



## Trabajo Original

### Concentración de vitamina D en niños diabéticos de tipo 1. Asociación con el control glucémico y el metabolismo óseo y lipídico

*Vitamin D concentration in type 1 diabetic children. Association with glycemic control, lipidic and bone metabolism*

Pilar Calmarza<sup>1</sup>, Rasha Isabel Pérez Ajami<sup>2</sup>, Carlos Prieto López<sup>3</sup>, Clara Berrozpe Villabona<sup>4</sup>, Daniel Talal Pérez Ajami<sup>5</sup>, María Inmaculada Molina Botella<sup>6</sup>, Gracia María Lou Francés<sup>7</sup>, Alejandro Sanz Paris<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), IIS Aragón. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. <sup>2</sup>Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid. <sup>3</sup>Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. <sup>5</sup>Facultad de Medicina, Edificio A. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. <sup>6</sup>Universitat Politècnica de València. Valencia. <sup>7</sup>Centro de Salud de Barbastro. Barbastro, Huesca. <sup>8</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

### Resumen

**Introducción:** debido a que la vitamina D juega un papel primordial en la regulación de la secreción de insulina y su déficit parece conferir un mayor riesgo de desarrollar diabetes *mellitus*, se ha pretendido analizar la prevalencia del déficit de vitamina D en nuestra población de niños diabéticos de tipo 1 y si se relaciona con un peor control de la enfermedad, así como con el metabolismo lipídico y óseo.

**Material y métodos:** se trata de un estudio retrospectivo en el cual se disponía de los datos clínicos y analíticos de 124 niños diabéticos de tipo 1, controlados en la Unidad de Diabetes Pediátrica de nuestro hospital.

**Resultados:** la concentración mediana de vitamina D del total de la muestra fue de 25,41 (7,43) ng/mL, siendo más elevada en el sexo masculino que en el femenino ( $p = 0,006$ ). Un 43,55 % de los niños presentaron buen control metabólico, con hemoglobina glicosilada inferior al 7,5 %, siendo la concentración de glucosa y la de colesterol ligeramente más bajas, y la de fosfatasa alcalina ósea más elevada, cuando la concentración de vitamina D era  $\geq 20$  ng/ml.

**Conclusiones:** no hemos encontrado diferencias significativas en el control metabólico de los niños con concentración suficiente o insuficiente de vitamina D. Los niños del estudio tenían concentraciones de vitamina D muy parecidas a las de un estudio similar en niños sanos, así como un buen control metabólico de su diabetes, siendo su perfil óseo y lipídico más favorable cuando presentaban buen control metabólico.

#### Palabras clave:

Vitamina D. Diabetes *mellitus* de tipo 1. Niños. Metabolismo óseo.

### Abstract

**Introduction:** vitamin D plays a key role in regulating insulin secretion and its deficit seems to confer an increased risk of developing diabetes *mellitus*. In this study, we have tried to analyze the prevalence of vitamin D deficiency in our type 1 diabetic children population and if their deficiency is related to a worse control of the disease, as well as with their bone and lipid metabolism.

**Material and methods:** this is a retrospective study, in which both clinical and laboratory data were available for 124 children, who were controlled in the Pediatric Diabetes Unit of our Hospital.

**Results:** the median vitamin D concentration of the total sample was 25.41 (7.43) ng/ml, higher in males than in females ( $p = 0.006$ ); 43.55 % of patients had good metabolic control, with glycosylated hemoglobin lower than 7.5 %. Slightly lower glucose and cholesterol concentrations and higher bone alkaline phosphatase concentrations were found, when vitamin D concentration was  $\geq 20$  ng/ml.

**Conclusions:** we have not found any significant differences in relation to metabolic control between children with sufficient and insufficient concentration of vitamin D. The children in the present study presented very similar vitamin D concentrations to those found in a study made in healthy children, and a good metabolic control of their diabetes, with bone and lipid profiles being more favorable when they had good metabolic control.

#### Keywords:

Vitamin D. Type 1 diabetes *mellitus*. Children. Bone metabolism.

Recibido: 17/01/2022 • Aceptado: 11/05/2022

*Conflicts of interest: no ha habido financiación y los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

Calmarza P, Pérez Ajami RI, Prieto López C, Berrozpe Villabona C, Pérez Ajami DT, Molina Botella MI, Lou Francés GM, Sanz Paris A. Concentración de vitamina D en niños diabéticos de tipo 1. Asociación con el control glucémico y el metabolismo óseo y lipídico. *Nutr Hosp* 2022;39(5):997-1003

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04040>

#### Correspondencia:

Pilar Calmarza. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza  
e-mail: [mpcalmarza@salud.aragon.es](mailto:mpcalmarza@salud.aragon.es).

## INTRODUCCIÓN

La vitamina D es una prohormona compleja (1) cuya principal función es mantener la concentración de calcio y fósforo dentro del rango fisiológico que permita el metabolismo normal, la transmisión neuromuscular y la mineralización ósea.

