

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS:

**"RELACIÓN ENTRE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D Y RESISTENCIA A LA
INSULINA DE ACUERDO AL HOMA-IR EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
OBESIDAD"**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

MIGUEL ANGEL PONCE CAMACHO

TUTOR DE TESIS:

DR. DARIO JORGE MARIO MOLINA DÍAZ



CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, FEBRERO 2024



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.

Dr. Sarbelio Moreno Espinoza
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

A handwritten signature in blue ink, consisting of several fluid, overlapping strokes that are difficult to decipher as specific letters.

Dr. Darío Jorge Mario Molina
TUTOR ACADÉMICO Y METODOLÓGICO

DEDICATORIA

A mi familia, por su amor y acompañamiento incondicional durante mi proceso de formación.

Al Hospital Infantil de México Federico Gómez, profesores y compañeros, por continuar practicando una atención digna, integral, de calidad y calidez a las niñas y niños de todas partes.

Contenido

ANTECEDENTES	5
MARCO TEÓRICO.....	6
Obesidad infantil y situación actual.....	6
La insulina y estado de resistencia a la insulina	7
Evolución y bases moleculares de la vitamina D	8
La vitamina D en el sistema inmune y el metabolismo óseo.....	10
Vitamina D y obesidad: homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina	11
Deficiencia de Vitamina D.....	14
Utilidad del HOMA-IR para evaluar el estado de resistencia a la insulina en población pediátrica con obesidad y deficiencia de vitamina D	15
Suplementación de vitamina D	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
JUSTIFICACIÓN	20
HIPÓTESIS	21
OBJETIVO DE ESTUDIO.....	22
Objetivos específicos	22
MÉTODO DE INVESTIGACIÓN.....	22
Diseño de investigación	22
Universo de población	23
Criterios de selección	23
Muestra de población	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
Variables.....	25
Definición conceptual de variables	25
RESULTADOS DEL ESTUDIO	26
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIÓN	30
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	30
CONFLICTO DE INTERÉS	31
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	31
BIBLIOGRAFÍA	32

ANTECEDENTES

La relación entre hipovitaminosis D y obesidad ha sido ampliamente estudiada, asociándose a efectos negativos en procesos metabólicos como la disminución en la secreción y en la sensibilidad a la insulina¹ (Indicatti-Fiamenghi et al., 2021, p. 274).

Para el caso de México, de acuerdo con la ENSANUT 2006, en un análisis de 1025 niños entre 2 a 12 años se observó que el 75% tenía un IMC normal, 13% sobrepeso y 11% obesidad. Asimismo, 16% de los niños tuvo deficiencia de 25-(OH)-D < 50 nmol/L y 23% presentó insuficiencia entre 50-75 nmol/L. Se observó una deficiencia de 25-(OH)-D en 19% de los niños con IMC normal, mientras que en los niños con sobrepeso y obesidad la deficiencia fue de 4.1 y 5.3% respectivamente² (Flores et al., 2011, pp. 7-11); por lo que no se encontró relación positiva entre obesidad y deficiencia de vitamina D.

En un estudio realizado por Elizondo et al. (2010), de una muestra aleatorizada con 99 niños obesos y 99 niños no obesos entre 6 a 12 años de seis escuelas públicas del área metropolitana de Monterrey, se analizó la prevalencia de deficiencia de 25-(OH)-D y obesidad. En el grupo de niños obesos se observó un 64% con insuficiencia de 25-(OH)-D (21-29 ng/ml) y un 27% con deficiencia de 25-(OH)-D (<20 ng/ml), mientras que en el grupo de niños no obesos se observó un 59% con insuficiencia de 25-(OH)-D y un 13% con deficiencia de 25-(OH)-D; lo que significa una alta prevalencia de deficiencia de 25-(OH)-D en el grupo de niños obesos (Elizondo-Montemayor et al., 2010, pp. 1806-1808).

¹ El estado de resistencia a la insulina en obesidad está asociada a un estado inflamatorio sistémico, disfunción de las células β pancreáticas y a defectos en las vías de señalización de la insulina (Contreras-Bolívar et al., 2021, p. 2).

² Consultar Figura 1. *Prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D en niños mexicanos según diferentes características sociodemográficas ENSANUT 2006* en Flores et al. (2011, p. 11).

En un análisis de datos y muestras de suero de 4691 niños entre 1 y 11 años recolectados en la ENSANUT 2018-2019, se estudió la relación sobre la deficiencia de Vitamina D con el IMC. Se observó una prevalencia de sobrepeso en 5.4% de los niños preescolares (1-4 años) y un 37.5% en los niños escolares (5-11 años). La concentración promedio de 25-(OH-D fue de 60.93 nmol/L en preescolares y de 65.36 nmol/L en escolares; la deficiencia de Vitamina D fue de 27.3% en preescolares y 17.2% en escolares; además, se observó una relación positiva entre la deficiencia de Vitamina D y un IMC alto en los niños escolares, con 14.9%, 18.2% y 24.7% en un peso corporal normal, con sobrepeso y obesidad respectivamente (Flores et al., 2021, pp. 383-385), lo que puede condicionar alteraciones fisiológicas como la resistencia a la insulina creando situaciones clínicas desfavorables.

MARCO TEÓRICO

Obesidad infantil y situación actual

La obesidad, según la OMS, se define como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. Para el diagnóstico de esta condición en niños y adolescentes se utiliza el índice de masa corporal (IMC) cuando tiene un valor igual o mayor al percentil 95 para su edad y sexo ($\geq P95$) o mayor a tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil (OMS, 2021). Esta condición se ha asociado al desarrollo de múltiples comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y muchos tipos de cáncer como el colorrectal, renal y esofágico.

La prevalencia de la obesidad en niños y adolescentes ha aumentado a nivel mundial en las últimas décadas. En 2019, la Federación Mundial de Obesidad estimó que en 2025 habrá 206 millones de niños y adolescentes con obesidad, y para el año 2030 se espera que sean 254 millones (Jebeile et al., 2022, p. 352). El aumento en la obesidad infantil y la prevalencia de sobrepeso y obesidad se observa

principalmente durante la escuela primaria. Cuando los niños ingresan a la primaria la prevalencia promedio de sobrepeso y obesidad es del 24.3%, y al finalizar se incrementa al 32.5%, lo que refleja 12.2 puntos porcentuales de aumento (Pérez-Herrera et al., 2019, p. 464). De acuerdo con la ENSANUT 2021, la prevalencia de obesidad en escolares de 5 a 11 años fue de 18.6%. Al estratificar por el tipo de localidad, la prevalencia de obesidad más elevada se encontró en las localidades urbanas, con 19.9%. (Shamah-Levy, 2021, pp. 269-273).

El aumento de peso y la obesidad provocan un cambio fenotípico del tejido adiposo blanco. Este tejido es el principal sitio de almacenamiento de grasa y actúa como el órgano endocrino más grande al secretar adipocinas y citocinas a nivel sistémico involucradas en diversas cascadas de señalización metabólica y fisiológica como la señalización de insulina, la captación de glucosa, la oxidación de ácidos grasos y otros procesos energéticos y metabólicos (Kawai et al., 2021, p. 379).

La insulina y estado de resistencia a la insulina

La insulina es una hormona peptídica de 51 aminoácidos codificada en el brazo corto del cromosoma 11 con un peso molecular de 5.8 KDa, secretada en las células β pancreáticas y cuya función principal es mantener niveles normales de glucosa en sangre. Su acción biológica sucede por la unión a receptores específicos de insulina (IR) localizados en las membranas celulares principalmente del tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético.

La resistencia a la insulina “se refiere a una disminución en la respuesta metabólica de las células a la insulina o bien a una incapacidad de la insulina inyectada para disminuir la glucosa sanguínea” (Almeda-Valdés et al., 2018, p. 51). Los mecanismos moleculares son múltiples, entre los más comunes se encuentra la disminución del número de receptores y su actividad cinasa, un aumento en el estado de fosforilación en residuos Ser/Thr, disminución de la actividad de las

cinastas PI3K y Akt, así como defectos en la expresión y función del transportador GLUT4 (Olivares, 2008, pp 16-17).

