



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Maestría en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud
Epidemiología Clínica

**“ASOCIACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE
VITAMINA D Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉXICO”**

TESIS

Para optar por el grado de:
Maestra en Ciencias de la Salud

PRESENTA:

Natalia Tamborrel Signoret

TUTOR:

Dr. Edgar Denova Gutiérrez
Centro de Investigación en Nutrición y Salud
Instituto Nacional de Salud Pública

COMITÉ TUTOR:

Dra. Patricia Clark Peralta
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ciudad Universitaria Cd. Mx., marzo 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASOCIACIÓN DEL LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VITAMINA D Y
RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD
DE MÉXICO

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes.....	5
2.2 Niñez y Adolescencia	7
2.3 Resistencia a la Insulina	11
2.4 Vitamina D	17
2.5 Vitamina D y Resistencia a la Insulina.....	23
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
4. JUSTIFICACIÓN	26
5. OBJETIVOS	26
6. METODOLOGÍA.....	28
6.1 Diseño del estudio	28
6.2 Población de estudio	28
6.3 Criterios de Selección.....	28
6.4 Tamaño de muestra.....	29
6.5 Medición de variables	30
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	32
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	32
9. RESULTADOS	33
10. DISCUSIÓN.....	39
11. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	41
12. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	42
12. ANEXOS.....	44
12.1 Tabla de Evidencia: Vitamina D y Resistencia a la Insulina.....	44
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

1. RESUMEN

Título: Asociación de las concentraciones séricas de vitamina D y resistencia a la insulina en niños y adolescentes de la Ciudad de México.

Introducción: La deficiencia e insuficiencia de vitamina D es un problema de salud pública importante en México. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT-2006), la prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en la población pediátrica fue del 16%, mientras que en adolescentes fue del 30%. Por otro lado, la resistencia a la insulina (RI), considerada como uno de los factores etiológicos más importantes en el desarrollo del síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, la convierten en un factor de riesgo importante en este grupo de edad.

Objetivo: Evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la RI en niños y adolescentes de la Ciudad de México.

Material y métodos: Se realizó un análisis transversal, utilizando información de niños y adolescentes de entre 5 y 20 años de edad que participaron en la medición basal del proyecto "Determinación de valores de referencia de composición corporal en población pediátrica de la Ciudad de México", de la Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital Infantil de México Federico Gómez. La determinación de las concentraciones séricas de vitamina D, se evaluaron usando radioinmunoensayo manual de DiaSorin, el diagnóstico de RI se estableció con el Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR, por sus siglas en inglés) y se definió como RI presente cuando los participantes de estudio tuvieron un valor de HOMA-IR > 3.5. Para evaluar la relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y resistencia a la insulina se corrieron modelos de regresión logística múltiple.

Resultados: Para el presente análisis se evaluaron un total de 387 niños y adolescentes con una media de edad de 11.4 años. El 90% de los sujetos de estudio obtuvieron concentraciones séricas de vitamina D menores de 30 ng/mL, considerados como niveles deficientes o insuficientes. Después de ajustar por variables como edad, sexo, índice de masa corporal, estadio de Tanner, actividad física y energía, se observó que los sujetos del tercil más alto de vitamina D sérica tienen 56% menos probabilidad de presentar resistencia a la insulina (OR = 0.44, IC 95%) en comparación con los sujetos del tercil más bajo de concentraciones séricas de vitamina D

Conclusiones: Los hallazgos del presente trabajo de investigación sugieren que concentraciones séricas de vitamina D altas se asocian con menor probabilidad de presentar resistencia a la insulina. Son necesarios estudios longitudinales en población mexicana para confirmar la relación propuesta.

ASOCIACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE VITAMINA D Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉXICO

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En adultos, estudios previos, han sugerido una relación entre los niveles bajos de concentraciones séricas de [25(OH)D] (VD) con una tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico y diabetes, independientemente de la presencia de obesidad. ¹ Utilizando el método considerado como estándar de oro, el clamp hiperglucémico, los niveles de 25(OH)D se asocian positivamente con la sensibilidad a la insulina (SI) y de manera negativa con la secreción de insulina de primera y segunda fase. En el estudio mencionado, realizado por Chiu et al, los sujetos con deficiencia de VD (< 20 ng/ml) resultaron con un mayor riesgo de resistencia a la insulina y de síndrome metabólico. ² Adicionalmente, en un estudio reciente, basando en una población adulta, se encontró una correlación inversa significativa entre los niveles séricos de VD y el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), así como inflamación subclínica. ³

En población pediátrica, los resultados de estudios recientes son contradictorios. En 2008, un estudio realizado en Estados Unidos de América (USA, por sus siglas en inglés) en 127 niños y adolescentes de entre 6 y 17.9 años de edad, se observó una correlación positiva entre VD y SI, pero, una correlación negativa con la hemoglobina glicada (HbA1c), implicando que la hipovitaminosis D puede ser factor de riesgo para desarrollar alteración en el metabolismo de la glucosa ($r = -0.23$, $p < 0.01$). ¹ Olson y colaboradores reportaron que las concentraciones séricas de VD se correlaciona inversamente con el Homeostasis Model Assessment (HOMA-IR, por sus siglas en inglés) ($r = -0.19$, $P = 0.001$) y glucosa ($r = -0.12$, $P = 0.04$) tras ajustar por edad e índice de masa corporal (IMC). ⁴ Por último, Chung y colaboradores evaluaron adolescentes de la encuesta nacional de Corea y encontraron que niveles bajos de VD se asocian significativamente

con RI y alteración de glucosa en ayuno, independientemente de la masa grasa.⁵

En contraste, existen estudios que han reportado resultados distintos a los reportados anteriormente. Por ejemplo, Torun y colaboradores, en un estudio que incluyó 186 niños y adolescentes de 9 a 15 años, de peso normal y obesos, no encontraron una relación estadísticamente significativa entre la RI y la deficiencia de VD ($r = -0.008$, $P = 0.935$).⁶

Se han documentado múltiples mecanismos hormonales que hacen posible el vínculo entre la RI, y la adiposidad, además, algunos de estos mecanismos han sido descritos también entre la relación de las concentraciones de VD deficientes y la RI. Un ejemplo es el estudio de Roth y colaboradores en Alemania, donde se observó una relación entre RI y VD independiente de la adiposidad.⁷

Finalmente, en Chile, Cediell y cols. encontraron igualmente una asociación inversa entre los niveles séricos de VD e indicadores de adiposidad y RI, en este caso, los investigadores adecuaron el punto de corte convencional para la definición de deficiencia de vitamina D para poder evaluar las relaciones entre VD y RI, ya que una alta proporción de la población presentaba la condición de deficiencia de VD.⁸

Aunque algunos de los estudios arriba mencionados sugieren que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo asociado a cifras alteradas de glucosa en ayuno, y RI en seres humanos; sin embargo, sigue siendo un tema controversial, especialmente en niños. Además, estudios de suplementación a corto plazo han arrojado resultados contradictorios sobre el efecto de la VD sobre la tolerancia a la glucosa, RI y la SI.⁷

2.2 Niñez y Adolescencia

2.2.1 Definición y etapas

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la adolescencia como el periodo de crecimiento y desarrollo del ser humano después de la niñez. Se establece como el periodo previo a la edad adulta y comprende las edades entre los 10 y 19 años. Esta etapa se caracteriza por un ritmo acelerado de crecimiento y desarrollo, superando únicamente el periodo de lactante, ya que es cuando se lleva a cabo la maduración física y sexual. La fase de adolescencia se condiciona por diversos procesos biológicos y el comienzo de la pubertad es el que marcará el pasaje de la niñez a la adolescencia. ⁹

Los determinantes biológicos de la adolescencia son prácticamente universales. Por el otro lado, la duración y características propias del período van a variar dependiendo de muchos factores como a lo largo del tiempo, las culturas, etc. Es así como se van a diferenciar algunos factores como es el inicio de la pubertad, evolución actitudes y prácticas sexuales. ⁹

2.2.2 Maduración biológica

La maduración biológica se refiere al proceso complejo de crecimiento y desarrollo corporal, que comprende el periodo puberal, donde se engloba la adolescencia. La culminación de este desarrollo en el individuo se caracteriza por el cumplimiento y capacidad integral para poder ejercer la sexualidad y reproducción. Alrededor de esta edad se alcanza la máxima expresión hormonal que permite el desencadenamiento y activación de la movilización hormonal para producir los cambios necesarios. La actividad hormonal se organiza dentro de mecanismos neuroendócrinos del eje hipófisis-hipotálamo-gonadal. ¹⁰

Mecanismos Neuroendócrinos

La liberación de hormonas que permiten los cambios hacia la edad adulta es a través de transformaciones de pulsos que inician en la edad prepuberal o infantil tardía. Este proceso se regula por medio de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés), responsable de la liberación de hormona luteinizante (LH, por sus siglas en) y hormona folículo estimulante (FSH, por sus siglas en inglés). Las acciones de ambas hormonas varían entre hombres y mujeres de la siguiente manera:

- Mujeres: A nivel de ovarios la FSH estimula crecimiento de las células de la granula del folículo ovárico y controlan la formación de estradiol. La LH estimula células del ovario para producir antígenos, posteriormente estrógenos, y sobre cuerpo lúteo para síntesis de progesterona que es responsable del brote mamario, desarrollo de labios menores, vagina y útero. El nivel de estradiol llega a su pico aproximadamente un día antes del surgimiento de la LH, que dispara la ovulación. El ciclo menstrual es controlado por la interacción de la LH con la FSH y después de la ovulación, la LH contribuye a la formación del cuerpo lúteo.¹⁰
- Hombres: La LH controla la producción de testosterona en los testículos, mientras que la FSH en conjunto con la testosterona intratesticular, estimula la producción de espermatozoides por los túbulos seminíferos.¹⁰

Evaluación de la maduración biológica

Para la evaluación del crecimiento se utilizan parámetros establecidos de peso/edad, talla/edad y son comparados con tablas de referencia correspondientes a la población de estudio. Por otro lado, la edad ósea indica la edad fisiológica que se ajusta con mayor precisión a la maduración general del desarrollo sexual, edad de menarca y tiene relación con el peso y la talla.¹¹

- Hombres: Se miden caracteres sexuales como los testículos (orquidómetro de Prader) y el tamaño y grosor del pene

- Mujeres: Se toma en cuenta el desarrollo de las mamas y distribución y crecimiento del vello púbico.

