

Déficit de vitamina D en adolescentes: ¿existe diferencia según el grado de obesidad?

Vitamin D deficiency in adolescents: is there a difference according to the degree of obesity?

Verónica Cárdenas^{a,c}, Carolina Serrano^a, María Virginia Amézquita^{a,b}

^aDepartamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^bComplejo Asistencial Dr. Sotero del Río. Santiago, Chile.

^cResidente Nutrición Clínica Pediátrica.

Recibido: 26 de mayo de 2022; Aceptado: 20 de diciembre de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La vitamina D tiene múltiples funciones en el organismo, su déficit se asocia a alteraciones metabólicas e impacta negativamente la salud ósea, el aumento de la grasa corporal es un factor de riesgo para su deficiencia.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Proporciona información sobre la frecuencia de deficiencia de vitamina D en adolescentes con obesidad, escasa en Chile. Sensibilizar a profesionales de la salud para prevenir, detectar y tratar esta deficiencia evitando el deterioro de la salud ósea y previniendo el riesgo cardiometabólico.

Resumen

Objetivo: Analizar la frecuencia de deficiencia de vitamina D en adolescentes con diferentes grados de obesidad y su asociación con alteraciones del perfil metabólico. **Pacientes y Método:** Estudio transversal, descriptivo y analítico, en 250 adolescentes con distintos grados de obesidad, atendidos en el policlínico de nutrición del hospital Dr. Sotero del Río. Se recogieron datos de edad, sexo, peso, talla, grado de Tanner, niveles de 25-hidroxivitamina D, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos, insulina basal y glicemia. Para los análisis estadísticos se usaron: la prueba t de Student, chi cuadrado, análisis de regresión lineal múltiple y coeficiente de correlación de Pearson. **Resultados:** 58 % de los adolescentes presento obesidad no severa y 42% severa, la edad promedio fue $12,4 \pm 2,1$ años, 54% de género masculino. El 91 % del total de la muestra presentó déficit de VD, siendo más frecuente entre adolescentes con obesidad severa, alcanzando a 95%. Los niveles de VD fueron significativamente menores en invierno. Los valores de HOMA (homeostatic model assessment) fueron más altos entre los pacientes con obesidad severa (6,3/4,2). El c-HDL bajo fue más frecuente en los adolescentes con obesidad severa (78%/62%). Se encontró una correlación inversa entre niveles de VD y triglicéridos ($r = -0,20$; $p = 0,00$) y colesterol total ($r = -0,15$; $p = 0,03$). **Conclusión:** El déficit de VD entre adolescentes con obesidad es preocupante, alcanzando más de 90% de la muestra en estudio. Nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de prevenir, detectar y tratar oportunamente la deficiencia de VD en adolescentes con obesidad para evitar el deterioro de la salud ósea y prevenir el riesgo cardiometabólico en la adultez.

Palabras clave:

Obesidad Severa;
Vitamina D;
Adolescentes;
Riesgo
Cardiometabólico

Abstract

Objective: To analyze the frequency of vitamin D (VD) deficiency in adolescents with different degrees of obesity and its association with alterations in the metabolic profile. **Patients and Method:** Cross-sectional, descriptive, and analytical study in 250 adolescents with different degrees of obesity, treated at the nutrition polyclinic of the *Hospital Dr. Sotero del Río*. Data on age, sex, weight, height, Tanner stage, 25-hydroxyvitamin D levels, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, basal insulin, and glycemia were collected. The following were used for statistical analysis: Student's test, chi-square, multiple linear regression analysis, and Pearson's correlation coefficient. **Results:** 58% of the adolescents presented non-severe obesity and 42% severe obesity, the mean age was 12.4 ± 2.1 years, and 54% were male. 91% of the total sample presented VD deficiency, being more frequent among adolescents with severe obesity, reaching 95%. VD levels were significantly lower in winter. HOMA (homeostatic model assessment) values were higher among patients with severe obesity (6.3/4.2). Low HDL-c was more frequent in adolescents with severe obesity (78%/62%). An inverse correlation was found between VD and triglyceride levels ($r = -0.20$; $p = 0.00$) and total cholesterol ($r = -0.15$; $p = 0.03$). **Conclusion:** The VD deficiency among obese adolescents is worrying, reaching more than 90% of the study sample. Our results highlight the importance of timely prevention, detection, and treatment of VD deficiency in obese adolescents to prevent bone health deterioration and cardiometabolic risk in adulthood.

Keywords:

Severe Obesity;
Vitamin D;
Adolescents;
Cardiometabolic Risk

Introducción

La obesidad infantil se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, que ha aumentado a un ritmo alarmante. Según la Federación Mundial de Obesidad en 2020, 158 millones de niños, niñas y adolescentes sufrían obesidad y de mantenerse el ritmo de crecimiento actual, se estima que en 2030 esta cifra llegue a 254 millones¹. La prevalencia global de obesidad severa en adolescentes no está bien establecida.

Se sabe que la obesidad infantil es un factor de riesgo importante de comorbilidades y de obesidad en la adultez, especialmente cuando es severa y mayor es la edad del niño. El 75% de los adolescentes con obesidad severa mantendrá esta condición en la edad adulta².

Una de las deficiencias nutricionales más importantes asociadas a la obesidad es la de vitamina D (VD). Datos internacionales de niños/as y adolescentes con sobrepeso y obesidad reportan las siguientes prevalencias según el punto de corte usado para su definición y la relación con la estación del año. En Alemania 96% (< 30 ng/ml. Concentraciones significativamente más altas entre verano y otoño), Irán 95,6% (< 30 ng/ml. Muestras tomadas durante primavera - verano), España 81% (< 30 ng/ml. Sin diferencias significativas según estación del año), Estados Unidos 78% (< 20 ng/ml. Sin diferencias según estacionalidad), Suecia 33% (< 20 ng/ml. Niveles significativamente más bajos en invierno), Países bajos 24,5% (< 20 ng/ml. Sin diferencias por estación del año), Malasia 19% (< 20 ng/ml. País sin estacionalidad) y Dinamarca 16,5% (< 12 ng/ml. Niveles significativamente más bajos invierno)³⁻¹⁰.

