

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Carlos A. Mautalen

Hipovitaminosis D y desarrollo de Síndrome Metabólico

Hypovitaminosis D and Metabolic Syndrome development

A deficiência de vitamina D e desenvolvimento de Síndrome Metabólica

► Beatriz Oliveri^{1,a}, Susana Zeni^{2,b}

¹ Dra. en Medicina de la UBA.

² Dra. en Química de la UBA.

^a Laboratorio de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas Óseas.

^b Laboratorio de Osteopatías Médicas. Hospital de Clínicas. Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM) (UBA/CONICET). Buenos Aires, Argentina.

^d Investigadora Independiente CONICET.

Resumen

El Síndrome Metabólico (SM) es una patología heterogénea que en rangos generales se podría definir como la combinación de factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes, caracterizados por insulino-resistencia, hipertensión, elevada presión arterial, elevados niveles de triglicéridos (TGL) y obesidad abdominal. La hipovitaminosis D induciría perturbaciones metabólicas (hipertensión, aterogenicidad, incremento de ECV, de insulino-resistencia, de diabetes tipo II y de obesidad central) que favorecen el desarrollo de SM. El estado nutricional respecto de la vitamina D se evalúa por los niveles de 25hidroxivitamina D (25OHD), principal metabolito circulante de dicha vitamina. Diversos estudios han sugerido la existencia de una relación inversa entre los niveles de 25OHD y el desarrollo de SM. La adiposidad central, la resistencia a la insulina y aterogenicidad son importantes factores de riesgo para el desarrollo de SM. Todos ellos se asocian a la hipovitaminosis D. La suplementación con vitamina D, al aumentar los niveles de 25OHD, reduciría el riesgo de desarrollar SM, lo que tendría importantes implicancias para el individuo en particular y la Salud Pública en general. Para clarificar todos estos puntos se hace necesario realizar estudios prospectivos randomizados, controlados, a doble ciego para evaluar los efectos a largo plazo y la causalidad entre el estado nutricional de vitamina D y el riesgo de desarrollar SM.

Palabras clave: hipovitaminosis D * Síndrome Metabólico * insulino-resistencia * obesidad * hipertrigliceridemia

Summary

The metabolic syndrome (MS) is an heterophasic pathology, which in general terms, could be defined as the combination of risk factors associated with cardiovascular disease (CVD) and diabetes, characterized by insulin resistance, hypertension, high blood pressure, high levels of triglycerides (TGL) and abdominal obesity. Vitamin D deficiency may induce metabolic disturbances (hypertension, atherogeny, increased CVD, insulin-resistance,

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957

ISSN 1851-6114 en línea

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

type II diabetes and central obesity), which favour the development of MS. The nutritional status for vitamin D could be evaluated by serum 25-hydroxyvitamin D levels (25OHD). Several studies have suggested the existence of an inverse relationship between 25OHD levels and the increased risk of SM. Central adiposity, insulin resistance and atherogeny are important risk factors for the development of SM. All of these factors are associated with vitamin D deficiency. Supplementation with vitamin D increases 25OHD levels and could reduce the risk of developing MS. To assess the long-term effects and the causal link between the nutritional status of vitamin D and the risk of developing MS it is necessary to perform prospective randomized, controlled, double-blind studies.

Key words: hypovitaminosis D * Metabolic Syndrome * insulin-resistance * obesity * hypertriglyceridemia