Para esta medición se utiliza la escala de Tanner. Con estos criterios se consideran los grados de evolución de acuerdo al desarrollo alcanzado. ¹¹

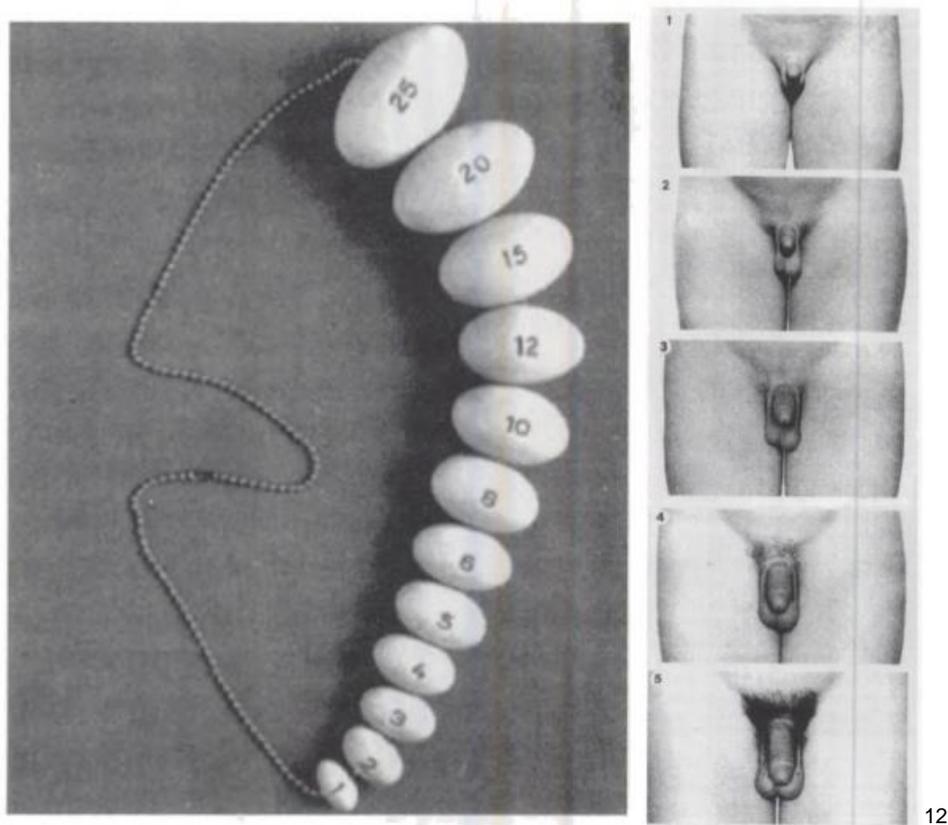
Escala de Tanner

La maduración gonadal se traduce por una serie de manifestaciones somáticas ya mencionadas tanto en hombres como mujeres y una manera práctica y mas utilizada es por medio de los estadios establecidos por Tanner y Prader.¹⁰

- Estadios de desarrollo genital y vello en el varón. Es fundamental valorar el crecimiento testicular por medición de ejes mayor y menor de testes o comparándolos con el orquidómetro de Prader. El comienzo de la pubertad se indica con un volumen testicular de 4 ml o un eje mayor superior a 2 cm. El desarrollo de los genitales externos y del pene han sido valorados por Tanner en 5 estadios. ^{11,12,13}

Tabla 1. Estadios de Tanner para sexo masculino.

Estadio	Testículos	Pene	Vello pubiano
I	Preadolescentes.	Preadolescente.	Ausente.
II	Comienzan a aumentar de tamaño, crecimiento y cambio de color del escroto.	Ligero crecimiento de longitud.	Escaso y poco pigmentado.
III	Mayor tamaño.	Continua el crecimiento en longitud.	Mas abundante, pigmentado y rizado.
IV	Mayor tamaño de los testículos y del escroto. Piel del escroto más pigmentada.	De mayor longitud y más grueso. Crecimiento del glande.	Forma un triángulo de base superior.
V	Estado adulto.	Estado adulto.	Se extiende a la raíz de los muslos.

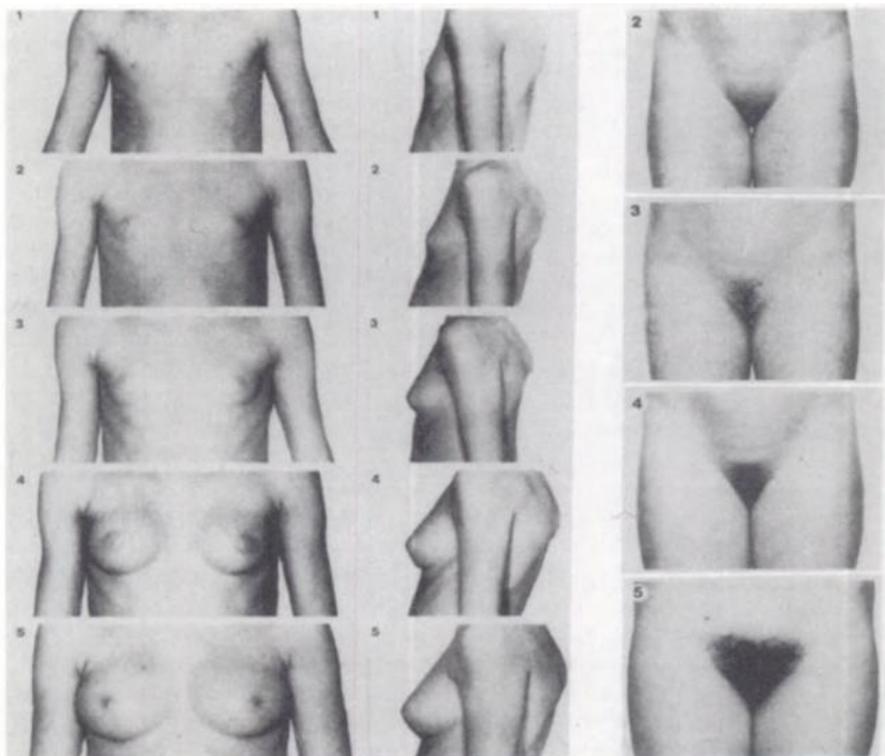


- Estadios de desarrollo mamario y vello en la mujer. Tanner describe 5 etapas correspondientes al desarrollo de la glándula mamaria y al vello púbico. (Tabla 2) En las niñas, la menarca suele aparecer en el estadio IV aunque existen variaciones individuales. ^{11,13}

Tabla 2. Estadios de Tanner para sexo femenino.

Estadio	Mamas	Vulva	Vello pubiano
I	Preadolescentes.	Preadolescente.	Ausente.
II	Elevación del pezón y de la mama.	Signos de estimulación estrogénica.	Escaso, poco pigmentado. En los bordes de los labios mayores.
III	Aumento de tamaño en la mama y la aréola sin separación de ambas.	Crecimiento de los grandes y pequeños labios.	Más abundante, rizado y oscuro.
IV	Mamas completamente desarrolladas. La	Aspecto similar al adulto. No hay menstruación.	Similar al adulto, pero cubre superficie más

	aréola y el pezón forman una prominencia separada del resto de la mama.		limitada.
v	Adulta. El pezón forma una prominencia. La aréola y el resto de la mama forman un contorno único.	Aspecto adulto. Hay menstruación.	Se extiende por la superficie interna de los muslos.



13

2.3 Resistencia a la Insulina

Se define a la RI como la alteración de la insulina plasmática a las concentraciones habituales que permiten promover adecuadamente la utilización periférica y supresión hepática de glucosa, así como la inhibición de la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés). Cuando existe una alteración de éste tipo, la insulina es incapaz de cumplir funciones biológicas normales a nivel de tejidos como músculo esquelético, hígado y tejido adiposo. ¹⁴

Cuando la RI se sostiene o es crónica, puede constituir la base común de desórdenes metabólicos y cardiovasculares como la diabetes tipo 2, obesidad visceral, hipertensión arterial, dislipidemias y disyunción endotelial, siendo factores independientes de la enfermedad cardiovascular. ¹⁵

2.3.1 Insulina

La insulina es una hormona sintetizada por las células beta del páncreas. Una vez secretada hacia el torrente sanguíneo, va a ejercer su acción tras la unión con el receptor de insulina. El receptor de insulina es una hormona heterotetramérica ya que esta compuesta por dos subunidades alfa (extracelulares) y dos subunidades beta (intracelulares) unidas por puentes disulfuro. Para que se pueda llevar a cabo la autofosforilación del mismo y por consiguiente su activación, se debe de llevar a cabo la unión de la insulina circulante al dominio extracelular, induciendo un cambio conformacional. Una vez activado, aumenta la actividad catalítica de la subunidad beta que fosforilará sustratos endógenos que actuarán como proteínas intracelulares de anclaje para varias proteínas y estimulando diversas reacciones que conducen a la translocación de transportadores de glucosa a la superficie celular. De la misma manera sucede con el resto de las acciones de la insulina como la síntesis de glucógeno, síntesis proteica, síntesis de ácidos grasos y actividades mitogénicas, antilipolíticas y antiapoptoica. ^{16,17}

2.3.2 Etiología

La RI se puede generar por diversos mecanismos y pueden variar de persona a persona. Se han descrito mecanismos en los que la alteración que desencadena la RI se produce a nivel pre-receptor o a nivel de la unión entre la hormona y el receptor. Aun así, los defectos más frecuentes son los que se encuentran post-receptor y estas posibles alteraciones pueden ser las siguientes: ¹⁸

- Defectos en las vías de transmisión de señales generadas por la unión de la insulina al receptor.

