

# ASOCIACIÓN DE VITAMINA D E INSULINO-RESISTENCIA EN NIÑOS APARENTEMENTE SANOS EN ARGENTINA

## RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D AND INSULIN RESISTANCE IN APPARENTLY HEALTHY CHILDREN IN ARGENTINA

VALERIA HIRSCHLER<sup>1</sup>, GUSTAVO MACCALLINNI<sup>1</sup>, TOMÁS GILLIGAN<sup>1</sup>, MOLINARI CLAUDIA<sup>2</sup>,  
FERNANDO SMITHIUS<sup>1</sup>, CLAUDIO ARANDA<sup>1</sup>, BUENOS AIRES, ARGENTINA

1 Hospital Durand, Buenos Aires

2 Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.

Correspondencia: [vhirschler@intramed.net](mailto:vhirschler@intramed.net)

**Introducción:** La hipovitaminosis D, es un problema internacional y fue asociado con insulino-resistencia.

**Objetivos:** Determinar a) la prevalencia de hipovitaminosis D y b) la asociación de las concentraciones de vitamina D con la edad, estadio de desarrollo puberal de Tanner, BMI e insulino-resistencia (HOMA-IR) en un grupo de niños aparentemente sanos.

**Métodos:** Estudio transversal realizado en un club amateur de rugby en los suburbios de Buenos Aires el 29 de mayo, 2010 (otoño). Se evaluaron las medidas antropométricas, estadio de Tanner, tensión arterial, glucemia, perfil lipídico, insulina, 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] (método de radioinmunoensayo, Dia Sorin).

**Resultados:** Se examinaron 116 varones de edad  $11.3 \pm 2.4$  años. 19 (16.4%) presentaban sobrepeso y 40 (34.5%) obesidad según los estándares del CDC. El 52.2% de los niños eran pre-púberes (Tanner 1). La mediana de la concentración de 25(OH)D fue de 20 (rango 18–21 ng/mL). Cuarenta niños (34.5%) presentaban insuficiencia de vitamina D (<30 ng/mL) y 75 (64.7%) deficiencia (<20 ng/mL). El análisis univariado indicó una asociación significativa y negativa entre los niveles de 25(OH)D y BMI ( $r = -0.20, P = 0.03$ ), circunferencia de cintura ( $r = -0.23, P = 0.01$ ), HOMA-IR ( $r = -0.25, P = 0.007$ ) e insulina ( $r = -0.29, P = 0.002$ ). La regresión lineal múltiple mostró que la 25(OH)D se asoció en forma inversa y significativa con HOMA-IR, ( $B = -0.8; p = 0.02$ ) ajustada por estadio de Tanner y BMI ( $R^2 = 0.35$ ).

**Conclusiones:** Este estudio demuestra una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y la asociación inversa entre la 25(OH)D y la insulino-resistencia en niños aparentemente sanos.

**Palabras claves:** Insulino-resistencia, insuficiencia y deficiencia de vitamina D, niños.

English

Português

### RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D AND INSULIN RESISTANCE IN APPARENTLY HEALTHY CHILDREN IN ARGENTINA

#### SUMMARY

**Background:** Hypovitaminosis D is an international problem that has been associated with insulin resistance.

**Objectives:** To determine a) the prevalence of hypovitaminosis D and b) the association between serum vitamin D concentrations and age, Tanner staging of puberty, body mass index (BMI) and insulin sensitivity (HOMA-IR) in a group of apparently healthy boys.

**Methods:** Data were collected cross-sectionally at an amateur rugby club located in the suburban area of Buenos Aires in May, 2010 (fall season). BMI, waist

### ASSOCIAÇÃO DE VITAMINA D E INSULINO RESISTÊNCIA EM CRIANÇAS APARENTEMENTE SAUDÁVEIS NA ARGENTINA

#### RESUMO

**Introdução:** A hipovitaminose D, é um problema internacional e foi associado com o insulino-resistência.

**Objetivos:** Determinar a) a prevalência de hipovitaminose D e b) a associação das concentrações de vitamina D com a idade, estágio de desenvolvimento puberal de Tanner, BMI e insulino-resistência (HOMA-IR) em um grupo de crianças aparentemente saudáveis.

**Métodos:** Estudo transversal realizado em um clube amador de rugby nos subúrbios de Buenos Aires em 29 de maio, 2010 (outono). Foram avaliadas as medidas

circumference, Tanner staging of puberty, blood pressure, and serum levels of glucose, lipids, and insulin were measured. Also 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] was measured by radioimmunoassay (Dia Sorin).

