

Revisión

Hipovitaminosis D y síndrome metabólico

Inka Miñambres^{a,b,*}, Alberto de Leiva^{a,b,c,d} y Antonio Pérez^{a,b,c,e}^a Departamento de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España^b Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España^c Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España^d CIBER de Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBERBBN), Barcelona, España^e CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de octubre de 2013

Aceptado el 12 de diciembre de 2013

On-line el 14 de febrero de 2014

Palabras clave:

Vitamina D

Síndrome metabólico

Diabetes

RESUMEN

El síndrome metabólico y la hipovitaminosis D constituyen 2 trastornos con elevada prevalencia que comparten diversos factores de riesgo y existen amplias evidencias epidemiológicas que los relacionan. Aunque los mecanismos implicados en esta asociación no están bien establecidos, se ha relacionado la hipovitaminosis D con la resistencia a la insulina, la disminución en la secreción de insulina o la activación del sistema renina-angiotensina, mecanismos implicados en la fisiopatología del síndrome metabólico. Sin embargo, la aparente ineficacia de la suplementación con vitamina D sobre los componentes del síndrome metabólico, así como la escasa información acerca del efecto de la mejoría del control de los componentes del síndrome metabólico sobre las concentraciones de vitamina, no permiten establecer los mecanismos ni la dirección de la relación causal entre estas 2 afecciones. En general, por la alta prevalencia y la asociación epidemiológica de ambos procesos, podría considerarse la hipovitaminosis D un componente más del síndrome metabólico.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hypovitaminosis D and metabolic syndrome

ABSTRACT

Metabolic syndrome and hypovitaminosis D are 2 diseases with high prevalence that share several risk factors, while epidemiological evidence shows they are associated. Although the mechanisms involved in this association are not well established, hypovitaminosis D is associated with insulin resistance, decreased insulin secretion and activation of the renin-angiotensin system, mechanisms involved in the pathophysiology of metabolic syndrome. However, the apparent ineffectiveness of vitamin D supplementation on metabolic syndrome components, as well as the limited information about the effect of improving metabolic syndrome components on vitamin D concentrations, does not clarify the direction and the mechanisms involved in the causal relationship between these 2 pathologies. Overall, because of the high prevalence and the epidemiological association between both diseases, hypovitaminosis D could be considered a component of the metabolic syndrome.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Vitamin D

Metabolic syndrome

Diabetes

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es una entidad compleja caracterizada por la presencia de distintos procesos o factores de riesgo cardiovascular en un mismo individuo y que conlleva un riesgo aumentado de futuro desarrollo de enfermedad cardiovascular y

diabetes tipo 2^{1,2}. Los diferentes criterios propuestos para establecer el diagnóstico de SM reflejan las alteraciones del metabolismo hidrocarbonatado, la dislipidemia aterogénica, la hipertensión arterial y la obesidad abdominal³, y su prevalencia está en torno al 25-30%⁴.

La prevalencia de la hipovitaminosis D en la población también es elevada y en los últimos años se la ha relacionado con la enfermedad cardiovascular⁵. Aunque los mecanismos implicados en la relación entre la hipovitaminosis D y la enfermedad cardiovascular son desconocidos, existe una información creciente

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: inkam@hotmail.com (I. Miñambres).

sobre la relación de la hipovitaminosis D con procesos que condicionan mayor riesgo cardiovascular, como el SM.

En el presente artículo revisamos las evidencias disponibles que apoyan una asociación del SM y sus componentes con la hipovitaminosis D.

Fisiología y funciones de la vitamina D

El término vitamina D engloba distintas moléculas que difieren principalmente en su grado y lugar de hidroxilación, distinguiéndose la vitamina D2 o ergosterol, la vitamina D3 o colecalciferol, la 25-hidroxivitamina D o calcidiol y la 1,25-hidroxivitamina D o calcitriol. En los seres humanos, las principales fuentes de vitamina D provienen de la síntesis cutánea de vitamina D3 y, en menor cantidad, de la ingesta de alimentos ricos en vitaminas D2 y D3⁶. Tanto la vitamina D2 como la D3 requieren de su posterior hidroxilación para convertirse en calcitriol, que es el metabolito responsable de la mayoría de las funciones de la vitamina D. En primer lugar, se requiere una hidroxilación a nivel hepático en posición C-25 para obtener el calcidiol. Posteriormente, tras el efecto de la 1-alfa hidroxilasa renal se obtendrá el calcitriol. Esta vía metabólica de formación del complejo activo de la vitamina D está regulada a múltiples niveles para mantener concentraciones de vitamina D adecuadas y evitar concentraciones que puedan ser tóxicas para el organismo^{7,8}. En la **figura 1** se muestra de forma esquemática el metabolismo de la vitamina D.