- Antagonismo de adipocitoquinas del tejido adiposo a la acción de la insulina. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , por sus siglas en inglés) produce RI por la inhibición de la autofosforilación del receptor de insulina, así como la leptina que se encuentra incrementada en individuos con RI, obesidad y dislipidemias. La adiponectina, por el contrario, se ve inversamente relacionada con la RI ya que incrementa la oxidación de ácidos grasos en el músculo, disminuye la producción hepática de glucosa y promueve pérdida de peso, mejorando la sensibilidad a la insulina y tolerancia a la glucosa.
- Antagonismo de ácidos grasos no esterificados cuyas concentraciones se encuentran generalmente aumentadas en obesidad. Este aumento de ácidos grasos libres circulantes interfiere en los procesos de captación, transporte y utilización de glucosa en músculo esquelético y cardíaco inducido por insulina.
- Estrés oxidativo asociado a la disfunción endotelial que generalmente se encuentra en individuos con componentes de síndrome metabólico como DM2 u obesidad, pues inhibe la señalización del receptor de insulina y reduce la eficacia promoviendo o potenciando la resistencia.

2.3.3 Diagnóstico

La RI puede ser medida a través de pruebas bioquímicas, así como inferida por evidencia clínica. Entre los métodos para la determinación bioquímica el estándar de oro se considera la técnica del clamp euglucémico hiperinsulínico ya que refleja la alteración de la acción de la insulina de manera predominante tanto en músculo esquelético como en el hígado. Este procedimiento es complejo y poco aplicable para estudios clínicos, por lo que se han desarrollado modelos matemáticos a partir de determinaciones de laboratorio factibles. Dentro de estos modelos se han tomado en cuenta la glucemia e insulina de manera nasal y como datos tras pruebas de sobrecarga de glucosa, que se

comparados con el estándar de oro, se encuentran con una correlación aceptable.¹⁹

Dentro de la definición de RI desde el punto de vista bioquímico se consideran los siguientes:

Niveles de insulina:

- Insulina en ayunas mayor de 15 uU/ml en pre - púberes y 20 uU/ml en post púberes.
- Insulina post sobrecarga de glucosa mayor a 150 uU/ml a los 30 o 60 minutos.
- Insulina post sobrecarga de glucosa mayor a 75 uU/ml a los 120 minutos.

El índice HOMA-IR: Es un procedimiento simple que permite mediante una fórmula validada y bien establecida, precisar un valor numérico de la RI. De esta manera se refleja la sensibilidad hepática a la insulina y la producción hepática de glucosa.

La formula utiliza tres determinaciones de insulinemia y glucemia a intervalos de 5 minutos los cuales son promediados para ser aplicados en la fórmula elaborada por Matthews y colaboradores.¹⁹ Originalmente se utilizan las tres muestras en condiciones basales ya que la insulinemia se mantiene con una liberación mínima con pulsos de secreción de aproximadamente 4 minutos, mismo que podría provocar que con una sola medición se presentaran modificaciones en los resultados en el valor del índice en cuanto a su precisión para la determinación de la RI.^{19,20}

*Formula = Insulina en ayunas (uU/ml) x glucosa en ayunas (mmol/l) / 22.5

Otros índices que se utilizan en trabajos de investigación:

- Quantitative Insuline Sensitivity Check Index (QUIKI, por sus siglas en inglés).
- Índice de RI (Si).
- Test de tolerancia endovenosa de glucosa.
- Respuesta aguda de insulina (AIR, por sus siglas en inglés), modelo mínimo.

2.3.4 Factores de riesgo de resistencia a la insulina

Obesidad

Las primeras evidencias de la relación entre el aumento de grasa corporal en edades infantiles con riesgos cardiovasculares se presentan en el Bogalusa Heart study ²¹ donde se encuentra correlación positiva entre la grasa corporal central y niveles basales de insulina en niños. Es a partir de entonces donde se comienza la investigación para encontrar correlaciones positivas tanto en niños prepuberales como postpuberales entre el IMC, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad (LDL-c, por sus siglas en inglés), triglicéridos con la sensibilidad insulínica.

A partir de éstos hallazgos, se encuentra que la grasa corporal total es el principal factor que influye sobre la sensibilidad de la insulina. Además, se establece que el papel de la grasa visceral como un efecto aditivo sobre la secreción basal de insulina. Es así, como se concluyen las hipótesis en varios estudios de que en niños, los depósitos grasos contribuyen de manera independiente a la disminución de la sensibilidad a la insulina. ²¹

Pubertad

La relación que existe entre la pubertad y la RI es negativa, pues se puede observar una disminución de la sensibilidad a la insulina del 25% al 30% entre los estadios pubertades de Tanner II a Tanner IV. Esta disminución en la

sensibilidad es similar tanto en niños delgados como obesos, y es indistinto en cuanto al sexo o grupos étnicos.

Durante este periodo biológico, el aumento de la secreción de insulina es menor en comparación con el aumento de la resistencia de la misma. Se sugiere que es dada a una respuesta adaptativa inadecuada o una conservación de la función de la célula beta del páncreas a pesar de la RI.

Se ha descrito que la disminución de la sensibilidad en esta etapa no está realmente asociada a cambios en la grasa corporal total, grasa visceral, niveles del factor de crecimiento tipo 1 (IGF1, por sus siglas en inglés), andrógenos o estradiol, pues sería selectiva para el metabolismo e hidratos de carbono y no actuaría a nivel de metabolismo protéico ya que aumentaría el efecto anabólico de la insulina y hormona de crecimiento durante esta etapa de desarrollo y crecimiento somático acelerado. Así mismo, los esteroides sexuales no parecen jugar un rol importante en la etiopatogenia de la RI asociada a la pubertad ya que se ven aumentados en la pubertad temprana y permanecen elevados durante gran parte de la vida adulta, mientras que la sensibilidad a la insulina tiende a normalizar luego de los estadios IV a V de Tanner. Se podría atribuir de manera más general a los cambios transitorios en los niveles de hormona de crecimiento (GH, por sus siglas en inglés) que aumentan en la pubertad al igual que el acuerdo general en la caída de la sensibilidad a la insulina en este periodo biológico. Sin embargo, es importante considerar que la RI durante la pubertad es un evento fisiológico normal que se relaciona con mecanismos orgánicos para el impulso de la velocidad de crecimiento como son los valores de GH, característicos del momento biológico. Por lo tanto, si niños presentan factores de riesgos metabólicos de RI previos a la pubertad, el aumento de la misma puede actuar como factor desencadenante del síndrome de RI.

2.3.5 Comorbilidades asociadas

La RI uno de los factores etiológicos mas importantes hoy en día tratándose tanto de morbilidad como de mortalidad debido a su asociación con obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, arterioesclerosis y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. ²²

La comorbilidad que mas se asocia a la RI es la diabetes tipo 2 ya que juega un papel de variable intermediaria. La mayoría de los casos inician con un aumento en el peso corporal, hiperinsulinismo y dislipidemia, lo que va a progresar a un estado de hiperglicemia posprandial para finalmente provocar una hiperglicemia en ayunas estableciendo así la DM2. Esto predispone a esteatosis hepática y complicaciones micro y macrovasculares. ²²

2.4 Vitamina D

2.4.1 Epidemiología

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2006, se estimó que la prevalencia de deficiencia de VD fue del 16% en niños de 2 a 12 años de edad. En este mismo estudio, se observó que el 50% de los niños de edad preescolar y el 33% de edad escolar cursaban con deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Tratándose específicamente de la Ciudad de México, se calculó que el 52% de ambos grupos presentaron insuficiencia o deficiencia, siendo mas frecuente la deficiencia en áreas urbanas que en áreas rurales. ²³

Por otro lado, en un estudio realizado en la Ciudad de México, en 261 niños y niñas entre 5 y 14 años, se observó una prevalencia de deficiencia de VD del 10%, insuficiencia del 60.9% y suficiencia del 29.1%. ²⁴

2.4.2 Fuentes

La VD o calciferol, es una hormona secosteroide que puede existir en dos maneras; como ergocaliferol (VD2) que se encuentra principalmente en hongos o colecalciferol (vitamina D3) que se encuentra en vertebrados. ²⁵ Los seres

humanos obtienen la vitamina D en un 90% por exposición a la luz solar y 10% proveniente de la dieta o suplementos. Las concentraciones naturales más altas de ésta vitamina las podemos encontrar en pescados grasos (atún, salmón y caballa), hígados de pescados o res y yema de huevo. La vitamina D que proviene de la dieta es incorporada a los quilomicrones y transportada a través del sistema linfático a la circulación venosa.²⁶

Por otra parte, la VD puede ser sintetizada en la piel como respuesta de la exposición solar. Los rayos ultravioletas B (UVB) de entre 290 – 315 nm, inician la síntesis de VD por la fotoconversión de 7-dehydrocolesterol a previtamina D3. Después de dos días aproximadamente es isomerizada para convertirse en vitamina D3, que una vez formada, es expulsada por la membrana celular hacia la circulación.²⁵

2.4.3 Metabolismo

Una vez en la circulación, tanto aquella proveniente de la dieta como la de la exposición solar, se liga a la proteína transportadora para ser llevada al hígado donde la 25vitaminaD-hidroxilasa la convierte a 25-hidroxivitamina D, 25(OH)D, siendo el principal metabolito circulante. No permanece de esa manera, es convertida por la 25-hidroxivitamina D1-alfa-hidroxilada a la forma biológicamente activa resultando 1,25-dihidroxivitamina D. Esta última conversión ocurre de manera importante en el riñón, pero también en tejidos extra renales.²⁶

Contando ya con la forma activa 1,25(OH)D, se realiza el transporte tanto sistémico como local a los receptores nucleares de vitamina D (RVD) en las células objetivo, seguido de la generación de respuestas biológicas. La importancia en salud proviene de la unión a su RVD nuclear ya que las respuestas genómicas son el resultado de las interacciones esteroespecíficas que se dan entre ellos. EL RVD es una proteína de la familia de las hormonas

esteroideas y tras la unión a la 1,25(OH)D, se forma un heterodímero que se une a los elementos de respuesta de la VD en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) resultando la expresión de productos genéticos específicos. En el cuerpo humano, el RVD regula la expresión de numerosos genes involucrados en la homeostasis de calcio/fosfato, proliferación y diferenciación celular y en la respuesta inmune.²⁵

Para la formación e incorporación de VD al organismo se implican distintos mecanismos y la interacción de varios factores:²⁷

1. Inicialmente es transportada al hígado donde se activa a través de una hidrólisis en el carbono 25, por la enzima 25-a-hidroxilasa, a la forma de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) o calcidiol.
2. El calcidiol es transportado en el plasma por la proteína transportadora de vitamina D (DPB, por sus siglas en inglés) al riñón, y en el túbulo distal es transformado a su forma metabólicamente activa 1,25-dihidroxivitamina D3 (1,25(OH)D) o calcitriol por la enzima 1-a-hidroxilasa.
3. El calcitriol es transportado por la DBP, albúmina y lipoproteínas.

