

Inés Martínez Redondo

Niveles de vitamina D y su
relación con el metabolismo
fosfocálcico en la población infantil
aragonesa

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

García Romero, Ruth
Calmarza Calmarza, María Pilar

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

NIVELES DE VITAMINA D Y SU RELACIÓN CON EL
METABOLISMO FOSFOCÁLCICO EN LA
POBLACIÓN INFANTIL ARAGONESA

Autor

Inés Martínez Redondo

Director/es

García Romero, Ruth
Calmarza Calmarza, María Pilar

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Pediatria, Radiología y Medicina Física

2019

Tesis Doctoral

**Niveles de vitamina D y su
relación con el metabolismo
fosfocálcico en la población
infantil aragonesa**

Inés Martínez Redondo

Licenciada en Medicina
Especialista en Pediatría

Directoras:

**Dra. Ruth García Romero
Dra. Pilar Calmarza Calmarza**



1542

**Universidad
Zaragoza**



Departamento de
Pediatria, Radiología
y Medicina Física
Universidad Zaragoza

Niveles de vitamina D y su relación con el metabolismo fosfocálcico en la población infantil aragonesa

Inés Martínez Redondo

Licenciada en Medicina
Especialista en Pediatría

Para optar al Grado de DOCTORA
POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Directoras:

Dra. Ruth García Romero
Dra. Pilar Calmarza Calmarza

Zaragoza, Enero 2019

**“Sólo una cosa convierte en imposible un sueño:
el miedo a fracasar.”**

Paulo Coelho, El Alquimista.



Universidad Zaragoza

Doña Ruth García Romero, Doctora y Facultativo Especialista de Área de Pediatría en El Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y

Doña Pilar Calmarza Calmarza, Doctora y Facultativo Especialista de Área de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

Certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada “Niveles de Vitamina D y su relación con el metabolismo fosfocálcico en la población infantil aragonesa” y de la que es autora Doña Inés Martínez Redondo, Licenciada en Medicina y especialista en Pediatría, ha sido realizado bajo nuestra dirección recogida en la presente memoria.

Que la presente memoria se corresponde con el Proyecto de Tesis Doctoral presentado y aprobado previamente por el correspondiente órgano responsable y cumple las condiciones exigidas para que la autora pueda optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado.

En Zaragoza, Febrero 2019.

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y construcción de este trabajo, a las cuales me gustaría mostrar mi agradecimiento con estas líneas.

En primer lugar destacar a las directoras de esta tesis, las doctoras Ruth García Romero y Pilar Calmarza Calmarza, sin las cuales no hubiera sido posible este duro trabajo. Gracias por vuestra ayuda en cada paso y vuestra dedicación. A Ruth por proponerme un día embarcarnos en este proyecto e inculcarme la pasión por la investigación y por este tema en concreto. A Pilar por su constancia y su animo continuo para que el proyecto saliera adelante. Gracias.

A mis compañeros del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza, en especial al servicio de pediatría, gracias a cada uno de ellos por enseñarme el mundo de la pediatría y la pasión por nuestro trabajo diario. También quería agradecer al servicio de cirugía pediátrica, los cuales han contribuido a dar forma a este trabajo, en concreto al doctor Jesús Gracia Romero, el cual luchó en todo momento para que el trabajo pudiera salir adelante. Gracias.

Al doctor Antonio de Arriba por brindarme su ayuda incondicional en todo momento, y por alentarme a seguir por el buen camino. Gracias.

A los niños y familias que han participado en el presente trabajo y que sin ellos hubiera sido imposible realizarlo. Gracias.

A mi familia, por mostrarme tanto cariño en todo momento, y querer siempre con sus palabras alentadoras que siga adelante y no flaquee ante los momentos duros, haciéndome más fuerte ante las adversidades. Gracias.

A Kike por ser mi todo, mi compañero, mi amigo y mi apoyo más absoluto, por no dejarme caer nunca y estar siempre ahí en los momentos más duros. Por su comprensión cuando las cosas no salían como debían, o su alegría de compartir mis éxitos. También por su paciencia para sobrellevar el abandono al que ha estado sometido durante todas las horas que he dedicado a esta investigación. Gracias.

Y por último a Daniel, que aunque aún no haya nacido todavía, ya es el motor que me impulsa cada día a conseguir mis metas y no desistir. Gracias.

ABREVIATURAS

1,25-(OH)₂-D: 1, 25-Hidroxivitamina D o calcitriol
24,25-(OH)₂-D₃: 24,25-Dihidroxivitamina D₃
25-OH-D: 25-Hidroxivitamina D₃ o calcidiol
AAP: Asociación Americana de Pediatría
ADN: Ácido desoxirribonucleico
ARN: Ácido ribonucleico
CaBP: Proteína de unión al calcio o Calbidina
CAMP: Catelicidina
CBP: Métodos de competición proteica
Cols.: Colaboradores
CU: Colitis ulcerosa
DBP: Proteína de unión a vitamina D o transcalciferina
DEFB4: β-defensina 2
dl: Decilitro
DM 1: Diabetes mellitus tipo 1
DM 2: Diabetes mellitus tipo 2
DS: Desviación estándar
EC: Enfermedad de Crohn
EEI: Enfermedad inflamatoria intestinal
FGF-23: Factor de crecimiento fibroblástico-23
FVC: Capacidad vital forzada
GOT: Glutamato-oxalacetato transaminasa
GPT: Glutamato piruvato transaminasa
HAMP: Hecpidina reguladora del hierro
IAEST: Instituto aragonés de estadística
IC: Intervalo de confianza
ICH: International conference on Harmonisation (Conferencia Internacional de armonización)
IFN γ: Interferón gamma
IGF-I: Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IGF-BP3: Proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina
IL-2: Interleuquina 2
IMC: Índice de masa corporal
kg: Kilogramo
L: Litro
m²: Metro cuadrado
máx.: Máximo
mg: Miligramos
min: Mínimo
mins: Minutos
ml: Mililitro
mmol: Milimol
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

Nm: Nanómetros
NMID: Osteocalcina intacta
nmol: Nanomoles
ng: Nanogramos
OMS: Organización mundial de la salud
pg: Picogramo
PINP: Propéptido N-terminal del colágeno tipo I
PICP: Propéptido C-terminal del colágeno tipo 1
PPC: Pubertad precoz central
PTH: Paratohormona
PTHi: Paratohormona intacta
RANK: Receptor activador para el factor nuclear K
RANKL: Ligando del receptor activador para el factor nuclear K
RNA: Ácido ribonucleico
RR: Riesgo relativo
RXR: Receptor del ácido retinoico
Sig.: Significación
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TDHA: Trastorno por déficit de atención e hiperactividad
TLR: Receptor toll-like
Th1: Linfocito T helper 1
TNF: Factor de necrosis tumoral
TRPV6: Canal epitelial de calcio
U o UI: Unidad internacional
UCI: Unidad de cuidados intensivos
UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos
URO: Unidad de remodelado óseo
UVA: Ultravioleta A
UVB: Ultravioleta B
UVC: Ultravioleta C
VDR: Receptor nuclear de la vitamina D
VDBP: Proteína de unión a la Vitamina D
Vit: Vitamina
vs: Versus
µg: Microgramos
µUI: Micro unidades internacionales
χ²: Chi cuadrado

ÍNDICES

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	3
1. HISTORIA	3
2. METABOLISMO	4
2.1. SÍNTESIS	4
2.2. REGULACIÓN	9
2.2.1 PTH Y CALCIO	9
2.2.2 FGF-23	10
2.2.3 RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA	11
2.2.4 OTRAS HORMONAS REGULADORAS	11
2.3. TRANSPORTE	12
2.4. RECEPTOR NUCLEAR DE LA VITAMINA D	12
2.5. ACCIONES	14
2.5.1 ACCIONES GENÓMICAS Y NO GENÓMICAS	15
2.5.2 ACCIONES ESQUELÉTICAS	16
2.5.3 ACCIONES EXTRAESQUELÉTICAS	21
3. DETERMINACIÓN EN EL LABORATORIO	43
4. CONCENTRACIÓN ADECUADA DE VITAMINA D	45
5. FUENTES DE VITAMINA D	48
5.1. FUENTE EXÓGENA: ALIMENTACIÓN	48
5.2. FUENTE ENDÓGENA: SOLAR	49
6. POBLACION EN RIESGO	54
7. PROFILAXIS, PREVENCIÓN Y RECOMENDACIONES DE SUPLEMENTACIÓN	59
II. JUSTIFICACIÓN	65
III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	69
1. OBJETIVO GENERAL	71
2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	71
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	73
1. TIPO DE ESTUDIO	75
2. ÁMBITO DEL ESTUDIO	75

3. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	75
3.1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	75
3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN	75
3.2. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	76
3.3. FASES DEL ESTUDIO	76
3.3.1 RECLUTAMIENTO	76
3.3.2 RECOGIDA Y ANÁLISIS DE MUESTRAS	77
3.3.3 ENTREVISTA CLÍNICA.....	77
3.3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	78
3.4. TÉCNICA DE LABORATORIO	78
4. ASPECTOS ÉTICOS	78
4.1. HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	79
4.2. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	79
4.3. PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS	79
5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	80
6. ANÁLISIS Y BASE DE DATOS	80
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	81
V. RESULTADOS.....	83
1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	85
1.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	85
1.2. ANALISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE LA MUESTRA.....	86
1.2.1 GÉNERO Y EDAD	86
1.2.2 PROCEDENCIA	87
1.2.3 TIPO DE VIVIENDA	89
1.2.4 FOTOTIPO	90
1.2.5 FRACTURAS	90
1.2.6 PROFILAXIS.....	91
1.2.7 PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS	93
1.2.8 ESTACIÓN DEL AÑO	95
1.2.9 PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	98
1.2.10 CONCENTRACIÓN DE VITAMINA D.....	98
1.2.11 ESTUDIO DE LA CONCENTRACIÓN DE VITAMINA D SEGÚN DISTINTOS PARÁMETROS CUANTITATIVOS Y CATEGÓRICOS	101
1.2.12 CORRELACIONES MÚLTIPLES DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS ANALÍTICOS	110

2. ANÁLISIS BIVARIANTE.....	117
2.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS ..	117
2.2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS.....	133
2.2.1 ASOCIACIÓN CON PTH INTACTA.....	134
2.2.2 ASOCIACIÓN CON CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO.....	135
2.2.3 ASOCIACIÓN CON TRIGLICÉRIDOS.....	136
2.2.4 ASOCIACIÓN CON COLESTEROL.....	137
2.2.5 ASOCIACIÓN CON COLESTEROL LDL Y HDL.....	137
2.2.6 ASOCIACIÓN CON PROTEÍNAS TOTALES.....	137
2.2.7 ASOCIACIÓN CON ALBÚMINA.....	138
2.2.8 ASOCIACIÓN CON FOSFATASA ALCALINA.....	138
2.2.9 ASOCIACIÓN CON GOT Y GPT.....	138
2.2.10 ASOCIACIÓN CON INSULINA.....	139
2.2.11 ASOCIACIÓN CON IGF1 E IGFBP3.....	139
2.2.12 ASOCIACIÓN CON CALCITONINA.....	141
2.2.13 ASOCIACIÓN CON FOSFATASA ALCALINA ÓSEA ESPECÍFICA.....	141
2.2.14 ASOCIACIÓN CON OSTEOCALCINA INTACTA.....	142
VI. DISCUSIÓN.....	143
1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	145
2. PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D.....	148
3. FACTORES SOCIOCULTURALES Y GEOGRÁFICOS.....	149
4. POBLACIÓN DE RIESGO.....	151
5. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.....	155
6. INDICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES.....	158
VII. CONCLUSIONES.....	159
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	163
IX. ANEXOS.....	187
ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.....	189
ANEXO 2: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE MENOR.....	191
ANEXO 3: ENCUESTA AL PACIENTE.....	192
ANEXO 4: ANALÍTICA.....	193

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Síntesis bioquímica de la vitamina D3 a partir de 7-dehidrocolesterol.....	5
Figura 2. Estructura de la epidermis. Estrato basal y estrato espinoso.....	5
Figura 3. Ruta metabólica de la Vitamina D.....	7
Figura 4. Síntesis y metabolismo de la vitamina D. Obtenido de Rosen (21).....	8
Figura 5. Internalización de la vitamina D en el túbulo renal mediante la megalina.	8
Figura 6. Metabolismo de la vitamina D.....	10
Figura 7. Acción de VDR en su unión a la vitamina D. Obtenido de Kim (6).....	14
Figura 8. Principales mecanismos involucrados en las acciones genómicas y no genómicas de la 1,25(OH)D. Obtenido de Zuluaga y cols (8).....	15
Figura 9. Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, fósforo y hueso. Obtenido de Zuluaga y cols (8).....	16
Figura 10. Regulación de la homeostasis de Calcio y Fósforo.....	18
Figura 11. Raquitismo. Niño de 14 meses, sin aporte vitamínico. Retraso de la maduración ósea visible en los huesos del carpo. Ensanchamiento y desflecamiento en las metáfisis de tibia, peroné, cúbito y radio.....	20
Figura 12. Relación entre vitamina D y distintas condiciones de salud. Modificado de Laing y cols (42).....	21
Figura 13. Inmunidad Innata y adaptativa. Modulación inmune: respuestas endocrinas, paracrinas y autocrinas. Obtenido de Norman and Powell y cols. (50).....	22
Figura 14. Representación esquemática de la respuestas de monocitos/macrófagos a la infección por bacterias patógenas como Mycobacterium tuberculosis. Obtenido de Chun y cols (45).....	23
Figura 15. Niveles medios de 25(OH)D según grado de sensibilización, considerando 3 categorías: polisensibilizado, monosensibilizado y no sensibilizado, según el estudio de Baek y cols. (64).....	26
Figura 16. Distribución por estaciones del año de la concentración de vitamina D y su relación con otros parámetros. Obtenido de Batmaz y cols. (74).....	28
Figura 17. Riesgo relativo de eventos cardiovasculares a 5 años, según la concentración de 25-hidroxivitamina D3. Modificado de Wang y cols. (81).....	30
Figura 18. Parámetros lipídicos en pacientes con déficit de vitamina D frente a un grupo de pacientes no deficientes. Obtenido de Censani y cols. (96).....	33

Figura 19. Tasas de incidencia de DM1 estandarizadas por edad por 100,000 niños menores de 14 años de edad, por latitud, en 51 regiones en todo el mundo. Obtenido de Mohr y cols (104).....	34
Figura 20. Valores medios de 25(OH)D en niños sanos de edades entre 1 a 21 años (n=10410) según raza y valores de hemoglobina. Modificado de Atkinson y cols. (107).	36
Figura 21. Gradiente dosis respuesta de cáncer, de acuerdo a la concentración de vitamina D. A: Cáncer colorrectal. B: Cáncer de mama. C: Cáncer de ovario. Modificado de Zuluaga y cols. (8,115–117).	38
Figura 22. Riesgo de mortalidad según concentración de 25(OH)D.....	43
Figura 23. Fototipos de piel	50
Figura 24. Espectros de acción de la generación de vitamina D3, eritema y cáncer de piel. Obtenido de Gilaberte y cols. (1).	51
Figura 25. Variación estacional de los niveles de vitamina D según días del año. Adaptado de Van Schoor y cols.(177).....	52
Figura 26. Diferencias estacionales en los niveles de 25(OH)D de un grupo de niños sanos en Beirut. Adaptado de El-Hajj Fuleihan y cols. (178).....	53
Figura 27. Déficit mundial de vitamina D. Porcentajes en distintas partes del mundo según distintos estudios. Adaptado de Holick (181).....	54
Figura 28. Diagrama de flujo que describe el proceso de selección de la muestra..	85
Figura 29. Distribución de la muestra según género.	86
Figura 30. Distribución de la muestra según grupos etarios.....	87
Figura 31. Países de origen de sus progenitores agrupados por zonas geográficas.	89
Figura 32. Distribución de la muestra según vivienda rural o urbana.....	89
Figura 33. Clasificación de los sujetos según fototipo.	90
Figura 34. Fracturas y número de fracturas.	91
Figura 35. Histograma que muestra la frecuencia de profilaxis con vitamina D según edad.....	92
Figura 36. Tiempo de profilaxis.	93
Figura 37. Z-Score de peso del total de la muestra.	94
Figura 38. Z-Score de talla del total de la muestra.....	94
Figura 39. Z-Score del IMC del total de la muestra.	95
Figura 40. Extracción analítica según fecha.....	96
Figura 41. Meses de extracción de la analítica.....	96

Figura 42. Extracción analítica según estación del año.	97
Figura 43. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la concentración de vitamina D.....	99
Figura 44. Histograma de la distribución de la concentración de vitamina D.....	99
Figura 45. Porcentaje acumulado de la concentración de vitamina D según distintos rangos.....	100
Figura 46. Diagrama que muestra la concentración de vitamina D según grupo etario.....	102
Figura 47. Diagrama de cajas que muestra la concentración de vitamina D en relación al fototipo.....	104
Figura 48. Concentración media de vitamina D según el mes de extracción de la analítica.....	106
Figura 49. Diagrama de cajas que muestra la concentración de vitamina D en relación a la estación del año de extracción.....	107
Figura 50. Diagrama de cajas que muestra la relación entre la concentración de vitamina D y la profilaxis actual de los sujetos.....	108
Figura 51. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la concentración de PTHi y la concentración de vitamina D de cada sujeto.....	111
Figura 52. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la concentración de PTHi plasmática y el calcio.....	112
Figura 53. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la concentración de IGF-1 y la concentración de vitamina D de cada sujeto.....	114
Figura 54. Correlación entre los niveles de IGF-1 y la edad.....	114
Figura 55. Correlación entre los niveles de IGF-1 y la edad.....	116
Figura 56. Proporción de sujetos con hipovitaminosis o niveles suficientes de Vitamina D.....	117
Figura 57. Número de individuos según género y concentración de vitamina D..	118
Figura 58. Gráfico de barras que representa la concentración de vitamina D según el grupo etario.....	120
Figura 59. Concentración de vitamina D y adolescencia.....	121
Figura 60. Porcentaje de individuos según su lugar de residencia y su concentración de vitamina D.....	121
Figura 61. Fototipo según concentración de Vitamina D.....	122
Figura 62. Media, mínimo y máximo de concentración de vitamina D según fototipo.....	123

Figura 63. Concentración de vitamina D según el origen de los padres.....	125
Figura 64. División de la muestra según origen caucásico o no caucásico y concentración de vitamina D.....	126
Figura 65. Concentración de vitamina D y procedencia africana o no africana.	128
Figura 66. Fracturas según concentración de vitamina D.	128
Figura 67. Concentración de vitamina D según tipo de profilaxis realizada.	129
Figura 68. Extracción de la analítica según estación del año con porcentaje acumulado.	131
Figura 69. Concentración de vitamina D según concentración de PTHi.....	135
Figura 70. Concentración de vitamina D según concentración de Calcio.	136
Figura 71. Concentración de vitamina D según concentración de GPT.	139
Figura 72. Concentración de vitamina D según concentración de IGF-1.	140
Figura 73. Concentración de vitamina D según concentración de IGFBP3.	141
Figura 74. Concentración de vitamina D según concentración de Osteocalcina...	142

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Órganos y tejidos en los que se expresa el receptor (VDR) de la 1,25-dihidroxitamina D3. Modificado de Zuluaga y cols. (8).	13
Tabla 2. Marcadores bioquímicos óseos.....	19
Tabla 3. Estudios de investigación en edad pediátrica sobre la vitamina D y la obesidad. Modificado del metaanálisis de Yao y cols. (93).	32
Tabla 4. Prevalencia de déficit de vitamina D en los dos grupos del estudio de Lee y cols. (106).	35
Tabla 5. Concentraciones medias de vitamina D, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en pacientes con TDHA comparados frente a un grupo control. Modificado de Goksugur y cols. (126).	39
Tabla 6. Resumen de estudios realizados sobre vitamina D en pacientes pediátricos	40
Tabla 7. Datos demográficos, clínicos y de laboratorio en la población de la UCI en pacientes con y sin déficit de vitamina D. Resultados del estudio de Rey y cols. (143).	41
Tabla 8. Terminología empleada en la determinación de la vitamina D.	43
Tabla 9. Manifestaciones bioquímicas de los diferentes estadios de deficiencia de vitamina D.....	45
Tabla 10. Definición de déficit de vitamina D según distintos expertos.....	47
Tabla 11. Contenido aproximado de vitamina D de diferentes alimentos. Adaptado de Masvidal y cols. (13).....	48
Tabla 12. Alimentos infantiles fortificados con vitamina D en España. Obtenido de Masvidal y cols. (13).....	49
Tabla 13. Tiempo de exposición máximo a la radiación biológica efectiva en las horas centrales del día para generar eritema y producir vitamina D en zonas costeras del sur de España según fototipo cutáneo. Adaptado de Gilaberte y cols (1).....	53
Tabla 14. Estudios realizados para conocer la prevalencia del déficit de vitamina D a nivel mundial.	56
Tabla 15. Población en riesgo de déficit en la que estaría indicado el screening de vitamina D según las guías de práctica clínica: Adaptado de Holick y Antonucci y cols. (156,157).	57
Tabla 16. Recomendaciones de aporte de vitamina D según rango de edad, adaptado de Martínez-Suárez y cols. (209).	61

Tabla 17. Variables recogidas en el estudio para su análisis.....	77
Tabla 18. Estadístico descriptivo: Edad.....	86
Tabla 19. Grupos etarios.	87
Tabla 20. Procedencia de los participantes.....	88
Tabla 21. País de origen de sus progenitores.....	88
Tabla 22. Profilaxis con vitamina D.	91
Tabla 23. Parámetros antropométricos del total de la muestra.	93
Tabla 24. Distribución de los niños según estación del año del nacimiento.....	97
Tabla 25. Concentraciones séricas de los parámetros analizados.	98
Tabla 26. Concentración de Vitamina D (ng/ml) del total de la muestra.	98
Tabla 27. Distribución de la concentración de vitamina D según distintos rangos.	100
Tabla 28. Concentración de vitamina D según género	101
Tabla 29. Concentración de vitamina D según grupo etario.....	101
Tabla 30. Regresión lineal simple. Variable dependiente: Edad.....	102
Tabla 31. Concentración de vitamina D según procedencia	103
Tabla 32. Concentración de vitamina D tras clasificar a los sujetos como caucásicos o no caucásicos.	103
Tabla 33. Concentración de vitamina D según tipo de vivienda.	103
Tabla 34. Concentración de vitamina D según fototipo.....	104
Tabla 35. Relación entre la concentración de vitamina D y la presencia de fracturas.	105
Tabla 36. Concentración de vitamina D según rangos de peso	105
Tabla 37. Concentración de vitamina D tras dividir a la muestra según la presencia o ausencia de obesidad.	106
Tabla 38. Análisis de la concentración de vitamina D según la estación del año de extracción de la analítica.....	107
Tabla 39. Concentración de vitamina D según profilaxis actual.	108
Tabla 40. Diferencia de medias según profilaxis actual.....	109
Tabla 41. Análisis de la concentración de vitamina D según la estación del año de extracción de la analítica, tras eliminar aquellos sujetos con profilaxis en el momento de la extracción.	109
Tabla 42. Concentración de vitamina D según estación del año de nacimiento. ...	110

Tabla 43. Correlación entre Vitamina D y distintos parámetros analíticos	110
Tabla 44. Regresión lineal simple. Variable dependiente: PTHi (pg/ml)	112
Tabla 45. Regresión lineal multivariante. Variable dependiente: PTHi (pg/ml) ...	113
Tabla 46. Tabla de contingencia Concentración Vitamina D- PTHi dicotomizada	113
Tabla 47. Regresión lineal simple. Variable dependiente: IGF-1 (ng/mL)	115
Tabla 48. Regresión lineal multivariante. Variable dependiente: IGF-1(ng/mL)..	115
Tabla 49. Regresión lineal simple. Variable dependiente: IGFBP3 (μg/mL)	116
Tabla 50. Regresión lineal multivariante. Variable dependiente: IGFBP3 (μg/mL).	116
Tabla 51. Porcentaje de sujetos dicotomizados según concentración de Vitamina D <20 ng/mL o <30 ng/mL.....	117
Tabla 52. Género e Hipovitaminosis D.	118
Tabla 53. Parámetros antropométricos según concentración de vitamina D.....	119
Tabla 54. Tabla de contingencia: Hipovitaminosis y obesidad.....	119
Tabla 55. Recuento de sujetos según concentración de vitamina D y grupo etario.	119
Tabla 56. Tabla de contingencia: Concentración de Vitamina D y Adolescencia..	120
Tabla 57. Variables epidemiológicas según concentración de Vitamina D.	124
Tabla 58. Origen de los padres desglosado según concentraciones de vitamina D.	125
Tabla 59. Tabla de contingencia: Concentración de Vitamina D y etnia caucásica o no caucásica.	126
Tabla 60. Concentración de vitamina D según procedencia africana o no africana.	127
Tabla 61. Tabla de contingencia: Concentración de Vitamina D y procedencia africana o no africana.	127
Tabla 62. Tabla de contingencia: Hipovitaminosis y profilaxis previa.....	129
Tabla 63. División de la muestra según concentración de vitamina D y estación del año de extracción de la analítica.....	130
Tabla 64. Análisis de la concentración de vitamina D según la estación del año de extracción de la analítica.....	131
Tabla 65. Estación del año de nacimiento según concentración suficiente o insuficiente de vitamina D.....	132

Tabla 66. Comparación de variables analíticas según hipovitaminosis o niveles suficientes: Parámetros de metabolismo mineral y remodelado óseo.	133
Tabla 67. Comparación de variables analíticas según hipovitaminosis o niveles suficientes: Parámetros lipídicos y función hepática.	134
Tabla 68. Parámetros antropométricos de peso e índice de masa corporal.....	147

I. INTRODUCCIÓN

La vitamina D ha sido siempre conocida como la vitamina del sol (1,2). Inicialmente considerada un nutriente esencial y clasificada dentro de las vitaminas liposolubles, con el paso de los años ha sido reconocida como una prohormona liposoluble compleja que es metabolizada convirtiéndose en una hormona secosteroidea, que al contrario que las otras vitaminas, los organismos vivos somos capaces de generarla gracias a la exposición solar, considerándose por ende una auténtica hormona (1,3–6). Este mismo avance es el que ha permitido relacionarla no sólo como históricamente se pensaba con el metabolismo fosfocálcico, sino también con múltiples acciones autoparacrinas, haciéndola participe en el desarrollo de distintas enfermedades (2,7,8).

1. HISTORIA

La historia de la vitamina D ha caminado siempre en paralelo con el raquitismo. Aunque el raquitismo ya era conocido desde la antigüedad (existen descripciones en Grecia y Roma), el descubrimiento de la vitamina D no fue tal hasta el año 1921. Durante el siglo XVII, fueron varios los autores que comenzaron a escribir sobre el raquitismo y en 1645 Daniel Whistler (1619-1684), un estudiante de medicina, realizó las primeras descripciones de esta enfermedad. En 1650 Francis Glisson (1597-1677), profesor de la Universidad de Cambridge, escribe un tratado sobre el raquitismo, siendo la primera persona en describir dicha enfermedad. Pero no es hasta finales del siglo XVIII, con la Revolución Industrial, cuando esta enfermedad comienza a cobrar protagonismo. La población, que previamente había sido rural y agrícola, comienza a urbanizarse, y las industrias contaminan la atmósfera. Los países con poca luz solar, como Inglaterra, sufren la epidemia de una nueva enfermedad, el raquitismo, conocido previamente como “enfermedad de los ingleses”. Es en 1822 cuando Jędrzej Sniadecki (1768 –1838), un investigador polaco, se da cuenta de que el raquitismo puede estar causado por la ausencia de radiaciones solares, al observar que los niños de las grandes ciudades presentaban una mayor tasa de raquitismo en comparación con los niños de las zonas rurales. Son otros dos investigadores posteriormente, Elmer McCollum (1879-1967) y Edward Mellanby (1884-1955), los que sientan las bases con sus experimentos en animales y concluyen que el raquitismo también puede ser una enfermedad causada por deficiencias dietéticas. Finalmente fue Mellanby en 1921, tras múltiples investigaciones en animales, quien demostró que ciertas grasas, especialmente el aceite de hígado de bacalao, ejercían un efecto preventivo y curativo sobre el raquitismo, descubriendo así la cuarta vitamina, por ello llamada vitamina D, catalogándola en ese momento como un nutriente esencial liposoluble (9). Años más tarde se demostraría que la vitamina D es una hormona, y no parte del grupo de las vitaminas, ya que se produce en el organismo y se mantiene bajo un estricto control fisiológico (1,2,5,10–12).

En 1955 Egon Kodicek (1908-1982) generó la hipótesis de que la vitamina D debe metabolizarse antes de iniciar sus funciones, consiguiendo aislarla finalmente. Durante la década de 1980 se descubrió el receptor intracelular de la vitamina D en el núcleo, tras lo cual se empieza a observar que la actividad biológica de esta hormona no solo se limita al intestino, hueso y riñones sino a diferentes tejidos, pudiendo producir una respuesta biológica en cualquier célula donde se exprese dicho receptor (5,6,9).

Actualmente, casi 100 años después de su descubrimiento, la vitamina D vuelve a estar en boga. Hoy en día si se realiza una búsqueda en PubMed con la palabra clave “vitamina D” se encuentran 75890 artículos, de los cuales 35856 han sido publicados en los últimos 10 años. En estos momentos, el interés de la comunidad científica por esta vitamina se demuestra por las múltiples investigaciones en curso, las cuales intentan dirimir sus múltiples acciones tras haber sido encontrados receptores de la vitamina D o de sus metabolitos en diferentes células del organismo, lo que sugiere que puede estar implicada en numerosos procesos (13).

2. METABOLISMO

2.1. SÍNTESIS

Con el término vitamina D se definen dos moléculas diferentes, ambas precursoras, que precisan de procesos interorgánicos para su formación. Se pueden encontrar en el organismo de forma endógena o exógena (1,8,10,13).

La **vitamina D3 o colecalciferol** es la forma de producción endógena en la piel de los mamíferos por la acción de la radiación ultravioleta, siendo la principal fuente de vitamina D. También puede haber una pequeña aportación externa de dicha vitamina a través de algunos alimentos.

La otra molécula es la **vitamina D2 o ergocalciferol**, formada por la acción de la radiación ultravioleta sobre el esteroide ergosterol en las plantas, la cual obtenemos a partir de la dieta, absorbiéndose posteriormente en duodeno y yeyuno, gracias a la presencia de grasas, suponiendo entre un 55 y un 99% de la ingesta oral (1,8,10,13).

La síntesis endógena de la vitamina D3 se produce por la conversión fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol, precursor esteroide que se encuentra en la epidermis. Dicha síntesis se ve inducida por la exposición de la piel a los rayos ultravioleta B (UVB) de la luz solar, los cuales generan una conversión fotolítica a

previtamina D3. Posteriormente la previtamina D3 debe sufrir una isomerización térmica no enzimática para convertirse en vitamina D3 (3,8,13) (Figura 1).

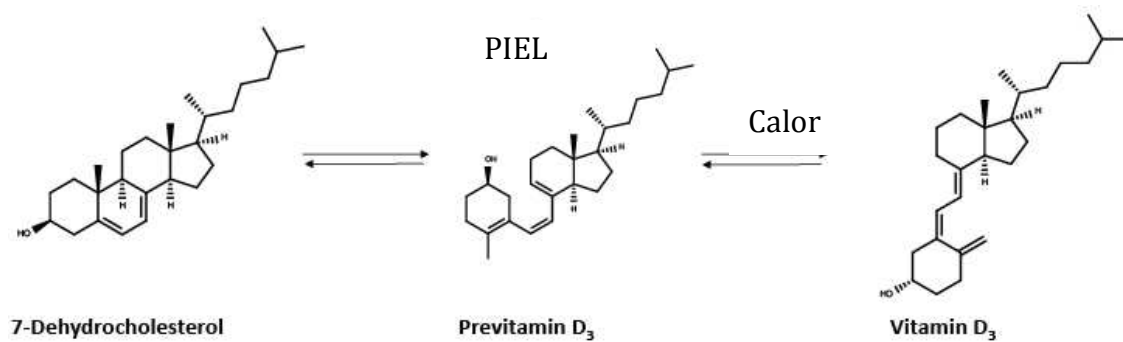


Figura 1. Síntesis bioquímica de la vitamina D3 a partir de 7-dehidrocolesterol.

El 7-dehidrocolesterol está presente en todas las capas de la piel humana. Aproximadamente el 65% se encuentra en la epidermis y el 35% restante en la dermis. El mayor porcentaje por unidad de área, lo encontramos en el estrato basal y en el estrato espinoso (Figura 2), por lo que estos dos estratos epidérmicos son los que tienen mayor potencial para crear previtamina D3. Sin embargo, la cantidad producida también depende del número y de la energía de los fotones que llegan a cada estrato de la piel. (1,3,4,8,11).



Figura 2. Estructura de la epidermis. Estrato basal y estrato espinoso.

El sol emite una radiación electromagnética que consta de ondas cortas (radiación ultravioleta) y largas (radiación infrarroja). La radiación ultravioleta, de menor longitud de onda comprende tanto los rayos ultravioleta C (UVC) (200-280nm), como los rayos UVB (280-320nm) y los rayos ultravioleta A (UVA) (320 a 400 nm), representando estos últimos el mayor porcentaje. Los rayos UVC son los que tienen la mayor energía, pero no atraviesan la atmósfera. La radiación solar que alcanza la superficie terrestre está formada por un 95% de radiaciones UVA y un 5% UVB, sin embargo el porcentaje existente de cada uno de ellos depende de múltiples factores, como la latitud, la estación del año y la hora del día. La radiación UVB puede variar mucho a lo largo del año, siendo más intensa en verano que en invierno, al mediodía que por las mañanas o tardes, y en lugares cercanos al ecuador que en aquellos más alejados. También se debe tener en cuenta el estrechamiento en las últimas décadas de la capa de ozono, que provoca un aumento de la radiación UVB. La radiación UVA es más constante durante el día y el año. Para la formación de previtamina D₃, la zona de espectro de radiación ultravioleta más efectiva es aquella comprendida entre los 295 y 320 nm (1,14,15). Este hecho fue demostrado en distintos estudios. En 1937 Bunker y Harris comprobaron que el espectro de radiación más efectivo para curar el raquitismo en ratas era de 297 nm (11). Posteriormente McLaughlin y colaboradores (cols.) en su estudio publicado en la revista Science en 1982 determinaron que las longitudes de onda óptimas para la producción de previtamina D₃ estaban entre 295 y 300 nm. Expusieron piel humana a radiación entre 295 y 300 nm y observaron que hasta el 65% del contenido original de 7-deshidrocolesterol se convertía en previtamina D₃, en comparación con la radiación solar simulada, la cual generaba una formación máxima de previtamina D₃ de alrededor del 20% (16).

La isomerización de la previtamina D₃ a vitamina D₃ es el último paso de la síntesis en la piel humana. Después de que la vitamina D₃ se ha formado necesita, al igual que la vitamina D₂, una serie de procesos hasta convertirse en su forma activa (Figura 3). Tras la formación de vitamina D₃, esta es transportada mediante un proceso de difusión al torrente sanguíneo desde la epidermis, a través de los capilares de la unión dermoepidérmica (11). Para su transporte, ya que se trata de moléculas lipofílicas con baja solubilidad, requiere de la unión a una proteína plasmática, la proteína de unión a vitamina D o transcalciferina (DBP), la cual es una proteína fijadora específica para vitamina D y sus metabolitos.

La DBP transporta tanto la vitamina D₂ como la D₃, las cuales deben sufrir 2 hidroxilaciones para ser metabólicamente activas. La DBP entra en el torrente sanguíneo y viaja por la circulación hasta llegar primero al hígado, donde deposita la prohormona, la cual sufrirá una primera hidroxilación por acción de la 25 hidroxilasa dando lugar a la **25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D)**, conocida como **calcidiol o calcifediol**. Dicha hidroxilación es llevada a cabo en los hepatocitos,

catalizada por varias enzimas hepáticas con función de citocromo P450, siendo las más importantes CYP27A1 y CYP2R1, que cumplen una función de 25-hidroxilasa. La CYP2R1 es probablemente la enzima más necesaria, ya que se ha visto que aquellos pacientes homocigotos para una mutación en el gen de esta enzima presentan signos clínicos y bioquímicos de deficiencia de vitamina D, así como raquitismo (6-8,17,18). Aunque ambas vitaminas (D2 y D3) tienen funciones biológicas idénticas, algunos estudios sugieren que la vitamina D3 puede ser 2 o 3 veces más potente para mantener los niveles de 25(OH)D; además, la vitamina D3 podría unirse a DBP con mayor afinidad que la vitamina D2 (13).

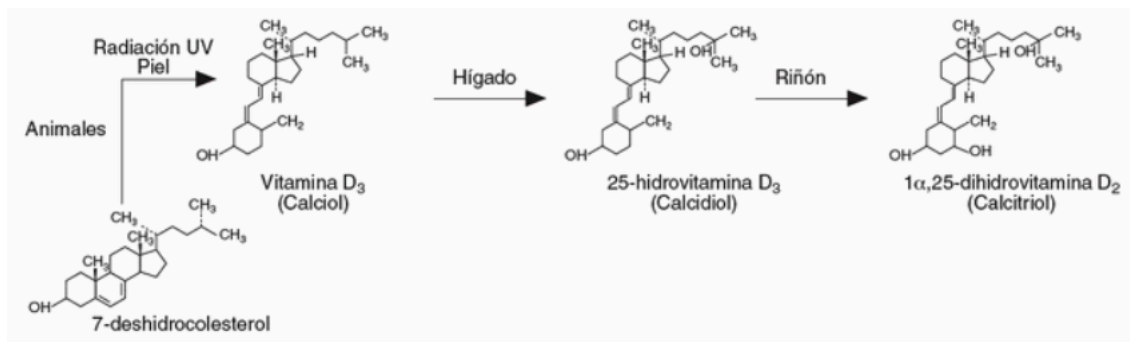
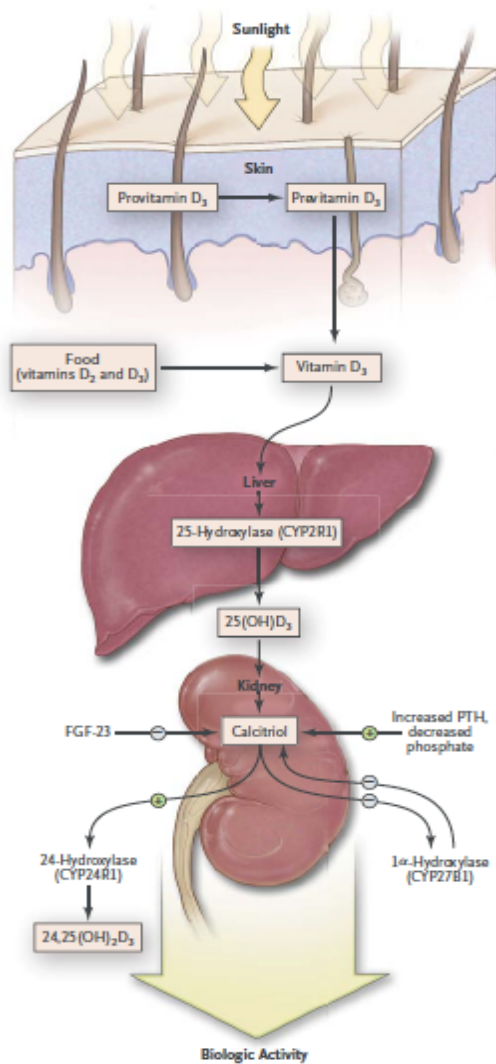


Figura 3. Ruta metabólica de la Vitamina D.

La 25-hidroxitamina D₃ es transportada por la DBP al riñón, para sufrir la segunda hidroxilación y así completar su proceso de activación (Figura 4). Esta función es llevada a cabo principalmente en el túbulo renal proximal mediante la enzima mitocondrial 1-alfa hidroxilasa. Dada su similitud funcional con el citocromo CYP27A1, la 1-alfa hidroxilasa también se conoce como CYP27B1 (2,19). Las mutaciones en su gen producen raquitismo severo, aunque exista una adecuada ingesta de 25(OH)D, dada su importancia en la conversión de vitamina D en su forma activa. La 1-alfa hidroxilasa no sólo se encuentra en las células de los túbulos renales, sino también en otros tejidos que también expresan receptores de vitamina D, como placenta, monocitos, próstata, mama, corazón, pulmón, colon, páncreas, cerebro, queratinocitos, células mononucleares activadas y osteoblastos (7,8,13,18).



Dependiendo de la biodisponibilidad y de las necesidades de vitamina D, estas células pueden producir la forma activa de vitamina D con la ayuda de la 1-alfa hidroxilasa. A pesar de que su expresión en otras localizaciones es bastante alta, sobre todo en la piel, los niveles circulantes de vitamina D se cree que son debidos mayoritariamente a la producción renal, hecho que se confirma por la deficiencia que presentan de esta hormona los pacientes con fallo renal (2,6).

En la membrana plasmática de las células tubulares, el complejo 25(OH)D-DBP se une a la megalina (Figura 5), proteína que introduce el complejo, mediante endocitosis, dentro de la célula, donde la 25(OH)D es liberada. Es dentro de la célula, en la mitocondria, donde mediante la segunda hidroxilación, la 1-alfa hidroxilasa, da lugar a la **1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)D) o calcitriol**, que constituye el metabolito activo de la vitamina D (6–8,18,20).

Figura 4. Síntesis y metabolismo de la vitamina D. Obtenido de Rosen (21).

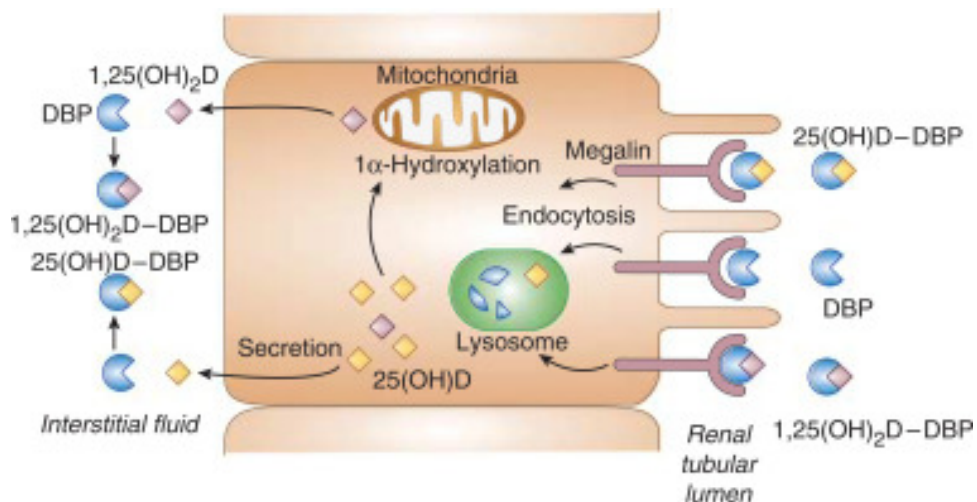


Figura 5. Internalización de la vitamina D en el túbulo renal mediante la megalina.

2.2. REGULACIÓN

La síntesis renal de 1,25(OH)D está regulada por múltiples factores, ya que para realizar sus funciones necesita una estricta regulación de activación y desactivación a través de una serie de procesos de retroalimentación positiva y negativa. La regulación se lleva a cabo mediante cambios en la expresión de las enzimas hidroxilasas con el fin de aumentar o disminuir, según el estado fisiológico, la concentración de 1,25(OH)D (2,8,17) (Figura 6). La hidroxilación que realiza la 1-alfa hidroxilasa es el principal mecanismo de control del metabolismo de la vitamina D. Es activada por la paratohormona (PTH) y la calcitonina, y es inhibida por la concentración plasmática de calcio, fósforo y la propia 1,25(OH)D mediante un proceso de retroalimentación negativa. El factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), la hormona del crecimiento, la insulina, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I), los estrógenos o la prolactina también actúan de manera directa o indirecta sobre la 1-alfa hidroxilasa renal (13,22–26).

2.2.1 PTH Y CALCIO

Las concentraciones bajas de calcio inducen un aumento de la actividad de la 1-alfa hidroxilasa, por que la hipocalcemia es detectada por la glándula paratiroides, aumentando así la expresión de la PTH, y esta a su vez, estimulando la expresión de la 1-alfa hidroxilasa en el riñón, y con ello la formación de 1,25(OH)D (8,17). La PTH es un potente estimulante de la formación de 1,25(OH)D (7). Para regular este ciclo, la 1,25(OH)D a su vez suprime la producción de PTH a nivel de su transcripción, y regula negativamente también a la 1-alfa hidroxilasa (8,17,24,27). La 1,25(OH)D interactúa con los receptores (VDR) promoviendo la absorción intestinal de calcio y fosforo y liberando calcio y fosforo de la matriz mineral ósea. Al corregirse el déficit en la concentración sérica de calcio, se produce regulación a la baja del eje 1,25(OH)D-PTH, controlado por el FGF-23, liberado a partir del hueso (26) (Figura 6).

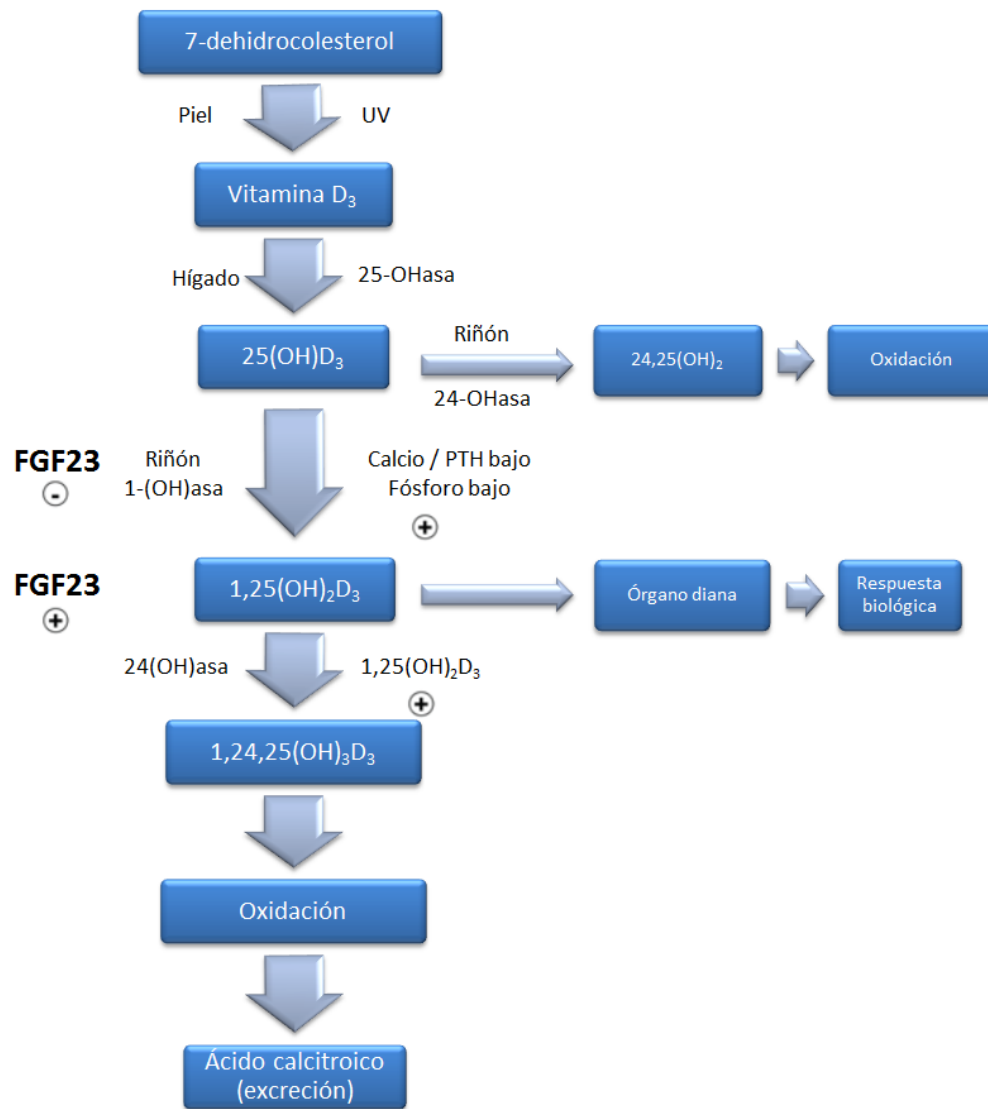


Figura 6. Metabolismo de la vitamina D.

2.2.2 FGF-23

El FGF-23 es un factor fosfatúrico producido por el hueso, que promueve la excreción renal de fosfato por disminución de su reabsorción en el túbulo proximal. Se trata también de un regulador del metabolismo de la vitamina D.

La 1,25(OH)D induce la expresión de FGF-23 en el hueso, y a su vez, el aumento de FGF-23 suprime la expresión de la 1-alfa hidroxilasa e induce la expresión de la 24-hidroxilasa (Figura 6). El FGF-23 hace que el cotransportador de sodio-potasio de las células renales e intestinales sea internalizado, suprimiendo así la síntesis de 1,25(OH)D. De esta manera se genera un ciclo de retroalimentación negativa entre el FGF-23 y la vitamina D (8,17,25).

2.2.3 RETROALIMENTACIÓN NEGATIVA

La 1,25(OH)D genera su propia destrucción mediante la activación de la enzima 24-hidroxilasa (CYP24), que mediante una serie de procesos catabólicos hace que tanto la 1,25(OH)D como la 25(OH)D se transformen en metabolitos biológicamente inactivos, como el ácido calcitroico, que posteriormente se excretarán por la orina (Figura 6). Esto se produce cuando los niveles de 1,25(OH)D requieren atenuación para protegerse de la hipercalcemia. La CYP24 también produce 24,25-dihidroxitamina D (24,25(OH)D), un metabolito relativamente inactivo si se compara con la 1,25(OH)D, como respuesta a la elevación de fosfato inorgánico o cuando los niveles de PTH se encuentran bajos (2,8,17,24,25).

2.2.4 OTRAS HORMONAS REGULADORAS

En las especies de aves se ha observado que los estrógenos solos o cuando se combinan con andrógenos o progesterona estimulan la producción de 1,25 (OH)D, y a su vez pueden suprimir la síntesis de 24,25(OH)D. Sin embargo, si existe esta relación en los mamíferos, es un tema todavía en estudio (17).

Se sabe que la calcitonina tiene un papel en la reducción de los osteoclastos cuando existe un alto contenido de calcio en el organismo, sin embargo en condiciones en las que los niveles séricos de calcio son normales, la calcitonina estimula la producción de 1,25(OH)D. Esta estimulación puede tener una importancia fisiológica durante la lactancia cuando los niveles de calcitonina y de 1,25(OH)D son elevados y está aumentada la necesidad de calcio (17).

Se ha sugerido que la prolactina, que también está elevada durante la lactancia, puede estimular la producción de 1,25(OH)D. También se ha observado que la bromocriptina, la cual inhibe la secreción de prolactina pituitaria, reduce significativamente los niveles plasmáticos de 1,25(OH)D en animales lactantes y ciertos estudios han demostrado que la prolactina tiene asimismo, un efecto directo en la transcripción de la 1-alfa hidroxilasa (17).

2.3. TRANSPORTE

Los metabolitos de la vitamina D son moléculas lipofílicas con baja solubilidad en agua, que deben ser transportados en la circulación unidos a proteínas plasmáticas. La DBP une los metabolitos con afinidad en el siguiente orden $25(\text{OH})\text{D} = 24,25(\text{OH})\text{D} > 1,25(\text{OH})\text{D} > \text{vitamina D}$ (8,18). Los niveles plasmáticos de DBP son 20 veces más altos que la cantidad total de metabolitos de vitamina D, estando el 99% de los metabolitos circulantes unidos a proteínas. En circunstancias normales, aproximadamente el 85% de $1,25(\text{OH})\text{D}$ está unido a la DBP y el 15% a albúmina, siendo su circulación libre en plasma inferior al 0,5% para $1,25(\text{OH})\text{D}$ e inferior al 0,05% para $25(\text{OH})\text{D}$. Los metabolitos unidos a DBP tienen acceso limitado a las células blanco y son menos susceptibles de depuración hepática, con lo que se prolonga su vida media. Sólo una pequeña fracción de los metabolitos no unidos a DBP entran pasivamente en las células blanco para ser adicionalmente metabolizados y ejercer sus efectos biológicos. Sobre todo, para la $1,25(\text{OH})\text{D}$ y sus análogos, la actividad biológica se correlaciona con las concentraciones de hormona libre, por lo que la DBP actúa como regulador de la concentración libre de vitamina para así evitar la intoxicación (6,8,13).

En 1993 Haddad y cols. (28) publicaron un estudio en el cual investigaron el transporte de la vitamina D₃ sintetizada en la piel a la circulación, en siete voluntarios sanos que recibieron irradiación en todo el cuerpo con luz UVB a una dosis de $27 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ (290-320 nm). Realizaron varias extracciones para comparar el tiempo que permanecía en suero mediante el análisis de la distribución de la DBP en el plasma de los sujetos a estudio. Descubrieron que la concentración de vitamina D plasmática comenzaba a aumentar 10 horas después de la irradiación, alcanzando su punto máximo a las 24 horas, y durando hasta una semana en las zonas del plasma donde estaba presente el DBP. Usaron también una técnica de cromatografía para eliminar el DBP del plasma, eliminando también la vitamina D₃ del plasma de los sujetos irradiados. Estas observaciones demostraron que la vitamina D₃ sintetizada endógenamente mediante fotosíntesis circula en suero casi exclusivamente transportada por DBP, lo cual representa una parte fundamental en la translocación de la vitamina D de la piel a la circulación (11,28).

2.4. RECEPTOR NUCLEAR DE LA VITAMINA D

La mayor parte de las acciones biológicas de la $1,25(\text{OH})\text{D}$ se consiguen a través del receptor nuclear de la vitamina D (VDR). Este receptor se expresa en múltiples tejidos, siendo esta amplia distribución lo que subyace a la infinidad de posibles acciones fisiológicas de la vitamina D (Tabla 1) (3,6,8).

SISTEMA	ÓRGANOS Y TEJIDOS
Sistema endocrino	Paratiroides Células C tiroideas Células b pancreáticas Glándulas suprarrenales Hipófisis
Sistema cardiovascular	Células del músculo liso arterial Cardiomiocitos Células endoteliales
Sistema musculoesquelético	Osteoblastos Condrocitos Músculo estriado esquelético
Sistema gastrointestinal y hepático	Esófago Estómago Intestino Hepatocitos
Sistema renal	Células tubulares Aparato yuxtaglomerular Podocitos
Sistema reproductor	Ovarios Placenta Útero Testículos Epidídimo
Sistema inmune	Médula ósea Timo Linfocitos T y B
Sistema respiratorio	Células alveolares pulmonares
Piel	Queratinocitos y folículos pilosos
Sistema nervioso central	Neuronas
Otros	Tejido adiposo Mama Fibroblastos

Tabla 1. Órganos y tejidos en los que se expresa el receptor (VDR) de la 1,25-dihidroxitamina D3. Modificado de Zuluaga y cols. (8).

El VDR tiene dos dominios que le permiten, por un lado unirse a la 1,25(OH)D en el citoplasma celular, para desplazarse hasta el núcleo, y por otro lado unirse al ácido desoxirribonucleico (ADN) gracias al otro dominio (Figura 7). En el núcleo, la unión de la 1,25(OH)D y el VDR forma un heterodímero con el receptor del ácido retinoico (RXR), formando el complejo 1,25(OH)D-VDR-RXR. Este complejo se une

a sitios específicos del genoma, donde puede influir sobre la producción del ácido ribonucleico (RNA) que codifica para proteínas de gran importancia biológica. Las alteraciones del gen codificante del VDR pueden deberse a alteraciones en uno de los dominios codificantes, produciéndose una de las formas de raquitismo resistente más graves (6,7,12,29).

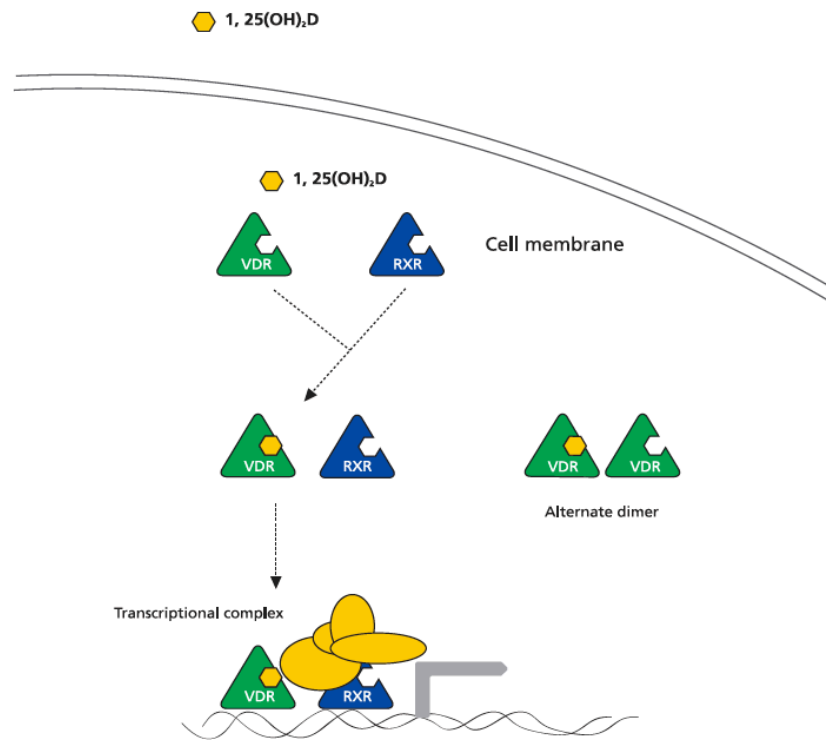


Figura 7. Acción de VDR en su unión a la vitamina D. Obtenido de Kim (6).

2.5. ACCIONES

La principal acción de la vitamina D es mantener la concentración de calcio y fósforo dentro del rango fisiológico que permita el metabolismo, la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea, actuando sobre las células epiteliales intestinales, renales, osteoblastos y osteoclastos; pero también se ha descrito la presencia de receptores de vitamina D en médula ósea, cartílago, folículo piloso, tejido adiposo, suprarrenal, cerebro, estómago, colon, páncreas (células beta), hígado, pulmón, músculo, linfocitos B y T activados, corazón, aparato yuxtglomerular, células del músculo liso vascular, gónadas, próstata, mama, células paratiroides, parótida, placenta, retina, timo y tiroides (Tabla 1). Por este motivo, se le suponen funciones diversas, las cuales están siendo investigadas en la actualidad (8,13,29).

2.5.1 ACCIONES GENÓMICAS Y NO GENÓMICAS

La 1,25(OH)₂D puede inducir respuestas, tras su unión al receptor VDR, a nivel genómico, regulando la transcripción de genes, y a nivel no genómico, de actuación rápida (Figura 8). Sus acciones genómicas más importantes son la regulación del metabolismo mineral óseo, por la acción sobre las células epiteliales intestinales, renales, osteoblastos y osteoclastos. Todo ello se realiza mediante la regulación de la expresión de la 1-alfa hidroxilasa, así como de las bombas iónicas y transportadores de calcio entre otros. La heterogeneidad de tejidos en los que actúa la 1,25(OH)₂D se relaciona también con un gran número de genes que son influenciados por su efecto. Por ejemplo, entre algunas de sus acciones, se ha demostrado que regula también genes implicados en funciones clave de las células del sistema inmune innato y adaptativo. Se cree que la 1,25(OH)₂D regula la transcripción de aproximadamente un 3% del genoma humano (7,8,30,31).

