

ARTIGO ORIGINAL

Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial[☆]

Roya Kelishadi^{a,*}, Shadi Salek^a, Mehdi Salek^a, Mahin Hashemipour^a e Mahsa Movahedian^b

^a Departamento de Pediatria, Centro de Pesquisa de Crescimento e Desenvolvimento Infantil e Faculdade de Medicina, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Irã

^b Departamento de Linguística Inglesa, The University of Isfahan, Isfahan, Irã

Recebido em 19 de março de 2013; aceito em 19 de junho de 2013

KEYWORDS

Vitamin D;
Metabolic syndrome;
Insulin resistance;
Children and
adolescents

Abstract

This triple-masked controlled trial aimed to assess the effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in obese children and adolescents.

The study comprised 50 participants, aged 10 to 16 years, who were randomly assigned into two groups of equal number. In this 12-week trial, one group received oral vitamin D (300,000 IU) and the other group received placebo. Cardiometabolic risk factors, insulin resistance, and a continuous value of metabolic syndrome (cMetS) were determined. Statistical analysis was conducted after adjustment for covariate interactions.

Overall, 21 patients in the vitamin D group and 22 in the placebo group completed the trial. No significant difference was observed in the baseline characteristics of the two groups. After the trial, in the vitamin D group, serum insulin and triglyceride concentrations, as well as HOM-IR and C-MetS decreased significantly, both when compared with the baseline and with the placebo group. No significant difference was observed when comparing total cholesterol, LDL-C, HDL-C, fasting blood glucose, and blood pressure.

The present findings support the favorable effects of vitamin D supplementation on reducing insulin resistance and cardiometabolic risk factors in obese children.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.06.006>

[☆]Como citar este artigo: Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: a triple-masked controlled trial. J Pediatr (Rio J). 2014;90:28-34.

* Autor para correspondência.

E-mail: kelishadi@med.mui.ac.ir (R. Kelishadi).

PALAVRAS-CHAVE

Vitamina D;
Síndrome metabólica;
Resistência à insulina;
Crianças e
adolescentes

Efeitos da suplementação de vitamina D sobre a resistência à insulina e fatores de risco cardiometabólico em crianças com síndrome metabólica: ensaio clínico triplo-cego controlado**Resumo**

Este ensaio clínico triplo-cego controlado visa investigar os efeitos da suplementação de vitamina D sobre a resistência à insulina e os fatores de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes obesos.

O estudo contou com 50 participantes com idade entre 10 e 16 anos, aleatoriamente divididos em dois grupos de igual número de participantes. Neste ensaio clínico de 12 semanas, um grupo recebeu vitamina D via oral (300000 IU) e o outro grupo recebeu placebo. Foram determinados fatores de risco cardiometabólico, resistência à insulina e valor contínuo da síndrome metabólica (cMetS). A análise estatística foi conduzida após o ajuste das interações covariáveis.

No todo, 21 pacientes no grupo vitamina D e 22 no grupo placebo concluíram o ensaio clínico. Nenhuma diferença significativa foi encontrada nas características de base dos dois grupos estudados. Após o ensaio clínico, no grupo vitamina D, as concentrações séricas de insulina e triglicerídeos, bem como HOMA-RI e cMetS caíram significativamente em comparação ao início do estudo; e também em comparação ao grupo placebo. Nenhuma diferença significativa foi vista ao comparar o colesterol total, LDL-C, HDL-C, glicemia de jejum e pressão sanguínea.

Nossas conclusões indicam efeitos favoráveis da suplementação de vitamina D sobre a redução da resistência à insulina e de fatores de risco cardiometabólico em crianças obesas.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

Introdução

A maioria das doenças crônicas não transmissíveis e os seus fatores de risco têm início precoce na vida. Portanto, nos últimos anos, muita atenção tem sido dada à prevenção primária da doença desde a infância. Motivos de preocupação especial são os efeitos de longo prazo da obesidade infantil, como fatores de risco cardiometabólico, incluindo a síndrome metabólica (SM).¹

