

# IPOVITAMINOSI D E SINDROME METABOLICA

## HYPOVITAMINOSIS D AND METABOLIC SYNDROME

DOI: 10.53146/Iriog1202162

### ABSTRACT

*Metabolic syndrome is a complex disorder characterized by the co-occurrence of several known cardiovascular risk factors, including obesity, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia and hypertension. As such, metabolic syndrome is associated with an increased risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Of note, metabolic syndrome is defined by the presence of at least three of the following conditions: abdominal obesity (or central obesity), high blood pressure ( $\geq 130/\geq 85$  mmHg), abnormal fasting plasma glucose ( $\geq 100$  mg/dL), elevated serum triglycerides ( $\geq 150$  mg/dL) and low high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol level ( $< 40$  mg/dL in men,  $< 50$  mg/dL in women). Over the last years, the global prevalence of metabolic syndrome has progressively increased as a consequence of the increasing rates of overweight/obesity, population ageing, and lifestyle changes favoring sedentary behaviors, physical inactivity and unhealthy dietary habits. On the other hand, the global prevalence of vitamin D deficiency has concurrently increased. To date, vitamin D deficiency is regarded as a global pandemic afflicting more than one billion individuals across all age groups worldwide. Since growing evidence suggests that vitamin D exerts several pleiotropic extraskeletal actions beyond its well-established role in the regulation of bone homeostasis, researchers have proposed that vitamin D deficiency may be involved in the pathophysiology of metabolic syndrome. Therefore, this brief Report article aims to summarize the current scientific evidence regarding the possible causal relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome, as well as the potential favorable effects of vitamin D supplementation for prevention and treatment of metabolic syndrome and its associated diseases.*

**KEYWORDS:** *metabolic syndrome; obesity; vitamin D deficiency; insulin resistance; type 2 diabetes mellitus; cardiometabolic risk.*

### ABBREVIAZIONI:

1,25(OH)2D3: 1,25-diidrossivitamina D3 o 1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo  
25(OH)D: 25-idrossivitamina D  
25(OH)D3: 25-idrossivitamina D3 o 25-idrossicolecalciferolo o calcifediolo  
COVID-19: Coronavirus disease 2019  
CV: Circonferenza vita  
DBP: Vitamin D-binding protein  
DM2: Diabete mellito di tipo 2  
GFR: Glomerular filtration rate  
HbA1c: Emoglobina glicata  
HDL: High-density lipoprotein

**Martina Leoni<sup>1,\*</sup>**  
**Marco Infante<sup>1,2,3,4,\*</sup>**  
**Raffaele Infante<sup>4</sup>**  
**Massimiliano Caprio<sup>5,6</sup>**  
**Andrea Fabbri<sup>1</sup>**

1 - UOC trasmurale di Endocrinologia & Diabetes Research Institute Federation (DRIF), Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Ospedali CTO A. Alesini & S. Eugenio, ASL Roma 2, Università di Roma Tor Vergata (Roma, Italia)

2 - UniCamillus, Saint Camillus International University of Health Sciences (Roma, Italia)

3 - Network of Immunity in Infection, Malignancy and Autoimmunity (NIIMA), Universal Scientific Education and Research Network (USERN) (Roma, Italia)

4 - Cardio Endocrino Metabolica (CEM) - Endocrine and Cardiometabolic Center (Salerno, Italia)

5 - Dipartimento di Scienze Umane e Promozione della Qualità della Vita, Università San Raffaele Roma (Roma, Italia)

6 - Laboratorio di Endocrinologia Cardiovascolare, IRCCS San Raffaele Roma (Roma, Italia)  
*\*Martina Leoni e Marco Infante hanno contribuito in egual misura alla stesura del presente articolo.*

Autore di riferimento /  
Corresponding Author:  
Marco Infante  
marco.infante@unicamillus.org

HOMA-IR: Homeostasis model assessment of insulin resistance  
IMC: Indice di massa corporea  
LDL: Low-density lipoprotein  
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease o Steatosi epatica non alcolica  
PTH: Parathyroid hormone o Paratormone  
QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index  
SRA: Sistema renina-angiotensina  
SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterone  
VAT: Visceral adipose tissue  
VDR: Vitamin D receptor o recettore della vitamina D  
VLDL: Very-low-density lipoprotein  
WAT: White adipose tissue

## INTRODUZIONE: LA SINDROME METABOLICA

La sindrome metabolica è una sindrome complessa caratterizzata dalla concomitanza di diversi fattori di rischio cardiovascolare. In particolare, la sindrome metabolica è definita dalla presenza di almeno tre delle seguenti condizioni: i) obesità centrale (o obesità viscerale), definita da una circonferenza vita (CV)  $\geq 102$  cm negli uomini e  $\geq 88$  cm nelle donne (nella popolazione Caucasica); ii) elevati livelli di trigliceridi circolanti ( $>150$  mg/dL); iii) ridotti livelli di colesterolo HDL ( $<40$  mg/dL negli uomini,  $<50$  mg/dL nelle donne); iv) ipertensione arteriosa ( $\geq 130/\geq 85$  mmHg) o trattamento concomitante con farmaci antipertensivi; v) valori di glicemia a digiuno  $\geq 100$  mg/dL<sup>[1]</sup>. L'associazione delle suddette anomalie metaboliche conferisce un aumentato rischio di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (DM2), aterosclerosi, e malattie cardiovascolari come la cardiopatia ischemica e l'ictus<sup>[2,3]</sup>.

La componente fisiopatologica determinante della sindrome metabolica è rappresentata dall'insulino-resistenza, al punto che nel 1992 Haffner e colleghi coniarono il termine alternativo di "sindrome da insulino-resistenza" ("insulin resistance syndrome") per sottolineare come l'insulino-resistenza precedesse lo sviluppo delle altre condizioni caratteristiche della sindrome<sup>[4]</sup>. L'ipertrofia degli adipociti che compongono il tessuto adiposo bianco (WAT, *White adipose tissue*) e la produzione di citochine ed adipochine ad azione pro-infiammatoria svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo dell'insulino-resistenza e della sindrome metabolica<sup>[5-8]</sup>. La distribuzione del tessuto adiposo in eccesso a livello intra-ad-

dominale (grasso viscerale o VAT, *visceral adipose tissue*) rappresenta anch'essa un fattore importante nello sviluppo dell'insulino-resistenza e della sindrome metabolica<sup>[9]</sup>. Nella sindrome metabolica e nell'obesità si instaura, pertanto, uno stato di infiammazione sistemica cronica di basso grado che, insieme allo stress ossidativo e alla disfunzione endoteliale, determina un aumentato rischio di sviluppare aterosclerosi ed ipertensione arteriosa, condizioni che contribuiscono all'aumentata mortalità cardiovascolare associata a questa sindrome<sup>[10,11]</sup>.