El diagnóstico oportuno de resistencia a la insulina junto a una intervención oportuna puede prevenir la aparición de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedades cardiovasculares. En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas para valorar la sensibilidad periférica a la insulina, considerándose en el momento actual el *clamp euglucémico hiperinsulinémico* (CEH)³ como el estándar de oro para dicha valoración. Sin embargo, esta técnica es compleja e invasiva, razón por la que resulta más práctico el uso de otros modelos como la glucemia en ayuno o el índice HOMA (García et al., 2007, p. 486).

Evolución y bases moleculares de la vitamina D

Al final de la Primera Guerra Mundial, Harriet Chick y su grupo de investigación llegaron a la conclusión de que tanto el aceite de hígado de bacalao como la exposición al sol podrían curar el raquitismo hasta entonces intratable. Posteriormente, McCollum y sus colaboradores acuñaron en 1922 el término “Vitamina D” en artículos para sugerir la existencia de una vitamina que promueve la deposición de calcio (Szu-Wen et al., p. 238). Hoy se sabe que las células han sido capaces de sintetizar esteroides como la vitamina D desde hace al menos 1,200 millones de años. La primera función comenzó como una molécula inerte, producto final de una reacción fotoquímica de la radiación UV-B. Posteriormente, la endocrinología de la vitamina D comenzó hace unos 550 millones de años con la aparición del receptor de vitamina D (VDR) el cuál ganó participación en procesos fisiológicos de desintoxicación y en el metabolismo energético, lo que le permitió a la vitamina D convertirse en un componente importante de otros procesos biológicos

³ El CEH se basa en la infusión por vía venosa de una cantidad fija de insulina y cantidad variable de glucosa con el fin de mantener la glucemia del sujeto en un valor de euglucemia prefijado. La medida básica del CEH es el denominado valor M que es el promedio de glucosa infundida al sujeto en los últimos 20 minutos de la prueba una vez alcanzado el estado estacionario, representando así la sensibilidad a la insulina (Cabezas-Cerrato et al., 2003, p. 396).

como la modulación de la inmunidad innata y adaptativa, la homeostasis del calcio, la remodelación ósea (Carlberg, 2022, pp. 1-8) y la modulación en la expresión de genes como la metilación, metiltransferencia y desmetilación del DNA (Bennour, et al., 2022, p. 3).

La vitamina D es una prohormona esteroidea liposoluble y se produce a través de una reacción no enzimática en la piel durante la exposición a la luz UV-B a través de la conversión de 7-dehidrocoleciferol a coleciferol en las células de la epidermis y la dermis. Las fuentes naturales exógenas de vitamina D son relativamente escasas. Algunas fuentes de origen animal se encuentran en el salmón, sardina, arenque, caballa y yema de huevo contienen coleciferol (Vitamina D3); mientras que las plantas y hongos contienen ergocalciferol (Vitamina D2).

Ya sea de origen endógeno o exógeno, para llegar a la forma activa de la vitamina D ocurre una primera hidroxilación a nivel hepático a 25-hidroxivitamina-D o calciferol (25-OH-D) catalizada por la enzima citocromo P450, posterior, esta es transportada a las células del túbulo proximal renal en donde es entregada a las mitocondrias y ocurre una segunda hidroxilación a 1,25(OH)₂D (la forma activa de la vitamina D) catalizada por la 1 α -hidroxilasa CYP27B1 (Bennour et al., 2022, pp. 1-2).

El mejor indicador para evaluar la hipovitaminosis D es la concentración sérica de 25-hidroxivitamina-D3 (25-(OH)-D), la cual está determinada en gran parte por factores ambientales como su ingesta en la dieta, baja exposición a la radiación ultravioleta⁴, contaminación ambiental, uso de ropa y bloqueadores solares; y de factores intrínsecos como la coloración oscura de la piel, el exceso de tejido adiposo y entidades patológicas que interfieren en su activación y función.

⁴ Los niños pueden requerir menos exposición solar para producir suficientes cantidades de vitamina D por la gran área de superficie en relación con la talla y por la mayor capacidad de producir vitamina D que los adultos (Masvidal et al., 2012, p. 4)

La vitamina D en el sistema inmune y el metabolismo óseo

A pesar del rol esencial en el metabolismo óseo manteniendo la homeostasis del calcio y el fósforo; la vitamina D tiene múltiples funciones exocrinas, paracrinas y autocrinas (Ramin et al., 2008, p. 184). La mayoría de las funciones no esqueléticas de la vitamina D, como la modulación del sistema inmunológico, se desarrollaron antes de que se estableciera su regulación de la homeostasis del calcio y la remodelación ósea (Carlberg, 2022, p.5).

Desde los primeros tiempos de la vida en la Tierra, existe una fuerte presión evolutiva para desarrollar mecanismos de defensa. El crecimiento de las células inmunitarias y su función de defensa y reparación de tejidos requiere cantidades significativas de energía, lo que permitió a la vitamina D regular, a través de su participación en el metabolismo energético, el desarrollo del sistema inmunitario a través de los genes PFKFB4 en las células dendríticas y FBP1 en los monocitos. De este modo, la vitamina D estuvo y aún está involucrada en respuestas eficientes a patógenos, por ejemplo, su actividad antiviral contra virus envueltos in vitro e Influenza A in vivo (Maihot, 2020, pp 8-9) o su actividad contra la bacteria intracelular *Mycobacterium tuberculosis* (Coussens, 2012, p. 4).

Existe una extensa literatura que vincula la vitamina D con las enfermedades autoinmunes. La expresión del VDR en los linfocitos T permite que la 1,25-(OH)₂D₃ atenúe la activación y proliferación de las células T, regulando la función de varios subconjuntos de células T, resultando en una supresión de la inflamación. Sin embargo, no hay consenso sobre el beneficio de la suplementación con vitamina D en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (Carlberg, 2022, pp. 4-5).

El remodelado óseo es un proceso continuo que depende de un perfecto equilibrio entre la actividad osteoclástica (macrófagos específicos del hueso que derivan de la serie blanca hematopoyética) y la actividad osteoblástica (células que derivan de progenitoras pluripotenciales mesenquimatosas). Las citocinas que intervienen en

este proceso están reguladas en gran parte por hormonas sexuales, principalmente estrógenos, que ante su carencia condicionan una actividad osteoclástica excesiva y con ello una disminución del calcio ionizado, lo que ocasiona la secreción de hormona paratiroidea (PTH). La PTH moviliza el calcio del hueso a través de la actividad osteoclástica e incrementa la producción de vitamina D que, a su vez, aumenta la absorción intestinal del calcio, mantiene el equilibrio entre la actividad osteoclástica-osteoblástica y modula la mineralización ósea. De este modo, la vitamina D y los estrógenos actúan en sinergia basada en la biosíntesis mejorada de estradiol (E2) promovida por la vitamina D y una mayor expresión de VDR inducida por E2 (Crescioli, 2021, p. 5).

Vitamina D y obesidad: homeostasis de la glucosa y la resistencia a la insulina

Estudios previos han señalado la relación inversa entre los bajos niveles séricos de 25-(OH)-D y con la mayoría de los parámetros de la obesidad: como el índice de masa corporal (IMC), la masa grasa total, la adiposidad subcutánea y visceral, y la circunferencia de la cintura (Bennour et al., 2022, 6). Existen receptores de vitamina D (VDR) en más de 30 tejidos diferentes, como en páncreas, hígado, músculo, preadipocitos primarios y adipocitos diferenciados. Recientemente se ha demostrado una expresión aumentada de VDR tipo mRNA en tejido adiposo visceral y subcutáneo en individuos obesos, lo que sugiere un rol en la adipogénesis, lipogénesis, lipólisis e inflamación (Contreras-Bolívar et al., 2021, p. 5).

