



ARTÍCULO ORIGINAL / Original

VITAMINA D, INHIBIDOR DE LA PROTEASA LEUCOCITARIA SECRETORA (SLPI) Y OBESIDAD EN MUJERES ADULTAS MAYORES. ESTUDIO PRELIMINAR

Mariana Seijo,^{1*} Nella Gabriela Ambrossi,² Marina Soledad Bonanno,¹ Magalí Zeni Coronel,¹ Eduardo Chuluyan,² Susana Noemí Zeni,¹ Beatriz Oliveri¹

1. Laboratorio Osteoporosis y Enfermedades metabólicas óseas. INIGEM-CONICET-UBA.

Buenos Aires, Argentina

2. CEFYBO-CONICET, Facultad de Medicina, UBA. Buenos Aires, Argentina

Resumen

La vitamina D tiene acciones antiinflamatorias y aumenta la expresión de péptidos antimicrobianos. Niveles bajos de 25 hidroxivitamina D (25OHD) se relacionan con la obesidad. El inhibidor secretor de proteasa leucocitaria (SLPI) es un péptido serina proteasa no glicosilado con actividad antimicrobiana y antiinflamatoria que podría asociarse con la obesidad y la inflamación. Objetivo: evaluar la correlación entre la 25OHD y el SLPI en las mujeres y su relación con la obesidad. Para ello, se incluyeron 32 mujeres posmenopáusicas (69±6 años), sin patologías o medicaciones que pudieran afectar el estado inflamatorio. Se midieron el peso corporal (PC) (kg) y estatura (m) y se calculó el índice de masa corporal (IMC). Se determinaron los niveles de SLPI (ng/mL) (ELISA) y 25OHD (ng/mL) (RIA). La masa grasa (densitometría) (gr) se normalizó por el PC para obtener el porcentaje de masa

grasa (PMG). Resultados (X±SD): el IMC fue de 30,3±6,9 y el PMG de 43,9±9,6. SLPI osciló entre 1,9 y 29,7 (13,1±6,8) y la 25OHD entre 8,2 y 48 ng/mL (22,1±13,7). El PMG, pero no el IMC, se correlacionó negativamente con el SLPI ($r=-0,64$, $p=0,01$) y la 25OHD ($r=-0,69$, $p=0,01$). El SLPI se correlacionó con la 25OHD ($r=0,61$, $p=0,01$). Tomando las mujeres obesas con suficiencia de 25OHD, la correlación entre ambos fue altamente significativa ($r=0,97$; $p<0,0001$). Conclusiones: además de favorecer la liberación de péptidos antimicrobianos, nuestros resultados mostraron que niveles adecuados de 25OHD correlacionan positivamente con SLPI en obesidad. Serían necesarios estudios adicionales en una población más amplia para aclarar si esta correlación es clínicamente relevante.

Palabras clave: inhibidor de la proteasa leucocitaria secretora, vitamina D y obesidad, mujeres

*E-mail: mseijo@fmed.uba.ar

VITAMIN D, SECRETORY LEUKOCYTE PROTEASE INHIBITOR (SLPI) AND OBESITY IN ELDER WOMEN. PRELIMINARY STUDY

Abstract

Vitamin D has anti-inflammatory actions, increasing the expression of antimicrobial peptides. Low levels of 25hydroxyvitamin D (25OHD) are associated with obesity. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) is a non-glycosylated serine protease peptide with antimicrobial and anti-inflammatory activity, which could be associated with obesity and inflammation. Objective: to evaluate the correlation between 25OHD and SLPI in women and its relationship with obesity. Thirty-two postmenopausal women (69±6 years), without conditions or medications that could affect their inflammatory status, were included. Body weight (BW) (kg) and height (m) were measured and body mass index (BMI) was calculated. SLPI (ng/mL)

(ELISA) and 25OHD (ng/mL) (RIA) levels were determined. Fat mass (densitometry) (gr) was normalized by BW to obtain percent fat mass (PFM). Results (X±SD): BMI was 30.3±6.9 and PFM was 43.9±9.6. SLIP ranged from 1.9 to 29.7 (13.1±6.8) and 25OHD ranged from 8.2 to 48 ng/mL (22.1±13.7). PFM, but not BMI, negatively correlated with SLIP ($r=-0.64$, $p=0.01$) and 25HOD ($r=-0.69$, $p=0.01$). SLPI correlated with 25OHD ($r=0.61$, $p=0.01$). For obese women with 25OHD sufficiency, the correlation between both was highly significant ($r=0.97$; $p<0.0001$). Conclusions: In addition to favoring the release of antimicrobial peptides, our results showed that adequate 25OHD levels correlate positively with SLIP in obesity. Further studies in a larger population would be necessary to clarify whether this correlation is clinically relevant.

