



ORIGINAL

Alteraciones lipídicas y su relación con los niveles de vitamina D en menores de 18 años con diabetes tipo 1



Gabriela D.R. Zambrana-Calví^a, Enrique Palomo-Atance^{a,*}, Marie E. Gourdet^a, Alberto León-Martín^b, María José Ballester-Herrera^a y Patricio Giralt-Muiña^a

^a Endocrinología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Unidad de Investigación, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Recibido el 15 de julio de 2015; aceptado el 13 de octubre de 2015

Disponible en Internet el 23 de enero de 2016

PALABRAS CLAVE

Lípidos;
Vitamina D;
Diabetes mellitus tipo 1

Resumen

Objetivo: Analizar en menores de 18 años con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) las alteraciones lipídicas y su relación con los niveles de 25 hidroxivitamina D3 (25-OH-D).

Material y métodos: Estudio transversal y descriptivo. Se incluyen menores de 18 años con DM1 mediante un muestreo no aleatorizado consecutivo. Determinaciones: sexo, edad, estadio puberal, tiempo de evolución de la DM1, peso, talla, índice de masa corporal, perímetro abdominal, hemoglobina glucosilada (HbA1c) 25-OH-D, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol y triglicéridos (TG). Se estratifican los resultados para sexo, edad y estadio puberal. Se analizan los datos con el programa SPSS®.

Resultados: Se recogen 90 pacientes: edad media de $11,7 \pm 3,6$ años, predominio masculino (51,1%) y HbA1c media de $7,5 \pm 1,3\%$. El 26,6% presentan 25-OH-D < 20 ng/ml y el 13,3% 25-OH-D ≤ 15 ng/ml. No se observan diferencias en la 25-OH-D en pacientes con sobrepeso-obesidad respecto al resto. El 1,1% presentan HDL-colesterol < 40 ng/ml, el 34,4% LDL-colesterol ≥ 100 mg/dl y el 2,2% TG ≥ 150 mg/dl. Los pacientes con 25-OH-D < 20 ng/ml presentan valores superiores de TG que el resto ($76,80 \pm 45,62$ vs $57,55 \pm 26,08$; $p = 0,04$) en el análisis multivariante para índice de masa corporal, perímetro abdominal y HbA1c. Se observa correlación entre los niveles de 25-OH-D y los TG ($-0,230$; $p = 0,029$).

Conclusión: En nuestra población los pacientes con insuficiencia de vitamina D muestran valores de TG superiores. Debe realizarse un seguimiento a largo plazo para conocer las repercusiones sobre las complicaciones relacionadas con la diabetes.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palomo.enrique@gmail.com (E. Palomo-Atance).

KEYWORDS

Lipids;
Vitamin D;
Type 1 diabetes
mellitus

Lipid changes and their relationship with vitamin D levels in children under 18 years with type 1 diabetes**Abstract**

Objective: To analyze lipid changes and their relationship with 25-hydroxy vitamin D3 (25-OH-D) levels in patients under 18 years old with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

Material and methods: A cross-sectional, descriptive study. Patients under 18 years with T1DM were enrolled by consecutive, nonrandomized sampling. Data collected included sex, age, pubertal stage, time since T1DM onset, weight, height, body mass index (BMI), waist circumference, glycosylated hemoglobin (HbA1c), 25-OH-D, total cholesterol (TC), LDL cholesterol (LDL-C), HDL cholesterol (HDL-C), and triglycerides (TG). Results were stratified by sex, age, and pubertal stage. Data were analyzed using SPSS®.

Results: Ninety patients with a mean age of 11.7 ± 3.6 years (51.1% males) and mean HbA1c levels of $7.5 \pm 1.3\%$ were enrolled. Of these, 26.6% had 25-OH-D levels < 20 ng/mL and 13.3% 25-OH-D levels ≤ 15 ng/mL. No differences were found in 25-OH-D between patients with overweight or obesity and the rest. HDL-C levels < 40 ng/mL were found in 1.1%, 34.4% had LDL-C levels ≥ 100 mg/dL, and 2.2% had TG levels ≥ 150 mg/dL. Patients with 25-OH-D < 20 ng/mL had higher TG levels than the rest (76.80 ± 45.62 vs 57.55 ± 26.08 ; $P = .04$) in the multivariate analysis controlled for BMI, waist circumference, and HbA1c. A correlation was found between 25-OH-D and TG levels (-0.230 ; $P = .029$).

