

VITAMIN D LEVELS IN PATIENTS WITH INSULIN RESISTANCE**İNSÜLİN DİRENCİ OLAN OLGULARDA D VİTAMİN DÜZEYLERİ****Akif DOĞANTEKİN**Özel Gaziantep Emek Hastanesi, <https://orcid.org/0000-0001-6078-540X>

*The abstract of this article was presented as an oral presentation at the 3rd INTERNATIONAL ZEUGMA CONFERENCE ON SCIENTIFIC RESEARCHES (November 22-24, 2019 GAZIANTEP, TURKEY).

ABSTRACT

Introduction-Aim: Insulin resistance is the decrease in the response of target tissues (muscle, liver and adipose tissue) to insulin. Insulin resistance is thought to be one of the primary defects underlying the development of Type 2 diabetes mellitus (T2DM). Vitamin D is a steroid prohormone that is produced mainly from 7-dehydrocholesterol in the skin under the influence of ultraviolet light, and is responsible for regulating blood levels of calcium and phosphorus and maintaining the proper continuation of bone turnover. The results of recent studies show that vitamin D deficiency is associated with insulin resistance, T2DM and metabolic syndrome. The positive effects of vitamin D replacement on the treatment of patients with insulin resistance and diabetes mellitus were determined. It has been shown that low vitamin D levels are associated with insulin resistance in non-diabetic obese individuals. It has been observed that vitamin D insufficiency is an increasing public health problem in developed and developing countries. It has been understood that vitamin D has many important functions apart from its classical effects on the bone-muscle system. Vitamin D has been found to be associated with chronic diseases such as cardiovascular diseases, metabolic syndrome and T2DM. It has been determined that 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels in the blood are associated with obesity, metabolic syndrome and diabetes.

The aim of this study is to examine vitamin D levels in individuals with high insulin resistance (HOMA-IR values), which is an indicator of insulin sensitivity in the whole body. In this study, it was aimed to compare 25-hydroxyvitamin D concentrations between individuals without a history of insulin resistance, diabetes mellitus and any disease and those with insulin resistance, and to investigate the possible effects of vitamin D on glucose homeostasis.

Method: The cases were divided into 2 groups as those with and without insulin resistance. Vitamin D levels of both groups were compared. The Homeostasis Model Evaluation score of Insulin Resistance (HOMA-IR) was calculated with the formula: $HOMA-IR = \frac{\text{fasting glucose (mg/dl)} \times \text{fasting insulin } (\mu\text{U/ml})}{405}$. Those with a HOMA-IR score of ≥ 2.5 were considered to have insulin resistance. A total of 58 patients with insulin resistance (43 females, 15 males, mean age; 36.20 ± 13.25 years) and a

control group of 56 individuals (48 females, 8 males, mean age; 35.14±10.96 years) without insulin resistance were included in the study.

Results: When the vitamin D levels of the control group and the patients with insulin resistance were compared, the vitamin D levels were found to be low in the insulin resistance group, but it was not statistically significant (27.67±9.71 ng/ml and 24.27±10.09 ng/ml, respectively; p = 0.07).

Conclusion: The results of recent studies show that vitamin D deficiency is associated with insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. In this study, we did not find a significant difference in 25-hydroxyvitamin D levels between the groups. Further studies are needed to determine the interaction between insulin resistance, diabetes mellitus and vitamin D.