Keywords: Secretory leukocyte protease inhibitor, vitamin D and obesity, women

Introducción

La vitamina D (VD) es esencial para la salud ósea y la regulación del metabolismo fosfocálcico. En los últimos años se han ampliado las investigaciones sobre su participación en la homeostasis de diferentes sistemas: cardiovascular, muscular, sistema inmune tanto innato como adquirido, y en la regulación del crecimiento y diferenciación celular.¹

El estado nutricional respecto de la VD se clasifica en suficiencia, insuficiencia y deficiencia según los niveles séricos 25OHD. Diversos factores de riesgo se encuentran implicados en la posibilidad de alcanzar niveles bajos de 25OHD. Entre ellos podemos citar la edad extrema, el sexo femenino, la desnutrición, el fototipo de piel oscura, la estación invernal, el nivel socioeconómico bajo y la obesidad.² Se ha demostrado que la obesidad, definida por un IMC > 30 kg/m², se encuentra asociada a un mayor riesgo de insuficiencia/

deficiencia de VD en sujetos de todas las edades independiente de la latitud y del estado de desarrollo socioeconómico del individuo.^{2,3}

El inhibidor secretor de proteasa leucocitaria (SLPI) es una proteína catiónica no glicosilada, secretada por varios tipos celulares incluyendo neutrófilos, macrófagos, plaquetas y células epiteliales, entre otras. Su expresión puede ser alterada por diversos estímulos, incluyendo lipopolisacáridos (LPS), elastasa neutrofílica y citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias.⁴ El SLPI desempeña funciones entre las que podemos citar: (i) efectos antimicrobianos, proporcionando una primera línea de defensa contra la infección, (ii) control del procesamiento de mediadores inflamatorios que protegerán al huésped de daños tisulares excesivos generados por enzimas proteolíticas liberadas durante la inflamación, (iii) supresión de las respuestas inflamatorias controlando la actividad del factor de transcripción



NFKB, (iv) regulación de la producción y la función proinmunogénica de las trampas extracelulares de neutrófilos y (v) favorecer la reparación; asimismo es un componente de la maquinaria molecular que controla el crecimiento, la diferenciación y la apoptosis celular. El resultado neto de las acciones del SLPI es contrarrestar las respuestas inflamatorias excesivas.⁵

Como es sabido, la obesidad es un estado crónico multifactorial de balance energético positivo y acumulación excesiva de grasa, que conlleva un estado de inflamación crónica de bajo grado asociado a una disminución de la esperanza de vida.^{2,6} La relación de la VD y la obesidad ha sido estudiada y se ha reportado que tanto la masa grasa (MG) como el porcentaje de masa grasa (PMG) se asocian de forma inversa con los niveles de VD independientemente de la latitud y la edad^{2,7} y tanto en los individuos con obesidad como en los que presentan insuficiencia de VD existe una elevación de los niveles de citoquinas proinflamatorias.⁸⁻¹⁰ El SLPI también se expresa en el tejido adiposo y puede desempeñar una función antiinflamatoria en los adipocitos reduciendo la expresión sistémica y local de las citoquinas inflamatorias, incluido el TNF- α .^{10,11}

Sobre la base de lo expuesto, el objetivo del presente estudio fue relacionar los niveles de SLPI con el sobrepeso y la obesidad y determinar la relación existente entre los niveles de VD y SLPI en mujeres posmenopáusicas.

Materiales y métodos

Materiales

Diseño del estudio

Estudio descriptivo de base poblacional.

Población

Un total de 123 mujeres mayores de 65 años se presentaron para ser evaluadas en el contexto de la Semana de la Osteoporosis en el Hospital de Clínicas José de San Martín de la Universidad de Buenos Aires (UBA), en el año 2019. Del total de participantes, solo 32 fueron

incorporadas al análisis ya que el resto contaba con uno o más de los criterios de exclusión.

