

# Vitamina D: ¿Una herramienta preventiva contra el síndrome metabólico?

Vitamin D: A preventive tool against the metabolic syndrome?

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD<sup>1,2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Cindy Liseth Velásquez Zambrano, MD<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6329-2034>, Francisco Alejandro Domínguez Espín, MD<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8801-7151>, Santiago Alexis Vallejo Andino, MD<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6722-1594>, Marco Antonio Aguirre García, MD<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7313-1146>, Nelson Andrés Prado Palomeque, MD<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1167-3190>

<sup>1</sup>Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

<sup>2</sup>Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

<sup>3</sup>Médico General. Universidad Laica Eloy Alfaro. Manabí. República del Ecuador.

<sup>4</sup>Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

<sup>5</sup>Médico General. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

<sup>6</sup>Médico General. Universidad Central del Ecuador. República del Ecuador.

\*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: [cristocristocristobal@hotmail.com](mailto:cristocristocristobal@hotmail.com)

## RESUMEN

El síndrome metabólico (SM) hace referencia a la conglomeración de diversos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), e incluye la obesidad central, hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica y disglucemia. Se estima que aproximadamente un cuarto del total de la población mundial, o más de un billón de personas, tiene SM actualmente. Esta entidad tiene una fisiopatología compleja, donde convergen abundantes trastornos endocrinos y metabólicos, entre los cuales juega un papel central la resistencia a la insulina (RI). En años recientes, se han reportado funciones pleiotrópicas para la vitamina D, más allá de su papel tradicional limitado al metabolismo del calcio y fósforo. En efecto, se le han atribuido funciones moduladoras a nivel cardiovascular, inmunológico y endocrino, entre otras esferas; y podría participar activamente en la patogénesis del SM, la ECV y la DM2. Estos hallazgos han propulsado gran interés científico en el perfil de la vitamina D como herramienta para la prevención y tratamiento del SM. La vitamina D podría intervenir en la

etiopatogenia del SM a través de diversos mecanismos potenciales, entre los cuales destaca la atenuación de la RI y el control de la inflamación crónica. Se ha producido un cuerpo considerable de investigación circundando la influencia de la vitamina D en la prevalencia del SM y sus componentes individuales. Parece haber una relación relativamente clara entre los niveles bajos de esta vitamina y la prevalencia del SM, aunque el límite específico por debajo del cual se manifiestan sus componentes aún no ha sido esclarecido, y probablemente varíe entre demografías. De manera similar, el nivel diana requerido para la prevención o tratamiento del SM y sus componentes, al igual que la utilidad clínica de la suplementación con vitamina D para estos fines, amerita aún mucha más investigación a futuro. En este artículo se revisa el metabolismo y fisiología integral de la vitamina D, al igual que sus posibles implicaciones clínicas en el manejo del SM.

**Palabras clave:** vitamina D, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus.

## ABSTRACT

The metabolic syndrome (MS) refers to the conglomeration of various risk factors for cardiovascular disease (CVD) and type 2 diabetes mellitus (DM2), and includes central obesity, hypertension, atherogenic dyslipidemia, and dysglycemia. Approximately one quarter of the total world population, or more than one billion people, has been estimated to have MS at present day. This condition has a

complex pathophysiology where several endocrine and metabolic disorders converge, among which insulin resistance (IR) plays a central role. In recent years, various pleiotropic functions of vitamin D have been described beyond its traditional role beyond calcium and phosphate metabolism. Indeed, it has been related to modulatory actions in the cardiovascular, immunological, and endocrine systems; and may actively participate in the pathogenesis of MS, CVD,

and DM2. These findings have ignited great scientific interest in vitamin D as preventive and therapeutic tool for MS. Vitamin D may intervene in the pathogenesis of MS via various potential mechanisms, among which the attenuation of IR and control of chronic inflammation are most prominent. A considerable body of research has been produced regarding the influence of vitamin D in the prevalence of MS and its individual components. Although there appears to be a relatively clear relationship between low vitamin D levels and MS prevalence, the specific threshold for the onset of each of the components remains unclear, and probably varies between populations. Similarly, the target levels required for the prevention and treatment of MS and its components, as well as the clinical utility of supplementation, both need further investigation. This review revises the metabolism and physiology of vitamin D, as well as its possible implications for the clinical management of MS.