Keywords: Insulin resistance, vitamin D, HbA1c

*Bu makalenin özeti 3rd INTERNATIONAL ZEUGMA CONFERENCE ON SCIENTIFIC RESEARCHES (November 22-24, 2019 GAZIANTEP, TURKEY)' de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Giriş-Amaç: İnsülin direnci, hedef dokuların (kas, karaciğer ve yağ dokusu) insüline olan cevabının azalmasıdır. İnsülin direncinin, Tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gelişmesinin altında yatan primer defektlerden biri olduğu düşünülmektedir. D vitamini esas olarak deride 7-dehidrokolesterol' den ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen, kalsiyum ve fosforun kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında görevli steroid yapı bir prohormondur. Son dönemde yapılan çalışmaların sonuçları vitamin D eksikliğinin insülin direnci, T2DM ve metabolik sendromla ilişkili olduğunu göstermektedir. Vitamin D replasmanının insülin direnci ve diyabetes mellitus tanısı olan hastalarda tedaviye olumlu etkileri tespit edilmiştir. Düşük D vitamin düzeylerinin non-diyabetik obez kişilerde insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. D vitamini yetersizliğinin gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde giderek artan bir halk sağlığı sorunu olduğu görülmüştür. D vitamininin bilinen kemik kas sistemindeki klasik etkilerinin dışında birçok önemli fonksiyonun olduğu anlaşılmıştır. D vitamininin kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve T2DM gibi kronik hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Kanda 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeylerinin obezite, metabolik sendrom ve diyabetle ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Bu çalışmanın amacı, tüm vücuttaki insülin duyarlılığının bir göstergesi olan insülin direnci (HOMA-IR değerleri) yüksek olan bireylerde D vitamin düzeylerini incelemektir. Bu çalışmada daha önceden insülin direnci, diyabetes mellitus ve herhangi bir hastalık öyküsü olmayan bireyler ile insülin direnci olan bireyler arasındaki 25-hidroksivitamin D konsantrasyonlarının karşılaştırılması ve vitamin D' nin glukoz homeostazı üzerine olası etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Olgular insülin direnci olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Her 2 grubun D vitamin düzeyleri karşılaştırıldı. Homeostasis Model ile İnsülin Direncini Değerlendirme skoru (HOMA-IR) şu

formülle hesaplandı : $HOMA-IR = \frac{[açlık\ glikoz\ (mg/dl) \times açlık\ insülin\ (\mu U/ml)]}{405}$. HOMA-IR skoru ≥ 2.5 olanların insülin direnci olduğu kabul edildi. Çalışmaya insülin direnci olan toplam 58 hasta (43 kadın, 15 erkek, yaş ortalaması; 36.20 ± 13.25) ve 56 kişilik insülin direnci olmayan kontrol grubu (48 kadın, 8 erkek, yaş ortalaması; 35.14 ± 10.96 yıl) alındı.

Bulgular: Kontrol grubu ve insülin direnci olan hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında, insülin direnci olan grupta vitamin D düzeyleri düşük bulundu fakat istatistiksek olarak anlamlı değildi (sırasıyla; 27.67 ± 9.71 ng/ml ve 24.27 ± 10.09 ng/ml; $p = 0.07$).

Sonuç: Son dönemde yapılan çalışmaların sonuçları vitamin D eksikliğinin insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus ve metabolik sendromla ilişkili olduğunu göstermektedir. Biz bu çalışmamızda gruplar arasında 25-hidroksivitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamadık. İnsülin direnci, diyabetes mellitus ve D vitamini arasındaki etkileşimin tespiti için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnsülin direnci, D vitamini, HbA1c

Giriş

İnsülinin biyolojik etkilerine karşı direnç metabolik sendromun (MS) ayırt edici bir özelliğidir ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) patogenezinde önemli katkıda bulunan bir faktördür. İnsülin direncinin erken evrelerinde pankreas, periferik insülin etkisindeki kusurların üstesinden gelmek için kan dolaşımına insülin sekresyonunu artırarak bunu telafi eder. İnsülin üretimi için bu artan talebe yanıt olarak, pankreasta β -hücreleri hipertrofisi meydana gelir (1). Açlık koşullarında, kan şekerini normal aralıkta tutmak için bazal kompensasyon yeterlidir. Yine de bir yemekten sonra, glukoz bağırsaktan hızla emildiğinde, zamanla kanda glukoz artışı aşırı olduğu için yetersiz telafi nedeniyle göreceli bir insülin eksikliği tespit edilir. Bir yemek veya glukoz yüklemesinden sonra glikozu uygun şekilde alıp atmadaki bu yetersizlik, glukoz intoleransı olarak bilinir (2).