La función más importante de la vitamina D es la regulación del metabolismo fosfocálcico y óseo. No obstante, en los últimos años se ha descrito la presencia del *vitamin D receptor* (VDR, «receptor de vitamina D») y de la enzima 1-alfa hidroxilasa en células del sistema inmunitario, en la mama, la próstata, el colon, el páncreas o los vasos sanguíneos, entre otras localizaciones, habiéndose

relacionado la hipovitaminosis D con enfermedad neoplásica, autoinmune y cardiovascular⁹.

Definición y prevalencia de la hipovitaminosis D

El calcidiol, dada su vida media de 3-4 semanas, es la sustancia más utilizada y recomendada en la práctica habitual para determinar las concentraciones de vitamina D¹⁰. Sin embargo, todavía no existe consenso sobre los valores de calcidiol para definir el estado de suficiencia de la vitamina D. Hasta hace unos años, se utilizaban de manera prácticamente generalizada los criterios de Lips¹¹, que definían la hipovitaminosis D como las concentraciones de calcidiol ≤ 50 nmol/L. Datos recientes apoyan que concentraciones de calcidiol de 75-80 nmol/L permiten conseguir una mayor supresión de la parathormona (PTH), una mayor absorción intestinal de calcio y una mayor densidad mineral ósea. Basándose en estos hallazgos, la *Endocrine Society* y otros organismos apoyan la definición de hipovitaminosis D cuando las concentraciones de calcidiol son ≤ 75 nmol/L¹², pero algunas instituciones como el *Institutes Of Medicine* consideran que las evidencias que apoyan el punto de corte de 75 nmol/L no son sólidas y siguen utilizando la clasificación de Lips¹³ (**tabla 1**).

La prevalencia de hipovitaminosis D es elevada. En España, un reciente estudio poblacional muestra que un tercio de la población presenta déficit de vitamina D si se toma como referencia un valor de calcidiol < 50 nmol/L¹⁴.

Hipovitaminosis D y síndrome metabólico

Numerosos estudios observacionales muestran que los sujetos con menores concentraciones de vitamina D tienen una mayor prevalencia e incidencia de enfermedad cardiovascular⁵. Esta