**Keywords:** vitamin D, metabolic syndrome, insulin resistance, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus.

## INTRODUCCIÓN

El control satisfactorio de las grandes epidemias infecciosas históricas, junto con la globalización y occidentalización de los estilos de vida, han propulsado un proceso de transición epidemiológica, donde las denominadas enfermedades no comunicables dominan el panorama actual, tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo<sup>1</sup>. En décadas recientes, entidades como la enfermedad cardiovascular (ECV) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) han sido responsables de una proporción exorbitante de la morbilidad y mortalidad anual<sup>2</sup>. En este contexto, se hace relevante el concepto del síndrome metabólico (SM). El SM—también conocido síndrome X, síndrome de Reaven, o síndrome de resistencia a la insulina (RI)—hace referencia a la conglomeración de diversos factores de riesgo para ECV y DM2, e incluye la obesidad central, hipertensión arterial (HTA), dislipidemia aterogénica y disglucemia<sup>3</sup>. Se estima que aproximadamente un cuarto del total de la población mundial, o más de un billón de personas, tiene SM actualmente<sup>4</sup>.

El SM tiene una fisiopatología compleja, donde convergen abundantes trastornos endocrinos y metabólicos, entre los cuales juega un papel central la RI. Esta disminución de la respuesta a la señalización insulínica conlleva al desarrollo de hiperinsulinemia, que tiene un impacto sustancial en todos los órganos y sistemas<sup>5</sup>. En años recientes, se han reportado funciones pleiotrópicas para la vitamina D, más allá de su papel tradicional limitado al metabolismo del calcio y fósforo<sup>6</sup>. En efecto, se le han atribuido funciones moduladoras a nivel cardiovascular, inmunológico y endocrino, entre otras esferas; y podría participar activamente en la patogénesis del SM, la ECV y la DM2<sup>7</sup>. Notablemente, niveles elevados de 25(OH)D se han relacionado con una reducción de 55% en el riesgo de DM2, 51% para el riesgo de SM, y 33% para el riesgo de DM2<sup>8</sup>.

Estos hallazgos han propulsado gran interés científico en el perfil de la vitamina D como herramienta para la prevención y tratamiento del SM<sup>9</sup>. Este ímpetu surge debido al carácter complejo y multidisciplinario del abordaje terapéutico que demanda el SM; y de la carga considerable que representa esta entidad y sus patologías asociadas para los sistemas de salud y la calidad de vida de los pacientes<sup>10,11</sup>. En este artículo se revisa el metabolismo y fisiología integral de la vitamina D, al igual que sus posibles implicaciones clínicas en el manejo del SM.

## Revisión práctica de la fisiología y metabolismo de la Vitamina D

La vitamina D incluye varias moléculas liposolubles con una estructura esteroidea característica. El colecalciferol o Vitamina D<sub>3</sub>, que deriva de la activada de la luz ultravioleta (UV) sobre el 7-dehidrocolesterol hallado en el estrato basal y el estrato espinoso de la epidermis, y constituye la principal fuente de esta vitamina para los humanos; y el ergocalciferol o Vitamina D<sub>2</sub>, que puede ser obtenido a partir de la dieta<sup>12</sup>. Para alcanzar su máxima bioactividad, ambas formas requieren hidroxilación en la posición 25 en hígado y luego en la posición 1 en el riñón. Posteriormente, circula en sangre de manera facilitada por la proteína de unión a vitamina D, por medio de la cual es transportada a los tejidos diana<sup>13</sup>.

