

DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

**ESTUDIO DE LA PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D ENTRE NIÑOS Y
ADOLESCENTES OBESOS Y ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LOS
NIVELES DE VITAMINA D Y PARÁMETROS DEL METABOLISMO
HIDROCARBONADO**



TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR

SONSOLES GUTIÉRREZ MEDINA

LICENCIADA EN MEDICINA

DIRECTORES DE TESIS:

Dr. Leandro Soriano Guillén

Dra. Adela Rovira Loscos



**Don LEANDRO SORIANO GUILLÉN, Profesor Asociado del Departamento de
Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y
Jefe del Servicio de Pediatría de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid,**

ACREDITA,

Que **Doña SONSOLES GUTIÉRREZ MEDINA** ha realizado bajo su dirección el trabajo de tesis doctoral "Estudio de la prevalencia de déficit de vitamina D entre niños y adolescentes obesos y análisis de la relación entre los niveles de vitamina D y parámetros del metabolismo hidrocarbonado". Dicho trabajo, reúne a su juicio las condiciones necesarias para ser sometido a lectura y discusión ante el tribunal.

Madrid, ocho de enero de dos mil catorce.

Fdo. Dr. Leandro Soriano Guillén

Director de la Tesis



Doña Adela Rovira Loscos, Profesora Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Jefa del Servicio de Endocrinología y Nutrición de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid,

ACREDITA,

Que **Doña SONSOLES GUTIÉRREZ MEDINA** ha realizado bajo su dirección el trabajo de tesis doctoral "Estudio de la prevalencia de déficit de vitamina D entre niños y adolescentes obesos y análisis de la relación entre los niveles de vitamina D y parámetros del metabolismo hidrocarbonado". Dicho trabajo, reúne a su juicio las condiciones necesarias para ser sometido a lectura y discusión ante el tribunal.

Madrid, ocho de enero de dos mil catorce.

Fdo. Dra. Adela Rovira Loscos

Directora de la Tesis

A mis padres, a quienes todo les debo

AGRADECIMIENTOS

Aunque es el primer apartado de la Tesis, es al finalizarla cuando llega la hora de redactar los agradecimientos, la sección más emotiva para el doctorando.

Es el momento de echar la vista atrás, desde que decidí iniciar el camino hasta hoy, fecha en la que culmina mi trabajo de Investigación. Durante este tiempo, son muchas las personas que han participado en el desarrollo del proyecto, y a las que quiero agradecer su ayuda y colaboración.

En primer lugar, a mis directores. He tenido la gran suerte de contar con dos personas excepcionales, con una gran calidad humana y profesional: el Doctor Leandro Soriano Guillén y la Doctora Adela Rovira Loscos.

Leandro, nunca podré agradecerte lo que me has ayudado durante todos estos años. Gracias a ti descubrí el precioso mundo de la Endocrinología Infantil e inicié nuestro interesante proyecto que hoy concluye. No sólo has sido mi director, también has sido mi maestro, mi guía, mi orientador, mi amigo. Gracias por tu valioso tiempo, por tus enseñanzas, por tus consejos.

Adela, gracias por acceder a dirigir esta Tesis en momentos no fáciles. Gracias por ser esa jefa cercana y accesible, a la vez que cálida y afectiva. Gracias por confiar en mí y contar conmigo, y sobre todo, gracias por tu cariño.

También quiero agradecer al equipo de Pediatría de la Fundación Jiménez Díaz su participación en este proyecto. A Teresa Gavela, por su dedicación y sus correcciones. A María Nieves Domínguez, por facilitarme datos y trabajos que me han servido de guía y orientación. A Miriam Blanco y

Elisa Gutiérrez, por proporcionarme los controles y así poder realizar parte de este trabajo.

Asimismo, me gustaría agradecer a la Doctora Carmen Garcés sus correcciones y su capacidad analítica a la hora de revisar las publicaciones que han dado lugar esta investigación.

Además quisiera agradecer a mi familia y amigos su apoyo y cariño durante esta etapa. Y por supuesto, me gustaría finalizar este apartado de agradecimientos reconociendo a la persona que más me ha ayudado y me ha apoyado siempre, mi madre. Ella despertó en mí el interés en realizar una Tesis Doctoral. Su gran capacidad de esfuerzo, compromiso con su trabajo y espíritu de sacrificio son características a imitar. Gracias mamá por ser fuerza, bondad, generosidad. Gracias por ser mi pilar. Espero parecerme más a ti cada día y deseo llegar a ser, como tú, Doctora.

ÍNDICES

ÍNDICE DE CONTENIDO.....	17-22
ÍNDICE DE TABLAS.....	23-26
ÍNDICE DE FIGURAS.....	27-28
I. REVISIÓN DOCTRINAL.....	29
1. RECUERDO HISTÓRICO.....	31
2. ESTRUCTURA, FUENTES Y FISIOLOGÍA DE LA VITAMINA D.....	33
3. ACCIONES EXTRAESQUELÉTICAS DE LA VITAMINA D.....	40
3.1. Vitamina D y cáncer.....	41
3.2. Vitamina D e inmunidad.....	43
3.3. Vitamina D y enfermedad cardiovascular.....	46
3.4. Vitamina D y su relación con la obesidad y con la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono.....	49
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	59
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	63
1. Tipo de estudio.....	65
2. Cálculo del tamaño muestral.....	65
3. Sujetos y variables a estudio.....	66
4. Definición de síndrome metabólico.....	68
5. Definición de resistencia a la insulina.....	68
6. Determinaciones bioquímicas.....	69
7. Análisis estadístico.....	69

8. Comité Ético.....	70
9. Limitaciones.....	70
IV. RESULTADOS.....	71
1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.....	73
2. PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D.....	77
3. INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SOBRE DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS.....	79
4. INFLUENCIA DE LA ESTACIÓN DEL AÑO SOBRE LOS NIVELES DE VITAMINA D.....	83
5. INFLUENCIA DEL ESTADIO PUBERAL SOBRE LOS NIVELES DE VITAMINA D.....	85
6. ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE VITAMINA D Y METABOLISMO HIDROCARBONADO.....	90
7. ANÁLISIS UNIVARIANTE.....	93
V. DISCUSIÓN.....	95
1. DEFINICIÓN DE DÉFICIT DE VITAMINA D.....	97
2. PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D EN POBLACIÓN OBESA INFANTIL.....	99
3. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DÉFICIT DE VITAMINA D ENTRE LA POBLACIÓN OBESA INFANTOJUVENIL.....	102
3.1. Raza.....	103
3.2. Sexo.....	104
3.3. Estación del año.....	105
3.4. Pubertad.....	106
4. VITAMINA D Y METABOLISMO HIDROCARBONADO.....	108
5. VITAMINA D Y RIESGO CARDIOVASCULAR.....	111

VI. CONCLUSIONES.....	113
VII. ABREVIATURAS.....	117
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	123
IX. ANEXOS.....	153
1. HOJA INFORMATIVA PARA LOS PADRES.....	156
2. PUBLICACIONES.....	159
2.1. "Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles".....	161
2.2. "The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency with insulin resistance" (En revisión).....	169

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Contenido de vitamina D de diferentes alimentos.....	36
Tabla 2. Variables demográficas y antropométricas de los sujetos de estudio.....	73
Tabla 3. Características bioquímicas de los sujetos incluidos en el estudio.....	74
Tabla 4. Características clínicas y resultados analíticos de sujetos caucásicos excluyendo el verano.....	75
Tabla 5. Características antropométricas y bioquímicas de los sujetos obesos.....	76
Tabla 6. Niveles de 25-OH-Vitamina D según sexo y raza.....	78
Tabla 7. Características clínicas y datos analíticos de obesos con 25-OH-Vitamina D >20 ng/ml y obesos con 25-OH-Vitamina D < 20 ng/ml.....	79
Tabla 8. Características clínicas y datos analíticos de obesos latinos con 25-OH-Vitamina D >20 ng/ml y obesos latinos con 25-OH-Vitamina D < 20ng/ml.....	81
Tabla 9. Características clínicas y datos analíticos de obesos caucásicos con 25-OH-Vitamina D >20 ng/ml y obesos caucásicos con 25-OH-Vitamina D < 20 ng/ml.....	82

Tabla 10. Diferencia media entre los niveles de 25-OH-Vitamina D en las diferentes estaciones en el grupo de obesos.....	84
Tabla 11. Diferencia media entre los niveles de 25-OH-Vitamina D en las diferentes estaciones en el grupo control.....	84
Tabla 12. Características clínicas y bioquímicas de niños obesos prepuberales y puberales.....	85
Tabla 13. Prevalencia de déficit, insuficiencia y normalidad en los niveles de vitamina D en obesos prepuberales y puberales.....	86
Tabla 14. Niveles medios de 25-OH-Vitamina D según el estadio puberal en el grupo de obesos y grupo control.....	87
Tabla 15. Niveles de HOMA Z-score en prepuberales y puberales en las distintas estaciones del año.....	91
Tabla 16. Regresión lineal simple tomando como variable dependiente los niveles de 25-OH-Vitamina D en niños obesos.....	93
Tabla 17. Definiciones de déficit, insuficiencia y suficiencia de vitamina D según <i>The Pediatric Endocrine Society, Institute of Medicine</i> y <i>Endocrine Society</i>	98

INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Síntesis de vitamina D3 a partir de 7-dehidrocolesterol.....	34
Figura 2. Mecanismo genómico de la acción de la vitamina D.....	39
Figura 3. Efectos de la vitamina D en la en la respuesta inmune innata (panel superior) y adquirida (panel inferior).....	46
Figura 4. Prevalencia de déficit de vitamina D en obesos y controles.....	77
Figura 5. Niveles de Vitamina D por estaciones del año en grupo de obesos y grupo control.....	83
Figura 6. Prevalencia de déficit, insuficiencia y normalidad de vitamina D en obesos puberales y prepuberales.....	86
Figura 7. Comparación de los niveles de vitamina D entre niños obesos prepuberales y puberales en las distintas estaciones.....	88
Figura 8. Comparación de los niveles de vitamina D entre sujetos controles prepuberales y puberales en primavera/verano y en otoño/invierno.....	89
Figura 9. Comparación del índice HOMA Z-score de niños obesos a lo largo de las estaciones del año.....	91

I. REVISIÓN DOCTRINAL

1. RECUERDO HISTÓRICO

En el siglo XVII la mayoría de los niños que vivían en ciudades industrializadas del norte de Europa sufrían raquitismo, una enfermedad ósea caracterizada por deformidades esqueléticas (piernas arqueadas, protuberancias en la caja torácica, cráneo asimétrico, deformidades pélvicas y en columna vertebral), hipocalcemia, retraso en el crecimiento y debilidad muscular. Con posterioridad, en el siglo XIX, las autopsias realizadas en Boston y Leiden en niños con esta sintomatología, demostraron que aproximadamente el 80-90% de estos niños presentaban este trastorno de la mineralización (1).

En 1822, *Sniadecki* reconoció por primera vez la importancia de la exposición solar para la prevención y cura del raquitismo. En 1890, *Palm* extendió estas observaciones y promovió el uso sistemático de los baños solares para la prevención de esta patología (2). En 1919, *Huldschinski* observó un aumento en la mineralización del esqueleto en aquellos niños expuestos a mayor radiación solar, por lo que concluyó que la exposición a la radiación ultravioleta (UV) era un "remedio infalible" contra el raquitismo en los niños (3).

En 1918, *Mellanby et al.* (4) comenzaron a prevenir el raquitismo en cachorros con aceite de hígado de bacalao. Esto llevó al descubrimiento de la actividad antirraquítica de la leche al alimentar a las vacas con levadura irradiada por radiación UV. Una vez que la vitamina D fue identificada estructuralmente y sintetizada químicamente a partir de la levadura, se comenzó la fortificación de la leche. Posteriormente, se descubrió que la vitamina D procedente de la piel era diferente que la derivada de la levadura. Así pues, la vitamina D fue aislada de la piel

del cerdo, observando que se originaba a partir del 7-dehidrocolesterol. De esta forma, y para distinguir ambos tipos de vitaminas, la vitamina D procedente de la levadura fue llamada vitamina D2, mientras que la proveniente de la piel del cerdo y humanos fue denominada vitamina D3 (1).

De este modo, el descubrimiento de la vitamina D a principios del siglo XX llevó a la extinción del raquitismo; sin embargo, tras la Segunda Guerra Mundial, la aparición del brote de hipercalcemia idiopática asociada a la estenosis arterial supravascular, fue atribuida a la fortificación de los alimentos con vitamina D (5). Este hecho llevó a la eliminación de esta fortificación de forma generalizada. De este modo, la vitamina D comenzó a recibir una mala reputación, lo que conllevó a la reaparición del raquitismo en ciertas áreas urbanas.

No obstante, en los últimos años, la vitamina D está despertando un creciente interés, sobre todo en el ámbito de salud pública, por sus múltiples beneficios. No sólo por sus efectos en la mineralización ósea y en el crecimiento del esqueleto, sino también por su papel en la regulación de las glándulas paratiroides, sistema inmune, en la piel, en la prevención del cáncer, en el metabolismo xenobiótico y en el desarrollo y diferenciación celular. Así pues, el progresivo interés de la comunidad científica en las acciones extraesqueléticas de esta vitamina se refleja en los numerosos estudios publicados hasta la fecha sobre su papel en diversas enfermedades autoinmunes y en otras con una incidencia creciente como la hipertensión, la diabetes o el síndrome metabólico.

2. ESTRUCTURA, FUENTES Y FISIOLÓGÍA DE LA VITAMINA D

La vitamina D es una vitamina liposoluble cuya estructura molecular está estrechamente relacionada con la de las clásicas hormonas esteroideas (estradiol, cortisol y aldosterona), ya que comparten el mismo anillo ciclopentanoperhidrofenantreno; sin embargo, en la estructura de la vitamina D se rompe el enlace sencillo entre los carbonos 9 y 10 en el anillo B (Figura 1). Además, la vitamina D es considerada por muchos autores como una prohormona, ya que no tiene actividad por sí misma, sino que ha de transformarse en la forma activa a través de un mecanismo de síntesis muy regulado(6).

A día de hoy, sabemos que existen dos formas de vitamina D: la vitamina D3 o colecalciferol, obtenida principalmente de la radiación solar y la vitamina D2 o ergocalciferol, adquirida a través de la dieta. Además, conocemos que la vitamina D se produce en la piel durante la exposición solar de rayos ultravioleta de onda corta de 290-315 nm. Dichos rayos penetran en la piel y convierten el 7-dehidrocolesterol, presente en la epidermis de los humanos y mamíferos, en previtamina D3, que rápidamente es transformada en vitamina D3, la cual pasa a la circulación y puede almacenarse en el tejido adiposo (Figura 1). Esta forma de producción endógena es la principal fuente de vitamina D. No obstante, en menor medida, también puede haber una aportación externa de colecalciferol a través de algunos alimentos.

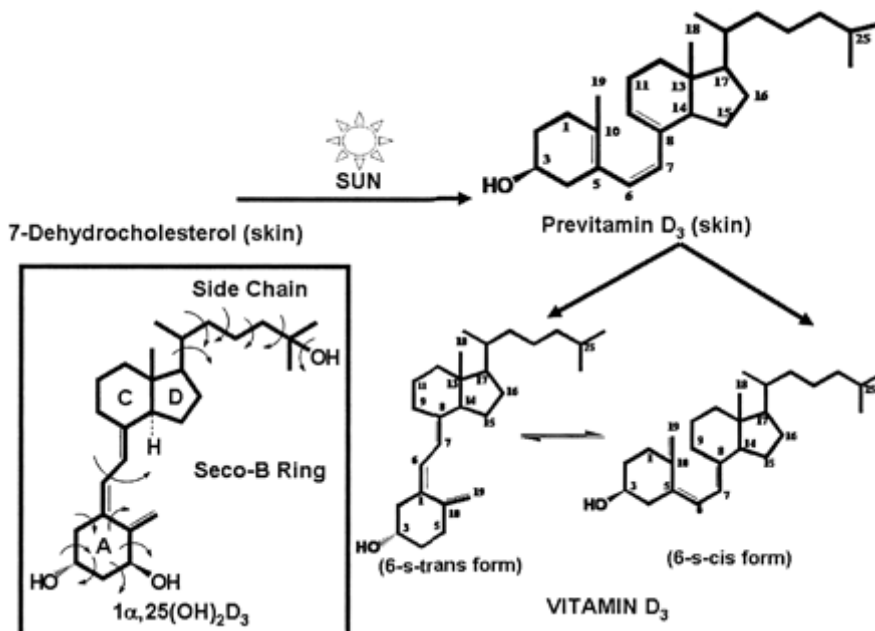
La vitamina D3 es biológicamente inerte y requiere una primera hidroxilación en el hígado a 25-OH-vitamina D (calcidiol), sin embargo, esta forma precisa una segunda hidroxilación en el riñón, mediante la 25-OH-Vitamina D1- α hidroxilasa, dando lugar a la forma activa, la 1,25-OH-vitamina D (calcitriol), con mayor afinidad

por los receptores de vitamina D y biológicamente más potente que la 25-OH-vitamina D, pero con una concentración circulante mil veces inferior (7).

Por otro lado, la vitamina D2 se obtiene exclusivamente a través de la dieta y sigue el mismo proceso, sin necesidad de rayos UV, para formar 1,25-dihidroxi-ergocalciferol.

Aunque la vitamina D3 y D2 tienen efectos biológicos equivalentes en humanos, varios estudios han mostrado que la potencia de la vitamina D2 es tres veces inferior a la de la vitamina D3 en su capacidad de elevar las concentraciones de 25-OH-Vitamina D. Asimismo, también se une con menor afinidad que la D3 a la proteína fijadora de la vitamina D (8).

Figura 1: Síntesis de vitamina D3 a partir de 7-dehidrocolesterol. (1)



Las fuentes de vitamina D son la exposición solar y, en menor medida, la dieta. De esta forma, se estima que entre el 80 y el 90% de la vitamina D del organismo proviene de la síntesis cutánea a partir de la radiación solar. No obstante, en este proceso influyen múltiples factores (9). Por una parte, la cantidad de melanina interviene en la producción de vitamina D, así, las personas de piel oscura requieren hasta 10 veces más exposición solar que las de piel clara para sintetizar la misma cantidad de vitamina D. Por otra parte, la latitud, la estación del año y la hora del día son factores reguladores de este fenómeno. La incidencia de los rayos UVB disminuye con el aumento de latitud. Así pues, los individuos que viven en países situados en altas latitudes (por encima de 37°) tienen niveles bajos de vitamina D, sobre todo durante los meses de invierno, cuando la intensidad de la luz solar no es suficiente para estimular la síntesis cutánea de vitamina D. La contaminación, la nubosidad, el grosor de la capa de ozono y la protección solar, ya sea con ropa o con cremas con alto factor de protección, también pueden disminuir la síntesis cutánea de vitamina D.

Por otra parte, aunque en menor medida, la vitamina D también puede obtenerse de la dieta, ya sea de alimentos que la contienen de forma natural o que han sido suplementados. En la tabla 1 se muestra el contenido aproximado de vitamina D de diferentes alimentos, aunque dichos valores pueden variar según el estado del alimento (por ejemplo, las setas presentan mayor contenido de vitamina D si han sido tratadas con rayos UV) o según la forma de cocinar (al freír el pescado se reduce el contenido de vitamina D). (10)

ALIMENTOS	VITAMINA D
Leche de vaca	3-40 UI/l
Leche enriquecida con calcio y vitamina D	30-32 UI/100 g
Yogur	2,4 UI/100 g
Yogur enriquecido en vitamina D	4UI/100 g
Mantequilla	30-32 UI/100 g
Margarina fortificada	240-320 UI/100 g
Queso camembert	6,8 UI/100 g
Queso de bola	7,2 UI/100 g
Queso de Burgos	8 UI/100 g
Queso cheddar	10,4 UI/100 g
Queso parmesano	18,4 UI/100 g
Queso emmental	44 UI/100 g
Queso manchego seco	80 UI/100 g
Huevo	70 UI/100 g
Bacalao (en bruto)	44 UI/100 g
Camarones	152 UI/100 g
Boquerón-sardina-salmón	280-320 UI/100 g
Caballa del atlántico (en bruto)	360 UI/100 g
Anchoas en aceite	472 UI/100 g
Jurel, palometa	640 UI/100 g
Langostinos	720 UI/100 g
Bonito	800 UI/100 g
Salmón ahumado	800 UI/100 g
Arenque	900 UI/100 g
Atún	1000 UI/100 g
Conservas de: Atún/sardinas/salmón/caballa en aceite	224-332 UI/100 g
Arenque en vinagre	680 UI/100 g
Hígado de ternera	15-50 UI/100 g
Hígado de pollo	80 UI/100 g
Setas shitake secas	1660 UI/100 g

Tabla 1: contenido de vitamina D de diferentes alimentos (10).

La concentración en suero de 25-OH-Vitamina D es el mejor indicador del nivel de vitamina D total en el organismo por dos motivos: a) su medida refleja la cantidad ingerida por la dieta y la que es producida por la exposición solar (11) y b) por su vida media más larga (2-3 semanas frente a 4-6 horas de la 1,25-OH-Vitamina D). No obstante, es preciso tener en cuenta que a altas dosis puede ser almacenada en el tejido adiposo y tener una vida media de varios meses (12)

La hidroxilación de 25-OH-Vitamina D a 1,25-OH-Vitamina D llevada a cabo por la enzima 25-OH-Vitamin D 1- α hidroxilasa (CYP27B1) está regulada por varios mecanismos. La paratohormona (PTH) y la calcitonina activan dicha hidroxilación, mientras que los niveles de calcio plasmático, fósforo y la 1,25-OH-Vitamina D participan en la inactivación. Asimismo, las fosfatoninas (FGF23), la hormona del crecimiento, la IGF-1 y la prolactina pueden actuar sobre la 1- α hidroxilasa renal de forma directa o indirecta, aunque su significado clínico no se ha aclarado completamente en la actualidad (10,13). Por otra parte, la enzima CYP27B1 se ha encontrado en múltiples tejidos del cuerpo. Además de encontrarse en el túbulo renal proximal, se ha localizado en placenta, colon, queratinocitos, células mononucleares activadas y osteoblastos, tejidos que también expresan receptores de vitamina D, contribuyendo a la producción de 1,25-OH-vitamina D con una función local autocrina o paracrina (10).

Los metabolitos de la vitamina D pasan a la circulación unidos a proteínas. Aproximadamente el 85% de la 1,25-OH-Vitamina D unida a la proteína fijadora de vitamina D (DBP) y el 15% a la albúmina. Por tanto, menos del 0,5% de la 1,25-OH-Vitamina D y menos del 0,05% de la 25-OH-Vitamina D se encuentran en la

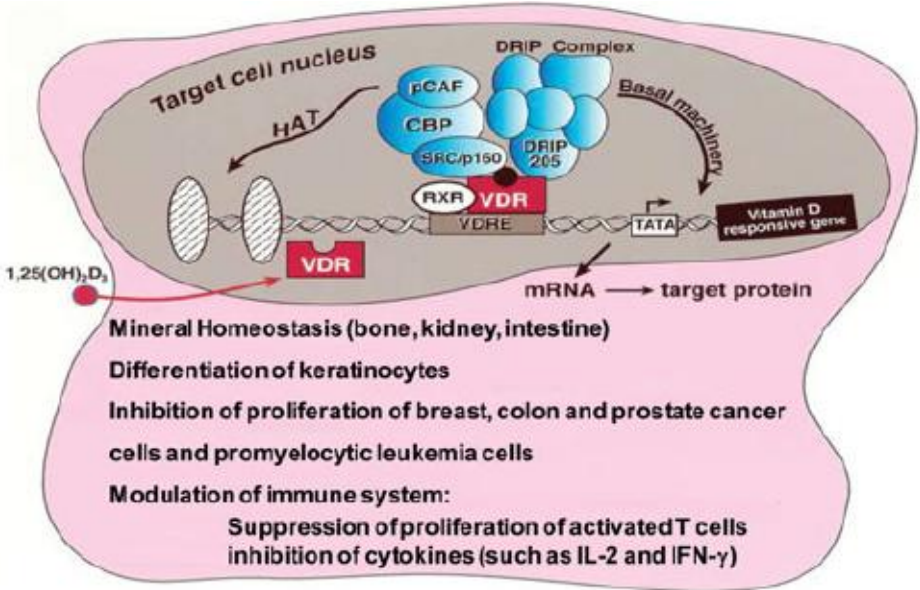
circulación como formas libres. Estas formas libres circulantes son las únicas disponibles para su unión a los receptores de las células diana (14).

