



Effect of vitamin D deficiency on type 2 diabetes mellitus and obesity

Erika Jurkutė¹, Diana vasiljevaitė¹, Simona Abraitytė¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences. Academy of Medicine. Faculty of Medicine.*

ABSTRACT

Type two diabetes mellitus (T2DM) and obesity are one of the most common problems in modern society. It is known that excessive body weight is encouraged due to unhealthy lifestyle and intense promoting of habits which have a negative effect on health. According to today's knowledge obesity have a major influence on developing T2DM and because of that T2DM patients frequently are characterized by their excessive body weight. Currently, more than 400 million people are affected by T2DM. Unfortunately, this number is growing constantly, especially in countries which are more economically developed. In order to deal with these problems, various health improvement methods and weight loss programs are used prior to the use of medication. Over the last decade, attempts have been made to develop better and innovative treatments to cope with obesity and T2DM. Research has shown that fat-soluble vitamin D is associated with these sensitive problems – it has been observed that diabetic or obese patients suffer from vitamin D insufficiency or deficiency. It is hypothesized that the low level of vitamin D in blood serum may take an important role in the pathogenesis of T2DM and obesity. However, there is a lack of knowledge about how vitamin D modulates the function of pancreatic β cells in T2DM and it is not entirely clear how adipocytes differentiation is controlled in obese patients. Due to this reason studies are still unable to answer whether vitamin D supplements can be used as antidiabetic treatment and body weight reduction. This literature review discusses the aspects of vitamin D metabolism in the human body, the effect of vitamin D on pancreatic β cells, insulin production and investigates the influence of developing an inflammatory response in T2DM. In addition, this literature review discusses the role of vitamin D in the pathogenesis of obesity and the importance of losing weight.

Keywords: diabetes mellitus, type 2, vitamin D.

Vitamino D stokos įtaka 2 tipo cukriniam diabetui ir nutukimui

Erika Jurkutė¹, Diana Vasiljevaitė¹, Simona Abraitytė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Medicinos akademija. Medicinos fakultetas.

SANTRAUKA

Antro tipo cukrinis diabetas (2TCD) bei nutukimas yra vienos iš dažniausių būklių šiuolaikinėje visuomenėje. Per didelį kūno svorio augimą lemia vis intensyviau propaguojami, sveikatai neigiamą poveikį turintys įpročiai ir nesveikas gyvenimo būdas. Pastebėta, kad itin dažnai nutukimas turi įtakos 2TCD išsivystymui, todėl pacientai, sergantys diabetu, dažniau turi per didelį kūno svorį. Šiuo metu 2TCD serga daugiau nei 400 milijonų žmonių. Deja, šis skaičius nepaliaujamai auga, ypač ekonomiškai išsivysčiusiose šalyse. Kovai su šiomis problemomis taikomi įvairūs sveikatos gerinimo metodai, skatinamas sveikesnis gyvenimo būdas ir įvairios svorio mažinimo programos, jei tai nepadeda – skiriami atitinkami medikamentai. Paskutiniu metu dešimtmečiu bandoma sukurti šiuolaikinių gydymo būdų, padėsiančių susidoroti su nutukimu ir 2TCD. Atlikti moksliniai tyrimai parodė, jog riebaluose tirpus vitaminas D yra susijęs su šiomis opiomis problemomis – pastebėta, kad nutukę ar 2TCD sergantys pacientai itin dažnai susiduria su vitamino D nepakankamumu ar trūkumu. Manoma, jog per mažą vitamino D koncentraciją kraujo serume galima užima svarbų vaidmenį 2TCD bei nutukimo patogenezėje. Vis dėlto, trūksta duomenų ir nėra visiškai aišku, kaip vitaminas D moduliuoja kasos β ląstelių funkciją sergant 2TCD bei kaip, vyraujant nutukimui, kontroliuoja adipocitų diferenciaciją į aukštesnes formas. Dėl šios priežasties moksliniai tyrimai vis dar negali atsakyti, ar vitamino D papildai gali būti naudingi 2TCD antidiabetinio gydymo taktikoje, kūno svorio mažinime ir ar gali būti taikomi šių ligų prevencijai. Šioje literatūros apžvalgoje aptariami vitamino D metabolizmo aspektai žmogaus organizme, vitamino D įtaka kasos β ląstelėms ir insulino gamybai bei tiriama vitamino D poveikis besivystančiai uždegiminei reakcijai, sergant 2TCD. Taip pat literatūros apžvalgoje svarstomas vitamino D vaidmuo nutukimo patogenezėje ir svarba kūno svorio mažinime.