El mecanismo de acción de la vitamina D es similar al de otras moléculas esteroideas señalizadoras, e involucra la unión a su receptor nuclear específico, el cual tras la dimerización con el receptor retinoide X, actúa como regulador de la transcripción génica<sup>14</sup>. Esto permite la ejecución de un amplio espectro de funciones en diversos tejidos. En relación al metabolismo fosfocálcico, la vitamina D promueve la absorción intestinal de calcio, favorece la mineralización ósea e inhibe la síntesis de PTH en las glándulas paratiroides<sup>15</sup>.

El principal factor determinante de los niveles disponibles de vitamina D es la exposición a luz UV. A la vez, esto es afectado por elementos como el grado de nubosidad habitual, la magnitud de la contaminación atmosférica, y especialmente, el ángulo en el cual los rayos UV penetran la atmósfera<sup>16</sup>. Por ende, la localización geográfica, la hora del día y la temporada estacional son factores importantes que determinan mayor dificultad para el mantenimiento de la producción endógena de vitamina D fuera de las latitudes tropicales<sup>17</sup>. Este impacto se torna más profundo a medida que la localidad se aleja del ecuador; en los sitios más allá de la latitud 50° N, por ejemplo, no existe durante el período entre noviembre-febrero exposición efectiva a los rayos UV tipo B necesarios para inducir la síntesis de vitamina D<sup>18</sup>. Esta problemática podría ser especialmente severa para los individuos con mayor pigmentación cutánea habitantes de estas localidades<sup>18</sup>. Adicionalmente, el estilo de vida moderna en la urbanidad también tiende a limitar la exposición a los rayos UV, debido al mayor tiempo ocupado bajo techo para actividades laborales y recreativas, y el uso de vestimenta protectora<sup>19</sup>.

Si bien se sabe que los efectos de la deficiencia de vitamina D se manifiestan mucho antes de la instalación de un

cuadro clínico franco de osteomalacia, no se dispone aún de una definición globalmente aceptada de hipovitaminosis D en términos de niveles circulantes en sangre<sup>18</sup>. Esto dificulta notoriamente su estudio clínico y epidemiológico, y su abordaje preventivo y terapéutico. No obstante, se ha propuesto que concentraciones de  $\leq 12$  ng/mL correspondan a deficiencia; 12-20 ng/mL correspondan a un rango de insuficiencia, y  $\geq 20$  ng/mL sean niveles satisfactorios<sup>20</sup>. Sin embargo, se ha reconocido que estos parámetros varíen significativamente para cada localidad, y además muestren fluctuaciones normales y esperadas a través del año en cada estación. Por lo tanto, se consideran meramente como guías y se ha recomendado el estudio de este aspecto de manera específica en cada localidad<sup>21</sup>.

### **Rol de la vitamina d en la fisiopatología del síndrome metabólico**

La vitamina D podría intervenir en la etiopatogenia del SM a través de diversos mecanismos potenciales, entre los cuales destaca la atenuación de la RI, el fenómeno fisiopatológico central en este escenario. La vitamina D puede modular la señalización insulínica mediante el incremento de la expresión del receptor de insulina<sup>22</sup>. Esto resultaría en mayor sensibilidad a la insulina; la cual sería reforzada de manera indirecta mediante la regulación del calcio extracelular, lo cual sensibilizaría al tejido adiposo y al tejido muscular estriado a la acción de la insulina<sup>23</sup>. Adicionalmente, las propiedades liposolubles de la vitamina D implican que ésta podría ser secuestrada en un volumen significativo a medida que se expande el compartimento adiposo, como ocurre en la obesidad, un componente notorio en el SM. Esto podría resultar en menores niveles circulantes de vitamina D, con menor bioactividad<sup>24</sup>. Aunque esta hipótesis ha sido reafirmada por reportes de correlaciones inversas entre los niveles séricos de vitamina D y el índice de masa corporal (IMC); la relevancia práctica de este hallazgo aún no se ha esclarecido<sup>25</sup>.