**Results:** 116 boys aged 11.3 ± 2.4 y were examined. Nineteen (16.4%) were overweight, and 40 (34.5%) were obese according to the US Centers for Disease Control standards. Regarding puberty, 52.2% of the children were at Tanner stage 1. The median serum concentration of 25(OH)D was 20 (interquartile range 18–21 ng/mL). Forty (34.5%) children had insufficient vitamin D levels (<30 ng/mL) and 75 (64.7%) had deficient levels (<20 ng/mL). Univariate analyses indicated a negative significant association between 25(OH)D concentration and BMI ( $r=0.20$ ,  $P=0.03$ ), waist circumference ( $r=-0.23$ ,  $P=0.01$ ), HOMA-IR ( $r=0.25$ ,  $P=0.007$ ), and insulin level ( $r=0.29$ ,  $P=0.002$ ). Multiple regression analysis showed that serum 25(OH)D concentration was significantly and inversely associated with HOMA-IR, ( $B=-0.8$ ;  $p=0.02$ ) adjusted for Tanner stage and BMI ( $R^2=0.35$ ).

**Conclusions:** This study demonstrated a high prevalence of both 25(OH)D deficiency and insufficiency and an inverse association between [25(OH)D] and insulin resistance in apparently healthy boys.

**Key words:** insulin resistance, vitamin D insufficiency and deficiency, children

antropométricas, estado de Tanner, tensión arterial, glicemia, perfil lipídico, insulina, 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] (método de radioinmunoensaio. Dia Sorin)

**Resultados:** Foram examinados 116 meninos de idade 11.3 ± 2.4 anos. 19 (16.4%) apresentavam sobrepeso e 40 (34.5%) obesidade segundo os padrões do CDC. 52,2% das crianças eram pré-púberes (tanner 1). A média de concentração de 25(OH)D foi de 20 (faixa 18-21 ng/mL). Quarenta crianças (34.5%) apresentavam insuficiência de vitamina D (<30 ng/mL) e 75 (64.7%) deficiência (<20 ng/mL). A análise univariada indicou uma associação significativa e negativa entre os níveis de 25(OH)D e BMI ( $r=0.20$ ,  $P=0.03$ ), circunferência de cintura ( $r=-0.23$ ,  $P=0.01$ ), HOMA-IR ( $r=0.25$ ,  $P=0.007$ ) e insulina ( $r=0.29$ ,  $P=0.002$ ). A regressão linear múltipla mostrou que a 25(OH)D se associou de forma inversa e significativa com HOMA-IR, ( $B=-0.8$ ;  $p=0.02$ ) ajustada por estágio de Tanner e BMI ( $R^2=0.35$ ).

**Conclusões:** Demonstra uma alta prevalência de deficiência de insuficiência de vitamina D e a associação inversa entre a 25(OH)D e a insulino-resistência em crianças aparentemente saudáveis.

**Palavras chaves:** Insulino-resistência, insuficiência e deficiência de vitamina D, crianças.

## INTRODUCCIÓN

La hipovitaminosis D es un problema internacional.<sup>1-3</sup> Mas del 80% de los requerimientos provienen de la exposición a la luz solar.<sup>4</sup> La vitamina D se sintetiza en la piel en respuesta a la exposición a la radiación ultravioleta, se asume por lo tanto que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D en países soleados es baja debido a una adecuada exposición a la radiación solar. Sin embargo, datos recientes demostraron una alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en el mundo, incluyendo algunos países con climas soleados.<sup>5</sup> En Buenos Aires, el status de vitamina D en niños sanos no fue reportado aun. La vitamina D proviene principalmente de la exposición al sol, sin embargo las dietas que incluyen comidas fortificadas con vitamina D, como la leche<sup>6</sup> también proveen dicha vitamina a los individuos. Pese a la fortificación de la leche la deficiencia de vitamina D fue demostrada en países desarrollados como los Estados Unidos.<sup>7</sup> Además de la leche, solamente unas pocas comidas como el salmón, las sardinas, el hígado, y la yema de huevo naturalmente contienen cantidades adecuadas de vitamina D y estas comidas son raramente consumidas por los niños.<sup>8</sup> Por lo tanto, es poco probable que la sola ingesta dietaria provea las recomendaciones diarias de vitamina D para la prevención de una deficiencia.

Aunque la percepción de la importancia de la vitamina D fue inicialmente limitada a la salud ósea ya a la homeostasis del calcio, en los últimos diez años su rol se ha extendido a otros tejidos incluido el páncreas.<sup>9</sup> Diferentes estudios demostraron la asociación de la insuficiencia de vitamina D con la alteración en la secreción de la insulina.<sup>10,11,12</sup> La vitamina D afectaría la función de las células  $\beta$  ya que aumentaría la producción y la secreción de insulina a través de la regulación del flujo de calcio en las células  $\beta$ .<sup>13</sup> Hasta donde nosotros conocemos, no han habido estudios en niños sanos de bajo nivel socio-económico en Buenos Aires donde se investigara el rol de la vitamina D en relación a la insulino-resistencia. Por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio fue de determinar a) la prevalencia de hipovitaminosis D y b) la asociación de las concentraciones de vitamina D con la edad, estadio de desarrollo puberal de Tanner, medidas antropométricas e insulino-resistencia (HOMA-IR) en un grupo de niños aparentemente sanos.