Conclusions: Patients in our population with vitamin D deficiency had higher TG levels. Long-term follow-up should be performed to understand the potential impact of such levels on diabetes-related complications.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El diagnóstico de las hiperlipidemias en la edad pediátrica tiene una gran importancia para la prevención de la enfermedad cardiovascular, ya que los niveles de lípidos en la infancia se relacionan con el perfil lipídico en la edad adulta¹. Este hecho parece especialmente relevante en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), ya que constituyen un grupo con un riesgo mayor de complicaciones vasculares.

A su vez, se ha observado que los niveles bajos de vitamina D se relacionan con un perfil lipoproteico de mayor riesgo cardiovascular, así como con la presencia de otros factores desfavorables, como la elevación de la presión arterial o la presencia de sobrepeso².

Hasta el momento son escasos los estudios sobre la relación entre vitamina D y el perfil lipoproteico en pacientes pediátricos con DM1. Por ello, el objetivo del presente trabajo es analizar en una población de pacientes menores de 18 años con DM1 las alteraciones del metabolismo lipídico y su relación con los niveles de 25 hidroxil vitamina D3 (25-OH-D).

Material y métodos**Diseño del estudio y criterios de inclusión**

Se realiza un estudio transversal, observacional y descriptivo con pacientes diagnosticados de DM1 y seguidos en la consulta de endocrinología pediátrica del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Los datos se recogieron de

forma prospectiva entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2013, y la población de estudio se incluyó utilizando un muestreo no aleatorizado consecutivo.

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de DM1 (presencia de anticuerpos anti-insulina, y/o anti-descarboxilasa del ácido glutámico y/o anti-tirosinofosfatasa), tratamiento con pauta de insulino terapia intensiva (ya sea con al menos 3 dosis subcutáneas de insulina rápida al día más una o 2 dosis subcutáneas de insulina lenta, o con sistemas de infusión continua de insulina). Los criterios de exclusión fueron: estar diagnosticado de alguna otra forma de diabetes, precisar menos de 3 dosis de insulina subcutánea al día, haber transcurrido menos de un año desde el diagnóstico de la DM1, estar diagnosticado de enfermedades de malabsorción concomitantes y estar en tratamiento crónico con corticoides o fármacos anticongulantes.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, el periodo de tiempo de recogida de datos y las estadísticas del propio servicio, se estimó inicialmente un número de 100 pacientes.

Variables estudiadas

Se recogieron como variables cualitativas sexo, estadio de desarrollo puberal, tiempo de evolución desde el diagnóstico de DM1 y estación del año de determinación de 25-OH-D, y como variables cuantitativas edad, peso, talla e índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, hemoglobina glucosilada (HbA1c), niveles de 25-OH-D, y perfil lipoproteico, que incluye colesterol total (CT), colesterol ligado

a lipoproteínas de alta densidad (HDL-c), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y triglicéridos (TG).

El peso se determinó en una báscula electrónica con límite de 0 a 120 kg y precisión de 100 g, siendo valorado el paciente en ropa interior. La talla fue medida mediante un tallímetro inextensible rígido de pared con límite de 60 a 200 cm y precisión de 0,1 cm, siendo efectuada la determinación con el paciente descalzo.

Según las recomendaciones de la *Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil* del Ministerio de Sanidad³, para la valoración del IMC se tomaron como referencia las gráficas del estudio semi-longitudinal de Hernández et al.⁴, que definen sobrepeso cuando el IMC es igual o superior al percentil 90 (p90) para edad y sexo, y definen obesidad cuando el IMC es igual o superior al percentil 97 (p97) para edad y sexo.