Nesse contexto, a prevenção e o controle precoces dos fatores de risco são de importância fundamental. A SM é uma causa implícita da maioria das doenças crônicas, e a resistência à insulina parece ter um papel subjacente no desenvolvimento da SM. Essas doenças não se limitam a adultos e países industrializados, elas têm se tornado um problema de saúde importante nas síndromes baixa e média, pois não se limitam a adultos e também ocorrem em crianças e adolescentes.² Nossos estudos nacionais anteriores relataram alta prevalência de SM e fatores de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes iranianos.^{3,4} Nos últimos anos, relações significativas são documentadas entre deficiência de vitamina D e várias doenças não transmissíveis, especialmente doenças cardiovasculares e diabetes, bem como seus fatores predisponentes, como SM e resistência à insulina. A vitamina D desempenha um papel importante no metabolismo da glicose e da insulina.⁵ Ela afeta as células das ilhotas pancreáticas por meio de seus receptores e pode aumentar a secreção de insulina. A deficiência de vitamina D leva ao aumento nos níveis do hormônio da paratireoide [PTH] e, por sua vez, reduzem a sensibilidade à insulina. Ademais, a

vitamina D possui efeitos anti-inflamatórios e imunomodulatórios, podendo levar a um aumento da resistência à insulina e a um aumento da secreção de insulina por meio da modulação do sistema imunológico.⁶ Sugere-se que a baixa concentração de vitamina D esteja associada à resistência à insulina e aos fatores de risco cardiometabólico mesmo na idade jovem; assim, propõem-se diferentes doses de suplementação de vitamina D para prevenção desses fatores de risco em crianças e adolescentes saudáveis.⁷ Contudo, a dúvida de se a suplementação de vitamina D melhoraria a sensibilidade à insulina e os fatores de risco metabólico na faixa etária pediátrica é controversa. Este estudo visa investigar os efeitos da suplementação oral de vitamina D sobre a resistência à insulina e sobre os fatores de risco cardiometabólico em crianças e adolescentes obesos.

Métodos

Este ensaio clínico triplo-cego controlado foi realizado em 2012, em Isfahan, Irã. O Conselho de Pesquisa e o Comitê de Ética da Isfahan University of Medical Sciences aprovaram este estudo. O ensaio clínico foi registrado sob o código IRCT201110271434N5, no Registro Iraniano de Ensaios Clínicos, Registro Principal na Rede de Registros da Organização Mundial de Saúde (OMS). Este ensaio foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki. Foi obtido o consentimento informado por escrito dos pais e o consentimento verbal dos participantes. Estimando uma probabilidade de erro tipo I (α) de 0,05

e uma probabilidade de erro tipo II (β) de 20%, e ao considerar o efeito da suplementação de vitamina D sobre a sensibilidade à insulina em um ensaio clínico anterior entre indivíduos obesos,⁸ calculou-se o tamanho da amostra em 20 no grupo de intervenção, e 20 no grupo placebo, ao considerar uma probabilidade de erro tipo I (α) de 0,05 e uma probabilidade de erro tipo II (β) de 20%. Devido à possível redução natural durante o ensaio clínico, aumentamos o tamanho da amostra para 25 em cada grupo.

Participantes

O estudo foi realizado entre crianças e adolescentes encaminhados às clínicas de pediatria afiliadas à Isfahan University of Medical Sciences. Eles eram considerados aptos a participar se tivessem entre 10 e 16 anos de idade, apresentassem um índice de massa corporal igual ou superior a z 3⁹ e fossem diagnosticados com síndrome metabólica.^{10,11} Foi exigido que os participantes não estivessem tomando qualquer tipo de medicação ou suplementação e não tivessem doença crônica. Crianças e adolescentes obesos foram convidados a participar e, após seus dados laboratoriais serem recebidos, caso atendessem aos critérios de síndrome metabólica, eram recrutados para o ensaio clínico. Uma amostragem foi acompanhada até atingir a quantidade necessária de participantes para o ensaio. As variáveis demográficas foram determinadas por meio de um questionário validado.¹²

