

Giá trị của nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trong dự đoán hội chứng chuyển hóa

Nguyễn Trọng Nghĩa¹, Nguyễn Thị Nhân², Đào Thị Dừa³

(1) Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

(3) Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hội chứng chuyển hóa là một tập hợp của các yếu tố nguy cơ chuyển hóa tim, có khuynh hướng nhóm lại với nhau ở các đối tượng bị ảnh hưởng hơn là dự đoán một cách tình cờ. Sự hiện diện của hội chứng chuyển hóa làm tăng đáng kể nguy cơ xuất hiện đái tháo đường típ 2, bệnh tim mạch, từ đó liên quan chặt chẽ đến quá trình lão hóa và một loạt các kết cục xấu. Ước tính hiện tại có khoảng 20 - 25% dân số thế giới bị ảnh hưởng bởi hội chứng chuyển hóa, tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa tăng theo độ tuổi và có hơn 45% số người trên 60 tuổi có hội chứng chuyển hóa. Các nghiên cứu gần đây cho thấy thiếu vitamin D rất phổ biến trên thế giới và là một yếu tố nguy cơ của hội chứng chuyển hóa. **Mục tiêu nghiên cứu:** (1) Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trên đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa. (2) Giá trị dự đoán của nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trong hội chứng chuyển hóa. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng trên 318 đối tượng người trưởng thành đến khám sức khỏe tại Trung tâm Điều trị theo yêu cầu và quốc tế - Bệnh viện Trung ương Huế, trong đó nhóm bệnh gồm 139 đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa và nhóm chứng gồm 179 người khỏe mạnh. Hội chứng chuyển hóa được chẩn đoán theo đồng thuận của các tổ chức IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO năm 2009. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D được đo bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch vi hạt hóa phát quang. Giá trị ngưỡng nồng độ 25-hydroxyvitamin D để dự đoán hội chứng chuyển hóa dựa vào phân tích ROC. **Kết quả:** Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương ở đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa là 26,4 ng/ml, tỷ lệ thiếu 25-hydroxyvitamin D huyết tương là 59,7% cao hơn nhóm chứng là 23,5% có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Giá trị ngưỡng nồng độ 25-OH-D để dự đoán hội chứng chuyển hóa là 26,4 ng/ml (AUC=0,657, độ nhạy 53,4%, độ đặc hiệu 71,6%). **Kết luận:** Trên 139 đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa, nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương là 26,4 ng/ml, tỷ lệ thiếu 25-hydroxyvitamin D huyết tương là 59,7%. Giá trị ngưỡng nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương để dự đoán hội chứng chuyển hóa là 26,4 ng/ml.

Từ khóa: Hội chứng chuyển hóa, 25-hydroxyvitamin D.

Abstract

Cut off value of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration for predicting metabolic syndrome

Nguyen Trong Nghia¹, Nguyen Thi Nhan², Dao Thi Dua³

(1) PhD Students of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Department of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(3) Hue Central Hospital

Background: The metabolic syndrome is a constellation of cardiometabolic risk factors that tend to cluster together in affected individuals more often than predicted by chance. The presence of the metabolic syndrome substantially increases the risk of developing type 2 diabetes and cardiovascular disease, and is associated with a range of adverse clinical outcomes, many of which are closely associated with aging. Current estimates suggest that approximately 20 - 25% of the world's population is affected by the metabolic syndrome. The prevalence of the metabolic syndrome rises with age and more than 45% of people aged over 60 years have the metabolic syndrome. Recent studies show that low vitamin D status is very common in the world and this is a risk factor of metabolic syndrome. **Objective:** (1) Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in subjects with metabolic syndrome. (2) Cut off value of plasma 25-hydroxyvitamin D concentration for predicting metabolic syndrome. **Material and method:** A cross-sectional study with control group on 318 adult subjects for health examinations at International Medical Center at Hue Central Hospital, including 139 subjects with metabolic syndrome and control group of 179 healthy subjects. Metabolic syndrome was

Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Trọng Nghĩa, email: trongnghia180179@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/10/2019, Ngày đồng ý đăng: 24/11/2019; Ngày xuất bản: 28/12/2019