En los últimos años se han encontrado receptores de vitamina D o de sus metabolitos en diferentes células del organismo, lo cual sugiere que, además de estar implicada en el metabolismo fosfocálcico, puede estar implicada en numerosos procesos fisiológicos (2). Por ello, recientemente no solo se relaciona su déficit con el raquitismo y la osteomalacia, como clásicamente se pensaba. Por sus propiedades no calciotrópicas (3,4), no tan conocidas hasta ahora, se está asociando también con mayor riesgo de padecer diabetes *mellitus* (5), obesidad (6), enfermedades cardiovasculares (7), oncológicas (8) e infecciosas, enfermedades autoinmunes (3) e incluso enfermedades psiquiátricas (9).

Las interacciones con el sistema inmune son los más conocidos de sus efectos no clásicos (10-12). La vitamina D actúa en la mayoría de las células del sistema inmune a través de su receptor VDR, haciendo que aumente su efectividad de acción ante las infecciones e inhibiendo el desarrollo de la autoinmunidad, así como el rechazo de los trasplantes.

Asimismo, la vitamina D juega un papel primordial en la regulación de la secreción de insulina, pudiendo aumentar su secreción y la sensibilidad a la misma, por lo que su déficit confiere un mayor riesgo de sufrir diabetes *mellitus* de tipo 1 y 2 (13,14), habiéndose comprobado también que los niños, en su debut, tienen menores concentraciones de vitamina D, en comparación con los controles sanos (15).

Además, la vitamina D parece afectar a la homeostasis de la glucosa, mediante un efecto directo sobre las células  $\beta$  y, de forma indirecta, mediante la regulación del calcio, puesto que la secreción de insulina depende del calcio intracelular (16). Sin embargo, la relación entre la concentración de vitamina D y el control metabólico de la DM de tipo 1, así como el efecto de la suplementación con vitamina D, son dos aspectos que permanecen todavía sin aclarar (17,18).

El objetivo del presente estudio fue analizar la prevalencia de déficit de vitamina D en nuestra población de niños diabéticos de tipo 1 y estudiar si existe relación entre el déficit de vitamina D y un peor control de la enfermedad, así como con el metabolismo óseo y lipídico, dado que la DM1 puede inducir osteopenia y/o alteraciones en la homeostasis mineral, principalmente durante el crecimiento, y que la presencia de dislipidemia incrementa la frecuencia y la severidad de las complicaciones asociadas a la diabetes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se determinó la concentración de 25-hidroxivitamina D, aprovechando la analítica anual de control, en la revisión rutinaria trimestral de

los niños afectados de DM1, que se controlan en la Unidad de Diabetes Pediátrica de nuestro hospital. En dicha Unidad se controlan 290 niños y, en el periodo analizado, se disponía de los datos de 124 niños con DM1, ya que se excluyeron los debuts que se produjeron en dicho periodo, por considerarse más adecuado que la muestra fuera homogénea y que todos los pacientes estuvieran ya en tratamiento con insulina. También se excluyeron los niños que tuvieran en ese momento una enfermedad aguda o estuvieran tomando alguna medicación que pudiera interferir con el metabolismo de la vitamina D o con el metabolismo óseo.

Las analíticas se realizaron tras la obtención del consentimiento informado de los pacientes, padres o tutores. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestra comunidad autónoma y se han seguido los protocolos de nuestro hospital para poder acceder a los datos de las historias clínicas.

Debido a que la concentración de vitamina D se asocia con la exposición solar, variable que cambia con la estación del año, se anotó la estación del año en que se extrajo la muestra de la analítica, de acuerdo con las siguientes categorías: invierno (22 de diciembre a 21 de marzo), primavera (22 de marzo a 21 de junio), verano (22 de junio a 21 de septiembre) y otoño (22 de septiembre a 21 de diciembre).

Ninguno de los niños con DM1 estaba tomando suplementos de vitamina D y se analizaron también, en el suero, otros parámetros del metabolismo fosfocálcico, como calcio, fósforo, parathormona intacta (PTHi), osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea, así como el perfil lipídico completo: colesterol total (CT), colesterol LDL (C-LDL), colesterol HDL (C-HDL) y triglicéridos (TG). La clasificación en cuanto a suficiencia o deficiencia de vitamina D se ha llevado a cabo basándonos en las recomendaciones de la OMS y de las guías de práctica clínica publicadas en el año 2011, considerándose como deficientes aquellas concentraciones de vitamina D < 20 ng/ml y como suficientes aquellas  $\geq$  20 ng/ml (19).

Para determinar la concentración de 25-hidroxivitamina D en el suero, el laboratorio utiliza el analizador IDS-iSYS. El ensayo emplea una técnica de quimioluminiscencia, totalmente automatizada. Dicha técnica se encuentra estandarizada como garantía de calidad de los resultados.

La isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (FAO) en suero se midió mediante un enzimoimmunoensayo manual (Microvue BAP EIA, Quidel Corporation, San Diego, CA, EE. UU.), así como la osteocalcina (N-MID Osteocalcin ELISA, Immunodiagnostic Systems Ltd, Boldon, Reino Unido). El rango de referencia de la FAO es de 12-43 U/L y el de osteocalcina de 5,8-39,8 ng/ml. Tanto la PTHi como los parámetros lipídicos se determinaron mediante técnicas totalmente automatizadas en un AU 5420 Analyzer, (Beckman Coulter Inc, Brea, EE. UU.). Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS® Statistics 21.0 (IBM Corporation, Armonk, NY). En primer lugar se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para estudiar la distribución de las variables cuantitativas. En el caso de que siguieran una distribución normal (K-S,  $p > 0,05$ ) se emplearon para su descripción la media (M) y la desviación estándar (DS) y para el análisis, respecto a una variable cualitativa de 2 categorías, el test de la t de Student (*t-test*).