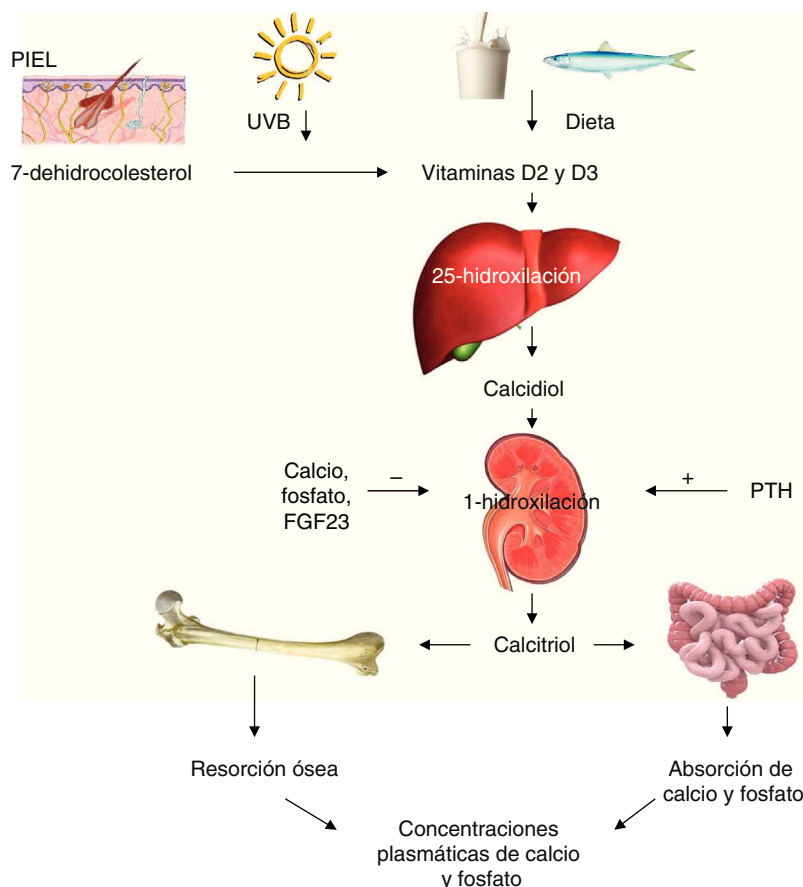


Figura 1. Esquema del metabolismo de la vitamina D. FGF23: *fibroblast growth factor 23*; PTH: parathormona; UVB: radiación ultravioleta B.

Tabla 1
Definición y prevalencia de la hipovitaminosis D

Definición	Prevalencia
<i>Lips, IOM</i> Déficit: calcidiol ≤ 25 nmol/L Insuficiencia: calcidiol ≤ 50 nmol/L	Dependiente de la población estudiada y de la definición de hipovitaminosis D: 27-100% en población Europea Un tercio de la población española con calcidiol < 50 nmol/L
<i>Endocrine Society</i> Hipovitaminosis D: calcidiol ≤ 75 nmol/L	

DMO: densidad mineral ósea; IOM: *Institutes Of Medicine*.

relación de la hipovitaminosis D con la enfermedad y mortalidad cardiovascular se atenúa tras tener en cuenta los factores de riesgo cardiovascular clásicos^{15,16}, y en los últimos años hemos asistido a la aparición de un número creciente de publicaciones que relacionan la hipovitaminosis D con el SM y los distintos factores de riesgo cardiovascular que lo conforman.

La existencia de una asociación entre la hipovitaminosis D y el SM como entidad se apoya en los hallazgos de estudios observacionales. Ford et al., en la población incluida en el estudio NHANES 1988-1994, muestran que aquellos sujetos que presentaban SM tenían menores concentraciones de calcidiol¹⁷. Estos datos fueron confirmados en los análisis posteriores de la población NHANES de los años 2003 y 2006^{18,19} y también en la población europea del *European Male Aging Study* y de la *1958 British Birth Cohort*^{20,21}. Los datos disponibles en población asiática van en la misma dirección^{22,23} y, en un estudio realizado por nuestro grupo en sujetos con sobrepeso u obesidad, demostramos que el SM se relaciona con la hipovitaminosis D independientemente del grado de obesidad²⁴. Estos hallazgos de los estudios transversales se han visto reforzados por los resultados de estudios prospectivos, donde los sujetos con concentraciones basales menores de vitamina D presentan mayor riesgo de desarrollar el SM tras 5-10 años de seguimiento²⁵. En conjunto, estos datos apoyan una relación estrecha entre SM e hipovitaminosis D, pero la patogenia no está bien definida y los estudios que han evaluado el efecto de la suplementación con vitamina D en pacientes con SM no parecen comportar una mejoría de los parámetros metabólicos²⁶. En nuestro conocimiento, no existen estudios de intervención que evalúen el efecto del tratamiento global del SM sobre las concentraciones de vitamina D.

Hipovitaminosis D y componentes del síndrome metabólico

Además de la asociación entre el SM como entidad y la hipovitaminosis D, diversas investigaciones han evaluado la relación entre la hipovitaminosis D y cada uno de los componentes del SM por separado.

Entre los distintos componentes del SM, la obesidad es el único reconocido como un factor de riesgo de sufrir hipovitaminosis D por las principales guías clínicas¹². Los sujetos con obesidad, especialmente en sus grados más graves, presentan una prevalencia aumentada de hipovitaminosis D, y esta asociación es independiente de la existencia de cirugía bariátrica previa^{24,27,28}. La obesidad abdominal, característica de los pacientes con SM, también se ha relacionado con la presencia de concentraciones bajas de vitamina D cuando se ha valorado el perímetro de cintura o los volúmenes del tejido adiposo subcutáneo y visceral mediante tomografía computarizada^{18,24,29}. En la asociación entre obesidad e hipovitaminosis D, clásicamente se ha considerado que la obesidad es el factor determinante de las concentraciones disminuidas de vitamina D debido a una menor exposición solar en las personas obesas, al secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo o a una disminución en la síntesis hepática de calcidiol, entre otros³⁰. No