Al igual que otras hormonas esteroideas, puede generar respuestas rápidas sin tener que generar cambios en la expresión génica. Estas acciones se llevan a cabo mediante receptores de VDR en la superficie celular, aunque todavía no se conoce por completo su alcance (26). Entre estas múltiples acciones cabe destacar la absorción intestinal rápida de calcio, la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, la apertura de los canales de calcio y cloro dependientes de voltaje en osteoblastos y la migración rápida de las células endoteliales (8,26).

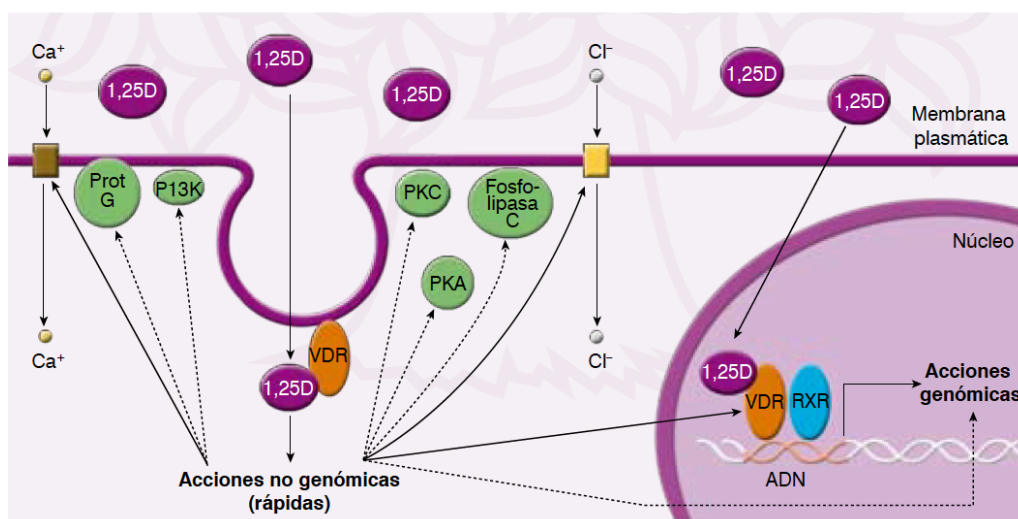


Figura 8. Principales mecanismos involucrados en las acciones genómicas y no genómicas de la 1,25(OH)₂D. Obtenido de Zuluaga y cols. (8).

2.5.2 ACCIONES ESQUELÉTICAS

Como es bien conocido, la vitamina D es un componente esencial de las interacciones entre los riñones, el hueso, la glándula paratiroides y el intestino, que mantiene los niveles de calcio y fósforo dentro de unos límites estrechos, con el fin de producir una mineralización correcta, y por consiguiente mantener la integridad del esqueleto. La 1,25(OH)₂D interactúa con los receptores VDR con lo que genera dos principales efectos, dentro de los múltiples relacionados, que son: promover la absorción intestinal de calcio y fósforo, y liberar calcio y fosfato de la matriz mineral ósea (32) (Figura 9).

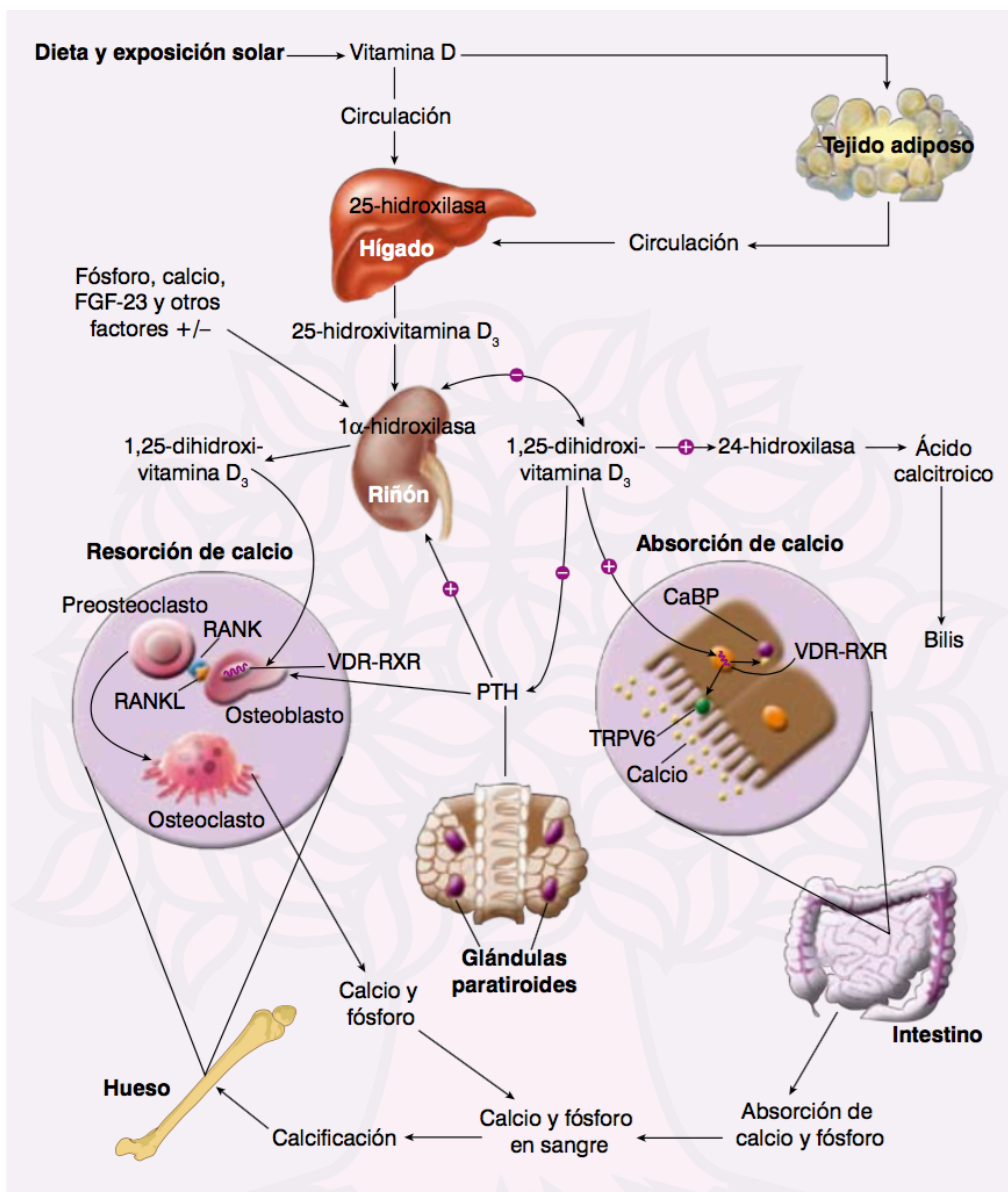


Figura 9. Síntesis y metabolismo de la vitamina D en la regulación del metabolismo del calcio, fósforo y hueso. Obtenido de Zuluaga y cols. (8).

A nivel intestinal, la 1,25(OH)D aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado e induce la captación del calcio por mecanismos de transporte activo. Para ello interactúa sobre los receptores de membrana y se une a su receptor nuclear, formando el complejo 1,25(OH)D-VDR-RXR, para así aumentar la expresión de los canales epiteliales de calcio (TRPV6) y la proteína de unión al calcio o Calbidina (CaBP) (Figura 9). Adicionalmente, la 1,25(OH)D incrementa el transporte de fosfato en la superficie luminal de los enterocitos del yeyuno e íleon, a través de la expresión de la proteína cotransportadora de sodio-fosfato (7,8). La contribución de la 1,25(OH)D es fundamental para la absorción intestinal de calcio, sobre todo cuando el aporte es mediante alimentos o compuestos poco ionizables (7). La eficiencia de la absorción del calcio tanto renal como intestinal, así como la del fósforo, está incrementada en presencia de 1,25(OH)D (24).

Una vez absorbidos el calcio y el fósforo, la 1,25(OH)D ayuda a conservar una concentración sérica suficiente para mantener la mineralización pasiva de la matriz ósea. También influye en distintos procesos a nivel óseo, que van desde el desarrollo de la placa de crecimiento, hasta el control de la homeostasis ósea, al regular el equilibrio entre la resorción osteoclástica y la formación osteoblástica (8,33). La resorción de calcio en el hueso es llevada a cabo cuando existe deficiencia de calcio sérico. La 1,25(OH)D actúa en el VDR de los osteoblastos para activar la expresión de la citoquina del receptor activador para el factor nuclear K (RANK). El RANK de la membrana de los precursores de los osteoclastos se une con el ligando del receptor activador para el factor nuclear K (RANKL), induciendo su diferenciación a osteoclastos maduros, que comienzan a disolver la matriz mineral y osteoide, permitiendo la liberación de calcio y fósforo a la circulación (Figura 9) (7,8,33,34).

La glándula paratiroides presenta una correlación estrecha con el metabolismo de la vitamina D. Intensifica la reabsorción tubular de calcio y estimula a los riñones a producir 1,25(OH)D a partir de 25(OH)D (Figura 10). Cuando existe deficiencia de 1,25(OH)D la glándula paratiroides se hiperplasia e incrementa la síntesis de PTH. La misión de la PTH es conservar el calcio, aumentando la reabsorción tubular proximal y distal. La glándula paratiroides también activa los osteoblastos, los cuales estimulan la transformación de preosteoclastos en osteoclastos maduros, para llevar a cabo la resorción ósea (24,34).

El efecto renal más importante de la vitamina D es la regulación de su propia homeostasis, suprimiendo la función de la 1-alfa hidroxilasa y estimulando la 24-hidroxilasa. También aumenta la reabsorción tubular de calcio y acelera el transporte de calcio en el túbulo distal inducido por la PTH. La PTH disminuye la reabsorción tubular renal de fósforo, condicionando la pérdida de fósforo por la orina e induce la formación de 1,25(OH)D, que aumentará a su vez la absorción intestinal de calcio y fósforo (Figura 10) (23).

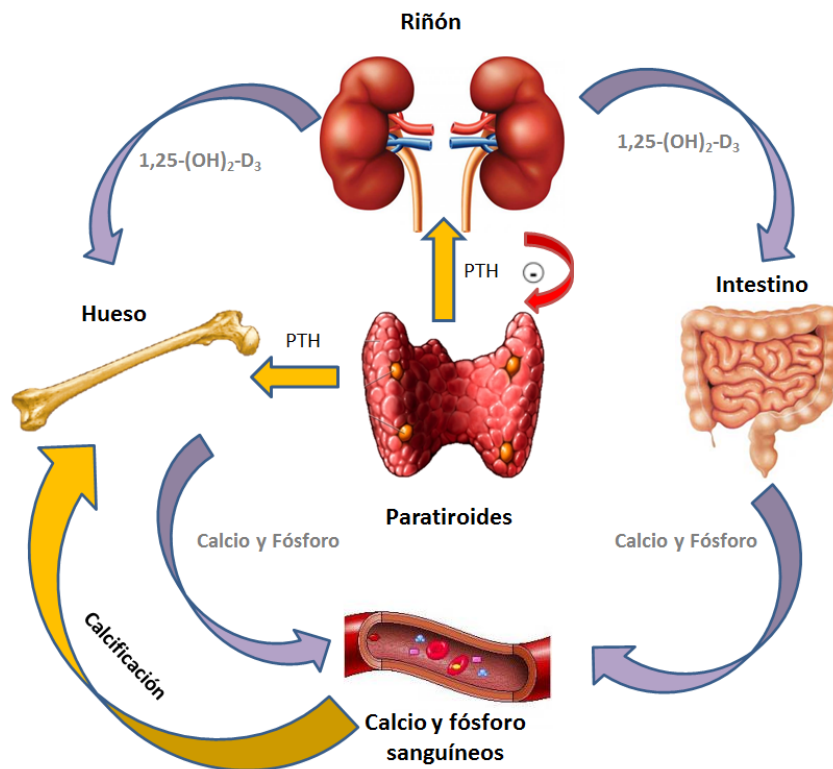


Figura 10. Regulación de la homeostasis de Calcio y Fósforo.

METABOLISMO ÓSEO

El esqueleto se renueva continuamente mediante el proceso de remodelado óseo. El recambio óseo comprende dos fases: la formación y la resorción ósea que son llevadas a cabo gracias al esfuerzo colaborativo y secuencial de un grupo de células que se encuentran dentro de una estructura temporaria denominada "unidad de remodelado óseo" (URO). Estas células son los osteoblastos y los osteoclastos (35).

Los osteoblastos sintetizan la matriz orgánica o sustancia osteoide a un ritmo de 2 a 3 μm por día y expresan una enzima característica, la fosfatasa alcalina, que permite la mineralización ósea. Estas células sintetizan las proteínas colágenas y no colágenas de la matriz orgánica del hueso y dirigen la disposición de las fibrillas de la matriz extracelular, contribuyendo a la mineralización de la sustancia osteoide y gracias a la acción de fosfatasa alcalina, median en la reabsorción llevada a cabo por los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas específicas.

Los osteoclastos son las células encargadas de la reabsorción ósea. Contienen fosfatasa ácida tartrato resistente, la cual permite la defosforilación de las proteínas. Tanto osteoblastos como osteoclastos se encuentran inmersos en la

matriz orgánica o sustancia osteoide, la cual representa un tercio del peso óseo y está formada fundamentalmente por proteínas entre las que destaca el colágeno (90%). La matriz orgánica juega un papel importante en el conjunto del sistema óseo y es algo más que un reservorio de calcio y fósforo, ya que constituye una verdadera reserva de proteínas que participan en la regulación de la diferenciación celular y de la integridad y función del tejido óseo (33).

Los biomarcadores óseos son marcadores específicos que reflejan tanto la formación ósea por la acción de los osteoblastos como la reabsorción ósea por parte de los osteoclastos. Los marcadores que provienen de la actividad de los osteoblastos se denominan marcadores de formación ósea y todos ellos se determinan en sangre (fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y propéptidos del colágeno tipo I amino y carboxilo terminal). Los marcadores que provienen de la actividad de los osteoclastos se denominan marcadores de resorción ósea, y aunque en principio se determinaron únicamente en orina (piridinolinas, hidroxiprolina y calciuria), actualmente es posible disponer de marcadores que se determinan en suero (fosfatasa ácida tartrato resistente isoforma 5b y telopéptidos carboxilo y amino terminales, CTX y NTX respectivamente) (Tabla 2) (36,37).

MARCADORES BIOQUÍMICOS ÓSEOS	
FORMACIÓN ÓSEA	RESORCIÓN ÓSEA
Enzimas del osteoblasto: - Fosfatasa alcalina total - Fosfatasa alcalina ósea específica	Enzimas del osteoclasto: - Fosfatasa ácida tartrato-resistente TRAP 5b
Proteínas de la matriz - Osteocalcina	Proteínas de la matriz -Telopéptido carboxi terminal de colágeno tipo I (CTX) - Telopéptido amino terminal de colágeno tipo I (NTX)
Productos de la síntesis del colágeno - Propéptido N-terminal del colágeno tipo I (PINP) - Propéptido C-terminal del colágeno tipo 1 (PICP)	Productos de degradación del colágeno - Deoxipiridinolina - Piridinolina - Hidroxiprolina - Cociente Calcio/Creatinina

Tabla 2. Marcadores bioquímicos óseos.

Cuando se produce deficiencia de vitamina D tanto en niños como en adultos, disminuye un 15% la absorción de calcio y hasta un 60% la de fósforo, disminuyendo el calcio sérico ionizado (7,8,24,38). Los bajos niveles de calcio estimulan la secreción de PTH, produciéndose finalmente por los mecanismos

antes citados una menor mineralización de la matriz ósea y del cartílago de la placa de crecimiento, y por tanto osteomalacia y raquitismo. El raquitismo es una enfermedad que se produce exclusivamente en niños antes de la fusión de la epífisis de crecimiento. Como los cartílagos siguen expandiéndose, pero su mineralización es inadecuada, se produce un engrosamiento de la placa de crecimiento (Figura 11), lo que aumenta la anchura del hueso. Esto genera alguno de los síntomas clásicos como son el ensanchamiento de muñecas y tobillos. También se produce un retraso en el cierre de las fontanelas con craneotabes, talla baja y mayor susceptibilidad a las infecciones (39).



Figura 11. Raquitismo. Niño de 14 meses, sin aporte vitamínico. Retraso de la maduración ósea visible en los huesos del carpo. Ensanchamiento y desflecamiento en las metafisis de tibia, peroné, cúbito y radio.

Por otra parte, si en los adultos existe un déficit de vitamina D, dado que sus huesos ya no están en crecimiento, se genera una falta de mineralización del osteoide (matriz no mineralizada), produciéndose una disminución de la resistencia del hueso, asociándose por tanto a dolor óseo y mayor riesgo de fracturas (40).

El déficit de vitamina D también puede afectar al desarrollo del sistema muscular. En el músculo encontramos receptores VDR, y según recientes estudios, la 1,25(OH)D podría estar implicada en la maduración de los miocitos (4). En un estudio realizado en Beirut en niños en edad escolar de entre 10 y 17 años, se observó que la suplementación durante un año con 50 mcg/día (2000 UI) de vitamina D incrementaba la masa magra, en comparación con los que recibían 5mcg/día (200 UI)(41).

2.5.3 ACCIONES EXTRAESQUELÉTICAS

El hallazgo de la expresión de VDR, así como la expresión de la enzima hidroxilasa en distintas células del organismo que no son células del intestino, riñón o sistema musculoesquelético, sugiere que existen múltiples acciones no calciotrópicas de la vitamina D.

Directa o indirectamente, la vitamina D controla infinidad de genes, incluyendo aquellos responsables de la proliferación y apoptosis celular, así como de la inmunomodulación (24). Estas acciones, entre otras, explican la relación de su deficiencia con múltiples tipos de enfermedades tales como las enfermedades autoinmunes, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, las infecciones y el cáncer (Figura 12).

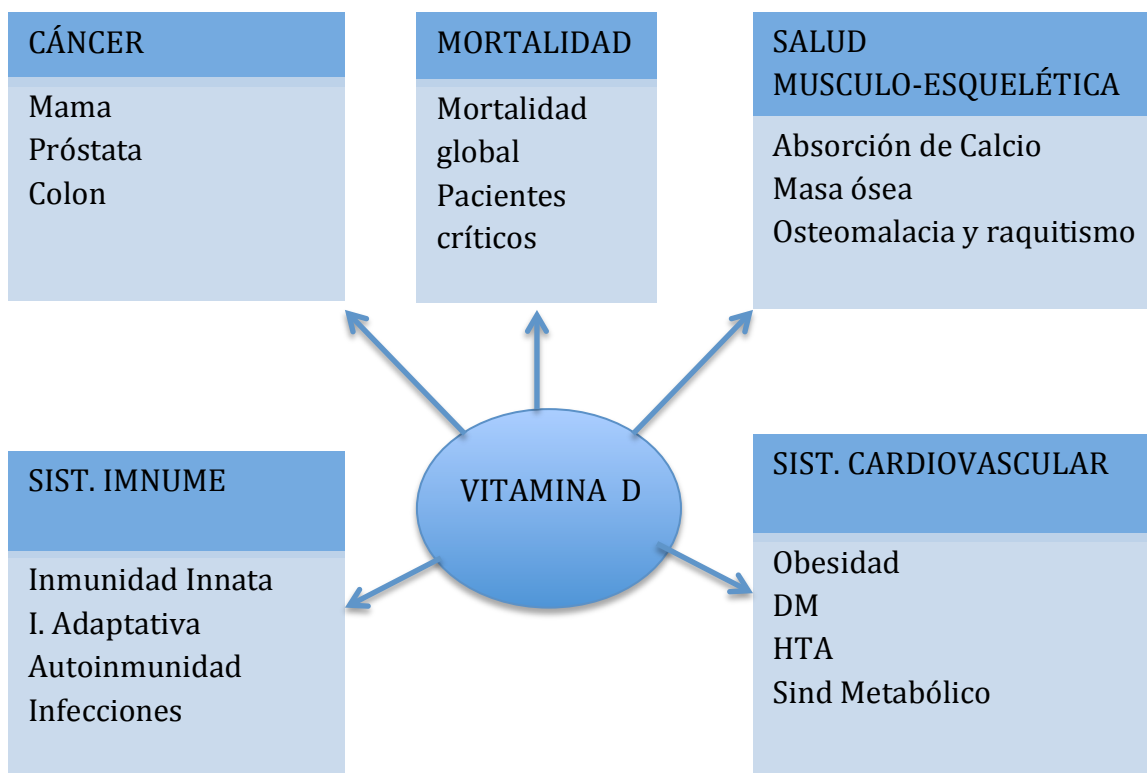


Figura 12. Relación entre vitamina D y distintas condiciones de salud. Modificado de Laing y cols. (42).

SISTEMA INMUNE

Las interacciones con el sistema inmune son las más conocidas entre sus efectos no clásicos (43). La vitamina D se expresa en la mayoría de células del sistema inmune a través de su receptor VDR, haciendo que aumente la efectividad de la acción del sistema inmune ante las infecciones e inhibiendo el desarrollo de autoinmunidad, así como el rechazo a los trasplantes (44,45). Se han encontrado receptores VDR en la mayoría de células del sistema inmune, sobre todo a nivel de las células presentadoras de antígenos: linfocitos, monocitos/macrófagos y células dendríticas (46). La relación entre la vitamina D y la función del sistema inmune fue inicialmente sospechada debido a la mayor frecuencia de infecciones recurrentes de los pacientes con raquitismo, así como en los que presentaban enfermedades renales crónicas (47). También, en la antigüedad, los pacientes con tuberculosis eran expuestos a la radiación solar para poder combatir al *Mycobacterium tuberculosis* (46). En 1998, Rocket y cols. encontraron que la vitamina D es un potente activador del macrófago, aumentando la síntesis de óxido nítrico, el cual es indispensable para la eliminación de micobacterias y posiblemente de otros patógenos intracelulares, a través de la inducción de la óxido nítrico sintetasa (48). Desde entonces, varios estudios han asociado la deficiencia de vitamina D con un riesgo mayor de padecer tuberculosis. Recientemente, se ha descrito que alteraciones en el VDR también pueden generar alteraciones en la respuesta inmune y un mayor riesgo de infecciones por micobacterias (49).

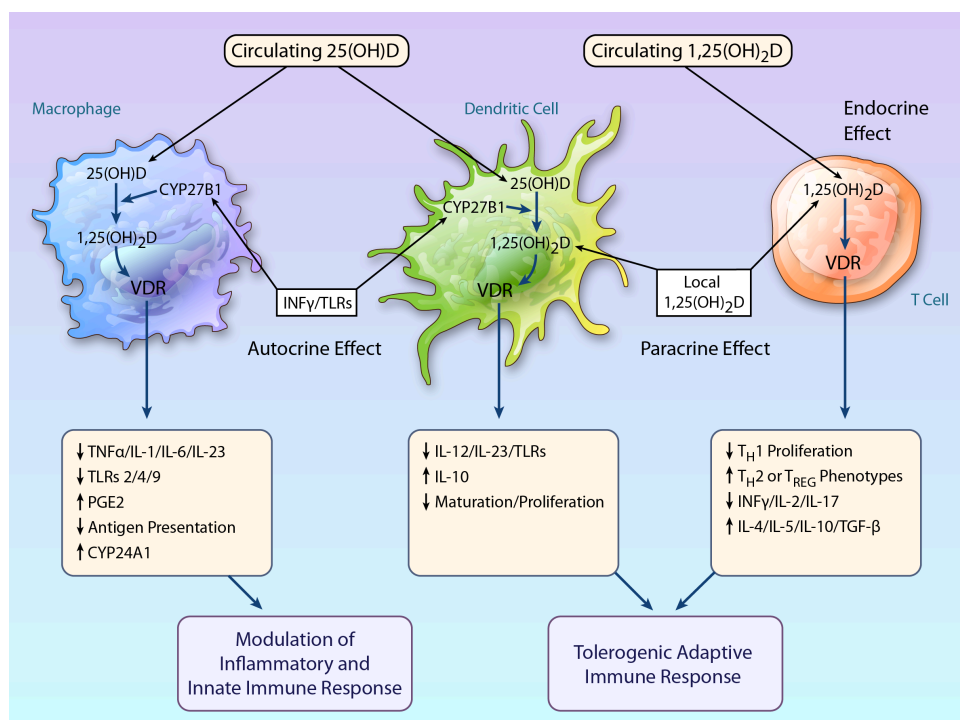


Figura 13. Inmunidad Innata y adaptativa. Modulación inmune: respuestas endocrinas, paracrinas y autocrinas. Obtenido de Norman and Powell y cols. (50).

La vitamina D actúa tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa (Figura 13). En el sistema inmune innato lo hace sobre todo a través de los receptores del tipo “toll receptor” y en el sistema inmune adaptativo a través de la modificación de la diferenciación de las células T, en particular T helper (34).

En el sistema inmune innato, actúa sobre los precursores monocíticos estimulando su diferenciación a macrófagos maduros, los cuales expresan 1-alfa hidroxilasa y son capaces de sintetizar 1,25(OH)D cuando se estimulan con interferón gamma (44,51).

En la figura 14 se muestra la respuesta de los monocitos a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Los receptores de reconocimiento de patrones (TLR2/1) detectan la micobacteria e inducen la expresión de 1 α -hidroxilasa y del VDR, promoviendo que la 25(OH)D se transforme en 1,25(OH)D, que se une a VDR y promueve la regulación transcripcional en el núcleo.

Se generan además otra serie de respuestas como son la inducción de catelicidina (CAMP) y β -defensina 2 (DEFB4), péptidos capaces de destruir el *Mycobacterium tuberculosis*; la supresión de hepcidina reguladora del hierro (HAMP); la promoción de la autofagocitación y la expresión de NOD2, así como la regulación de la expresión del receptor toll-like (TLR) entre otras acciones (45).

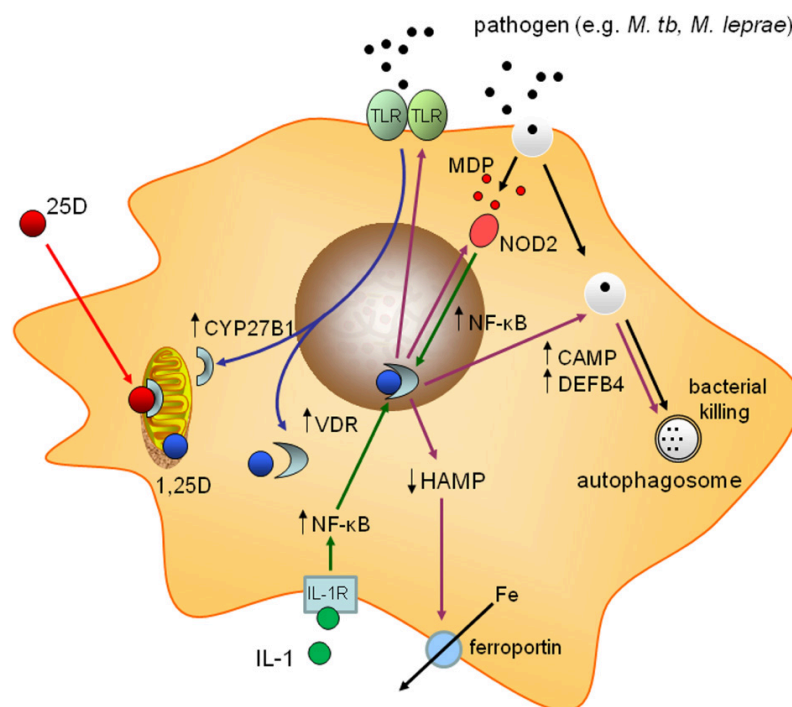


Figura 14. Representación esquemática de la respuestas de monocitos/macrófagos a la infección por bacterias patógenas como *Mycobacterium tuberculosis*. Obtenido de Chun y cols. (45).

También se sabe que la vitamina D puede suprimir la inmunidad innata ya que tiene efecto sobre las células dendríticas y su función de presentación de antígenos. La 1,25(OH)D inhibe la maduración de las células dendríticas derivadas de los monocitos y suprime su capacidad para presentar antígenos, promoviendo con ello un fenotipo tolerogénico que ha podido ser demostrado en distintos modelos animales (52), lo que podría ser muy útil en trasplantes y control de enfermedades autoinmunes.

En cuanto a la inmunidad adaptativa, la 1,25(OH)D suprime la proliferación, diferenciación y producción de inmunoglobulinas de los linfocitos B, y modula en los linfocitos T la proliferación y producción de citoquinas (53). Inhibe la expresión de citoquinas Th1 proinflamatorias (IL-2, IFN γ , TNF) e induce la expresión de citoquinas Th2 antiinflamatorias (IL-4, IL-5 e IL-10) (50). Además de estas interacciones, la vitamina D es capaz de inducir la generación de linfocitos T reguladores (CD4+, CD25+) los cuales promueven la tolerancia a autoantígenos (44).

AUTOINMUNIDAD

Dada la relación de la vitamina D en la regulación del sistema inmune y por su acción en la inhibición del fenotipo Th1 y la activación del fenotipo Th2 en combinación específicamente con la tolerancia a autoantígenos, la concentración inadecuada de vitamina D podría desencadenar o exacerbar las reacciones autoinmunes. Los niveles inadecuados de vitamina D confieren un alto riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes. Se ha demostrado que vivir a mayor latitud confiere mayor riesgo de enfermedades autoinmunes como enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, y lupus entre otras, lo cual se asocia muy probablemente a los niveles bajos de vitamina D (8).

En la Esclerosis Múltiple existe una fuerte evidencia del beneficio profiláctico que ofrece la vitamina D sobre el desarrollo de la enfermedad. Tras un estudio de casos y controles realizado en más de siete millones de participantes, se demostró que niveles séricos de 25(OH)D superiores a 20.8 ng/mL eran un factor protector para el desarrollo de la enfermedad en población blanca (OR 0,59; IC 95% 0,36-0,97) (54).

Se han encontrado niveles séricos bajos de vitamina D en la mayoría de pacientes con artritis reumatoide (55), y en los modelos murinos de artritis reumatoide la suplementación con 1,25(OH)D ha logrado disminuir la incidencia y severidad de esta enfermedad. También se han encontrado niveles deficientes de vitamina D en los niños con artritis idiopática juvenil, presentando, aquellos pacientes que al

debut tienen niveles más bajos, una afectación sistémica y poliarticular mayor que aquellos con niveles más elevados (56).

La fiebre periódica con aftas, faringitis y adenitis cervical conocida como PFAPA es una enfermedad autoinflamatoria que afecta mayoritariamente a niños en edad escolar. En 2014 se publicó un estudio realizado en Italia por Stagi y cols. sobre los niveles de vitamina D que tenían un grupo de niños afectados de PFAPA y los efectos que en ellos producía la suplementación con vitamina D. A pesar de ser un estudio con un tamaño muestral reducido, pudieron demostrar que los pacientes con PFAPA presentaban niveles más bajos de vitamina D que la población sana, y que en aquellos pacientes a los que se les suplementaba presentaban menos episodios febriles durante el año, y los episodios que presentaban eran más recortados (57).

La mayoría de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), incluyendo la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) presentan niveles bajos de 25(OH)D, incluso cuando la enfermedad se encuentra en remisión (58-60). Existen varios factores de riesgo que concurren en estos pacientes que pudieran explicar esta deficiencia: la malabsorción ocasionada por la enfermedad, el consumo elevado de corticoesteroides y períodos de convalecencia prolongados que impiden una adecuada exposición solar (61). Se ha demostrado que la EII empeora en ausencia de suplementación con vitamina D y mejora con su administración (62,63).

Baek y cols. realizaron un estudio en 226 niños con dermatitis atópica y/o sospecha de alergia alimentaria, observando que los pacientes con sensibilización a ciertos alimentos, predominantemente el trigo y la leche, presentaban niveles más bajos de vitamina D, habiendo una correlación inversa entre los niveles de vitamina D y la cantidad de sensibilizaciones que presentaban (Figura 15) (64).

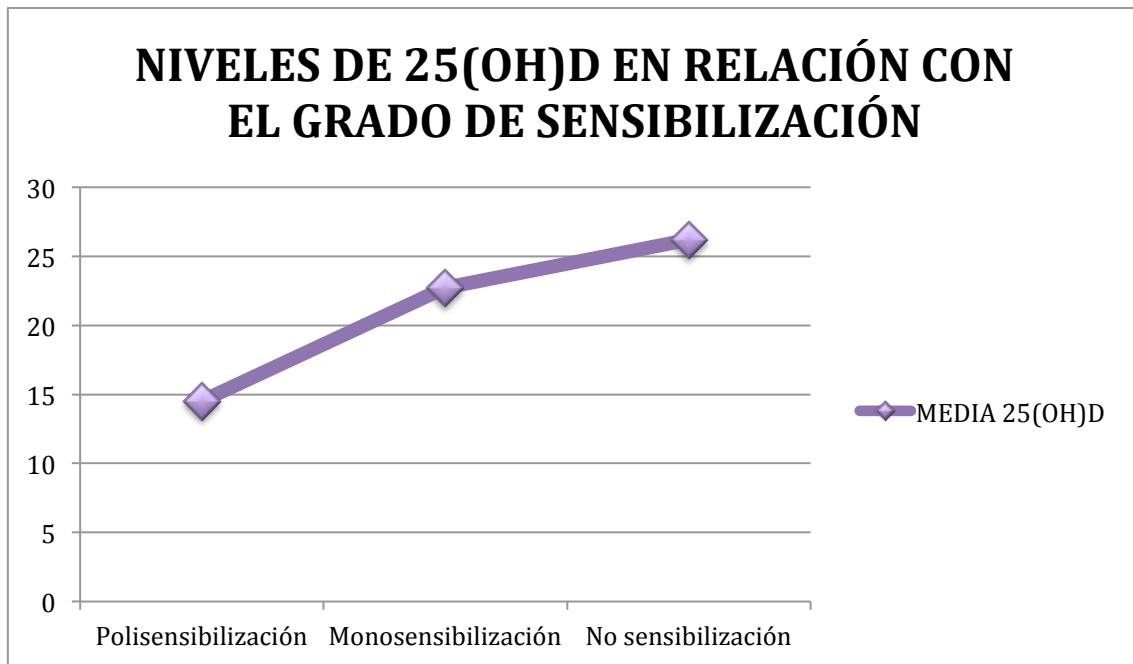


Figura 15. Niveles medios de 25(OH)D según grado de sensibilización, considerando 3 categorías: polisensibilizado, monosensibilizado y no sensibilizado, según el estudio de Baek y cols. (64).

INFECCIONES RESPIRATORIAS

Las infecciones respiratorias siguen siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en la edad pediátrica. Se ha observado en múltiples estudios una relación entre los niveles deficientes de vitamina D y las infecciones respiratorias (65). En un sujeto sano, la compleja interacción entre la inmunidad innata y adaptativa se mantiene equilibrada para obtener una respuesta adecuada a las infecciones a través de la regulación de la vitamina D. El sistema inmune detecta y responde a la presencia de bacterias intracelulares produciendo más 1,25(OH)D para activar el VDR y expresar los péptidos antimicrobianos endógenos que permiten al sistema inmune innato atacar a los patógenos intracelulares. La producción renal de 1,25(OH)D está estrechamente autorregulada, creándose un feedback negativo cuando existe un aumento de vitamina D circulante. Algunos tejidos extrarrenales son capaces de convertir, tras ser estimulados por las citoquinas, la 25(OH)D en 1,25(OH)D. Esta producción extrarrenal en tejidos infectados con bacterias intracelulares puede dar lugar a un exceso en la producción de 1,25(OH)D que puede contribuir a los bajos niveles de 25(OH)D encontrados en las infecciones (58,66). Otra de las hipótesis por las que se cree que la vitamina D juega un papel crucial en las infecciones respiratorias es debido a que el pico máximo de incidencia ocurre en invierno, época del año donde la síntesis de vitamina D está disminuida (65).

Entre las infecciones que se han relacionado con el déficit de vitamina D podemos incluir la otitis media aguda, la faringoamigdalitis aguda, la rinosinusitis, la neumonía y la bronquiolitis (65,67). También se ha podido observar que niveles más bajos de vitamina D suponen un riesgo de presentar mayor severidad del proceso, y de requerir mayores necesidades de oxigenoterapia y soporte respiratorio durante su estancia hospitalaria (68).

Un estudio de casos y controles realizado en la India demostró que la deficiencia de vitamina D era un factor de riesgo independiente para padecer infecciones respiratorias de vías bajas más severas en pacientes por debajo de los 5 años de edad (69). Un metaanálisis realizado sobre ensayos clínicos mostró que la suplementación profiláctica con vitamina D en la edad pediátrica reducía significativamente el riesgo de contraer una infección respiratoria (OR 0,58 IC 95% 0,41-0,8) (70).

ASMA

Ciertos grupos de investigadores han demostrado una alta prevalencia de déficit de vitamina D entre los pacientes asmáticos (71,72). Algunos estudios relacionan la función pulmonar de los pacientes con enfermedades pulmonares y la concentración de vitamina D tanto en niños como en adultos. En un estudio llevado a cabo en 1315 sujetos con una edad media de 10,3 años se observó que existía una relación estrecha entre los niveles de vitamina D y la capacidad pulmonar, aumentando 3,6 mL la capacidad vital forzada (FVC) por cada nanogramo de aumento en la concentración sérica de 25(OH)D. Se hipotetiza que pueda ser debido a que la vitamina D juega un papel crucial en la remodelación de la vía aérea o bien debido a su papel activo en la regulación de la inflamación y en la modulación del riesgo de infecciones respiratorias (73).

Un estudio realizado en Turquía mostró resultados similares, al observar que el déficit de vitamina D estaba significativamente asociado a un peor control del asma y peor función pulmonar, observándose también que existe una relación importante de los niveles de vitamina D con las estaciones del año, encontrando una disminución importante de los niveles de proteína de unión a la vitamina D y de la capacidad pulmonar durante los meses de invierno (Figura 16) (74).

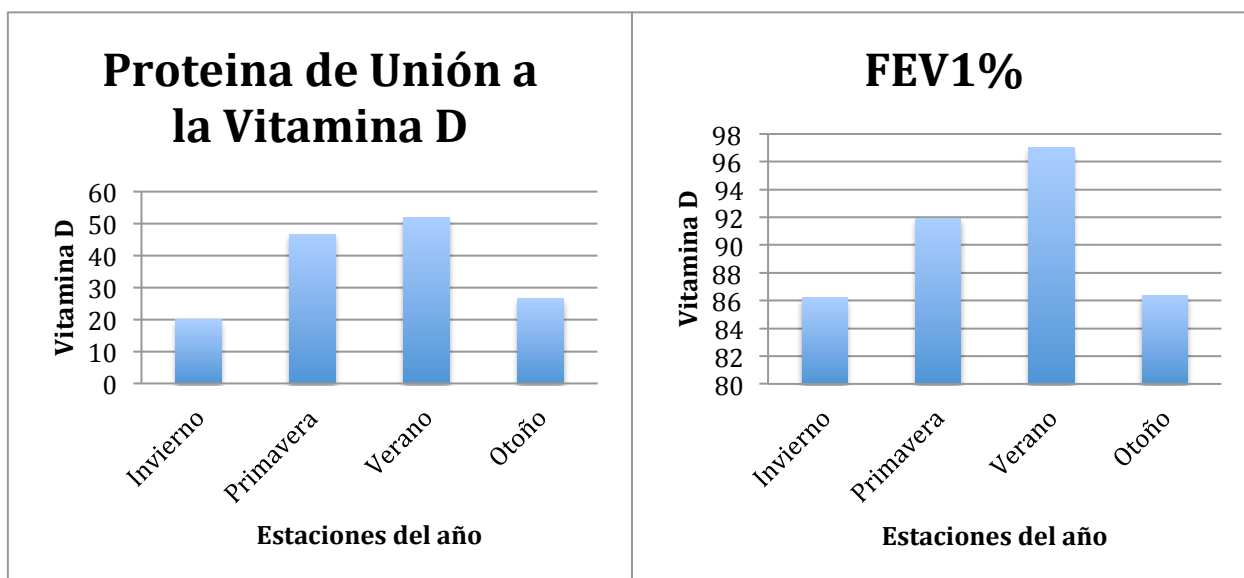
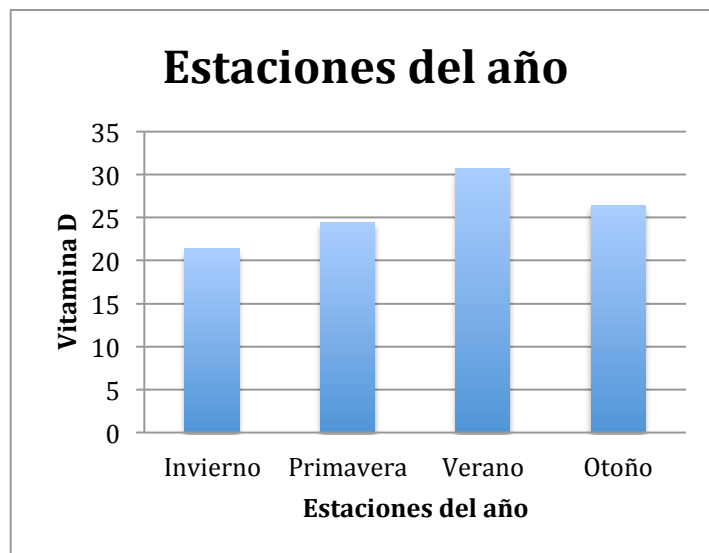


Figura 16. Distribución por estaciones del año de la concentración de vitamina D y su relación con otros parámetros. Obtenido de Batmaz y cols. (74).

En una revisión sistemática sobre el empleo de la suplementación de vitamina D para evitar infecciones respiratorias agudas en la edad pediátrica se llegó a la conclusión de que dicha suplementación no reducía el riesgo de infección, ni disminuía la mortalidad o el número de ingresos en pacientes sanos, pero sí tenía un efecto protector en la exacerbación del asma en aquellos pacientes previamente diagnosticados. Sin embargo estos datos necesitarían corroborarse mediante estudios más amplios y con una dosificación determinada de vitamina D (75).

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Algunos estudios han mostrado que los niveles circulantes de vitamina D podrían estar relacionados con los niveles de presión arterial y de riesgo cardiovascular (76). Ciertas células, como las células endoteliales, las del músculo liso o los cardiomiocitos, que tienen una función relevante en la fisiología y patología del sistema cardiovascular, están influenciadas por la vitamina D, la mayoría expresan CYP27B1 permitiendo la síntesis local de 1,25(OH)D, lo que podría explicar la asociación entre enfermedad cardiovascular y vitamina D (50).

La 1,25(OH)D interviene en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, participando así en la regulación de la presión sanguínea, habiéndose observado en ciertos estudios que individuos que viven a mayores latitudes con menor exposición solar, presentan una reducción en la síntesis de vitamina D endógena, y secundariamente niveles más altos de presión arterial sistólica y diastólica (76). La suplementación con vitamina D3 reduce la presión arterial en pacientes con hipertensión y la 1,25(OH)D reduce la presión arterial, la actividad de la renina plasmática y los niveles de angiotensina II en pacientes con hiperparatiroidismo (77).

A pesar de la importancia de estas observaciones, el mecanismo que subyace en la relación entre la vitamina D y la presión arterial y la actividad de la renina plasmática es desconocido. Para intentar constatar este hecho Li y cols. demostraron que los ratones knockout para el receptor de la vitamina D (VDR-null) tienen una elevación sostenida de la expresión de renina plasmática y mayores cifras de presión arterial. El aumento de la síntesis de renina conduce a un aumento de la producción de angiotensina II en plasma a partir de angiotensinógeno, que impulsa a los ratones a aumentar la ingesta de agua y la absorción intestinal de sal, ya que la angiotensina II es un potente agente inductor de la sed a nivel del sistema nervioso central, así como un potente estimulador de la absorción intestinal de sodio. Como resultado, los ratones mutantes tienen que desarrollar poliuria hipernatriúrica para mantener el volumen y homeostasis electrolítica. Dado que la angiotensina II es un potente vasoconstrictor, su aumento también conduce al desarrollo de hipertensión e hipertrofia cardíaca en dichos ratones (78). Además de demostrarlo en modelos animales, se ha podido comprobar en pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis, en los que se ha logrado la regresión de la hipertrofia miocárdica al restituir los niveles de 1,25(OH)D (77).

Adicionalmente, los ratones que no poseen 1 α -hidroxilasa tienen mayor actividad de renina plasmática, y por tanto también mayores niveles de presión arterial e hipertrofia cardíaca (79,80).

En un estudio realizado por Wang y cols. en la población de Framingham, estudiaron la relación de los niveles de vitamina D con el riesgo de padecer eventos cardiovasculares. Se estudiaron 1739 participantes del estudio Framingham, los cuales inicialmente no presentaban enfermedad cardiovascular, y tras un seguimiento de 5 años se encontró que concentraciones de vitamina D inferiores a 10 ng/ml confieren un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1,8 (IC 95% 1,05-3,08), en comparación con concentraciones superiores a 15 ng/ml, incluso tras eliminar posibles factores confusionales, como la edad, el sexo, la hipertensión, la diabetes, la dislipemia, el tabaquismo y la obesidad (Figura 17) (81).

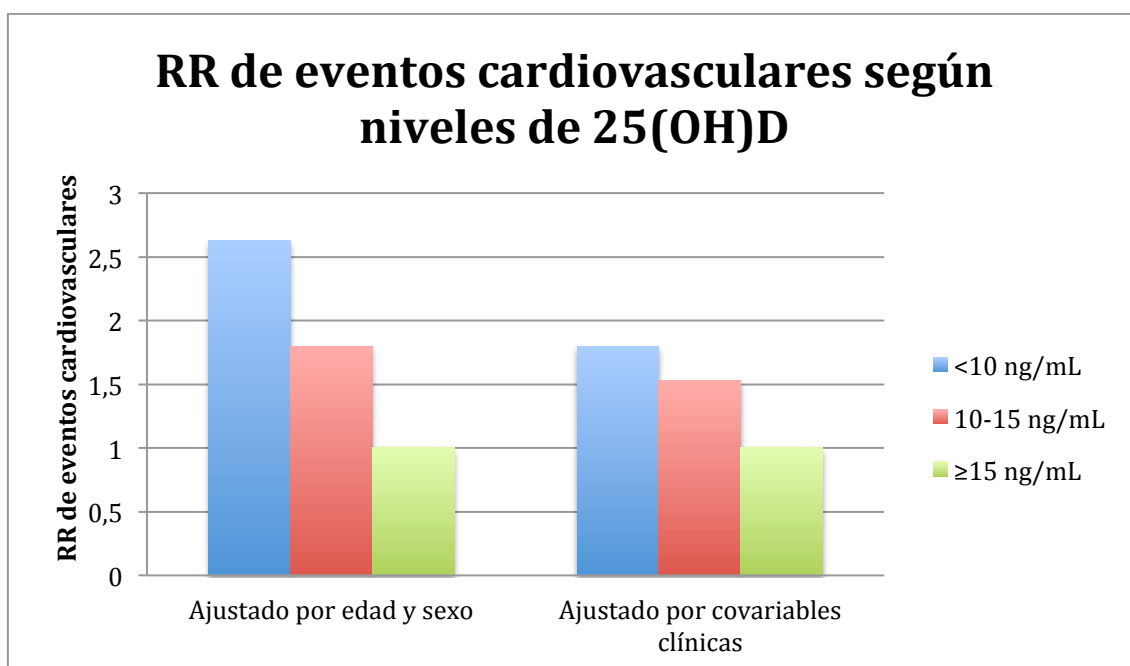


Figura 17. Riesgo relativo de eventos cardiovasculares a 5 años, según la concentración de 25-hidroxivitamina D3. Modificado de Wang y cols. (81).

En el estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) realizado en población sana representativa en la que se realiza una encuesta acompañada de un examen médico y una analítica sanguínea, se puso de manifiesto que las personas con enfermedad cardiovascular presentaban niveles deficientes de vitamina D (50). Unos años más tarde, en una cohorte del estudio NHANES III se pudo comprobar que los individuos con concentración de vitamina D inferior a 17,8 ng/mL tuvieron un riesgo de mortalidad de hasta el 26% mayor si se comparaban con aquellos individuos con concentraciones de vitamina D superiores a 17,8 ng/ml (82).

La deficiencia de vitamina D también actúa como factor de riesgo cardiovascular independiente ya que aumenta la inflamación asociada con la aterosclerosis (81).

Atabek y cols. también demostraron que los individuos con niveles bajos de vitamina D presentan un aumento del riesgo cardiovascular. Estudiaron a 247 niños obesos entre 8 y 16 años sin otras enfermedades, como por ejemplo la diabetes, que pudieran actuar como factor de confusión. Midieron el grosor de la íntima media de la arteria carótida en todos los niños, observando que aquellos que presentaban concentraciones de vitamina D más bajas tenían un aumento del grosor de dicha capa. También observaron la asociación entre concentraciones bajas de vitamina D y puntuación elevada para el síndrome metabólico, duplicando por tanto el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular en el futuro (83).

OBESIDAD

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con la obesidad (84–87). Dado que la vitamina D circulante se deposita en el tejido adiposo, la existencia de grasa corporal excesiva retendría la vitamina D (88).

Recientemente, algunos estudios relacionan la hipovitaminosis D con el exceso de grasa corporal. En el trabajo realizado por la Unidad de Nutrición y Metabolismo Pediátrico del Hospital de Santiago se pone de manifiesto que existe una relación inversa significativa entre la concentración de 25(OH)D y el índice de masa corporal (IMC) ($r:-0,154$, $p<0,01$) tras haber estudiado a 475 niños y adolescentes, de los cuales 54% presentaban obesidad, y 37% concentraciones de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml (89).

Vimaleswaran y cols. realizaron un estudio en múltiples cohortes de adultos con el objetivo de dilucidar cuál era la asociación entre vitamina D y obesidad, demostrando genéticamente que un mayor IMC conlleva concentraciones de vitamina D más bajas, sin embargo no encontraron evidencia de la relación contraria, por lo que no se puede decir que concentraciones bajas de vitamina D promuevan un aumento de grasa corporal (90). En la población pediátrica también se ha podido observar que la concentración de vitamina D disminuye en aquellos pacientes obesos durante la pubertad, en comparación con los obesos prepúberes (91,92).

Yao y cols. (93) realizaron un metaanálisis de distintos trabajos publicados sobre la relación de la vitamina D con la obesidad en la edad pediátrica, observando que existía un alto porcentaje de sujetos obesos con déficit de vitamina D, siendo de hasta un 66% en algunas series, en comparación con aquellos que no presentaban obesidad, cuyo porcentaje del déficit era mucho menor (Tabla 3).

	Año	País	n	% de Déficit	
				Obesos	Control
Turer	2013	Estados Unidos	12292	34,0%	20,98%
Reyman	2014	Holanda	96	56,25%	15,62%
Ling Feng	2013	China	183	66,6%	10,47%
Junshi Li	2015	China	526	47,45%	9,4%
Olson	2012	Estados Unidos	498	49,87%	21,83%
Elizondo-Montemayor	2010	México	954	27,27%	13,13%

Tabla 3. Estudios de investigación en edad pediátrica sobre la vitamina D y la obesidad. Modificado del metaanálisis de Yao y cols. (93).

Se ha podido relacionar también el déficit de vitamina D con un aumento de la concentración de triglicéridos en sangre. En la edad pediátrica se han realizado múltiples estudios hasta la fecha. Un estudio realizado en escolares de Madrid por Rodríguez y cols., relaciona el déficit de vitamina D con la hipertrigliceridemia. Aquellos niños con una concentración de vitamina D inferior a 17,4 ng/ml tenían significativamente mayor concentración de triglicéridos en sangre que los que presentaban concentraciones superiores de vitamina D (94). Resultados similares se observan también en el estudio de Gutiérrez-Medina y cols., donde se encontraron concentraciones más elevadas de triglicéridos en los pacientes obesos con déficit de vitamina D respecto a los pacientes obesos que no presentaban déficit (95).

En el estudio de Censani y cols. realizado en pacientes obesos, además de encontrar una alta prevalencia de hipovitaminosis D (55%), comprobaron que el déficit de vitamina D tiene una asociación estadísticamente significativa con el aumento de los triglicéridos, del colesterol total y del colesterol LDL, presentando por ello un aumento de los lípidos aterogénicos y por ende un aumento del riesgo cardiovascular (Figura 18) (96). En el ensayo clínico de Kelishadi y cols. se demostró que aquellos pacientes obesos que recibían tratamiento con vitamina D oral (300000 UI) presentaban a las 12 semanas un descenso estadísticamente significativo de la concentración de triglicéridos e insulina, así como del índice de resistencia a la insulina (97), lo que se había comprobado también en mujeres obesas que presentaban un aumento en los niveles de vitamina D tras una pérdida del 10% del peso corporal (98).

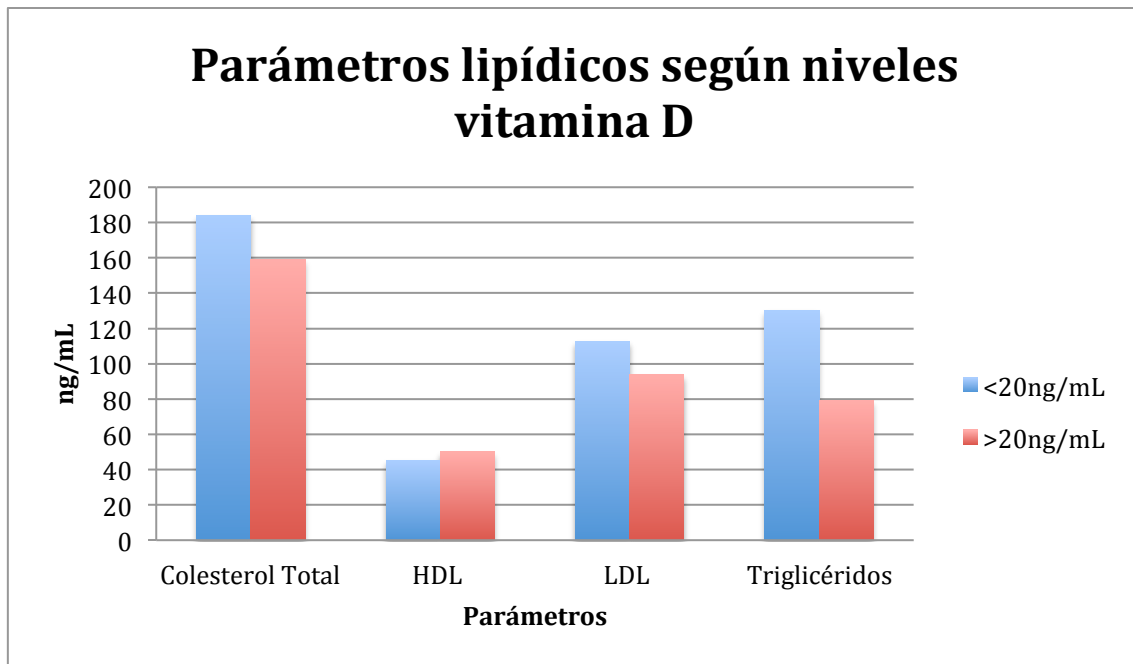


Figura 18. Parámetros lipídicos en pacientes con déficit de vitamina D frente a un grupo de pacientes no deficientes. Obtenido de Censani y cols. (96).

DIABETES MELLITUS

La vitamina D juega un papel primordial en la regulación de la secreción de insulina, pudiendo aumentar la secreción y la sensibilidad a ésta, por lo que su déficit confiere un mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus de tipo 1 y 2 (99,100).

Como se ha comentado previamente, la deficiencia de vitamina D predispone a enfermedades autoinmunes, con lo que también predispone a un mayor riesgo de padecer diabetes mellitus de tipo 1 (DM1). En relación con la DM1 se ha objetivado que los niños al debut tienen menores concentraciones de vitamina D en comparación con los controles sanos (101,102). González de Dios y cols. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis hasta junio de 2007 seleccionando aquellos estudios observacionales con el objetivo de evaluar si la suplementación de vitamina D en la infancia reduce el riesgo de desarrollar DM1, llegándose a la conclusión, tras incluir 5 estudios, de que puede existir un efecto protector con la suplementación de vitamina D, ya que se encontró una reducción de casi el 30% de riesgo de sufrir diabetes de tipo 1 en niños que habían recibido alguna vez suplementos de vitamina D, precisándose más estudios de causalidad (103). En este metaanálisis se incluía el estudio de Hyppönen realizado en Finlandia, uno de los países con más alta incidencia de DM1, en el que se observó que aquellos niños que habían tomado vitamina D durante la infancia tenían un riesgo significativamente menor de desarrollar DM1 (RR 0,22 con IC 95% 0,12-0,75) (101).

En cuanto a la asociación entre la latitud y la DM1, se ha visto que las poblaciones con mayor latitud como Finlandia, Suecia o Noruega presentan una mayor incidencia de esta enfermedad (Figura 19), incluso cuando se hace análisis multivariante considerando otros factores. Este hecho se explica probablemente porque en las zonas de mayor latitud hay menor radiación UVB y con ello una menor producción endógena de vitamina D (104).

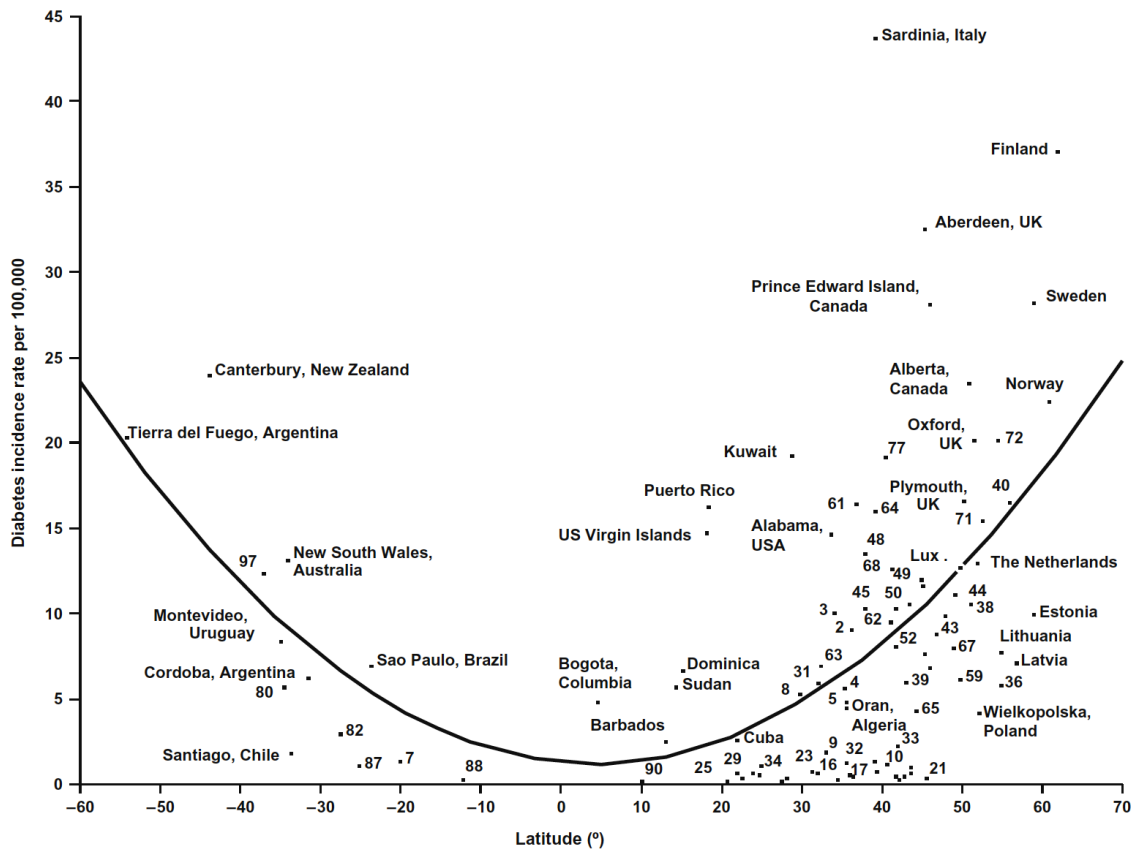


Figura 19. Tasas de incidencia de DM1 estandarizadas por edad por 100,000 niños menores de 14 años de edad, por latitud, en 51 regiones en todo el mundo. Obtenido de Mohr y cols. (104).

