



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Déficit de vitamina D y obesidad infantil

Suplementación: Evidencias y controversias

Vitamin D deficiency and pediatric obesity

Supplementation: Evidence and controversy

Autora

María Escuin Sanmartin

Directora

María Gloria Bueno Lozano

Facultad de Medicina

Curso 2021/2022

INDICE

ABREVIATURAS.....	2
RESUMEN. ABSTRACT. PALABRAS CLAVE	3
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Fisiología de la vitamina D.....	6
1.2. Fuentes de vitamina D y grupos de riesgo	7
1.3. Recomendaciones actuales. Cribado para déficit de vitamina D	8
1.4. Relación vitamina D y obesidad.....	10
1.4.1. Déficit de vitamina D, obesidad y diabetes.....	12
1.4.2. Déficit de vitamina D, obesidad y estrés oxidativo	13
1.4.3. Déficit de vitamina D y obesidad en adolescentes	15
2. JUSTIFICACIÓN.....	16
3. OBJETIVOS	16
4. MATERIAL Y MÉTODOS	17
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSIÓN.....	30
7. CONCLUSIONES	37
8. BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXO 1. PREVALENCIA DÉFICIT DE VITAMINA D EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD SEGÚN PAÍS.....	42
ANEXO 2. APORTE DE VITAMINA D EN LOS ALIMENTOS.....	43
ANEXO 3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA VITAMINA D EN CONTEXTO DE OBESIDAD.	44
ANEXO 4. MECANISMOS DEL BALANCE ENERGÉTICO CON LA INGESTA DE CALCIO Y VITAMINA D.....	45

ABREVIATURAS

- $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: Calcitriol
- $25(\text{OH})\text{D}_3$: Calcidiol
- CYP3A4: Citocromo P450 3A4
- DBP: proteína fijadora de vitamina D
- ESPHAN: *“The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition”*
- HDL: *“high density lipoprotein”*
- HbA_{1c} : Hemoglobina glicosilada
- HOMA-IR: Índice de Resistencia a la insulina
- IC: intervalo de confianza
- IL-6, IL-8, IL-12: interleuquina 6, 8 y 12
- IMC: Índice de Masa Corporal
- LDL: *“low density lipoprotein”*
- MeSH: *“Medical Subject Headings”*
- MMP-2, MMP-9: Metaloproteinasas de matriz 2 y 9
- Ng/ml: nanogramos/mililitro
- Nmole/L: nanomoles/litro
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Proteína C reactiva
- Pg/ml: picogramos/mililitro
- PTH: Paratohormona
- sVCAM-1: *“Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1”*
- TLR-2, TLR-4, TLR-9: receptores tipo *“TOLL”* 2, 4 y 9
- UVB: radiación ultravioleta tipo B
- VDR: Receptor intracelular para la vitamina D
- VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral α
- UI: unidad internacional
- U/L: unidades/litro

RESUMEN. ABSTRACT. PALABRAS CLAVE

Introducción: La obesidad infantil es actualmente uno de los problemas de salud y se relaciona con el déficit de vitamina D. Existe una reducción de las concentraciones plasmáticas de esta vitamina por su disolución en el exceso de adipocitos. La vitamina D participa en múltiples procesos metabólicos, como la adipogénesis, perpetuando la obesidad y aumentando el riesgo cardiovascular. Los niños con obesidad son considerados como grupo de riesgo para déficit de vitamina D, pero las dosis de suplementación recomendadas actualmente no están adaptadas.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es demostrar la relación entre ambas entidades y valorar la respuesta a la suplementación con vitamina D en niños con obesidad, así como comprobar si existen mejoras en los parámetros metabólicos alterados.

Material y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica sobre la fisiopatología que relaciona déficit de vitamina D y obesidad infantil. Se incluyeron ensayos clínicos donde se utilizaban diferentes pautas de intervención para corregir el déficit de vitamina D.

Resultados: La respuesta a la suplementación con vitamina D en niños con obesidad es menos efectiva que en niños con normopeso, independientemente del tipo de intervención. La corrección de los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico, glucídico, fosfocálcico y de la inflamación es muy variable. A pesar de la utilización de grandes dosis, los porcentajes de normalización son bajos en niños con obesidad, los parámetros metabólicos se corrigen parcialmente y no existe una mayor pérdida de peso relacionada con la suplementación.

Conclusión: La obesidad es un factor de riesgo para el déficit de vitamina D. Las dosis recomendadas son insuficientes para niños con obesidad, pero la utilización de dosis mayores no mejora su salud metabólica de manera global. Las estrategias de pérdida de peso y reducción del porcentaje de grasa corporal parecen ser mucho más efectivas para aumentar las concentraciones plasmáticas de vitamina D y permitir la correcta regulación de los procesos metabólicos. Son necesarios más estudios para la valoración de biodisponibilidad y los efectos de la suplementación.

Palabras clave: VITAMINA D, DÉFICIT, OBESIDAD, NIÑOS, SÍNDROME METABÓLICO, SUPLEMENTACIÓN.

Introduction: Pediatric obesity has become one of the current health problems. It is related to vitamin D deficiency because it is dissolved in excess fat tissue. Vitamin D participates in numerous metabolic processes, such as adipogenesis, carrying on obesity, and cardiovascular risk factors. Obese children are defined as a risk group, but recommended doses are not adapted to them.

Objective: The objective of this research is to study the relationship between both issues and evaluate the response to vitamin D supplementation in obese children. In addition, the objective is to check if there is any improvement in metabolic parameters related to deficit.

Materials and methods: A systematic review has been done about physiopathology-related pediatric obesity and vitamin D deficiency. Essays have been included, where different doses are used to correct vitamin D baseline.

Results: Supplementation response is less effective in obese children than in normal-weight children, independently dose. Improvements in glucose, lipid, calcium, and inflammation metabolism are highly variable depending on the essay. Despite using huge doses, obese children do not achieve adequate vitamin D concentrations nor improve metabolic parameters. Vitamin D supplementation does not help in weight-loss programs.

Conclusions: Pediatric obesity is a risk factor for vitamin D deficiency. Recommendations for the correction of vitamin D deficit are insufficient for obese children and they do not improve metabolic health globally. Fat mass reduction is more effective to increase vitamin D concentrations and let it take part in metabolic processes. More research is needed to evaluate bioavailable vitamin D and supplementation effects.

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil se ha convertido en un problema de salud pública debido al aumento de la incidencia en los últimos años. Según datos del estudio Aladino de 2021, el 23,3% de los escolares padecen sobrepeso y el 17,3% padecen obesidad (1). Respecto a las cifras mundiales, estas han crecido un 50% en las tres últimas décadas. Aproximadamente 43 millones de niños en el mundo tienen obesidad o sobrepeso y unos 92 millones están en riesgo de padecerlo. Se define el sobrepeso infantil como aquellos valores del Índice de Masa Corporal (IMC) situados entre los percentiles 85 y 97; y obesidad infantil como percentiles iguales o superiores a 97 ajustados para la población de referencia (2).

El tejido adiposo no es únicamente el reservorio energético del organismo, sino que participa en múltiples procesos metabólicos. Su exceso se ha relacionado con enfermedades crónicas no transmisibles y aumento de la morbimortalidad en todas las edades (3).

La vitamina D ha sido ampliamente estudiada en relación con sus efectos sobre el calcio y los huesos, sobre todo en la población pediátrica. Actualmente se ha definido de una forma más amplia. La vitamina D es una pre-hormona esteroidea con acción autocrina, paracrina y endocrina que, gracias a procesos enzimáticos, se transforma en metabolitos biológicamente activos. Estos están implicados en procesos como la regulación del metabolismo de la glucosa, secreción de insulina y participación en el estado inflamatorio crónico (1,2,4). La vitamina D adopta dos formas en el organismo: Calcitriol o $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y calcidiol o $25(\text{OH})\text{D}_3$, siendo esta última el mejor indicador para valorar las reservas de vitamina D. No existe consenso sobre los valores de referencia, pero los más aceptados son los siguientes (Tabla 1), según el punto máximo en el que la vitamina D es capaz de mantener inhibida a la paratohormona (PTH) (5,6).

Tabla 1. Niveles de vitamina D según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (7)

<u>ESTADO</u>	<u>NIVELES</u> (ng/ml x2,5=nmol/l)
Deficiencia	<10 ng/ml (<25 nmol/l)
Insuficiencia	10-29 ng/ml (25-74 nmol/l)
Suficiencia	30-100 ng/ml (75-250 nmol/l)
Intoxicación potencial	>100 ng/ml (>250 nmol/l)

Ng/ml: nanogramos/mililitro. Nmol/l: nanomoles/litro

La principal acción de la vitamina D es mantener la concentración plasmática de calcio y fósforo, para permitir una correcta transmisión neuromuscular y mineralización ósea (7).

El hallazgo de receptores celulares para la vitamina D en: hueso, médula ósea, cartílago, folículo piloso, tejido adiposo, suprarrenales, cerebro, estómago, intestino delgado, túbulo renal distal, colon, células beta pancreáticas, hígado, pulmón, músculo, linfocitos B y T activados, corazón, aparato yuxtglomerular, células del músculo liso vascular, gónadas, próstata, mama, paratiroides, parótida, placenta, retina, timo y tiroides; ha permitido atribuirle características no calciotrópicas (4,5,7–9). Actualmente el déficit de vitamina D se considera un marcador relacionado con enfermedades metabólicas (10).

Los datos sobre la prevalencia del déficit de vitamina D en niños es poco precisa, ya que abarca desde el 29% al 100% según la fuente utilizada. La prevalencia de déficit de vitamina D en niños es 24% en Estados Unidos, 37% en Canadá y 40% en Europa (Anexo 1) (10).

1.1. Fisiología de la vitamina D

La vitamina D puede ser sintetizada a través de la piel o ingerida a través de los alimentos. La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ constituye el metabolismo más potente y activo. Se une al receptor intracelular para la vitamina D (VDR) de las células de los tejidos, a pesar de tener una concentración plasmática 10 veces menor que $25(\text{OH})\text{D}_3$ (Figura 1) (1,2,8,11).

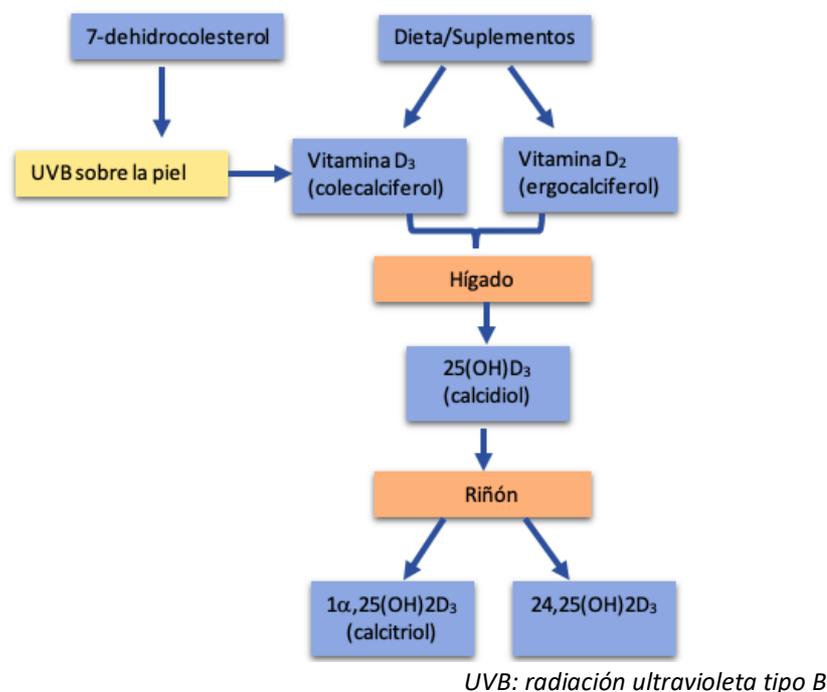


Figura 1. Fuentes y metabolismo de la vitamina D. Fuente: Lee JY et al, 2013 (11)

La hidroxilación de la vitamina D por la enzima 1α -hidroxilasa, permite la formación de metabolitos activos, y es estimulada por la PTH y la calcitonina. A su vez, es inhibida por los valores plasmáticos de calcio, fosforo y $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (mecanismo de “*feedback negativo*”) (12,13).

El 85% de la vitamina D está unida a la proteína fijadora de vitamina D (DBP) necesaria para su transporte en la sangre debido a su carácter liposoluble, un 15% se encuentra fijada a la albumina y el resto permanece libre en plasma, actuando como ligando en los VDR (5,8,14).

El déficit de vitamina D conlleva una menor absorción de calcio y fósforo procedente de la dieta y un aumento compensatorio de la PTH para mantener la calcemia estable. La PTH favorece la absorción de calcio y excreción de fósforo en los túbulos renales e induce la actividad osteoclástica. Por tanto, el déficit de vitamina D implica una alteración de la mineralización ósea, importante en las etapas de crecimiento infantil (6,8,11,15). Se considera también a la PTH como un buen marcador biológico para el control de la vitamina D, así como un factor de riesgo de morbilidad cardiovascular cuando está elevada (6,15).

