

Déficit de vitamina D en una población pediátrica sana. La importancia de una adecuada profilaxis

**Vitamin D insufficiency in a
healthy pediatric population. The
importance of early prophylaxis**

10.20960/nh.03606

11/29/2021

Déficit de vitamina D en una población pediátrica sana. La importancia de una adecuada profilaxis

Vitamin D insufficiency in a healthy pediatric population. The importance of early prophylaxis

Inés Martínez Redondo¹, Ruth García Romero¹, Pilar Calmarza², Antonio de Arriba Muñoz¹, Diana Martínez-Redondo³, Alejandro Sanz París⁴

Departamentos de ¹Pediatría, ²Bioquímica y ⁴Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
³Departamento de Bioquímica. Histocell S.L. Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia. Derio, Bizkaia

Recibido: 07/03/2021

Aceptado: 22/07/2021

Correspondencia: Inés Martínez Redondo. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. C/ Isabel La Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
e-mail: inesmartinezr@hotmail.com

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses ni ningún tipo de compensación económica.

RESUMEN

Introducción: la vitamina D mantiene la concentración de calcio y fósforo dentro del rango fisiológico, permitiendo un metabolismo normal y la correcta mineralización de los huesos. Recientemente, la

deficiencia de vitamina D se ha relacionado no solo con el raquitismo sino también con el aumento del riesgo de otras patologías. El objetivo de este estudio descriptivo, observacional y transversal fue conocer los niveles de concentración de vitamina D en una población pediátrica sana y la situación actual en cuanto a la profilaxis. La determinación de la vitamina D se midió mediante la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D).

Material y métodos: se inscribieron 258 pacientes sanos de entre 3 meses y 15 años ($6,77 \pm 3,95$ años; 73,6 % de hombres).

Resultados: el valor medio de 25(OH)D fue de $26,60 \text{ ng/ml} \pm 8,02 \text{ ng/ml}$; el 20,9 % de la población mostró un nivel insuficiente. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de vitamina D de las distintas edades ($p = 0,002$), grupos étnicos ($p = 0,038$) y fototipos ($p = 0,000$). Además, se observó una mayor prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en los niños que nunca antes habían recibido suplementos de vitamina D (41,6 %) en comparación con los que habían tomado suplementos en el primer año de vida (16,7 %).

Conclusiones: el presente estudio muestra una alta prevalencia del déficit de vitamina D en los niños sanos y el beneficio de una correcta profilaxis en edades tempranas con suplementos de vitamina D.

Palabras clave: Vitamina D. Pediatría. Deficiencia de vitamina D. Raquitismo. Profilaxis.

ABSTRACT

Introduction: vitamin D maintains the concentration of calcium and phosphorus within the physiological range, allowing normal metabolism and bone mineralization. Recently, vitamin D deficiency has been related not only with rickets but also with an increased risk of other pathologies. The aim of this descriptive, observational, cross-sectional study was to assess vitamin D concentration levels in a

healthy pediatric population, as well as the current situation of prophylaxis. Vitamin D determination was measured by serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration.

Methods: a total of 258 healthy patients between 3 months and 15 years of age were enrolled (6.77 ± 3.95 years; 73.6 % were male).

Results: the mean value of 25-hydroxyvitamin D was $26.60 \text{ ng/mL} \pm 8.02 \text{ ng/mL}$, and up to 20.9 % of the population showed insufficient levels. Statistically significant differences in vitamin D levels were observed between ages ($p = 0.002$), ethnicity groups ($p = 0.038$), and skin types ($p = 0.000$). In addition, a higher prevalence of vitamin D insufficiency in children who had never previously received vitamin D supplementation (41.6 %) was observed compared to those that had taken supplementation in the first year of life (16.7 %).

Conclusion: our study shows a high prevalence of vitamin D deficiency among healthy children, and the benefit of prophylaxis with vitamin D supplementation.

Keywords: Vitamin D. Pediatrics. Vitamin D deficiency. Rickets. Prophylaxis.

INTRODUCCIÓN

La vitamina D ha sido siempre conocida como la vitamina del sol. Inicialmente considerada un nutriente esencial y clasificada dentro de las vitaminas liposolubles, con el paso de los años se la ha reconocido como una prohormona liposoluble compleja que se metaboliza convirtiéndose en una auténtica hormona. La principal acción de la vitamina D es mantener la concentración de calcio y fósforo dentro del rango fisiológico que permita el metabolismo, la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea, todo ello consiguiéndolo mediante la interacción entre los riñones, el hueso, la glándula paratiroides y el intestino. En los últimos años, el hallazgo de la

expresión del receptor nuclear de 1,25-hidroxivitamina D, así como la expresión de la enzima 1α -hidroxilasa en distintas células del organismo, sugiere que existen múltiples acciones no calciotrópicas de la vitamina D. Por ello, no solo se relaciona con el raquitismo y la osteomalacia, como clásicamente se pensaba, sino también con un mayor riesgo de sufrir otras enfermedades, como la diabetes mellitus, la obesidad y enfermedades infecciosas, entre otras (1,2).