Muestra

Todas las mujeres completaron un cuestionario que incluía antecedentes clínicos, nutricionales y tipo de medicación utilizada durante los últimos 3 meses previos al estudio.

Las muestras de sangre fueron obtenidas en ayunas. Dichas muestras fueron centrifugadas y los sueros guardados congelados a $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta la realización de las mediciones bioquímicas.

Criterios de inclusión: mujeres mayores de 65 años.

Criterios de exclusión: mujeres bajo tratamiento con fármacos que afecten el metabolismo óseo y mineral, y mujeres con patologías o medicaciones que pudieran alterar el estado inflamatorio (enfermedades infecciosas en los últimos 3 meses; enfermedades autoinmunes; insuficiencia renal [clearance de creatinina $<60\text{ mL/min}$], cáncer, medicación glucocorticoide o inmunosupresora).

Variables del estudio

Variables antropométricas

- Edad: en años.
- Talla: medida en centímetros, tomando la altura desde la coronilla de la cabeza hasta los pies (talones) de pie (parado).
- Peso corporal: expresada en kilogramos, tomando el valor del peso corporal con la ropa puesta, sin zapatos o accesorios pesados, como teléfonos móviles y carteras, y utilizando balanzas de pesaje manual.
- Índice de masa corporal (IMC): talla sobre el peso al cuadrado. Se utilizaron los puntos de corte del IMC establecidos por la OMS que define un IMC $< 18,5$ con delgadez, entre 18,5 y 24,9 normal, entre 25 y 29,9 con sobrepeso y de 30 o más con obesidad.¹²
- Porcentaje de masa grasa (PMG): valor de masa grasa (MG) en gramos normalizada por el peso corporal en kilogramos.

Variables densitométricas

- Masa grasa: medida en gramos por el método de absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA), la cual utiliza una dosis muy pequeña de radiación ionizante para producir imágenes del interior del cuerpo.

Consideraciones éticas

Las participantes firmaron un consentimiento informado previo a quedar incluidas dentro de él. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas, según disposición de ANMAT 5330/97, cumpliendo con sus requisitos éticos, legales y jurídicos basados en el Código de Núremberg y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (última versión y sus modificaciones).

Métodos

Seguimiento de las participantes

Al finalizar el procesamiento de todas las muestras, cada participante recibió el informe de los resultados de sus estudios.

Determinaciones bioquímicas

Las determinaciones de 25OHD fueron realizadas mediante el método de radioinmunoanálisis (RIA)/Competición proteica comercial (Elecsys® Vitamin D Roche S.A.) (Sensibilidad 2,2 ng/mL). Para el estudio de los distintos parámetros, las mujeres fueron divididas según la concentración de 25OHD en aquellas con niveles < 30 ng/mL (insuficiencia) y aquellas con niveles > 30 ng/mL (suficiencia).¹³

Las determinaciones de SLPI fueron realizadas en el CEFYBO-CONICET, Facultad de Medicina, UBA, Argentina, mediante metodología de doble anticuerpo por ELISA.¹⁴

Los análisis bioquímicos fueron realizados en un único ensayo para evitar las variaciones interensayo, al final del estudio.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como media \pm desvío estándar (DE) para variables continuas. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov

para analizar la normalidad de las variables. En función de los resultados de esta prueba se realizaron análisis descriptivos de la población, paramétricos o no paramétricos. Las comparaciones entre grupos se efectuaron usando ANOVA para muestras independientes. Las correlaciones se calcularon mediante la prueba de Pearson. Un valor de $p < 0,05$ se consideró significativo. Para el análisis estadístico se utilizó un procesador SPSS 20.0® Chicago, IL, USA.

Resultados

La edad promedio de las mujeres incluidas en el estudio fue de 69 ± 6 años, con una talla de $1,55 \pm 0,07$ metros, un peso de $72,1 \pm 16,1$ kg y un IMC de $30,3 \pm 6,9$ kg/m². El valor total promedio de MG fue de $32,4 \pm 12,2$ g y de PMG fue de $44,7 \pm 29,7\%$. El valor promedio de los niveles de 25OHD fueron de $22,1 \pm 13,7$ ng/mL, mientras que los de SLPI fueron de $13,1 \pm 6,8$ ng/mL (Tabla 1).