obstante, existen datos que sugieren la implicación de la hipovitaminosis D en el desarrollo de la obesidad. La vitamina D es capaz de inhibir la diferenciación de los adipocitos a través de su interacción con el VDR presente en estas células, y en algunos estudios prospectivos se ha observado que aquellos sujetos con concentraciones más bajas de calcidiol presentan un riesgo más elevado de desarrollar obesidad^{30,31}. Sin embargo, en los estudios de intervención mediante la suplementación con vitamina D no se consigue mayor pérdida de peso³⁰ y, aunque algunos estudios con dieta y cirugía bariátrica sugieren que el control de la obesidad podría aumentar las concentraciones de vitamina D a corto plazo^{32,33}, no disponemos de datos fiables a largo plazo, ya que la mayoría de los estudios que evalúan el efecto de la pérdida de peso incluyen a pacientes sometidos a cirugía bariátrica y este procedimiento puede implicar una malabsorción de la vitamina D.

Los sujetos con concentraciones de vitamina D más bajas presentan una mayor prevalencia de diabetes tipo 2³⁴ y, aunque los datos de los principales estudios longitudinales son algo más heterogéneos, los resultados de varios metaanálisis muestran que la incidencia de diabetes tipo 2 es mayor en los sujetos sanos con concentraciones más bajas de vitamina D^{25,35}. Para explicar esta asociación se han postulado mecanismos relacionados con la secreción de la insulina y la sensibilidad a la misma. En primer lugar, estudios *in vitro* y en animales sugieren que la 1,25(OH)-vitamina D podría estimular la secreción de insulina directamente, o bien a través de un aumento del calcio citosólico, facilitado por las concentraciones adecuadas de vitamina D^{36,37}. Algunos estudios en seres humanos muestran que existe relación entre distintos parámetros que miden la secreción de insulina y la hipovitaminosis D³⁸, y en la diabetes tipo 1 se han descrito concentraciones disminuidas de vitamina D que podrían favorecer el desarrollo de la diabetes por el efecto modulador de la vitamina D en el sistema inmunitario; sin embargo, también se puede especular acerca de una relación directa entre las concentraciones de vitamina D y la secreción de insulina³⁹. En segundo lugar, existen datos que apoyan el efecto de la vitamina D sobre la resistencia a la insulina³⁶. Es ampliamente sabido que el VDR se expresa en el músculo, de manera que la unión de la vitamina D al VDR a este nivel podría estimular la expresión del receptor de insulina. Además, la vitamina D podría regular el metabolismo lipídico y el de los hidratos de carbono interactuando directamente con el *peroxisome proliferator activator receptor- δ* . Finalmente, la presencia de VDR y de la enzima 1-alfa hidroxilasa en células del sistema inmunitario y en los adipocitos vincula la vitamina D con el estado inflamatorio de bajo grado característico del SM y la diabetes tipo 2³⁶. No obstante, a pesar de estas evidencias acerca del potencial papel del déficit de vitamina D en el desarrollo de diabetes, la suplementación con vitamina D no ha demostrado mejorar el control glucémico ni la resistencia a la insulina⁴⁰. Por otra parte, la información acerca de los efectos de la mejoría del control glucémico sobre las concentraciones de vitamina D es escasa y poco esclarecedora. La disminución en la hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 se acompaña de un descenso en la excreción urinaria de calcio y de las concentraciones plasmáticas de PTH, y de un aumento en el parámetro de formación ósea osteocalcina^{41,42}, pero se desconoce el efecto sobre las concentraciones de calcidiol. Datos de ratones tratados con estreptozotocina muestran que, paralelamente al descenso en la secreción de insulina, se observa una bajada en la proteína transportadora de vitamina D y en las concentraciones de calcidiol, lo que apoyaría un posible efecto beneficioso de la insulina sobre el metabolismo de la vitamina D^{43,44}.