El nivel óptimo de vitamina D sigue siendo objeto de controversia; los términos deficiencia o insuficiencia no conducen a una enfermedad clínicamente manifiesta, como ocurre con otras vitaminas, ya que se trata de una hormona implicada en un sistema endocrino complejo. Según la evidencia actual, los niños y los adultos deberían mantener una concentración de vitamina D superior a 20 ng/ml para prevenir la osteomalacia y el raquitismo; y para maximizar el efecto de la vitamina D en otros tejidos, deberían conseguirse concentraciones por encima de 30 ng/ml (3). Por lo tanto, habría que definir distintos niveles óptimos según la acción que se quiera conseguir y los factores de riesgo implicados en cada individuo.

En las últimas décadas, numerosos estudios muestran el resurgir del raquitismo nutricional a nivel mundial (4). Hoy en día, los cambios en el estilo de vida han generado una menor exposición solar de la población en general y de los niños en particular, condicionando la reaparición del déficit de vitamina D y el raquitismo nutricional como una pandemia que afecta a más de la mitad de la población (5,6).

En España, pese a que posee una climatología benigna para la síntesis de vitamina D, los niveles son semejantes o inferiores a los descritos para zonas más al norte de Europa, tanto en los adultos como en la población pediátrica, habiéndose publicado múltiples estudios en distintas zonas del país que así lo indican (4,7-10).

Existen múltiples grupos de riesgo de presentar déficit de vitamina D entre los que merece la pena destacar a los lactantes amamantados, ya que se sabe que, aunque la leche humana es la mejor fuente de nutrición para los lactantes, su contenido en vitamina D es

insuficiente para aportar la ingesta requerida. En riesgo se encuentran también las etnias o razas con una pigmentación más oscura de la piel, sobre todo aquellos que emigran hacia zonas con latitudes mayores, lo que afectaría en España sobre todo a los inmigrantes africanos, especialmente a los subsaharianos, así como a aquellas culturas que, por sus prácticas religiosas o culturales, suelen llevar cubierta la mayor parte de su superficie corporal, lo que limita en gran medida la correcta síntesis cutánea de vitamina D (5,7,11).

Debido a que se han publicado múltiples estudios que sugieren que la vitamina D desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la inmunidad natural, y se la ha implicado en distintas enfermedades, añadido al hecho de que nos encontramos ante el resurgir de la deficiencia de vitamina D y el raquitismo en la actualidad, parece importante y de gran utilidad conocer los niveles en nuestra población infantil sana, para saber si las recomendaciones preventivas actuales son suficientes en la población pediátrica, donde tan crucial es la mineralización ósea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Este fue un estudio observacional, descriptivo y transversal, realizado entre diciembre de 2014 y diciembre de 2017 en la unidad de pediatría de un hospital terciario sobre una población pediátrica sana. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres en el momento del reclutamiento. La participación en el estudio fue voluntaria y la solicitud de participación se hizo como una propuesta de investigación sanitaria, independientemente del proceso de atención que se llevara a cabo. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón, para asegurar que se cumplieran los principios éticos de la investigación en seres humanos (C.P.-C.I. P115/0173), y se ha realizado conforme a los principios de la Declaración de Helsinki de principios éticos para la investigación médica en seres humanos.

Un total de 301 sujetos se incluyeron en el estudio, de los que 9 fueron excluidos porque presentaban diferentes patologías que podían modificar los resultados del estudio. De los 292 pacientes aptos, 7 individuos se negaron a firmar el consentimiento informado, en 2 pacientes se perdió el contacto durante el proceso y 25 pacientes no se realizaron la analítica. Finalmente se incluyeron 258 pacientes a los que se añadió la determinación de la concentración de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) sérica a la analítica preoperatoria, así como otros parámetros bioquímicos. Además, se completó una breve encuesta sobre datos epidemiológicos y clínicos, y se realizó un examen físico recogiendo variables antropométricas (peso, altura e índice de masa corporal (IMC)).