La acumulación de lípidos en el tejido adiposo en individuos con obesidad altera la secreción de adipocinas y citocinas proinflamatorias⁵ que contribuyen a un estado inflamatorio crónico generando una resistencia a la insulina a nivel local y sistémico (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017, p. 202). Evidencia clínica y experimental indican que la obesidad induce un bajo grado de respuesta inflamatoria crónica en tejido

⁵ Las citocinas pro inflamatorias secretadas en el tejido adiposo pueden inducir directamente resistencia a la insulina, estas incluyen: resistina, TNF- α , IL-6, IL-18, IL-1 β , Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y Angiotensina II (Gutiérrez-Rodelo et al., 2017, p. 202).

adiposo, hepático y muscular; lo que contribuye a un estado de resistencia a la insulina y genera disfunción del sistema metabólico. En pacientes con obesidad se han detectado niveles elevados de marcadores inflamatorios, así como una correlación entre estos marcadores y la presencia de tejido adiposo abdominal. Además, se ha demostrado un incremento de la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo que pueden secretar citocinas proinflamatorias como resistina, TNF- α , IL-6, IL-18, IL-1 β , proteína 1 de quimiotaxis monocítica y angiotensina II, lo que contribuye al estado inflamatorio e induce directamente resistencia a la insulina (Gutiérrez-Rodelo, 2017, p. 202).

A menudo la obesidad y la resistencia a la insulina se asocian a deficiencia de vitamina D, lo que podría explicarse por el secuestro y/o dilución en el tejido adiposo dado que la vitamina D es liposoluble (Contreras et al., 2021, p. 6). En modelos animales se ha demostrado que el tejido adiposo del cuerpo puede acumular cerca del 10-12% de la dosis suplementada de vitamina D (Hetta et al., 2019, p. 2816). Indicatti-Fiamenghi et al. (2021, p. 277) realizaron un metaanálisis entre 3155 artículos para evaluar el riesgo relativo de la asociación entre obesidad y deficiencia de vitamina D en población pediátrica. De un total de 24,600 niños y adolescentes evaluados encontraron un riesgo relativo de 1.41 lo que demuestra una asociación entre obesidad y deficiencia de vitamina D.

Los estudios en modelos animales han indicado que la deficiencia de vitamina D puede inhibir la síntesis de insulina en el páncreas. Los niveles de vitamina D alteran la concentración de calcio en las membranas celulares de los tejidos sensibles a la insulina; además, parece tener un rol regulador en las células β pancreáticas durante la apertura y cierre de los canales de calcio en la liberación de insulina y, probablemente, mejora la sensibilidad a la insulina estimulando la expresión de receptores de insulina y de receptores delta activados por proliferadores de peroxisoma (PPAR- δ)⁶ (Contreras et al., 2021, p. 4). Del mismo modo, la

⁶ Los receptores PPAR se clasifican dentro de la subfamilia de receptores nucleares de clase II, al igual que los receptores de hormonas tiroideas y de la vitamina D. Se expresan mayoritariamente en el hígado, y en menor medida, en el corazón, riñón, músculo esquelético e intestino. Estos receptores

desfosforilación de los transportadores de glucosa 4 (GLUT-4) puede afectarse por la regulación intracelular y extracelular de las concentraciones de calcio reduciendo el transporte de glucosa estimulada por insulina (Contreras et al., 2021, p. 7). Por otro lado, se ha reportado una asociación entre los efectos de la inflamación crónica y la resistencia a la insulina. La vitamina D tiene una función protectora contra la apoptosis de células β inducida por citocinas regulando la expresión y actividad de estas citocinas, mejorando la sensibilidad a la insulina y reduciendo los efectos de la inflamación (Contreras et al., 2021, pp. 7-8).

En un estudio con población adulta, en una muestra de 69 sujetos con diabetes mellitus tipo 2 comparada con 60 sujetos sanos se encontraron valores de deficiencia de 25-(OH)-D similares y no se encontró relación con la resistencia a la insulina o los valores de HbA1c (Al-Shoumer et al., 2013, p. 285). En 2003 Alemzadeh y colaboradores, realizaron un estudio con 127 niños y adolescentes obesos entre 6 y 17 años observando que la asociación, por un lado, de la deficiencia de vitamina D y, por otro, la suficiencia de vitamina D, fue similar en ambos casos con el IMC. Sin embargo, los niveles de 25-(OH)-D se correlacionaron de forma positiva con la sensibilidad a la insulina mediada por el tejido adiposo, pero se correlacionaron de forma negativa con HbA1c, lo que implica que los niños y adolescentes con hipovitaminosis D pueden incrementar el riesgo de desarrollo de alteraciones en el metabolismo de la glucosa (Ramin et al., 2008, p. 184).

En un estudio dirigido a determinar la relación entre deficiencia de vitamina D e hiperglucemia en 96 niños entre 11 a 17 años con obesidad se observó una frecuencia de hiperglucemia en niños obesos con deficiencia de vitamina D del 54.9%, mientras que los niños obesos sin deficiencia de vitamina D la frecuencia de hiperglucemia fue del 37.8%, por lo que el análisis estadístico demuestra que no

están implicados en la expresión de genes que codifican proteínas y enzimas clave en el metabolismo energético especialmente de ácidos grasos y glucosa, genes implicados en la diferenciación celular y potenciando los efectos de la insulina disminuyendo la resistencia hística a la acción de esta hormona (Vázquez et al., 2000, pp. 302-303)

hay una diferencia significativa en la incidencia de hiperglucemia entre ambos grupos (Juliaty, 2021, pp. 201).

Deficiencia de Vitamina D

La prevalencia mundial de la carencia de vitamina D es incierta. En países desarrollados como E.U.A., Canadá y Europa, se ha reportado una prevalencia de deficiencia en población general del 24%, 37% y 40% respectivamente, mientras que la prevalencia de deficiencia severa (<30 nmol/L o <12 ng/ml) es del 5.9%, 7.4% y 13% respectivamente (Amrein et al., 2020, p.1499). La deficiencia de 25-(OH)-D es más alta en ancianos, pacientes con obesidad y pacientes hospitalizados (Sizar et al., 2022, p. 2). En E.U.A., la prevalencia de deficiencia de 25-(OH)-D en población pediátrica entre 1 a 11 años se ha estimado en 15% (Indicatti-Fiamenghi et al., 2021, p. 273); la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición NHANES 2001-2004 en E.U.A., demostró que la deficiencia de vitamina D se observa con mayor frecuencia en población afroamericana e hispana (Mansbach et al., 2009, p. 2).

En un consenso emitido por científicos y expertos en nutrición sugieren que la concentración sérica de 25-(OH)-D mínima aceptable para mantener la salud ósea y la salud en general es ≥ 75 nmol/L (Ramin, 2008, p. 184). De acuerdo a la American Association of Clinical Endocrinology, en 2011 emitió sus recomendaciones donde se define una concentración adecuada mayor a 77.5 nmol/L (≥ 30 ng/ml), la insuficiencia entre 52.5-72.5 nmol/L (21-29 ng/ml) y la deficiencia en los niveles séricos menores a 50 nmol/L (≤ 20 ng/ml) (Carbonell; 2019; p. 445). Por su parte, la American Academy of Pediatrics define que un nivel de vitamina 25-(OH)-D en < 5 ng/ml es una carencia severa, < 15 ng/ml es una carencia y de 15-20 ng/ml es una deficiencia (Gün, 2020, p. 742).

