

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.13.015

肥胖合并高脂血症患者血清食欲素 A、25-羟维生素 D3、瘦素水平与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和肥胖评价指标的相关性分析*

温晶¹ 常晓岑¹ 白博文¹ 赵玉岩² 都健^{1Δ}

(1 中国医科大学附属第四医院内分泌代谢内科 辽宁 沈阳 110032; 2 中国医科大学附属第一医院内分泌科 辽宁 沈阳 110001)

摘要 目的:探讨肥胖合并高脂血症患者血清食欲素 A(orexin A)、25-羟维生素 D3[25-(OH)D3]、瘦素(Leptin)水平与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和肥胖评价指标的相关性。方法:选择 2019 年 2 月至 2021 年 12 月中国医科大学附属第四医院收治的 105 例肥胖合并高脂血症患者为研究组,另取同期在中国医科大学附属第四医院健康体检的 73 例志愿者为对照组。检测并对比两组血清 orexin A、25-(OH)D3、Leptin、胰岛素抵抗相关指标、脂代谢指标及肥胖评价指标水平的差异。采用 Pearson 相关性分析血清 orexin A、25-(OH)D3、Leptin 水平与胰岛素抵抗相关指标、脂代谢指标及肥胖评价指标的相关性。结果:研究组血清 orexin A、25-(OH)D3 水平低于对照组,而 Leptin 水平高于对照组($P<0.05$)。研究组空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平均高于对照组($P<0.05$)。研究组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平高于对照组,而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于对照组($P<0.05$)。研究组体质指数(BMI)、腰臀比、腰高比均高于对照组($P<0.05$)。肥胖合并高脂血症患者的血清 orexin A、25-(OH)D3 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平、BMI、腰臀比、腰高比均呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关($P<0.05$);Leptin 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平、BMI、腰臀比、腰高比均呈正相关,与 HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$)。结论:肥胖合并高脂血症患者血清 orexin A、25-(OH)D3 水平降低,Leptin 水平升高,且与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱及肥胖指标升高有关。

关键词:肥胖;高脂血症;食欲素 A;25-羟维生素 D3;瘦素;胰岛素抵抗

中图分类号:R589.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)13-2478-05

Correlation Analysis of Serum Orexin A, 25-Hydroxyvitamin D3 and Leptin Levels with Insulin Resistance, Lipid Metabolism Disorder and Obesity Evaluation Indexes in Patients with Obesity Complicated with Hyperlipidemia*

WEN Jing¹, CHANG Xiao-cen¹, BAI Bo-wen¹, ZHAO Yu-yan², DU Jian^{1Δ}

(1 Department of Endocrinology and Metabolism, The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110032, China; 2 Department of Endocrine, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning, 110001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum orexin A (orexin A), 25-hydroxyvitamin D3 [25-(OH)D3], Leptin and insulin resistance, lipid metabolism disorder and obesity in patients with obesity complicated with hyperlipidemia. **Methods:** 105 obese patients with hyperlipidemia who were treated in The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University from February 2019 to December 2021 were selected as the study group, and 73 volunteers who underwent physical examination in The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University in the same period were selected as the control group. The differences of serum orexin A, 25- (OH)D3, leptin, insulin resistance related indexes, lipid metabolism indexes and obesity evaluation indexes between the two groups were detected and compared. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the levels of serum orexin A, 25- (OH) D3 and leptin and the indexes related to insulin resistance, lipid metabolism and obesity evaluation. **Results:** The levels of serum orexin A and 25- (OH) D3 in the study group were lower than those in the control group, while the level of leptin was higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS) and insulin resistance index (HOMA-IR) in the study group were higher than those in the control group($P<0.05$). The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) in the study group were higher than those in the control group, while the levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were lower than those in the control group($P<0.05$). The body mass index (BMI), waist hip ratio and waist height ratio in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of serum orexin A and 25- (OH) D3 in obese

* 基金项目:辽宁省博士科研启动基金计划项目(2019-BS-298)