Medidas del estudio

La determinación de la vitamina D se basó en la concentración de 25(OH)D, ya que es la mejor medida del estado de la reserva de vitamina D y, por lo tanto, debe ser el ensayo preferido para la

evaluación. Este consenso se basa en el hecho de que, tanto la vitamina D ingerida como la producida en la piel, se transforman casi totalmente en 25(OH)D en el hígado, aunque solo una parte de ella se transforma en su forma activa (12,13). El analizador IDS-iSYS se utilizó para determinar la 25(OH)D por un método de quimioluminiscencia. El rango de linealidad del ensayo es de 5 a 140 ng/ml (12,5 a 350 nmol/L). Cualquier concentración por debajo de 5 ng/ml (12,5 nmol/L) se reportó como "< 5 ng/ml" o "< 12,5 nmol/L". Las muestras con concentraciones superiores a 140 ng/ml o 350 nmol/l se diluyeron manualmente. El valor de referencia más aceptado se sitúa entre 20 ng/ml (50 nmol/L) y 100 ng/ml. Por debajo de 20 ng/ml se considera insuficiente, y por debajo de 12 ng/ml se considera que existe deficiencia. Los niveles superiores a 100 ng/ml se consideran una posible intoxicación (14).

Análisis de los datos

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa informático estadístico SPSS versión 22.0. Las variables cualitativas se presentan como número y porcentaje y las cuantitativas como media \pm desviación estándar (SD) o mediana con rangos intercuartílicos (IQR), dependiendo de la distribución de la normalidad evaluada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables con una distribución no pareada se transformaron logarítmicamente antes del análisis. La comparación de los grupos se evaluó por medio de la prueba del chi al cuadrado, las pruebas de la t de Student, el ANOVA o la regresión lineal; para las variables no paramétricas se utilizó la U de Mann-Whitney, la prueba exacta de Fisher o la de Kruskal-Wallis. Los pacientes se dividieron en 2 categorías según sus niveles de vitamina D. El nivel de significación estadística utilizado fue de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se analizaron 258 pacientes, de los que 190 eran hombres (73,6 %) y 68 mujeres (26,4 %), con una edad media de $6,77 \pm 3,95$ años y con edades comprendidas entre los 0,54 y los 14,85 años, siendo la mayoría de los niños de origen caucásico (83,7 0%), hecho que generó un desequilibrio en los fototipos, predominando los de color claro. Las *Z-scores* de peso, talla e IMC estaban dentro de los rangos de normalidad (Tabla I).

La media de la concentración de vitamina D del total de la muestra fue de $26,60 \text{ ng/ml} \pm 8,02 \text{ ng/ml}$, con un mínimo de 7 y un máximo de $47,24 \text{ ng/ml}$. La prevalencia de la deficiencia de vitamina D, entendida como aquellas concentraciones inferiores a 20 ng/ml , fue del 20,9 %, con el 3,5 % de la población presentando concentraciones inferiores a 12 ng/ml ; el 46,5 % de la muestra presentaron concentraciones de entre 20 ng/ml y 30 ng/ml ; el 26,7 % de entre 30 y 40 ng/ml , y el 5,8 % por encima de 40 ng/ml . No hubo sujetos con concentraciones en el rango tóxico. Ninguno de los niños estudiados presentaban signos clínicos de raquitismo.

La concentración de vitamina D se analizó según diferentes parámetros, cuyos resultados se muestran en la tabla I. Hubo diferencias significativas entre las edades ($p = 0,002$), el origen étnico ($p = 0,038$) y los distintos fototipos ($p = 0,000$). No se encontraron diferencias en cuanto a género, IMC o área de vivienda (Tabla I).

Se analizaron los pacientes según la estación del año en que se efectuó la extracción de la analítica y se observó que las concentraciones más altas, así como el rango más cercano a la suficiencia de vitamina D, se encontraban en quienes la muestra se había extraído en verano ($31,46 \pm 8,46 \text{ ng/ml}$), mientras que aquellos en los que se había extraído la muestra en invierno tenían niveles mucho más bajos ($24,34 \pm 8,18 \text{ ng/ml}$) ($p = 0,000$) (Tabla I).

La muestra se dividió en dos grupos según la concentración de vitamina D: 204 sujetos tenían una concentración de vitamina D $\geq 20 \text{ ng/ml}$ (79,1 %), mientras que 54 tenían insuficiencia/deficiencia de