İnsülin sinyal zinciri paydaşlarının genetik mutasyonları veya kusurlarının sadece nadir durumlarda insülin direnci ve T2DM' nin temelini oluşturduğuna dikkat etmek önemlidir. Lipit fazlalığının ve hareketsizliğe bağlı olarak substrat metabolizmasındaki değişikliklerin, kronik doku iltihabının temel dayanakları olduğu ve periferik insülin direncinin tezahürüne katkıda bulunduğu artık iyi bir şekilde bilinmektedir (3). Biyoaktif lipit türlerinin periferik dokularda doku birikimi, proinflatuar sinyal yollarını ve yeni protein kinaz C (PKC) oluşumunu aktive eder ve anahtar fosforilasyon olaylarını ve anahtar protein-protein etkileşimlerini değiştirerek insülin sinyal iletimini bozduğu gösteren çalışmalar vardır (4). Postreseptör kusurlarının, T2DM' de gözlenen kaslarda insülin etkisindeki bozukluğun tamamını değilse de çoğunu açıkladığı düşünülmektedir.

D vitamini, geleneksel olarak kalsiyum ve fosfor homeostazını korumadaki rolüyle tanınan, yağda çözünen bir vitamin grubudur. D vitamini yaygın olarak iki şekilde bulunur: D₂ vitamini ve D₃

vitamini. Kolekalsiferol olarak da bilinen D₃ vitamini, ultraviyole-B radyasyonuna maruz kaldığında deride de novo sentezlenir ve ayrıca hayvansal kaynaklı gıdalardan da temin edilebilir (5). D₂ Vitamini (ergokalsiferol) bitkilerden, özellikle mantar ve mayadan elde edilir. D₂ vitamini ve D₃ vitamini, biyolojik olarak aktif olmak için iki ardışık enzimatik hidroksilasyon reaksiyonuna girer. İlk hidroksilasyon karaciğerde gerçekleşir, bu da vitamin D₂ ve vitamin D₃' ün sırasıyla 25-Hidroksivitamin D₂ [25(OH)D₂] ve 25-Hidroksivitamin D₃' e [25(OH)D₃] dönüştürülmesiyle sonuçlanır (6). İkinci reaksiyon böbreklerde gerçekleşir, burada 25(OH)D₂ ve 25(OH)D₃ biyolojik olarak aktif formları olan 1.25 dihidroksi vitamin D₂ ve 1.25 dihidroksi vitamin D₃' e dönüştürülür. Toplam 1.25 dihidroksivitamin D' nin [1.25(OH)₂D] dolaşımdaki seviyeleri hızlı değiştiğinden ve yarı ömrü kısa olduğundan, serum toplam 25(OH)D' nin D vitamini durumunu daha net ve sağlıklı yansıttığı bilinmektedir (7).

D vitamini eksikliği sık görülmektedir ve metabolik anormallikler de dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın patogenezi ile ilişkilidir (8). D vitamini eksikliği ile insülin direnci arasındaki ilişki de yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (9). Çok sayıda klinik çalışma, D vitamini takviyesinin toplam kolesterol (TK), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit (TG), glise edilmiş hemoglobin (HbA1c) gibi metabolik parametrelerin seviyesini ve ayrıca insülin direnci göstergesi olan Homeostasis Model ile İnsülin Direncini Değerlendirme skorunu (HOMA-IR) azalttığını göstermiştir (10, 11).