Así pues, los metabolitos de la vitamina D ejercen sus efectos al unirse al receptor de la vitamina D (*VDR*), el cual está estrechamente relacionado con el receptor del ácido retinoico y el receptor de la hormona tiroidea. El gen del *VDR* está localizado en el cromosoma 12q13.1, cuenta con 14 exones y tiene una región promotora capaz de generar múltiples transcripciones específicas de cada tejido. Tras unirse al ligando, este receptor sufre un cambio conformacional, el cual facilita su unión con el receptor retinoide X (*RXR*), formando un heterodímero con el *RXR*. Posteriormente este complejo pasa al núcleo y en la región promotora interacciona con las regiones específicas de DNA denominados elementos sensibles a la vitamina D (*VDRE*) (5) iniciándose así la transcripción. En este proceso también participan una serie de coactivadores (HAT, complejo SRC/p160 y CBP, complejo DRIP) y correpresores (Figura 2).

Por otra parte, en los últimos años se ha descubierto y descrito la presencia de *VDR* en la mayoría de los tejidos del cuerpo. Además, se estima que el *VDR* puede regular la expresión de más de 500 genes (15). Por ello, la vitamina D representa un papel importante en el mantenimiento de múltiples órganos y sistemas. A pesar de que su principal acción es la regulación de los niveles de calcio y fósforo en sangre, (al estimular la absorción intestinal de calcio y fósforo, interactuar con las células óseas para movilizar el calcio del hueso y estimular la reabsorción tubular de calcio), también participa en otros procesos como en la transmisión neuromuscular y en la mineralización ósea, así como en un amplio espectro de acciones biológicas que

incluyen inhibir la proliferación celular, inducir la diferenciación avanzada, inhibir la angiogénesis o estimular la producción de insulina, entre otras (13,16).

Figura 2: Mecanismo genómico de la acción de la vitamina D. (17).



3. ACCIONES EXTRAESQUELÉTICAS DE LA VITAMINA D

Hasta hace pocos años, la función más conocida de la vitamina D se relacionaba con su acción sobre el metabolismo óseo (18), siendo la principal reguladora de la homeostasis del calcio. Sin embargo, el descubrimiento de receptores de vitamina D y de la expresión de la enzima 25(OH) vitamina D-1 α hidroxilasa en la mayoría de tejidos y células del cuerpo ha ampliado el conocimiento acerca de las funciones de esta vitamina. Así pues, la vitamina D participa en la regulación de la proliferación celular, diferenciación, apoptosis y angiogénesis (1), es un potente inmunomodulador (7), inhibe la síntesis de renina (19), aumenta la producción de insulina (20) y la contractilidad miocárdica (21). Además, la vitamina D ejerce acción antiinflamatoria, reduciendo la proteína C reactiva (PCR) y la producción de Interleucina-10 (22). Por tanto, niveles bajos de vitamina D pueden tener múltiples efectos, no solo produciendo raquitismo u osteomalacia, sino también contribuyendo a la aparición de enfermedades autoinmunes, cardiovasculares y cáncer (23). Asimismo, existen evidencias de la relación entre vivir en altas latitudes y el aumento del riesgo de linfomas, cáncer de colon, próstata, páncreas, mama (23,24), así como esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus tipo 1, hipertensión y enfermedad cardiovascular (25).

Estudios más recientes sugieren que la vitamina D juega un papel importante en la síntesis y la secreción de insulina por parte de la célula β pancreática. De esta forma, el déficit de vitamina D se ha relacionado con la patogénesis de la resistencia a la insulina y se ha considerado un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (26).

3.1. Vitamina D y cáncer

Varios estudios han demostrado que individuos que viven en altas latitudes presentan mayor riesgo de desarrollar linfoma de Hodgkin, y ciertas neoplasias como cáncer de colon, próstata, ovario y mama, entre otras (27–29). Otros estudios epidemiológicos retrospectivos y prospectivos han mostrado que cuando los niveles de 25-OH-Vitamina D son inferiores a 20 ng/ml, aumenta entre un 30 y un 50 % el riesgo de cáncer colorrectal, próstata, mama, páncreas o esófago, así como el riesgo de mortalidad por estas causas (23,30,31).

Estudios *in vitro* e *in vivo* con modelos experimentales sugieren que la 1,25 (OH)-Vitamina D promueve la diferenciación celular, inhibe la proliferación celular y ejerce un efecto antiinflamatorio, proapoptótico y antiangiogénico (32). Al unirse al VDR, la 1,25 (OH)-Vitamina D inhibe el crecimiento de las células cancerosas al regular varios genes responsables de la proliferación celular (activando p21 y p27, inhibidores de kinasas dependientes de ciclina, factores de crecimiento como TGF- β o reprimiendo otros como IGF-1 o el receptor del factor de crecimiento epidérmico) y al inhibir la vía de las prostaglandinas y de la ciclooxigenasa-2. Además, la 1,25 (OH)-Vitamina D ejerce efectos proapoptóticos al reprimir ciertas proteínas como BCL2 y la telomerasa transcriptasa inversa y activar otras como BAK. Investigaciones recientes han demostrado que el tratamiento de las células cancerosas con 1,25 (OH)-Vitamina D puede inhibir el crecimiento tumoral al actuar sobre el factor de crecimiento endotelial vascular y la IL-8. Aunque estos estudios son prometedores, en la actualidad no existe suficiente evidencia científica para afirmar que la vitamina D previene el desarrollo del cáncer en humanos o detiene su progresión a formas invasivas o metastásicas (13).

Por otra parte, trabajos observacionales han mostrado una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la incidencia y mortalidad por cáncer de colon (33,34). En un meta-análisis de cinco estudios prospectivos con un total de 535 casos, se observó que aquellos con niveles de 25-OH-Vitamina D inferiores a 12 ng/ml tenían el doble de riesgo de cáncer de colon que aquellos con niveles por encima de 33 ng/ml (35). De igual forma, una revisión reciente publicó un 6% de reducción en el riesgo de cáncer colorrectal por cada 10 nmol/l de incremento en los niveles de 25-OH-Vitamina D, aunque determinó que la evidencia no era lo suficientemente fuerte como para establecer conclusiones sobre esta relación (36); sin embargo, a pesar de los resultados publicados en los estudios observacionales, la evidencia extraída de los ensayos clínicos es limitada y hasta la fecha, no se ha demostrado beneficios en la prevención del cáncer colorrectal con vitamina D (37,38).

Por otro lado, aunque los estudios experimentales sugieren que la vitamina D ejerce un papel importante en la inhibición de la carcinogénesis en próstata y mama, los estudios observacionales son inconsistentes y los ensayos clínicos son escasos y no han podido evidenciar una clara asociación entre la suplementación con vitamina D y la menor incidencia de estas neoplasias (39,40). Tampoco se ha hallado relación entre niveles más altos de vitamina D y menor riesgo de otros cánceres como de endometrio, esófago, estómago, riñón, páncreas, ovario y linfoma no Hodgkin (41).

Por tanto, a pesar de la plausibilidad del papel de la vitamina D en la prevención del cáncer, la mayoría de las revisiones y meta-análisis no han encontrado suficiente evidencia para afirmar que la vitamina D reduce la incidencia

de cáncer y/o la mortalidad por cáncer. Además, no existen ensayos clínicos randomizados que evalúen la incidencia de cáncer como objetivo primario, por ello es necesario el diseño de estudios de este tipo, que permitan aclarar si existe una relación directa entre vitamina D y cáncer.

3.2. Vitamina D e inmunidad

Se ha observado que el déficit de vitamina D y/o el vivir en altas latitudes incrementa el riesgo de padecer ciertas enfermedades autoinmunes como diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple y enfermedad de Crohn (42).

Estudios epidemiológicos han mostrado que hombres y mujeres con niveles más altos de 25-OH-Vitamina D presentan menor riesgo de padecer esclerosis múltiple (43). Asimismo, individuos que viven alejados del ecuador tienen entre 10 y 15 veces más riesgo de desarrollar diabetes tipo 1 que los que viven cerca del ecuador (44). De esta forma, un estudio realizado en Finlandia evidenció que los niños que tomaron 2000 UI al día de vitamina D durante su primer año de vida, redujeron el riesgo de diabetes tipo 1 en un 88%, mientras que los niños que tenían déficit de vitamina D presentaban 2,4 veces más riesgo de desarrollar dicha enfermedad (45).

El potencial papel de la vitamina D y su metabolito, la 1,25 (OH)-Vitamina D, en modular la respuesta inmune fue identificado a partir de tres importantes descubrimientos: a) la presencia de VDR en linfocitos humanos y monocitos-macrófagos (46), b) la capacidad de la 1,25 (OH)-Vitamina D para inhibir la

proliferación de los linfocitos T (47), y c) la facultad de los macrófagos y células dendríticas para producir 1,25 (OH)-Vitamina D (48).

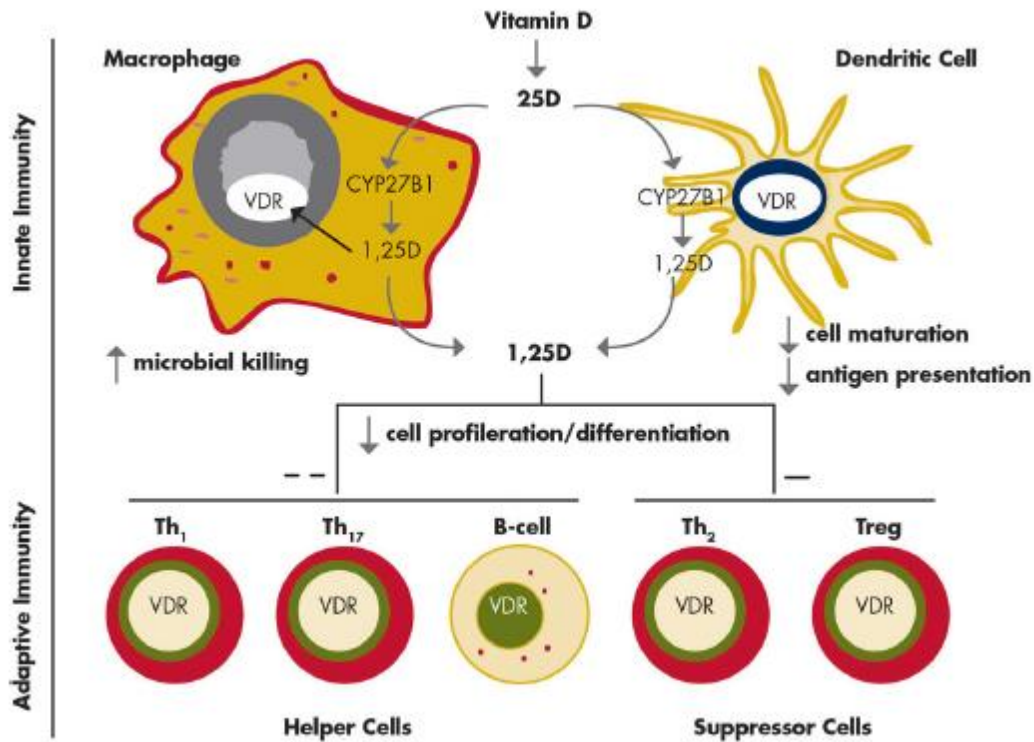
La vitamina D y la enzima CYP27B1 desempeñan un papel importante en la regulación de la función inmune. La vitamina D ejerce una acción inhibitoria en la respuesta inmune adquirida (Figura 3). Concretamente, la 1,25 (OH)-Vitamina D suprime la proliferación y la producción de inmunoglobulinas y retrasa la diferenciación de precursores de linfocitos T en células plasmáticas. Además, la 1,25 (OH)-Vitamina D inhibe la proliferación de linfocitos T, en particular de T helper (Th1), células capaces de producir IFN γ e IL-2 y activar macrófagos (49). Igualmente, la 1,25 (OH)-Vitamina D aumenta la producción de IL-4, IL-5 e IL-10, desplazando el fenotipo de Th1 a Th2 (50). Asimismo, inhibe la formación de Th17, células descubiertas recientemente y con un papel creciente en la autoinmunidad (16). Aparte de su acción sobre los linfocitos T, la 1,25 (OH)-Vitamina D regula la actividad de las células dendríticas, las cuales desempeñan una labor importante en la presentación de antígeno. Por tanto, la capacidad de la 1,25 (OH)-Vitamina D de suprimir la respuesta inmune adquirida podría suponer un beneficio en la prevención y/o tratamiento de ciertas patologías como artritis inflamatoria, diabetes autoinmune y enfermedad inflamatoria intestinal. Por otro lado, la 1,25 (OH)-Vitamina D también participa en la respuesta innata al inducir la expresión de catelicidina y otros péptidos antimicrobianos presentes en monocitos, macrófagos y células epiteliales (51).

El déficit de vitamina D se ha relacionado con la patogenia de diversas enfermedades infecciosas, incluida la tuberculosis (52). Los monocitos y macrófagos, al ser activados por las lipoproteínas micobacterianas, aumentan la

expresión de CYP27B1 y de VDR, produciendo 1,25 (OH)-Vitamina D a partir de la 25-OH-Vitamina D circulante e induciendo la expresión de catelicidina y β defensina 2, potenciando la formación de autofagosomas y finalmente destruyendo a la micobacteria. De esta forma, el déficit o insuficiencia de vitamina D puede empeorar la respuesta inmune innata e incrementar el riesgo de infección. Además, se han identificado respuestas antibacterianas similares, dependientes de vitamina D, en otros tejidos como la piel, los pulmones, el tracto gastrointestinal y la placenta. Asimismo, estudios recientes han asociado el déficit de vitamina D con mayor riesgo de padecer otras enfermedades infecciosas como la otitis media, las infecciones respiratorias de vías altas y la infección por el virus influenza (53).

A pesar de que los estudios publicados revelan que la vitamina D es un importante modulador del sistema inmune, no existen en la actualidad datos de ensayos clínicos que apoyen la utilidad de la suplementación con vitamina D en el tratamiento y prevención de enfermedades infecciosas, inflamatorias, hiperproliferativas y autoinmunes. Existen, no obstante, algunos ensayos clínicos que evalúan la suplementación con vitamina D en la prevención de la diabetes tipo 1, los cuales postulan que cambios en el estado inmune podrían prevenir el inicio de la disfunción de la célula β , así como modificar la respuesta a los virus latentes, modificando la evolución natural de dicha enfermedad (54). Futuros resultados de los ensayos clínicos en curso determinarán si la suplementación con vitamina D estará indicada en la prevención y/o el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes (32).

Figura 3: Efectos de la vitamina D en la respuesta inmune innata (panel superior) y adquirida (panel inferior) (13).



3.3 Vitamina D y enfermedad cardiovascular

Existe una evidencia creciente que relaciona el déficit de vitamina D con las enfermedades cardiovasculares, tales como el infarto agudo de miocardio (IAM), la hipertensión arterial (HTA) y la arteriosclerosis (55–59). Se han postulado varios mecanismos para explicar la influencia de la 1,25-OH-Vitamina D en la enfermedad cardiovascular: directamente a través de las acciones del VDR en las células del músculo liso de los vasos y del corazón e indirectamente al promover la absorción de calcio (60). Por otra parte, los niveles de PTH están inversamente relacionados

con las concentraciones de 25-OH-Vitamina D. Así pues, varios estudios epidemiológicos han demostrado que niveles elevados de PTH se asocian con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad (61). Esta asociación se ha explicado porque la PTH aumenta la presión arterial, favorece la hipertrofia miocárdica y promueve acciones pro-arrítmicas (62).

Algunos trabajos han identificado el déficit de vitamina D como un factor de riesgo para desarrollar HTA (57,63,64). Varios meta-análisis y ensayos clínicos han documentado que la suplementación con vitamina D puede reducir la Tensión Arterial Sistólica (TAS) entre 2 y 6 mmHg (57,65,66). Esto se explica porque la vitamina D es un regulador negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como se ha demostrado en modelos animales que no expresan VDR (67) e inhibe la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral α (TNF α), que regula la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE 2), la principal enzima que metaboliza la angiotensina 2 en el túbulo proximal.

La vitamina D puede actuar también como un factor protector contra la arteriosclerosis, la calcificación vascular y la disfunción endotelial (68), lo cual se justifica por la inhibición en la absorción del colesterol por los macrófagos, la regulación en la proliferación y migración de las células del músculo liso de los vasos, la supresión de la inflamación mediante la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión celular y por sus efectos antioxidantes a través de la inhibición de la peroxidación de los lípidos (62,68).

También se ha relacionado el déficit de vitamina D con la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad coronaria y la enfermedad vascular periférica (69,70). Se

ha observado que los adultos con déficit de vitamina D tienen un riesgo 50% mayor de sufrir un IAM (55). Además, se ha publicado una reducción del 80% en el desarrollo de enfermedad vascular periférica cuando los niveles de 25-OH-Vitamina D son superiores a 25 ng/ml (23). En la patogenia de la hipertrofia del ventrículo izquierdo y del fracaso cardíaco se han implicado ciertos polimorfismos en nucleótidos aislados del gen VDR, así como en distintas enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina D (71,72).

Por último, niveles bajos de 25-OH-Vitamina D han sido asociados con un perfil lipídico desfavorable, contribuyendo a incrementar el riesgo de enfermedad cardiovascular. Así pues, varios estudios observacionales han reportado que los niveles de 25-OH-Vitamina D se relacionan positivamente con los niveles de HDL-Colesterol (HDL-c) y negativamente con los niveles de triglicéridos (TG) y con los ratios colesterol total (CT)/HDL-c o LDL-Colesterol (LDL-c)/HDL-c (69,73–75). Los efectos de la acción de la vitamina D en el perfil lipídico se dividen en directos e indirectos. Los estudios *in vitro* han mostrado que la 1,25-OH-Vitamina D bloquea la diferenciación de los adipocitos (76); sin embargo, se ha observado un mayor gasto energético y consumo de oxígeno en modelos animales que no expresan VDR, con un menor índice de masa corporal y cifras más bajas de TG y CT (77). Esta discrepancia se ha atribuido a una relación dosis dependiente entre los efectos de la 1,25-OH-Vitamina D y la adipogénesis, activándose por niveles bajos de vitamina D e inhibiéndose con altas dosis (78). Los efectos indirectos hacen referencia a la absorción de calcio en relación con la absorción de grasa y a la acción que ejerce la PTH reduciendo la lipólisis, demostrado en estudios *in vitro* (79). Por el contrario, no existen estudios de intervención diseñados específicamente para evaluar el efecto

de la vitamina D sobre el perfil lipídico, y los ensayos clínicos presentes hasta la fecha muestran resultados divergentes (80–82).

Para concluir, aunque la gran parte de los estudios observacionales han mostrado que niveles bajos de vitamina D se asocian con mayor riesgo cardiovascular, la interpretación de estos datos ha de realizarse con cautela al no haberse demostrado una clara asociación causal. Por otra parte, la mayoría de los ensayos clínicos realizados han sido diseñados para evaluar el efecto de la vitamina D en la salud ósea. Además, casi todos los estudios evalúan el impacto de la suplementación con vitamina D y calcio. Por todo ello, actualmente no existe la suficiente evidencia científica para recomendar la suplementación con vitamina D con el fin de reducir el riesgo cardiovascular.

3.4. Vitamina D y su relación con la obesidad y con la alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono

Se ha observado que el déficit de vitamina D puede alterar la síntesis y secreción de insulina en modelos animales y en humanos, así como la sensibilidad a la insulina, por lo que se ha implicado a la vitamina D en la patogenia de la diabetes tipo 2 y en otros trastornos del metabolismo hidrocarbonado (20,83,84).

En 1980 se describió por primera vez una disminución de la secreción de insulina en ratas con déficit de vitamina D (85). Desde entonces, múltiples estudios *in vitro* e *in vivo* han revelado que la vitamina D es esencial para la liberación de insulina en respuesta a la glucosa y para el mantenimiento de la tolerancia a la

glucosa (86). Además, el déficit de vitamina D conlleva un descenso en la secreción de insulina sin alterar la secreción de glucagón (87).

La vitamina D ejerce su acción mediante un efecto directo, a través de la expresión de VDR, de la enzima CYP27B1 y de DBP en las células β pancreáticas o indirecto por su papel en la regulación de la homeostasis del calcio (17). De esta forma, la vitamina D participa en la secreción de insulina al aumentar la concentración intracelular de calcio a través de los canales de calcio voltaje-dependiente, favoreciendo la exocitosis de insulina, así como al estimular su propia síntesis en los islotes pancreáticos (88).

Por otra parte, el déficit de vitamina D juega un papel importante en la resistencia a la insulina. Sobre esta relación se han postulado múltiples hipótesis. En primer lugar, se han determinado ciertos polimorfismos genéticos en el gen del receptor de vitamina D (*VDR*), gen de la proteína de unión de la vitamina D (*DBP*) y en el gen de la vitamina D-1 α -hidroxilasa (*CYP1 α*) que pueden afectar a la secreción de insulina y como consecuencia, a la resistencia a la insulina. Asimismo, pueden alterar la producción, transporte y acción de la vitamina D (89). Hasta la fecha, se han hallado múltiples polimorfismos del gen *VDR* (*Apa1*, *EcoRV*, *Bsm1*, *Taq1*, *Tru91*, *Fok1*, *Cdx2*), algunos de los cuales se han asociado con una mayor susceptibilidad a desarrollar diabetes tipo 1 (90–92); sin embargo, un metaanálisis más reciente ha revelado una asociación entre el polimorfismo *Bsm1* y un mayor riesgo de diabetes tipo 1, especialmente en población asiática, no siendo así para *Fok1*, *Apa1* y *Taq1* (93). Por el contrario, aunque se han relacionado a estos polimorfismos con una notable reducción en la secreción de insulina, no se ha encontrado una clara asociación entre éstos y la diabetes tipo 2 (94). Por otro lado,

las variantes genéticas de DBP se han asociado con diabetes tipo 2 y con otras alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono en población no caucásica (95,96). Por último, los polimorfismos en el gen CYP1 α se han relacionado con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y obesidad (97).

En segundo lugar, la 1,25-OH-Vitamina D ejerce una función inmunoreguladora al proteger a la célula β de los ataques del sistema inmune, directamente por su acción en las células pancreáticas, e indirectamente actuando sobre macrófagos, células dendríticas y células T. Por tanto, el déficit de vitamina D puede contribuir a la destrucción de la célula β , lo que favorecería una mayor resistencia a la insulina (89).

Por otro lado, la inflamación crónica se ha relacionado con la resistencia a la insulina por el incremento en la liberación de citoquinas y de proteínas de fase aguda como TNF α , interleucina 6 o proteína C reactiva. Algunos de estos marcadores inflamatorios pueden interferir directamente en la señalización de la insulina, causando resistencia a la insulina por diferentes mecanismos. No obstante, éstas también pueden participar en la disfunción de la célula beta provocando su apoptosis. Diversos estudios han demostrado el papel de la vitamina D en la disminución de la liberación de citoquinas y en la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica (89).