En el caso de que las variables cuantitativas no siguieran una distribución normal (K-S,  $p \leq 0,05$ ), se emplearon para su descripción la mediana (Me) y el rango intercuartílico (RQ) y, para el análisis respecto a una variable cualitativa de 2 categorías, el test de la U de Mann Whitney (W). Respecto a una variable cualitativa de más de 2 categorías, se usó el test de Kruskal-Wallis (H) con la corrección de Bonferroni. El test del chi cuadrado ( $\chi^2$ ) se empleó para el análisis entre variables cualitativas.

Además, se analizaron las correlaciones entre las variables cuantitativas, empleando el test de Pearson (r) y el test de Spearman (rs), según siguieran o no una distribución normal, respectivamente.

Los resultados más relevantes y significativos se describen en el apartado de resultados. El nivel de significación estadística, para todos los test estadísticos empleados, se estableció a partir de un valor  $p \leq 0,05$ .

## RESULTADOS

La muestra estaba formada por 124 niños con DM1, existiendo una distribución homogénea entre niños (43,5 %) y niñas (56,5 %). La edad mediana de los niños fue de 13,92 (RQ: 7) y la edad media de debut de 7,50 (DS: 3,90 años). El porcentaje de prepúberes fue del 33,1 %.

La enfermedad autoinmune más frecuente de los niños incluidos en la serie fue la enfermedad tiroidea autoinmune (11,3 %), seguida de la celiaquía (7,3 %). Como tratamiento, al 78,2 % de los niños se les aplicaba terapia convencional con múltiples dosis de insulina (MDI) y, al resto, infusión continua de insulina subcutánea (ICIS).

Alrededor de la mitad (43,55 %) de los niños con DM1 presentaban un buen control metabólico ( $HbA1c < 7,5$  %). La mediana de tiempo de evolución de la enfermedad de la población de estudio fue de 4,32 años (RQ: 4,81).

Las características del grupo con respecto a edad, años de evolución, índice de masa corporal (IMC), necesidad de insulina total y bolos de insulina rápida al día se muestran en la tabla I y los resultados bioquímicos en las tablas II y III.

La concentración media de vitamina D del total de la muestra fue de 25,41 (DS: 7,43). El presente estudio mostró que la prevalencia del déficit de vitamina D en estos niños, entendida como aquellas concentraciones por debajo de 20 ng/mL, era del 24,79 %. Un 54,55 % del total presentaban concentraciones de vitamina D entre 20 y 29 ng/mL, y el 20,66 % las tenían iguales o superiores a 30 ng/ml. La mayoría de los sujetos presentaban, por tanto, concentraciones iguales o superiores a 20 ng/mL (79,84 %).

**Tabla I. Características antropométricas y tratamiento recibido por los niños con diabetes mellitus de tipo 1**

Variable	Valores*	Prueba de normalidad†
Porcentaje de varones	43,5 %	
Edad en años	13,92 (7) <sup>1</sup>	0,118 ( $p = 0,001$ )
Años evolución	4,32 (4,81) <sup>1</sup>	0,143 ( $p < 0,001$ )
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	19,62 (3,23) <sup>2</sup>	0,063 ( $p = 0,200$ )
Número bolos insulina/día	4 (1) <sup>1</sup>	0,266 ( $p < 0,001$ )
Insulina en UI/kg/día	0,79 (0,38) <sup>1</sup>	0,087 ( $p = 0,038$ )

\*En las variables cuantitativas se muestran las medidas de tendencia central y desviación típica en relación a los resultados de las pruebas de normalidad. †Test de prueba de normalidad realizado: Kolmogorov-Smirnov. <sup>1</sup>Mediana y rango intercuartílico. <sup>2</sup>Media y desviación típica.