La relación entre la hipertensión y la hipovitaminosis D también está clara en diversos metaanálisis^{45,46}. En este caso, los mecanismos que se postulan como mediadores de la asociación serían la conocida interacción de vitamina D sobre el sistema

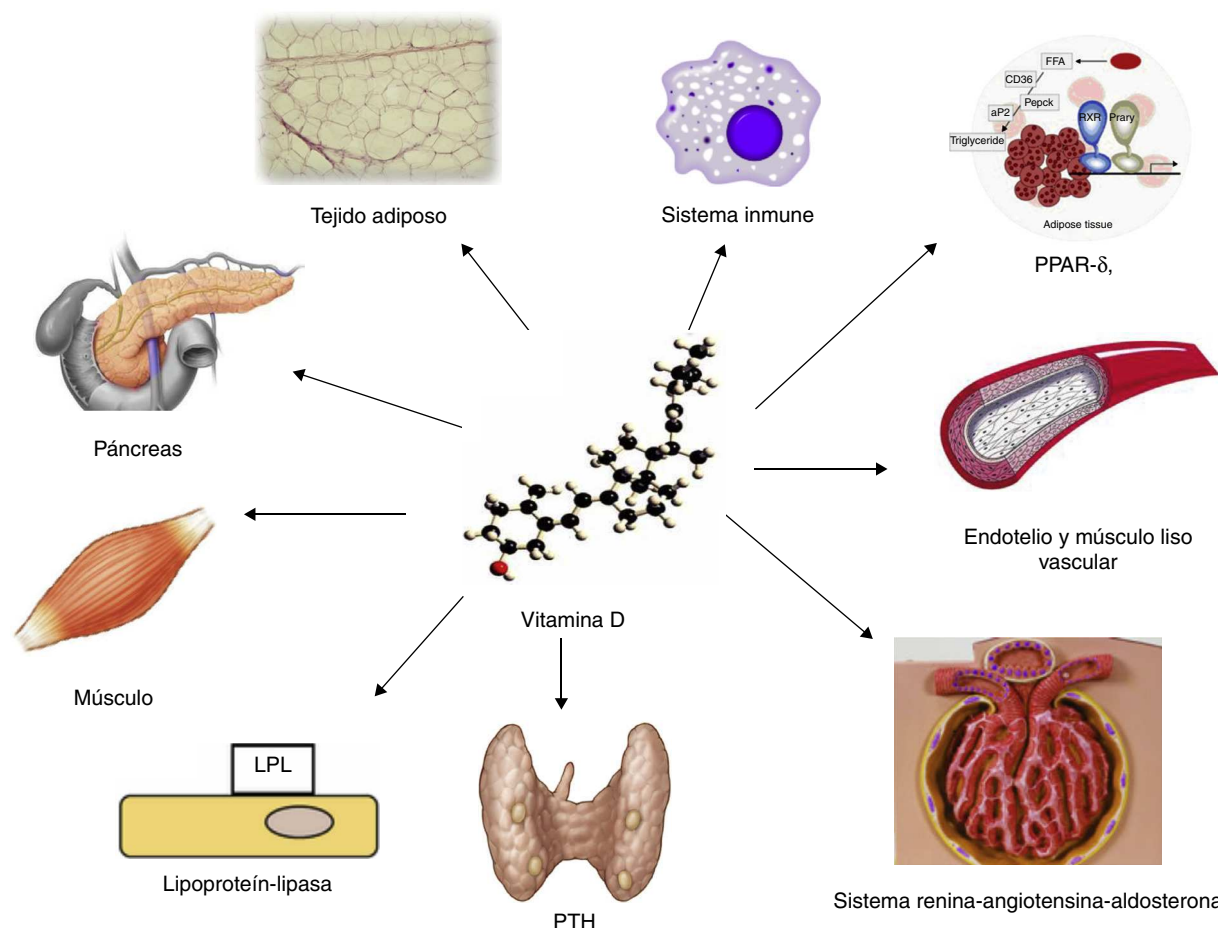


Figura 2. Diferentes lugares de acción de la vitamina D que se han implicado en su relación con el síndrome metabólico. LPL: lipoproteín-lipasa; PPAR-δ: *peroxisome proliferator activator receptor-δ*; PTH: parathormona.

renina-angiotensina-aldosterona, el efecto de la vitamina D sobre el estado inflamatorio de bajo grado característico del SM y un posible efecto de la vitamina D sobre el endotelio vascular y sobre el músculo liso de la pared arterial. A este último nivel, en donde se ha demostrado la presencia de VDR, la vitamina D podría modular la inflamación, la proliferación celular y quizá también los procesos relacionados con la trombosis arterial⁴⁷. Finalmente, dada la conocida asociación entre el hiperparatiroidismo primario y la hipertensión arterial⁴⁸, la elevación de la PTH que acompaña al déficit de vitamina D también podría tener un papel. No obstante, de nuevo los estudios que han analizado si la suplementación con vitamina D mejora el control de la hipertensión arterial no han dado resultados esperanzadores⁴⁹ y se desconocen los efectos de la mejoría de la presión arterial sobre el metabolismo de la vitamina D.