La PTH también juega un papel importante en la resistencia a la insulina. Los niveles bajos de vitamina D determinan un aumento de PTH. Las concentraciones elevadas de esta hormona pueden inhibir la síntesis y secreción de insulina por las células β pancreáticas y promover la resistencia a la insulina en los adipocitos (98).

Asimismo, pueden reducir la entrada de glucosa en el hígado, músculo y tejido adiposo al disminuir el número de transportadores de glucosa (GLUT1 y GLUT 4) en la membrana de dichos tejidos (99). Además, los niveles de PTH se han relacionado con hipertensión arterial, el perímetro de cintura, el índice de masa corporal (IMC) y la sensibilidad a la insulina, expresada por el índice HOMA (100). Por tanto, el hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D podría contribuir no sólo a la aparición de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, sino también al desarrollo del síndrome metabólico.

Paralelamente, se ha investigado la relación del déficit de vitamina D con la obesidad. Varios estudios han revelado dicha asociación tanto en población adulta como en pediátrica (101–103). Así pues, *Dong y colaboradores* (102) encontraron que los niveles de 25-OH-vitamina D mostraban una relación inversa con el IMC, perímetro de cintura, masa grasa total y porcentaje de masa grasa en un grupo de adolescentes en Augusta, Georgia. De igual forma, varios estudios internacionales han reportado altos porcentajes de déficit de vitamina D entre niños obesos americanos y europeos (101,104–106), destacando niveles de vitamina D significativamente más bajos en niños obesos en comparación con niños no obesos de la misma edad y sexo (105). Asimismo, el déficit de vitamina D se ha correlacionado con niveles bajos de adiponectina y con mayor resistencia a la insulina en adolescentes tanto caucásicos como de raza negra (107,108).

La relación entre el déficit de vitamina D y la obesidad se ha explicado por distintos mecanismos: por una parte, por la expresión del VDR en los adipocitos, responsable de la activación de la 1,25-OH-Vitamina D (7); por otra parte, por el depósito de la vitamina D en el tejido adiposo, al ser ésta una vitamina liposoluble

(109). Por último, por su posible papel en la activación de la lipogénesis al modular la señalización de calcio intracelular en el adipocito (110). Además, se han postulado diferentes etiologías que tratan de explicar el mayor déficit de vitamina D observado en población obesa en relación con los actuales estilos de vida. Por un lado, la limitación de la actividad física al aire libre, que implica una menor exposición solar y por otro lado, el incremento en la ingesta de alimentos con alto contenido calórico y bajo en minerales y vitaminas (111).

Recientemente, diversos estudios observacionales han demostrado una asociación entre el déficit de vitamina D y la diabetes y otras alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en población adulta (112–115) (122). Así, *Pittas y colaboradores* (57,116) realizaron un análisis del "Nurses Health Study" llevado a cabo en mujeres con un periodo de seguimiento de veinte años, en el cuál encontraron que los niveles de vitamina D y la ingesta de calcio se relacionaban inversamente con el riesgo de diabetes tipo 2, sugiriendo que el déficit de vitamina D es un factor predisponente para el desarrollo de diabetes. De igual forma, los datos del estudio NHANES III (117) mostraron una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2, presumiendo el papel de ésta en la patogénesis de la resistencia a la insulina. Asimismo, otro estudio realizado en adultos norteamericanos con síndrome metabólico, reveló una correlación negativa y estadísticamente significativa entre los niveles de 25-OH-Vitamina D y la glucosa en ayunas(114). Por el contrario, algunos estudios realizados en adultos han mostrado que no existe una asociación significativa entre los niveles de 25-OH-Vitamina D y la incidencia de diabetes (118,119).

En cuanto a la relación entre los niveles de vitamina D y el metabolismo hidrocarbonado en niños, hasta la fecha, los datos de los que disponemos son escasos y discordantes. Así, algunos trabajos publicados no encuentran relación entre los niveles de vitamina D y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes (120–122). Por el contrario, el estudio de *Reis y colaboradores* (123) reveló una fuerte asociación entre niveles bajos de vitamina D en adolescentes y mayor riesgo de hiperglucemia en ayunas, hipertensión y síndrome metabólico, independientemente del grado de adiposidad. Asimismo, algunos estudios internacionales observan que niños con déficit de vitamina D presentan mayor riesgo para desarrollar resistencia a la insulina, y a largo plazo diabetes mellitus tipo 2 (101,105,111). Siguiendo esta línea de investigación, en un estudio realizado en Wisconsin (101) en 127 sujetos (niños y adolescentes), se evidenció que aquellos con niveles insuficientes o deficientes de vitamina D tenían mayores índices de masa corporal (IMC) , de masa grasa y de PTH, pero menor índice de sensibilidad a la insulina (QUICKI) que aquellos con niveles de vitamina D por encima de 30 ng/ml. Asimismo, los niveles de vitamina D se relacionaron aparte de con la adiposidad, con la raza, la estación del año y el consumo de vitamina D. Además, existía una correlación positiva entre las cifras de 25-OH-vitamina D y la sensibilidad a la insulina, y negativa con la HbA1c, lo que sugería que los niños y adolescentes obesos tenían más riesgo de desarrollar alguna alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono, independientemente de la adiposidad. Similares conclusiones publicaron *Roth y colaboradores* (111) en un estudio realizado en 125 niños obesos y 31 niños no obesos de Alemania: en el grupo de obesos con niveles bajos de vitamina D se evidenció cifras más altas de insulina, HOMA-IR y HbA1c y más bajas

de QUICK, (tras ajustar por edad, sexo e IMC), por lo que se dedujo que el déficit de vitamina D es un factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina independientemente de la adiposidad. Finalmente, un estudio publicado en 2012 y realizado en 411 niños obesos y 87 controles (105) del Norte de Texas demostró que existía una correlación negativa entre los niveles de 25-OH-vitamina D, HOMA-IR y glucosa a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa, por lo que se concluyó que el déficit de vitamina D es un factor de riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 en niños obesos.

La discrepancia en los hallazgos encontrados entre los niveles de vitamina D y distintos parámetros del metabolismo hidrocarbonado en la población infantil obesa en los trabajos anteriormente mencionados, obedece claramente a los distintos diseños metodológicos utilizados en los que se observan diferencias que claramente pueden influir en el resultado final: a) distintas razas; b) poblaciones de distintas latitudes; c) distintas estaciones del año en la que se realiza el estudio; d) distintas edades, porcentaje de niños/as y estadio puberal de los niños incluidos; e) interpretación de los valores del metabolismo hidrocarbonado en valores absolutos y no estandarizados (Z-score) no sólo para edad y sexo, sino también para estadio puberal, ya que la insulina varía considerablemente en función del sexo y estadio puberal (124).

Por otra parte, los estudios de intervención son escasos y también han mostrado resultados dispares. Algunos de ellos apoyan la tesis de la prevención de la diabetes con la suplementación con vitamina D. De este modo, un ensayo clínico randomizado realizado en sujetos indúes obesos no diabéticos en el que se administraron tres dosis de 120000 UI de vitamina D *versus* placebo, reveló que la

suplementación mejoraba la sensibilidad a la insulina, medida indirectamente por el índice de resistencia a la insulina (81). Similares conclusiones se extrajeron de un ensayo realizado en mujeres asiáticas con resistencia a la insulina y déficit de vitamina D, pero sólo si la dosis de vitamina D empleada era suficiente y continuada en el tiempo (125). Asimismo, en un estudio realizado en pacientes con diabetes tipo 2, la suplementación con vitamina D (0,50 µg de calcitriol) durante 12 semanas incrementó la secreción de insulina pero no demostró ningún efecto en la resistencia a la insulina (126). Por el contrario, otros estudios han revelado resultados opuestos. Así, un ensayo publicado por *Boer et al.*(127) mostró que la suplementación con 1000 mg de calcio elemento y 400 UI de vitamina D, no redujo el riesgo de diabetes durante 7 años de seguimiento en el ensayo clínico "Women's Health Initiative", al igual que en otro estudio llevado a cabo en pacientes de edad avanzada con alto riesgo de fracturas, en el que se suplementó con 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D (128). Finalmente, un ensayo clínico realizado en mujeres obesas noruegas en el que usaron 40000, 20000 o 0 UI semanales de vitamina D3, no encontró diferencias en la tolerancia a la glucosa en ninguno de los tres grupos (103). Por tanto, los estudios de intervención realizados hasta la fecha han mostrado resultados contradictorios debido a la inclusión de diferentes poblaciones así como a la utilización de distintas formulaciones y dosis de vitamina y enorme variabilidad en la estación del año en que se realiza el estudio y el tiempo de duración de la suplementación.

En resumen, parece que hasta la fecha no se ha establecido una clara relación causa-efecto entre los niveles bajos de 25-OH-Vitamina D y la patogenia de la diabetes tipo 2. Por tanto, atendiendo a la información actual, no existe la suficiente

evidencia científica como para afirmar que la suplementación con vitamina D de forma preventiva pueda reducir el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. Los niños y adolescentes obesos presentarían mayor déficit de vitamina D que los niños y adolescentes no obesos para la misma edad, sexo, raza, estadio puberal y en la misma estación del año.

2. En los individuos obesos, los niveles circulantes de vitamina D podrían relacionarse con el grado de insulinoresistencia.

OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de déficit de vitamina D en niños y adolescentes obesos de nuestro país.

2. Comparar la prevalencia de déficit de vitamina D en niños y adolescentes obesos con controles de la misma edad, sexo, raza, estadio puberal y en la misma estación del año.

3. Analizar una posible asociación entre el déficit de vitamina D y la resistencia a la insulina, así como otras alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

4. Estudiar la influencia de la pubertad sobre los niveles de vitamina D y su posible relación con el grado de insulinoresistencia en niños y adolescentes obesos.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio:

Estudio descriptivo transversal realizado en el Servicio de Pediatría de la Fundación Jiménez Díaz desde enero de 2011 a enero de 2013.

2. Cálculo del tamaño muestral:

2.1 Prevalencia de déficit vitamina D: atendiendo a los datos reportados en la literatura sobre prevalencia de déficit de vitamina D (< 20 ng/ml) entre los niños y adolescentes (101,104,105), para una prevalencia estimada de déficit de vitamina D de un 50% entre niños y adolescentes obesos fue preciso la inclusión de un mínimo de 96 sujetos, con una precisión (ω) del 10% y un intervalo de confianza normal al 95%.

2.2 Comparación entre niños obesos con grupo control: teniendo en cuenta los datos previamente publicados de niveles de vitamina D en niños obesos y niños control, tanto media como desviación estándar (105), para la obtención de una diferencia mínima de 7 ng/ml entre el grupo de obesos frente al grupo de niños control, fue menester incluir un mínimo de 16 niños obesos y 16 niños control, con una potencia estadística (β) del 80% y un nivel de significación (α) del 5%.

3. Sujetos y variables a estudio

Sujetos

Criterios de inclusión:

- a) Sujetos obesos: niños y adolescentes con IMC superior al percentil 97 para edad y sexo (129).
- b) Grupo control: niños y adolescentes con IMC entre el percentil 10 y 85 para edad y sexo (129).

Criterios de exclusión: presencia de patología y/o terapia crónica.

Variables

- ✓ Variables demográficas: sexo, edad y raza.
- ✓ Variables antropométricas: peso (kg), talla (cm) e índice de masa corporal [IMC: peso (Kg)/talla (m)²], expresados en forma de Z-score para la edad y sexo, según tablas de referencia (129). El peso se medirá en una balanza electrónica Seca®, con una sensibilidad de 0,1 kg. La talla (cm) se determinará en bipedestación, usando un estadiómetro Harpenden®.
- ✓ Perímetro de cintura: se determinará con una cinta métrica flexible, milimetrada, estando el paciente de pie, sin ropa y relajado. Tras localizar la parte superior de la cresta iliaca, se rodeará todo el abdomen y se hará la media de tres determinaciones. Los valores aparecerán

expresados en forma de Z-score para edad y sexo, según tablas de referencia (130).

- ✓ Estadio puberal de Tanner (131,132).
- ✓ Tensión arterial (TA): medición de tensión arterial sistólica y diastólica con esfigmomanómetro digital Dynamap. Se realizarán tres mediciones consecutivas, con el paciente tumbado. Se tomará como cifra basal de TA la media de las tres determinaciones. Se considerará hipertensión arterial si TAS y/o TAD es superior al percentil 95 para edad, sexo y talla según las tablas de referencia (133). Los datos aparecerán en valor absoluto así como en Z-score para edad, sexo y talla según tablas de referencia (133).
- ✓ Estación del año: verano (desde el 21 de junio a 21 de septiembre), otoño (22 de septiembre a 20 de diciembre), invierno (21 de diciembre a 20 de marzo), primavera (21 de marzo a 20 de junio).
- ✓ Extracción sanguínea basal tras 12 horas de ayuno para determinar 25 OH-Vitamina D, glucosa, insulina basal, colesterol total, triglicéridos, HDL-colesterol, LDL-colesterol, hemoglobina glicosilada (HbA1c), aspartato aminotransferasa (GOT), alanina-aminotransferasa (GPT). Asimismo, en algunos pacientes seleccionados, realización de test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) con determinación de glucosa e insulina a los 120 minutos de la administración por vía oral de glucosa a la dosis de 1,75 g/kg (máximo: 75 gramos). Por último, cálculo de HOMA-IR empleando la fórmula siguiente: $[\text{glucosa basal (mmol/l)} \times \text{insulina basal (\mu U/ml)}] / 22,5$.

4. Definición de síndrome metabólico.

El diagnóstico de síndrome metabólico se realizó siguiendo los criterios modificados del *National Cholesterol Education Program*(134,135):

IMC por encima del percentil 97 para la edad y sexo (129), junto con al menos dos criterios más de los siguientes:

- TAS y/o TAD por encima del percentil 95 para la edad y sexo (136).
- Triglicéridos por encima del percentil 95 para la edad y sexo (137).
- HDL-colesterol por debajo del percentil 5 para la edad y sexo (137).
- Alteración del metabolismo hidrocarbonado según los criterios ADA 2012 (138).

5. Definición de resistencia a la insulina.

El diagnóstico de resistencia a la insulina se realizó siguiendo los siguientes criterios (124,139):

- Insulina basal y HOMA-IR superior al percentil 90 para sexo y estadio puberal según referencia poblacional (124).

- Insulina a los 120 minutos del TTOG superior a 75 μ U/ml (139).

6. Determinaciones bioquímicas:

- Colesterol total (CT), HDL-Colesterol (HDLc), triglicéridos (TG) (mg/dl): método enzimático de detección por colorimetría. LDL-Colesterol (LDLc): calculado por la fórmula de Friedewald ($LDLc = CT - HDLc - TG/5$).
- Glucosa (mg/dl): método enzimático de detección por colorimetría.
- Hemoglobina A1c (HbA1c): cromatografía líquida de alta resolución por intercambio iónico (HPLC) y detección por espectrofotometría.
- Insulina: mediante quimioluminiscencia con coeficiente de variación intraensayo de 3,05% e interensayo de 5,75%.
- 25 OH- vitamina D: se cuantificó mediante quimioluminiscencia con coeficiente de variación intraensayo de 4,2 % e interensayo de 9,6%.

7. Análisis estadístico:

Los datos de las distintas variables incluidas en el estudio aparecen expresados como media e intervalo de confianza al 95%.

Inicialmente se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de las diferentes variables incluidas en el estudio. Para aquellas que no sigan una distribución normal, se aplicó una transformación logarítmica.

Para la comparación de las variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó el test paramétrico t Student. Cuando se compararon variables cuantitativas de 3 o más grupos, se aplicó el test de ANOVA.

Por otra parte, las variables cualitativas se compararon mediante el estadístico Chi cuadrado.

Seguidamente se realizó un análisis univariante entre las distintas variables cuantitativas incluidas en el estudio. Posteriormente, tratamos de construir sendos modelos multivariantes que tomen a la vitamina D y al índice HOMA como variables independientes.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Statview (1998).

8. Comité Ético: este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos de la Fundación Jiménez Díaz. Todos los pacientes y familiares fueron debidamente informados de la naturaleza del estudio y se recogió el oportuno consentimiento informado antes de la participación en el mismo (Anexo).

9. Limitaciones: el presente trabajo presenta una serie de limitaciones como la naturaleza transversal del mismo, la ausencia de una encuesta nutricional, la carencia de estudio de composición corporal, la falta de recogida de datos sobre horas de ejercicio físico y horas de exposición solar, así como la determinación de otros parámetros importantes del metabolismo fosfocálcico como PTH y fosfatasa alcalina.

IV. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

Se evaluaron 120 niños obesos (rango de edad de 6 a 17 años) y 50 controles (rango de edad de 6 a 17 años). El 55% de los niños obesos reclutados fueron de raza caucásica y el 45% de raza latina, mientras que el 100% de los controles fueron caucásicos. En la tabla 2 se describen las variables antropométricas y demográficas de la muestra.

	OBESOS	CONTROLES	Nivel de significación
N	120	50	
Edad (años)	11,2 (10,7-11,8)	10,4 (9,6- 11,3)	0,13
Hombres/Mujeres (n)	66/54	26/24	
Talla (Z score)	0,8 (0,7-0,9)	0,1 (-0,7-0,9)	0,01
Peso (Z score)	2,8 (2,6-3)	-0,03 (-0,6-0,6)	<0,01
IMC-SDS (Z score)	2,9 (2,8- 3,0)	-0,4 [-0,6- (-0,2)]	<0,0001
Raza (n)			
Caucásicos	66	50	
Latinos	54	0	

Tabla 2: Variables demográficas y antropométricas de los sujetos de estudio.

Las características bioquímicas y de tensión arterial de los niños obesos y controles se describen en la tabla 3. Destaca las diferencias significativas observadas entre ambos grupos en los valores de TG, GPT y 25-OH-Vitamina D.

	OBESOS	CONTROLES	p
N	120	50	
Glucosa (mg/dl)	81 (79,2-82,8)	81 (79,2-82,8)	0,6
Triglicéridos (mg/dl)	91,8 (84,2-99,4)	56,1 (50,1-62)	0,0001
Colesterol total(mg/dl)	159 (153,8- 164,2)	166 (155,8-176,2)	0,26
GOT (UI/l)	30,1 (27,9-32,4)	27,9 (25,8-29,9)	0,27
GPT (UI/l)	34,6 (30,3-38,9)	19,1 (16,6-21,5)	<0,0001
TAS (Z score)	0,8 (0,6-1)	0,4 (0-0,8)	0,06
TAD (Z score)	0,03 (-0,08-0,14)	-0,2 (-0,4-0,01)	0,14
25-OH-D (ng/ml)	19,5 (17,7-21,3)	31,6 (28,9-34,3)	<0,0001

Tabla 3: Características bioquímicas de los sujetos incluidos en el estudio.

En la tabla 4 se describe las principales características antropométricas, demográficas y bioquímicas en el grupo de caucásicos (obesos *versus* controles) tras excluir las determinaciones tomadas en verano. Existen diferencias significativas en los valores de TG, colesterol total, GPT y 25-OH-Vitamina D.

	OBESOS CAUCASICOS	CONTROLES CAUCASICOS	P
N	66	50	
Edad (años)	10,8 (9,9-11,7)	10,9 (9,8- 12)	0,9
Hombres/Mujeres n	38/28	26/24	
IMC-SDS (Z score)	3,2 (2,9- 3,4)	-0,4 [-0,7- (-0,1)]	<0,0001
Triglicéridos (mg/dl)	85,5 (75,3-95,6)	55,7 (46,8-64,5)	0,032
Colesterol total(mg/dl)	158(151,0- 165,0)	175 (163-187)	0,02
GOT (UI/l)	28,3 (25,7-30,8)	26,7 (24,6-28,8)	0,3
GPT (UI/l)	32,3 (27,3-37,3)	18,2 (14,8-21,6)	0,0002
TAS (Z score)	0,8 (0,5-1,09)	0,48 (0,04-0,92)	0,2
TAD (Z score)	0,11 (-0,07-0,29)	-0,7 [-0,95-(-0,45)]	0,2
25-OH-D (ng/ml)	17,3 (15,1-19,5)	28,1 (24,9-31,3)	<0,0001

Tabla 4: Características clínicas y resultados analíticos de sujetos caucásicos excluyendo el verano.

En la tabla 5 se refleja las características antropométricas y bioquímicas de los niños obesos latinos y caucásicos.

	OBESOS CAUCÁSICOS	OBESOS LATINOS	p
Edad	11 (10,3-11,7)	11,5 (10,7-12,3)	0,4
Hombres/Mujeres	38/28	30/24	
IMC (Z score)	3,1 (2,9-3,3)	2,9 (2,7-3,1)	0,3
Cintura (Z score)	2,6 (2,4-2,8)	2,5 (2,3-2,7)	0,7
Glucosa (mg/dl)	80 (77,3-82,7)	83 (80,3-85,7)	0,2
Triglicéridos	85,5 (76,8-94,2)	99,1 (85,9- 112,1)	0,08
Colesterol total	162 (155-169)	156 (147- 164)	0,2
LDL-colesterol	98 (92- 104)	93 (86-100)	0,2
HDL-colesterol	47 (45-49)	44 (41-47)	0,1
HOMA (Z score)	2,7 (2,1- 3,3)	3,8 (2,8-4,8)	0,06
TAS (Z score)	0,8 (0,5-1,1)	0,8 (0,5-1,1)	0,7
TAD (Z score)	0,09 (-0,06-0,24)	-0,05 (-0,22-0,12)	0,2
25-OH-D (ng/ml)	21,5 (19,2-23,8)	17,8 (15,1-20,5)	0,05

Tabla 5: Características antropométricas y bioquímicas de los sujetos obesos.

Del total de niños obesos estudiados, n = 44 (36,6 %) reunían criterios de síndrome metabólico.

2. PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D

El 58,3% (n=70) de sujetos obesos presentaban déficit de vitamina D (62,9% de los obesos latinos y 54,5% de los obesos caucásicos), el 28,3% (n=34) valores insuficientes y el 13,3% (n=16) valores dentro de la normalidad, mientras que en el grupo control 10% (n=5) presentaba déficit, 28% (n=14) insuficiencia y 62% (n=31) niveles normales de vitamina D.

