

VITAMINA D, SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES MELLITUS.

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Alfonso Bravo-Henríquez¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo, Hospital Central “Dr. Urquinaona”. Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2022;20(1): 19-25

RESUMEN

La vitamina D es un regulador tanto del metabolismo óseo como de la homeostasis del calcio. También tiene efectos metabólicos debido a la presencia de los receptores en diversos tejidos periféricos. La prevalencia de la hipovitaminosis D ha aumentado en los países desarrollados en los últimos años en asociación con los cambios en el estilo de vida y el aumento de los hábitos poco saludables. Numerosos estudios han demostrado que la deficiencia de vitamina D es un importante factor de riesgo en el desarrollo de la insulinorresistencia y enfermedades relacionadas con ella, como obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Además, las bajas concentraciones están asociadas con mayor riesgo de diabetes gestacional y de complicaciones asociadas. Las pruebas sugieren que puede desempeñar un papel importante en la mejora de la sensibilidad periférica a la insulina y el metabolismo de la glucosa, además tiene un papel en la modulación del riesgo de diabetes. Las acciones beneficiosas de la vitamina D incluyen la mejoría del metabolismo de la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina. La evidencia reciente apoya que la suplementación durante el embarazo puede tener efectos positivos en el control glucémico y disminución en el riesgo en pacientes con diabetes gestacional. El objetivo de esta revisión fue investigar los efectos de la vitamina D en pacientes con síndrome metabólico y con diabetes mellitus.

Palabras clave: Vitamina D; diabetes mellitus; síndrome metabólico; diabetes gestacional; insulinorresistencia.

VITAMIN D, METABOLIC SYNDROME AND DIABETES MELLITUS.

ABSTRACT

Vitamin D is a regulator of both bone metabolism and calcium homeostasis. It also has metabolic effects due to the presence of receptors in various peripheral tissues. The prevalence of hypovitaminosis D has increased in developed countries in recent years in association with changes in lifestyle and the increase in unhealthy habits. Numerous studies have shown that vitamin D deficiency is an important risk factor in the development of insulin resistance and related diseases such as obesity and type 2 diabetes mellitus. In addition, low concentrations are associated with increased risk of gestational diabetes and associated complications. Evidence suggests that it may play an important role in improving peripheral insulin sensitivity and glucose metabolism, in addition it has a role in modulating diabetes risk. The beneficial actions of vitamin D include improved glucose metabolism in insulin-sensitive tissues. Recent evidence supports that supplementation during pregnancy may have positive effects on glycaemic control and decreased risk in patients with gestational diabetes. The objective of this review was to evaluate the effects of vitamin D in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus.

Keywords: Vitamin D; diabetes mellitus; metabolic syndrome; gestational diabetes; insulin resistance.

Artículo recibido en: septiembre 2021. Aceptado para publicación en: marzo 2022.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D (VitD) actúa a través de receptores específicos. El receptor de la VitD (VDR) es codificado por el gen localizado en el cromosoma 12q. El VDR tisular no participa en el mantenimiento de la homeostasis del calcio - fosfato, pero mediante la acción multidireccional del calcitriol, tiene otras acciones metabólicas^{1,2}. Actualmente, las concentraciones séricas óptimas recomendadas de 25-hidroxivitamina D (25OHD) son de 30-50 ng/mL (75-125 nmol/L)¹.

Existen condiciones patológicas que son evaluadas por las concentraciones de 25OHD. Además de los pacientes con claro riesgo de deficiencia de VitD, existen otros grupos cuyos valores no son medidos con este fin. Entre estos están pacientes con enfermedades hepáticas y biliares, autoinmunes, infecciones recurrentes del sistema respiratorio, enfermedades cardiovasculares (especialmente hipertensión arterial), neoplasias malignas y, finalmente, pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico y diabetes mellitus (DM)¹⁻³.