La prevalenza di sindrome metabolica è progressivamente aumentata nel corso degli ultimi anni, soprattutto nella popolazione adulta. Questo incremento è stato attribuito a diversi fattori, tra cui l'invecchiamento della popolazione generale, l'aumento della prevalenza dell'obesità, l'aumento della sedentarietà e la diffusione di cattive abitudini alimentari come il consumo di cibi processati ad alto contenuto di grassi saturi e carboidrati ad alto indice glicemico e poveri di fibre. Ad oggi, infatti, la sindrome metabolica è considerata una vera e propria pandemia, che costituisce un importante problema di salute pubblica<sup>[12]</sup>. Si stima che la prevalenza globale di sindrome metabolica nella popolazione adulta si aggiri tra il 20% ed il 25%<sup>[13,14]</sup>, seppur questa percentuale sia variabile a seconda del sesso, dell'età e dell'etnia<sup>[15,16]</sup>. Da qui si evince l'importanza di mettere in atto strategie di intervento per prevenire l'insorgenza di questa sindrome e delle comorbidità ad essa associate, il che avrebbe notevoli benefici in termini di salute pubblica<sup>[17]</sup>.

Diversi gruppi di ricerca hanno proposto l'esistenza di una relazione causale tra la

carezza di vitamina D (che ha anch'essa raggiunto proporzioni pandemiche) e l'aumentato rischio di sviluppare la sindrome metabolica<sup>[18,19]</sup>. Pertanto, questo Report ha l'obiettivo di riassumere la relazione esistente tra l'ipovitaminosi D e la fisiopatologia della sindrome metabolica, oltre che presentare i potenziali meccanismi alla base del possibile ruolo benefico della supplementazione di vitamina D nei soggetti affetti da questa sindrome o da una o più delle comorbidità ad essa associate.

### Ipovitaminosi D

Con il termine "vitamina D" si intende un gruppo di pro-ormoni steroidei liposolubili di cui la vitamina D2 (o ergocalciferolo), di provenienza vegetale, e la vitamina D3 (o colecalciferolo), sintetizzata negli organismi animali, rappresentano le due forme più importanti.

Le **funzioni principali della vitamina D** sono:

- favorire l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo
- ottimizzare il riassorbimento di calcio e fosforo a livello renale
- promuovere i processi di mineralizzazione dell'osso<sup>[20]</sup>.

Nell'uomo, la vitamina D3 viene per la maggior parte (~80%) sintetizzata a livello cutaneo a partire dal 7-deidrocolesterolo in seguito all'esposizione solare, mentre una quota minoritaria (~20%) viene assunta con l'alimentazione<sup>[21]</sup>. Una volta prodotta a livello dei cheratinociti a seguito dell'esposizione solare (per effetto dei raggi solari UVB), la vitamina D3 entra nel torrente circolatorio, dove si lega alla *vitamin D-binding protein* (DBP). Inoltre, la quota di vitamina D3 assorbita a livello intestinale si lega sia alla DBP che alle lipoproteine<sup>[22]</sup>. Successivamente, la vitamina D3 viene trasportata a livello epatico, dove va incontro ad una prima reazione di idrossilazione catalizzata dall'enzima vitamina D 25-idrossilasi (CYP2R1). A questo punto, la vitamina D3 viene convertita in 25-idrossivitamina D3 [25(OH)D3 o 25-idrossicolecalciferolo o calcifediolo]. Le concentrazioni plasmatiche totali di 25(OH)D [25(OH)D2 e 25(OH)D3] rappresentano il marker più attendibile per la valutazione dello status vitaminico D dell'organismo, in considerazione dell'e-

mivita della 25(OH)D (~2-3 settimane)<sup>[23]</sup>. Successivamente, il calcifediolo va incontro, a livello renale, ad un'ulteriore reazione di idrossilazione, che è catalizzata dall'enzima 25(OH)D-1-alfa-idrossilasi (CYP27B1 o 1 $\alpha$ -OHasi). A seguito di quest'ultima reazione di idrossilazione, viene sintetizzata l'1,25-diidrossivitamina D3 [1,25(OH)2D3 o 1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo], che rappresenta il metabolita biologicamente attivo della vitamina D<sup>[20]</sup>.

Negli ultimi anni, l'interesse della comunità scientifica nel campo della vitamina D è particolarmente cresciuto a fronte delle proporzioni pandemiche raggiunte dall'ipovitaminosi D, che a livello globale riguarda più di un miliardo di persone (di tutte le fasce di età)<sup>[24]</sup>. Inoltre, nel corso dell'ultima decade è emerso come la vitamina D svolga azioni pleiotropiche extra-scheletriche, ed in particolare azioni anti-infiammatorie, immunomodulanti ed anti-fibrotiche che determinerebbero effetti protettivi nei confronti di diverse patologie cronico-degenerative, quali le patologie cardiovascolari, le patologie renali, il diabete mellito ed alcune neoplasie<sup>[25,26]</sup>. A tal proposito, l'espressione del recettore della vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*) e dell'enzima 1 $\alpha$ -OHasi è stata dimostrata in vari organi e tessuti, tra cui il rene, la placenta, il pancreas, la prostata e diverse cellule del sistema immunitario<sup>[27-30]</sup>. Pertanto, i suddetti organi sarebbero al tempo stesso "target" e "produttori" di vitamina D<sup>[28]</sup>.

Ad oggi, rimane una questione controversa quali siano i livelli circolanti di vitamina D da considerarsi ottimali per il raggiungimento degli effetti pleiotropici. Secondo le linee guida dell'Endocrine Society, sono considerati sufficienti valori di **25(OH)D  $\geq$ 30 ng/mL**, mentre l'insufficienza di vitamina D e la carenza di vitamina D sono definite da valori di 25(OH)D compresi tra 20 e 29.9 ng/mL e valori  $\leq$ 19.9 ng/mL, rispettivamente<sup>[31]</sup>. Tuttavia, è bene precisare che i suddetti "cut-off" riguardano i livelli circolanti minimi di vitamina D necessari per un'**adeguata mineralizzazione scheletrica**.

Per quel che concerne gli **effetti extra-scheletrici** della vitamina D, recenti evidenze sembrerebbero indicare la necessità di raggiungere valori circolanti di 25(OH)D leggermente più alti, preferi-

bilmente compresi nel range 40-60 ng/mL<sup>[32]</sup>.