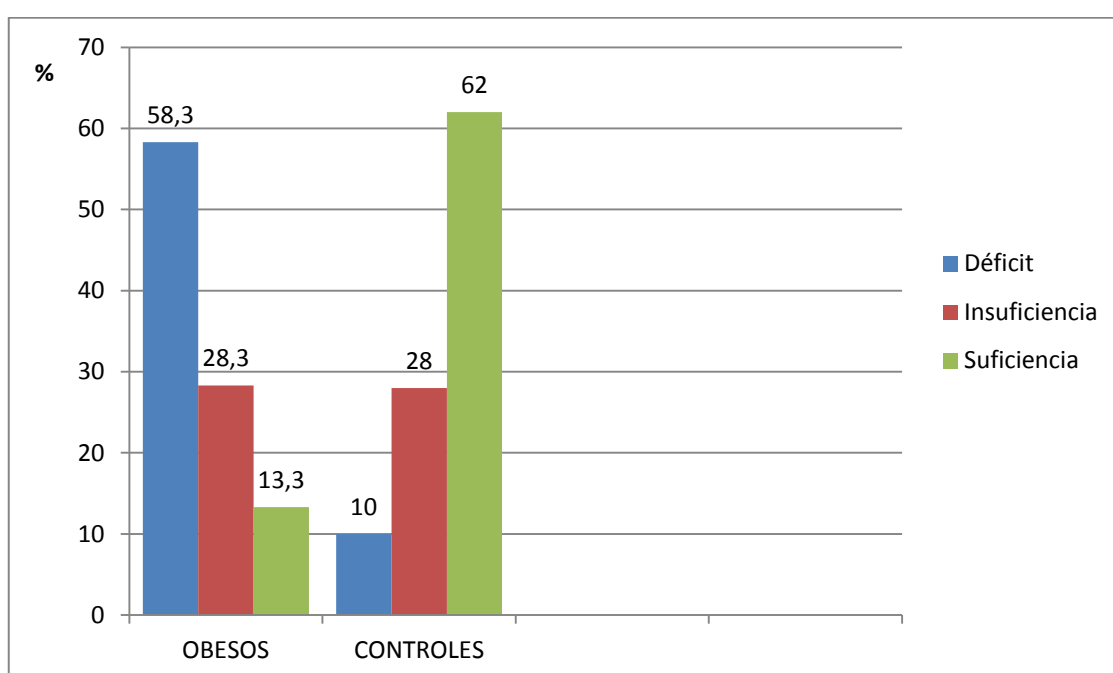


Figura 4: Prevalencia de déficit de vitamina D en obesos y controles.

La media de vitamina D fue significativamente más baja en el grupo de obesos comparado con el grupo control, tanto en el análisis global como al comparar individuos obesos y controles de raza caucásica. Sin embargo, no hubo diferencias debidas al sexo ni en el grupo de obesos ni en el grupo control (Tabla 6).

	OBESOS		CONTROLES		Nivel de significación
n	120		50		
Hombres/Mujeres (n)	66/54		26/24		
Raza (n)					
Caucásicos	66		50		
Latinos	54		0		
25-OH-Vitamin D (ng/ml)					
TOTAL	19,5 (17,7-21,3)		31,6 (28,9-34,3)		<0,0001
Niños	19,8 (17,4-22,2)	p= 0,7	31,1 (27,3-34,9)	p=0,7	<0,0001
Niñas	19,2 (16,5-21,8)		32,0 (28,2-35,8)		<0,0001
Caucásicos	21,5 (19,2-23,8)	p =0,05	31,6 (28,9-34,3)		<0,0001
Latinos	17,8 (15,1-20,5)				

Tabla 6: Niveles de 25-OH-Vitamina D según sexo y raza.

Al comparar los niveles de vitamina D en niños obesos por raza (latinos *versus* caucásicos), los resultados no fueron estadísticamente significativos (17,8 *frente* 21,5 ng/ml).

Al evaluar los niveles de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos que cumplían criterios de síndrome metabólico (n=44) frente a los que no los cumplían (n=76), no se encontraron diferencias significativas en los niveles de 25-OH-Vitamina D (18,1 *versus* 20,4 ng/ml).

3. INFLUENCIA DE LOS NIVELES DE VITAMINA D SOBRE DATOS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS

En la tabla 7 se describe los diferentes parámetros clínicos y metabólicos en el grupo de obesos con y sin déficit de vitamina D.

	Obesos con 25-OH-Vitamina D > 20 ng/ml	Obesos con 25-OH-Vitamina D < 20 ng/ml	Nivel de significación
N	50	70	
Caucásico	30	36	
Latino	20	34	
Edad cronológica	10,3 (9,38-11,21)	11,8 (11,1-12,5)	<0,01
IMC Z-score	2,9 (2,7-3,1)	3,1(2,9-3,3)	0,2
Cintura Z-score	2,5 (2,3-2,7)	2,6 (2,4-2,8)	0,3
HOMA Z-score	2,4 (1,7-3,1)	3,8 (3-4,6)	0,02
Glucosa (mg/dl)	81,9 (79,2-83,8)	82,7(80,1-85,3)	0,7
TG (mg/dl)	81,7 (70,9- 92,5)	97,5 (86,9-108,1)	0,04
HDLc (mg/dl)	46,9 (43,9-49,9)	45,3 (43,3-47,3)	0,4
LDLc (mg/dl)	97,2 (89,8-104,6)	95 (89,7-100,3)	0,6
Colesterol total	160,3 (151,3-169,3)	159,9 (153,7-166,1)	0,9
GOT (U/l)	30,9 (27,6-34,1)	29,7 (26,5-32,9)	0,6
GPT (U/l)	29,6 (25,7-33,5)	38,3 (31,1-45,6)	0,06
TAS Z-score	0,9 (0,8-1,1)	0,7 (0,4-1)	0,3
TAD Z-score	0,8 (0,6-0,9)	-0,05 (-0,2-0,1)	0,4
HbA1c (%)	5,3 (5,2-5,4)	5,4 (5,3-5,5)	0,3

Tabla 7: Características clínicas y datos analíticos de obesos con 25-OH-Vitamina D >20 ng/ml y obesos con 25-OH-Vitamina D < 20 ng/ml.

Al comparar individuos obesos con niveles de vitamina D por debajo (n=70) y por encima de 20 ng/ml (n=50), se observaron diferencias significativas en HOMA-SDS y en los niveles de triglicéridos. No se encontraron diferencias significativas en el resto de valores analizados (Tabla 7).

Si analizamos dichas variables en el grupo de obesos latinos y obesos caucásicos por separado, observamos que los latinos con niveles de vitamina D por debajo de 20 ng/ml presentaban valores significativamente menores de cintura y mayores de TG, mientras que los sujetos obesos caucásicos con déficit de vitamina D presentaban valores más altos de cintura Z-score, HOMA Z-score y TG, con cifras más bajas de HDL-c. En el resto de valores analizados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 8 y 9).

	Obesos latinos 25-OH-Vitamina D > 20 ng/ml	Obesos latinos 25-OH-Vitamina D < 20 ng/ml	p
n	20	34	
Edad cronológica (años)	9,7 (8-11,3)	12,2 (11,2-13,2)	<0,01
IMC Z-score	3,0 (2,6-3,4)	2,9 (2,6-3,1)	0,7
Cintura Z-score	2,9 (2,6-3,2)	2,4 (2,2-2,6)	0,005
HOMA Z-score	3,7 (2,1-5,3)	4,2 (2,9-5,5)	0,6
Glucosa (mg/dl)	85,1 (80,1-90,1)	83,7 (80,2-87,2)	0,6
TG (mg/dl)	96,8 (77,2-116,4)	100,8 (82,4-118,4)	<0,01
HDLc (mg/dl)	41,4 (36,7-46,1)	45,9 (43-48,8)	0,1
LDLc (mg/dl)	88,5 (76,2-100,8)	97,3 (88,5-106,1)	0,2
Colesterol total (mg/dl)	149 (135,3-162,7)	163 (153,2-172,8)	0,1
GOT (U/l)	32,9 (25-40,7)	31,7 (26,3-37,1)	0,8
GPT (U/l)	30,5 (23,3-37,7)	42 (29,3-54,7)	0,2
TAS Z-score	0,8 (0,32)	0,7 (0,2)	0,7
TAD Z-score	0,2 (0,18)	-0,1 (0,11)	0,1
HbA1c (%)	5,3 (0,087)	5,4 (0,065)	0,4

Tabla 8: Características clínicas y datos analíticos de obesos latinos con 25-OH-Vitamina D >20 ng/ml y obesos latinos con 25-OH-Vitamina D < 20 ng/ml.

	Obesos caucásicos 25-OH-Vitamina D > 20 ng/ml	Obesos caucásicos 25-OH-Vitamina D < 20 ng/ml	p
N	30	36	
Edad cronológica (años)	10,5 (9,4-11,6)	11,5 (10,5-12,5)	0,1
IMC Z-score	2,9 (2,7-3,1)	3,2 (2,9-3,5)	0,1
Cintura Z-score	2,3 (2,1-2,5)	2,8 (2,6-3,0)	<0,001
HOMA Z-score	2,1 (1,5-2,7)	3,3 (2,3-4,3)	0,04
Glucosa (mg/dl)	80,4 (76,8-84)	81,6 (77,7-85,5)	0,6
TG (mg/dl)	75 (62,5-87,5)	94 (82,6-105,4)	0,03
HDLc (mg/dl)	50 (46,5-53,5)	44,7 (41,7-47,7)	0,02
LDLc (mg/dl)	103 (93,3-112,7)	93 (87,2- 98,8)	0,06
Colesterol total (mg/dl)	168 (156,5-179,5)	156 (149,5-162,5)	0,06
GOT (U/l)	30,6 (27,6-33,6)	27,6 (24,7-30,5)	0,1
GPT (U/l)	29,6 (24,7-34,5)	33,6 (27,9-39,3)	0,3
TAS Z-score	0,9 (0,5-1,3)	0,7 (0,4-1,0)	0,5
TAD Z-score	0,03 (-1,7-1,8)	0,1 (-0,1-0,3)	0,5
HbA1c (%)	5,4 (5,3-5,5)	5,4 (5,3-5,5)	0,5

Tabla 9: Características clínicas y datos analíticos de obesos caucásicos con 25-OH-Vitamina D >20 ng/ml y obesos caucásicos con 25-OH-Vitamina D < 20 ng/ml.

4. INFLUENCIA DE LA ESTACIÓN DEL AÑO SOBRE LOS NIVELES DE VITAMINA D

Al comparar los niveles de 25-OH-vitamina D en niños obesos y controles en las diferentes estaciones del año, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siendo los niveles de vitamina D menores en niños obesos con respecto a los controles en cada una de las estaciones y siendo el riesgo de presentar déficit de vitamina D mucho mayor durante el invierno que en el resto de estaciones (Figura 5). La diferencia media entre verano e invierno fue de 16,1 ng/ml ($p < 0,0001$) en el grupo de obesos (tabla 10) y de 12,8 ng/ml ($p < 0,01$) en el grupo control (tabla 11).

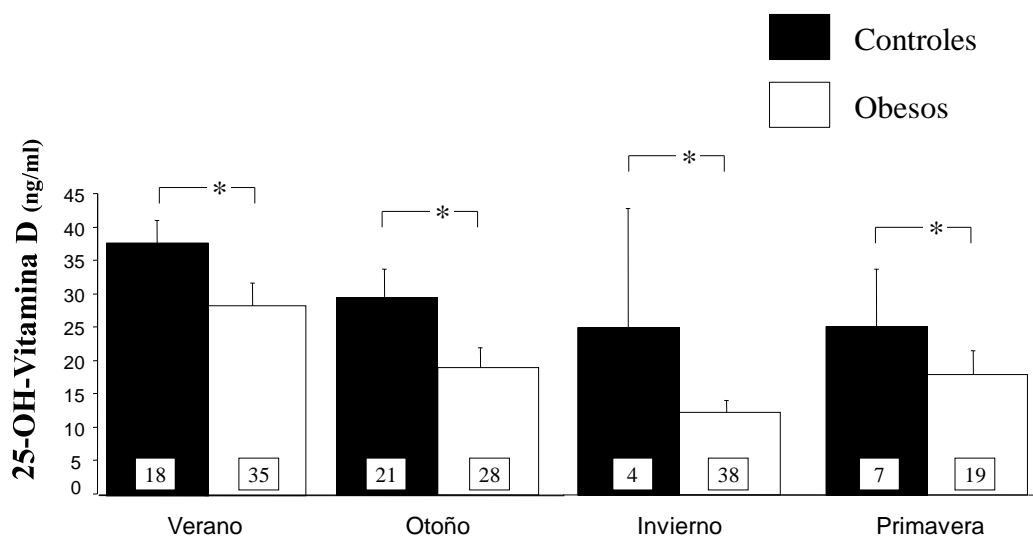


Figura 5: Niveles de Vitamina D por estaciones del año en grupo de obesos y grupo control. * $P < 0,001$.

Estaciones	Diferencia media	p
Verano, otoño	9,3	<0,001
Verano, invierno	16,1	<0,001
Verano, primavera	10,4	<0,001
Otoño, invierno	6,7	0,007
Otoño, primavera	1,0	0,6
Invierno, primavera	5,6	0,01

Tabla 10: Diferencia media entre los niveles de 25-OH-Vitamina D en las diferentes estaciones en el grupo de obesos.

Estaciones	Diferencia media	p
Verano, otoño	8,1	0,005
Verano, invierno	12,8	0,009
Verano, primavera	12,5	0,002
Otoño, invierno	4,7	0,3
Otoño, primavera	4,4	0,2
Invierno, primavera	0,2	0,9

Tabla 11: Diferencia media entre los niveles de 25-OH-Vitamina D en las diferentes estaciones en el grupo control.

5. INFLUENCIA DEL ESTADIO PUBERAL SOBRE LOS NIVELES DE VITAMINA D

El 75 % de los obesos puberales y el 46 % de los obesos prepuberales presentaron déficit de vitamina D (Figura 3). Los niveles de vitamina D fueron significativamente menores entre los niños obesos puberales con respecto a los prepuberales. No se observaron diferencias en los niveles de vitamina D entre niños y niñas en los dos periodos analizados (Tabla 12).

	PREPUBERALES n= 61	PUBERALES n= 59	p (<i>prepuberales versus puberales</i>)
Edad	9,1 (8,5-9,7)	13,5 (13-14)	<0,01
Niños/niñas (%)	67,2/32,8	45,7/54,3	No significativo
IMC (Z-score)	2,9 (2,7-3,1)	2,9 (2,7-3,1)	No significativo
Cintura (Z-score)	2,6 (2,4-2,8)	2,5 (2,3-2,7)	No significativo
HOMA-Z score	3,8 (3,1-4,5)	2,7 (1,9-3,5)	No significativo
25-OH-Vitamina D (ng/ml)			
	21,7 (19,1-24,3)	16,8 (14,5-19,1)	<0,01
Niños	22,1 (18,8-25,3)	15,2 (12,3-18,1)	<0,01
Niñas	19,3 (15,2-23,4)	16,7 (13,4-20)	No significativo (<i>p=0,06</i>)
<i>p</i> (<i>niños versus niñas</i>)	No significativo	No significativo	

Tabla 12: Características clínicas y bioquímicas de niños obesos prepuberales y puberales.

	PREPUBERALES (n,%)	PUBERALES (n,%)
DÉFICIT (25-OH-Vitamina D <20 ng/ml)	28 (46)	44 (75)
INSUFICIENCIA (25-OH-Vitamina D 20-30 ng/ml)	22 (36)	12 (20)
NORMALIDAD (25-OH-Vitamina D >30 ng/ml)	11 (18)	3 (5)

Tabla 13: Prevalencia de déficit, insuficiencia y normalidad en los niveles de vitamina D en obesos prepuberales y puberales.

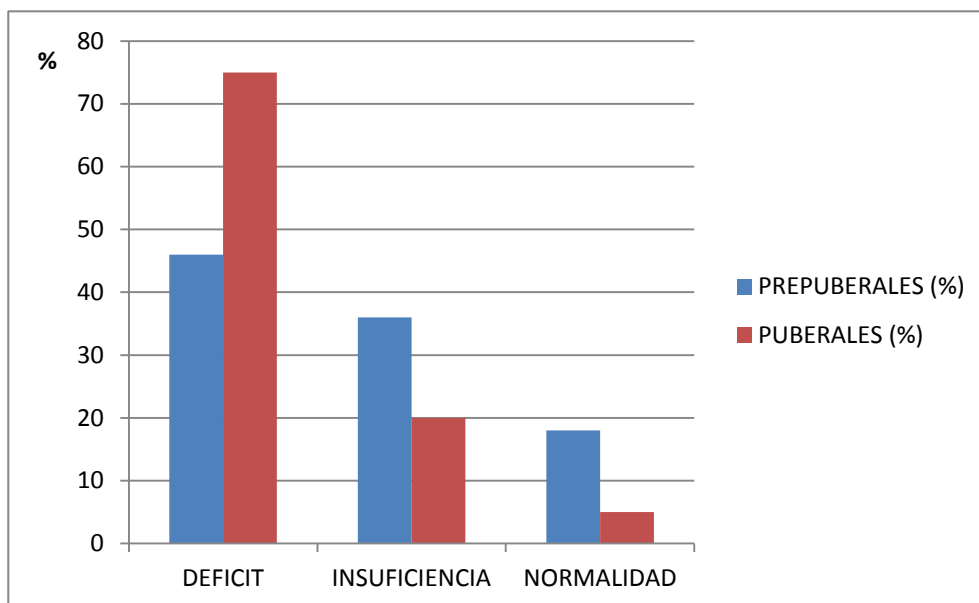


Figura 6: Prevalencia de déficit, insuficiencia y normalidad de vitamina D en obesos puberales y prepuberales.

En la tabla 14 se reflejan los niveles medios de vitamina D en los diferentes estadios puberales.

Estadio puberal	GRUPO OBESOS		p	GRUPO CONTROL		p
	n	25-OH-Vitamina D		n	25-OH-VitaminaD	
I	59	21,8 (19,2-24,4)	*	35	33,1 (29,7-36,5)	NS
II	12	15,5 (9,5-21,5)		3	33,2 (31,2-35,2)	
III,IV	33	16,4 (13,7-19,1)		8	25,9 (20,0-31,8)	
V	16	20,6 (15,6-25,6)	NS	4	28,7 (23,0-34,4)	NS

Tabla 14: Niveles medios de 25-OH-Vitamina D según el estadio puberal en el grupo de obesos y grupo control.

* Diferencia estadísticamente significativa con respecto a Estadio puberal Tanner I. NS: No significación estadística.

Para evitar la influencia de la estación del año se analizaron los niveles de vitamina D de niños obesos prepuberales y puberales en primavera, verano, otoño e invierno. De esta forma, se observó que los niños obesos puberales presentaban niveles de vitamina D significativamente más bajos que los niños obesos prepuberales en verano, otoño e invierno (Figura 7). Esta diferencia no se observó en primavera. En su conjunto, los niveles más altos de vitamina D se encontraron en verano y los más bajos en invierno.

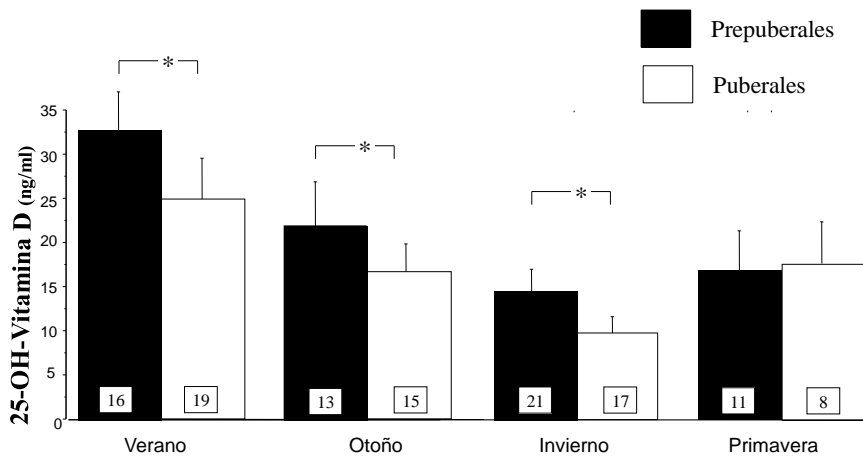


Figura 7: comparación de los niveles de vitamina D entre niños obesos prepuberales y puberales en las distintas estaciones

.En el grupo control se observaron niveles de vitamina D discretamente más bajos en el subgrupo de puberales que en el de prepuberales tanto en primavera/verano como en otoño/invierno. Sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos. (Figura 8).

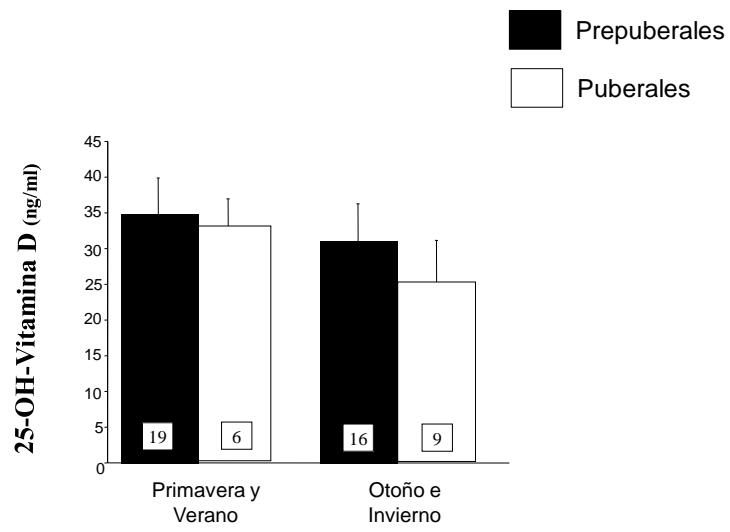


Figura 8: comparación de los niveles de vitamina D entre sujetos controles prepuberales y puberales en primavera/verano y en otoño/invierno.

6. ASOCIACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE VITAMINA D Y METABOLISMO HIDROCARBONADO

El grado de insulinoresistencia, medido de forma indirecta por el índice HOMA Z-score fue significativamente mayor en el grupo global de obesos con déficit de vitamina D con respecto al grupo de obesos con niveles de 25-OH-Vitamina D >20 ng/ml (3,8 *versus* 2,4). Esta asociación también se observó en el grupo de obesos caucásicos (3,3 *frente* 2,1), no encontrándose diferencias significativas en el grupo de obesos latinos (4,2 *frente* 3,7). (Tablas 7,8 y 9).

Al evaluar el índice HOMA Z-score en los diferentes estadios puberales, no se encontraron diferencias significativas en sus valores medios en niños obesos prepuberales y puberales (3,8 *versus* 2,7). Sin embargo, los niños obesos prepuberales con déficit de vitamina D presentaban niveles significativamente más altos de HOMA Z-score que los niños obesos prepuberales sin déficit de vitamina D: 4,4 (3,4-5,4) *versus* 2,9 (2-3,8).

Por el contrario, los niños obesos puberales no mostraron diferencias significativas en los valores de HOMA Z-score al comparar según el grado de deficiencia de vitamina D: 2,7 (1,6-3,8) *versus* 1,4 (0,7-2,1). Al analizar los niveles de HOMA Z-score en las distintas estaciones de año en toda la muestra de niños obesos, se encontraron niveles significativamente más bajos en verano en comparación con otoño y primavera, sin observar diferencia con invierno. Entre el resto de estaciones no se encontraron diferencias significativas (Figura 9).

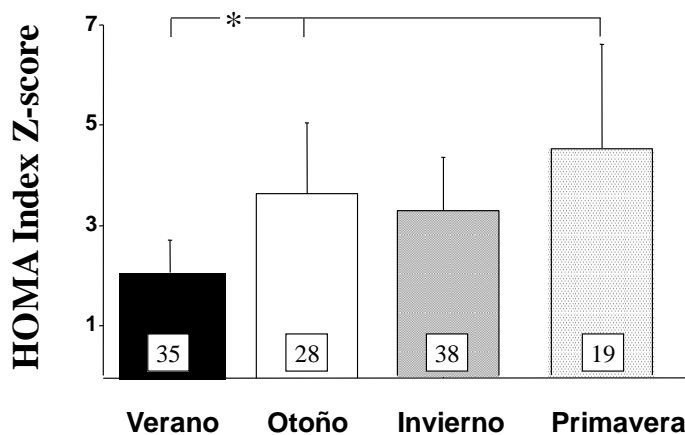


Figura 9: comparación del índice HOMA Z-score de niños obesos a lo largo de las estaciones del año.

Además, se comparó el índice HOMA Z-score entre niños prepuberales y puberales a lo largo de las distintas estaciones del año, sin encontrar diferencias significativas (tabla 15).