DOI: 10.34071/jmp.2019.6_7.10

defined according to the IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO (2009). Plasma hydroxyvitamin D concentration was measured using chemiluminescent microparticle immunoassay. Receiver operating characteristic (ROC) curve were generated to assess sensitivity and specificity for different cut off value of 25-hydroxyvitamin D concentration for predicting metabolic syndrome. **Results:** Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in subjects with metabolic syndrome was 26.4 ng/ml, incidence of plasma 25-hydroxyvitamin D deficiency (59.7%) was significantly higher than in control group (23.5%) ($p < 0.001$). The optimal cut off point for 25-OH-D concentration for predictor of metabolic syndrome as 26.4 ng/ml ($AUC=0.657$, sensitivity=53.4%, specificity=71.6%). **Conclusion:** In 139 subjects with metabolic syndrome, the plasma 25-hydroxyvitamin D concentration was 26.4 ng/ml and the incidence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in the metabolic syndrome group was 59.7%. The optimal cut off point for plasma 25-hydroxyvitamin D concentration for predictor of metabolic syndrome as 26.4 ng/ml.

Key words: Metabolic syndrome, 25-hydroxyvitamin D.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng chuyển hóa là một tập hợp của các yếu tố nguy cơ chuyển hóa tim, có khuynh hướng nhóm lại với nhau ở các đối tượng bị ảnh hưởng hơn là dự đoán một cách tình cờ. Sự hiện diện của hội chứng chuyển hóa làm tăng đáng kể nguy cơ xuất hiện đái tháo đường típ 2, bệnh tim mạch, từ đó liên quan chặt chẽ đến quá trình lão hóa và một loạt các kết cục xấu. Ước tính hiện tại có khoảng 20-25% dân số thế giới bị ảnh hưởng bởi hội chứng chuyển hóa, tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa tăng theo độ tuổi và có hơn 45% số người trên 60 tuổi có hội chứng chuyển hóa [10]. Ở Việt Nam, trong một nghiên cứu dân số đô thị ở thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa là 12% ở người trưởng thành [11], một nghiên cứu khác trong nhóm dân số trung niên ở vùng đồng bằng sông Hồng cho thấy tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa là 16,3% [4] và trong một nghiên cứu ở khu vực nông thôn Thừa Thiên Huế cho thấy tỷ lệ người dân mắc hội chứng chuyển hóa là 19,2% [2].

Béo phì, đặc biệt là béo trung tâm hay béo thể nội tạng với sự lắng đọng lipid trong gan là một đặc điểm cốt lõi của hội chứng chuyển hóa [10]. Năng lượng được dự trữ quá mức trong mô mỡ và các cơ quan khác dưới dạng lipid, dễ gây ngộ độc lipid và tình trạng viêm do chuyển hóa, từ đó hoạt hóa các protein kinase trong tế bào và gây tổn thương các thành phần tín hiệu của insulin, và hậu quả là gây kháng insulin. Kháng insulin là nguyên nhân chủ yếu gây hội chứng chuyển hóa, một nhóm các rối loạn có mối tương quan với nhau, bao gồm béo phì, tăng glucose máu, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp [15]. Sự kết hợp của các yếu tố di truyền, chuyển hóa và môi trường như chế độ ăn uống đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của hội chứng chuyển hóa [6].

Thiếu vitamin D đang gia tăng ở mức độ toàn cầu và có liên quan đến tăng nguy cơ mắc các bệnh khác nhau. Hoạt động phân tử của vitamin D có liên quan đến việc duy trì nồng độ khi nghỉ bình

thường của các dạng oxy hoạt động và Ca^{2+} , không chỉ trong các tế bào, mà còn trong các mô đáp ứng với insulin. Cả hai hoạt động qua gen và không qua gen của vitamin D đều hướng đến tín hiệu insulin. Qua đó, vitamin D làm giảm mức độ bệnh lý liên quan đến kháng insulin như stress oxy hóa và viêm. Gần đây, người ta cũng chứng minh rằng vitamin D ngăn ngừa sự thay đổi di truyền ngoài gen liên quan đến kháng insulin và đái tháo đường [16]. Mối liên quan giữa giảm nồng độ vitamin D trong hội chứng chuyển hóa đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu [8], [14], [5], [12]. Vì vậy, mối liên quan giữa tình trạng vitamin D trong hội chứng chuyển hóa là một vấn đề cần được nghiên cứu nhiều hơn để tìm ra một yếu tố nguy cơ mới trong hội chứng chuyển hóa. Chúng tôi thực hiện đề tài “*Giá trị của nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trong dự đoán hội chứng chuyển hóa*” với mục tiêu sau: (1) *Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trên đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa.* (2) *Giá trị dự đoán của nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương trong hội chứng chuyển hóa.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: gồm 318 đối tượng người trưởng thành đi khám sức khỏe, chia làm 2 nhóm:

- Nhóm bệnh: 139 đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa. Chẩn đoán hội chứng chuyển hóa dựa theo tuyên bố đồng thuận của IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO năm 2009 [1]: khi có ít nhất 3 trong 5 yếu tố sau: Tăng vòng bụng: vòng bụng ≥ 90 cm đối với nam, ≥ 80 cm đối với nữ. Tăng triglycerid máu ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l), hoặc đã được chẩn đoán và điều trị. Giảm HDL-Cholesterol máu < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) đối với nam: < 50 mg/dl ($< 1,29$ mmol/l) đối với nữ, hoặc đã được chẩn đoán và điều trị. Huyết áp tăng $\geq 130/85$ mmHg hoặc tăng huyết áp đã được chẩn đoán và điều trị. Tăng glucose máu lúc đói ≥ 100 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l), hoặc đái tháo đường típ 2 đã được chẩn đoán và điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các đối tượng không đồng ý tham gia nghiên cứu, đang mang thai, đang sử dụng các thuốc có chứa vitamin D, đang mắc các bệnh cấp tính, các đối tượng có các bệnh lý mạn tính nặng: xơ gan, suy thận mạn, dùng corticoid dài ngày (>1 tháng), các đối tượng bị dị tật vùng bụng, cột sống lồng ngực, các đối tượng không thể tự đứng được, các đối tượng giảm sút trí tuệ nặng.

- Nhóm chứng: 179 người khỏe mạnh có cùng độ tuổi và giới so với nhóm bệnh và không mắc hội chứng chuyển hóa, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

có đối chứng. Các biến số nghiên cứu bao gồm tuổi, giới, chỉ số nhân trắc, các thành tố của hội chứng chuyển hóa và nồng độ 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) huyết tương được đo bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch vi hạt hóa phát quang được tiến hành tại Trung tâm điều trị theo yêu cầu và quốc tế - Bệnh viện Trung ương Huế, xác định thiếu vitamin D theo điểm cắt dựa vào phân tích ROC.

Cỡ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện.

Xử lý và phân tích số liệu: bằng phương pháp thống kê y học và sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 139 đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa và 179 người khỏe mạnh làm nhóm chứng, chúng tôi ghi nhận một số kết quả như sau:

Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

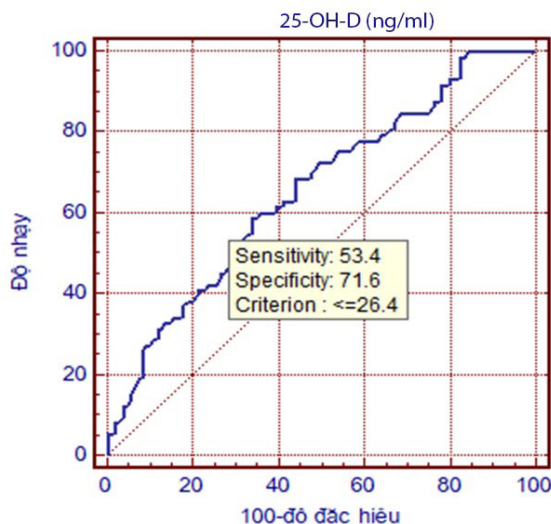
Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng (n=179)		Nhóm bệnh (n=139)		p
		n	%	n	%	
Giới	Nam	84	46,9	56	40,3	> 0,05
	Nữ	95	53,1	83	59,7	
Tuổi	18 – 29	5	2,8	4	2,9	> 0,05
	30 – 39	30	16,8	19	13,7	> 0,05
	40 – 49	61	34,1	42	30,2	> 0,05
	50 – 59	53	29,6	42	30,2	> 0,05
	60 – 69	22	12,3	22	15,8	> 0,05
	≥ 70	8	4,5	10	7,2	> 0,05
		49,06 ± 11,24		50,99 ± 11,79		> 0,05
Vòng bụng		78,13 ± 8,62		87,81 ± 6,85		< 0,001
Triglycerid		1,44 ± 0,90		3,04 ± 2,23		< 0,001
HDL-Cholesterol		1,32 ± 0,31		1,09 ± 0,22		< 0,001
HATT		113,51 ± 17,84		137,66 ± 21,26		< 0,001
HATTr		70,42 ± 9,42		80,36 ± 9,57		< 0,001
Glucose máu		5,26 ± 9,77		6,18 ± 1,44		< 0,001