La deficiencia de VitD se ha implicado en diversas enfermedades, entre ellas el síndrome metabólico, que se define clínicamente por un conjunto de trastornos metabólicos y vasculares. Algunos informes sugieren que la deficiencia de VitD tiene efectos negativos en la sensibilidad a la insulina^{2,3}. El objetivo de esta revisión fue evaluar los efectos de la vitamina D en pacientes con síndrome metabólico y con diabetes mellitus.

VITAMINA D Y SÍNDROME METABÓLICO

Recientemente, la deficiencia de VitD en los sujetos con síndrome metabólico ha generado atención. Esta deficiencia es más común en sujetos obesos, debido a que la VitD es liposoluble y se almacena en el tejido adiposo que la retiene, llevando a disminución de las concentraciones séricas comparado con los sujetos de peso normal². El síndrome metabólico está asociado con la obesidad abdominal, insulinoresistencia,

dislipidemia, intolerancia a la glucosa y DM tipo 2³. Varios estudios han demostrado asociación entre bajas concentraciones de 25OHD y sujetos con síndrome metabólico^{4,5}.

Esas observaciones fueron confirmadas por otros estudios prospectivos que encontraron que las bajas concentraciones de VitD aumentan el riesgo de síndrome metabólico. Además, el aumento de las concentraciones de 25OHD puede contribuir a disminuir el riesgo de aparición del síndrome metabólico, DM tipo 2 y enfermedades cardiovasculares⁶. Otras investigaciones demostraron que más del 80% de los sujetos europeos estudiados presentaba deficiencia de VitD, mientras que cerca del 17% presentaban concentraciones compatibles con hipovitaminosis y solo el 2% tenían concentraciones séricas normales. Por otra parte, la prevalencia de deficiencia de VitD era más marcada en hombres mayores de 55 años⁷.

La asociación entre el riesgo de síndrome metabólico y las bajas concentraciones de 25OHD también ha sido demostrada por otro estudio independiente, realizado en 1790 sujetos entre 18 y 69 años, el cual demostró una tendencia inversa entre las concentraciones de 25OHD y la aparición de síndrome metabólico. En comparación con aquellos con concentraciones de 25OHD de < 20 ng/mL, la razón de probabilidad ajustada multivariable (intervalo de confianza [IC] del 95%) para el síndrome metabólico fue de 0,79 (0,55-1,15) y 0,52 (0,25-1,04) para aquellos con concentraciones de 25OHD de 20 a 29 ng/mL e iguales o superiores a 30 ng/mL, respectivamente (valor p para la tendencia = 0,051)⁸. Sin embargo, aún existen controversias sobre este aspecto⁵. Un estudio mostró que existe asociación entre la aparición de la deficiencia de VitD y el desarrollo de obesidad - síndrome metabólico en la población pediátrica. Ese estudio seleccionó a 1660 niños de nueve años (904 niños y 756 niñas) que participaron voluntariamente. Las concentraciones promedio de 25OHD fueron menores en los niños obesos ($p < 0,001$). Utilizando como referencia a los niños del cuartil más alto de concentraciones de 25OHD, las razones de probabilidad ajustadas (IC95%) para la obesidad en aquellos que se

encontraban en el tercer, segundo y más bajo cuartil de concentraciones de 25OHD fueron de 1,55 (1,01-2,40), 1,87 (1,22-2,85) y 2,59 (1,71-3,90), respectivamente (valor p para la tendencia < 0,001)⁹.

Otro estudio muestra que la baja ingesta dietética de calcio también está asociada con mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico. Un meta-análisis de ocho estudios transversales y dos estudios de cohortes prospectivos con un total de 63.017 participantes con 14.906 casos de síndrome metabólico, demostró un riesgo significativamente menor con los niveles más altos de ingesta de calcio en la dieta (riesgo relativo: 0,89; IC 95%: 0,80-0,99; I² = 75,3%). Además, el aumento de 300 mg/día en la ingesta de calcio disminuía el riesgo de padecer síndrome metabólico en % (RR: 0,93; IC del 95%: 0,87-0,99; I² = 77,7%)¹⁰. Las dietas ricas en este mineral favorecen la pérdida de peso corporal¹¹.