La vitamina D se acumula en el tejido adiposo cuando las concentraciones plasmáticas alcanzan niveles adecuados, siendo su principal reservorio (4-6 semanas de vida media). Es capaz de secretarse atendiendo a las variaciones plasmáticas (2,16). Un 17% de la vitamina D ingerida forma parte de los depósitos y el resto participa en los diferentes procesos metabólicos en los que está implicada (16).

1.2. Fuentes de vitamina D y grupos de riesgo

La obtención de vitamina D es posible gracias a la exposición solar mayoritariamente (80-90% del total) y en menor grado (10-20%) a la ingesta de alimentos (5,16).

El grado de síntesis cutánea de vitamina D varía según la contaminación, estación del año, altitud, latitud, condiciones meteorológicas, parte del cuerpo expuesta, pigmentación, utilización de protectores solares y duración de la exposición (8,11,17). A pesar de las variaciones de las concentraciones plasmáticas de vitamina D según la estación del año, las concentraciones de PTH y calcio permanecen estables en individuos sanos (15).

La vitamina D puede ser también ingerida en forma de alimentos intrínsecamente ricos en vitamina D, alimentos fortificados o en forma de suplementos vitamínicos (Anexo 2) (5,16).

En España no es común la suplementación de alimentos con vitamina D, práctica extendida únicamente en algunos cereales infantiles y fórmulas de lactancia artificial, debido a la ausencia de evidencia en cuanto a dosificación y grupos de riesgo (16).

La suplementación con vitamina D oral tiene un pico plasmático a las 12h de la ingesta, volviendo a dosis basales a los 7 días. Tras una adecuada corrección del déficit, los niveles plasmáticos alcanzan valores estables en 3 meses aproximadamente en adultos, pero no se ha estudiado este tiempo en niños (Tabla 2) (16).

Tabla 2. Grupos de riesgo para déficit de vitamina D (8,11,15,16,18–21)

<u>GRUPOS DE RIESGO</u>		<u>JUSTIFICACIÓN</u>
Disminución de los depósitos	Recién nacidos pretérmino	Paso de vitamina D por la placenta limitado. Mayor tiempo de hospitalización
	Recién nacido de madre con déficit de vitamina D	Disminución paso de vitamina D por la placenta
Disminución de la ingesta	Lactancia materna exclusiva	Bajas concentraciones de vitamina D
	Dietas restrictivas	Dietas vegetarianas bajas en vitamina D
	Bajo estrato social	Ausencia de educación nutricional
Disminución síntesis cutánea	Raza negra	Mayor melanina cutánea
	Viviendas en latitudes altas y zonas urbanas	Disminución en el 80% de radiaciones solares si latitud >40 grados
	Exposición solar de baja calidad	Uso de protectores solares
	Disminución actividad física al aire libre	Menor tiempo de exposición y mayor riesgo de obesidad (factor de confusión)
Alteración del metabolismo	Obesidad	IMC y grasa abdominal >p50 asociados a vitamina D <p90
	Enfermedades renales y hepáticas	Alteración hidroxilaciones
	Niños mayores y adolescentes	Aumento de las necesidades
	Fármacos	Anticonvulsionantes, glucocorticoides, inmunosupresores

1.3. Recomendaciones actuales. Cribado para déficit de vitamina D

La exposición solar es el factor que más influye en las concentraciones plasmáticas finales de vitamina D, pero no hay un grado de exposición seguro que garantice unos niveles óptimos ni

indicaciones a seguir en el momento actual (5). Las recomendaciones entran en conflicto con las guías para la prevención del melanoma, por esta razón, hay autores que recomiendan siempre la exposición solar con protección. Por el contrario, la utilización de protectores solares reduce en un 95% la capacidad de síntesis cutánea (5,8,15).

Las recomendaciones actuales de profilaxis del déficit de vitamina D según *“The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)”* son:

- Los lactantes menores de 1 año alimentados con lactancia materna o aquellos alimentados con lactancia artificial que ingieren menos de 1 litro/día de leche, deben seguir profilaxis con 400 Unidades Internacionales (UI) al día de vitamina D empezando a los pocos días de vida.
- Los niños prematuros precisan una ingesta de vitamina D de 200 UI/día por kilogramo de peso hasta llegar a un máximo de 400 UI/día.
- Los niños y adolescentes que no consumen de manera habitual alimentos intrínsecamente ricos o enriquecidos con vitamina D y no se exponen de manera suficiente al sol deben recibir 600 UI/día de vitamina D.

El tratamiento del déficit de vitamina D se basa en dosis de 1000 UI/día en neonatos, 1000-5000 UI/día en niños menores de 1 año y 5000 UI/día en mayores de 1 año durante 2-3 meses. Tras esta terapia deberían seguirse las pautas de dosis profilácticas en todos los grupos de edad, pudiendo aumentar hasta 800 UI/día en grupos de riesgo (8). En pacientes con escaso cumplimiento terapéutico y factores de riesgo se puede aplicar una dosis de carga inicial de 100.000-600.000 UI para asegurar la vitamina D en los depósitos (2,8,22).

Las diferencias entre los complejos vitamínicos son mínimas en cuanto a su absorción. La vía oral es la más utilizada, pero si el nivel de vitamina D es extremadamente bajo se puede utilizar la vía intramuscular (2,5,21).

En Estados Unidos se recomienda el cribado para déficit de vitamina D para aquellos niños con factores de riesgo de disminución de la mineralización ósea (fracturas patológicas persistentes). Sin embargo, otras asociaciones recomiendan el *“screening”* a cualquier niño que tenga factores de riesgo de hipovitaminosis, pero estas premisas no son habitualmente seguidas por los pediatras en España (21).

1.4. Relación vitamina D y obesidad

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la relación entre valores bajos de vitamina D y sobrepeso/obesidad infantil, siendo directamente proporcional la gravedad de ambos (Figura 2) (15,22,23).

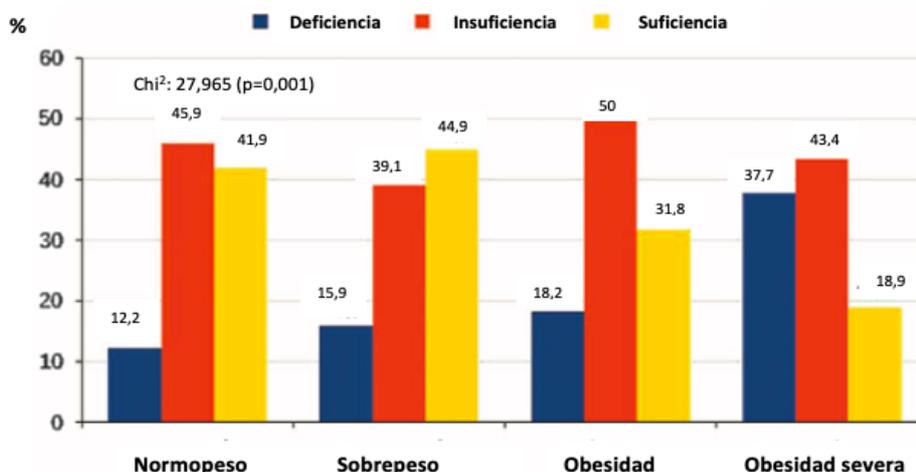


Figura 2. Prevalencia de valores inadecuados de vitamina D respecto al IMC en niños españoles. Fuente: Dura-Travé T et al, 2019 (15).

La situación actual en los países desarrollados se puede definir como la convergencia de dos epidemias: la obesidad infantil y déficit de vitamina D (2,15).

La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe los componentes de la inflamación relacionados con la obesidad, como las interleuquinas (IL-6, IL-8 e IL-12), reduciendo a su vez la actividad inflamatoria de los adipocitos y del tejido adiposo visceral (1,12,24,25).

El déficit de vitamina D en obesos se debe en mayor proporción al incremento del tejido adiposo y la alteración del receptor para la vitamina D que a una ingesta insuficiente de esta vitamina (13). El VDR está ampliamente extendido en todos los tejidos, lo que justificaría el riesgo metabólico global que conlleva el déficit de vitamina D (1,12).

El aumento de cada unidad en el IMC supone niveles de vitamina D 1,15% más bajos (15). Las alteraciones de los valores de vitamina D relacionadas con la obesidad y sus consecuencias pueden ser explicados mediante diferentes teorías:

- Secuestro de vitamina D por el tejido adiposo: La vitamina D se diluye en el tejido adiposo debido a sus características liposolubles y a la presencia de VDR en los adipocitos. Las concentraciones de $25(\text{OH})\text{D}_3$ son inversamente proporcionales al porcentaje de grasa corporal, IMC, perímetro de cintura, brazo y pliegue de tríceps (15). La grasa visceral es la que determina mayoritariamente la disminución de la

biodisponibilidad de la vitamina D ya que tiene una mayor actividad metabólica que la subcutánea (20).

- Estilo de vida más sedentario: La masa muscular actúa protegiendo a la 25(OH)D₃ de la degradación hepática. En niños que realizan poco ejercicio, aumenta la grasa y disminuye el músculo. Por tanto, la vitamina D es degradada por el hígado y secuestrada por los adipocitos, disminuyendo su biodisponibilidad plasmática. Existe una relación inversamente proporcional de los niveles de 25(OH)D₃, IMC, edad, PTH y horas diarias de inactividad (5).
- Baja ingesta de micronutrientes y vitaminas: Los pacientes con obesidad tienden a seguir una alimentación poco equilibrada. Además, las concentraciones de vitamina D se ven disminuidas por su dilución en un volumen plasmático mayor, disminuyendo su biodisponibilidad (14). Bajas ingestas de calcio y vitamina D se han asociado a mayor prevalencia de enfermedades crónicas (26).
- Alteración en la secreción de insulina calcio-dependiente: El déficit de vitamina D y el hiperparatiroidismo secundario provocan una disminución de la sensibilidad a la insulina, activación de la lipogénesis y almacenamiento de triglicéridos en el tejido adiposo. La acción periférica de la insulina se ve reducida por disminución de sus receptores y aumento de la resistencia relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico. (1).
- Descenso de la actividad de la 1 α -hidroxilasa: Los niveles de esta enzima se ven disminuidos en un 49% en el tejido adiposo de los niños con obesidad, impidiendo la formación de metabolitos activos de la vitamina D (1,12).
- Alteración de citoquinas: Los niveles elevados de leptina e IL-6 afectan a la síntesis de 25(OH)D₃ y a la expresión de VDR. Esta elevación se debe a la esteatosis hepática presente en pacientes obesos y a la inflamación crónica de bajo grado generada por el tejido adiposo visceral (1,2,15). La vitamina D induce la acción del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), esencial en el catabolismo de los ácidos biliares y absorción de grasas; por lo que su déficit puede exacerbar la esteatosis hepática (27).
- Alteración en las lipoproteínas: La vitamina D es el factor principal para mantener los niveles de apolipoproteína A, componente mayoritario de “*high density lipoprotein*” (HDL). El perfil lipídico está alterado en adolescentes con déficit de vitamina D con respecto a aquellos que tienen valores normales de esta. Cambios en el perfil lípido se ven asociados a un aumento de la PTH en niños con obesidad (10,15,21–23).

- Alteración de la función endotelial y cardiovascular: Niveles disminuidos de vitamina D se asocian con aumento de la renina y angiotensina plasmáticas, así como con un empeoramiento de la función endotelial y arterioesclerosis. Los niños con déficit de vitamina D tienen 2,4 veces más riesgo de desarrollar hipertensión, independientemente si padecen obesidad o no. Existe una relación inversa entre los niveles de vitamina D y los niveles de tensión arterial junto con la hipertrofia del ventrículo izquierdo. Esta relación se hace más potente si se ajusta por IMC (8,21,22,28).
- Alteración de la mineralización ósea: Al contrario que en los adultos en los que la obesidad es un factor protector para la osteoporosis, en los niños se define como un factor de riesgo para fracturas y baja mineralización ósea por el riesgo de hipovitaminosis D asociado a la obesidad (2).

Bajos niveles de 25(OH)D₃ en niños obesos se compensan con una reducción de la DBP llevada a cabo por la resistencia a la insulina que genera la propia obesidad. De esta manera, se consigue aumentar la fracción libre de vitamina D y su biodisponibilidad, igualándola a la de no obesos durante cierto tiempo. Niveles bajos de DBP en sujetos obesos protegen al organismo de los efectos producidos por el déficit de vitamina D total (14,29). La biodisponibilidad es inversamente proporcional al IMC, sugiriendo una mayor hipovitaminosis en sujetos con obesidad más grave ya que el mecanismo de compensación puede llegar a saturarse (27).