### **Ipovitaminosi D e sindrome metabolica**

La letteratura scientifica ha evidenziato una frequente associazione tra vari deficit nutrizionali (inclusa l'ipovitaminosi D) e diverse malattie metaboliche, tra cui la sindrome metabolica<sup>[19,33]</sup>. A tal proposito, sono stati ipotizzati numerosi meccanismi per spiegare il coinvolgimento dell'ipovitaminosi D nella fisiopatologia della sindrome metabolica. Una spiegazione plausibile è rappresentata dal fatto che la vitamina D potrebbe esercitare un'influenza sia sulla secrezione insulinica sia sulla sensibilità dei tessuti periferici all'insulina, elementi che svolgono un ruolo chiave nello sviluppo della sindrome metabolica. Infatti, il VDR è espresso sia a livello delle cellule beta pancreatiche sia a livello del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo<sup>[34-36]</sup>. Inoltre, le cellule beta pancreatiche esprimono l'enzima 1 $\alpha$ -OHasi e sono pertanto in grado di convertire la 25(OH)D in calcitriolo<sup>[37]</sup>. Il deficit di vitamina D potrebbe inoltre alterare il processo di conversione della proinsulina ad insulina a livello delle cellule beta pancreatiche<sup>[34,38]</sup>. Infatti, Bourlon et al. hanno dimostrato che il calcitriolo promuove la sintesi di insulina accelerando il processo di conversione della proinsulina ad insulina nelle isole pancreatiche di ratto<sup>[39]</sup>.

A proposito della frequente coesistenza di ipovitaminosi D e sindrome metabolica, va ricordato che questa potrebbe riflettere la frequente associazione tra ipovitaminosi D ed obesità<sup>[40]</sup>, la quale è dovuta ad una serie di fattori (Figura 1), tra cui: i) la diluizione volumetrica e/o il "sequestro" della vitamina D (che è una molecola liposolubile) all'interno dell'abbondante massa adiposa dei soggetti obesi<sup>[41]</sup>; ii) l'alterato processo di rilascio (mediato dalle catecolamine) della vitamina D3 e della 25(OH)D3 dal tessuto adiposo<sup>[42]</sup>; iii) l'alterata espressione ed attività dell'enzima vitamina D 25-idrossilasi a livello del fegato e dei tessuti extraepatici<sup>[43,44]</sup>. Altre possibili cause che possano spiegare la frequente associazione tra ipovitaminosi D e sindrome metabolica/obesità includono le cattive abitudini alimentari, la minore esposizione solare dei soggetti obesi, il

malassorbimento intestinale di vitamina D causato da interventi di chirurgia bariatrica (come ad es. il bypass gastrico), e/o la presenza di polimorfismi genetici che alterano il grado di espressione del VDR e/o degli enzimi responsabili dell'idrossilazione della vitamina D<sup>[45-51]</sup>. Peraltro, l'ipovitaminosi D potrebbe rappresentare uno dei fattori responsabili dell'aumentato rischio di prognosi severa di COVID-19 (coronavirus disease 2019) osservata nei soggetti obesi e/o con sindrome metabolica<sup>[52-54]</sup>.

Le concentrazioni sieriche medie di 25(OH)D nella popolazione generale variano notevolmente tra diverse aree geografiche<sup>[55]</sup> a causa delle differenze esistenti nel livello di esposizione solare, che rappresenta la principale fonte di produzione endogena di vitamina D. Infatti, alcuni studi hanno mostrato che la frequenza di ipovitaminosi D e, di conseguenza, il rischio di sviluppare il DM2 e la sindrome metabolica sono maggiori nelle popolazioni che vivono lontano dall'equatore<sup>[56]</sup>. Tuttavia, potrebbero svolgere un ruolo in tal senso anche le differenze esistenti tra aree geografiche in termini di tipo di vestiario, pigmentazione cutanea ed uso di creme solari<sup>[26,57]</sup>.

Nelle donne, durante la post-menopausa, il deficit di vitamina D sembra essere associato ad un aumentato rischio di sindrome metabolica, ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL<sup>[38]</sup>. Uno studio cross-sectional condotto su 355 giovani adulti non diabetici ha dimostrato l'esistenza di una relazione inversa tra i livelli sierici di 25(OH)D e la presenza di sindrome metabolica, una relazione tuttavia attribuita all'effetto congiunto di obesità ed insulino-resistenza<sup>[58]</sup>. Uno studio condotto da Lee et al. su 987 uomini e 1949 donne di età  $\geq 65$  anni arruolati nel *Korean Urban Rural Elderly cohort study* ha dimostrato che i livelli sierici di 25(OH)D sono inversamente associati al rischio di sindrome metabolica, anche dopo adeguato controllo dei fattori confondenti come età, tabagismo, consumo di alcol, grado di attività fisica, regione di residenza, stagionalità e livelli di paratormone (PTH)<sup>[59]</sup>. In particolare, bassi livelli sierici di 25(OH)D sono risultati associati ad un'aumentata prevalenza di ipertrigliceridemia,



ridotti livelli di colesterolo HDL e valori elevati di CV<sup>[59]</sup>. Un altro studio osservazionale condotto su 508 individui residenti nell'area urbana di Shanghai ha mostrato come l'incremento di 1 ng/mL delle concentrazioni sieriche di 25(OH)D sia associato ad una riduzione significativa dei livelli di colesterolo totale e di colesterolo LDL<sup>[60]</sup>. Inoltre, i soggetti nel terzile più alto di valori sierici di 25(OH)D presentavano una riduzione del 54% del rischio di sviluppare sindrome metabolica<sup>[60]</sup>. Ulteriori studi hanno successivamente confermato la presenza di un'associazione significativa tra ipovitaminosi D ed aumentata prevalenza di sindrome metabolica<sup>[61-63]</sup>. Barbalho et al. hanno dimostrato che appena il 20% dei soggetti afferenti ad un Reparto di Cardiologia di São Paulo (Brasile) presentavano livelli sufficienti di vitamina D e che tutti i pazienti con ipovitaminosi D avevano la sindrome metabolica<sup>[64]</sup>. Inoltre, gli autori hanno riscontrato l'esistenza di una relazione inversa tra i livelli sierici di vitamina D, da una parte, e glicemia, emoglobina glicata (HbA1c), trigliceridi, indice di massa corporea (IMC) e pressione arteriosa, dall'altra<sup>[64]</sup>. Uno studio di randomizzazione Mendeliana ha dimostrato che elevati valori sierici di 25(OH)D sono significativamente associati ad una riduzione della pressione arteriosa sistolica e ad un rischio ridotto di ipertensione arteriosa<sup>[65]</sup>.

Tuttavia, alcuni gruppi di ricerca hanno argomentato che il periodo di follow-up nei vari studi condotti non era sufficientemente lungo da consentire di definire l'esistenza di una relazione causale tra ipovitaminosi D e sindrome metabolica. Dunque, la relazione tra le due suddette condizioni rimane un argomento controverso. Saranno pertanto necessari studi prospettici futuri (di sufficiente durata) per comprendere meglio il ruolo dell'ipovitaminosi D nella fisiopatologia della sindrome metabolica.