En cuanto a la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2), se ha descrito que los pacientes presentan mejoría de la resistencia a la insulina cuando tienen mayores concentraciones de vitamina D, lo que se explicaría debido a que los receptores que existen en las células beta pancreáticas, tras el estímulo de la vitamina D3, facilitan la producción de insulina. También encontramos estos receptores en los tejidos blancos de la insulina, favoreciendo así la sensibilidad de estos tejidos y disminuyendo la resistencia periférica (105).

PUBERTAD PRECOZ

Otra de las patologías con las que se ha intentado relacionar el déficit de vitamina D es con la pubertad precoz. En un estudio realizado en Corea en el que estudiaron a 60 chicas con Pubertad Precoz Central (PPC) frente a controles sanos, observaron que había una diferencia estadísticamente significativa en la concentración de vitamina D entre ambos grupos, siendo menor en el grupo de PPC (17.1 ± 4.5 ng/mL vs 21.2 ± 5.0 ng/mL, $p < 0.05$) (Tabla 4)(106).

25(OH)D	PPC	Grupo Control	Total
< 20 ng/mL	42	13	55
> 20 ng/mL	18	17	35
Total	60	30	90

Tabla 4. Prevalencia de déficit de vitamina D en los dos grupos del estudio de Lee y cols. (106).

ANEMIA

En el estudio NHANES de los años 2001-2006 también se investigó a los pacientes pediátricos sanos que presentaban cifras de hemoglobina en rango de anemia, según sexo y edad, para valorar la asociación con la concentración de vitamina D. De los 10410 pacientes incluidos de edades comprendidas entre uno y 21 años, se realizó una división por razas (raza blanca, negra y amerindios) y se concluyó que aquellos pacientes que presentaban anemia tenían concentraciones más bajas de vitamina D en comparación con los pacientes con cifras de hemoglobina normal, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Se observó también que los pacientes de raza negra con anemia presentaban incluso concentraciones aún más bajas de vitamina D (Figura 20) (107).

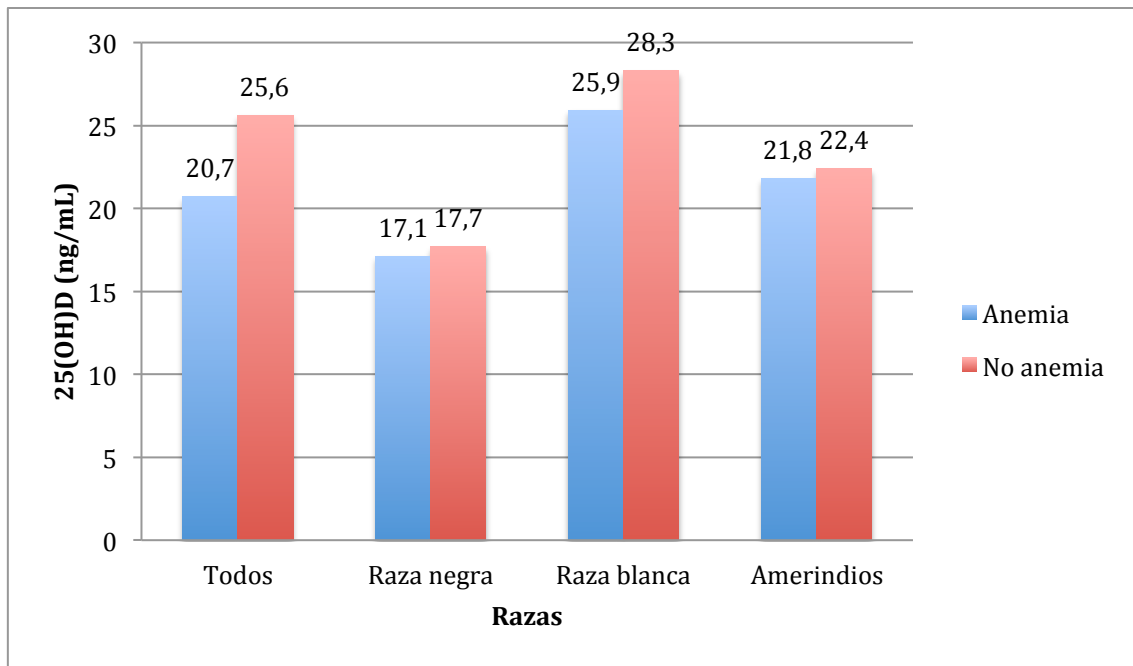


Figura 20. Valores medios de 25(OH)D en niños sanos de edades entre 1 a 21 años (n=10410) según raza y valores de hemoglobina. Modificado de Atkinson y cols. (107).

CÁNCER

Se conoce que la vitamina D regula la expresión genética en muchos procesos celulares, como son la apoptosis, la proliferación, la diferenciación y la modulación de la respuesta inmune. De manera específica, la 1,25(OH)D frena el ciclo celular de las células malignas haciendo que permanezcan en las fases G0/G1 (108). También se ha observado que la vitamina D inhibe el crecimiento de los queratinocitos y estimula su diferenciación, y que las concentraciones de vitamina D por encima de 75 nmol/l (30 ng/ml) mantienen el crecimiento celular bajo control y previenen que las células sean autónomas y se malignicen (109).

Estudios epidemiológicos han demostrado a su vez que existe una asociación entre factores relacionados con concentraciones bajas de vitamina D, como son una latitud mayor, o menor exposición solar, y mayor incidencia de ciertos tipos de cáncer, como el de colon, mama y próstata entre otros (110,111). Asimismo, se han publicado numerosos estudios que demuestran los efectos beneficiosos del estado óptimo de vitamina D sobre el riesgo de padecer cáncer, observándose, por la evidencia acumulada de los estudios observacionales y ensayos clínicos, que tener niveles óptimos de vitamina D entre 40 a 60 ng/mL reduce de manera importante las tasas de incidencia y mortalidad por diversos tipos de cáncer incluyendo colon, mama y ovario. Estas concentraciones de vitamina D podrían alcanzarse con una suplementación adecuada (110,112-114).

En el estudio de Garland y cols., se encontró que con concentraciones de vitamina D de 52 ng/mL se reducía la incidencia de cáncer de mama casi a la mitad (50%), si se comparaba con tener concentraciones inferiores a 13 ng/mL (115). En el estudio de Gorham y cols. se vio que concentraciones de vitamina D inferiores a 33 ng/mL se asociaban con mayor riesgo de cáncer colorrectal, sobre todo si eran inferiores a 12 ng/mL (116). En estudios realizados en mujeres con cáncer de ovario se ha demostrado que las concentraciones de vitamina D son más bajas al diagnóstico, comparadas con las de controles sanos (117).

A pesar de que el cáncer de ovario es muy agresivo y presenta tasas de supervivencia relativamente bajas, de hasta un 60% en algunas series, también se ha visto que concentraciones más bajas de vitamina D en el momento del diagnóstico comportan tasas de supervivencia más bajas en comparación con las mujeres que presentaban niveles óptimos, por lo que concentraciones de vitamina D por encima de 30 ng/mL podrían suponer una menor agresividad de estos cánceres (118-120).

Por lo tanto se observa que a mayores concentraciones de 25(OH)D, menor incidencia y menor tasa de mortalidad por cáncer de colon, mama y ovario, lo cual se comporta como una relación lineal dosis-respuesta, como se puede observar en la figura 21 (115-117).

Se ha relacionado también el déficit de vitamina D con el cáncer en la población pediátrica. Recientemente, en un estudio publicado en 2018 por Gurlek y cols., percibieron que los niños diagnosticados de cáncer presentaban niveles deficientes de vitamina D en el momento del diagnóstico y durante los siguientes 6 meses, con un déficit aproximado de hasta el 79% al diagnóstico (121).

Otros estudios sin embargo, han demostrado que la suplementación en personas que tienen un nivel adecuado no disminuye el riesgo de cáncer, e incluso niveles altos pueden ser un factor de riesgo para el cáncer esofágico (122-124) y para una mayor agresividad del cáncer de próstata (125).

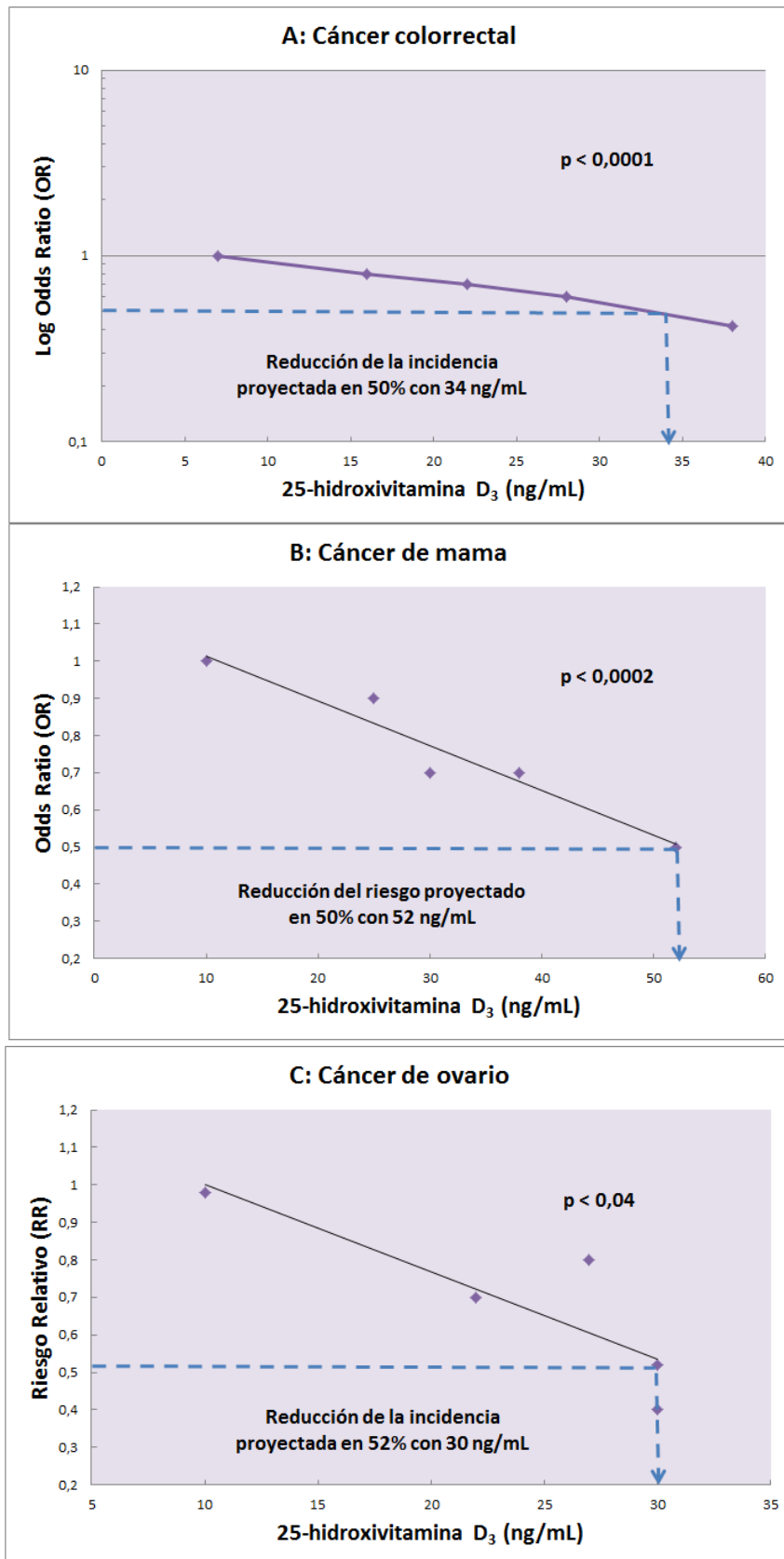


Figura 21. Gradiente dosis respuesta de cáncer, de acuerdo a la concentración de vitamina D. A: Cáncer colorrectal. B: Cáncer de mama. C: Cáncer de ovario. Modificado de Zuluaga y cols. (8,115-117).

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Se ha estudiado también la relación del déficit de vitamina D con distintas patologías neurológicas y psiquiátricas. Se realizó un estudio en pacientes con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDHA) en los que se compararon 60 individuos frente a 30 controles sanos, observando que aquellos pacientes con TDHA presentaban concentraciones de vitamina D estadísticamente significativas más bajas que los controles sanos, sin encontrar otras diferencias en el metabolismo fosfocálcico (Tabla 5) (126).

	TDHA	Grupo control	p
25-OH Vitamina D (ng/mL)	20.9 ± 19.4	34.9 ± 15.4	0.001
Calcio (mg/dL)	9.8 ± 0.6	9.5 ± 0.8	0.663
Fósforo (mg/dL)	5.2 ± 1.2	5.1 ± 0.6	0.774
Fosfatasa Alcalina (U/L)	192.5 ± 58.1	193.1 ± 62.1	0.962

Tabla 5. Concentraciones medias de vitamina D, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina en pacientes con TDHA comparados frente a un grupo control. Modificado de Goksugur y cols. (126).

Se realizó también un estudio con el objetivo de ver si existe relación entre las enfermedades psiquiátricas y el déficit de vitamina D, y se observó que el 48,8% de los pacientes estudiados presentaban niveles deficientes (<10 ng/ml), siendo sólo un 13,9% los que presentaban niveles suficientes definidos como niveles de vitamina D superiores a 30 ng/mL. Se observó también que aquellos pacientes con déficit de vitamina D y enfermedad psiquiátrica presentaban un aumento de los factores de riesgo cardiovascular, sobre todo de síndrome metabólico (triglicéridos, colesterol total, perímetro abdominal, Hemoglobina A1c) una vez ajustados para edad, sexo, raza y estación del año de la extracción (127).

PACIENTES CRÍTICOS

El déficit de vitamina D también ha sido estudiado en pacientes críticos, tanto en la edad adulta como en la pediátrica. El hecho de que se haya relacionado la vitamina D a través de la presencia de sus receptores en sistemas tales como el cardiovascular, el respiratorio o el inmune con distintas acciones extra esqueléticas, ha despertado el interés de conocer su implicación en la recuperación de la enfermedad y en las comorbilidades típicas de los pacientes críticos, como pacientes con sepsis, respuesta inflamatoria sistémica o disfunción metabólica.

Esto implicaría que pudiera estar directamente involucrado en la fisiopatología de la enfermedad y de la inflamación, y llegar a ser un factor de riesgo modificable en estos pacientes (128–133).

Existe una creciente evidencia de que el déficit de vitamina D en poblaciones en estado crítico se asocia con un aumento del riesgo de mortalidad, una estancia prolongada en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y un aumento del riesgo de infecciones (134). Según distintos estudios, la prevalencia del déficit de 25(OH)D en pacientes críticos adultos se encuentra entre el 38 y el 100%. La media de concentración de vitamina D en estos pacientes durante el ingreso oscila entre 4 y 16 ng/ml, siendo concentraciones que representan un déficit importante, y se ha estimado que uno de cada cinco pacientes presenta niveles indetectables (128–130,135). También parece ser que el déficit de vitamina D es predictor de sepsis en el paciente crítico y hace que los pacientes presenten un riesgo aumentado de mortalidad durante su ingreso (136).

También han sido publicados recientemente estudios en distintos países que estiman una prevalencia de déficit de vitamina D en pacientes críticos pediátricos entre el 34,5% y el 69% (Tabla 6), e igualmente se observa una asociación entre el déficit de vitamina D y la gravedad de los pacientes según distintas escalas de gravedad, y un aumento de la estancia media hospitalaria (133,137–142).

	Año	País	n	Déficit vit D
Rippel (137)	2012	Australia	316	34,5%
Madden (138)	2012	Estados Unidos	511	40,1%
McNally (140)	2012	Canadá	326	69%
Bustos (139)	2016	Chile	90	43,3%
García Soler(141)	2016	España	340	43,8%
Onwuneme (142)	2015	Irlanda	120	59%

Tabla 6. Resumen de estudios realizados sobre vitamina D en pacientes pediátricos.

Sin embargo, otro estudio español del año 2014 realizado por Rey y cols. en pacientes pediátricos ingresados en cuidados intensivos muestra una prevalencia del déficit menor, de un 29,5%, detectando niveles más bajos a mayor edad del paciente, relacionándolo también con un mayor peso. A diferencia de otros estudios no encuentran relación con el aumento de días de estancia ni con el aumento de los índices de riesgo de morbilidad durante el ingreso en UCI (Tabla 7) (143).

25(OH)D	< 20 ng/mL n= 46	> 20 ng/mL n=110	p
Edad al ingreso (meses)	97,0 (44,5- 145,0)	34,0 (14,0-98,0)	<0,001
Peso (kg)	23,0 (14,9 - 44,8)	14,4 (10,0 - 30,0)	<0,001
Días de estancia en UCI	3,0 (1,0-5,0)	4,5 (2,0-7,0)	0,067
Escalas de riesgo (PRISM III, valor absoluto)	3,71 ± 3,86	3,34 ± 4,67	0,629

Tabla 7. Datos demográficos, clínicos y de laboratorio en la población de la UCI en pacientes con y sin déficit de vitamina D. Resultados del estudio de Rey y cols. (143).

En 2016 se publicó en la revista Critical Care una revisión sistemática de los estudios realizados en pacientes críticos pediátricos y su asociación con los niveles de vitamina D, incluyendo parte de los estudios arriba citados entre otros, con el objetivo principal de estimar la prevalencia de déficit de vitamina D en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y comparar el estado de la vitamina D con las poblaciones sanas de control. También quisieron evaluar si el déficit de vitamina D se asociaba con un aumento de la morbilidad. De los estudios incluidos infirieron que en algunas series hasta el 50% de los pacientes críticamente enfermos tienen déficit de vitamina D, con un promedio de 25(OH)D significativamente más bajo en los pacientes críticos que en los controles sanos (diferencia de -17.3 nmol/L, IC 95% $-14,0$ a $-20,6$), asociándose también con un aumento de la mortalidad y de la gravedad de la enfermedad (OR 1.62, IC 95% 1.11-2.36) (144).

MORTALIDAD

Los estudios ecológicos y observacionales sugieren que el déficit de vitamina D podría asociarse con una mayor mortalidad por enfermedades ya descritas previamente como el cáncer, enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus, que representan entre el 60% y el 70% de la mortalidad total en países desarrollados. Autier y cols. realizaron un metaanálisis de ensayos aleatorizados, examinando el riesgo de muerte por cualquier causa en los sujetos que habían participado para evaluar el impacto de la administración de suplementos de vitamina D en cualquier condición de salud. De los 18 ensayos que incluyeron con un total de 57311 participantes, se contabilizaron un total de 4777 muertes por cualquier causa durante una media ajustada por tamaño de prueba de 5,7 años. Las dosis diarias de suplementos de vitamina D que habían recibido los participantes en los estudios variaron de 300 a 2000 UI. El riesgo relativo resumido de mortalidad por cualquier causa fue 0,93 (IC 95%, 0,87-0,99) en el grupo que consumió vitamina D, frente al grupo que no estaba suplementado. Con todo ello

concluyeron que la ingesta de dosis ordinarias de suplementos de vitamina D parecía estar asociada con disminuciones en las tasas de mortalidad total, sin embargo se deberían realizar ensayos aleatorizados controlados con placebo basados en la población, con mortalidad total como punto final principal para confirmar dichos hallazgos (145).

En 2014 Chowdhury y cols. también realizaron una revisión sistemática de distintos tipos de estudios, observando en los estudios observacionales de prevención primaria un riesgo relativo aumentado de muerte por enfermedad cardiovascular de 1,35 (IC 95% 1,13 a 1,61), 1,14 (1,01 a 1,29) para la muerte por cáncer, y 1,35 (1,22 a 1,49) para la mortalidad por cualquier causa. Analizando los subgrupos se observó que el riesgo de mortalidad era significativamente mayor en los subgrupos con un menor consumo inicial de vitamina D. Se dedujo que cada disminución de 10 ng/ml de 25(OH)D se asociaba a un 16% de aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas. También revisaron los ensayos controlados aleatorizados, en los que el riesgo relativo para todas las causas de la mortalidad fue de 0,89 (0,80 a 0,99) para aquellos pacientes con suplementación con vitamina D3 y 1,04 (0,97 a 1,11) para la suplementación con vitamina D2, lo que supone reducir la mortalidad en un 11% con vitamina D3 frente a un aumento de mortalidad del 4% en la suplementación con vitamina D2. Todo ello conduce a la evidencia de que existe un aumento de mortalidad con el déficit de vitamina D, y su suplementación reduce significativamente la mortalidad general entre los adultos, a pesar de que harían falta más estudios para establecer la dosis óptima y la duración de la suplementación (146).

Sin embargo, algunos metaanálisis llegaron a poner de manifiesto el aumento del riesgo de mortalidad con concentraciones elevadas de 25(OH)D. Se hipotetizó que si los niveles de 25(OH)D aumentaban por encima de 30 ng/mL aumentaría nuevamente el riesgo de mortalidad global, por lo que si se trazara una curva de mortalidad sería en forma de U (Figura 22) con un aumento del riesgo en las concentraciones bajas y altas de vitamina D. Sin embargo, posteriormente se demostró que mantener las concentraciones de 25(OH)D entre 36 y 70 ng/mL se asociaba con una disminución del riesgo de mortalidad y no con un aumento de ésta (147).

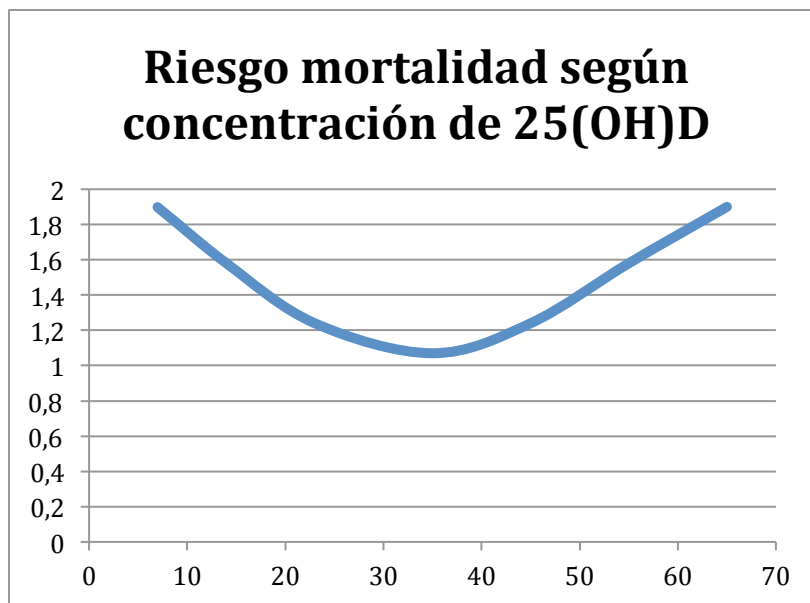


Figura 22. Riesgo de mortalidad según concentración de 25(OH)D.

La asociación de vitamina D y morbimortalidad también se ha estudiado en la edad pediátrica, ya que su déficit no solo produce hipocalcemia severa que puede llevar a tetania, crisis comiciales y muerte, sino que está implicada en un aumento de morbilidad por el riesgo de fracturas e infecciones múltiples entre otras, así como de miocardiopatía dilatada (148).

3. DETERMINACIÓN EN EL LABORATORIO

En la literatura la vitamina D viene expresada en diferentes unidades y formas. Las formas más frecuentes se encuentran resumidas en la tabla 8.

TERMINOLOGÍA EMPLEADA EN LA DETERMINACIÓN DE LA VITAMINA D	
Abreviaturas y sinónimos	Vitamina D2 = ergocalciferol. Vitamina D3 = colecalciferol. 25-hidroxivitamina D = 25(OH)D = calcidiol. 1,25-dihidroxivitamina D = 1,25(OH)D = calcitriol.
Equivalencias	1µg = 2.5 nmol. 1µg = 40 UI. 1 ng/ml = 2.5 nmol/l.

Tabla 8. Terminología empleada en la determinación de la vitamina D.

Se podría pensar que para conocer el estatus de vitamina D la mejor opción sería medir la dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) o calcitriol, que constituye el metabolito activo de la vitamina D, el cual es al menos 10 veces más potente que la 25(OH)D, sin embargo este último presenta una concentración circulante 1.000 veces inferior a la de 25(OH)D y permanece en plasma sólo durante unas 6 horas (29). La vitamina D “nativa” (vitamina D₂ y D₃) tampoco es un buen indicador ya que su concentración en sangre únicamente refleja la ingesta reciente de vitamina D y/o la exposición solar y, por lo tanto, puede variar enormemente en un corto período de tiempo (149). La 25(OH)D, por el contrario, es la principal forma circulante de la vitamina D, además tiene una vida media larga, de dos o tres semanas, y por tanto es el mejor indicador de los niveles de esta vitamina (7,8,13,88,150).

La determinación de la concentración plasmática de 25(OH)D proporciona la mejor medida del estado de reserva de vitamina D, y por tanto debe ser la determinación preferida para su evaluación. Este consenso se basa en que tanto la vitamina D ingerida como la producida en la piel se convierte, casi totalmente en 25(OH)D en el hígado, aunque sólo una parte de ésta es transformada en su metabolito activo. También porque se trata de un metabolito estable y es el mayoritario en el suero (151).

Asimismo se ha observado en casos de hiperparatiroidismo severo que el nivel de 1,25(OH)₂D tiende a mantenerse dentro del rango normal (10). Por lo tanto, la medición directa de 1,25(OH)₂D puede no ser, en todos los casos, un reflejo de la cantidad de 1,25(OH)₂D que se encuentra biológicamente activa en el organismo (17).

Para la determinación de 25(OH)D se pueden utilizar dos tipos de métodos: inmunoquímicos (radioactivos, enzimáticos o quimioluminiscentes) o cromatográficos (HPLC y LCMS-MS), encontrándose en los distintos estudios realizados buena correlación entre ellos (151).

Debido a todas las patologías que se han asociado a la deficiencia de vitamina D, se ha generado un aumento exponencial en las solicitudes de la determinación de 25(OH)D.

El debate surge cuando se tiene que pensar si el aumento del gasto que supone la determinación de 25(OH)D justificaría su determinación en la población general, sabiendo que aporta el dato de las semanas previas y no a largo plazo. También hay que tener en cuenta que no se conoce el rango ideal de referencia y que los valores obtenidos pueden ser diferentes según los laboratorios.

4. CONCENTRACIÓN ADECUADA DE VITAMINA D

Previamente, la deficiencia de vitamina D se definía como concentración inferior a 10 ng/ml asociada al estado clínico de raquitismo, sin embargo en 1997 Chapuy y cols. (152) se basaron para definirla en la relación inversamente proporcional que existe entre la concentración de 25(OH)D y la concentración sérica de PTH, siendo la concentración de vitamina D inadecuada mientras se acompañasen de una elevación compensatoria de la PTH. Por todo ello, se llegó a la conclusión de que el estatus óptimo de la vitamina D era más alto del que se pensaba inicialmente, introduciéndose un nuevo término de “insuficiencia de vitamina D” para describir aquellos individuos con concentraciones séricas superiores a los que se definen como deficiencia pero que todavía son inferiores a los niveles óptimos (153).

Es importante tener en cuenta que los términos deficiencia o insuficiencia no conllevan una enfermedad clínicamente manifiesta, como ocurre con otras vitaminas, sino que pueden asociarse a un riesgo mayor de una serie de eventos de distinta índole con resultados a largo plazo. En el caso de la vitamina D, además de ser un micronutriente esencial, debe considerarse como una hormona involucrada en un complejo sistema endocrino que regula la homeostasis mineral, protege la integridad del esqueleto y modula el crecimiento y la diferenciación celular en una amplia variedad de tejidos, por lo que estos estados de deficiencia e insuficiencia implican un mayor riesgo de las múltiples enfermedades que se han comentado previamente, así como una alteración en la regulación del metabolismo fosfocálcico.

En la siguiente tabla (Tabla 9) se muestran las manifestaciones bioquímicas de los diferentes estadios de la deficiencia de vitamina D.

Deficiencia de vitamina D	Calcio	Fosforo	Fosfatasa Alcalina	PTH	25(OH)D	1,25(OH)D
Temprana	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	N
Moderada	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑
Severa	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑	↓↓↓	↑/N/↓

Tabla 9. Manifestaciones bioquímicas de los diferentes estadios de deficiencia de vitamina D.

Se han propuesto distintos niveles óptimos de vitamina D basándose en diferentes criterios como la relación de esta con la concentración de PTH, la absorción de calcio intestinal o la mineralización ósea.

La glándula paratiroidea es la responsable de mantener una adecuada homeostasis del calcio generando una mayor o menor secreción de PTH, y dado que una de las principales funciones de la vitamina D es contribuir a dicho equilibrio, parece razonable pensar que la concentración de PTH podría servir como marcador de la concentración óptima de vitamina D. Si nos basamos en los niveles de PTH para diagnosticar la deficiencia de vitamina D, distintos estudios han indicado que para mantener la PTH dentro del rango normal se debe mantener una concentración de 25(OH)D superior a 10 ng/mL (154), mientras que otros observan que los niveles de PTH se mantienen intactos con concentraciones de 25(OH)D superiores a 20 ng/mL (155).

Si nos basáramos en la concentración de calcio, en algunos estudios se ha observado que a pesar de que se produzca una caída de los niveles de vitamina D tras el verano de 49 ng/mL a 30 ng/mL esto no implica una menor absorción del calcio intestinal. Y basándose en la densidad mineral ósea, esta no disminuye hasta que no encontramos concentraciones de 25(OH)D por debajo de 20 ng/mL (155).

Existe una gran controversia sobre cuál debería ser el nivel óptimo de vitamina D, y por tanto el punto de corte a partir del cual consideraríamos que existe déficit. Todo ello, unido al hecho de los niveles alternantes de vitamina D debido a las estaciones, la dieta o los suplementos, hace difícil valorar el punto óptimo necesario para mantener un equilibrio adecuado y un control en las distintas enfermedades en las que la vitamina D podría participar.

En 2011 se publicaron las guías de práctica clínica que catalogaban el déficit de vitamina D como aquel con concentraciones de 25(OH)D por debajo de 20 ng/mL, y la insuficiencia entre 21-29 ng/mL (156). Otros grupos también han establecido sus recomendaciones basándose en distintos estudios (Tabla 10) sin llegarse a un consenso mundial (157-160).

En cuanto a la hipervitaminosis D su rango ha sido arbitrariamente definido por la mayoría de expertos como concentraciones de 25(OH)D superiores a 100 ng/ml, sin embargo los síntomas de la intoxicación por vitamina D generalmente no se hacen manifiestos hasta que aumenta la concentración circulante de 25(OH)D por encima de 150 ng/ml (156).

SOCIEDAD	HIPOVITAMINOSIS	NIVEL INSUFICIENTE	NIVEL SUFICIENTE
Endocrine Society Clinical Practice Guideline	< 20 ng/mL	21 a 29 ng/mL	> 30ng/mL
International Osteoporosis Foundation	< 10 ng/mL	< 20 ng/mL	> 20ng/mL
Vitamin D Council	0-40 ng/mL		40-80 ng/mL
Institute of Medicine US: Committee to review dietary intakes	< 12 ng/mL	12-20 ng/mL	> 20 ng/mL
American Academy of Pediatrics	< 20 ng/mL		> 20 ng/mL
ESPGHAN	< 20 ng/mL		> 20 ng/mL
British Pediatric	< 10 ng/mL	10-20 ng/mL	> 20 ng/mL
Organización Mundial de la Salud (OMS)		< 20 ng/mL	
Consenso Mundial para la prevención y manejo de el raquitismo	< 12 ng/mL	12-20 ng/mL	> 20 ng/mL

Tabla 10. Definición de déficit de vitamina D según distintos expertos.

En un estudio realizado por Kuwota y cols. en el que se recogieron los datos de 855 hospitales seleccionados de manera aleatoria en Japón, observaron que había hasta 250 pacientes diagnosticados con un déficit sintomático de vitamina D, con un ratio de 183 al año y una incidencia de 1,1/100000 niños por debajo de los 15 años. En todos estos pacientes la concentración de vitamina D estaba por debajo de 20 ng/mL (161).

En resumen, según la evidencia, niños y adultos deberían mantener una concentración de 25(OH)D por encima de 20 ng/mL para prevenir la osteomalacia y el raquitismo, y para maximizar el efecto de la vitamina D en otros tejidos deberían conseguirse concentraciones por encima de 30 ng/mL (156), ya que la concentración de 25(OH)D que precisa la 1alfa hidroxilasa para sintetizar 1,25(OH)D varía si la acción es endocrina o autocrina/paracrina (162). Por todo ello pensamos que habría que definir distintos niveles óptimos según la acción que se quiera conseguir y los factores de riesgo implicados en cada individuo.

5. FUENTES DE VITAMINA D

5.1. FUENTE EXÓGENA: ALIMENTACIÓN

La fuente principal de vitamina D es el sol, siendo el 80-90% de la vitamina D que obtenemos proveniente de la síntesis cutánea a partir de la acción de la radiación ultravioleta, mientras que las dietas occidentales únicamente aportan el 10% del total de la concentración de vitamina D del organismo (22,150). Sólo unos pocos alimentos tienen de forma natural cantidades sustanciales de vitamina D, (Tabla 11) aunque esto puede verse influenciado por el estado del alimento así como por la forma de prepararlo.

ALIMENTOS	VITAMINA D
Leche de vaca	3-40 UI/L
Leche con calcio y vitamina D	30-32 UI/100ml
Mantequilla	30-32 UI/100g
Yogur /Petit suisse	2,4 UI/100g // 8 UI/100g
Queso:	
• Queso camembert	• 6,8 UI/100g
• Queso cheddar	• 10,4 UI/100g
• Queso parmesano	• 18,4 UI/100g
• Queso emmenthal	• 44 UI/100g
• Queso de bola	• 7,2 UI/100g
• Queso de Burgos	• 8 UI/100g
• Queso manchego seco	• 80 UI/100g
Huevo	70 UI/100 g
Pescado	
• Caballa del atlántico (en bruto)	• 360 UI/100 g
• Bacalao (en bruto)	• 44 UI/100 g
• Bonito-arenque-atún	• 800-900-1000 UI/100g
• Boquerón-sardina-salmón	• 280-320 UI/100 g
• Jurel, palometa	• 640 UI/100 g
• Congrio	• 800UI/100gr
• Langostinos	• 720 UI/100 g
• Anchoas en aceite	• 472 UI/100 g
• Salmón ahumado	• 800 UI/100 g
• Conservas de atún/sardinias/salmón/caballa en aceite	• 224-332 UI/100 g
Hígado de ternera /Hígado de pollo	15-50 UI/100g // 80 UI/100g
Setas shitake secas	1660 UI/100g
Aceite de hígado de bacalao (5ml)	1360 UI

Tabla 11. Contenido aproximado de vitamina D de diferentes alimentos. Adaptado de Masvidal y cols. (13).

Aunque la leche materna es la mejor fuente de nutrición para los lactantes, posee un bajo contenido en vitamina D, que varía dependiendo de las reservas maternas, la alimentación y la exposición solar de la madre. En el caso de un consumo de unos 750 ml/día de lactancia materna exclusiva sin exposición solar se obtendrían 11 a 38 UI/día (22,109,163). A pesar de que la madre consumiera 600 a 700 UI/día, el contenido de vitamina D en la leche materna sólo se incrementaría hasta un máximo de 136 UI/L (164).

En cuanto a la suplementación de los alimentos, esta varía en diferentes partes del mundo. Se realiza con el objetivo de asegurar un aporte poblacional de vitamina D adecuado que erradique el raquitismo. En España la suplementación no está muy implementada, actualmente son muy pocos los alimentos que están reforzados con vitamina D, como fórmulas adaptadas, cereales infantiles y algún otro alimento (Tabla 12). Sin embargo dicha suplementación ha dado excelentes resultados en Países del Norte de Europa, EEUU y Canadá entre otros (165,166). Estudios recientes demuestran la seguridad y eficacia de los ensayos de suplementación de vitamina D en la comunidad y la fortificación de alimentos básicos introducidos en países sin políticas previas de fortificación (166–169). Por ejemplo en Canadá, un cuarto de la población no alcanzaba las recomendaciones diarias de vitamina D sólo con la alimentación y presentaban niveles deficientes de vitamina D, sin embargo con la suplementación se consiguió que mejoraran su estatus de 25(OH)D (167).

Fórmula adaptada inicio	40-56 UI/100 ml
Fórmula adaptada continuación	45-80 UI/100 ml
Fórmula adaptada crecimiento	44-60 UI/100 ml
Fórmula sin lactosa	40-52 UI/100 ml
Fórmula hidrolizada	35-52 UI/100 ml
Fórmula prematuros/bajo peso	52-120 UI/100 ml
Cereales infantiles	300 UI/100 g
Yogur de leche adaptada	72 UI/unidad

Tabla 12. Alimentos infantiles fortificados con vitamina D en España. Obtenido de Masvidal y cols. (13).

5.2. FUENTE ENDÓGENA: SOLAR

Muchos factores influyen la producción de vitamina D a partir de la exposición solar, entre los que cabe destacar la estación del año, la hora del día, la latitud, la contaminación ambiental y la pigmentación de la piel entre otros. En latitudes superiores a los 35° Norte o por debajo de 35° Sur, las radiaciones UVB no penetran en la superficie de la tierra en los meses de invierno, lo que hace que la

producción de vitamina D en esos meses sea casi imposible. Otro de los motivos por los que el invierno no es propicio para generar vitamina D es que se pasan menos horas en el exterior y con mayor número de prendas de abrigo. Lo mismo ocurre con la exposición a horas más tempranas y más tardías del día, ya que los rayos penetran oblicuamente y la dispersión solar hace que no se reciban las radiaciones UVB (15). El único momento del día en el que llegan suficientes fotones de UVB para la síntesis cutánea de vitamina D es entre las 10 y las 15 horas de los meses de primavera, verano y otoño (13). Sin embargo, se han llegado a describir niveles más bajos de vitamina D durante el verano en países cálidos ya que las altas temperaturas hacen que se evite el sol o bien que se utilicen cremas protectoras que impiden que se produzca la síntesis cutánea de vitamina D (7). Se ha descrito que se necesita exponer por lo menos un 20% de la superficie corporal total a los rayos UVB para conseguir concentraciones adecuadas de vitamina D (15).

El color de piel también influye. La pigmentación de la piel se mide mediante fototipos según el grado de melanina que presenta el individuo (Figura 23), desde los de piel blanca con pelo pelirrojo (fototipo I) a los de piel negra (fototipo VI). Se sabe que la melanina actúa absorbiendo las radiaciones solares de 290 a 700 nm, incluyendo aquellas responsables de la síntesis de previtamina D3 (11), sin embargo también puede disminuir la producción de vitamina D en la piel si se encuentra en grandes cantidades. En individuos caucásicos con fototipo II el 20 a 30% de la radiación UVB es transmitida a través de la epidermis, absorbiéndose la mayoría de los fotones en el estrato espinoso de la epidermis. En contraposición, en sujetos africanos con un fototipo V sólo penetran de un 2 a un 5% de las radiaciones, generando estos últimos menos cantidad de previtamina D3 (11,170).



Figura 23. Fototipos de piel.

Sin embargo existen otros estudios que llegaron a demostrar que la cantidad de 25(OH)D producida no dependía de la pigmentación de la piel sino de la cantidad de colesterol en la piel (171). También se demostró que la pigmentación racial tiene un efecto fotoprotector, pero no previene de generar niveles adecuados de metabolitos de vitamina D activos, ya que las personas de piel oscura compensan los niveles bajos de vitamina D con una conversión más rápida a la forma activa

1,25(OH)D que los sujetos blancos, por lo que concluyen que la pigmentación de la piel no parece que afecte negativamente al estatus de vitamina D (172,173).

Una exposición solar excesiva no provoca intoxicación por vitamina D ya que tanto la previtamina D3 como la vitamina D3 sintetizadas en exceso son degradadas en la piel a metabolitos biológicamente inactivos (2,7). Sin embargo sí que puede generar efectos negativos como el eritema solar y el carcinoma espinocelular, ambos asociados a exposición a longitudes de onda iguales a las necesarias para generar vitamina D3 (Figura 24). En el caso de otros cánceres de piel, el espectro de acción no está bien definido (1).

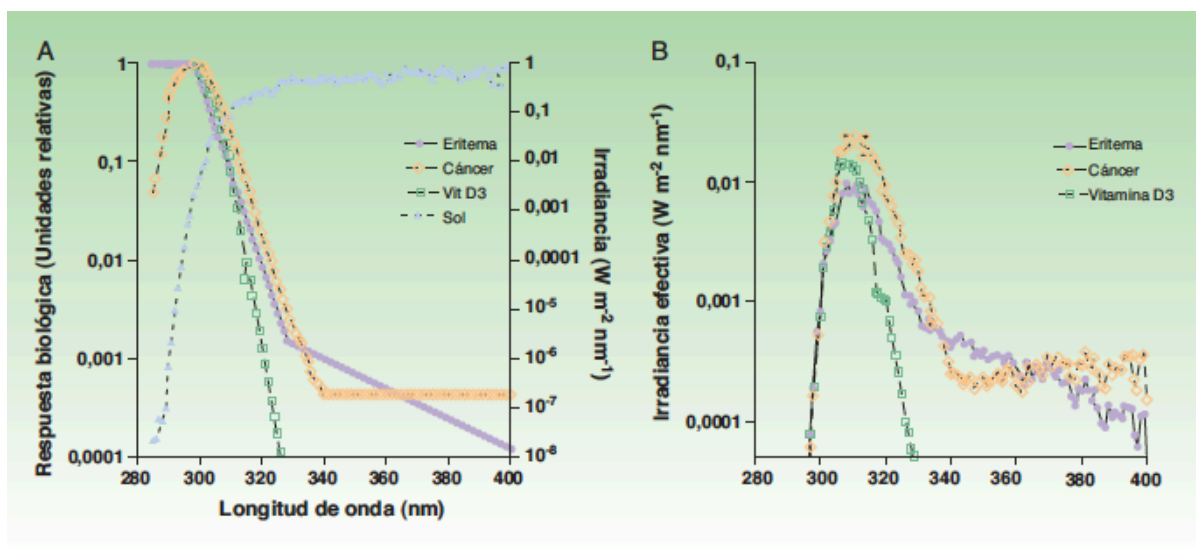


Figura 24. Espectros de acción de la generación de vitamina D3, eritema y cáncer de piel. Obtenido de Gilaberte y cols. (1).

Dada esta similitud entre ambos espectros de acción, en la literatura hay múltiples estudios que se han centrado en estimar la irradiación efectiva solar para la producción de vitamina D3 y la del eritema. Se realizó un estudio en el que se comparó el tiempo necesario de exposición solar para conseguir las mismas concentraciones de vitamina D3 equivalentes a la administración de suplementación con dosis entre 400 y 1000 UI. Tras realizar el estudio en sujetos con distintos fototipos y durante todas las estaciones del año, se observó que los sujetos con fototipo III precisaban una exposición del 25% de la superficie corporal durante unos 3 a 8 minutos en los momentos de máxima radiación UVB para sintetizar unos niveles equivalentes a la administración de 400 UI de vitamina D3. A pesar de que con la exposición solar se obtenían niveles óptimos de vitamina D, los autores refieren que no se puede recomendar dicha exposición, debido a los efectos negativos de la exposición solar, siendo beneficiosa la suplementación para mejorar el estatus de vitamina D (174). Por este motivo, entre otros, las campañas

de salud pública aconsejan la evitación del sol por el riesgo de cáncer de piel asociado a la exposición a la luz UVB, sin embargo es difícil estimar cuál es la exposición solar adecuada para equilibrar la balanza entre riesgo y beneficio.

Se ha observado que existen diferencias estadísticamente significativas en los niveles de vitamina D entre las distintas estaciones del año (74,170,175), siendo la producción en octubre solo un 10% con respecto a la que se obtiene en junio. En invierno la producción cesa en todas las zonas con climas templados, manteniéndose únicamente en los trópicos. La diferencia en la concentración de vitamina D a lo largo de las estaciones tiene una forma de curva sinusoidal, con el máximo al final del verano y el principio del otoño y el punto más bajo al final del invierno (Figura 25) (176,177). En el sur de Europa la vitamina D puede ser producida por exposición solar entre Marzo y Octubre (170).

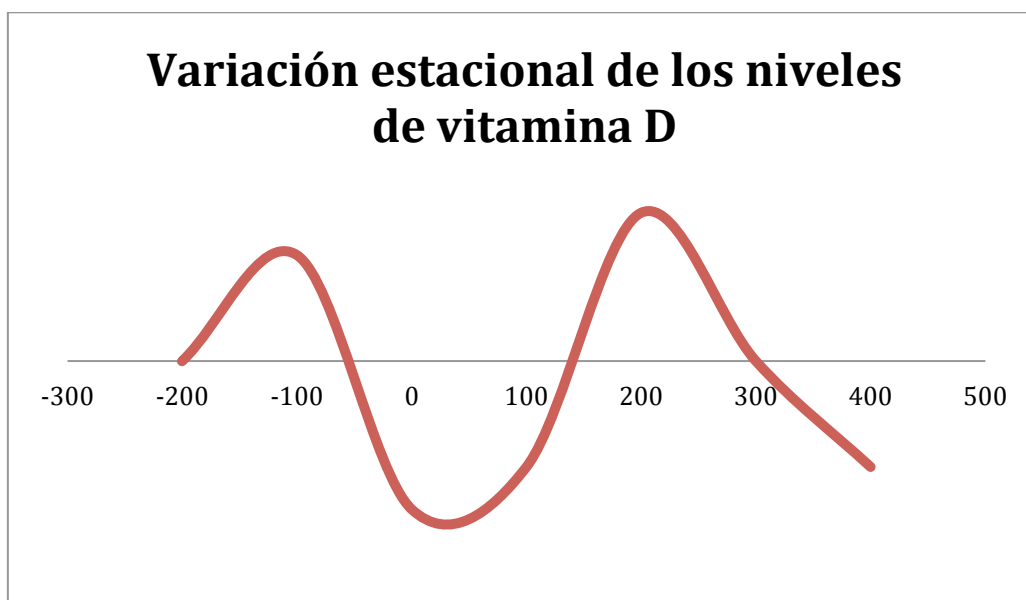


Figura 25. Variación estacional de los niveles de vitamina D según días del año. Adaptado de Van Schoor y cols. (177).

En un estudio realizado en 2011 en una zona soleada como es Beirut, observaron que en otoño los participantes presentaban niveles de 4 a 5 ng/mL más altos que en primavera (Figura 26) (178).

Esto mismo se estudió también en Turquía, donde observaron que había un déficit de vitamina D de hasta el 93% durante la primavera y del 71% durante el otoño en una cohorte de niños sanos de los 11 a los 18 años de edad (179).

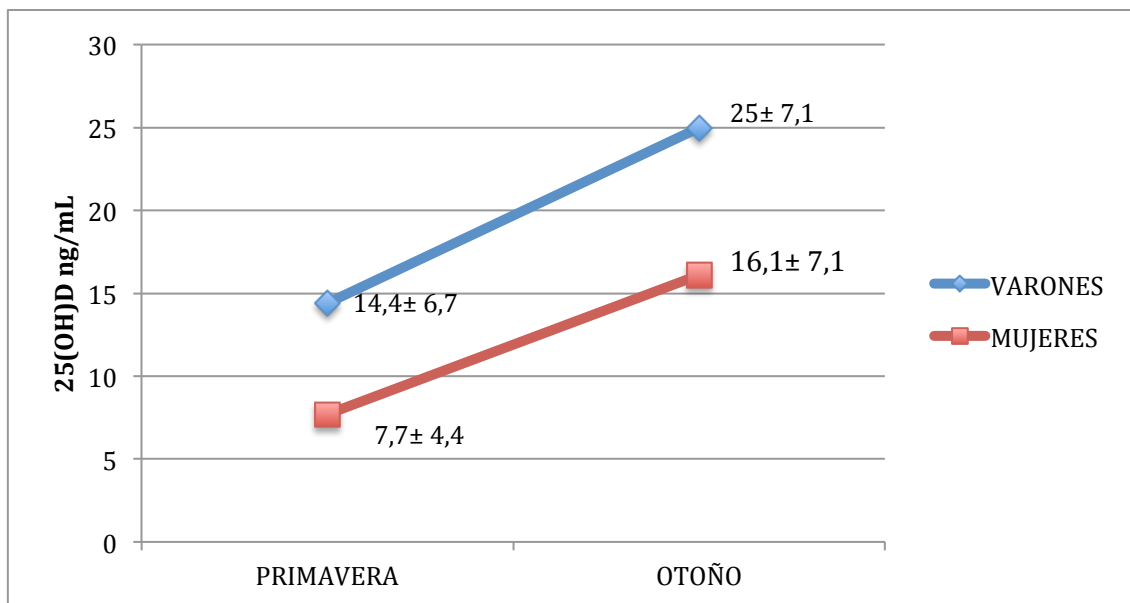


Figura 26. Diferencias estacionales en los niveles de 25(OH)D de un grupo de niños sanos en Beirut. Adaptado de El-Hajj Fuleihan y cols. (178).

Dado que la vida media de la 25(OH)D es de unas 3 semanas, después de Octubre todas aquellas personas que viven por encima de la latitud 34° Norte no pueden mantener una concentración adecuada de vitamina D, ya que el sol no es capaz de generarla a nivel cutáneo (147).

En la siguiente tabla se pueden observar los tiempos máximos de exposición que se necesitan en zonas costeras de España para producir vitamina D según el fototipo cutáneo y época del año (Tabla 13).

FOTOTIPO	Tiempo (mins) exposición verano	Tiempo (mins) exposición invierno	Tiempos (mins) máximo recomendado verano	Tiempos (mins) máximo recomendado Invierno
I	21	64	4	16
II	26	80	6	19
III	32	96	7	22
IV	48	144	10	32
V	64	192	13	42
VI	64	192	13	42

Tabla 13. Tiempo de exposición máximo a la radiación biológica efectiva en las horas centrales del día para generar eritema y producir vitamina D en zonas costeras del sur de España según fototipo cutáneo. Adaptado de Gilaberte y cols. (1).

La ropa es una barrera para la síntesis de vitamina D, sobre todo para aquellas personas, que por motivos religiosos y culturales especialmente, se cubren de arriba a abajo, ya que no se expone durante el día ni esa pequeña cantidad de piel necesaria para poder generar unos niveles adecuados de vitamina D (58). Un estudio israelí comparaba los niveles de vitamina D de los judíos ortodoxos frente a los no ortodoxos, encontrando niveles menores en los ortodoxos los cuales llevan ropas que cubren mayoritariamente todo su cuerpo. Los mismos resultados se han visto en mujeres marroquíes, se observa que aquellas que llevan velo asocian mayor riesgo de osteoporosis (14).

6. POBLACION EN RIESGO

Hoy en día, los cambios en el estilo de vida han generado una menor exposición solar de la población en general, y de los niños en particular, condicionando la reaparición del déficit de vitamina D y el raquitismo nutricional como un problema de salud mundial.

En las últimas décadas, numerosos estudios muestran el resurgir del raquitismo nutricional en el mundo, la insuficiencia, e incluso franca deficiencia de calcidiol constituye una pandemia, que afecta a más de la mitad de la población: niños, jóvenes, adultos, mujeres postmenopáusicas y ancianos (Figura 27) (180–182).

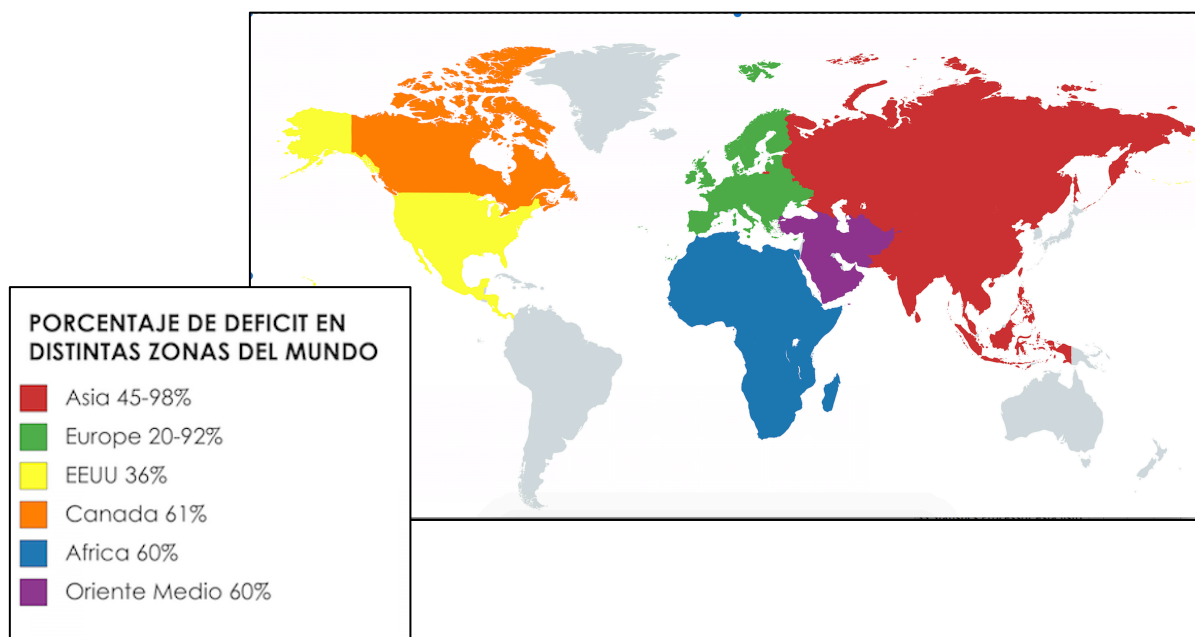


Figura 27. Déficit mundial de vitamina D. Porcentajes en distintas partes del mundo según distintos estudios. Adaptado de Holick (181).

Múltiples estudios realizados en otros países en población pediátrica (Tailandia, Francia, Italia, Irlanda, EEUU, Corea, India) han demostrado una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D y la necesidad de suplementación externa que eso genera (19,160,165,183-186).

En España, pese a que posee una climatología benigna para la síntesis de vitamina D, los niveles son semejantes o inferiores a los descritos para zonas más al norte de Europa, tanto en adultos como en población pediátrica.

Ya se han publicado varios estudios españoles que señalan que una gran parte de la población presenta déficit de vitamina D. Así, en un estudio realizado en España en población ambulatoria mayor de 64 años sin factores de riesgo conocidos, la prevalencia de hipovitaminosis, definida como concentraciones de 25(OH)D inferiores a 25 ng/ml fue del 87% (175). En otro estudio realizado por González Padilla y cols., el 61% de estudiantes universitarios sanos de Canarias presentaba déficit o insuficiencia de vitamina D (concentraciones de 25(OH)D <30 ng/ml) y el 32% concentraciones inferiores a 20 ng/ml (187). En Canarias también se realizó un estudio en 2011 en 163 sujetos adultos sin enfermedades relevantes, mostrando que hasta un 50,6% presentaban concentraciones inferiores a 30 ng/mL, siendo la prevalencia mayor en mujeres (188).

También empiezan a surgir estudios realizados en población pediátrica, tanto a nivel mundial como nacional (Tabla 14). En el estudio realizado en Valencia por Togo y cols., vieron que a pesar de ser una zona con radiación solar suficiente, la cuarta parte de los niños tenían concentraciones de vitamina D inferiores a 30 ng/ml (189). En el trabajo realizado por Sánchez Muro y cols. en Gerona, observaron que de los 307 niños estudiados un 24,5% presentaban concentraciones inferiores a 20 ng/mL, con diferencias estadísticamente significativas en relación al origen racial (caucásicos 8,2%, subsaharianos 17,8%, centroamericanos 20%, magrebíes 34,4% e indios 64,2%) (190). Estudios en otros países, como en el norteafricano de Djennane y cols., encontraron un elevado porcentaje de déficit de vitamina D a pesar de llevarse a cabo en una zona soleada (191). Los mismos resultados se repiten en otros países como Tailandia, Francia, Italia, Irlanda, Corea y Turquía (19,184,195-197,185,187,189-194).

PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D							
AUTOR AÑO (Ref.)	ZONA	TIEMPO	n	SUJETOS	EDAD (media)	Definición déficit ng/mL	% Déficit
TOGO 2016 (189)	España Valencia	1 año	169	Ingresos enfermos agudos	1-24 meses (9 ± 7,69)	<30ng/mL	24,3%
SANCHEZ MURO 2014 (190)	España Girona	2 años	307	Sanos	0-5 años (1,8 ± 0,9)	<20ng/mL <10ng/mL	24,5% 2,9%
DE SOTTO 2015 (192)	España Mallorca	1 año	166	RNT sanos	> 48 horas de vida	<20ng/mL <15ng/mL	60,8% 34,3%
GONZALEZ PADILLA 2011 (187)	España Islas Canarias	NC	103	Sanos	22 ± 3,5 años	<30ng/mL <20ng/mL	61,2% 28,6%
DJENNANE 2013 (191)	Argelia	7 meses	435	Sanos	5-15 años	<30ng/mL <20ng/mL <12ng/mL	58,4% 29,9% 8,1%
KARALIUS 2014 (198)	USA	3 años	2877	Sanos	6-18 años	<20ng/mL <16ng/mL	24,1% 10,3%
VIERUCCI 2014 (185)	Italia	2 años	427	Sanos	10-21 años (14,3)	<30ng/mL <20ng/mL <10ng/mL	82,2% 49,9% 8,9%
CARROLL 2014 (184)	Irlanda	1 año	252	Sanos	1,03-17,17 años	<20ng/mL <12ng/mL	54,6% 32,7%
EBRAHIMI 2014 (193)	Irán	Invierno	147	Sanos	11-20 años (14,5± 1,8)	<20ng/mL <15ng/mL	80,1% 61,2%
RADHA- KISHUN 2014 (194)	Holanda	1 año	387	IMC elevado	3-19 años	<20ng/mL <15ng/mL	82,1% 57,6%
MALLET 2014 (195)	Francia	Invierno	326	Sanos	6-10 años	<20ng/mL <10ng/mL	34,4% 3,1%
CHUNG 2014 (19)	Corea	1 año	1212	Sanos	4-15 años	<30ng/mL <20ng/mL	97,1% 58,6%
BRINK- MANN 2014 (196)	Chile	Mayo- Junio	108	Sanos	8-10 años (9±0,5)	<20ng/mL <12ng/mL	96,3% 62%
MANSOUR 2018 (197)	Arabia Saudí	Sept - Dic	510	Sanos	4-15 años (8 ± 2,85)	<20ng/mL <11ng/mL	58,8% 27,4%

Tabla 14. Estudios realizados para conocer la prevalencia del déficit de vitamina D a nivel mundial. NC: no consta. RNT: Recién nacido Término.

La tabla 15 muestra en resumen la población, según distintos factores de riesgo, en la que habría que realizar un screening para detectar déficit de vitamina D según las guías de práctica clínica (156).