* La expresión de la 1-a-hidroxilasa es aumentada por la acción de la paratohormona (PTH, por sus siglas en inglés) y en situaciones donde se ven reducidas las concentraciones de calcio y fósforo.

4. Cuando el calcitriol ingresa a la célula, puede ser inactivado por la enzima 24-hidroxilasa mitocondrial o unirse a su receptor RVD, el cual se encuentra libre en el citoplasma.
5. El RVD se fosforila e ingresa al núcleo para formar un heterodímero con el receptor X retinoico (RXR).
6. El complejo se une a secuencias promotoras del ADN: Elementos de respuesta de VD (VDRE, por sus siglas en inglés) que estimulan o disminuyen la transcripción de genes.

La forma activa de vitamina D a través de su receptor, actúa en la diferenciación celular. El RVD se encuentra en células de diferentes tejidos como el páncreas, sugiriendo su involucramiento en la modulación de sus funciones fisiológicas. Se ha visto implicado el RVD en autoinmunidad y en expresión de interleucinas (IL17, IL2 e IL12) asociadas con la disminución de la inflamación, metabolismo de la glucosa y enfermedad cardiovascular. ²⁷

Receptor de vitamina D

Es miembro de la familia de receptores nucleares y posee dos dominios que actúan, uno como unión de ADN (y el otro de unión al ligando de calcitriol que actúa como factor de transcripción ligando-dependiente de numerosos genes, y de otros sistemas metabólicos de la vitamina D. Se conocen hasta el momento más de 50 genes en tejidos que son regulados por el calcitriol. ²⁷

Cuando ingresa a la célula, el calcitriol forma su complejo con RVD y RXR y se une a los VDRE ya mencionados, y van a regular la transcripción. La respuesta de la VD dependerá de la biodisponibilidad de RVD, así como de aspectos cualitativos del mismo. La biodisponibilidad depende de los ligandos del RVD como hormonas y factores de crecimiento y la cantidad de RVD depende del estado de proliferación diferenciación y rutas celulares que estimulan su transcripción. Por otro lado, la calidad y variabilidad del RVD se ven asociados a mutaciones, así como polimorfismos en el gen que lo codifica y pueden actuar modulando la respuesta de la vitamina D. ²⁷

Mecanismos potenciales del efecto de la VD en la homeostasis de la glucosa: ²⁸

- ✓ La principal evidencia del mecanismo potencial que reside sobre el efecto de la vitamina D en la homeostasis de la glucosa es la presencia de RVD en las células beta del páncreas. Así mismo, la expresión de la enzima 1-a-

hidroxilasa en las células beta del páncreas para catalizar la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)D.

- ✓ La presencia de un elemento de respuesta de VD en el gen promotor de insulina y finalmente la presencia del receptor RVD en el músculo esquelético.
- ✓ Existen evidencias que la 1,25(OH)D activa directamente la transcripción del receptor del gen de insulina, activa el receptor activador proliferador de peroxisoma- δ , estimula la expresión del receptor de insulina y se ha observado por (métodos in-vitro) que mejora el transporte de glucosa mediada por insulina.
- ✓ La deficiencia de VD puede influir en los efectos de la secreción y sensibilidad de insulina a través de sus efectos sobre el calcio intracelular. El calcio elevado afecta la acción de la insulina de unión al post receptor, tal como la desfosforilación de la glucógeno sintasa y el transportador de glucosa regulable con insulina (GLUT-4, por sus siglas en inglés).
- ✓ Además, la deficiencia de VD resulta en la elevación de la hormona paratiroidea, que a su vez se conoce por elevar el calcio intracelular.
- ✓ Las elevaciones constantes de calcio intracelular pueden llegar a inhibir las células diana de insulina desde la detección de los flujos intracelulares de calcio necesarios para la acción de la insulina, tales como el transporte de glucosa. Las células beta pancreáticas también dependen de un aumento intracelular agudo del calcio para la secreción de insulina, el cual se atenúa con calcio citosólico elevado. Otro mecanismo posible es que el calcio elevado aumenta la unión de calmodulina al sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1, por sus siglas en inglés), interfiriendo con la fosforilación de tirosina estimulada por insulina y activación de PI3-quinasa.
- ✓ Es así como se ha demostrado que la PTH esta inversamente asociada con la sensibilidad a la insulina.

En estudios animales e in-vitro se muestra evidencia de cómo la VD juega un rol funcional en la preservación de tolerancia a la glucosa mediante los efectos en la

secreción y sensibilidad a la insulina. Ratones con mutaciones en los receptores RVD muestran menor secreción de insulina y menor tolerancia a la glucosa que aquellos con receptores funcionales. Se ha demostrado en estudios in-vitro que la 1,25(OH)D induce la biosíntesis de insulina en las células de los islotes pancreáticos de ratas.²⁸

2.4.4 Requerimientos nutrimentales

El Instituto de Medicina de Estados Unidos (IOM, por sus siglas en inglés) en 2010 actualizó las recomendaciones generales, para toda la población en torno a la VD. En este sentido, las recomendaciones de VD para niños sanos son: En mayores de 1 año, 600 UI por día para poder alcanzar las concentraciones séricas de 25(OH)D de 50 nmol/l. A pesar de que ésta concentración abarca más el marcador de exposición solar, la recomendación se basó en una exposición mínima e incluye a niños latinos o con pigmentación cutánea oscura.^{24,29}

Etapa de la vida	Edad	Hombres µg/día (UI/día)	Mujeres µg/día (UI/día)
Niños	1 – 3 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)
Niños	4 – 8 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)
Niños	9 – 13 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)
Adolescentes	14 – 18 años	15 µg (600 UI)	15 µg (600 UI)

Así mismo, la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN, por sus siglas en inglés) establece que los niños y adolescentes deben continuar con un estilo de vida saludable y una dieta con alimentos ricos en VD. Sin embargo, aquellos que se encuentran en riesgo de deficiencia como aquellos de piel oscura, con poca exposición solar, o con obesidad, deben recibir un suplemente oral de VD.^{24,29}

2.4.5 Deficiencia e Insuficiencia

En 2010 se publicó un reporte del IOM publicó un reporte donde se definieron niveles de toxicidad de vitamina D para mantener la salud y se estableció

mantener los niveles séricos de la vitamina por debajo de 50 ng/ml (125 nmol/L). Así mismo, se establecieron los niveles de insuficiencia como niveles séricos menores de 30 ng/ml (50 nmol/L) y los niveles de deficiencia como niveles séricos menores de 20 ng/ml (40 nmol/L).^{24,29}

Por otro lado, la ESPGHAN considera los niveles séricos de vitamina D mayores de 50 nmol/L como suficientes y valores inferiores a 25 nmol/L se consideran deficiencia grave.^{24,30} Shin et al. reportan que no se ha llegado a ningún consenso para establecer la definición de deficiencia de vitamina D pero se utilizan los niveles séricos de 25(OH)D < 20 ng/ml (< 50 nmol/L), insuficiencia la definen con valores de 20 a 29.9 ng/ml (50 y 74.9 nmol/L) y niveles de suficiencia ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/L).³¹

Adicionalmente, Holick establece que a pesar de que no se han determinado los niveles óptimos de VD, la deficiencia se define como niveles séricos menores a 20 ng/ml (50 nmol/L). En cuanto a los niveles de insuficiencia, se establecen de 21 a 29 ng/ml (52 a 72 nmol/L) como insuficiencia relativa basándose en que se observa que el transporte intestinal de calcio aumenta hasta un 65% en mujeres cuando los niveles de 25(OH)D aumentan de 20 a 32 ng/ml. Se puede considerar entonces, niveles de 30 ng/ml o más como suficiencia de VD.³²

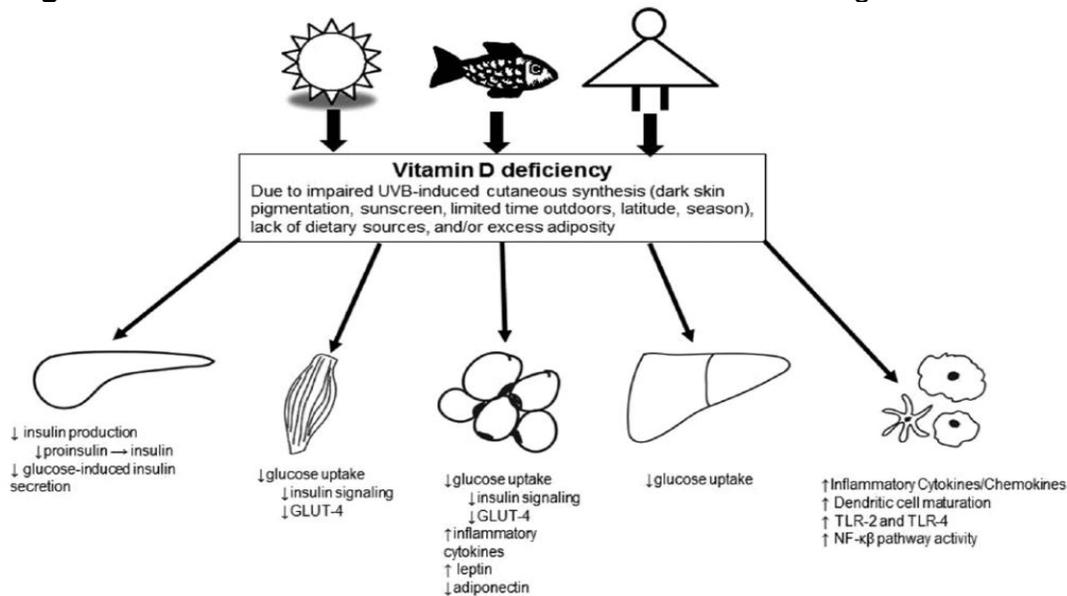
2.5 Vitamina D y Resistencia a la Insulina