作者简介:温晶(1987-),女,博士,主治医师,从事肥胖与内分泌方向的研究,E-mail: wenjingbox@163.com

Δ 通讯作者:都健(1962-),女,博士,主任医师,从事内分泌方向的研究,E-mail: dujianbox@126.com

(收稿日期:2022-01-08 接受日期:2022-01-31)

patients with hyperlipidemia were negatively correlated with the levels of FPG, fins, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C, BMI, waist hip ratio and waist height ratio, and positively correlated with the level of HDL-C ($P<0.05$). Leptin level was positively correlated with FPG, fins, HOMA-IR, TC, TG, LDL-C level, BMI, waist hip ratio and waist height ratio, and negatively correlated with HDL-C level ($P<0.05$).

Conclusion: The levels of serum orexin A and 25-(OH) D3 decreased and leptin increased in obese patients with hyperlipidemia, which was related to insulin resistance, lipid metabolism disorder and obesity index.

Key words: Obesity; Hyperlipidemia; Orexin A; 25 hydroxyvitamin D3; Leptin; Insulin resistance

Chinese Library Classification(CLC): R589.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)13-2478-05

前言

肥胖是全球日益严重的公共卫生问题,由体内脂肪过度积累或异常分布导致,多数肥胖患者伴糖脂代谢紊乱,血脂升高和胰岛素抵抗,肥胖和高脂血症可促使胰岛素抵抗,而胰岛素抵抗增加肥胖人群罹患心血管疾病的风险^[1,2]。食欲素 A(orexin A)是下丘脑神经元产生的一种神经肽,调节交感神经活动和血压的中枢控制^[3],并影响脂肪组织产热,与胰岛素抵抗也存在密切关系^[4]。肥胖可降低肝脏 25-羟化酶活性,导致血清 25-羟维生素 D3[25-(OH)D3]水平降低^[5],维生素 D 可抑制胰腺组织氧化应激和炎症反应,增加胰岛素敏感性,25-(OH)D3 低水平是胰岛素抵抗的因素之一^[6]。瘦素(Leptin)是一种在白色脂肪组织中合成的肽激素,具有减少摄食、控制体重、降低血糖、抗脂肪生成的作用^[7],Leptin 表达异常与肥胖以及糖尿病、代谢综合征等疾病有关^[8]。本研究主要探讨肥胖合并高脂血症患者血清 orexin A、25-(OH)D3、Leptin 水平与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和肥胖评价指标的相关性,以期对肥胖防治提供数据参考,形成报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 2 月至 2021 年 12 月中国医科大学附属第四医院收治的 105 例肥胖合并高脂血症患者为研究组,其中男 65 例,女 40 例;年龄 27~52 岁,平均(43.05±5.98)岁。纳入标准:①符合肥胖的标准^[9],体质指数(BMI)≥28.0 kg/m²;②符合 2016 年修订版《中国成人血脂异常防治指南》^[10]中高脂血症的诊断标准,总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)中任意一项超出正常值范围;③年龄不低于 18 周岁。排除标准:①合并恶性肿瘤、自身免疫疾病、血液疾病;②乳糜血标本患者;③反复就诊的患者。另取同期在中国医科大学附属第四医院健康体检的 73 例志愿者为对照组,均排除肥胖、超重、高脂血症、心脑血管

等疾病,其中男 44 例,女 29 例;年龄 28~55 岁,平均(43.73±5.71)岁。两组年龄、性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),基线资料均衡可比。本研究已经获得中国医科大学附属第四医院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意签署同意书。

1.2 实验室检测

所有受试者入组后采集空腹静脉血 3 mL 注入干燥试管,待血液凝固后取上层液在 4℃下以 650×g 离心 4 min,分离血清后存于 -80℃冰箱备检。采用意大利 BT3000 全自动生化分析仪检测血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平。采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪(美国赛默飞公司)以酶联免疫吸附法检测血清 orexin A、Leptin 水平,试剂盒购自上海恒斐生物科技有限公司。采用 Access2 全自动化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特公司)应用电化学发光法检测血清 25-(OH)D3、空腹胰岛素(FINS)水平。采用强生稳豪血糖仪测量所有受试者末梢血糖(FPG)水平,以 HOMA 稳态模型计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.3 肥胖相关指标检测