POBLACIÓN EN RIESGO DE DÉFICIT

- Osteoporosis.
- Enfermedad renal crónica.
- Fallo hepático.
- Síndromes malabsortivos: Fibrosis quística, EII, Cirugía bariátrica.
- Hiperparatiroidismo.
- Uso de medicaciones: Anticonvulsivantes, glucocorticoides, antiretrovirales, antifúngicos, colestiramina.
- Fototipo oscuro.
- Embarazadas y/o con Lactancia materna.
- Historia de fracturas no traumáticas.
- Obesidad (IMC > 30kg/m²).
- Enfermedades granulomatosas: Sarcoidosis, tuberculosis, histoplasmosis.
- Algunos linfomas.

Tabla 15. Población en riesgo de déficit en la que estaría indicado el screening de vitamina D según las guías de práctica clínica: Adaptado de Holick y Antonucci y cols. (156,157).

Uno de los grupos de riesgo son las etnias o razas con una pigmentación más oscura de la piel, sobre todo aquellos que emigran hacia zonas con latitudes mayores, lo que afectaría en España sobre todo a los inmigrantes africanos, especialmente subsaharianos y también a la mayoría de hispanoamericanos (165,199). El otro gran grupo de riesgo son los inmigrantes, sobre todo de sexo femenino, que por sus prácticas religiosas o culturales suelen llevar cubierta la mayor parte de su superficie corporal, lo que limita en gran medida la correcta síntesis cutánea de vitamina D. (190,191). Esto se demostró mediante un estudio en la población pediátrica realizado en Gerona en 307 niños menores de 6 años de edad, donde se observó que el 8% de los niños de origen caucásico, el 18% de los subsaharianos, el 34,5% de los magrebíes y el 64% de los niños de origen pakistaní presentaban déficit de vitamina D (200).

También hay que incluir como grupo de riesgo a los lactantes amamantados (200). Durante el embarazo, dentro del útero, el feto es completamente dependiente de la vitamina D materna. Dado que la vida media de la 25(OH)D es de 2 a 3 semanas, tras el parto pueden mantenerse niveles adecuados hasta 8 semanas después. Se sabe que la leche humana es la mejor fuente de nutrición para los lactantes a término, pero su contenido de vitamina D es insuficiente para reunir la ingesta recomendada.

Los cambios en los hábitos de vida han hecho que las mujeres gestantes y las que están amamantando tengan una exposición al sol muy limitada, por tanto su leche tiene bajo contenido en vitamina D (181,201). Se realizó un estudio prospectivo en el que se recogieron las muestras de sangre de cordón de 256 recién nacidos sanos, observando una alta prevalencia de déficit de vitamina D hasta de un 45%, sobre todo en aquellos hijos de madres con fototipos oscuros (202). También se realizó un estudio en Italia en recién nacidos y se observó, que hasta el 38% de los niños nacidos de madres italianas tenían déficit severo con concentraciones de 25(OH)D inferiores a 10 ng/ml, lo que ascendía hasta un 76,2% de los niños en el caso de madres inmigrantes (203). Por otro lado, los lactantes, sobre todo los muy pequeños, prácticamente no se exponen al sol, de tal forma que los que están amamantados, ni a través de la leche, ni por la exposición solar, ni por el embarazo consiguen niveles adecuados de vitamina D (109,204).

Siempre se ha pensado que el déficit de vitamina D ocurría en las primeras etapas de la vida debido a un aporte insuficiente de vitamina a partir de la leche materna o una menor exposición solar, sin embargo en varios estudios se ha demostrado que los adolescentes, especialmente las mujeres, presentan concentraciones menores de vitamina D (10). En una revisión realizada en la que se incluyeron 15 estudios sobre el déficit de vitamina D en adolescentes a lo largo del mundo, se encontraron las mayores tasas de deficiencia en mujeres adolescentes, y sobre todo las provenientes de Oriente Medio (201).

Se debe recordar que hay familias que siguen una dieta vegetariana estricta en la que los niños no reciben lácteos sino bebidas alternativas, que no suelen estar suplementadas con calcio ni vitamina D. Aún en el caso de que siguieran una dieta ovo-lacto-vegetariana o tomaran bebidas suplementadas con calcio y vitamina D, el alto contenido de estas dietas en fibra y fitatos disminuye la absorción de calcio, por lo que seguirían en riesgo de padecer un raquitismo nutricional. En estas familias es muy importante realizar una buena historia alimentaria para detectar posibles déficits y ofrecer los consejos adecuados para disminuir el riesgo de hipovitaminosis D (22,109).

Otro de las poblaciones en riesgo de presentar déficit de vitamina D, ampliamente estudiada, son aquellos pacientes con obesidad, encontrándose un amplio déficit de vitamina D entre aquellas personas con IMC elevados (84–87).

Múltiples estudios han demostrado que las personas sanas pueden tener niveles de vitamina D deficientes, pero también encontramos dicha deficiencia en personas con enfermedades. Uno de los estudios realizados se llevó a cabo en pacientes epilépticos en Irán en tratamiento con distintos fármacos antiepilépticos. En este estudio se incluyeron 120 pacientes, en los que se observó que 67 presentaban déficit de vitamina D referido como una concentración de 25(OH)D inferior a 10

ng/mL, sobre todo aquellos pacientes en tratamiento con fenobarbital o carbamacepina, siendo no estadísticamente significativo (205).

En un estudio realizado en la India en pacientes hospitalizados se observó una caída significativa de la concentración de vitamina D durante su ingreso (de 71.87 ± 27.25 nmol/L a 49.03 ± 22.25 nmol/L). Se observaba por ende un aumento importante de los pacientes con déficit de vitamina D siendo inicialmente del 25% y posteriormente de casi el 51,9% al alta, con una tendencia de los pacientes deficientes a presentar estancias más prolongadas, así como una mayor incidencia de infecciones (206), lo que pone en alerta del riesgo que presentan los pacientes hospitalizados, pudiendo exacerbarse dicho déficit por no recibir luz solar, asociado al hecho de una peor ingesta oral y sospechándose que existe un aumento del catabolismo de la vitamina D asociado a las enfermedades (140).

Distintos estudios que se han realizado sobre el asma concluyen que se debería recomendar un suplemento de vitamina D a los pacientes que tienen niveles de 25(OH)D por debajo de 50 nmol/L (20 ng/mL). Si bien también concluyen que aunque la deficiencia de vitamina D puede empeorar el asma, el tratamiento con vitamina D en pacientes con niveles suficientes es poco probable que lo mejore (72).

7. PROFILAXIS, PREVENCIÓN Y RECOMENDACIONES DE SUPLEMENTACIÓN

Las cantidades promedio de vitamina D que las personas deben ingerir dependen de la edad.

Fue en 1963 cuando la Asociación Americana de Pediatría (AAP) aconsejó que todos los lactantes recibiesen 400 UI de vitamina D diarias para evitar el raquitismo carencial. Poco a poco se fueron diluyendo dichas recomendaciones para recomendarse dicha suplementación solamente en aquellos niños amamantados cuyas madres tuviesen déficit de vitamina D.

En el año 2002 la National Academy of Sciences aconsejó una ingesta de 200 UI/día independientemente de la edad, haciendo lo mismo la AAP en el año 2003. En los años siguientes, y viendo el número creciente de casos de raquitismo que se diagnosticaban anualmente, se fueron publicando guías para la suplementación adecuada en todas las edades (207).

En 2008, la AAP realizó un escrito en el que se retractaba de la decisión de aportar 200 UI diarias de profilaxis y recomendaba 400 UI/día para lactantes, niños y adolescentes desde el nacimiento (150).

En España, en 2009, el grupo de trabajo sobre prevención en la infancia y adolescencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y el Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría publicaron una serie de recomendaciones que se citan a continuación (163,208):

- 1) Los lactantes menores de un año lactados al pecho deben recibir un suplemento de 400 UI/día de vitamina D, iniciando su administración en los primeros días de vida. Todos los lactantes menores de un año que ingieren menos de un litro diario de leche enriquecida con vitamina D han de recibir un suplemento de 400 UI/día (recomendación grado B).
- 2) Los niños o adolescentes que tienen factores de riesgo de déficit de vitamina D y que no obtienen 400 UI/día con la ingesta de un litro de leche enriquecida, alimentos enriquecidos o una adecuada exposición solar, deben recibir un suplemento de vitamina D de 400 UI/día (recomendación grado B).
- 3) En los niños mayores de un año o adolescentes, de forma general, se recomienda para la adecuada producción de vitamina D la exposición al sol de mediodía sin protección durante 10-15 min al día durante la primavera, el verano y el otoño teniendo el rostro y parte de los brazos al descubierto. En invierno, por encima de 42° de latitud norte, no se producirá vitamina D (recomendación grado I).
- 4) Los niños prematuros menores de un año de edad corregida precisan una ingesta de vitamina D de 200 UI/kg/día hasta un máximo de 400 UI/día (recomendación grado A).

En 2011, en base a los estudios mundiales realizados, se publicaron las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Endocrinología, las cuales expresaban que los niños de 0 a 1 año requieren 400 UI de vitamina D al día, y aquellos mayores de 1 año hasta 600 UI/día para optimizar la salud ósea, pudiendo requerir por lo menos hasta 1000 UI/día para mantener concentraciones de vitamina D por encima de 30 ng/mL (156).

En 2011 también se publicó el trabajo realizado por el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría con recomendaciones similares, pero con algún matiz, estipulando también las dosis máximas recomendadas por edad (Tabla 16) (209).

GRUPO DE EDAD	NECESIDADES MEDIAS ESTIMADAS	CANTIDAD DIARIA RECOMENDADA	NIVELES MÁXIMOS TOLERABLES
0 a 6 meses	400 UI/día	400 UI/día	1000 UI/día
6 a 12 meses	400 UI/día	400 UI/día	1500 UI/día
1 a 3 años	400 UI/día	600 UI/día	2500 UI/día
4 a 8 años	400 UI/día	600 UI/día	3000 UI/día
9 a 18 años	400 UI/día	600 UI/día	4000 UI/día

Tabla 16. Recomendaciones de aporte de vitamina D según rango de edad, adaptado de Martínez-Suárez y cols. (209).

En 2016 se reunieron una serie de expertos entre los que se encontraban pediatras, endocrinólogos y nutricionistas entre otros, y en base a la literatura más reciente recomendaron la suplementación con 400 UI de vitamina D diarias, para evitar el raquitismo nutricional desde el nacimiento hasta el año de vida, sin tener en cuenta su forma de alimentación. A partir de los 12 meses se debe comprobar si alcanzan un mínimo 600 UI/día mediante la alimentación y si no lo ingieren, suplementarlos con vitamina D exógena (210).

A pesar de que se ha relacionado la vitamina D con múltiples enfermedades, y hay una buena cantidad de estudios que lo respaldan, a la hora de realizar ensayos clínicos con suplementos de vitamina D en estas condiciones no se observa un efecto claro de mejoría (43,211), hecho que se dio a conocer con el metaanálisis realizado sobre 290 estudios realizados en adultos en distintas enfermedades entre las que se incluían el cáncer, las enfermedades cardiovasculares o la diabetes entre otras. Esto podría ser debido a que el déficit de vitamina D es un efecto y no una causa de estas enfermedades, pudiendo utilizarse la vitamina D como marcador del empeoramiento de la salud (66). Por ende, hoy en día no se puede hacer una recomendación exacta de suplementos de vitamina D en las enfermedades con las que se ha relacionado su déficit.

Por todo ello, y a pesar de las recomendaciones realizadas por distintos expertos, todavía no hay estudios que demuestren que la suplementación galénica universal con vitamina D sea imprescindible para la mejora de la salud de la población. Se está cuestionando si la suplementación para obtener la concentración requerida de vitamina D es apropiada para toda la población, o debería titularse según la edad, la raza, el IMC o la latitud en la que se habite (162).

La OMS recomienda profilaxis en todos aquellos niños de piel oscura hasta los 24 meses, así como en estados carenciales por malabsorción intestinal, enfermedad hepática o hipocalcemia secundaria a hipoparatiroidismo.

Últimamente otro de los grupos de riesgo en el que se están llevando a cabo distintos estudios, son las mujeres gestantes y las que dan de mamar. Se piensa en la necesidad de realizar suplementación en todas ellas para así poder conseguir niveles adecuados de vitamina D en los lactantes. Ciertos expertos recomiendan profilaxis de 400 a 600 UI/día de vitamina D durante todo el embarazo y en el primer trimestre de lactancia, o 1000 UI/día en el último trimestre (212). Debería considerarse especialmente como situación de riesgo de hipovitaminosis D a los niños que reciben lactancia materna exclusiva de madres vegetarianas o que por razones culturales o religiosas no sintetizan concentraciones adecuadas de vitamina D. Aunque se debe tener en cuenta que ciertos autores han observado que sólo tras la suplementación con 4000 a 6000 UI/día los niveles de vitamina D, en todo tipo de madres lactantes, son suficientes en la leche materna para satisfacer los requerimientos de los lactantes (156).

En cuanto a la suplementación de las personas con obesidad, las últimas guías recomiendan que dichas personas precisan entre 2 y 3 veces más dosis para conseguir el mismo rango objetivo. Para apoyar esta idea, en 2014 se realizó un estudio en 22.214 participantes sanos que estaban recibiendo suplementación con vitamina D, y en los que se observó de manera estadísticamente significativa que el aumento de los niveles de 25(OH)D en sangre era menor con la misma dosis de suplementación en aquellos participantes con IMC más altos (213).

Otro factor a tener en cuenta es la dosis necesaria para mantener niveles óptimos. Algunos autores estipulan que por cada 100 UI de vitamina D que se ingieren se produce un aumento en sangre de 25(OH)D de 1 ng/mL (151), y otros que por cada 100 UI de vitamina D que se administran en pacientes sin déficit de vitamina D, aumentan los niveles séricos aproximadamente en 2 ng/ml (42).

En Chile realizaron un estudio para evaluar el efecto de la suplementación en 108 niños de los cuales hasta 96,3% presentaban niveles de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml, observando que tras administrar 1600 UI de vitamina D3 durante 1 mes la mediana de vitamina D aumentó, presentando sólo un 62% concentraciones inferiores a 20 ng/mL. También observaron que tras la suplementación presentaban un menor aumento de niveles de vitamina D los pacientes con mayores IMC, concluyendo que estos precisarían hasta un 32% más de dosis que los niños eutróficos para conseguir el mismo rango objetivo (196).

Sin embargo aún se desconoce la dosis adecuada de suplementación a los pacientes, a pesar del gran número de estudios evaluados (214–216), por lo que se están llevando a cabo nuevas investigaciones al respecto (217).

También se debe valorar que tipo de suplemento se está administrando. Los suplementos de vitamina D comercializados pueden estar preparados a partir de vitamina D2 o ergocalciferol y vitamina D3 o colecalciferol. Previamente se pensaba que el potencial de las dos formas de vitamina D era similar, siendo ambas intercambiables y equivalentes. Sin embargo, en algunos estudios se demuestra que la vitamina D3 puede ser de 1,7 hasta 3 veces más potente que la vitamina D2 en su capacidad para elevar los niveles de 25(OH)D (109,150,204,218,219). En el estudio realizado por Heany y cols., se demostró que al tratar individuos sanos, la vitamina D3 es un 83% más eficaz en aumentar y mantener niveles de 25(OH)D, y además produce hasta 2 y 3 veces mayor número de depósitos que los que induce la vitamina D2 (220), ya que el tiempo de vida media de la vitamina D3 es mayor porque no se degrada directamente por parte la acción de 24 hidroxilasa como así lo hace la vitamina D2, que regula al alza dicha enzima produciendo un incremento de la degradación metabólica, tanto de la vitamina D2 administrada como de la D3 endógena (88).

II. JUSTIFICACIÓN

Debido a que se han publicado múltiples estudios que sugieren que la vitamina D desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la inmunidad natural (44-52), y se ha implicado en la prevención de infecciones (65-70), enfermedades autoinmunes (54-59,61-64), cáncer (108,109,118-125,110-117), enfermedades cardiovasculares (76-83), obesidad (84,85,94-98,86-93), diabetes mellitus (99-105), así como en enfermedades psiquiátricas (127), pacientes críticos (128,129,138-143,130-137) o simplemente con mortalidad aumentada (145-148) y todo esto añadido al hecho de que nos encontramos ante el resurgir de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo en la actualidad (160,165,180-186); parece importante y de gran utilidad conocer los niveles en nuestra población infantil sana, para saber si las recomendaciones preventivas actuales son suficientes en la población pediátrica, donde tan crucial es la mineralización ósea.

III. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

1. OBJETIVO GENERAL

Conocer los niveles de vitamina D en la población pediátrica sana de Aragón.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comprobar cuáles son los factores tanto socioculturales como geográficos y de profilaxis que influyen en los niveles de vitamina D en la población pediátrica sana.
- Analizar la situación actual de profilaxis de vitamina D en la edad pediátrica, así como valorar la eficacia de las recomendaciones actuales de suplementación y si son suficientes en nuestra población para alcanzar niveles óptimos.
- Estudiar los parámetros bioquímicos que intervienen en el metabolismo mineral óseo infantil.
- Analizar la correlación existente entre la vitamina D y distintos parámetros bioquímicos.
- Analizar si el déficit de vitamina D se asocia con una mayor incidencia de fracturas y dislipemia.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional descriptivo transversal realizado desde Diciembre de 2014 hasta Diciembre de 2017.

2. ÁMBITO DEL ESTUDIO

Unidad de pediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Niños sanos procedentes de Aragón con edades comprendidas entre 3 meses y 15 años que fueran a someterse a una intervención de cirugía menor (fimosis, criptorquidia, intervenciones urológicas y traumatológicas), cuya patología no influyera en los parámetros del estudio y precisaran una analítica preoperatoria previa.

3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de entre 3 meses y 15 años, nacidos en Aragón con vivienda habitual en la misma Comunidad Autónoma, atendidos en las consultas externas de cirugía general, traumatología y urología, a los que se les solicitara una analítica en los meses comprendidos entre diciembre de 2014 y octubre de 2017 como preoperatorio de una cirugía menor: fimosis, criptorquidia, hernia umbilical, hernia inguinal, orejas aladas, cirugía traumatológica menor (deformidades óseas, polidactilia, artroscopias), siempre y cuando la patología no influyese en los parámetros del estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes que habiendo firmado el consentimiento informado, presentaran algún tipo de patología que pudiera alterar los resultados del estudio, como patologías endocrinológicas, prematuridad o fracturas activas en tratamiento ortopédico. También se excluyeron aquellos niños que estuvieran recibiendo algún tratamiento médico que pudiera interferir con los parámetros analizados como corticoides o antiepilépticos, o presentaran enfermedades crónicas o infecciones agudas.

3.2. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

La comunidad autónoma de Aragón tenía durante el año 2013 un total de 1.347.150 habitantes, de los cuales un 13,9% correspondía a población menor de 15 años. La población objeto de estudio han sido los niños de Aragón de edades comprendidas entre 0 y 15 años. El número de personas de 0 a 15 años de Aragón según datos del Instituto Aragonés de Estadística (IAEST) a la fecha de inicio del proyecto el 31-12-2013 era de 187.253 personas. Si consideramos sanos al 80% de la población infantil entre 0 y 15 años, entonces nuestra población objeto de estudio serían 149.802 niños sanos entre 0 y 15 años en Aragón.

A efectos de diseño del tamaño de la muestra se consideró una proporción esperada de déficit de vitamina D del 50%, que es la que asegura una muestra suficiente. De esta forma para esta población, con un nivel de confianza del 95% y considerando precisiones del 4%, 5% y 5,5%, los tamaños de la muestra quedarían como sigue a continuación:

Precisión (%)	Tamaño de muestra
4,0	598 niños
5,0	384 niños
5,5	317 niños

Por motivos económicos y de índole práctica, se consideró que se podría asumir el tamaño correspondiente a una precisión del 5,5% representado por 317 pacientes. Ajustando el tamaño muestral según las pérdidas, considerándolas en un 15% inicialmente, la muestra se calculó en 373 pacientes al inicio del estudio.

3.3. FASES DEL ESTUDIO

3.3.1 RECLUTAMIENTO

Se facilitó la información del estudio a los pacientes que presentaban los criterios de inclusión descritos. Tras leer la hoja de información al paciente (Anexo 1) y firmar el consentimiento informado (Anexo 2) se procedió a rellenar una breve encuesta (Anexo 3) centrada en datos epidemiológicos y clínicos.

3.3.2 RECOGIDA Y ANÁLISIS DE MUESTRAS

Posteriormente se realizó la analítica sanguínea en la que se incluyeron una serie de parámetros bioquímicos (Tabla 17) que se procesaron y se analizaron en el Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. En el Anexo 4 se adjuntan los valores de referencia de dicho laboratorio.

VARIABLES A ANALIZAR	
Parámetros epidemiológicos	Fecha de nacimiento. Sexo. Zona de residencia: rural o urbana. Etnia. Origen geográfico de los progenitores.
Parámetros clínicos	Profilaxis actual. Profilaxis previa, tiempo de la misma. Fracturas previas.
Datos antropométricos (en Z-score)	Peso. Talla. IMC. Fototipo de piel del paciente.
Datos analíticos	Calcio, Fósforo y Magnesio. Metabolismos lipídico: Colesterol total, Colesterol HDL y Colesterol LDL, Triglicéridos. Proteínas totales y Albúmina. Perfil hepático: GOT, GPT, Fosfatasa alcalina. Insulina. IGF1 e IGFBP3. Calcitonina. Fosfatasa alcalina ósea. Osteocalcina. Vitamina D. PTHi.

Tabla 17. Variables recogidas en el estudio para su análisis.

3.3.3 ENTREVISTA CLÍNICA

Se realizó una entrevista a cada paciente con el fin de recoger datos antropométricos (peso, talla, IMC), así como datos sobre distintos aspectos de salud y el aporte exógeno de suplementos de vitamina D (Anexo 3).

3.3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se procedió al análisis estadístico de los datos.

3.4. TÉCNICA DE LABORATORIO

Para la determinación de la 25(OH)D se utilizó el analizador IDS-iSYS. El ensayo que se emplea utiliza una tecnología de quimioluminiscencia. Las muestras de los pacientes son sometidas a una fase de pretratamiento para desnaturalizar la proteína de unión a la vitamina D (VDBP). Posteriormente, las muestras tratadas son neutralizadas en tampón de ensayo y se añade un anticuerpo anti-25(OH)D específico marcado con acridinio y biotina. Tras una fase de incubación, se añaden partículas magnéticas unidas a 25(OH)D. Después de una nueva fase de incubación, se captura el complejo magnético utilizando un imán y se lleva a cabo una fase de lavado para eliminar los posibles analitos no ligados. Se añaden reactivos desencadenantes y la luz emitida por el marcador acridinio es inversamente proporcional a la concentración de 25(OH)D en la muestra original. Dicha técnica se encuentra estandarizada como garantía de calidad de los resultados.

El intervalo de linealidad del ensayo es de 5 a 140 ng/mL (12,5 a 350 nmol/L). Cualquier concentración por debajo de 5 ng/mL (12,5 nmol/L) se informó como “< 5 ng/mL” o “< 12,5 nmol/L”. Las muestras con concentraciones superiores a 140 ng/mL o 350 nmol/L se diluyeron manualmente.

4. ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto ha sido presentado y aprobado por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) para garantizar que se cumplen los principios éticos de investigación en seres humanos.

La participación en el estudio ha sido voluntaria y la solicitud de participación se realizó como propuesta de investigación de salud, independientemente del proceso asistencial que se fuera a llevar a cabo.

4.1. HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se pidió autorización a todos los representantes legales de los participantes del estudio para la utilización de los datos recogidos en su historia clínica. Se proporcionó a cada paciente, además de la información verbal, una hoja de información (Anexo 1) en la cual se indicaba que se tendría acceso a sus datos personales contenidos en la historia clínica y donde se solicitaba su consentimiento para acceder y tratar sus datos de forma confidencial. Se solicitaba asimismo al representante legal del paciente, la firma del formulario de consentimiento informado (Anexo 2), y una vez cumplimentado se le entregaba la hoja de información, custodiando el investigador en su poder el consentimiento informado firmado.

4.2. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Los datos han sido recogidos y registrados garantizando la confidencialidad de todos los datos de los pacientes incluidos en el estudio, cumpliéndose en todo momento lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los pacientes han sido identificados mediante un número asignado en la base de datos. Se garantiza la total confidencialidad de los datos, en particular la identidad de los participantes, que no ha sido comunicada a terceros. El uso de los mismos ha sido única y exclusivamente para los fines establecidos en el estudio. Se han tomado las medidas oportunas para proteger y prevenir el acceso a estos datos por parte de terceras partes no autorizadas.

4.3. PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LAS INVESTIGACIONES MÉDICAS EN SERES HUMANOS

Los investigadores se comprometieron a realizar el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables. Asimismo, el estudio asegura el cumplimiento de las Normas de Buena Práctica Clínica, tal y como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1997.

5. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado una revisión bibliográfica en las bases de datos de Embase, Pubmed, Science Direct y Cochrane. Se realizó la revisión diferenciada en dos partes, una primera parte con búsqueda de artículos y libros relevantes sobre la vitamina D; y una segunda parte de búsqueda de los estudios publicados en los últimos 10 años sobre la vitamina D y el metabolismo fosfocálcico, así como su profilaxis y aspectos sobre el déficit de ésta. Se han seleccionado los artículos más interesantes, y de sus referencias, las más relevantes.

6. ANÁLISIS Y BASE DE DATOS

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0.

Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si la distribución de las diferentes variables incluidas en el estudio eran normales o Shapiro-Wilk si la muestra era menor de 50 individuos, y para aquellas que no seguían una distribución normal se aplicó una transformación logarítmica, previa al análisis univariante.

Las variables cuantitativas que siguen una distribución normal se describen mediante la media y la desviación típica, utilizando el test estadístico t de Student para comparación entre 2 grupos, mientras que aquellas que no siguen una distribución normal se describen mediante la mediana y el rango intercuartílico, empleando en este caso la U de Mann-Whitney, o el test de Kruskal Wallis para la comparación de 3 o más grupos. Para las variables cualitativas se expresan las frecuencias absolutas y los porcentajes, utilizando la prueba de Chi cuadrado (χ^2) y el test exacto de Fisher cuando no se cumplen los supuestos para poder aplicar aquella.

Para estudiar la posible asociación entre dos variables categóricas se realizó el test de la χ^2 y el test exacto de Fisher, mientras que para relacionar dos variables numéricas se utilizó la regresión lineal. El estudio de la evolución de las variables categóricas se llevó a cabo mediante el test de McNemar. El nivel de significación estadístico empleado fue de $p < 0,05$ en todos los análisis.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una de las limitaciones importantes del estudio es el tamaño muestral, no habiendo conseguido la población inicial deseada. Esto es debido a que no existe un gran número de pacientes pediátricos sometidos a cirugías que no presenten ningún tipo de patología que pueda alterar los parámetros del estudio, por lo que el reclutamiento de pacientes es lento y hace que se demore en el tiempo.

Otra de las limitaciones es la gran variabilidad de la muestra, debido a que se abarcan todas las edades comprendidas entre los 3 meses y los 15 años, no teniendo en cuenta ciertos aspectos que podrían haber sido relevantes como el estadio puberal, el cual puede afectar al estado de calcificación ósea.

Existe asimismo poca variedad étnica, ya que la mayoría de nuestros pacientes son de origen caucásico lo que hace que presenten fototipos muy similares.

También existe la limitación de que no se valora la vitamina D procedente de la ingesta, aunque esta no sea la mayoritaria en el organismo, ya que las encuestas dietéticas son complicadas de realizar y muchas veces no son precisas si no se realizan correctamente. Por otra parte, el contenido final de la vitamina D puede modificarse por la manera de preparar los alimentos o por su asociación con otros compuestos. Tampoco se tuvo en cuenta el uso de protectores solares ni la ingesta de suplementos alimenticios no prescritos, salvo la profilaxis de vitamina D.

V. RESULTADOS

1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

1.1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Durante el periodo comprendido entre Diciembre de 2014 y Octubre de 2017 se incluyeron en el estudio un total de 301 sujetos. De todos ellos, 9 pacientes fueron excluidos debido a que presentaban distintas patologías que podían alterar los resultados del estudio: 1 paciente con nefrectomía, 3 pacientes con enfermedad celiaca, 1 con encefalopatía severa por delección cromosómica, 3 pacientes con prematuridad extrema y un paciente con hipotiroidismo. De los 292 pacientes elegibles, 7 individuos rechazaron firmar el consentimiento informado, en 2 pacientes se perdió el contacto durante el proceso y 25 pacientes no se realizaron la analítica tras la firma del consentimiento informado. Finalmente, se incluyeron para el análisis 258 pacientes (Figura 28).

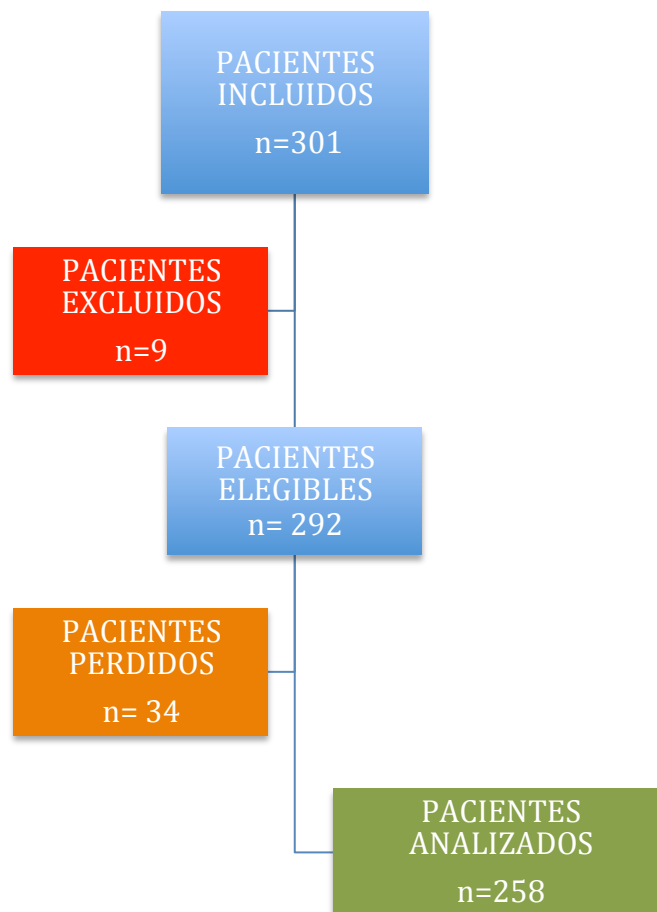


Figura 28. Diagrama de flujo que describe el proceso de selección de la muestra.

1.2. ANALISIS DESCRIPTIVO DEL TOTAL DE LA MUESTRA

1.2.1 GÉNERO Y EDAD

Se incluyeron 258 individuos, de los cuales un 73,6% (190) eran varones y un 26,4% mujeres (68) (Figura 29).

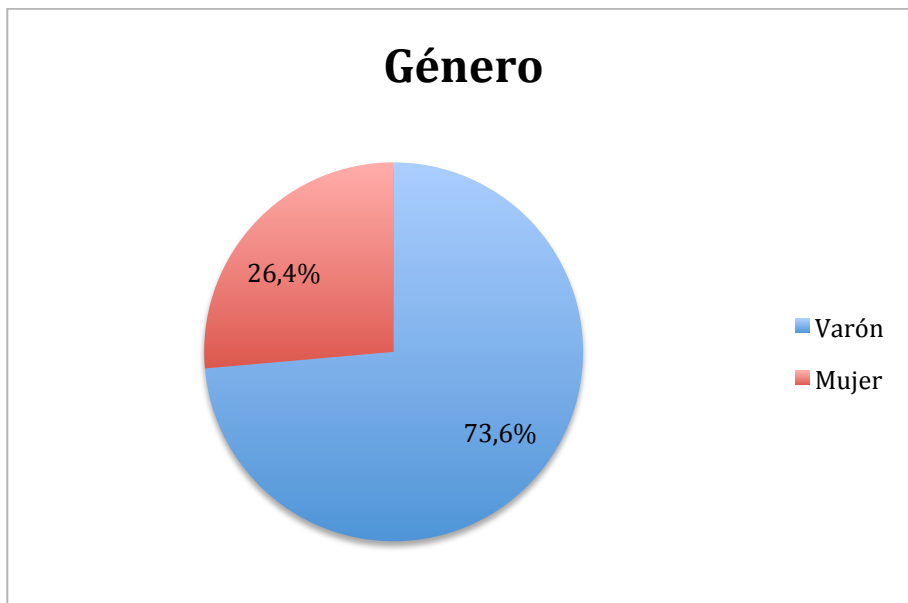


Figura 29. Distribución de la muestra según género.

La muestra estaba formada por sujetos de edades comprendidas entre 0,54 y 14,85 años, con una media de edad de 6,77 años \pm 3,95 años (Tabla 18).

EDAD (años)	n=258
Media	6,77
Mediana	6,06
Desviación estándar	3,95
Mínimo	0,54
Máximo	14,85

Tabla 18. Estadístico descriptivo: Edad.

Se dividió la muestra según grupos etarios: lactantes de 1 mes a 2 años, preescolares mayores de 2 años y hasta 5 años, escolares de 6 a 11 años y adolescentes de 12 a 15 años. El grupo etario más frecuente fue el comprendido entre los 6 y los 11 años, de niños escolares (37,2%), seguido por el de niños preescolares de mayores de 2 años hasta 5 años (35,7%) (Tabla 19 y Figura 30).

GRUPOS ETARIOS	n=258	%
Lactante 1m a ≤ 2 años	35	13,6
Preescolar >2 a 5 años	92	35,7
Escolar 6 a 11 años	96	37,2
Adolescente 12 a 15 años	35	13,6

Tabla 19. Grupos etarios.

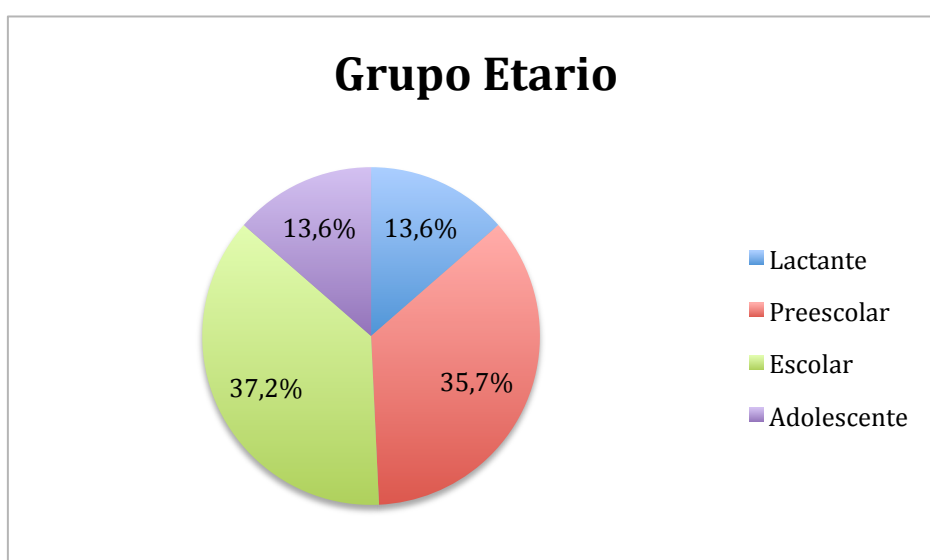


Figura 30. Distribución de la muestra según grupos etarios.

1.2.2 PROCEDENCIA

Atendiendo al tipo de procedencia, 216 niños eran caucásicos (83,7%), y el 16,3% restante eran de origen no caucásico: 12 magrebíes (4,7%), 8 africanos (3,1%), 19 amerindios (7,4%) y 3 asiáticos (1,2%) (Tabla 20). En relación al país de origen de sus progenitores y no de su lugar de nacimiento ya que todos habían nacido en Aragón, 201 niños eran de procedencia española (77,9%), 13 de Rumanía (5,0%), 9 de Marruecos (3,5%), 6 de Colombia (2,3%), 3 de Ecuador (1,2%) y 3 de Argelia (1,2%) entre otros países (Tabla 21).

n= 258	Frecuencia	Porcentaje
Caucásico	216	83,7 %
Magrebí	12	4,7 %
Africano	8	3,1 %
Amerindio	19	7,4 %
Asiático	3	1,2 %

Tabla 20. Procedencia de los participantes.

n=258	Frecuencia	Porcentaje
España	201	77,9 %
Rumanía	13	5,0 %
Bulgaria	2	0,8 %
Marruecos	9	3,5 %
Argelia	3	1,2 %
Senegal	1	0,4 %
Nigeria	2	0,8 %
Guinea Ecuatorial	2	0,8 %
Guinea	1	0,4 %
Gambia	1	0,4 %
Camerún y Nicaragua	1	0,4 %
Venezuela	2	0,8 %
Argentina	1	0,4 %
Colombia	6	2,3 %
Ecuador	3	1,2 %
Brasil	3	1,2 %
Nicaragua	2	0,8 %
Bolivia	1	0,4 %
República Dominicana	1	0,4 %
Pakistán	1	0,4 %
China	2	0,8 %

Tabla 21. País de origen de sus progenitores.

En la figura 31 se observa el país de origen de sus progenitores agrupados por zonas geográficas, habiendo 201 individuos procedentes de España (77,9%), 15 de Europa del Este (5,8%), 12 del Magreb (4,7%), 7 de África subsahariana (2,7%), 19 de América Latina (7,4%), 3 de Asia (1,2%), y un individuo multirracial (0,4%) ya que un progenitor era de origen subsahariano y el otro de América latina.

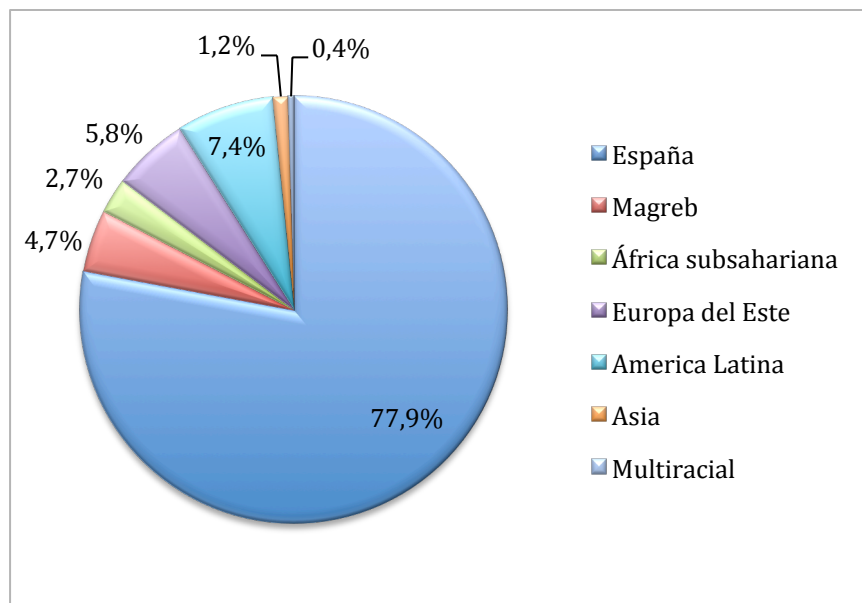


Figura 31. Países de origen de sus progenitores agrupados por zonas geográficas.

1.2.3 TIPO DE VIVIENDA

En cuanto al tipo de vivienda 83 niños de la muestra vivían en zona rural (32,2%), mientras que 175 lo hacían en zona urbana (67,8%) (Figura 32) considerándose núcleo urbano aquellas poblaciones con 10.000 o más habitantes: Zaragoza, Huesca, Teruel, Calatayud, Utebo, Monzón, Barbastro, Ejea de los Caballeros, Alcañiz, Fraga, Jaca, Cuarte de Huerva y Tarazona.

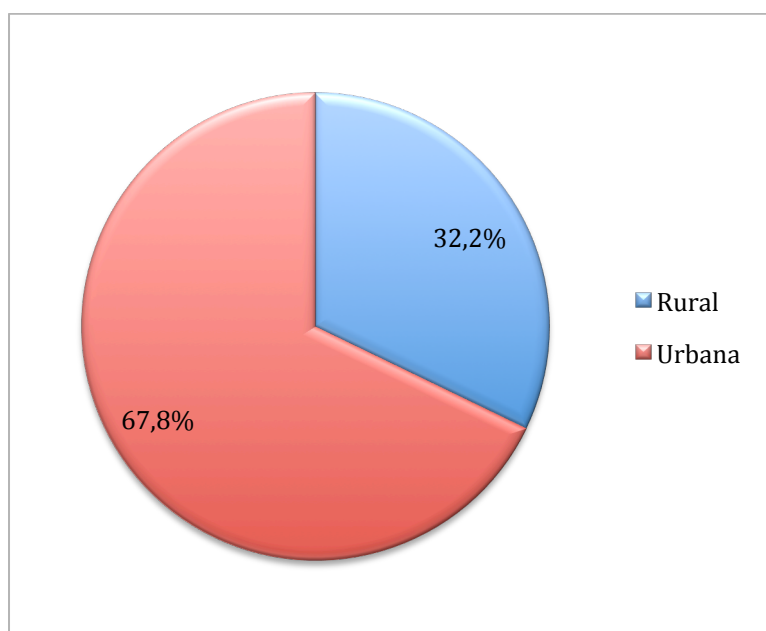


Figura 32. Distribución de la muestra según vivienda rural o urbana.

1.2.4 FOTOTIPO

Si atendemos al fototipo según criterio subjetivo del entrevistador (ver anexo 3) en el grueso de la muestra predominaban los fototipos intermedios: 111 participantes tenían un fototipo tipo 3 (43%), 87 participantes un fototipo 2 (33,7%) y 45 participantes un fototipo 4 (17,4%); mientras que los fototipos extremos, tanto de piel más clara como más oscura tenían pocos representantes: 3 participantes tenían un fototipo 1 (1,2%), 9 participantes un fototipo 5 (3,5%) y sólo 3 participantes tenían un fototipo 6 (1,2%) (Figura 33).

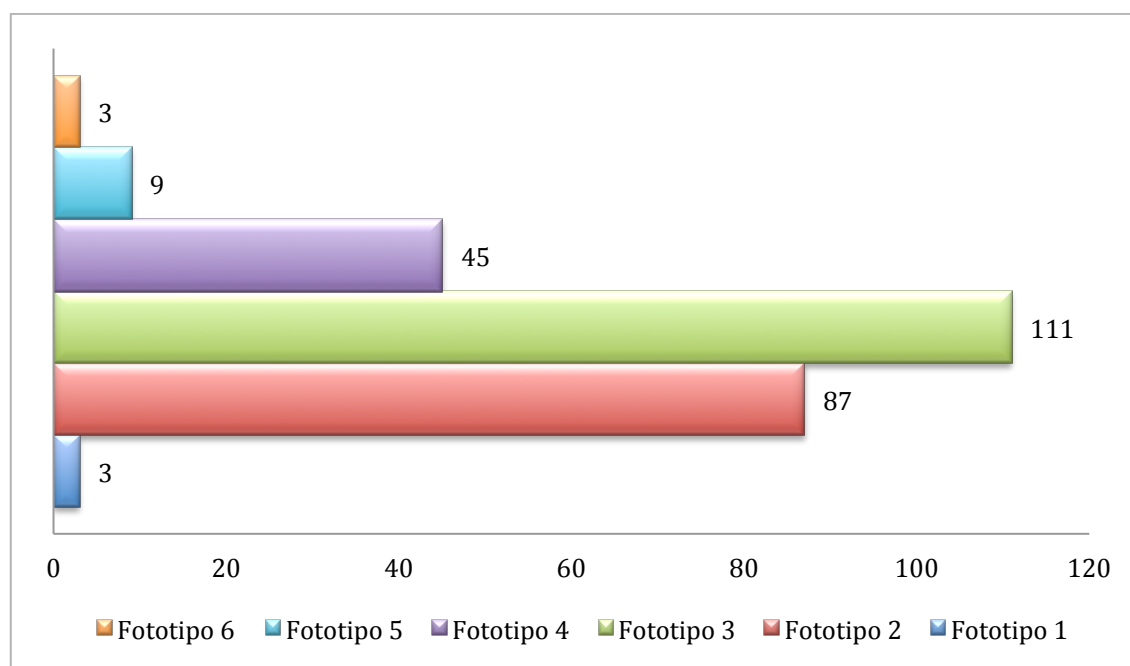


Figura 33. Clasificación de los sujetos según fototipo.

1.2.5 FRACTURAS

Se preguntó a los sujetos por antecedentes de fracturas confirmadas radiológicamente habiendo sufrido 20 de ellos previamente alguna fractura, pero no durante la realización del estudio (7,8%). En 3 casos se habían presentado 2 fracturas (1,2%) (Figura 34). Se preguntó también sobre el mecanismo de producción de dichas fracturas siendo 19 de ellas por alto impacto (95%) y una sin traumatismo previo (5%). Este individuo se encontraba en el grupo de los que sólo habían presentado una fractura.

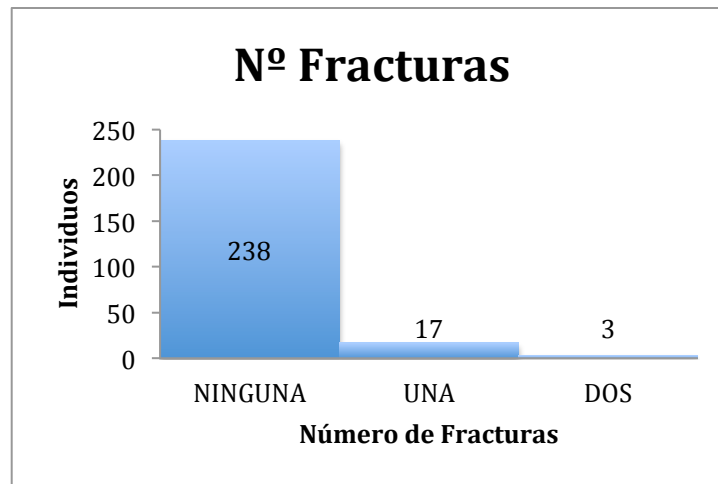


Figura 34. Fracturas y número de fracturas.

1.2.6 PROFILAXIS

Sobre la profilaxis con vitamina D, en el momento del estudio 5 sujetos estaban recibiendo profilaxis diaria con vitamina D3 (1,9%). En cuanto a aquellos que no estaban recibiendo profilaxis en el momento actual se les preguntó a las familias si la habían recibido previamente: 24 participantes no la habían recibido nunca (9,3%), 155 sí que la habían tomado previamente (60,1%), mientras que en el caso de los 74 participantes restantes no recordaban si se la habían proporcionado (28,7%) (Tabla 22).

N=258	Frecuencia	Porcentaje	Edad (años)
Nunca	24	9,3%	9,18 ± 4,28
Previamente	155	60,1%	5,92 ± 3,46
No recuerdan	74	28,7%	8,15 ± 4,04
Actual	5	1,9%	1,23 ± 0,37

Tabla 22. Profilaxis con vitamina D.

Se analizaron aquellos sujetos cuyos padres no recordaban haberles proporcionado profilaxis previamente, observándose una media de edad de 8,15 años ± 4,04 años. Aquellos sujetos que no la habían recibido nunca tenían una media de edad de 9,18 años ± 4,28 años. En contraposición se observó que la media de edad de aquellos que habían recibido profilaxis era de 5,92 años ± 3,46 años. Por último, aquellos sujetos que estaban recibiendo profilaxis con vitamina D en el momento actual tenían una media de edad de 1,23 años ± 0,37 años (Figura 35), siendo la diferencia de medias estadísticamente significativa (p 0,000).

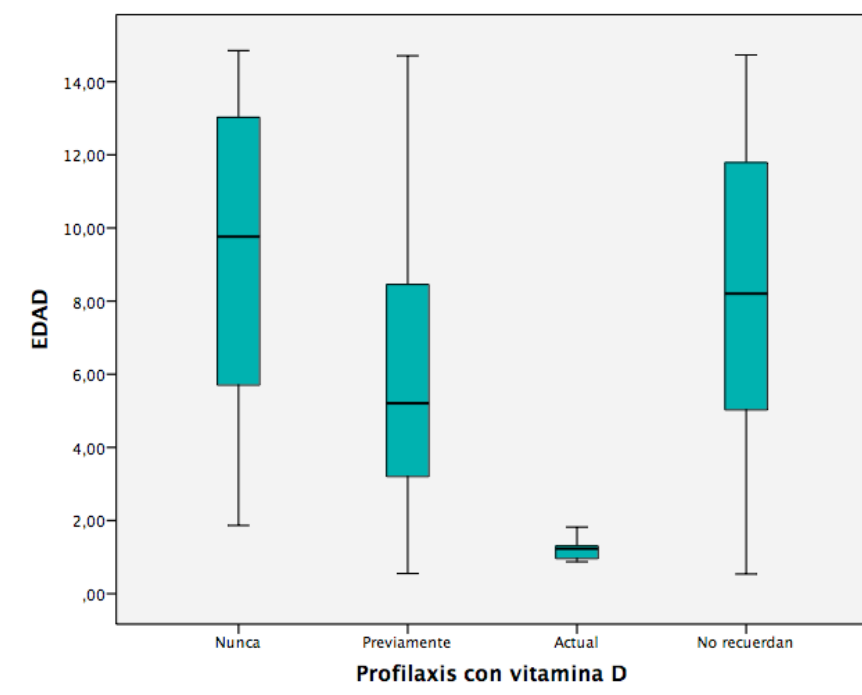


Figura 35. Histograma que muestra la frecuencia de profilaxis con vitamina D según edad.

A los participantes que habían realizado profilaxis se les preguntó cuántos meses la habían recibido, 93 niños la habían realizado durante el primer año de vida (60%), coincidiendo con las recomendaciones actuales. 16 no recordaban los meses de administración (10,4%), 2 la habían recibido sólo el primer mes de vida (1,29%), 11 sólo durante los 3 primeros meses de vida (7,1%), 12 hasta los 5 - 6 meses (7,8%), 3 hasta los 7-8 meses (1,9%), 13 hasta los 8 -10 meses (8,4%), 4 durante más de 12 meses pero menos de 24 meses (2,6%) y un sujeto la había recibido durante un total de 2 años (0,6%) (Figura 36).

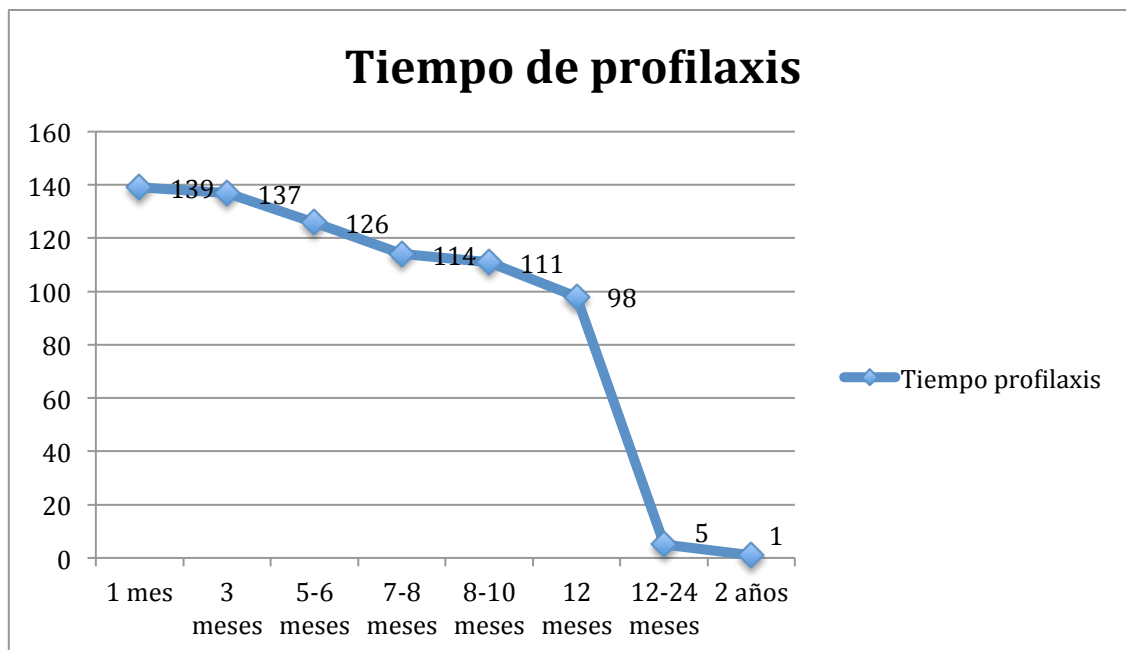


Figura 36. Tiempo de profilaxis.

1.2.7 PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS

Los parámetros antropométricos de la muestra se exponen en la tabla 23.

N=258	Media	Mediana	DS	Mínimo	Máximo
PESO (kg)	26,75	22,80	14,78	8,50	86,70
Z score peso	-0,02	-0,20	1,16	-3,23	5,59
Percentil peso	46,46	42,00	29,55	1	99
TALLA (cm)	119,14	118,25	25,49	68,50	178,00
Z score talla	-0,04	-0,16	1,26	-4,37	6,42
Percentil talla	48,17	43,50	31,79	1	99
IMC (Kg/m²)	17,43	16,69	3,13	12,50	33,04
Z score IMC	-0,02	-0,18	1,13	-2,23	6,28
Percentil IMC	46,83	43,00	28,78	1	99

Tabla 23. Parámetros antropométricos del total de la muestra. DS: Desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal.

Los Z-Scores de peso estaban comprendidos entre -3,23 y +5,59, encontrándose la mayoría de la muestra dentro de los rangos de normalidad, con una media de -0,02 ± 1,16 (Figura 37). En cuanto a los percentiles de peso la media era de 46,46 con un mínimo de 1 y un máximo de 99.

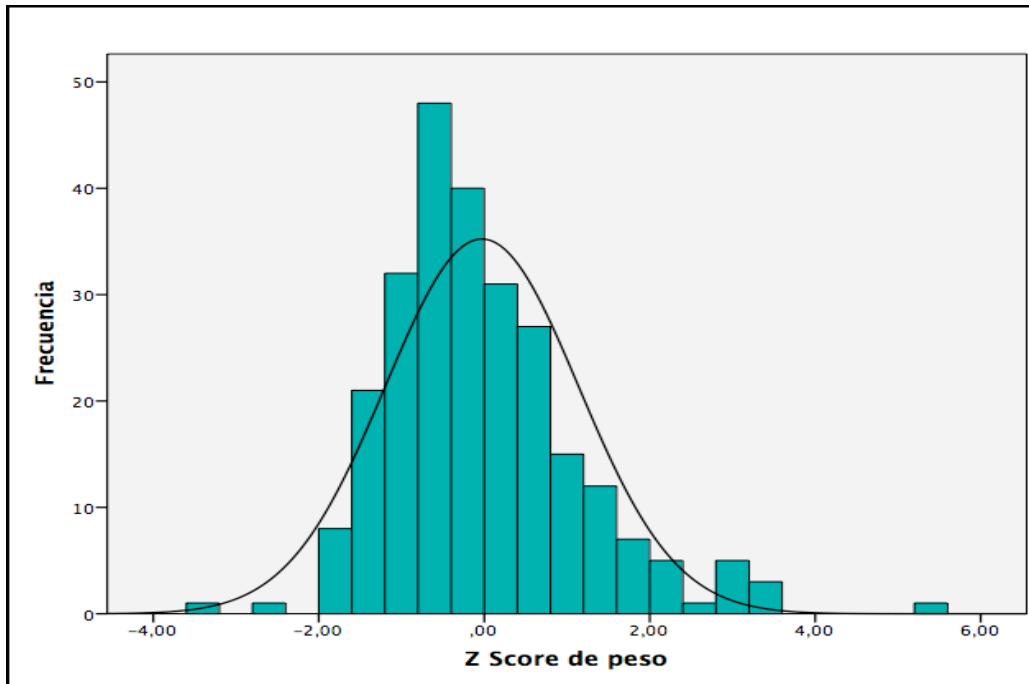


Figura 37. Z-Score de peso del total de la muestra.

Los Z-scores de talla también tenían extremos, encontrándose comprendidos entre -4,37 y + 6,42, estando la mayoría de ellos dentro de la normalidad con una media de $-0,16 \pm 1,26$ (Figura 38). Si atendemos a los percentiles de talla englobaban también todos los percentiles del 1 al 99, con una media de percentil de 48,17.

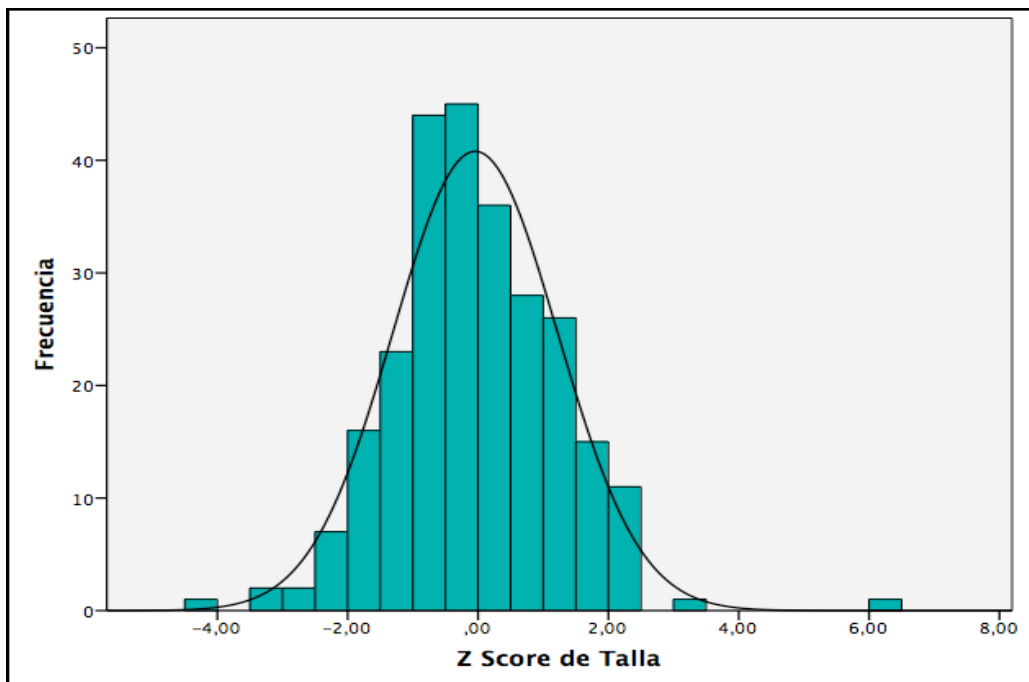


Figura 38. Z-Score de talla del total de la muestra.

En relación al peso y la talla, se calculó el IMC según la fórmula peso (kg)/talla (m²), cuya media de Z-Score fue de $-0,02 \pm 1,13$, con un máximo de 6,28 y un mínimo de -2,23 (Figura 39). En cuanto a los percentiles también tenían una media de 46,83, estando comprendidos entre 1 y 99.