Exame físico e testes de laboratório

Os índices antropométricos, bem como a pressão sanguínea sistólica e diastólica (PSS e PSD), foram aferidos por enfermeiros, segundo os protocolos-padrão e utilizando instrumentos calibrados. Uma amostra do sangue venoso em jejum foi examinada para glicemia de jejum (GJ), e o perfil lipídico por um autoanalisador com padrão (Pars Azmoun, Teerã, Irã). A concentração sérica de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) foi analisada utilizando o método imunoenensaio quimioluminescente (CLIA) (25 OH VitD CLIA, Diasorin, Stillwater, MN, USA); a faixa esperada do é de 4-150 ng/mL. O menor valor reportável foi de 4,0 ng/mL, que tem como base uma precisão entre ensaios que se aproxima ao coeficiente de variação (CV) de 20% (sensibilidade funcional).

A insulina plasmática foi medida por radioimunoensaio (RIA) (LINCO Research Inc), que é 100% específico para insulina humana com reatividade cruzada de menos de 0,2% com pró-insulina humana e nenhuma reatividade cruzada com c-peptídeo ou fator de crescimento semelhante à insulina. A resistência à insulina (RI) foi calculada com base no modelo de avaliação da homeostase de RI [HOMA-RI = insulina de jejum (mU/L) \times glicemia de jejum (mmol/L)/22,5].

Definição de fatores de risco cardiometabólico e síndrome metabólica

Os fatores de risco cardiometabólico foram definidos de acordo com os últimos pontos de corte fornecidos pelo Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue para a faixa etária pediátrica.¹³ Como não existe uma definição universal para a síndrome metabólica na faixa etária pediá-

trica, utilizamos um valor contínuo da síndrome metabólica (cMetS), conforme recomendado pela Associação Americana de Diabetes e pela Associação Europeia para o Estudo da Diabetes em Crianças e Adolescentes.⁹ O valor cMetS foi obtido com a padronização dos resíduos da circunferência da cintura (CC), lipoproteína de alta densidade-colesterol (HDL-C), triglicérides (TG), GJ e pressão arterial média (PAM), regredindo-os em idade e sexo para representarem diferenças relacionadas à idade e ao sexo. A PAM foi calculada utilizando a seguinte equação: PAM = [PSS-PSD/3] + PSD. Como o HDL-C padronizado está inversamente relacionado ao risco de SM, ele foi multiplicado por -1. O valor cMetS foi calculado como a soma dos resíduos padronizados (escores z) das variáveis individuais. Um valor cMetS maior indica um perfil metabólico menos favorável. Validamos anteriormente um valor cMetS em crianças e adolescentes iranianos.¹¹

Medicação e placebo

A empresa, fabricante das cápsulas gelatinosas moles contendo 50000 IU de vitamina D₃, colaborou com o ensaio clínico na preparação do placebo. Este é idêntico, na aparência, às cápsulas de vitamina D, e ambos eram insípidos e inodoros.

Intervenção do estudo

O estatístico do ensaio gerou uma lista de randomização no STATA (versão 9, College Station, TX). Os participantes foram aleatoriamente atribuídos a dois grupos de igual número de participantes. Ninguém da equipe do ensaio, participantes e o estatístico sabia da alocação do tratamento durante todo o estudo.

Um grupo recebeu 300000 IU (uma cápsula por semana) de vitamina D₃,¹⁴ e o outro grupo recebeu placebo. Ambos os grupos receberam uma recomendação semelhante sobre alimentação saudável e redução das atividades sedentárias.

O consumo correto de medicação ou placebo foi avaliado pelo acompanhamento telefônico semanal e visitas mensais à clínica. Doze semanas após a randomização, todos os exames clínicos e laboratoriais de base foram repetidos em ambos os grupos. Todo o programa foi oferecido gratuitamente.

Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS (versão 20:0 SPSS Inc., Chicago, IL, EUA). A normalidade da distribuição das variáveis foi confirmada pelo teste Kolmogorov-Smirnov. Pretendemos tratar o princípio durante toda a análise. O teste de Student foi utilizado para comparar a média das variáveis quantitativas antes e após a intervenção. A comparação da pré e pós-intervenção em cada grupo foi calculada por teste pareado. Utilizamos a análise de covariância para ajustar os resultados das variáveis dependentes medidas antes e após o ensaio clínico para o tratamento de interações covariáveis. Divulgamos todos os valores em média \pm DP. Foram calculados números p_{tempo} , p_{grupo} e $p_{\text{tempo} \times \text{grupo}}$ para todas as variáveis.