**Tabla II. Parámetros del metabolismo glucídico y óseo**

Variable	Total	Pruebas de normalidad*	Niños	Pruebas de normalidad*	Niñas	Pruebas de normalidad*
Glucosa (mg/dl)	178,74 (67,35) <sup>2</sup>	0,083 ( $p = 0,060$ )	174,74 (62,71) <sup>2</sup>	0,086 ( $p = 0,200$ )	183,62 (71,05) <sup>2</sup>	0,096 ( $p = 0,200$ )
HbA1c (%)	7,84 (18,60) <sup>2</sup>	0,080 ( $p = 0,074$ )	7,8 (1,2) <sup>1</sup>	0,087 ( $p = 0,200$ )	7,75 (1,4) <sup>1</sup>	0,135 ( $p = 0,024$ )
Vitamina D (ng/ml)	25,41 (7,44) <sup>2</sup>	0,069 ( $p = 0,200$ )	26,8 (7,4) <sup>2</sup>	0,092 ( $p = 0,200$ )	23,42 (8,8) <sup>2</sup>	0,080 ( $p = 0,200$ )
PTHi (pg/ml)	26 (9,5) <sup>1</sup>	0,148 ( $p < 0,001$ )	37,67 (16,05) <sup>1</sup>	0,132 ( $p = 0,010$ )	40,52 (17,38) <sup>1</sup>	0,199 ( $p < 0,001$ )
Calcio (mg/dl)	9,90 (0,4) <sup>1</sup>	0,119 ( $p = 0,001$ )	9,84 (0,34) <sup>1</sup>	0,113 ( $p = 0,052$ )	9,77 (0,29) <sup>1</sup>	0,134 ( $p = 0,026$ )
Fósforo (mg/dl)	4,65 (0,68) <sup>2</sup>	0,064 ( $p = 0,200$ )	4,69 (1) <sup>2</sup>	0,070 ( $p = 0,200$ )	4,60 (1) <sup>2</sup>	0,083 ( $p = 0,200$ )
Fosfatasa alcalina ósea (FAO) (U/L)	101,805 (48,56) <sup>2</sup>	0,072 ( $p = 0,200$ )	112,5 (76,2) <sup>1</sup>	0,082 ( $p = 0,200$ )	90,75 (95,6) <sup>1</sup>	0,137 ( $p = 0,019$ )
Osteocalcina (ng/ml)	62,48 (47,859) <sup>1</sup>	0,142 ( $p < 0,001$ )	55,5 (47) <sup>1</sup>	0,199 ( $p < 0,001$ )	48,75 (47) <sup>1</sup>	0,144 ( $p = 0,011$ )

\*Test de prueba de normalidad realizado: Kolmogorov-Smirnov. <sup>1</sup>Mediana y rango intercuartílico. <sup>2</sup>Media y desviación típica.

**Tabla III. Parámetros del metabolismo lipídico**

Variable	Total	Pruebas de normalidad*	Niños	Pruebas de normalidad*	Niñas	Pruebas de normalidad*
Colesterol total (mg/dl)	173 (37) <sup>1</sup>	0,102 (p = 0,007)	168 (36) <sup>1</sup>	0,115 (p = 0,042)	177 (35) <sup>1</sup>	0,096 (p = 0,200)
Colesterol HDL (mg/dl)	61,58 (12,46) <sup>2</sup>	0,064 (p = 0,200)	58,54 (11,15) <sup>2</sup>	0,068 (p = 0,200)	65,28 (13,06) <sup>2</sup>	0,083 (p = 0,200)
Colesterol LDL (mg/dl)	100 (27) <sup>1</sup>	0,087 (p = 0,037)	98 (26) <sup>1</sup>	0,129 (p = 0,013)	102 (28) <sup>1</sup>	0,085 (p = 0,200)
Triglicéridos (mg/dl)	59 (31) <sup>1</sup>	0,129 (p < 0,001)	62,5 (28) <sup>1</sup>	0,176 (p < 0,001)	55 (33) <sup>1</sup>	0,129 (p = 0,037)

\*Test de prueba de normalidad realizado: Kolmogorov-Smirnov. <sup>1</sup>Mediana y rango intercuartílico. <sup>2</sup>Media y desviación típica.

La concentración de vitamina D, tanto en el grupo de niños como en el de niñas sigue una distribución normal (niñas: vit. D: K-S, 0,08, p = 0,20; niños: vit. D: K-S, 0,092, p = 0,20) y se observó una media de concentración de vitamina D significativamente más elevada (t-test: -2,8, p = 0,006) en los niños (IC 95 %: 25,48-29,11) frente a las niñas (IC 95 %: 21,05-25,18). La HbA1c media de la muestra total, expresada en porcentaje (%), fue de 7,84 (DS: 1,010).

La vitamina D, la glucosa y la HbA1c de la muestra total siguieron una distribución normal (K-S, 0,069, p = 0,020; K-S, 0,083, p = 0,060 y K-S, 0,080, p = 0,074, respectivamente) y tanto la asociación entre vitamina D y glucosa como la asociación entre vitamina D y HbA1c no fueron estadísticamente significativas (r: 0,099, p = 0,281 y r: 0,020, p = 0,829, respectivamente).

Sin embargo, cuando se establecieron dos grupos de niños, en función de su concentración de vitamina D ( $\geq 20$  ng/ml y  $< 20$  ng/ml), se pudo observar que la concentración de glucosa en sangre de los niños con concentración  $< 20$  ng/ml (K-S, 0,097, p = 0,20) era inferior, pero no de forma significativa (t-test: -1,818, p = 0,072) a la concentración de glucosa de los niños con concentración  $\geq 20$  ng/ml de vitamina D (K-S, 0,077, p = 0,20).

Al estudiar el colesterol total respecto a la concentración de vitamina D ( $< 20$  ng/ml CT, K-S: 0,12, p = 0,20;  $\geq 20$  ng/ml CT, K-S: 0,11, p = 0,014) y el colesterol HDL ( $< 20$  ng/ml HDL-C, K-S: 0,068, p = 0,20;  $\geq 20$  ng/ml HDL-C, K-S: 0,069, p = 0,20) se encontraron en ambos casos diferencias estadísticamente significativas (W: 9,435, p = 0,011 y t-test: -3,277, p = 0,001 respectivamente). En el caso de la FAO respecto a la concentración de vitamina D ( $< 20$  ng/ml CT, K-S: 0,121, p = 0,20;  $\geq 20$  ng/ml CT, K-S: 0,083, p = 0,020), las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas (t-test: 1,725, p = 0,087) (Tabla IV).