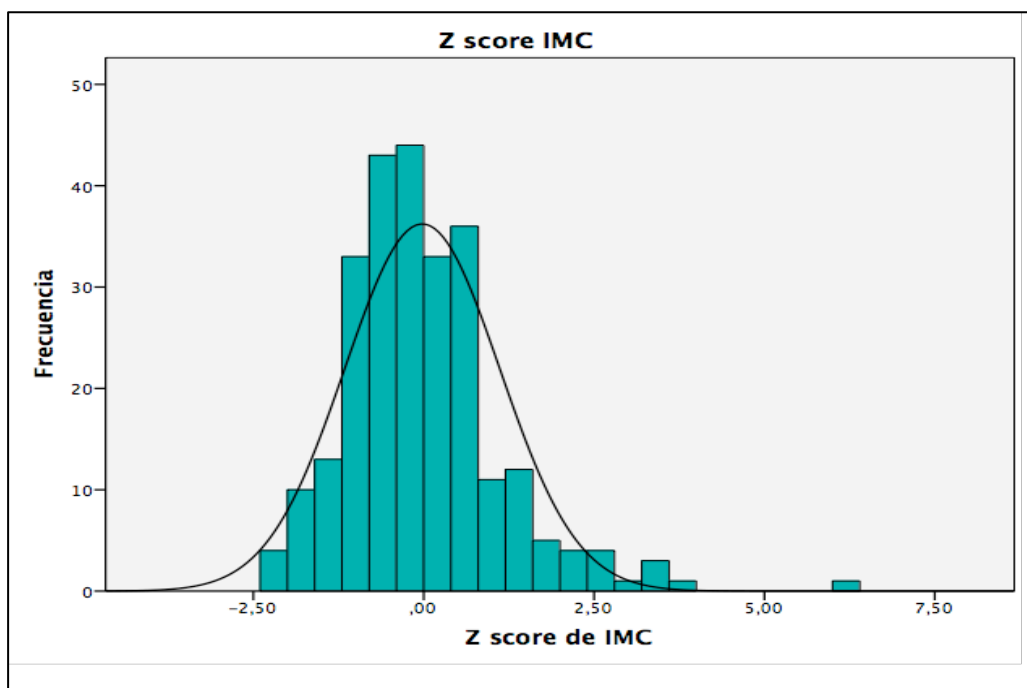


Figura 39. Z-Score del IMC del total de la muestra.

1.2.8 ESTACIÓN DEL AÑO

La muestra se obtuvo desde Diciembre de 2014 hasta Octubre de 2017, realizándose las analíticas durante dicho periodo de tiempo, con un pico máximo de extracciones entre los meses de mayo y junio de 2016 (Figura 40).

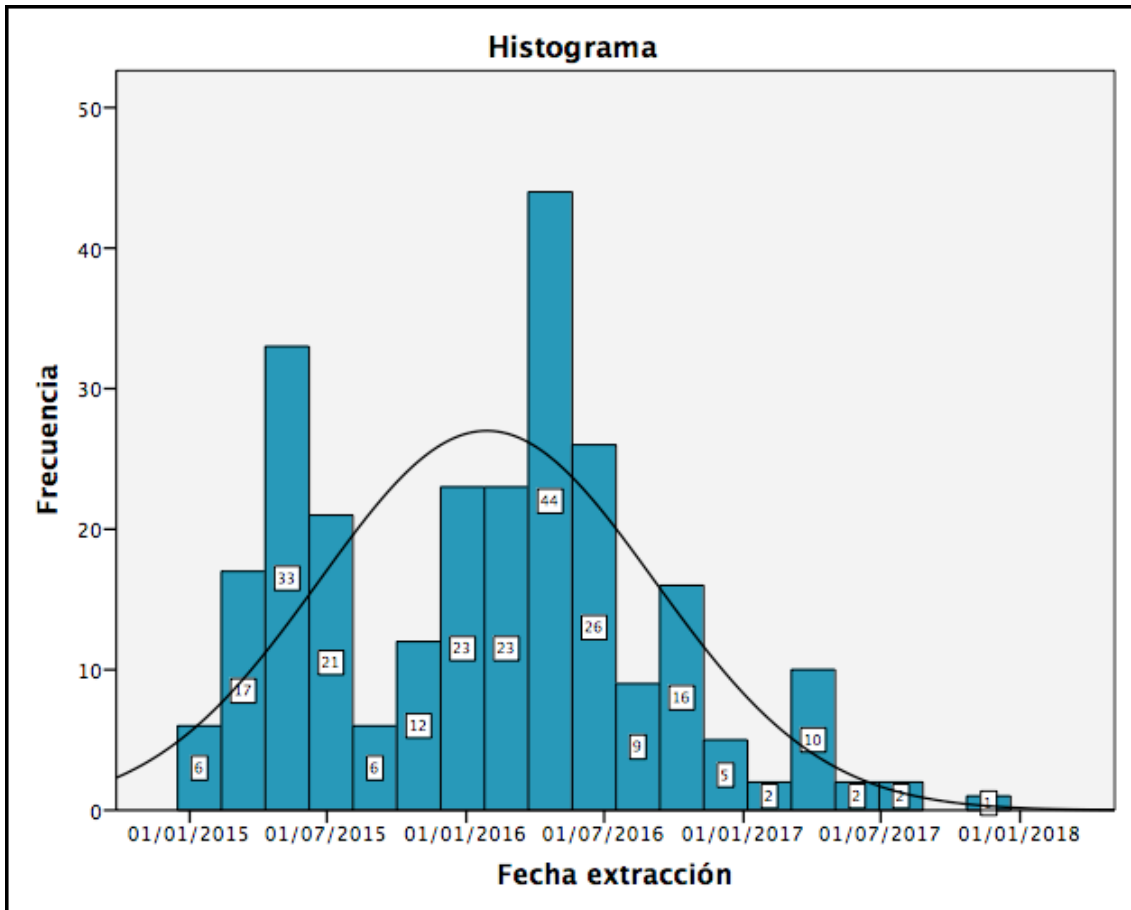


Figura 40. Extracción analítica según fecha.

Según los meses de extracción en los distintos años, vemos un aumento de extracciones analíticas en mayo con un total de 42 extracciones (16,3%), siendo los meses de septiembre y octubre en los que menos extracciones se realizaron, ambos con 9 extracciones (3,5%) (Figura 41).

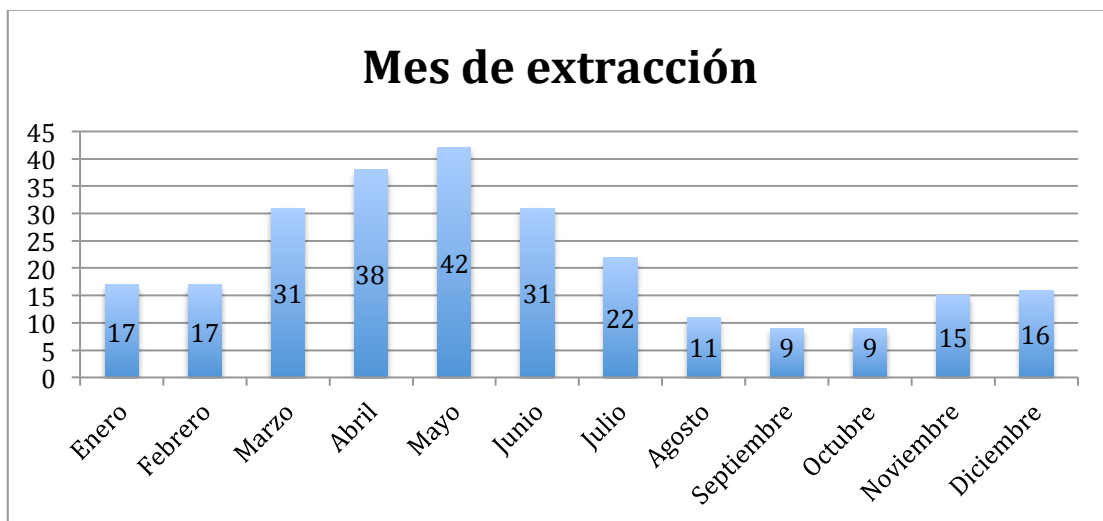


Figura 41. Meses de extracción de la analítica.

Si atendemos a la muestra según la estación del año en la que se realizó la extracción de la analítica, entendiendo primavera como los días comprendidos entre el 21 de marzo y el 20 de junio, verano entre 21 de junio y 22 de septiembre, otoño entre 23 de septiembre y 20 de diciembre e invierno entre 21 de diciembre y 20 de marzo; observamos que 119 individuos se realizaron la extracción en primavera (46,1%), 44 durante el verano (17,1%), 39 en otoño (15,1%) y 56 en invierno (21,7%) (Figura 42).

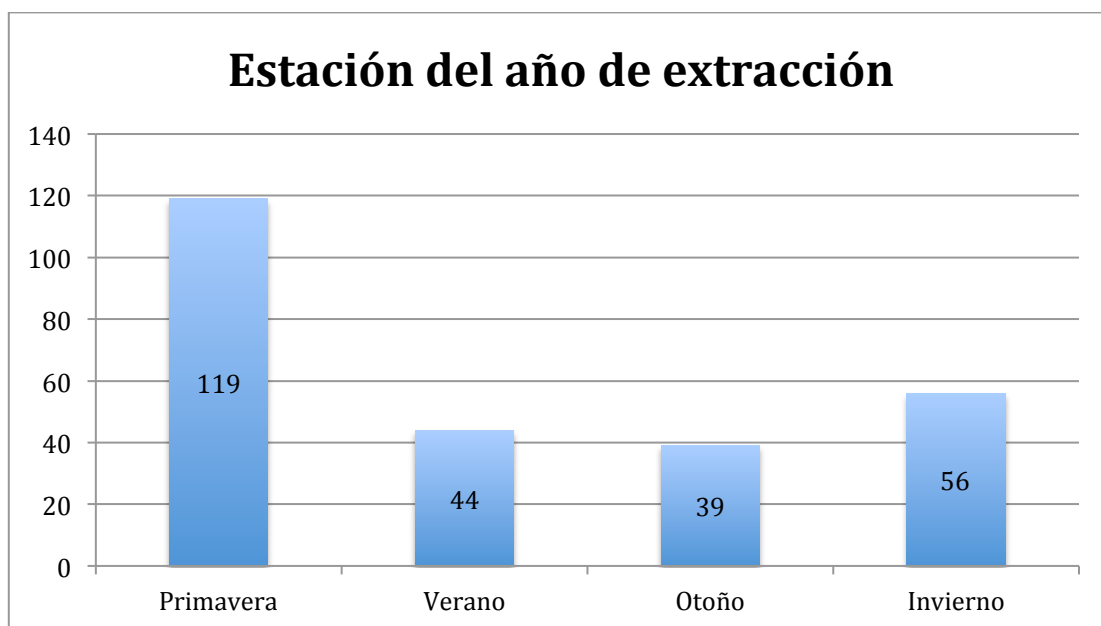


Figura 42. Extracción analítica según estación del año.

Se analizó también el momento del año en el que habían nacido los niños, habiendo 58 niños nacidos en primavera (22,5%), 62 en verano (24%), 64 en otoño (24,8%) y 74 en invierno (28,7%) (Tabla 24).

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
INVIERNO	74	28,7%
PRIMAVERA	58	22,5%
VERANO	62	24%
OTOÑO	64	24,8%
TOTAL	258	100%

Tabla 24. Distribución de los niños según estación del año del nacimiento.

1.2.9 PARÁMETROS ANALÍTICOS

En la muestra, se estudiaron una serie de parámetros analíticos los cuales se muestran en la tabla 25.

Parámetros analíticos	N	Mínimo	Máximo	Media	DS
PTH-i (pg/mL)	256	6,1	129,3	35,07	17,85
Calcio (mg/dL)	256	8,6	11,1	10,03	0,36
Fosforo (mg/dL)	256	3,30	6,40	5,06	0,54
Magnesio (mg/dL)	256	1,7	2,5	2,11	0,14
Triglicéridos (mg/dL)	256	26	295	68,49	32,02
Colesterol total (mg/dL)	257	80	236	165,30	25,94
HDL (mg/dL)	256	25	91	54,08	12,47
LDL (mg/dL)	256	33	199	98,13	22,23
Proteínas totales (g/dL)	192	6,0	8,2	7,03	0,42
Albumina (g/dL)	199	3,8	5,1	4,50	0,25
Fosfatasa Alcalina (U/L)	257	79	591	274,68	78,65
GOT (U/L)	196	13	158	33,61	15,01
GPT (U/L)	199	5	195	18,78	16,98
Insulina (μ UI/mL)	239	-1,00	186,00	7,12	14,89
IGF1 (ng/mL)	238	-25,0	734,0	181,97	145,63
IGFBP3 (μ g/mL)	236	1,1	8,0	4,49	1,31
Calcitonina (pg/mL)	237	-2,0	14,0	2,45	3,03
Fosfatasa alcalina ósea específica (U/L)	256	29,4	221,3	130,09	36,45
Osteocalcina (ng/mL)	256	4,2	202,4	75,73	31,22

Tabla 25. Concentraciones séricas de los parámetros analizados.

1.2.10 CONCENTRACIÓN DE VITAMINA D

A continuación, se hace referencia a la concentración de vitamina D del total de la muestra presentando una media de 26,60 ng/ml \pm 8,02 ng/ml, con un mínimo de 7 y un máximo de 47,24 ng/ml (Tabla 26 y Figura 43 y Figura 44).

Concentración de Vitamina D (ng/mL)	
	N=258
Media	26,60
Mediana	26,84
DS	8,02
Mínimo	7,00
Máximo	47,24

Tabla 26. Concentración de Vitamina D (ng/ml) del total de la muestra.

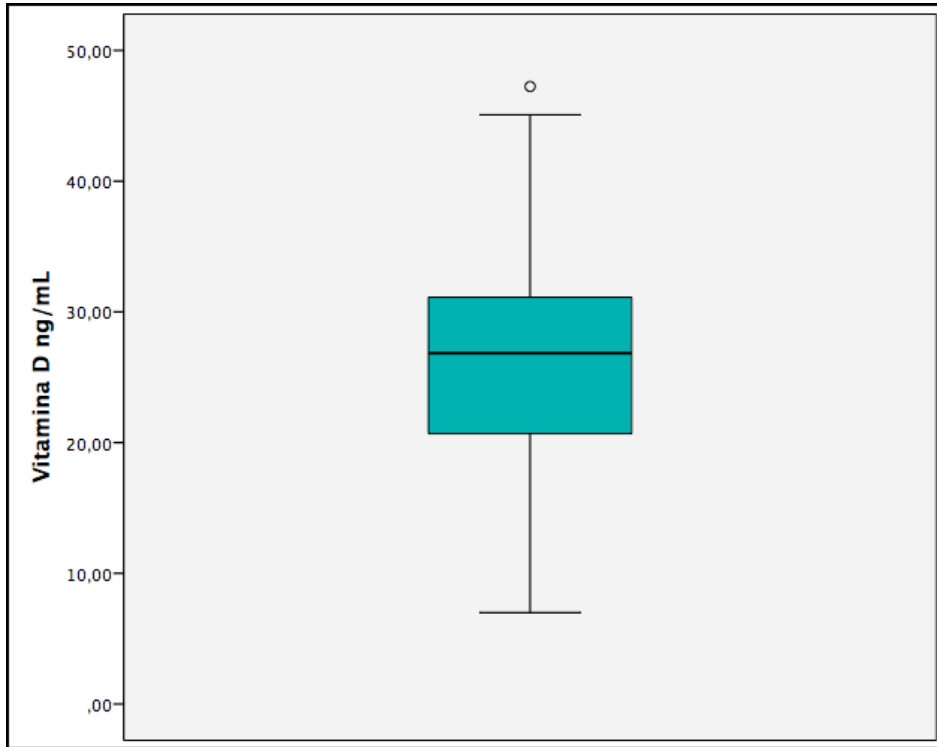


Figura 43. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la concentración de vitamina D.

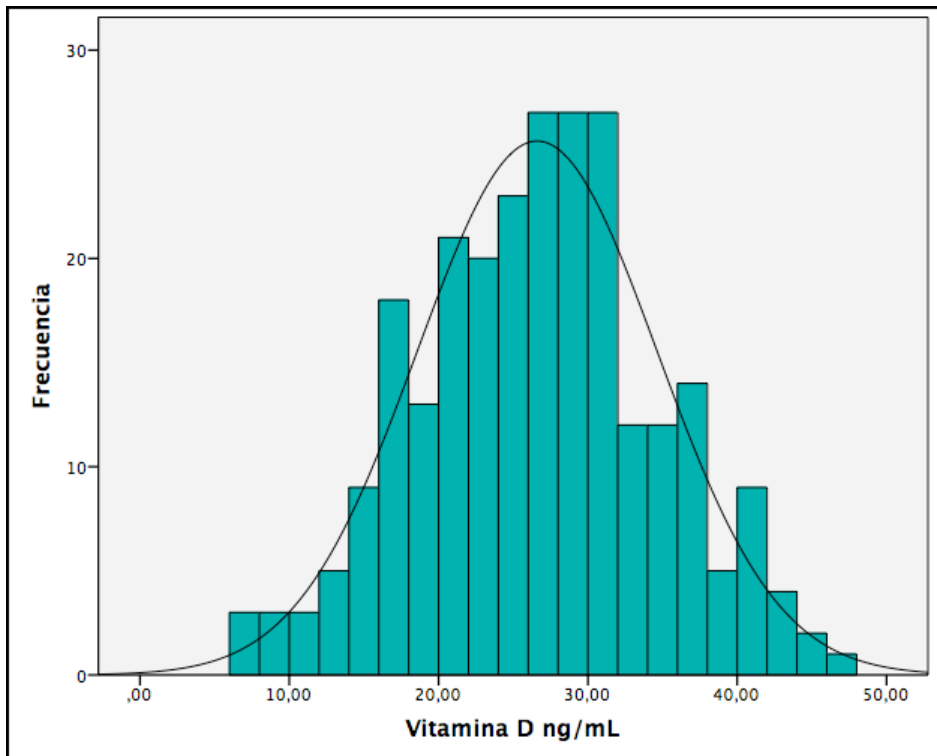


Figura 44. Histograma de la distribución de la concentración de vitamina D.

La prevalencia de déficit de vitamina D, entendido como aquellas concentraciones por debajo de 20 ng/ml, fue del 20,9%, presentando un 3,5% de la población concentraciones inferiores a 12 ng/ml. Entendiéndose la insuficiencia de vitamina D como aquellas concentraciones entre 20 y 30 ng/mL, la suficiencia de vitamina D entre 30 y 100 ng/mL y la intoxicación por encima de 100 ng/mL; un 46,5% de la muestra presentaba concentraciones entre 20 ng/mL y 30 ng/mL, 26,7% entre 30 y 40 ng/mL, y un 5,8% por encima de 40 ng/mL, no habiendo ningún sujeto con concentraciones en rango tóxico (Tabla 27 y Figura 45).

Concentración de Vitamina D	Frecuencia	Porcentaje
< 12 ng/mL	9	3,5%
12-20 ng/mL	45	17,4%
20-30 ng/mL	120	46,5%
30-40 ng/mL	69	26,7%
> 40 ng/mL	15	5,8%
Total	258	100%

Tabla 27. Distribución de la concentración de vitamina D según distintos rangos.

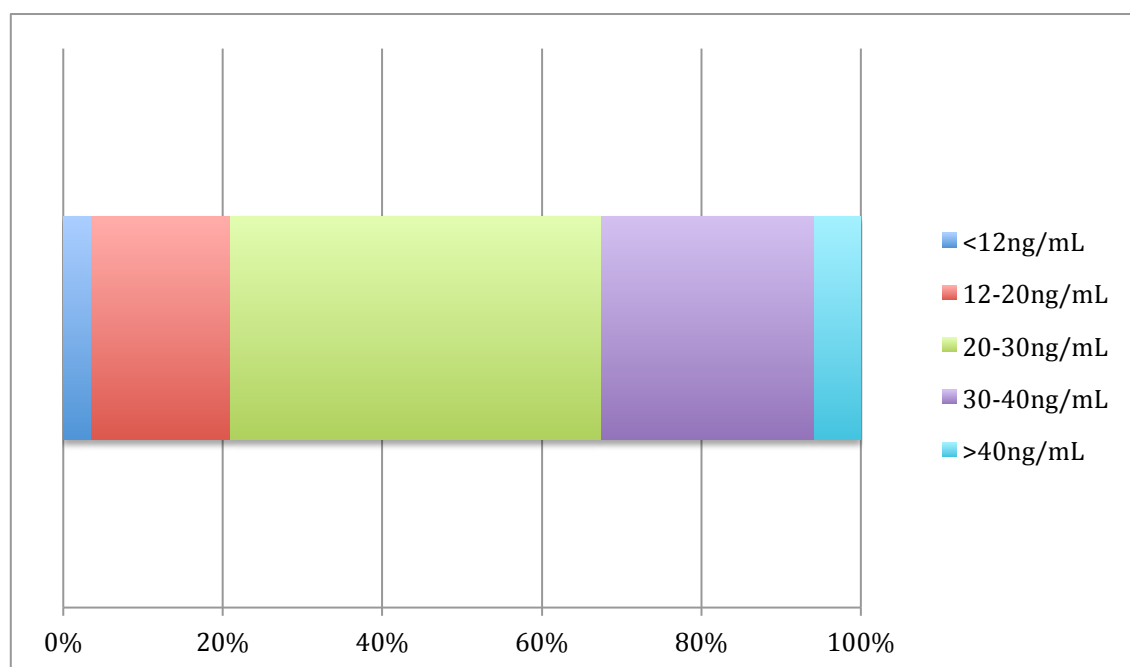


Figura 45. Porcentaje acumulado de la concentración de vitamina D según distintos rangos.

1.2.11 ESTUDIO DE LA CONCENTRACIÓN DE VITAMINA D SEGÚN DISTINTOS PARÁMETROS CUANTITATIVOS Y CATEGÓRICOS

Se analizó la concentración de vitamina D según el género, observándose que no existen diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (Tabla 28).

Concentración de Vitamina D (ng/mL)	Varón n=190	Mujer n=68	p
Media	26,97	25,56	0,215
Desviación estándar	7,89	8,36	
Mínimo	7,00	7,00	
Máximo	47,24	45,08	
Mediana	27,20	26,10	

Tabla 28. Concentración de vitamina D según género.

Si observamos la concentración de vitamina D según el grupo etario al que pertenecen los sujetos, observamos que el grupo de los lactantes (1 mes a ≤ 2 años) presenta una media de $30,60 \pm 7,61$ ng/mL con un mínimo de 14,40 y un máximo de 47,24 ng/mL. El grupo de preescolares (>2 a 5 años) presenta una media de $26,42 \pm 8,19$ ng/mL con un mínimo de 7,00 y un máximo de 43,64 ng/mL. El grupo de escolares (6 a 11 años) presenta una media de $26,48 \pm 7,08$ ng/mL con un mínimo de 10,56 y un máximo de 45,08 ng/mL. Finalmente el grupo de adolescentes (12 a 15 años) presenta una media de $23,43 \pm 9,08$ ng/mL con un mínimo de 7,00 y un máximo de 42,72 ng/mL, apreciándose una diferencia de medias estadísticamente significativa entre los distintos grupos ($p 0,002$) (Tabla 29 y Figura 46).

25(OH)D ng/mL	N	MEDIA	MÍNIMO	MÁXIMO
LACTANTE	35	$30,60 \pm 7,61$	14,40	47,24
PREESCOLAR	92	$26,42 \pm 8,19$	7,00	43,64
ESCOLAR	96	$26,48 \pm 7,08$	10,56	45,08
ADOLESCENTE	35	$23,43 \pm 9,08$	7,00	42,72
TOTAL	258	$26,60 \pm 8,02$	7,00	47,24

Tabla 29. Concentración de vitamina D según grupo etario.

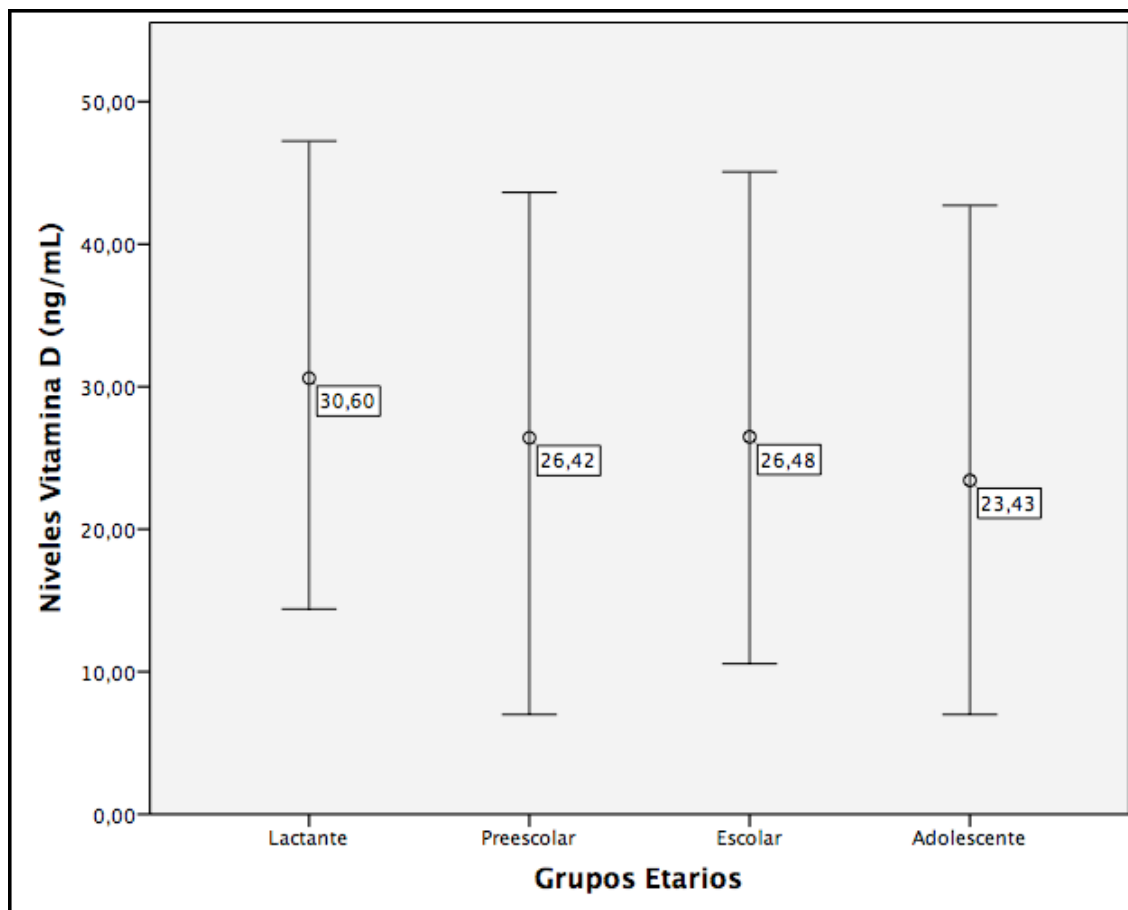


Figura 46. Diagrama que muestra la concentración de vitamina D según grupo etario.

Si aplicamos un modelo de regresión lineal se observa que existe una relación lineal entre la edad y la concentración de vitamina D (Tabla 30).

Modelo	Coeficiente no estandarizado		Coeficientes tipificados		t	Sig.	Intervalo de confianza de 95%	
	B	Error tip.	Beta				Límite inferior	Límite superior
(Constante)	9,41	0,83			11,25	0,000	7,76	11,06
Vitamina D	-0,99	0,03	-0,20		-3,29	0,001	-0,15	-0,40

Tabla 30. Regresión lineal simple. Variable dependiente: Edad.

Si se observan las concentraciones de vitamina D atendiendo al lugar de procedencia de los sujetos se puede concluir, comparando sus medias mediante ANOVA, que las diferencias no son estadísticamente significativas (Tabla 31). Sin embargo si analizamos a los sujetos clasificándolos en dos grupos: caucásicos y no

caucásicos se observa una diferencia de medias de 3,69 siendo estadísticamente significativa (p 0,006) (IC 95% 1,05-6,32) (Tabla 32).

Concentración de Vitamina D (ng/mL)	Caucásico n=216	Magrebí n=12	Africano n=8	Amerindio n=19	Asiático n=3	p
%	83,7%	4,7%	3,1%	7,4%	1,2%	
Media	27,20	23,51	18,08	25,89	22,92	0,12
DS	7,84	8,81	8,77	7,47	7,60	
Mediana	27,12	25,62	19,26	28,04	21,64	
Rango	10,61	13,48	16,37	25,72		
Mínimo	7,00	10,92	7,00	12,88	16,04	
Máximo	47,24	37,84	31,12	38,60	31,08	

Tabla 31. Concentración de vitamina D según procedencia.

Concentración de Vitamina D (ng/mL)	Caucásico n=216	No Caucásico n=42	p
%	83,7%	16,3%	
Media	27,20	23,51	0,006
DS	7,84	8,35	
Mediana	27,12	24,76	
Rango	10,61	12,50	
Mínimo	7,00	7,00	
Máximo	47,24	38,60	

Tabla 32. Concentración de vitamina D tras clasificar a los sujetos como caucásicos o no caucásicos.

En relación al tipo de vivienda, se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la concentración de vitamina D (Tabla 33).

Concentración de Vitamina D (ng/mL)	Rural n=83	Urbana n=175	p
%	32,2%	67,8%	
Media	26,32	26,73	0,699
DS	8,09	8,01	
Mediana	26,92	26,76	
Rango	10,72	38,08	
Mínimo	7,00	7,00	
Máximo	47,24	45,08	

Tabla 33. Concentración de vitamina D según tipo de vivienda.

Si atendemos al fototipo y comparamos sus concentraciones de vitamina D obtenemos una diferencia de medias estadísticamente significativa, observándose medias menores en los fototipos 5 y 6 ($18,09 \pm 6,94$ ng/mL y $15,18 \pm 9,52$ ng/mL respectivamente), así como concentraciones máximas menores ($31,12$ ng/mL y $25,64$ ng/mL respectivamente) en comparación con los otros fototipos (Tabla 34 y Figura 47).

Concentración de Vitamina D (ng/mL)	1 N=3	2 N=87	3 N=111	4 n=45	5 n=9	6 n=3	p
%	1,2%	33,7%	43%	17,4%	3,5%	1,2%	
Media	24,09	28,03	27,39	24,49	18,09	15,18	0,000
Desviación estándar	7,79	8,42	7,15	7,74	6,94	9,52	
Mediana	27,60	28,72	26,40	26,00	16,68	12,92	
Mínimo	15,16	7,00	13,60	8,80	7,00	7,00	
Máximo	29,52	47,24	43,64	38,60	31,12	25,64	

Tabla 34. Concentración de vitamina D según fototipo.

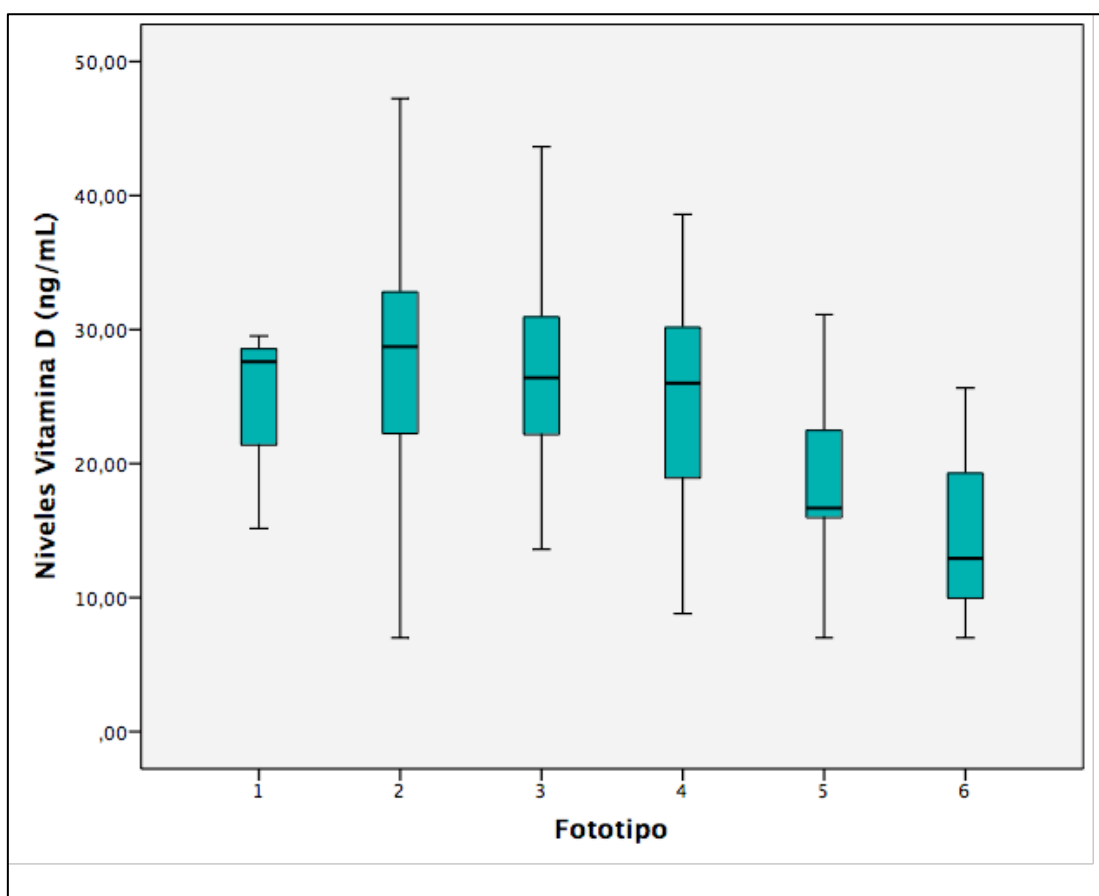


Figura 47. Diagrama de cajas que muestra la concentración de vitamina D en relación al fototipo.

Se analizó la relación entre la concentración de vitamina D y los sujetos según presentaran o no fracturas, observándose concentraciones máximas en aquellos que no habían presentado fracturas, pero no hallándose una diferencia de medias estadísticamente significativa (Tabla 35).

Concentración Vitamina D (ng/mL)	FRACTURAS NO	FRACTURAS SÍ	p
Media	26,56	27,02	0,807
Desviación estándar	8,15	6,57	
Mínimo	7,00	7,00	
Máximo	47,24	37,88	
Mediana	26,66	28,32	

Tabla 35. Relación entre la concentración de vitamina D y la presencia de fracturas.

Se quiso estudiar también la relación entre el peso y la concentración de vitamina D. Para ello, se dividió la muestra por rangos de peso definiendo fenotipo delgado como aquellos individuos que presentaban un Z-score de IMC menor a -2DS, normalidad los sujetos comprendidos entre -2 y +1 DS, sobrepeso aquellos que presentaban un Z-score mayor a +1DS, obesidad moderada cuando tenían un Z-score entre 2-2,5 DS y obesidad severa si presentaban un Z-score superior a 2,5. Se observa que las variables contrastadas no están asociadas en la población de la que proviene la muestra estudiada, pudiendo achacarse las pequeñas diferencias apreciadas en la vitamina D en los diferentes grupos de peso, al puro azar o a error aleatorio del muestreo (Tabla 36).

Vit D (ng/mL)	Delgado n=4	Normalidad n=218	Sobrepeso n=22	Obesidad moderada n=5	Obesidad severa n=9	p
%	1,55%	84,49%	8,5%	1,93%	3,48%	
Media	28,99	26,49	26,00	31,16	27,19	0,677
DS	4,54	8,32	6,21	9,55	4,41	
Mediana	30,32	26,46	27,12	34,80	26,76	
Rango	8,15	40,24	8,69	17,08	16,48	
Mínimo	22,48	7,00	12,60	16,52	20,52	
Máximo	32,84	47,24	36,92	40,00	37,00	

Tabla 36. Concentración de vitamina D según rangos de peso.

Se analizaron las diferencias entre las medias según si los sujetos presentaban obesidad (definida como un Z-score de IMC mayor a +2) o no. Se observó una diferencia de medias de 2,12 entre ambos grupos, no siendo estadísticamente significativa, p 0,337 (IC 95% -6,46 a 2,22) (Tabla 37).

Concentración Vitamina D (ng/mL)	Obesidad Sí n= 14	Obesidad No n=244	p
Porcentaje	5,4%	94,6%	
Media	28,61	26,48	0,337
DS	6,63	8,09	
Mediana	27,40	26,66	
Rango	10,09	10,5	
Mínimo	16,52	7,00	
Máximo	40,00	47,24	

Tabla 37. Concentración de vitamina D tras dividir a la muestra según la presencia o ausencia de obesidad.

Se analizaron asimismo los valores medios de vitamina D según el mes de extracción de la analítica, observándose mayores concentraciones medias en los meses de abril (28,96 ng/mL), agosto (32,19 mg/mL), septiembre (31,41 mg/mL) y octubre (29,70 ng/mL), y encontrándose medias menores en los meses de enero (23,62 ng/mL), febrero (24,14 ng/mL) y marzo (24,21 ng/mL) (Figura 48).

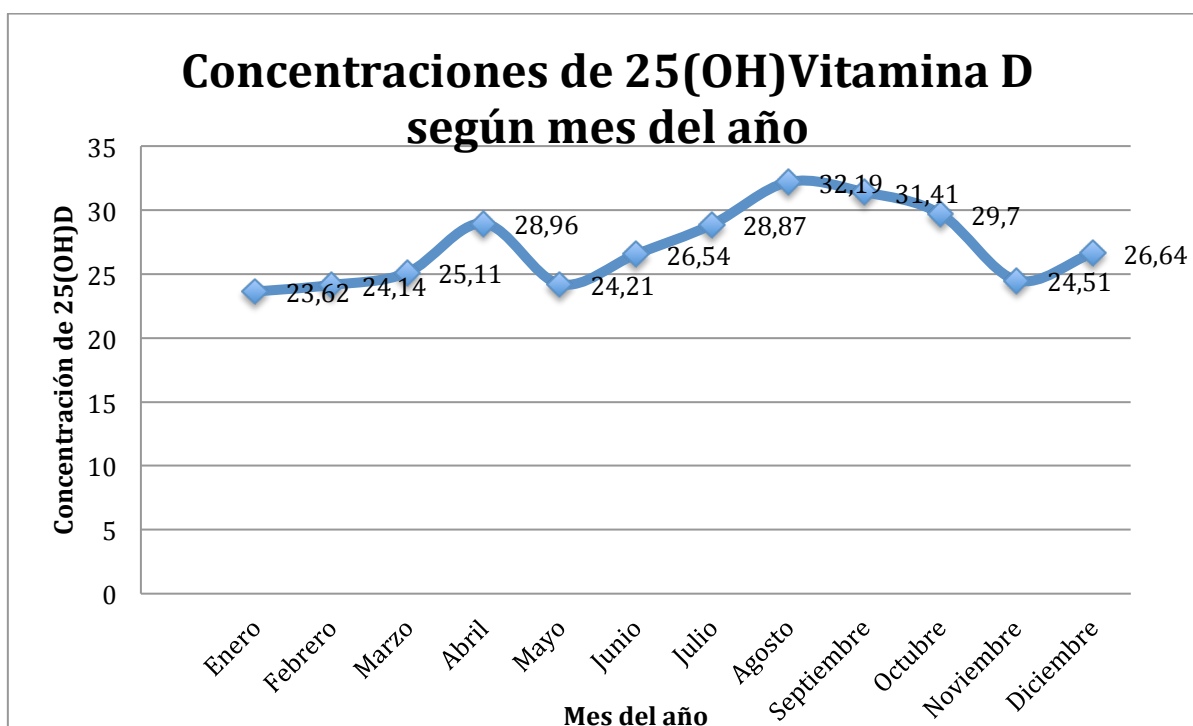


Figura 48. Concentración media de vitamina D según el mes de extracción de la analítica.

Si observamos la concentración de vitamina D según la estación del año de extracción de la muestra, observamos que la media en invierno era de $24,34 \pm 8,18$ ng/mL con un máximo de 42,00 y un mínimo de 7 ng/mL, en primavera de $25,98 \pm 7,08$ ng/mL con un máximo de 43,64 y un mínimo de 7 ng/mL, en verano de $31,46 \pm 8,46$ ng/mL con un máximo de 47,24 y un mínimo de 12,64 ng/mL y en otoño de $26,26 \pm 8,11$ ng/mL con un máximo de 45,08 y un mínimo de 10,92 ng/mL (Tabla 38 y Figura 49), siendo las medias de los distintos grupos, analizadas mediante el test estadístico ANOVA, diferentes de forma estadísticamente significativa ($p < 0,000$).

n=258	INVIERNO 21Dic- 20Marzo	PRIMAVERA 21Marzo- 20Junio	VERANO 21Junio- 22Sept	OTOÑO 23Sept- 20Dic
MUESTRA	56 (21,7%)	119 (46,1%)	44 (17,1%)	39 (15,1%)
CONC.MEDIA VITAMINA D	$24,34 \pm 8,18$ ng/mL	$25,98 \pm 7,08$ ng/mL	$31,46 \pm 8,46$ ng/mL	$26,26 \pm 8,11$ ng/mL
MÍNIMO	7,00 ng/mL	7,00 ng/mL	12,64 ng/mL	10,92 ng/mL
MÁXIMO	42,00 ng/mL	43,64 ng/mL	47,24 ng/mL	45,08 ng/mL

Tabla 38. Análisis de la concentración de vitamina D según la estación del año de extracción de la analítica.

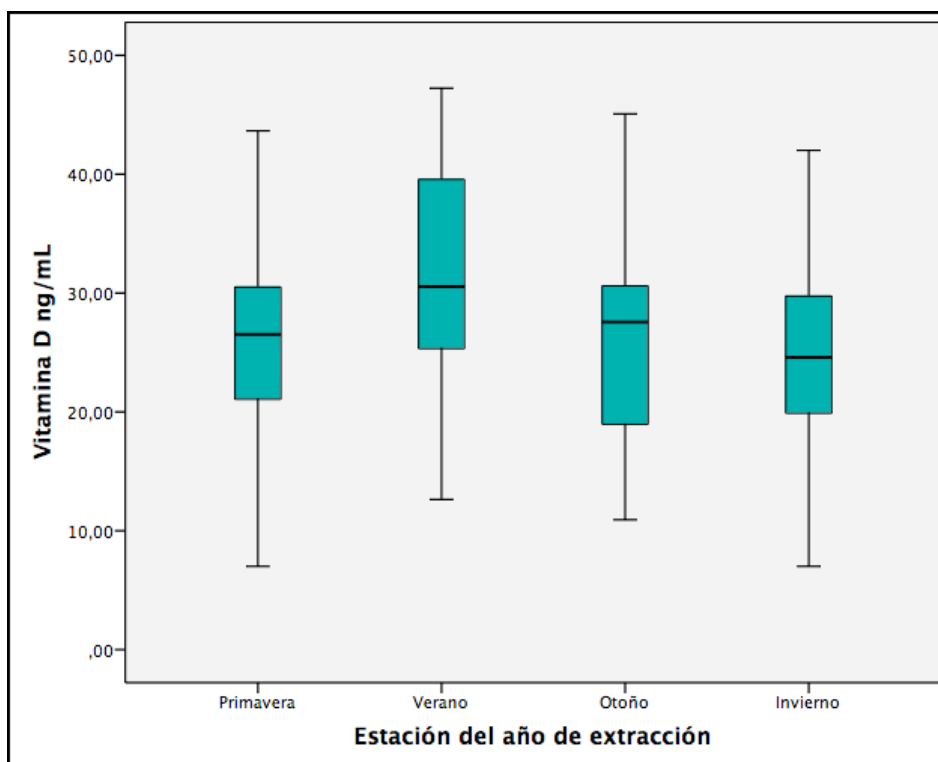


Figura 49. Diagrama de cajas que muestra la concentración de vitamina D en relación a la estación del año de extracción.

Se analizaron las concentraciones de vitamina D según si estaban tomando profilaxis en ese momento o no, observándose que el grupo de profilaxis actual presentaba una media de $34,33 \pm 2,40$, frente a $26,45 \pm 8,02$ en el grupo que no estaba recibiendo profilaxis, resultando la diferencia de medias estadísticamente significativa ($p 0,001$) para un IC 95% 4,96-10,80 (

Tabla 39 y Figura 50).

25(OH)D (ng/mL)	PROFILAXIS NO N=253	PROFILAXIS SÍ N=5	p
Media	26,45	34,33	0,001
Mediana	26,64	33,16	
DS	8,02	2,40	
Mínimo	7,00	32,08	
Máximo	47,24	37,88	

Tabla 39. Concentración de vitamina D según profilaxis actual.

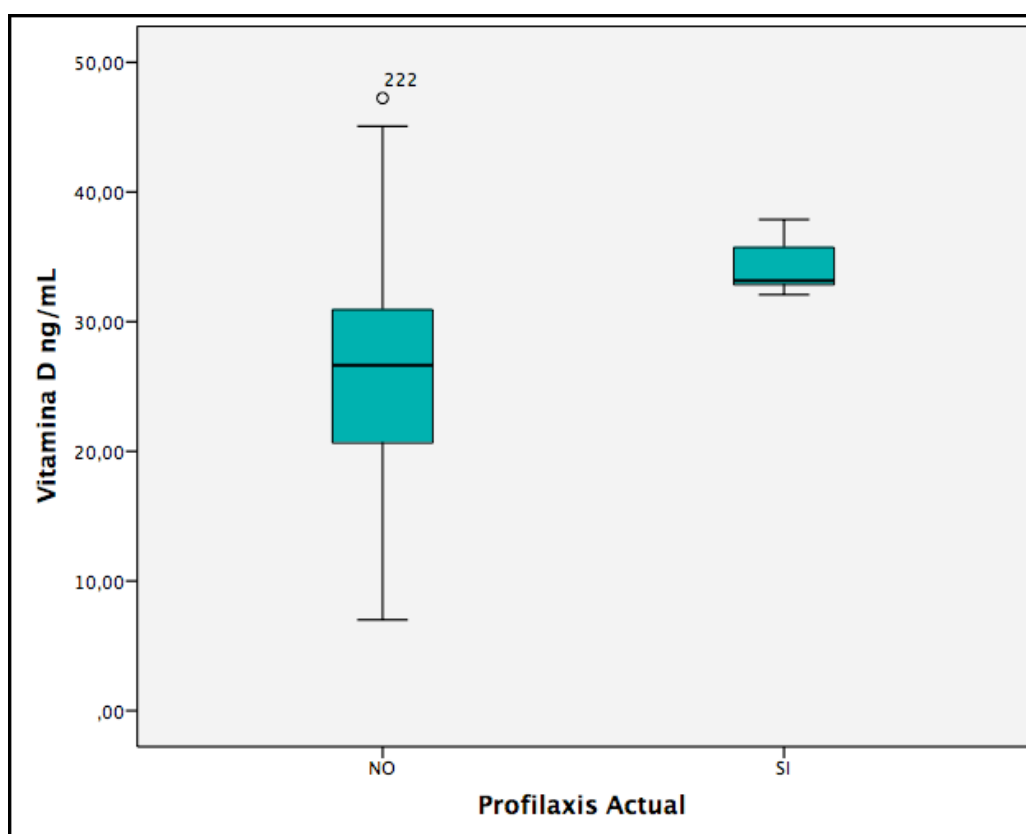


Figura 50. Diagrama de cajas que muestra la relación entre la concentración de vitamina D y la profilaxis actual de los sujetos.

En cuanto a la edad de estos dos grupos, la media del grupo que no estaba recibiendo profilaxis era de $6,88 \pm 3,91$, mientras que en el que sí estaba

recibiendo profilaxis era de $1,23 \pm 0,37$, siendo la diferencia de medias estadísticamente significativa ($p < 0,000$) (Tabla 40). Se observa que el mínimo de aquellos niños que no estaban recibiendo profilaxis en la actualidad era de 0,54, que corresponde a un niño de 6 meses, tratándose de una familia que no recordaba haberle proporcionado vitamina D al sujeto.

PROFILAXIS ACTUAL	NO N=253	SI N=5
EDAD MEDIA (años)	$6,88 \pm 3,91$	$1,23 \pm 0,37$
MÍNIMO	0,54	0,87
MÁXIMO	14,85	1,82

Tabla 40. Diferencia de medias según profilaxis actual.

Si analizamos la muestra descartando aquellos sujetos que estaban recibiendo profilaxis en ese momento (ya que podían falsear los resultados de la estación del año de extracción), se observan valores similares: la media en invierno es de $24,18 \pm 8,17$ ng/mL con un máximo de 42,00 y un mínimo de 7 ng/mL, en primavera de $25,67 \pm 7,00$ ng/mL con un máximo de 43,64 y un mínimo de 7 ng/mL, en verano de $31,46 \pm 8,46$ ng/mL con un máximo de 47,24 y un mínimo de 12,64 ng/mL y en otoño de $26,26 \pm 8,11$ ng/mL con un máximo de 45,08 y un mínimo de 10,92 ng/mL (Tabla 41), siendo las medias de los distintos grupos analizadas mediante el test estadístico ANOVA diferentes de forma estadísticamente significativa ($p < 0,000$) (Tabla 41).

n=253	INVIERNO 21Dic- 20Marzo	PRIMAVERA 21Marzo- 20Junio	VERANO 21Junio- 22Sept	OTOÑO 23Sept- 20Dic
MUESTRA	55 (21,7%)	115 (45,5%)	44 (17,4%)	39 (15,4%)
CONC.MEDIA VITAMINA D	$24,18 \pm 8,17$ ng/mL	$25,67 \pm 7,00$ ng/mL	$31,46 \pm 8,46$ ng/mL	$26,26 \pm 8,11$ ng/mL
MINIMO	7,00 ng/mL	7,00 ng/mL	12,64 ng/mL	10,92 ng/mL
MAXIMO	42,00 ng/mL	43,64 ng/mL	47,24 ng/mL	45,08 ng/mL

Tabla 41. Análisis de la concentración de vitamina D según la estación del año de extracción de la analítica, tras eliminar aquellos sujetos con profilaxis en el momento de la extracción.

Se analizaron también las concentraciones de vitamina D según la estación del año en la que habían nacido, observándose que no había diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,244$) entre los grupos (Tabla 42).

n=253	INVIERNO 21Dic- 20Marzo	PRIMAVERA 21Marzo- 20Junio	VERANO 21Junio- 22Sept	OTOÑO 23Sept- 20Dic
SUJETOS	74 (28,7%)	58 (22,5%)	62 (24,0%)	64 (24,8%)
CONC.MEDIA VITAMINA D	27,45 ± 7,48 ng/mL	25,36 ± 8,94 ng/mL	27,68 ± 7,53 ng/mL	25,69 ± 8,16 ng/mL
MINIMO	7,00 ng/mL	7,00 ng/mL	9,76 ng/mL	7 ng/mL
MAXIMO	47,24 ng/mL	45,08 ng/mL	42,00 ng/mL	41,08 ng/mL

Tabla 42. Concentración de vitamina D según estación del año de nacimiento.

1.2.12 CORRELACIONES MÚLTIPLES DE LOS DISTINTOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

Se realizó un análisis para comprobar la relación existente entre la concentración de vitamina D y los distintos parámetros analíticos (Tabla 43).

PARÁMETROS ANALÍTICOS	N	CORRELACIÓN DE PEARSON	P
PTH-i (pg/mL)	256	-0,31	0,000*
Calcio (mg/dL)	256	0,08	NS
Fosforo (mg/dL)	256	0,09	NS
Magnesio (mg/dL)	256	0,14	0,023*
Triglicéridos (mg/dL)	256	0,02	NS
Colesterol total (mg/dL)	256	-0,08	NS
HDL (mg/dL)	256	-0,12	0,042*
LDL (mg/dL)	256	-0,01	NS
Proteínas totales (g/dL)	192	-0,09	NS
Albúmina (g/dL)	199	-0,15	0,025*
Fosfatasa Alcalina (U/L)	257	-0,08	NS
GOT (U/L)	196	0,14	0,046*
GPT (U/L)	199	0,13	NS
Insulina (μUI/mL)	239	-0,07	NS
IGF1 (ng/mL)	238	-0,23	0,000*
IGFBP3 (μg/mL)	236	-0,21	0,001*
Calcitonina (pg/mL)	237	0,00	NS
Fosfatasa alcalina ósea específica (U/L)	256	-0,07	NS
Osteocalcina (ng/mL)	256	-0,10	NS

Tabla 43. Correlación entre Vitamina D y distintos parámetros analíticos.

CORRELACIÓN ENTRE VITAMINA D Y PTH INTACTA

Se evaluó la correlación entre la PTH intacta (PTHi) y la concentración de vitamina D (Figura 51), encontrando una correlación lineal negativa entre ambas variables con un coeficiente de correlación Rho de Spearman de -0,26 (p 0,000).

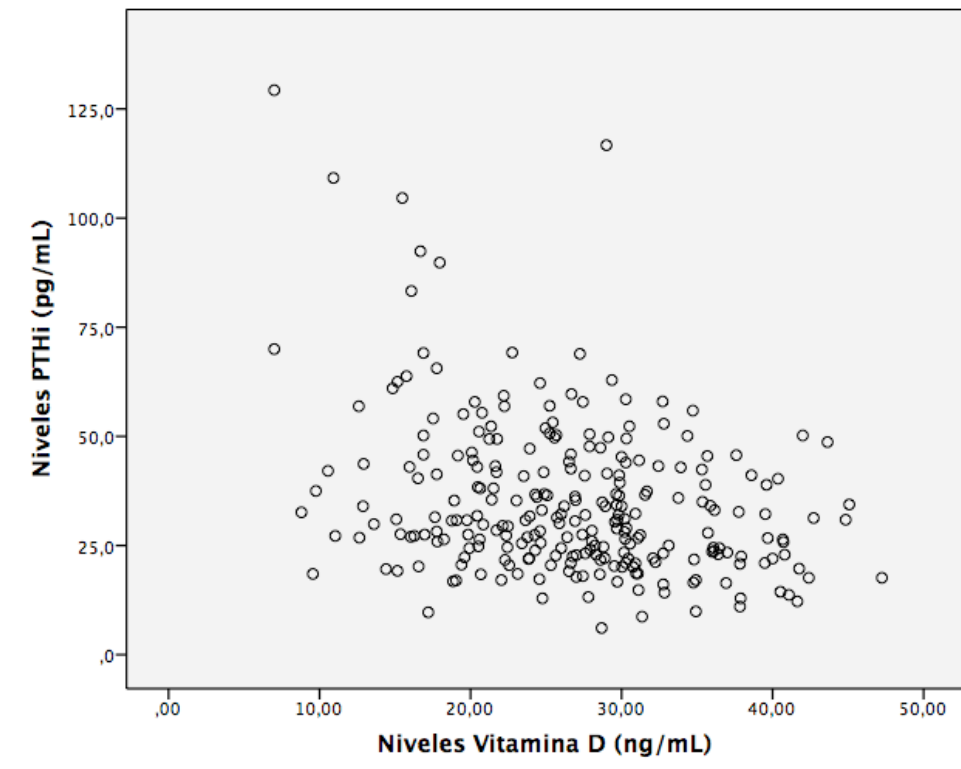


Figura 51. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la concentración de PTHi y la concentración de vitamina D de cada sujeto.

Se estudió también la correlación de la concentración de PTHi con la concentración de calcio (Figura 52) encontrándose una correlación estadísticamente significativa (Rho de Spearman -0,26; p 0,000).

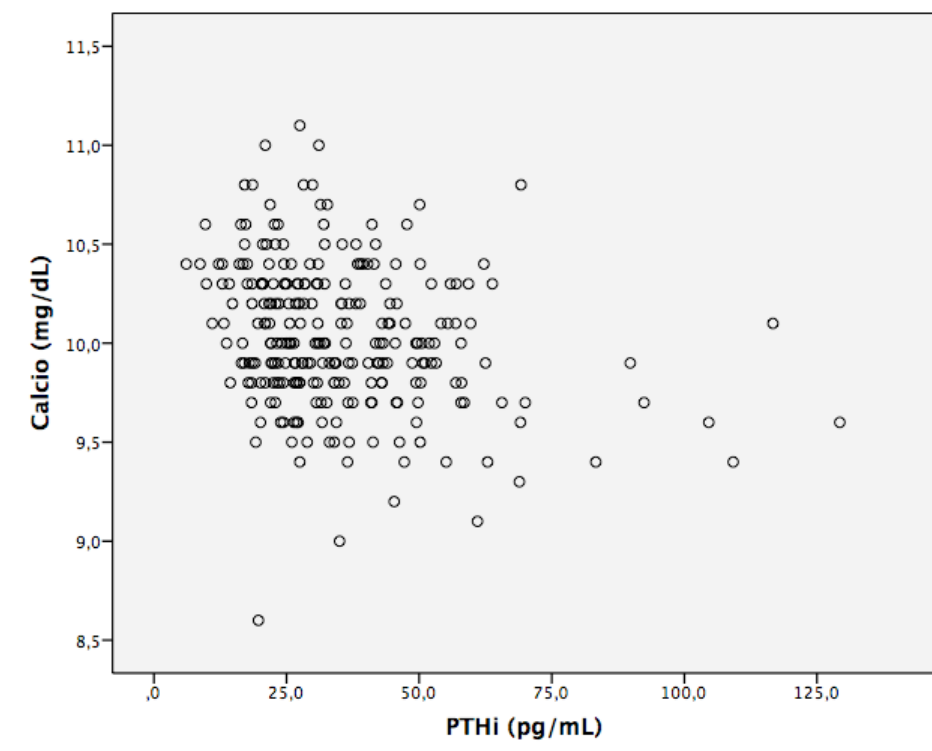


Figura 52. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la concentración de PTHi plasmática y el calcio.

Se exploró dicha correlación mediante regresión lineal uni y multivariante, tomando como variable dependiente PTHi y como variables independientes las concentraciones de calcio, fósforo, magnesio y vitamina D, observando que la vitamina D no pierde la significación al introducir el calcio, el fósforo y el magnesio en el modelo (Tabla 44 y Tabla 45).

Modelo	Coeficiente no estandarizado		Coeficientes tipificados		t	Sig.	Intervalo de confianza de 95%	
	B	Error tip.	Beta				Límite inferior	Límite superior
(Constante)	54,09	3,71			14,56	0,000	46,78	61,40
Vitamina D	-0,71	0,13	-0,31		-5,34	0,000	-0,97	-0,45

Tabla 44. Regresión lineal simple. Variable dependiente: PTHi (pg/ml).

Modelo	Coeficiente no estandarizado		Coeficientes tipificados		Sig.	Intervalo de confianza de 95%	
	B	Error tip.	Beta	t		Límite inferior	Límite superior
(Constante)	168,75	29,57		5,70	0,000	110,51	227,00
Vitamina D	-0,67	0,13	-0,29	-5,10	0,000	-0,93	-0,41
Calcio	-11,99	2,91	-0,24	-4,12	0,000	-17,72	-6,26
Fósforo	1,57	2,03	0,04	0,77	0,441	-2,43	5,57
Magnesio	-1,58	7,59	-0,13	-0,20	0,835	-16,53	13,36

Tabla 45. Regresión lineal multivariante. Variable dependiente: PTHi (pg/ml).

El porcentaje de sujetos con concentraciones elevadas de PTHi (>60 pg/mL) fue superior en el grupo de sujetos con déficit de vitamina D respecto al grupo con concentraciones superiores a 20 ng/ml (22,6% frente a 2,5%) para la Chi cuadrado de Pearson 27,60 (p = 0.000) (Tabla 46).

	Hipovitaminosis	Vit D >20 ng/mL	TOTAL
PTHi >60 pg/mL	12 (22,6%)	5 (2,5%)	17 (6,6%)
PTHi <60 pg/mL	41 (77,4%)	198 (97,5%)	239 (93,4%)
TOTAL	53 (100%)	203 (100%)	256 (100%)

Tabla 46. Tabla de contingencia Concentración Vitamina D- PTHi dicotomizada.

Se analizó el riesgo relativo, observando que en el grupo de los sujetos con niveles de PTHi > 60 pg/mL existía una proporción de sujetos con déficit de vitamina D 4,11 veces superior que en los que presentan niveles suficientes (IC 95% 2,71-6,22). Por tanto la posibilidad de presentar hipovitaminosis D es 11,59 veces superior en los sujetos que presentan una concentración de PTHi >60 pg/mL frente a aquellos cuya concentración es inferior a 60 pg/mL (IC 95%: 3,87-34,68).

CORRELACIÓN ENTRE VITAMINA D E IGF-1

Se evaluó la correlación existente entre la IGF-1 y la concentración de vitamina D (Figura 53), encontrando una correlación lineal negativa entre ambas variables con un coeficiente de correlación de Pearson de -0,23 (p 0,000).

