Vitamina D, Microbiota Intestinal y Enfermedades Cardiometabólicas: Una Posible Relación Tridireccional

Autores: Ayah Sukik, Joud Alalwani y Vijay Ganji

Fuente de artículo traducido:

Ayah Sukik, J. A. (2023). Vitamin D, Gut Microbiota, and Cardiometabolic Diseases—A Possible Three-Way Axis. *International Journal of Molecular Sciences*.

ABSTRACTO

El síndrome metabólico (MetSyn) representa un factor precursor de múltiples patologías cardiometabólicas, incluyendo la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y enfermedades cardiovasculares. Investigaciones recientes sugieren un vínculo entre la deficiencia de vitamina D y las enfermedades cardiometabólicas mediado por alteraciones en la microbiota intestinal. La interacción entre un estado insuficiente de vitamina D y la disbiosis intestinal podría desempeñar un papel importante en la progresión de dichas enfermedades. En este contexto, esta revisión investiga la relación entre la vitamina D, la microbiota intestinal y las enfermedades cardiometabólicas, con especial atención en el MetSyn. Para ello, se ha realizado una búsqueda exhaustiva en las principales bases de datos de artículos relacionados con la vitamina D, la microbiota y el MetSyn hasta junio de 2022. Se evaluaron 13 estudios sobre la relación entre la vitamina D y el MetSyn (6 ensayos controlados aleatorizados y 7 estudios transversales) y 6 estudios sobre el impacto de la vitamina D en el microbioma intestinal. Los hallazgos indican que un estado óptimo de vitamina D ejerce un efecto positivo sobre la microbiota intestinal, contribuyendo así a la prevención de la progresión del MetSyn. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para comprender con mayor precisión los mecanismos de acción que vinculan la vitamina D y la microbiota en la patogénesis de las enfermedades cardiometabólicas.

1. INTRODUCCION

La vitamina D, un tipo de vitamina liposoluble, que se sintetiza en la dermis al exponerse a la radiación ultravioleta del sol, además de ser obtenida a través de fuentes dietéticas limitadas **[1]**. La vitamina D proveniente de la dieta como la sintetizada endógenamente permanecen inactivas hasta que atraviesan dos reacciones de hidroxilación; la primera ocurre en el hígado, transformando la vitamina D en 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], y la segunda en los riñones, donde el 25(OH)D se convierte en 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D], que es la forma activa y funciona como hormona. La forma principal que circula en sangre y el marcador más utilizado del estado de vitamina D es 25(OH)D, vinculada a la proteína de unión a vitamina D (VDB) **[2]**. Por otro lado, el 1,25$(OH)_2$D interactúa con los receptores de vitamina D (VDR), promoviendo la expresión génica de diversas proteínas que, en conjunto con la hormona paratiroidea, regulan la homeostasis del calcio y el fósforo **[3]**. Este proceso se considera una función clásica de la vitamina D. Además, la vitamina D desempeña otras funciones no esqueléticas como son la regulación de la proliferación y diferenciación celular, la apoptosis y la modulación del sistema inmunitario **[3]**.

El síndrome metabólico (MetSyn), uno de los trastornos cardiometabólicos, consiste en un conjunto de disfunciones que incluyen un incremento en la adiposidad central, niveles elevados de glucosa y presión arterial, así como dislipidemia (reducción del colesterol HDL y aumento de los triglicéridos) **[4,5]**. A nivel mundial, la prevalencia del MetSyn varía entre menos del 10% y el 84%, dependiendo según la localización geográfica, la composición de la población estudiada y los criterios empleados para su definición. Existen algunas diferencias en los criterios para diagnosticar el MetSyn. Por ejemplo, la definición de la Organización Mundial de la Salud para la adiposidad central en hombres requiere un IMC superior a 30 kg/m^2 o una relación cintura-cadera mayor a 9, mientras que el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y la Federación Internacional de Diabetes consideran necesaria la medición de la circunferencia de la cintura.

La evidencia reciente sugiere que la vitamina D está vinculada con varias afecciones no relacionadas con los huesos, como el síndrome metabólico (MetSyn), la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) y las enfermedades cardiovasculares (CVD) **[6-9]**. Aunque el mecanismo exacto por el cual la vitamina D influye sobre las patologías asociadas con estas enfermedades aún no se comprende por completo, se sugiere que actúa en el aumento de las respuestas antiinflamatorias, estimulación de la producción de insulina y mejora de la sensibilidad a la insulina **[10-11]**. Además, se ha demostrado que el microbioma intestinal está asociado con la inflamación en la diabetes y las enfermedades cardiovasculares **[12,13]**. Por lo tanto, es factible plantear que el microbioma intestinal sirve como un mecanismo central que expone las asociaciones entre la vitamina D y las enfermedades cardiometabólicas. Según nuestro conocimiento, esta es la primera revisión que evalúa la relación entre el estado de la vitamina D y la microbiota, y su asociación con el MetSyn. En esta revisión, proporcionamos perspectivas sobre la asociación y los mecanismos fisiopatológicos que enlazan la vitamina D y la microbiota con el riesgo de desarrollar MetSyn y otras enfermedades cardiometabólicas.

2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE LITERATURA

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, SCOPUS y Google Scholar de artículos hasta junio de 2022 utilizando los siguientes términos: "vitamina D" o "25-hidroxivitamina D" Y "síndrome metabólico" O "cardiometabólico*", y "microbiota*" Y "síndrome metabólico" O "cardiometabólico*". Se ha investigado la relación propuesta entre los conceptos mencionados utilizando diferentes niveles de evidencia disponibles en la literatura científica.

3. VITAMINA D Y ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS: MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO

Aunque se han propuesto varios mecanismos por los cuales la vitamina D podría desempeñar una función en el síndrome metabólico, basándose en distintos niveles de evidencia, aún falta una comprensión completa de estos procesos. Por lo general, las personas con obesidad suelen presentar niveles circulantes reducidos de vitamina D, ya que esta queda retenida en el tejido adiposo **[14]**. La obesidad abdominal, en particular, se identifica como un factor determinante a las patologías asociadas con el síndrome metabólico **[15,16]**. Este tipo de obesidad es un factor de riesgo para la resistencia a la

insulina, lo cual, a su vez, impacta negativamente en la homeostasis de la glucosa, siendo esta alteración en el metabolismo de la glucosa una característica distintiva del síndrome metabólico [17]. Se ha observado una función de la vitamina D en la regulación de la glucosa después de que se identificaran los receptores de vitamina D (VDRs) en las células β pancreáticas [18]. Se ha observado en modelos murinos obesos que la administración cerebral de 1,25$(OH)_2$D mejora la sensibilidad a la insulina, regula la glucemia y reduce tanto el peso corporal como la ingesta de alimentos [22]. La vitamina D disminuye la resistencia a la insulina a través de la inducción de la expresión de receptores de insulina y PPAR-γ, un receptor nuclear [23]. Investigaciones in vivo han evidenciado que el PPAR-γ es fundamental en la regulación del metabolismo lipídico y en la reducción de la dislipidemia asociada al síndrome metabólico [24]. Además, se plantea que la hipovitaminosis D se asocia con la hiperlipidemia mediante la disminución de Sirtuin, una proteína de señalización implicada en la regulación metabólica, que promueve la lipólisis e inhibe la adipogénesis [25]. Otro vínculo entre la hipovitaminosis D y el síndrome metabólico es la capacidad inmunomoduladora y antiinflamatoria de la vitamina D, mediando la estimulación de la producción de insulina, la mejora en la sensibilidad a la misma y la regulación del sistema inmune adaptativo a través de la inhibición en la producción de citoquinas inflamatorias en las células T, incluyendo la disminución de citoquinas proinflamatorias como TNF-α, IL1, IL6 e IL8 [8,11]. A pesar de la evidencia sobre la relación de causa y efecto entre la vitamina D y aspectos como la secreción de insulina, la regulación de la glucosa, la reducción de la inflamación y la disminución de la resistencia a la insulina, los estudios de suplementación con vitamina D en humanos respecto al riesgo de enfermedad cardiovascular han presentado resultados heterogéneos [26-32].