Supplementazione di vitamina D nella sindrome metabolica

La supplementazione di vitamina D ha mostrato di avere effetti favorevoli nel trattamento di diverse condizioni associate alla sindrome metabolica, come la dislipidemia, l'insulino-resistenza, il DM2, l'ipertensione arteriosa e l'obesità<sup>[19,66]</sup>. I suddetti effetti potrebbero es-

sere legati all'azione favorevole della vitamina D su diversi parametri fisiologici, tra cui la riduzione della rigidità arteriosa (arterial stiffness), la ridotta attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA), la riduzione dei livelli di PTH, la ridotta produzione di citochine pro-infiammatorie, la riduzione dello stress ossidativo, della disfunzione endoteliale e della proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce vascolari, la riduzione dell'aterogenesi, l'aumento dell'attività dell'enzima lipoprotein lipasi, nonché l'aumento della fosforilazione ossidativa mitocondriale a livello del muscolo scheletrico<sup>[28,67-73]</sup>.

### Supplementazione di vitamina D e dislipidemia

La supplementazione di vitamina D ha mostrato di avere effetti benefici sul profilo lipidico. Jamilian et al. hanno dimostrato che la co-supplementazione di vitamina D3 (alla dose di 50,000 UI ogni 2 settimane) ed acidi grassi polinsaturi omega-3 (2000 mg/die) per un periodo di 6 settimane determina una significativa riduzione dei livelli sierici di trigliceridi e di colesterolo VLDL (very-low-density lipoprotein) in donne affette da diabete mellito gestazionale<sup>[74]</sup>. Un altro studio ha arruolato donne affette da sovrappeso/obesità ed ipovitaminosi D (età media: 43.1±10.4 anni) ed ha dimostrato che la supplementazione di vitamina D3 per 6 mesi (alla dose iniziale di 100,000 UI/settimana per 8 settimane, seguita da una dose di mantenimento di 3,000 UI/die) determina una significativa riduzione dei livelli di colesterolo LDL<sup>[75]</sup>. Risultati simili sono stati ottenuti in uno studio condotto in bambini affetti da diabete mellito di tipo 1 e deficit di vitamina D, in cui la supplementazione di vitamina D3 (alla dose di 4,000 UI/die) per un periodo di 4 mesi ha determinato una riduzione significativa dei livelli di colesterolo LDL<sup>[76]</sup>. Un trial clinico randomizzato ha inoltre dimostrato che la somministrazione parenterale di vitamina D3 per un periodo di 6 mesi (alla dose di 50,000 UI/mese per via intramuscolare) determinava un aumento significativo dei livelli di colesterolo HDL in pazienti affetti da nefropatia diabetica in stadio precoce (definita da un rapporto albumina/creatinina nelle urine >30 mg/g creatinina, e

da valori di GFR >30 mL/min)<sup>[77]</sup>. Gli effetti favorevoli della supplementazione di vitamina D sui livelli di colesterolo HDL sono stati poi confermati da una successiva meta-analisi di 8 trial clinici<sup>[78]</sup>.

### **Supplementazione di vitamina D ed ipertensione arteriosa**

Ridotti livelli sierici di 25(OH)D sono indipendentemente associati ad un aumentato rischio di sviluppare ipertensione arteriosa<sup>[79]</sup>. Infatti, studi animali e studi clinici suggeriscono che il deficit di vitamina D possa incrementare l'attività del sistema renina-angiotensina (SRA) sia a livello sistemico che a livello renale, in quanto il calcitriolo agirebbe come regolatore endocrino negativo del SRA<sup>[80-82]</sup>. Ciononostante, la letteratura scientifica riguardante gli studi clinici sugli effetti della supplementazione di vitamina D sulla pressione arteriosa ha dato luogo a risultati contrastanti<sup>[19]</sup>. Una meta-analisi di 30 trial clinici randomizzati (durata media degli studi: 5.6±4.0 mesi; 4744 partecipanti) ha mostrato che la supplementazione di vitamina D3 (ad una dose variabile da 200 a 12,000 UI/die) non determinava alcun cambiamento significativo dei livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica<sup>[83]</sup>. Inoltre, la co-supplementazione di vitamina D3 e calcio determinava un significativo incremento dei livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica. Tuttavia, un'analisi di sottogruppo ha mostrato che la supplementazione di vitamina D3, ad una dose giornaliera >800 UI e per un periodo inferiore a 6 mesi in soggetti di età ≥50 anni, determinava una significativa riduzione dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica. Inoltre, la supplementazione di vitamina D3 aveva un'azione ipotensivante in soggetti sani ed in pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Secondo gli autori, gli effetti della supplementazione di vitamina D3 sulla pressione arteriosa dipendono dalla dose e dal regime terapeutico impiegati, dal periodo di trattamento e dal tipo di popolazione studiata<sup>[83]</sup>. Tuttavia, successive meta-analisi di trial clinici randomizzati hanno evidenziato che la supplementazione di vitamina D non ha effetti significativi sui valori di pressione arteriosa<sup>[84,85]</sup>. In maniera simile, un'altra meta-analisi di trial clinici randomizzati ha concluso che la

supplementazione di vitamina D non è efficace nel ridurre i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica anche nei bambini e negli adolescenti<sup>[86]</sup>. Un recente trial clinico randomizzato ha tuttavia dimostrato che la supplementazione di vitamina D3 alla dose di 1,000 UI/die per un periodo di 6 mesi determina, rispetto alla supplementazione con 600 UI/die, una riduzione significativa dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica in bambini affetti da sovrappeso/obesità ed ipovitaminosi D<sup>[87]</sup>. I dati sugli effetti della co-supplementazione di vitamina D e calcio sulla pressione arteriosa sono altresì divergenti: infatti, alcuni autori hanno riportato una riduzione della pressione arteriosa diastolica e nessun effetto significativo sulla pressione arteriosa sistolica<sup>[88]</sup>, mentre altri hanno osservato un incremento sia della pressione arteriosa sistolica che della pressione arteriosa diastolica<sup>[83]</sup>.