采用 SH-300G 医用超声波身高体重测量仪(郑州上禾电子科技有限公司)测量所有受试者的身高(m)和体重(kg),根据公式(体重/身高²)计算 BMI,测量腰围、臀围,计算腰臀比、腰高比。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.00 软件进行数据分析。计量资料符合正态分布(Kolmogorov-Smirnov 法)以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关系数分析血清 orexin A、25-(OH)D3、Leptin 水平与胰岛素抵抗相关指标、脂代谢指标及肥胖评价指标的相关性;检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组血清 orexin A、25-(OH)D3、Leptin 水平对比

研究组血清 orexin A、25-(OH)D3 水平低于对照组,而 Leptin 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 orexin A、25-(OH)D3、Leptin 水平差异($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Difference of serum orexin A, 25 (OH) D3 and leptin levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	orexin A (ng/mL)	25-(OH)D3 (ng/L)	Leptin (ng/mL)
Study group	105	0.43±0.12	9.05±2.16	18.26±3.47
Control group	73	0.82±0.21	13.02±3.03	10.02±2.65
t	-	-15.706	-10.208	17.109
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 两组胰岛素抵抗相关指标对比

见表 2。

研究组 FPG、FINS、HOMA-IR 水平均高于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组胰岛素抵抗相关指标差异($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Differences of insulin resistance related indexes between the two groups

Groups	n	FPG(mmol/L)	FINS(μ U/mL)	HOMA-IR
Study group	105	5.72 $\pm$ 1.32	11.68 $\pm$ 4.16	2.97 $\pm$ 0.43
Control group	73	4.32 $\pm$ 0.61	6.32 $\pm$ 2.16	1.21 $\pm$ 0.26
t	-	8.451	10.097	31.213
P	-	0.000	0.000	0.000

2.3 两脂代谢指标对比

研究组 TC、TG、LDL-C 水平高于对照组, 而 HDL-C 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组肥胖评价指标对比

研究组 BMI、腰臀比、腰高比均高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 3 两脂代谢指标差异($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

Table 3 Differences of lipid metabolism indexes between the two groups($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

Groups	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
Study group	105	5.96 $\pm$ 0.83	4.12 $\pm$ 0.73	1.21 $\pm$ 0.23	3.41 $\pm$ 0.63
Control group	73	4.31 $\pm$ 0.62	1.32 $\pm$ 0.43	1.50 $\pm$ 0.31	2.15 $\pm$ 0.41
t	-	14.413	29.402	-7.164	15.013
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

表 4 两组肥胖评价指标差异($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Differences of obesity evaluation indexes between the two groups

Groups	n	BMI(kg/m ²)	Waist hip ratio	Waist height ratio
Study group	105	31.02 $\pm$ 2.19	0.98 $\pm$ 0.21	0.53 $\pm$ 0.13
Control group	73	22.02 $\pm$ 0.79	0.73 $\pm$ 0.16	0.42 $\pm$ 0.10
t	-	33.601	8.583	6.084
P	-	0.000	0.000	0.000

2.5 血清 orexin A、25-(OH)D3、Leptin 水平与胰岛素抵抗、脂代谢及肥胖评价指标的相关性

肥胖合并高脂血症患者的血清 orexin A、25-(OH)D3 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平、BMI、腰臀比、腰高比均呈负相关, 与 HDL-C 水平呈正相关($P<0.05$); 肥胖合并高脂血症患者的血清 Leptin 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平、BMI、腰臀比、腰高比均呈正相关, 与 HDL-C 水平呈负相关($P<0.05$)。见表 5。