Por otro lado, la vitamina D podría modular la RI a través de la regulación en alza de la osteocalcina<sup>26</sup>. Esta molécula es una proteína de la matriz extracelular ósea sintetizada por los osteoblastos. Al entrar en la circulación sistémica, la osteocalcina puede estimular la expresión de la insulina en el páncreas, al igual que la expresión de adiponectina en los adipocitos, por ende mejorando la sensibilidad a la insulina<sup>27</sup>. También se ha observado que la pérdida de peso y la actividad física se relacionan con mayores niveles circulantes de osteocalcina<sup>28</sup>.

La actividad inmunomoduladora de la vitamina D también es importante en el contexto del SM. La inflamación crónica de bajo grado es un rasgo característico del SM y sus enfermedades asociadas, actuando como potenciadora y perpetuadora del ambiente endocrino-metabólico patológico<sup>29</sup>. La vitamina D ha mostrado efectos anti-inflamatorios. Estos incluyen la inhibición de la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$ , y la estimulación de linfocitos Th2, lo cual resulta en la reducción de la expresión de las metaloproteinasas de matriz extracelular, por ende aminorando la progresión de la placa aterosclerótica<sup>30</sup>. Aunque se han reportado correlaciones inversas entre los niveles de vitamina D y proteína C-reactiva ultra-

sensible (PCR-us)<sup>31</sup>, un biomarcador importante de inflamación crónica que se ha relacionado de forma estrecha con riesgo cardiovascular<sup>32</sup>; la evidencia es aún inconsistente en este aspecto<sup>33</sup>.

Las implicaciones de la vitamina D en la patogenia de la dislipidemia aterogénica también son poco claras. Varios estudios observacionales han descrito una correlación positiva entre los niveles séricos de vitamina D y las concentraciones de HDL-C, en conjunto con una correlación negativa para el colesterol total, LDL-C y trigliceridemia<sup>34</sup>. Se ha reportado que el calcitriol puede disminuir la síntesis hepática de triglicéridos, al igual que reduce la acumulación lipídica en los hepatocitos y la liberación de glucosa desde el hígado<sup>35</sup>. No obstante, el involucramiento directo de la vitamina D en el metabolismo lipídico más allá de sus efectos en la RI es aún desconocido. De manera similar, varios reportes epidemiológicos sugieren un vínculo entre los niveles bajos de vitamina D y el incremento de la presión arterial<sup>36</sup>. La vitamina D parece poder reprimir la expresión del gen de la renina, mediante la unión del complejo formado por el receptor de vitamina D y la proteína co-represora CREB a la región promotora de este gen<sup>37</sup>. La vitamina D también puede mejorar la función endotelial, promoviendo la expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial<sup>38</sup>.

### **Vitamina D y síndrome metabólico: aspectos epidemiológicos**

Se ha producido un cuerpo considerable de investigación circundando la influencia de la vitamina D en la prevalencia del SM y sus componentes individuales. Este gran atractivo científico ha sido alimentado de manera resaltante por los hallazgos del estudio NHANES, donde se confirmó una relación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y la prevalencia de DM y los niveles de RI en la población blanca no hispánica y en los individuos con ascendencia mexicana<sup>39</sup>. En un meta-análisis de 28 estudios con un total de 99.745 participantes por Parker y cols.<sup>8</sup>, los niveles más elevados de 25(OH)D se asociaron con una reducción de 43% para varios resultados y trastornos cardiometabólicos, incluyendo la prevalencia de SM, DM tipo 2 y ECV, especialmente en los subgrupos de edad avanzada.