vitamina D (20,9 %). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a género, medidas antropométricas o área de vivienda. La prevalencia del déficit de vitamina D fue significativamente mayor en los fototipos de piel oscura (66,7 %). Los niveles séricos de vitamina D fueron significativamente más altos en los niños caucásicos ($27,2 \pm 7,84$ ng/ml) que en los no caucásicos ($23,51 \pm 8,35$ ng/ml) ($p = 0,006$); además, existe una asociación estadísticamente significativa entre la concentración de vitamina D y el origen africano ($X^2 (1) = 4,76$; $p = 0,042$), con una proporción 2,07 veces mayor de sujetos con insuficiencia de vitamina D en el grupo africano que en el no africano (IC 95 %: 1,14 a 3,75), con niveles más bajos de vitamina D ($21,34 \pm 8,99$ ng/ml vs. $27,04 \pm 7,80$ ng/ml en el grupo de origen africano) ($p = 0,002$). La prevalencia de la insuficiencia de vitamina D fue también mayor en el grupo de adolescentes (40,0 %). Se observó que existe una asociación estadísticamente significativa entre la concentración de vitamina D y la adolescencia ($X^2 (1) = 8,898$; $p = 0,003$), con una proporción de sujetos con insuficiencia de vitamina D 2,5 veces mayor en el grupo de adolescentes que en el grupo de no adolescentes (IC 95 %: 1,37 a 4,61) (Tabla I).

En el momento del estudio, 5 niños estaban tomando profilaxis oral con vitamina D (1,9 %). En cuanto a la profilaxis previa realizada, 93 niños (60 %) dijeron que la habían tomado durante el primer año de vida, coincidiendo con las recomendaciones actuales (Tabla I). La muestra se analizó sin tener en cuenta a los sujetos que estaban tomando la profilaxis en el momento del estudio o los que no recordaban si la habían recibido previamente, observándose una correlación estadísticamente significativa entre el hecho de no haber realizado la profilaxis previamente y la insuficiencia de vitamina D ($p = 0,011$), con una mayor prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en los niños que no habían recibido anteriormente suplementos de vitamina D (41,6 %) en comparación con los que sí los recibieron durante el primer año de vida (16,7 %).

Los resultados bioquímicos de los niños se resumen en la tabla II. Los niños con insuficiencia de vitamina D tenían niveles más altos de PTH ($32,60 \pm 29,1$ pg/ml) en comparación con los niños con concentraciones mayores ($30,60 \pm 19,3$ pg/ml) ($p = 0,017$). También existe una correlación estadísticamente significativa entre la insuficiencia de vitamina D y los niveles más altos de fosfatasa alcalina y osteocalcina, y los niveles más bajos de calcio, sin una correlación estadísticamente significativa con el magnesio o el fósforo. No hubo asociaciones significativas entre los niveles de vitamina D y ninguna variable cardiovascular.

DISCUSIÓN

El presente estudio pone de relieve la existencia de una alta prevalencia de niños sanos con insuficiencia de vitamina D, que puede estar motivada por la menor exposición solar, las campañas de prevención del cáncer de piel, el uso de fotoprotectores, un estilo de vida más sedentario y los cambios en las pautas de alimentación. El presente estudio muestra que el 20,9 % de la población pediátrica sana analizada de Aragón presenta insuficiencia de vitamina D, que en el 3,5 % se considera crítica, en concordancia con otros estudios poblacionales publicados (4,9,10).

Los sujetos con insuficiencia de vitamina D se encuentran entre todos los fototipos, siendo más frecuentes en los niños con fototipos oscuros, con una proporción 3,24 veces mayor que en los sujetos con piel más clara. Además, al dividir la población del estudio por el origen étnico, el grupo de no caucásicos tiene un promedio de vitamina D significativamente inferior al de los caucásicos, observándose los niveles más bajos entre los niños de padres de origen africano. Otros estudios también han publicado diferencias significativas en los niveles de vitamina D, llegando a la conclusión de que cuanto más oscuro es el fototipo, mayor es el riesgo de deficiencia de vitamina D (4,7,9).

También se obtienen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de edad, donde se observan mayores concentraciones de vitamina D en los niños pequeños, ya que la mayoría de ellos tomaban o habían tomado profilaxis, siguiendo las recomendaciones actuales españolas para los niños menores de un año (15). Además, el grupo de adolescentes muestra una mayor prevalencia de la insuficiencia de vitamina D, revelando un riesgo 2,5 veces mayor de presentar insuficiencia de vitamina D, lo cual se ha relacionado con los hábitos alimenticios y las acciones preventivas (16,17).

Los niños que no habían tomado profilaxis con vitamina D en el primer año de vida tenían un porcentaje mayor de insuficiencia de vitamina D en comparación con los que la habían tomado anteriormente, siendo el riesgo de presentar insuficiencia de vitamina D hasta 3,5 veces mayor si no se había efectuado una profilaxis, lo cual también ha sido constatado por Sánchez Muro y colaboradores, que observaron una mayor prevalencia de la deficiencia de vitamina D en los niños sin suplementos de vitamina D durante el primer año de vida (44 %) en comparación con los que sí la habían recibido (23 %) (7), poniéndose de manifiesto la importancia de las recomendaciones actuales relativas a la profilaxis de la vitamina D.