Utilidad del HOMA-IR para evaluar el estado de resistencia a la insulina en población pediátrica con obesidad y deficiencia de vitamina D

El índice *Homeostasis Model Assessment* for Insuline Resistance (HOMA-IR)⁷ propuesto por Mathews y colaboradores en 1985 es el método más utilizado para determinar la resistencia a la insulina en población pediátrica; el cual consiste en una técnica basada en modelos matemáticos que establecen una relación entre sensibilidad a la insulina y la función de las células β utilizando las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno (Martínez et al., 2011, p. 400). El modelo se calibra con una función celular β de 100% y una resistencia a la insulina normal de 1, sin embargo, no es posible hacer una distinción entre la sensibilidad a la insulina hepática y periférica. Actualmente el HOMA2-IR es una actualización por computadora con soluciones no lineales que considera las variaciones de resistencia a la glucosa a nivel hepático y periférico (Tagi, 2019, p. 5). El punto de corte para identificar resistencia a la insulina varía ampliamente en diversas poblaciones según la edad, el origen étnico, el sexo y el estado de salud, entre otras variables. Aunque algunos estudios en adultos han sugerido puntos de corte desde 2.5 para el diagnóstico de resistencia a la insulina.

En un estudio transversal aleatorizado de 2,160 participantes adultos, Ehrampoush et al. (2021, p. 327) observaron una relación inversa y significativa entre los niveles de vitamina D y todos los índices de resistencia a la insulina. De este modo, la vitamina D parece ser necesaria para la secreción normal de insulina. Hetta et al. (2019, pp. 2814-2815) examinaron la concentración de 25-(OH)-D en 101 pacientes adultos obesos prediabéticos y 50 controles sanos para evaluar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y los indicadores metabólicos IMC, glucosa en ayuno, HOMA-IR y HbA1c. Los niveles de vitamina D entre los pacientes obesos prediabéticos fue de 32.7% con deficiencia, 40.6% con insuficiencia y 26.7% con suficiencia. Al analizar los niveles de vitamina D con los cuatro indicadores

⁷ El HOMA-IR se calcula con la siguiente fórmula: $HOMA-IR = [(insulina\ plasmática\ en\ ayuno\ mU/ml) (glucosa\ plasmática\ en\ ayuno\ mmol/L)] / 22.5$. (Martínez et al., 2011, p. 400);

metabólicos se observó una correlación inversa significativa, lo que proporciona evidencia de un riesgo incrementado de desarrollar pre-diabetes en adultos con deficiencia de vitamina D. En un estudio realizado en individuos mexicanos sin diabetes entre 20 y 79 años para determinar el mejor índice subrogado de resistencia a la insulina en relación al valor M obtenido con el método de referencia mediante CEH, demostró que el índice con mejor correlación al valor de M fue HOMA2%S y; por otro lado, el índice con mayor área bajo la curva de ROC fue HOMA-IR con un punto de corte para identificar resistencia a la insulina de 1.22 (Almeda et al., 2018, pp. 54).

Diferentes estudios han tratado de identificar los valores normales de este modelo en niños y adolescentes. De acuerdo con Shashai et al. (2016), en sujetos con peso normal un valor mayor a 1.68 se considera como un estado “no fisiológico”, mientras que en sujetos con sobrepeso y obesidad el punto de corte se eleva a 3.42. El punto de corte de 3.16 sugerido por Keskin et al. (2005) para el diagnóstico de resistencia a la insulina en niños es de los más utilizados. Sin embargo, se ha observado que el índice HOMA aumenta con la edad y con el estadio puberal de los niños y los adolescentes (Martínez et al., 2011, p. 401).

Durante un estudio longitudinal aleatorizado controlado se analizaron 150 niños entre 5 a 17 años, 92 niños obesos y 58 no obesos, para determinar la asociación entre vitamina D con resistencia a la insulina y obesidad en niños; en el que se observó una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en niños obesos comparado con los niños de peso normal y sobrepeso. Los niveles séricos de 25-(OH)-D demostraron una correlación negativa con el HOMA-IR en pacientes obesos; por otro lado, los niveles de 25-(OH)-D se asociaron con resistencia a la insulina de manera independiente a la obesidad (Gün et al., 2020, pp. 742-743). García et al. (2007, pp. 486-489) realizaron un estudio descriptivo transversal para establecer los valores de referencia de los índices HOMA, QUICKI⁸, insulina y

⁸ El Quantitative Insulin Sensitivity Check Index es otro método ampliamente difundido en la determinación de resistencia a la insulina en población pediátrica que se basa en un modelo logarítmico calculado a partir de las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno mediante la

péptido C en niños sanos y un punto de corte para valorar el riesgo cardiovascular en población infantil. Con una muestra de 372 niños entre 1 mes a 18 años de edad se observó que los valores de glucemia, insulina, péptido C y el índice HOMA aumentan con la edad y el estadio puberal de forma significativa mientras que el índice QUICKI por el contrario disminuye. Los valores obtenidos para la percentil P90 para cada variable fueron: insulina 15.05 mU/ml, péptido C 2.85 ng/ml, índice HOMA 3.43 e índice QUICKI 1.10.

Suplementación de vitamina D

Algunas organizaciones recomiendan iniciar la suplementación de vitamina D en grupos de alto riesgo sin necesidad de una monitorización previa de las concentraciones de 25-(OH)-D, por ejemplo: pacientes con tez oscura⁹ (africanos y centroamericanos), sujetos con poca o nula exposición solar, lactantes de menos de 1 año con lactancia materna exclusiva y pacientes con obesidad (Carbonell, 2019, p. 446).

Actualmente no existe un consenso sobre la dosis necesaria de suplementación de vitamina D en población general para mejorar los resultados en salud. Asumiendo una mínima exposición a la luz solar debido a los riesgos a la salud que conlleva la exposición excesiva a los rayos UV-B, en 2011 el Institute of Medicine de Estados Unidos (IOM) considera que una ingesta de 400 UI/día de vitamina D es suficiente para cubrir las necesidades de todos los individuos, desde el nacimiento hasta los 70 años, para ambos sexos, incluyendo a las mujeres embarazadas y lactantes (Flores et al., 2012, pp. 28). Por su parte, la American Association of Clinical Endocrinology emitió sus propias recomendaciones el mismo año basadas en una amplia revisión sobre los efectos calcémicos y no calcémicos de la vitamina,

siguiente fórmula: $QUICKI = 1 / [(\log \text{ insulina plasmática en ayuno mU/ml}) + (\log \text{ glucosa plasmática en ayuno mg/dl})]$ (Martínez et al., 2011, p. 401).

⁹ La melanina de la piel pigmentada absorbe los fotones de la UV-B y se comporta como un protector solar natural, por lo que las personas de piel oscura requieren hasta 5-10 veces más exposición solar que las de piel clara para sintetizar cantidades similares de vitamina D (Masvidal et al., 2012, p. 3).

difiendo en una dosis con 200 UI/día más altas para los individuos entre 1 y 70 años y de 400 UI/día más altas para los adultos mayores de 70 años (Flores et al., 2012, pp. 29).

La leche materna tiene un bajo contenido en vitamina D que varía entre 4 a 100 UI/L dependiendo de las reservas maternas, la alimentación y la exposición solar de la madre, por lo que la Asociación Española de Pediatría recomienda suplementar con vitamina D al menos hasta los 12 meses de edad con una dosis de 400 UI/día (Manzano et al., 2019, p. 4), lo que ha demostrado ser suficiente para mantener los niveles séricos de 25-(OH)-D por arriba de 50 nmol/L en infantes alimentados exclusivamente al seno materno (Flores et al., 2012, p. 27).

Amrein, et al. (2020, p.1501) recomiendan una dosis diaria de 800 UI de Vitamina D, suficiente para alcanzar el objetivo de un nivel de 25-(OH)-D ≥ 50 nmol/L en la mayoría de los individuos sanos. Contreras et al. (2021, p. 17) mencionan que una dosis diaria entre 600-4.000 UI incrementa los niveles de 25-(OH)-D cerca de 50 ng/mL mejorando la resistencia a la insulina y otros trastornos asociados.