Resumo

A síndrome metabólica (SM) é uma patologia heterogênea que, em termos gerais, pode ser definida como a combinação de fatores de risco associados com doença cardiovascular (DCV) e diabetes, caracterizados por resistência à insulina, hipertensão, níveis altos de pressão arterial, níveis elevados de triglicérides (TGL) e obesidade abdominal. A hipovitaminose D induziria distúrbios metabólicos (hipertensão, aterogenicidade, aumento da DCV, resistência à insulina, diabetes tipo II e obesidade central), que favorecem o desenvolvimento de SM. O estado nutricional a respeito da vitamina D é avaliado pelos níveis de 25-hidroxivitamina D (25OHD), principal metabólito circulante de tal vitamina. Vários estudos têm sugerido a existência de uma relação inversa entre os níveis de 25OHD e o desenvolvimento da SM. A adiposidade central, a resistência à insulina central e aterogenicidade são fatores de risco importantes para o desenvolvimento da SM. Todos eles se associam à hipovitaminose D. A suplementação com vitamina D, aumentando os níveis de 25OHD, reduziria o risco de desenvolvimento de SM, o que teria importantes consequências para a do indivíduo em particular e a Saúde Pública em geral. Para esclarecer todos esses pontos é necessário realizar estudos prospectivos, randomizados, controlados, duplo-cego para avaliar os efeitos no longo prazo e a causalidade entre o estado nutricional de vitamina D e o risco de desenvolver SM.

Palavra-chave: hipovitaminose D * Síndrome Metabólica * resistência à insulina * obesidade * hipertrigliceridemia

Introducción

La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo importante para el desarrollo de alteraciones del metabolismo esquelético, así como para el incremento del riesgo de caídas (1)(2). El estado nutricional respecto de la vitamina D se evalúa por la determinación bioquímica de los niveles de 25hidroxivitamina D (25OHD), principal metabólito circulante de dicha vitamina (3). En la actualidad aún persisten controversias respecto de definir cuál es el nivel de 25OHD que determina la inadecuación nutricional. Sin embargo, existe un creciente consenso clínico respecto de que niveles menores a 30-32 ng/mL son indicativos de un estado nutricional subóptimo(2)(4-5).

A nivel renal la 1 α 25hidroxilasa, altamente regulada, transforma la 25OHD en el metabólito activo 1,25dihidroxivitamina D (1,25diOHD) o calcitriol, a través del cual ejerce los procesos fisiológicos relacionados al metabolismo fosfocálcico y esquelético. Sin embargo, un importante punto a considerar es que, además del riñón, otros tejidos (osteoclastos, piel, macrófagos, linfocitos B y T, células β del páncreas, placenta, colon,

cerebro, próstata, endotelio, entre otros) presentan actividad de 1 α 25hidroxilasa, por lo cual pueden generar calcitriol localmente (6). La producción extra-renal de calcitriol no contribuye a modificar los niveles de dicho metabólito en circulación sistémica; en cambio, a través de su unión al receptor específico (VDR), actúa en forma auto-paracrina. Es a través de esta acción local que regula a más de 200 genes relacionados con el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono, la respuesta inmune y la actividad antineoplásica (7). Este hecho determina que el adecuado estado nutricional de vitamina D, independientemente de su rol sobre el riesgo de fracturas, también sería necesario para el cumplimiento de muchas otras funciones fisiológicas (8). Si bien se considera que para cumplir las funciones esqueléticas y de la homeostasis fosfocálcica se requieren niveles de 25OHD de 20 o mayores de 30 ng/mL, según las dos posiciones actuales en controversia (9)(10), varios autores sugieren que para cumplir con todos los efectos pleiotróficos extraóseos de la vitamina D, dichos niveles deberían ser mayores a 40-45 ng/mL (11).

El síndrome metabólico (SM) fue descripto por primera vez en 1923 por el médico sueco Eskil Kynlin (1889-

1975), como una entidad caracterizada por hiperglucemia, obesidad, hipertensión e hiperuricemia (12). En 1988, Reaven GM la denominó síndrome X por la combinación de hipertensión, dislipemia e intolerancia a la glucosa, todas ellas bases patofisiológicas para el riesgo de padecer aterosclerosis (13). La combinación de dichos factores se encuadra actualmente dentro de la denominación de SM (14).