Raktažodžiai: 2 tipo cukrinis diabetas, nutukimas, vitaminas D.

Ivadas

Nutukimas – tai nenormalus ar per didelis riebalų kaupimasis, keliantis pavojų sveikatai. Tai greitai plintanti globalinė sveikatos problema, ypač dažnai pasitaikanti ekonomiškai išsivysčiusiose pasaulio šalyse. Pagal Pasaulio sveikatos organizaciją (PSO), kūno masės indeksui (KMI) esant $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ pasireiškia viršsvoris, o esant $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ - nutukimas. Ši problema yra susijusi su plataus spektro komplikacijomis, kaip sąnarių, raumenų, gastrointestinaliniai sutrikimai, kvėpavimo sistemos, psichologinės problemos, širdies ir kraujagyslių ligos ar 2 tipo cukrinis diabetas (2TCD) [1]. 2TCD – metabolinis sutrikimas, kuriam būdingas atsparumas insulinui, lėtinis gliukozės koncentracijos kraujo serume padidėjimas bei mažėjanti insulino sekrecija kasos β ląstelėse [2]. Šiuo metu pasaulyje sergamumas 2TCD intensyviai auga. Žinoma, jog šia liga serga daugiau nei 400 milijonų žmonių, tai yra 1 iš 11 suaugusiųjų. Manoma, jog skaičius nepaliaujamai didės – iki 2040 metų sergančių 2TCD skaičius turėtų pasiekti 642 milijonus, tai yra 1 iš 10 suaugusiųjų sirgs 2TCD [3]. Fizinis aktyvumas, svorio mažinimas bei dieta mažina diabeto riziką, tačiau tokia taktika daugeliui yra sunkus iššūkis, be to, net ir sėkmingai sumažinus kūno svorį, išlieka 40 – 50% rizika susirgti diabetu [4]. Paskutiniojo dešimtmečio tyrimai atskleidė, jog vitamino D trūkumas yra susijęs su 2TCD išsivystymu, atsparumu insulinui ir nutukimu [3, 7, 9, 25]. Epidemiologiniai ir klinikiniai tyrimai vis dar negali atsakyti, kodėl nutukimui būdinga maža vitamino D koncentracija, kokį turi poveikį vienas kitam [5]. Rizika susirgti 2TCD galimai gerokai sumažėja, optimizavus vitamino trūkumą – literatūroje yra duomenų, jog aukštesnė vitamino D koncentracija

kraujo serume yra susijusi su mažesne rizika susirgti diabetu [6].

Vitamino D apykaita žmogaus organizme

Cholekalciferolis (vitaminas D_3) bei ergokalciferolis (vitaminas D_2) yra dvi pagrindinės vitamino D formos [22]. Vitaminas D_3 gaminamas odoje iš pirmtako 7-dehidrocholesterolio, įvykus fotosintezei po kontakto su saulės ultravioletiniais B tipo spinduliais (UVB) [9, 20, 24]. Labai nedideli vitamino D_3 kiekiai gali būti pasisavinami vartojant pieno produktus, kiaušinių trynius, mieles bei riebią žuvį [22, 24]. Taip pat vitamino D gaunama vartojant vitamino D preparatus, tačiau net ir vartojami didžiausiomis dozėmis, jie neprilygsta saulės UVB spindulių pagamintam vitamino kiekiui organizme [18, 20]. Pieno produktai, praturtinti maisto papildais, ar maisto papildai, vartojami atskirai, savo sudėtyje dažniausiai turi vitamino D_2 - augalinė vitamino D forma, kuri, lyginant su vitaminu D_3 , yra mažiau efektyvi [12, 22].

Vitaminas D_3 žmogaus organizme verčiamas į biologiškai aktyvią 7-dehidrocholesterolį, kuris kepenyse, veikiant fermentui 25- hidroksilazei, metabolizuojamas į 25-hidroksivitaminą D_3 (kalcidiolį) [9, 20, 24]. Inkstuose citochromo P450 (CYP) fermentas CYP27B1 (D-1- α -hidroksilazė) verčia kalcidiolį į 1 α ,25-dihidroksivitaminą D [20]. Šis metabolitas inkstuose, dalyvaujant fermentui 24- hidroksilazei, verčiamas į aktyviąją vitamino D formą 1,25- hidroksivitaminą D_3 (kalcitriolį) [9, 20,24].