El % de PMG correlacionó negativamente tanto con los niveles de SLPI ($r = -0,64$; $p < 0,01$) como con los niveles de 25OHD ($r = -0,69$; $p < 0,01$) (Figura 1).

Los niveles de SLPI y los de 25OHD cuando se consideró el grupo total de las mujeres estudiadas presentaron una correlación positiva entre ellos ($r = 0,61$; $p < 0,01$) (Figura 2 A). Sin embargo, cuando solo se tomaron las mujeres obesas con suficiencia de VD, la correlación se hizo altamente significativa ($r = 0,97$; $p < 0,0001$) (Figura 2 B). Contrariamente, la correlación entre VD y SLPI en las mujeres con niveles de 25OHD < 30 ng/mL no presentó significancia estadística ($r = -0,23$; $p = 0,35$).

Cuando las mujeres fueron divididas en grupos según el nivel de 25OHD, se observó que aquellas con niveles < 30 ng/mL presentaban menor talla, mayor peso corporal y mayor IMC. Por otra parte, en este grupo, los niveles de SLPI fueron significativamente menores ($p < 0,0001$), mientras que los valores promedio de MG y PMG fueron significativamente mayores ($p < 0,001$) (Tabla 1).



Tabla 1. Variables antropométricas y bioquímicas en el total de mujeres y divididas por grupos según el nivel de 25OHD.

	Total de mujeres (n=32)	< 30ng/mL (n=18)	>30ng/mL (n=14)
Edad (años)	69±6 (60 - 82)	68±6 (60 - 82)	70±5 (61 - 80)
Talla (m)	1,55±0,07 (1,43 - 1,68)	1,52±0,06 (1,42 - 1,63)	1,58±0,07* (1,50 - 1,68)
Peso (kg)	72,1±16,1 (50 - 122)	77,2±16,9 (55 - 122)	65,5±12,6* (50 - 90)
IMC (kg/m ²)	30,3±6,9 (18,5 - 48,1)	33,3±6,7 (24 - 48,1)	26,5±5,4** (18,5 - 37,5)
MG (g)	32,4±12,2 (8 - 56)	37,7±10,1 (24 - 56)	25,1±10,6*** (8 - 48)
PMG (%)	43,9±9,6 (16,3 - 62,3)	48,6±5,7 (42,6 - 62,3)	37,8±10,1*** (16,3 - 53,2)
VD (ng/mL)	22,1±13,7 (8,2- 48)	10,6±1,9 (8,2 - 18)	36,9±5,2*** (30- 48)
SLIP (ng/mL)	13,1±6,8 (1,9 - 29,7)	9,5±5,2 (1,9 - 18,5)	18,6±5,2*** (7,9 - 29,7)

*p<0.05 Vs. < 30ng/mL; **p<0.01 Vs. < 30ng/mL; ***p<0.001 Vs. < 30ng/mL.

IMC: índice de masa corporal; MG: masa grasa; PMG: porcentaje masa grasa; VD: vitamina D (25OHD).