A pesar de la falta de evidencia para definir la dirección de la asociación entre ambas entidades, todos los estudios exponen la relación entre déficit de vitamina D y obesidad, siendo ambos perjudiciales para la salud de los niños. La obesidad se puede definir como factor de riesgo para vitamina D por el secuestro de esta principalmente; pero también se podría definir el déficit de vitamina D como factor de riesgo de obesidad por alteración de la secreción de insulina dependiente de calcio y aumento de la adipogénesis (4,5).

1.4.1. Déficit de vitamina D, obesidad y diabetes

Las primeras hipótesis que llevaron a relacionar el déficit de vitamina D y la diabetes mellitus tipo 2 fueron las variaciones en el control de la glucemia respecto a la época del año en pacientes sanos, así como en diabéticos. Estudios posteriores han demostrado la relación entre el déficit de vitamina D y la alteración del metabolismo de la glucosa (30).

Los mecanismos que permiten la secreción de insulina y que participan en la sensibilidad periférica en los tejidos son calcio-dependientes. La vitamina D promueve la secreción de insulina mediante la regulación del calcio intracelular a través de la proteína calbindina.

Además, promueve la transcripción y expresión de receptores de insulina en hígado, tejido adiposo y músculos para permitir el transporte de glucosa al interior celular. La vitamina D regula la actividad del sistema inmune mediante la producción de citoquinas, como la adiponectina, mejorando la función de la célula beta pancreática (6,12,13,25,28).

La vitamina D es capaz de regular los mecanismos de la obesidad modulando las vías de los receptores tipo "Toll" (TLR) presentes en las membranas celulares. TLR-2 y TLR-4 están aumentados en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2. La suplementación con vitamina D inhibe la expresión de TLR-2,4 y 9, relacionándose con una mejora en la sensibilidad a la insulina (12).

No hay evidencias suficientes sobre el mecanismo que las relaciona: La vitamina D modifica la sensibilidad a la insulina por sí misma o es la mejora que produce en la absorción de calcio y la reducción de los niveles de PTH lo que mejora la secreción de insulina. En adultos se ha postulado la inhibición crónica de la PTH como la clave para la prevención de la obesidad ya que estimula la lipólisis mediante el sistema nervioso simpático (26).

La obesidad está relacionada con polimorfismos del VDR dando lugar a alteraciones de la vitamina D que afectan a la diferenciación y metabolismo de los adipocitos e indirectamente en la secreción de insulina (1,12).

La $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y la inhibición del sistema renina-angiotensina protege a las células pancreáticas de la apoptosis, sobre todo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los efectos del déficit de vitamina D y obesidad llevan a un aumento del índice de resistencia a la insulina (HOMA-IR), disminución de la sensibilidad a la insulina mediada por marcadores inflamatorios, dislipemia, aumento de presión arterial y aumento de arterioesclerosis precoz (Anexo 3) (1).

El déficit de vitamina D actúa como un factor agravante de múltiples enfermedades metabólicas en niños y adultos (13). La normalización de los valores de vitamina D se define como un factor protector para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en niños con pre-diabetes, pero no en aquellos con un perfil de glucosa normal (1,5).

1.4.2. Déficit de vitamina D, obesidad y estrés oxidativo

Los estudios más actuales relacionan el estrés oxidativo con el déficit de vitamina D como parte del síndrome metabólico y del estado de inflamación crónica en el que se desarrolla la obesidad (24). La vitamina D participa en la reducción del daño del material genético y limita el estrés intracelular (9,25). La suplementación con vitamina D reduce la inflamación, pero existe controversias si reduce el riesgo cardiovascular de una manera equiparable a las

recomendaciones actuales de ejercicio físico y dieta baja en grasas (10,25). Existen numerosos marcadores de la inflamación cuya producción se relaciona con el déficit de vitamina D y la obesidad:

Catepsina S: Molécula implicada en el desarrollo de diabetes y aterosclerosis, aumentando el riesgo de muerte cardiovascular. La vitamina D induce la producción de cistatina D, inhibidor de la catepsina S. A su vez, la vitamina D inhibe el “*Circulating Vascular Cell Adhesion Molecule-1*” (sVCAM-1) expresado en las placas de ateroma. La suplementación con vitamina D reduciría la inflamación asociada con la adhesión y el progreso de la placa de ateroma (24).

Metaloproteinasas de matriz (MPP): Enzimas proteolíticas implicadas en la inflamación e infección producidas por el tejido adiposo. En niños obesos se han encontrado niveles elevados de MMP-9 directamente proporcionales al IMC. La suplementación con vitamina D ha demostrado reducir los niveles de MMP-2, MMP-9 y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (12).

Osteocalcina: Marcador de regeneración del tejido óseo esencial durante la etapa de crecimiento. Los adipocitos y los osteoblastos provienen de la célula madre multipotente. En situaciones favorecedoras de la obesidad, existe una mayor diferenciación hacia adipocitos y acúmulo de grasa y un descenso del número de osteoblastos, alterando la maduración ósea (24). En niños con sobrepeso y pre-diabetes se han encontrado niveles bajos de osteocalcina. Tiene un papel importante en el metabolismo energético y de la glucosa, además los genes que la codifican dependen de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. A su vez, el aumento de otros componentes de la inflamación como la leptina y disminución de la adiponectina influye en la resorción de hueso dando lugar a posibles consecuencias en el crecimiento de los niños con obesidad (24).

Adiponectina: Adipocitoquina relacionada de manera inversa con la resistencia a la insulina independientemente de la cantidad de tejido adiposo. El receptor de la adiponectina se encuentra en células pancreáticas y tiene efectos en la gluconeogénesis. El metabolismo de la glucosa y de la adiponectina está regulado por la osteocalcina. La suplementación con vitamina D en niños aumenta los niveles de adiponectina, mejorando la inflamación crónica y la sensibilidad a la insulina (12).

La proteína Fetuin B se ha definido como un marcador de riesgo cardiovascular y diabetes y se ha demostrado que está elevada en el déficit de vitamina D. Los genes que permiten su síntesis están muy cerca que aquellos que codifican para la síntesis de adiponectina (12).

1.4.3. Déficit de vitamina D y obesidad en adolescentes

La prevalencia de déficit de vitamina D aumenta de forma paralela a la edad de los niños, existiendo dos franjas de edad con una prevalencia más acentuada, entre los 6-11 años y 12-19 años. El déficit de vitamina D es del 73% en niños entre 6-11 años mientras que en niños más pequeños es del 63% (4,21). Las diferencias entre sexos se deben al diferente porcentaje de grasa entre niños y niñas (10,15).

Los niños más pequeños tienen una alimentación con más cantidad de productos lácteos y generalmente toman suplementación. Además, suelen pasar más tiempo al aire libre que niños más mayores. Los niños más pequeños tienen tasas de obesidad menores que los adolescentes, justificando así una menor prevalencia de déficit de vitamina D (2,4,8).

La pubertad es una etapa del crecimiento en la que fisiológicamente aumenta el porcentaje de grasa, favoreciendo la disminución de la biodisponibilidad de la vitamina D. Existe también una alta demanda de vitamina D por parte del hueso en crecimiento, llegando a situaciones de déficit si la ingesta y la exposición solar no son adecuadas (15,31). Los valores de vitamina D disminuyen conforme aumenta el estadio de *Tanner*, manteniendo a su vez una relación con el IMC (31). Los niveles más bajos de vitamina D se encuentran en obesos y no obesos en estadio de *Tanner* IV-V en niños y II-III en niñas (4,18,31).

2. JUSTIFICACIÓN

Existe asociación entre déficit de vitamina D y obesidad infantil. A pesar de los estudios sobre los múltiples beneficios de esta vitamina, no hay evidencias suficientes sobre la suplementación con vitamina D en la población infantil y sus consecuencias sobre el perfil cardiometabólico.

3. OBJETIVOS

Objetivo general

- Establecer relación entre déficit de vitamina D y obesidad infantil.

Objetivos específicos

- Revisar la evidencia científica sobre los mecanismos fisiopatológicos que relacionan el déficit de vitamina D y la obesidad infantil.
- Valorar la respuesta y beneficios metabólicos tras diferentes pautas de suplementación en niños con obesidad: metabolismo fosfocálcico, hidrocarbonado, lipídico, riesgo cardiovascular y marcadores de inflamación.
- Determinar la evolución de los valores de vitamina D tras la pérdida ponderal y valorar los beneficios de la suplementación en programas de pérdida de peso.
- Valorar estrategias e intervenciones posibles para la optimización de los valores plasmáticos de vitamina D.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Se realizó una revisión sistemática en los motores de búsqueda *PubMed*, *Web of Science (Core Collection)* y *Cochrane* de la literatura disponible relacionada con la obesidad infantil y los niveles de vitamina D.

Estrategia de búsqueda: Los documentos utilizados fueron obtenidos mediante la utilización de los términos MeSH: “*Pediatric obesity*” y “*Vitamin D*”. Debido a que el término MeSH “*Pediatric obesity*” se introdujo en 2013, se utilizó también el término anteriormente asignado (“*Obesity*”) aplicando filtro de edad (0-18 años). A su vez, se utilizaron las siguientes palabras clave para ampliar la búsqueda (Tabla 3). Estas fueron combinadas mediante la utilización de operadores booleanos (AND, OR, “”, *). Los datos de la búsqueda pertenecen al día 2 de noviembre de 2021.

En primer lugar, se buscó con términos MeSH en *PubMed (Medline)*, por tanto, estos mismos términos no se utilizaron en *Cochrane* ya que estaban incluidos en la primera búsqueda. En *Cochrane* y *Web of Science* únicamente se utilizaron palabras clave (Tabla 4 y 5).

Tabla 3. Artículos obtenidos en la búsqueda en PubMed

<u>TERMINOS MESH</u>		
#1	“ <i>Vitamin D</i> ”	41452 resultados
#2	“ <i>Pediatric Obesity</i> ” OR (“ <i>obesity</i> ” + filtro: 0-18 años)	51555 resultados
#3	#1 AND #2	366 resultados
<u>PALABRAS CLAVE</u>		
#4	“ <i>Vitamin D</i> ”	66802 resultados
#5	“ <i>Hypovitaminosis D</i> ”	1917 resultados
#6	(#4 OR #5) AND (“ <i>Obes*</i> ” OR “ <i>overweight</i> ”) AND “ <i>child*</i> ”	1064 resultados
#7	#4 AND “ <i>child*</i> ” AND “ <i>obes*</i> ”	1004 resultados
#8	(#4 OR #5) AND (“ <i>Obes*</i> ” OR “ <i>overweight</i> ”) + filtro: 0-18 años	1029 resultados

#9	#7 AND (“treatment” OR “supplementation”)	422 resultados
#10	#3 OR #6	1170 resultados
#11	#3 AND #6	260 resultados

Tabla 4. Artículos obtenidos en la búsqueda en Web of Science

	<u>PALABRAS CLAVE en tema</u>	<u>ARTÍCULOS OBTENIDOS</u>
#1	“Vitamin D”	101339 resultados
#2	“Hypovitaminosis D”	3666 resultados
#3	(#1 OR #2) AND “children”	10441 resultados
#4	#3 AND (“obesity” OR “overweight”)	1025 resultados
#5	#1 AND “children” AND “obesity”	915 resultados

Tabla 5. Artículos obtenidos en la búsqueda en Cochrane

	<u>PALABRAS CLAVE en título/resumen</u>	<u>ARTICULOS OBTENIDOS</u>
#1	“Vitamin D”	13294 resultados
#2	“Hypovitaminosis”	335 resultados
#3	(#1 OR #2) AND “children” AND “obese”	129 resultados
#4	#3 Búsqueda en Epistemonikos	22 resultados

Criterios de inclusión y exclusión: Se realizó una revisión bibliográfica en la que los resultados de la búsqueda se centraron en la población pediátrica, pero para la comprensión de la fisiología de la vitamina D y sus diferentes acciones se utilizaron también algunos documentos donde no se hacía referencia a los niños.

En la estrategia de búsqueda se incluyeron artículos desde el año 2000 hasta la actualidad, pero finalmente se escogieron solo los más actuales debido a que los metaanálisis más recientes ya incluían estudios realizados con anterioridad. Los documentos escogidos se dividían en dos grandes grupos según la información aportada: aquellos que se centraban en la fisiopatología y mecanismos que relacionan obesidad y déficit de vitamina D; y aquellos en los

que exponían indicaciones de tratamiento, comparación de diferentes pautas de intervención y los beneficios obtenidos.

Fueron descartados los documentos que hablaban únicamente del efecto de la vitamina D en el hueso, así como de otras patologías no relacionadas con la obesidad infantil y los documentos repetidos debido a la búsqueda en diferentes bases de datos.

Se incluyeron documentos en inglés y en castellano teniendo en cuenta la calidad de la evidencia: metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y artículos de revista.

Extracción de datos: La obtención y descarga de los documentos fue posible gracias a las herramientas de acceso a las diferentes bases de datos proporcionadas por la Universidad de Zaragoza. La selección de los documentos elegidos se realizó mediante la lectura del resumen y conclusiones en primera instancia, siendo necesario en ocasiones leer el documento íntegro para discriminar si el contenido se adecuaba al objetivo de la búsqueda.