Se observa el impacto de las variaciones estacionales en los niveles de vitamina D, con un mayor número de insuficiencia de vitamina D entre el invierno y la primavera. Otros estudios también han demostrado la variabilidad de los niveles de vitamina D con respecto a la estación del año, alcanzando un máximo durante el verano y con las concentraciones más bajas durante el invierno (18-20).

Otros estudios han establecido una asociación entre los bajos niveles de vitamina D y la obesidad (21-25), pero en este estudio no se encuentran diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observan diferencias significativas en cuanto a las variables cardiovasculares, a pesar de que la literatura señala su relación, con mayores niveles de triglicéridos, LDL y colesterol total entre los niños con menores niveles de vitamina D (26-28). Esto podría deberse a

que hay un bajo porcentaje de niños obesos en la muestra, ya que solo el 5,4 % de los sujetos tienen una *Z-score* superior a 2.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, se observaron mayores concentraciones de PTH en los sujetos con déficit de vitamina D, encontrándose una correlación inversa entre la vitamina D y la PTH. La asociación observada entre la concentración de vitamina D y la concentración de calcio total y PTH corrobora lo publicado anteriormente en la literatura, como en el estudio de Atapattu y colaboradores, donde se asociaron concentraciones muy bajas de calcio iónico con bajas concentraciones de vitamina D y altas concentraciones de PTH (29). También se ha comprobado que el porcentaje de sujetos con valores altos de PTH (> 60 pg/ml) es mayor en el grupo de sujetos con insuficiencia de vitamina D (22,6 %), como se ha visto en el estudio de Vierucci y colaboradores, donde se encontró una alta prevalencia del hiperparatiroidismo entre los adolescentes sanos con deficiencia de vitamina D (10).

Por otra parte, la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina y la osteocalcina, que podrían elevarse al comienzo del raquitismo y son fundamentales para la formación de los huesos, se ha visto que presentan concentraciones medias más altas en los sujetos con insuficiencia de vitamina D. Este hecho, sumado a los mayores niveles de PTH, puede suponer el inicio del raquitismo por déficit de vitamina D sin síntomas clínicos. También podría deberse a que los sujetos con deficiencia de vitamina D presentan una edad media más elevada, con mayores concentraciones de hormonas calciotrópicas a edades más avanzadas, debido al crecimiento de los huesos y la mineralización (30,31).

Teniendo en cuenta los resultados, a pesar de ser un estudio con un tamaño muestral limitado, los hallazgos sugieren que existe una alta prevalencia de la deficiencia de vitamina D entre los niños sanos y que se debe prestar especial atención a los niños en riesgo de padecer déficit de vitamina D, como los adolescentes, los de piel oscura o de origen africano, así como los que tienen un IMC más alto.

Las recomendaciones actuales de profilaxis no las cumple la mayoría de la población, y un gran número de niños sanos no reciben suplementos de vitamina D durante el primer año de vida.

Además, dada la alta prevalencia de la deficiencia de vitamina D, también sería aconsejable no solo asegurarse de que se cumplan las recomendaciones actuales de profilaxis, sino también revisar las recomendaciones actuales de profilaxis universal, siendo conveniente ampliar estas recomendaciones a la población de riesgo.

Nutrición
Hospitalaria

BIBLIOGRAFÍA

1. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125-35. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
2. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):381-400. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.016
3. Antonucci R, Locci C, Clemente MG, Chicconi E, Antonucci L. Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2018;31(3):247-60. DOI: 10.1515/jpem-2017-0391
4. Carroll A, Onwuneme C, McKenna MJ, Mayne PD, Molloy EJ, Murphy NP. Vitamin D status in Irish children and adolescents: value of fortification and supplementation. *Clin Pediatr* 2014;53(14):1345-51. DOI: 10.1177/0009922814541999
5. Lips P, Van Schoor N. Worldwide vitamin D status. En: *Vitamin D*; 2011. p. 947-63. DOI: 10.1016/B978-0-12-381978-9.10052-6
6. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18(2):153-65. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1
7. Sanchez Muro J, Yeste Fernández D, Marín Muñoz A, Fernández Cancio M, Audí Parera L, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. *An Pediatr* 2014;82(5):316-24. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.05.007
8. Rodríguez-Dehli AC, Riaño-Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J, et al. Hipovitaminosis D y factores asociados a los 4 años en el norte de España. *An Pediatr* 2017;86(4):188-96. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.02.003
9. Togo A, Espadas Maciá D, Blanes Segura S, Sivó Díaz N, Villalba Martínez C. ¿Existe déficit de vitamina D en los niños de una