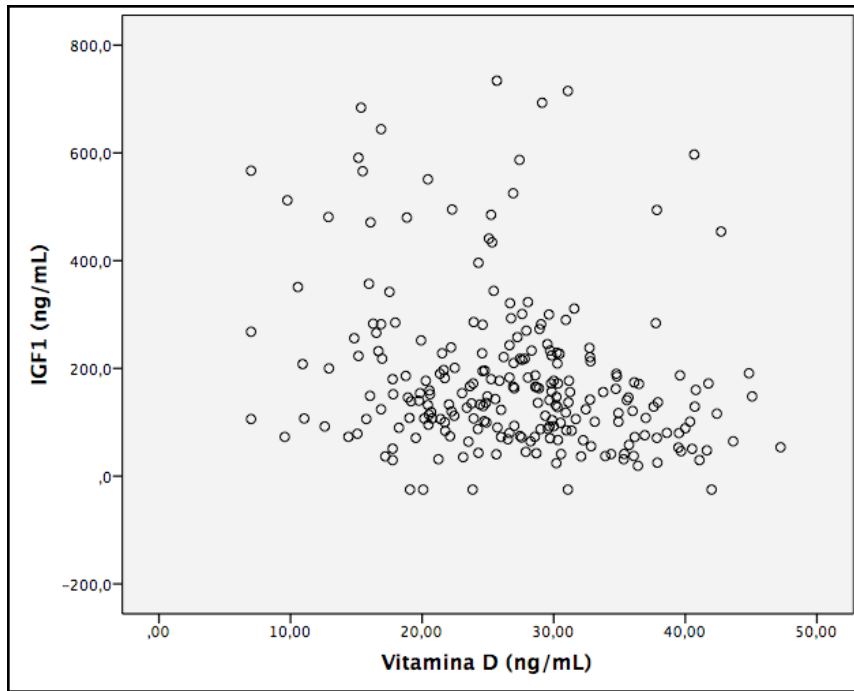


Figura 53. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre la concentración de IGF-1 y la concentración de vitamina D de cada sujeto.

Se estudió también la correlación de los niveles de IGF-1 con la edad (Figura 54) encontrándose una correlación estadísticamente significativa (Rho de Spearman 0,83; p 0,000).

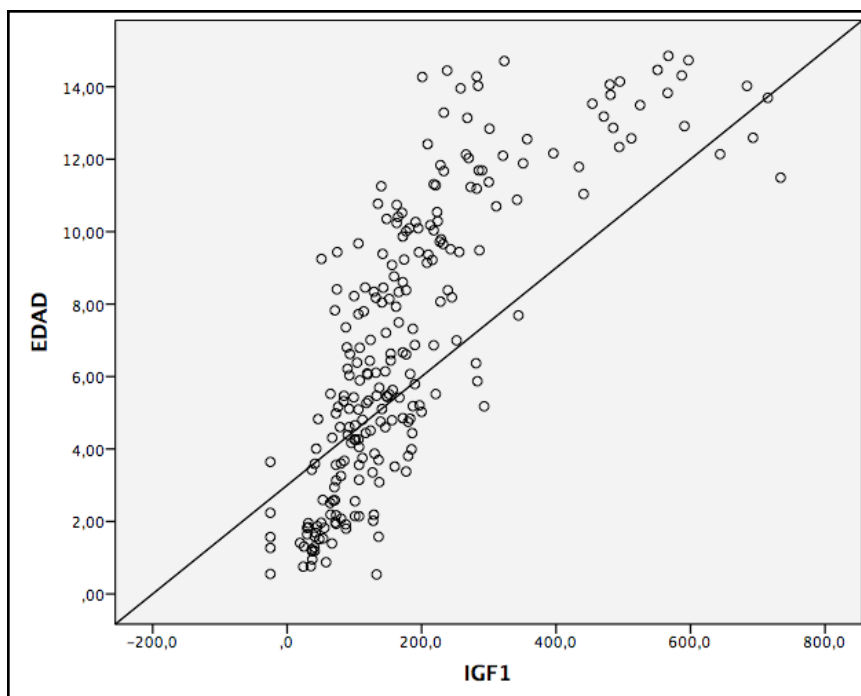


Figura 54. Correlación entre los niveles de IGF-1 y la edad.

Se exploró dicha relación mediante regresión lineal uni y multivariante, tomando como variable dependiente la IGF-1 y como variables independientes las concentraciones de vitamina D y la edad, observando que la vitamina D pierde la significación al introducir la edad en el modelo (Tabla 47 y Tabla 48).

Modelo	Coeficiente no estandarizado		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95%	
	B	Error tip.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	297,87	32,191		9,25	0,000	234,45	361,28
Vitamina D	-4,30	0,01	-0,24	-3,75	0,000	-6,56	-2,05

Tabla 47. Regresión lineal simple. Variable dependiente: IGF-1 (ng/mL).

Modelo	Coeficiente no estandarizado		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95%	
	B	Error tip.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	19,74	25,89		0,76	0,447	-31,27	70,74
Vitamina D	-1,19	0,76	-0,06	-1,56	0,118	-2,69	0,30
Edad	27,92	1,54	0,76	18,10	0,000	24,88	30,96

Tabla 48. Regresión lineal multivariante. Variable dependiente: IGF-1 (ng/mL).

CORRELACIÓN ENTRE VITAMINA D E IGFBP3

Se evaluó la correlación entre la concentración de IGFBP3 y la concentración de vitamina D, encontrando una correlación lineal negativa entre ambas variables con un coeficiente de correlación de Pearson -0,21 (p 0,000).

Se estudió asimismo la correlación de los niveles de IGFBP3 con la edad (Figura 55) encontrándose una correlación estadísticamente significativa (Rho de Spearman 0,77; p 0,000).

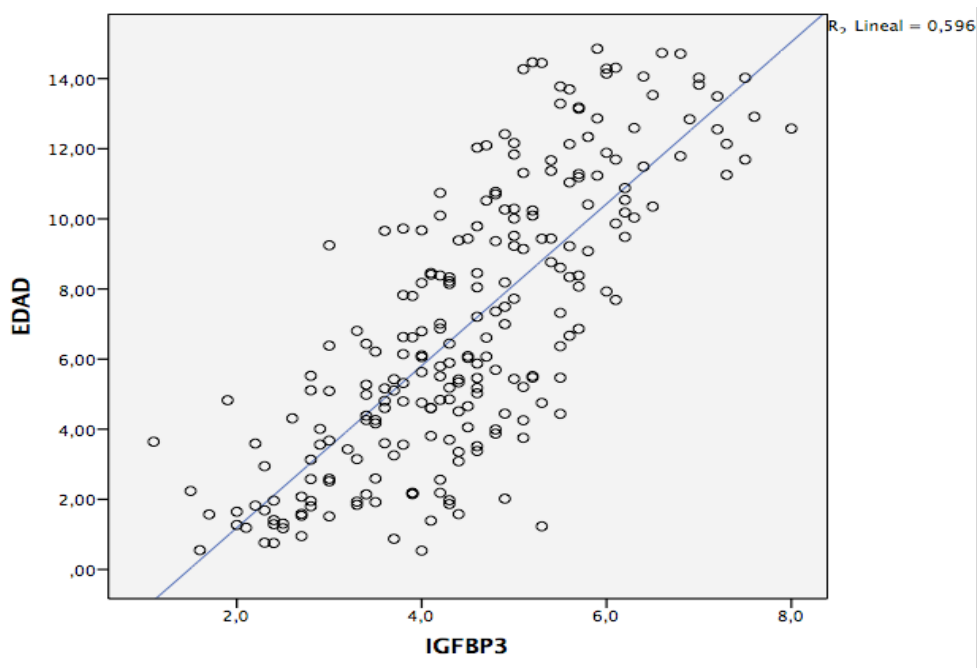


Figura 55. Correlación entre los niveles de IGFBP3 y la edad.

Se exploró dicha relación mediante regresión lineal uni y multivariante, tomando como variable dependiente la IGFBP3 y como variables independientes las concentraciones de vitamina D y la edad, observando que la vitamina D pierde la significación al introducir la edad en el modelo (Tabla 49 y Tabla 50).

Modelo	Coeficiente no estandarizado		Coeficientes tipificados		t	Sig.	Intervalo de confianza de 95%	
	B	Error tip.	Beta				Límite inferior	Límite superior
(Constante)	5,44	0,29			18,56	0,000	4,86	6,02
Vitamina D	-0,03	0,01	-0,21		-3,37	0,001	-0,05	-0,01

Tabla 49. Regresión lineal simple. Variable dependiente: IGFBP3 ($\mu\text{g/mL}$).

Modelo	Coeficiente no estandarizado		Coeficientes tipificados		t	Sig.	Intervalo de confianza de 95%	
	B	Error tip.	Beta				Límite inferior	Límite superior
(Constante)	2,92	0,23			12,30	0,000	2,45	3,38
Vitamina D	-0,01	0,01	-0,04		-1,05	0,295	-0,02	0,00
Edad	0,25	0,01	0,76		17,87	0,000	0,22	0,28

Tabla 50. Regresión lineal multivariante. Variable dependiente: IGFBP3 ($\mu\text{g/mL}$).

2. ANÁLISIS BIVARIANTE

Se analizó la muestra estableciendo dos grupos según si la concentración de vitamina D era inferior a 20 o a 30 ng/mL (Tabla 51).

HIPOVITAMINOSIS	SI	NO	TOTAL
< 20 ng/mL	54 (20,9%)	204 (79,1%)	258
< 30 ng/mL	174 (67,4%)	84 (32,6%)	258

Tabla 51. Porcentaje de sujetos dicotomizados según concentración de Vitamina D <20 ng/mL o <30 ng/mL.

Se decidió finalmente dividir la muestra estudiada en dos grupos: sujetos con hipovitaminosis cuya concentración de Vitamina D era inferior a 20 ng/mL y sujetos con niveles suficientes de Vitamina D cuya concentración era igual o superior a 20 ng/mL. Se observó que había 204 sujetos que presentaban niveles suficientes de vitamina D (79,1%), mientras que 54 se encontraban en rango de hipovitaminosis (20,9%) (Figura 56).

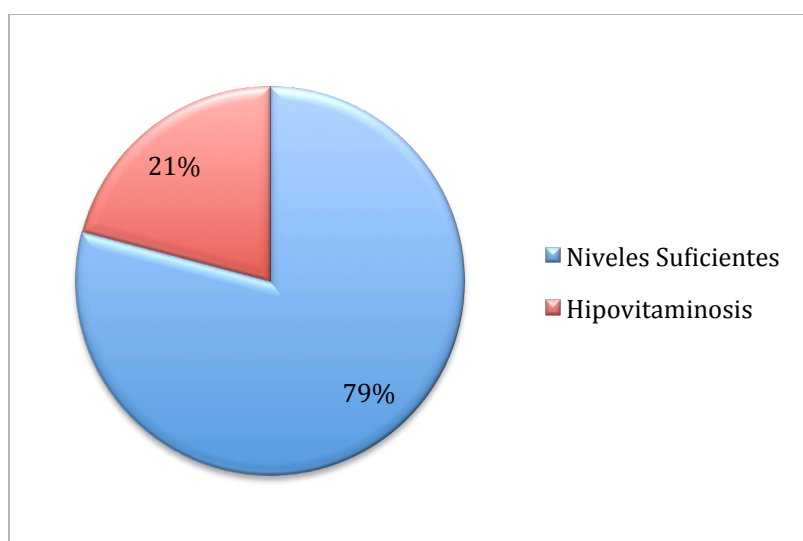


Figura 56. Proporción de sujetos con hipovitaminosis o niveles suficientes de Vitamina D.

2.1. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS

En cuanto al género, un 30,7% de las mujeres (16/52) y un 25% de los varones (38/152) presentaban hipovitaminosis, observándose un mayor número de

varones frente al grupo de mujeres en el grupo de hipovitaminosis, siendo no estadísticamente significativas las diferencias (p 0,539) (Tabla 52 y Figura 57).

	NIVELES SUFICIENTES	HIPO VITAMINOSIS D	TOTAL
VARÓN	152 (58,9%)	38 (14,7%)	190 (73,6%)
MUJER	52 (20,2%)	16 (6,2%)	68 (26,4%)
Total	204 (79,1%)	54 (20,9%)	258 (100%)

Tabla 52. Género e Hipovitaminosis D.

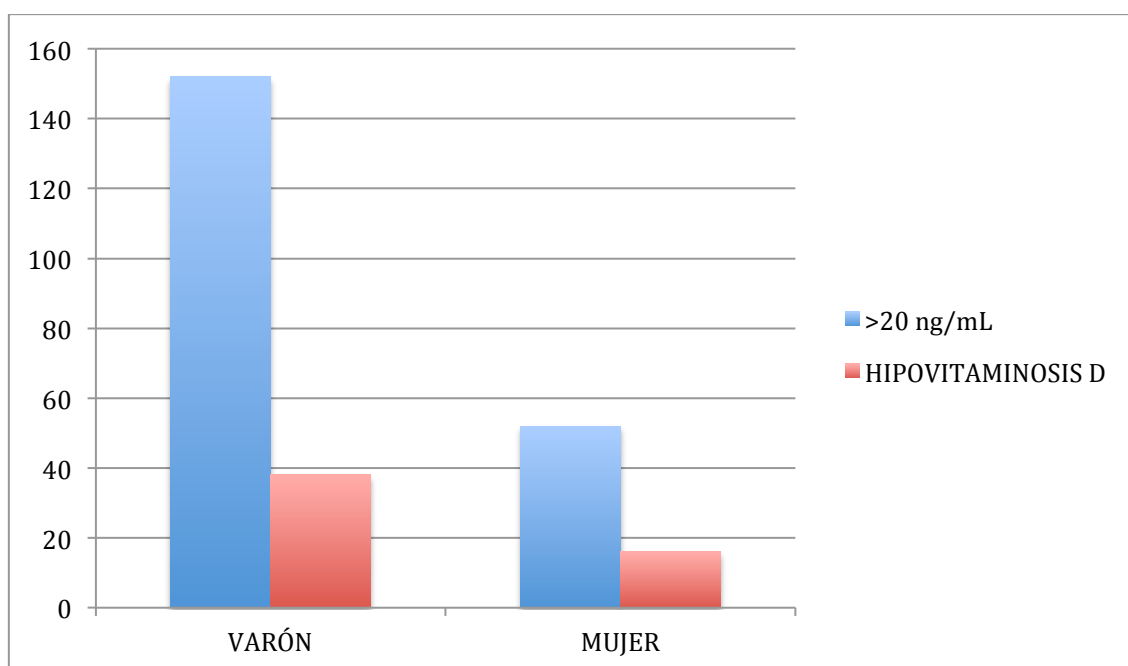


Figura 57. Número de individuos según género y concentración de vitamina D.

Si describimos las muestras comparándolas según si son niños deficitarios en vitamina D o no, observamos que el grupo de niños con hipovitaminosis tiene una media de edad de $8,02 \pm 4,11$ años, con un mínimo de 1,18 años y un máximo de 8,02 años, mientras que en el grupo de niños que presenta concentraciones adecuadas de vitamina D la edad media es de $6,44 \pm 3,84$ años, con un mínimo de 0,54 años y un máximo de 14,73 años. Según estos resultados puede concluirse que los sujetos con hipovitaminosis D presentan una media de edad superior a la de aquellos con niveles suficientes, siendo las diferencias estadísticamente significativas (p 0,012) (Tabla 53).

En cuanto al Z-Score de peso, en el grupo de niños con hipovitaminosis la media es de $-0,09 \pm 0,94$, con un mínimo de -1,68 y un máximo de 2,29. En el grupo de niños con concentraciones adecuadas de Vitamina D la media de Z-Score de peso es de

-0,01 ± 1,22, con un mínimo de -3,23 y un máximo de 5,59. En relación a la talla en el grupo de niños con hipovitaminosis la media de Z-Score es de -0,13 ± 1,19, con un mínimo de -3,18 y un máximo de 2,21. En el grupo de niños con concentraciones adecuadas de Vitamina D la media de Z-Score de talla es de -0,01 ± 1,27, con un mínimo de -4,37 y un máximo de 6,42. El IMC es también similar en ambos grupos, con una media de Z-Score en el grupo de niños que presentan hipovitaminosis de -0,05 ± 0,86, y en el grupo de niños con niveles suficientes de -0,00 ± 1,20 (Tabla 53).

	NIVELES SUFICIENTES n =204				HIPOVITAMINOSIS D n=54				p
	Media	DS	Min	Max	Media	DS	Min	Max	
EDAD (años)	6,44	3,84	0,54	14,73	8,02	4,11	1,18	8,02	0,012
PESO Z-SCORE	-0,01	1,22	-3,23	5,59	-0,09	0,94	-1,68	2,29	0,882
TALLA Z-SCORE	-0,01	1,27	-4,37	6,42	-0,13	1,19	-3,18	2,21	0,55
IMC Z-SCORE	-0,01	1,20	-2,23	6,28	-0,05	0,86	-1,66	2,49	0,770

Tabla 53. Parámetros antropométricos según concentración de vitamina D.
DS: Desviación estándar

Se analizó también si el presentar obesidad conllevaba un riesgo mayor de presentar hipovitaminosis (Tabla 54) y se observó que no existe una asociación estadísticamente significativa entre ambos parámetros (p 0,313).

	Hipovitaminosis	Vit D >20 ng/mL	TOTAL
Obesidad	1 (1,9%)	13 (6,4%)	14 (5,4%)
No obesidad	53 (98,1%)	191 (93,6%)	155 (94,6%)
TOTAL	54 (100%)	204 (100%)	258 (100%)

Tabla 54. Tabla de contingencia: Hipovitaminosis y obesidad.

La siguiente Tabla 55 y la Figura 58 muestran los grupos etarios según la concentración de vitamina D (p 0,019).

Vitamina D		Grupo Etario				Total
		Lactante	Preescolar	Escolar	Adolescente	
> 20 ng/mL		31	74	78	21	204
Hipovitaminosis		4	18	18	14	54
	(% grupo etario)	(11,4%)	(19,5%)	(18,7%)	(40%)	
Total		35	92	96	35	258

Tabla 55. Recuento de sujetos según concentración de vitamina D y grupo etario.

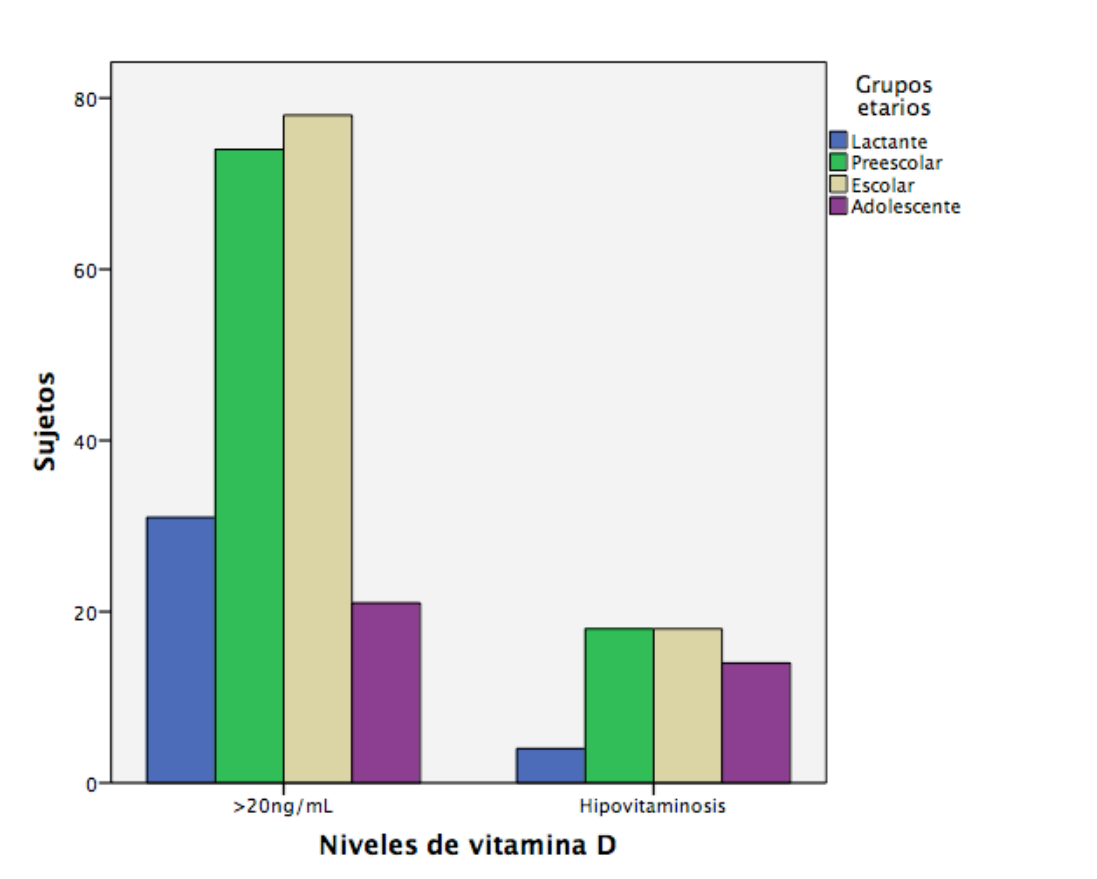


Figura 58. Gráfico de barras que representa la concentración de vitamina D según el grupo etario.

Se analizó si el pertenecer al grupo etario adolescente conllevaba un riesgo mayor de hipovitaminosis (Tabla 56). Se observó que existe una asociación estadísticamente significativa entre la concentración de vitamina D y la adolescencia ($X^2 (1) = 8,898$; $p 0,003$), con una proporción de sujetos con hipovitaminosis 2,5 veces superior en el grupo de adolescentes que en el grupo de no adolescentes. (IC 95% 1,37 – 4,61) (Figura 59).

		Adolescente		
		SI	NO	Total
Concentración Vitamina D	Hipovitaminosis	14	40	54
	% de Adolescente	40,0%	17,9%	
	>20 ng/mL	21	183	204
	% de Adolescente	60,0%	82,1%	
		35	223	258

Tabla 56. Tabla de contingencia: Concentración de Vitamina D y Adolescencia.

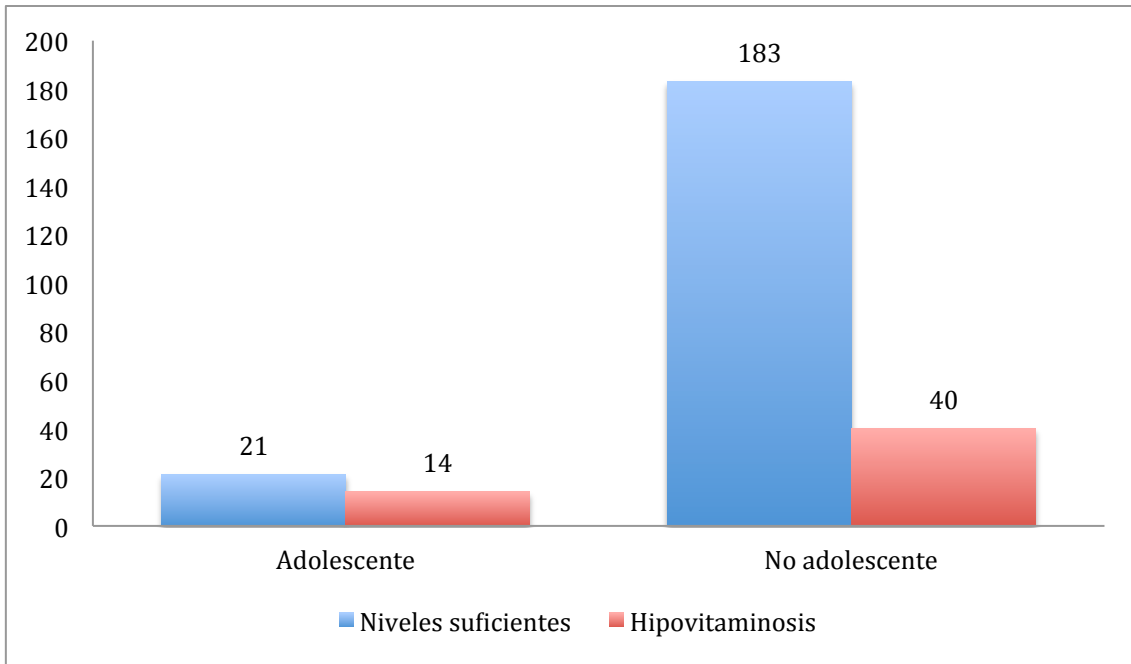


Figura 59. Concentración de vitamina D y adolescencia.

Si atendemos a los valores que describen la muestra, encontramos que un 64,8% de los sujetos con hipovitaminosis viven en zona urbana frente a los 35,2% que habitan en zona rural ($p 0,594$) (Figura 60 y Tabla 57).

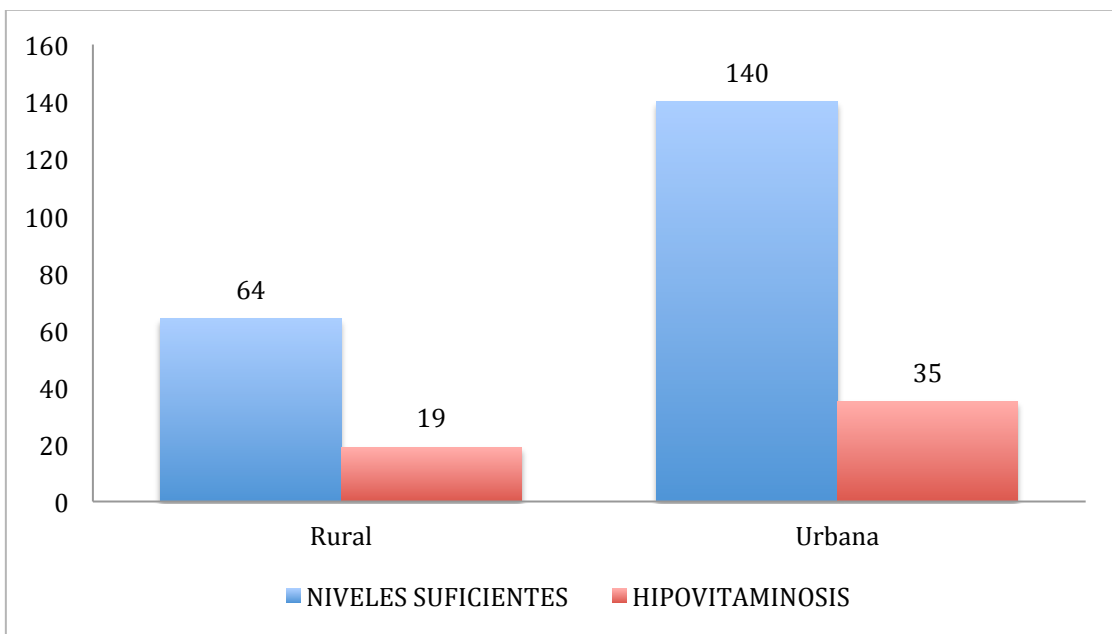


Figura 60. Porcentaje de individuos según su lugar de residencia y su concentración de vitamina D.

Si se clasifican los sujetos según el fototipo de piel (siendo el fototipo 1 el más claro y el 6 el más oscuro), se observa que los sujetos que presentan hipovitaminosis se encuentran repartidos entre todos los fototipos: 1 tiene un fototipo 1 (1,9%), 17 fototipo 2 (31,5%), 12 fototipo 3 (29,6%), 12 fototipo 4 (22,2%), 6 fototipo 5 (11,1%), 2 fototipo 6 (3,7%), existiendo una asociación estadísticamente significativa (p 0,002) con un grado de asociación moderado (0,273) entre el fototipo y el déficit de vitamina D (Figura 61 y Tabla 57).

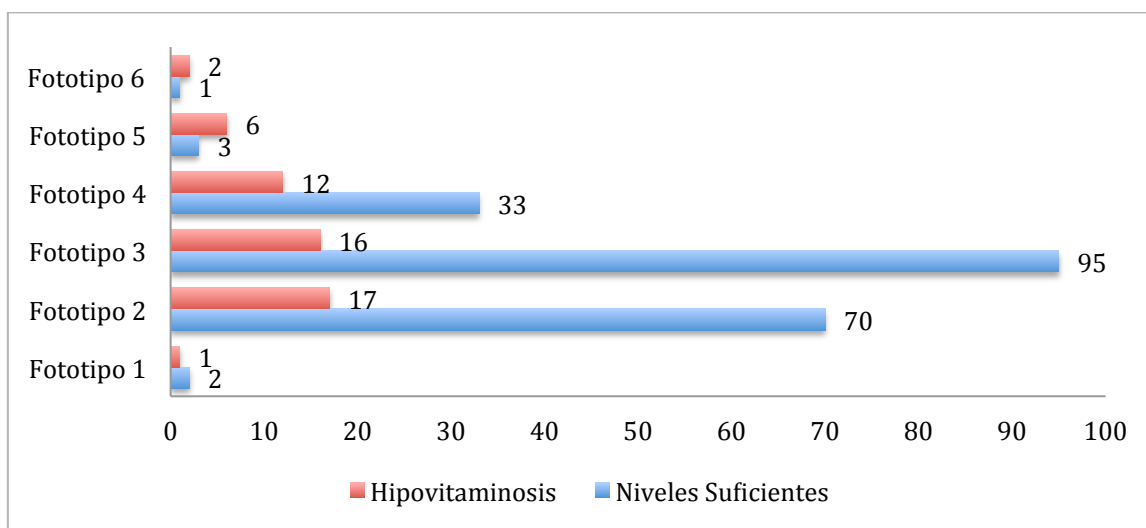


Figura 61. Fototipo según concentración de Vitamina D.

Se observó también que en los fototipos extremos hay una proporción de sujetos con déficit de vitamina D 3,24 veces superior que en los sujetos que presentan niveles suficientes (IC 95% 1,98-5,29). La posibilidad de presentar hipovitaminosis D es por tanto 6,66 veces superior en los sujetos con fototipo extremo que en los que tienen fototipos intermedios (IC 95%: 2,23-19,48).

Se observaron diferencias significativas en la concentración de vitamina D entre los distintos fototipos (p 0,002). Los fototipos 5 y 6 presentaban niveles más bajos (mediana 16,68 y 12,92 ng/mL respectivamente), seguidos de los fototipos 3 y 4 (mediana 26,4 y 26,00 ng/mL respectivamente) y por último los fototipos más claros 1 y 2 (mediana 27,60 y 28,72 ng/mL respectivamente) (Figura 62).

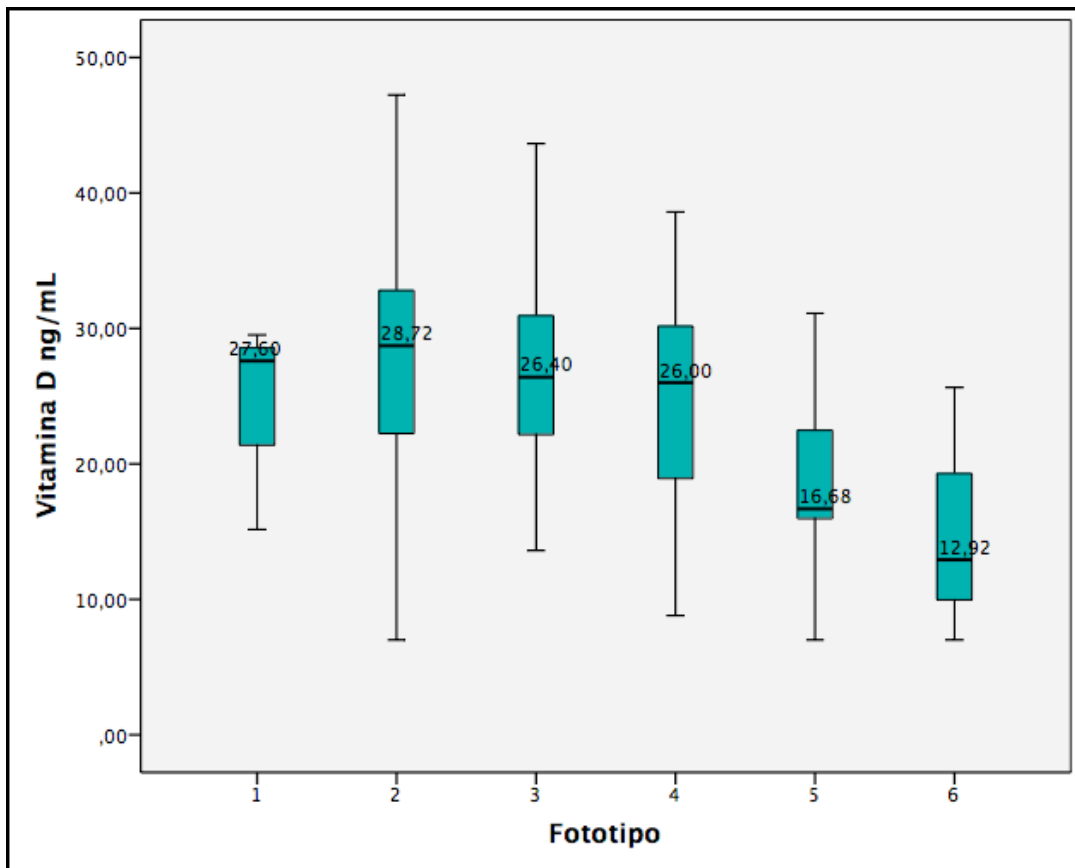


Figura 62. Media, mínimo y máximo de concentración de vitamina D según fototipo.

Si atendemos a la procedencia de la familia de cada sujeto, dentro de los sujetos con niveles adecuados de vitamina D, 176 son caucásicos (86,3%), 8 son Norteafricanos (3,9%), 4 subsaharianos (2%), 14 sudamericanos (6,9%) y 2 asiáticos (1%). Sin embargo en los sujetos con hipovitaminosis D, encontramos 4 norteafricanos (7,4%), 4 subsaharianos (7,4%), 5 sudamericanos (9,3%), 1 asiático (1,9%), y solamente 40 caucásicos (74,1%) (Tabla 57). Si se dividen según el país de origen de los padres, dentro de los sujetos con concentraciones suficientes se encuentran 164 españoles (80,4%), mientras que hay 37 españoles en el grupo de hipovitaminosis (68,5%). En el grupo de niveles suficientes también se encuentran 8 sujetos del Magreb (3,9%), 12 de Europa del Este (5,9%), 14 de América Latina (6,9%), 3 de África subsahariana (1,5%), 2 de Asia (1%) y uno de origen múltiple (0,5%), aunque sí que hay 2 sujetos de Europa del Este y uno de América Latina. En el grupo de hipovitaminosis D hay 17 sujetos cuyo origen de los padres es de fuera de España: 4 del Magreb (7,4%), 3 de Europa del Este (5,6%), 5 de América Latina (9,3%), 4 de África subsahariana (7,4%) y 1 de Asia (1,9%) (Figura 63 y Tabla 57).

N=258	NIVELES SUFICIENTES N=204	HIPOVITAMINOSIS N=54	P
Vivienda			
- Rural	31,4% (64)	35,2% (19)	0,594
- Urbana	68,6% (140)	64,8% (35)	
Fototipo Total			
- Tipo 1	1,0% (2)	1,9% (1)	0,002
- Tipo 2	34,3% (70)	31,5% (17)	
- Tipo 3	46,6% (95)	29,6% (16)	
- Tipo 4	16,2% (33)	22,2% (12)	
- Tipo 5	1,5% (3)	11,1% (6)	
- Tipo 6	0,5% (1)	3,7% (2)	
Procedencia			
- Caucásico	86,3% (176)	74,1% (40)	0,160
- Norteafricano	3,9% (8)	7,4% (4)	
- Subsahariano	2,0% (4)	7,4% (4)	
- Sudamericano	6,9% (14)	9,3% (5)	
- Asiático	1,0% (2)	1,9% (1)	
Origen de los padres			
- España	80,4% (164)	68,5% (37)	0,216
- Magreb	3,9% (8)	7,4% (4)	
- Europa del Este	5,9% (12)	5,6% (3)	
- América Latina	6,9% (14)	9,3% (5)	
- África Subsahariana	1,5% (3)	7,4% (4)	
- Asia	1,0% (2)	1,9% (1)	
- Múltiples orígenes	0,5% (1)		
Profilaxis previa			
- No	6,9% (14)	18,5% (10)	0,021
- Si	63,2% (129)	48,1% (26)	
- Actual	2,5% (5)	0% (0)	
- No Saben	27,5% (56)	33,3% (18)	
Fracturas			
- No	91,2% (186)	96,3% (52)	0,265
- Si	8,8% (18)	3,7% (2)	

Tabla 57. Variables epidemiológicas según concentración de Vitamina D.

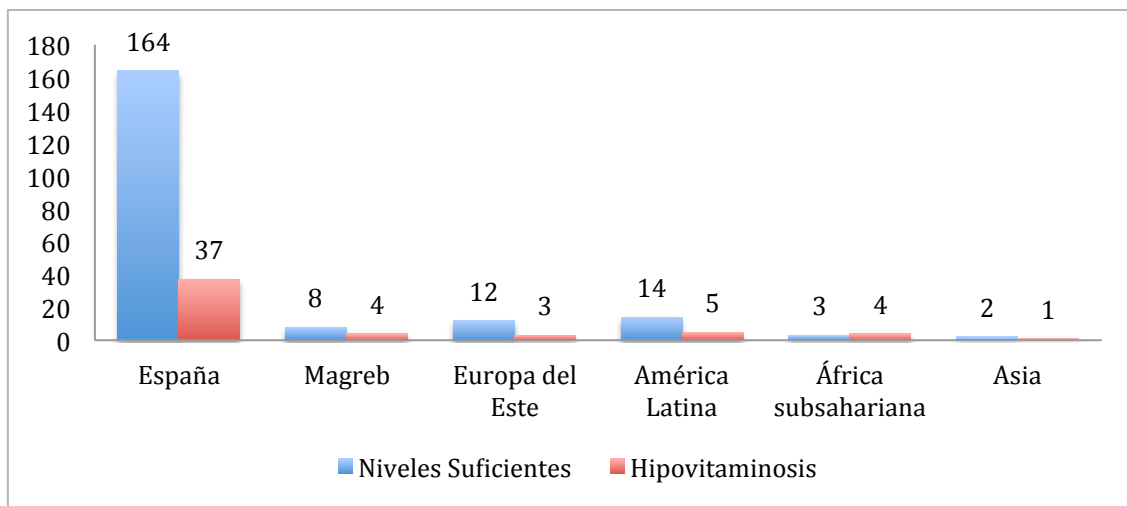


Figura 63. Concentración de vitamina D según el origen de los padres.

En la Tabla 58 se ha representado el desglose por países.

Origen de los padres	≥ 20 ng/mL	< 20 ng/mL	% Déficit del total	TOTAL
- España	80,4% (164)	68,5% (37)	18,4%	201
- Magreb	3,9% (8)	7,4% (4)	33%	12
- Marruecos	6	3		9
- Argelia	2	1		3
- Europa del Este	5,9% (12)	5,6% (3)	20%	15
- Rumania	10	3		13
- Bulgaria	2	0		2
- América Latina	6,9% (14)	9,3% (5)	26,31%	19
- Ecuador	1	2		3
- R. Dominicana	1	0		1
- Bolivia	1	0		1
- Brasil	1	2		3
- Argentina	1	0		1
- Colombia	6	0		6
- Nicaragua	2	0		2
- Venezuela	1	1		2
- África Subsahariana	1,5% (3)	7,4% (4)	57,14%	7
- Nigeria	1	1		2
-Guinea Ecuatorial	0	2		2
- Senegal	0	1		1
- Guinea	1	0		1
- Gambia	1	0		1
- Asia	1,0% (2)	1,9% (1)	33%	3
- China	1	1		2
- Pakistán	1	0		1
- Múltiples orígenes (Camerún y Nicaragua)	0,5% (1)	0%(0)		1
Total	204	54	100%	258

Tabla 58. Origen de los padres desglosado según concentraciones de vitamina D.

Si dividimos la muestra en sujetos caucásicos y no caucásicos, vemos que un 33,3% del total de los sujetos no caucásicos presentan hipovitaminosis D frente a un 18,5% del total de los sujetos caucásicos siendo estadísticamente significativas las diferencias (p 0,038) (Tabla 59 y Figura 64).

		Caucásicos		
		SI	NO	Total
Concentración Vitamina D	Hipovitaminosis	40	14	54
	% de Caucaásicos	74,1%	25,9%	
	>20 ng/mL	176	28	204
	% de Caucaásicos	81,5%	66,7%	
		35	216	258

Tabla 59. Tabla de contingencia: Concentración de Vitamina D y etnia caucásica o no caucásica.

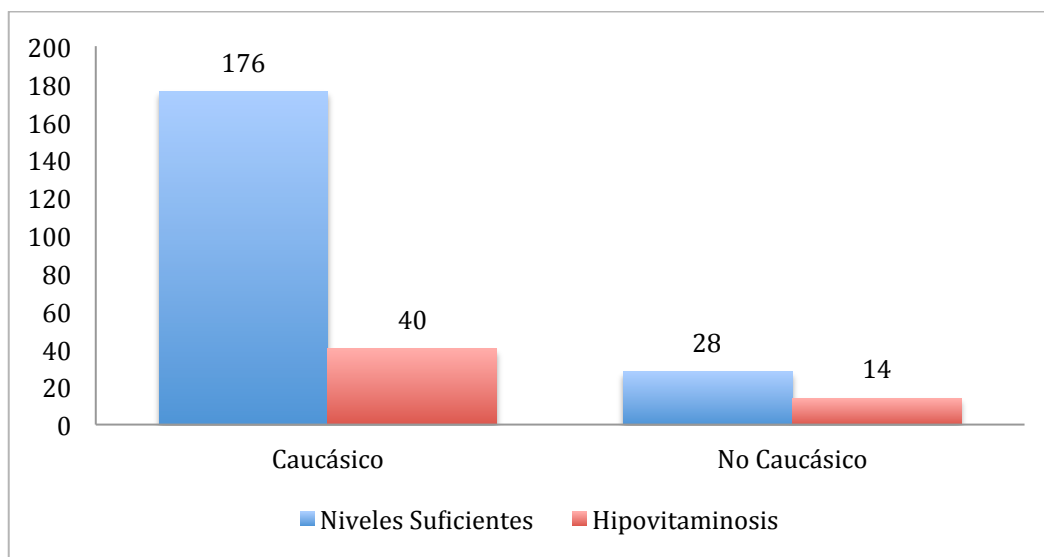


Figura 64. División de la muestra según origen caucásico o no caucásico y concentración de vitamina D.

Se observó que en los niños provenientes de familias no caucásicas había una proporción de sujetos con déficit de vitamina D 1,80 veces mayor que en los que procedían de familias caucásicas (IC 95% 1,08-3,01). La posibilidad de presentar hipovitaminosis D es por tanto 2,20 veces superior en los sujetos provenientes de padres no caucásicos que en los que tienen padres de origen caucásico. (IC 95%: 1,063-4,55).

Se decidió analizar la concentración de vitamina D según si la procedencia era africana o no y se observó que existían diferencias estadísticamente significativas (p 0,002) entre sus medias (Tabla 60).

Concentración de Vitamina D (ng/mL)	Africano n=20	No africano n=238	p
%	7,8%	92,2%	
Media	21,34	27,04	0,002
DS	8,99	7,80	
Mínimo	7,00	7,00	
Máximo	37,84	47,24	
Mediana	23,36	27,32	

Tabla 60. Concentración de vitamina D según procedencia africana o no africana.

Se analizó si el ser de procedencia africana conllevaba un riesgo mayor de hipovitaminosis (Tabla 61). Se observó que existe una asociación estadísticamente significativa entre la concentración de vitamina D y la procedencia africana ($X^2(1) = 4,76$; $p = 0,042$), con una proporción de sujetos con hipovitaminosis 2,07 veces superior en el grupo de africanos que en el grupo de no africanos. (IC 95% 1,14 – 3,75) (Figura 65.).

		Africano		
		SI	NO	Total
Concentración de Vitamina D	Hipovitaminosis	8	46	54
	% de africano	40,0%	19,3%	
	>20 ng/mL	12	192	204
	% de Africano	60,0%	80,7%	
		20	238	258

Tabla 61. Tabla de contingencia: Concentración de Vitamina D y procedencia africana o no africana.

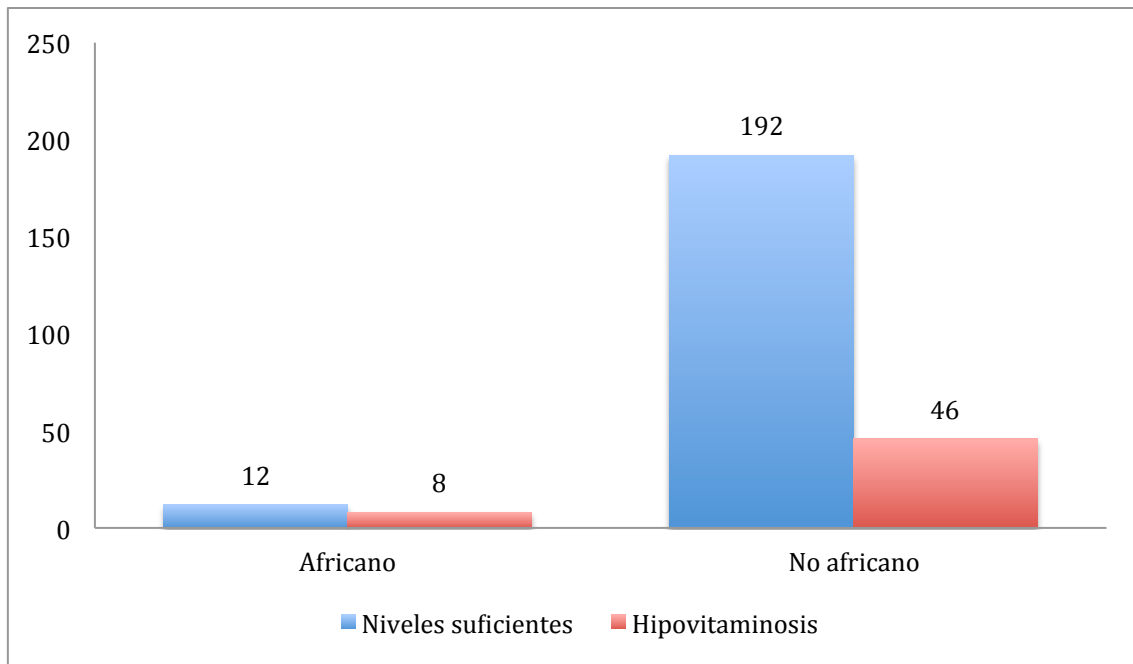


Figura 65. Concentración de vitamina D y procedencia africana o no africana.

En cuanto a si habían presentado fracturas, 2 participantes con hipovitaminosis habían sufrido alguna fractura, mientras que en el grupo de niveles suficientes de vitamina D la habían presentado hasta 18 participantes, no siendo estadísticamente significativas las diferencias (Figura 66 y Tabla 57).

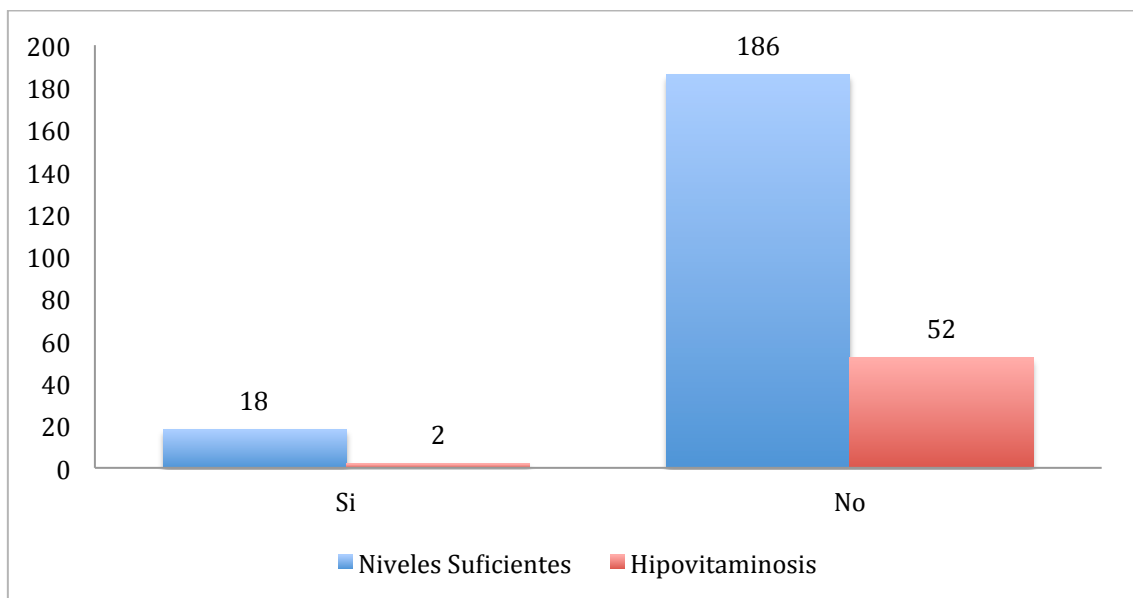


Figura 66. Fracturas según concentración de vitamina D.

Si nos fijamos en el tipo de profilaxis que se había realizado en los dos grupos, 26 sujetos del grupo de hipovitaminosis sí que habían realizado profilaxis

anteriormente (48,1%), mientras que 10 no la habían realizado (18,5%). En el grupo de niveles suficientes de vitamina D, 14 sujetos no habían realizado profilaxis previamente (6,9%) mientras que 129 sí que la habían realizado (63,2%). En ambos grupos había familias que no recordaban haber realizado profilaxis con vitamina D, 56 en el grupo de niveles suficientes (27,5%) y 18 en el de hipovitaminosis (33,3%) (Figura 67 y Tabla 57).

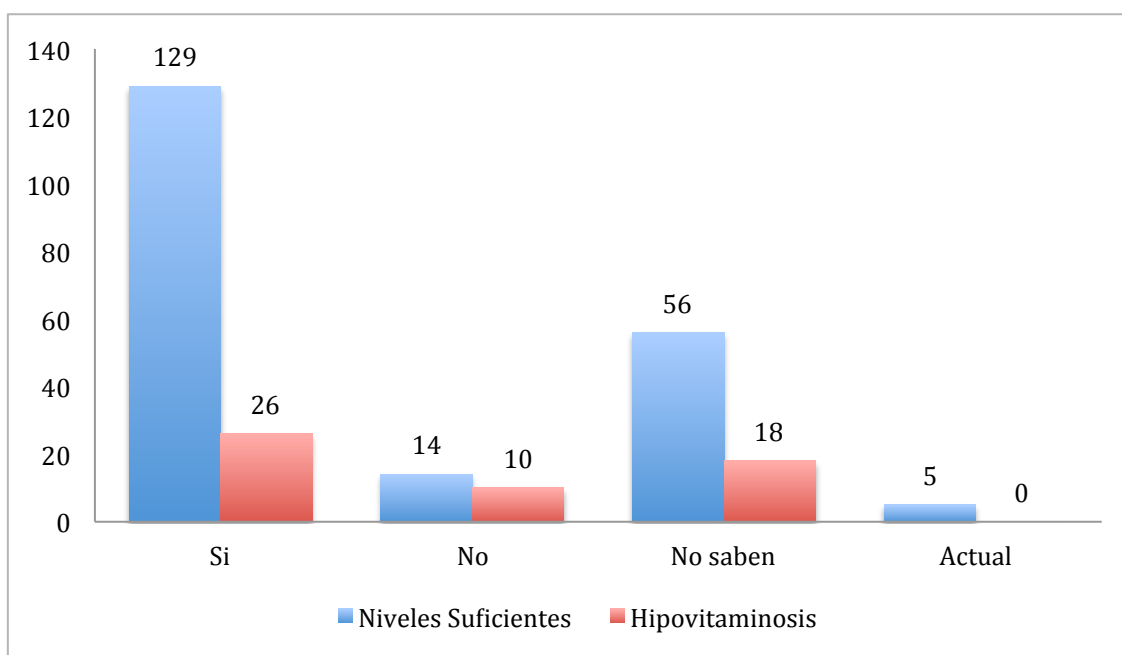


Figura 67. Concentración de vitamina D según tipo de profilaxis realizada.

Se puede observar que entre los sujetos que estaban realizando profilaxis en el momento de la extracción, ninguno se encontraba en el grupo de hipovitaminosis D (Figura 67 y Tabla 57).

Se analizó la muestra sin tener en cuenta aquellos sujetos que estaban realizando profilaxis en el momento del estudio o los que no sabían si la habían realizado previamente (Tabla 62), observándose que existe una correlación estadísticamente significativa entre el no haber realizado profilaxis previa y la hipovitaminosis ($p=0,011$) con un grado de asociación moderado (0,212).

	Hipovitaminosis	Niveles >20 ng/mL	TOTAL
No profilaxis previa	10 (27,8%)	14 (9,8%)	24 (13,4%)
Sí profilaxis previa	26 (72,2%)	129 (90,2%)	155 (86,6%)
TOTAL	36 (100%)	143 (100%)	179 (100%)

Tabla 62. Tabla de contingencia: Hipovitaminosis y profilaxis previa.

Se analizó también el riesgo relativo observando que en el grupo de los que no habían realizado profilaxis previamente existía una proporción de sujetos con déficit de vitamina D 2,48 veces superior que en los que sí habían realizado profilaxis (IC 95% 1,37-4,47). Por tanto la posibilidad de presentar hipovitaminosis D era 3,54 veces superior en los sujetos que no habían realizado la profilaxis previamente frente a los que sí que la habían realizado (IC 95%: 1,42-8,84).

Se quiso asimismo comparar los sujetos en los que sus familias no recordaban haberles administrado profilaxis frente al resto de sujetos (profilaxis actual, no la habían tomado, si la habían tomado). Se observó que la media de edad en el grupo que no lo recordaban era de $8,15 \pm 4,04$ años, frente a los $6,22 \pm 3,78$ años del resto de grupos, siendo estadísticamente significativa la diferencia de medias de 1,93 entre ambos grupos ($p < 0,000$) con un intervalo de confianza (IC 95%) de 0,89-2,98.

Se analizaron los sujetos según la estación del año en que se había realizado la extracción de la analítica, observando que existían sujetos con hipovitaminosis durante todo el año, aunque en menor grado en verano, con sólo un 9,3% (Tabla 63 y Figura 68). Se compararon las concentraciones de vitamina D de ambos grupos según la estación del año de extracción de la analítica, viendo que había diferencias estadísticamente significativas en las 4 estaciones del año entre los sujetos con niveles adecuados y los que tenían hipovitaminosis ($p < 0,000$) (Tabla 64).

	NIVELES ≥ 20 ng/mL	HIPOVITAMINOSIS < 20 ng/mL	Total
INVIERNO	41 (20,1%)	15 (27,8%)	56 (21,7%)
PRIMAVERA	97 (47,5%)	22 (40,7%)	119 (46,1%)
VERANO	39 (19,1%)	5 (9,3%)	44 (17,1%)
OTOÑO	27 (13,2%)	12 (22,2%)	39 (15,1%)
Total	204	54	258

Tabla 63. División de la muestra según concentración de vitamina D y estación del año de extracción de la analítica.

Estación del año de extracción de la Analítica

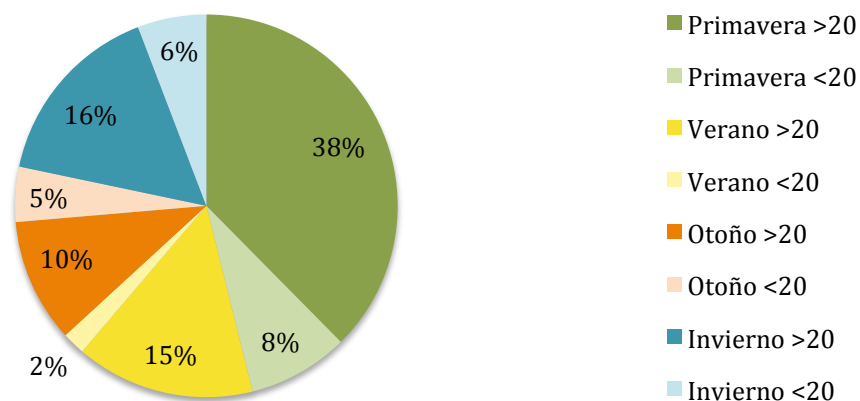


Figura 68. Extracción de la analítica según estación del año con porcentaje acumulado.

	NIVELES SUFICIENTES ≥ 20 ng/mL				HIPOVITAMINOSIS D < 20 ng/mL				p
	Media	DS	Min	Max	Media	DS	Min	Max	
INVIERNO n=56	28,03	5,77	20,28	42,00	14,25	4,39	7,00	19,92	0,000
PRIMAVERA n=119	28,32	5,39	20,16	43,64	15,65	3,44	7,00	19,60	0,000
VERANO n=44	33,32	6,99	22,24	47,24	16,93	2,65	12,64	19,08	0,000
OTOÑO n=39	30,61	5,45	20,08	45,08	16,48	2,54	10,92	19,76	0,000

Tabla 64. Análisis de la concentración de vitamina D según la estación del año de extracción de la analítica.

Se analizó también la diferencia entre los grupos de hipovitaminosis D y niveles suficientes según la estación del año en la que habían nacido, observándose que no había diferencias estadísticamente significativas (0,880) entre los grupos (Tabla 65).

n=253	INVIERNO 21Dic-20Marzo		PRIMAVERA 21Marzo- 20Junio		VERANO 21Junio-22Sept		OTOÑO 23Sept-20Dic	
	≥20 ng/ml	Hipo D	≥20 ng/ml	Hipo D	≥20 ng/ml	Hipo D	≥20 ng/ml	Hipo D
n	64 (25%)	10 (4%)	40 (15%)	18 (7%)	52 (20%)	10 (4%)	48 (19%)	16 (6%)
Media	29,22± 6,26 ng/mL	16,14 ± 3,83 ng/mL	29,84 ± 6,59 ng/mL	15,38 ± 3,96 ng/mL	29,95 ± 5,76 ng/mL	15,88 ± 3,40 ng/mL	29,18± 6,01 ng/mL	15,22 ± 3,22 ng/mL
MIN	20,44 ng/mL	7,00 ng/mL	20,08 ng/mL	7,00 ng/mL	20,28 ng/mL	9,76 ng/mL	20,44 ng/mL	7,00 ng/mL
MAX	47,24 ng/mL	19,92 ng/mL	45,08 ng/mL	19,84 ng/mL	42,00 ng/mL	19,76 ng/mL	41,08 ng/mL	19,08 ng/mL

Tabla 65. Estación del año de nacimiento según concentración suficiente o insuficiente de vitamina D.

2.2. ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS

Se realiza asimismo un estudio comparativo de las dos muestras según sus variables analíticas (Tabla 66 y Tabla 67).