Se ha evaluado la relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la RI, sin embargo, la relación es inconsistente. Mientras que algunos estudios han encontrado una relación inversa significativa entre los valores séricos de VD y el índice HOMA-IR, otros han observado relaciones no significativas o en el sentido contrario.³³

Los mecanismos biológicos que explican la relación entre los niveles séricos de VD y el grado de RI no se han descrito con claridad. Se ha observado que en cuanto a la tolerancia a la glucosa y sensibilidad a la insulina, el RVD se

encuentra presente en las células beta del páncreas. ^{25,34} Los mecanismos propuestos incluyen la regulación de la síntesis y secreción de insulina mediada por glucosa en las células beta del páncreas, potenciando la captación periférica y hepática de glucosa tanto por medios directos e indirectos y así reduciendo la inflamación. ²⁵ El fenómeno se observa en modelos animales, donde se ve el RVD expresado por las células secretoras de insulina en páncreas donde se sugiere que la VD desempeña el papel de secreción de insulina bajo condiciones de un incremento de la misma. ^{4,25,34,35}

Imagen 1. Efectos sistémicos de la deficiencia de VD en el organismo. ³⁶



Existen trabajos que han documentado que la disminución de VD tiene asociación con RI. Tiene efectos autocrinos y paracrinos en tejidos como piel, próstata, ganglios linfáticos, intestino, mama, medula espinal, cerebro, sistema cardiovascular y páncreas. Dentro de estos tejidos existe la actividad de la a-hidroxilasa, enzima catalizadora de la forma reacción de conversión a la forma activa de VD, además de que existe la presencia del RVD. ²⁷ Aunque los efectos esqueléticos se producen a través de un mecanismo endocrino, puede haber esta función autocrina/paracrina en los tejidos diana de la insulina. El RVD también se expresa tanto por el musculo esquelético como por el tejido adiposo, principales determinantes de la sensibilidad periférica a la insulina. ²⁸

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La RI se define como una respuesta fisiológica reducida de los tejidos a la acción de la insulina, particularmente a nivel de tejido muscular y adiposo. Su determinación ha adquirido gran importancia a nivel poblacional pues se trata de un factor de riesgo importante de DM2 y enfermedad cardiovascular.

La deficiencia de VD en la población pediátrica se considera elevada y es un problema de salud pública importante en México. De acuerdo a los últimos datos de ENSANUT-2006, en México un 16% de los niños de 2 a 12 años presentan deficiencia de VD. Además, se observó que 1 de cada 2 niños de edad preescolar y 1 de cada 3 niños en edad escolar tienen deficiencia o insuficiencia de VD.

La VD juega un papel fundamental en el organismo, pues se ha observado que su deficiencia se asocia con diferentes enfermedades y entre ellas obesidad, RI, síndrome metabólico y DM2. Existe evidencia de la importancia de la VD en múltiples procesos y mecanismos biológicos, incluido el buen funcionamiento de las células beta del páncreas.

Por último, la evidencia de la relación entre las concentraciones séricas de VD y la RI no es consistente, al menos en pacientes pediátricos. Por tanto se hace pertinente evaluar la relación entre las concentraciones séricas de VD y la RI en niños y adolescentes.

3.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes de la Ciudad de México?

4. JUSTIFICACIÓN

La niñez y la adolescencia son etapas importantes de crecimiento y desarrollo durante las cuales múltiples procesos de cambio y adaptación podrían estar relacionados con condiciones críticas para la salud. En México el sobrepeso y la obesidad son un problema de salud pública importante, este fenómeno además está ligado a otras alteraciones metabólicas y comorbilidades como la RI y DM2, por tanto el análisis de los factores, como las concentraciones séricas de vitamina D, relacionados con estas dos condiciones es preponderante.

En ese sentido, el presente trabajo de investigación permitirá conocer en un grupo de niños y adolescentes de la Ciudad de México la prevalencia de RI como una condición importante asociada a otras comorbilidades. En segundo lugar, conoceremos la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de VD en este grupo de sujetos. Adicionalmente, podremos evaluar la relación que guarda concentraciones deficientes de VD con la RI.

Por último, los resultados del presente trabajo de investigación aportarán información adicional de la relación antes propuesta y que a la fecha es inconsistente.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes de la Ciudad de México.

Objetivos específicos

1. Describir características clínicas y demográficas de la población de estudio.
2. Determinar la concentración sérica (25(OH)D) de niños y adolescentes de la Ciudad de México.

3. Determinar la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes de la Ciudad de México estratificando por posibles variables modificadoras del efecto.

6. METODOLOGÍA

6.1 Diseño del estudio

Utilizando datos del estudio: “Determinación de valores de referencia de composición corporal en población pediátrica de la Ciudad de México”, se realizó un análisis transversal para evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la resistencia a la insulina en niños y adolescentes de la Ciudad de México.

6.2 Población de estudio

Niños y adolescentes aparentemente sanos de 5 a 20 años, de escuelas públicas y privadas que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez a participar en el estudio original.

6.3 Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Niños y adolescentes de 5 a 20 años.
- Nacionalidad mexicana: Nacido en México y ambos padres nacidos en México.
- Que acepten participar en el estudio (firma de consentimiento y asentimiento informado).
- Que el familiar y el participante refieran al participante como sano.
- Disponibilidad de trasladarse al hospital para valoración.

Criterios de exclusión

- Sujetos que presenten enfermedades crónico-degenerativas, endocrinológicas, enfermedades sistémicas, enfermedades respiratorias, enfermedades neurológicas, enfermedades cardiológicas, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, desórdenes psiquiátricos e hipertensión arterial sistémica.

- Sujetos con amputación de extremidades, implantes eléctricos como marcapasos, implantes metálicos (excepto dentales) y tatuajes extensos.
- Adolescentes con gestación actual o antecedente de esta.
- Enfermedades por cromosomopatías, genopatías y síndromes dismórficos.
- Sujetos que se encuentren recibiendo tratamiento farmacológico sistémico; que afecte metabolismo lipídico o de la glucosa.

Criterios de eliminación

- Deseo de abandonar el estudio.
- Muestras sanguíneas de mala calidad.
- Falta de medidas de composición corporal del paciente.
- Falta de cooperación del paciente para toma de los estudios.
- Se eliminarán pacientes con características que pudieran afectar las asociaciones de interés: Datos antropométricos incompletos, así como de insulina o glucosa.

6.4 Tamaño de muestra

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para evaluar la diferencia de medias de resistencia a la insulina, por el índice HOMA, entre los diferentes estratos de concentraciones séricas de vitamina D.

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Se compararon las medias del índice entre los grupos considerando un tamaño del efecto de 0.5, un alfa de 0.05 y una beta de 80%.⁵ Utilizando el paquete estadístico G*Power 3.1, se encontró que el tamaño de la muestra requerido es de 381 sujetos.

6.5 Medición de variables

Características de la población

Las características demográficas se obtuvieron a partir de cuestionarios autoadministrados. La actividad física se estimó mediante un cuestionario de actividad física (Cuestionario Internacional de Actividad Física: IPAQ – corto) adaptado y validado a la población mexicana en el que se pregunta a los participantes sobre su actividad recreativa diaria. Adicionalmente, se obtuvo información de la actividad física de tiempo libre en horas/día, así como minutos/día.

El desarrollo puberal de los participantes se evaluó de acuerdo con la escala teórica de Tanner. Estos datos se obtuvieron a través de cuestionarios autoadministrados que incluyen imágenes de las características sexuales secundarias de las personas en diferentes etapas de Tanner. Se les pidió a los participantes que identifiquen la imagen que más se ajuste a su etapa actual de maduración sexual.

Para ambos sexos, los participantes fueron calificados de la siguiente manera:

Tabla 4. Agrupación y clasificación de los estadios de Tanner

Estadio de Tanner	Clasificación
Tanner I	Pre-púberes
Tanner II	
Tanner III	Puberales
Tanner IV	Post-puberales
Tanner V	

Evaluación antropométrica y bioquímica

Los datos antropométricos se obtuvieron por personal capacitado en procedimientos estandarizados. Los participantes fueron pesados en una báscula electrónica previamente calibrada (Seca) con ropa mínima y sin

zapatos. La talla se evaluó utilizando un estadímetro de la misma marca, sin zapatos y por un personal estandarizado.

El peso normal se definió como el IMC < 85 percentil para la edad y el sexo, sobrepeso como IMC entre el percentil ≥ 85 y el percentil < 95, y la obesidad como el percentil ≥ 95 del IMC. ³⁷

La proporción de grasa corporal se evaluó por energía dual, absorción de rayos X (DXA, por sus siglas en inglés) (GE Healthcare, versión 15). La proporción de exceso de grasa corporal se definió de acuerdo con los límites de la OMS para edad y el sexo (percentiles). ^{37,38}

Se obtuvieron muestras de sangre después de un tiempo de ayuno de al menos 8 horas. Los niveles de glucosa en suero se evaluaron mediante el método de glucosa oxidada y la insulina se determinó mediante método de radioinmunoensayo directo en fase sólida. Los niveles séricos de vitamina D fueron evaluados a través de la 25-hidroxivitamina D, las cuales fueron analizadas y determinadas por la técnica de radioinmunoensayo manual (RIA, por sus siglas en inglés) de DiaSorin.

Determinación del diagnóstico de vitamina D

Para determinar la deficiencia e insuficiencia de vitamina D se emplearon los siguientes puntos de corte: < 8 ng/ml (< 20 nmol/L) deficiencia severa; entre 8-20 ng/ml (20 y 50 nmol/L) deficiencia moderada; de 20 a < 30 ng/ml (50 a < 75 nmol/L) insuficiencia; y de ≥ 30 ng/ml (75 o más nmol/L) para definir suficiencia.³²

Determinación de resistencia a la Insulina

Para realizar el diagnóstico de RI se utilizará el HOMA-IR, calculado a partir de insulina en ayunas y la glucosa utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA} = \text{insulina en ayunas (mg/dl)} \times \text{glucosa en ayunas (mg/dl)} / 405$$

Por último, se definirá como RI a sujetos con un HOMA-IR ≥ 3.5 , punto de corte utilizado en poblaciones similares de América Latina y similar al propuesto por Keskin en población pediátrica.^{8,39}

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el estudio se considera de riesgo mínimo.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las principales variables de interés. Las variables continuas fueron expresadas en medias y desviación estándar y las variables dicotómicas como números y porcentajes. Se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables, realizándose una transformación logarítmica en aquellas variables que no presentaran una distribución normal.