Visi vitamino D metabolitai, cirkuliuojantys žmogaus organizme, gali prisijungti prie branduolinių

vitamino D receptorių (VDR), kurie randami daugelyje, audinių bei organų, kaip kaulai, žarnos, inkstai, endotelio ląstelės, kasos β ląstelės, tačiau didžiausią gebą prisijungti prie VDR turi kalцитriolis [21, 22]. Jam prisitvirtinus prie VDR, šis, kartu su retinoidiniu X receptoriumi (RXR), formuoja heterodimerus ir, susijungus su vitamino D atsako elementu (*ang. k. Vitamin D response element, VDRE*), aktyvuoja insulino receptorių genų taikinių transkripciją [23, 24].

Žmogaus organizme vitamino D ir kalcidiolio daugiausiai išsaugoma riebaliniame audinyje bei raumenyse. Riebalinis audinys, ypač visceraliniai riebalai, kuriame sukaupiama 20% daugiau vitamino D nei poodiniuose riebaluose, laikomas pagrindiniu vitamino D rezervuaru [22].

Vitamino koncentracija kraujo serume apibūdinama atsižvelgiant į kalcidiolio koncentraciją: esant 20- 30 ng/mL kalcidiolio pasireiškia vitamino D nepakankamumas, o jei koncentracija mažiau nei 20 ng/mL – pasireišk vitamino D trūkumas [11].

Vitamino D įtaka nutukimui

Nutukimas, ypač pilvinio tipo, labai paplitęs tarp 2TCD sergančių pacientų, kadangi yra vienas svarbiausių faktorių diabeto išsivystymui [8, 24]. Žinoma tai, jog nutukimas bei didelis kūno masės indeksas (KMI) yra atvirkščiai proporcingi kraujo serumo vitamino D koncentracijai . Nutukimas skatina vitamino D trūkumą, todėl pacientai, sergantys metaboliniu sindromu, turės mažesnę kalcidiolio koncentraciją kraujyje nei normalaus svorio pacientai [12, 14, 17]. Apskaičiuota, jog padidėjus KMI vienu vienetu, kalcidiolio kraujo serume sumažėja 1,15% [19]. Šios koreliacijos mechanizmas kol kas yra neaiškus, tačiau, žinant tai,

jog riebalinis kūno audinys yra vitamino D saugykla, o šio vitamino metabolitai yra tirpūs riebaluose ir jų perteklius juose atsideda, manoma, kad vyraujant nutukimui, galimai padidėja vitamino D kaupimasis riebaluose [12, 13, 15, 17]. Literatūroje yra duomenų, kurie parodo, jog pilvo poodiniuose riebaluose vitamino D koncentracija padidėja, vartojant vitamino D papildus [27, 28]. Di Nisio A. ir bendraautorių *in-vitro* tyrimas atskleidė, kad insulinui atsparių, nutukusių pacientų adipocitai blogiau atpalaiduoja intraląstelinį vitaminą D nei normalaus svorio pacientai [29].

Kituose šaltiniuose aprašoma, jog cirkuliuojančio kalcidiolio trūkumas gali būti susijęs su padidėjusiu kūno audinių tūriu [13, 14, 15]. Kalcidiolis pasiskirsto kraujo serume, riebaliniame audinyje, raumenyse, kepenyse – organuose ir audiniuose, kurie, esant nutukimui, padidėja. Nutukę ir normalaus svorio žmonės, paveikti saulės šviesos, pasisavina vienodą kiekį vitamino D, tačiau nutukusiems asmenims vitaminas turi pasiskirstyti didesniame tūryje, todėl kraujo serume jo koncentracija yra mažesnė nei normalaus svorio pacientų kraujo serume [17]. Apskaičiuota, jog sumažinus organizmo riebalų 10%, kalcidiolio kraujo serume padidėja 10,5 nmol/L [30]. Dėl tokio kalcidiolio pasiskirstymo, nutukusiems pacientams vitamino D preparatus reikėtų skirti, atsižvelgiant į paciento kūno svorį, tam, kad būtų pasiekta pageidaujama kalcidiolio koncentracija kraujyje [24].