	PREPUBERAL	PUBERAL	p
PRIMAVERA	2,7 (1,7-3,7)	1,6 (0,9-2,3)	0,07
VERANO	2,7 (1,7-3,7)	1,6 (0,9-2,3)	0,07
OTOÑO	3,7 (2,1-4,3)	3,4 (1,4-5,4)	0,8
INVIERNO	3,2 (2,2-4,4)	3,3 (1,3-5,3)	0,9

Tabla 15: Niveles de HOMA Z-score en prepuberales y puberales en las distintas estaciones del año.

No se encontraron diferencias significativas entre los obesos con déficit de vitamina D y con valores normales de vitamina D al analizar los valores de glucosa venosa en ayunas ni sobre los valores de hemoglobina glicosilada (tablas 7, 8 y 9).

7. ANÁLISIS UNIVARIANTE

	25-OH-Vitamina D		
Edad cronológica	R= - 0,19	R ² = 0,04	p=0,03
IMC (Z-score)	R= -0,14	R ² = 0,02	p=0,1
Cintura (Z-score)	R= - 0,1	R ² = 0,01	p=0,2
HOMA (valor absoluto)	R= -0,2	R ² = 0,04	p= 0,04
HOMA (Z-score)	R= - 0,11	R ² = 0,01	p=0,2
Triglicéridos (mg/dl)	R= - 0,2	R ² = 0,04	p=0,03
Colesterol total (mg/dl)	R= - 0,01	R ² = 0,0001	p=0,9
HDLc (mg/dl)	R= 0,1	R ² = 0,01	p=0,2
LDLc (mg/dl)	R= 0,02	R ² = 0,01	p=0,8
GOT(UI/l)	R= -0,05	R ² = 0,003	p=0,5
GPT (UI/l)	R= -0,17	R ² = 0,03	p=0,06
HbA1c (%)	R= -0,09	R ² = 0,009	p=0,3
TAS (Z-score)	R= 0,02	R ² = 0,001	p=0,8
TAD (Z-score)	R= 0,05	R ² = 0,003	p=0,5

Tabla 16: Regresión lineal simple tomando como variable dependiente los niveles de 25-OH-Vitamina D en niños obesos.

En el análisis univariante de la población obesa se observó únicamente una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y edad y entre vitamina D y TG. También se observó una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y los valores absolutos de HOMA. No obstante, dado que el índice HOMA se correlaciona con la edad cronológica al igual que los niveles de vitamina D, la relación entre HOMA en valores absolutos y niveles de vitamina D presenta un problema de colinealidad. Esta correlación no se confirmó entre HOMA-SDS (ajustado a sexo, estadio puberal) y niveles de vitamina D.

Posteriormente, se construyó un modelo de regresión multivariante tomando como variable dependiente los valores de 25-OH-Vitamina D y como variables independientes la edad cronológica y los niveles de triglicéridos (habían presentado correlación significativa en el análisis univariante). Este modelo no presentó un nivel de significación adecuado.

V. DISCUSIÓN

1. DEFINICIÓN DE DÉFICIT DE VITAMINA D

La definición de déficit de vitamina D se sustenta en parámetros fisiológicos, incluyendo la mineralización ósea, niveles de PTH, equilibrio en el metabolismo del calcio y cifras de fosfatasa alcalina y marcadores óseos (140). En la actualidad, persiste un debate científico activo para establecer los límites de normalidad en los niveles de vitamina D en niños. Existe una relación inversa entre los niveles de 25-OH-Vitamina D y las cifras de PTH. En el caso de adultos, el límite para definir la normalidad en los niveles de vitamina D se ha determinado a partir del punto de máxima supresión en los valores de PTH. No obstante, en niños y adolescentes esta relación no está tan clara. Los datos procedentes de estudios realizados en población infantojuvenil sugieren que existe una relación lineal entre los niveles séricos de 25-OH-Vitamina D y las cifras de PTH de tal forma que cuando los niveles de 25-OH-Vitamina D alcanzan los 30-40 ng/ml, los valores de PTH comienzan a equilibrarse. Sin embargo, no se ha identificado un claro punto de inflexión a partir del cual el incremento en las cifras de 25-OH-Vitamina D suprime la PTH en población infantil (141). Por otra parte, se ha reportado cifras elevadas de fosfatasa alcalina en niños con niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml. Además, se ha descrito la presencia de cambios radiológicos que incluyen descenso en la densidad de masa ósea con cifras de vitamina D por debajo de 16-18 ng/ml (142).

The Endocrine Society (143) plantea tres categorías según los niveles de 25-OH-vitamina D en suero: deficiencia si niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml (< 50 nmol/l), insuficiencia si niveles entre 21 y 29 ng/ml (51-74 nmol/l) y suficiencia si niveles superiores a 30 ng/ml (\geq 75 nmol/l). Aunque no es un criterio unánimemente aceptado, esta clasificación es la más utilizada en la actualidad para definir el status

de vitamina D. Pese a ello, se han postulado diferentes definiciones de déficit de vitamina D, según las diversas sociedades científicas (Tabla 17).

	Niveles de 25-OH-Vitamina D (ng/ml)
<i>The Pediatric Endocrine Society</i> (2008)	Déficit: <15 Insuficiencia 15-20 Suficiencia >21.
<i>Institute of Medicine</i> (2011)	Déficit: <20 Suficiencia >20.
<i>Endocrine Society</i> (2011)	Déficit: <20 Insuficiencia: 20-29 Suficiencia: >30.

Tabla 17 : Definiciones de déficit, insuficiencia y suficiencia de vitamina D según *The Pediatric Endocrine Society* (144), *Institute of Medicine* (59) y *Endocrine Society* (143).

2. PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D EN POBLACIÓN OBESA INFANTIL

Tomando en consideración la definición de déficit de vitamina D propuesta por *The Endocrine Society*, se ha estimado que 1000 millones de personas en el mundo presentan déficit o insuficiencia de vitamina D (25,145). Si nos centramos en el estudio de niños y adolescentes, los datos son tremendamente preocupantes. *Sullivan y colaboradores* (146) mostraron que el 48% de las niñas de raza blanca de entre 9 y 11 años en Maine tenían niveles de 25-OH-Vitamina D menores de 20 ng/ml al final del invierno y el 17% permanecían con déficit al final del verano. Asimismo, el 42% de los adolescentes hispánicos y de raza negra en un estudio realizado en Boston (147) mostraron niveles de 25-OH-Vitamina D inferiores a 20 ng/ml. Una revisión acerca de la literatura publicada sobre los niveles de 25-OH-Vitamina D en niños americanos ha revelado una prevalencia de insuficiencia de vitamina D de hasta un 78% (148). Sorprendentemente, incluso en las áreas más soleadas se han descrito altos porcentajes de niveles subóptimos de vitamina D entre la población infantil: entre el 35 y el 50% de los jóvenes de Arabia Saudí presentaban déficit de vitamina D (149), así como el 35% de los niños sanos del norte de India. Esta prevalencia se elevaba hasta el 92% para valores insuficientes en niños pertenecientes a niveles socioeconómicos más desfavorecidos (150). Asimismo, el 52% de los escolares de entre 10 y 16 años de Líbano contaban con niveles insuficientes de vitamina D (151). Igualmente, diversos estudios epidemiológicos realizados en las últimas dos décadas han publicado prevalencias de déficit de vitamina D de entre el 35 y el 80% en los niños de Turquía, Nueva Zelanda, Israel, Egipto, Hong Kong, China y Australia (152–158).

En Europa, donde pocos alimentos están fortificados con vitamina D, tampoco somos ajenos a este problema. Así, el estudio HELENA (159) evaluó los niveles de vitamina D entre los adolescentes europeos y los resultados revelaron que el 80% de ellos tenían niveles subóptimos: 39% valores insuficientes, 27% déficit y 15% déficit severo (25-OH-Vitamina D < 11 ng/ml). De igual forma, en nuestro país, se han reportado altas prevalencias de déficit de vitamina D, alcanzando el 51% en niños de entre 9 y 13 años, según los datos publicados por un estudio realizado en escolares madrileños durante los años 2007 y 2008 (160).

Por otra parte, es bien conocida la asociación entre niveles bajos de 25-OH-vitamina D y obesidad. Diversos estudios internacionales han mostrado porcentajes de déficit de vitamina D de entre el 32% y el 55% en niños obesos (101,104,105). Además, se ha testado que los valores de vitamina D son significativamente menores en niños obesos en comparación con niños no obesos de la misma edad y sexo. Así un estudio realizado en niños americanos del norte de Texas mostró que el 22% de los niños con normopeso presentaban déficit de vitamina D, mientras que la prevalencia alcanzaba el 50% en los niños obesos (IMC \geq percentil 95 para edad y sexo). Además, un trabajo más reciente realizado en niños estadounidenses de entre 6 y 18 años estableció que la prevalencia de déficit de vitamina D en niños sanos con normopeso era del 21%, mientras que en niños obesos (IMC \geq p95 - < p99) alcanzaba el 34%. Esta prevalencia ascendía hasta el 49% en aquellos que presentaban un IMC \geq p99 para edad y sexo (161). Finalmente, los datos del estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 2001-2004 mostraron que los niños obesos tenían más probabilidad de presentar niveles de 25-OH-Vitamina D por debajo de 15 ng/ml que los no obesos (OR 1,9; CI 1,5-2,5) (162).

Hasta la fecha, que sepamos, no hay datos publicados en España acerca de la prevalencia del déficit de vitamina D en población obesa infantil. Dada la latitud de nuestro país y gracias a nuestro clima soleado, podríamos pensar que la prevalencia de déficit de vitamina D entre nuestros niños y adolescentes obesos pudiera ser menor. Sin embargo, la prevalencia encontrada en nuestra investigación asciende hasta el 58,3%, siendo ésta similar a la de los estudios anteriormente citados.

Es preciso remarcar que sobre estas prevalencias de déficit de vitamina D pueden influir diversos factores tales como la definición de déficit de vitamina D utilizada, los métodos de análisis empleados para su medición, las diferencias en la población estudiada (edad, raza), la latitud, la estación del año y la exposición solar, entre otros. Además, algunos de los estudios cuentan con un escaso número de participantes. Esta circunstancia hace difícil extrapolar los resultados al resto de la población del país.

3. FACTORES QUE INFLUYEN EN EL DÉFICIT DE VITAMINA D ENTRE LA POBLACIÓN OBESA INFANTOJUVENIL

Se han postulado diferentes etiologías que intentan explicar el mayor déficit de vitamina D observado en la población obesa infantil. Por un lado, los actuales estilos de vida, que conllevan una importante limitación de la actividad física al aire libre, lo que implica una menor exposición solar. Por otra parte, el incremento en la ingesta de alimentos con alto contenido calórico y bajo en minerales y vitaminas. Finalmente, la biodisponibilidad de la vitamina D en sujetos obesos es menor que en no obesos por su depósito en el tejido graso (111).

Además, existen diferentes factores que pueden influir en el mayor déficit de vitamina D observado en población sana. Muchos de ellos actúan reduciendo la síntesis cutánea de vitamina D. Así pues, la pigmentación de la piel puede afectar a la absorción de la radiación UVB por la cantidad de melanina, por lo que la síntesis de vitamina D₃ puede reducirse hasta en un 99% en los individuos de piel oscura (1,25).

La edad también es un factor determinante, puesto que existe una reducción del 7-dehidrocolesterol en la piel con el paso de los años, de tal forma que la síntesis de vitamina D₃ puede verse reducida hasta en un 75% a partir de los 70 años de edad (25).

Otros factores que contribuyen en la síntesis de la vitamina D y, por tanto, pueden influir en su déficit son la estación del año, la latitud y la hora del día. La incidencia de los rayos UVB disminuye según aumenta la latitud. Esto es debido a que el ángulo oblicuo con el que la luz solar alcanza la atmósfera produce una mayor dispersión de los rayos UV. De esta forma, por encima de los 35-40° de

latitud, en los meses de invierno, el número de fotones UVB que llegan a la atmósfera disminuye un 80-100%, lo que hace que durante los meses invernales, la síntesis de vitamina D se vea muy reducida (10). Asimismo, en las horas más tempranas y más tardías del día se producen pequeñas cantidades de vitamina D en la piel, incluso en los meses de verano, por la mayor oblicuidad con la que penetran los rayos de sol.

La altitud es otro factor a tener en cuenta, puesto que por cada kilómetro que se asciende, aumenta un 6% la incidencia de radiaciones UV (144).

A la hora de valorar la exposición solar se ha de considerar el uso de protectores solares, ya que éstos pueden absorber gran parte de la radiación UVB procedente del sol (hasta el 94% el factor 15 y el 97% el factor 30) (163).

Por último, una característica de la población infantil, que les difiere de los adultos, es que los niños suelen requerir menos exposición solar para producir suficientes cantidades de vitamina D. Esto se debe al mayor área de superficie que presentan en relación con la talla que les confiere una mayor capacidad de producir vitamina D que a los adultos (10).

3.1. Raza

La raza es un factor determinante en los niveles de vitamina D debido a que la mayor pigmentación de la piel de ciertos grupos étnicos está en relación con la reducción de la capacidad cutánea para la síntesis de vitamina D₃ (164). Así, la melanina de la piel pigmentada absorbe los fotones de la radiación UVB, lo que hace que las personas de piel oscura requieran hasta 5 ó 10 veces más exposición solar

que las de piel clara para sintetizar cantidades similares de vitamina D (144). Esto se ha evidenciado en varios estudios realizados en adultos (165,166). Sin embargo, los datos en niños y adolescentes son más limitados. Algunos estudios realizados en población infantil han identificado la raza negra como un factor de riesgo de déficit de vitamina D (9,167)(168). Varios trabajos han mostrado que el déficit de vitamina D es más prevalente en niños latinos y afroamericanos que en individuos caucásicos (101,161). En este sentido, los datos de nuestro estudio revelaron mayor déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos de raza latina, aunque los resultados no llegaron a ser estadísticamente significativos al compararlos con obesos de raza caucásica. Quizás, con un mayor tamaño muestral, se hubieran alcanzado diferencias significativas.

3.2. Sexo

Hasta la fecha, no existe unanimidad en los estudios publicados en identificar al sexo como un factor de riesgo para desarrollar déficit de vitamina D. Algunos trabajos encuentran mayor déficit de vitamina D en niñas que en niños (9,150,159,161,169). Una posible explicación a este hallazgo es que los niños permanecen más tiempo al aire libre y son menos cuidadosos con la protección solar (9). Por el contrario, al igual que otros autores (101,105,111,170), en nuestra investigación no se han observado diferencias en los niveles de 25-OH-Vitamina D entre niños y niñas ni en el grupo de obesos ni en el grupo control. Tampoco se han encontrado diferencias en los niveles de vitamina D entre niños y niñas en el grupo de obesos prepuberales con respecto a obesos puberales.

3.3. Estación del año

Desde hace tiempo es bien conocido que la principal fuente de vitamina D es la exposición a rayos solares ultravioleta de onda corta que a su vez están influenciados por la latitud, estación del año y hora del día. Durante los meses de invierno se sintetiza poca cantidad de vitamina D por la disminución de la radiación UV que alcanza la superficie de la tierra debido a la mayor oblicuidad de los rayos solares, y también en parte por el aumento de la ropa de abrigo y por la limitación en el tiempo empleado al aire libre. Por tanto, durante los meses de invierno, por encima de los 35-40° de latitud (la península ibérica se encuentra entre los 36 y 43,5°) el número de fotones de UVB que llegan a la atmósfera disminuye considerablemente, no alcanzando el umbral mínimo necesario para inducir la síntesis de vitamina D (10,144). Por otra parte, al analizar la literatura publicada tanto en población adulta como infantojuvenil, existe suficiente evidencia para afirmar que los niveles de 25-OH-Vitamina D difieren según la estación del año estudiada y para considerar los meses de invierno como un factor de riesgo adicional para desarrollar déficit de vitamina D.

Así pues, los resultados de este trabajo concuerdan con los datos previamente publicados, puesto que tanto el grupo de obesos como el grupo control presentaron los niveles más altos de vitamina D en verano, seguidos de otoño y primavera.

3.4. Pubertad

La adolescencia es un periodo crítico para el crecimiento y el desarrollo y puede suponer un momento decisivo para la formación del esqueleto. Así, los requerimientos de vitamina D aumentan durante la pubertad. Por tanto, su déficit puede comprometer la absorción de calcio y la formación ósea (171–173).

Múltiples estudios han tratado de evaluar la prevalencia de déficit de vitamina D en diferentes poblaciones. Según las encuestas nacionales del Reino Unido, Estados Unidos y Nueva Zelanda, el déficit de vitamina D es más frecuente en adolescentes que en niños prepuberales (174,175). Así, un trabajo realizado en Reino Unido, reflejó que el 7% de los niños británicos de entre 1,5 a 10 años tenían niveles de 25-OH-vitamina D menores a 10 ng/ml, mientras que en puberales de entre 11 a 18 años ascendía al 16% a lo largo del año. Además, estas cifras se duplicaban si el estudio se realizaba en invierno (176). En otras partes de Europa (177), Estados Unidos (147), Nueva Zelanda (175) y Líbano (151), se han publicado altas prevalencias (46-92%) de déficit de vitamina D en adolescentes, especialmente durante el invierno. Por tanto, parece que la prevalencia de déficit de vitamina D se incrementa a lo largo de la infancia, siendo en la adolescencia el momento en el que se observa un mayor riesgo de presentar dicho déficit.

Los resultados de nuestro trabajo concuerdan con los datos disponibles en niños adolescentes con normopeso, observando mayor riesgo de presentar déficit de vitamina D durante la pubertad (9,151,178).

Este riesgo incrementado de déficit de vitamina D durante la pubertad en niños obesos puberales parece no estar relacionado con diferencias en parámetros que

indican de forma indirecta el grado de adiposidad, es decir, IMC Z-score y cintura Z-score, entre obesos prepuberales y puberales. Por otra parte, esta diferencia entre niños obesos puberales y prepuberales se manifiesta en la mayoría de estaciones del año. Únicamente no es evidente en primavera, probablemente porque el tamaño muestral es menor que en el resto de estaciones analizadas.

Las razones por las que el déficit de vitamina D es mayor en la pubertad en niños obesos no están completamente aclaradas. Este hecho podría explicarse porque los niveles más bajos de vitamina D observados entre los niños obesos puberales pudieran estar relacionados con escasa exposición solar por una vida más sedentaria (179). Por otro lado, el consumo de vitamina D entre los adolescentes obesos, al igual que ocurre en adolescentes con normopeso, es inferior al de niños prepuberales (180). Por tanto, la escasa exposición solar, la reducida ingesta de lácteos y productos ricos en vitamina D y el aumento de los requerimientos de vitamina D durante la pubertad por el incremento en el remodelado óseo y por el crecimiento, podrían justificar el mayor déficit de vitamina D observado en adolescentes obesos.

4. VITAMINA D Y METABOLISMO HIDROCARBONADO

En la actualidad, el papel que desempeña la vitamina D en la homeostasis de la glucosa continúa siendo controvertido. Así, los datos publicados en población infantil son discordantes. De esta forma podemos encontrar estudios que han objetivado que los niños con déficit de vitamina D presentan mayor riesgo para desarrollar resistencia a la insulina y, a largo plazo, diabetes mellitus tipo 2 (101,105,111,123,181). Por el contrario, otros trabajos no encuentran relación entre los niveles de 25-OH-Vitamina D y parámetros del metabolismo hidrocarbonado, así como con la función de la célula β en lo relativo a la sensibilidad a la insulina en pacientes sanos de 8 a 18 años caucásicos y de raza negra (182) y en sujetos obesos de 9 a 20 años de ambas razas (122). Además, en este estudio de *De las Heras y colaboradores* no se hallaron diferencias en los niveles de 25-OH-Vitamina D en los tres grupos estudiados según las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono: jóvenes obesos con diabetes tipo 2, prediabetes y adecuado metabolismo hidrocarbonado (122).

Las diferencias en los trabajos publicados acerca de la relación entre los niveles de vitamina D y las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono han de analizarse con cautela al tratarse de distintas poblaciones, áreas geográficas, rangos de IMC y diferencias metodológicas en el estudio del metabolismo de la glucosa (clamp, glucosa basal, sobrecarga oral de glucosa, índice HOMA).

Aunque la técnica de elección para analizar la sensibilidad y resistencia a la insulina son los *estudios clamp* (139), en nuestro trabajo, al igual que en otros

muchos publicados, hemos empleado el modelo HOMA como medida indirecta de resistencia a la insulina y de función de la célula β . Sin embargo, este modelo presenta algunas limitaciones. Las alteraciones en la secreción de la insulina, fundamentalmente en la fase tardía, que se ha observado en sujetos con déficit de vitamina D (20), no podría determinarse según este modelo.

En contraposición, nuestro trabajo presenta la ventaja de expresar los valores del índice HOMA en Z-score (*desviaciones estándar que se encuentra nuestro valor por encima o por debajo de la media de una población de referencia*) atendiendo a sexo y estadio puberal y no en valor absoluto, a diferencia de estudios previos (111,120,179,170,183). Este hecho es muy importante, ya que con la edad aumenta el HOMA en valores absolutos y esto puede llevar a sesgos de interpretación, ya que paralelamente, los niveles de 25-OH-Vitamina D disminuyen con la edad.

Así pues, en nuestra investigación no se ha encontrado una correlación significativa entre HOMA Z-score y niveles de vitamina D en el grupo de obesos, pero sí se ha evidenciado una clara diferencia en HOMA Z-score entre obesos deficitarios y no deficitarios de vitamina D. Esta diferencia no puede ser achacada al grado de adiposidad, ya que no hay diferencias en IMC Z-score y cintura Z-score en los grupos con o sin déficit de vitamina D, ni tampoco a la estación del año ni a la raza, puesto que el porcentaje de latinos y caucásicos obesos con déficit de vitamina D es parejo. Por todo ello, los datos derivados de nuestro trabajo parecen describir cierta relación entre los niveles de vitamina D y el grado de insulinoresistencia. No obstante, será preciso diseñar estudios longitudinales para valorar de forma más precisa esta posible relación.

También se ha analizado la relación entre el índice HOMA Z-score en los diferentes estadios puberales, sin encontrar diferencias en sus valores medios en niños obesos prepuberales y puberales. Sin embargo, en niños obesos prepuberales con déficit de vitamina D se observaron niveles significativamente más altos de HOMA Z-score que en obesos prepuberales sin déficit, no siendo significativas las diferencias en el grupo de obesos puberales en función del grado de déficit de vitamina D.

Por tanto, observamos que los niveles de vitamina D se comportan de forma diferente al índice HOMA Z-score al comparar la etapa prepuberal y puberal de niños obesos. Curiosamente, la diferencia observada en el grado de insulinoresistencia en función del grado de déficit de vitamina D en niños obesos prepuberales no se encuentra en niños obesos puberales. Además, no se ha encontrado una relación significativa entre niveles de HOMA Z-score y vitamina D tras el oportuno análisis univariante. Todos estos datos, en su conjunto, nos orientan a pensar que el mayor grado de deficiencia de vitamina D observado durante la pubertad no se relaciona con mayor grado de resistencia a la insulina en niños obesos. Por otra parte, el índice HOMA no parece estar influenciado directamente por la estación del año, al contrario de lo que ocurre con los niveles de vitamina D en niños obesos.

Finalmente, no se observaron diferencias significativas en los valores de glucosa venosa en ayunas ni de hemoglobina glicosilada entre los obesos con déficit de vitamina D y con valores normales de vitamina D, tampoco en aquellos a los que se les realizó un test de tolerancia oral a la glucosa (n=52). Sin embargo, puesto que tan sólo algunos pacientes seleccionados fueron sometidos a este test, no

consideramos que se trate de una muestra representativa de la población objeto de estudio.