Adicionalmente, se evaluó la distribución de las variables de interés según el tercil de VD. Para evaluar las diferencias de medias de las variables de interés a través de los terciles de VD sérica, se utilizó ANOVA, mientras que para evaluar la diferencia de proporciones de las variables de interés a través de los terciles de VD sérica, se utilizó prueba exacta de Fisher.

Finalmente para evaluar la asociación entre la RI y las concentraciones séricas de VD se calcularon razones de momios (RM) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) a través de modelos de regresión logística multivariados.

9. RESULTADOS

Tabla 5. Características demográficas de la población de estudio.

Variable	n (%)
Sexo	
Femenino	195 (51.6)
Masculino	183 (48.4)
Edad (años)[€]	11.4 ± 3.9

[€]Media y desviación estándar (DE).

Para el presente estudio se incluyó un total de 378 sujetos. De estos, el 51.6% fueron mujeres y el 48.4% hombres. La edad promedio de la población de estudio fue de 11.4 años (**Tabla 5**).

Tabla 6. Características antropométricas y clínicas de la población de estudio.

Variable	Media ± DE
Peso	42.7 ± 17.2
Talla	143.5 ± 18.5
IMC[€]	
Peso bajo	10 (2.7%)
Peso saludable	244 (64.5%)
Sobrepeso	93 (24.6%)
Obesidad	31 (8.2%)
Grasa corporal	
Grasa (%)	31.2 ± 8.2
Grasa (g)	13715.8 ± 7699.6
Estadio Tanner[€]	
I – II	220 (58.1%)
III	35 (9.2%)
IV – V	123 (32.7%)

[€]Medidas expresadas en número y porcentaje.

Las características clínicas y antropométricas de la población de estudio mostraron que el 58.1% de la muestra se concentra en el grupo de estadios de Tanner I y II. Según el IMC, el 24.6% presentaron sobrepeso y 8.2% obesidad. Finalmente, se observó una media de porcentaje de masa grasa de 31.2% (**Tabla 6**).

Tabla 7. Características biológicas y bioquímicas de la población de estudio.

Variable	Media \pm DE
Glucosa (mg/dL)	81.1 \pm 7.5
Insulina (mg/dL)	9.5 \pm 6.4
Indice HOMA-IR	1.94 \pm 0.34
Resistencia a la Insulina [€]	
SI	43 (11.4%)
NO	335 (88.6%)
Vitamina D (ng/ml)	
Tercil 1 (n = 127)	14.6 \pm 2.5
Tercil 2 (n = 125)	20.6 \pm 1.6
Tercil 3 (n=126)	29.0 \pm 4.4

[€]Medidas expresadas en número y porcentaje.

Las características biológicas y bioquímicas de la población de estudio se reportan en la **Tabla 7**. El valor medio del índice HOMA-IR, utilizado para la determinación de resistencia a la insulina, fue de 1.94 \pm 0.34. El índice se obtuvo a partir de mediciones de glucosa, con media de 81.1 mg/dL, y de insulina con una media de 9.5 mg/dL. De acuerdo con el índice HOMA-IR, 11.4% de los sujetos de estudio presentaron resistencia a la insulina. La evaluación de las concentraciones séricas de vitamina D fue dividida en terciles. En este sentido, en el tercil 1 la media de vitamina D sérica fue de 14.6 ng/mL; el tercil 2 con una media de 20.6 ng/mL y el tercil 3 con una media de 29.0 ng/mL (**tabla 7**).

Tabla 8. Variables de estudio según los terciles de vitamina D.

Variable	Tercil 1 n = 127	Tercil 2 n = 125	Tercil 3 n = 126
Edad [€]	12.4 \pm 3.7	11.8 \pm 3.9	10.1 \pm 3.9
Sexo [¶]			
Mujer	65 (51.2%)	71 (56.8%)	59 (46.8%)
Peso [€]	46.6 \pm 15.9	45.5 \pm 18.1	36.1 \pm 15.4
Talla [€]	148.1 \pm 15.7	146.5 \pm 19.0	137.2 \pm 19.0
Sobrepeso/obesidad [¶]	45 (35.4%)	42 (32.8%)	36 (28.5%)
Grasa corporal (%) [€]	32.8 \pm 8.5	31.4 \pm 8.1	29.2 \pm 7.8
Glucosa [€]	80.9 \pm 8.0	81.5 \pm 7.1	80.8 \pm 7.5
Insulina [€]	11.2 \pm 7.8	10.1 \pm 5.9	7.9 \pm 4.7

Índice HOMA-IR €	2.7 ± 1.7	2.2 ± 1.3	1.8 ± 1.0
RI	17 (13.4%)	14 (11.2%)	8 (6.3%)

€ Media ± DE

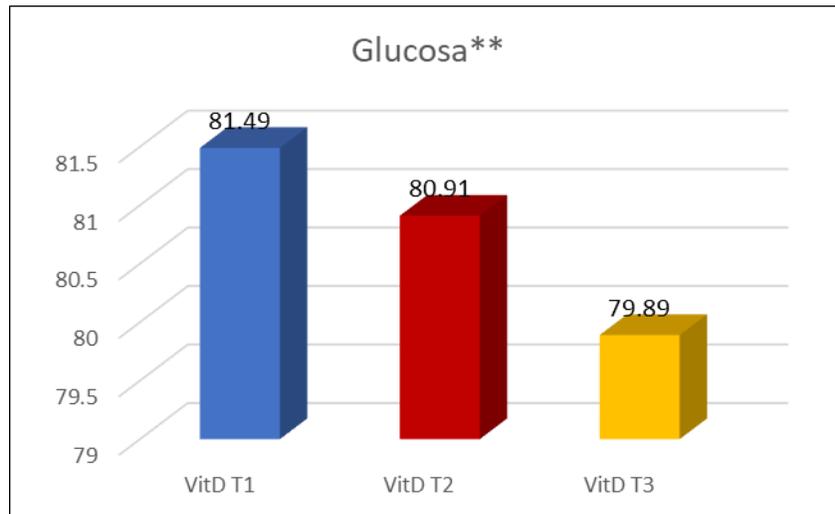
¶ Número y porcentaje

En la **tabla 8** se observan las características demográficas, antropométricas, clínicas, biológicas y bioquímicas de acuerdo con los terciles de vitamina D sérica. La edad media del tercil 1 fue de 12.4 años; del tercil 2, 11.8 años; y 10.1 años del tercil 3. En cuanto al sexo, en el tercil el 11.2% fueron mujeres, en el tercil 2 un 56.8% fueron mujeres y en el tercil 3 un 46.8%.

En lo que se refiere a las mediciones antropométricas de los diferentes grupos, se observó que tenían sobrepeso u obesidad el 35.4% de los sujetos del tercil 1, 32.8% del tercil 2 y 28.5% en el tercil 3. Con respecto al porcentaje de grasa corporal, la masa grasa en los diferentes terciles de vitamina D fue de 32.8%, 31.4% y 29.2% (terciles 1, 2 y 3, respectivamente) (**Tabla 8**).

En cuanto al perfil bioquímico, la glucosa tuvo una media de 80.9 mg/dL, 81.5 mg/dL y 80.8 mg/dL en los terciles 1, 2 y 3, respectivamente (datos crudos). La concentración de insulina tuvo una media de 11.2 mg/dL en el tercil 1, 10.1 mg/dL y 7.9 mg/dL en los terciles 2 y 3, respectivamente. Con respecto al índice HOMA-IR, se observaron valores promedio de 2.7, 2.2 y 1.8 en los terciles 1, 2 y 3, respectivamente. En este sentido, al referirnos a la presencia de RI, se encontró que los sujetos del tercil más alto de VD tuvieron una prevalencia de RI de 6.3%, mientras que esta prevalencia fue del 13.4% en los sujetos del tercil más bajo de VD (**Tabla 8**).

Figura 1. Medias ajustadas de glucemia en sujetos de estudio.

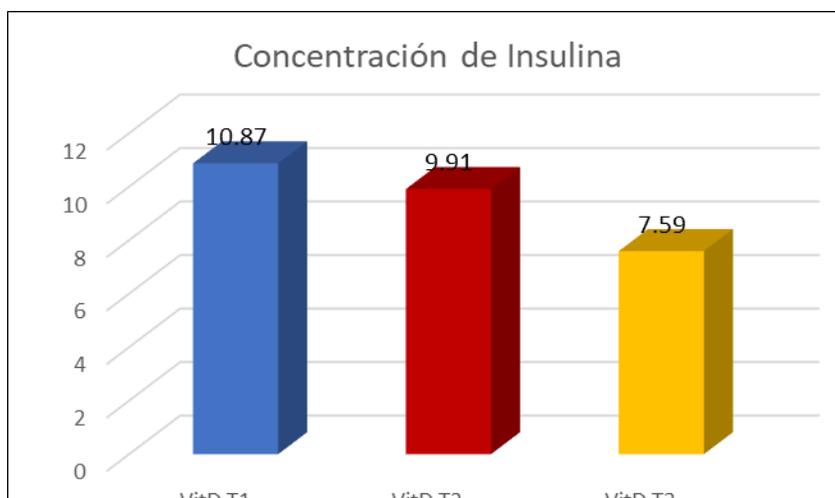


* Medias ajustadas por edad, sexo, índice de masa corporal y estadios de Tanner. ** P = 0.108; análisis de comparación realizado con ANOVA.

Para efectos de este estudio, se calcularon las medias ajustadas por edad, sexo, índice de masa corporal y estadio de Tanner para las cifras de glucosa, insulina y el índice HOMA, según el tercil de vitamina D sérica (**figuras 1-3**).