### **Supplementazione di vitamina D ed insulino-resistenza**

Diversi studi hanno mostrato effetti favorevoli della supplementazione di vitamina D sull'insulino-resistenza in soggetti affetti da prediabete o in soggetti ad alto rischio di sviluppare DM2<sup>[89,90]</sup>. Lemieux et al. hanno condotto un trial clinico randomizzato in cui sono stati arruolati 96 partecipanti ad alto rischio di sviluppare DM2 oppure con neodiagnosi di DM2<sup>[90]</sup>. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere vitamina D3 alla dose di 5,000 UI/die o placebo per 6 mesi. La supplementazione di vitamina D3 ha dimostrato di aumentare in maniera significativa la sensibilità insulinica e la funzione b-cellulare valutate mediante clamp euglicemico iperinsulinemico ed indice di disposizione (*disposition index*), rispettivamente<sup>[90]</sup>. Una meta-analisi di trial clinici randomizzati ha evidenziato che la supplementazione di vitamina D a dosi ≥1,000 UI/die (per almeno 1 anno) in soggetti con prediabete è in grado di ridurre significativamente l'incidenza di DM2 rispetto al placebo<sup>[89]</sup>. Un altro trial clinico randomizzato condotto su pazienti affetti da DM2, cardiopatia coronarica ed ipovitaminosi D ha dimostrato che la supplementazione di vitamina D (50,000 UI ogni 2 settimane) per 6 mesi, rispetto al placebo, determinava

una riduzione significativa dei valori di glicemia a digiuno, associata ad un miglioramento significativo dell'insulino-resistenza (valutato mediante i cambiamenti negli indici HOMA-IR e QUICKI)<sup>[91]</sup>. Risultati simili sono stati osservati in uno studio analogo che ha confrontato gli effetti, rispetto al placebo, della co-supplementazione di vitamina D (50,000 UI ogni 2 settimane) ed acidi grassi polinsaturi omega-3 (2000 mg/die) per un periodo di 6 mesi in pazienti con DM2, ipovitaminosi D e cardiopatia coronarica<sup>[92]</sup>. Tuttavia, altri trial clinici randomizzati non hanno evidenziato un'azione significativa della supplementazione di vitamina D sulla sensibilità insulinica e sul rischio di DM2 in soggetti con prediabete o ad alto rischio di sviluppare DM2<sup>[93,94]</sup>. Ciononostante, una recente meta-analisi di 8 trial clinici randomizzati (4896 partecipanti) pubblicata su *Diabetes Care* ha dimostrato che la supplementazione di vitamina D riduce significativamente il rischio di DM2 in soggetti con prediabete ed inoltre favorisce la regressione da prediabete a normoglicemia<sup>[95]</sup>.

### Supplementazione di vitamina D ed obesità

Una meta-analisi di 11 trial clinici randomizzati condotti su 947 soggetti con sovrappeso/obesità ha mostrato che la supplementazione di vitamina D3 (ad una dose variabile da 25,000 a 600,000 UI/mese per un periodo di 1-12 mesi) determina una riduzione significativa dell'IMC e della CV, ma senza indurre cambiamenti significativi del peso corporeo<sup>[96]</sup>. Un trial clinico randomizzato ha dimostrato che la supplementazione di vitamina D alla dose di 50,000 UI/settimana per 12 settimane in 44 soggetti obesi con ipovitaminosi D è in grado di determinare, rispetto al placebo, una significativa riduzione del peso corporeo, dell'IMC e della massa grassa<sup>[97]</sup>. Tuttavia, altri studi hanno dato luogo a risultati contrastanti, mostrando l'assenza di effetti significativi della supplementazione di vitamina D su diversi parametri antropometrici, come peso corporeo, IMC, circonferenza dei fianchi o percentuale di grasso corporeo<sup>[98-101]</sup>. Pertanto, sono necessari ulteriori studi prospettici per meglio comprendere l'utilità della supplementazione di vitamina D come

parte integrante dei programmi di calo ponderale per i pazienti affetti da sovrappeso o obesità.

### Supplementazione di vitamina D: regime terapeutico, dosi e formulazioni

Diversi autori hanno enfatizzato la necessità di una supplementazione di vitamina D per raggiungere e mantenere valori sierici adeguati di 25(OH)D e, di conseguenza, ridurre il rischio di sviluppare la sindrome metabolica e le comorbidità ad essa associate<sup>[19,102]</sup>. Il raggiungimento di livelli sierici ottimali di 25(OH)D è sicuramente importante per garantire la salute cardiometabolica in generale<sup>[19,103]</sup>. A tal proposito, risulta necessario identificare le popolazioni e le categorie di soggetti maggiormente a rischio di ipovitaminosi D (e delle sue conseguenze cliniche), ivi inclusi i pazienti con sindrome metabolica, per poter mettere in pratica specifiche strategie di intervento e per implementare gli attuali programmi di salute pubblica volti ad incoraggiare l'adozione di stili di vita che possano prevenire l'ipovitaminosi D.

Tuttavia, ad oggi, non è stato ancora raggiunto un consenso univoco sulle modalità ottimali di trattamento dell'ipovitaminosi D. Per quel che riguarda la frequenza di somministrazione della vitamina D, esistono diverse modalità di trattamento che prevedono la somministrazione a cadenza giornaliera, settimanale, quindicinale, mensile, o, più raramente, trimestrale. Uno studio condotto da Dalle Carbonare et al. ha mostrato che circa l'80% dei soggetti che hanno ricevuto una somministrazione di vitamina D3 pari a 1,750 UI/die o a 50,000 UI/mese per 6 mesi raggiungono livelli sierici di 25(OH)D >30 ng/mL<sup>[104]</sup>.

Tuttavia, recenti evidenze suggeriscono che la **somministrazione giornaliera** di vitamina D sia **da preferire** in quanto rappresenta una modalità più fisiologica di supplementazione rispetto alla somministrazione intermittente di vitamina D3 ad alte dosi, che, a fronte di un rapido incremento dei valori circolanti di 25(OH)D, potrebbe determinare un aumento dell'espressione a lungo termine dell'enzima 25-idrossivitamina D 24-idrossilasi (responsabile del catabolismo della vitamina D)<sup>[105,106]</sup>.

Le linee guide dell'Endocrine Society sul

trattamento dell'ipovitaminosi D suggeriscono di trattare gli adulti affetti da carenza di vitamina D mediante una supplementazione di 50,000 UI/settimana di vitamina D2 o vitamina D3 (o di 6,000 UI/die di vitamina D2 o vitamina D3) per 8 settimane, al fine di raggiungere concentrazioni sieriche di 25(OH)D >30 ng/mL; questa supplementazione iniziale viene poi seguita da una terapia di mantenimento con vitamina D2 o vitamina D3 alla dose di 1,500-2,000 UI/die<sup>[31]</sup>. Tuttavia, in talune condizioni che si associano ad un aumento del fabbisogno di vitamina D (tra cui le sindromi da malassorbimento, l'obesità o l'uso di farmaci che aumentano il catabolismo della vitamina D), viene suggerita la somministrazione di dosi di vitamina D2 o vitamina D3 da 2 a 3 volte più alte rispetto a quelle convenzionali: dosi iniziali di almeno 6,000-10,000 UI/die per raggiungere livelli sierici di 25(OH)D >30 ng/mL, seguite da una terapia di mantenimento di 3,000-6,000 UI/die<sup>[31]</sup>.