El perímetro abdominal se midió con el paciente en bipedestación tomando al final de la espiración el punto medio entre el reborde costal inferior y la cresta iliaca. Se utilizaron como valores de referencia las gráficas de Fernández et al.⁵, expresándose los resultados en desviaciones estándar (DE) sobre la media para edad y sexo.

El estadio de desarrollo puberal se determinó mediante los estadios de Tanner (I, II, III, IV y V), donde el estadio I corresponde al estadio prepuberal, y del II al V corresponden a los distintos grados de desarrollo hasta alcanzar el grado de maduración propia del adulto.

La 25-OH-D se determinó por quimioluminiscencia (equipo Immulite 2000®), expresándose el resultado en ng/ml. Teniendo en cuenta los valores de referencia actuales para definir el estatus de vitamina D en niños y adolescentes⁶, se establecen los siguientes puntos de corte: suficiencia de vitamina D para niveles de 25-OH-D \geq 20 ng/ml (50 nmol/l), insuficiencia de vitamina D para niveles de 25-OH-D de entre 15 y 20 ng/ml (37,5-50 nmol/l) y deficiencia de vitamina D para niveles de 25-OH-D \leq 15 ng/ml (37,5 nmol/l).

El perfil lipoproteico (CT, HDL-c, LDL-c y TG) se determinó en sangre con el paciente en ayunas, estableciendo como valores de referencia para definir hiperlipidemia los recogidos en el consenso de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD)⁷. La HbA1c se determinó en sangre con el paciente en ayunas, expresándose los resultados según la equivalencia para el método empleada en el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Se empleó el analizador ADAMS A1c modelo HA-8160 (Menarini Diagnóstica SA) mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Análisis estadístico

Se utiliza el programa SPSS®. Se realiza un análisis estadístico descriptivo para las variables cualitativas, que se representan mediante tablas de distribución de frecuencias, y para las cuantitativas, que se expresan mediante estadísticos de frecuencia central y de dispersión. Respecto al análisis estadístico inferencial se realiza mediante el test de correlación de Pearson (entre variables cuantitativas) y la prueba de la «t» para la diferencia de medias (entre variables cualitativas y cuantitativas) para muestras independientes, previa comprobación de la distribución normal de los valores de la variable mediante el test de

Kolmogorov-Smirnov. En todos los casos se estableció un nivel de significación estadística igual a $<0,05$. Los datos se estratifican para sexo y estadios de Tanner de desarrollo puberal. El estudio se completó con un análisis de regresión lineal.

Aspectos éticos y de confidencialidad

Este estudio se llevó a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki y enmiendas relativas a la investigación en humanos, habiendo recibido el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Resultados

Descripción de la muestra

Según la metodología descrita se recogen los datos de 90 pacientes de los 100 previstos inicialmente, ya que 10 pacientes no dieron su consentimiento o no acudieron a las revisiones programadas en el periodo establecido. La población muestra un ligero predominio masculino (51,1%), con una edad media de $11,7 \pm 3,6$ años. La mediana del tiempo de evolución desde el diagnóstico de DM1 es de 5,03 años (1-16,9 años). El 62,2% presenta signos de desarrollo puberal (Tanner II 11,1%, Tanner III 13,3%, Tanner IV 25,6% y Tanner V 12,2%). En el 24,4% se observa un IMC \geq p90 (sobrepeso-obesidad) y en el 16,7% un IMC \geq p97 (obesidad) según los valores de referencia empleados. La HbA1c media de la muestra es de $7,5 \pm 1,3\%$.