Es decir, los niños con una concentración adecuada de vitamina D ( $\geq 20$  ng/ml) tenían a su vez menores concentraciones de colesterol total ( $\geq 20$  ng/ml, Me: 170;  $< 20$  ng/ml, Me: 186,5). Sin embargo, los niños con insuficiencia de vitamina D ( $< 20$  ng/ml) tenían concentraciones más elevadas de colesterol HDL ( $< 20$  ng/ml, C-HDL: 63,93-73,43;  $\geq 20$  ng/ml, C-HDL: 56,64-61,72).

Tampoco se encontraron diferencias significativas al analizar la relación de la concentración de vitamina D con el control metabólico de los niños con DM1 ( $\chi^2$ : 1,13, p = 0,286), pues la concentración de vitamina D era muy similar entre los pacientes con buen y mal control metabólico.

**Tabla IV. Parámetros bioquímicos según la concentración de vitamina D**

Parámetros bioquímicos	Concentración de vitamina D	Media (IC 95 %)	Significación estadística (p)
Glucosa (mg/dl)	$< 20$ ng/ml	199,61 (172,15-227,06)	<i>t de Student</i> -1,818 (p = 0,072)
	$\geq 20$ ng/ml	171,70 (157,49-185,91)	
Colesterol total (mg/dl)	$< 20$ ng/ml	187,79 (177,43-198,14)	<i>U de MannWhitney</i> 943,500 (p = 0,011)
	$\geq 20$ ng/ml	174,05 (167,68-180,41)	
Colesterol HDL (mg/dl)	$< 20$ ng/ml	68,68 (63,93-73,43)	<i>t de Student</i> -3,277 (p = 0,001)
	$\geq 20$ ng/ml	59,18 (56,64-61,72)	
Fosfatasa alcalina ósea (U/l)	$< 20$ ng/ml $\geq 20$ ng/ml	89,51 (68,04-110,99)	<i>t de Student</i> -1,725 (p = 0,087)

Cuando se analizó la concentración de vitamina D según la estación del año en la que se realizó la analítica (invierno, vit. D, K-S: 0,107,  $p = 0,20$ ; primavera, vit. D, K-S: 0,128,  $p = 0,20$ ; verano, vit. D, K-S: 0,136,  $p = 0,20$ ; otoño, vit. D, K-S: 0,143;  $p = 0,048$ ) se encontraron diferencias significativas ( $H: 15,07$ ,  $p = 0,02$ ). En invierno y primavera se obtuvieron concentraciones más bajas (20,65-24,40 y 19,91-27,66, respectivamente) mientras que en verano y otoño (23,15-35,80 y 25,89-29,78, respectivamente) se encontraron concentraciones más elevadas. Las diferencias intergrupos encontradas entre invierno y otoño e invierno y verano fueron estadísticamente significativas (corrección de Bonferroni, 0,003 y 0,025, respectivamente (Fig. 1).

Al analizar la concentración de vitamina D según la comorbilidad (no comorbilidad, vit. D, K-S: 0,075,  $p = 0,20$ ; sí comorbilidad, vit. D, K-S: 0,118,  $p = 0,20$ ) no se observaron diferencias estadísticamente significativas (t-test: 1,431,  $p = 0,155$ ).

Por otra parte, al estudiar la correlación entre la concentración de vitamina D y la concentración de los marcadores óseos (fósforo, K-S: 0,064,  $p = 0,20$ ; FAO, K-S: 0,072,  $p = 0,20$ ; PTH, K-S: 0,148,  $p < 0,001$ ; calcio, K-S: 0,119,  $p = 0,001$ ; osteocalcina, K-S: 0,142,  $p < 0,001$ ) no se encontró correlación estadísticamente significativa con ninguno de ellos (vitamina D y fósforo:  $r = 0,026$ ,  $p = 0,779$ ; vitamina D y FAO:  $r = -0,004$ ,  $p = 0,967$ ; vitamina D y PTH:  $rs = -0,173$ ,  $p = 0,062$ ; vitamina D y calcio:  $rs = 0,031$ ,  $p = 0,734$ ; vitamina D y osteocalcina:  $rs = 0,005$ ,  $p = 0,961$ ).

Por otra parte, los niños que tenían buen control metabólico ( $HbA1c < 7,5$ ) presentaban mayor concentración de colesterol HDL y de FAO de forma estadísticamente significativa ( $p = 0,015$  y  $p = 0,005$ , respectivamente), al aplicar el test de la t de Student, por tratarse de muestras que siguen una distribución normal. Asimismo, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar los niveles de triglicéridos, colesterol LDL y osteocalcina (U de Mann Whitney, distribuciones no paramétricas) según el control metabólico. Tanto la concentración de triglicéridos como la de colesterol LDL fueron superiores en los niños con mal control metabólico ( $p = 0,006$  y  $p = 0,010$ , respectivamente). Sin embargo, la concentración de osteocalcina fue inferior en los niños que presentaban mal control metabólico ( $p = 0,044$ ).