## Métodos:

Es un estudio de diseño transversal. Se evaluaron 116 varones de edad 11.3±2.4 años en un club de rugby en la zona norte de los suburbios de Buenos Aires.

Todos los sujetos fueron examinados el mismo día en mayo de 2010 (otoño). Un grupo de ex-rugbiers quisieron devolver a la sociedad lo que ellos recibieron a través del deporte. Hicieron una fundación para chicos de muy bajos recursos de la zona de Virreyes de la Provincia de Buenos Aires. Están ayudados por varias ONG y por el gobierno de la Provincia de Buenos Aires. Los chicos son de muy bajo nivel socio-económico y si bien no comen en el club, asisten tres veces por semana para entrenarse y jugar. Además pueden ir cuando quieran al club (los ayudan con charlas, comida, etcétera) y también reciben clases de normas de conducta. Últimamente, lograron conseguir becas para que puedan terminar el colegio secundario e inclusive becas para asistir a la universidad. Nosotros les hacemos la evaluación gratuita del examen físico, de laboratorio y del estado cardiológico a todos los niños desde ya hace cuatro años, para que puedan jugar al rugby ya que así lo exige la URBA (unión de rugby de Buenos Aires). Nos da una gran felicidad saber que estos ciudadanos argentinos desinteresadamente hacen tanto por los demás. Ahora son más de 700 chicos los que van. Un ejemplo para nuestro país.

El criterio de exclusión fue: falta de dato del BMI, presencia de enfermedad crónica, el uso de medicamentos que pudiera alterar el metabolismo óseo y/o el consentimiento informado no firmado por el responsable.

De un total de 122 varones, 4 no tenían la información del BMI y 2 no quisieron participar. Los 116 varones restantes fueron incluidos en el trabajo. El estudio fue aprobado por el comité de ética y de docencia del Hospital Durand. Cada sujeto y su padre firmaron el consentimiento informado. En la Argentina, el 85% de la población es descendiente de europeos (españoles e italianos en su mayoría), el 12% provienen de Europa del este y aborígenes americanos y el 3% provienen de aborígenes del cono sur. Las características socio demográficas incluyeron la edad y nivel de educación materna y la presencia o ausencia de heladera y/o piso de tierra. Los cuestionarios acerca del nivel de educación y estilo de vida fueron validados previamente.<sup>14</sup>

El BMI varía de acuerdo a la edad y sexo por lo que fue estandarizado para la edad y sexo convirtiéndolos en z-scores usando el método LMS según el *Center for Disease Control* (CDC) tablas de crecimiento para niños estadounidenses.<sup>15</sup> Se definió obesidad, sobrepeso y normo peso según el BMI  $\geq$  95 percentil, BMI entre el percentil 85 y 94 o BMI  $<$  85 respectivamente según criterios del CDC.<sup>15</sup> Las medidas de la circunferencia de cintura fueron tomadas a nivel umbilical. Se midió con una cinta métrica flexible y no elástica con el sujeto parado.

El síndrome metabólico es un conjunto de anomalías metabólicas que predicen enfermedad corona-

ria temprana o diabetes tipo 2. Este estudio se basó en esta definición de Cook y cols. en la infancia.<sup>16</sup>

El examen físico incluyó el estadio de desarrollo puberal según criterios de Tanner.<sup>17</sup>

Las muestras de sangre fueron obtenidas luego de 12 horas de ayuno para determinar el hemograma, las concentraciones de glucemia plasmática, lípidos séricos, insulinemia y 25-hydroxyvitamina D[25(OH)D]. La insulino-resistencia fue definida por el modelo de homeostasis (HOMA-IR).<sup>18</sup> Se utilizó la siguiente ecuación para el índice de HOMA-IR: insulinemia en ayunas ( $\mu$ U/mL) x glucemia en ayunas (mmol/L)/22.5 y fue validada en niños.<sup>18</sup>

El mejor indicador del nivel sérico de vitamina D es la concentración sérica de [25(OH)D] ya que no está regulada y refleja la ingesta dietaria de vitamina D2 o vitamina D3 y la síntesis cutánea de vitamina D3(19,20). La concentración sérica de [25(OH)D] fue medida por radioinmunoensayo (Dia Sorin). El kit de radioinmunoensayo fue DiaSorin, Stillwater, Minn., USA; el coeficiente de variación intra-ensayo fue del 8.6–12.5% y el coeficiente de variación inter-ensayo fue del 8.2–11.0%. La insuficiencia o deficiencia de 25(OH)D total fue definida según los niveles fueran  $<$ 30 ng/mL ( $<$ 75 nmol/L)5 y  $<$ 20ng/mL ( $<$ 50 nmol/L) respectivamente.<sup>21</sup>