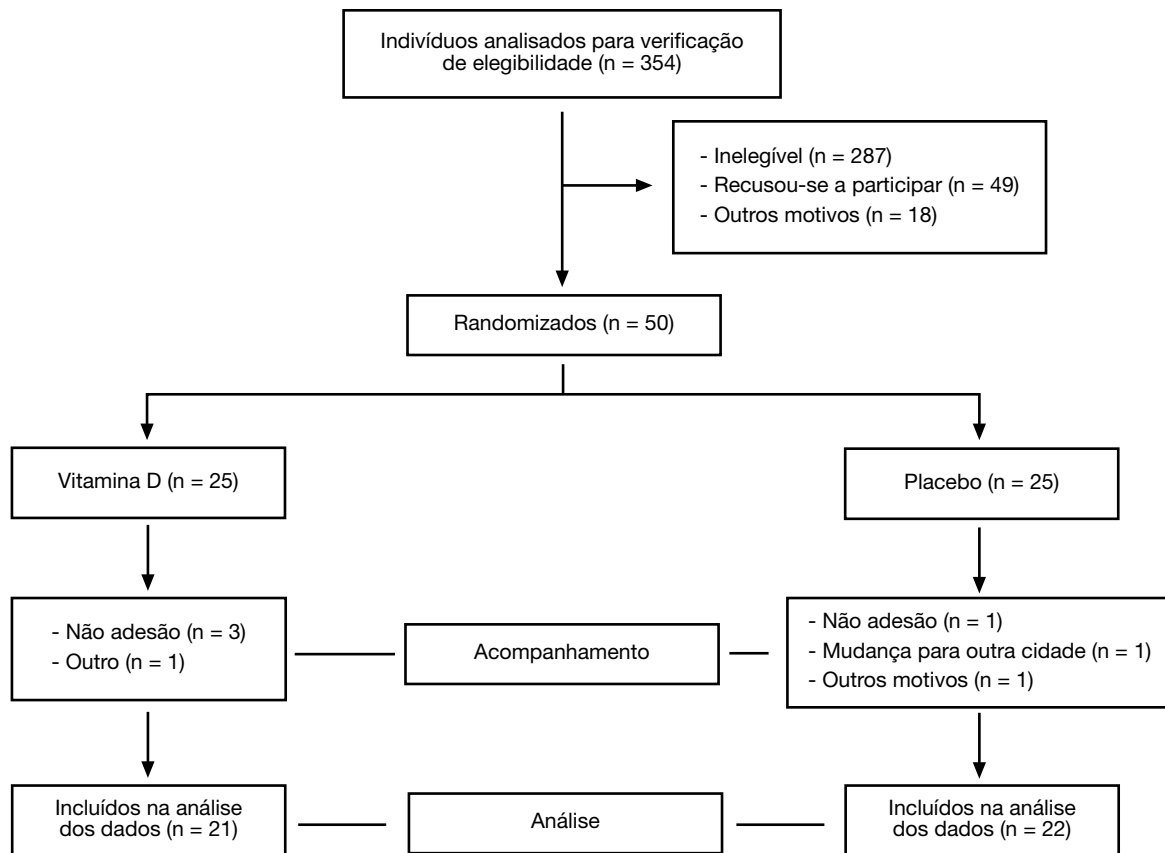


Figura 1 Estudo algoritmo.

Resultados

O fluxograma do estudo mostra a triagem, randomização e acompanhamento dos participantes (fig. 1). Em geral, 21 pacientes no grupo vitamina D e 22 no grupo placebo concluíram o ensaio clínico. Nenhuma diferença significativa foi encontrada nas características de base dos dois grupos estudados. As diferenças nos grupos e entre os grupos nas variáveis antes e após o ensaio clínico são apresentadas na tabela 1.