Análisis de datos: La información utilizada se organizó en los diferentes apartados en los que se divide el trabajo. En los ensayos clínicos y metaanálisis utilizados, se obtuvo información de los resultados, discusión y conclusiones, mientras que, en las revisiones sistemáticas y artículos de revista se utilizó la información de la práctica totalidad del documento.

5. RESULTADOS

La relación entre obesidad y déficit de vitamina D en población pediátrica se define con una “odds ratio” de 1,41 (Intervalo de confianza (IC) al 95%= 1,26-1,59) (32). Los niños con normopeso tienen una prevalencia de hipovitaminosis del 21%, con sobrepeso del 29%, con obesidad 34% y con obesidad grave hasta un 49%. Existe una incidencia de 35% más de déficit de vitamina D en niños con obesidad y 16% más en niños con sobrepeso que en niños en normopeso (Tabla 6) (27).

Tabla 6. Metabolismo fosfocálcico en niños según IMC (15).

	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	Obesidad grave
Calcio (mg/dl)	9,9	10,1	10,1	9,9
Fósforo (mg/dl)	4,6	4,6	4,6	4,5
Fosfatasa alcalina (U/L)	234,9	243,9	253,2	220,3
PTH (pg/ml)	31,1*	33,1*	39,9*	45,2*
25(OH)D₃ (ng/ml)	28,1*	27,7*	26,2*	23,1*

*: $p < 0,01$, test T-student: Resultados estadísticamente significativos. PTH: paratohormona. 25(OH)D₃: calcidiol. Mg/dl: miligramos/decilitro. U/L: unidades/litro. Pg/ml: picogramos/ml. Ng/ml: nanogramos/mililitro.

Existe una relación inversamente proporcional entre los niveles de PTH y 25(OH)D₃ ($r = -0,245$) y entre IMC y 25(OH)D₃ ($r = -0,198$). A su vez existe una relación directamente proporcional entre PTH y valores de IMC ($r = 0,268$) (15).

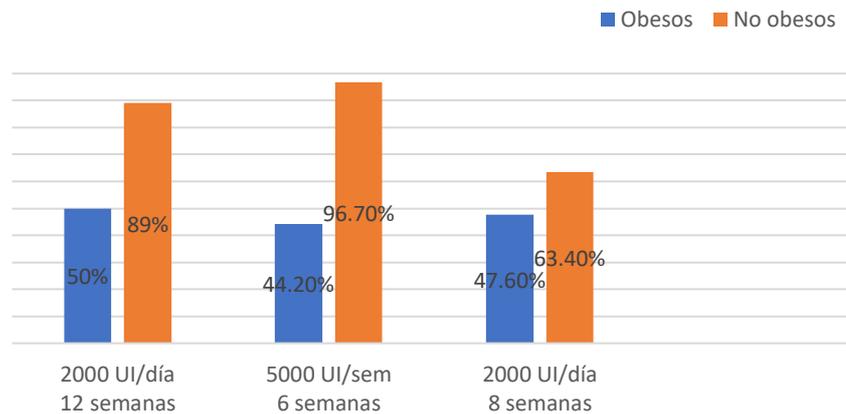
RESPUESTA A LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D SEGÚN IMC.

Se confirma una relación inversa estadísticamente significativa entre 25(OH)D₃ e IMC ($r = -0,39$ antes de la suplementación y $r = -0,55$ tras la suplementación). La elevación de las concentraciones de vitamina D es de media 35,9 ng/ml menor en el grupo de obesos (Tabla 6 y Figura 3) (33).

Tabla 7. Respuesta a la suplementación con vitamina D según pauta de intervención e IMC (33–35).

	25(OH)D ₃ pre-intervención (ng/ml)		25(OH)D ₃ post-intervención (ng/ml)		PTH pre-intervención (ng/ml)		PTH post-intervención (ng/ml)	
	Obesos	No obesos	Obesos	No obesos	Obesos	No obesos	Obesos	No obesos
2000UI/día 12 semanas	25,2	28,9	31*	38,7*	Cambios no estudiados			
5000UI/sem 6 semanas	11,9	22,4	43,5*	90,2*	34,3	28,1	31,6*	22*
2000UI/día 8 semanas	14,2	12,9	30,3*	33,8*	39,5	32,3	30,5	31,9

*: $p < 0,05$, test T-student: Resultados estadísticamente significativos. PTH: paratohormona. 25(OH)D₃: calcidiol. Ng/ml: nanogramos/mililitro. UI/sem: unidades internacionales/semana.



UI/día: unidades internaciones/día. UI/sem: unidades internacionales/semana

Figura 3. Normalización de niveles de vitamina D según pauta de suplementación (33–35).

Con la administración de dosis única de 150.000 UI se obtuvieron los siguientes resultados comparando niños con obesidad y en normopeso (Tabla 8, Figura 4). La elevación de niveles de vitamina D fue 2,2 veces menor en aquellos con obesidad. El 95% de los niños con normopeso normalizaron sus niveles, pero solo el 50% de los que padecían obesidad lo consiguieron. Por cada punto de aumento del IMC, hay una reducción de 1,6 ng/ml en la normalización de vitamina D (36).

Tabla 8. Metabolismo fosfocálcico tras la suplementación con dosis única según IMC (36)

	Obesos	No obesos
25(OH)D₃ (ng/ml)	14,1→29,9*	15,3→ 51,1*
PTH (pg/ml)	61,5 →31,5*	34,6 → 31,8*
Calcio (mg/dl)	9,8 →9,8*	9,9→9,9*
Fosforo (mg/dl)	5 →5,2*	5 →5,1*
Fosfatasa alcalina (mg/dl)	371→315*	278→261,8*

*: $p < 0,05$, Test Mann-Whitney: Resultados estadísticamente significativos.
 25(OH)D₃: calcidiol. PTH: paratohormona. Mg/dl: miligramos/decilitro. Pg/ml: picogramos/decilitro. Ng/ml: nanogramos/mililitro.

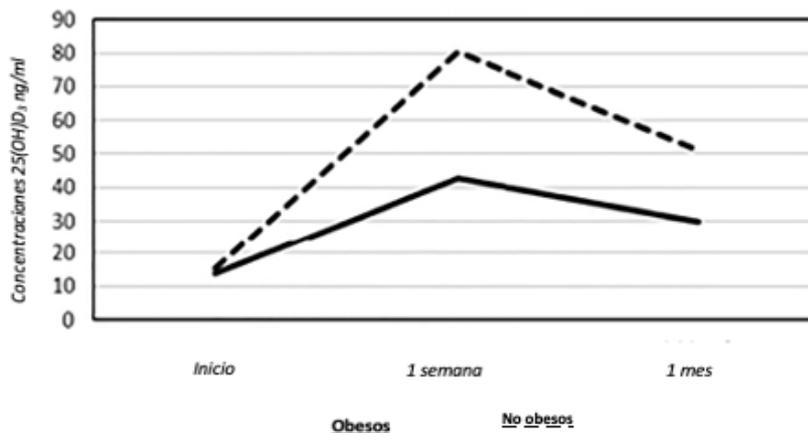


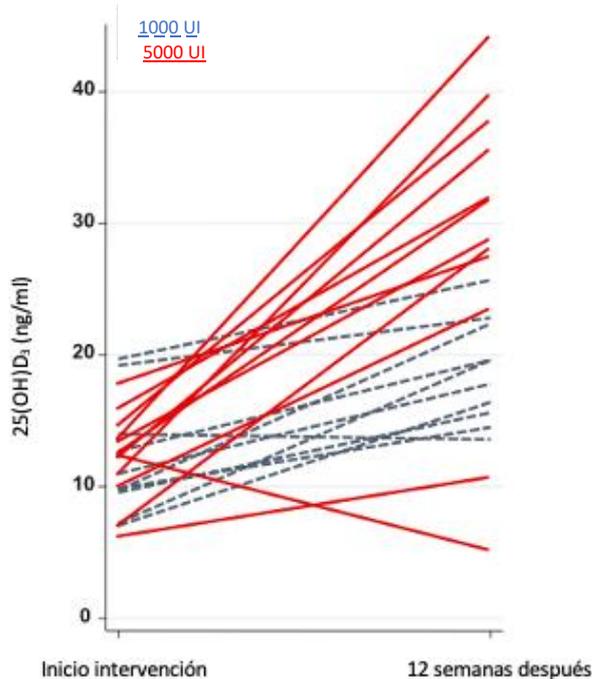
Figura 4. Normalización de niveles de vitamina D con dosis única de 150.000 UI. Fuente: Tayde A et al, 2020 (36)

No existen diferencias en cuanto a los efectos de la suplementación según se administre en dosis única, diaria o semanalmente (2,5,21).

En un grupo de adolescentes con obesidad antes de la intervención, el 94,7% padecían de déficit de vitamina D. Tras 1 año de tratamiento establecido, un 41,2% de los adolescentes que recibieron dosis altas de vitamina D (120.000 UI/mes) alcanzaron valores de suficiencia mientras que ninguno de los que recibieron dosis menores la alcanzaron (12.000 UI/mes). Ningún paciente desarrolló hipercalcemia o hipercalcemia ni alcanzaron dosis plasmáticas tóxicas (>100ng/ml) pero ningún parámetro metabólico estudiado, excepto los valores de vitamina D, mejoraron significativamente (37).

METABOLISMO FOSFOCALCICO EN NIÑOS CON OBESIDAD SEGÚN PAUTA DE SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

Se realizó un estudio comparando diferentes dosis de suplementación de vitamina D en niños obesos (Figura 5). El 67% de los participantes tenían déficit de vitamina D antes de la intervención. Aquellos que recibieron dosis más altas, aumentaron sus niveles en 15,6 ng/ml, alcanzando el 50% de ellos valores de suficiencia. Sin embargo, los que recibieron dosis más bajas solo aumentaron sus niveles en 5,6 ng/ml, sin alcanzar ninguno de ellos la normalidad (38).



25(OH)D₃: calcidiol. Ng/ml: nanogramos/mililitro. UI: unidades internacionales

Figura 5. Valores de vitamina D seguidos en el tiempo tras dosis de suplementación diferentes. Fuente: Magge S et al, 2018 (38).

La suplementación con dosis de 100.000 UI/mes durante 3 meses permitió normalizar niveles de vitamina D en el 79% de los niños con obesidad. La PTH disminuyó de manera significativa pero no alcanzó a niveles de supresión (39).

En la suplementación de niños con obesidad clasificados según la gravedad del déficit de vitamina D, se administraron dosis únicas de 50.000 UI/semana durante 6-8 semanas al grupo con mayor hipovitaminosis (grado de déficit); mientras que aquellos con cifras de vitamina D más altas (grado de insuficiencia) se les suplementó con 400 UI/día durante 3 meses. Previamente a la intervención la prevalencia de déficit de vitamina D era 91% en niños y 100% en niñas. Tras el tratamiento los niveles de vitamina D se incrementaron de manera significativa de 16 ± 1 ng/ml hasta 23 ± 1 ng/ml, normalizándose únicamente en el 28% de los

participantes. A pesar de repetir el tratamiento en aquellos que no llegaron a alcanzar niveles de suficiencia en un primer momento, un 13% del total persistieron en valores de hipovitaminosis (Tabla 9) (40).

Tabla 9. Metabolismo fosfocálcico según pauta de intervención.

	2.500UI/semana	50.000UI/semana	2.000UI/día	2.000UI/día
	6 meses (41)	6 meses (41)	3 meses (29)	3 meses (42)
25(OH)D₃ (ng/ml)	14,9→ 15,3	14,9 →18,2*	7,5 →23,4*	17,3 →32,3*
Calcio (mg/dl)	9,6→9,4*	9,7→9,4*	9,7→9,7	No valorado
Fosforo (mg/dl)	No valorado	No valorado	4,5 →4,4	No valorado
PTH (pg/ml)	36,4→ 33,9	37,2 →30,6*	69,3→56,3*	32→37,3
Fosfatasa alcalina (U/L)	262,8→240,5*	243→231	176,5 →180,7	No valorado

*: $p < 0,05$, test ANOVA y T-student: Resultados estadísticamente significativos. 25(OH)D₃: calcidiol. PTH: parathormona. UI/día: unidades internacionales/día. UI/semana: Unidades internacionales/semana. Mg/dl: miligramos/decilitro. Ng/ml: nanogramos/decilitro. U/L: unidades/litro. Pg/ml: picogramos/mililitro.

Con dosis de 600 UI, 1000 UI y 2000 UI al día durante 12 meses; el 90% de los niños con obesidad que recibieron la dosis más alta alcanzaron niveles normales de vitamina D sin reportar sintomatología de toxicidad (43). A pesar de la intervención no hay cambios significativos en los valores de la PTH, fosfatasa alcalina, calcio y fosforo en ninguno de los 3 grupos (43). Otro estudio realizado con las mismas dosis realizó medidas intermedias a los 3 y 6 meses. Las variaciones de PTH fueron significativas de manera global pero no hubo diferencias entre los 3 grupos (44).