VITAMINA D Y RIESGO DE DIABETES MELLITUS

La DM es una de las condiciones médicas en las que se ha descrito deficiencia de las concentraciones de VitD. Una investigación demostró que afecta la síntesis y la liberación de insulina tanto en modelos animales como en humanos, por lo que la deficiencia puede desempeñar un papel en el desarrollo tanto de la DM tipo 1 como del tipo 2^{12,13}. Los efectos de la VitD en el desarrollo de la DM parecen estar relacionados con la presencia de receptores VDR en las células beta¹⁴. La posibilidad de modular la expresión de este receptor a través de la acción del calcitriol podría modificar la actividad de la insulina. No obstante, se desconoce cómo la VitD puede modificar de forma específica la función de las células beta. Se ha propuesto que el calcitriol también puede modificar la secreción de insulina¹⁵.

La VitD puede acelerar el proceso de conversión de proinsulina a insulina. Los hallazgos disponibles han demostrado que el aumento de las concentraciones de 25OHD aumenta la sensibilidad a la insulina y mejora el funcionamiento de las

células beta pancreáticas¹⁶. Además, la VitD está directamente asociada a la disminución de diferentes procesos inflamatorios que intervienen en la inducción de insulinoresistencia¹⁷. Otra investigación también demostró asociación entre las concentraciones de 25OHD y la insulinoresistencia, evaluada por el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR en pacientes pediátricos¹⁸. Una homeostasis adecuada de la ingesta de VitD y calcio puede ser importante para evitar la aparición de insulinoresistencia y DM, ya que existe una relación inversa entre las concentraciones de VitD y calcio con la incidencia de síndrome metabólico y DM tipo 2¹⁹. Todos estos resultados confirman el papel de la VitD en la patogénesis de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

VITAMINA D Y DIABETES MELLITUS TIPO 1

La DM tipo 1 es una condición autoinmune y, por lo tanto, el sistema inmunitario del paciente desempeña un papel fundamental en la destrucción de las células beta pancreáticas. Una función importante de la VitD en la fisiopatología de este tipo de enfermedad está mediada por la presencia del VDR en casi todas las células del sistema inmune. Las mutaciones del VDR, que modifican sus efectos sobre el genoma, pueden estar asociadas a mayor riesgo de DM tipo 1²⁰.

Durante mucho tiempo se ha investigado la asociación entre las concentraciones de VitD y el riesgo de diabetes tipo 1²¹. Estudios de profilaxis demostraron que tiene la capacidad de inhibir la reacción autoinmune del organismo contra las células beta pancreáticas, por lo que se ha propuesto que la VitD puede desempeñar un papel inmunomodulador en la prevención de la diabetes tipo 1¹². El efecto sobre el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, células T reguladoras y otros factores de transcripción explicaría el efecto antiinflamatorio de la VitD, mediado por el aumento de la síntesis de interleucina 4. Además, al inhibir la activación de las células Th1 y la expresión de citoquinas pro-inflamatorias,

protege contra la autoinmunidad secundaria a la activación excesiva del sistema inmune. Debido a esto, la VitD es considerada una sustancia inmunosupresora²².

Estudios experimentales han demostrado que la administración de VitD a largo plazo reduce en forma significativa la incidencia de la DM tipo 1. Este efecto ha sido demostrado con el tratamiento con un análogo de la 1 α ,25-dihidroxit vitamina D3 en ratones adultos con diabetes sin obesidad. Este tratamiento inhibe la producción de interleucina-12, bloquea la infiltración pancreática de células Th1, potencia las células reguladoras CD4(+)CD25(+) y detiene la progresión de la diabetes de tipo 1, lo que sugiere su posible aplicación en el tratamiento de la diabetes autoinmune humana²³. Otro estudio que midió las concentraciones de VitD en niños con diabetes tipo 1 y los comparó con un grupo de niños controles demostró que las concentraciones eran menores en el grupo de casos. Sin embargo, los autores no pudieron confirmar si las bajas concentraciones eran un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad o era una consecuencia de la misma²⁴.