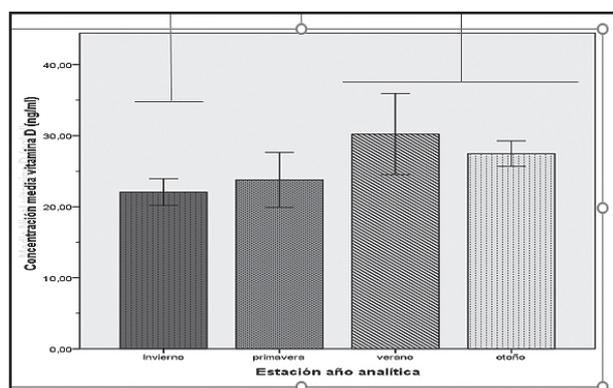


Figura 1.

Concentración de vitamina D en niños con DM1 según las distintas estaciones del año.

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio muestran que no hay una relación entre la concentración adecuada o inadecuada de vitamina D y el control metabólico de la DM1. La concentración media de vitamina D obtenida en nuestra población está por encima del límite de 20 ng/ml, al igual que lo descrito en otro estudio realizado en una cohorte de 107 niños sanos (20). Sin embargo, el porcentaje de niños con concentraciones de vitamina D por debajo de 20 ng/ml es bastante más bajo que el que presentan otros estudios, también realizados en poblaciones de niños con DM1.

Aunque varios estudios muestran mayor prevalencia de déficit de vitamina D en los niños con DM1, en comparación con los controles sanos (21), nuestros resultados muestran concentraciones plasmáticas de vitamina D muy similares entre los niños con DM1 y los niños sanos, al igual que otros estudios (22-24).

El establecimiento como punto de corte de la concentración de 25(OH)D por debajo de 20 ng/mL para considerar que existe déficit de vitamina D se fundamenta en los estudios de Chapuy y cols. (25), que ya en 1997 observaron un claro aumento de la PTHi en sangre cuando la concentración de vitamina D era  $< 20$  ng/ml y que la densidad mineral ósea no disminuye hasta alcanzar concentraciones de 25(OH)D  $< 20$  ng/mL. No obstante, para maximizar el efecto de la vitamina D en otros tejidos, deberían conseguirse concentraciones por encima de 30 ng/mL, ya que la concentración de 25(OH)D, que precisa la 1-alfa-hidroxilasa para sintetizar 1,25(OH)D, varía según si la acción es endocrina o autocrina/paracrina (26,27). En nuestro estudio el porcentaje encontrado de niños con concentración de vitamina D igual o superior a 30 ng/ml solo fue del 20,16 %, por lo que sigue siendo necesario controlar y mejorar la concentración de vitamina D en estos niños.

Cuando analizamos la concentración de vitamina D según la estación del año en que se realizó la extracción, encontramos concentraciones más elevadas en verano y otoño (tras pasar el verano) y más bajas en invierno y primavera, resultados similares a los obtenidos por Hansen y cols. en una población formada por niños y adultos (28), y por Shen y cols. en un estudio llevado a cabo en población adulta (29).

Es importante destacar que, en condiciones normales, existe una variación importante en los niveles de vitamina D según la estación del año, debido a la diferente exposición solar. Sin embargo, Pozzilli y cols. (30) no encontraron esta variación estacional de la concentración de vitamina D en los niños con DM1.

Por otra parte, mientras que existe evidencia respecto a la asociación entre el déficit de vitamina D y el riesgo de padecer diabetes *mellitus*, hay mayor controversia en cuanto a la relación entre la concentración de vitamina D y el control metabólico de la enfermedad. En este estudio no hemos encontrado correlación estadísticamente significativas entre la concentración de vitamina D y el porcentaje de HbA1c, al igual que en los estudios de Carakushansky y cols. (24), Mutlu y cols. (31) y Brody y cols. (32), todos ellos realizados en niños diabéticos de tipo 1, lo cual, sin embargo, contrasta con los resultados aportados por otros autores como Alkharashi y cols. (33) y Savastio y cols. (34), los cuales encontraron una asociación inversa estadísticamente significativa.

Existe también bastante controversia en cuanto a la relación existente entre la presencia de dislipemia y los niveles bajos de vitamina D. Así, por ejemplo, en la *National Health and Nutrition Examination Survey* encontraron, al igual que nosotros, concentraciones de CT más elevadas en los niños que presentaban déficit de vitamina D (35), a diferencia de otros autores (36,37). En nuestro estudio, los niños con déficit de vitamina D también presentaban concentraciones más altas de C-HDL, al igual que en el estudio de Szternel y cols. (38). En la misma línea, Wang y cols. (39), en un metaanálisis acerca del efecto de la suplementación de vitamina D sobre los lípidos, encontraron que se producía una disminución del C-HDL y los TG al suplementar a los niños con vitamina D, aunque las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas.