La determinación de los niveles séricos de vitamina D necesarios para alcanzar estos resultados ha sido otro objeto de investigación notorio. En un meta-análisis de dosis-respuesta publicado por Ju y cols.<sup>40</sup>, se estimó una razón de probabilidad (OR) de 0,87 para la presencia de SM por cada incremento de 25 nmol/L de 25(OH)D sérica. En efecto, los niveles de 25(OH)D mostraron una correlación lineal inversa con la prevalencia de SM. Sin embargo, no existe aún un consenso estipulando una definición única para la deficiencia de vitamina D. Distintos puntos de corte se han usado en diferentes estudios transversales. En una población adulta, Gómez-Sánchez y cols.<sup>41</sup> consiguieron una correlación positiva entre los niveles de 25(OH)D y HDL-C, al igual que correlaciones inversas con los valores de glicemia en ayuno (GA), circunferencia abdominal (CA) y trigliceridemia. Tras ajustar por edad y sexo, se encontró que los individuos con niveles de 25(OH)D  $< 20$  ng/mL se asociaron con un OR de

1,69 para la presencia de SM. Por otro lado, en un estudio similar, Vitezova y cols.<sup>42</sup> consiguieron mayor probabilidad para el SM y varios de sus componentes aislados en los sujetos con valores de 25(OH)D <50 nmol/L; reportando un OR de 0,61 para el SM, 0,66 para la CA elevada, 0,67 para el HDL-C bajo, 0,69 para la trigliceridemia alta, y 0,80 para la GA elevada. Este comportamiento epidemiológico parece ser independiente de la presencia de menopausia, IMC, antecedentes tabáquicos y niveles de actividad física<sup>43</sup>.

El vínculo entre la vitamina D y el SM también se ha analizado en estudios prospectivos. En un estudio realizado en 4.164 adultos australianos, se observó una incidencia de 12,7% tras 5 años de seguimiento, consiguiendo mayor riesgo en los individuos con niveles de 25(OH)D <18 ng/mL; y con asociaciones inversas para la CA elevada, trigliceridemia alta, GA elevada y HOMA-IR elevado<sup>44</sup>. Asimismo, en una población canadiense monitoreada por 3 años, se consiguió un OR de 0,63 por cada incremento en la desviación estándar de los niveles de 25(OH)D, tras ajustar según variables sociodemográficas, temporada estacional y niveles de actividad física y RI<sup>45</sup>.

Finalmente, la ingesta suplementaria de vitamina D ha exhibido efectos clínicos particulares para cada componente del SM. En relación a la obesidad, el uso de colecalférol durante 12 semanas se ha vinculado con una reducción significativa de la masa grasa corporal, tanto en individuos obesos como en aquellos con peso normal<sup>46</sup>. Por otro lado, en un ensayo clínico controlado y aleatorizado, se observó mayor mejoría de la RI y la GA en los pacientes que recibieron suplementación con vitamina D en comparación con aquellos que recibieron placebo<sup>47</sup>. No obstante, hallazgos del estudio SURAYA sugieren que este efecto sólo es significativo cuando las concentraciones séricas de 25(OH)D son de >80 nmol/L<sup>48</sup>. En contraste, en la actualidad no existe evidencia suficiente que indique que la suplementación con vitamina D ejerce un efecto relevante sobre el perfil lipídico<sup>49</sup>, o la HTA<sup>50</sup>. Más allá de esto, varios estudios pequeños y aislados han demostrado beneficios para la suplementación con vitamina D en relación a la prevención y el curso de la insuficiencia cardíaca<sup>51</sup> y la esteatosis hepática<sup>52</sup>.

## CONCLUSIONES

A pesar de la abundante evidencia describiendo el extenso catálogo de efectos fisiológicos de la vitamina D más allá del metabolismo fosfocálcico, la correlación clínica de los mismos aún no es clara. En el caso del SM, parece haber una relación relativamente clara entre los niveles bajos de esta vitamina y la prevalencia del SM, aunque el límite específico por debajo del cual se manifiestan sus componentes aún no ha sido esclarecido, y probablemente varíe entre demografías. De manera similar, el nivel terapéutico diana requerido para la prevención o tratamiento del SM y sus componentes, al igual que la utilidad clínica de la suplementación con vitamina D para estos fines, amerita aún mucha más investigación a futuro.