Se ha atribuido a la vitamina D una función en la disminución de la presión arterial, ya que los receptores de la vitamina D, la 1-α hidroxilasa y la 1,25$(OH)_2$D se encuentran presentes en las células endoteliales [33]. Se han propuesto varios mecanismos para relacionar la deficiencia de vitamina D y la presión arterial, como la alteración en la expresión génica de la renina y el tono vascular alterado debido a la disfunción de las células endoteliales y del músculo liso vascular [9,11]. En estudios con ratones knock-out del VDR se observó una disminución en la relajación de los vasos sanguíneos [34]. Además, la vitamina D desempeña una función en la regulación de la presión arterial a través de la acción del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los ratones knock-out del VDR presentaron un aumento en la presión arterial debido a las concentraciones elevadas de renina y angiotensina II [35,36]. A pesar de los hallazgos relacionados con la vitamina D y los componentes del síndrome metabólico, la literatura reportó resultados heterogéneos [15,37]. La presencia de múltiples factores de confusión podría ser la razón de estos resultados diversos.

3.1. Vitamina D y Enfermedades Cardiometabólicas: Evidencia de Estudios de Intervención

En ensayos de intervención sobre el efecto de la suplementación con vitamina D en biomarcadores cardiometabólicos no se han encontrado resultados positivos (**Tabla 1**). En un estudio clínico aleatorizado doble ciego realizado en una población con síndrome de ovario poliquístico y deficiencia de vitamina D, se observó que la suplementación con vitamina D (3200 UI/día) durante 3 meses no presentó un impacto significativo en

marcadores cardiometabólicos como adiposidad, glucosa, presión arterial, insulina y perfil lipídico (triglicéridos y colesterol HDL) en comparación con el grupo que recibió placebo **[38]**. En otro ensayo clínico de 8 semanas en pacientes con esquizofrenia crónica tratados con clozapina, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros metabólicos entre el grupo que recibió intervención con vitamina D y el grupo que recibió placebo **[39]**. En participantes chinos con deficiencia de vitamina D y síndrome metabólico, no se detectaron diferencias significativas respecto al grupo placebo en términos de parámetros metabólicos tras 12 meses de suplementación con vitamina D (700 UI/día). En este estudio, los participantes mantenían concentraciones séricas normales de 25(OH)D **[40]**. La falta de asociación entre la suplementación de vitamina D y los biomarcadores metabólicos en estos estudios podría atribuirse a variaciones estacionales durante experimentos de larga duración, que promueven variabilidad en los hábitos diarios y dietéticos, afectando el control metabólico. De igual manera, las variaciones estacionales que conllevan a una reducida exposición a la luz UV en ciertas temporadas podrían influir en la producción endógena de la vitamina D y en la motivación del paciente hacia el tratamiento, lo cual podría haber sesgado los resultados **[40]**.

Tabla 1. Resumen de ensayos controlados aleatorios sobre el efecto de las concentraciones séricas de vitamina D y los biomarcadores de enfermedades cardiometabólicas [1]

Referencia	Diseño del estudio	Muestra de estudio & I/C	Dosis y duración de la suplementación con vitamina D	Mediciones de resultados	Hallazgos relacionados con enfermedades cardiometabólicas [2]	Otros hallazgos
Cojic et al.	ECA	Sujetos con DMT2 *n* = 130 (65/65)	Deficiencia de vitamina D: 50.000 UI/semana vitamina D, los primeros 3 meses y 14.000 UI/semana, los 3 meses siguientes Vitamina D suficiente: 14.000 UI/semana, 6 meses	FBG, HDL-C TG, WC, BP, HbA1c	El efecto del tiempo sobre la FBG y la BP fue significativo ↓HbA1c	
Javed et al.	ECA doble ciego	Mujeres con SOP *n* = 37 (18/19)	3200 UI/día de vitamina D, 3 meses	BP, FBG, TG, HDL-C, CRP	↓ Puntuación HOMA-IR, ALT, E LF, ácido hialurónico	
Krivoy et al.	ECA doble ciego	Sujetos con esquizofrenia *n* = 47 (24/23)	14.000 UI/semana, 8 semanas	WC, HDL-C, TG, FBG, SBP	No hay diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y placebo.	↑ puntuación total MoCA (rendimiento cognitivo)
Yin et al.	ECA	Deficiencia de vitamina D *n* = 123 (61/62)	700 UI/día vitamina D, 12 meses	FBG, TG, HDL-C, WC, BP	No hay diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y placebo.	↓PTH sérica
Talaei et al.	Estudio de un solo brazo	Sujetos con DMT2 *n* = 100	50.000 UI/semana de vitamina D, 8 semanas	FBG, HDL-C, insulina, HOMA-IR	↓FBG, insulina, HOMA-IR	-
Salekzamani et al.	ECA doble ciego	Sujetos con MetSyn *n* = 71 (35/36)	50.000 UI/semana de vitamina D, 16 semanas	FBG, HDL-C, TG, WC, BP	↓TG	-

[1]**Abreviaturas: 25(OH)D**, 25-hidroxivitamina D; **ALT**, Alanina aminotransferasa; **BP**, Presión arterial; **ELF**, Fibrosis hepática mejorada; **FBG**, Glucosa en sangre en ayunas; **HbA1C**, Hemoglobina glucosilada; **HDL-C**, Colesterol de lipoproteínas de alta densidad; **HOMA-IR**, Evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina; **I/C**, Intervención/Control; **LDL-C**, Colesterol de lipoproteínas de baja densidad; **MetSyn**, Síndrome metabólico; **MoCA**, Evaluación cognitiva de Montreal; **SOP**, Síndrome de ovario poliquístico; **PTH**, Hormona paratiroidea; **ECA**, Ensayo clínico aleatorizado; **SBP**, Presión arterial sistólica; **DMT2**, Diabetes mellitus tipo 2; **TG**, Triglicéridos; **tHcy**, Homocisteína total; **TNF-α**, Factor de necrosis tumoral alfa; **WC**, Circunferencia de cintura. [2] ↑ Aumento y/o asociación directa; ↓ Disminución y/o asociación inversa.

Algunos estudios controlados han demostrado un efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en los marcadores del síndrome metabólico. Cojic et al., en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con metformina, encontraron que la suplementación con vitamina D dio como resultado una reducción significativa de la HbA1c en comparación con el grupo que recibió placebo después de 3 meses de suplementación [8]. Aunque los autores mencionaron que la vitamina D podría estimular la secreción de insulina a través de un mecanismo

dependiente del calcio, los resultados podrían haber sido influenciados por el hecho de que los pacientes que recibieron metformina también recibieron recomendaciones sobre cambios en el estilo de vida. Por otro lado, Talaei et al., demostraron que la suplementación con vitamina D (50,000 UI/semana) durante 8 semanas en individuos con diabetes mellitus tipo 2 disminuyó significativamente la glucosa en sangre en ayunas, la insulina y el HOMA-IR, aunque no tuvo efecto en el perfil lipídico **[41]**. En otro ensayo clínico aleatorizado doble ciego, los participantes que recibieron suplementos de vitamina D (50,000 UI/semana) durante 4 meses experimentaron una disminución significativa en los niveles de triglicéridos, sin embargo no se observó ningún efecto en otros biomarcadores cardiometabólicos. La diferencia en los resultados podría estar relacionada a las variaciones individuales en los polimorfismos del VDR, los cuales pueden influir en las respuestas de los individuos al tratamiento **[42]**. Las diferentes dosis administradas en la suplementación de vitamina D, la diferente duración de los estudios y las diferencias en las poblaciones estudiadas son factores más factibles para la ausencia de una relación causa-efecto directa entre la vitamina D y los componentes del síndrome metabólico en ensayos clínicos.