5. VITAMINA D Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El déficit de vitamina D ha sido relacionado con alteraciones en el perfil lipídico, fundamentalmente en adultos (184,185). No obstante, los datos publicados en población pediátrica son más limitados y los resultados son dispares.

De esta forma, el estudio NHANES 2001-2004, llevado a cabo en niños y adolescentes americanos de entre 1 y 21 años (162), así como otros trabajos realizados en población infantil (104), revelaron que aquellos que tenían déficit de vitamina D presentaban cifras más bajas de HDL-c que los niños no deficitarios. En nuestra investigación, los sujetos obesos caucásicos con déficit de vitamina D presentaban valores más bajos de HDL-c que los caucásicos con niveles de vitamina D por encima de 20 ng/dl; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a las cifras de HDL-c al comparar individuos obesos con niveles de vitamina D por debajo o por encima de 20 ng/dl, ni en el grupo de obesos global ni en el de obesos latinos.

Por otra parte, también se ha descrito una asociación negativa entre niveles de 25-OH-Vitamina D y triglicéridos. En el estudio “Third National Health and Nutrition Examination Survey” (184), los adultos que se encontraban en el cuartil más bajo de 25-OH-vitamina D, tenían los niveles más altos de TG, aunque esta relación no se confirmó en el “National Health and Nutrition Examination Survey” realizado en adolescentes (123). Otro trabajo realizado en adolescentes americanos no encontró

asociación negativa significativa entre los niveles de vitamina D y los TG. Cuando el análisis fue estratificado por sexo, se evidenció una asociación positiva entre ambas variables sólo en mujeres (186). De igual forma, en un estudio publicado por *Delvin y colaboradores* en niños canadienses evidenció una asociación positiva entre vitamina D y TG en niñas y una asociación negativa en niños (187). Nuestros resultados revelaron una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y los valores de TG en la población obesa y niveles más elevados de triglicéridos en los individuos obesos con niveles más bajos de 25-OH-Vitamina D sin deberse a diferencias en el IMC-SDS ni cintura-SDS. Sin embargo, no analizamos la relación entre los niveles de 25-OH-Vitamina D y TG en función del sexo.

Por último, algunos trabajos han identificado una relación inversa entre los niveles de vitamina D y las cifras de TAS en niños y adolescentes (104,123,162,186). Por el contrario, en nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en las cifras de TAS ni de TAD al comparar individuos obesos con déficit de vitamina D con obesos con niveles de 25-OH-Vitamina D mayores de 20 ng/ml.

Para finalizar, aunque múltiples trabajos sugieren que el déficit de vitamina D pudiera contribuir a aumentar el riesgo cardiovascular al favorecer la hipertensión, la dislipemia y la obesidad abdominal, no existe suficiente evidencia en la literatura para afirmar dicha relación. Así pues, nuestra investigación, al igual que otros muchos estudios, no aporta resultados concluyentes al respecto ya que no encontramos diferencias significativas en los niveles de vitamina D al comparar los niños obesos con síndrome metabólico frente a los que no tienen síndrome metabólico

VI. CONCLUSIONES

1. Existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre la población obesa infantil española.

2. Los niños y adolescentes obesos presentan niveles inferiores de vitamina D que los niños y adolescentes con normopeso.

3. Los niños obesos con déficit de vitamina D presentan valores más altos de HOMA-Z score que los obesos no deficitarios, lo que apunta hacia una posible relación entre los niveles de vitamina D y el grado de insulinoresistencia en niños y adolescentes obesos. No obstante, el mayor déficit de vitamina D observado en los niños obesos puberales no se relaciona, al menos de forma directa, con mayor grado de insulinoresistencia.

4. La pubertad es un factor de riesgo adicional en el déficit de vitamina D observado en población obesa infantil.

5. Los niveles de vitamina D varían en función de la estación del año tanto en niños obesos como en niños sanos.

6. En nuestra muestra de niños obesos y en el momento de realizar el análisis, los valores de vitamina D no parecen comportarse como una variable predictora de riesgo cardiovascular.

VII. ABREVIATURAS

ACE	Enzima convertidora de la angiotensina 2
ADA	American Diabetes Association
CT	Colesterol total
CYP1α	Enzima vitamina D 1 α -hidroxilasa
DBP	Proteína fijadora de vitamina D
FGF 23	Factor de crecimiento de fibroblastos
GOT	Aspartato aminotransferasa
GPT	Alanina aminotransferasa
GLUT 1,4	Transportador de glucosa 1,4
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL-c	Colesterol HDL
HELENA	Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence
HOMA	Homeostatic Model Assessment
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución por Intercambio Iónico
HTA	Hipertensión Arterial
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IFN γ	Interferón γ

IGF-1	Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IL 2,4,5,8,10	Interleukina 2,4,5,8,10
IMC	Indice de masa corporal
LDL-c	Colesterol LDL
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
p	Percentil
PCR	Proteína C reactiva
PTH	Paratohormona
QUICKI	Quantitative Insuline Sensitivity Check Index
RXR	Receptor retinoide X
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TA	Tensión Arterial
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TG	Triglicéridos
TNF-α	Factor de necrosis tumoral-alfa
TNF-β	Factor de necrosis tumoral-beta
Th 1,2,17	Linfocitos T helper tipo 1,2,17

TTOG	Test de sobrecarga oral de glucosa
UV	Radiación ultravioleta
UVB	Radiación ultravioleta B
VDR	Receptor de Vitamina D
VDRE	Elementos sensibles a la vitamina D

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
2. Palm TA. The geographic distribution and etiology of rickets. *Practitioner* 1890;15:321.
3. Huldschinsky K. The ultra-violet light treatment of rickets. New Jersey: Alpine Press 1928: 3-19.
4. Mellanby T. The part played by an 'accessory factor' in the production of experimental rickets. *J Physiol* 1918; 52: 11–4.
5. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev* 2008;66:S73-S87.
6. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):491S-499S.
7. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (6 Suppl):1689S-96S.
8. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ Is Much Less Effective than Vitamin D₃ in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5387-91.
9. Tolppanen A-M, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D₃ and D₂ concentrations and vitamin D deficiency in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1202-10.

10. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. [Vitamin D: pathophysiology and clinical applicability in paediatrics]. *An Pediatría Barc* 2012;77(4):279.e1-279.e10.
11. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364(3):248-54.
12. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-72.
13. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33(3):456-92.
14. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):4-8.
15. Carlberg C. Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic ligands. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer*. 2003;164:29-42.
16. Bikle D. Nonclassic Actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):26-34.
17. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1287:45-58.
18. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364(3):248-54.

19. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88(2):327-31.
20. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79(5):820-5.
21. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):39-48.
22. Reis AF, Hauache OM, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab* 2005;31(4 Pt 1):318-25.
23. Holick MF. Vitamin D: Extraskkeletal Health. *Rheum Dis Clin N Am* 2012;38(1):141-60.
24. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;96(2):252-61.
25. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
26. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Salomone E, Pontecorvi A, et al. Vitamin D Deficiency: A New Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Ann Nutr Metab* 2012;61(4):337-48.
27. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70(12):2861-9.

28. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2005;14(8):1991-7.
29. Grant WB. Lower vitamin-D production from solar ultraviolet-B irradiance may explain some differences in cancer survival rates. *J Natl Med Assoc* 2006;98(3):357-64.
30. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, Hakama M, Tuohimaa P. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland). *Cancer Causes Control* 2000;11(9):847-52.
31. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):451-9.
32. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer-ready for prime time? *N Engl J Med* 2011;364(15):1385-7.
33. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. Vitamin D and cancer. IARC 2008.
34. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJB, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations:a nested case-control study. *BMJ* 2010;340:b5500.

35. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32(3):210-6.
36. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155(12):827-38.
37. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326(7387):469.
38. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006;354(7):684-96.
39. Freedman DM, Looker AC, Chang S-C, Graubard BI. Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(21):1594-602.
40. Faupel-Badger JM, Diaw L, Albanes D, Virtamo J, Woodson K, Tangrea JA. Lack of association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and the subsequent risk of prostate cancer in Finnish men. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2007;16(12):2784-6.

41. Helzlsouer KJ, VDPF Steering Committee. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol* 2010;172(1):4-9.
42. Ponsonby A-L, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology* 2002;181-182:71-8.
43. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA J Am Med Assoc* 2006;296(23):2832-8.
44. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* 2008;51(8):1391-8.
45. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
46. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-3.
47. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Clin Invest* 1984;74(4):1451-5.
48. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983;72(5):1856-60.

49. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol Baltim Md* 1950 2007;179(3):1634-47.
50. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol Baltim Md* 2000;164(5):2405-11.
51. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2005;19(9):1067-77.
52. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S, Wilkinson RJ, Davidson RN. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect* 2005;50(5):432-7.
53. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* 2006;134(6):1129-40.
54. Jankosky C, Deussing E, Gibson RL, Haverkos HW. Viruses and vitamin D in the etiology of type 1 diabetes mellitus and multiple sclerosis. *Virus Res* 2012;163(2):424-30.
55. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11.

56. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168(12):1340-9.
57. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307-14.
58. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala N-B, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65(3):225-36.
59. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-8.
60. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong T-T, Zhang Y, et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011;124(17):1838-47.
61. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Ritz E, Boehm BO, Grammer TB, et al. Parathyroid hormone level is associated with mortality and cardiovascular events in patients undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 2010;31(13):1591-8.

62. Pilz S, Tomaschitz A, März W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A, et al. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(5):575-84.
63. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30(2 Pt 1):150-6.
64. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29(4):636-45.
65. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2009;27(10):1948-54.
66. Wu SH, Ho SC, Zhong L. Effects of vitamin D supplementation on blood pressure. *South Med J* 2010;103(8):729-37.
67. Zhang Y, Kong J, Deb DK, Chang A, Li YC. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol JASN* 2010;21(6):966-73.
68. Brewer LC, Michos ED, Reis JP. Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):54-60.
69. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168(11):1174-80.

70. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, Uribarri J, Weber C, Sharma J, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(6):1179-85.
71. Wilke RA, Simpson RU, Mukesh BN, Bhupathi SV, Dart RA, Ghebranious NR, et al. Genetic variation in CYP27B1 is associated with congestive heart failure in patients with hypertension. *Pharmacogenomics* 2009;10(11):1789-97.
72. Testa A, Mallamaci F, Benedetto FA, Pisano A, Tripepi G, Malatino L, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism is associated with left ventricular (LV) mass and predicts left ventricular hypertrophy (LVH) progression in end-stage renal disease (ESRD) patients. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 2010;25(2):313-9.
73. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009;32(7):1278-83.
74. Hjelmsaeth J, Hofsø D, Aasheim ET, Jenssen T, Moan J, Hager H, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:7.
75. 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(12):1457-64.

76. Blumberg JM, Tzamelis I, Astapova I, Lam FS, Flier JS, Hollenberg AN. Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *J Biol Chem* 2006;281(16):11205-13.
77. Wang J-H, Keisala T, Solakivi T, Minasyan A, Kalueff AV, Tuohimaa P. Serum cholesterol and expression of ApoA1, LXRBeta and SREBP2 in vitamin D receptor knock-out mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009;113(3-5):222-6.
78. Shi H, Norman AW, Okamura WH, Sen A, Zemel MB. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits uncoupling protein 2 expression in human adipocytes. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2002;16(13):1808-10.
79. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2000;14(9):1132-8.
80. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Gotting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1321-7.
81. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2009;26(1):19-27.
82. Jorde R, Sneve M, Torjesen P, Figenschau Y. No improvement in cardiovascular risk factors in overweight and obese subjects after supplementation with vitamin D3 for 1 year. *J Intern Med* 2010;267(5):462-72.

83. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2017-29.
84. Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle J-C, Radermecker R-P. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? *Diabetes Metab* 2011;37(4):265-72.
85. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209(4458):823-5.
86. Ismail A, Namala R. Impaired glucose tolerance in vitamin D deficiency can be corrected by calcium. *J Nutr Biochem* 2000;11(3):170-5.
87. Gedik O, Akalin S. Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia* 1986;29(3):142-5.
88. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(3):185-97.
89. Sung C-C, Liao M-T, Lu K-C, Wu C-C. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotechnol* 2012; doi: 10.1155/2012/634195.
90. McDermott MF, Ramachandran A, Ogunkolade BW, Aganna E, Curtis D, Boucher BJ, et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia* 1997;40(8):971-5.

91. Pani MA, Knapp M, Donner H, Braun J, Baur MP, Usadel KH, et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes* 2000;49(3):504-7.
92. Chang TJ, Lei HH, Yeh JI, Chiu KC, Lee KC, Chen MC, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):575-80.
93. Zhang J, Li W, Liu J, Wu W, Ouyang H, Zhang Q, et al. Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and type 1 diabetes mellitus risk: an update by meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355(1):135-42.
94. Ye WZ, Reis AF, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C, Timsit J, Velho G. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2001;145(2):181-6.
95. Baier LJ, Dobberfuhl AM, Pratley RE, Hanson RL, Bogardus C. Variations in the vitamin D-binding protein (Gc locus) are associated with oral glucose tolerance in nondiabetic Pima Indians. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2993-6.
96. Szathmary EJ. The effect of Gc genotype on fasting insulin level in Dogrib Indians. *Hum Genet* 1987;75(4):368-72.
97. Malecki MT, Klupa T, Wolkow P, Bochenski J, Wanic K, Sieradzki J. Association study of the vitamin D: 1alpha-hydroxylase (CYP1alpha) gene and type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes Metab* 2003;29(2 Pt 1):119-24.

98. Perna AF, Fadda GZ, Zhou XJ, Massry SG. Mechanisms of impaired insulin secretion after chronic excess of parathyroid hormone. *Am J Physiol* 1990;259(2 Pt 2):F210-216.
99. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009;22(1):82-92.
100. Ahlström T, Hagström E, Larsson A, Rudberg C, Lind L, Hellman P. Correlation between plasma calcium, parathyroid hormone (PTH) and the metabolic syndrome (MetS) in a community-based cohort of men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71(5):673-8.
101. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008;57(2):183-91.
102. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, et al. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels in Adolescents: Race, Season, Adiposity, Physical Activity, and Fitness. *PEDIATRICS* 2010;125(6):1104-11.
103. Jorde R, Sneve M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr* 2010;49(7):401-7.
104. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007;20(7):817-23.

105. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Glucose Homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;97(1):279-85.
106. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg FA, Aksnes L, Moan J. Vitamin D status in Norwegian children and adolescents with excess body weight. *Pediatr Diabetes* 2011;12(2):120-6.
107. Nunlee-Bland G, Gambhir K, Abrams C, Abdul M, Vahedi M, Odonkor W. Vitamin D deficiency and insulin resistance in obese African-American adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24(1-2):29-33.
108. Rajakumar K, de las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1560-7.
109. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):690-3.
110. De Paula FJA, Dick-de-Paula I, Bornstein S, Rostama B, Le P, Lotinun S, et al. VDR haploinsufficiency impacts body composition and skeletal acquisition in a gender-specific manner. *Calcif Tissue Int* 2011;89(3):179-91.
111. Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines. *J Obes* 2011;2011:1-7.

112. Meier DE, Luckey MM, Wallenstein S, Clemens TL, Orwoll ES, Waslien CI. Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72(3):703-10.
113. Elsammak MY, Al-Wosaibi AA, Al-Howeish A, Alsaeed J. Vitamin d deficiency in Saudi Arabs. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme* 2010;42(5):364-8.
114. Devaraj S, Jialal G, Cook T, Siegel D, Jialal I. Low vitamin D levels in Northern American adults with the metabolic syndrome. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme* 2011;43(1):72-4.
115. Shankar A, Sabanayagam C, Kalidindi S. Serum 25-hydroxyvitamin d levels and prediabetes among subjects free of diabetes. *Diabetes Care* 2011;34(5):1114-9.
116. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Incident Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care* 2010;33(9):2021-3.
117. Scragg R, Sowers M, Bell C, Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27(12):2813-8.

118. Robinson JG, Manson JE, Larson J, Liu S, Song Y, Howard BV, et al. Lack of association between 25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women. *Diabetes Care* 2011;34(3):628-34.
119. Husemoen LLN, Thuesen BH, Fenger M, Jorgensen T, Glumer C, Svensson J, et al. Serum 25(OH)D and Type 2 Diabetes Association in a General Population: A prospective study. *Diabetes Care* 2012;35(8):1695-700.
120. Reinehr T, de Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc* 2007;157(2):225-32.
121. Erdönmez D, Hatun S, Çizmeciöğlü 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(4):198-201.
122. De Las Heras J, Rajakumar K, Lee S, Bacha F, Holick MF, Arslanian SA. 25-Hydroxyvitamin D in Obese Youth Across the Spectrum of Glucose Tolerance From Normal to Prediabetes to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013;36(7):2048-53.
123. Reis JP, von Muhlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population. *PEDIATRICS* 2009;124(3):e371-e379.
124. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. [The HOMA and QUICKI indexes, and

- insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatría Barc* 2007;66(5):481-90.
125. Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2009;103(04):549.
126. Eftekhari MH, Akbarzadeh M, Dabbaghmanesh MH, Hasanzadeh J. Impact of treatment with oral calcitriol on glucose indices in type 2 diabetes mellitus patients. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2011;20(4):521-6.
127. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008;31(4):701-7.
128. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 7 de mayo de 2005;365(9471):1621-8.
129. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood]. *An Pediatría Barc* 2008;68(6):552-69.

130. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli 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(4):439-44.
131. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
132. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
133. Adolescents NHBPEPWG on HBP in C and. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114(Supplement 2):555-76.
134. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350(23):2362-74.
135. Soriano-Guillen L, Hernandez-Garcia B, Pita J, Dominguez-Garrido N, Del Rio-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol* 2008;159(1):R1-R4.
136. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. National High Blood Pressure Education Program Working

- Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1996;98(4 Pt 1):649-58.
137. López Martínez D, Plaza Pérez I, Muñoz Calvo MT, Madero Medrano R, Otero de Becerra J, Hidalgo Vicario I, et al. [The Fuenlabrada study: lipids and lipoproteins in children and adolescents]. *An Esp Pediatría* 1989;31(4):342-9.
138. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S64-71.
139. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2526-39.
140. Iyer P, Diamond F. Detecting disorders of vitamin D deficiency in children: an update. *Adv Pediatr* 2013;60(1):89-106.
141. Hill KM, McCabe GP, McCabe LD, Gordon CM, Abrams SA, Weaver CM. An inflection point of serum 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone is not evident from multi-site pooled data in children and adolescents. *J Nutr* 2010;140(11):1983-8.
142. Spence JT, Serwint JR. Secondary prevention of vitamin D-deficiency rickets. *Pediatrics* 2004;113(1 Pt 1):e70-72.
143. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.

144. 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(2):398-417.
145. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc Mayo Clin* 2006;81(3):353-73.
146. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc* 2005;105(6):971-4.
147. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(6):531-7.
148. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162(6):513-9.
149. Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984;28(3):181-5.
150. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DRHK, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;82(2):477-82.

151. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107(4):E53.
152. Gültekin A, Ozalp I, Hasanoğlu A, Unal A. Serum-25-hydroxycholecalciferol levels in children and adolescents. *Turk J Pediatr* 1987;29(3):155-62.
153. Arthur A. Rickets in the welfare state. *N Z Med J* 2000;113(1120):452.
154. Nehama H, Wientroub S, Eisenberg Z, Birger A, Milbauer B, Weisman Y. Seasonal variation in paired maternal-newborn serum 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D concentrations in Israel. *Isr J Med Sci* 1987;23(4):274-7.
155. Lawson DE, Cole TJ, Salem SI, Galal OM, el-Meligy R, Abdel-Azim S, et al. Etiology of rickets in Egyptian children. *Hum Nutr Clin Nutr* 1987;41(3):199-208.
156. Leung SS, Lui S, Swaminathan R. Vitamin D status of Hong Kong Chinese infants. *Acta Paediatr Scand* 1989;78(2):303-6.
157. Feliciano ES, Ho ML, Specker BL, Falciglia G, Shui QM, Yin TA, et al. Seasonal and geographical variations in the growth rate of infants in China receiving increasing dosages of vitamin D supplements. *J Trop Pediatr* 1994;40(3):162-5.
158. McGrath JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. *Med J Aust* 2001;174(3):150-1.

159. González-Gross M, Valtueña J, Breidenassel C, Moreno LA, Ferrari M, Kersting M, et al. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *Br J Nutr* 2011;107(05):755-64.
160. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr* 2011;63(1):11-8.
161. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Overweight and Obese US Children. *Pediatrics* 2012;131(1):e152-e161.
162. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. *J Photochem Photobiol B* 2010;101(2):160-8.
163. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982;1(8263):74-6.
164. Perry HM 3rd, Miller DK, Morley JE, Horowitz M, Kaiser FE, Perry HM Jr, et al. A preliminary report of vitamin D and calcium metabolism in older African Americans. *J Am Geriatr Soc* 1993;41(6):612-6.
165. Harris SS, Soteriades E, Coolidge JA, Mudgal S, Dawson-Hughes B. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4125-30.

166. Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(2):161-70.
167. Stein EM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Kimlin MG, Johnson MA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr* 2006;83(1):75-81.
168. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low Vitamin D Status Among Obese Adolescents: Prevalence and Response to Treatment. *J Adolesc Health* 2011;48(5):448-52.
169. Cashman KD. Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgrad Med J* 2007;83(978):230-5.
170. Lamberg-Allardt CJ, Viljakainen HT. 25-Hydroxyvitamin D and functional outcomes in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):534S-536S.
171. Stoffman N, Gordon CM. Vitamin D and adolescents: what do we know? *Curr Opin Pediatr* 2009;21(4):465-71.
172. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30(5):771-7.
173. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylor RW, Williams SM, et al. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D

- concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *J Nutr* 2005;135(11):2602-8.
174. Gregory J, Lowe S, Bates, CJ, Prentice A, Jackson LV, Smithers G, Wenlock R, Farron M. National Diet and Nutrition Survey: young people aged 4 to 18 years. Volume I: Report of the diet and nutrition survey. London. The Stationery Office 2000.
175. Hill TR, Cotter AA, Mitchell S, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, et al. Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort. *Br J Nutr* 2008;99(5):1061-7.
176. Ginty F, Cavadini C, Michaud P-A, Burckhardt P, Baumgartner M, Mishra G-D, et al. Effects of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(9):1257-65.
177. Buyukinan M, Ozen S, Kokkun S, Saz EU. The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(1-2):83-7.
178. Salamoun MM, Kizirian AS, Tannous RI, Nabulsi MM, Choucair MK, Deeb ME, et al. Low calcium and vitamin D intake in healthy children and adolescents and their correlates. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(2):177-84.
179. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013;97(4):774-81.

180. Rajakumar K, de las Heras J, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. 25-hydroxyvitamin D concentrations and in vivo insulin sensitivity and β -cell function relative to insulin sensitivity in black and white youth. *Diabetes Care* 2012;35(3):627-33.
181. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol Pol* 2011;62(6):506-11.
182. Torun E, Gönüllü E, Ozgen IT, Cindemir E, Oktem F. Vitamin d deficiency and insufficiency in obese children and adolescents and its relationship with insulin resistance. *Int J Endocrinol* 2013;2013:631845.
183. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1159-65.
184. 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(4):303-12.
185. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124(3):e362-370.
186. Williams DM, Fraser A, Lawlor DA. Associations of vitamin D, parathyroid hormone and calcium with cardiovascular risk factors in US adolescents. *Heart Br Card Soc* 2011;97(4):315-20.