El SM es una entidad heterogénea que, en rangos generales, se podría definir como la combinación de factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes, caracterizados por insulino-resistencia, hipertensión, elevada presión arterial, elevados niveles de triglicéridos (TGL) y obesidad abdominal (14). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la definición de SM dada por diversos grupos internacionales es diferente debido a que cada uno de ellos toma parámetros para encuadrarla y más aún niveles de corte diferentes de aquellos factores determinantes utilizados (concentración plasmática de glucemia, insulina, alteración del perfil lipídico, microalbuminuria, hipertensión, índice de masa corporal (IMC), perímetro de cintura, hipertensión arterial, etc. (15). Al tomar distintos componentes como factores de riesgo para el desarrollo de SM, no sólo existen diferencias en los criterios de definición sino, además, en la prevalencia de dicha patología, lo cual hace muy difícil la comparación de los resultados entre los distintos autores.

A pesar de los inconvenientes, en la actualidad se conoce que la prevalencia de hipovitaminosis D y SM es elevada, independientemente de la edad y condición socio-económica. Respecto de la vitamina D, diversos estudios han determinado la prevalencia de hipovitaminosis D en individuos de diferentes edades incluyendo niños y adultos jóvenes (16-20). Dicha inadecuación rondaría el 40%, aunque existen diferencias por región geográfica, variación estacional y/o hábitos de vida. Además, los obesos presentan mayor incidencia de hipovitaminosis D, principalmente porque la vitamina D es captada y almacenada en tejido adiposo (21)(22). Con menor biodisponibilidad para vitamina D circulante y/o su conversión a metabolitos activos es lógico que se encuentren menores niveles de 25OHD cuanto mayor sea la cantidad de tejido graso (23-25). Respecto de la prevalencia de SM, su desarrollo se encuentra en aumento en el mundo debido a los pobres hábitos dietarios y sedentarismo (26). En Argentina el porcentaje de prevalencia de SM se encontraría alrededor del 20%, aunque dicho porcentaje depende de la región geográfica y etnicidad. Varios estudios han evidenciado cifras cercanas a dicho porcentaje. En este sentido, dos estudios realizados en más de 1000 sujetos de entre 20 y 70 años residentes en la provincia de Córdoba encontraron que la prevalencia rondaba el 20% (27). En otro estudio posterior que incluyó a 2806 sujetos de 40 a 65 años de edad de diferentes regiones geográficas de Ar-

gentina, se observó que el 28,2% de varones y el 22,2% de mujeres presentaba SM. Este grupo determinó la prevalencia de SM, en el marco de la Semana de la Osteoporosis, Calcio y Vitamina D realizada en el Hospital de Clínicas "J. de San Martín", Facultad de Medicina, UBA, durante 2015. Dicho estudio incluyó a 246 mujeres ≥ 50 años y hombres ≥ 65 años y mostró una prevalencia de SM del 18,3%.

La importancia de la hipovitaminosis D en la patogenia del SM es que dicha condición induciría perturbaciones metabólicas (hipertensión, aterogenicidad, incremento de ECV, de insulino-resistencia, de diabetes tipo II y de obesidad central) que favorecen el desarrollo de SM (22)(28). Sobre esta base es que se ha sugerido la existencia de una relación entre ambas patologías, lo cual hizo que los estudios relacionados con la interacción entre SM e hipovitaminosis D se hayan incrementado en los últimos años. A pesar de ello, los resultados, tanto observacionales como prospectivos, que se obtuvieron hasta el momento no son concluyentes. En este sentido, algunos autores encuentran asociación, otros ninguna, o sólo con alguno de sus componentes (29-34); todo ello lleva a que la asociación entre hipovitaminosis D y SM sea aún un tema de debate. Más aún, se encuentra en discusión si el SM resultaría la causa o el efecto de la hipovitaminosis D (22).