3.2. Vitamina D y Enfermedades Cardiometabólicas: Evidencia de Estudios Epidemiológicos, Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Existe suficiente evidencia de estudios transversales acerca de la relación entre la vitamina D y el síndrome metabólico. Un estudio transversal en la población de Estados Unidos, utilizando datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, demostró que la probabilidad de presentar síndrome metabólico era significativamente mayor (tres veces) en el cuartil más bajo de 25(OH)D sérico en comparación con el cuartil más alto, destacando una relación inversa de dosis-respuesta entre el 25(OH)D sérico y el síndrome metabólico **[9]**. En el estudio transversal PORMETSYN, se observó que niveles elevados de 25(OH)D sérico estaban asociados con menores probabilidades de tener presión arterial elevada y triglicéridos elevados **[11]**. Dos estudios transversales realizados en población anciana reportaron que los sujetos con hipovitaminosis D tenían una prevalencia más alta de síndrome metabólico en comparación con aquellos con niveles adecuados de vitamina D **[10,15]**. En poblaciones con condiciones específicas como enfermedad hepática grasa no alcohólica, trastornos psicóticos y lupus eritematoso sistémico, se asoció el bajo nivel sérico de vitamina D con el síndrome metabólico **[43-45]**.

Tabla 2. Resumen de estudios transversales sobre la relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y los biomarcadores de enfermedades cardiometabólicas [1]

Referencia	Diseño del estudio	Muestra de estudio	Evaluación de vitamina D	Medidas de resultado: biomarcador de enfermedades cardiometabólicas	Hallazgos relacionados con enfermedades cardiometabólicas [2]
Ganji et al.	transversal	NHANES *n* = 8241	Suero 25(OH)D	Prevalencia de FBG, HDL-C, TG, WC, BP, MetSyn	↓DBP, TG, WC, HbA1c, insulina sérica, péptido C, CRP, tHcy, HOMA-IR, prevalencia de MetSyn ↑HDL-C
Liu y cols.	transversal	Ancianos *n* = 2493	Suero 25(OH)D	Prevalencia de FBG, HDL-C TG, WC, BP, MetSyn	↓TG, prevalencia de MetSyn ↑HDL-C
Raposo et al.	transversal	Adultos *n* = 4095	Suero 25(OH)D	FBG, HDL-C TG, WC, BP, prevalencia de MetSyn	↓TG, BP
Pott-Junior et al.	transversal	Adultos mayores *n* = 265	Suero 25(OH)D	Prevalencia de FBG, HDL-C, TG, WC, BP, MetSyn	↓Prevalencia de MetSyn, IR
Bennouar et al.	transversal	Adultos con y sin NAFLD *n* = 874	Suero 25(OH)D	Prevalencia de FBG, HDL-C, TG, WC, BP, MetSyn	↓Prevalencia de MetSyn
Yoo et al.	transversal	Sujetos con trastornos psicóticos *n* = 302	Suero 25(OH)D	Prevalencia de FBG, HDL-C, TG, WC, BP, MetSyn	↓Prevalencia de MetSyn, BP
Chew et al.	Sección transversal multicéntrica	Pacientes con lupus eritematoso *n* = 1163	Suero 25(OH)D	Prevalencia de FBG, HDL-C, TG WC, BP, MetSyn	↓Prevalencia de BP, TG, HOMA-IR, MetSyn ↑HDL

[1] **Abreviaturas**: **25(OH)D**, 25-hidroxivitamina D; **IMC**, índice de masa corporal; **BP**, presión arterial; **CRP**, proteína C reactiva; **DBP**, presión arterial diastólica; **FBG**, glucemia en ayunas; **HbA1C**, hemoglobina glicosilada; **HDL-C**, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; **HOMA-IR**, Evaluación de modelo homeostático para resistencia a la insulina; **IR,** resistencia a la insulina; **LDL-C**, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad**; MetSyn**, síndrome metabólico; **NHANES**, Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición; **SBP:** presión arterial sistólica; **TG**, Triglicéridos; **tHcy**, homocisteína total; **TNF-α**, factor de necrosis tumoral alfa; **WC**, Circunferencia de cintura. [2] ↑ Asociación aumentada y/o directa; ↓ Asociación disminuida y/o inversa.

Se observó una asociación significativa en un patrón de dosis-respuesta en un estudio de metaanálisis basado en estudios transversales. Se reportó que un aumento de 25 nmol/L en la vitamina D sérica se asociaba con un 19% menos riesgo de síndrome metabólico en un conjunto de estudios transversales y de cohorte, lo que sugiere una relación inversa entre el nivel de 25(OH)D en suero y el síndrome metabólico **[25]**. Un metaanálisis de 81 estudios demostró que la vitamina D reducía la presión arterial y la dislipidemia **[46]**. Por el contrario, Al Anouti et al. reportaron en su revisión sistemática

y metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados que corregir la hipovitaminosis D a través de la suplementación no fue una intervención efectiva para mejorar la dislipidemia en individuos con síndrome metabólico [16]. A pesar de la alta heterogeneidad en estos metaanálisis debido a diferencias en los diseños de estudio, las características de los sujetos y el análisis estadístico, el sesgo fue relativamente bajo.

4. MICROBIOTA Y ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

La microbiota intestinal desempeña un papel fundamental en diversas funciones que afectan la fisiología y la patología del intestino [47]. Entre estas funciones se encuentra la modulación del estado nutricional del huésped, la obtención de energía, la producción de vitaminas como la vitamina K, biotina y vitamina B-12, así como la fermentación de fibras dietéticas. Además, contribuye a la homeostasis del epitelio intestinal, al desarrollo del sistema inmunológico del huésped, a la protección contra patógenos y al metabolismo de fármacos [48]. Diferentes estudios han demostrado que un constante desequilibrio en la microbiota intestinal está asociado con enfermedades como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares [49]. La dieta y sus componentes juegan un papel fundamental en el mantenimiento y el desarrollo de una microbiota saludable [50,51].

La importancia de la microbiota en el síndrome metabólico ha sido objeto de estudio tanto en modelos animales como en seres humanos [52-63] (**Tabla 3**). En condiciones normales, se observó que los ratones criados en un ambiente convencional presentaban un incremento del 40% en la masa grasa corporal en comparación con los ratones libres de microorganismos patógenos, siendo este fenómeno independiente del volumen de ingesta alimentaria. Tras la transferencia de microbiota de ratones criados en condiciones convencionales a ratones libres de microorganismos patógenos, se registró un incremento significativo en la masa grasa corporal (aumento del 60%) en los ratones libres de microorganismos [52]. Adicionalmente, en los ratones libres de microorganismos patógenos que recibieron la microbiota de los ratones criados convencionalmente, se observó un aumento significativo en la síntesis de triglicéridos hepáticos y el desarrollo de resistencia a la insulina. En otro estudio, se aisló Enterobacter cloacae B29 de las heces de individuos obesos y se trasplantó en ratones libres de gérmenes [53]. Como resultado de este trasplante, los ratones libres de gérmenes desarrollaron obesidad y resistencia a la insulina con una dieta alta en grasas, pero no con una dieta normal. Los ratones de control libres de gérmenes no presentaron el mismo efecto metabólico con una dieta alta en grasas después del trasplante de Enterobacter de individuos obesos. Los ratones trasplantados con Enterobacter presentaron niveles elevados de endotoxinas circulantes e inflamación. Según estos hallazgos, se ha sugerido que las endotoxinas derivadas de las bacterias intestinales están causalmente relacionadas con la resistencia a la insulina y la acumulación de grasa en los seres humanos.