- ciudad soleada del Mediterráneo? *An Pediatr* 2016;84(3):163-9. DOI: 10.1016/j.anpedi.2015.05.003
10. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Erba P, Saggese G. Prevalence of hypovitaminosis D and predictors of vitamin D status in Italian healthy adolescents. *Ital J Pediatr* 2014;40(1):54. DOI: 10.1186/1824-7288-40-54
 11. Djennane M, Lebbah S, Roux C, Djoudi H, Cavalier E, Souberbielle JC. Vitamin D status of schoolchildren in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency. *Osteoporos Int* 2014;25(5):1493-502. DOI: 10.1007/s00198-014-2623-7
 12. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr* 2012;77(4):279.e1-e10. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.05.019
 13. Holick MFMF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553
 14. Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364:248-54. DOI: 10.1056/NEJMcp1009570
 15. Martínez Suárez V, Moreno Villares JMM, Dalmau Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr* 2012;77(1):57.e1-e8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2011.11.024
 16. Moreno L, Gottrand F, Huybrechts I, Ruiz J, De Henauw S, González-Gross M. Nutrition and Lifestyle in European adolescents: The HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutr* 2014;5(5):615-23. DOI: 10.3945/an.113.005678
 17. Uday S, Kongjonaj A, Aguiar M, Tulchinsky T, Högler W. Variations in infant and childhood vitamin D supplementation programmes across Europe and factors influencing adherence. *Endocr Connect* 2017;6(8):667-75. DOI: 10.1530/EC-17-0193

18. Bolland MJ, Chiu WW, Davidson JS, Grey A, Bacon C, Gamble GD, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D on diagnosis of vitamin D insufficiency. *N Z Med J* 2008;121(1286):63-74.
19. Van Schoor NM, Knol DL, Deeg DJH, Peters FPAMN, Heijboer AC, Lips P. Longitudinal changes and seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D levels in different age groups: Results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int* 2014;25(5):1483-91. DOI: 10.1007/s00198-014-2651-3
20. Batmaz SB, Arikoğlu T, Tamer L, Eskandari G, Kuyucu S. Seasonal variation of asthma control, lung function tests and allergic inflammation in relation to vitamin D levels: a prospective annual study. *Postep dermatologii i Alergol* 2018;35(1):99-105. DOI: 10.5114/ada.2017.71421
21. Gutiérrez-medina S, Gavela-pérez T, Domínguez-garrido MN. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles. *An Pediatr* 2014;80(4):229-35. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.06.032
22. Kolokotroni O, Papadopoulou A, Yiallourous PK, Raftopoulos V, Kouta C, Lamnisis D, et al. Association of Vitamin D with adiposity measures and other determinants in a cross-sectional study of Cypriot adolescents. *Public Health Nutr* 2015;18(1):112-21. DOI: 10.1017/S1368980013003480
23. Leis Trabazo R, Tojo Sierra R. La obesidad en la pandemia de la hipovitaminosis D. *Rev Esp Pediatr* 2013;69(5):261-3.
24. Gutiérrez Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Gutiérrez-Moreno E, Rovira A, Garcés C, et al. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(1-2):105-10. DOI: 10.1515/jpem-2014-0033
25. Cediel G, Corvalan C, Lopez de Romana D, Mericq V, Uauy

- R. Prepubertal Adiposity, Vitamin D Status, and Insulin Resistance. *Pediatrics* 2016;138(1):e20160076. DOI: 10.1542/peds.2016-0076
26. Rodriguez-Rodriguez E, Ortega RM, Gonzalez-Rodriguez LG, Lopez-Sobaler AM. Vitamin D deficiency is an independent predictor of elevated triglycerides in Spanish school children. *Eur J Nutr* 2011;50(5):373-8. DOI: 10.1007/s00394-010-0145-4
27. Censani M, Hammad HT, Christos PJ, Schumaker T. Vitamin D Deficiency Associated With Markers of Cardiovascular Disease in Children With Obesity. *Glob Pediatr Heal* 2018;5:2333794X1775177. DOI: 10.1177/2333794X17751773
28. Birken CS, Lebovic G, Anderson LN, McCrindle BW, Mamdani M, Kandasamy S, et al. Association between Vitamin D and circulating lipids in early childhood. *PLoS One* 2015;10(7). DOI: 10.1371/journal.pone.0131938
29. Atapattu N, Shaw N, Högler W. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in the search for a biochemical definition of vitamin D deficiency in children. *Pediatr Res* 2013;74(5):552-6. DOI: 10.1038/pr.2013.139
30. Manjón Llorente G, Fernández-Espuelas C, González López JM, Ruiz-Echarri MP, Baldellou Vázquez A. Valores normales de los marcadores del recambio óseo durante la infancia. *An Pediatr* 2004;60(4):330-6. DOI: 10.1016/S1695-4033(04)78279-X
31. Blanco AC, Aizpún JIL, Longás AF, Dehesa EM. Osteocalcina En Niños Sanos Zaragozanos. *An Españoles Pediatr* 1999;51:167-74.