Diversos estudios observacionales han sugerido la existencia de una relación inversa entre los niveles de 25OHD y SM (35-41). Los datos de las NHANES confirman dicha interrelación en individuos blancos no hispánicos y americanos de origen mexicano, pero no en aquellos de raza negra (42)(43). El aumento en la incidencia de SM con la disminución en los niveles de 25OHD también se ha demostrado en niños y adolescentes (44-46). Estudios prospectivos han evidenciado, también, la asociación entre el incremento en el riesgo de desarrollar SM con los bajos niveles de 25OHD, revelando que los mismos determinan la incidencia de SM dentro de los 3-5 años de seguimiento (47)(48). Otros estudios prospectivos también determinaron que la suplementación con vitamina D reduce el riesgo de desarrollar SM al incrementar los niveles de 25OHD; sin embargo, dicha reducción es generalmente independiente de los efectos de la hipovitaminosis D inicial sobre el riesgo de SM (49-51).

Los mecanismos implicados en la asociación existente entre la insuficiencia de vitamina D y desarrollo de SM aún permanecen indeterminados. Generalmente se extrapolan tomando en cuenta el efecto de la hipovitaminosis D sobre los factores de riesgo para desarrollar dicha patología. La adiposidad central es uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de SM junto a la resistencia a la insulina y aterogenicidad (52). Existe una clara asociación inversa entre adiposidad y niveles de 25OHD; sin embargo, la naturaleza de tal asociación aún queda por determinar. La insulino-

resistencia es otro de los componentes claves respecto de los factores predisponentes para el desarrollo de SM. Varios estudios han indicado la relación inversa entre estado nutricional respecto de la vitamina D y riesgo de diabetes o intolerancia a la glucosa. En esta asociación participan varios factores. Por un lado, las células β del páncreas presentan receptores para vitamina D; por otro, la vitamina D incrementa la sensibilidad a la insulina directamente estimulando la expresión del receptor de insulina y la respuesta a la insulina para el transporte de glucosa (53) (54). Asimismo, la vitamina D presenta un efecto indirecto regulando la concentración extracelular de calcio y su pasaje a través de las membranas celulares. En este sentido se debe recordar que el calcio es esencial para los procesos intracelulares mediados por insulina en los tejidos insulino-dependientes (55). En base a ello, se ha postulado que bajos niveles de 25OHD favorecerían el desarrollo de insulino-resistencia. Sin embargo, los resultados que se encuentran en la bibliografía no son concluyentes. Algunos estudios no encontraron asociación entre hipovitaminosis D e hipertensión o insulino-resistencia en grupos caracterizados por la presencia de obesidad (52) (56), diabetes (57), estado postmenopáusico (41) y SM (58); otros, en cambio, demostraron una asociación entre niveles de 25OHD y sensibilidad a la insulina en estudiantes de distinta etnicidad y en pacientes hiperparatiroides (36) (59).

También se ha sugerido una asociación inversa entre los niveles de 25OHD y marcadores de riesgo CV, incluyendo un perfil lipídico de tipo aterogénico (60). Sin embargo, tampoco en este caso los resultados publicados son concluyentes. Se ha demostrado una asociación inversa entre los niveles de 25OHD y los de TGL (41) (44-48) (50) (51) (61-63) pero sólo en algunos de ellos también se ha confirmado la asociación con los niveles elevados de colesterol, HDL y LDL colesterol (62) (63). Sin embargo, no se encontraron modificaciones significativas en el perfil lipídico luego de la normalización de los niveles de 25OHD mediante tratamiento con calcio y vitamina D (63).

Uno de los factores importantes a tener en cuenta es que los individuos con SM de larga duración pueden presentar mayor riesgo de desarrollar infiltración grasa, y así aumentar el riesgo de cirrosis (64). La enfermedad de hígado graso no-alcohólico sería la manifestación hepática de la insulino-resistencia; como dicha enfermedad correlaciona con SM, diabetes y enfermedad CV (65), se esperaría una asociación entre los bajos niveles de 25OHD y el aumento de esteatosis hepática. Una revisión de los 6800 pacientes de la base de datos de las NHANES III evidenció que los niveles de 25OHD eran menores en aquellos sujetos con SM, presentando niveles elevados de actividad de alanin-amino-transaminasa (ALT o TGP), respecto de individuos controles con actividad normal de la enzima (66). Otro estudio que