Cabe destacar también que en nuestro estudio no se ha encontrado ninguna asociación inversa ( $p = 0,062$ ) entre la concentración de PTHi y vitamina D, lo cual difiere de la asociación inversa estadísticamente significativa que se encuentra habitualmente en los niños no diabéticos (21). En este sentido, algunos estudios, como el de Schwarz y cols. (40), llevado a cabo en una población adulta, sugieren que en los pacientes diabéticos existe una respuesta entorpecida de PTHi ante valores bajos de vitamina D, debido a la desregulación de la homeostasis del calcio.

Además, los niños incluidos en el presente estudio también presentaron una tendencia a una mayor concentración de fosfatasa alcalina ósea (marcador de formación ósea) cuando la concentración de vitamina D era  $\geq 20$  ng/ml. Es decir, cuando la concentración de vitamina D es suficiente, existe una mayor formación ósea, lo cual puede apoyar la idea de que una concentración adecuada de vitamina D en estos niños ayudará a prevenir la osteoporosis futura, comorbilidad bien conocida de los pacientes adultos con DM1.

Una de las limitaciones del estudio es el escaso número de niños incluidos en el mismo, aunque es bastante representativo de la totalidad de niños que se controlan en la Unidad de Diabetes Pediátrica de nuestro hospital. Además, el menor déficit de vitamina D encontrado en nuestra población de niños con DM1 en relación con otros estudios podría deberse en parte a que a los niños se les hace mucho hincapié para que mejoren los hábitos de vida saludable, tanto en lo que respecta a la alimentación como en lo referente a la práctica de ejercicio físico al aire libre, lo que puede contribuir a aumentar la concentración de vitamina D en la sangre.

La vida saludable al aire libre y el ejercicio son fundamentales en la consecución de unos niveles adecuados de vitamina D y, en consecuencia, en la obtención de un pico de masa ósea adecuado que permita contrarrestar otros efectos de la propia enfermedad.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se trata de un estudio descriptivo transversal de los niveles de vitamina D en pacientes con DM de tipo 1 y de su asociación con el metabolismo óseo y lipídico en el que no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas de control metabólico entre los niños con concentración suficiente e insuficiente de vitamina D.

Los niños con DM1 del presente estudio presentan un buen control metabólico de su diabetes y su concentración de vitamina D es bastante parecida a la encontrada en un estudio similar en niños sanos. Aunque no hemos encontrado relación entre las concentraciones plasmáticas de vitamina D y la mayoría de los marcadores del metabolismo óseo analizados, sí hemos observado una tendencia a una mayor concentración de fosfatasa alcalina ósea (marcador formación ósea) cuando la concentración de vitamina D era  $\geq 20$  ng/ml, por lo que sigue siendo muy importante controlar y, a ser posible, mejorar la concentración de vitamina D de estos niños para prevenir una osteoporosis futura y garantizar una salud adecuada en todos los aspectos. El perfil óseo y lipídico de estos niños era más favorable cuando presentaban buen control metabólico.

Por otra parte, debido a la capacidad de la vitamina D para modular el sistema inmunológico, varios estudios han demostrado que concentraciones bajas de la misma se asocian de forma estadísticamente significativa a riesgo de contraer infección por coronavirus; a su vez, sabemos que la severidad de los debuts diabéticos de los niños ha aumentado durante la pandemia de COVID, por lo que es de vital importancia el mantenimiento de una concentración adecuada de vitamina D en estos niños, aportando suplementos de la misma si fuera necesario.

## BIBLIOGRAFÍA

- Zuluaga-Espinosa NA, Alfaro-Velásquez JM, Balthazar-González V, Jiménez-Blanco KE, Campuzano-Maya G. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med Lab* 2011;17:211-46.
- Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr* 2012;77(4):279. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.05.019
- Holick MF. Vitamina D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):381-400. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.016
- Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Román de Gabriel J, Nagore E. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(8):572-88. DOI: 10.1016/j.ad.2011.03.015
- González de Dios J, Perdikiolis Olivieri L. La suplementación con vitamina D durante la infancia puede disminuir el riesgo de diabetes tipo 1. *Evid Pediatr* 2008;4(4).
- Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Blanco-Rodríguez M, Garcés C, Rovira A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among Spanish obese children and adolescents. *An Pediatr* 2014;80(4):229-35. DOI: 10.1016/j.anpedi.2013.06.032
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117(4):503-11. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
- Krishnan AV, Trump DL, Johnson CS, Feldman D. The role of vitamin D in cancer prevention and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2):401-18. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.011
- Murphy PK, Wagner CL. Vitamin D and mood disorders among women: an integrative review. *J Midwifery Womens Health* 2008;53(5):440-6. DOI: 10.1016/j.jmwh.2008.04.014
- Nolla Solé J. Osteomalacia y otras enfermedades óseas. En: Cañete Crespillo J, Gómez-Reino Carnota J, González-Gay Mantecón M, editores. *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas*. 5th ed. Ed. Medica Panamericana; 2008. p. 405-9.
- Hewison M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. Vol. 38, *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2012; 38(1):125-39. DOI: 10.1016/j.rdc.2012.03.012
- Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following

- activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1308-10. DOI: 10.1210/jcem-57-6-1308
13. Mathieu C, Gysemans C, Giuletti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1247-57. DOI: 10.1007/s00125-005-1802-7
  14. Holick M. Diabetes and the vitamin d connection. *Curr Diab Rep* 2008;8:393-8. DOI: 10.1007/s11892-008-0068-0
  15. Hypönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab* 2010;12(9):737-43. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2010.01211.x
  16. Billaudel B, Barakat L, Faure-Dussert A. Vitamin D3 deficiency and alterations of glucose metabolism in rat endocrine pancreas. *Diabetes Metab* 1998;24(4):344-50.
  17. Aljabri KS, Bochara SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med* 2010;30(6):454-8. DOI: 10.4103/0256-4947.72265
  18. Nwosu BU, Stavre ZG, Maranda L, Cullen K, Lee MM. Hepatic dysfunction is associated with vitamin D deficiency and poor glycemic control in diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2012;25(1-2):181-6. DOI: 10.1515/jpem-2011-0403
  19. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Enríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteop Metab Miner* 2011;1:53-64.
  20. Martínez Redondo I, García Romero R, Calmarza P, de Arriba Muñoz A, Martínez-Redondo D, Sanz Paris A. Vitamin D insufficiency in a healthy pediatric population. The importance of early prophylaxis. *Nutr Hosp* 2021;38(6):1155-61. DOI: 10.20960/nh.03606
  21. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Vitamin D Deficiency among children and adolescents with normal nutrition status. *Nutr Hosp* 2015;32(3):1061-6. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9316
  22. Bae KN, Nam HK, Rhie YJ, Song DJ, Lee KH. Low levels of 25hydroxyvitamin D in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: a single center experience. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2018;23(1):21-7. DOI: 10.6065/apem.2018.23.1.21
  23. Wood JR, Connor CG, Cheng P, Ruedy KJ, William V, Tamborlane WV, et al. Vitamin D status in youth with type 1 and type 2 diabetes enrolled in the Pediatric Diabetes Consortium (PDC) is not worse than in youth without diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17(8):584-91. DOI: 10.1111/ledi.12340
  24. Carakushansky M, Patel P, Ben Khallouq BA, Gurnurkar S. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Children With Type 1 Diabetes Mellitus. *Cureus* 2020;26;12(4):e7836. DOI: 10.7759/cureus.7836
  25. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439-43. DOI: 10.1007/s001980050030
  26. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Enríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D. *Rev Osteop Metab Miner* 2011;1:53-64.
  27. 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
  28. Hansen L, Tjønneland A, Køster B, Brot C, Andersen R, Cohen AS, et al. Vitamin D Status and Seasonal Variation among Danish Children and Adults: A Descriptive Study. *Nutrients* 2018;20:10(11):1801. DOI: 10.3390/nu10111801
  29. Shen M, Li Z, Lv D, Yang G, Wu R, Pan J, et al. Seasonal variation and correlation analysis of vitamin D and parathyroid hormone in Hangzhou, Southeast China. *J Cell Mol Med* 2020;24(13):7370-7. DOI: 10.1111/jcmm.15330
  30. Pozzilli P, Manfrini S, Crinò A, Picardi A, Leomanni C, Cherubini V, et al. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37:680-3. DOI: 10.1055/s-2005-870578
  31. Mutlu A, Mutlu GY Özsü E, Çizmeciöglü FM, Hatun Ş. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2011;3(4):179-83. DOI: 10.4274/jcrpe.430
  32. Brody J, Pinhas-Hamiel O, Landau Z, Bistrizter AAT, Rachmie M. Vitamin D Status in Israeli Pediatric Type 1 Diabetes Patients: The AWeSoMe Study Group Experience and Literature Review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020;26:323-30. DOI: 10.1515/jpem-2016-0137
  33. ALkharashi NA. Estimation of vitamin D deficiency prevalence among Saudi children in Armed Forces Hospital and Riyadh Care Hospital in Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia and its relation to type 1 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 2019;40(12):1290-3. DOI: 10.15537/smj.2019.12.24643
  34. Savastio S, Cadario F, Genoni G, Bellomo G, Bagnati M, Secco G, et al. Vitamin D Deficiency and Glycemic Status in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2016;11(9):e0162554. DOI: 10.1371/journal.pone.0162554
  35. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124(3):e362-70. DOI: 10.1542/peds.2009-0051
  36. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009;124(3):e371-9. DOI: 10.1542/peds.2009-0213
  37. Ashraf A, Alvarez J, Saenz K, Gower B, McCormick K, Franklin F. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3200-6. DOI: 10.1210/jc.2009-0445
  38. Szternel L, Krintus M, Bergmann K, Derezinski T, Sypniewska G. Association between Fasting Glucose Concentration, Lipid Profile and 25(OH) D Status in Children Aged 9-11. *Nutrients* 2018;22:10(10):359. DOI: 10.3390/nu10101359
  39. Wang H, Xia N, Yang Y, Peng DQ. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 2012;20:11:42. DOI: 10.1186/1476-511X-11-42
  40. Schwarz P, Sorensen HA, Mømsen G, Friis T, Transbol I, McNair P. Hypocalcemia and parathyroid hormone responsiveness in diabetes mellitus: a tri-sodium-citrate clamp study. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;126(3):260-3. DOI: 10.1530/acta.0.1260260