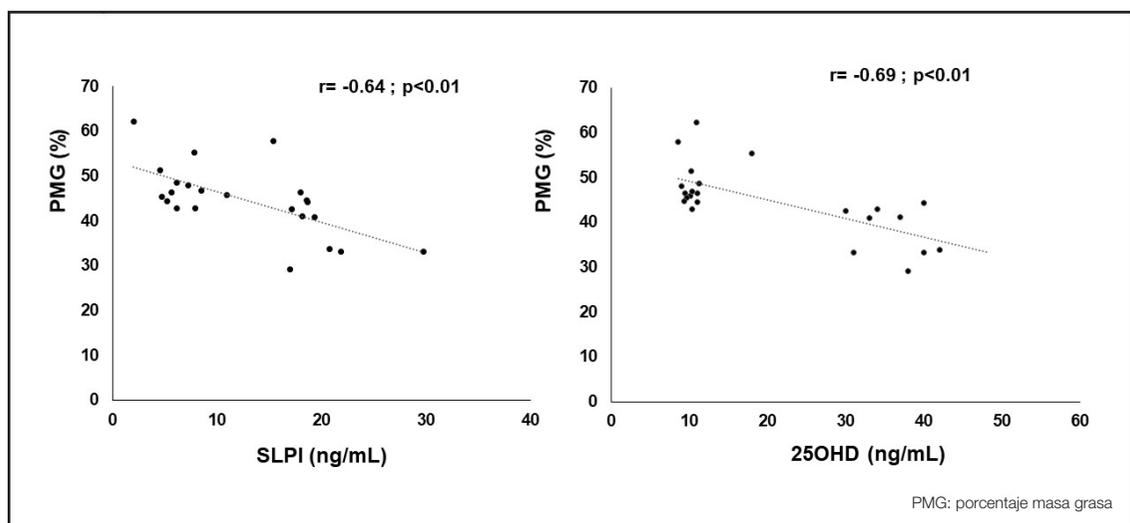


Figura 1. Correlación entre los niveles de SLPI y 25OHD con el porcentaje de masa grasa en el total de mujeres. Se observa una correlación negativa y significativa entre los niveles de SLPI y 25OHD con el porcentaje de masa grasa, indicando posibles implicaciones en la regulación del metabolismo lipídico y la salud general.

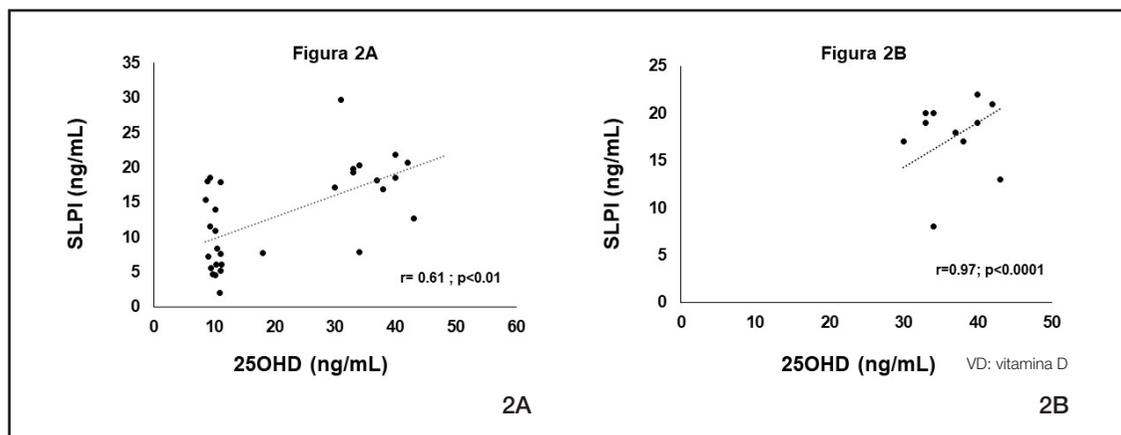


Figura 2. Correlación entre los niveles de SLPI y 25OHD. La figura muestra una correlación positiva y significativa entre los niveles de SLPI y 25OHD, sugiriendo una posible interacción entre estos biomarcadores en el contexto del metabolismo lipídico y la salud general. **A:** Correlación entre los niveles de SLPI y 25OHD en el total de mujeres analizadas. La figura muestra una relación significativa entre estos biomarcadores en la población general de mujeres. **B:** Correlación entre los niveles de SLPI y 25OHD en mujeres obesas con suficiencia de vitamina D. Se observa una interacción notable entre los niveles de SLPI y 25OHD en este subgrupo específico, sugiriendo posibles implicaciones en el metabolismo y la salud de las mujeres obesas con niveles adecuados de vitamina D.

Discusión

Los resultados de este estudio preliminar evidenciaron que los niveles de SLPI correlacionan directamente con los niveles de 25OHD.

La relación inversa entre el estado nutricional de VD y la MG ha sido ampliamente estudiada.^{2,7} En el presente estudio en mujeres posmenopáusicas con distinto IMC confirmamos dichas investigaciones, lo cual muestra que la insuficiencia/deficiencia de VD estaría directamente asociada a mayor contenido corporal de masa grasa.