En un estudio humano-animal, se trasplantó microbiota fecal de un par de gemelas adultas (una con obesidad y otra con peso normal) a ratones libres de gérmenes que consumían una dieta baja en grasas, además de otras dietas con variadas cantidades de grasa saturada, frutas y verduras. Los ratones que recibieron el trasplante de la gemela con obesidad experimentaron un incremento en el peso corporal total, masa grasa y otras manifestaciones metabólicas asociadas a la obesidad [54]. Aquellos ratones que

recibieron la microbiota de la gemela con peso normal no mostraron incremento en la masa corporal ni manifestaciones metabólicas vinculadas a la obesidad. Adicionalmente, Vrieze et al., realizaron trasplantes de microbiota de hombres con peso normal a hombres con síndrome metabólico **[55]**. Los hombres con síndrome metabólico mostraron una mejora en la sensibilidad a la insulina tras 6 semanas de recibir el trasplante de microbiota. Basado en estos estudios de trasplante de microbiota, se ha propuesto que la microbiota intestinal desempeña una función reguladora en la adiposidad humana.

Los estudios que investigan la relación entre el tipo específico de bacterias y la adiposidad han presentado resultados contradictorios. Ley et al., observaron que la proporción de Bacteroidetes disminuye en individuos obesos en comparación con individuos de peso normal, y que esta proporción se incrementa con la pérdida de peso **[56]**. Contrariamente a estos resultados, Duncan et al., reportaron que no existen diferencias significativas en la relación Bacteroidetes/Firmicutes (B/F) entre sujetos obesos y delgados. Además, no se detectaron cambios significativos en la cantidad de Bacteroidetes fecales durante la pérdida de peso inducida por dieta **[57]**. En un estudio realizado en animales, se descubrió que los ratones alimentados con una dieta alta en grasas durante 30 días experimentaron un incremento significativo en las colonias de Firmicutes y una disminución en las de Bacteroidetes **[58]**. Una reducción en la relación B/F se asocia con un mayor aprovechamiento de energía de los alimentos, incremento de la adiposidad, inflamación elevada y aumento en la resistencia a la insulina, características típicas del síndrome metabólico.

El microbioma intestinal también se encuentra relacionado con la diabetes en humanos. Un régimen alimenticio occidental alto en grasas suministrado a individuos durante un mes provocó un incremento del 71% en las concentraciones plasmáticas de endotoxinas (como LPS), demostrando que la endotoxemia podría ser resultado de una disfunción de la barrera gastrointestinal vinculada a la disbiosis **[59]**. Por otro lado, una dieta equilibrada disminuyó la endotoxemia en un 31%. Estudios en animales reportaron hallazgos similares. Cani et al., encontraron que ratones sometidos a una dieta alta en grasas presentaron un aumento en los niveles de LPS tanto en el intestino como en la circulación sanguínea **[60]**. Además, se ha observado un incremento en los niveles plasmáticos de LPS en pacientes con diabetes tipo 2 **[61]**. Recientemente, se ha asociado la disbiosis intestinal con el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 en niños **[62]**. Parece ser que dietas altas en grasas pueden provocar disbiosis, llevando a una alteración de la función intestinal y, como consecuencia, a un aumento de LPS en la circulación. Estos productos bacterianos elevados podrían influir en el desarrollo de la diabetes **[63]**.

Tabla 3. Resumen de estudios en animales y humanos sobre el efecto de la microbiota en los biomarcadores de enfermedades cardiometabólicas

Referencia	Diseño del estudio	Características de la muestra del estudio	Intervenciones	Mediciones	Hallazgos [2] (Asociación con la Microbiota)
Backhed et al.	Experimental	Ratones libres de gérmenes y ratones criados convencionalmente	Convencionalización con microbiota de CONV-R	Composición corporal, IR	↑60% grasa corporal, IR, síntesis hepática de TG
Fei y Zhao	Experimental	Ratones libres de gérmenes	Transferencia de LPS (endotoxina)	Obesidad Resistencia a la insulina	↑ Obesidad, IR
Vrieze et al.	Experimental	Lean (*n* = 9) e individuos con MetSyn (*n* = 9) (6 semanas)	Transferencia de microbiota intestinal	Sensibilidad a la insulina Composición de la microbiota intestinal del intestino grueso y delgado	↑microbiota intestinal productora de butirato, sensibilidad a la insulina
Cani et al.	Experimental	Ratones	Dieta alta en grasas (4 semanas) Infusión subcutánea de LPS	Sensibilidad a la insulina Pruebas de tolerancia oral a la glucosa Prueba de tolerancia a LPS	↑ LPS que contiene microbiota en el intestino, LPS circulante, IR, hiperglucemia, hiperinsulinemia, aumento de peso
Amar et al.	Longitudinal	Sin diabetes ni obesidad al inicio (9 años de seguimiento) *n* = 3280	-	Diabetes, concentración de rADN 16S	↑ rADN 16S (con diabetes)
Pendyala et al.	Grupo	*n*= 8	Dietas altas en grasas al estilo occidental (1 mes)	Función de barrera gastrointestinal, composición de la microbiota.	↑ Endotoxinas plasmáticas

[1] **Abreviaturas: CONV-R**, criados de forma convencional; **GI**, Gastrointestinal; **IR**, resistencia a la insulina; **LPS**, lipopolisacárido; **MetSyn**, síndrome metabólico; **rADN**, ADN recombinante; **DMT2**, diabetes mellitus tipo 2; **TG**, Triglicéridos; **WAT**, Tejido adiposo blanco. [2] ↑ Asociación aumentada y/o directa; ↓ Asociación disminuida y/o inversa.

5. MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO PARA LA MICROBIOTA Y ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

En humanos, uno de los efectos principales de la disbiosis es la translocación de metabolitos bacterianos como el lipopolisacárido (LPS), que induce una inflamación crónica de bajo grado a través de la producción de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-1 beta (IL-1β) **[65,66]**. Como se mencionó anteriormente, la disbiosis inducida por la dieta se ha observado en estudios con modelos animales. Cani et al. **[60]**, encontraron que los ratones alimentados con una dieta alta en grasas presentaban un

aumento de bacterias productoras de LPS en el intestino y una concentración de LPS de 2 a 3 veces mayor en la circulación. Además, la infusión subcutánea de LPS provocó hiperglucemia en ayunas, hiperinsulinemia, infiltración de macrófagos, aumento de peso y resistencia a la insulina [67]. Estos estudios demostraron el papel de la endotoxemia en el desarrollo de la adiposidad y la diabetes.

Un producto bacteriano conocido como rADN 16S se ha identificado como un amplio biomarcador para la diabetes y la obesidad. En un estudio longitudinal de casos y controles con un seguimiento de 9 años, Amar et al. midieron el contenido de rADN 16S al inicio y después de un seguimiento de 9 años [64]. Este estudio incluyó sujetos con diabetes y sin diabetes ni obesidad. Se encontró que la concentración de rADN 16S era mayor en aquellos que desarrollaron diabetes después del seguimiento. Además, el contenido de rADN 16S fue un factor predictivo para la diabetes en el modelo ajustado multivariado con un OR estandarizado de 1.29 y un intervalo de confianza del 95% de 1.08 a 1.55.

