022) The Obesity Paradox: Retinopathy, Obesity, and Circulating Risk Markers in Youth with Type 2 Diabetes in the TODAY Study. *Journal of Diabetes and its Complications*, **36**, Article 108259. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108259>
- [61] Sabanayagam, C., Sultana, R., Banu, R., Rim, T., Tham, Y.C., Mohan, S., *et al.* (2022) Association between Body Mass Index and Diabetic Retinopathy in Asians: The Asian Eye Epidemiology Consortium (AEEC) Study. *British Journal of Ophthalmology*, **106**, 980-986. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318208>
- [62] Shi, S., Ni, L., Tian, Y., Zhang, B., Xiao, J., Xu, W., *et al.* (2023) Association of Obesity Indices with Diabetic Kidney Disease and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Real-World Study. *Journal of Diabetes Research*, **2023**, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2023/3819830>
- [63] Chan, J.C.Y., Chee, M.L., Tan, N.Y.Q., Cheng, C., Wong, T.Y. and Sabanayagam, C. (2018) Differential Effect of Body Mass Index on the Incidence of Diabetes and Diabetic Retinopathy in Two Asian Populations. *Nutrition & Diabetes*, **8**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0018-0>
- [64] Chen, Z., Zhong, X., Lin, R., Liu, S., Cao, H., Chen, H., *et al.* (2024) Type 2 Diabetes: Is Obesity for Diabetic Retinopathy Good or Bad? A Cross-Sectional Study. *Nutrition & Metabolism*, **21**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s12986-024-00842-8>
- [65] Yang, G.R., Li, D. and Xie, Z. (2021) Association of Obesity with Diabetic Retinopathy in US Adults with Diabetes in a National Survey. *Endocrine Connections*, **10**, 725-730. <https://doi.org/10.1530/ec-21-0172>