incluía a 262 pacientes mostró una asociación similar: los niveles de 25OHD eran menores en aquellos con hígado graso no-alcohólico diagnosticado por biopsia hepática independiente de la edad, género, insulino-resistencia y niveles de TGL (67). El mecanismo implicado podría ser parcialmente explicado por el hecho de que el metabolismo de la vitamina D se encuentra involucrado en la alteración de la homeostasis de la glucosa. Por un lado, los niveles de 25OHD son menores en pacientes con diabetes tipo 2 que en sujetos controles no diabéticos, a la vez que dichos niveles se encuentran inversamente relacionados con el desarrollo de insulino-resistencia. Asimismo, en individuos obesos o con sobrepeso se observa una elevación de los ácidos grasos libres, antes del inicio de la hiperglucemia, lo cual fue asociado con una disminución en la tolerancia a la glucosa. Finalmente, la vitamina D revierte la insulino-resistencia inducida por ácidos grasos libres en tejidos periféricos y en hepatocitos (68).

Hasta el momento no existen evidencias concluyentes respecto del efecto beneficioso del tratamiento con vitamina D respecto de la esteatosis hepática. Sin embargo, los niveles de ALT disminuyen, indicando cierta mejoría de la enfermedad, por el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, droga de la cual se ha demostrado que incrementa la concentración de vitamina D (69).

Conclusiones

La hipovitaminosis D presentaría efectos extra-esqueléticos sobre distintas situaciones metabólicas implicadas en el desarrollo de SM. Los pacientes con SM respecto de aquellas personas sin SM en general presentan niveles menores de 25OHD. Sin embargo, los mecanismos por los cuales la hipovitaminosis D lleva a aumentar la prevalencia de los factores predisponentes para el desarrollo de SM y sus riesgos asociados aún no son totalmente conocidos.

La naturaleza de la asociación entre hipovitaminosis D y SM por género, edad, etnicidad, etc., aún no es clara. Sin embargo, los resultados de las distintas investigaciones llevadas a cabo, mayoritariamente sugieren que la hipovitaminosis D aumentaría los riesgos de padecer SM. Sin embargo, los niveles de 25OHD que favorecerían tal asociación aún no han sido totalmente estimados.

La suplementación con vitamina D, al aumentar los niveles de 25OHD, reduciría la incidencia de desarrollar SM, lo que tendría importantes implicancias para el individuo en particular y la Salud Pública en general. Para clarificar todos estos puntos se hace necesario realizar estudios prospectivos randomizados, controlados, doble ciego para evaluar los efectos a largo plazo y la causalidad entre el estado nutricional de vitamina D y el riesgo de desarrollar SM.

CORRESPONDENCIA

Dra. SUSANA N. ZENI
Córdoba 2351 - 8vo. Piso
(1120) CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES, Argentina
Tel-Fax: 54-1159508972
E-mail: snzeni@hotmail.com