Peraltro, l'assunzione giornaliera di circa 4,000 UI/die di vitamina D3 è ritenuta sicura ed efficace per il raggiungimento di livelli sierici di 25(OH)D >40 ng/mL, che, secondo recenti evidenze, corrispondono alle concentrazioni circolanti necessarie per ottenere gli effetti benefici pleotropici (extra-scheletrici) della vitamina D<sup>[28,107]</sup>.

Per quel che riguarda le differenti formulazioni di vitamina D, è stato suggerito che nell'obesità, a causa dei meccanismi sopracitati (ed in particolare la ridotta espressione dell'enzima 25-idrossilasi a livello epatico), il calcifediolo sia più efficace per il raggiungimento di livelli sierici sufficienti di 25(OH)D rispetto al colecalciferolo<sup>[108]</sup>. Inoltre, il calcifediolo

potrebbe rappresentare la formulazione da preferire per il trattamento dell'ipovitaminosi D anche nei pazienti con sindrome metabolica, data la frequente coesistenza di obesità e/o steatosi epatica non alcolica (NAFLD, *Non-alcoholic fatty liver disease*) in questi pazienti<sup>[109]</sup>. In presenza di insufficienza renale cronica in stadio avanzato vengono invece preferite altre formulazioni di vitamina D, come la forma biologicamente attiva calcitriolo o l'analogo della vitamina D alfacalcidolo (o 1a-idrossicolecalciferolo)<sup>[110]</sup>.

### CONCLUSIONI

Secondo la recente letteratura scientifica, l'ipovitaminosi D sembra essere associata a differenti condizioni cliniche caratteristiche della sindrome metabolica. Pertanto, la supplementazione di vitamina D potrebbe rappresentare un'utile strategia terapeutica adiuvante nel trattamento di questa sindrome. Tuttavia, alla luce della letteratura scientifica al momento disponibile, non è possibile trarre conclusioni sull'esistenza di una relazione causale tra ipovitaminosi D e sindrome metabolica. In particolare, non è chiaro se l'ipovitaminosi D rappresenti la causa o l'effetto della sindrome metabolica o di una delle comorbidità ad essa associate. Pertanto, sono necessari ulteriori studi per determinare il ruolo effettivo dell'ipovitaminosi D nello sviluppo della sindrome metabolica. Malgrado i risultati discordanti provenienti dai diversi studi, rimane estremamente importante mettere in pratica efficienti interventi di salute pubblica per lo screening, la prevenzione e l'opportuno trattamento dell'ipovitaminosi D in soggetti a rischio, come appunto i pazienti affetti da sindrome metabolica.

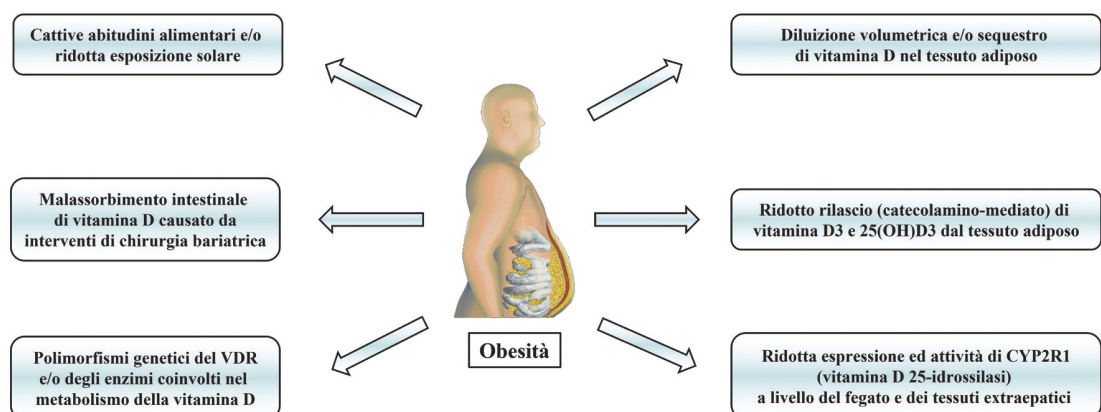


Fig. 1. Potenziali meccanismi alla base dell'ipovitaminosi D associata all'obesità. Abbreviazioni: 25(OH)D3, 25-idrossivitamin D3; VDR; Vitamin D receptor.



## DICHIARAZIONI

Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.

Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.

Politica di condivisione di dati e materiali - Non applicabile.

Conflitti di interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti.

Occupazione - Non applicabile.

Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.

Contributo degli autori - Martina Leoni e Marco Infante hanno contribuito in egual misura alla stesura dell'articolo. Tutti gli altri autori hanno letto ed approvato la versione finale dell'articolo.

Ringraziamenti - Gli autori ringraziano Enzo Luchetti (Studio Cyan, Via Odoardo Beccari, 32, 00154, Roma) per il suo importante contributo alla creazione della Figura 1.

## BIBLIOGRAFIA

1. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7
2. Marott SC, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Benn M. Components of the Metabolic Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(8):3212-21
3. Chien KL, Hsu HC, Sung FC, Su TC, Chen MF, Lee YT. Metabolic syndrome as a risk factor for coronary heart disease and stroke: an 11-year prospective cohort in Taiwan community. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):214-21
4. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 1992;41(6):715-22
5. Feraco A, Marzolla V, Scuteri A, Armani A, Caprio M. Mineralocorticoid Receptors in Metabolic Syndrome: From Physiology to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(3):205-17
6. Laforest S, Labrecque J, Michaud A, Cianflone K, Tchernof A. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(6):301-13
7. Torres S, Fabersani E, Marquez A, Gauffin-Cano P. Adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. The protective role of probiotics. *Eur J Nutr.* 2019;58(1):27-43
8. Infante M, Armani A, Marzolla V, Fabbri A, Caprio M. Adipocyte Mineralocorticoid Receptor. *Vitam Horm.* 2019;109:189-209
9. Patel P, Abate N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients.* 2013;5(6):2019-27
10. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome: prevalence, pathogenesis and management. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(2):140-6
11. Roberts CK, Sindhu KK. Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci.* 2009;84(21-22):705-12
12. Oladejo AO. Overview of the metabolic syndrome; an emerging pandemic of public health significance. *Ann Ib Postgrad Med.* 2011;9(2):78-82
13. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015;16(1):1-12
14. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health.* 2017;17(1):101
15. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019;28(5):e12770
16. Hooijschuur MCE, Ghossein-Doha C, Kroon AA, De Leeuw PW, Zandbergen AAM, Van Kuijk SMJ, et al. Metabolic syndrome and pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(1):64-71
17. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prev Med Rep.* 2017;7:211-5
18. Gradiñas-García A, Álvarez J, Rubio JA, de Abajo FJ. [Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in adult population of the Community of Madrid]. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(4):180-7
19. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients.* 2021;13(3)
20. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev.* 2016;96(1):365-408
21. Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF. An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(6):1075-81
22. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1993;91(6):2552-5
23. Cashman KD, van den Heuvel EG, Schoemaker RJ, Prévéraud DP, Macdonald HM, Arcot J. 25-Hydroxyvitamin D as a Biomarker of Vitamin D Status and Its Modeling to Inform Strategies for Prevention of Vitamin D Deficiency within the Population. *Adv Nutr.* 2017;8(6):947-57
24. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65
25. Lai YH, Fang TC. The pleiotropic effect of vitamin d. *ISRN Nephrol.* 2013;2013:898125
26. Caprio M, Infante M, Calanchini M, Mammi C, Fabbri A. Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskeletal effects. *Eat Weight Disord.* 2017;22(1):27-41
27. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys.* 2012;523(1):123-33
28. Fabbri A, Infante M, Ricordi C. Editorial - Vitamin D status: a key modulator of innate immunity and natural defense from acute viral respiratory infections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(7):4048-52

29. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11(5):263-71
30. Murthi P, Yong HE, Ngyuen TP, Ellery S, Singh H, Rahman R, et al. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies. *Front Physiol.* 2016;7:43
31. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30
32. Charoengnam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12(7)
33. Mansouri M, Abasi R, Nasiri M, Sharifi F, Vesaly S, Sadeghi O, et al. Association of vitamin D status with metabolic syndrome and its components: A cross-sectional study in a population of high educated Iranian adults. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(3):393-8
34. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol.* 1994;267(3 Pt 1):E356-60
35. Girgis CM, Mokbel N, Cha KM, Houweling PJ, Abboud M, Fraser DR, et al. The vitamin D receptor (VDR) is expressed in skeletal muscle of male mice and modulates 25-hydroxyvitamin D (25OHD) uptake in myofibers. *Endocrinology.* 2014;155(9):3227-37
36. Abbas MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;165(Pt B):369-81
37. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;89-90(1-5):121-5
38. Schmitt EB, Nahas-Neto J, Bueloni-Dias F, Poloni PF, Orsatti CL, Petri Nahas EA. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas.* 2018;107:97-102
39. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D<sub>3</sub> deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol.* 1999;160(1):87-95
40. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):14977-84
41. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(7):1444-8
42. Di Nisio A, De Toni L, Sabovic I, Rocca MS, De Filippis V, Opocher G, et al. Impaired Release of Vitamin D in Dysfunctional Adipose Tissue: New Cues on Vitamin D Supplementation in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(7):2564-74
43. Elkhwanky MS, Kummu O, Piltonen TT, Laru J, Morin-Papunen L, Mutikainen M, et al. Obesity Represses CYP2R1, the Vitamin D 25-Hydroxylase, in the Liver and Extrahepatic Tissues. *JBM Plus.* 2020;4(11):e10397
44. Roizen JD, Long C, Casella A, O'Lear L, Caplan I, Lai M, et al. Obesity Decreases Hepatic 25-Hydroxylase Activity Causing Low Serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):1068-73
45. Vrani L, Mikolaševi I, Mili S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9)
46. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(6):389-94
47. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alkharfy KM, Khan N, Mohammed AK, Vinodson B, et al. Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. *Gene.* 2014;542(2):129-33
48. Han FF, Lv YL, Gong LL, Liu H, Wan ZR, Liu LH. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):157
49. Karonova T, Grineva E, Belyaeva O, Bystrova A, Jude EB, Andreeva A, et al. Relationship Between Vitamin D Status and Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms With Markers of Metabolic Syndrome Among Adults. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:448
50. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J.* 2009;39(4):256-8
51. Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients.* 2013;5(3):949-56
52. Denson JL, Gillet AS, Zu Y, Brown M, Pham T, Yoshida Y, et al. Metabolic Syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12):e2140568
53. Infante M, Buoso A, Pieri M, Lupisella S, Nucetelli M, Bernardini S, et al. Low Vitamin D Status at Admission as a Risk Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study. *J Am Coll Nutr.* 2021;1-16
54. Campi I, Gennari L, Merlotti D, Mingiano C, Frosali A, Giovanelli L, et al. Vitamin D and COVID-19 severity and related mortality: a prospective study in Italy. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):566
55. Yeum KJ, Song BC, Joo NS. Impact of Geographic Location on Vitamin D Status and Bone Mineral Density. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(2):184
56. Mutt SJ, Jokelainen J, Sebert S, Auvinen J, Järvelin MR, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Vitamin D Status and Components of Metabolic Syndrome in Older Subjects from Northern Finland (Latitude 65°North). *Nutrients.* 2019;11(6)
57. Buyukuslu N, Esin K, Hizli H, Sunal N, Yigit P, Garipagaoglu M. Clothing preference affects vitamin D status of young women. *Nutr Res.* 2014;34(8):688-93
58. Huang CY, Chang HH, Lu CW, Tseng FY, Lee LT, Huang KC. Vitamin D status and risk of metabolic syndrome among non-diabetic young adults. *Clin Nutr.* 2015;34(3):484-9
59. Lee SJ, Lee EY, Lee JH, Kim JE, Kim KJ, Rhee Y, et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D with metabolic syndrome and its components in elderly men and women: the Korean Urban Rural Elderly cohort study. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):102
60. Zhu W, Heil DP. Associations of vitamin D status with markers of metabolic health: A community-based study in Shanghai, China. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(5):727-32
61. Liu L, Cao Z, Lu F, Liu Y, Lv Y, Qu Y, et al. Vitamin D deficiency and metabolic syndrome in elderly Chinese indivi-