### Análisis Estadístico

El test de Chi cuadrado fue utilizado para comparar proporciones. Cuando los valores esperados eran  $<$ 5, se utilizó el test exacto de Fisher. Los valores de P  $<$ 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos. Se determinó la distribución de las variables cuantitativas usando el test de Shapiro-Wilk. Cuando se comparaban más de 3 grupos y con datos que presentaban una distribución normal, se utilizó el Análisis de Varianza de una vía (*Student-Newman-Keuls post hoc test*). Cuando no se pudo probar la homogeneidad de la varianza se utilizó el test no-paramétrico de Kruskal Wallis en lugar del Análisis de Varianza. Para medir el grado de asociación entre 2 variables fue utilizado el Rango de Correlación de Pearson. El foco primario del análisis fue determinar la asociación de [25(OH)D] e insulino-resistencia. Se realizó un análisis de regresión múltiple tomando como variable dependiente al HOMA-IR.

Los Análisis fueron realizados utilizando el *statistical software package SPSS*® 17.0 Los datos se presentan como media  $\pm$ DS o mediana ( Q1-Q4) según corresponda.

### Resultados

#### Características de los niños:

Los participantes provenían de un nivel socio-económico bajo, reflejado por el nivel educacional de los padres, ya que el 55% de los mismos tenían solo escue-

la primaria o menos. El 1% de las familias no tenía heladera y el 3 % tenía piso de tierra. Solo el 36% (n=41) de los niños tomaban 3 o más vasos de leche por día, mientras que el 77% (n=112) tomaban 3 o más vasos de jugos por día y además el 68.5% (n=74) tenían televisor en el cuarto. El 86% (n=100) miraban televisión dos o más horas por día. Todos los niños participaban en actividades deportivas por lo menos dos veces por semana y al aire libre.

Las características físicas y metabólicas están volcadas en la Tabla 1. La prevalencia de obesidad fue 40 (34.5%) y de sobrepeso 19 (16.4%). El z score promedio de BMI de estos tres grupos fue el siguiente: obesos,  $2.1 \pm 0.3$ ; sobrepeso,  $1.3 \pm 0.2$ ; y normo peso,  $0.1 \pm 0.6$ . El 52%,(61), 16.4% (19), 17.2%(20), 7.8% (9) y 6% (7) presentaban estadio de desarrollo puberal Tanner 1, 2, 3, 4 y 5 respectivamente.

### Síndrome metabólico y sus componentes:

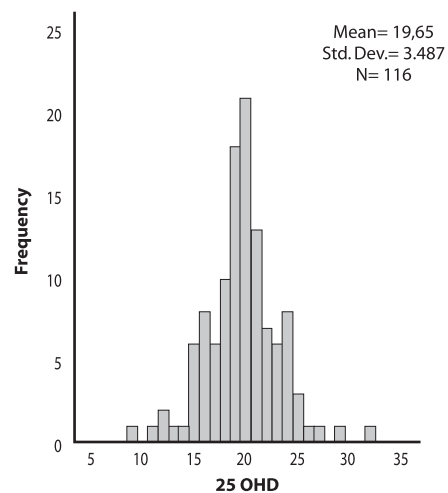
Aproximadamente el 39 % (45/116) de los niños tenían por lo menos un componente del síndrome metabólico y el 22.5% (27/116) tenían dos o más. Los factores de riesgo de obesidad central (41/116; 35.4%) y bajo HDL (28/116; 24.1%) fueron los factores más frecuentes; mientras que hipertensión (7/116; 6%) y glucemia alterada en ayunas (5/116; 4.3%) fueron los factores más infrecuentes en la muestra. Ningún niño presentó diabetes. La prevalencia de síndrome metabólico fue de 10.3% (12/116).en el total de niños. Ningún niño presentó los 5 factores de riesgo. No hubo diferencia significativa en los niveles de vitamina D entre los grupos con o sin síndrome metabólico.

### Insuficiencia y deficiencia de Vitamina D

La mediana o percentil 50 de la [25(OH)D] fue 20 ng/mL (Figura 1). El percentil 95th fue 25 ng/mL, es decir por debajo de la concentración óptima de 30 ng/mL. La prevalencia de insuficiencia de vitamina D ( $20 \leq [25(OH)D] < 30$  ng/mL) fue de 61 (52.6%) y de deficiencia ( $[25(OH)D] < 20$  ng/mL) de 54 (46.6%). Solo uno de los niños estudiados (0.9%) presentaba niveles óptimos ( $[25(OH)D] \geq 30$  ng/mL) de vitamina D (Figura 1). Ningún niño presentó deficiencia severa ( $[25(OH)D] < 8$  ng/mL) de vitamina D.

FIGURA 1

**Histograma de los niveles plasmáticos de la vitamina D en niños de un club de rugby en Buenos Aires.**



Se representaron los 116 niños del club; 61 (52.6%) presentaban insuficiencia de vitamina D ( $20 < \text{VitD} < 30$  ng/mL) y 54 (46.6%) deficiencia de vitamina D ( $< 20$  ng/mL). Solo uno presentaba valores óptimos  $> 30$  ng/mL.