Tras la administración de dosis intramusculares de 300.000 UI y 600.000 UI según la gravedad del déficit, únicamente el 35% de los participantes normalizaron sus niveles. La PTH disminuyó de manera significativa en el grupo de pacientes con sobrepeso, pero no en el grupo con obesidad (45). 3 meses después el 50,7% de los niños con obesidad seguían en rango de déficit, pero los niveles de fosfatasa alcalina habían disminuido significativamente (46). Estratificando según el sexo, previamente a la suplementación las niñas tenían un déficit mayor de vitamina D que los niños; y la respuesta a la suplementación fue similar ya que los

niños alcanzaron concentraciones de 33,5 ng/ml mientras que las niñas de 30,8 ng/ml, sin existir diferencias significativas (46).

Con dosis de suplementación de 1000 UI/día durante 12 semanas, el 30% alcanzaron valores de 25(OH)D₃ mayores de 20ng/ml, pero ninguno supero los 30 ng/ml. Sin embargo, con dosis de 5.000 UI/día durante el mismo tiempo, el 38% alcanzó valores de hasta 20 ng/ml y el 50% alcanzó valores mayores de 30 ng/ml. No hubo cambios significativos entre ambos grupos y tras la intervención de los valores de PTH y DBP (32).

Ante una similar ingesta de alimentos, los niños con obesidad tienen cifras más bajas de vitamina D tanto total como libre, siendo más acusada la diferencia en las cifras de 25(OH)D₃ libre sin encontrar diferencias significativas en los valores de DBP. La PTH es mayor en sujetos con obesidad mientras que la osteocalcina es menor (12 ng/ml) comparada con niños en normopeso (17 ng/ml). Tras la suplementación, la vitamina D total aumentó mucho más en pacientes en normopeso que en obesos, pero no hubo diferencias significativas en el aumento de la vitamina D libre (47). La 25(OH)D₃ total y libre se correlacionan inversamente con los valores de PTH ($r=-0,345$) y únicamente la libre se relaciona con todos los parámetros relacionados con la obesidad (IMC, perímetro de cintura y grasa en pliegues cutáneos). En niños en normopeso la vitamina D libre es 1,7 veces mayor que la de niños con obesidad y la vitamina D total es 1,3 veces mayor (47).

La suplementación con 25000 UI/semana permitió que hasta un 85% de estos alcanzara el grado de suficiencia. Bajo las mismas condiciones, pero administrando dosis de 4000 UI/día (28000/semana) durante 6 meses se comprobaron mejoras significativas de los valores de vitamina D sin reportar casos de toxicidad a pesar de las altas dosis, manteniendo la calcemia estable durante y después la intervención (44).

METABOLISMO HIDROCARBONADO EN NIÑOS CON OBESIDAD SEGÚN PAUTA DE SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

Dosis de 100.000 UI/día durante 3 meses en pacientes con obesidad no permitieron la mejora de ningún parámetro relacionado con la homeostasis de la glucosa, a pesar de estar alterados antes de comenzar el estudio (39). Sin embargo, la suplementación con dosis de 2000 UI/día en comparación con dosis menores supuso un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina y una disminución de la glucemia basal (Tabla 10) (44).

Tabla 10. Metabolismo de la glucosa según pauta de intervención

	4000 UI/día 6 meses. (30)	2.500UI/semana 6 meses (41)	50.000UI/semana 6 meses (41)	2.000UI/día 3 meses (29)	2000UI/día 3 meses (42)
Glucosa basal (mg/dl)	89,7 → 84,1	86,2 → 88	83,2 → 90,2*	89 → 87,4	88,6 → 89,6
Insulina (mU/L)	23,1 → 16,6*	15,9 → 14,1	12,9 → 15,2	20,8 → 20,3	15,4 → 13,9
HOMA-IR	5,1 → 3,5*	3,5 → 3,1	2,6 → 3,6	4,6 → 4,4	3,7 → 2,9
Hb1Ac (%)	*	No valorado	No valorado	5,1 → 5*	5,8 → 5,5*

*: $p < 0,05$, test ANOVA y T-student: Resultados estadísticamente significativos. HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina. Hb1Ac: hemoglobina glicosilada. mU/L: miliunidades/litro. Mg/dl: miligramos/decilitro. UI/día: unidades internacionales/día. UI/semana: unidades internacionales/semana.

Dosis de 50.000 UI/semana durante 12 semanas, no consiguieron mejorar los valores de HOMA-IR significativamente ni expresaron una relación lineal con las concentraciones plasmáticas de vitamina D (48).

La suplementación con 90.000 UI/semana durante 1 año en niños con pre-diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular, no afectó a la mejora de la sensibilidad a la insulina y no disminuyó el riesgo de padecer diabetes en un futuro (3).

METABOLISMO LIPIDICO EN NIÑOS CON OBESIDAD SEGÚN PAUTA DE SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D.

La suplementación durante 12 semanas con dosis de 50.000 UI/semana permite ver mejoras significativas de los valores de colesterol HDL, pero no del resto de valores (48). Cada 10 ng/ml de incremento en 25(OH)D₃ se consigue un aumento del colesterol HDL de 1,64 mg/dl (IC 95%= 0,5-2,7 mg/dl) (Tabla 11) (12).

Tabla 11. Metabolismo lipídico según pauta de intervención

	2.500 UI/semana	50.000UI/semana	2.000UI/día	2.000UI/día
	6 meses (41)	6 meses (41)	3 meses (29)	3 meses(42)
Colesterol total (mg/dl)	198,3→201,6	183,9 →186,1	168,6 →157,7*	154,8 →163,4
LDL (mg/dl)	138,1→132,8	123,1→115,6	103,1 →93,9*	85,4→92,1*
HDL (mg/dl)	38,5 →45,6*	41,5→49,2*	46,4 → 45,5	40→40,8
Triglicéridos (mg/dl)	108,4→120,3	103,5→106,1	118 →114,5	83 →76

*: $p < 0,05$, test ANOVA y T-student: Resultados estadísticamente significativos. LDL: "low density lipoprotein". HDL: "high density lipoprotein". Mg/dl: miligramos/decilitro. UI/semana: unidades internacionales/semana. UI/día: unidades internacionales/día.

RIESGO CARDIOVASCULAR Y MARCADORES DE INFLAMACION EN NIÑOS CON OBESIDAD SEGÚN PAUTA DE SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

Tras la suplementación durante 6 meses con 4000 UI/día no hubo mejoras significativas en los parámetros de inflamación evaluados (proteína C reactiva (PCR), IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF- α)) pero si en el cociente leptina/adiponectina, marcador relacionado también con el metabolismo de la glucosa (30). El aumento de vitamina D tras la suplementación es inversamente proporcional al perímetro de cintura y al IMC (3,27).

La suplementación durante 6 meses con dosis altas (50.000 UI/semana) consiguió mejoras significativas en cuanto a reducción de IMC, perímetro de cintura y pliegue de grasa en tríceps. Por el contrario, dosis de 2.500 UI/semana bajo las mismas condiciones, solo obtuvieron mejoras en el perímetro de cintura. Los valores de PCR no mejoraron de manera significativa en ninguno de los dos escenarios estudiados (41).

La suplementación durante 3 meses con dosis diarias de 2000 UI no supuso mejoras significativas en las cifras de tensión arterial ni PCR, pero si en las cifras de IL-6 (29). Las cifras de leptina mejoran estadísticamente mientras que tensión arterial, perímetro de cintura e IMC permanecen sin cambios (42).

El déficit de vitamina D en adolescentes obesos se asoció con un aumento del grosor de la capa íntima de los vasos sanguíneos y el desarrollo de síndrome metabólico. Con dosis de 400

UI/día de vitamina D durante 16 semanas se consiguió aumentar los niveles de vitamina D, pero no se redujo la rigidez arterial. Ambos objetivos se consiguieron aumentando la dosis a 2000 UI/día. Cada 10 ng/ml de incremento en 25(OH)D₃ se consigue una reducción del riesgo de hipertensión de un 12% (41). Ante la intervención con 600 UI, 1000 UI y 2000 UI al día, no hubo diferencias significativas en cuanto a la rigidez arterial y valoración del grado de arterioesclerosis. La tensión arterial diastólica disminuyó en los dos grupos con dosis más altas, pero no disminuyó de manera significativa globalmente (44). Ningún parámetro de la inflamación estudiado disminuyó independientemente de la pauta de intervención. En cuanto al IMC, destaca una disminución del IMC en el grupo con dosis altas respecto al que recibió dosis bajas al final del seguimiento (44).

Cada aumento de 10 ng/ml de vitamina D en plasma se traduce en una reducción del 7% de la obesidad abdominal y del 12% del riesgo de padecer síndrome metabólico. Existe una reducción del riesgo de 50-55% en padecer síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 cuando los valores de vitamina D se encuentran en rango. La ingesta de 100 UI/día de vitamina D supone un aumento de las concentraciones de 25(OH)D₃ de 2,4-4 ng/ml en niños.

Los niveles de vitamina D aumentan de una manera significativamente superior cuando se suplementa la vitamina D a través de alimentos fortificados respecto a suplementos vitamínicos e inyecciones intramusculares, tanto en niños como en adultos (16).

PROGRAMAS DE PERDIDA DE PESO Y SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D

En cuanto a la pérdida de peso, en un programa realizado durante 1 año a niños con sobrepeso y obesidad, se añadió suplementación con vitamina D de 1200 UI/día al resto de medidas higiénico-dietéticas. La pérdida de peso fue mayor en aquellos que recibieron suplementación, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. A pesar de la suplementación, solo el 9% alcanzaron niveles de suficiencia tras 1 año de intervención (49). Existe una relación entre el porcentaje de grasa y los niveles de vitamina D, encontrándose diferencias significativas en las medidas tomadas antes y después del programa de pérdida de peso. Los adolescentes con obesidad que consiguieron bajar de peso aumentaron ligeramente sus niveles de vitamina D. La pérdida de peso es similar independientemente de la presencia de hipovitaminosis antes de la intervención (49).

En adolescentes que perdieron peso mediante dieta hipocalórica y ejercicio físico durante 1 año, las cifras de PTH descendieron y ascendieron en un 27% las de 25(OH)D₃ comparando con las de otros adolescentes que no habían perdido peso (2). En obesos, la actividad de la 1 α -hidroxilasa en el tejido celular subcutáneo se encuentra disminuida en un 71% (17).

No se vieron diferencias significativas de la prevalencia del déficit de vitamina D en aquellos que perdieron peso, pero hubo un aumento de la incidencia en aquellos que no perdieron peso durante la intervención (Figura 6) (15).

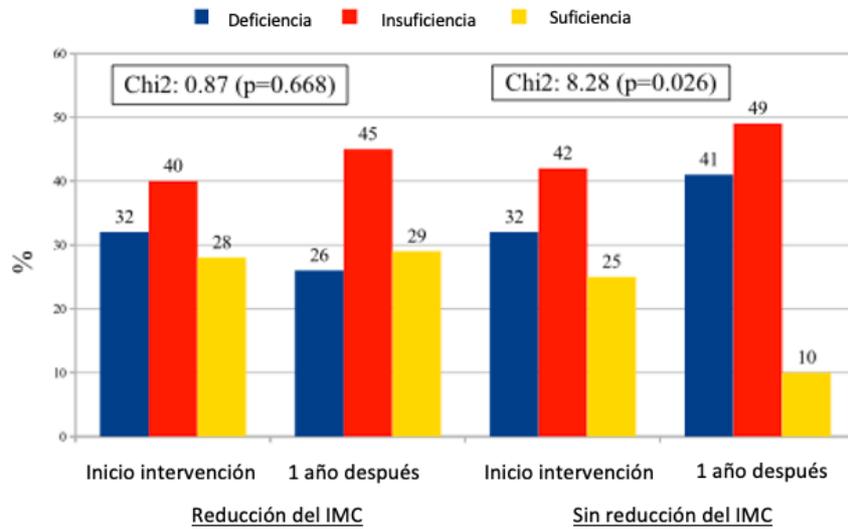


Figura 6. Cambios en los niveles de vitamina D en una intervención de pérdida de peso. Fuente: Durá-Travé et al, 2019 (15).

En aquellos con una mayor pérdida de peso, sus concentraciones de vitamina D aumentaron, independientemente de la suplementación (18). La suplementación con vitamina D en niños con obesidad no implica mejoras en las concentraciones de osteocalcina, pero existe una mayor cantidad de osteocalcina en niños con vitamina D en niveles normales (24).

6. DISCUSIÓN

La vitamina D participa en múltiples procesos metabólicos en el organismo, viéndose alterados parámetros relacionados con la inflamación, homeostasis de la glucosa y metabolismo lipídico cuando existe un déficit de esta. Estas alteraciones ya han sido anteriormente estudiadas y se han relacionado con la obesidad, así como con el aumento del riesgo cardiovascular tanto en la edad pediátrica como en la edad adulta. No se conocen con exactitud los mecanismos que generan ambas y cómo se relacionan. Por esta razón, no existen evidencias contundentes en cuanto a la suplementación con vitamina D y sus beneficios metabólicos en el contexto de obesidad.