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới và tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p > 0,05$); Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các thành tố hội chứng chuyển hóa giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($< 0,001$).

Bảng 2. Đặc điểm nồng độ 25-OH-D (ng/ml) nhóm nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng (n=179)		Nhóm bệnh (n=139)		p
		n	%	n	%	
Thiếu		42	23,5	83	59,7	< 0,001
Bình thường		137	76,5	56	40,3	
		32,26 ± 7,71		25,83 ± 6,45		–
Trung vị (khoảng tứ phân vị)		31,46 (26,7 – 36,1)		24,7 (21,2 – 29,4)		< 0,001

Nhận xét: Nồng độ 25-OH-D ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tỷ lệ thiếu 25-OH-D ở nhóm chứng là 23,5%, nhóm bệnh là 59,7% ($p < 0,001$).



Biểu đồ 1. Điểm cắt nồng độ 25-OH-D (ng/ml) ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhận xét: Với điểm cắt $\leq 26,4$ ng/ml, nồng độ 25-OH-D có giá trị trong dự đoán hội chứng chuyển hóa, với độ nhạy 53,4%, độ đặc hiệu 71,6%, diện tích dưới đường cong ROC: 0,657.

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này nhằm xác định nồng độ 25-hydroxyvitamin D ở người mắc hội chứng chuyển hóa và xác định điểm cắt nồng độ 25-hydroxyvitamin D giúp dự đoán hội chứng chuyển hóa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở 139 đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa cho thấy nồng độ 25-OH-D là 26,4 ng/ml và tỷ lệ thiếu vitamin D là 59,7%. Theo nghiên cứu của Nongluk Phetkrajaysang và cộng sự, tỷ lệ thiếu vitamin D ở 300 đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa là 40,7% [14]. Nghiên cứu của Gradillas-García và cộng sự ở 92 đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa có tỷ lệ thiếu vitamin D là 67,4% [8]. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở đối tượng thanh thiếu niên và thanh niên mắc hội chứng chuyển hóa trong nghiên cứu của Junling Fu và cộng sự lên đến 80,7% [7]. Từ kết quả của các nghiên cứu trên cho chúng ta thấy tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn ở người mắc hội chứng chuyển hóa.

Dữ liệu dịch tễ học cho thấy thiếu vitamin D trong các quần thể khác nhau đã trở thành một hiện tượng phổ biến. Người ta cho rằng giảm nồng độ vitamin này trong máu có thể tương quan với sự xuất hiện của bệnh lý chuyển hóa. Các khiếm khuyết dạng hydroxyl hóa của vitamin D, cũng như nồng độ thấp đáng kể phần vitamin D có khả dụng sinh học được phát hiện nhiều hơn trong nhóm người mắc hội chứng chuyển hóa. Cơ chế đằng sau sự giảm nồng độ 25-OH-D trong bệnh béo phì thể nội tạng (cơ sở để chẩn đoán hội chứng chuyển hóa) vẫn chưa được làm rõ hoàn toàn [13]. Các cách giải thích khác nhau đã được đề xuất cho tình trạng