TABLA 1

**Características Clínicas and Metabólicas de acuerdo a la Deficiencia o Insuficiencia de Vitamina D**

	Deficiencia(25(OH)D <20) n=54	Insuficiencia(20<25(OH)D <30) n=61	Total (9-32ng/mL) n=116
Edad(años)	11.7 ± 2.5	11.0 ± 2.5	11.3 ± 2.5
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	22.7 ± 5.8	21.4 ± 4.9	22.0 ± 5.3
Z-BMI	1.0 ± 1.6	0.9 ± 1.1	1.0 ± 1.33
Circunferencia de cintura(cm)	76 ± 15	70 ± 13	73 ± 14
TA Diastólica (mmHg)	62 ± 10	62 ± 9	62 ± 10
TA Sistólica (mmHg)	100 ± 13	99 ± 11	100 ± 12
Hemoglobina (g/dL)	14.3 ± 0.9	14.2 ± 1.1	14.3 ± 1.0
Triglicéridos (mg/dL)	87 (59-106)	82.0 (62 - 105)	83.0 (60 -105)
Colesterol(mg/dL)	153 ± 30	152.8 ± 37	153 ± 33
HDL-C(mg/dL)	47 ± 11	48.6 ± 14	48 ± 12
LDL-C (mg/dL)	87 ± 23	87 ± 28	87 ± 26
APO B(mg/dL)	78.3 ± 17.9	76.7 ± 21.0	77.4 ± 19
Glucosa (mg/dL)	86 ± 7	86 ± 10.0	86 ± 9
Insulina (µU/mL)	4.3 (2.5 - 8.6)	3.7 (2.5 - 6.1)	4.1 (2.5-7.0)
HOMA-IR	0.9 (0.5 - 1.8)	0.8 (0.5 - 1.2)	0.8 (0.5- 1.5)

Datos son mean ±SD o mediana (Q1-Q4). Abreviaturas: BMI, Índice de Masa Corporal; TA, tensión arterial; HOMA, Homeostasis Model Assessment; No hay diferencias significativas entre los grupos.

### Características de los sujetos según la presencia de insuficiencia o deficiencia de [25(OH)D]

No hubo diferencia significativa entre las variables estudiadas en chicos con deficiencia de [25(OH)D] o insuficiencia. Más aun, no se observó diferencia significativa en la prevalencia de deficiencia o insuficiencia de [25(OH)D] entre los niños no-obesos versus obesos. El único niño con niveles óptimos de [25(OH)D] tenía sobrepeso y menor nivel de LDL-C y Apo B que los niños con deficiencia o insuficiencia de [25(OH)D].

### Características de los sujetos según cuartiles de [25(OH)D].

Las características de los participantes según cuartiles de [25(OH)D] están presentadas en la Tabla 2 y Figura 2. El análisis ajustado por estadio de Tanner demostró que la edad, tensión arterial, colesterol, HDL-C, LDL-C y triglicéridos no diferían entre los cuartiles de [25(OH)D], mientras que los niveles de insulina, HOMA-IR, BMI, y circunferencia de cintura eran significativamente diferentes ( $P < 0.01$ ), con valores más elevados en los sujetos que se encontraban en los cuartiles más bajos de [25(OH)D] (Tabla 2).

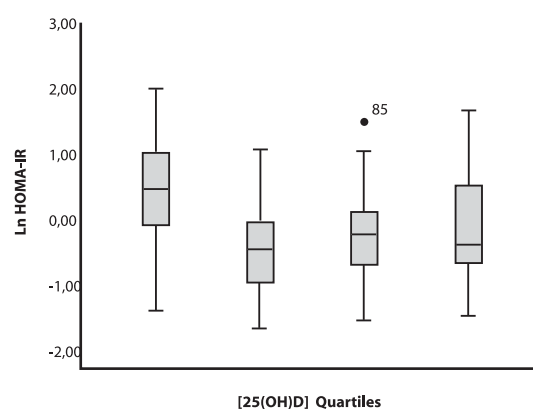
### Análisis Univariado y Multivariado

El análisis univariado (Pearson) indicó una asociación negativa entre [25(OH)D] y BMI ( $r = -0.20$ ,  $P = 0.03$ ), circunferencia de cintura ( $r = -0.23$ ,  $P = 0.01$ ), HOMA-IR ( $r = -0.25$ ,  $P = 0.007$ ) e insulinemia ( $r = -0.29$ ,  $P = 0.002$ ). Sin embargo, no hubo asociación significativa entre [25(OH)D] y edad, tensión arterial, colesterol total, LDL-C, HDL-C y triglicéridos. Las correlaciones de Spearman entre [25(OH)D] e

ingesta de leche o de jugos no fue significativa. Más aun, las correlaciones de Spearman entre [25(OH)D] y actividad física o nivel socio-económico tampoco fueron significativas.