6. VITAMINA D Y MICROBIOTA EN ENFERMEDADES CARDIOMETABÓLICAS

Existe una creciente evidencia que respalda la conexión de 3 vías entre la vitamina D, la microbiota y las enfermedades cardiometabólicas. Se encuentra ampliamente documentado que la microbiota intestinal desempeña un papel crucial en la patología de diversas enfermedades crónicas inflamatorias, como la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades respiratorias, las enfermedades gastrointestinales, las enfermedades psiquiátricas y posiblemente en el síndrome metabólico [12, 13, 68-70]. La vitamina D activa acciones genómicas a través de los receptores de vitamina D (VDR). Los VDR se activan en el hígado por 1,25$(OH)_2$D o por un ácido biliar secundario llamado ácido litocólico (LCA), que es producido por bacterias intestinales y actúa como un ligando fisiológico adicional para los VDR [71]. Tras su activación, los VDR forman un heterodímero con FXR/RXR y luego se unen al elemento de respuesta a la vitamina D del ADN. De esta manera, los VDR contribuyen a la degradación del LCA. La activación del VDR también modula el gen CYP7A1, el cual regula la conversión del colesterol en ácidos biliares [71]. Por lo tanto, este gen disminuye la síntesis de ácidos biliares, lo que indica que el VDR podría actuar como un sensor de ácidos biliares. En el intestino, se ha observado que el VDR mantiene la función de barrera intestinal al regular las proteínas de unión estrecha en el epitelio. Esto evita la translocación de bacterias o subproductos bacterianos hacia la circulación del huésped, lo que a su vez reduce la inflamación [71,72]. De esta manera, la vitamina D desempeña un papel fundamental al vincular los VDR con las vías de señalización que modulan la comunicación entre el eje intestino-hígado (**Figura 1**).

Además, se ha demostrado que los receptores de la vitamina D (VDR) influyen en la composición de la microbiota intestinal [73]. Estudios han indicado que la ausencia del gen VDR tiene un impacto negativo en las bacterias beneficiosas, como Lactobacillus, conocidas por su efecto antiinflamatorio. Por otro lado, los ratones knock-out para VDR presentaron un mayor riesgo de infecciones e inflamación en comparación con los ratones sin modificaciones [73]. Este aspecto resalta la importancia de restablecer la función de los VDR para prevenir un estado inflamatorio agravado que podría estar relacionado con un mayor riesgo de síndrome metabólico debido a su interacción con la microbiota intestinal [74].

De igual manera, se ha demostrado que los niveles bajos de 25(OH)D en suero están relacionados con un aumento de LPS, el cual está relacionado con una mayor inflamación y resistencia a la insulina. Este hallazgo destaca la importancia de la vitamina D en el mantenimiento de la homeostasis inmunológica como parte de la interacción fundamental entre la microbiota intestinal y la vitamina D **[75]**. Un estudio reciente en ratas obesas examinó el efecto de la suplementación con vitamina D en la microbiota intestinal. Las ratas recibieron una dieta alta en grasas y sacarosa y fueron tratadas con vitamina D (500 UI/kg/día) o metformina (200 mg/kg/día) durante 8 semanas (aproximadamente 2 meses). Se tomaron muestras de heces, sangre y tejidos para analizar B/F, LPS, TNF-α, GLP-1 y lípidos. Los resultados mostraron una disminución en los marcadores proinflamatorios y LPS con la suplementación de vitamina D. Por lo tanto, dirigir la atención a la microbiota intestinal con vitamina D podría ser una estrategia prometedora en el tratamiento de la diabetes **[76]**. Se ha observado que la suplementación con vitamina D se asocia con efectos beneficiosos en la composición de la microbiota intestinal. Esto se observó en los grupos de peso normal y sobrepeso **[76]**. En el grupo de peso normal, se observó una disminución en varias poblaciones de microorganismos, como Erysipelotrichaceae, Turicibacteraceae y Bifidobacteriaceae. El mismo efecto también se observó en los participantes con sobrepeso, además de una reducción en bacterias patógenas (Actinomycetaceae) **[76]**. Además, la vitamina D, a través de la remodelación epigenética, regula la fisiología intestinal. Aproximadamente el 3% de los genomas de ratones y humanos son regulados directa o indirectamente por la señalización de la vitamina D **[77]**.

La composición de la microbiota también se ve influenciada por el estado de la vitamina D. La suplementación con vitamina D no solo aumentó la diversidad de la microbiota, sino que también incrementó la proporción de Firmicutes a Bacteroidetes (B/F). Es bien sabido que una alta proporción de Firmicutes y una baja proporción de Bacteroidetes están asociadas con el síndrome metabólico y la obesidad. Además, los investigadores encontraron un aumento de microorganismos beneficiosos como Bifidobacterium y Akkermansia **[78]**. Por el contrario, en niños, los mismos investigadores observaron que la deficiencia de vitamina D causaba un exceso de Bacteroidetes, resultando en una proporción B/F significativamente mayor en comparación con aquellos con niveles adecuados de vitamina D **[63]**. Es posible que la disparidad en los hallazgos entre estos dos estudios se deba a las diferencias en los sujetos de estudio. Se sabe que la proporción B/F desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y se considera un determinante de la disbiosis intestinal. Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D conduce a la disbiosis, lo cual podría ser una razón probable para una mayor vulnerabilidad a enfermedades mediadas por la inflamación, como el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2 y la obesidad.

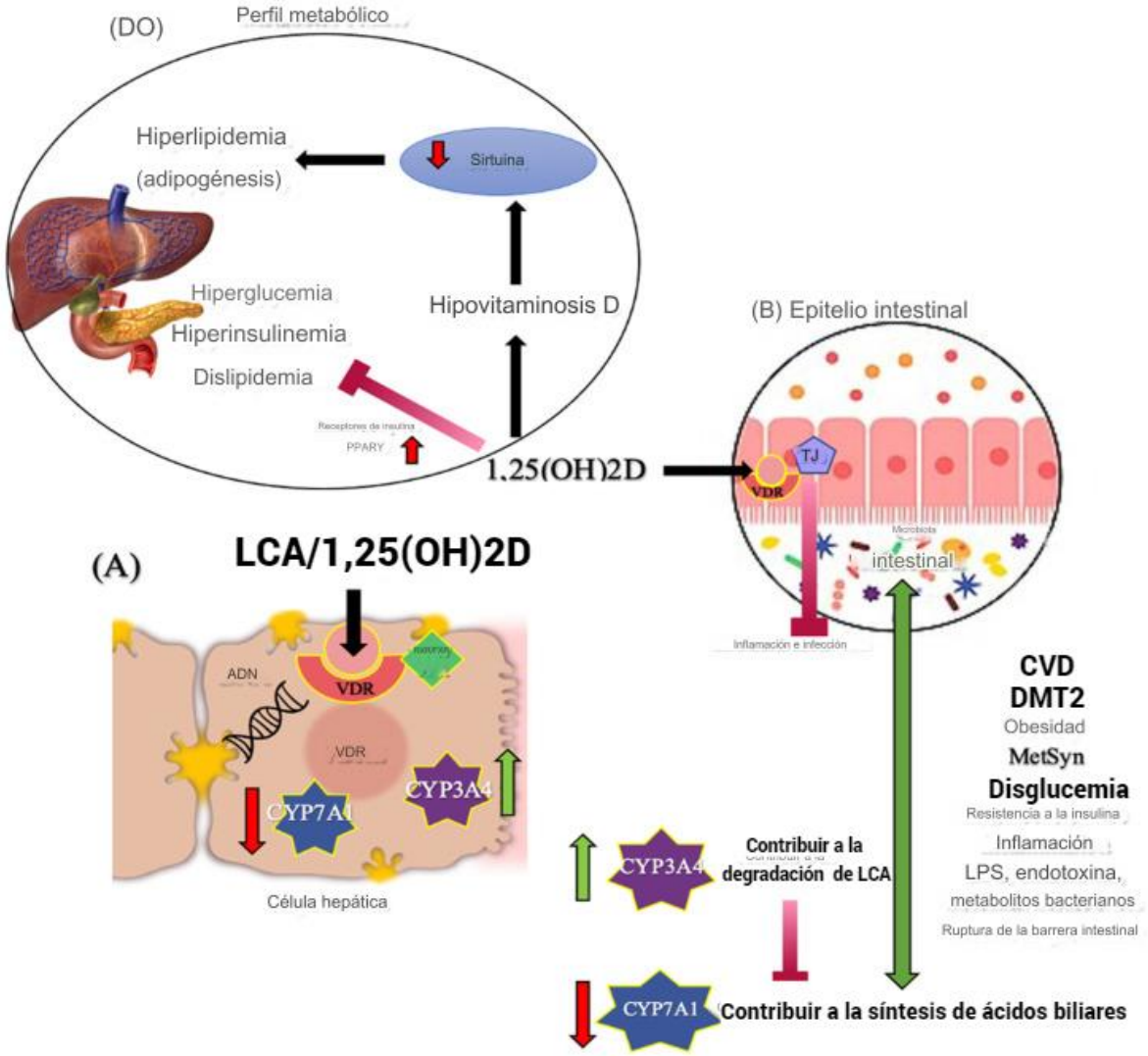

Figura 1.