Bu çalışmada insülin direnci yüksek olan hastalarda vitamin D düzeylerinin tespit edilmesi ve glukoz homeostazı üzerinde D vitamininin etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Özel Gaziantep Emek Hastanesi Dahiliye Polikliniğine 01.01.2019 – 30.04.2019 arasında başvuran hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya biyokimyasal verileri olan 18-64 yaş aralığında 114 olgu dahil edildi. Bu çalışmada daha önceden insülin direnci, diabetes mellitus ve herhangi bir kronik hastalık öyküsü olanlar ile son 1 yıl içinde kalsiyum ve vitamin D preparatı kullanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubu insülin direnci olan toplam 58 hasta (43 kadın, 15 erkek, yaş ortalaması; 36.20±13.25) ve kontrol grubu ise insülin direnci olmayan 56 kişiden (48 kadın, 8 erkek, yaş ortalaması; 35.14±10.96 yıl) meydana geliyordu. Olgulardan 8-12 saat açlığı takiben alınan kanda çalışılan insülin, paratiroid hormon (PTH), açlık kan şekeri (AKŞ), hemoglobin A1c (HbA1c) ve 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeyleri incelenmiştir. Olgular insülin direnci olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Her 2 grubun 25(OH)D düzeyleri karşılaştırıldı. Homeostasis Model ile İnsülin Direncini Değerlendirme skoru (HOMA-IR) şu formülle hesaplandı : HOMA-IR=[açlık glikoz (mg/dl) X açlık insülin (µU/ml)]/405. HOMA-IR skoru ≥ 2.5 olanların insülin direnci olduğu kabul edildi. HOMA-IR için 2.5 cut-off değeri hassasiyette önemli bir kayıp olmadan en iyi

özgüllüğü gösterdiği için tercih edildi (özgüllük %94) (12). Hastaların vücut kitle indeksleri : VKİ = kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistik analizler için SPSS 23.0 paket istatistik programı kullanılmıştır. Kontrol ve vaka gruplarına ait tüm parametrelerin sonuçları ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız örneklem t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında “Ki kare” testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler için tek değişkenli tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Normal dağılım gösteren değerlerin ortalamaları varyans analizi kullanılarak test edildi. Elde edilen sonuçların anlamlılık düzeyi p değeri ile yorumlanmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Bulgular

Çalışmaya biyokimyasal verileri olan 18-64 yaş aralığında 114 olgu dahil edildi. Hasta grubu insülin direnci olan toplam 58 hasta (43 kadın, 15 erkek, yaş ortalaması; 36.20 ± 13.25) ve kontrol grubu ise insülin direnci olmayan 56 kişiden (48 kadın, 8 erkek, yaş ortalaması; 35.14 ± 10.96 yıl) meydana geliyordu.

Çalışmanın laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde insülin direnci olan grupta AKŞ 94.43 ± 7.56 mg/dL, kontrol grubunda AKŞ 92.78 ± 7.82 mg/dL olarak saptandı ($p=0.856$).

İnsülin direnci olan grupta HbA1c düzeyi % 5.4 ± 0.9 , kontrol grubunda ise % 5.3 ± 0.7 olarak bulundu ($p=0.758$).

İnsülin direnci olan grupta açlık insülin düzeyi 13.24 ± 5.38 mU/L, kontrol grubunda 8.32 ± 5.11 mU/L olarak saptandı ($p < 0.001$). İnsülin direnci olan grupta HOMA-IR değeri 3.16 ± 1.44 , kontrol grubunda HOMA-IR değeri 1.98 ± 1.16 olarak saptandı ($p < 0.001$).

İnsülin direnci olan grupta PTH düzeyi 44.8 ± 10.3 pg/mL, kontrol grubunda ise PTH düzeyi 50.4 ± 11.9 pg/mL olarak tespit edildi ($p < 0.001$). Her iki PTH değeri hastanemizin kabul ettiği normal referans aralığındaydı (12–88 pg/mL).

İnsülin direnci olan grupta 25(OH)D düzeyi 24.27 ± 10.09 ng/mL, kontrol grubunda ise 27.67 ± 9.71 ng/mL olarak saptandı ($p=0.07$).

İnsülin direnci olan grupta VKİ değeri 28.34 ± 6.44 kg/m^2 , kontrol grubunda ise VKİ değeri 23.39 ± 5.22 kg/m^2 olarak belirlendi ($p < 0.001$).

Tartışma

İnsülin direnci, birçok organı ve insülin tarafından düzenlenen yolları etkileyen sistemik bir hastalıktır. Bozukluk, artan insülin konsantrasyonlarına (hiperinsülinemi) rağmen insülin etkisinin azalması ile karakterizedir. İnsülin, fosfatidilinositol 3-kinaz yolunun aktivasyonu yoluyla endotelial nitrik oksit üretimini artırarak vazodilatasyona neden olur. İnsüline dirençli durumlarda, bu yol bozulur ve mitojenle aktive olan protein kinaz yolu vazokonstriksiyonu uyarır. Bu da organların oksijenasyonunu azaltarak kardiyovasküler, serebrovasküler hastalıklara ve neoplazilere zemin hazırlar (13).