Otros investigadores han evaluado la probabilidad de cómo las concentraciones de VitD puedan influir en el desarrollo de la diabetes. Un estudio en 443.734 sujetos europeos demostró que la disminución de 1 desviación estándar (DE) en la 25OHD estandarizada y transformada en logaritmo natural (correspondiente a un cambio de 29 nmol/l en los niveles de 25OHD en individuos insuficientes en VitD) no estaba asociado con aumento del riesgo de diabetes tipo 1 (razón de probabilidad = 1,09, IC95%: 0,86 - 1,40, p = 0,48). Esto indicaría que la disminución de las concentraciones de VitD no tiene impacto significativo en el riesgo de diabetes tipo 1 en las poblaciones estudiadas²⁵. Se ha propuesto que la VitD puede determinar el desarrollo de la diabetes tipo 1 a través de sus efectos genéticos²⁶.

La deficiencia moderada/severa de VitD (determinada por las concentraciones séricas de calcidiol) también es más frecuente en los

diabéticos tipo 1 comparado con los sujetos controles. Un meta-análisis que incluyó 40 estudios observacionales de pacientes con diabetes mellitus mostraron relación inversa de la resistencia a la insulina con el estado de la VitD tanto en poblaciones no diabéticas (r = -0,188; IC 95% = -0,141 a -0,234; p = 0,000) como diabéticas (r = -0,255; IC del 95% = -0,392 a -0,107; p = 0,001)²⁷. Además, un estudio en 60 pacientes de 18-80 años con DM y enfermedad renal crónica, encontró que concentraciones subóptimas de hemoglobina glucosilada (>7%), 25OHD (<50 nmol/l) y 1,25OHD (<43 pmol/l) estaban presentes en el 57,8 y 11% de los participantes. Se observaron interacciones significativas entre el estado de la VitD y el control glucémico²⁸.

Por otra parte, los requerimientos de insulina están aumentados en niños con concentraciones séricas bajas de 25OHD. Esto fue confirmado por una investigación que seleccionó 100 pacientes con DM tipo 1 de entre 4,7 y 19,9 años, demostró deficiencia de VitD en el 28% e insuficiencia de VitD en el 43% de los pacientes del estudio. Las necesidades de insulina de los pacientes con un nivel sérico de 25OHD inferior a 10 ng/mL fueron significativamente mayores que en los pacientes con un nivel sérico de 25OHD superior a 10 ng/mL²⁹. Finalmente, un meta-análisis de 16 estudios que incluían a 10.605 participantes demostró una asociación significativa e inversa entre la concentración de 25OHD circulante y el riesgo de diabetes mellitus tipo 1³⁰. Todos los hallazgos previamente descritos indican que es necesario investigar si estas alteraciones son la causa o la consecuencia de las alteraciones que llevan al desarrollo de DM.

VITAMINA D Y DIABETES MELLITUS TIPO 2

La obesidad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de DM tipo 2 y está asociada a otros dos trastornos principales: insulinoresistencia y alteración de la acción de la insulina²⁰. Aunque parece que existe asociación entre la deficiencia de VitD y el riesgo de desarrollar ambos tipos de diabetes, faltan

estudios clínicos controlados y aleatorizados que evalúen el efecto de la suplementación con VitD en la reducción del riesgo de DM³¹.

Existe debate sobre la relación entre la deficiencia de VitD y la disminución de la secreción y acción de la insulina en el desarrollo de la diabetes tipo 2, que no ha sido dilucidada por estudios experimentales y epidemiológicos³². Un meta-análisis de 20 estudios observacionales demostró que la administración de suplementos de VitD dio lugar a una mejora significativa de los niveles séricos de 25OHD (diferencia de medias ponderada = 33,98; IC95%: 24,60-43,37) y del HOMA-IR (diferencia de medias estandarizada = -0,57; IC 95%: -1,09-0,04). Estos resultados demostraron que la administración de suplementos de VitD aumentaba el nivel sérico de 25OHD y reducía la resistencia a la insulina de forma eficaz³³.