No início do estudo, a média das concentrações séricas de 25 (OH) D não foi significativamente diferente entre os grupos estudados, porém, após o ensaio clínico, o grupo que recebeu vitamina D apresentou um aumento significativo no grupo ($p = 0,01$) e entre o grupo ($p = 0,02$). Essa foi uma evidência confirmatória da ingestão das cápsulas de vitaminas D pelos participantes.

Após o ensaio clínico, no grupo vitamina D, a concentração sérica de TG caiu significativamente em comparação ao início do estudo ($p = 0,04$), e também em comparação ao grupo placebo ($p = 0,02$). Uma redução significativa foi observada nos níveis de insulina sérica e HOMA-RI no grupo vitamina D no final do estudo, em comparação ao início do estudo ($p = 0,04$). No final do estudo, os níveis de insulina sérica e HOMA-RI apresentaram uma diferença significativa entre os grupos (respectivamente, $p = 0,02$ e $p = 0,02$), mostrando uma melhora na RI no grupo recebendo vitamina

D. Uma comparação do C-MetS no início e no término do estudo mostrou uma redução significativa no grupo vitamina D, em vez do grupo placebo ($p = 0,04$). Contudo, nenhuma diferença significativa foi vista ao comparar os níveis séricos de colesterol total, LDL-C, HDL-C e GJ, bem como a PA no início e término do ensaio clínico, e no início e no término do estudo entre o grupo vitamina D (respectivamente, $p = 0,54$, $p = 0,08$, $p = 0,45$, $p = 0,06$ e $p = 0,06$) e o grupo placebo (respectivamente, $p = 0,41$, $p = 0,07$, $p = 0,46$, $p = 0,28$ e $p = 0,07$).

Discussão

O presente estudo, que, no melhor de nosso conhecimento, é um dos primeiros a esse respeito na faixa etária pediátrica, revelou efeitos favoráveis da vitamina D₃ (300000 IU) oral sobre a resistência à insulina, síndrome metabólica e TG em crianças e adolescentes obesos. Existem cada vez mais evidências de que a deficiência de vitamina D está associada aos fatores de risco de doenças não transmissíveis, incluindo componentes da síndrome metabólica e de outros fatores de risco cardiometabólico, mesmo em crianças e adolescentes.¹⁵⁻¹⁷ A resistência à insulina é considerada uma das principais causas subjacentes da síndrome metabólica. Achados de alguns estudos mostraram uma relação inversa entre os níveis de vitamina D e a resistência

Tabela 1 Características dos participantes no início do estudo e após o período de teste