Varias hipótesis tratan de explicar los bajos niveles de VD observados en sujetos obesos. Se ha postulado que estarían relacionados no solo con una menor exposición solar sino con una menor hidroxilación hepática de la VD. La menor síntesis de 25OHD sería responsable del desarrollo del hiperparatiroidismo secundario que se observa frecuentemente en sujetos

con alto grado de obesidad.² Sin embargo, el mecanismo más aceptado es el secuestro de VD en el exceso de tejido adiposo. Una reciente revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios demostró que la obesidad disminuye significativamente los niveles de 25OHD respecto de sujetos con sobrepeso, concluyendo que el almacenamiento en el tejido adiposo sería el responsable de ello.^{2,15-18}

Varias hipótesis trataron de explicar la asociación entre obesidad e inflamación crónica, entre ellas el efecto ejercido por el excesivo consumo de dietas ricas en grasas saturadas. Esta dieta estimula el desarrollo de proteobacterias liberadoras de LPS, los cuales promueven un estado inflamatorio y con ello un aumento en la permeabilidad intestinal. Este hecho facilita el pasaje de LPS al torrente sanguíneo, proceso denominado “endotoxemia metabólica”. Los LPS junto a los ácidos grasos



(especialmente los saturados) y especies reactivas de oxígeno favorecen la activación de receptores *toll*s (TLRs). Dicho proceso activa la vía de señalización del NFκB, lo cual conduce a un incremento en la liberación de citoquinas inflamatorias, responsables de la inflamación sistémica observada en personas con alto grado de obesidad.^{9,16,19}

Varios estudios epidemiológicos recientes han indicado la existencia de una asociación significativa entre la deficiencia de VD y la mayor incidencia, o agravamiento, de enfermedades infecciosas y enfermedades inflamatorias autoinmunes asociadas al aumento de citoquinas proinflamatorias.^{9,15,19} En este sentido, se necesitan niveles adecuados de 25OHD

para el proceso por el cual la VD controla el estado inflamatorio. Diversos estudios experimentales han demostrado que la VD reduce la activación de receptores TLRs y mantiene en estado inactivo a NFκB impidiendo la fosforilación y degradación de la proteína inhibidora de kappa B (IκB). Por otra parte, la unión 1,25(OH)₂D/VDR dificulta la translocación del NF-κB al núcleo promoviendo una disminución del proceso inflamatorio. Por último, la VD reduciría la fosforilación de la subunidad p65 dentro del complejo NF-κB impidiendo la liberación de citoquinas proinflamatorias (Figura 3).^{9,17,18}

El mecanismo intracelular graficado en la figura 3 explicaría alguno de los hallados clínicos