Yra tikimybė, jog kalcidiolio sumažėja dėl galimai sutrikusio jo pasisavinimo- Wortsman J. ir bendraautorių tyrimas parodė, kad odą paveikus UVB spinduliams vitamino D₃ ar kalcidiolio koncentracijos kraujo serume mažėja, tolygiai didėjant KMI [31].

Manoma, jog vitamino D trūkumas yra nutukimo komplikacija, tačiau tai galėtų būti viena iš nutukimo priežasčių [12, 17]. Riebaliniame audinyje yra gausu vitamino D receptorių, kurie gaminami adipocituose, ankstyvosiose jų diferenciacijos stadijose. Prisijungęs prie VDR, vitaminas D kontroliuoja adipocitų augimą ir metabolizmą, kadangi sustabdo riebalinio audinio ląstelių diferenciaciją į aukštesnio lygio formas. Vis dėl to, esant vitamino D trūkumui, adipocitų virtimas į subrendusias formas, neturinčias VDR, nėra stabdomas [16].

Įdomu tai, jog atlikti tyrimai parodė, kad gyvenimo būdo keitimas ir svorio mažinimas didina kalcidiolio koncentraciją kraujyje, tuo tarpu vitamino D papildų vartojimas neturi jokio efekto kūno svorio ar riebalinio audinio mažėjimui [8, 15, 17]. Literatūros duomenyse aprašoma, jog vitamino D papildų skyrimas turi teigiamą poveikį HbA1c mažinimui tik normalaus svorio pacientams, sergantiems 2TCD, o nutukusiems ir sergantiems 2TCD – teigiamų rezultatų, vartojant vitamino D preparatus, nepasireiškia [3, 24, 26].

VITAMINO D VAIDMUO INSULINO GAMYBOJE

Vitamino D įtaka 2 tipo cukrinio diabeto patogenezėje nėra aiškiai žinoma: dauguma atliktų tyrimų rodo neigiamą asociaciją tarp nutukimo ar 2TCD rodiklių ir vitamino D koncentracijos kraujo serume, tačiau šių kintamųjų tarpusavio santykiai nėra pakankamai išnagrinėti. Yra kelios teorijos, aiškinančios kaip vitamino D trūkumas skatina 2TCD išsivystymą [18].

Vitamino D receptoriai randami įvairiuose organuose ir audiniuose, kaip riebalinis audinys, raumenų ar kasos β ląstelės [8, 20]. Manoma, jog prie VDR prisijungęs aktyvusis vitamino D metabolitas kontroliuoja ekstraląstelinio kalcio koncentraciją [4, 9, 24]. Insulino išskyrimo suintensyvėjimas gali būti nulemtas padidėjusios intraląstelinio kalcio koncentracijos, kadangi insulino sekrecija yra nuo kalcio koncentracijos priklausomas procesas, o vitaminas D netiesiogiai reguliuoja kalcio srautus per β ląstelių membraną [4, 10, 23]. Įrodyta, jog maža vitamino D koncentracija kraujo serume yra susijusi su hiperglikemija, hiperinsulinemija, sumažėjusia β ląstelių funkcija bei padidėjusiu atsparumu insulinui, be to moksliniai tyrimai su gyvūnais pastebėta, jog vitaminas D didina insulino išskyrimą ir gamybą: skiriant kalcitriolio, insulino sekrecija β ląstelėse žymiai padidėja [9, 10, 20]. Kalcitriolis taip pat yra atsakingas už šių ląstelių diferenciaciją ir augimą, kadangi *VDRE* aktyvuoja insulino bei keleto kitų genų transkripciją, skatinančių ląstelių augimą, citoskeleto formavimąsi bei intraląstelinį jungčių susidarymą [9, 24].

Literatūroje yra duomenų, parodančių atvirkščią vitamino D ir 2TCD priklausomybę. Apskaičiuota, jog rizika susirgti diabetu sumažėja 38% lyginant aukščiausias kalcidiolio koncentracijas su žemiausiomis, o didėja 22% kalcidioliui esant < 10 mg/dL [6, 32]. Įrodyta, kad vitamino D koncentracija yra susijusi su gliukuotu hemoglobinu (HbA1c), todėl galima manyti, kad vitaminas turi poveikį gliukozės koncentracijai kraujo serume, nors priežastinis ryšys tarp vitamino D ir 2TCD nėra nuodugnai ištirtas [3, 25]. Tyrimai, trukę ilgiau nei 3 mėnesius, parodė, jog vitamino D papildai turi teigiamą poveikį glikemijos kontrolei ir HbA1c mažinimui, tačiau neturi įtakos gliukozės kiekiui kraujyje nevalgius. Literatūroje yra

duomenų, jog vitaminas D teigiamai veikia ir HbA1c, ir gliukozės kiekį kraujyje nevalgius, tačiau kiti šaltiniai atskleidė, kad vitamino D papildai vis dėlto neturi poveikio nei vienam iš šių faktorių [3, 24, 26].