Por otro lado, existen distintas pautas para la suplementación en pacientes con hipovitaminosis D. En caso de deficiencia, se suele iniciar una dosis de carga¹⁰ de 50.000 UI cada semana por 6 semanas o de 30.000 UI cada semana por 10 semanas, posterior a la normalización se continua con una dosis de 400-800 UI/día. En caso de insuficiencia, se suele iniciar una dosis de carga de 25.000 UI cada semana por 6 semanas o 15.000 UI cada semana por 10 semanas (Carbonell, 2019, p.446). En un metaanálisis realizado por Mirhosseini y colaboradores evaluaron los resultados de glicemia en adultos con riesgo de diabetes mellitus-2 donde la suplementación de colecalciferol (Vitamina D3) redujo significativamente los niveles de HbA1c, los niveles de glucosa en plasma y los niveles de HOMA-IR (citado por

¹⁰ Cuando se dan dosis de carga a las 4 semanas posteriores a la última dosis es necesario realizar determinación de la calcemia al mes, y a los 3 meses la calcemia, la fosfatemia, las fosfatasas alcalinas y la PTH. Una vez alcanzados los niveles óptimos no se recomienda la determinación rutinaria de 25-(OH)-D (Carbonell, 2019, p.446).

Contreras, et al., 2021, p. 7). Talari et al. (2019, p. 428) en un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo en adultos entre 45 a 85 años diabéticos, con enfermedad isquémica cardíaca y diagnosticados con deficiencia de vitamina D, observaron que un esquema de 50.000 UI de vitamina D cada 2 semanas por 6 meses en combinación con ácidos grasos omega-3 resultó en una reducción significativa en los niveles de glucosa en ayuno e incrementa la sensibilidad a la insulina. Elizondo et al. (2010, p. 1809) recomiendan en niños obesos suplementar con dosis de 50.000 UI de Vitamina D2 en 2 veces a la semana por 8-12 semanas y posterior continuar con dosis de 1.000-2.000 UI de Vitamina D3 al día, mientras que en niños no obesos recomiendan una dosis de 400-1.000 UI de Vitamina D3 al día.

En la actualidad, la industria alimentaria enriquece con distintas cantidades de vitamina D alimentos como leche, margarina, mantequilla, jugo de naranja, pan y cereales (Bennour et al., 2022, p. 2). La suplementación de alimentos varía de acuerdo a las características de cada región del mundo y está encaminada a erradicar el raquitismo en la población, así como la prevención de osteomalacia y osteoporosis. Desde 1930 en E.U.A. y Reino Unido tienen la recomendación de fortificar los alimentos como la leche para prevenir la deficiencia de vitamina D (Amrein, et al., 2020, pp.1501). Recientemente se realizó una modificación en la Norma Oficial Mexicana NOM-051 hecha oficial en Octubre de 2020, en donde se recomienda un incremento en la ingesta diaria de Vitamina D de 200 UI a 400 UI (Flores, 2021, p. 392). Aunque la intoxicación por vitamina D es rara, puede ocurrir a dosis excesivas y administrada durante periodos prolongados ocasionando nefrocalcinosis secundario a hipercalcemia e hipercalciuria (Amrein, et al., 2020, p.1501), por lo que se debe cuidar una ingesta y suplementación adecuada de acuerdo a las necesidades de cada persona.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La vitamina D juega un papel clave en la regulación de la sensibilidad a la insulina y la homeostasis de la glucosa, por lo que su deficiencia puede contribuir a un mayor deterioro de la función metabólica. La obesidad, en sí misma, es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina, y la deficiencia de vitamina D puede exacerbar este riesgo. Esta relación cobra aún más relevancia en la población mexicana. México enfrenta una alta prevalencia de obesidad infantil, sobretodo en edad escolar, lo que pone a los niños mexicanos en un mayor riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. Actualmente, distintos estudios clínicos y resultados de investigación sugieren esta relación, sin embargo, la información y la evidencia científica aún es limitada en población pediátrica, particularmente, mexicana.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En pacientes pediátricos entre los 5 a 18 años de edad diagnosticados con obesidad, ¿existe una relación entre la deficiencia de vitamina D y el estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR?

JUSTIFICACIÓN

En México se ha declarado emergencia sanitaria la epidemia de obesidad. De acuerdo con la encuesta ENSANUT 2021, en una muestra representativa a nivel nacional de 2,569 niñas y niños de 5 a 11 años, la prevalencia de obesidad se encontró en 18.6% de los escolares, que, al comparar con encuestas anteriores, se encontró un aumento en la prevalencia de obesidad en hombres (Shamah-Levy, 2021, p. 269). En los siguientes 30 años, el tratamiento representará para México cerca del 8.9% del gasto anual en salud. El reconocimiento de esta problemática ha llevado a la instrumentación de políticas y estrategias públicas como el nuevo

etiquetado frontal¹¹ de advertencia sobre el contenido nutrimental en los alimentos que entró en vigor el pasado 1 de Octubre de 2019 (Kánter-Coronel, 2021, pp. 1-6).

La mayoría de las funciones no esqueléticas de la vitamina D, como la modulación del sistema inmunológico, se desarrollaron antes de que se estableciera su regulación de la homeostasis del calcio y la remodelación ósea. La vitamina D parece tener un rol regulador en las células β pancreáticas durante la apertura y cierre de los canales de calcio para la liberación de insulina y en la sensibilidad a la insulina. Estudios previos han demostrado la asociación entre la obesidad y la resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR en pacientes pediátricos. La participación de la vitamina D en la homeostasis de la glucosa y en las células β pancreáticas; así como su alta prevalencia de su deficiencia en población pediátrica, hace necesario su estudio para conocer su comportamiento y asociación a otras complicaciones más allá del metabolismo óseo como la insulinoresistencia.

Por lo tanto, comprender y abordar la relación entre la deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina en pacientes pediátricos obesos es crucial para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento más efectivas en el contexto de la salud.

HIPÓTESIS

H0:

En los pacientes pediátricos entre los 5 a 18 años de edad diagnosticados con obesidad no hay relación entre la deficiencia de vitamina D y el estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR.

¹¹ Plasmado en la reforma a la Ley General de Salud el 8 de Noviembre de 2020 en el DOF, permitiendo actualizar la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010 (Kánter-Coronel, 2021, pp. 1)

H1:

Existe una relación entre la deficiencia de vitamina D y el estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR en pacientes pediátricos entre los 5 a 18 años de edad diagnosticados con obesidad.

OBJETIVO DE ESTUDIO

Evaluar si existe relación entre la deficiencia de vitamina D de acuerdo al punto de corte recomendado por la American Association of Clinical Endocrinology y el estado de resistencia a la insulina de acuerdo al punto de corte para el HOMA-IR sugerido por Keskin et al. (2005) de 3.16 para el diagnóstico de resistencia a la insulina en niños, en pacientes pediátricos entre los 5 a 18 años de edad diagnosticados con obesidad del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de Febrero del 2022 - Abril del 2023.

Objetivos específicos

- Conocer la diferencia entre sexos en los niveles de 25-(OH)-D.
- Conocer la diferencia entre sexos del estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR.
- Evaluar la diferencia entre grupos según los niveles de 25-(OH)-D y su relación al estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR.

MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

Diseño de investigación

El diseño de investigación es de tipo observacional, transversal y descriptivo-analítico.

Universo de población

El universo de población estudiado comprende a pacientes mexicanos en edad pediátrica entre los 5 a 18 años de edad con diagnóstico con obesidad ($IMC \geq P95$ para la edad y sexo) y que se encuentren en seguimiento en la Consulta Externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Además, dichos pacientes cuentan con mediciones séricas de 25-(OH)-D, insulina en ayuno y glucosa en ayuno dentro del periodo de Febrero del 2022 - Abril del 2023.