187. Delvin EE, Lambert M, Levy E, O'Loughlin J, Mark S, Gray-Donald K, et al. Vitamin D status is modestly associated with glycemia and indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents. *J Nutr* 2010;140(5):987-91.

IX. ANEXOS

HOJA INFORMATIVA PARA LOS PADRES

“Estudio de la prevalencia de déficit de vitamina D entre niños y adolescentes obesos y análisis de la relación entre los niveles de vitamina D y parámetros del metabolismo hidrocarbonado”.

Estimados señores:

En los últimos años estamos viviendo una auténtica epidemia de obesidad así como un importante déficit de vitamina D en población obesa infantil.

Recientemente se ha ampliado los conocimientos acerca de las funciones extraesqueléticas de la vitamina D. De esta forma, el déficit de vitamina D se ha relacionado con la patogénesis de la resistencia a la insulina y se ha considerado un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2.

Por ello, le proponemos su participación, de forma completamente voluntaria, en un estudio que quiere valorar la prevalencia de déficit de vitamina D en población obesa infantil y analizar la posible asociación entre los niveles de vitamina D y el metabolismo hidrocarbonado en niños obesos.

La participación en este estudio no conllevará la realización de exploraciones complementarias ni analíticas no habituales para el tratamiento y control de la obesidad infantil.

En caso de no participar, su hijo/a será tratado convenientemente por el equipo de pediatría, sin que su decisión tenga, en modo alguno, ninguna repercusión en sus cuidados médicos.

El médico investigador valorará si su hijo/a es un candidato adecuado para el estudio, esta valoración se basa en factores clínicos. Una vez que haya otorgado su consentimiento y el médico investigador haya verificado que su hijo/a cumple los criterios para participar, se obtendrán datos de su historia clínica y de los resultados de las analíticas que se le hayan solicitado durante su seguimiento en la consulta de Endocrinología Infantil.

Ni ustedes, ni su hijo/a obtendrán ningún beneficio directo de los resultados en este estudio.

Antes de otorgar su consentimiento, puede consultar el tema con familiares, amigos, pediatra responsable del niño/a.

En todo momento, los datos personales del niño/a se considerarán confidenciales. Estos datos serán conocidos únicamente por los investigadores que participan en el estudio, a través de un código encriptado que se asignará a cada paciente. En caso de publicar los resultados del estudio, la identidad del sujeto será confidencial. Además, el paciente tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento. Finalmente, se cumplirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

Título del estudio: “***Estudio de prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos y análisis de la influencia de los niveles de vitamina D en el metabolismo hidrocarbonado***”

Yo, (nombre y apellidos) _____

en calidad de (relación con el participante) _____

de D./D^a (nombre del participante en la investigación)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio y la he comprendido
- He hablado con: (nombre del investigador) _____

❖ Comprendo que la participación es voluntaria

❖ Comprendo que puede retirarme del estudio

1) Cuando quiera

2) Sin tener que dar explicaciones

3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

En mi presencia se ha dado a (nombre del participante)

toda la información pertinente, adaptada a su nivel del entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que (nombre del participante)

participe en este estudio.

En Madrid, a _____ de _____ de _____

Fdo: _____

El representante

Fdo: _____

El investigador

PUBLICACIONES



ORIGINAL

Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles'

S. Gutiérrez-Medina^a, T. Gavela-Pérez^b, M.N. Domínguez-Garrido^b,
M. Blanco-Rodríguez^b, C. Garcés^c, A. Rovira^a y L. Soriano-Guillén^{b,*}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

^c Unidad de Lípidos, Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

Recibido el 19 de abril de 2013; aceptado el 23 de junio de 2013

PALABRAS CLAVE

Obesidad;
Vitamina D;
Insulinorresistencia

Resumen

Introducción: El déficit de vitamina D ha sido relacionado con manifestaciones extraesqueléticas, como insulinorresistencia, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular. El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia del déficit de vitamina D en niños obesos españoles y analizar la relación entre niveles de vitamina D y alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo, transversal, donde se recogieron datos clínicos y analíticos de 120 niños obesos y 50 niños con normopeso atendidos en las consultas externas de Pediatría entre enero del 2011 y enero del 2013.

Resultados: Los niveles medios de vitamina D fueron de 19,5 ng/ml en obesos y de 31,6 ng/ml en controles. El 58,3% de los obesos presentaron déficit de vitamina D frente al 10% de los controles. Los niveles de vitamina D eran significativamente menores en invierno. Se encontraron cifras más elevadas de HOMA-SDS (3,8 versus 2,4) y triglicéridos (97 versus 81 mg/dl) en los obesos con déficit de vitamina D respecto a los obesos que no tenían déficit. Se halló una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y el valor absoluto de HOMA ($r = -0,2$; $p = 0,04$), que no se mantiene al analizar HOMA-SDS.

Conclusiones: Existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre la población obesa infantil de etiología multifactorial. Los niveles deficitarios de vitamina D podrían influir en el desarrollo de insulinorresistencia y diabetes mellitus tipo 2 en la población obesa.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: leansor4@hotmail.com, lsoriano@fjd.es (L. Soriano-Guillén).

KEYWORDS

Obesity;
Vitamin D;
Insulin resistance

High prevalence of vitamin D deficiency among spanish obese children and adolescents

Abstract

Introduction: Vitamin D deficiency has been associated with extra-skeletal outcomes such as, insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. The aim of this study is to determine the prevalence of vitamin D deficiency among obese children and adolescents in Spain and to analyze the relationship between 25-OH-vitamin D (25-OH-D) levels and markers of abnormal glucose metabolism.

Patients and methods: A cross-sectional study was conducted in which the clinical and biochemical data were recorded for 120 obese and 50 non-overweight children in Pediatric Clinics from January 2011 to January 2013.

Results: The mean 25-OH-D levels among obese children was 19.5 ng/ml and among non-overweight children was 31.6 ng/ml. 58,3% of obese subjects, and 10% of non-overweight subjects had vitamin D deficiency. Serum 25-OH-D levels were lower in winter. Higher HOMA-SDS (3.8 versus 2.4), and triglycerides (97 versus 81 mg/dl) were found in vitamin D deficient obese children compared to obese children without vitamin D deficiency. A negative correlation was found between 25-OH-D levels and HOMA in absolute values ($r=-0.2$; $P=.04$) that was not maintained when HOMA-SDS was analyzed.

Conclusions: There is a high prevalence of vitamin D deficiency among obese children with a multifactorial etiology. A lower 25-OH-D level could be a risk factor for developing insulin resistance and type 2 diabetes in obese population.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La vitamina D es una prohormona que desempeña un papel importante en la regulación de la expresión del genoma humano¹, por lo que su déficit puede ocasionar importantes efectos en el organismo. Hasta hace pocos años, la función más conocida de la vitamina D se relacionaba con su acción sobre el metabolismo óseo², siendo la principal reguladora de la homeostasis del calcio. Sin embargo, el descubrimiento de receptores de vitamina D y de la expresión de 25(OH) vitamina D-1 α hidroxilasa han puesto de manifiesto la importancia de las acciones extraesqueléticas de la vitamina D³.

Varios trabajos han mostrado una fuerte asociación entre déficit de vitamina D y obesidad. Estudios internacionales han mostrado una prevalencia elevada de déficit de vitamina D en niños obesos⁴⁻⁶. Además, se ha testado que los valores de vitamina D son significativamente menores en niños obesos en comparación con niños no obesos de la misma edad y sexo⁶. Estudios recientes en adultos indican que la vitamina D desempeña un papel importante en la síntesis y la secreción de insulina por parte de la célula β pancreática. De esta forma, el déficit de vitamina D se ha relacionado con la patogénesis de la resistencia a la insulina y se ha considerado un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2⁷. En este sentido, los datos publicados en población infantil son discordantes. Así, algunos trabajos no encuentran relación entre los niveles de vitamina D y la resistencia a la insulina^{8,9}. Por el contrario, el estudio de Reis et al.¹⁰ reveló una fuerte asociación entre niveles bajos de vitamina D en adolescentes y mayor riesgo de hiperglucemia en ayunas, hipertensión y síndrome metabólico, independientemente del grado de adiposidad. De igual forma, algunos estudios internacionales han objetivado que los niños con déficit de vitamina D presentan

mayor riesgo para desarrollar resistencia a la insulina y, a largo plazo, diabetes mellitus tipo 2^{5,6,11,12}.

Ante la escasez de datos sobre los niveles de vitamina D en los niños obesos españoles, nosotros hipotetizamos que los niños y los adolescentes obesos españoles presentarían niveles significativamente inferiores de vitamina D que los niños y adolescentes con normopeso de la misma edad y sexo. Además, los niveles de vitamina D estarían relacionados con la insulinoresistencia observada en los pacientes obesos.

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio descriptivo transversal de prevalencia de déficit de vitamina D realizado en el Servicio de Pediatría de la Fundación Jiménez Díaz desde enero del 2011 hasta enero del 2013.

Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se calculó mediante el programa informático Ene 2.0. Para una prevalencia estimada de déficit de vitamina D de un 50% en niños obesos^{4,6}, con una precisión (ω) del 10% y un intervalo de confianza normal del 95%, se requería de la inclusión de un mínimo de 96 niños y adolescentes obesos. Además, para la obtención de una diferencia mínima de 7 ng/ml entre el grupo de obesos y el grupo de niños control⁶, con una potencia estadística (β) del 80% y un nivel de significación (α) del 5%, se requería un mínimo de 16 niños en cada grupo analizado (obesos frente a grupo control).

Sujetos a estudio

Niños y adolescentes obesos: índice de masa corporal (IMC) > del percentil 97 para la edad y sexo¹³, sin afección ni medicación crónica.

Grupo control compuesto por niños y adolescentes con IMC entre el percentil 10 y 85 para edad y sexo¹³, atendidos en las consultas de Pediatría de nuestro hospital, en los que se había excluido enfermedad crónica y que no tomaban medicación alguna. Se eligieron de forma pareada en cuanto a edad, sexo, estadio puberal y estación del año.

Variables a estudio

Se recogieron las siguientes variables demográficas: sexo, edad y raza. Por otra parte, se determinó estadio puberal de Tanner^{14,15}. Se midió el peso (kg) mediante una balanza electrónica Seca®, con una sensibilidad de 0,1 kg, la talla (cm), en bipedestación, usando un estadiómetro Harpenden®. El perímetro de cintura (cm) se cuantificó mediante una cinta métrica flexible, milimetrada, estando el paciente de pie, sin ropa y relajado, registrando la media de 3 determinaciones y sus valores fueron expresados en valor absoluto (cm) y en forma de Z-score para edad y sexo, según tablas de referencia¹⁶. Asimismo, se determinó la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) con esfigmomanómetro digital Dynamap, registrando la media de 3 determinaciones. Los datos fueron presentados en valor absoluto, así como en Z-score para edad, sexo y talla según tablas de referencia¹⁷.

Tras la primera consulta, se tomó una extracción sanguínea basal tras 12 h de ayuno para determinar 25 OH-vitamina D, glucosa, insulina basal, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), colesterol-HDL (cHDL), colesterol-LDL (cLDL), hemoglobina glucosilada (HbA1c), aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT). Se registró la estación del año en la cual se tomó la muestra sanguínea.

Se calcularon el IMC (peso [kg]/talla [m]²) y el índice de resistencia insulínica HOMA-IR empleando la fórmula siguiente: (glucosa basal [mmol/l] × insulina basal [μ U/ml])/22,5. Ambos valores fueron expresados en valor absoluto, así como en Z-score (SDS) para la edad y sexo (IMC)¹³, y para sexo y estadio puberal (HOMA-IR)¹⁸.

El diagnóstico de síndrome metabólico se realizó siguiendo los criterios modificados del *National Cholesterol Education Program*^{19,20}.

Aunque no es un criterio unánimemente aceptado, se han planteado 3 categorías según los niveles de 25-OH-vitamina D en suero: deficiencia si niveles de vitamina D inferiores a 20 ng/ml (< 50 nmol/l), insuficiencia si niveles entre 20 y 30 ng/ml (50-75 nmol/l) y suficiencia si niveles superiores a 30 ng/ml (\geq 75 nmol/l)²¹.

Determinaciones bioquímicas

Los niveles de CT, cHDL, TG y glucosa se cuantificaron mediante método enzimático de detección por colorimetría, mientras que el cLDL fue calculado por la fórmula de Friedewald (cLDL = CT - cHDL - TG/5). Los valores de HbA1c se determinaron mediante cromatografía líquida de alta

resolución por intercambio iónico y detección por espectrofotometría, y los niveles de insulina y 25-OH-vitamina D, mediante quimioluminiscencia.

Análisis estadístico

Los datos de las distintas variables incluidas en el estudio fueron expresados como media e intervalo de confianza del 95%.

Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal de las diferentes variables incluidas en el estudio y para aquellas que no seguían una distribución normal se aplicó una transformación logarítmica, previo al análisis univariante.

Para la comparación de las variables cuantitativas que seguían una distribución normal entre 2 grupos se utilizó el test paramétrico de la t de Student y para la comparación de 3 o más grupos, el test de ANOVA. Para las variables cuantitativas que no siguieron una distribución normal, se utilizó el test U de Mann-Whitney para la comparación de 2 grupos y el test de Kruskal-Wallis para la comparación de 3 o más grupos.

Finalmente, se realizó un análisis univariante entre las distintas variables cuantitativas incluidas en el estudio.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Statview (1998).

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética y Ensayos Clínicos del Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz. Además, se recogió el consentimiento informado de los pacientes y familiares.

Resultados

Se recopilaron los datos correspondientes a 120 niños obesos (rango de edad de 6 a 17 años) y a 50 controles (rango de edad de 6 a 17 años).

Los datos demográficos y los niveles de vitamina D de los grupos analizados aparecen reflejados en la *tabla 1*.

El 58,3% de los sujetos obesos presentaban déficit de vitamina D (62,9% de los obesos latinos y 54,5% de los obesos caucásicos), el 28,3% valores insuficientes y el 13,3% valores dentro de la normalidad, mientras que en el grupo control el 10% presentaba déficit, el 28% insuficiencia y el 62% niveles normales de vitamina D.

La media de vitamina D fue significativamente más baja en el grupo de obesos comparado con el grupo control, tanto en el análisis global como al comparar individuos obesos y controles de raza caucásica (*tabla 1*).

No hubo diferencias debidas al sexo ni en el grupo de obesos ni en el grupo control (*tabla 1*). En cambio, se apreció cambios sustanciales en los niveles de 25-OH-vitamina D en las diferentes estaciones, siendo el riesgo de presentar déficit de vitamina D mucho mayor durante el invierno que en el resto de las estaciones (*fig. 1*). La diferencia media entre verano e invierno fue de 16,1 ng/ml ($p < 0,0001$) en el grupo de obesos y de 12,7 ng/ml ($p < 0,01$) en el grupo control.

Al comparar individuos obesos con niveles de vitamina D por debajo ($n = 70$) y por encima de 20 ng/ml ($n = 50$), observamos diferencias significativas en HOMA-SDS y en los niveles de TG. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los valores analizados (*tabla 2*).

Tabla 1 Variables demográficas, antropométricas y niveles de vitamina D de los sujetos de estudio

	Obesos		Controles	Nivel de significación
<i>n</i>	120		50	
Edad (años) ^a	11,2 (10,7-11,8)		10,4 (9,6-11,3)	0,13
Hombres/mujeres (<i>n</i>) ^a	66/54		26/24	
IMCZ score)	2,9 (2,8-3,0)		-0,4 (-0,6- -0,2)	< 0,0001
Raza (<i>n</i>)				
Caucásicos	66		50	
Latinos	54		0	
25-OH-vitamina D (ng/ml) ^a				
Total	19,5 (17,7-21,3)		31,6 (28,9-34,3)	< 0,0001
Niños	19,8 (17,4-22,2)	<i>p</i> = 0,7	31,1 (27,3-34,9)	<i>p</i> = 0,7
Niñas	19,2 (16,5-21,8)		32,0 (28,2-35,8)	< 0,0001
Caucásicos	21,5 (19,2-23,8)	<i>p</i> = 0,05	31,6 (28,9-34,3)	< 0,0001
Latinos	17,8 (15,1-20,5)		-	

^a Los datos se expresan Media (intervalo de confianza al 95%).

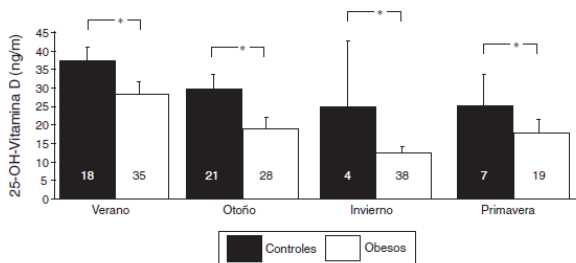


Figura 1 Niveles de vitamina D por estaciones del año en grupo de obesos y grupo control. **p* < 0,001.

El análisis de los niños obesos por raza (latinos frente a caucásicos) no mostró ninguna diferencia en edad, IMC-SDS, cintura-SDS, HOMA-SDS, perfil lipídico ni en PAS-SDS/PAD-SDS.

Al evaluar los niveles de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos que cumplían criterios de síndrome metabólico (*n* = 44) frente a los que no los cumplían (*n* = 76), no se encontraron diferencias significativas (18,1 versus 20,4 ng/ml).

En el análisis univariante de la población obesa se observó únicamente una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y la edad cronológica (*r* = -0,19, *p* = 0,03) y entre vitamina D y TG (*r* = -0,19, *p* = 0,03). También se observó una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y los valores absolutos de HOMA (*r* = -0,2, *p* = 0,04). No obstante, dado que HOMA se correlaciona con la edad cronológica, al igual que los niveles de vitamina D, la relación entre HOMA en valores absolutos y niveles de vitamina D presenta un problema de colinealidad. Por ello, esta correlación no aparece entre HOMA-SDS (ajustado a sexo, estadio puberal) y niveles de vitamina D.

Tabla 2 Características clínicas y datos analíticos de obesos con o sin déficit de vitamina D

	Obesos con 25-OH-vitamina D ^a > 20 ng/ml	Obesos con 25-OH-vitamina D ^a < 20 ng/ml	Nivel de significación
<i>n</i>	50	70	
Caucásico	30	36	
Latino	20	34	
Edad cronológica (años) ^a	10,3 (9,38-11,21)	11,8 (11,1-12,5)	< 0,01
IMC Z-score ^a	2,9 (2,7-3,1)	3,1 (2,9-3,3)	0,2
Cintura Z-score	2,5 (2,3-2,7)	2,6 (2,4-2,8)	0,3
HOMA Z-score	2,4 (1,7-3,1)	3,8 (3-4,6)	0,02
TG (mg/dl)	81,7 (70,9- 92,5)	97,5 (86,9-108,1)	0,04
cHDL (mg/dl)	46,9 (43,9-49,9)	45,3 (43,3-47,3)	0,4
cLDL (mg/dl)	97,2 (89,8-104,6)	95 (89,7-100,3)	0,6
Colesterol total (mg/dl)	160,3 (151,3-169,3)	159,9 (153,7-166,1)	0,9
GOT (U/l)	30,9 (27,6-34,1)	29,7 (26,5-32,9)	0,6
GPT (U/l)	29,6 (25,7-33,5)	38,3 (31,1-45,6)	0,06
TAS Z-score	0,9 (0,8-1,1)	0,7 (0,4-1)	0,3
TAD Z-score	0,8 (0,6-0,9)	-0,05 (-0,2-0,1)	0,4
HbA1c (%)	5,3 (5,2-5,4)	5,4 (5,3-5,5)	0,3

^a Los datos se expresan Media (intervalo de confianza al 95%).

Cómo citar este artículo: Gutiérrez-Medina S, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles'. An Pediatr (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.032>

Discusión

Este trabajo constituye uno de los primeros estudios acerca de la prevalencia del déficit de vitamina D en población obesa infantil en nuestro país, así como de la posible asociación entre los niveles de vitamina D y el metabolismo hidrocarbonado en niños obesos.

Estudios recientes han reportado altos porcentajes de déficit de vitamina D entre niños obesos^{4-6,22}. Uno podría esperar que, dada la latitud de nuestro país y gracias a nuestro clima soleado, la prevalencia de déficit de vitamina D entre nuestros niños y adolescentes obesos pudiera ser menor. Sin embargo, la prevalencia encontrada en nuestra investigación es similar a los estudios anteriormente citados. No obstante, debemos ser cuidadosos a la hora de extrapolar los resultados, dado que sobre estas prevalencias influyen distintos factores: edad, raza, país, estación del año en la que se realiza el estudio y método de análisis. Se han descrito diferentes hipótesis que intentan explicar el mayor déficit de vitamina D observado entre la población. Por un lado, los actuales estilos de vida, que conllevan una importante limitación de la actividad física al aire libre, lo que implica una menor exposición solar. Por otra parte, el incremento en la ingesta de alimentos con alto contenido calórico y bajo en minerales y vitaminas. Finalmente, la biodisponibilidad de la vitamina D en sujetos obesos es menor que en no obesos por su depósito en el tejido graso¹¹. No obstante, es preciso reseñar que el diseño de nuestro estudio no es el más apropiado para aclarar la etiología de dicho déficit.

En nuestro estudio, hemos observado que el grado de adiposidad, reflejado de forma indirecta por el IMC-SDS y cintura-SDS, no se correlaciona con los niveles de vitamina D. Además, tampoco se ha observado que los niños obesos con déficit de vitamina D tengan mayor IMC-SDS ni cintura-SDS que los que presentan niveles superiores a 20 ng/ml. Por todo ello, pensamos que, en nuestra muestra, el grado de adiposidad, cuantificado de forma indirecta, parece no ser el principal factor determinante en la deficiencia de vitamina D.

Por otra parte, la raza también influye sobre los niveles de vitamina D, ya que la mayor pigmentación de la piel requiere mayor exposición solar para mantener los mismos niveles de vitamina D. De esta forma, trabajos recientes han mostrado que el déficit de vitamina D es más prevalente en sujetos latinos y afroamericanos que en caucásicos^{4,6,22,23}. En este sentido, los datos de nuestro estudio revelaron mayor déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos de raza latina.

Desde hace tiempo es bien conocido que la principal fuente de vitamina D es la exposición a rayos solares ultravioleta de onda corta (290-315 nm) que, a su vez, están influidos por la latitud, la estación del año y la hora del día. Además, la vitamina D procedente del sol suele permanecer en sangre al menos 2 veces más tiempo que la obtenida de los alimentos²⁴. Así pues, los resultados de este trabajo concuerdan con lo previamente reportado, puesto que tanto el grupo de obesos como el grupo control presentaron los niveles más altos de vitamina D en verano, seguidos de otoño y primavera.

Se ha descrito la relación entre los niveles de vitamina D y las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de

carbono²⁵⁻²⁷. Sobre esta relación se han postulado múltiples hipótesis. Por una parte, la vitamina D ejerce un efecto directo en la secreción de insulina por la célula β pancreática. Por otra, ha sido relacionada con la patogénesis de la resistencia a la insulina, ya que puede influir en la acción de esta al estimular la expresión de su receptor y mejorar la respuesta del transportador de glucosa a la insulina. Además, se han determinado ciertos polimorfismos genéticos en el gen del receptor de vitamina D (*VDR*), gen de la proteína de unión de la vitamina D (*DBP*) y en el gen de la vitamina D-1 α -hidroxilasa (*CYP1 α*) que pueden afectar a la secreción y la acción de la insulina. Por último, las concentraciones disminuidas de vitamina D determinan un aumento de parathormona (PTH). Las concentraciones elevadas de PTH pueden inhibir la síntesis y la secreción de insulina por las células β pancreáticas y disminuir la sensibilidad a la insulina²⁸.