Vitaminas D ir jautrumas insulinui

Yra keletas mechanizmų, kuriais vitaminas D veikia jautrumą insulinui [23]. Kalcitriolis gali tiesiogiai stimuliuoti insulino receptorių gamybą, prisijungiant prie *VDRE*, esančių žmogaus insulino receptorių genų aktyvatoriuje [4, 23]. Prisijungdamas prie VDR kalcitriolis skatina genų transkripciją [21].

Atsparumas insulinui gali būti veikiamas dėl vitamino D įtakos renino – angiotenzino – aldosterono sistemai: manoma, jog angiotenzinas II prisideda prie didėjančio atsparumo insulinui, blokuodamas insulino veikimo vietą kraujagyslėse, skeleto raumenyse. Esant vitamino D hipovitaminozei skatinama paraskydinų liaukų veikla ir didinama paratiroidinio hormono koncentracija, o tai yra siejama su padidėjusiu atsparumu insulinui. Taip pat Vitaminas D jautrumą insulinui veikia netiesiogiai, reguliuodamas kalcio koncentraciją ir jo srautus [21].

Vitamino D poveikis uždegiminei reakcijai

2TCD patogenezėje svarbi lėtinė uždegiminė reakcija, kurios uždegiminiai žymenys (citokinai) yra susiję su blogėjančia β ląstelių funkcija bei su stiprėjančiu atsparumu insulinui [1, 4]. Vitaminas D svarbus tuo, jog keliais būdais slopina uždegimą sergant cukriniu diabetu: kalcitriolis, tiesiogiai kontroliuodamas citokinų gamybą ir jų aktyvumą, didina jautrumą insulinui ir apsaugo β ląsteles nuo citokinų sukeltos apoptozės [4, 23].

Taip pat vitaminas D gali inhibuoti branduolifaktoriaus kappa B (NF- κ B) veikimą, kuris yra svarbus tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) ir kitų uždegiminių mediatorių transkripcijoje [4, 23, 24]. Žinoma, jog kalcitriolis blokuoja dendritinių ląstelių diferenciaciją, inhibuoja limfocitų proliferaciją, keičia T limfocitų vystymąsi, kas galimai apsaugo β ląsteles nuo sisteminio uždegimo 2TCD metu [4, 23]. Taip pat vitaminas D slopina imuninę sistemą, stabdydamas MHC klasės II komplekso gamybą ląstelių paviršiuje ir stabdo interleukinų produkciją [24]. Tyrimai parodė, kad maža vitamino D koncentracija kraujo serume yra susijusi su padidėjusia koncentracija žymenų, rodančių sisteminį uždegimą, skiriant vitamino D preparatus uždegimas silpnėja bei didėja jautrumas insulinui [4, 12].

Išvados

1. Vitaminas D užima svarbų vaidmenį 2TCD patogenezėje bei glikemijos reguliavime, netiesiogiai veikdamas VDR ir tiesiogiai, kalcio kanalų dėka, kontroliuodamas insulino gamybą ir išskyrimą bei slopindamas lėtinę uždegiminę reakciją, vyraujančią 2TCD metu. Aišku tai, jog vitamino D metabolitas kalcidiolis gali būti taikomas kaip žymuo, nusakantis diabeto riziką. Vis dėlto, apžvelgus atliktus tyrimus, galime teigti, kad reikalingi tolimesni tyrimai vitamino D ir 2TCD sąsajoms išsiaiškinti, nes veikimo mechanizmas ir vitamino D preparatų poveikis nėra visiškai aiškus.
2. Kalcidiolis parodo ne tik vitamino D kiekį organizme ir jo pasisavinimą bei biosintezę. Jis yra siejamas su sveikesniu gyvenimo būdu, normaliu kūno svoriu. Esant nutukimui kalcidiolio koncentracija kraujo serume mažėja, tačiau neaišku ar nutukimas skatina vitamino D trūkumą, dėl sumažėjusio pasisavinimo ir

biosintezės, didesnio vitamino pasiskirstymo dideliame kūno tūryje, ar visgi hipovitaminozė yra priežastis nutukimui vystytis, nes esant vitamino D trūkumui nebeslopinama adipocitų diferenciacija.