La vitamina D, la microbiota intestinal y las enfermedades cardiometabólicas: un posible eje de tres vías. (**A**) En el hígado, el ácido litocólico (LCA) o 1,25(OH)$_2$D activan el receptor de vitamina D (VDR), que a su vez se une a la región VDRE del ADN después de la heterodimerización con FXR/RXR. Esta activación resulta en el aumento de regulación de la transcripción de CYP3A4, lo que contribuye a la degradación de LCA, y en la regulación a la baja de la transcripción de CYP7A1, lo que contribuye a la síntesis/toxicidad de ácidos biliares. (**B**) Además, el VDR también se activa en el epitelio intestinal. Esta activación regula las uniones estrechas epiteliales, evitando cualquier ruptura en la microbiota intestinal, previniendo así la inflamación y las infecciones por patógenos, mientras regula la transformación de ácidos biliares secundarios mediante el metabolismo microbiano intestinal. El VDR juega un papel en la regulación de este eje intestino-hígado. Cualquier interrupción en este eje resultará en permeabilidad intestinal, inflamación, síndrome metabólico y otras enfermedades cardiometabólicas. (**C**) 1,25(OH)$_2$D tiene una acción independiente multifacética (que no implica la microbiota intestinal) que mejora el perfil metabólico. La hipovitaminosis D está asociada con hiperlipidemia al reducir la sirtuina, una proteína de señalización involucrada en la regulación metabólica. La sirtuina estimula la lipólisis e inhibe la

adipogénesis. 1,25(OH)$_2$D disminuye la resistencia a la insulina mediante la expresión de receptores de insulina y PPAR-γ, un receptor nuclear.

Abreviaturas: **1,25(OH)$_2$D**, 1,25-dihidroxivitamina D; **CVD**, Enfermedad cardiovascular; **CYP3A4**, Citocromo P450; **CYP7A1**, Colesterol 7-α-hidroxilasa; **FXR**, Receptor X farnesoide; **LCA**, Ácido litocólico; **LPS**, Lipopolisacárido; **MetSyn**, Síndrome metabólico; **RXR**, Receptor X retinoide; **DMT2**, Diabetes mellitus tipo 2; **TJ**, Uniones estrechas; **VDR**, Receptor de vitamina D; **VDRE**, Elemento de respuesta a la vitamina D; **PPAR-γ**, Receptor activado por proliferadores de peroxisomas gamma.

7. LIMITACIONES

Las limitaciones de la literatura actual incluyen la disparidad en los estudios con diversas poblaciones, métodos de evaluación de la vitamina D, protocolos experimentales y variabilidad en las medidas de resultado, especialmente en lo que se refiere a la microbiota intestinal. Otras limitaciones incluyen la complejidad del síndrome metabólico como un trastorno multifactorial que requiere un enfoque más integral, así como la dificultad para extrapolar los resultados de estudios sobre la microbiota intestinal en modelos de roedores a humanos.

8. CONCLUSIONES

En conclusión, la evidencia respalda la existencia de un eje de tres vías entre la vitamina D, la microbiota y las enfermedades cardiometabólicas. Un nivel adecuado de vitamina D presentó un efecto beneficioso en la microbiota intestinal. Se ha observado que la disbiosis relacionada con la deficiencia de vitamina D se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiometabólicas como el síndrome metabólico, la obesidad y la diabetes tipo 2. Las personas con obesidad y diabetes presentan alteraciones en su microbioma intestinal. Es fundamental prestar atención al papel de la vitamina D y la microbiota en el síndrome metabólico, dado que este constituye un precursor establecido de la diabetes tipo 2 y otras enfermedades cardiometabólicas. Se requiere de más investigación para comprender la compleja relación entre la vitamina D, la microbiota y las enfermedades cardiometabólicas. Aunque cada vez existe más evidencia sobre la suplementación de vitamina D como tratamiento complementario para las enfermedades cardiometabólicas, se requieren pruebas más sólidas provenientes de estudios a gran escala y rigurosamente controlados.

Referencias

1. Cashman K.D., Kiely M. Recommended dietary intakes for vitamin D: Where do they come from, what do they achieve and how can we meet them? *J. Hum. Nutr. Diet.* 2014;27:434–442. doi: 10.1111/jhn.12226. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Chang S.W., Lee H.C. Vitamin D and health—The missing vitamin in humans. *Pediatr. Neonatol.* 2019;60:237–244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Del Valle H.B., Yaktine A.L., Taylor C.L., Ross A.C. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* National Academies Press; Washington, DC, USA: 2011. [PubMed] [Google Scholar]

4. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: Definitions and epidemiology. *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2007;4:32–38. doi: 10.3132/dvdr.2007.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol. Res. Pract.* 2014;2014:943162. doi: 10.1155/2014/943162. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] Retracted
6. Christakos S., Li S., De La Cruz J., Bikle D.D. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metabolism.* 2019;98:112–120. doi: 10.1016/j.metabol.2019.06.010. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. 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. doi: 10.14336/AD.2016.1021. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Cojic M., Kocic R., Klisic A., Kocic G. The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Front. Endocrinol.* 2021;12:610893. doi: 10.3389/fendo.2021.610893. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. Ganji V., Tangpricha V., Zhang X. Serum Vitamin D Concentration ≥75 nmol/L Is Related to Decreased Cardiometabolic and Inflammatory Biomarkers, Metabolic Syndrome, and Diabetes; and Increased Cardiorespiratory Fitness in US Adults. *Nutrients.* 2020;12:730. doi: 10.3390/nu12030730. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Liu L., Cao Z., Lu F., Liu Y., Lv Y., Qu Y., Gu H., Li C., Cai J., Ji S., et al. Vitamin D deficiency and metabolic syndrome in elderly Chinese individuals: Evidence from CLHLS. *Nutr. Metab.* 2020;17:58. doi: 10.1186/s12986-020-00479-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Raposo L., Martins S., Ferreira D., Guimarães J.T., Santos A.C. Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome—The PORMETSYN study. *BMC Endocr. Disord.* 2017;17:71. doi: 10.1186/s12902-017-0221-3. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Ahmad A.F., Dwivedi G., O'Gara F., Caparros-Martin J., Ward N.C. The gut microbiome and cardiovascular disease: Current knowledge and clinical potential. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2019;317:H923–H938. doi: 10.1152/ajpheart.00376.2019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Sharma S., Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: Where we are and where to go? *J. Nutr. Biochem.* 2019;63:101–108. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.10.003. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Carrelli A., Bucovsky M., Horst R., Cremers S., Zhang C., Bessler M., Schrope B., Evanko J., Blanco J., Silverberg S.J., et al. Vitamin D Storage in Adipose Tissue of Obese and Normal Weight Women. *J. Bone Miner. Res.* 2017;32:237–242. doi: 10.1002/jbmr.2979. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Pott-Junior H., Nascimento C.M.C., Costa-Guarisco L.P., Gomes G.A.D.O., Gramani-Say K., Orlandi F.D.S., Gratão A.C.M., Orlandi A.A.D.S., Pavarini S.C.I., Vasilceac F.A., 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;12:748. doi: 10.3390/nu12030748. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. AlAnouti F., Abboud M., Papandreou D., Mahboub N., Haidar S., Rizk R. Effects of Vitamin D Supplementation on Lipid Profile in Adults with the Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2020;12:3352. doi: 10.3390/nu12113352. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