Variáveis	Grupo Vitamina D ^a (n=21)	Grupo Placebo ^b (n = 22)	p geral ^c	P _{tempo} ^d	P _{grupo} ^e	P _{tempo x grupo} ^f	P _{tempo x idade} ^g
IMC (kg/m²)							
Antes	28,08 ± 1,06	27,81 ± 1,04	0,61	0,42	0,56	0,41	0,55
Depois	27,91 ± 1,04	27,24 ± 1,01	0,68				
p ^h	0,51	0,48	-				
CC (cm)							
Antes	90,08 ± 6,01	90,03 ± 5,04	0,64	0,52	0,46	0,61	0,45
Depois	89,02 ± 5,04	89,07 ± 5,01	0,58				
p ^h	0,61		0,58	-			
WhtR							
Antes	06/01 ± 0/02	06,03 ± 0,04	0,61	0,47	0,51	0,64	0,51
Depois	06,01 ± 0,01	06,02 ± 0,05					
p ^h	0,51	0,48	-				
25 (OH) D (ng/mL)							
Antes	18,27 ± 2,04	17,91 ± 2,27	0,48	0,06	0,04	0,02	0,03
Depois	32,01 ± 2,14	19,07 ± 2,01	0,02				
p ^h	0,01	0,15	-				
Insulina (μU/L)							
Antes	14,27 ± 1,32	14,19 ± 1,20	0,31	0,37	0,31	0,51	0,27
Depois	13,71 ± 1,58	14,07 ± 1,04	0,02				
p ^h	0,04	0,28	-				
GJ (mg/dL)							
Antes	94,27 ± 5,32	92,20 ± 6,21	0,48	0,61	0,41	0,52	0,47
Depois	90,71 ± 4,58	90,07 ± 5,64	0,21				
p ^h	0,06	0,28	-				
HOMA-IR							
Antes	3,21 ± 0,11	3,15 ± 0,26	0,48	0,42	0,51	0,32	0,25
Depois	2,81 ± 0,25	3,07 ± 0,14	0,02				
p ^h	0,04	0,28	-				
TG (mg/dL)							
Antes	141,21 ± 24,15	143,15 ± 23,26	0,48	0,41	0,31	0,35	0,27
Depois	102,81 ± 27,20	137,07 ± 25,14	0,02				
p ^h	0,04	0,08	-				
CT (mg/dL)							
Antes	161,50 ± 3,21	164,18 ± 5,18	0,27	0,32	0,25	0,21	0,51
Depois	160,18 ± 2,35	162,15 ± 4,21	0,35				
p ^h	0,54	0,41	-				
HDL-C (mg/dL)							
Antes	47,06 ± 4,01	48,72 ± 4,12	0,34	0,12	0,26	0,38	0,51
Depois	45,21 ± 3,18	44,35 ± 2,19	0,48				
p ^h	0,45	0,46	-				
LDL-C (mg/dL)							
Antes	97,01 ± 4,19	95,68 ± 2,87	0,58	0,76	0,861	0,57	0,51
Depois	93,17 ± 5,21	92,56 ± 4,12	0,67				
p ^h	0,08	0,07	-				
PAM (mmHg)							
Antes	134,01 ± 5,89	136,61 ± 6,08	0,53	0,76	0,81	0,58	0,52
Depois	131,47 ± 4,69	135,26 ± 4,52	0,07				
p	0,06	0,12	-				

Tabela 1 (Continuação)

Variáveis	Grupo Vitamina D ^a (n=21)	Grupo Placebo ^b (n = 22)	p geral ^c	P _{tempo} ^d	P _{grupo} ^e	P _{tempo x grupo} ^f	P _{tempo x idade} ^g
<i>cMetS</i>							
Antes	4,21 ± 0,89	4,36 ± 0,78	0,51	0,26	0,41	0,38	0,42
Depois	3,17 ± 0,61	4,01 ± 0,52	0,02				
p ^h	0,04	0,12	-				

25(OH)D, 25-hidroxivitamina D; CC, circunferência da cintura; *cMetS*, síndrome metabólica contínua; CT, colesterol total; GJ, glicemia de jejum; HDL-C, lipoproteína de alta densidade-colesterol; HOMA-IR, Modelo de Avaliação da Homeostase - Resistência à Insulina; IMC, Índice de massa corporal; LDL-C, lipoproteína de baixa densidade-colesterol; PAM, pressão arterial média; TG, triglicerídeos; WHtR, relação cintura-altura.

^a 300000 IU de vitamina D₃.

^b Cápsulas gelatinosas idênticas às cápsulas de vitamina D₃.

^c Os valores de p apresentam a comparação dos valores no início e no final do estudo entre dois grupos (calculados por amostras independentes do teste).

^d Os valores de p demonstram o efeito do tempo (calculados por análise da covariância).

^e Os valores de p representam o efeito do agrupamento (calculados por análise da covariância).

^f Os valores de p representam a interação tempo*grupo (calculados por análise da covariância).

^g Os valores de p representam a interação tempo*idade (calculados por análise da covariância).

^h Os valores de p apresentam a comparação dos valores no início e no final do estudo em cada grupo (calculados por amostras pareadas do teste).

Todos os valores estão em média ± DP.