Los niños que padecen obesidad muestran alteraciones en los parámetros relacionados con el metabolismo fosfocálcico respecto a los niños con normopeso, que se hacen estadísticamente más significativas conforme aumenta el grado de obesidad (14,15). Debido a la hipovitaminosis D, se desarrolla un hiperparatiroidismo secundario, que inhibe la lipólisis, aumentando el riesgo de resistencia a la insulina y acúmulo de grasa, que finalmente perpetua el mecanismo de la obesidad (45).

Adultos y adolescentes necesitan un consumo de 100 UI de vitamina D para incrementar la concentración plasmática de 25(OH)D₃ en 1 ng/ml mientras que aquellos con obesidad necesitan 200 UI para alcanzar el mismo incremento. Los niños con obesidad tienen casi el doble de riesgo de padecer déficit de vitamina D, por lo que la obesidad podría ser definida como un factor de riesgo para la hipovitaminosis. El exceso de grasa corporal hace que la vitamina D se diluya en los adipocitos, reduciendo su biodisponibilidad. A su vez, el déficit de vitamina D promueve la adipogénesis (3). Ante ambas premisas, no existe una evidencia contundente para definir qué elemento es causa y cuál consecuencia en esta relación demostrada en todos los estudios.

Un 89,7% de los niños no ingieren los requerimientos adecuados para su edad (7,20). En ninguno de los estudios se han reportado casos de hipocalcemia debido al déficit de vitamina D, independientemente de la gravedad de este (46). La elevación de la PTH actúa como sistema compensador para mantener la calcemia estable y evitar consecuencias graves como la tetania. La PTH obtiene calcio del hueso gracias a su acción sobre los osteoclastos. Una elevación crónica de la PTH produciría problemas de mineralización ósea en niños con obesidad, pero este hecho no se ha reportado en ningún estudio (32).

Los pacientes con obesidad tienen una respuesta 1,7 veces menor a la misma dosis que aquellos pacientes con normopeso (35,43). Estudios como el de *Motlaghzadeh et al* apoyan la

teoría de un comportamiento diferente en la corrección de los niveles de vitamina asociado al IMC. A pesar de la utilización de dosis muy superiores a las recomendadas, la normalización de los valores solo se ve en hasta el 50% de la muestra (33,34,36,37). Cuanto mayor es el IMC, porcentaje de grasa corporal y perímetro de cintura, existe un ascenso mucho menor y paulatino de la vitamina D durante la suplementación, disminuyendo la efectividad de esta (4,22,36).

La normalización de niveles de vitamina D debería reducir las concentraciones de PTH, pero la corrección de esta no es constante en todos los estudios, siendo estadísticamente significativa cuando las dosis de suplementación son mayores y existe una mejor corrección del déficit (41,43,46).

La utilización de dosis diarias o semanales no difiere en los resultados finales de la corrección del metabolismo fosfocálcico. La utilización de grandes dosis únicas no permite un alcanzar un nivel plasmático estable en el tiempo. Por esta razón, muchos estudios recomiendan la suplementación de manera crónica adaptando la posología a la vida media de la vitamina D. La elevación de los niveles plasmáticos de 25(OH)D₃ alcanza un punto máximo a la semana de la administración de la dosis. Posteriormente desciende, permaneciendo en valores de normales en sujetos con normopeso y persistiendo el déficit en aquellos con obesidad (36). La ausencia de cambios en algunos de los estudios puede deberse a una baja adherencia al tratamiento por tratarse de indicaciones de tratamiento durante periodos muy prolongados. (37).

Se recomienda duplicar o triplicar las dosis recomendadas llegando a alcanzar dosis de 1000 UI/día, pero las premisas no son claras. Las asociaciones de pediatría recomiendan un manejo individualizado para conseguir su corrección. (5,8,32,34,40). Las actuales recomendaciones para tratar y/o prevenir el déficit de vitamina D no tienen en cuenta la reducción de la biodisponibilidad en individuos con obesidad, convirtiéndolos, por tanto, en grupo de riesgo para hipovitaminosis D (30).

La suplementación se considera segura ya que ningún participante ha desarrollado síntomas relacionados con hipercalcemia, hipercalciuria, daño renal o intoxicación por vitamina D a pesar de utilizar dosis únicas y concentraciones mucho más altas a las recomendadas (29).

La unión entre 25(OH)D₃ y la DBP hace que se forme un complejo mucho más estable. La obesidad altera los valores de DBP, alterando a su vez las cifras de 25(OH)D₃ total y libre (47). La hipótesis más apoyada se basa en la reducción de los niveles de DBP conforme aumenta el porcentaje de grasa. A pesar de existir un déficit de vitamina D por el secuestro en los adipocitos, la disminución de su proteína transportadora permite que la vitamina D circulante

esté libre en plasma para poder unirse a su receptor. Finalmente, cuando el sistema de compensación se satura, los niveles de vitamina D total y libre empiezan a disminuir sin encontrar diferencias en las concentraciones de la DBP entre sujetos obesos y en normopeso. La DBP también se puede comportar como un reactante de fase aguda, alterándose su concentración debido al estado inflamatorio crónico que genera la obesidad (47).

Las pautas de intervención ensayadas en los estudios analizados son muy diferentes entre sí, en el intento de encontrar la dosis óptima para tratar el déficit de vitamina D en niños con obesidad. La corrección de los valores de vitamina D es más efectiva, cuanto mayores son las dosis utilizadas y mayor es el tiempo de intervención, apoyando la teoría de la necesidad de mayores dosis en pacientes obesos para alcanzar niveles de suficiencia (43). En ensayos realizados únicamente con pacientes obesos, la corrección del metabolismo fosfocálcico también es muy variable, independientemente de la pauta de intervención escogida (29,39,41–44,47).

Roth et al afirma que existe una relación directa entre los niveles de vitamina D, HOMA-IR y HbA_{1c} independiente al IMC. Esta relación se explica mediante la alteración de la función de las células beta-pancreáticas cuando existe un déficit de vitamina D, resultando en una secreción anormal de las adipocitoquinas por el tejido adiposo (29).

Mayores concentraciones de 25(OH)D₃ implican una mejora de la célula beta pancreática y menor hiperglucemia en pacientes en riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2. Estas premisas están muy estudiadas en adultos, en niños se cree que siguen la misma fisiopatología, pero son necesarios más estudios (29).

Actualmente el cociente leptina/adiponectina es uno de los mejores indicadores para la valoración del metabolismo de la glucosa. Tras la suplementación hay una disminución de este, apoyando las teorías sobre el control de las adipocitoquinas (30). La reducción del HOMA-IR conseguida con la suplementación fue similar a la conseguida con antidiabéticos orales (1,5 puntos, respecto a 2 puntos con metformina), objetivándose también una reducción de la hiperinsulinemia en un 28,1% y de la glucosa basal en un 6,1% (30).

La mejora en los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa es variable a pesar de la relación entre déficit de vitamina D y secreción de insulina. Autores como *Belenchia et al* exponen la normalización de la secreción de insulina tras 6 meses. *Javed et al* no demuestra beneficios de la función de la célula beta pancreática tras la suplementación ya que no considera suficiente el aumento de las cifras de 25(OH)D₃ debido a la baja efectividad de la suplementación en pacientes con obesidad (39). En el estudio realizado por *Billici et al*, un 77%

de los adolescentes cumplían criterios de resistencia a la insulina, pero la suplementación durante 3 meses no mejoró los valores de HOMA-IR (29,37,41). La vitamina D parece ser más efectiva en los mecanismos que regulan la secreción de insulina que en aquellos implicados en la sensibilidad periférica (Anexo 4).

La mejora de estos parámetros se hace estadísticamente significativa en estudios de duración prolongada (más de 6 meses). Por tanto, son necesarias dosis altas de vitamina D vigiladas prospectivamente para garantizar concentraciones hasta rangos de normalidad de manera estable y obtener los máximos beneficios en relación con el metabolismo de la glucosa (13,30,37).

Se ha demostrado la relación entre los valores de HDL y vitamina D, pero no hay evidencias suficientes para poder afirmar que la suplementación con vitamina D mejora los niveles de HDL. La mejora de los parámetros del perfil lípido es muy variable según los estudios, siendo HDL y LDL los valores que más se benefician de la suplementación con vitamina D (23). Con dosis de 100.000 UI/mes durante 3 meses hubo un aumento significativo de los niveles de triglicéridos y colesterol total, hallazgos que se han visto también estudios realizados en adultos (39).

Existe una relación inversamente proporcional entre los valores de vitamina D y el riesgo de síndrome metabólico y resistencia a la insulina tanto en niños como en adultos. La obesidad genera un estado inflamatorio crónico, objetivable con la medición de marcadores de la inflamación. A su vez, la vitamina D participa en el control de estos marcadores, perpetuando la inflamación crónica. Antes de la intervención con dosis de 2000 UI/día, un 21,7% de los niños con déficit de vitamina D cumplían criterios de síndrome metabólico y tras la intervención solo un 13% de ellos (29).

Tras la suplementación, la normalización de los parámetros de inflamación es variable debido a la gran cantidad de factores que influyen en ellos. Con la normalización de los valores de vitamina D, existe una reducción de los valores de leptina del 23,3% (42). Se encuentra una relación directa entre niveles de DBP y adiponectina, pero no hay relación entre niveles de DBP e IL-6. Los estudios definen a la adiponectina como un elemento crucial para la hiperglucemia y resistencia a la insulina en la obesidad (29).

La reducción en las cifras de PTH gracias a la suplementación con vitamina D está relacionada con la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que a su vez podría justificar la reducción de la tensión arterial pero no es constante en todos los estudios (44). Se ha sugerido una relación entre los niveles de vitamina D y el efecto protector endotelial mediante

la regulación de citoquinas anti-inflamatorias. *Dong et al* demuestra que existe una disminución de la progresión de rigidez arterial, fundamento esencial en el daño endotelial, con la suplementación de vitamina D, pero no es apoyada por todos los estudios (39).

La corrección de la vitamina D en niños con obesidad podría mejorar la sensibilidad a la insulina a pesar de no mejorar su IMC ni las concentraciones de osteocalcina, pero los mecanismos son aún contradictorios (24). El tejido adiposo se ve dinámicamente alterado en la obesidad. La hidroxilación de la vitamina D que tiene lugar en el hígado es menor cuando está dañado, como en el caso de la esteatohepatitis, hallazgo común en pacientes con obesidad (9).

La relación inversamente proporcional entre los valores de vitamina D y porcentaje de grasa corporal ha sido comprobada. En programas de pérdida de peso, la diferencia de los valores de vitamina D antes y después de la intervención es estadísticamente significativa (41). La adición de vitamina D al resto de medidas higiénico-dietéticas no se tradujo en mayores pérdidas de peso. Sin embargo, tras la pérdida de peso independientemente de la suplementación, la vitamina D aumenta y la PTH disminuye tanto en niños como en adultos, sugiriendo que la hipovitaminosis es una consecuencia de la obesidad y no la causa, pero las evidencias no son constantes en todos los estudios (2,12,15). El déficit de vitamina D lleva a la disminución de la lipólisis y aumento de la adipogénesis por la alteración de los marcadores inflamatorios, pero no se considera como factor etiológico de la obesidad, sino perpetuante (2,4,6,10,15,49).

Las diferencias encontradas entre las concentraciones de 25(OH)D₃ según el sexo antes y después de la suplementación, se deben a un mayor porcentaje de grasa en las niñas respecto a los niños, siendo la diferencia mayor conforme se alcanza la pubertad (46). A pesar de estos hallazgos, ningún estudio ha obtenido conclusiones significativas en cuanto a los cambios de necesidades de vitamina D durante la pubertad (2). La relación inversa entre déficit de vitamina D e IMC se mantiene de manera significativa para sexo, edad y estado puberal (46).

La exposición solar actual no es suficiente para alcanzar unos niveles adecuados de vitamina D ya que incluso en verano, se encuentran valores deficientes de vitamina D en adultos y niños (16). La fortificación de los alimentos con vitamina D podría ser una buena estrategia para reducir la prevalencia de hipovitaminosis D en grupos que presentan mayor riesgo. Los efectos de la fortificación dependen de la cantidad de ingesta de estos productos, edad, composición corporal, pigmentación de la piel, exposición solar, concentraciones plasmáticas de 25(OH)D₃ y lugar de residencia (16).

Muchos de los estudios proponen la monitorización periódica de la vitamina D en niños con obesidad. La prevención del déficit disminuye la morbimortalidad por factores cardiovasculares en la edad adulta. Sin embargo, analizando la variabilidad de los resultados en la corrección de los parámetros metabólicos tras la suplementación, se ponen en duda esas premisas como herramienta para mejorar la salud cardiometabólica de los niños con obesidad (10,11,22,27).