Otra investigación que evaluó la dislipidemia inducida por la deficiencia de VitD y el riesgo de enfermedad cardiovascular en el mal control glucémico entre los pacientes con DM tipo 2, demostró que los sujetos con deficiencia de VitD y control glucémico deficiente tienen mayores probabilidades de desarrollar dislipidemia en comparación con los grupos de VitD insuficiente y suficiente. Así pues, la administración de suplementos de VitD y las determinaciones rutinarias de sus concentraciones pueden disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en los diabéticos tipo 2³⁴. No obstante, la suplementación con dosis elevadas para la prevención o tratamiento de la DM tipo 2 aún requiere mayor investigación.

VITAMINA D Y DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Los datos sobre el papel de la VitD en la regulación de la homeostasis de la glucosa durante el embarazo y el impacto de la deficiencia de VitD en el riesgo de desarrollar diabetes gestacional son escasos, con resultados contradictorios, generalmente debido a factores personales o ambientales³⁵.

Existe evidencia de que las concentraciones de 25OHD en embarazadas con diabetes gestacional

son inversamente proporcionales a los valores de glucemia en la prueba de tolerancia oral a la glucosa y los valores de hemoglobina glucosilada. Un estudio que examinó la asociación entre bajas concentraciones séricas de VitD y DM gestacional encontró que las concentraciones eran significativamente diferentes en el grupo con diabetes mellitus gestacional³⁶. Otro estudio en embarazadas con DM tipo 1 encontraron que estas pacientes tenían valores significativamente menores que las embarazadas controles, que fue evidente por la correlación negativa entre los valores de 25OHD y de hemoglobina glucosilada³⁷.

Un estudio de casos y controles encontró que las pacientes con DM gestacional tenían concentraciones de 25OHD significativamente menores comparado con las embarazadas sin diabetes gestacional. Por otra parte, los resultados de la regresión logística mostraron que la baja concentración de 25OHD era el único factor asociado a la DM gestacional (razón de probabilidad 0,83; IC95%: 0,73-0,95; $p = 0,010$)³⁸. Por otra parte, una investigación de pacientes con DM gestacional a las 12-32 semanas de gestación que evaluó el impacto de la suplementación prenatal con VitD en la disglucemia posparto, encontró que las concentraciones séricas de 25OHD sérica en el grupo de intervención aumentaron drásticamente después de tomar un total de 700.000 UI de VitD3 durante el embarazo, sin embargo, las concentraciones de glucosa plasmática en ayunas, insulina, glucosa plasmática de 2 horas después de una carga de glucosa de 75 gramos y la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina, no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a los resultados maternos y neonatales³⁹.

Los resultados de estas investigaciones se convirtieron en la base de las recomendaciones actuales que indican la suplementación de VitD a dosis de 1500 - 2000 UI/día en las embarazadas⁴⁰. La suplementación inicia desde el comienzo del segundo trimestre. Aunque algunos autores sugieren la posibilidad de comenzar su uso desde el momento del diagnóstico del embarazo.