En 1980 se describió por primera vez una disminución de la secreción de insulina en ratas con déficit de vitamina D²⁹. Desde entonces, varios estudios observacionales han investigado la relación entre niveles bajos de vitamina D y mayor riesgo de diabetes mellitus de tipo 2^{26,27}. Los datos del estudio NHANES III²⁹ mostraron una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la incidencia de diabetes mellitus de tipo 2, presumiendo el papel de esta en la patogénesis de la resistencia a la insulina. No obstante, no todos los estudios han confirmado esta relación³⁰⁻³². Nuestro trabajo presenta la ventaja de expresar los valores del índice HOMA en SDS atendiendo al sexo y el estadio puberal y no en valor absoluto, a diferencia de trabajos previos⁶. Aunque en nuestro estudio no se ha encontrado una correlación significativa entre HOMA-SDS y niveles de vitamina D en el grupo de obesos, sí se ha evidenciado una clara diferencia en HOMA-SDS entre obesos deficitarios y no deficitarios de vitamina D. Esta diferencia no puede ser achacada al grado de adiposidad, ya que no hay diferencias en IMC-SDS y cintura-SDS en los grupos con o sin déficit de vitamina D, ni tampoco a la raza, ya que el porcentaje de latinos y caucásicos obesos con déficit de vitamina D es parejo. Por ello, los datos derivados de nuestro trabajo parecen describir cierta relación entre los niveles de vitamina D y el grado de insulinoresistencia.

Por otra parte, niveles disminuidos de vitamina D han sido relacionados con alteraciones del perfil lipídico³³. En el estudio «Third National Health and Nutrition Examination Survey»³⁴, los adultos que se encontraban en el cuartil más bajo de 25-OH-vitamina D, tenían los niveles más altos de TG, aunque esta relación no se confirmó en el «National Health and Nutrition Examination Survey» realizado en adolescentes¹⁰. Nuestros resultados revelaron una correlación negativa entre los niveles de vitamina D y los valores de TG en la población obesa y niveles más elevados de TG en los individuos obesos con niveles más bajos de 25-OH-vitamina D, sin estar motivada por diferencias en el IMC-SDS ni cintura-SDS. No obstante, serán necesarios estudios longitudinales para valorar la influencia de la suplementación con vitamina D sobre el perfil lipídico^{33,35}.

Nuestro trabajo presenta una serie de limitaciones como la naturaleza transversal del mismo, la ausencia de una encuesta nutricional, la carencia de estudio de composición corporal, la falta de recogida de datos sobre horas de ejercicio físico y horas de exposición solar, así como la determinación de otros parámetros importantes del metabolismo

Cómo citar este artículo: Gutiérrez-Medina S, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles'. An Pediatr (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.032>

fosfocálcico como PTH y fosfatasa alcalina. No obstante, pensamos que este estudio es una aproximación inicial al conocimiento de los niveles de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles.

Finalmente, podemos concluir afirmando que existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre la población obesa infantil y que este hecho puede deberse a distintos mecanismos fisiopatológicos que necesitan el diseño de nuevos estudios para aclarar la importancia de cada uno de ellos. Por otra parte, en este estudio se intuye una posible relación entre los niveles de vitamina D y la insulinoresistencia en niños y adolescentes obesos. Sobre este hecho, será preciso el diseño de estudios longitudinales destinados a evaluar esta posible interacción y el carácter predictivo del déficit de vitamina D en la población infantil y la aparición de diabetes mellitus tipo 2 en el adulto joven.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinen T, Miettinen M, Surcel H, Mäkitie O, et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1749–57.
2. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364:248–54.
3. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38:141–60.
4. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejadi G, Anhalt H, Ten S. Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:817–23.
5. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: Relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism.* 2008;57:183–91.
6. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:279–85.
7. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, Salomone E, Pontecorvi A, et al. Vitamin D Deficiency: A new risk factor for type 2 diabetes? *Ann Nutr Metab.* 2012;61:337–48.
8. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL. Vitamin D status and response to vitamin(3) in obese vs. non-obese African American children. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:90–5.
9. Reinehr T, De Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:225–32.
10. Reis JP, von Mühlen D, Miller 3rd ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics.* 2009;124:e371–9.
11. Roth CL, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle AN. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes.* 2011;2011:495101.
12. Garanty-Bogacka B, Syrenicz M, Goral J, Krupa B, Syrenicz J, Walczak M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents. *Endokrynol Pol.* 2011;62:506–11.
13. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height: Weight and body mass index values from birth to adulthood. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:552–69.
14. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child.* 1970;45:13–23.
15. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child.* 1969;44:291–303.
16. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli 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.
17. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114:555–76.
18. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children. *An Pediatr (Barc).* 2007;66:481–90.
19. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yekkel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350:2362–74.
20. Soriano-Guillén L, Hernández-García B, Pita J, Domínguez-Garrido N, Del Río-Camacho G, Rovira A. High-sensitivity C-reactive protein is a good marker of cardiovascular risk in obese children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:R1–4.
21. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
22. Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics.* 2013;131:e152–61.
23. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158:531–7.
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911–30.
25. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:820–5.
26. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017–29.
27. Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC, Radermecker RP. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? *Diabetes Metab.* 2011;37:265–72.
28. Lee S, Clark SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology.* 1994;134:1602–10.
29. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science.* 1980;209:823–5.
30. Husemoen LL, Thuesen BH, Fenger M, Jørgensen T, Glümer C, Svensson J, et al. Serum 25(OH)D and type 2 diabetes association in a general population: A prospective study. *Diabetes Care.* 2012;35:1695–700.
31. Scragg R, Sowers M, Bell C. Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care.* 2004;27:2813–8.
32. De las Heras J, Rajakumar K, Lee S, Bacha F, Holick MF, Arslanian SA. 25-hydroxyvitamin D in obese youth across the spectrum of glucose tolerance from normal to prediabetes to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36:2048–53.

Cómo citar este artículo: Gutiérrez-Medina S, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles'. *An Pediatr (Barc).* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2013.06.032>

33. 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.
34. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the Unites States: Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2007;167:1159–65.
35. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: A serial clinical laboratory data study. *Circulation.* 2012;126:270–7.

TITLE PAGE

TITLE: "The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency with insulin resistance".

SHORT TITLE: Puberty and vitamin D in obese children.

KEY WORDS: vitamin D, childhood obesity, puberty and insulin resistance.

AUTHORS: Sonsoles Gutierrez Medina¹, Teresa Gavela-Pérez², María Nieves Domínguez-Garrido², Elisa Gutiérrez-Moreno², Adela Rovira¹, Carmen Garcés³, Leandro Soriano-Guillén².

INSTITUTIONS:

¹ Department of Endocrinology and Nutrition. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid

² Department of Pediatrics. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid

³ Lipids Unit. Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid

CORRESPONDING AUTHOR:

Professor Leandro Soriano-Guillén. M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics. Division of Pediatric Endocrinology.

Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz. Avda Reyes Católicos n 2 28040 Madrid. Tel: (+34) 915504920.

E-mail: leansor4@hotmail.com, lsoriano@fid.es Member of the ESPE.

ABSTRACT

Background/Aims: Puberty can affect vitamin D levels. The goal of this study is to analyze the relation between vitamin D deficiency and puberty in obese Spanish children and the possible interrelation between vitamin D status and degree of insulin resistance. **Methods:** A cross-sectional study was carried out in which clinical and biochemical data were gathered from 120 obese children between January 2011 and January 2013. **Results:** Mean vitamin D levels were 19.5 ng/ml in obese pubertal children and 31.6 ng/ml among obese prepubertal children. Seventy-five percent of the obese pubertal subjects and forty-six percent of the obese prepubertal subjects had vitamin D deficiency. Vitamin D levels were significantly lower in pubescent subjects compared to pre-pubescent subjects in summer, fall and winter. There was no apparent relation between vitamin D levels and HOMA (SDS for age and sex) in either puberty or pre-puberty. **Conclusion:** Puberty may be a risk factor for the vitamin D deficiency commonly found in the obese child population. This deficiency is not associated with higher insulin resistance in obese pubertal children compared to obese prepubertal children.

Key words: vitamin D, childhood obesity, puberty, and insulin resistance.

INTRODUCTION

In recent years, studies have found a high prevalence of vitamin D deficiency in the general population. Vitamin D has been shown to affect extraskeletal health, which suggests that it plays a role in the prevention of autoimmune and vascular diseases as well as cancer. For these reasons, there has been an increased interest in investigating the role that vitamin D plays in the body and the long-term effects of vitamin D deficiency [1-3].

Vitamin D deficiency also affects children and adolescents, especially those who are obese. Our team has demonstrated a 58% prevalence of vitamin D deficiency among obese children and adolescents. Furthermore, independently of the season, obese children showed significantly lower vitamin D levels when compared to normal-weight children [4].

To date, the pathogenesis of vitamin D deficiency has been attributed to various factors, including adiposity level, race, season of the year, geographical area, level of sun exposure, and dietary intake [5]. The fact that vitamin D deficiency is more frequent in adolescents than in prepubertal children [5,6] suggests that puberty may be involved in the deficiency. However, there is very little data in the literature regarding the influence of puberty on the vitamin D status of obese children and adolescents, and the possible correlation between vitamin D status and insulin resistance requires further clarification [6].

For these reasons, we hypothesized that obese pubertal children would exhibit greater vitamin D deficiency than prepubertal children. To test this hypothesis, we analyzed the relationship between vitamin D deficiency and puberty in obese Spanish children, and sought to determine whether the deficiency impacts insulin resistance.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

A cross-sectional study of the prevalence of vitamin D deficiency was performed in the Pediatrics Department of Fundación Jiménez Díaz between January 2011 and January 2013. More details about sample size calculation and study design are explained in a recently published report of our group [4].

Subjects

The subjects included were obese children and adolescents, with obesity defined as a body mass index (BMI) above the 97th percentile for individuals of the same age and sex [7]. Patients with an existing medical condition and those using chronic medication were excluded.

Study variables

The sex, age and race of all subjects were recorded. In addition, Tanner staging was performed [8,9], classifying Tanner stage I as prepubertal and stages II to V as pubertal. Subjects were weighed (kg) to the nearest 0.1 kg using a Seca® electronic scale. Height (cm) was measured with a Harpende® stadiometer while each subject was standing. BMI was calculated by applying the formula [weight (kg)/height (m)²] and expressed in both absolute values and in SDS for age and sex [7]. After the first visit and following a 12-hour fast, a blood sample was taken to determine 25-OH vitamin D and insulin levels.

Though not an accepted standard, the categories used to classify patients according to their 25-OH vitamin D plasma levels were as follows: deficient for patients with levels below 20

ng/ml (< 50 nmol/l), insufficient for levels of at least 20 but less than 30 ng/ml (50-75 nmol/l) and normal for levels above or equal to 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l) [1].

We calculated the HOMA index as an absolute value and with SDS, which was calculated using reference values taken from the Spanish population [10].

Biochemical Measurements

Levels of 25-OH vitamin D and insulin were determined by chemiluminescence.

Statistical Analysis

The data for the variables included were expressed as mean values with the corresponding 95% confidence interval (95% CI).

The Kolmogorov-Smirnov test was used to ascertain the normal distribution of all the included variables.

The Student t test was used to analyze the quantitative variables that had a normal distribution. A non-parametric Mann-Whitney U test was used to analyze the quantitative variables that did not have a normal distribution. The χ^2 test was used to compare qualitative variables.

Statistical analyses were performed using Statview (1998).

This study was approved by the Ethics and Clinical Trials Committee of the Fundación Jimenez Díaz, Institute for Biomedical Research. Informed consent was obtained from all patients or their guardians.

RESULTS

Data were collected from 120 obese children between the ages of 6 and 17 years.

The clinical and biochemical data for both pubertal and prepubertal obese children are shown in Table 1.

The vitamin D deficiency rate was 75% in the pubertal group and 46% in the prepubertal group. Vitamin D levels were significantly lower in pubertal obese subjects compared with their prepubertal counterparts (Table 1).

To control for seasonal influence, vitamin D levels were analyzed in the spring, summer, fall and winter. By following this procedure, we observed that obese pubertal children showed significantly lower vitamin D levels in the summer, fall and winter months when compared to prepubertal children (Figure 1). However, this difference was not observed in the spring. The highest levels of vitamin D were found in the summer and the lowest in the winter.

As Table 1 also shows, no difference was observed in vitamin D levels between female and male children.

No significant differences were found by evaluating mean HOMA SDS in obese pubertal and prepubertal children (Table 1). On the other hand, as Figure 2 demonstrates, HOMA SDS levels in all obese children were significantly lower in the summer than in the spring and in the fall, although no such difference was found in the winter. No significant differences were found between the other seasons. We compared HOMA SDS for prepubertal and pubertal children in each season, and did not finding significant differences: 3.7 (2.1-4.3) versus 3.4 (1.4-5.4) in fall; 3.2 (2.2-4.4) versus 3.3 (1.3-5.3) in winter; 2.7 (1.7-3.7) versus 1.6 (0.9-2.3) in summer and 2.7 (1.7-3.7) versus 1.6 (0.9-2.3) in spring.

Obese prepubertal children with vitamin D deficiency (<20 ng/ml) showed significantly higher HOMA SDS levels than obese prepubertal children with normal vitamin D status (>20 ng/ml): 4.4 (3.4-5.4) versus 2.9 (2-3.8) ($p < 0.05$). However, obese pubertal children did not

have significantly different HOMA SDS levels when compared according to their degree of vitamin D deficiency: 2.7(1.6-3.8) versus 1.4 (0.7-2.1).

Lastly, we conducted univariate analysis on vitamin D levels and HOMA SDS. No significant correlation was found either by analyzing the data as a whole or by dividing the data into prepubertal and pubertal subjects.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, no previous studies conducted in different seasons of the year have analyzed the influence of puberty on vitamin D levels in obese Spanish children and the possible connection between puberty and insulin resistance. We have observed a higher prevalence of vitamin D deficiency in obese pubertal children than in obese prepubertal children.

Adolescence is a critical stage for growth, development, and bone formation. Because of this, vitamin D requirements increase during puberty. Therefore, a vitamin deficiency during this period could affect both calcium absorption and bone formation [11,13].

Numerous studies have aimed to evaluate the prevalence of vitamin D in different populations. Vitamin D deficiency is more frequent in adolescents than in prepubertal children [14,15], as seen in nationwide studies in Great Britain, the USA and New Zealand. In childhood, the prevalence of vitamin D deficiency increases at older ages, and the risk of presenting this deficiency is highest during adolescence. A study conducted in Great Britain showed that 7% of British children between 1.5 and 10 years of age had 25-OH vitamin D levels of lower than 10ng/ml, while 16% of adolescents between 11 and 18 years of age showed a deficiency at some point during the year (these figures doubled when the study was conducted in winter [16]). In other European countries [17], the United States [18], New

Zealand [15], and Lebanon [19], studies have shown high rates of vitamin D deficiency in adolescents (46-92%), specially during winter months.

These results are consistent with the data available on normal-weight adolescents, so the risk of vitamin D deficiency has been shown to be higher in puberty in most populations analyzed [5,19,20].

In obese children, this increased risk of vitamin D deficiency during puberty does not seem to be related to differences in indirect parameters of adiposity, which include BMI SDS and waist SDS. Additionally, the difference between pubertal and prepubertal obese children was measurable during most seasons, although this difference was not as evident in spring, probably due to the smaller sample size.

The reasons why vitamin D deficiency is higher in obese children during puberty are unknown. Our study is descriptive, and as such is not meant to provide an etiology for this deficiency. However, like other authors [6], we suspect that the lower levels of vitamin D observed in obese pubertal children are linked to decreased sun exposure resulting from a sedentary lifestyle. We also suspect that vitamin D intake in both obese and non-obese adolescents is lower than in prepubertal children [21]. In conclusion, we believe that the combination of limited sun exposure, lower daily intake of milk and other vitamin D rich foods, coupled with the increased demand of vitamin D due to growth and bone remodeling, explains the increased vitamin D deficiency seen in obese adolescents.

In recent years, the relationship between vitamin D and glucose metabolism has been widely analyzed, although the results have been conflicting [4,6,22-24] . In this study, we have observed that vitamin D status and HOMA SDS differ between obese subjects during prepuberty and puberty. Surprisingly, the difference observed in the degree of insulin resistance correlated with the degree of vitamin D deficiency in obese prepubertal children is

not found in obese pubertal children. Furthermore, the univariate analysis of HOMA SDS and vitamin D levels did not show a significant relationship between the two. These data lead us to believe that the higher rate of vitamin D deficiency in obese adolescents is not related to a higher degree of insulin resistance. Unlike vitamin D levels, HOMA index does not seem to undergo seasonal variability in obese children [4].

Our study has several limitations, such as its cross-sectional nature, the absence of a nutritional survey, and the absence of data about exercise, sun exposure and body composition.

To conclude, puberty is an additional risk factor for vitamin D deficiency in obese children. This increased risk, together with the key role of adolescence in bone formation, makes it important to monitor vitamin D levels in obese pubertal children. On the other hand, it seems that the more acute deficiency observed in obese pubertal children is not related to a higher degree of insulin resistance, at least not directly. However, further longitudinal studies are required to evaluate the influence of puberty on vitamin D levels and its possible relation to glucose metabolism. Such studies will be necessary in order to design and establish new strategies for prevention and supplementation.

DISCLOSURE STATEMENT

The authors have no conflicts of interest to disclose.

REFERENCES

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
2. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev* 2008;66:S73-S87.
3. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev* 2012;33(3):456-92.
4. Gutiérrez Medina S, Gavela Pérez T, Domínguez Garrido MN, Blanco Rodríguez M, Garcés C, Rovira Loscos A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among Spanish obese children and adolescents. *An Pediatr (Barc)* 2013; DOI 10.1016/j.anpedi.2013.06.032.
5. Tolppanen A-M, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D3 and D2 concentrations and vitamin D deficiency in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1202-10.
6. Buyukinan M, Ozen S, Kokkun S, Saz EU. The relation of vitamin D deficiency with puberty and insulin resistance in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(1-2):83-7.
7. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, et al. [Spanish cross-sectional growth study 2008. Part II. Height, weight and body mass index values from birth to adulthood]. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(6):552-69.
8. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
9. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45(239):13-23.
10. García Cuartero B, García Lacalle C, Jiménez Lobo C, González Vergaz A, Calvo Rey C, Alcázar Villar MJ, et al. [The HOMA and QUICKI indexes, and insulin and C-peptide levels

in healthy children. Cut off points to identify metabolic syndrome in healthy children]. *An Pediatr (Barc)* 2007;66(5):481-90.

11. Cashman KD. Vitamin D in childhood and adolescence. *Postgrad Med J* 2007;83(978):230-5.

12. Lamberg-Allardt CJ, Viljakainen HT. 25-Hydroxyvitamin D and functional outcomes in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):534S-536S.

13. Stoffman N, Gordon CM. Vitamin D and adolescents: what do we know? *Curr Opin Pediatr* 2009;21(4):465-71.

14. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002;30(5):771-7.

15. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylor RW, Williams SM, et al. Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y. *J Nutr* 2005;135(11):2602-8.

16. Gregory J, Lowe S, Bates CJ. National Diet and Nutrition Survey: Young People in Britain aged 4 years to 18 years. Volume I: Report of the diet and nutrition survey. London: The Stationery Office 2000.

17. Hill TR, Cotter AA, Mitchell S, Boreham CA, Dubitzky W, Murray L, et al. Vitamin D status and its determinants in adolescents from the Northern Ireland Young Hearts 2000 cohort. *Br J Nutr* 2008;99(5):1061-7.

18. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(6):531-7.

19. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. *Pediatrics* 2001;107(4):E53.

20. Ginty F, Cavadini C, Michaud P-A, Burckhardt P, Baumgartner M, Mishra G-D, et al. Effects of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents. *Eur J Clin Nutr* 2004;58(9):1257-65.
21. Salamoun MM, Kizirian AS, Tannous RI, Nabulsi MM, Choucair MK, Deeb ME, et al. Low calcium and vitamin D intake in healthy children and adolescents and their correlates. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(2):177-84.
22. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Glucose Homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;97(1):279-85.
23. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Salomone E, Pontecorvi A, et al. Vitamin D Deficiency: A New Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Ann Nutr Metab* 2012;61(4):337-48.
24. De Las Heras J, Rajakumar K, Lee S, Bacha F, Holick MF, Arslanian SA. 25-Hydroxyvitamin D in Obese Youth Across the Spectrum of Glucose Tolerance From Normal to Prediabetes to Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36 (7): 2048-53.

Table 1: Clinical and biochemical characteristics of obese children.

	Prepubertal group n= 61	Pubertal group n= 59	<i>p</i> (<i>prepubertal</i> <i>versus pubertal</i>)
Age (years)	9.1 (8.5-9.7)	13.5 (13-14)	<0.01
Male/female (%)	67.2/32.8	45.7/54.3	No signification
BMI SDS	2.9 (2.7-3.1)	2.9 (2.7-3.1)	No signification
Waist circumference SDS	2.6 (2.4-2.8)	2.5 (2.3-2.7)	No signification
HOMA SDS	3.8 (3.1-4.5)	2.7 (1.9-3.5)	No signification
25-OH Vitamin D (ng/ml)			
	21.7 (19.1-24.3)	16.8 (14.5-19.1)	<0.01
Male	22.1 (18.8-25.3)	15.2 (12.3-18.1)	<0.01
Female	19.3 (15.2-23.4)	16.7 (13.4-20)	No signification (<i>p</i> =0.06)
<i>P</i> (male versus female)	No signification	No signification	

Figure 1: Comparison of vitamin D levels between prepubertal and pubertal obese children by season.

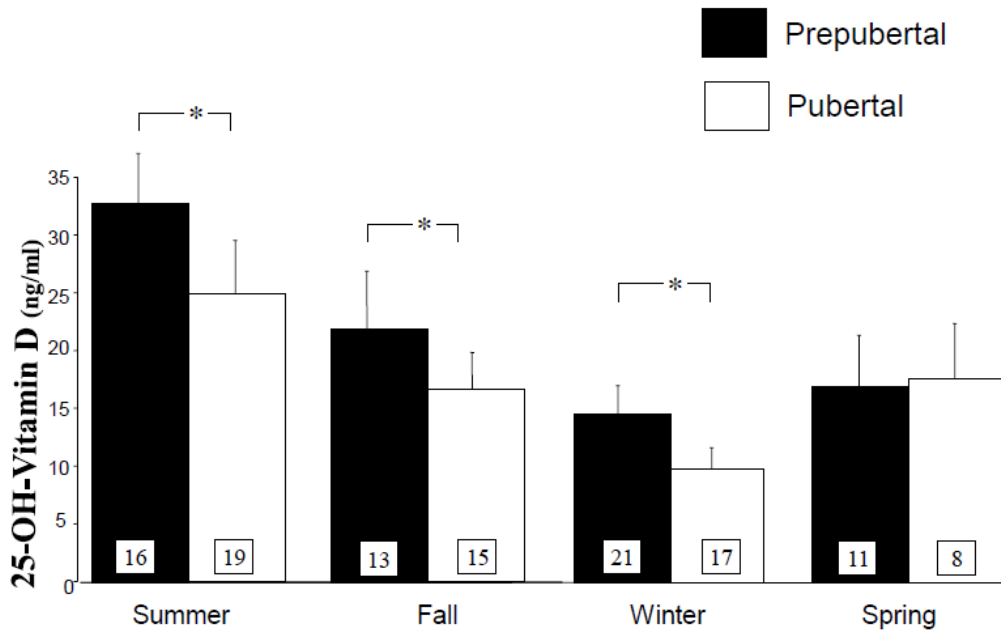


Figure 2: Comparison of HOMA SDS in obese children by season.