17. Wu H., Ballantyne C.M. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ. Res.* 2020;126:1549–1564. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315896. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Wang Y., Zhu J., DeLuca H.F. Where is the vitamin D receptor? *Arch. Biochem. Biophys.* 2012;523:123–133. doi: 10.1016/j.abb.2012.04.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Zeitz U., Weber K., Soegiarto D.W., Wolf E., Balling R., Erben R.G. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003;17:509–511. doi: 10.1096/fj.02-0424fje. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Alvarez J.A., Ashraf A. Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int. J. Endocrinol.* 2010;2010:351385. doi: 10.1155/2010/351385. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Teegarden D., Donkin S.S. Vitamin D: Emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr. Res. Rev.* 2009;22:82–92. doi: 10.1017/S0954422409389301. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Sisley S.R., Arble D.M., Chambers A.P., Gutierrez-Aguilar R., He Y., Xu Y., Gardner D., Moore D.D., Seeley R.J., Sandoval D.A. Hypothalamic Vitamin D Improves Glucose Homeostasis and Reduces Weight. *Diabetes.* 2016;65:2732–2741. doi: 10.2337/db16-0309. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Dunlop T.W., Väisänen S., Frank C., Molnár F., Sinkkonen L., Carlberg C. The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. *J. Mol. Biol.* 2005;349:248–260. doi: 10.1016/j.jmb.2005.03.060. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Han L., Shen W.J., Bittner S., Kraemer F.B., Azhar S. PPARs: Regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR-β/δ and PPAR-γ *Future Cardiol.* 2017;13:279–296. doi: 10.2217/fca-2017-0019. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Lee K., Kim J. Serum vitamin D status and metabolic syndrome: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr. Res. Pract.* 2021;15:329–345. doi: 10.4162/nrp.2021.15.3.329. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Jamka M., Woźniewicz M., Jeszka J., Mardas M., Bogdański P., Stelmach-Mardas M. The effect of vitamin D supplementation on insulin and glucose metabolism in overweight and obese individuals: Systematic review with meta-analysis. *Sci. Rep.* 2015;5:16142. doi: 10.1038/srep16142. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Poolsup N., Suksomboon N., Plordplong N. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.* 2016;33:290–299. doi: 10.1111/dme.12893. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Chandler P.D., Wang L., Zhang X., Sesso H.D., Moorthy M.V., Obi O., Lewis J., Prince R.L., Danik J.S., Manson J.E., 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;73:577–593. doi: 10.1093/nutrit/nuv012. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Jorde R., Sollid S.T., Svartberg J., Schirmer H., Joakimsen R.M., Njølstad I., Fuskevåg O.M., Figenschau Y., Hutchinson M.Y. Vitamin D 20 000 IU per week for five years does not prevent progression from prediabetes to diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101:1647–1655. doi: 10.1210/jc.2015-4013. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Gulseth H.L., Wium C., Angel K., Eriksen E.F., Birkeland K.I. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Subjects with Type 2 Diabetes and Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2017;40:872–878. doi: 10.2337/dc16-2302. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

31. Lemieux P., Weisnagel J.S., Caron A.Z., Julien A.S., Morisset A.S., Carreau A.M., Poirier J., Tchernof A., Robitaille J., Bergeron J., et al. Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: A randomized, placebo-controlled trial. *Eur. J. Endocrinol.* 2019;181:287–299. doi: 10.1530/EJE-19-0156. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Moreira-Lucas T.S., Duncan A.M., Rabasa-Lhoret R., Vieth R., Gibbs A.L., Badawi A., Wolever T.M. Effect of vitamin D supplementation on oral glucose tolerance in individuals with low vitamin D status and increased risk for developing type 2 diabetes (EVIDENCE): A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2016;19:133–141. doi: 10.1111/dom.12794. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Lin L., Zhang L., Li C., Gai Z., Li Y. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2019;20:984–995. doi: 10.2174/1389203720666190807130504. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Ni W., Watts S.W., Ng M., Chen S., Glenn D.J., Gardner D.G. Elimination of vitamin D receptor in vascular endothelial cells alters vascular function. *Hypertension.* 2014;64:1290–1298. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03971. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
35. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M., Xiang W., Zheng W., Kong J. Vitamin D: A negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004;89:387–392. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.03.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Kheiri B., Abdalla A., Osman M., Ahmed S., Hassan M., Bachuwa M. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: A narrative review. *Clin. Hypertens.* 2018;24:9. doi: 10.1186/s40885-018-0094-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Ghobadi S., Rostami Z.H., Marzijarani M.S., Faghih S. Association of Vitamin D Status and Metabolic Syndrome Components in Iranian Children. *Int. J. Prev. Med.* 2019;10:77. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
38. Javed Z., Papageorgiou M., Deshmukh H., Kilpatrick E.S., Mann V., Corless L., Abouda G., Rigby A.S., Atkin S.L., Sathyapalan T. A Randomized, Controlled Trial of Vitamin D Supplementation on Cardiovascular Risk Factors, Hormones, and Liver Markers in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients.* 2019;11:188. doi: 10.3390/nu11010188. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Krivoy A., Onn R., Vilner Y., Hochman E., Weizman S., Paz A., Hess S., Sagy R., Kimhi-Nesher S., Kalter E., et al. Vitamin D Supplementation in Chronic Schizophrenia Patients Treated with Clozapine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Clinical Trial. *EBioMedicine.* 2017;26:138–145. doi: 10.1016/j.ebiom.2017.11.027. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Yin X., Yan L., Lu Y., Jiang Q., Pu Y., Sun Q. Correction of hypovitaminosis D does not improve the metabolic syndrome risk profile in a Chinese population: A randomized controlled trial for 1 year. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2016;25:71–77. [PubMed] [Google Scholar]
41. Talaei A., Mohamadi M., Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013;5:8. doi: 10.1186/1758-5996-5-8. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Salekzamani S., Mehralizadeh H., Ghezel A., Salekzamani Y., Jafarabadi M.A., Bavil A.S., Gargari B.P. Effect of high-dose vitamin D supplementation on cardiometabolic risk factors in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled double-blind clinical trial. *J. Endocrinol. Investig.* 2016;39:1303–1313. doi: 10.1007/s40618-016-0507-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