CONCLUSIONES

La deficiencia de VitD puede afectar en forma negativa el metabolismo de los hidratos de carbono. Todavía no ha sido posible establecer con seguridad si los trastornos son causa, consecuencia o un componente subyacente de las bajas concentraciones de VitD. La mayoría de las investigaciones coinciden en determinar las concentraciones de 25OHD como prueba de rutina en los pacientes con alteraciones de la homeostasis de la glucosa, independientemente de la causa y severidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- John AS, Morris H, Richardson A, Lidbury B, Ward G, Badrick T. Vitamin D testing: Impact of changes to testing guidelines on detection of patients at risk of vitamin D deficiency. *Ann Clin Biochem* 2021;58:196-202.
- Nair P, Venkatesh B, Center JR. Vitamin D deficiency and supplementation in critical illness-the known knowns and known unknowns. *Crit Care* 2018;22:276.
- Fava MC, Agius R, Fava S. Obesity and cardio-metabolic health. *Br J Hosp Med (Lond)* 2019;80:466-471.
- Wieder-Huszla S, Jurczak A, Szkup M, Barczak K, Dołęgowska B, Schneider-Matyka D, Owsianowska J, Grochans E. Relationships between Vitamin D₃ and Metabolic Syndrome. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:175.
- Faraji S, Alizadeh M. Mechanistic Effects of vitamin d supplementation on metabolic syndrome components in patients with or without vitamin d deficiency. *J Obes Metab Syndr* 2020;29:270-280.
- Liu L, Cao Z, Lu F, Liu Y, Lv Y, Qu Y, Gu H, Li C, Cai J, Ji S, Li Y, Zhao F, Shi X. Vitamin D deficiency and metabolic syndrome in elderly Chinese individuals: evidence from CLHLS. *Nutr Metab (Lond)* 2020;17:58.
- Bouchemal M, Hakem D, Azzouz M, Touil-Boukoffa C, Mezioug D. Vitamin D levels correlate with metabolic syndrome criteria in Algerian patients: The ex-vivo immunomodulatory effect of alpha, 25 dihydroxyvitamin D3. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020;20:1282-1294.
- Akter S, Eguchi M, Kurotani K, Kochi T, Kashino I, Ito R, Kuwahara K, Tsuruoka H, Kabe I, Mizoue T. Serum 25-hydroxyvitamin D and metabolic syndrome in a Japanese working population: The Furukawa Nutrition and Health Study. *Nutrition* 2017;36:26-32.
- Lee SH, Kim SM, Park HS, Choi KM, Cho GJ, Ko BJ, Kim JH. Serum 25-hydroxyvitamin D levels, obesity and the metabolic syndrome among Korean children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:785-791.
- Han D, Fang X, Su D, Huang L, He M, Zhao D, Zou Y, Zhang R. Dietary calcium intake and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9:19046.
- Jin S, Je Y. Dairy consumption and risk of metabolic syndrome: Results from Korean population and meta-analysis. *Nutrients* 2021;13:1574.
- Gharekhani A, Najafipour F, Baradaran H, Tagharrobi P, Rezaee H. The effect of treating vitamin d deficiency or insufficiency on serum adiponectin, leptin and insulin resistance of type 2 diabetes mellitus patients: A pilot study. *Iran J Pharm Res* 2020;19:86-94.
- de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr* 2021;40:2946-2957.
- Aravindhan S, Almasoody MFM, Selman NA, Andreevna AN, Ravali S, Mohammadi P, Eslami MM, Razi B, Aslani S, Imani D. Vitamin D Receptor gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes: evidence from a meta-regression and meta-analysis based on 47 studies. *J Diabetes Metab Disord* 2021;20:845-867.
- Lu X, Farmer P, Rubin J, Nanes MS. Integration of the NfκappaB p65 subunit into the vitamin D receptor transcriptional complex: identification of p65 domains that inhibit 1,25-dihydroxyvitamin D3-stimulated transcription. *J Cell Biochem* 2004;92:833-848.
- Setayesh L, Casazza K, Moradi N, Mehranfar S, Yarizadeh H, Amini A, Yekaninejad MS, Mirzaei K. Association of vitamin D-binding protein and vitamin D3 with insulin and homeostatic model assessment (HOMA-IR) in overweight and obese females. *BMC Res Notes* 2021;14:193.
- Gabryancyk A, Klimczak S, Szymczak-Pajor I, Śliwińska A. Is vitamin D deficiency related to increased cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus? *Int J Mol Sci* 2021;22:6444.
- Ekbom K, Marcus C. Vitamin D deficiency is associated with prediabetes in obese Swedish children. *Acta Paediatr* 2016;105:1192-1197.
- Razip NNM, Gopalsamy B, Abdul Mutalib MS, Chang SK, Abdullah MMJA, Azlan A, Rejali Z, Khaza'ai H. Correlation between levels of vitamins D3 and E in type