En este sentido, hacen falta aún estudios prospectivos e intervencionales de diseño metodológico robusto y amplias muestras poblacionales para establecer inferencias del uso clínico de la vitamina D como herramienta preventiva o terapéutica para el SM. Además, las investigaciones preclínicas a futuro podrían contribuir a la dilucidación de nuevas estrategias de intervención para esta entidad clínica.

## REFERENCIAS

1. Mercer AJ. Updating the epidemiological transition model. *Epidemiol Infect.* Abril de 2018;146(6):680-7.
2. Martín-Timón I. Type 2 diabetes and cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength? *World J Diabetes.* 2014;5(4):444.
3. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 20 de octubre de 2009;120(16):1640-5.
4. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
5. Kelly CT, Mansoor J, Dohm GL, Chapman WHH, Pender JR, Porries WJ. Hyperinsulinemic syndrome: The metabolic syndrome is broader than you think. *Surgery.* Agosto de 2014;156(2):405-11.
6. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(2):118-26.
7. Papandreou D, Hamid Z-T-N. The Role of Vitamin D in Diabetes and Cardiovascular Disease: An Updated Review of the Literature. *Dis Markers.* 2015;2015:1-15.
8. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala N-B, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* Marzo de 2010;65(3):225-36.
9. Angellotti E, Pittas AG. The Role of Vitamin D in the Prevention of Type 2 Diabetes: To D or Not to D? *Endocrinology.* 1 de julio de 2017;158(7):2013-21.
10. Peña-Longobardo LM, Rodríguez-Sánchez B, Mata-Cases M, Rodríguez-Mañas L, Capel M, Oliva-Moreno J. Is quality of life different between diabetic and non-diabetic people? The importance of cardiovascular risks. *Vina J, editor. PLOS ONE.* 14 de diciembre de 2017;12(12):e0189505.
11. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Economic Burden of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Value Health.* 1 de julio de 2018;21(7):881-90.
12. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schragger S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009 (6):698-706.
13. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):582S-586S.
14. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* enero de 2016;96(1):365-408.