Referencias bibliográficas

- Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296–307.
- Heaney RP. Vitamin D: how much do we need, and how much is too much. *Osteoporos Int* 2000; 11: 553–5.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
- Lips P. Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 620–5.
- Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713–6.
- Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference “Vitamin D and health in the 21st century: an update”. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(Suppl): 483S–90S.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662–87.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
- Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E. Guía Práctica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología. Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Hipovitaminosis D. *Rev Argent Endocrinol Metab* 2013; 50: 140–56.
- Mastaglia SR, Watson DZ, Oliveri B. Controversia sobre los niveles de vitamina D para la salud ósea propuestos por el Instituto de Medicina de Estados Unidos y la Comunidad Médica Internacional. *Actualizaciones en Osteología* 2013; 9: 207–16.
- Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does vitamin D sufficiency equate to a single 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients* 2013; 5: 5127–39.
- Kylin E. Studienuber das hypertonie-hyperglykamie-hyperurikamiesyndrom. *Zentrablfinnere Med Leipz* 1923; 81: 105–27.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–607.
- World Health Organization Library Cataloguing-in-Publication Data International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision, edition 2010. 3 v.
- Strange RC, Shipman KE, Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes* 2015; 6: 896–911.
- Pellegrini GG, Gonzales-Chaves MMS, Fajardo M, Ponce GM, Somoza J, Toyos GI, *et al.* Niveles de vitamina D en dos grupos de mujeres que habitan el sur argentino: efecto de la estación anual y su implicancia en el metabolismo óseo. *Actualizaciones en Osteología* 2009; 5: 103–4.
- Oliveri MB, Mautalen C, Alonso A, Velazquez H, Trouchet HA, Porto R, *et al.* Estado nutricional de vitamina D en madres y neonatos de Ushuaia y Buenos Aires. *Medicina (Bs As)* 1993; 53: 315–20.
- Duran P, Mangialavori G, Biglieri A, Kohan L, Aveya Gilarion E. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNYS). *Arch Argent Pediatr* 2009; 107: 397–404.
- Oliveri MB, Ladizesky M, Sotelo A, Griffo S, Ballesteros G, Mautalen C. Nutritional Rickets in Argentina. In *Nestlé Nutrition Workshops: Rickets*. New York: Raven Press, 1991; 21: 223–4.
- Oliveri B, Plantalech A, Bagur A, Wittich G, Rovai G, Pusioli E, *et al.* High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 337–42.
- Pacholczyk M, Ferenc T, Kowalski J. The metabolic syndrome. Part II: Its mechanisms of development and its complications. *Postepy Hig Med Dosw* 2008; 62: 543–58.
- Kramkowska M, Grzelak T, Walczak M, Bogdanski P, Pulek-Musialik D, Czyzewska K. Relationship between deficiency of vitamin D and exponents of metabolic syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19: 2180–7.
- Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, *et al.* Vitamin D3 in fat tissue. *Endocrine* 2008; 3: 90–9.
- Parikh SJ, Edelman M, UwaifoGI, Freedman RJ, Semege-Janneh M, Reynolds J, *et al.* The relationship between obesity and serum 1,25dihydroxyvitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196–9.
- Worstman J, Matsuoka, LY Chen, TC Lu Z, Holick MF: Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690–3.
- Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 629–36.
- Luquez HA, De Loreda L, Madoery RJ, Luquez H (h), Senestrari D. Síndrome metabólico: prevalencia en dos comunidades de Córdoba, Argentina, de acuerdo con definiciones ATP III y OMS. *Rev Fed Argent Cardiol* 2005; 34: 80–95.
- Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, *et al.* The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006; 260: 245–54.
- Baker JF, Mehta NN, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, *et al.* Vitamin D, metabolic dyslipidemia, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2012; 125: 1036.e9–1036.e15.

30. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, *et al.* Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32: 1278–83.
31. Kim MK, Kangll, Won OhK, 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.
32. Chon SJ, Yun BH, Jung YS, Cho SH, Choi YS, Kim SY, *et al.* Association between vitamin D status and risk of metabolic syndrome among Korean postmenopausal women. *PLoS ONE* 2014; 9:e89721.
33. Khader YS, Batieha A, Jaddou H, Batieha Z, El-Khateeb M, Ajlouni K. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome among Jordanian adults. *Nutr Res Pract* 2011; 5: 132–9.
34. Hjelmessaeth J, Hofso D, Aasheim ET, Jenssen T, Moan J, Hager H, *et al.* Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 7.
35. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997; 40: 344–7.
36. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–5.
37. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, *et al.* Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65(3): 225–36.
38. Godala M, Materek-Kuśmierkiewicz I, Moczulski D, Gaszyńska E, Szatko F, Tokarski S, *et al.* Assessment of 25(OH)D vitamin concentration in plasma Prz Menopauzalny of residents of Lodz with metabolic syndrome in pre- and postmenopausal period Prz Menopauzalny 2014; 13(5): 293–7.
39. Ju SY, Jeong HS, Kim do H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1053–63.
40. Song HR, Park CH. Low serum vitamin D level is associated with high risk of metabolic syndrome in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2013; 36: 791–6.
41. Chacko SA, Song Y, Manson JE, Van Horn L, Eaton C, Martin LW, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011; 94(1): 209–17.
42. 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.
43. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745–9.
44. Lee DY, Kwon AR, Ahn JM, Kim YJ, Chae HW, Kim DH, *et al.* Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risks of metabolic syndrome in children and adolescents from Korean National Health and Nutrition Examination survey 2008-2010. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 20(1): 46–52.
45. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER III, Michos ED, Appel L J. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the US adolescent population pediatrics. *Pediatrics* 2009; 124(3): e371–e9.
46. Lee SH, Kim SM, Park HS, Choi KM, Cho GJ, Ko BJ, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013; 23(8): 785–91.
47. 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: Aus Diab) *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1953–61.
48. Kayaniyil 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)* 2014; 80: 502–7.
49. Rosales M, Perazzi B, Garín Gómez S, Lucas S, Cross G, Musso C, *et al.* Relación entre los niveles de vitamina D y síndrome metabólico en la población adulta de la Ciudad de Buenos Aires. Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM). En: Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo (RAEM) Vol 2#; TOR 083; 2015 Nov 29 - Dic 2: Buenos Aires, Argentina; 2015.
50. Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Saleh Y, Al-Attas OS, Alokail MS, Al-Othman A, *et al.* Modest reversal of metabolic syndrome manifestations with vitamin D status correction: a 12-month prospective study. *Metabolism* 2012; 61(5): 661–6.
51. Pham TM, Ekwaru JP, Setayeshgar S, Veugelers PJ. The Effect of changing serum 25-hydroxyvitamin D concentrations on metabolic syndrome: A longitudinal analysis of participants of a preventive health program. *Nutrients* 2015; 7: 7271–84.
52. Karatas S, Hekimsoy Z, Dinc G, Onur E, Ozmen B. Vitamin D levels in overweight/obese adults with and without metabolic syndrome. *J Endocrinol Metab* 2013; 3: 47–56.
53. Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 634195.
54. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000; 47: 383–91.
55. 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: 2017–29.
56. Manco M, Calvani M, Nanni G, Greco AV, Iaconelli A, Gasbarrini G, *et al.* Low 25-hydroxyvitamin D does not

- affect insulin sensitivity in obesity after bariatric surgery. *Obes Res* 2005; 13: 1692–700.
57. Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, Policola C, Della Casa S, Pontecorvi A, *et al.* 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 1906–10.
 58. Gulseth HL, Gjellstad IM, Tierney AC, Lovegrove JA, De-foort C, Blaak EE, *et al.* Serum vitamin D concentration does not predict insulin action or secretion in European subjects with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2010; 33: 923–5.
 59. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest* 2007; 30: 126–32.
 60. Kim DH, Sabour S, Sagar UN, Adams S, Whellan DJ. Prevalence of hypovitaminosis D in cardiovascular diseases (from the National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2004). *Am J Cardiol* 2008; 102(11): 1540–4.
 61. 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.
 62. Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1457–64.
 63. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation* 2012; 126: 270–7.
 64. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50: 1844–50.
 65. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346(16): 1221–31.
 66. Liangpunsakul S, Chalasani N. Serum vitamin D concentrations and unexplained elevation in ALT among US adults. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2124–9.
 67. 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* 2011; 9: 85.
 68. Zhou Q, Hou F, Guo Z, Liang M, Wang G, Zhang X. 1,25-Dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews* 2008; 24(6): 459–64.
 69. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C, *et al.* A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; 54: 1011–9.

Recibido: 9 de agosto de 2016

Aceptado: 1° de septiembre de 2016