- 2 diabetes mellitus: A case-control study in Serdang, Selangor, Malaysia. *Nutrients* 2021;13:2288.
20. Haimi M, Kremer R. Vitamin D deficiency/insufficiency from childhood to adulthood: Insights from a sunny country. *World J Clin Pediatr* 2017;6:1-9.
21. Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2013;5:3551-3562.
22. Sergeev IN. Vitamin D status and vitamin D-dependent apoptosis in obesity. *Nutrients* 2020;12:1392.
23. Gregori S, Giarratana N, Smirolto S, Uskokovic M, Adorini L. A 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002;51:1367-1374.
24. Nasreen M, Lone KP, Khaliq S, Khaliq S. Serum vitamin D levels and gene polymorphisms (FokI and ApaI) in children with type I diabetes and healthy controls. *J Pak Med Assoc* 2016;66:1215-1220.
25. Manousaki D, Harroud A, Mitchell RE, Ross S, Forgetta V, Timpson NJ, Smith GD, Polychronakos C, Richards JB. Vitamin D levels and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. *PLoS Med* 2021;18:e1003536.
26. Yu S, Li X, Yu F, Mao Z, Wang Y, Xue Y, Sun H, Ba Y, Wang C, Li W. New evidence for associations between vitamin D receptor polymorphism and obesity: case-control and family-based studies. *J Hum Genet* 2020;65:281-285.
27. Rafiq S, Jeppesen PB. Insulin resistance is inversely associated with the status of vitamin D in both diabetic and non-diabetic populations. *Nutrients* 2021;13:1742.
28. Hoffmann MR, Senior PA, Jackson ST, Jindal K, Mager DR. Vitamin D status, body composition and glycemic control in an ambulatory population with diabetes and chronic kidney disease. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:743-749.
29. Thnc O, Cetinkaya S, Kizilgün M, Aycan Z. Vitamin D status and insulin requirements in children and adolescent with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:1037-1041.
30. Hou Y, Song A, Jin Y, Xia Q, Song G, Xing X. A dose-response meta-analysis between serum concentration of 25-hydroxy vitamin D and risk of type 1 diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2021;75:1010-1023.
31. AlHewishel MA, Bahgat M, Al Huwaiyshil A, Alsubie MA, Alhassan A. 25(OH)D serum level in non-diabetic and type II diabetic patients: A cross-sectional study. *Cureus* 2020;12:e8910.
32. Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, Bahtiyar G. Type 2 Diabetes mellitus, insulin resistance, and vitamin D. *Curr Diab Rep* 2019;19:101.
33. Li X, Liu Y, Zheng Y, Wang P, Zhang Y. The effect of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018;10:375.
34. Pokhrel S, Giri N, Pokhrel R, Pardhe BD, Lamichhane A, Chaudhary A, Bhatt MP. Vitamin D deficiency and cardiovascular risk in type 2 diabetes population. *Open Life Sci* 2021;16:464-474.
35. Wagner CL, Hollis BW. Early-Life Effects of Vitamin D: A Focus on pregnancy and lactation. *Ann Nutr Metab* 2020;76 Suppl 2:16-28.
36. Cabrera CC, Dampil OA, Ong-Lopez AM. The association between maternal serum vitamin D levels and gestational diabetes mellitus among Filipino patients: A cross-sectional study. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2020;35:169-175.
37. Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne TH, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, Jaddoe VW, Tiemeier H, McGrath JJ. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: The Generation R Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164:161-167.
38. Al-Shafei AI, Rayis DA, Mohieldein AH, El-Gendy OA, Adam I. Maternal early pregnancy serum level of 25-Hydroxyvitamin D and risk of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;152:382-385.
39. Valizadeh M, Piri Z, Mohammadian F, Kamali K, Amir Moghadami HR. The impact of vitamin d supplementation on post-partum glucose tolerance and insulin resistance in gestational diabetes: A randomized controlled trial. *Int J Endocrinol Metab* 2016;14:e34312.
40. Al Saleh Y, Beshyah SA, Hussein W, Almadani A, Hassoun A, Al Mamari A, Ba-Essa E, Al-Dhafiri E, Hassanein M, Fouda MA, et al. Diagnosis and management of vitamin D deficiency in the Gulf Cooperative Council (GCC) countries: an expert consensus summary statement from the GCC vitamin D advisory board. *Arch Osteoporos* 2020;15:35.