15. Carlberg C. The physiology of vitamin D-far more than calcium and bone. *Front Physiol.* 2 de septiembre de 2014;5:335.
16. Holick MF. Ultraviolet B Radiation: The Vitamin D Connection. Ahmad SI, editor. *Ultrav Light Hum Health Dis Environ.* 2017;996:137-54.
17. Holick MF. Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need? *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:1-16.
18. Jablonski NG, Chaplin G. Human skin pigmentation, migration and disease susceptibility. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 19 de marzo de 2012;367(1590):785-92.
19. Barrea L, Savastano S, Di Somma C, Savanelli MC, Nappi F, Albanese L, et al. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Rev Endocr Metab Disord.* 1 de junio de 2017;18(2):207-14.
20. Tandeter H. Challenging the present definition of «normal» vitamin D levels obtained by a single blood test. Can we develop a formula to predict vitamin D levels in the 4 seasons from a single season's measure? *Med Hypotheses.* Agosto de 2014;83(2):224-6.
21. Kasahara AK, Singh RJ, Noymer A. Vitamin D (25OHD) Serum Seasonality in the United States. *PLOS ONE.* 21 de junio de 2013;8(6):e65785.
22. Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 25 de julio de 2015;6(8):1057-64.
23. Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes.* 10 de julio de 2015;6(7):896-911.
24. Hyppönen E, Boucher BJ. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutr Rev.* 1 de septiembre de 2018;76(9):678-92.
25. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383.
26. Sukumar D, Schneider S, Ambia-Sobhan H, Schluskel Y, Shapses S. Vitamin D supplementation increases osteocalcin but not other markers of bone turnover during short-term caloric restriction in women. *FASEB J.* 1 de abril de 2011;25(1\_supplement):218.5-218.5.
27. Kanazawa I. Osteocalcin as a hormone regulating glucose metabolism. *World J Diabetes.* 2015;6(18):1345.
28. Fernández-Real JM, Izquierdo M, Ortega F, Gorostiaga E, Gómez-Ambrosi J, Moreno-Navarrete JM, et al. The relationship of serum osteocalcin concentration to insulin secretion, sensitivity, and disposal with hypocaloric diet and resistance training. *J Clin Endocrinol Metab.* Enero de 2009;94(1):237-45.
29. Murakami M, Hirano T. The molecular mechanisms of chronic inflammation development. *Front Immunol.* 2012;3:323.
30. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int.* enero de 2006;69(1):33-43.
31. Wang C-M, Chang C-S, Chang Y-F, Wu S-J, Chiu C-J, Hou M-T, et al. Inverse Relationship between Metabolic Syndrome and 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Elderly People without Vitamin D deficiency. *Sci Rep.* 19 de noviembre de 2018;8(1):17052.
32. Fonseca F, Izar M. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease Across Countries and Ethnicities. *Clinics.* 15 de abril de 2016;71(4):235-42.
33. de Oliveira C, Biddulph JP, Hirani V, Schneider JJC. Vitamin D and inflammatory markers: cross-sectional analyses using data from the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Nutr Sci.* 12 de enero de 2017;6:e1.
34. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res.* octubre de 2011;50(4):303-12.
35. Cheng S, So WY, Zhang D, Cheng Q, Boucher BJ, Leung PS. Calcitriol Reduces Hepatic Triglyceride Accumulation and Glucose Output Through Ca<sup>2+</sup>/CaMKK $\beta$ /AMPK Activation Under Insulin-Resistant Conditions in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Mol Med.* 2016;16(8):747-58.
36. Mehta V, Agarwal S. Does Vitamin D Deficiency Lead to Hypertension? *Cureus.* 17 de febrero de 2017;16(8):747-58.
37. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem.* 12 de octubre de 2007;282(41):29821-30.
38. Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U, Riesen SC, Heppelmann MS, Ambrisko TD, et al. Vitamin D is a regulator of endothelial nitric oxide synthase and arterial stiffness in mice. *Mol Endocrinol Baltim Md.* enero de 2014;28(1):53-64.
39. Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* diciembre de 2004;27(12):2813-8.
40. Ju SY, Jeong HS, Kim DH. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* Marzo de 2014;99(3):1053-63.
41. Gomez-Sanchez M, Gómez-Sánchez L, Gonzalez-Sanchez J, Alonso-Dominguez R, Agudo-Conde C, Recio-Rodriguez J, et al. Association of vitamin d with the components of the metabolic syndrome in general population without cardiovascular diseases. *Eva study: J Hypertens.* Junio de 2018;36:e83-4.
42. Vitezova A, Zillikens MC, Herpt TTV van, Sijbrands EJJ, Hofman A, Uitterlinden AG, et al. Vitamin D status and metabolic syndrome in the elderly: the Rotterdam Study. *Eur J Endocrinol.* 1 de marzo de 2015;172(3):327-35.
43. Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, Poloni PF, Orsatti CL, Petri Nahas EA. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas.* Enero de 2018;107:97-102.
44. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab.* Junio de 2012;97(6):1953-61.
45. Kayaniyl S, Harris SB, Retnakaran R, Vieth R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* Abril de 2014;80(4):502-7.
46. Salehpour A, Hosseinpanah F, Shidfar F, Vafa M, Razaghi M, Dehghani S, et al. A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Nutr J.* 22 de septiembre de 2012;11:78.
47. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care.* Abril de 2007;30(4):980-6.

48. von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* Febrero de 2010;103(4):549-55.
49. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation.* 17 de julio de 2012;126(3):270-7.
50. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A prospective randomized controlled trial of the effects of vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One.* 2012;7(5):e36617.
51. Gotsman I, Shauer A, Zwas DR, Hellman Y, Keren A, Lotan C, et al. Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail.* Abril de 2012;14(4):357-66.
52. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, 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. *BMC Med.* 12 de julio de 2011;9:85.