Niveles de 25 hidroxí vitamina D3

De los pacientes estudiados el 26,6% muestra niveles de 25-OH-D inferiores a 20 ng/ml, de los cuales en la mitad (el 13,3% del total) se observan valores \leq 15 ng/ml, que corresponderían según lo expuesto anteriormente a un estado de deficiencia de vitamina D. No se observan diferencias significativas en los niveles de 25-OH-D al realizar la estratificación por sexo ni por estadios de desarrollo puberal. En cuanto a la media de la 25-OH-D según las estaciones del año, los valores son significativamente mayores en las estaciones de verano (37,89 ng/ml) y otoño (34,46 ng/ml) respecto a los obtenidos en invierno (22,54 ng/ml) y primavera (27,56 ng/ml), con una $p=0,01$.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los niveles de 25-OH-D entre los pacientes con sobrepeso y peso normal ($29,25 \pm 11,28$ vs $27,14 \pm 10,90$ ng/ml; $p=0,43$) ni entre aquellos con obesidad y el resto ($27,55 \pm 11,15$ vs $28,17 \pm 10,34$ ng/ml; $p=0,84$). Tampoco se evidencian diferencias significativas en el IMC ni en el perímetro abdominal entre aquellos pacientes con insuficiencia de vitamina D y el resto (tabla 1).

Valores del perfil lipoproteico

Teniendo en cuenta los valores de referencia establecidos para la edad pediátrica por la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD)⁷ se recogen

Tabla 1 Parámetros de adiposidad corporal, perfil lipídico y hemoglobina glucosilada entre los pacientes con insuficiencia de vitamina D y el resto

	25-hidroxi D3 \geq 20 ng/ml	25-hidroxi D3 < 20 ng/ml (insuficiencia vitamina D)	p
Índice de masa corporal (DE)	0,62 \pm 1,23	0,81 \pm 1,54	0,53
Perímetro abdominal (DE)	0,81 \pm 1,27	0,95 \pm 1,76	0,66
Colesterol total (mg/dl)	165,35 \pm 30,84	170,40 \pm 31,57	0,49
LDL-colesterol (mg/dl)	89,73 \pm 26,53	92,66 \pm 25,80	0,63
Triglicéridos (mg/dl)	57,55 \pm 26,08	76,80 \pm 45,62	0,04
HDL-colesterol (mg/dl)	64,03 \pm 16,15	62,73 \pm 16,34	0,73
Hemoglobina glucosilada (%)	7,5 \pm 1,26	7,65 \pm 1,43	0,62

Tabla 2 Alteraciones del perfil lipídico en la muestra estudiada según el consenso de la *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes* para la edad pediátrica

HDL-colesterol < 40 mg/dl: 1/90 (1,1%)
LDL-colesterol \geq 100 mg/dl; 31/90 (34,4%)
Triglicéridos \geq 150 mg/dl: 2/90 (2,2%)

Fuente: Donaghue et al.⁷.

los porcentajes en nuestra muestra que presentan HDL-c < 40 mg/dl, LDL-c \geq 100 mg/dl y TG \geq 150 mg/dl (tabla 2). No se observa correlación entre los distintos componentes del perfil lipídico con los valores de HbA1c ni con el tiempo de evolución de la DM1.

Niveles de 25 hidroxi vitamina D3 y perfil lipoproteico

Los pacientes con insuficiencia de vitamina D presentan valores superiores de TG respecto al resto de pacientes con niveles de 25-OH-D \geq 20 ng/ml (tabla 1), y en el análisis de regresión lineal se observa que esta relación es independiente del IMC, del perímetro abdominal y de la HbA1c ($p=0,04$). Por su parte, no se observan diferencias entre ambos grupos en los valores de CT, HDL-c y LDL-c (tabla 1). También se evidencia una correlación negativa entre los valores de 25-OH-D y los de TG ($r=-0,230$; $p=0,029$), no apreciándose con el resto de parámetros del perfil lipoproteico (tabla 3).

Discusión

A pesar de que la mayor parte de los trabajos sobre el perfil lipídico en pacientes con DM1 corresponden a grupos de adultos, se han publicado algunos estudios realizados sobre población pediátrica en los que se observa que las alteraciones del perfil lipídico son frecuentes entre los niños y adolescentes con DM1. Así, se ha encontrado que el 22,5% muestran CT \geq 200 mg/dl, el 10,8% presentan LDL-c \geq 130 mg/dl, y en el 23,7% se observa HDL-c < 42 mg/dl⁸. Asimismo, los valores de CT y LDL-c se relacionan positivamente con la HbA1c, y en el caso del CT lo hace además con la duración de la DM1^{8,9}. Estos valores de prevalencia

de alteraciones del perfil lipídico son sensiblemente superiores a los observados en nuestra serie, en la que tampoco se objetiva una correlación ni con los valores de HbA1c ni con el tiempo de evolución de la DM1.