Finalmente, la información sobre la relación de la hipovitaminosis D con las alteraciones lipídicas características de la dislipidemia aterogénica es escasa. Los sujetos con hipovitaminosis D parecen presentar mayores concentraciones de triglicéridos y menores de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, mientras que la relación de la vitamina D con el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad es inconsistente⁵⁰. La relación del déficit de vitamina D con la resistencia a la insulina y el efecto de la vitamina D sobre la inhibición de la diferenciación del tejido adiposo y de la lipoproteín-lipasa constituyen potenciales mecanismos implicados en la relación del déficit de vitamina D con la dislipidemia aterogénica^{30,50}. Igual que en el caso de la hipertensión y la diabetes, esta asociación de la hipovitaminosis D con los componentes característicos de la dislipidemia aterogénica

refuerza la asociación de la hipovitaminosis D con el SM. No obstante, el efecto de la suplementación con vitamina D sobre los lípidos está por clarificar y no está establecida una dirección en relación causal entre la hipovitaminosis D y la dislipidemia aterogénica. Por otra parte, el tratamiento con estatinas se ha asociado a un aumento en las concentraciones plasmáticas de vitamina D, que se ha atribuido a un efecto pleiotrópico de estos fármacos⁵¹.

En la figura 2 se esquematiza los lugares de actuación de la vitamina D que podrían estar implicados en la relación de la hipovitaminosis D con el SM y sus componentes.

Conclusiones

La información derivada de estudios observacionales sobre la asociación del SM y sus componentes con la hipovitaminosis D apoya la existencia de una estrecha relación entre 2 procesos muy prevalentes en la población general y que condicionan un mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. En este contexto, aun en ausencia de causalidad bien definida, por la elevada prevalencia y la estrecha relación, la hipovitaminosis D podría considerarse un elemento más del SM y podría justificar la inclusión de la determinación de la vitamina D en la evaluación de los pacientes con SM.

A pesar de la demostrada asociación entre la hipovitaminosis D y el SM, actualmente existe incertidumbre acerca de los mecanismos y la dirección causal de esta asociación. Debe tenerse en cuenta que las evidencias que provienen de estudios observacionales tienen una solidez relativa en cuanto a la

capacidad de esclarecer mecanismos causales y, desafortunadamente, la información derivada de los estudios de intervención es insuficiente y poco clarificadora. Aunque estos estudios de intervención deben tomarse con precaución debido a su heterogeneidad y a que la mayoría no han sido diseñados para valorar los efectos cardiovasculares, la suplementación con vitamina D no parece mejorar el control de los componentes del SM y tampoco ofrecer beneficios sobre la morbimortalidad cardiovascular⁵². El estudio VITAL, actualmente en marcha y que tiene como objetivo principal evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D3 sobre la prevención primaria de cáncer y enfermedad cardiovascular, probablemente permita disipar algunas de las dudas actuales respecto a los beneficios cardiovasculares de la vitamina D⁵³. Por otra parte, los datos disponibles acerca del efecto del control de los componentes del SM sobre las concentraciones de vitamina D son muy escasos y constituye un amplio e interesante campo de investigación futura.