Criterios de selección

Tabla 1. Criterios de selección

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">- Nacionalidad mexicana- Sexo indistinto- Población pediátrica ≥ 5 años y < 18 años registrada en la Consulta Externa del Hospital Infantil de México Federico Gómez dentro del periodo de Febrero del 2022 - Abril del 2023- $IMC \geq P95$ para la edad y sexo (Obesidad)- Mediciones séricas de 25-(OH)-D, insulina en ayuno y glucosa en ayuno	<ul style="list-style-type: none">- Diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2- Insuficiencia hepática- Insuficiencia renal- Enfermedades oncológicas- Enfermedades de la glándula tiroides- Enfermedades de las glándulas paratiroides- Síndrome de ovario poliquístico- Trastornos de la glándula hipofisiaria- Trastornos del cortisol- Trastornos de mala absorción intestinal- Tratamiento con glucocorticoides sistémicos- Tratamiento con citotóxicos sistémicos- Tratamiento con quimioterapia- Tratamiento con radioterapia

Muestra de población

Se seleccionó una muestra por conveniencia de acuerdo a los criterios de selección. Se realizó la recolección de datos a partir de la base de registro de pacientes con diagnóstico de obesidad del Archivo Clínico y de la base de registro de pacientes con medición sérica de 25-(OH)-D del Laboratorio de Endocrinología del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de Febrero del 2022 - Abril del 2023. La recolección de datos antropométricos se obtuvo de forma indirecta a través de los expedientes clínicos registrados de cada paciente con la valoración médica más cercana a la fecha en que se realizó la medición de 25-(OH)-D y el cálculo del HOMA-IR. Los resultados de las mediciones séricas de 25-(OH)-D, insulina en ayuno y glucosa en ayuno se obtuvieron de la base de resultados reportados por el Laboratorio de Endocrinología y el Laboratorio Central del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo. Se utilizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución de los datos. Para la presentación de datos cuantitativos se obtuvieron la media, la varianza y la desviación estándar (DE); para los datos cualitativos se utilizaron la frecuencia y el porcentaje. La relación de variables fue evaluada a través de una prueba Chi-cuadrada y para el análisis de la varianza entre grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. El nivel de significancia estadística es $p < 0.05$. El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa IBM SPSS Statistics 25.0.

Variables

Tabla 2. Descripción de variables

VARIABLE	NATURALEZA	ESCALA	VALORES
Edad	Cuantitativa	Intervalo discreto	Años cumplidos
Sexo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Hombre Mujer
IMC	Cuantitativa	Intervalo continuo	Normal (<P85) Sobrepeso (\geq P85 y <P95) Obesidad (\geq P95)
Niveles séricos de 25-(OH)-D	Cuantitativa	Intervalo continuo	Suficiente (\geq 30 ng/ml) Insuficiente (21-29.9 ng/ml) Deficiente (\leq 20.9 ng/ml)
HOMA-IR	Cuantitativa	Intervalo continuo	\geq 3.16 <3.16

Definición conceptual de variables

Edad: Tiempo en años cumplidos que ha vivido una persona desde su nacimiento. El valor para la edad se expresó en números enteros.

Sexo: Conjunto de características biológicas y fisiológicas que caracterizan a un individuo. Los valores para el sexo son masculino o femenino.

IMC: El Índice de Masa Corporal (IMC) es un cálculo numérico que mide la relación entre el peso (kg) y la talla (m²) de una persona. El valor del IMC se clasificó de acuerdo con los percentiles de la OMS para el sexo y la edad.

Niveles séricos de 25-(OH)-D: La 25 hidroxivitamina D es el metabolito circulante no unido a proteínas de mayor concentración y con vida media más larga que sirve de precursor para la producción de 1,25 dihidroxivitamina D o 1,25-(OH)₂D (la forma activa de la vitamina D). El valor de 25-(OH)-D se clasificó de acuerdo con los puntos de corte recomendados por la American Association of Clinical Endocrinology.

HOMA-IR: El índice *Homeostasis Model Assessment for Insuline Resistance* (HOMA-IR) es un método para determinar la resistencia a la insulina basado en modelos matemáticos que establecen una relación entre sensibilidad a la insulina y la función de las células β utilizando las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno. El valor de HOMA-IR se clasificó de acuerdo al punto de corte 3.16 sugerido por Keskin et al. (2005) para el diagnóstico de resistencia a la insulina en niños.

RESULTADOS DEL ESTUDIO

Para el análisis final se seleccionaron 31 pacientes, de los cuales 58.1% fueron del sexo femenino y 41.9% del sexo masculino. De acuerdo a la edad, se encontró una media de 12.29 años, con una varianza de 9.080 y una DE de 3.013. De acuerdo con los niveles séricos de 25-(OH)-D, se encontró una media de 21.15 ng/ml, con una varianza de 91.48 y una DE de 9.56. Pero, de acuerdo con los puntos de corte recomendados por la American Association of Clinical Endocrinology, el 51.6% de los pacientes tenían deficiencia de 25-(OH)-D, de los cuales 62.5% fueron del sexo femenino (Tabla 3).

Tabla 3. Niveles de 25-(OH)-D por Sexo

Frecuencia

		Sexo		Total
		Femenino	Masculino	
Niveles 25-OH-D	Suficiente	3	4	7
	Insuficiente	5	3	8
	Deficiente	10	6	16
Total		18	13	31

De acuerdo al HOMA-IR, se encontró una media de 5.31, con una varianza de 13.16 y una DE 3.62. Al aplicar el punto de corte del HOMA-IR propuesto por Keskin et al. (2005), el 61.3% de los pacientes tenían resistencia a la insulina siendo el grupo

predominante el de pacientes con deficiencia de 25-(OH)-D. Dentro del grupo de pacientes con resistencia a la insulina, el 57.9% fueron del sexo femenino (Tabla 4).

Tabla 4. HOMA-IR y Niveles de 25-(OH)-D

Frecuencia

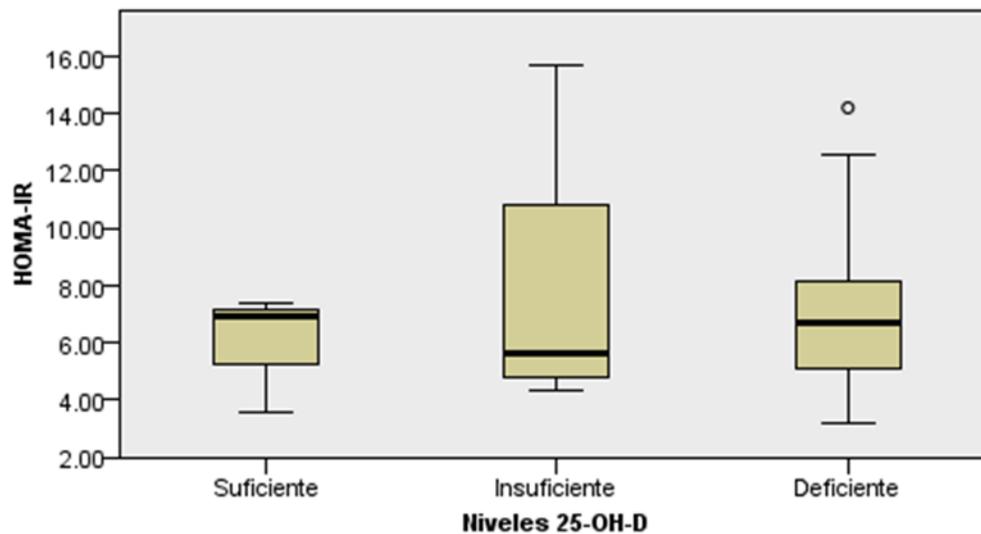
		HOMA-IR		Total
		<3.16 Sin resistencia a la insulina	≥3.16 Con resistencia a la insulina	
Niveles 25-OH-D	Suficiente	4	3	7
	Insuficiente	4	4	8
	Deficiente	4	12	16
Total		12	19	31

Para evaluar si existe asociación entre los niveles de 25-(OH)-D y el estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR se realizó una prueba independiente de Chi-cuadrada, donde se observó un valor de $p=0.259$, por lo que no hay una relación estadística significativa entre las dos variables.

Para corroborar si existen diferencias significativas entre los grupos según los niveles de 25-(OH)-D y su relación con el estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR se realizó la prueba de Kruskal-Wallis. Se obtuvo un valor de $p=0.839$, por lo que no es posible rechazar la hipótesis nula con los datos disponibles.