thiếu vitamin D liên quan đến béo phì bao gồm: Pha loãng thể tích có nghĩa là nồng độ vitamin D trong máu giảm vì tăng kích thước cơ thể và do đó tăng dự trữ ở mô mỡ; Sự khác biệt trong lối sống giữa người béo phì và người gầy: người béo phì có thể nhạy cảm về hình thể, tham gia các hoạt động ngoài trời ít hơn, che đậy và mặc nhiều quần áo hơn người gầy và điều này làm giảm tiếp xúc với ánh nắng mặt trời; Sự khác biệt về khả năng hoạt hóa vitamin D giữa người béo phì và người gầy; Sự cô lập vitamin D trong mô mỡ: sự cô lập có nghĩa là hấp thu vitamin D qua ăn uống và tổng hợp ở da được liên kết chặt chẽ trong các kho chứa chất béo và do đó không được giải phóng thích hợp vào tuần hoàn để cung cấp 25-OH-D lưu hành trong máu, ngoài ra các báo cáo cho rằng các đối tượng béo phì có đáp ứng yếu hơn với liều tia cực tím tiêu chuẩn so với người có cân nặng bình thường [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đường cong ROC thiết lập điểm cắt 26,4 ng/ml để dự đoán nguy cơ phát triển hội chứng chuyển hóa phụ thuộc vào giá trị 25-OH-D với độ nhạy 53,4%, độ đặc hiệu 71,6%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,657. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Carnero và Antonio xác định điểm cắt của nồng độ 25-OH-D là 26 ng/ml để dự đoán nguy cơ phát triển hội chứng chuyển hóa với độ nhạy 72,2%, độ đặc hiệu 66,4%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,697 [5]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của Yanhui Lu và cộng sự có điểm cắt thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi là 15,6 ng/ml với độ nhạy 67,0%, độ đặc hiệu 39,0%, diện tích dưới đường cong ROC là 0,662 [12].

Mối liên quan giữa tình trạng vitamin D và hội chứng chuyển hóa có thể được giải thích bởi các thụ thể vitamin D được phân phối trên cơ trơn mạch máu, tế bào nội mạc và cơ tim. Vitamin D ức chế biểu hiện gen renin, điều hòa sự tăng trưởng và tăng sinh của các tế bào cơ trơn mạch máu, tế bào cơ tim và ức chế giải phóng cytokin từ tế bào lympho. Do đó, việc không kích hoạt thụ thể vitamin D dẫn đến sự điều hòa tăng cường của hệ thống renin-angiotensin, cuối cùng dẫn đến tăng huyết áp, phì đại thất trái và tăng khả năng mắc hội chứng chuyển hóa [17].

Hơn nữa, một cơ chế tiềm năng khác giải thích mối liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và tình trạng vitamin D thấp là thông qua kháng insulin. Kháng insulin là nguyên nhân chủ yếu gây hội chứng chuyển hóa, một nhóm các rối loạn có mối tương quan với nhau, bao gồm béo phì, tăng glucose máu, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp [15]. Hoạt động phân tử của vitamin D có liên quan đến việc duy trì nồng độ khi nghỉ bình thường của các dạng oxy hoạt động và Ca^{2+} , không chỉ trong các tế bào, mà còn trong các mô đáp ứng với insulin. Cả hai hoạt động qua gen và không qua gen của vitamin D đều hướng đến tín hiệu insulin.

Qua đó, vitamin D làm giảm mức độ bệnh lý liên

quan đến kháng insulin như stress oxy hóa và viêm. Gần đây, người ta cũng chứng minh rằng vitamin D ngăn ngừa sự thay đổi di truyền ngoài gen liên quan đến kháng insulin và đái tháo đường [16].

Nghiên cứu của chúng tôi còn có các hạn chế nhất định vì đây là một nghiên cứu cắt ngang. Một phân tích tổng hợp đã cho thấy mối tương quan giữa tình trạng vitamin D trong máu và tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa trong dân số trưởng thành nói chung đã được thiết lập trong các nghiên cứu cắt ngang. Tuy nhiên, mối liên quan đáng kể đã không được tái tạo trong các nghiên cứu dọc [9]. Ngoài ra, chúng tôi không thể xem xét các yếu tố như nồng độ calci, hormon tuyến cận giáp có thể ảnh hưởng đến nồng độ vitamin D trong máu. Điểm mạnh của nghiên cứu này là các đối tượng chủ yếu chỉ đi khám sức khỏe, vì thế tình trạng vitamin D và các thông số sinh hóa liên quan đến hội chứng chuyển hóa được phản ánh đúng hơn các đối tượng là người bệnh nhập viện.