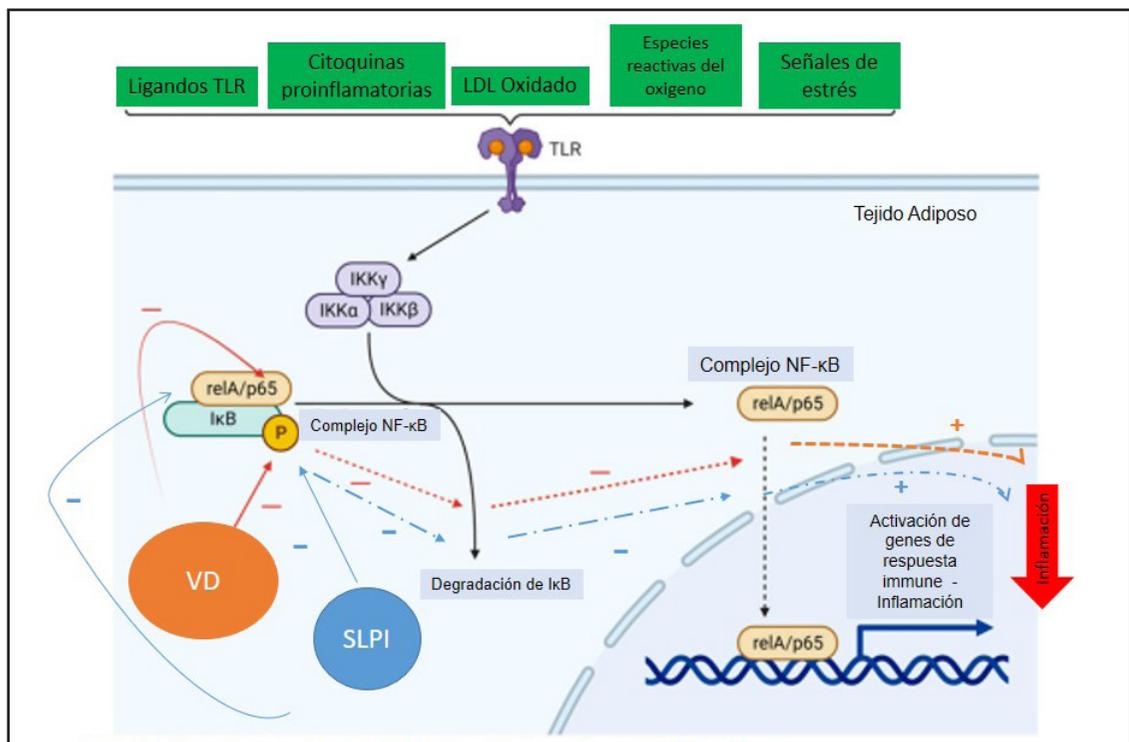


Figura 3. Mecanismo de acción de la VD y SLPI en la inflamación asociada a la obesidad. La vitamina D (VD) y el inhibidor secretor de leucoproteasa (SLPI) juegan roles cruciales en la modulación de la inflamación en el contexto de la obesidad. La VD ayuda a reducir la inflamación al inhibir la producción de citoquinas proinflamatorias, mientras que el SLPI protege los tejidos al neutralizar las proteasas liberadas durante la respuesta inflamatoria. Juntos, estos mecanismos contribuyen a mitigar los efectos inflamatorios asociados con la obesidad. Tomado y adaptado de Popa AD y col.⁹ SLPI: Inhibidor secretor de proteasa leucocitaria; VD: Vitamina D.

y epidemiológicos observados en sujetos con algo grado de obesidad. En este sentido se ha reportado que los niveles de VD se asocian inversamente con los niveles de TNF- α e IL6; contrariamente, la suplementación con VD disminuye los niveles de marcadores inflamatorios.^{20,21} Estos hechos evidencian los beneficios de la adecuación de VD sobre la condición de inflamación crónica asociada a la obesidad.⁹

Se ha sugerido la existencia de una asociación entre el estado inflamatorio crónico de la obesidad y SLPI.^{22,23} Experimentalmente se observó que la expresión de SLPI aumenta en tejido adiposo por el consumo de dietas que inducen obesidad y que regula la inmunidad innata y adaptativa, previniendo la degradación de los inhibidores de NF κ B, I κ B α e I κ B β , respectivamente.^{5,22,23} Asimismo, SLPI compite con el componente p65 de NF κ B para unirse a las regiones promotoras de genes proinflamatorios, incluyendo TNF- α y CXCL8 inhibiendo su producción (Figura 3).^{22,23} Clínicamente se reportó una correlación significativa entre los niveles circulantes de SLPI e IMC.²² En concordancia con estos hallazgos, los resultados del presente estudio muestran que los niveles circulantes de SLPI presentan una relación inversa con el IMC y con el PMG.

De acuerdo con el mecanismo de acción de SLPI y VD ejemplificado en la figura 3 se observa un efecto similar de ambos en el proceso de activación de NF κ B y p65. A pesar de que no existen estudios que relacionen SLPI con VD, la asociación evidenciada a través de los resultados del presente estudio sugiere la existencia de un efecto sinérgico entre ambos en el control del proceso de inflamación crónica.^{19,21}

La fortaleza del presente estudio consiste en demostrar, por primera vez, una interacción de SLPI y niveles adecuados de 25OHD. Sin embargo, la debilidad estaría dada por el escaso número de participantes y la falta de la determinación de algún tipo de proteínas proinflamatorias.

Conclusiones

Una vez encontrada esta asociación entre VD, SLPI y obesidad en mujeres posmenopáusicas, serían necesarios estudios adicionales ampliando el número de participantes y en ambos sexos, para aclarar si esta correlación es clínicamente relevante.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: septiembre 2024

Aceptado: noviembre 2024

Referencias

1. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. 2021 Dec 31. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905172.
2. Karampela I, Sakelliou A, Vallianou N, Christodoulatos GS, Magkos F, Dalamaga M. Vitamin D and Obesity: Current Evidence and Controversies. *Curr Obes Rep* 2021;10(2):162-80. doi: 10.1007/s13679-021-00433-1.
3. Harahap IA, Landrier JF, Suliburska J. Interrelationship between Vitamin D and Calcium in Obesity and Its Comorbid Conditions. *Nutrients* 2022 ;14(15):3187. doi: 10.3390/nu14153187.
4. Nugteren S, Samsom JN. Secretory Leukocyte Protease Inhibitor (SLPI) in mucosal tissues: Protects against inflammation, but promotes cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2021;59:22-35. doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.01.005.
5. Majchrzak-Gorecka M, Majewski P, Grygier