Como se puede ver en la Gráfica 1, a pesar de mostrar una tendencia de distribución simétrica en los valores del HOMA-IR para el grupo con deficiencia de 25-(OH)-D, no es posible realizar una asociación con el resto de los grupos entre los niveles de 25-(OH)-D y el HOMA-IR.

Gráfica 1. Prueba de Kruskal-Wallis entre las categorías de Niveles 25-(OH)-D y el HOMA-IR



DISCUSIÓN

México enfrenta una alta prevalencia de obesidad infantil y de niños con deficiencia de vitamina D. De acuerdo con la encuesta ENSANUT, 17.2% de niños entre 5-11 años tenía deficiencia de Vitamina D (ENSANUT 2018-2019) y el 18.6% tenía obesidad (ENSANUT 2021).

La vitamina D es clave en la regulación de la sensibilidad a la insulina y su deficiencia contribuye al deterioro de la función metabólica. La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina, y la deficiencia de vitamina D puede exacerbar este riesgo. Por ello, es necesario investigar la relación entre la deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina en pacientes pediátricos obesos.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio no es posible establecer una relación estadística entre la deficiencia de vitamina D y el estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR en pacientes pediátricos con obesidad entre 5 a 18 años de edad. La población pediátrica del Hospital Infantil de México Federico

Gómez padece comorbilidades y/o se encuentran bajo esquemas de tratamiento que interfieren con el metabolismo y/o funciones de la vitamina D.

De este modo, al aplicar los criterios de selección de muestra, el tamaño tuvo un número pequeño de participantes lo cual limitó la potencia estadística de las pruebas. Una población de estudio más grande y con un perfil de pacientes sin otros factores conocidos que interfieran en el metabolismo y/o funciones de la vitamina D podría ayudar a obtener con mayor precisión la magnitud de la asociación entre la deficiencia de vitamina D y el estado de resistencia a la insulina.

A pesar de que el tamaño de muestra podría haber influido en los resultados obtenidos, no implica que no exista alguna relación entre la deficiencia de vitamina D y el estado de resistencia a la insulina. Dadas las múltiples funciones exocrinas, paracrinas y autocrinas de la vitamina D reportadas en distintos trabajos de investigación, no es posible descartar con este estudio su posible participación en la sensibilidad celular a la insulina en pacientes pediátricos con obesidad y deficiencia de vitamina D.

Los resultados derivados del análisis estadístico evidencian una relación entre la deficiencia de vitamina D y obesidad. Se observó que la mitad de los pacientes estudiados tenía deficiencia de vitamina D. Esto se explica probablemente por el secuestro y/o dilución de la vitamina D en el tejido adiposo dado que es una sustancia liposoluble.

También se observó que el sexo femenino fue predominante en la asociación de la deficiencia de vitamina D y el estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR. Por un lado, se sabe que la vitamina D y los estrógenos actúan en sinergia logrando una mayor expresión de VDR. Los VDR participan en distintos procesos fisiológicos del metabolismo energético y su expresión se ve aumentada en el tejido adiposo visceral y subcutáneo. Dicho aumento se asocia a la secreción de adipocinas y citocinas proinflamatorias que contribuyen a un estado inflamatorio

crónico que contribuye a una resistencia a la insulina a nivel local y sistémico. Por otro lado, los cambios en los niveles séricos de estrógenos generan modificaciones en la concentración sérica de calcio ionizado, en la secreción de hormona paratiroidea y en la producción de vitamina D. Para establecer la relación entre los niveles de estrógenos y la deficiencia de vitamina D sería necesario medirlos en la muestra de estudio.

Aunque no fue posible identificar una relación entre la deficiencia de vitamina D y el estado de resistencia a la insulina de acuerdo al HOMA-IR, este estudio puede ser un punto de partida para nuevas investigaciones.

CONCLUSIÓN

Este estudio sugiere que, aunque se encontró una prevalencia considerable de deficiencia de 25-(OH)-D y resistencia a la insulina en la población pediátrica entre los 5 a 18 años de edad diagnosticados con obesidad, no se encontró una asociación directa entre ambos factores. Es importante tener en cuenta que este estudio se basó en una muestra limitada. Se recomienda realizar investigaciones adicionales con una muestra más grande sin otras comorbilidades concomitantes ni tratamientos médicos que interfieran en la medición sérica, el metabolismo y/o funciones biológicas de la vitamina D para obtener conclusiones más sólidas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En este estudio se han identificado las siguientes limitaciones:

- Tamaño de la muestra pequeño
- Estudio únicamente válido en la población estudiada
- Una única observación en el tiempo para cada paciente
- Desconocer los niveles séricos de 25-(OH)-D, insulina en ayuno y glucosa en ayuno previos al diagnóstico de obesidad
- Desconocer la etiología de la obesidad para cada paciente

BIBLIOGRAFÍA

1. Almeda Valdés, Paloma; Bello Chavolla, Omar Y.; Caballeros Barragán, César R.; et. al; (2018); “Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes”; Gaceta Medica de México; PubMed; 154 (2); pp. 50-55.
2. Al-Shoumer, Kamal; Al-Asoosi, Adnan; Ali, Aida; Nair, Vasanthy; (2013); “Does insulin resistance in type 2 diabetes alter vitamin D status?”; Primary Care Diabetes; Elsevier; 7; pp. 283-287.
3. Amrein, Kevin; Scherkl, Mario; Hoffmann, Magdalena; et. al; (2020); “Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide”; European Journal of Clinical Nutrition; Springer Nature; 74; pp. 1498-1513.
4. Bennour, Imene; Haroun, Nicole; Sicard, Flavie; Mounien, Lourdes; Landrier, Jean-Francois; (2022); “Vitamin D and obesity/Adiposity: a brief overview of recent studies”; Nutrients; 14, 2059; pp. 1-16.
5. Cabezas-Cerrato, J.; Araújo, D.; (2003); “Resistencia a la acción de la insulina. Evolución histórica del concepto. Técnicas para el estudio in vivo en humanos”; Servicio de Endocrinología y Nutrición; Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela; Coruña, España; Elsevier; 50 (10); pp. 396-406.
6. Carbonell Abella, Cristina; (2019); “Vitamina D: indicaciones para el cribado y tratamiento”; Actualizando la práctica asistencial; Formación Médica Continua en Atención Primaria; 26 (8); pp. 441-447.
7. Carlberg, Carsten; (2022); “Vitamin D in the context of evolution”; Nutrients; 14; 3018; pp. 1-12.

8. Contreras-Bolívar, Victoria; García-Fontana, Beatriz; García-Fontana, Cristina and Muñoz-Torres, Manuel; (2021); "Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice"; University Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España; 13; 3491; pp 1-25.
9. Coussens, Anna K., Wilkinson, Robert J., Hanifa, Yasmeeen; et. al. (2012); "Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment"; PNAS; 109 (38); 15449-15454.
10. Crescioli, Clara; (2021); "The role of estrogens and vitamin D in cardiomyocyte protection: a female perspective"; Biomolecules; 11; 1815; pp. 2-11.
11. Ehrampoush, Elham; Razzaz, Jalaledin Mirzay; Arjmand, Hossein; et. al; (2021); "The association of vitamin D levels and insulin resistance"; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; Elsevier; 42; pp. 325-332.
12. Elizondo-Montemayor, Leticia, et. al; (2010); "Serum 25-hydroxyvitamin D concentration, life factors and obesity in Mexican Children"; Clinical Research Center, Biotechnology and Health School; Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey; Monterrey, México; 18 (9); pp. 1805-1811.
13. Flores Mario; Barquera Simón; Sánchez Luz María; Lozada Ana; Macias Nayeli; Díaz Eulises; (2011); "Concentraciones séricas de vitamina D en niños mexicanos: Resultados de la ENSANUT 2006"; Instituto Nacional de Salud Pública; Primera edición; Cuernavaca, Morelos; México; pp. 1-15.
14. Flores, Mario E; Rivera-Pasquel, Marta; Valdez-Sánchez, Andrys; De la Cruz-Góngora, Vanessa; Contreras-Manzano, Alejandra; Shamah-Levy, Teresa; Villalpando, Salvador; (2021); "Vitamin D status in Mexican children 1 to 11