El análisis de regresión multivariado demostró que la [25(OH)D] se asoció en forma significativa e inversa con HOMA-IR, (Beta= -0.8;  $P = 0.02$ ) ajustado por estadio de Tanner y BMI ( $R^2 = 0.35$ ).

FIGURA 2  
Boxplot. Mediana Ln HOMA-IR (Ln, logaritmo natural) y rango intercuartil según los cuartiles de [25(OH)D]. Los boxes definen los percentiles 25 y 75, y encuadran la mediana (percentil 50); las extensiones definen los rangos.



Se representaron los 116 niños del club; 61 (52.6%) presentaban insuficiencia de vitamina D ( $20 < \text{VitD} < 30 \text{ ng/mL}$ ) y 54 (46.6%) deficiencia de vitamina D ( $< 20 \text{ ng/mL}$ ). Solo uno presentaba valores óptimos  $> 30 \text{ ng/mL}$ .

TABLA 2

### Características Clínicas y metabólicas según [25(OH)D] cuartiles

	Cuartil I (9-17 ng/mL)	Cuartil II (18-19 ng/mL)	Cuartil III (20-21 ng/mL)	Cuartil IV (22-32 ng/mL)
Edad <sup>(b)</sup> (años)	12.5 ± 2.5	10.9 ± 2.1	10.2 ± 2.5	12.1 ± 2.0
Circunferencia de cintura <sup>(a)</sup> (cm)	85 ± 14	68 ± 11	69 ± 12	73 ± 14
BMI <sup>(a)</sup> (Kg/m <sup>2</sup> )	25.9 ± 5.9	19.7 ± 3.8	21.0 ± 5.1	22.0 ± 4.7
Z-BMI <sup>(b)</sup>	1.5 ± 0.9	0.5 ± 1.9	1.0 ± 1.1	0.9 ± 1.1
TA sistólica <sup>(b)</sup> (mmHg)	106 ± 14	96 ± 11	99 ± 11	100 ± 12
TA diastólica <sup>(b)</sup> (mmHg)	66 ± 11	60 ± 9	62 ± 8	62 ± 11
Triglicéridos <sup>(b)</sup> (mg/dL)	92 (64-116)	84 (54-101)	74 (59-92)	84 (64-114)
Colesterol <sup>(b)</sup> (mg/dL)	141 ± 25	164 ± 30	152 ± 34	153 ± 40
HDL-C <sup>(b)</sup> (mg/dL)	43 ± 9	52 ± 11	48 ± 14	49 ± 13
LDL-C <sup>(b)</sup> (mg/dL)	78 ± 21	96 ± 23	87 ± 27	87 ± 30
APO B <sup>(b)</sup> (mg/dL)	73 ± 17	83 ± 18	77 ± 20	76 ± 22
Insulina <sup>(a)</sup> (μU/mL)	7.8 (4.3-13.1)	3.1(1.8-4.7)	3.73 (2.3-5.8)	3.1 (2.5-7.8)
HOMA-IR <sup>(a)</sup>	1.7 (0.8-2.9)	0.6 (0.4-1.0)	0.8 (0.5-1.1)	0.7 (0.5-1.7)

Análisis de varianza ajustado por Tanner. Datos son medias +DS o medianas (rango intercuartil). Abreviaturas: BMI, body mass index; TA, tensión arterial; se realizó transformación logarítmica de insulina y HOMA-IR para el análisis de varianza.

(a) Significancia entre cuartil I vs. II, III & IV entre las medias ajustados por Tanner

(b) No hubo diferencia significativa entre ningún grupo (ajustados por Tanner)

### Discusión:

Este estudio transversal realizado en niños aparentemente sanos de nivel socio-económico bajo, se encontró una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en una muestra de niños de un club de rugby. La edad no influyó en los niveles de vitamina D en nuestro estudio, concordando con una investigación previa.<sup>22</sup> Estos hallazgos sugieren que esta deficiencia nutricional es prevalente en la edad pediátrica.<sup>1-3,23</sup> Hasta donde nosotros sabemos, no han habido en Buenos Aires estudios sobre el rol de la vitamina D en la insulino-resistencia en una población pediátrica sana de bajos recursos socio-económicos y que practicaban deporte al aire libre. Se observó una asociación inversa y significativa entre la vitamina D y la insulino-resistencia ajustada por diversos factores que pudieran confundir los resultados, lo que sugiere que la vitamina D podría estar ligada al futuro desarrollo de la diabetes tipo 2.