D vitamini, "güneş ışığı vitamini" olarak adlandırılan bir steroid hormondur, çünkü cildin ultraviyole ışığa maruz kalması provitamin-7-dehidrokolesterol' ü D vitaminine dönüştürür. Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi (NHANES) 2000-2004 verilerine göre her dört yetişkinden üçünde vitamin D düzeyleri yetersizlik diyebileceğimiz seviyededir (25(OH)D seviyeleri <30 ng/mL). Salgın kelimesi ile tanımlanan bu durum açık havadan ev içi çalışmaya geçişe bağlanmıştır (14).

Sürekli yüksek insülin gereksinimi, langerhans adacıklarının beta hücrelerini tüketerek tip 2 diyabetin bariz ilerlemesine neden olur. Bir dizi epidemiyolojik çalışmadan da anlaşılacağı gibi, hipovitamin D' nin T2DM gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (15, 16). D vitamini eksikliği ayrıca potansiyel olarak alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve genel ölüm riski ile bağlantılıdır (17, 18). D vitamini, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları olan yağda çözünen bir prohormon steroididir (19). Çalışmalar, D vitamini eksikliğinin insülin direnci geliştirdiğini ve bunun da obezite ve tip 2 diyabeti desteklediğini göstermiştir (20). 25(OH)D vitamininin işlevsel olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂D vitaminine dönüştürülmesi için gerekli olan 1 α -hidroksilaz enzimi ve vitamin D reseptörünün (VDR) pankreasın beta hücrelerinde bulunması insülin üretimi ve homeostazda D vitaminin rolünü gösterir (21). Diyabetin hayvan modellerinde D vitamini takviyesi ile diyabetin ilerlemesi yavaşlar. Ayrıca, hipovitamin D koşullarında karbonhidrat tüketimi için yüksek tip 2 diyabet riski ve yoğun hiperglisemi gözlenmiştir (22, 23). Diyabetik olmayan deneklerde dokularda D vitamini durumu ile insülin yanıtı arasında güçlü bir bağlantı bulunmuştur (24). İnsülin direnci ile D vitamini korelasyonunun kanıtı tüm dünyada sürekli olarak artmakta ve yapılan çalışmalar aralarında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir (25, 26). Serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) konsantrasyonunun bozulmuş glukoz regülasyonu, insülin direnci, β -hücre disfonksiyonu ve metabolik sendrom riski ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir (27, 28). Bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak insülin direnci olan grupta 25(OH)D düzeyleri kontrol grubuna göre düşük bulundu. Fakat bu fark istatistiksel yönden anlamlı değildi.

D vitamini yetersizliği olarak tanımlanan 30 ng/dl' nin altındaki 25(OH)D seviyeleri, obezitesi olan kişilerde yaygın olarak görülmektedir (29). Obezitede D vitamini eksikliğinin altında yatan mekanizmalar konusunda hala tartışmalar vardır. Aşırı artmış yağ dokusu, adipoz dokusunda değişen D vitamini metabolizması, güneş ışığına az maruz kalma ve düşük süt ürünleri tüketiminin tümünün olası nedenler olduğu öne sürülmüştür. Dahası, obezitede D vitamini eksikliği ve insülin direncinin