Tabla I. Características clínicas y epidemiológicas de la muestra, y variables según la concentración de vitamina D

<i>VARIABLES</i>	<i>n (%)</i> <i>o</i> <i>media</i> <i>DS</i>	\pm	<i>Vitamina D</i> <i>Media</i> <i>DS (ng/ml)</i>	\pm	<i>p</i>	<i>Vitamina D</i> ≥ 20 ng/ml	<i>Déficit de</i> <i>vitamina D</i> < 20 ng/ml	<i>p</i>
<i>Total</i>	258 (100 %)		26,60 ng/ml			204 (79,1 %)	54 (20,9 %)	
<i>Edad, años</i>	6,77	\pm				5,57 (6,09)	7,77 (7,53)	0,012 [†]
Grupos etarios:	3,95							0,019*
- 1 m a \leq 2 años			30,60	\pm		31 (88,6 %)	4 (11,4 %)	
- > 2 a 5 años	35 (13,6 %)		7,61		0,002*	74 (80,5 %)	18 (19,5 %)	
- 6 a 11 años			26,42	\pm		78 (81,3 %)	14 (40,0 %)	
- 12 a 15 años	92 (35,7 %)		8,19			21 (60,0 %)		
	96 (37,2 %)		26,48	\pm				
	35 (13,6 %)		7,08					
			23,43	\pm				
			9,08					
<i>Antropometría¹</i>								
- Z-peso								
- Z-talla	- 0,02	\pm				- 0,21	- 0,17	0,882 [†]
- Z-IMC	1,16					(1,37)	(1,41)	0,556*
	- 0,04	\pm				- 0,01	- 0,13	0,808 [†]
	1,26					1,27	1,19	
	- 0,02	\pm				- 0,18	- 0,19	
	1,13					(1,39)	(1,14)	
<i>Obesidad²</i>								
- Sí	14 (5,4)		28,61	\pm		13 (92,8 %)	1 (7,3 %)	0,313 [†]
- No	244 (94,6)		6,63		0,337*	53 (21,7 %)		
			26,48	\pm		191 (78,3 %)		
			8,09					
<i>Género</i>								
- Varón	190 (73,6 %)		26,97	\pm	0,215*	152 (80,0 %)	38 (20,0 %)	0,539*
- Mujer	68 (26,4 %)		25,56	\pm		52 (76,5 %)	16 (23,5 %)	
			8,36					
<i>Etnia³</i>								
- Caucásica	216 (83,7 %)		27,20	\pm	0,006*	176 (81,5 %)	40 (18,5 %)	0,038*
- No Caucásica:			7,84					
• Magrebí	42 (16,3 %)		23,51	\pm		28 (66,7 %)	14 (33,3 %)	
			8,35					

• Africana	%)			%)			%)		
• Sudamericana	12 (4,7 %)			8 (66,7 %)			4 (33,3 %)		
• Asiática	8 (3,1 %)			4 (50,0 %)			4 (50,0 %)		
	19 (7,4 %)			14 (73,7 %)			5 (26,3 %)		
	3 (1,2 %)			%)			1 (33,3 %)		
				2 (66,7 %)					
- Africano	20 (7,7 %)	21,34	±	0,002*	12 (60,0 %)	8 (40,0 %)	0,042 [†]		
- No Africano	238 (92,3 %)	8,99	±		192 (80,7 %)	46 (19,3 %)			
		27,04							
		7,80							
Vivienda								0,594 [†]	
- Urbana	175 (67,8 %)	26,32	±	0,699*	140 (80,0 %)	35 (20,0 %)			
- Rural		8,09							
	83 (32,2 %)	26,73	±		64 (77,1 %)	19 (22,9 %)			
		8,01							
Fototipo⁴								0,002 [†]	
- 1	3 (1,2 %)	27,60			2 (66,7 %)	1 (33,3 %)			
- 2	87 (33,7 %)	(14,36)			70 (80,4 %)	17 (19,6 %)			
- 3		28,03	±	0,000 [†]	%)	%)			
- 4	111 (43,0 %)	8,42			95 (85,6 %)	16 (14,4 %)			
- 5		27,39	±		%)	%)			
- 6	45 (17,4 %)	7,15			33 (73,3 %)	12 (26,7 %)			
		24,49	±		%)	%)			
	9 (3,5 %)	7,74			3 (33,3 %)	6 (66,7 %)			
	3 (1,2 %)	18,09	±		1 (33,3 %)	2 (66,7 %)			
		6,94							
		12,92							
		(18,64)							
Profilaxis vitamina D								0,000 [†]	
- Nunca	24 (9,3 %)	7,66		0,000*	14 (58,3 %)	10 (41,7 %)			
- Previamente	155 (60,1 %)	27,70	±		%)	%)			
- No recuerda		8,11			129 (83,2 %)	26 (16,8 %)			
- Actual	74 (28,7 %)	25,49	±		%)	%)			
		7,21			56 (75,7 %)	18 (24,3 %)			
	5 (1,9 %)	34,33	±		%)	%)			
		2,40			5 (100 %)	0 (0 %)			
Estación del año								0,000*	
- Invierno	56 (21,7 %)	24,34	±		41 (73,2 %)	15 (26,8 %)			
- Primavera		8,18			%)	%)			
- Verano	119 (46,1 %)	25,98	±		97 (81,5 %)	22 (18,5 %)			
- Otoño		7,08			%)	%)			
	44 (17,1 %)	31,46	±		39 (86,6 %)	5 (13,4 %)			