3 讨论

随着现代生活方式的改变和经济水平的提高, 肥胖逐渐成为发展中国家和发达国家最常见的代谢疾病之一, 肥胖与高脂血症、糖尿病、高血压、冠状动脉疾病、代谢综合征等许多慢性疾病都有关^[1]。脂肪组织是机体的燃料贮存库, 具有调节和控制脂质和葡萄糖代谢的作用, 并可产生多种活性因子调节全身代谢以及炎症因子, 脂肪细胞中 TG 的积累会导致皮下和内脏脂肪层增厚, 随后发展为肥胖, 继而诱导多种炎症途径, 影响能

量平衡和葡萄糖稳态, 随着肥胖程度加重, 过量的胰岛素分泌促进前脂肪细胞分化为脂肪细胞, 并通过抑制脂肪组织分解、增加葡萄糖摄取来促进脂肪生成, 加重脂质代谢紊乱以及胰岛素抵抗^[2]。

orexin A 是一种在下丘脑外周、外侧和后部神经元中产生的调节觉醒状态和能量代谢的神经肽, 在大脑皮层、丘脑、脑室周围器官、边缘系统、脑干以及整个下丘脑中广泛分布, 在胰腺和脂肪组织中也有表达^[3]。本研究显示, 肥胖合并高脂血症患者血清 orexin A 水平低于对照组, 且与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平、BMI、腰臀比、腰高比呈负相关, 与 HDL-C 水平呈正相关, 表明 orexin A 参与了肥胖合并高脂血症患者脂代谢异常以及胰岛素抵抗过程。研究表明中枢神经系统和脂肪组织之间存在特定的轴突神经网络, 神经元 orexin A 对脂肪组织具有调节作用, 在能量平衡、脂肪组织积累和肥胖中具有重要作用, orexin A 缺乏可导致体重增加和脂肪组织积累增加^[4], orexin A 可能通过与 orexin A 受体 1 结合调控细胞外信号调节激酶 1/2、Jun 氨基末端激酶和 p38 丝裂原活化蛋白

表 5 血清 orexin A、25-(OH)D₃、Leptin 水平与胰岛素抵抗、脂代谢及肥胖评价指标的相关性(r,P)Table 5 Correlation between serum orexin A, 25-(OH) D₃ and leptin levels and evaluation indexes of insulin resistance, lipid metabolism and obesity(r,P)

Indexes	orexin A		25-(OH)D ₃		Leptin	
	r	P	r	P	r	P
FPG	-0.273	0.007	-0.296	0.003	0.251	0.010
FINS	-0.236	0.015	-0.254	0.009	0.232	0.019
HOMA-IR	-0.503	0.000	-0.514	0.000	0.426	0.000
TC	-0.326	0.000	-0.351	0.000	0.309	0.000
TG	-0.375	0.000	-0.396	0.000	0.342	0.000
HDL-C	0.309	0.000	0.362	0.000	-0.329	0.000
LDL-C	-0.413	0.000	-0.432	0.000	0.382	0.000
BMI	-0.572	0.000	-0.547	0.000	0.487	0.000
Waist hip ratio	-0.408	0.000	-0.411	0.000	0.409	0.000
Waist height ratio	-0.462	0.000	-0.475	0.000	0.413	0.000

激酶信号通路影响脂肪细胞代谢和分化^[15]。orexin A 在血糖控制和胰岛素抵抗中也有重要功能,orexin A 通过食欲素受体 1/腺苷酸环化酶信号通路增强胰岛素分泌,降低循环血中葡萄糖水平^[16],orexin A 还可通过 Hypocretin/orexin 轴增加胰岛素分泌,抑制胰岛素抵抗^[17]。