La prevalencia de hipovitaminosis D varía ampliamente en y entre las regiones del mundo, siendo los rangos de la prevalencia entre el 30-90%,<sup>24</sup> según el punto de corte utilizado y en forma independiente de la latitud. No existe un consenso internacional para definir el nivel óptimo de 25(OH)D en niños. El punto de corte para insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D utilizado en los laboratorios para informar los resultados no están basados en investigaciones científicas rigurosas.<sup>25</sup> Nosotros utilizamos los niveles séricos más elevados como punto de corte para definir insuficiencia o deficiencia de 25(OH)D en nuestros niños ya que una revisión realizada en adultos<sup>26</sup> sugiere que este punto de corte (>30 ng/mL) se asocia con niveles óptimos de vitamina D. Hasta tanto no tengamos suficientes datos en poblaciones jóvenes para definir más exactamente los niveles óptimos del status de vitamina D en niños, parece prudente adoptar estas recomendaciones<sup>5,26</sup> para el análisis. La deficiencia de vitamina D fue documentada en muchas poblaciones a través del mundo independientemente de la existencia o no de clima soleado.<sup>5,23</sup> Una alta prevalencia de esta deficiencia se observó también en niños de China y Mongolia.<sup>24</sup> Pese al clima soleado que existe durante todo el año, entre un tercio a un medio de los individuos que viven en Sub-Sahara, África, tienen hipovitaminosis D.<sup>24</sup> Un estudio reciente en Sud América<sup>5</sup>, demostró que una gran proporción (60%) de adolescentes sanos que vivían en un clima soleado en Brasil, (San Pablo, latitud: -23.32) presentaban insuficiencia de vitamina D. De acuerdo con este estudio, nosotros también observamos que la mayoría de los niños examinados presentaban insuficiencia de vitamina D (95%) aunque la población total estudiada realizaba regularmente actividad física, por lo menos dos veces por semana, y al aire libre. Los individuos que realizan actividad física

en forma frecuente están más expuestos al sol y tienen menos riesgo de presentar deficiencia de vitamina D. Sin embargo, Buenos Aires está localizada en latitudes (-34.58) más al sur que las de San Pablo, Brasil, y por lo tanto el clima es menos soleado y más frío que el de San Pablo. Debido a que los valores de corte no están basados en investigaciones científicas rigurosas, la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D podría deberse a este hecho.<sup>5,26</sup> Por lo tanto, se deberían realizar estudios científicos rigurosos y longitudinales en la población infantil a fin de confirmar los valores de corte de vitamina D.

Otros factores que pudieron contribuir con la deficiencia de vitamina D incluyen la baja ingesta de vitamina D<sup>27,28</sup>, y la pobreza.<sup>29</sup> De acuerdo con estos estudios, nosotros demostramos que todos los chicos estudiados pertenecían a un nivel socio-económico bajo y por lo tanto la pobreza puede contribuir a hipovitaminosis D, aunque ningún niño estudiado tenía anemia ni desnutrición. Factores dietarios como la baja ingesta de leche, son considerados como predictores independientes de deficiencia de [25(OH)D].<sup>6</sup> El consumo de comidas ricas en vitamina D y calcio ha decrecido en estos últimos años. La disminución de esta ingesta parecería deberse en parte al incremento de jugos y gaseosas.<sup>7</sup> Sin embargo, no encontramos correlación entre el consumo de leche y los niveles séricos de [25(OH)D], solo el 36% de los niños estudiados tomaba 3 o más vasos de leche por día mientras que casi el 80% tomaba 3 o más vasos de jugo por día. En la Argentina no hay disponible muchas comidas fortificadas con vitamina D y el uso de suplemento con vitamina D es muy bajo en este país. Por lo tanto, esto podría ser una posible explicación de la alta prevalencia de insuficiencia o deficiencia de vitamina D en nuestra muestra.

Diversos estudios demostraron una relación significativa entre la [25(OH)D] e insulinemia y HOMA-IR.<sup>30,12</sup> La vitamina D incrementaría la masa magra, la síntesis de insulina y la expresión del receptor de insulina y además suprimiría la inflamación.<sup>31</sup> Más aun, la asociación de insulino-resistencia y vitamina D fue observada en niños.<sup>32</sup> En un estudio reciente realizado en niños canadienses se observó un incremento sutil en las concentraciones plasmáticas de glucosa, insulina y HOMA-IR con una disminución de la [25(OH)D].<sup>32</sup> Alvarez y Ashraf<sup>33</sup> en su meta-análisis de estudios prospectivos y longitudinales señalan que la insuficiencia de vitamina D tiene un efecto directo e indirecto sobre la acción y secreción de insulina. De acuerdo con estos autores, nosotros observamos que los niveles de insulina y HOMA-IR eran significativamente mayores en los sujetos que se encontraban en los cuartiles inferiores de [25(OH)D]. Más aun, en los análisis de regresión múltiple, y realizando los ajustes por diversas variables

que pudieran confundir, la [25(OH)D] se asoció negativamente con insulino-resistencia en un grupo de niños aparentemente sanos.