5. KẾT LUẬN

Trên 139 đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa, nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương là 26,4 ng/ml, tỷ lệ thiếu 25-hydroxyvitamin D huyết tương là 59,7%. Giá trị ngưỡng nồng độ 25-OH-D để dự đoán hội chứng chuyển hóa là 26,4 ng/ml.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2013), *Nội tiết chuyển hóa*, Nhà xuất bản Y học, tr 355.
2. Nguyễn Thị Hương, Đoàn Phước Thuộc, Lê Văn Chi (2018), *Giá trị của vòng bụng và tỷ vòng bụng/vòng mông trong tiên đoán hội chứng chuyển hóa của người dân tại hai xã của huyện Quảng Điền, tỉnh Thừa Thiên Huế*, Tạp chí Y Dược học, tập 8, số 6, tr 27-33.
3. Abbas M. A. (2017), "Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue", *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 165, pp. 369-381.
4. Binh TQ, Phuong PT, Nhung BT (2014), "Metabolic syndrome among a middle-aged population in the Red River Delta region of Vietnam", *BMC endocrine disorders*. 14 (1), pp. 77.
5. Carnero R, Antonio E. (2019), "SUN-138 Association Between The Deficit Of 25 (oh) Vitamin D, Metabolic Syndrome And New Onset Of Type 2 Diabetes", *Journal of the Endocrine Society*. 3 (Suppl 1), pp. SUN-138.
6. Desai M, Jellyman J, Ross M (2015), "Epigenomics, gestational programming and risk of metabolic syndrome", *International journal of obesity*. 39 (4), pp. 633.
7. Fu, J., L. Han, Y. Zhao, G. et al. (2018). "Vitamin D levels are associated with metabolic syndrome in adolescents and young adults: The BCAMS study" *Clinical Nutrition*.
8. Gradillas-García, A., J. Álvarez, J. A. Rubio et al. (2015). "Relationship between vitamin D deficiency and

- metabolic syndrome in adult population of the Community of Madrid", *Endocrinología y Nutrición (English Edition)* 62(4): 180-187.
9. Ju, S. Y., Jeong, H. S., Kim, D. H, et al. (2014), "Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis", *J Clin Endocrinol Metab*. 99 (3), pp. 1053-1063.
10. Krentz AJ, Scuteri A (2017), "Insulin resistance and the metabolic syndrome", *Diabetes in Old Age*, pp. 177-212.
11. Kunii D, Hung NTK, Sakai T, Yamamoto S et al (2005), "The metabolic syndrome: prevalence and risk factors in the urban population of Ho Chi Minh City", *Diabetes research and clinical practice*. 67 (3), pp. 243-250.
12. Lu, Y., Liu, M., Pei, Y., et al. (2015), "Low levels of serum 25-hydroxyvitamin D and risk of metabolic syndrome in China", *International journal of clinical and experimental medicine*. 8 (8), pp. 13790-13796.
13. Pelczyńska, M., Grzelak, T., Sperling, M., et al. (2017). "Impact of 25-hydroxyvitamin D, free and bioavailable fractions of vitamin D, and vitamin D binding protein levels on metabolic syndrome components" *Archives of medical science: AMS* 13(4): 745.
14. Phetkrajaysang N, Sansanayudh N, Wongwiwatthanakut S, Krittiyanunt S (2013), "Prevalence of vitamin D deficiency and association of serum vitamin D level with

anthropometric and metabolic factors in metabolic syndrome patients", *Asian Biomedicine*. 7 (2), pp. 227-235.

15. Qi Y, Guo X, Guo S (2016), "Insulin Resistance in Obesity", In: Ahima RS, editor. *Metabolic Syndrome: A Comprehensive Textbook*, Springer International Publishing, Cham, pp. 479-504.

16. Szymczak-Pajor I, Śliwińska A (2019), "Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance", *Nutrients*. 11 (4), pp. 794.

17. Wang, T., Pencina, M., Booth, S., et al. (2008), *Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease Circulation*. 2008 Jan 29; 117 (4): 503-11, Epub.