birlikteliğinin bir nedensellik mi yoksa sadece bağımsız bir bulgu mu olduğu hala net değil (30, 31). Yakın zamanda gözden geçirilen çok sayıda kesitsel çalışma, düşük serum 25(OH)D düzeyleri ile obezite arasındaki ters ilişkiye işaret etmiştir (32, 33). Aslında, plazma 25(OH)D' nin, vücut kitle indeksi (VKİ), toplam yağ kitlesi, deri altı ve iç organ adipozitesi ve bel çevresi gibi obezitenin çoğu parametresi ile ters orantılı olduğu varsayılmaktadır (34). Bu gözlemler yetişkinlerde olduğu kadar çocuklarda ve yaşlanan insanlarda da bulunmuştur (35, 36). Ayrıca bir çok çalışmada serbest plazma 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D düzeylerinin obez kişilerde normal kilolu kişilere göre daha düşük olduğunu bulmuştur (37, 38). Bunun nedeni, obezite sırasında ortaya çıkan izoprenalin aracılı lipoliz sonucu deri altı yağ dokusundan 1,25(OH)₂D salınımının azalması olabilir (39). Bizim çalışmamızda literatüre uygun olarak VKİ bakımından fazla kilolu olan insülin direnci grubunda 25(OH)D düzeyleri, VKİ normal olan kontrol grubuna göre düşük olarak saptanmıştır.

Sonuç

İnsülin direnci olan grupta 25(OH)D düzeylerini kontrol grubuna göre daha düşük olarak tespit ettik. İnsülin direnci ve diyabetin önlenmesi ve tedavisi için farmakolojik bir ajan olarak D vitamini uygulamasının ve 25(OH)D düzeylerini 30 ng/mL üzerinde tutmanın sonucunu doğru bir şekilde saptamak, insülin direnci ve D vitamini arasındaki ilişkinin tespiti için gelecekteki iyi tasarlanmış, randomize prospektif çalışmaların bu konuda birçok önemli soruyu yanıtlayacağını tahmin ediyoruz.

Kaynaklar

1-Andersen JL, Schjerling P, Andersen LL, Dela F. Resistance training and insulin action in humans: Effects of detraining. *J Physiol (Lond)* 2003;551:1049–1058.

2-Befroy DE, Petersen KF, Dufour S, Mason GF, de Graaf RA, Rothman DL, Shulman GI. Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2007;56:1376–1381.

3-Schmitz-Peiffer C. Protein kinase C and lipid-induced insulin resistance in skeletal muscle. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;967:146–157.

4-Turban S, Hajduch E. Protein kinase C isoforms: Mediators of reactive lipid metabolites in the development of insulin resistance. *FEBS letters*. 2011;585:269–274.

5-Institute of Medicine (IoM) In: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., editors. The National Academies Press; Washington, DC, USA: 2011.

6-Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol*. 2014;21:319–329.

- 7-Gil A., Plaza-Diaz J., Mesa M.D. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann. Nutr. Metab.* 2018;72:87–95.
- 8-Wang H., Chen W., Li D., Yin X., Zhang X., Olsen N., Zheng S.G. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2017;8:346–353.
- 9-Tao S., Yuan Q., Mao L., Chen F.-L., Ji F., Cui Z.-H. Vitamin D deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget.* 2017;8:67605–67613.
- 10-Tabesh M., Azadbakht L., Faghihimani E., Tabesh M., Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: A randomised controlled clinical trial. *Diabetologia.* 2014;57:2038–2047.
- 11-Upreti V., Maitri V., Dhull P., Handa A., Prakash M.S., Behl A. Effect of oral vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus with coexisting hypovitaminosis D: A parallel group placebo controlled randomized controlled pilot study. *Diabetes Metab. Syndr.* 2018;12:509–512.
- 12-Ana Lúcia Farias de Azevedo Salgado, Luciana de Carvalho, Ana Claudia Oliveira, Virgínia Nascimento dos Santos, Jose Gilberto Vieira, Edison Roberto Parise. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arq Gastroenterol.* 2010 Apr-Jun;47(2):165-9.
- 13-Artunc F et al. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol.* 2016 Dec;12(12):721-737.
- 14-Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin d status of the us population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:1519–1527.
- 15-Kasuga M. Insulin Resistance and Pancreatic Beta Cell Failure. *J. Clin. Investig.* 2006;116:1756–1760. doi: 10.1172/JCI29189.
- 16-Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E., Grant S.F.A., Gavin I.J.R., Aguilar R.B., Herman M.E. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol. Metab.* 2017;28:645–655.
- 17-Al Mheid I., Patel R.S., Tangpricha V., Quyyumi A.A. Vitamin D and Cardiovascular Disease: Is the Evidence Solid? *Eur. Heart J.* 2013;34:3691–3698.
- 18-Seo J.A., Eun C.R., Cho H., Lee S.K., Yoo H.J., Kim S.G. Low Vitamin D Status is Associated with Non-alcoholic Fatty Liver Disease Independent of Visceral Obesity in Korean Adults. *PLoS ONE.* 2013;8:e751.