Distintas limitaciones del estudio deben ser mencionadas. Primeramente, fue un estudio transversal de manera que no se puede deducir ninguna causalidad. Segundo, la muestra incluye solo varones. Por último, la falta de un grupo comparativo de nivel socio-económico alto limita la generalización de nuestros hallazgos.

Sin embargo pese a todas estas limitaciones podemos decir que debido que la muestra fue realizada en un club de rugby y no en un medio hospitalario, es más probable que represente a la población general. Además, la importante respuesta que obtuvimos de los niños para participar de este estudio y la medición de los niveles de vitamina D realizada en todos los participantes el mismo día en otoño, evitando el sesgo

producido por la variación estacional, constituyen las virtudes de este estudio.

**Conclusiones:** este estudio demuestra una alta prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en un clima soleado, en un grupo de niños aparentemente sanos que participaban actividad física en forma regular y al aire libre. La prevalencia de individuos con deficiencia de vitamina D puede estar sobrestimada en este estudio debido a que los puntos de corte no han sido establecidos en base a estudios científicos rigurosos en la población pediátrica. Además, se observó una asociación inversa entre la vitamina D y la insulino-resistencia en niños aparentemente sanos. Se requieren en el futuro estudios longitudinales para determinar la asociación de vitamina D y el mayor riesgo de diabetes tipo 2.

### Agradecimiento:

Dr. Claudio D González por la resolución de dudas puntuales respecto de la estadística del trabajo.

### Referencias bibliográficas

- Goswami R, Gupta N, Goswami D, Marwaha RK, Tandon N, Kochupillai N. Prevalence and significance of low 25-hydroxyvitamin D concentrations in healthy subjects in Delhi. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 472–475.
- Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem. *Minerva Pediatr* 2009; 61: 15–22.
- Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 513–519.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357;3:266–281.
- Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab*. 2009;54 (1):15-21
- Holick MF. Vitamin D. In: Shils ME, Shike M, Ross CA, Caballero B, Cousins RJ, eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*; 2006:379–395
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:1710S–1716S.
- Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:531-7.
- Cole CR, Grant FK, Tangpricha V, Swaby-Ellis ED, Smith JL, Jacques A, Chen H, Schleicher RL, Ziegler TR. 25-hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. *Pediatrics* 2010;125:633–639.
- Ozfarat Z, Chowdhury TA. Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2010;86:18–25.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820–825.
- Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, Jacques PF. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009;139:329–334.
- Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrinology* 2009; 35: 11–17. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of 1 alpha (OH)- vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1986; 1: 187–192.
- Hirschler V, Buzzano K, Erviti A, Ismael N, Silva S, and Dalamon R. Overweight and Lifestyle Behaviors of Low Socioeconomic Elementary School Children in Buenos Aires. *BMC Pediatr*. 2009 24;9:17.
- Kuczmarski R, Ogden C, Guo SS, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Mei Z, Wei R, Curtin LR, Roche AF, Johnson CL. 2000 CDC growth charts for the United States:

- methods and development. *Vital Health Stat* 2002;11:1-190.
- 16- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003; 157:821-827.
- 17- Tanner JM: *Growth at Adolescence: With a General Consideration of the Effects of Hereditary and Environmental Factors upon Growth and Maturation from Birth to maturity*, 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific, 1962
- 18- Mc Auley K, Williams S, Mann J, Walker R, Lewis B, Temple L, Duncan A. Diagnosing Insulin Resistance in the General Population. *Diabetes Care* 2001;24:460-464.
- 19- Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride*. Washington, DC: National Academy Press; 1997:1-432.
- 20- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
- 21- Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr* 2008;88:558S-64.
- 22- Pozzilli P, Manfrini S, Crino A, Picardi A et al. IMIDIAB group. Low levels of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in patients with newly diagnosed type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005; 37: 680-683.
- 23- Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187-92.
- 24- Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010 ;6(10):550-61.
- 25- Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Food and Nutrition Board. Released: November 30, 2010 Consensus Report. Food and Nutrition, Public Health. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>
- 26- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18-28.
- 27- Moore CE, Murphy MM, Holick MF. Vitamin D intakes by children and adults in the United States differ among ethnic groups. *J Nutr* 2005;135: 2478-85.
- 28- Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:42-4.
- 29- Saintonge S, Bang H, Gerber LM. Implications of a new definition of vitamin D deficiency in a multiracial us adolescent population: the National Health and Nutrition Examination
- 30- Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes* 2008;57: 2619-2625.
- 31- Tai K, Need AG, Horowitz M, Chapman IM 2008 Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. *Nutrition* 24:279-285 . Teegarden D, Donkin SS 2009 Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 22:82-92.
- 32- Delvin EE, Lambert M, Levy E, O'Loughlin J, Mark S, Gray-Donald K, Paradis G. Vitamin D status is modestly associated with glycemia and indicators of lipid metabolism in French-Canadian children and adolescents. *J Nutr.* 2010 May;140(5):987-91.
- 33- Alvarez JA, Ashraf A 2010 Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010: 351-385