- B, Murzyn K, Cichy J. Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), a multifunctional protein in the host defense response. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016;28:79-93.
- Purnell JQ. Definitions, Classification, and Epidemiology of Obesity. 2023 May 4. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al. , editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
 - 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. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-0700-4>.
 - Moslemi E, Musazadeh V, Kavyani Z, Naghsh N, Shoura SMS, Dehghan P. Efficacy of vitamin D supplementation as an adjunct therapy for improving inflammatory and oxidative stress biomarkers: An umbrella meta-analysis. *Pharmacol Res* 2022;186:106484. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106484.
 - Popa AD, Niță O, Caba L, Gherasim A, Graur M, Mihalache L, Arhire LI. From the Sun to the Cell: Examining Obesity through the Lens of Vitamin D and Inflammation. *Metabolites* 2023;14(1):4. doi: 10.3390/metabo14010004.
 - Zhong QQ, Wang X, Li YF, Peng LJ, Jiang ZS. Secretory leukocyte protease inhibitor promising protective roles in obesity-associated atherosclerosis. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017 ;242(3):250-7. doi: 10.1177/1535370216672747.
 - Mongkolpathumrat P, Pikwong F, Phutiyothin C, et al. The secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in pathophysiology of non-communicable diseases: Evidence from experimental studies to clinical applications. *Heliyon* 2024;10(2):e24550. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24550.
 - Organización Mundial de la Salud (OMS). Uso e interpretación de la antropometría. Serie de Reporte Técnico N.º854. Ginebra: OMS; 1995.
 - Sánchez A, Oliveri MB, Mansur JL, Fradinger E, Mastaglia SR. Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Actual Osteol* 2015; 11(2):151-71.
 - Ambrosi NG, Caro FY, Osella F, et al. SLPI in the perfusion solution helps to identify graft quality in kidney transplants. *Biomark Med* 2019;13(11):895-906. doi: 10.2217/bmm-2018-0428. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31379196.
 - Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules* 2021;11(11):1624. doi: 10.3390/biom11111624.
 - de Oliveira LF, de Azevedo LG, da Mota Santana J, de Sales LPC, Pereira-Santos M. Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21(1):67-76. doi: 10.1007/s11154-019- 09527-7.
 - Kopp L, Schweinlin A, Tingö L, et al. Potential Modulation of Inflammation and Physical Function by Combined Probiotics, Omega-3 Supplementation and Vitamin D Supplementation in Overweight/Obese Patients with Chronic Low-Grade Inflammation: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Int J Mol Sci* 2023;24(10):8567. doi: 10.3390/ijms24108567.
 - Golzarand M, Hollis BW, Mirmiran P, Wagner CL, Shab-Bidar S. Vitamin D supplementation and body fat mass: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:1345-57. <https://doi.org/10.1038/s41430-018-0132-z>.
 - Moslemi E, Musazadeh V, Kavyani Z, Naghsh N, Shoura SMS, Dehghan P. Efficacy of vitamin D supplementation as an adjunct therapy for improving inflammatory and oxidative stress biomarkers: An umbrella meta-analysis. *Pharmacol Res* 2022;186:106484. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106484.
 - Chattranukulchai Shantavasinkul P,



- Nimitphong H. Vitamin D and Visceral Obesity in Humans: What Should Clinicians Know?. *Nutrients* 2022;14(15):3075. doi: 10.3390/nu14153075.
21. Bellia A, Garcovich C, D'Adamo M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. *Intern Emerg Med* 2013;8(1):33-40. doi: 10.1007/s11739-011-0559-x. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21437585.
22. López-Bermejo A, Ortega FJ, Castro A, Ricart W, Fernández-Real JM. The alarm secretory leukocyte protease inhibitor increases with progressive metabolic dysfunction. *Clin Chim Acta* 2011;412(11-12):1122-6. doi: 10.1016/j.cca.2011.02.037.
23. Chang E. Effects of Vitamin D Supplementation on Adipose Tissue Inflammation and NF- κ B/AMPK Activation in Obese Mice Fed a High-Fat Diet. *Int J Mol Sci* 2022;23(18):10915. doi: 10.3390/ijms231810915.