à insulina.^{18,19} A produção de citocinas inflamatórias é considerada um dos mecanismos efetivos da vitamina D sobre a resistência à insulina; citocinas inflamatórias estão associadas à obesidade e resistência à insulina.²⁰ Há evidências adicionais de que existe uma relação entre o metabolismo de vitamina D e o diabetes. A vitamina D está envolvida na secreção de insulina e, provavelmente, em sua função, regulação da hipófise, bem como homeostase da glicose, que eventualmente pode levar ao desenvolvimento da síndrome metabólica.²¹ Pode-se sugerir que um baixo nível sérico de vitamina D pode aumentar a resistência à insulina e, por sua vez, o risco de diabetes tipo 2, com o passar do tempo.²⁰

Ensaio clínico anteriores sobre os efeitos da vitamina D sobre os fatores de risco cardiometabólico e sobre a resistência à insulina foram realizados em adultos.^{19,22-26}

Nossos resultados confirmam uma relação significativa entre deficiência de vitamina D e aumento da pressão sanguínea, TG, resistência à insulina e síndrome metabólica. Os achados deste estudo estão alinhados com os de outros ensaios clínicos realizados entre adultos, e foi observada uma relação inversa entre a concentração sérica de vitamina D e o risco de síndrome metabólica e resistência à insulina.²²⁻²⁴ Adicionalmente, vários estudos transversais mostraram os mesmos resultados.^{19,25,26} Por exemplo, em um estudo entre mulheres pós-menopáusicas, foi documentada uma relação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e TG, HDL/TG e síndrome metabólica, porém o número correspondente não foi significativo para LDL-C, HDL-C e insulina.²²

Por outro lado, alguns outros estudos realizados com adultos não mostraram uma associação significativa entre o nível de vitamina D e os índices mencionados.^{27,28} Da mesma forma, um estudo transversal com alunos do ensino médio, na Turquia, não mostrou qualquer correlação significativa

entre os níveis de vitamina D e a resistência à insulina ou síndrome metabólica.²⁹ Diferenças nas faixas etárias estudadas, gravidade do excesso de peso e fatores de risco cardiometabólico, bem como as doses de suplementação de vitamina D, podem explicar as controvérsias nos achados de vários estudos. A dose e o intervalo da suplementação de vitamina D na melhora dos níveis séricos de vitamina D em crianças ainda precisam ser determinados.³⁰

Limitações e pontos fortes do estudo

Apesar de encontrarmos algumas diferenças significativas, que indicam um número suficiente de amostras estudadas, avaliar um tamanho maior da amostra por um período de acompanhamento mais longo pode alcançar resultados mais favoráveis. Os pontos fortes de nosso estudo são seus resultados inovadores na faixa etária pediátrica e a avaliação de uma associação independente entre a vitamina D e os fatores de risco estudados.

Conclusão

A suplementação de vitamina D apresentou uma associação inversa com resistência à insulina e alguns fatores de risco cardiometabólico. Além disso, a suplementação de vitamina D pode ter efeitos benéficos sobre o controle de algumas complicações causadas pela obesidade infantil.

Financiamento

Este ensaio clínico foi conduzido como uma tese e financiado pela Isfahan University of Medical Sciences.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Este estudo foi conduzido como uma tese e financiado pela Isfahan University of Medical Sciences. Agradecemos os participantes do estudo e suas famílias.