	NIVELES SUFICIENTES ≥ 20 ng/ml		HIPOVIT D < 20 ng/mL		p
	N		N		
PTHi (pg/mL)	203	30,60 ± 19,3 (6,1-116,7)	53	32,6 ± 29,1 (9,7-129,3)	0,017 ^b
Calcio (mg/dL)	203	10,0 ± 0,5 (8,6-11,1)	53	9,9 ± 0,7 (9,1-10,8)	0,032 ^b
Fosforo (mg/dL)	203	5,0 ± 0,6 (3,3-6,4)	53	5,0 ± 0,5 (3,3-6,3)	0,600 ^b
Magnesio (mg/dL)	203	2,1 ± 0,2 (1,7-2,5)	53	2,1 ± 0,2 (1,8-2,5)	0,178 ^b
Fosfatasa Alcalina (U/L)	204	269,10 ± 70,52	53	296,15 ± 102,20	0,025 ^a
IGF1 (ng/mL)	191	137,00 ± 124,5 (-25,0-734,0)	47	200,00 ± 236,0 (-25,0-684,0)	0,007 ^b
IGFBP3 (µg/mL)	189	4,36 ± 1,22	47	5,00 ± 1,56	0,012 ^a
Calcitonina (pg/mL)	190	2,3 ± 1,9 (-2,0-14,0)	47	2,2 ± 1,6 (-2,0-8,8)	0,882 ^b
Fosfatasa alcalina ósea específica (U/L)	203	128,14 ± 34,71	53	137,55 ± 41,98	0,094 ^a
Osteocalcina (ng/mL)	203	73,77 ± 29,41	53	83,23 ± 36,69	0,049 ^a

Tabla 66. Comparación de variables analíticas según hipovitaminosis o niveles suficientes: Parámetros de metabolismo mineral y remodelado óseo. Los valores se muestran como media ± desviación típica si la variables sigue una distribución normal^a (pruebas paramétricas) y mediana ± amplitud intercuartil (rango) en el resto de variables (pruebas no paramétricas)^b

	NIVELES SUFICIENTES ≥ 20 ng/ml		HIPOVIT D <20 ng/mL		p
	N		N		
Triglicéridos (mg/dL)	203	60,0 ± 28 (27-295)	53	63,0 ± 29 (26-231)	0,093 ^b
Colesterol total (mg/dL)	204	165,40 ± 26,63	53	164,92 ± 23,31	0,906 ^a
HDL (mg/dL)	203	54,33 ± 12,58	53	53,13 ± 12,11	0,536 ^a
LDL (mg/dL)	203	98,5 ± 22,68	53	96,72 ± 20,53	0,604 ^a
Proteínas totales (g/dL)	157	7,1 ± 0,6 (6,0-8,2)	35	7,00 ± 0,6 (6,4-7,9)	0,773 ^b
Albúmina (g/dL)	163	4,5 ± 0,4 (3,8-5,1)	36	4,5 ± 0,4 (4,1-5,0)	0,938 ^b
GOT (UI/L)	160	31,00 ± 11 (13-158)	36	27,00 ± 12 (20-54)	0,067 ^b
GPT (UI/L)	163	16,00 ± 6 (5-195)	36	13,00 ± 9 (6-28)	0,010 ^b
Insulina (μUI/mL)	192	4,55 ± 4,55 (-1,00-186,00)	47	5,2 ± 5,9 (1,10-123,00)	0,196 ^b

Tabla 67. Comparación de variables analíticas según hipovitaminosis o niveles suficientes: Parámetros lipídicos y función hepática. Los valores se muestran como media ± desviación típica si la variables sigue una distribución normal^a (pruebas paramétricas) y mediana ± amplitud intercuartil (rango) en el resto de variables (pruebas no paramétricas)^b

2.2.1 ASOCIACIÓN CON PTH INTACTA

La mediana de PTH intacta (PTH_i) de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 30,6 pg/ml ± 19,3 pg/ml, con un mínimo de 6,1 y un máximo de 116,7 pg/ml. Los sujetos con hipovitaminosis presentan una mediana de PTH_i de 32,6 pg/ml ± 29,1 pg/ml con un mínimo de 9,7 y un máximo de 129,3 mg/dl (Tabla 66).

Las muestras no siguen una distribución normal. Si comparamos ambas muestras se observan diferencias significativas, comprobándose que los sujetos con hipovitaminosis presentan concentraciones más elevadas de PTH_i que los que tienen concentraciones suficientes de vitamina D (p 0,017) (Figura 69).

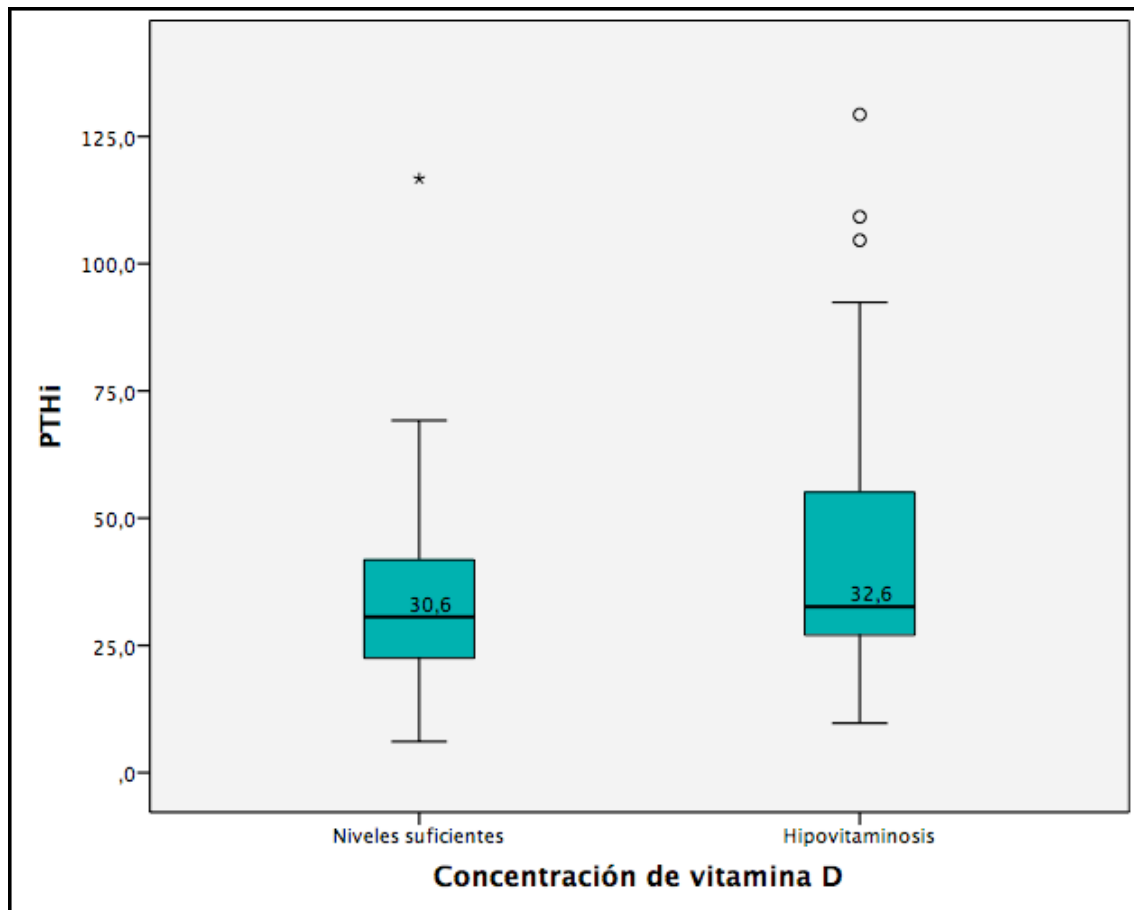


Figura 69. Concentración de vitamina D según concentración de PTHi.

2.2.2 ASOCIACIÓN CON CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

La mediana de calcio de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 10,0 mg/dl \pm 0,5 mg/dl, con un mínimo de 8,6 y un máximo de 11,1 mg/dL, mientras que la concentración de fósforo tiene una mediana de 5,0 mg/dl \pm 0,6 mg/dl, con un mínimo de 3,3 y un máximo de 6,4 mg/dL. La mediana de magnesio es de 2,1 mg/dl \pm 0,2 mg/dl, con un mínimo de 1,7 y un máximo de 2,5 mg/dL (Tabla 66).

La mediana de calcio de los sujetos con hipovitaminosis es de 9,9 mg/dl \pm 0,7 mg/dl, con un valor mínimo de 9,1 y un máximo de 10,8 mg/dL, mientras que la concentración de fósforo tienen una mediana de 5,0 mg/dl \pm 0,5 mg/dl, con un mínimo de 3,3 y un máximo de 6,3 mg/dL. La mediana de la concentración de magnesio es de 2,1 mg/dl \pm 0,2 mg/dl, con un mínimo de 1,8 y un máximo de 2,5 mg/dL (Tabla 66).

Los resultados de estos parámetros no siguen una distribución normal y cuando comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con concentraciones

adecuadas de vitamina D presentan valores más altos de calcio, fósforo y magnesio en sangre que los niños con hipovitaminosis, siendo estadísticamente significativas las diferencias para el calcio (Figura 70) (Calcio p 0,032) (Fósforo p 0,600) (Magnesio p 0,181).

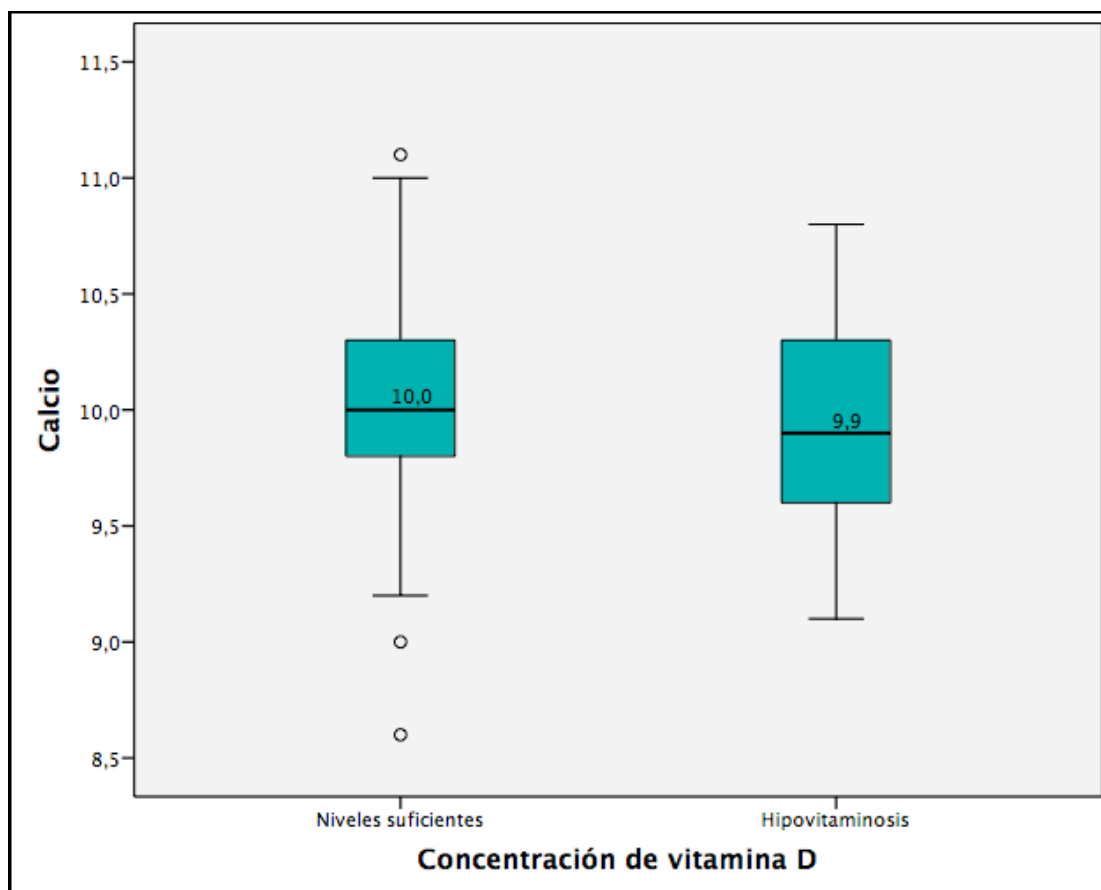


Figura 70. Concentración de vitamina D según concentración de Calcio.

2.2.3 ASOCIACIÓN CON TRIGLICÉRIDOS

La mediana de triglicéridos de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 60,0 mg/dl \pm 28 mg/dl, con un mínimo de 27 y un máximo de 295 mg/dl. Los sujetos con hipovitaminosis presentan una mediana de triglicéridos de 63,0 mg/dl \pm 29 mg/dl, con un mínimo de 26 y un máximo de 231 mg/dl (Tabla 67).

Las muestras no siguen una distribución normal. Si comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con hipovitaminosis presentan concentraciones más altas de triglicéridos que los que tienen concentraciones adecuadas de vitamina D, no llegando a ser las diferencias estadísticamente significativas (p 0,093).

2.2.4 ASOCIACIÓN CON COLESTEROL

La media de colesterol total de los sujetos con niveles adecuados de vitamina D es de 165,40 mg/dl \pm 26,63 mg/dl, con un mínimo de 93 y un máximo de 236 mg/dL. Los niños con hipovitaminosis presentan una media de colesterol total de 164,92 mg/dl \pm 23,31 mg/dl, con un mínimo de 80 y un máximo de 226 mg/dl. Si comparamos ambas muestras, las cuales siguen una distribución normal y asumiéndose varianzas iguales, observamos que los sujetos con concentraciones de vitamina D adecuadas y los que presentan hipovitaminosis tienen concentraciones de colesterol muy similares, no presentando diferencias estadísticamente significativas (IC 95%: -7,41 a 8,36) (Tabla 67).

2.2.5 ASOCIACIÓN CON COLESTEROL LDL Y HDL

La media de colesterol HDL de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 54,33 mg/dl \pm 12,58 mg/dl, con un mínimo de 25 y un máximo de 91 mg/dL, mientras que la concentración de colesterol LDL presenta una media de 98,5 mg/dl \pm 22,68 mg/dl, con un mínimo de 40 y un máximo de 199 mg/dL. Los niños con hipovitaminosis presentan una media de colesterol HDL de 53,13 mg/dl \pm 12,11 mg/dl, con un mínimo de 32 y un máximo de 88 mg/dl. Su concentración de colesterol LDL presenta una media de 96,72 mg/dl \pm 20,53 mg/dl, con un mínimo de 33 y un máximo de 142 mg/dl (Tabla 67).

Si comparamos ambas muestras, las cuales siguen una distribución normal y asumiéndose varianzas iguales, observamos que los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D presentan concentraciones más altas de colesterol HDL y LDL, en promedio 1,19 mg/dl y 1,78 mg/dl respectivamente mayores que los sujetos con hipovitaminosis no siendo estadísticamente significativas las diferencias (p 0,536. IC 95% HDL: -2,60 a 4,98) (p 0,604. IC 95% LDL: -4,97 a 8,54) (Tabla 67).

2.2.6 ASOCIACIÓN CON PROTEÍNAS TOTALES

La mediana de proteínas totales de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 7,1 g/dL \pm 0,6 g/dL, con un mínimo de 6,0 y un máximo de 8,2 g/dL. Los niños con hipovitaminosis presentan una mediana de 7,00 g/dL \pm 0,6 g/dL, con un mínimo de 6,4 y un máximo de 7,9 g/dL (Tabla 67). Si comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con hipovitaminosis presentan concentraciones ligeramente más altas de proteínas totales que los que tienen concentraciones adecuadas, siendo las diferencias no estadísticamente significativas (p 0,773).

2.2.7 ASOCIACIÓN CON ALBÚMINA

La mediana de albúmina de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 4,5 g/dL \pm 0,4 g/dL, con un mínimo de 3,8 y un máximo de 5,1 g/dL. Los sujetos con hipovitaminosis presentan una mediana de 4,5 g/dL \pm 0,4 g/dL, con un mínimo de 4,1 y un máximo de 5,0 g/dL (Tabla 67). Si comparamos ambas muestras observamos que los dos grupos presentan similares valores (p 0,938).

2.2.8 ASOCIACIÓN CON FOSFATASA ALCALINA

La media de fosfatasa alcalina de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 269,10 U/L \pm 70,52 U/L, con un mínimo de 90 y un máximo de 591 U/L, en cuanto a los sujetos con hipovitaminosis, la media de fosfatasa alcalina es de 296,15 U/L \pm 102,20 U/L, con un mínimo de 79 y un máximo de 587 U/L (Tabla 66).

Si comparamos ambas muestras, las cuales siguen una distribución normal, y asumiendo varianzas iguales, observamos que los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D presentan concentraciones más bajas de fosfatasa alcalina, en promedio 27,04 U/L menor que los niños con hipovitaminosis (p 0,025) (IC 95%: -50,74 a -3,3) (Tabla 66).

2.2.9 ASOCIACIÓN CON GOT Y GPT

La mediana de GOT de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 31,00 U/L \pm 11 U/L, con un mínimo de 13 y un máximo de 158 U/L. Los sujetos con hipovitaminosis presentan una mediana de 27,00 U/L \pm 12 U/L, con un mínimo de 20 y un máximo de 54 U/L (Tabla 67).

Si comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D presentan concentraciones más elevadas de GOT que los del otro grupo, siendo no estadísticamente significativas las diferencias (p 0,067).

La mediana de GPT de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 16,00 U/L \pm 6 U/L, con un mínimo de 5 y un máximo de 195 U/L. Los sujetos con hipovitaminosis presentan una mediana de 13,00 U/L \pm 9 U/L, con un mínimo de 6 y un máximo de 28 U/L (Tabla 67).

Si comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D presentan concentraciones más elevadas de GPT que los sujetos con hipovitaminosis, siendo las diferencias estadísticamente significativas (p 0,010) (Figura 71).

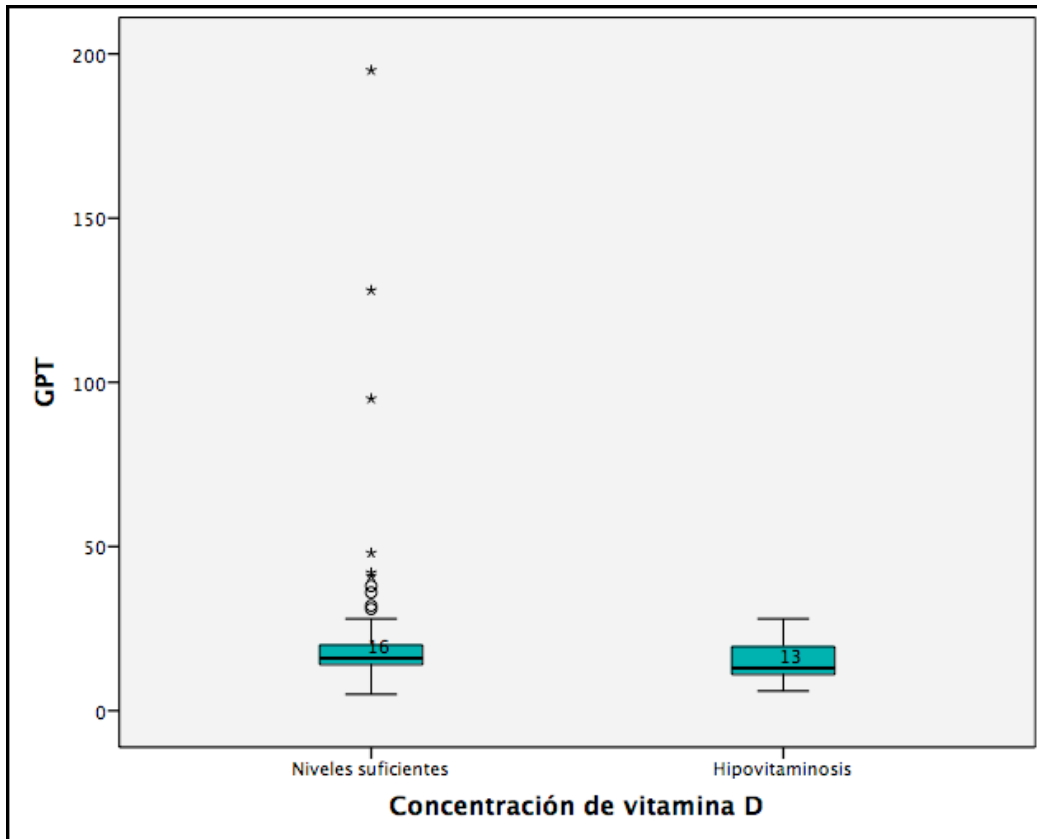


Figura 71. Concentración de vitamina D según concentración de GPT.

2.2.10 ASOCIACIÓN CON INSULINA

La mediana de insulina de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de $4,55 \mu\text{UI}/\text{mL} \pm 4,55 \mu\text{UI}/\text{mL}$, con un mínimo de $-1,00$ y un máximo de $186,00 \mu\text{UI}/\text{mL}$. Los niños con hipovitaminosis presentan una mediana de $5,2 \mu\text{UI}/\text{mL} \pm 5,9 \mu\text{UI}/\text{mL}$, con un mínimo de $1,10$ y un máximo de $123 \mu\text{UI}/\text{mL}$ (Tabla 67).

Si comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D presentan concentraciones menores de insulina que los del otro grupo, siendo las diferencias no estadísticamente significativas ($p 0,196$).

2.2.11 ASOCIACIÓN CON IGF1 E IGFBP3

La mediana de IGF1 de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de $137,00 \text{ ng}/\text{mL} \pm 124,5 \text{ ng}/\text{mL}$, con un mínimo de $-25,00$ y un máximo de $734,00 \text{ ng}/\text{mL}$. Los sujetos con hipovitaminosis presentan una mediana de $200,00 \text{ ng}/\text{mL} \pm 236,00 \text{ ng}/\text{mL}$, con un mínimo de $-25,00$ y un máximo de $684,00 \text{ ng}/\text{mL}$ (Tabla 66).

Si comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D presentan concentraciones mucho menores de IGF1 que los del otro grupo, siendo las diferencias estadísticamente significativas (p 0,007) (Figura 72).

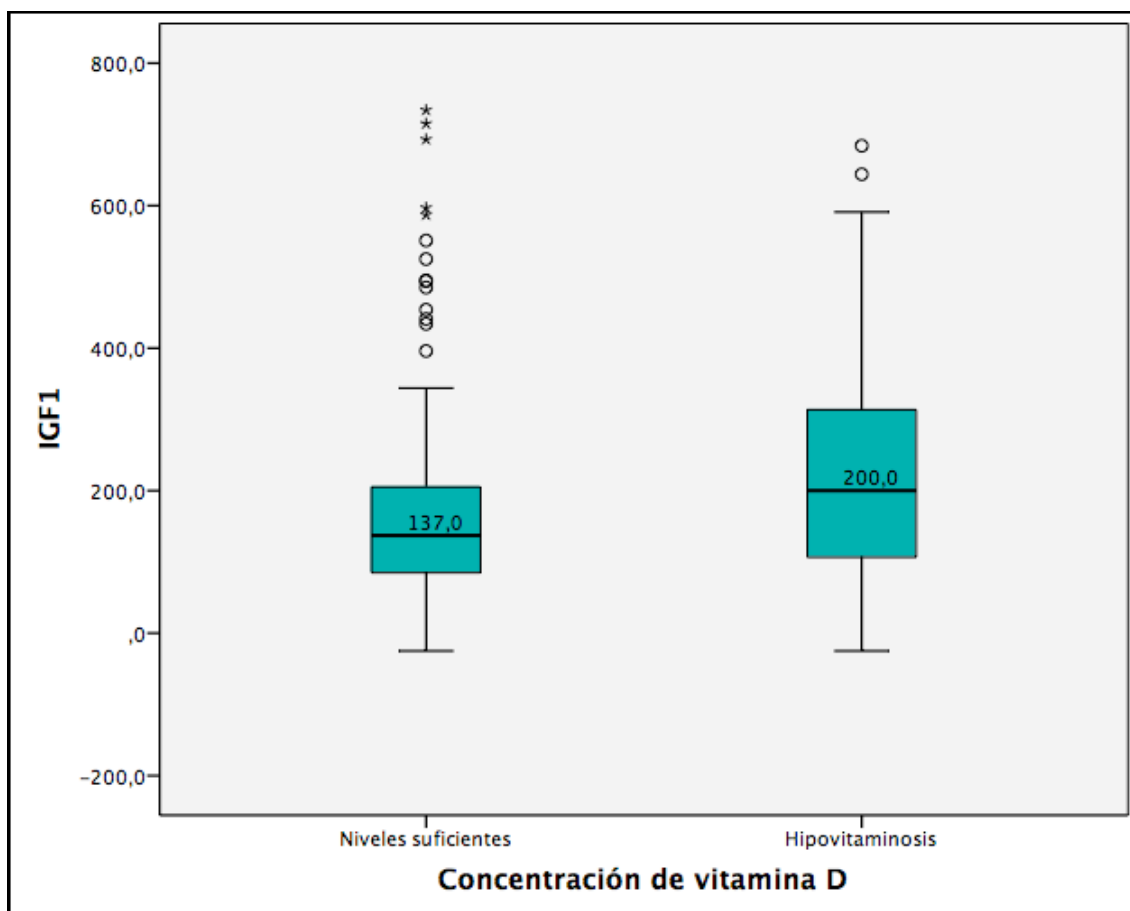


Figura 72. Concentración de vitamina D según concentración de IGF-1.

La media de IGFBP3 de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de $4,36 \mu\text{g/mL} \pm 1,22 \mu\text{g/mL}$, con un mínimo de 1,1 y un máximo de $7,2 \mu\text{g/mL}$. Los sujetos con hipovitaminosis presentan una media de $5,00 \mu\text{g/mL} \pm 1,56 \mu\text{g/mL}$, con un mínimo de 1,7 y un máximo de $8,0 \mu\text{g/mL}$ (Tabla 66).

Si comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D presentan valores más bajos de IGFBP3, en promedio $0,63 \text{ U/L}$ menores que los niños con hipovitaminosis siendo estadísticamente significativas las diferencias (p 0,012) (IC 95%: -21,12 a -0,14) (Tabla 66 y Figura 73).

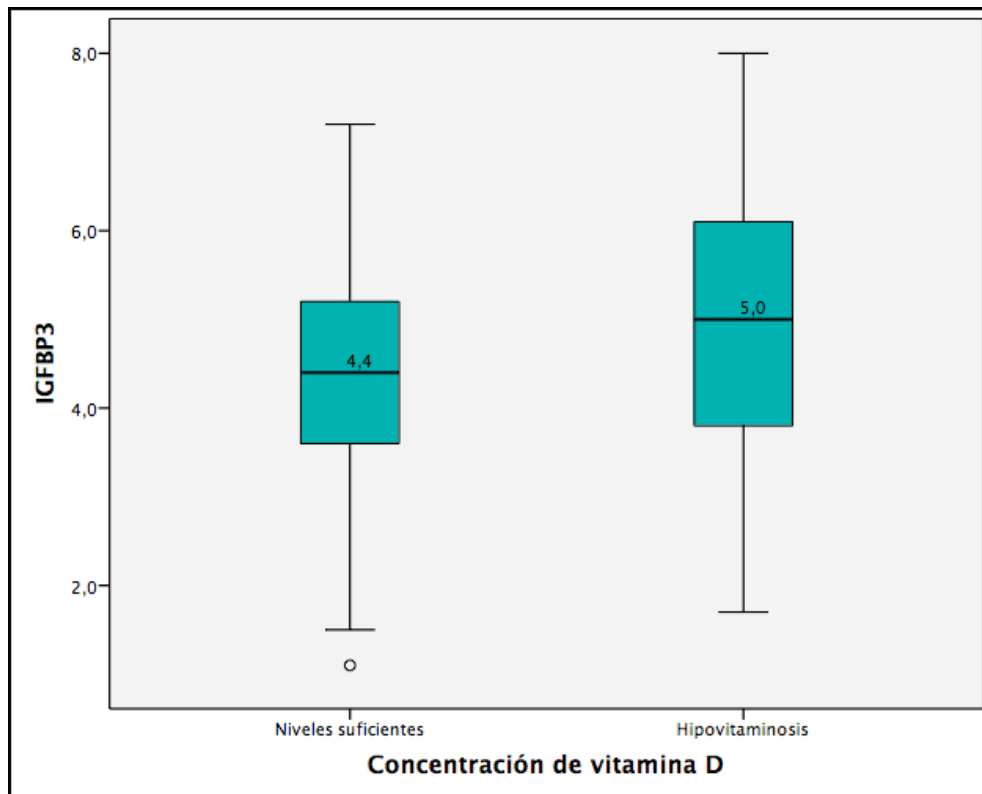


Figura 73. Concentración de vitamina D según concentración de IGFBP3.

2.2.12 ASOCIACIÓN CON CALCITONINA

La mediana de calcitonina de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de $2,3 \text{ pg/ml} \pm 1,9 \text{ pg/ml}$, con un mínimo de $-2,0$ y un máximo de $14,0 \text{ pg/ml}$, en cuanto a los sujetos con hipovitaminosis, su mediana es de $2,2 \text{ pg/ml} \pm 1,6 \text{ pg/ml}$, con un mínimo de $-2,0$ y un máximo de $8,8 \text{ pg/ml}$ (Tabla 66). Si comparamos ambas muestras observamos que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p 0,882$) (Tabla 66).

2.2.13 ASOCIACIÓN CON FOSFATASA ALCALINA ÓSEA ESPECÍFICA

La media de fosfatasa alcalina ósea específica de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de $128,14 \text{ U/L} \pm 53 \text{ U/L}$, con un mínimo de $29,4$ y un máximo de $221,3 \text{ U/L}$, en cuanto a los sujetos con hipovitaminosis, su media de Fosfatasa alcalina ósea específica fue de $137,55 \text{ U/L} \pm 41,98 \text{ U/L}$, con un mínimo de $37,2$ y un máximo de $220,0 \text{ U/L}$ (Tabla 66).

Si comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D presentan valores más bajos de fosfatasa alcalina ósea específica, en promedio 9,40 U/L menores que los sujetos con hipovitaminosis aun no siendo estadísticamente significativas las diferencias (p 0,094) (IC 95%: -20,43 a 1,62) (Tabla 66).

2.2.14 ASOCIACIÓN CON OSTEOCALCINA INTACTA

La media de osteocalcina intacta (NMID) de los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D es de 73,77 ng/mL \pm 29,41 ng/mL, con un mínimo de 18,9 y un máximo de 202,4 ng/mL, en cuanto a los niños con hipovitaminosis, su media es de 83,23 ng/mL \pm 36,69 ng/mL, con un mínimo de 4,2 y un máximo de 166,0 U/L (Tabla 66).

Si comparamos ambas muestras observamos que los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D presentan valores más bajos de NMID, en promedio 9,45 ng/mL menores que los sujetos con hipovitaminosis, siendo estadísticamente significativas las diferencias (p 0,049) (IC 95%: -18,89 a -0,02) (Tabla 66 y Figura 74).

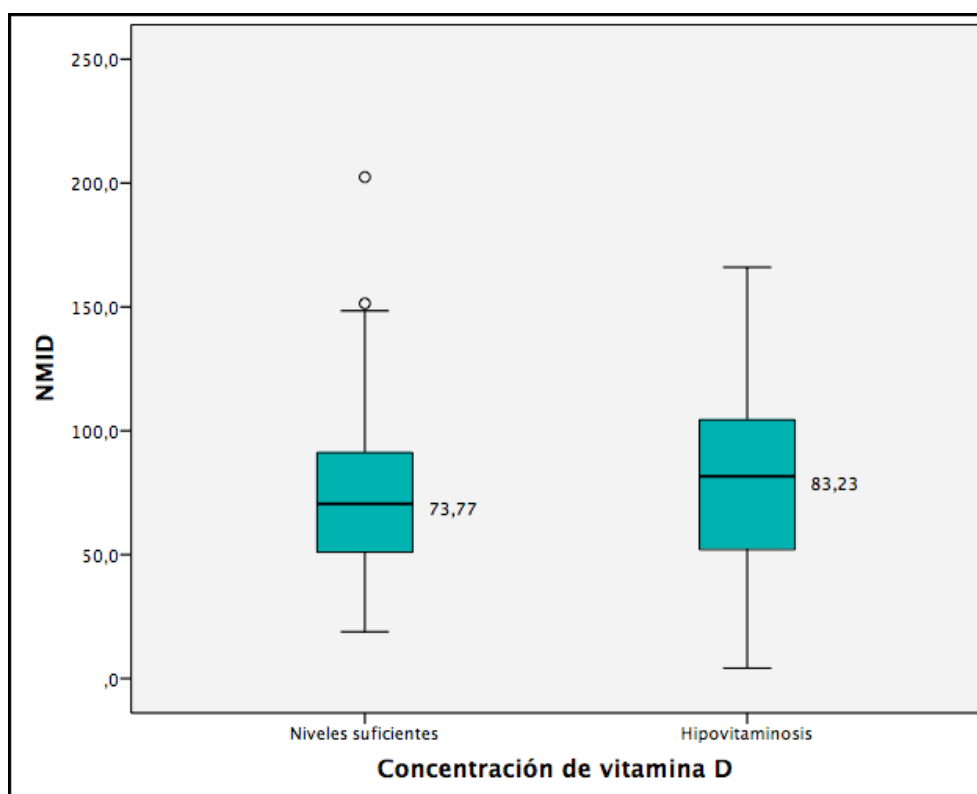


Figura 74. Concentración de vitamina D según concentración de Osteocalcina.

VI. DISCUSIÓN

El presente estudio tiene como objetivo conocer los niveles de vitamina D en la población pediátrica sana de Aragón, y comprobar cuáles son los factores tanto socioculturales como geográficos y de profilaxis que influyen en la concentración de vitamina D en la población pediátrica. Se decidió desarrollar este estudio debido al creciente interés en las nuevas funciones y relaciones de la vitamina D que se han ido poniendo de manifiesto en los últimos años.

En la actualidad se han publicado múltiples estudios que sugieren que la vitamina D desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la inmunidad natural (44–52), y se ha implicado en la prevención de infecciones (65–70), enfermedades autoinmunes (54–59,61–64), cáncer (108,109,118–125,110–117), osteoporosis (7,33), enfermedades cardiovasculares (76–83), obesidad (84,85,94–98,86–93), diabetes mellitus (99–105), así como en enfermedades psiquiátricas (127,221), pacientes críticos (128,129,138–143,130–137) o con el aumento de la mortalidad (145–148). Asimismo está ampliamente documentado que en la actualidad nos encontramos ante el resurgir del déficit de vitamina D y el raquitismo (152,160,200,165,180–186).

Por todo lo previamente descrito, parece importante y de gran utilidad conocer la situación actual del estado de suficiencia de vitamina D de la población infantil, y su profilaxis en la edad pediátrica, así como valorar la eficacia de las recomendaciones actuales de profilaxis y comprobar si son suficientes en nuestra población para alcanzar niveles óptimos o si es necesario plantearse nuevas estrategias.

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En el estudio realizado se han analizado un total de 258 participantes. Se observa un predominio de varones (73,6%), debido a que la muestra fue seleccionada mayoritariamente desde la consulta de urología, siendo sujetos que iban a ser intervenidos de fimosis con mayor frecuencia. La muestra estaba formada por un grupo amplio de sujetos de edades comprendidas entre 0,54 y 14,85 años con una media de edad de $6,77 \pm 3,95$ años, existiendo un predominio de las edades escolares porque es en esta época de la vida cuando se corrigen la mayoría de alteraciones anatómicas presentes en la infancia (hernias, fimosis, patología testicular).

En la muestra existe poca variedad étnica, ya que la mayor parte de nuestros participantes son de origen caucásico (83,7%), siendo la población de origen no caucásico (16,3%) algo mayor que en los datos publicados por el instituto aragonés de estadística (IAEST), que demuestran que a uno de enero de 2014 se

cuantificaban 25.291 niños menores de 15 años inmigrantes, constituyendo el 13,5% de la población infantil aragonesa. Sí que está representado, al igual que en la población actual, que la mayoría de inmigrantes son de origen magrebí y de África subsahariana, sudamericanos y de Europa del Este. En el estudio publicado por Sánchez Muro y colaboradores en un municipio de Gerona en el que se efectuó un estudio sobre el déficit de vitamina D en la población de un centro de asistencia primaria, hasta un 38% de la población era de origen inmigrante procediendo de 71 países distintos, entre los que mayoritariamente predominaban, al igual que en nuestro estudio, Marruecos, África subsahariana y América Central (200). En otros estudios en población española como el estudio realizado en la Comunidad Valenciana, también se observa una mayoría de niños caucásicos (75,7%) frente a otras etnias (24,3%) (189).

Esta poca variabilidad étnica hace que exista un desbalance en los fototipos, predominando los fototipos de color claro (1, 2 y 3) frente a los oscuros (4, 5 y 6) (77,9% frente a 22,1%).

Dado que la selección de participantes se hizo en las consultas de Zaragoza, puesto que el grueso de población aragonesa reside en dicha provincia y es centro de referencia de cirugía pediátrica, existe un predominio de sujetos que viven en zona urbana (67,8%).

En estudios previos realizados, las concentraciones de vitamina D no se asociaron a un mayor número de fracturas pero sí a que fueran más severas en aquellos niños con niveles más bajos de vitamina D, sobre todo cuando están por debajo de 40 ng/mL (222). En nuestro estudio no existen muchos sujetos que hayan presentado fracturas, siendo la mayoría de estas por alto impacto como suele ser la norma general en la población pediátrica. La única fractura sin caída previa, fue en un niño de 1,3 años con niveles adecuados de vitamina D (37,88 mg/dL) dado que estaba recibiendo profilaxis, debiéndose a una fractura por estrés de los primeros pasos.

Con respecto a la profilaxis previa que realizaron nuestros participantes, es importante destacar que hasta un 28,7% de los familiares no recordaba haberles administrado suplementación durante el primer año de vida, y otro 9,3% no se la habían administrado nunca. Esto demuestra que las recomendaciones actuales de vitamina D (163) no son debidamente tenidas en cuenta por las familias, probablemente por no conocer los beneficios de dicha suplementación a corto y largo plazo, o los riesgos de no administrarla. De aquellos que la habían recibido, solo 93 de los 155 (60%) lo habían hecho durante el primer año de vida, según recomiendan las guías actuales (151,208,220,223).

Se realizó una valoración antropométrica a toda la muestra, obteniéndose los Z-Score de peso, talla e IMC según los parámetros del estudio español de crecimiento de Carrascosa y colaboradores (224). La mayoría de los niños se encontraban dentro de los rangos de normalidad en valores de Z-Score tal y como está indicado en la tabla siguiente (Tabla 68) (225).

Z-SCORE (DS)	NORMAL	SUBNUTRICIÓN	SOBRENUTRICIÓN
PESO	$z \geq -2$ y $\leq +2$	Moderada: $z < -2$ Grave: $z < -3$	Moderada: $z > +2$ Obesidad: $z > +3$
IMC	$z \geq -2$ y $\leq +1$	Moderada: $z < -2$ Grave: $z < -3$	Sobrepeso: $Z > +1$ Obesidad moderada: $Z > +2$ a $+2,5$ Obesidad severa: $> +2,5$

Tabla 68. Parámetros antropométricos de peso e índice de masa corporal.

Sin embargo, aunque el grueso de la muestra en cuanto a peso y talla se hallaba en Z-scores de -2 a +2, también se obtuvieron resultados que se encontraban en valores extremos, a pesar de lo cual todos los participantes presentaban un adecuado estado nutricional con valores nutricionales óptimos. En un estudio realizado en Navarra por Durá-Travé y colaboradores sobre la deficiencia de vitamina D en escolares con un estado nutricional óptimo sólo admitieron a estudio a aquellos sujetos que presentaran un Z-score de IMC entre -2 y +1, obteniendo una media de Z-score de IMC de $-0,45 \pm 0,79$ (226), sin embargo otros estudios admiten a sujetos con valores de Z-score de IMC más extremos, considerando aun así que presentan valores nutricionales óptimos (190).

Ciertos expertos hacen referencia a los diferentes factores que influyen en la alteración del estado nutricional según la región o la población (227), siendo poco probable hoy en día en nuestra área la desnutrición, aunque sí que encontramos, sobre todo en los últimos años, sobrenutrición. Por todo ello en nuestro estudio sí que se admitieron pacientes con sobrenutrición, para así poder valorar el grado de asociación con el déficit de vitamina D.

Las muestras analíticas obtenidas desde diciembre de 2014 hasta octubre de 2016 presentan un pico máximo de extracciones en los meses de mayo y junio ya que muchas de las operaciones programadas realizadas se planifican para el verano con el fin de evitar que los niños tengan que perder curso escolar. Esto conlleva que la mayoría de muestras se obtuvieran en primavera (46,1%), repartiéndose durante el resto del año de manera similar (verano 17,1%; otoño 15,1% e invierno 21,7%).

Al analizar la estación del año en la que habían nacido los sujetos se observa que existe una representatividad similar en todas las estaciones del año.

La concentración de vitamina D del total de la muestra se encontraba en valores medios de 26,60 ng/mL \pm 8,02 ng/mL, que serían considerados suficientes según diferentes autores (115,184,210,190,192–198). Valores similares fueron obtenidos por otros autores en estudios españoles, como en el caso de Durá-Travé y colaboradores, que obtuvieron una concentración media de 28 ng/mL \pm 7,6 ng/mL (226), o incluso valores medios superiores como en el estudio de Sánchez-Muro y colaboradores en el que los niños presentaban una concentración media de 35,8 ng/ml, pero con un mínimo de hasta 2 ng/ml (190), al igual que lo que se observa en algunos sujetos de nuestro estudio, los cuales presentan valores mínimos de 7 ng/ml, lo que implicaría un déficit severo de vitamina D (24). En estudios realizados en población pediátrica en otros países a nivel mundial se pueden observar concentraciones medias de vitamina D similares, por ejemplo en Finlandia obtuvieron una media de 21,88 ng/mL (228), en Reino Unido (23,24 ng/mL) (229) y en Tailandia (29,08 \pm 0,48 ng/ml) (183), e incluso medias inferiores en otros países como Irlanda (20,4 ng/mL) (184), Irán (14.7 \pm 9.4 ng/mL) (193), o Arabia Saudí (13.07 \pm 7.81 ng/mL) (197).

2. PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D

El presente estudio demuestra que la prevalencia de déficit de vitamina D, entendido como aquellas concentraciones por debajo de 20 ng/mL, fue del 20,9% en población pediátrica sana de Aragón, presentando un 3,5% de la población concentraciones inferiores a 12 ng/mL, pudiendo considerarse éstas en rango crítico. Estos valores se corresponden con lo recogido en la literatura en otros estudios tanto a nivel nacional como en otras zonas geográficas. En el trabajo de González Padilla y colaboradores realizado en estudiantes de Gran Canaria, hasta el 28,6% de la muestra estudiada presentaba concentraciones de vitamina D inferiores a 20 ng/mL (187). En otro estudio llevado a cabo en Valencia por Togo y colaboradores, se pudo comprobar que a pesar de ser una zona con radiación solar suficiente, casi hasta un 10% de los niños tenían concentraciones de vitamina D inferiores a 20 ng/ml (189). En estudios realizados en otros países, como en el norteafricano de Djennane y colaboradores encontraron un elevado porcentaje de déficit de vitamina D a pesar de haberse llevado a cabo en una zona soleada (191). Los mismos resultados se repiten en otros países como Tailandia, Francia, Italia, Irlanda, Corea y Turquía (19,183–185).

En la muestra estudiada se observa que la mayoría de los sujetos presentan concentraciones superiores a 20 ng/mL (79,1%). Un 46,5% del total presentaba concentraciones entre 20 y 30 ng/mL. Ciertos autores consideran como concentraciones deficitarias aquellas que están por debajo de 30 ng/ml (19,156,187,189) ya que no está claro hoy en día cual es el valor de referencia para considerar déficit de vitamina D. Si hubiéramos tomado como niveles deficitarios dichas concentraciones, aumentaría de manera exponencial el déficit de vitamina D en nuestra población infantil pasando de 20,9% a 67,4%. Resultados similares, con porcentajes de déficit tan elevados, se han observado en distintos estudios publicados (185,191).

Sin embargo, si tenemos en cuenta el estudio realizado en adultos por Chapuy y colaboradores en 1997 en el que se establecía la deficiencia de vitamina D en base al aumento de PTH, observando un claro aumento de ésta cuando la concentración de vitamina D era inferior a 20 ng/mL, es esta cifra la que debería tomarse como referencia para considerar la existencia de déficit de vitamina D, aunque no existan estudios similares en la edad pediátrica. Posiblemente por ello, hoy en día la mayoría de estudios establecen el punto de corte para considerar déficit de vitamina D en 20 ng/mL (178,183-185,191,192).

3. FACTORES SOCIOCULTURALES Y GEOGRÁFICOS

En la comparación de las concentraciones de vitamina D con los distintos parámetros analizados vemos que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género, la vivienda o la existencia de fracturas. Tampoco se han observado diferencias en cuanto a la estación del año de nacimiento a diferencia de lo que destacan otros autores como Marshall y colaboradores (202) o Cadario y colaboradores (203) que observaron que los niños nacidos en las estaciones de invierno o primavera presentaban menores concentraciones medias de vitamina D ($12,96 \text{ ng/mL} \pm 6,56 \text{ ng/mL}$) que los nacidos en verano u otoño ($18,16 \text{ ng/mL} \pm 8,88 \text{ ng/mL}$).

También se observa que no hay diferencias atendiendo al lugar de procedencia, pero sin embargo sí que las hay cuando se compara a los sujetos dividiéndolos en caucásicos (83,7%) y no caucásicos (16,3%), observando que el grupo de los no caucásicos posee una media de vitamina D ($23,51 \text{ ng/mL} \pm 8,35 \text{ ng/mL}$) inferior a los caucásicos ($27,20 \text{ ng/mL} \pm 7,84 \text{ ng/mL}$). Estos resultados son similares a los hallados en el estudio de Sánchez Muro y colaboradores, realizado en distintas etnias de la población de Barcelona, en el que demostraron que los niños de origen caucásico presentaban una concentración de vitamina D superior ($27,3 \text{ ng/mL} \pm 10,8 \text{ ng/mL}$) a los no caucásicos, los cuales presentaban concentraciones medias muy inferiores de hasta $19,7 \text{ ng/mL} \pm 13,5 \text{ ng/mL}$ (190).

Esto no sólo ocurre en España, también se ha podido demostrar en otros países europeos, así en un estudio realizado en Irlanda observaron que la concentración media de vitamina D en sujetos de origen africano era significativamente más baja (17,72 ng/mL) que la de los de origen caucásico (20,68 ng/mL) (184). En nuestro estudio también se analizó si el que los padres fueran de origen africano conllevaba un mayor riesgo de déficit, observándose que los hijos de padres africanos presentaban concentraciones medias de vitamina D inferiores (21,34 ng/mL \pm 8,99 ng/mL) con respecto a los no africanos (27,04 ng/mL \pm 7,80 ng/mL), con una proporción de sujetos con hipovitaminosis 2,07 veces mayor en el grupo de niños con padres africanos que en el grupo de niños de padres no africanos.

Según el grupo etario, sí que observamos diferencias estadísticamente significativas en sus medias, observando concentraciones más altas en los sujetos lactantes (de 1 mes a 2 años), con concentraciones mínimas y máximas superiores. Esto también se correspondería con las diferencias que se observan al comparar los participantes que estaban tomando profilaxis, ya que en España se recomienda la profilaxis de vitamina D en niños menores de un año (163,208).

Se advierte también que la media más baja la presentan los adolescentes (de 12 a 15 años) con concentraciones medias de vitamina D de 23,43 ng/mL \pm 9,08 ng/mL. En el estudio HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) realizado en adolescentes de 10 ciudades europeas, entre las cuales se encontraba Zaragoza, se pudo comprobar que alrededor del 80% de adolescentes presentaba concentraciones subóptimas inferiores a 30 ng/mL, con una frecuencia de déficit de hasta el 27% (230).

A pesar de lo que se ha podido observar en otros estudios en los que se pone de manifiesto la relación de las concentraciones bajas de vitamina D con la obesidad (89,91,92,198,231), en nuestro estudio si se comparan las medias de los sujetos con obesidad y sin ella no se observan diferencias estadísticamente significativas, pudiendo ser debido al bajo porcentaje de niños con obesidad de la muestra, con sólo un 5,4% de los sujetos con un Z-Score mayor a 2.

En cuanto a la concentración de vitamina D de la muestra según los meses del año de la extracción encontramos las concentraciones de vitamina D más elevadas en los meses de agosto (32,19 ng/ml) y septiembre (31,41 ng/ml), con medias menores en los meses de enero (23,62 ng/mL) y febrero (24,14 ng/mL).

Si analizamos los meses según las estaciones del año, se observan medias mayores en verano (31,46 \pm 8,46 ng/mL) con concentraciones máximas más elevadas (47,24 ng/mL), en contraposición a los meses de invierno (24,34 \pm 8,18 ng/ml) y primavera (25,98 \pm 7,08 ng/ml) que presentan medias menores, así como concentraciones mínimas muy inferiores (7,00 ng/mL).

Un análisis de la National Diet and Nutrition Survey en Reino Unido del periodo 2008/2009–2011/2012 registró unas concentraciones medias de vitamina D más altas en aquellos sujetos a los que se les extrajo la muestra durante los meses de julio a septiembre, mientras que las concentraciones más bajas se encontraron durante los meses de enero a marzo (229). En otros estudios también se pone de manifiesto la variabilidad de las concentraciones de vitamina D con respecto a la estación del año, alcanzando el máximo durante el verano y las concentraciones más bajas durante el invierno (170,176–178).

En un estudio realizado en Navarra, con unas horas de sol y una incidencia de los rayos solares muy similares a las que encontramos en nuestra comunidad autónoma, detectaron que en verano el 3,6% de la muestra estudiada presentaba una concentración de vitamina D inferior a 20 ng/mL, mientras que en primavera la cifra ascendía hasta 15,5% e incluso hasta un 19,3% en invierno (226).

Si se analizan otros estudios realizados en otros países, como el realizado en Turquía en pacientes pediátricos asmáticos, también se observan diferencias significativas en cuanto a las concentraciones de vitamina D en las distintas estaciones del año comparables a nuestro estudio, encontrando una media de vitamina D de 21,36 ng/mL \pm 8,68 ng/mL en invierno, con un aumento de la concentración media en verano (30,7 ng/mL \pm 9,89 ng/mL) (74).

4. POBLACIÓN DE RIESGO

Se han comparado los sujetos con concentraciones insuficientes de vitamina D (20,9%) frente a los que presentaban concentraciones adecuadas superiores a 20 ng/ml, En la muestra se observa que un 30,7% de las mujeres (16/52) y un 25% de los varones (38/152) presentan hipovitaminosis, obteniéndose una mayor prevalencia de varones en el grupo de hipovitaminosis, sin ser estadísticamente significativas las diferencias, ya que la muestra no es representativa para géneros.

Ciertos estudios encuentran mayor prevalencia de déficit de vitamina D en el género femenino (41,191,232), sin embargo, otros estudios tampoco han encontrado diferencias significativas entre géneros (185). Entre estos estudios cabe destacar el llevado a cabo por Lippi y colaboradores en el que se estudiaron 2327 pacientes (1744 mujeres y 583 hombres) no encontrando diferencias entre géneros en cuanto a la concentración de vitamina D, con prevalencias similares de déficit de vitamina D en ambos géneros (21,7% en mujeres frente a 25,6% en varones) (233).

No existen diferencias en cuanto a los Z-Score de peso, talla o IMC, y no se observa una mayor proporción de sujetos obesos en el grupo de hipovitaminosis a diferencia esto último de lo que otros estudios afirman, basándose en el hecho de que la vitamina D circulante se deposita en el tejido adiposo, por lo que la existencia de grasa corporal excesiva podría retener la vitamina D (88).

En un estudio realizado en Chipre, Kolokotroni y colaboradores observaron que los pacientes con mayor grado de adiposidad presentaban concentraciones de 2 a 3 ng/mL más bajas de vitamina D (232), así como en el realizado por Gutiérrez Medina y colaboradores en el que observaron que el 58,3% de los sujetos obesos presentaba déficit de vitamina D, frente a un 10% de sujetos no obesos (95). Datos similares fueron descritos por González-Gross y colaboradores en un estudio en población europea adolescente, en el que se observaba una tendencia a la disminución de la concentración de vitamina D con el aumento del IMC, observándose concentraciones medias más bajas en aquellos pacientes con obesidad (234), sin embargo en nuestro estudio no se ha podido llegar a demostrar, probablemente debido a la baja incidencia de sujetos obesos.

Al igual que han demostrado previamente otros investigadores, el déficit de vitamina D en la edad pediátrica aumenta con la edad (138,235,236), encontrando diferencias significativas entre ambas muestras en cuanto a la edad, con una media de edad mayor en los sujetos con hipovitaminosis, suponiendo la adolescencia un factor de riesgo para la hipovitaminosis (10,193,201).

En nuestro estudio también se comprueba que existe una mayor prevalencia de hipovitaminosis en el grupo de adolescentes. En la muestra analizada se obtiene que un 11,4% de los lactantes (4/35), un 19,5% de los preescolares (18/92), un 18,7% de los escolares (18/96) y hasta un 40% de los adolescentes (14/35) presentan déficit de vitamina D. Se observa que ser adolescente conlleva un riesgo 2,5 veces mayor de presentar hipovitaminosis. Las causas de esta mayor prevalencia en niños mayores y adolescentes se han relacionado con los hábitos alimenticios y las acciones preventivas (235). El estudio HELENA pone de manifiesto que el aporte dietético de vitamina D en niños de 10 a 19 años se encuentra por debajo de las recomendaciones actuales en más de la mitad de los casos (237), suponiendo un riesgo importante para la salud, ya que es en esta etapa de la vida cuando presentan un importante crecimiento con aumento de la masa ósea, y el déficit de vitamina D puede suponer un riesgo para presentar osteoporosis en edades tempranas (33,208,212,230).

Ciertos estudios señalan que vivir en zona urbana supone un factor de riesgo para la hipovitaminosis D (182,193), ya que probablemente en las zonas rurales exista mayor exposición al sol y se tengan hábitos de vida más saludables. Esta afirmación no se ha podido comprobar en nuestra muestra ya que encontramos

sujetos con hipovitaminosis D en ambos grupos, siendo superior en el grupo urbano, pero sin ser estadísticamente significativo.

Encontramos sujetos con hipovitaminosis entre todos los fototipos, siendo en los fototipos más oscuros en los que más prevalencia de déficit de vitamina D existe, con una proporción 3,24 veces mayor de sujetos deficitarios en Vitamina D. En un estudio realizado en el Norte de Argelia, el análisis multivariante demostró que tener un fototipo de piel oscura (5 y 6) estaba asociado con el déficit de vitamina D (191). La probabilidad de presentar hipovitaminosis D teniendo un fototipo extremo es por tanto hasta 6 veces mayor que cuando se tiene un fototipo intermedio, todo ello comparable a lo descrito en la literatura (190,238,239).

Se observa asimismo que la media de vitamina D es mucho menor en los sujetos con fototipos oscuros (5 y 6), $18,09 \pm 6,94$ ng/mL y $15,18 \pm 9,52$ ng/mL respectivamente, frente a las medias más elevadas de los fototipos más claros, hecho que también fue demostrado por Togo y colaboradores, de forma que cuanto mayor es el fototipo mayor es el riesgo de presentar déficit de vitamina D (189), así como por Khalid y colaboradores, los cuales observaron que los sujetos con fototipos 4 a 6 presentaban mayor déficit de vitamina D (61%) frente a los fototipos 1 a 3 (37%) (240).

Otro de los factores de riesgo que estaría asociado al fototipo es la procedencia o el país de origen de los padres, ya que las personas inmigrantes de determinadas zonas del mundo suelen tener fototipos oscuros que son los que presentan medias de vitamina D más bajas en comparación con el resto de fototipos.

En la muestra estudiada, aunque no es estadísticamente significativo, los hijos de padres provenientes de otras zonas geográficas, como el Magreb, África Subsahariana, Asia y América Latina, presentan mayor porcentaje de hipovitaminosis (26,3-57,1%) frente a aquellos cuyos padres son originarios de España (18,4%) o de Europa del Este (20%). Estos datos son similares a los publicados por Sánchez Muro y cols., así como por Yeste Fernández y colaboradores, los cuales observaron que los niños, sobre todo los de origen magrebí presentaban concentraciones de vitamina D muy bajas, incluso en rango de raquitismo (190,200). Entre los factores que pudieran contribuir a esta mayor y estadísticamente significativa prevalencia de hipovitaminosis D en las poblaciones infantiles inmigrantes con relación a la población autóctona, se baraja la posibilidad de que pudiera deberse a varios factores como el uso habitual de indumentarias tradicionales que cubren la mayor parte del cuerpo, un estilo de vida social que transcurre fundamentalmente en el interior de las viviendas y con escasa actividad al aire libre, y al fomento de la lactancia materna, que suele ser exclusiva y muy prolongada sin una adecuada suplementación de vitamina D, así como un color de piel por lo general más oscuro (204,238).

También se han comprobado estos mismos resultados en otros países como Irlanda en el que observaron que las concentraciones medias de vitamina D eran significativamente menores en los sujetos de etnias africanas y asiáticas frente a los sujetos europeos (184), o en Italia donde se observó una mayor prevalencia de déficit en embarazadas y recién nacidos de origen inmigrante, sobre todo en aquellos de origen norteafricano (203). En cuanto a los recién nacidos de madres no caucásicas, hay otros estudios que demuestran que existe un riesgo elevado de que dichos recién nacidos presenten deficiencia de vitamina D frente a los recién nacidos de madres caucásicas (202). Todo esto apoyaría nuestros resultados de que existen diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos caucásicos y los no caucásicos, con una prevalencia de déficit mayor en los sujetos no caucásicos, y un riesgo de hipovitaminosis 2,2 veces superior en los sujetos provenientes de padres no caucásicos.

En el presente estudio se ha observado también que existe una relación estadísticamente significativa entre el no haber realizado profilaxis previamente y la hipovitaminosis. Las concentraciones medias de vitamina D fueron mayores en los sujetos que estaban realizando profilaxis en el momento del estudio ($34,33 \pm 2,40$ mg/dL), con una media de edad de $1,23 \pm 0,37$ años, estando todos en rango óptimo.

Las recomendaciones que se siguen hoy en día aconsejan suplementar a aquellos niños que tomen lactancia materna hasta el año de edad, y los que tomen menos de un litro diario de lactancia artificial. Sin embargo, las últimas recomendaciones que se están intentando llevar a cabo, abogan porque todos los niños tomen suplementos de vitamina D durante el primer año de vida sin importar el tipo de alimentación (156,241). En nuestro estudio se pone de manifiesto dicha necesidad ya que los niños que no habían realizado profilaxis, presentaban un mayor porcentaje de hipovitaminosis (41,6%), frente a aquellos que sí que la habían realizado previamente (16,7%). Por tanto el riesgo de presentar hipovitaminosis si no se realiza profilaxis no es nada desdeñable, pudiendo ser hasta 3,5 veces mayor que cuando se realiza. Otros autores como Sánchez Muro y colaboradores, también han podido constatar que la prevalencia de déficit de vitamina D es mayor en los niños sin suplementación con vitamina D durante el primer año de vida (44%) en relación con los que sí que la habían recibido (23%) (190).

Se observa asimismo que muchas de las familias no recuerdan haber administrado suplementación de vitamina D, sobre todo aquellos padres de hijos mayores de 7 años, pudiendo ser debido a que se le da poca importancia al hecho de la suplementación durante el primer año de vida, debiendo quizás el pediatra remarcar más su importancia. En un estudio realizado por Uday y colaboradores en Europa acerca de la profilaxis con vitamina D, se observa la baja adherencia al tratamiento que existe en ciertos países, siendo más efectiva cuando se

recomienda suplementar un año entero sin importar el tipo de alimentación y se monitoriza también la adherencia (241).

Otro de los debates actuales es si se debería suplementar a la población durante las estaciones en las que no se logra alcanzar la concentración adecuada de vitamina D mediante la exposición solar. En el presente estudio se puede observar que hay sujetos con hipovitaminosis durante todo el año, pero en menor grado en verano y con una gran prevalencia en los meses de primavera.