Por tanto, parece más efectivo promover hábitos de vida saludable (actividad física al aire libre y dieta equilibrada con alimentos ricos en calcio y vitamina D) para controlar la epidemia de obesidad infantil que suplementar de manera crónica a los niños con obesidad. La suplementación crónica tiene beneficios dudosos independientemente de la dosis en este grupo de población y podría causar iatrogenia. Con la disminución del porcentaje de grasa corporal y de la cantidad de adipocitos, la vitamina D estaría más biodisponible al no diluirse en estos, permitiendo entonces el adecuado desarrollo de los procesos metabólicos en los que está implicada. Por tanto, controlando la obesidad, se controla indirectamente el déficit de vitamina D, así como todos los factores de riesgo cardiovascular asociados (3,7).

En los últimos años, el interés por la vitamina D ha aumentado exponencialmente. Futuras líneas de investigación están abiertas en relación a la influencia de esta sobre los parámetros metabólicos. Es importante destacar la complejidad de esta vitamina debido a su carácter liposoluble. Por esta razón, sería interesante estudiar su biodisponibilidad y las proteínas de transporte de manera conjunta para garantizar unos resultados extrapolables a la práctica clínica y a la mejora de la salud cardiometabólica de niños y adultos.

Gheibi et al propone ajustar las dosis de vitamina D por kilogramo o superficie corporal para que cada individuo pueda recibir la dosis más adecuada (45). A causa de la variabilidad de respuesta a la suplementación en niños con obesidad y a la escasez de recomendaciones actuales, se está desarrollando un modelo matemático que ayude a los pediatras a estimar la dosis más efectiva para el tratamiento y profilaxis del déficit de vitamina D (3).

Para finalizar, se confirma que el déficit de vitamina D y la obesidad están íntimamente relacionados a pesar de no conocer con exactitud los mecanismos fisiopatológicos. Por tanto, considero que el control y prevención de la obesidad puede ayudar a solucionar ambos problemas y las consecuencias que conllevan.

Limitaciones de los estudios:

- La utilización de varias determinaciones de vitamina D séricas separadas en el tiempo, puede incurrir en un sesgo de clasificación por el aumento de cifras de vitamina D en verano debido a mayor exposición solar.
- Resultados muy dispares en la prevalencia de déficit de vitamina D pueden deberse a las diferencias geográficas de la radiación UVB como fuente de vitamina D.
- No todos los estudios utilizan los mismos valores de corte, dando lugar a sesgos de clasificación pre- y post- intervención.
- Algunos de los estudios utilizaban en sus muestras niños comprendidos en un amplio rango de edad, sin tener en cuenta las modificaciones de las concentraciones plasmáticas de vitamina D en la pubertad.

Fortalezas de los estudios:

- La mayoría de ellos realizaban un seguimiento a largo plazo ya que las pautas de suplementación en la práctica clínica también son de larga duración.
- Las muestras de los estudios se basaban en niño con obesidad sin ninguna otra patología que afectara a su perfil metabólico.

7. CONCLUSIONES

- El exceso de grasa corporal se podría definir como un factor de riesgo para el déficit de vitamina D en niños, pero las evidencias no son claras en cuanto a establecer la dirección de la relación entre ambas entidades. El carácter liposoluble de la vitamina D hace que esta se diluya en los adipocitos, reduciendo su biodisponibilidad; pero a su vez el déficit de vitamina D participa en la adipogénesis perpetuando la obesidad.
- Existe una menor efectividad de la suplementación en niños con obesidad independientemente de la dosis utilizada.
- La suplementación es segura. No se han reportado casos de toxicidad e hipercalcemia a pesar de la utilización de dosis mucho más altas que las recomendadas actualmente.
- La corrección de los parámetros metabólicos alterados en niños con obesidad y déficit de vitamina D es variable, siendo estadísticamente significativa cuanto mayor es el tiempo de intervención y más altas son las dosis de suplementación.
- La suplementación con vitamina D no se traduce en una mayor pérdida de peso respecto al resto de medidas higiénico-dietéticas. En niños que consiguen perder peso, las concentraciones plasmáticas de vitamina D aumentan independientemente si recibieron suplementación.
- Las recomendaciones para la profilaxis y tratamiento del déficit de vitamina D deberían individualizarse para prescribir una dosis suficiente. Los niños con obesidad deberían ser considerados en la práctica clínica habitual como grupo de riesgo para déficit de vitamina D.
- Unos adecuados valores de vitamina D se pueden traducir en una buena salud metabólica. La variabilidad de respuesta tras la suplementación no permite definirla como una herramienta para mejorar la salud cardiometabólica de los niños con obesidad en comparación con otras estrategias con mayor evidencia. A pesar de ello, se recomienda duplicar o triplicar las dosis actuales para mantener en rango los niveles de la población con factores de riesgo para hipovitaminosis.
- Son necesarios más estudios para establecer los verdaderos beneficios metabólicos de la corrección de los valores de vitamina D. Se debería estudiar la biodisponibilidad, así como las proteínas transportadoras de vitamina D de manera conjunta, para una mejor comprensión de la fisiopatología.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, Nikitina I, Malyavskaya S, Dolbnya S, et al. Vitamin D insufficiency in overweight and obese children and adolescents. *Front Endocrinol.* 2019; 10:103. Doi: 10.3389/fendo.2019.00103.
2. Peterson C. Vitamin D deficiency and childhood obesity: interactions, implications, and recommendations. *Nutr Diet Suppl.* 2015; 7:29-39. Doi: 10.2147/NDS.S52024.
3. Hajhashemy Z, Lotfi K, Heidari Z, Saneei P. Serum Vitamin D Levels in Relation to Abdominal Obesity in Children and Adolescents: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Front Nutr.* 2022; 9:806459. Doi: 10.3389/fnut.2022.806459.
4. Barja-Fernández S, Aguilera CM, Martínez-Silva I, Vazquez R, Gil-Campos M, Olza J, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels of children are inversely related to adiposity assessed by body mass index. *J Physiol Biochem.* 2018; 74(1):111-8. Doi:10.1007/s13105-017-0581-1.
5. Masvidal-Aliberch RM, Ortigosa-Gómez S, Baraza-Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: Fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr.* 2012; 77(4):279.e1-279.e10. Doi: 10.1016/j.anpedi.2012.05.019.
6. Asghari G, Yuzbashian E, Wagner CL, Mahdavi M, Shamsi R, Hosseinpanah F, et al. The relation between circulating levels of Vitamin D and parathyroid hormone in children and adolescents with overweight or obesity: Quest for a threshold. *PLoS One.* 2019; 14(11). Doi: 10.1371/journal.pone.0225717.
7. Martínez-Redondo I, García-Romero R, Calmarza P, de Arriba-Muñoz A, Rodríguez-Martinez G, Labarta-Aizpún JI. Deficiencia de vitamina d en niños aragoneses sanos. *Nutr Hosp.* 2018; 35(4):782-8. Doi: 10.20960/nh.1592.
8. 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.
9. Colak R, Anil M, Yasar F, Rahmi Bakiler A, Pirgon O, Helvacı M, et al. Metabolic disturbances and cardiovascular risk factors in obese children with vitamin D deficiency. *Arch Pediatr.* 2020; 27(3):140-5. Doi: 10.1016/j.arcped.2019.12.005.
10. Rouhani P, Hajhashemy Z, Saneei P. Circulating serum vitamin D levels in relation to metabolic syndrome in children: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Obes Rev.* 2021; 22(11):e13314. Doi: 10.1111/obr.13314.
11. Lee JY, So TY, Thackray J. A review on Vitamin D Deficiency treatment in Pediatric Patients. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2013; 18(4):277-91. Doi: 10.5863/1551-6776-18.4.277.
12. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of Vitamin D and obesity relationship. *Ann Nutr Metab.* 2018; 73(2):89-99. Doi: 10.1159/000490669.
13. Greco EA, Lenzi A, Migliaccio S. Role of hypovitaminosis D in the pathogenesis of obesity-induced insulin resistance. *Nutrients.* 2019; 11(7):1506. Doi: 10.3390/nu11071506.
14. Karacan Küçükali G, Gülbahar Ö, Özalkak Ş, Dağlı H, Ceylaner S, Aycan Z, et al. Is Bioavailable Vitamin D Better Than Total Vitamin D to Evaluate Vitamin D Status in Obese Children?. *J Clinl Res in Pediatr Endocrinol.* 2021; 13(4):391-9. Doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2021.0230.

15. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S, Urretavizcaya-Martinez M, Ahmed-Mohamed L. Assessment of vitamin D status and parathyroid hormone during a combined intervention for the treatment of childhood obesity. *Nutr Diabetes*. 2019; 9(1):18. Doi: 10.1038/s41387-019-0083-z.
16. Brandão-Lima PN, Santos BC, Aguilera CM, Freire ARS, Martins-Filho PRS, Pires LV. Vitamin D food fortification and nutritional status in children: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2019; 11(11):2766. Doi: 10.3390/nu11112766.
17. Valtueña J, González-Gross M, Huybrechts I, Breidenassel C, Ferrari M, Mouratidou T, et al. Factors associated with vitamin D deficiency in European adolescents: The HELENA study. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2013; 59(3):161–71. Doi: 10.3177/jnsv.59.161.
18. Nassar MF, Emam EK, Allam MF. Is There a Benefit of Vitamin D Supplementation in Deficient Children and Adolescents Suffering from Obesity? A Meta-Analysis. *Glob Pediatr Health*. 2021; 8:1-7. Doi: 10.1177/2333794X211018352.
19. Mark S, Lambert M, Delvin EE, O’Loughlin J, Tremblay A, Gray-Donald K. Higher vitamin D intake is needed to achieve serum 25(OH)D levels greater than 50 nmol/l in Québec youth at high risk of obesity. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65(4):486–92. Doi: 10.1038/ejcn.2011.5.
20. Rodríguez-Rodríguez E, Navia-Lombán B, López-Sobaler AM, Ortega RM. Associations between abdominal fat and body mass index on vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Eur J Clin Nutr*. 2010; 64(5):461–7. Doi:10.1038/ejcn.2010.26.
21. Cheng L. The Convergence of Two Epidemics: Vitamin D Deficiency in Obese School-aged Children. *J Pediatr Nurs*. 2018; 38:20–6. Doi: 10.1016/j.pedn.2017.10.005
22. Hauger H, Laursen RP, Ritz C, Mølgaard C, Lind MV, Damsgaard CT. Effects of vitamin D supplementation on cardiometabolic outcomes in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Nutr*. 2020; 59(3):873–84. Doi: 10.1007/s00394-019-02150-x.
23. Iqbal AM, Dahl AR, Lteif A, Kumar S. Vitamin d deficiency: A potential modifiable risk factor for cardiovascular disease in children with severe obesity. *Children*. 2017; 4(9):80. Doi: 10.3390/children4090080.
24. Filgueiras MS, Rocha NP, Novaes JF, Bressan J. Vitamin D status, oxidative stress, and inflammation in children and adolescents: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020; 60(4):660–9. Doi: 10.1080/10408398.2018.1546671.
25. Samouda H, de Beaufort C, Gilson G, Schritz A, Vaillant M, Ghaddhab C, et al. Relationship of oxidative stress to visceral adiposity in youth and role played by vitamin D. *Pediatr Diabetes*. 2020; 21(5):758–65. Doi: 10.1111/pedi.13055.
26. Soares MJ, Murhadi LL, Kurpad AV, Chan She Ping-Delfos WL, Piers LS. Mechanistic roles for calcium and vitamin D in the regulation of body weight. *Obes Rev*. 2012; 13(7):592–605. Doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.00986.x.
27. Corica D, Zusi C, Olivieri F, Marigliano M, Piona C, Fornari E, et al. Vitamin D affects insulin sensitivity and β -cell function in obese non-diabetic youths. *Eur J Endocrinol*. 2019; 181(4):439–50. Doi: 10.1530/EJE-19-0369.
28. Corazza PRP, Tadiotto MC, Michel DA, Mota J, Leite N. Association between physical activity, cardiometabolic risk factors and vitamin D in children and adolescents: a systematic review. *Rev Bras Ativ Fís Saúde*. 2019; 24:1–12. Doi: 10.12820/rbafs.24e0070.