- duals: evidence from CLHLS. *Nutr Metab (Lond)*. 2020;17:58
62. Ganji V, Sukik A, Alaayesh H, Rasoulinejad H, Shraim M. Serum vitamin D concentrations are inversely related to prevalence of metabolic syndrome in Qatari women. *Biofactors*. 2020;46(1):180-6
  63. Pott-Junior H, Nascimento CMC, Costa-Guarisco LP, Gomes GAO, Gramani-Say K, Orlandi FS, et al. Vitamin D Deficient Older Adults Are More Prone to Have Metabolic Syndrome, but Not to a Greater Number of Metabolic Syndrome Parameters. *Nutrients*. 2020;12(3)
  64. Barbalho SM, Tofano RJ, de Campos AL, Rodrigues AS, Quesada K, Bechara MD, et al. Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk factors. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(4):501-7
  65. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(9):719-29
  66. Ferreira PP, Cangussu L, Bueloni-Dias FN, Orsatti CL, Schmitt EB, Nahas-Neto J, et al. Vitamin D supplementation improves the metabolic syndrome risk profile in postmenopausal women. *Climacteric*. 2020;23(1):24-31
  67. 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(4):270-80
  68. Sinha A, Hollingsworth KG, Ball S, Cheetham T. Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):E509-13
  69. Wimalawansa SJ. Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging. *Biology (Basel)*. 2019;8(2)
  70. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients*. 2020;12(2)
  71. Caprio M, Mammi C, Rosano GM. Vitamin D: a novel player in endothelial function and dysfunction. *Arch Med Sci*. 2012;8(1):4-5
  72. Menezes AR, Lamb MC, Lavie CJ, DiNicolantonio JJ. Vitamin D and atherosclerosis. *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(6):571-7
  73. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):754-9
  74. Jamilian M, Samimi M, Ebrahimi FA, Hashemi T, Taghizadeh M, Razavi M, et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes. *J Clin Lipidol*. 2017;11(2):459-68
  75. Imga NN, Karci AC, Oztas D, Berker D, Guler S. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and dyslipidemia in overweight and obese premenopausal women. *Arch Med Sci*. 2019;15(3):598-606
  76. Hafez M, Musa N, Abdel Atty S, Ibrahim M, Abdel Wahab N. Effect of Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Vitamin D-Deficient Children with Type 1 Diabetes and Dyslipidemia. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(5):311-8
  77. Liyanage GC, Lekamwasam S, Weerathna TP, Liyanage CE. Effects of high-dose parenteral vitamin D therapy on lipid profile and blood pressure in patients with diabetic nephropathy: A randomized double-blind clinical trial. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 2:S767-S70
  78. Ostadmohammadi V, Milajerdi A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Taghizadeh M, Bادهnoosh B, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control, Lipid Profiles and C-Reactive Protein Among Patients with Cardiovascular Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Pharm Des*. 2019;25(2):201-10
  79. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(3):205-21
  80. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229-38
  81. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1alpha-hydroxylase knockout mice. *Kidney Int*. 2008;74(2):170-9
  82. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*. 2010;55(5):1283-8
  83. Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, Speakman J R, Djafarian K. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26(8):663-73
  84. Hussin AM, Ashor AW, Schoenmakers I, Hill T, Mathers JC, Siervo M. Effects of vitamin D supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Eur J Nutr*. 2017;56(3):1095-104
  85. Swart KM, Lips P, Brouwer IA, Jorde R, Heymans MW, Grimnes G, et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2018;107(6):1043-53
  86. Abboud M. Vitamin D Supplementation and Blood Pressure in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(4)
  87. Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, Vallejo AN, Virji MA, Holick MF, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(4):757-68
  88. Morvaridzadeh M, Sepidarkish M, Fazelian S, Rahimlou M, Omidi A, Ardehali SH, et al. Effect of Calcium and Vitamin D Co-supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Ther*. 2020;42(3):e45-e63
  89. Barbarawi M, Zayed Y, Barbarawi O, Bala A, Alabdouh A, Gakhal I, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8)
  90. Lemieux P, Weisnagel SJ, Caron AZ, Julien AS, Morisset AS, Carreau AM, et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: a randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(3):287-99
  91. Farrokhian A, Raygan F, Bahmani F, Talari HR, Esfandiari R, Esmailzadeh A, et al. Long-Term Vitamin D Supplementation Affects Metabolic Status in Vitamin D-Deficient Type 2 Diabetic Patients with Coronary Artery Disease.

- J Nutr. 2017;147(3):384-9
92. Talari HR, Najafi V, Raygan F, Mirhosseini N, Ostadmohammadi V, Amirani E, et al. Long-term vitamin D and high-dose n-3 fatty acids' supplementation improve markers of cardiometabolic risk in type 2 diabetic patients with CHD. *Br J Nutr.* 2019 Aug 28;122(4):423-430
  93. Wallace HJ, Holmes L, Ennis CN, Cardwell CR, Woodside JV, Young IS, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on insulin resistance and  $\beta$ -cell function in prediabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2019;110(5):1138-47
  94. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(6):520-30
  95. Zhang Y, Tan H, Tang J, Li J, Chong W, Hai Y, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Prevention of Type 2 Diabetes in Patients With Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020;43(7):1650-8
  96. Perna S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas).* 2019 Jul 12;55(7):368
  97. Lotfi-Dizaji L, Mahboob S, Aliashrafi S, Vaghef-Mehrabany E, Ebrahimi-Mameghani M, Morovati A. Effect of vitamin D supplementation along with weight loss diet on meta-inflammation and fat mass in obese subjects with vitamin D deficiency: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(1):94-101
  98. Subih HS, Zueter Z, Obeidat BM, Al-Qudah MA, Janakat S, Hammoh F, et al. A high weekly dose of cholecalciferol and calcium supplement enhances weight loss and improves health biomarkers in obese women. *Nutr Res.* 2018;59:53-64
  99. Duan L, Han L, Liu Q, Zhao Y, Wang L, Wang Y. Effects of Vitamin D Supplementation on General and Central Obesity: Results from 20 Randomized Controlled Trials Involving Apparently Healthy Populations. *Ann Nutr Metab.* 2020;76(3):153-64
  100. Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:195-200
  101. Chandler PD, Wang L, Zhang X, Sesso HD, Moorthy MV, Obi O, et al. Effect of vitamin D supplementation alone or with calcium on adiposity measures: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2015;73(9):577-93
  102. Al-Daghri NM, Amer OE, Khattak MNK, Sabico S, Ghouse Ahmed Ansari M, Al-Saleh Y, et al. Effects of different vitamin D supplementation strategies in reversing metabolic syndrome and its component risk factors in adolescents. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;191:105378
  103. Park JE, Pichiah PBT, Cha YS. Vitamin D and Metabolic Diseases: Growing Roles of Vitamin D. *J Obes Metab Syndr.* 2018;27(4):223-32
  104. Dalle Carbonare L, Valenti MT, Del Forno F, Piacentini G, Pietrobelli A. Vitamin D Daily versus Monthly Administration: Bone Turnover and Adipose Tissue Influences. *Nutrients.* 2018;10(12)
  105. Griffin G, Hewison M, Hopkin J, Kenny RA, Quinton R, Rhodes J, et al. Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond).* 2021;21(2):e144-e9
  106. Mazess RB, Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B. Vitamin D: Bolus Is Bogus-A Narrative Review. *JBMR Plus.* 2021;5(12):e10567
  107. Holick MF. Vitamin D: extraskelatal health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(1):141-60
  108. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? *Nutrients.* 2019;11(5)
  109. Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia.* 2009;13(1):9-19
  110. Negrea L. Active Vitamin D in Chronic Kidney Disease: Getting Right Back Where We Started from? *Kidney Dis (Basel).* 2019;5(2):59-68