- 19-Dattola A., Silvestri M., Bennardo L., Passante M., Scali E., Patruno C., Nistico S.P. Role of Vitamins in Skin Health: A Systematic Review. *Curr. Nutr. Rep.* 2020;9:226–235.
- 20-Chiu K.C., Chu A., Go V.L.W., Saad M.F. Hypovitaminosis D is Associated with Insulin Resistance and Cell Dysfunction. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:820–825.
- 21-Pittas A.G., Lau J., Hu F.B. 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;92:2017–2029.
- 22-Kositsawat J., Freeman V., Gebber B., Geraci S. Association of A1c Levels with Vitamin D Status in U.S. Adults. *Diabetes Care.* 2010;33:1236–1238.
- 23-Hypponen E., Power C. Vitamin D Status and Glucose Homeostasis in the 1958 British Birth Cohort: The role of obesity. *Diabetes Care.* 2006;29:2244–2246.
- 24-Gulseth H.L., Gjelstad I.M.F., Tierney A.C., Lovengrove J.A., Defoort C., Blaak E.E., Lopez-Miranda J., Kiec-Wilk B., Ris U., Roshe H., et al. Serum Vitamin D Concentration Does Not Predict Insulin Action or Secretion in European Subjects with the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care.* 2010;33:923–925.
- 25-Bril F., Maximos M., Portillo-Sanchez P., Biernacki D., Lomonaco R., Subbarayan S., Correa M., Lo M., Suman A., Cusi K. Relationship of Vitamin D with Insulin Resistance and Disease Severity in Non-alcoholic Steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2015;62:405–411.
- 26-Chung S.J., Lee Y.A., Hong H., Kang M.J., Kwon H.J., Shin C.H., Yang S.W. Inverse Relationship between Vitamin D Status and Insulin Resistance and the Risk of Impaired Fasting Glucose in Korean Children and Adolescents: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009–2010. *Public Health Nutr.* 2014;17:795–802.
- 27-Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008;57:2619-2625.
- 28-Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1379-1381.
- 29-Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:341-349.
- 30-Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-693.

- 31-Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue-the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2012;37:651-657.
- 32-Hyppönen E., Boucher B.J. Adiposity, vitamin D requirements, and clinical implications for obesity-related metabolic abnormalities. *Nutr. Rev.* 2018;76:678–692.
- 33-Marquina C., Mousa A., Scragg R., De Courten B. Vitamin D and cardiometabolic disorders: A review of current evidence, genetic determinants and pathomechanisms. *Obes. Rev.* 2018;20:262–277.
- 34-McGill A.-T., Stewart J.M., Lithander F.E., Strik C.M., Poppitt S.D. Relationships of low serum vitamin D₃ with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr. J.* 2008;7:4.
- 35-Fu Z., Xu C., Shu Y., Xie Z., Lu C., Mo X. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children. *Public Health Nutr.* 2019;23:1214–1222.
- 36-Perna S. The enigma of vitamin D supplementation in aging with obesity. *Minerva Gastroenterol.* 2021 doi: 10.23736/S2724-5985.21.02955-7.
- 37-Walsh J.S., Evans A.L., Bowles S., Naylor K.E., Jones K.S., Schoenmakers I., Jacques R.M., Eastell R. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016;103:1465–1471.
- 38-Konradsen S., Ag H., Lindberg F., Hexeberg S., Jorde R. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. *Eur. J. Nutr.* 2008;47:87–91.
- 39-Pramono A., Jocken J.W.E., Goossens G.H., Blaak E.E. Vitamin D release across abdominal adipose tissue in lean and obese men: The effect of β -adrenergic stimulation. *Physiol. Rep.* 2019;7:e14308.