29. Bilici ME, Erdeve ŞS, Çetinkaya S, Aycan Z. The effect of 2000 iu/day vitamin D supplementation on insulin resistance and cardiovascular risk parameters in vitamin D deficient obese adolescents. *Turk J Pediatr.* 2019; 61(5):723–32. Doi: 10.24953/turkjp.2019.05.011.
30. Belenchia AM, Tosh AK, Hillman LS, Peterson CA. Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(4):774–81. Doi: 10.3945/ajcn.112.050013.
31. Saneifard H, Shakiba M, Sheikhy A, Baniadam L, Abdollah Gorji F, Fallahzadeh A. Vitamin D Deficiency in Children and Adolescents: Role of Puberty and Obesity on Vitamin D Status. *Nutr Metab Insights.* 2021; 14:11786388211018726. Doi: 10.1177/11786388211018726.
32. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J).* 2021; 97(3):273-9. Doi: 10.1016/j.jp.2020.08.006.
33. Motlaghzadeh Y, Sayarifard F, Allahverdi B, Rabbani A, Setoodeh A, Sayarifard A, et al. Assessment of vitamin D status and response to vitamin D3 in obese and non-obese Iranian children. *J Trop Pediatr.* 2016; 62(4):269–75. Doi: 10.1093/tropej/fmv091.
34. Chung IH, Kang YS, Yoo EG. Response to vitamin D replacement in overweight and normal weight children with vitamin D deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2019; 24(1):22–6. Doi: 10.6065/apem.2019.24.1.22.
35. Castaneda RA, Nader N, Weaver A, Singh R, Kumar S. Response to vitamin D3 supplementation in obese and non-obese Caucasian adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2012; 78(4):226–31. Doi: 10.1159/000343446.
36. Tayde A, Mittal M, Khadgawat R, Sharma S, Sreenivas V, Rai A. Response to single oral dose vitamin D in obese vs non-obese vitamin D-deficient children. *Eur J Pediatr.* 2021; 180(4):1043-50. Doi: 10.1007/s00431-020-03831-0.
37. Varshney S, Khadgawat R, Gahlot M, Khandelwal D, Oberoi AK, Yadav RK, et al. Effect of high-dose Vitamin D supplementation on beta cell function in obese Asian-Indian children and adolescents: A randomized, double blind, active controlled study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019; 23(5):545–51. Doi: 10.4103/ijem.IJEM_159_19.
38. Magge SN, Prasad D, Zemel BS, Kelly A. Vitamin D3 supplementation in obese, African-American, vitamin D deficient adolescents. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018; 12:1–7. Doi: 10.1016/j.jcte.2018.03.001.
39. Javed A, Vella A, Babu Balagopal P, Fischer PR, Weaver AL, Piccinini F, et al. Cholecalciferol supplementation does not influence β -cell function and insulin action in obese adolescents: A prospective double-blind randomized trial. *J Nutr.* 2015; 145(2):284–90. Doi: 10.3945/jn.114.202010.
40. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: Prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health.* 2011; 48(5):448–52. Doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.01.011.
41. Samaranayake DBDL, Adikaram SGS, Atapattu N, Kendaragama KMDLD, Senevirathne JTN, Jayasekera HD, et al. Vitamin D supplementation in obese Sri Lankan children: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1):426. Doi: 10.1186/s12887-020-02329-w
42. Makariou SE, Challa A, Siomou E, Tellis C, Tselepis A, Elisaf M, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in Greek adolescents with obesity – the effect of

- vitamin D supplementation: a pilot study. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2020; 5:e64–e71. Doi: 10.5114/amsad.2020.95569.
43. Asghari G, Yuzbashian E, Wagner CL, Park Y, Mirmiran P, Hosseinpanah F. Daily vitamin D3 in overweight and obese children and adolescents: a randomized controlled trial. *Eur J Nutr.* 2021; 60(5):2831–40. Doi: 10.1007/s00394-020-02406-x.
 44. Rajakumar K, Moore CG, Khalid AT, Vallejo AN, Virji MA, Holick MF, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on vascular and metabolic health of vitamin D-deficient overweight and obese children: A randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2020; 111(4):757–68. Doi: 10.1093/ajcn/nqz340.
 45. Gheibi S, Nikibakhsh AA, Goshaderou R. Evaluation the response to treatment of vitamin D deficiency in Iranian overweight/obese children. *Int J Pediatr.* 2016; 4(2):1305–13. Doi: 10.22038/ijp.2016.6444.
 46. Saffari F, Shahroodi P, Oveisi S, Esmailzadehha N, Hajmanoochehri F, Jalilolghadr S, et al. Differences in response to conventional vitamin D therapy among obese and normal weight children and adolescents in Qazvin, Iran. *Int J Pediatrics.* 2017; 5(9):5725–32. Doi: 10.22038/ijp.2017.22473.1880.
 47. Holmlund-Suila E, Pekkinen M, Ivaska KK, Andersson S, Mäkitie O, Viljakainen H. Obese young adults exhibit lower total and lower free serum 25-hydroxycholecalciferol in a randomized vitamin D intervention. *Clin Endocrinol.* 2016; 85(3):378–85. Doi: 10.1111/cen.13093.
 48. Sethuraman U, Zidan MA, Hanks L, Bagheri M, Ashraf A. Impact of vitamin D treatment on 25 hydroxy vitamin D levels and insulin homeostasis in obese African American adolescents in a randomized trial. *J Clin Transl Endocrinol.* 2018; 12:13–9. Doi: 10.1016/j.jcte.2018.03.002.
 49. Brzeziński M, Jankowska A, Słomińska-Frączek M, Metelska P, Wiśniewski P, Socha P, et al. Long-term effects of vitamin d supplementation in obese children during integrated weight-loss programme-A double blind randomized placebo–controlled trial. *Nutrients.* 2020; 12(4): 1093. Doi:10.3390/nu12041093.

ANEXO 1. PREVALENCIA DÉFICIT DE VITAMINA D EN NIÑOS CON SOBREPESO/OBESIDAD SEGÚN PAÍS.

Fuente: Zakharova I et al, 2019 (1).

	Vitamin D insufficiency level	Prevalence of vitamin D insufficiency among overweight/obese children
AMERICA		
Canada	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	5.6% (77.0%—consumption of vitamin D-fortified milk)
Canada	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	93.0%
Canada	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	76.0%
Mexico	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	36.0%
USA, New York	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	55.0%
USA, Brooklyn	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	55.2%
USA, Alabama	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	78.4%
USA, Pennsylvania	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	27.8% (5–9 years) 35.4% (10–14 years) 50.9% (↑ 15 years)
USA, Wisconsin	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	32.3%
AFRICA		
Ethiopia	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	42.0%
EUROPE		
Denmark	Deficiency <30 nmol/L (<12 ng/mL)	16.5%
Germany	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	96.0%
Greece	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	obesity—60.5% overweight—51.6
Norway	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	50.0%
Spain	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	morbid obesity—81.1% obesity—68.2% overweight—55.0%
Sweden	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	33.2%
The Netherlands	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	24.5%
The Russian Federation, Arkhangelsk	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	90.0%
The Russian Federation, Saint Petersburg	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	92.0%
ASIA		
Iran	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	95.6%
Malaysia	<50 nmol/L (<20 ng/mL)	obesity—19.2% overweight—17.4%
Turkey	25–50 nmol/L (<20 ng/mL)	23.0%
China	<75 nmol/L (<30 ng/mL)	48,6%

ANEXO 2. APOORTE DE VITAMINA D EN LOS ALIMENTOS.

Fuente: Masvidal-Aliberch RM et al, 2012 (5).

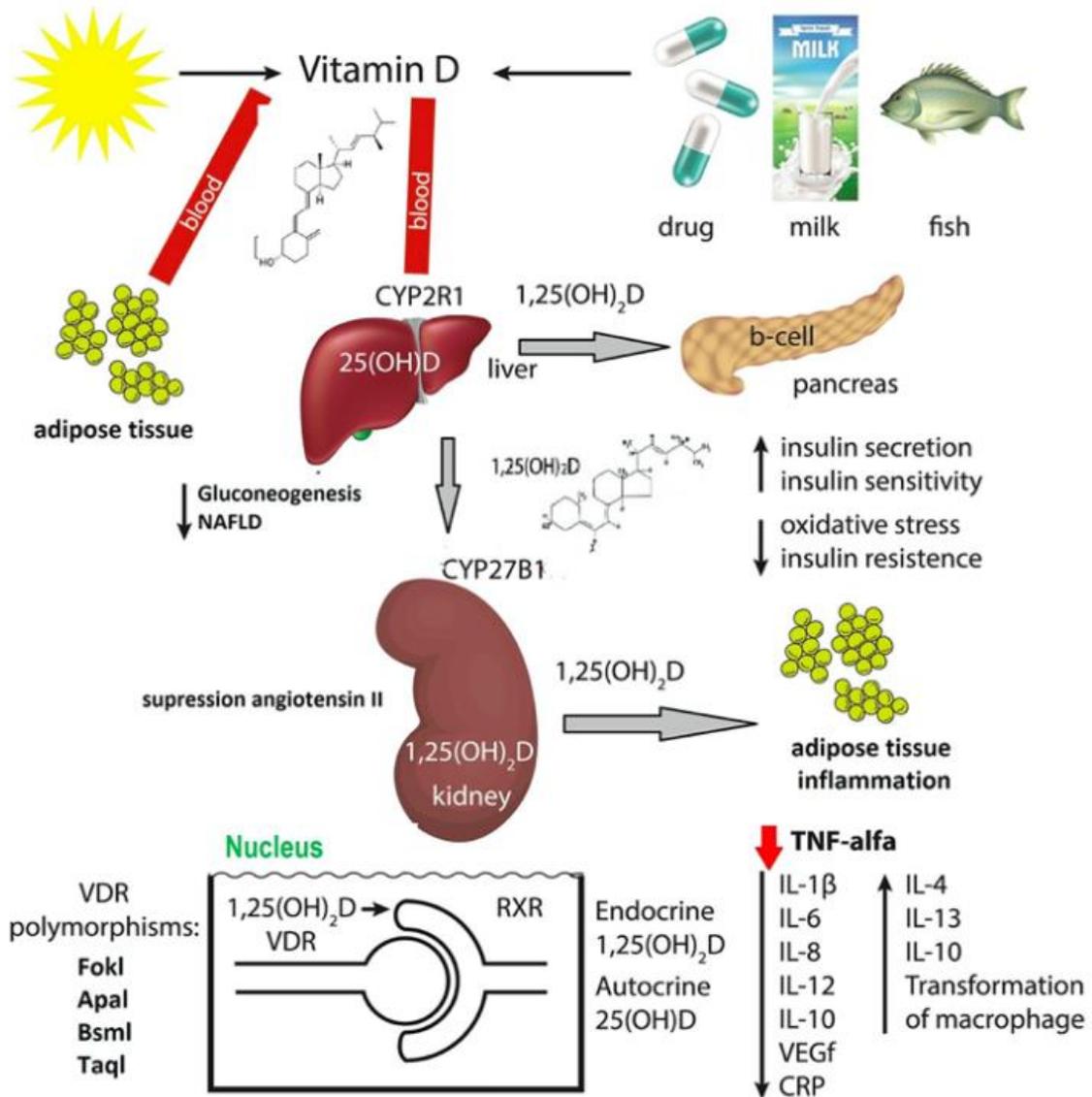
Contenido aproximado de vitamina D de diferentes alimentos	
Alimentos	Vitamina D
Leche de vaca	3-40 UI/l
Leche con calcio y vitamina D	30-32 UI/100 g
Mantequilla	30-32 UI/100 g
Yogur	2,4 UI/100 g
Petit suisse	8 UI/100 g
Queso camembert	6,8 UI/100 g
Queso cheddar	10,4 UI/100 g
Queso parmesano	18,4 UI/100 g
Queso emmental	44 UI/100 g
Queso de bola	7,2 UI/100 g
Queso de Burgos	8 UI/100gr
Queso manchego seco	80 UI/100g
Margarina fortificada	240-320 UI/100 g
Huevo	70 UI/100 g
Caballa del atlántico (en bruto)	360 UI/100 g
Bacalao (en bruto)	44 UI/100 g
Bonito-arenque-atún	800-900-1000 UI/100 g
Boquerón-sardina-salmón	280-320 UI/100 g
Jurel, palometa	640 UI/100 g
Congrio	800UI/100gr
Camarones	152 UI/100 g
Langostinos	720 UI/100 g
Anchoas en aceite	472 UI/100 g
Salmón ahumado	800 UI/100 g
Conservas de atún/sardinas/salmón/caballa en aceite	224-332 UI/100 g
Conservas de salmón con espinas en aceite	624 UI/100 g
Arenque en vinagre	680 UI/100 g
Hígado de ternera	15-50 UI/100 g
Hígado de pollo	80UI/100gr
Setas shitake secas	1660 UI/100 g

Alimentos infantiles fortificados con vitamina D en España	
Alimentos	Vitamina D*
Fórmula adaptada inicio	40-56 UI/100 ml
Fórmula adaptada continuación	45-80 UI/100 ml
Fórmula adaptada crecimiento	44-60 UI/100 ml
Fórmula sin lactosa	40-52 UI/100 ml
Fórmula hidrolizada	35-52 UI/100 ml
Fórmula prematuros/bajo peso	52-120 UI/100 ml
Cereales infantiles	300 UI/100 g
Yogur de leche adaptada	72 UI/unidad

* 1 µg = 40 UI.

ANEXO 3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LA VITAMINA D EN CONTEXTO DE OBESIDAD.

Fuente: Zakharova I et al, 2019 (1).



ANEXO 4. MECANISMOS DEL BALANCE ENERGÉTICO CON LA INGESTA DE CALCIO Y VITAMINA D.

Fuente: Soares MJ et al, 2012(26).