En conclusión, por la estrecha relación epidemiológica, la hipovitaminosis podría considerarse un nuevo componente del síndrome metabólico y debería considerarse la determinación del estado de la vitamina D en la evaluación de estos pacientes. La suplementación con vitamina D no está justificada con el objetivo de reducir o mejorar la salud cardiovascular.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Laaksonen DE, Lakka HM, Niskanen LK, Kaplan GA, Salonen JT, Lakka TA. Metabolic syndrome and development of diabetes mellitus: Application and validation of recently suggested definitions of the metabolic syndrome in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:1070–7.
- Ninomiya JK, L'Italiani G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004;109:42–6.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. 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*. 2009;120:1640–5.
- Grundy SM. Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1093–100.
- Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: A meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:819–29.
- Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995;61:638S–45S.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266–81.
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460:213–7.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33:456–92.
- Holick MF. The use and interpretation of assays for vitamin D and its metabolites. *J Nutr*. 1990;120:1464–9.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22:477–501.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1153–8.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:53–8.
- Gonzalez-Molero I, Morcillo S, Valdes S, Perez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: A population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:321–8.
- Fan C, Nieto FJ, Bautista LE, Fine JP. Vitamin D intake and cardiovascular mortality in the NHANES I epidemiological follow-up study cohort. *J Diet Suppl*. 2012;9:79–89.
- Ford ES, Zhao G, Tsai J, Li C. Vitamin D and all-cause mortality among adults in USA: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Linked Mortality Study. *Int J Epidemiol*. 2011;40:998–1005.
- Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28:1228–30.
- Maki KC, Fulgoni 3rd VL, Keast DR, Rains TM, Park KM, Rubin MR. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003–2006. *Metab Syndr Relat Disord*. 2012;10:363–72.
- Reis JP, von Muhlen D, Miller 3rd ER. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:41–8.
- Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:947–54.
- Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: A cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*. 2008;57:298–305.
- Kim MK, Il Kang M, Won Oh K, Kwon HS, Lee JH, Lee WC, et al. The association of serum vitamin D level with presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:330–8.
- Moy FM, Bulgiba A. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with obesity and metabolic syndrome among Malay adults in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health*. 2011;11:735.
- Miñambres I, Sánchez-Hernández J, Sánchez-Quesada JL, Rodríguez J, de Leiva A, Pérez A. The association of hypovitaminosis D with the metabolic syndrome is independent of the degree of obesity. *ISRN Endocrinol*. 2012;2012:691803.
- Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R. Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013;72:89–97.
- Wongwiwatthanakut S, Sansanayudh N, Phetkrajaysang N, Krittiyanunt S. Effects of vitamin D2 supplementation on insulin sensitivity and metabolic parameters in metabolic syndrome patients. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:558–63.
- Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Gich I, de Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinoza J, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2005;15:330–5.
- Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, Bouter LM, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4119–23.
- Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: The Framingham Heart Study. *Diabetes*. 2010;59:242–8.
- Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: Considerations and implications. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:387–96.
- Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr*. 2012;108:1915–23.
- Lin E, Armstrong-Moore D, Liang Z, Sweeney JF, Torres WE, Ziegler TR, et al. Contribution of adipose tissue to plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations during weight loss following gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19:588–94.
- Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, et al. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4251–7.
- Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27:2813–8.
- Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: A prospective cohort study and meta-analysis. *Clin Chem*. 2013;59:381–91.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1017–29.
- Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1247–57.
- Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, Knight JA, Qi Y, Gerstein HC, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1379–81.
- Hyppönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab*. 2010;12:737–43.
- George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2012;29:e142–50.
- Nagasaka S, Murakami T, Uchikawa T, Ishikawa SE, Saito T. Effect of glycemic control on calcium and phosphorus handling and parathyroid hormone level in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocr J*. 1995;42:377–83.
- Sayinalp S, Gedik O, Koray Z. Increasing serum osteocalcin after glycemic control in diabetic men. *Calcif Tissue Int*. 1995;57:422–5.

43. Ishida H, Seino Y, Tsuda K, Takemura J, Nishi S, Ishizuka S, et al. Effects of streptozotocin-induced diabetes on circulating levels of vitamin D metabolites. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1983;104:96–102.
44. Nyomba BL, Bouillon R, Lissens W, Van Baelen H, De Moor P. 1,25-Dihydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein are both decreased in streptozotocin-diabetic rats. *Endocrinology*. 1985;116:2483–8.
45. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: A meta-analysis. *J Hypertens*. 2011;29:636–45.
46. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: Meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28:205–21.
47. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:503–11.
48. Brinton GS, Jubiz W, Lagerquist LD. Hypertension in primary hyperparathyroidism: The role of the renin-angiotensin system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41:1025–9.
49. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27:1948–54.
50. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res*. 2011;50:303–12.
51. Grimes DS. Statins and vitamin D: editorial to: «increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins?» by Bunyamin Yavuz et al. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23:261–2.
52. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1931–42.
53. Manson JE, Bassuk SS, Lee IM, Cook NR, Albert MA, Gordon D, et al. The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials*. 2012;33:159–71.