Para la glucosa, no hubo diferencia significativa según el tercil de vitamina D sérica, pues según lo terciles establecidos para vitamina D sérica, se obtuvieron 81.49 mg/dL, 80.91 mg/dL y 79.89 mg/dL en el 1, 2 y 3, respectivamente (P = 0.108).

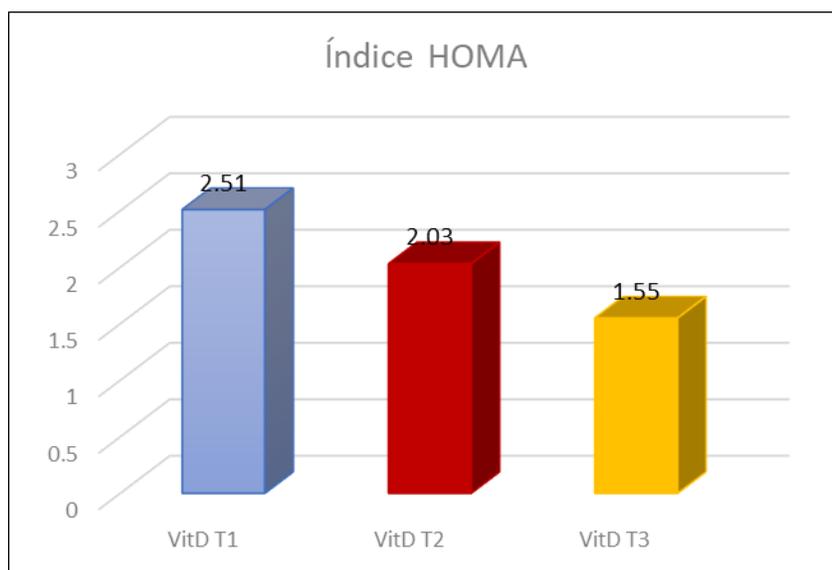
Figura 2. Medias ajustadas de concentración de insulina en los sujetos de estudio.



Medias ajustadas por edad, sexo, índice de masa corporal y estadios de Tanner. ** P < 0.001; análisis de comparación realizado con ANOVA.

En cuanto a la concentración de insulina, los datos sugieren que, a concentraciones más altas de vitamina D, disminuyen las concentraciones de insulina (valores de 10.87 mg/dL, 9.91 mg/dL y 7.59 mg/dL en los terciles 1, 2 y 3, respectivamente; P < 0.001) (**Figura 2**).

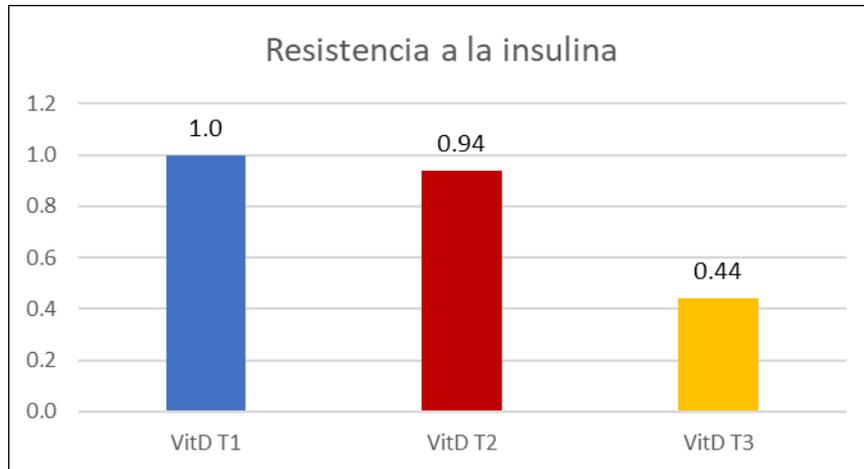
Figura 3. Medias ajustadas de índice de HOMA-IR, en los sujetos del estudio



* Medias ajustadas por edad, sexo, índice de masa corporal y estadios de Tanner. ** P < 0.001; análisis de comparación realizado con ANOVA.

En cuanto al índice HOMA-IR, se obtuvieron valores promedio de 2.51 para el tercil 1, 2.03 para el tercil 2 y 1.55 para el tercil 3. En otras palabras, a medida que son más altas las concentraciones de vitamina D sérica, los valores del índice HOMA-IR son menores (**Figura 3**).

Figura 4. Asociación (OR e IC 95%)* entre las concentraciones séricas de vitamina D y la resistencia a la insulina en sujetos de estudio.



* Modelos de regresión logística múltiple. Ajustados por edad, sexo, índice de masa corporal, estadios de Tanner, actividad física, energía.
P de tendencia = 0.05

Finalmente, al evaluar la asociación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la presencia de resistencia a la insulina en niños y adolescentes de la Ciudad de México, y después de ajustar por edad, sexo, IMC, estadio de Tanner, actividad física y energía, se observó que los sujetos con mayores concentraciones séricas de VD tienen 56% menos posibilidad de presentar RI (OR = 0.44; IC 95% 0.33, 0.56) al compararse con los sujetos del tercil más bajo de VD sérica.

10. DISCUSIÓN

Los resultados sugieren que en la población de estudio (niños y adolescentes de la Ciudad de México), un nivel más bajo de VD sérica se asocia con una frecuencia más alta de RI. En otras palabras, observamos que los sujetos con concentraciones séricas de VD más altas tienen menor posibilidad de RI.

Con respecto a la prevalencia de sobrepeso y obesidad, nuestros datos sugieren una prevalencia conjunta de 32.8% (24.6% de sobrepeso y 8.2% de obesidad) en niños y adolescentes de la Ciudad de México. Este hallazgo es semejante a los datos mostrados por la ENSANUT-2016, que reporta una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 33.2% en sujetos de edad escolar, y de 36.3% en adolescentes.⁴⁰

La deficiencia de VD sérica en México se presenta como un problema de salud pública importante. De acuerdo con datos de ENSANUT-2006, en la población pediátrica (2 y 12 años), la prevalencia de deficiencia de VD fue del 16%, mientras que el 23% fueron categorizados como insuficientes.⁴¹ Por otro lado, datos de la misma ENSANUT-2006, habían reportado un 50% de deficiencia e insuficiencia de VD en sujetos de edad preescolar y 33% en sujetos de edad escolar, mientras que, en adolescentes, la prevalencia conjunta fue del 30.1%.²⁴ En 2008, en un estudio multicéntrico realizado en niños de entre 3 y 8 años, se reportó una deficiencia de VD en 25% de los sujetos, mientras que el porcentaje de sujetos con insuficiencia de VD fue del 63%, dejando con niveles óptimos de vitamina D sérica únicamente al 12% de la población. En un estudio más reciente, en 2015, que incluyó una muestra de 261 niños y adolescentes para medición de VD sérica, se encontró que el 60.9% entraron en la categoría de insuficientes, y sólo 29.1% fueron clasificados como suficientes, según las referencias utilizadas a nivel internacional.²⁴ En este sentido, el presente trabajo de investigación encontró que el 90% de los sujetos tienen concentraciones séricas de vitamina D considerados deficientes o insuficientes.

De acuerdo con nuestros hallazgos, se observa una relación entre los diferentes niveles de VD y el sobrepeso y obesidad. Nuestros datos sugieren que la prevalencia de sobrepeso/obesidad en la población de estudio es menor a medida que aumentan las concentraciones séricas de VD: 35.4% en el tercil 1 vs 28.5% en el tercil 3. En este sentido, nuestros datos son consistentes con lo reportado por Contreras-Manzano y colaboradores, quienes en adultos sugieren que los sujetos con concentraciones insuficientes/deficientes de VD tienen mayor posibilidad de presentar sobrepeso/obesidad, aunque estos datos observados en población adulta mexicana.⁴² De manera similar, nuestros hallazgos sugieren que hay un menor porcentaje de masa grasa conforme es más alta la concentración de vitamina D sérica, con medias de 32.8%, 31.4% y 29.2% para los terciles 1, 2 y 3, respectivamente.

De acuerdo con la relación entre VD y RI, en el presente trabajo se observó una menor posibilidad de presentar RI $RM = 0.44$ en la población con niveles más altos de VD sérica.

Estos hallazgos son consistentes con lo descrito en otras poblaciones. Por ejemplo, un estudio realizado en Corea (sujetos entre 10 y 19 años) sugiere que los sujetos con concentraciones séricas de VD deficientes tuvieron casi dos veces más posibilidad de presentar glucosa alterada en ayuno ($RM = 2.96$) en comparación con aquellos sujetos que presentaron valores normales de VD.⁵ De manera similar, en Chile, Cediell y colaboradores encontraron un aumento en el riesgo de desarrollar hiperinsulinismo y RI en sujetos con concentraciones séricas de vitamina D deficientes ($OR = 2.9 (1.2, 7.1)$, $OR = 3.3 (1.6, 7)$ en niñas y niños), en comparación con aquellos sujetos que tuvieron niveles suficientes de VD sérica.⁸

11. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

El presente trabajo de investigación cuenta con limitaciones por su diseño y alcance. Primero, por su diseño transversal, no es posible inferir una relación causal entre las concentraciones séricas de VD y la presencia de RI. A pesar de haber observado una relación significativa entre las concentraciones séricas de VD y la presencia de RI en niños y adolescentes de la Ciudad de México, el tamaño de la muestra es pequeño y por tanto no permitió realizar análisis estratificando por algunas variables de interés como el índice de masa corporal.

La prevalencia tan alta de una de las variables de interés provoca poca variabilidad de los datos, sesgando hacia abajo los resultados.

En este sentido, para el presente trabajo se estratificaron en terciles las concentraciones séricas de VD, lo que hace que nuestros grupos no sean comparables con otros estudios. La poca variabilidad entre los datos hace difícil el poder establecer la hipótesis inicial de suficiencia como factor protector y deficiencia como riesgo. Sin embargo, observamos que a medida que incrementan las concentraciones séricas de VD, la posibilidad de presentar RI es menor. Por otro lado, en términos de validez externa, debido a las características de la población de estudio, nuestros resultados no pueden ser extrapolados a todo el país ni a otros grupos de edad.

Adicionalmente, la medición de las concentraciones séricas de VD se realizó utilizando un método que no es considerado como el estándar. Sin embargo, estudios previos han mostrado buena correlación entre el método usado en el presente trabajo de investigación y el estándar de oro para medir VD sérica.

12. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La deficiencia de VD en nuestro país se considera elevada y es un problema de salud pública que conlleva a varios padecimientos. A través de este trabajo de investigación, se estudiaron niños y adolescentes de la Ciudad de México para conocer la prevalencia de VD y RI, así como su importante asociación con otras comorbilidades.

El 90% de los sujetos del presente estudio tuvieron niveles de vitamina D menores a 30 ng/mL, es decir, niveles subóptimos. La deficiencia de VD es multifactorial y se presentan varios factores en nuestra población de estudio. Flores y cols. mencionan que los niños en edad escolar consumen una cuarta parte, de 90 a 120 unidades de vitamina D, de las 400 unidades que recomienda el Instituto de Medicina de Estados Unidos.²⁹ Por otro lado, la escasa exposición solar y la existencia de métodos de protección, así como los factores físicos, clínicos y ambientales ya mencionado pueden ser otros factores relacionados a las bajas concentraciones de VD en población pediátrica mexicana.

En el presente trabajo se observó que existe un riesgo mayor de padecer RI cuando se presenta una concentración sérica de VD disminuida en niños y adolescentes de la Ciudad de México. En otras palabras, aquellos que tuvieron niveles más altos de VD sérica, tienen casi dos veces menos posibilidad de presentar RI, en comparación con aquéllos que tuvieron concentraciones más bajas de VD sérica.

Por otro lado, se presentan variables mediadoras del efecto que tiene la VD sobre el mecanismo de la glucosa y la RI, como se menciona previamente. Un ejemplo de estos factores mediadores es el estado de desarrollo del individuo y su composición corporal.

Finalmente, estos hallazgos sugieren la necesidad de evaluar a detalle la relación de los diferentes factores, desde ambientales hasta genéticos, para poder establecer las pautas concretas y recomendaciones precisas. Además, es indispensable crear programas y desarrollar políticas públicas de salud focalizadas en la población pediátrica y su desarrollo para incentivar los hábitos adecuados de consumo y comportamiento, refiriéndose al consumo en la dieta y exposición solar con sus debidas precauciones.

12. ANEXOS

12.1 Tabla de Evidencia: Vitamina D y Resistencia a la Insulina.

Estudio	Población	Resultados/Participantes
Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season Alemzadeh et al. (2008)	127 niños y adolescentes 6 a 17.9 años EUA	- 25(OH)D se correlacionó positivamente con la sensibilidad de la insulina, pero una correlación negativa con la HbA1c lo que implica que aquellos con hipovitaminosis D pueden estar en mayor riesgo de desarrollar alteración del metabolismo de la glucosa. ($r = -0.23$, $p < 0.01$)
Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines Roth et al. (2011)	125 obesos vs. 31 peso saludable 6 a 16 años Alemania	- 25(OH)D correlaciono negativamente con HOMA-IR (tras ajustar por edad, sexo e IMC). ($r = -0.269$, $p = 0.023$)
Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis Olson et al. (2012)	411 obesos vs. 87 peso saludable 6 a 16 años EUA	- 25(OH)D inversamente correlacionado con HOMA-IR ($r = -0.19$, $p = 0.001$) y glucosa 2 horas, (tras ajustar por edad e IMC).
Vitamin D deficiency and insufficiency in obese children and adolescents and its relationship with insulin resistance. Torun et al. (2013)	118 obesos vs 68 normopeso 9 a 15 años Turquía	- No hubo significancia estadística de la resistencia a la insulina entre deficiencia y suficiencia de vitamina D. ($r = -0.008$, $p = 0.935$)
Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity Reyman et al. (2014)	64 obesos vs. 32 peso saludable 6 a 16 años Holanda	- La deficiencia de 25(OH)D se asocia con reducción de la sensibilidad a la insulina. ($R^2 = 0.555$, $P = 0.045$, $\beta = 0.188$, tras ser ajustado por IMC, edad, sexo y tono de piel)
Serum 25-hydroxyvitamin D associated with indicators of body fat and insulin resistance in prepuberal Chilean children Cediel et al. (2015)	435 niños 6 a 8 años Chile	- 25(OH)D esta inversamente asociado con indicadores de resistencia a la insulina. (OR = 3.3 (1.4, 8.2; OR = 3.4 (1.6, 7.) para hiperinsulinemia y OR = 2.9 (1.2, 7.1), OR = 3.3 (1.6, 7) para RI en niñas y niños, respectivamente y tras ser ajustado por IMC)

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism*. 2008;57(2):183-191.
2. Chiu K, Chu A, Go V. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am Journal of Clin Nut*. 2004;79(5):820-825.
3. Thorand B, Zierer A, Huth C, Linseisen J, Meisinger C, Roden M et al. Effect of Serum 25-Hydroxyvitamin D on Risk for Type 2 Diabetes May Be Partially Mediated by Subclinical Inflammation: Results from the MONICA/KORA Augsburg study. *Diabetes Care*. 2011;34(10):2320-2322.
4. Olson M, Maalouf N, Oden J, White P, Hutchison M. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Glucose Homeostasis. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2012;67(6):350-351.
5. Chung S, Lee Y, Hong H, Kang M, Kwon H, Shin C et al. Inverse relationship between vitamin D status and insulin resistance and the risk of impaired fasting glucose in Korean children and adolescents: the Korean National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009–2010. *Public Health Nutrition*. 2013;17(04):795-802.
6. Torun E, Gönüllü E, Özgen İ, Cindemir E, Öktem F. Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Obese Children and Adolescents and Its Relationship with Insulin Resistance. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013: 1-5.
7. Roth C, Elfers C, Kratz M, Hoofnagle A. Vitamin D Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Insulin Resistance and Adipokines. *Journal of Obesity*. 2011;2011: 1-7.
8. Cediel G, Corvalán C, Aguirre C, de Romaña D, Uauy R. Serum 25-Hydroxyvitamin D associated with indicators of body fat and insulin resistance in prepubertal Chilean children. *International Journal of Obesity*. 2015;40(1):147-152.
9. Desarrollo en la adolescencia [Internet]. Organización Mundial de la Salud, 2018. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/es/
10. Mansilla G. Maduración biológica en la adolescencia. *Rev Soc Bol Ped*. 2000;39(1):11-15.
11. Tembory Molina M. Desarrollo puberal normal: Pubertad precoz. *Pediatría Atención Primaria*. 2009;11.
12. Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1979; 45:13-23.
13. Marshall WA, Tanner JM. Variations in patterns of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1979; 44:291-303

14. Calderin B, Yanes Q, Yanes Q, Cabrera R, Fernandez-Britto R, Jimenez P. Resistencia a la insulina y Síndrome Metabólico en pacientes dislipidémicos. Rev Acta Médica (Internet). 2014;15(2).
15. Palomo Atance E, Eunide Gourdet M, Arias Sanchez M, Leon Martin A, Ballester Herrera M, Giralt Muiña P. Vitamin D levels and insulin resistance markers in pediatric patients with type 1 diabetes. Acta Pediatr Esp. 2016;74(7):137-141.
16. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes J. Mecanismos de la resistencia a insulina. Gaceta Médica de México. 2017; 153: 214-228.
17. Association A. American Diabetes Association (Internet). American Diabetes Association. 2016.
18. Gunczler P. Síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes. Gac Méd Caracas. 2006;114(2):99-103.
19. Hernandez Yero J, Tuero Iglesias A, Vargas González D. Utilidad del índice HOMA-IR con una sola determinación de insulinemia para diagnosticar resistencia insulínica. Rev Cubana Endocrinol. 2011;22(2):69-77.
20. Garmendia M, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. Revista Médica de Chile. 2009;137(11).
21. Freedman D, Dietz W, Srinivasan S, Berenson G. The Relation of Overweight to Cardiovascular Risk Factors Among Children and Adolescents: The Bogalusa Heart Study. PEDIATRICS. 1999;103(6):1175-1182.
22. Gunczler P. Síndrome de resistencia a la insulina en niños y adolescentes. Gac Méd Caracas. 2006;114(2):99-103.
23. Concentraciones séricas de vitamina D en niños mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006.
24. López-González D, Méndez-Sánchez L, Guagnelli M, Clark P. Deficiencia de vitamina D en la edad pediátrica. Una oportunidad de prevención. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015;72(4):225-234.
25. Peterson C, Tosh A, Belenchia A. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2014;5(6):166-189.
26. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 2010; 39: 243-253.
27. Schulz M. Metabolismo de la Vitamina D: Rol en la Génesis de Enfermedades. Int J Med Surg Sci. 2016;3(3):933-941.
28. Alvarez J, Ashraf A. Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. International Journal of Endocrinology. 2010;2010: 1-18.

29. Recomendaciones Diarias Recomendadas, Instituto de Medicina de Estados Unidos.
30. Recomendaciones de Ingestas Nutrimientales, Sociedad Europea Pediátrica de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, ESPGHAN.
31. Shin Y, Shin H, Lee Y. Vitamin D status and childhood health. *Korean Journal of Pediatrics*. 2013;56(10):417.
32. Holick M. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281.
33. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J*. 2003;17(3):509-511.
34. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol*. 1999;160(1):87-95.
35. Challa A, Makariou S, Siomou E. The relation of vitamin D status with metabolic syndrome in childhood and adolescence: an update. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2015;28(11-12).
36. Peterson C, Tosh A, Belenchia A. Vitamin D insufficiency and insulin resistance in obese adolescents. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2014;5(6):166-189.
37. World Health Organization (WHO). WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Methods and development. Ginebra: 2006. Disponible en: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.html
38. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450: 76-85.
39. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek M, Yazici C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. *PEDIATRICS*. 2005;115(4): e500-e503.
40. Datos presentados en la ENSANUT-2016, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2016.
41. Flores ME, Macías-Morales N, Rivera-Pasquel ME. Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños. Revisión de la literatura. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012.
42. Contreras-Manzano A, Villalpando S, Robledo-Pérez R. Estado de la vitamina D por factores sociodemográficos e índice de masa corporal en mujeres mexicanas en edad reproductiva. *Salud Publica Mex* 2017; 59: 518-525. <https://doi.org/10.21149/8080>