- years of age: an update from the Ensanut 208-19”; Departamento de Vigilancia de la Nutrición; Centro de Investigación en Nutrición y Salud; Instituto Nacional de Salud Pública; Cuernavaca, Morelos; México; 63 (3); pp. 382-393.
15. García Cuartero, B.; García Lacalle, C.; Jiménez Lobo, C.; González Vergaz, A.; Calvo Rey, C.; Alcázar Villar, M. J.; Díaz Martínez, E.; (2007); “Índice HOMA y QUICKI, insulina y péptido C en niños sanos. Puntos de corte de riesgo cardiovascular”; Anales de Pediatría; Hospital Severo Ochoa; Madrid, España; 66 (5); pp. 481-490.
 16. Gün, Emrah; Uzun, Kakan; Bolu, Semih; Arslanoglu, İlknur; Kocabay, Kenan; (2020); “Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with insulin resistance independently of obesity in children ages 5-17”; Primary Care Diabetes Europe; Elsevier; 14; pp. 741-746.
 17. Gutiérrez-Rodelo, Citlaly; Roura-Guiberna, Adriana; Olivares Reyes, Jesús Alberto; (2017); “Molecular mechanisms of Insulin Resistance: an update”; Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional; Gaceta Médica de México; PubMed; 153; 197-209.
 18. Gutiérrez-Rodelo, Citlaly; Roura-Guiberna, Adriana; Olivares-Reyes, Jesús Alberto; (2017); “Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update”; Gaceta Médica de México; México; 153; pp. 197-209.
 19. Hetta, Helal F.; Fahmy, Eman M.; Mohamed, Ghada A.; (2019); “Does vitamin D status correlate with insuline resistance in obese prediabetic patients? An Egyptian multicenter study”; Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews; Elsevier; 13; pp. 2813-2817.

20. Indicatti-Flamenghi, Verónica; de Mello, Elza Daniel; (2021); "Vitamin deficiency in children and adolescent with obesity: a meta-analysis"; *Jornal de Pediatria*; Elsevier; Brasil; 97 (3); pp. 273-279.
21. Jebeile, Hiba; S Kelly, Aaron; O'Malley, Grace; A Baur, Louise; (2022); "Obesity in children and adolescents: epidemiology, causes, assessment and management"; *The Lancet Diabetes Endocrinology*; Elsevier; 10; pp. 351-65.
22. Juliaty, Aidah; Dasril Daud, Mutmainnah; Seyawan Lisal, Johan; (2021); "Correlation between vitamin D deficiency and fastin blood glucosa levels in obese children"; *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*; Elsevier; 44; pp. 200-203.
23. Kánter-Coronel, Irma; (2021); "Magnitud del sobrepeso y obesidad en México: Un cambio de estrategia para su erradicación"; *Mirada Legislativa*, Instituto Belisario Domínguez, Senado de la República; Ciudad de México, México; 197; pp. 1-18.
24. Kawai, Tatsuo; V. Autieri, Michael; Scalia, Rosario; (2021); "Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity"; *American Journal of Physiology Cell Physiology*; 320 (3); pp. 375-391.
25. Keskin, M., Kurtoglu, S., Kendirci, M., Atabek, M. E., & Yazici, C. (2005); "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*, 115(4), pp. 500-503.
26. Mailhot, Genevieve; H. White, John; (2020); "Vitamin D and inmunity in infants and children"; *Nutrients*; 12; 1233; pp. 2-17.

27. Mansbach, J. M., Ginde, A. A., & Camargo, C. A., Jr; (2009); "Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D?"; *Pediatrics*; 124(5), pp. 1404–1410.
28. Manzano, S., Rodriguez, B., Piñeiro, R., Nuñez, E., Escrig, R., Cabrera, L., & Calvo, C; (2019); "Anexo 1: Utilización de vitamina D en pediatría"; *Asociación Española de Pediatría*; 26 de Marzo de 2019.
29. Martínez Basila, Azucena; Maldonado Hernández, Jorge; López Alarcón, Mardia; (2011); "Métodos diagnósticos de la resistencia a la insulina en la población pediátrica"; *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*; CDMX, México; 68 (5); pp. 397-404.
30. Masvidal Aliberch, R. M.; Ortigosa Gómez, S.; Baraza Mendoza, M. C.; García Algar, O.; (2012); "Vitamina D: fisiología y aplicabilidad clínica en pediatría"; *Anales de Pediatría*; *Asociación Española de Pediatría*; Elsevier; Barcelona, España; 77 (4); pp. 279.e1-279.e10.
31. Olivares Reyes, Jesús Alberto; Arellano Plancarte, Aracelli; (2008); "Bases moleculares de las acciones de la insulina"; *Departamento de bioquímica*; *Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN*; México; 27 (1); pp. 9-18.
32. Organización Mundial de la Salud; (2020); "Directrices de la OMS sobre actividad física y hábitos sedentarios: de un vistazo"; Ginebra; pp. 1-17.
33. Organización Mundial de la Salud; (2021); "Sobrepeso y Obesidad"; Ginebra; revisado el 09-03-2022.

34. Pérez-Herrera, Aleyda; Cruz-López, Miguel; (2019); "Situación de la obesidad infantil en México"; *Nutrición Hospitalaria*, México, 36 (2); pp. 463-469.
35. Ramin Alemzadeh; Jessica Kichler; Ghufran Babar; Mariaelena Calhoun; (2008); "Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season"; *Metabolism Clinical and Experimental*; Medical College of Wisconsin; Milwaukee, USA; Elsevier; 57; pp. 183-191.
36. Shamah-Levy T, Romero-Martínez M, Barrientos-Gutiérrez T, Cuevas-Nasu L, Bautista-Arredondo S, Colchero MA, Gaona-Pineda EB, Lazcano-Ponce E, Martínez-Barnette J, Alpuche-Arana C, Rivera-Dommarco J.; (2022); "Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2021 sobre Covid-19. Resultados nacionales"; Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, México; Primera edición; pp. 2-324.
37. Shashaj, B., Luciano, R., Contoli, B., Morino, G. S., Spreghini, M. R., Rustico, C., Sforza, R. W., Dallapiccola, B., & Manco, M.;(2016); "Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians"; *Acta diabetologica*, 53(2), 251–260.
38. Sizar, Omeed; Khare, Swapnil; Goyal, Amandeep; Givler, Amy; (2022); "Vitamin D deficiency"; NCBI Bookshelf; National Library of Medicine; National Institutes of Health; last Update May 01 2022, pp 16-34.
39. Szu-Wen, Chang; Hung-Chang, Lee; (2019); "Vitamin D and health – The missing vitamin in humans"; *Pediatrics and Neonatology*; Science Direct; Taipei; Taiwan; 60; pp. 237-244.

40. Tagi, Verónica María; Giannini, Cosimo; Chiarelli, Francesco; (2019); “Insulin Resistance in Children”; *Frontiers in Endocrinology*; Department of Pediatrics, University of Chieti, Italy; 10:342; pp. 1-13.
41. Talari, Hamid Reza; Najafi, Vahid; Raygan, Fariba; (2019); “Long-term vitamine D high-dose n-3 fatty acids´supplementation improve markers of cardiometabolic risk in type 2 diabetic patients with CHD”; *British Journal of Nutrition*; 122; pp. 423-430.
42. Vázquez, M.; Laguna, JC.; (2000); “Receptores activados por proliferadores peroxisómicos (PPAR), metabolismo energético y aterosclerosis”; *Revista de Endocrinología, Diabetes y Nutrición*; Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; Elsevier; 47 (10); pp. 301-310.