	%)	8,46		%)	12	(30,7
39	(15,1	26,26	±	27	(69,2	%)
	%)	8,11		%)		

Los datos se expresan como n (%), media \pm desviación estándar (pruebas paramétricas)* o mediana (rango intercuartílico) para los datos no apareados (pruebas no paramétricas)[†]. Se calculó que el tamaño de muestra necesario era de 373, según la población de Aragón, con una precisión del 5,5 %. ¹Las *Z-scores* de peso, talla e IMC se obtuvieron según los parámetros del estudio español de crecimiento de Carrascosa, 2010. ²Obesidad: definida como una *Z-score* de IMC > +2. ³Etnia según el país de origen de ambos padres. ⁴El fototipo se evaluó de acuerdo con la Escala de Clasificación del Tipo de Piel de Fitzpatrick (1: blanco pálido; 2: blanco o claro; 3: blanco crema; 4: marrón moderado; 5: marrón, de Oriente Medio o asiático; 6: marrón oscuro profundamente pigmentado a negro).

Tabla II. Parámetros bioquímicos según la concentración de vitamina D

		<i>Vitamina D</i> $\geq 20 \text{ ng/ml}$		<i>Déficit de Vitamina D</i> $< 20 \text{ ng/ml}$		<i>p</i>
<i>Parámetros bioquímicos</i>	<i>n</i>		<i>n</i>			<i>p</i>
PTHi (pg/ml)	203	30,60 \pm 19,3 (6,1-116,7)	53	32,6 \pm 29,1 (9,7-129,3)		0,017 [†]
Calcio (mg/dl)	203	10,0 \pm 0,5 (8,6-11,1)	53	9,9 \pm 0,7 (9,1-10,8)		0,032 [†]
Fósforo (mg/dl)	203	5,0 \pm 0,6 (3,3-6,4)	53	5,0 \pm 0,5 (3,3-6,3)		0,600 [†]
Magnesio (mg/dl)	203	2,1 \pm 0,2 (1,7-2,5)	53	2,1 \pm 0,2 (1,8-2,5)		0,178 [†]
Calcitonina (pg/ml)	190	2,3 \pm 1,9 (-2,0-14,0)	47	2,2 \pm 1,6 (-2,0-8,8)		0,882 [†]
Fosfatasa alcalina ósea (U/L)	203	128,14 \pm 34,71	53	137,55 \pm 41,98		0,094 [*]
Fosfatasa alcalina (U/L)	204	269,10 \pm 70,52	53	296,15 \pm 102,20		0,025 [*]
Osteocalcina (ng/ml)	203	73,77 \pm 29,41	53	83,23 \pm 36,69		0,049 [*]
Triglicéridos (mg/dl)	203	60,0 \pm 28 (27-295)	53	63,0 \pm 29 (26-231)		0,093 [†]
Colesterol total (mg/dl)	204	165,40 \pm 26,63	53	164,92 \pm 23,31		0,906 [*]
HDL (mg/dl)	203	54,33 \pm 12,58	53	53,13 \pm 12,11		0,536 [*]
LDL (mg/dl)	203	98,5 \pm 22,68	53	96,72 \pm 20,53		0,604 [*]

Los valores se muestran como media \pm desviación estándar si las variables siguen una distribución normal (pruebas paramétricas)* y como mediana \pm amplitud intercuartil (rango) en el resto de las variables (pruebas no paramétricas)[†]. PTHi: paratohormona intacta; HDL: lipoproteína de alta densidad; LDL: lipoproteína de baja densidad.