Referências

- da Conceição-Machado ME, Silva LR, Santana ML, Pinto EJ, Silva Rde C, Moraes LT, et al. Hypertriglyceridemic waist phenotype: association with metabolic abnormalities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:56-63.
- Kelishadi R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev*. 2007;29:62-76.
- Kelishadi R, Ardalan G, Gheiratmand R, Adeli K, Delavari A, Majdzadeh R, et al. Paediatric metabolic syndrome and associated anthropometric indices: the CASPIAN Study. *Acta Paediatr*. 2006;95:1625-34.
- Khashayar P, Heshmat R, Qorbani M, Motlagh ME, Aminaee T, Ardalan G, et al. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk Factors in a National Sample of Adolescent Population in the Middle East and North Africa: the CASPIAN III Study. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:702095.
- Patel A, Zhan Y. Vitamin D in cardiovascular disease. *Int J Prev Med*. 2012;3:664.
- Boucher BJ. Vitamin D insufficiency and diabetes risks. *Curr Drug Targets*. 2011;12:61-87.
- Salo A, Logomarsino JV. Relationship of vitamin D status and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;9:456-62.
- Harris SS, Pittas AG, Palermo NJ. A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:789-94.
- Borgi E, de Onis M, Garza C, Van den Broeck J, Frongillo EA, Grummer-Strawn L, et al. Construction of the World Health Organization child growth standards: selection of methods for attained growth curves. *Stat Med*. 2006;25:247-65.
- Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M; American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
- Shafiee G, Kelishadi R, Heshmat R, Qorbani M, Motlagh ME, Aminaee T, et al. First report on validity of a continuous metabolic syndrome score as an indicator for metabolic syndrome in a national sample of pediatric population: the CASPIAN-III Study. *Endocrinol Polska*. 2013 (in press).
- Kelishadi R, Mirghaffari N, Poursafa P, Gidding SS. Lifestyle and environmental factors associated with inflammation, oxidative stress and insulin resistance in children. *Atherosclerosis*. 2009;203:311-9.
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128:S213-56.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357:266-81.
- Nam GE, Kim DH, Cho KH, Park YG, Han KD, Kim SM, et al. 25-Hydroxyvitamin D insufficiency is associated with cardiometabolic risk in Korean adolescents: the 2008-2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Public Health Nutr*. 2012;1-9.
- Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Bonci E, Olivero E, et al. Low 25(OH)D3 levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:603-11.
- Ganji V, Zhang X, Shaikh N, Tangpricha V. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with prevalence of metabolic syndrome and various cardiometabolic risk factors in US children and adolescents based on assay-adjusted serum 25-hydroxyvitamin D data from NHANES 2001-2006. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:225-33.
- Petchey WG, Hickman IJ, Duncan E, Prins JB, Hawley CM, Johnson DW, et al. The role of 25-hydroxyvitamin D deficiency in promoting insulin resistance and inflammation in patients with chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *BMC Nephrol*. 2009;10:41.
- Park HY, Lim YH, Kim JH, Bae S, Oh SY, Hong YC. Association of serum 25-hydroxyvitamin D levels with markers for metabolic syndrome in the elderly: a repeated measure analysis. *J Korean Med Sci*. 2012;27:653-60.
- Muldowney S, Lucey AJ, Paschos G, Martinez JA, Bandarra N, Thorsdottir I, et al. Relationships between vitamin D status and cardio-metabolic risk factors in young European adults. *Ann Nutr Metab*. 2011;58:85-93.
- Delvin EE. Importance of vitamin D in insulin resistance. *Bull Acad Natl Med*. 2011;195:1091-103.
- Chacko SA, Song Y, Manson JE, Van Horn L, Eaton C, Martin LW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2011;94:209-17.
- Salekzamani S, Neyestani TR, Alavi-Majd H, Houshiarrad A, Kalayi A, Shariatzadeh N, et al. Is vitamin D status a determining factor for metabolic syndrome? A case-control study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:205-12.
- Al-Daghri NM, Alkharfy KM, Al-Saleh Y, Al-Attas OS, Alokail MS, Al-Othman A, et al. Modest reversal of metabolic syndrome manifestations with vitamin D status correction: a 12-month prospective study. *Metabolism*. 2012;61:661-6.
- Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28:1228-30.
- Brenner DR, Arora P, Garcia-Bailo B, Wolever TM, Morrison H, El-Soheily A, et al. Plasma vitamin D levels and risk of metabolic syndrome in Canadians. *Clin Invest Med*. 2011;34:E377.
- Witham MD, Dove FJ, Dryburgh M, Sugden JA, Morris AD, Struthers AD. The effect of different doses of vitamin D(3) on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2010;53:2112-9.
- Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hasanazadeh J. Impact of treatment with oral calcitriol on glucose indices in type 2 diabetes mellitus patients. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20:521-6.
- Erdönmez D, Hatun S, Çizmecioglu FM, Keser A. No relationship between vitamin D status and insulin resistance in a group of high school students. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3:198-201.
- Cavalier E, Faché W, Souberbielle JC. A randomised, double-blinded, placebo-controlled, parallel study of vitamin D3 supplementation with different schemes based on multiples of 25,000 IU doses. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:327265.