Respecto a la asociación entre la 25-OH-D y el perfil lipoproteico se ha recogido en población pediátrica que aquellos niños con niveles inferiores de 25-OH-D muestran valores mayores de CT, LDL-c¹⁰ y TG^{11,12}, observándose una correlación negativa entre 25-OH-D y CT, LDL-c y apolipoproteína B¹⁰. Sin embargo, en nuestra población de pacientes pediátricos con DM1 tan solo se evidencia una asociación significativa con los TG, que a su vez es independiente del IMC y del perímetro abdominal. Asimismo, se ha recogido en la infancia y adolescencia una asociación independiente de la adiposidad corporal entre la 25-OH-D y otros factores de riesgo cardiovascular y metabólico, como la hipertensión arterial, la hiperglucemia y el descenso del HDL-c^{12,13}. En este sentido, en nuestra serie se encuentra una correlación negativa entre la 25-OH-D y los TG, no observándose con el resto de parámetros analizados. Sin embargo, y a pesar de estas observaciones, no se ha demostrado que la suplementación con vitamina D en pacientes pediátricos tenga efectos sobre el perfil lipídico, sobre marcadores de resistencia a la insulina, como el índice HOMA, o sobre marcadores de inflamación como la proteína C reactiva¹⁴.

En pacientes adultos con DM1 se ha recogido que la prevalencia de hiperlipidemias es inferior a la observada en población no diabética o en pacientes con DM2¹⁵. Sin embargo, a pesar de esta observación, los pacientes con DM1 presentan paradójicamente un riesgo mayor de desarrollar enfermedades cardiovasculares, habiéndose publicado que aquellos casos con datos de resistencia a la insulina muestran un perfil lipídico más aterogénico, de modo que los hombres presentan valores mayores de LDL-c y las mujeres valores inferiores de HDL-c¹⁶. En relación con este hecho se ha observado que el déficit de vitamina D tendría un efecto sobre la inhibición de la diferenciación del tejido adiposo y de la lipoproteínlipasa, que implicaría la presencia de un perfil lipídico aterogénico^{17,18}. Por ello, la hipovitaminosis D podría influir en la presencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular, y por tanto, debería considerarse su determinación en la evaluación de estos pacientes. Por otra parte, el tratamiento con estatinas se ha asociado a un aumento en las concentraciones plasmáticas de vitamina D, que se ha atribuido a un efecto pleiotrópico de estos fármacos¹⁹.

Tabla 3 Correlación entre niveles de 25-hidroxi-vitamina D3 (25-OH-D) y parámetros del perfil lipídico

	Colesterol total	HDL-colesterol	LDL-colesterol	Triglicéridos
25-OH-D	r=0,001 p=0,994	r=0,104 p=0,328	r=-0,015 p=0,886	r=-0,230 p=0,029

Respecto al perfil lipídico y las complicaciones relacionadas con la DM1 en pacientes pediátricos, se ha recogido que péptidos como los *advanced glycation end products* podrían relacionarse con su etiopatogenia²⁰. Así, se ha encontrado que los *advanced glycation end products* están aumentados en niños con DM1 respecto a los controles sanos, y que a su vez se correlacionan de forma positiva con los niveles de CT y TG²⁰. Del mismo modo, se ha observado que alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas residuales contribuirían al depósito de colesterol arterial, y en concreto se ha publicado que los niveles de la apoB48 están aumentados en pacientes con DM1, lo que podría relacionarse con el desarrollo de complicaciones asociadas²¹.