维生素 D 是人体必须的维生素,人类通过膳食直接补充或日晒获得,在紫外线作用下,7-脱氢胆固醇在皮肤中转化为维生素 D₃ 前体,前维生素 D₃ 在日光热作用下立即转化为维生素 D₃,维生素 D₃ 与维生素 D 结合蛋白结合储存于脂肪细胞中,并释放到外周循环系统,维持机体平衡^[18]。越来越多临床研究表明维生素 D 缺乏与肥胖及其导致的代谢异常有关,补充维生素 D 可降低 TC、LDL、TG、HbA_{1c} 等水平,改善胰岛素抵抗^[19-21]。本研究显示,肥胖合并高脂血症患者血清 25-(OH)D₃ 水平明显降低,且与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平、BMI、腰臀比、腰高比呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关,表明维生素 D 参与了肥胖、脂代谢异常和胰岛素抵抗过程。维生素 D 主要通过细胞色素 P450 酶(CYP2R1)激活,并在肝脏中形成 25(OH)D,肥胖可引起肝脏 CYP2R1 mRNA 表达降低,胆钙化醇向 25(OH)D 的转化减少,引起血清 25-(OH)D₃ 水平降低^[22]。维生素 D 影响血脂和胰岛素抵抗的机制可能为维生素 D 可降低内源性 DNA 氧化损伤,改善葡萄糖和脂质代谢^[23],因此肥胖合并高脂血症患者应积极补充维生素 D,有助于降低血脂水平、抑制胰岛素抵抗。

Leptin 是一种由脂肪组织产生和分泌的激素,从脂肪细胞释放后进入血液循环并通过血脑屏障到达下丘脑参与能量调节的区域,通过激活厌食性神经通路来调节能量平衡,抑制脂肪生成和糖异生,促使脂肪分解,减轻体重^[24,25]。本研究中肥胖合并高脂血症患者血清 Leptin 水平较对照组明显升高,Leptin 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C 水平、BMI、腰臀比、腰高比均呈正相关,与 HDL-C 水平呈负相关,可见 Leptin 水平与肥胖、血脂水平升高以及胰岛素抵抗有关。现有研究发现单核细胞表明存在 Leptin 受体,Leptin 受体通过结

合 Leptin 将其穿过血脑屏障到达目标神经元区域发挥调节能量代谢作用^[26]。Leptin 还是交感神经活动的重要调节剂,通过激活交感神经增加能量消耗,抑制食物摄入和葡萄糖异生,改善胰岛素抵抗^[27],Leptin 还可直接作用于胰岛 β 细胞,刺激外周靶器官对葡萄糖的摄取,减少肝葡萄糖产生,降低血糖浓度和胰岛素抵抗水平^[28]。分析 Leptin 水平增高引起血脂异常、肥胖和胰岛素抵抗可能与 Leptin 抵抗有关,Leptin 抵抗表现为机体对 Leptin 不敏感,食欲旺盛,能量消耗减少,体内脂肪积聚和肥胖,Leptin 抵抗机制可能为 Leptin 与靶细胞受体信号传导受干扰,血脑屏障转运障碍,Leptin 无法进入中枢神经^[29],导致 Leptin 对能量代谢调节作用减弱,引起食物摄入增加,能量消耗减少和肥胖^[30],同时 Leptin 抵抗可导致 Leptin 对血糖的调控作用减弱,减弱胰岛素分泌导致葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗。

综上,肥胖合并高脂血症患者血清 orexin A、25-(OH)D₃ 水平均降低,Leptin 水平升高,低 orexin A、25-(OH)D₃ 水平、高 Leptin 水平与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱以及 BMI、腰臀比、腰高等肥胖评价指标水平升高有关。

参考文献(References)

- [1] Mayoral LP, Andrade GM, Mayoral EP, et al. Obesity subtypes, related biomarkers & heterogeneity[J]. Indian J Med Res, 2020, 151(1): 11-21
- [2] Malik SUF, Mahmud Z, Alam J, et al. Relationship among obesity, blood lipids and insulin resistance in Bangladeshi adults [J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 444-449
- [3] Huber MJ, Chen QH, Shan Z. The Orexin System and Hypertension[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(2): 385-391
- [4] Zarifkar M, Noshad S, Shahriari M, et al. Inverse Association of Peripheral Orexin-A with Insulin Resistance in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Clinical Trial[J]. Rev Diabet Stud, 2017, 14(2-3): 301-310
- [5] Roizen JD, Long C, Casella A, et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D [J]. J Bone Miner Res, 2019, 34(6): 1068-1073
- [6] Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Analysis of Association between Vita-