Literatūra

1. Fruh S. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. 2017;29:S3-S14
2. Gonzalez L, Garrie K, Turner M. Type 2 diabetes – An autoinflammatory disease driven by metabolic stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2018;1864(11):3805-3823.
3. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2017;73:67-76.
4. Angellotti E, Pittas A. The Role of Vitamin D in the Prevention of Type 2 Diabetes: To D or Not to D?. *Endocrinology*. 2017;158(7):2013-2021.
5. Earthman C, Beckman L, Masodkar K, Sibley S. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *International Journal of Obesity*. 2011;36(3):387-396.
6. Ye Z, Sharp S, Burgess S, Scott R, Imamura F, Langenberg C et al. Association between circulating 25-hydroxyvitamin D and incident type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(1):35-42.
7. Berridge M. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal*. 2017;474(8):1321-1332.
8. Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després J. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2016;19(6):464-470.
9. Harrison K, Sisley S. Vitamin D and the paraventricular nucleus: Relevance for type 2 diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;177:125-128.
10. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017;173:280-285.
11. Holick M. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(3):266-281.
12. Wimalawansa S. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2018;175:177-189.
13. Gorman S, Lucas R, Allen-Hall A, Fleury N, Feelisch M. Ultraviolet radiation, vitamin D and the development of obesity, metabolic syndrome and type-2 diabetes. *Photochemical & Photobiological Sciences*. 2017;16(3):362-373.
14. Barrea L, Savastano S, Di Somma C, Savanelli M, Nappi F, Albanese L et al. Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2016;18(2):207-214.
15. Pannu P, Calton E, Soares M. Calcium and Vitamin D in Obesity and Related Chronic Disease. *Advances in Food and Nutrition Research*. 2016;:57-100.
16. Savastano S, Barrea L, Savanelli M, Nappi F, Di Somma C, Orio F et al. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(2):215-225.
17. Walsh J, Bowles S, Evans A. Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2017;24(6):389-394.

18. Cândido F, Bressan J. Vitamin D: Link between Osteoporosis, Obesity, and Diabetes?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2014;15(4):6569-6591.
19. Vimalaewaran K, Berry D, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki L et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Medicine*. 2013;10(2):e1001383.
20. Wamberg L, Pedersen S, Rejnmark L, Richelsen B. Causes of Vitamin D Deficiency and Effect of Vitamin D Supplementation on Metabolic Complications in Obesity: a Review. *Current Obesity Reports*. 2015;4(4):429-440.
21. Griz L, Bandeira F, Gabbay M, Dib S, Carvalho E. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58(1):1-8.
22. Garbossa S, Folli F. Vitamin D, sub-inflammation and insulin resistance. A window on a potential role for the interaction between bone and glucose metabolism. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(2):243-258.
23. Mitri J, Pittas A. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2014;43(1):205-232.
24. Altieri B, Grant W, Della Casa S, Orio F, Pontecorvi A, Colao A et al. Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2016;57(16):3472-3488.
25. Grammatiki M, Rapti E, Karras S, Ajjan R, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association?. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(2):227-241.
26. 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(3):375.
27. Didriksen A, Burild A, Jakobsen J, Fuskevåg O, Jorde R. Vitamin D3 increases in abdominal subcutaneous fat tissue after supplementation with vitamin D3. *European Journal of Endocrinology*. 2015;172(3):235-241.
28. Heaney R, Recker R, Grote J, Horst R, Armas L. Vitamin D3Is More Potent Than Vitamin D2in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(3):E447-E452.
29. Di Nisio A, De Toni L, Sabovic I, Rocca M, De Filippis V, Opocher G et al. Impaired Release of Vitamin D in Dysfunctional Adipose Tissue: New Cues on Vitamin D Supplementation in Obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2017;102(7):2564-2574.
30. Pannu P, Zhao Y, Soares M. Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutrition Research*. 2016;36(3):201-213.
31. Wortsman J, Matsuoka L, Chen T, Lu Z, Holick M. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(3):690-693.
32. Song Y, Wang L, Pittas A, Del Gobbo L, Zhang C, Manson J et al. Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422-1428.