43. Bennouar S., Cherif A.B., Kessira A., Bennouar D.E., Abdi S. Association and interaction between vitamin D level and metabolic syndrome for non-alcoholic fatty liver disease. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2021;20:1309–1317. doi: 10.1007/s40200-021-00857-5. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Yoo T., Choi W., Hong J.H., Lee J.Y., Kim J.M., Shin I.S., Yang S.J., Amminger P., Berk M., Yoon J.S., et al. Association Between Vitamin D Insufficiency and Metabolic Syndrome in Patients with Psychotic Disorders. *Psychiatry Investig.* 2018;15:396–401. doi: 10.30773/pi.2017.08.30. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Chew C., Reynolds J.A., Lertratanakul A., Wu P., Urowitz M., Gladman D.D., Fortin P.R., Bae S.C., Gordon C., Clarke A.E., et al. Lower vitamin D is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in systemic lupus: Data from an international inception cohort. *Rheumatology.* 2021;60:4737–4747. doi: 10.1093/rheumatology/keab090. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Mirhosseini N., Rainsbury J., Kimball S.M. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front. *Cardiovasc. Med.* 2018;5:87. doi: 10.3389/fcvm.2018.00087. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
47. Fukuda S., Ohno H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Semin. Immunopathol.* 2014;36:103–114. doi: 10.1007/s00281-013-0399-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
48. Festi D., Schiumerini R., Eusebi L.H., Marasco G., Taddia M., Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2014;20:16079–16094. doi: 10.3748/wjg.v20.i43.16079. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
49. Belizário J.E., Faintuch J. Microbiome and Gut Dysbiosis. *Exp. Suppl.* 2018;109:459–476. [PubMed] [Google Scholar]
50. Kaushal D., Kalsi G. Dietary intervention of prebiotics and vitamins on gut health of children. *Nutr. Food Sci.* 2022;52:1045–1054. doi: 10.1108/NFS-09-2021-0267. [CrossRef] [Google Scholar]
51. Malesza I.J., Malesza M., Walkowiak J., Mussin N., Walkowiak D., Aringazina R., Bartkowiak-Wieczorek J., Mądry E. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells.* 2021;10:3164. doi: 10.3390/cells10113164. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
52. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., Semenkovich C.F., Gordon J.I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004;101:15718–15723. doi: 10.1073/pnas.0407076101. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
53. Fei N., Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J.* 2013;7:880–884. doi: 10.1038/ismej.2012.153. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
54. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L., Griffin N.W., Lombard V., Henrissat B., Bain J.R., et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science.* 2013;341:1241214. doi: 10.1126/science.1241214. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
55. Vrieze A., Van Nood E., Holleman F., Salojärvi J., Kootte R.S., Bartelsman J.F., Dallinga–Thie G.M., Ackermans M.T., Serlie M.J., Oozeer R., et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012;143:913–916.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2012.06.031. Correction in *Gastroenterology* **2013**, *144*, 250. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
56. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444:1022–1023. doi: 10.1038/4441022a. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Duncan S.H., Lobley G.E., Holtrop G., Ince J., Johnstone A.M., Louis P., Flint H.J. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int. J. Obes.* 2008;32:1720–1724. doi: 10.1038/ijo.2008.155. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
58. Tomas J., Mulet C., Saffarian A., Cavin J.B., Ducroc R., Regnault B., Kun Tan C., Duszka K., Burcelin R., Wahli W., et al. High-fat diet modifies the PPAR-gamma pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2016;113:E5934–E5943. doi: 10.1073/pnas.1612559113. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
59. Pendyala S., Walker J.M., Holt P.R. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology.* 2012;142:1100–1101.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2012.01.034. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
60. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., Neyrinck A.M., Fava F., Tuohy K.M., Chabo C., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56:1761–1772. doi: 10.2337/db06-1491. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
61. Creely S.J., McTernan P.G., Kusminski C.M., Fisher F.M., Da Silva N.F., Khanolkar M., Evans M., Harte A.L., Kumar S. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007;292:E740–E747. doi: 10.1152/ajpendo.00302.2006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
62. Lau W.L., Tran T., Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K., Vaziri N.D. Diabetes and the Gut Microbiome. *Semin. Nephrol.* 2021;41:104–113. doi: 10.1016/j.semnephrol.2021.03.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Singh P., Rawat A., Saadaoui M., Elhag D., Tomei S., Elanbari M., Akobeng A.K., Mustafa A., Abdelgadir I., Udassi S., et al. Tipping the Balance: Vitamin D Inadequacy in Children Impacts the Major Gut Bacterial Phyla. *Biomedicines.* 2022;10:278. doi: 10.3390/biomedicines10020278. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Amar J., Serino M., Lange C., Chabo C., Iacovoni J., Mondot S., Lepage P., Klopp C., Mariette J., Bouchez O., et al. Involvement of tissue bacteria in the onset of diabetes in humans: Evidence for a concept. *Diabetologia.* 2011;54:3055–3061. doi: 10.1007/s00125-011-2329-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Yoshida N., Emoto T., Yamashita T., Watanabe H., Hayashi T., Tabata T., Hoshi N., Hatano N., Ozawa G., Sasaki N., et al. Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis. *Circulation.* 2018;138:2486–2498. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Koh A., Molinaro A., Ståhlman M., Khan M.T., Schmidt C., Mannerås-Holm L., Wu H., Carreras A., Jeong H., Olofsson L.E., et al. Microbially Produced Imidazole Propionate Impairs Insulin Signaling through mTORC1. *Cell.* 2018;175:947–961.e17. doi: 10.1016/j.cell.2018.09.055. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Caesar R., Reigstad C.S., Bäckhed H.K., Reinhardt C., Ketonen M., Lundén G.Ö., Cani P.D., Bäckhed F. Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice. *Gut.* 2012;61:1701–1707. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301689. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Rajagopala S.V., Vashee S., Oldfield L.M., Suzuki Y., Venter J.C., Telenti A., Nelson K.E. The Human Microbiome and Cancer. *Cancer Prev. Res.* 2017;10:226–234. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0249. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

69. Lach G., Schellekens H., Dinan T.G., Cryan J.F. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics.* 2018;15:36–59. doi: 10.1007/s13311-017-0585-0. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Singh R., Zogg H., Wei L., Bartlett A., Ghoshal U.C., Rajender S., Ro S. Gut Microbial Dysbiosis in the Pathogenesis of Gastrointestinal Dysmotility and Metabolic Disorders. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2021;27:19–34. doi: 10.5056/jnm20149. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Bakke D., Chatterjee I., Agrawal A., Dai Y., Sun J. Regulation of Microbiota by Vitamin D Receptor: A Nuclear Weapon in Metabolic Diseases. *Nucl. Recept. Res.* 2018;5:101377. doi: 10.11131/2018/101377. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Su D., Nie Y., Zhu A., Chen Z., Wu P., Zhang L., Luo M., Sun Q., Cai L., Lai Y., et al. Vitamin D Signaling through Induction of Paneth Cell Defensins Maintains Gut Microbiota and Improves Metabolic Disorders and Hepatic Steatosis in Animal Models. *Front. Physiol.* 2016;7:498. doi: 10.3389/fphys.2016.00498. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Jin D., Wu S., Zhang Y.G., Lu R., Xia Y., Dong H., Sun J. Lack of Vitamin D Receptor Causes Dysbiosis and Changes the Functions of the Murine Intestinal Microbiome. *Clin. Ther.* 2015;37:996–1009.e7. doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Zhang J., Zhang Y., Xia Y., Sun J. Imbalance of the intestinal virome and altered viral-bacterial interactions caused by a conditional deletion of the vitamin D receptor. *Gut Microbes.* 2021;13:1957408. doi: 10.1080/19490976.2021.1957408. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
75. Luthold R.V., Fernandes G.R., Franco-de-Moraes A.C., Folchetti L.G., Ferreira S.R.G. Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism.* 2017;69:76–86. doi: 10.1016/j.metabol.2017.01.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
76. Hussein H.M., Elyamany M.F., Rashed L.A., Sallam N.A. Vitamin D mitigates diabetes-associated metabolic and cognitive dysfunction by modulating gut microbiota and colonic cannabinoid receptor 1. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2022;170:106105. doi: 10.1016/j.ejps.2021.106105. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
77. Voland L., Le Roy T., Debédat J., Clément K. Gut microbiota and vitamin status in persons with obesity: A key interplay. *Obes. Rev.* 2022;23:e13377. doi: 10.1111/obr.13377. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
78. Singh P., Rawat A., Alwakeel M., Sharif E., Al Khodor S. The potential role of vitamin D supplementation as a gut microbiota modifier in healthy individuals. *Sci. Rep.* 2020;10:21641. doi: 10.1038/s41598-020-77806-4. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]