- min D Deficiency and Insulin Resistance [J]. *Nutrients*, 2019, 11(4): 794
- [7] Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, et al. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? [J]. *Nutrients*, 2019, 11(11): 2704
- [8] Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism [J]. *Endocr Rev*, 2021, 42(1): 1-28
- [9] 中国超重肥胖医学营养治疗专家共识编写委员会. 中国超重 / 肥胖医学营养治疗专家共识 (2016 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(9): 525-540
- [10] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 (2016 年修订版)[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10): 937-950
- [11] 胡俊锋, 张先娇, 郑达鑫, 等. 肥胖 / 糖尿病与肿瘤的相关性及其分子机制的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (1): 177-180, 193
- [12] Jablonowska-Lietz B, Wrzosek M, Włodarczyk M, et al. New indexes of body fat distribution, visceral adiposity index, body adiposity index, waist-to-height ratio, and metabolic disturbances in the obese[J]. *Kardiologia Pol*, 2017, 75(11): 1185-1191
- [13] Martynska L, Gajewska A, Chmielowska M. Exogenous orexin-A downregulates luteinizing hormone secretory activity in prepubertal female rats[J]. *Endokrynol Pol*, 2021, 72(3): 238-242
- [14] Perez-Leighton CE, Billington CJ, Kotz CM. Orexin modulation of adipose tissue[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(3): 440-445
- [15] Shen Y, Zhao Y, Zheng D, et al. Effects of orexin A on GLUT4 expression and lipid content via MAPK signaling in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2013, 138(11): 376-383
- [16] Park JH, Shim HM, Na AY, et al. Orexin A regulates plasma insulin and leptin levels in a time-dependent manner following a glucose load in mice[J]. *Diabetologia*, 2015, 58(7): 1542-1550
- [17] Adeghate E, Lotfy M, D'Souza C, et al. Hypocretin/orexin modulates body weight and the metabolism of glucose and insulin [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(3): e3229
- [18] Minisola S, De Martino V, Cipriani C, et al. Vitamin D3 and 25(OH) D3: an open debate[J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 114(3): 1251
- [19] Upreti V, Maitri V, Dhull P, et al. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(4): 509-512
- [20] Barzegari M, Sarbakhsh P, Mobasser M, et al. The effects of vitamin D supplementation on lipid profiles and oxidative indices among diabetic nephropathy patients with marginal vitamin D status [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(1): 542-547
- [21] 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
- [22] Elkhwanky MS, Kumm O, Piltonen TT, et al. Obesity Represses CYP2R1, the Vitamin D 25-Hydroxylase, in the Liver and Extrahepatic Tissues[J]. *JBM Plus*, 2020, 4(11): e10397
- [23] Wenclewska S, Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, et al. Vitamin D Supplementation Reduces Both Oxidative DNA Damage and Insulin Resistance in the Elderly with Metabolic Disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(12): 2891
- [24] Genchi VA, D'Oria R, Palma G, et al. Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine?[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6445
- [25] Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: what have we learned about leptin and obesity?[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22(5): 353-359
- [26] Duquenne M, Folgueira C, Bourouh C, et al. Leptin brain entry via a tancytic LepR-EGFR shuttle controls lipid metabolism and pancreas function[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(8): 1071-1090
- [27] Russo B, Menduni M, Borboni P, et al. Autonomic Nervous System in Obesity and Insulin-Resistance-The Complex Interplay between Leptin and Central Nervous System [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(10): 5187
- [28] Kumar R, Mal K, Razaq MK, et al. Association of Leptin With Obesity and Insulin Resistance[J]. *Cureus*, 2020, 12(12): e12178
- [29] Myers MG, Heymsfield SB, Haft C, et al. Challenges and opportunities of defining clinical leptin resistance [J]. *Cell Metab*, 2012, 15(2): 150-156
- [30] Fischer AW, Cannon B, Nedergaard J. Leptin: Is It Thermogenic?[J]. *Endocr Rev*, 2020, 41(2): 232-260