En conclusión, aunque en nuestra serie el porcentaje de pacientes con alteraciones del perfil lipoproteico es inferior al observado en otros trabajos, el grupo con insuficiencia de vitamina D muestra valores de TG significativamente más elevados que el resto. Por ello, es necesario establecer un seguimiento evolutivo para conocer las repercusiones que a largo plazo puede tener este hecho sobre el control metabólico de la DM1 y el desarrollo de complicaciones asociadas, así como conocer el efecto que sobre estos factores pudiera tener la suplementación con vitamina D. Del mismo modo, sería necesario desarrollar estudios en un futuro que analicen los niveles de vitamina D y el control metabólico de la DM1 en relación con factores que no han sido incluidos en el presente trabajo, como son los hábitos dietéticos, las horas de exposición solar y la práctica de ejercicio físico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. *Pediatrics*. 2011;Suppl 5:S213-56.
- Jorde R, Figenschau Y, Hutchinson M, Emaus N, Grimnes G. High serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with a favorable serum lipid profile. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:1457-64.
- Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Guías de práctica clínica en el SNS. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Madrid: Instituto de investigación sobre crecimiento y desarrollo. Fundación Faustino Orbegozo. Editorial Garsi; 1988.
- Fernández JR, Redden DT, Petrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004;145:439-44.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and therapeutics committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417.
- Donaghue KC, Wadwa RP, Dimeglio LA, Wong TY, Chiarelli F, Marcovecchio ML, et al. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:257-69.
- Edge JA, James T, Shine B. Longitudinal screening of serum lipids in children and adolescents with type 1 diabetes in a UK clinic population. *Diabet Med*. 2008;25:942-8.
- Muchacka-Bianga M, Deja G, Jarosz-Chobot P, Malecka-Tendera E, Kalina M, Grychtol M. Evaluation of selected risk factors of atherosclerosis in children with type 1 diabetes mellitus and hypercholesterolemia. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 2006;12:25-30.
- Rusconi RE, de Cosmi V, Gianluca G, Giavoli C, Agostoni C. Vitamin D insufficiency in obese children and relation with lipid profile. *Int J Food Sci Nutr*. 2015;66:132-4.
- Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM. Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr*. 2011;50:373-8.
- Reis JP, Von Muhlen D, Miller ER 3rd, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124:e371-9.
- Arnberg K, Østergård M, Madsen AL, Krarup H, Michaelsen KF, Mølgaard C. Associations between vitamin D status in infants and blood lipids, body mass index and waist circumference. *Acta Paediatr*. 2011;100:1244-8.
- Nader NS, Aguirre Castaneda R, Wallace J, Singh R, Weaver A, Kumar S. Effect of vitamin D3 supplementation on serum 25(OH)D, lipids and markers of insulin resistance in obese adolescents: A prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Horm Res Paediatr*. 2014;82:107-12.
- Wadwa RP, Kinney GL, Maahs DM, Snell-Bergeon J, Hokanson JE, Garg SK, et al. Awareness and treatment of dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1051-6.
- Maahs DM, Hokanson JE, Wang H, Kinney GL, Snell-Bergeon JK, East A, et al. Lipoprotein subfraction cholesterol distribution is proatherogenic in women with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes*. 2010;59:1771-9.
- Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: Considerations and implications. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:387-96.
- Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog Lipid Res*. 2011;50:303-12.
- Grimes DS. Statins and vitamin D: Editorial to: «increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: A novel pleiotropic effect of statins?» by Bunyamin Yavuz et al. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23:261-2.

20. Galler A, Müller G, Schinzel R, Kratzsch J, Kiess W, Münch G. Impact of metabolic control and serum lipids on the concentration of advanced glycation end products in the serum of children and adolescents with type 1 diabetes, as determined by fluorescence spectroscopy and nepsilon-(carboxymethyl)lysine ELISA. *Diabetes Care*. 2003;26:2609–15.
21. Mangat R, Su JW, Lambert JE, Clandinin MT, Wang Y, Uwiera RR, et al. Increased risk of cardiovascular disease in type 1 diabetes: Arterial exposure to remnant lipoproteins leads to enhanced deposition of cholesterol and binding to glycated extracellular matrix proteoglycans. *Diabet Med*. 2011;28:61–72.