Se observó que las concentraciones más altas, así como el rango más cercano a la suficiencia de vitamina D se encontraban en aquellos sujetos en los que se había extraído la muestra en verano, mientras que aquellos en los que se extrajo la muestra en invierno o primavera poseían concentraciones muy inferiores, presentando medias de vitamina D más bajas, en concordancia con los resultados encontrados en la literatura (64,184,185). Esto puede deberse a que las coordenadas geográficas de Aragón son en su extremo más septentrional una latitud de 42° 56' y en su extremo más meridional una latitud de 39° 51', siendo muy complicado en estos meses la producción cutánea de vitamina D según afirman algunos autores como Balk (15).

Asimismo, en algunos estudios se ha postulado que los niños nacidos en verano u otoño presentaban concentraciones de vitamina D superiores (64,202), sin embargo en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas.

5. PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Se estudiaron también las variables analíticas relacionadas con el metabolismo óseo y lipídico. La literatura refiere ciertas alteraciones relevantes del metabolismo lipídico asociadas al déficit de vitamina D (94,96,242). En el estudio de Rodríguez y colaboradores (94) en el que estudiaron a 149 pacientes españoles con edades comprendidas entre 8 y 13 años, encontraron que la concentración de triglicéridos era inversamente proporcional a la concentración de vitamina D, llegando a la conclusión de que concentraciones bajas de vitamina D se relacionan con concentraciones elevadas de triglicéridos.

En nuestra muestra no se ha podido comprobar dicha relación, ya que las diferencias encontradas en la concentración de triglicéridos en los dos grupos no fueron estadísticamente significativas, sin embargo, se observa en el grupo con hipovitaminosis una mediana discretamente superior en la concentración de triglicéridos. En el estudio realizado por Censani y colaboradores se observó que el

déficit de vitamina D presenta una asociación estadísticamente significativa con el aumento de los triglicéridos, del colesterol total y del colesterol LDL, provocando por ello un aumento de los lípidos aterogénicos (96), sin embargo en nuestro estudio tampoco hemos observado correlación entre la concentración de vitamina D y el colesterol total o el colesterol LDL, encontrando medias muy similares en ambos grupos.

Las concentraciones plasmáticas medias de calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), magnesio (mg/dL) y fosfatasa alcalina (U/l) están comprendidas dentro del rango de la normalidad. El déficit de vitamina D se asoció a menores concentraciones de calcio total, sin apreciar correlación significativa con la magnesemia o con el fósforo, resultados similares a los encontrados por otros autores, no siendo útiles dichas concentraciones para distinguir a los pacientes con hipovitaminosis (190,243).

Se observaron mayores concentraciones de PTHi en los sujetos con hipovitaminosis, encontrando una correlación inversa significativa entre vitamina D y PTHi, como es lógico por su fisiopatología, en la que el déficit de vitamina D hace que se estimule la producción de PTHi, y así lo demuestra la literatura según se ha expuesto previamente en la introducción (7,23,24).

A su vez también la hiperfosfatemia y la hipocalcemia son alteraciones que causan un aumento de la paratohormona, sin embargo, cuando se realiza un análisis multivariante, se advierte que el calcio no hace que la relación entre la vitamina D y la PTHi pierda su significación. La asociación observada entre la concentración de vitamina D y la concentración de calcio total y PTH corrobora lo publicado previamente en la literatura, como en el estudio de Atapattu y colaboradores en el que se observó que concentraciones muy bajas de calcio iónico estaban asociadas a concentraciones bajas de vitamina D y elevadas de PTH (244). También se ha podido comprobar que el porcentaje de sujetos con valores elevados de PTHi (>60 pg/mL) fue superior en el grupo de sujetos con déficit de vitamina D (22,6%) al igual que se ha visto en otros estudios publicados como el de Vierucci y colaboradores, donde se encontró una elevada prevalencia de hiperparatiroidismo en adolescentes sanos con déficit de vitamina D (185).

Para el proceso de formación ósea es fundamental la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina y la osteocalcina, las cuales pueden verse elevadas al inicio de los raquitismos (37,223). En nuestro estudio se objetivaron concentraciones medias mayores de fosfatasa alcalina y osteocalcina en los sujetos con hipovitaminosis. Este hecho sumado a la elevación de la PTHi puede suponer el inicio de un raquitismo carencial por déficit de vitamina D sin clínica. También podría deberse a que los sujetos con déficit de vitamina D presentan una media de edad mayor,

siendo las concentraciones de hormonas calciotrópicas superiores en edades más tardías debido al crecimiento y la mineralización ósea (37,245).

No se han observado diferencias en cuanto a las concentraciones de calcitonina y fosfatasa alcalina ósea específica, pudiendo ser esto debido a que ninguno de nuestros participantes, aunque presentaran rango de hipovitaminosis D, presentaban signos activos de raquitismo.

Se analizó la relación de la vitamina D con IGF-1 y con IGFBP3. IGF1 es un potente factor de crecimiento y diferenciación en distintos tejidos, sobre todo el óseo, mientras que IGFBP3 es una proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina y es la principal transportadora de la somatomedina C en el organismo. Ambos muestran unas concentraciones séricas dependientes de la edad y del desarrollo puberal (246).

En cuanto a la relación de la vitamina D con el IGF-1, distintos estudios han demostrado que existe una correlación positiva entre ambos, incluso aumentando los niveles de IGF-1 al recibir tratamiento con vitamina D (247-249). Sin embargo en la muestra estudiada se ha observado una correlación negativa, la cual pierde la significación al introducir la edad. Estos resultados contradictorios podrían deberse a que el IGF-1 actúa promoviendo la transformación de 25-OH-D en 1,25-(OH)₂-D (243), la cual no ha sido analizada en la muestra.

También se ha observado una relación inversa entre la vitamina D y la IGFBP3. De igual manera que cuando se analiza IGF, la IGFBP3 al introducir la edad en un análisis multivariante pierde la significación, lo cual se debe, como en el caso anterior, a que IGFBP3 es un factor dependiente de la edad y del estadio puberal (246).

A pesar de que se han podido observar diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de GPT de los sujetos con hipovitaminosis y los sujetos con concentraciones adecuadas de vitamina D, no se ha encontrado una relevancia clínica a dicho hecho, no habiéndose constatado en la literatura asociación entre Vitamina D y enzimas hepáticas.

Aunque algunos autores (250,251) refieren la posible existencia de resistencia a la insulina en los pacientes con déficit importante de vitamina D, en nuestro estudio, a pesar de haber encontrado valores de insulina ligeramente más elevados en el grupo de niños con hipovitaminosis ($5,2 \pm 5,9$ μ UI/mL) frente al grupo de niños con concentraciones suficientes ($4,3 \pm 1,22$ μ UI/mL), las diferencias encontradas no llegan a ser estadísticamente significativas.

6. INDICACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Después de analizar y discutir los resultados del presente estudio, está claro que existe un importante déficit de vitamina D en la población pediátrica por lo que sería interesante planificar estudios de mayor tamaño muestral, así como estudios multicéntricos a nivel nacional, según las distintas latitudes del sol, para conocer el estado actual de concentración de vitamina D en la población infantil. Esto permitiría averiguar la situación real en España con el fin de poder realizar así unas recomendaciones de profilaxis más correctas.

Pese a las limitaciones del estudio por su tamaño muestral y de estar circunscrito a una zona geográfica concreta, los resultados son lo suficientemente sólidos, significativos y fiables como para apoyar las conclusiones del presente estudio y para recomendar la necesidad de efectuar un estudio sistemático del metabolismo fosfocálcico, determinando especialmente las concentraciones plasmáticas de 25(OH)D en aquellas personas consideradas de riesgo, como la población inmigrante, con fototipos oscuros, o los adolescentes. De igual manera para tener una visión más amplia, habría que evaluar otros posibles factores de riesgo asociados, como el embarazo, la obesidad o ciertas enfermedades.

Por otro lado, tras los resultados obtenidos, resulta incuestionable que los profesionales de salud, sobre todo los pediatras, están en una posición inmejorable para poder identificar a los niños en situación de riesgo y así iniciar una profilaxis con suplementos de vitamina D.

Sería conveniente además revisar las actuales recomendaciones de profilaxis universal, ya que dada la gran prevalencia de déficit de vitamina D, sería aconsejable ampliar dichas recomendaciones, no sólo a la población pediátrica, sino también a la población adulta en riesgo de déficit.

Otro de los puntos a resaltar es la importancia que las familias otorgan a la suplementación. Como se ha demostrado en el presente estudio, una profilaxis previa bien hecha puede proteger frente al déficit de vitamina D futuro, por lo que habría que insistir a las familias sobre la necesidad de administrar dicha suplementación correctamente durante todo el tiempo necesario.

VII. CONCLUSIONES

1.- El presente estudio pone de manifiesto la existencia de un alto porcentaje de población infantil sana con déficit de vitamina D, siendo más prevalente en aquellos niños con fototipo oscuro o hijos de padres inmigrantes no caucásicos; lo cual puede estar motivado por la menor exposición solar actual, las campañas de prevención del cáncer de piel, el uso de fotoprotectores, una vida más sedentaria y cambios en los patrones de alimentación.

2.- Resulta evidente en nuestro estudio que son los adolescentes el grupo etario que mayor riesgo de hipovitaminosis D presenta, lo cual debería alertar a los pediatras de atención primaria y a los médicos de familia en cuanto a las medidas a adoptar para así poder evitar problemas carenciales más graves en el futuro.

3.- Aunque en la presente investigación no se ha podido demostrar la relación entre el déficit de vitamina D y la obesidad, o el aumento de lípidos aterogénicos, sí que hemos podido constatar una concentración más elevada de triglicéridos en el grupo de niños con hipovitaminosis. Por todo ello, sería conveniente considerar a los adolescentes con IMC elevado o concentraciones elevadas de lípidos como un grupo de riesgo a tener en cuenta en las recomendaciones futuras.

4.- Se comprueba que las recomendaciones actuales de profilaxis no son llevadas a cabo por la mayoría de la población, y que un gran número de población infantil sana no recibe la suplementación con vitamina D durante el primer año de vida, según recomiendan las guías actuales, presentando por ello un mayor riesgo de hipovitaminosis durante el resto de la infancia.

5.- Las familias no otorgan la suficiente importancia a la suplementación con vitamina D, probablemente por desconocimiento de las funciones e importancia de esta hormona, por lo que consideramos primordial iniciar campañas de sensibilización e información poblacionales.

6.- Asimismo es importante destacar la elevada prevalencia de hipovitaminosis D en todos los grupos de edad durante los meses de invierno y primavera, por lo que durante estos meses sería recomendable que no sólo los niños si no toda la población recibiera suplementación de vitamina D.

7.- Por todo lo anteriormente expuesto, creemos que sería conveniente revisar las actuales recomendaciones de profilaxis universal, para así evitar la elevada prevalencia de hipovitaminosis D tanto en población pediátrica como en población adulta y las consecuencias futuras que puedan derivarse.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romaní De Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102(8):572–88.
2. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013 - From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(3):331–47.
3. Rochel N, Molnár F. Structural aspects of Vitamin D endocrinology. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;453:22–35.
4. Ceglia L, Simpson RU. Vitamin D and skeletal muscle function. In: *Vitamin D.* 2011. p. 2023–41.
5. Deluca HF. Historical overview of vitamin D. In: *Vitamin D.* 2011. p. 3–12.
6. Kim SY. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2013;18(2):45–54. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4027090&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Quesada Gómez J, Sosa Henríquez M. Nutrición y osteoporosis. *Calcio y Vitamina D. Osteoporos y Menopaus.* 2009;25:209–16.
8. Zuluaga-Espinoza N a, Alfaro-Velásquez JM, Blthazar-González V, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med Lab.* 2011;17:211–46.
9. Iglesias Gamarra A, Restrepo Suárez JF, Toro Gutiérrez CE. Historia de la vitamina D [Internet]. Universida. Historia de la vitamina D. Barranquilla: Artes Graficas Industriales Ltda; 2008. 1-88 p. Available from: <http://www.sociedadescientificas.com/userfiles/file/HistoriaVitaminaD.pdf>
10. Vásquez Awad D. La Vitamina D Y Su Importancia En La Salud Humana. *Med* [Internet]. 2013;35(3):214–26. Available from: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=186&id_seccion=3055&id_ejemplar=9525&id_articulo=97508
11. Chen TC, Lu Z, Holick MF. Photobiology of Vitamin D. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology and Clinical applications* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. p. 35–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128099650000045>
12. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689–96.
13. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr.* 2012;77(4):279.e1-279.e10.
14. Springbett P, Buglass S, Young AR. Photoprotection and vitamin D status. *J Photochem Photobiol B Biol* [Internet]. 2010;101(2):160–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.03.006>

15. Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;127(3):e791–817.
16. MacLaughlin J, Anderson R, Holick M. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. *Science* (80-) [Internet]. 1982 May 28;216(4549):1001–3. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.6281884>
17. Christakos S, Ajibade D, Dhawan P, Fechner A, Mady L. Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):243–53.
18. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Ren Physiol*. 2005;289:F8--F28.
19. Chung IH, Kim HJ, Chung S, Yoo E-G. Vitamin D deficiency in Korean children: prevalence, risk factors, and the relationship with parathyroid hormone levels. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;19(2):86–90.
20. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: The free hormone hypothesis revisited. Vol. 144, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014. p. 132–7.
21. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;364:248–54.
22. Alonso Alvarez MA, Martinez Suarez V, Dalmau Serra J. Profilaxis con vitamina D. *Acta Pediatr Esp*. 2011;69(3):121–7.
23. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257–72.
24. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* [Internet]. 2007;357(3):266–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634462>
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553>
[papers://a66046c0-dbb4-40a6-bbd3-742e9e241be6/Paper/p1030](http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra070553)
25. Restrepo-Giraldo L, Arevalo-Novoa J, Toro-Ramos M. Metabolismo mineral y óseo: visión general y sus métodos de medición. *Med Lab*. 2015;21(11–12):511–38.
26. Norman AW. From vitamin D to hormone D: Fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Vol. 88, *American Journal of Clinical Nutrition*. 2008. p. 491S–499S.
27. Kim M, Fujiki R, Murayama A, Kitagawa H, Yamaoka K, Yamamoto Y, et al. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Induced Transrepression by Vitamin D Receptor through E-Box-Type Elements in the Human Parathyroid Hormone Gene Promoter. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2007 Feb;21(2):334–42. Available from: <https://academic.oup.com/mend/article-lookup/doi/10.1210/me.2006-0231>
28. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest*.

- 1993;91(6):2552-5.
29. Moya M. Polimorfismos génicos del receptor de la vitamina D. Implicaciones clínicas. *Rev Esp Pediatr*. 2013;69(5):259-60.
 30. Pike JW, Meyer MB. The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010 Jun;39(2):255-69. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X12000051>
 31. Hii C, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients* [Internet]. 2016 Mar 2;8(3):135. Available from: <http://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/135>
 32. St-Arnaud R. The direct role of vitamin D on bone homeostasis. *Arch Biochem Biophys* [Internet]. 2008 May [cited 2016 Aug 17];473(2):225-30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003986108001756>
 33. Fernandez-Tresguerres Hernandez-Gil I, Alobera Gracia MA, Del Canto Pingarron M, Blanco Jerez L. Bases fisiológicas de la regeneración ósea II. El proceso de remodelado. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11(2):92-8.
 34. Valverde CN, Quesada Gómez JM. Vitamina D, determinante de la salud ósea y extra ósea; Importancia de su suplementación en la leche y derivados. *Nutr Hosp*. 2015;31:18-25.
 35. Reynaga Montecitos B, Zeni S. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Utilidad clínica. *Acta Biochim clin latinoam*. 2009;43(2):177-93.
 36. Eapen E, Grey V, Don-Wauchope A, Atkinson S. Bone Health in Childhood: Usefulness of Biochemical Biomarkers. *EJIFCC*. 2008;19(2):123-36.
 37. Manjón Llorente G, Fernández-Espuelas C, González López JM, Ruiz-Echarri MP, Baldellou Vázquez A. Valores normales de los marcadores del recambio óseo durante la infancia. *An Pediatr*. 2004;60(4):330-6.
 38. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality- A review of recent evidence. Vol. 12, *Autoimmunity Reviews*. 2013. p. 976-89.
 39. Kliegman RM. Nelson. *Tratado de pediatría* 19^o Ed. 19th ed. Barcelona: Elsevier Castellano; 2013. 213-219 p.
 40. Nolla Solé J. Osteomalacia y otras enfermedades óseas. In: Cañete Crespillo J, Gómez-Reino Carnota J, González-Gay Mantecón M, editors. *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas*. 5th ed. Ed. Medica Panamericana; 2008. p. 405-9.
 41. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H, et al. Effect of Vitamin D Replacement on Musculoskeletal Parameters in School Children: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2006;91(2):405-12. Available from:

<https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2005-1436>

42. Laing EM, Lewis RD. New Concepts in Vitamin D Requirements for Children and Adolescents: A Controversy Revisited. In: Giustina A, Bilezikian J, editors. Vitamin D in Clinical Medicine [Internet]. Front Horm. Karger; 2018. p. 42–65. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/486065>
43. Khadilkar V V., Khadilkar A V. Use of vitamin D in various disorders. Indian J Pediatr. 2013;80(3):215–8.
44. Hewison M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. Vol. 38, Rheumatic Disease Clinics of North America. 2012. p. 125–39.
45. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. Front Physiol [Internet]. 2014 Apr 21;5:151. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2014.00151/abstract>
46. Holick MF. Vitamin D: extraskelletal health. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):381–400, table of contents.
47. Hayes CE, Nashold FE, Spach KM, Pedersen LB. The immunological functions of the vitamin D endocrine system. Vol. 49, Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France). 2003. p. 277–300.
48. Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill A V, Kwiatkowski D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of Mycobacterium tuberculosis in a human macrophage-like cell line. Infect Immun [Internet]. 1998 Nov;66(11):5314–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9784538>
49. Selvaraj P, Alagarasu K, Harishankar M, Vidyarani M, Narayanan PR. Regulatory region polymorphisms of vitamin D receptor gene in pulmonary tuberculosis patients and normal healthy subjects of south India. Int J Immunogenet. 2008;35(3):251–4.
50. Norman PE, Powell JT. Vitamin D and Cardiovascular Disease. Circ Res [Internet]. 2014 Jan 17;114(2):379–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24436433>
51. 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(1):45–58.
52. Penna G, Adorini L. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Inhibits Differentiation, Maturation, Activation, and Survival of Dendritic Cells Leading to Impaired Alloreactive T Cell Activation. J Immunol [Internet]. 2000;164(5):2405–11. Available from: <http://www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.164.5.2405>
53. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2010 Jun;39(2):365–79, table of contents. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511058>

54. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* [Internet]. 2006 Dec 20;296(23):2832–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17179460>
55. Aguado P, del Campo M, Garces M, Gonzalez-Casaus M, Bernad M, Gijon-Banos J. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2000;11:739–44.
56. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2014;41(9):1884–92.
57. Stagi S, Bertini F, Rigante D, Falcini F. Vitamin D levels and effects of vitamin D replacement in children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and cervical adenitis (PFAPA) syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2014 Jun;78(6):964–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.03.026>
58. Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. Vol. 7, *Journal of Inflammation Research*. 2014. p. 69–87.
59. Santucci NR, Alkhoury RH, Baker RD, Baker SS. Vitamin and zinc status pretreatment and posttreatment in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59(4):455–7.
60. Andreassen H, Rix M, Brot C, Eskildsen P. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 1998 Jan 8 [cited 2018 Jun 13];33(10):1087–93. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/003655298750026804>
61. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: Multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease [Internet]. Vol. 92, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006 [cited 2018 Jun 13]. p. 60–4. Available from: <http://www.olivamine.com/sites/default/files/research/Cantorna.pdf>
62. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT. A Crucial Role for the Vitamin D Receptor in Experimental Inflammatory Bowel Diseases. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2018 Jun 13];17(12):2386–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14500760>
63. Jørgensen SP, Agnholt J, Glerup H, Lyhne S, Villadsen GE, Hvas CL, et al. Clinical trial: Vitamin D3 treatment in Crohn's disease - A randomized double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 May 11 [cited 2018 Jun 13];32(3):377–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491740>
64. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, Yoo E-G, Yoon JW, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the

- severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr* [Internet]. 2014 Oct;165(4):849–54.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.06.058>
65. Esposito S, Lelii M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. Vol. 15, *BMC Infectious Diseases*. 2015. p. 487.
 66. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2014 Jan;2(1):76–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622671>
 67. Uysalol M, Uysalol EP, Yilmaz Y, Parlakgul G, Ozden TA, Ertem HV, et al. Serum level of vitamin D and trace elements in children with recurrent wheezing: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2014 Oct 16;14:270. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25318349>
 68. Cebey-López M, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martínón-Torres N, Rivero-Calle I, Justicia A, et al. Role of Vitamin D in Hospitalized Children With Lower Tract Acute Respiratory Infections. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2016 Mar;62(3):479–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465790>
 69. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K, Filteau S. Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2004 Apr 25 [cited 2018 Jun 13];58(4):563–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15042122>
 70. Charan J, Goyal J, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother* [Internet]. 2012 Oct [cited 2018 Jun 13];3(4):300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23326099>
 71. Bar Yoseph R, Livnat G, Schnapp Z, Hakim F, Dabbah H, Goldbart A, et al. The effect of vitamin D on airway reactivity and inflammation in asthmatic children: A double-blind placebo-controlled trial. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2015 Aug;50(8):747–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24989842>
 72. Davidson BL, Alansari K. Vitamin D deficiency can impair respiratory health. *Respirology* [Internet]. 2018 Jun;23(6):554–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/resp.13290>
 73. Yao T-C, Tu Y-L, Chang S-W, Tsai H-J, Gu P-W, Ning H-C, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Relation to Lung Function and Exhaled Nitric Oxide in Children. *J Pediatr* [Internet]. 2014 Dec;165(6):1098–1103.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.08.048>
 74. Batmaz SB, Arikoğlu T, Tamer L, Eskandari G, Kuyucu S. Seasonal variation of asthma control, lung function tests and allergic inflammation in relation to vitamin D levels: a prospective annual study. *Postep dermatologii i Alergol* [Internet]. 2018 Feb;35(1):99–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29599679>

75. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* [Internet]. 2015 Oct 14;114(7):1026–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26310436>
76. Zittermann A, Schleithoff SS, Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* [Internet]. 2005;94(04):483–92. Available from: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114505002060%5Cnhtps://www.uni-hohenheim.de/uploads/media/Sonderdruck_BJN1544.pdf
77. Hyung WK, Cheol WP, Young SS, Young SK, Seok JS, Kim YS, et al. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron - Clin Pract.* 2006;102(1):21–9.
78. Li Y, Kong J, Wei M, Chen Z, Liu S, Cao L. 1,25 dihydroxyvitamin D3 is a negative regulator of renin angiotensin system. *J Clin Invest.* 2002;110(2):229–38.
79. Zhou C, Lu F, Cao K, Xu D, Goltzman D, Miao D. Calcium-independent and 1,25(OH)2D3-dependent regulation of the renin-angiotensin system in 1 α -hydroxylase knockout mice. *Kidney Int.* 2008;74(2):170–9.
80. Li Y. Vitamin D, renin, and blood pressure. In: Holick M, editor. *Vitamin D physiology, molecular biology and clinical applications.* 2nd ed. Boston: Humana Press; 2010. p. 937–53.
81. 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.
82. Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyl Vitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Arch Intern Med.* 2008;168(15):1629–37.
83. Atabek ME, Eklioglu BS, Akyürek N, Alp H. Association between vitamin D level and cardiovascular risk in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;27(7–8):661–6. Available from: <https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2014.27.issue-7-8/jpem-2013-0379/jpem-2013-0379.xml>
84. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Marin C, Arsenault JE, Hughes MD, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(6):1446–51.
85. Soares MJ, Murhadi LL, Kurpad a V, Chan She Ping-Delfos WL, Piers LS. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obes Rev* [Internet]. 2012;13(7):592–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385576>
86. Soares MJ, Chan She Ping-Delfos W, Ghanbari MH. Calcium and vitamin D for

- obesity: a review of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2011;65(9):994–1004. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2011.106>
87. Awad AB, Alappat L, Valerio M. Vitamin d and metabolic syndrome risk factors: evidence and mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2012;52(2):103–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22059957>
 88. Boullata JI. Vitamin D supplementation: a pharmacologic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2010;13(6):677–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20975351>
 89. Leis Trabazo R, Tojo Sierra R. La obesidad en la pandemia de la hipovitaminosis D. *Rev Esp Pediatr*. 2013;69(5):261–3.
 90. Vimalleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. Minelli C, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2013 Feb 5;10(2):e1001383. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001383>
 91. Gutiérrez Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Gutiérrez-Moreno E, Rovira A, Garcés C, et al. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(1–2):105–10.
 92. Cediél G, Corvalán C, Lopez de Romana D, Mericq V, Uauy R. Prepubertal Adiposity, Vitamin D Status, and Insulin Resistance. *Pediatrics* [Internet]. 2016;138(1):e20160076–e20160076. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2016-0076>
 93. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):14977–84.
 94. Rodríguez-Rodríguez E, Ortega RM, González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM. Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr*. 2011;50(5):373–8.
 95. Gutiérrez-medina S, Gavela-pérez T, Domínguez-garrido MN. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles. *An Pediatr*. 2014;80(4):229–35.
 96. Censani M, Hammad HT, Christos PJ, Schumaker T. Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity. *Glob Pediatr Heal* [Internet]. 2018;5:2333794X1775177. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2333794X17751773>
 97. Kelishadi R, Salek S, Salek M, Hashemipour M, Movahedian M. Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiometabolic risk factors in children with metabolic syndrome: A triple-masked controlled trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):28–34.

98. Tzotzas T, Papadopoulou FG, Tziomalos K, Karras S, Gastaris K, Perros P, et al. Rising serum 25-hydroxy-vitamin D levels after weight loss in obese women correlate with improvement in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4251–7.
99. Mathieu C, Gysemans C, Giuletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia.* 2005;48:1247–1245.
100. Holick M. Diabetes and the vitamin d connection. *Curr Diab Rep.* 2008;8:393–8.
101. Hypponen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* [Internet]. 2010;12(9):737–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20649624>
102. Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Vol. 24, *Nutrition.* 2008. p. 279–85.
103. Gonzalez de Dios J, Perdikidis Olivieri L. La suplementación con vitamina D durante la infancia puede disminuir el riesgo de diabetes tipo 1. Evidencias en pediatría [Internet]. 2008;4:4–6. Available from: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2769165>
104. 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.
105. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes [Internet]. Vol. 43, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* Elsevier Inc; 2014. p. 205–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.010>
106. Lee HS, Kim YJ, Shim YS, Jeong HR, Kwon E, Hwang JS. Associations between serum vitamin D levels and precocious puberty in girls. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;19(2):91. Available from: <http://e-apem.org/journal/view.php?doi=10.6065/apem.2014.19.2.91>
107. Atkinson MA, Melamed ML, Kumar J, Roy CN, Miller ER, Furth SL, et al. Vitamin D, Race, and Risk for Anemia in Children. *J Pediatr* [Internet]. 2014 Jan;164(1):153–158.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347613010883>
108. Krishnan A V, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010;39(2):401–18, table of contents. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20511060>
109. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Ferrez Collett-Solberg P, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* [Internet]. 2008;122(2):398–417. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/122/2/398.full-text.pdf>
110. Garland C, Garland F, Gorham E, Lipkin M, Newmark H, Mohr S, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Heal.* 2006;96(2):252–61.

111. Shui I, Giovannucci E. Vitamin D status and cancer incidence and mortality. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2014;810:33–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25207359>
112. Wang S. Epidemiology of vitamin D in health and disease. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2009;22(2):188–203. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860998><http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=6845692>
113. Schwartz GG, Skinner HG. Vitamin D status and cancer: new insights. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10(1):6–11.
114. Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and colorectal, breast, and prostate cancers: A review of the epidemiological evidence. Vol. 7, *Journal of Cancer*. 2016. p. 232–40.
115. Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Grant WB, Giovannucci EL, Lipkin M, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2007 Mar;103(3–5):708–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17368188
116. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal Vitamin D Status for Colorectal Cancer Prevention. *Am J Prev Med* [Internet]. 2007 Mar;32(3):210–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379706004983>
117. Gorham ED, Mohr SB, Garland FC, Garland CF. Vitamin D for Cancer Prevention and Survival. In: Holick MF, editor. *Vitamin D* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010. p. 813–40. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-303-9_44
118. Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Sadlecki P, Gotowska M, Walentowicz P, Krintus M, et al. 25(OH)D3 in patients with ovarian cancer and its correlation with survival. *Clin Biochem* [Internet]. 2012;45(18):1568–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.07.110>
119. Webb PM, Fazio A De, Protani MM, Ibiebele TI, Nagle CM, Brand AH, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and survival in women with ovarian cancer. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(1):1–6.
120. Toriola AT, Surcel HM, Agborsangaya C, Grankvist K, Tuohimaa P, Toniolo P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of ovarian cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2010;46(2):364–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.08.002>
121. Gurlek Gokcebay D, Emir S, Bayhan T, Demir HA, Ozyoruk D, Gunduz M, et al. Evaluation of Serum Trace Element and Vitamin Levels in Children With Cancer in the First 6 Months After Diagnosis. *J Pediatr Hematol Oncol* [Internet]. 2018 Aug;40(6):e343–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29309374><http://Insights.ovid.com/crossref?an=00043426-900000000-97993>
122. Mulholland HG, Murray LJ, Anderson LA, Cantwell MM, FINBAR study group.

- Vitamin D, calcium and dairy intake, and risk of oesophageal adenocarcinoma and its precursor conditions. *Br J Nutr* [Internet]. 2011 Sep;106(5):732–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21736847>
123. Chen W, Dawsey SM, Qiao Y-L, Mark SD, Dong Z-W, Taylor PR, et al. Prospective study of serum 25(OH)-vitamin D concentration and risk of oesophageal and gastric cancers. *Br J Cancer* [Internet]. 2007 Jul 2;97(1):123–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551495>
 124. Abnet CC, Chen W, Dawsey SM, Wei W-Q, Roth MJ, Liu B, et al. Serum 25(OH)-vitamin D concentration and risk of esophageal squamous dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2007 Sep;16(9):1889–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17855710>
 125. Ahn J, Peters U, Albanes D, Purdue MP, Abnet CC, Chatterjee N, et al. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(11):796–804.
 126. Goksugur SB, Tufan AE, Semiz M, Gunes C, Bekdas M, Tosun M, et al. Vitamin D status in children with attention-deficit-hyperactivity disorder. *Pediatr Int*. 2014;56(4):515–9.
 127. Lally J, Gardner-Sood P, Firdosi M, Iyegbe C, Stubbs B, Greenwood K, et al. Clinical correlates of vitamin D deficiency in established psychosis. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2016 Dec 22;16(1):76. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/16/76>
 128. Lucidarme O, Messai E, Mazzone T, Arcade M, du Cheyron D. Incidence and risk factors of vitamin D deficiency in critically ill patients: results from a prospective observational study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2010 Sep;36(9):1609–11. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50863668%0Ahttp://dx.doi.org/10.1007/s00134-010-1875-8>
 129. Lee P. How deficient are vitamin D deficient critically ill patients? *Crit Care* [Internet]. 2011;15(2):154. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21554752>
 130. Mata-Granados JM, Vargas-Vasserot J, Ferreiro-Vera C, Luque de Castro MD, Pavón RG, Quesada Gómez JM. Evaluation of vitamin D endocrine system (VDES) status and response to treatment of patients in intensive care units (ICUs) using an on-line SPE-LC-MS/MS method. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;121(1–2):452–5.
 131. Venkatram S, Chilimuri S, Adrish M, Salako A, Patel M, Diaz-Fuentes G. Vitamin D deficiency is associated with mortality in the medical intensive care unit. *Crit Care*. 2011;15(6):292–301.
 132. Petersen RA, Dalskov SM, Sorensen LB, Hjorth MF, Andersen R, Tetens I, et al. Vitamin D status is associated with cardiometabolic markers in 8-11-year-old children, independently of body fat and physical activity. *Br J Nutr*. 2015;114(10):1647–55.

133. McNally J, Amrein K. Vitamin D Deficiency in Pediatric Critical Care. *J Pediatr Intensive Care* [Internet]. 2016;05(04):142–53. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0036-1583285>
134. Abou-Zahr R, Kandil SB. A pediatric critical care perspective on vitamin D. *Pediatr Res*. 2015;77(April):164–7.
135. Lee P, Eisman JA, Center JR. Vitamin D deficiency in critically ill patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2009 Apr 30;360(18):1912–4. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc0809996>
136. Moromizato T, Litonjua AA, Braun AB, Gibbons FK, Giovannucci E, Christopher KB. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and sepsis in the critically ill. *Crit Care Med*. 2014;42(1):97–107.
137. Rippel C, South M, Butt WW, Shekerdemian LS. Vitamin D status in critically ill children. *Intensive Care Med* [Internet]. 2012 Dec;38(12):2055–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23052958>
138. Madden K, Feldman H a, Smith EM, Gordon CM, Keisling SM, Sullivan RM, et al. Vitamin D Deficiency in Critically Ill Children. *Pediatrics* [Internet]. 2012;130(3):421–8. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-3328>
139. Bustos B. R, Rodríguez-Nuñez I, Peña Zavala R, Soto Germani G. Déficit de vitamina D en niños ingresados en cuidados intensivos pediátricos. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. 2016;87(6):480–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0370410616300626>
140. McNally JD, Menon K, Chakraborty P, Fisher L, Williams KA, Al-Dirbashi OY, et al. The Association of Vitamin D Status With Pediatric Critical Illness. *Pediatrics* [Internet]. 2012;130(3):429–36. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-3059>
141. García-Soler P, Morales-Martínez A, Rosa-Camacho V, Lillo-Muñoz JA, Milano-Manso G. Déficit de vitamina D y morbimortalidad en pacientes críticos pediátricos. *An Pediatr* [Internet]. 2017;87(2):95–103. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/ibc-165534>
142. Onwuneme C, Carroll A, Doherty D, Bruell H, Segurado R, Kilbane M, et al. Inadequate Vitamin D levels are associated with culture positive sepsis and poor outcomes in paediatric intensive care. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2015;104(10):e433–8.
143. Rey C, Sánchez-Arango D, López-Herce J, Martínez-Cambor P, García-Hernández I, Prieto B, et al. Vitamin D deficiency at pediatric intensive care admission. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2014;90(2):135–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.004>
144. McNally JD, Nama N, O’Hearn K, Sampson M, Amrein K, Iliriani K, et al. Vitamin D deficiency in critically ill children: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):1–13.
145. Autier P, Gandini S. Vitamin D Supplementation and Total Mortality. *Arch*

- Intern Med. 2007;167(16):1730–7.
146. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kieft-De-Jong JC, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ*. 2014;348(April):1–13.
 147. Gröber U, Reichrath J, Holick MF. Live longer with vitamin D? *Nutrients*. 2015;7(3):1871–80.
 148. Scheimberg I, Perry L. Does Low Vitamin D Have a Role in Pediatric Morbidity and Mortality? An Observational Study of Vitamin D in a Cohort of 52 Postmortem Examinations. *Pediatr Dev Pathol* [Internet]. 2014;17(6):455–64. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.2350/14-05-1491-OA.1>
 149. Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc* [Internet]. 2003 Nov 7 [cited 2018 Jun 13];62(04):813–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15018480>
 150. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2008;122(5):1142–52.
 151. Busturia Jimeno MA. Vitamina D: visión desde el laboratorio. *Española Endocrinol Pediatr*. 2012;3(1):39–45.
 152. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):439–43.
 153. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at “old” vitamin D. *J Endocrinol* [Internet]. 2008;198(2):261–9. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-51349133126&partnerID=tZ0tx3y1>
 154. Crews BO, Moore J, Dietzen DJ. Circulating intact parathyroid hormone is suppressed at 25-hydroxyvitamin D concentrations > 25 nmol/L in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(7–8):657–60.
 155. Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, Boonen S, Mathieu C, Vanderschueren D, et al. Optimal Vitamin D Status: A Critical Analysis on the Basis of Evidence-Based Medicine. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Aug;98(8):E1283–304. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2013-1195>
 156. 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. Vol. 96, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. p. 1911–30.
 157. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Mar 28;31(3):247–60. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29397388>

158. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del, editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. *Pediatrics* [Internet]. 2012 [cited 2018 Jun 19];130(5):e1424–e1424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796828>
159. Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. Vol. 63, *Inflammation Research*. 2014. p. 803–19.
160. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. Vol. 174, *European Journal of Pediatrics*. 2015. p. 565–76.
161. Kubota T, Nakayama H, Kitaoka T, Nakamura Y, Fukumoto S, Fujiwara I, et al. Incidence rate and characteristics of symptomatic vitamin D deficiency in children: a nationwide survey in Japan. *Endocr J* [Internet]. 2018;65(6):593–9. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/65/6/65_EJ18-0008/_article
162. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;175:125–35.
163. Alonso Lopez C, Ureta Velasco N, Pallás Alonso C, Previnfad G. Vitamina D profiláctica. *Pediatr Aten Primaria*. 2010;12(47):495–510.
164. Holick M. Vitamin D and health: evolution, biologic functions and recommended dietary intakes for vitamin D. In: *Vitamin D physiology, molecular biology and clinical applications*. 2nd editio. Boston: Humana Press; 2010. p. 3–33.
165. Lips P, Van Schoor N. Worldwide vitamin D status. In: *Vitamin D*. 2011. p. 947–63.
166. Hirvonen T, Sinkko H, Valsta L, Hannila ML, Pietinen P. Development of a model for optimal food fortification: Vitamin D among adults in Finland. *Eur J Nutr* [Internet]. 2007 Aug 18 [cited 2018 Jun 14];46(5):264–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17514377>
167. Whiting SJ, Langlois KA, Vatanparast H, Greene-finestone LS. The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(June):128–35.
168. Whiting SJ, Calvo MS. Dietary recommendations to meet both endocrine and autocrine needs of Vitamin D. In: *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2005 [cited 2018 Jun 14]. p. 7–12. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076005002402>
169. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2004;80(6 Suppl):1710S–6S. Available from: <http://ajcn.nutrition.org.ezproxy.library.wur.nl/content/80/6/1710S.short>

170. Lips P, van Schoor NM, de Jongh RT. Diet, sun, and lifestyle as determinants of vitamin D status. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1317(1):92–8.
171. Bogh MKB, Schmedes A V., Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Jun 13];130(2):546–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19812604>
172. Matsuoka LY, Wortsman J, Chen TC, Holick MF. Compensation for the interracial variance in the cutaneous synthesis of vitamin D. *J Lab Clin Med* [Internet]. 1995 Nov [cited 2018 Jun 13];126(5):452–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595030>
173. Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial Pigmentation and the Cutaneous Synthesis of Vitamin D. *Arch Dermatol* [Internet]. 1991 Apr [cited 2018 Jun 13];127(4):536–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1848745>
174. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2010;62(6):929.e1-929.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2009.07.028>
175. Vaqueiro M, Baré M, Anton E, Andreu E, Avis DD. Hipovitaminosis D asociada a exposición solar insuficiente en la población mayor de 64 años. *Med Clin.* 2007;129(8):287–91.
176. Bolland MJ, Chiu WW, Davidson JS, Grey A, Bacon C, Gamble GD, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D on diagnosis of vitamin D insufficiency. *N Z Med J* [Internet]. 2008 Nov 28 [cited 2018 Jun 19];121(1286):63–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19098949>
177. Van Schoor NM, Knol DL, Deeg DJH, Peters FPAMN, Heijboer AC, Lips P. Longitudinal changes and seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D levels in different age groups: Results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int* [Internet]. 2014 Feb 26 [cited 2018 Jun 19];25(5):1483–91. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00198-014-2651-3>
178. 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.
179. Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):654–60.
180. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2010 Jul;121(1–2):297–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.02.021>

181. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic : Approaches for diagnosis , treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153–65.
182. Poh BK, Rojroongwasinkul N, Nguyen BK Le, Sandjaja, Ruzita AT, Yamborisut U, et al. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Asia Pac J Clin Nutr* [Internet]. 2016;25(3):538–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27440689>
183. Houghton LA, Gray AR, Harper MJ, Winichagoon P, Pongcharoen T, Gowachirapant S, et al. Vitamin D Status among Thai School Children and the Association with 1,25-Dihydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone Levels. Heymann D, editor. *PLoS One* [Internet]. 2014 Aug 11;9(8):e104825. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0104825>
184. Carroll A, Onwuneme C, McKenna MJ, Mayne PD, Molloy EJ, Murphy NP. Vitamin D status in Irish children and adolescents: value of fortification and supplementation. *Clin Pediatr*. 2014;53(14):1345–51.
185. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2014;40(1):54. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84903303869&partnerID=tZOtx3y1>
186. Ritu G, Gupta A. Vitamin D deficiency in India: Prevalence, causalities and interventions. *Nutrients*. 2014;6(2):729–75.
187. González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco MDV, et al. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España). *Endocrinol y Nutr* [Internet]. 2011;58(6):267–73. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1575092211001136>
188. Higuera Linares T, Martel Martel A, Valdés Bilbao M, Sosa Henríquez M. Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en una población que acude a un Centro de Salud de Tenerife, Islas Canarias. *Rev Osteoporos Metab Min*. 2011;3(4):193.
189. Togo A, Espadas Maciá D, Blanes Segura S, Sivó Díaz N, Villalba Martínez C. ¿ Existe déficit de vitamina D en los niños de una ciudad soleada del Mediterráneo? *An Pediatr*. 2016;84(3):163–9.
190. Sanchez Muro J, Yeste Fernández D, Marín Muñoz A, Fernández Cancio M, Audí Parera L, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. *An Pediatr*. 2014;82(5):316–24.
191. Djennane M, Lebbah S, Roux C, Djoudi H, Cavalier E, Souberbielle JC. Vitamin D status of schoolchildren in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1493–502.
192. Diego De Sotto E, Bëinbrech BU, Ferrés Ramis L, Torbado Oliver P, Yáñez

- Juan AM. Niveles de vitamina D y factores de riesgo asociados en recién nacidos sanos de Mallorca. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2015;6(2):51–9.
193. Ebrahimi M, Khashayar P, Keshtkar A, Etemad K, Dini M. Prevalence of vitamin D deficiency among Iranian adolescents. 2014;27:595–602.
 194. Radhakishun N, van Vliet M, von Rosenstiel I, Weijer O, Diamant M, Beijnen J, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in Dutch multi-ethnic obese children. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):183–90.
 195. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Stagnara J, Bénichou J, Basuyau JP, et al. Statut en vitamine D des enfants de 6 à 10 ans: Étude nationale multicentrique chez 326 enfants. *Arch Pediatr*. 2014;21(10):1106–14.
 196. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: Influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. *Rev Chil Pediatr*. 2015;86(3):182–8.
 197. Mansour MHK, Alhadidi K. Vitamin D deficiency in children living in Jeddah, Saudi Arabia. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;16(2):263–9. Available from: <http://www.ijem.in/text.asp?2012/16/2/263/93746>
 198. Karalius VP, Zinn D, Wu J, Cao G, Minutti C, Luke A, et al. Prevalence of risk of deficiency and inadequacy of 25-hydroxyvitamin D in US children: NHANES 2003-2006. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2014;27(5–6):461–6.
 199. Hong J, Hatchell KE, Bradfield JP, Bjonnes A, Chesi A, Lai C-Q, et al. Transethnic Evaluation Identifies Low-Frequency Loci Associated With 25-Hydroxyvitamin D Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Apr 1;103(4):1380–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29325163>
 200. Yeste Fernández D, Sánchez Muro J, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias. *Rev Esp Pediatr*. 2013;69(5):264.
 201. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? Vol. 144, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2014. p. 138–45.
 202. Marshall I, Mehta R, Ayers C, Dhumal S, Petrova A. Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency and deficiency at birth and associated outcome. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016;16(1):208. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-016-0741-4>
 203. Cadario F, Savastio S, Magnani C, Cena T, Pagliardini V, Bellomo G, et al. High Prevalence of Vitamin D Deficiency in Native versus Migrant Mothers and Newborns in the North of Italy: A Call to Act with a Stronger Prevention Program. Cardoso MA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2015 Jun 11;10(6):e0129586. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0129586>
 204. Alonso Álvarez MA. Mesa Redonda: Controversias y novedades Profilaxis con vitamina D. *Bol Pediatr*. 2010;50:95–101.

205. Yaghini O, Tonekaboni SH, Amir Shahkarami SM, Ahmad Abadi F, Shariat F, Abdollah Gorji F. Bone Mineral Density in Ambulatory Children with Epilepsy. *Indian J Pediatr.* 2015;82(3):225–9.
206. Dayal D, Kumar S, Sachdeva N, Kumar R, Singh M, Singhi S. Fall in Vitamin D Levels during Hospitalization in Children. *Int J Pediatr* [Internet]. 2014;2014:291856. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24860607> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3985317/pdf/IJPEDI2014-291856.pdf>
207. Casas AA, Martínez GR, Almarza AL, López JLO. Suplementos recomendados de vitamina D para el lactante. *Bol la Soc Pediatría Aragón, La Rioja y Soria.* 2008;38(2):50–3.
208. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Recommended intake of calcium and vitamin D: positioning of the Nutrition Committee of the AEP. *An Pediatr (Barcelona, Spain 2003)* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2016 May 29];77(1):57.e1-8. Available from: <http://www.analesdepediatria.org/es/recomendaciones-ingesta-calcio-vitamina-d/articulo/S1695403311006096/>
209. Martínez Suárez V, Moreno Villares JMM, Dalmau Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2018 Apr 10];77(1):57.e1-57.e8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1695403311006096>
210. Aguiar M, Atapattu N, Bhatia V, Braegger C, Butler G, Cassinelli H, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394–415.
211. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 Nov 9;2016(11). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008824.pub2>
212. Martínez Suárez V, Dalmau Serra J, Moreno Villares JM, Gil Campos M, Moráis López A, Moreno Aznar LA, et al. Vitamina D y salud infantil: claves para el pediatra general. *Pediatr Integr.* 2013;XVII(1):70–2.
213. Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugelers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One.* 2014;9(11).
214. Atas E, Karademir F, Ersen A, Meral C, Aydınoz S, Suleymanoglu S, et al. Comparison between daily supplementation doses of 200 versus 400 IU of vitamin D in infants. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2013 Aug;172(8):1039–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23559332>
215. Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Vitamin D supplementation of breastfed infants: a randomized dose–response trial. *Pediatr Res* [Internet]. 2014 Aug 23;76(2):177–83. Available from: <http://www.nature.com/articles/pr201476>

216. Lewis RD, Laing EM. Conflicting reports on vitamin D supplementation: Evidence from randomized controlled trials. Vol. 410, *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2015. p. 11–8.
217. Helve O, Viljakainen H, Holmlund-Suila E, Rosendahl J, Hauta-alus H, Enlund-Cerullo M, et al. Towards evidence-based vitamin D supplementation in infants: vitamin D intervention in infants (VIDI) — study design and methods of a randomised controlled double-blinded intervention study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2017 Dec 29;17(1):91. Available from: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-017-0845-5>
218. Holick MF, Biancuzzo R, Chen T, Klein E, Young A, Bibuld D. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxivitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:677–81.
219. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:694–7.
220. Heaney RP, Recker R, Grote J, Horst R, Armas L. Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E447-452.
221. Murphy PK, Wagner CL. Vitamin D and mood disorders among women: an integrative review. *J Midwifery Womens Health* [Internet]. 2008;53(5):440–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526952308001396>
222. Minkowitz B, Cerame B, Poletick E, Nguyen JT, Formoso ND, Luxenberg SL, et al. Low Vitamin D Levels are Associated With Need for Surgical Correction of Pediatric Fractures. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2017 Jan;37(1):23–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26134078>
223. Cabo Masip T, Alentado Morell N, Dalmau Serra J. Nuevas recomendaciones diarias de ingesta de calcio y vitamina D: prevención del raquitismo nutricional. *Acta Pediatr Esp*. 2008;66(5):233–6.
224. Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Cancio M, López-Siguero JP, Lopez de Romana D, Sánchez González E. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. 2010.
225. Acosta J, Gómez V, Ruiz S. Valoración del estado nutricional en el paciente grave. *Nutr Hosp* [Internet]. 2005;20:5–8. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v20s2/02valoracion.pdf>
226. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Deficiencia de vitamina D en escolares y adolescentes con un estado nutricional normal. *Nutr Hosp*. 2015;32(3):1061–6.
227. Ros Arnal I, Herrero Álvarez M, Castell Miñana M, López Ruzafa E, Galera Martínez R, Moráis López A. Valoración sistematizada del estado nutricional. *Acta Pediatr Esp*. 2011;69(4):165–72.
228. Piirainen T, Laitinen K, Isolauri E. Impact of national fortification of fluid milks and margarines with vitamin D on dietary intake and serum 25-

- hydroxyvitamin D concentration in 4-year old children. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:123–8.
229. Bates B, Cox L, Nicholson S, Page P, Prentice A, Steer T, et al. National Diet and Nutrition Survey Results from Years 1 , 2 , 3 and 4 (combined) of the Rolling Programme (2008/2009 -2011/2012). 2014;4:1–158. Available from: www.gov.uk/phe
 230. Moreno L, Gottrand F, Huybrechts I, Ruiz J, De Henauw S, González-Gross M. Nutrition and Lifestyle in European adolescents: The HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr.* 2014;5(5):615–23.
 231. 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(2):225–32.
 232. Kolokotroni O, Papadopoulou A, Yiallourous PK, Raftopoulos V, Kouta C, Lamnisis D, et al. Association of Vitamin D with adiposity measures and other determinants in a cross-sectional study of Cypriot adolescents. *Public Health Nutr.* 2015;18(1):112–21.
 233. Lippi G, Montagnana M, Meschi T, Borghi L. Vitamin D concentration and deficiency across different ages and genders. *Aging Clin Exp Res [Internet].* 2012 Oct;24(5):548–51. Available from: <https://doi.org/10.3275/8263>
 234. 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.* 2012;107(5):755–64.
 235. Andiram N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol [Internet].* 2012;4(1):25–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3316459&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://cms.galenos.com.tr/FileIssue/1/382/article/25-29.pdf>
 236. 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 [Internet].* 2012;97(4):1202–10. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2011-2516>
 237. Diethelm K, Huybrechts I, Moreno L, De Henauw S, Manios Y, Beghin L, et al. Nutrient intake of European adolescents: Results of the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr.* 2014;17(3):486–97.
 238. Ferrer Lorente B, Vitoria Miñana I, Dalmau Serra J. La alimentación del niño inmigrante. Riesgos y carencias nutricionales. *Acta Pediatr Esp.* 2012;70(4):147–54.
 239. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic

- review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23-45.
240. Khalid AT, Moore CG, Hall C, Olabopo F, Rozario NL, Holick MF, et al. Utility of Sun-reactive Skin Typing and Melanin Index for Discerning Vitamin D Deficiency. *Pediatr Res.* 2017;82(3):444-51.
 241. Uday S, Kongjonaj A, Aguiar M, Tulchinsky T, Högler W. Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. *Endocr Connect* [Internet]. 2017;6(8):667-75. Available from: <http://www.endocrineconnections.com/lookup/doi/10.1530/EC-17-0193>
 242. Birken CS, Lebovic G, Anderson LN, McGrindle BW, Mamdani M, Kandasamy S, et al. Association between Vitamin D and circulating lipids in early childhood. *PLoS One.* 2015;10(7).
 243. Hemelrijck M Van, Shanmugalingam T, Bosco C. The association between calcium : results from NHANES III. *Endocr Connect.* 2015;4:187-95.
 244. Atapattu N, Shaw N, Högler W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res.* 2013;74(5):552-6.
 245. Blanco AC, Aizpún JIL, Longás AF, Dehesa EM. Osteocalcina En Niños Sanos Zaragozanos. *An Españoles Pediatr.* 1999;51:167-74.
 246. Blanco AC, Aizpún JIL, Longás AF, Dehesa EM, Ameri P, Giusti A, et al. Valores de referencia de IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3 y Osteocalcina En Niños Sanos Zaragozanos. *An Españoles Pediatr.* 1999;51:167-74.
 247. Ameri P, Giusti A, Boschetti M, Bovio M, Teti C, Leoncini G, et al. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults : potential implication for the treatment of GH deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2013;169:767-72.
 248. Ciresi A, Ciccio F, Giordano C. High prevalence of hypovitaminosis D in Sicilian children affected by growth hormone deficiency and its improvement after 12 months of replacement treatment. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(7):631-8.
 249. Al-daghri NM, Yakout SM, Wani K, Nawaz M, Khattak K, Garbis SD, et al. IGF and IGFBP as an index for discrimination between vitamin D supplementation responders and nonresponders in overweight Saudi subjects. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:19.
 250. Wang L, Wang H, Wen H, Tao H, Zhao X. Relationship between HOMA-IR and serum Vitamin D in Chinese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(7):777-81.
 251. Cediél G, Corvalan C, Lopez de Romana D, Mericq V, Uauy R. Prepubertal Adiposity, Vitamin D Status, and Insulin Resistance. *Pediatrics* [Internet]. 2016;138(1):e20160076-e20160076. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2016-0076>

IX. ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

El proyecto de investigación para el que le pedimos la participación de su hijo/a tiene por título:

“DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN NIÑOS ARAGONESES SANOS”

Su hijo ha sido invitado a participar en un estudio de investigación. Antes de que usted decida que participe en el estudio, por favor lea esta información cuidadosamente. Haga todas las preguntas que usted tenga, para asegurarse que entiende los procedimientos del estudio, incluyendo los riesgos y los beneficios.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO: El propósito de este estudio es conocer los niveles de vitamina D en la población pediátrica sana. El objetivo principal del estudio es analizar la situación actual de la población pediátrica respecto a los niveles de vitamina D y los factores relacionados con su acción en el ser humano, ya que se ha visto que en las últimas décadas nos podríamos encontrar ante el resurgir de una serie de déficits vitamínicos en la actualidad.

PARTICIPANTES DEL ESTUDIO: Pacientes a los que se les realiza una analítica como preoperatorio de cirugía por otra situación clínica que no influya en el metabolismo de los marcadores de formación ósea: hernias inguinales o umbilicales, fimosis, entre otras patologías, entre los meses de Diciembre 2014 a Diciembre 2017 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

PROCEDIMIENTOS: En el estudio se realizará un análisis sanguíneo (que el paciente necesita como preoperatorio) en el que se solicitará la determinación de los parámetros del metabolismo fosfocálcico, una encuesta personal y una exploración para determinar peso, talla e índice de masa corporal.

RIESGOS O INCOMODIDADES: Los riesgos para los participantes son mínimos o inexistentes. Excepcionalmente puede surgir alguna complicación menor derivada de la extracción de sangre.

BENEFICIOS: Durante el estudio usted no recibirá ningún beneficio personal económico por participar. Si a lo largo del estudio se observaran datos clínicos o analíticos que pudieran resultar de interés para el paciente se le comunicará y se le pondrá en contacto con el servicio de gastroenterología para su evaluación y seguimiento.

COSTOS: Ningún costo económico recaerá sobre usted.

PARTICIPACIÓN Y RETIRADA VOLUNTARIOS: La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento, sin dar explicaciones. La decisión no resultará en ninguna penalización. De ser necesario, su participación en este estudio puede ser detenida en cualquier momento por el investigador del estudio sin su consentimiento.

CONFIDENCIALIDAD: Los datos obtenidos serán confidenciales y se asegura la garantía del anonimato. El centro y los investigadores se responsabilizan de que en todo momento se mantenga la confidencialidad respecto a la identificación y los datos del participante. El nombre y los datos que permiten identificar al paciente sólo constan en la historia clínica.

Todos los datos de esta investigación, se guardarán informatizados en unos ficheros diseñados para la investigación y no aparecerá ni su nombre ni ningún otro dato que le pueda identificar.

Estos procedimientos están sujetos a la Ley Orgánica 15 /1999 sobre Protección de Datos de Carácter Personal y a la Ley 41/02 de Autonomía del Paciente.

El lugar de realización de los análisis será el laboratorio del edificio de consultas externas del Hospital Miguel Servet de Zaragoza.

PREGUNTAS: Ahora le damos la oportunidad de que, si no lo ha hecho antes, haga preguntas. Se las responderemos de la mejor manera posible.

RESPONSABLES DEL ESTUDIO: Dra. Inés Martínez Redondo y Dra. Ruth García Romero. Si desean contactar con los responsables del estudio, pueden localizarlas en horario de mañanas en el Hospital Infantil Miguel Servet.

Al término de las pruebas, las muestras de suero anonimizadas serán destruidas.

ANEXO 2: HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE MENOR

PROYECTO: DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN NIÑOS ARAGONESES SANOS

1.- Yo _____, declaro bajo mi responsabilidad que he leído la Hoja de Información y acepto participar en este estudio.

2.- Se me han entregado las hojas de Información y de Consentimiento Informado. Se me han explicado las características y el objetivo del estudio y los posibles beneficios y riesgos.

3.- Sé que se mantendrá en secreto mi identidad y que las muestras serán identificadas con un número único.

4.- Soy libre de retirarme del estudio en cualquier momento y por cualquier razón, sin tener que dar explicaciones y sin que tenga ningún efecto sobre mi tratamiento médico futuro.

_____, ____ / ____ / 201_

Padres y/o representantes legales

Nombre/s _____

Firma/s

ANEXO 3: ENCUESTA AL PACIENTE

EDAD:

SEXO:

MES EXTRACCIÓN (ESTACIÓN)

PESO/Z-SCORE:

IMC/ Z-SCORE

TALLA/ Z-SCORE:

PATOLOGÍAS PREVIAS/ Fracturas

VIVIENDA HABITUAL:

RURAL

URBANA

PROCEDENCIA/ ORIGEN DE LOS PADRES

FOTOTIPO



- Fototipo I: piel muy clara (pelirroja), siempre se quema, no se broncea nunca, numerosas pecas.
- Fototipo II: piel clara, siempre se quema, a veces adquiere un ligero bronceado, numerosas pecas.
- Fototipo III: piel de clara a mate, a veces se quema, siempre se broncea (medio), algunas pecas.
- Fototipo IV: piel mate, no se quema nunca, siempre se broncea (bronceado oscuro), sin pecas.
- Fototipo V: piel morena, no se quema nunca, siempre se broncea (bronceado muy oscuro), sin pecas.
- Fototipo VI: piel negra, no se quema nunca, sin pecas.

PROFILAXIS: ¿Realiza profilaxis?

SI:

¿ Con que frecuencia?

Diaria 4-5 veces semana 2-3 veces semana

¿Qué dosis?

10 gotas (660UI) 6 gotas (400UI) 3 gotas (200UI)

NO:

¿Realizó profilaxis previamente?

SI NO

En caso de respuesta afirmativa ¿Hasta qué edad realizó profilaxis?

3 meses 5-6 meses 8-10 meses 12 meses No recuerda

ANEXO 4: ANALÍTICA

Parámetros incluidos en la analítica y valores de referencia de nuestro laboratorio.

PARÁMETROS	VALOR DE REFERENCIA
25(OH) Vitamina D	47.7 - 144 nmol/L 19.08 - 57.6 ng/mL
PTH-i	15 - 88 pg/mL
Calcio	8.6 - 10.0 mg/dL
Fósforo	4.00 - 7.00 mg/dL
Magnesio	1.8 - 2.6 mg/dL
Proteínas Totales	5.7 - 8.0 g/dL
Albúmina	3.5 - 5.2 g/dL
Triglicéridos	30 - 175 mg/dL
Colesterol total	120 - 220 mg/dL
Colesterol HDL	40 - 60 mg/dL
Colesterol LDL	0 - 150 mg/dL
GOT	0 - 35 U/L
GPT	0 - 35 U/L
Insulina	2.00 - 14.00 µUI/mL
Fosfatasa Alcalina	93 - 309 U/L
Calcitonina	2.0 - 18.2 pg/mL
Fosfatasa Alcalina ósea específica	12.0 - 43.0 U/L
IGF1	50.0 - 286.0 ng/mL
IGFBP3	1.1 - 5.2 µg/mL
Osteocalcina	5.8 - 39.8 ng/mL