En Chile un estudio reciente de 1.134 niños/as y

adolescentes entre 4 y 14 años, de las ciudades de Santiago, Concepción y Antofagasta, mostró que 80,4% de la muestra presentaba déficit de VD, y que este fue más frecuente en Antofagasta, no obstante ser la muestra con los niveles séricos más altos de 25(OH) D probablemente por su ubicación geográfica, lo anterior podría atribuirse a la mayor frecuencia de casos de sobrepeso y obesidad hallados en esa región¹¹.

Se ha descrito que el nivel de 25(OH)D está inversamente relacionado con la grasa corporal, lo que sugiere que la obesidad podría ser un factor de riesgo para su deficiencia¹². Los posibles mecanismos involucrados en esta relación son, la retención y dilución volumétrica de la VD en el tejido adiposo aumentado¹³, que reduce su disponibilidad para los tejidos blanco, la disminución de la actividad física al aire libre, la menor exposición solar y una dieta con bajo aporte de vitamina D, especialmente de lácteos.

La asociación entre la deficiencia de VD y obesidad se ha investigado ampliamente en adultos. El metaanálisis más grande publicado en 2015 que incluyó 15 estudios (3.867 individuos con obesidad y 9.342 sujetos sanos), evidenció un aumento significativo en la prevalencia de deficiencia de VD en los pacientes con obesidad, con OR (95%) de 3,70 (2,33-5,06). Demostrando que esta población tiene un alto riesgo de desarrollar déficit VD¹⁴.

La VD, es una vitamina liposoluble con múltiples funciones. El 80% de los niveles de la vitamina D en el cuerpo humano provienen de la fotosíntesis, específicamente de la bioconversión cutánea por acción de la luz ultravioleta (UVB) del 7-dehidrocolesterol¹⁵, el 20% restante de la dieta. El tiempo de exposición al sol

necesario para mantener niveles saludables de vitamina D en personas sanas es variable según el fototipo cutáneo, la estación del año y la hora del día. En el caso del fototipo I por ejemplo, serían suficientes 6 minutos de exposición al medio día en verano y 17 en invierno, exponiendo al sol algunas zonas del cuerpo como cara, brazos y manos¹⁶.

Desempeña un rol importante en la mineralización ósea, participa en la regulación de la expresión de ~3% del genoma humano, modula la función inmunológica¹⁷, la actividad antiinflamatoria, la supresión del sistema renina-angiotensina y reduce la resistencia a la insulina¹⁸. En el anexo 1 se presenta un resumen de la evidencia científica que respalda las funciones de la vitamina D y su asociación con alteraciones metabólicas.

El impacto de la deficiencia de VD se ha subestimado a pesar de la importancia de esta vitamina para la salud. Se ha descrito que su déficit se asocia a patologías óseas y afecciones graves como cáncer, enfermedades autoinmunes, deficiencias cognitivas y de la respuesta del sistema inmune frente a virus³¹. Se ha sugerido también que su déficit se asocia con enfermedad cardiovascular y factores de riesgo cardiometabólicos como diabetes, síndrome metabólico, hipertensión arterial y dislipidemia, esta última a través de mecanismos no completamente conocidos¹³. A pesar de lo anterior el estatus de VD no se estudia de rutina en población con obesidad.

Dado el incremento de obesidad severa registrado en los últimos años en nuestro país, el impacto de la deficiencia de VD en la salud, y la escasez de datos nacionales sobre el estatus de VD en los adolescentes con obesidad, el objetivo de este estudio fue correlacionar la frecuencia de deficiencia de VD en adolescentes con distintos grados de obesidad, y determinar si esta condición podría estar relacionada con alteraciones del perfil metabólico.

Pacientes y Método

Diseño del estudio

Estudio transversal, descriptivo y analítico, de frecuencia de deficiencia de VD en adolescentes con obesidad. La determinación del tamaño muestral se realizó mediante el programa Clinical Riskcalc Calculator de la Universidad de Cleveland³². Para una prevalencia estimada de deficiencia de VD de 45% en adolescentes con obesidad severa, potencia estadística del 80% y nivel de significancia del 5%, se requirió la inclusión de un mínimo de 96 adolescentes con obesidad severa y 134 adolescentes con obesidad no severa.

Reclutamos un grupo de 250 individuos con distintos grados de obesidad y edades comprendidas entre los 10 y 19 años, atendidos entre enero de 2017 y ju-

nio de 2021 en el policlínico de nutrición del complejo asistencial Dr. Sotero del Río, de la comuna de Puente Alto.

Se revisaron las fichas electrónicas de los pacientes, seleccionando los adolescentes que contaran con registro a su ingreso de: peso, talla, estadio de Tanner y medición sérica concomitante de 25(OH)D, colesterol total (CT), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), triglicéridos (TG), insulina basal y glicemia. Se excluyeron los pacientes con registro incompleto de las variables en estudio, los sometidos a cirugía bariátrica, o con antecedentes de síndrome de malabsorción intestinal, cáncer, diabetes mellitus, síndrome nefrótico, genopatías o el uso de fármacos que pudieran alterar el metabolismo lipídico, glucídico y de VD o que hubiesen recibido suplementos de dicha vitamina 3 meses previos al reclutamiento.

Se recogieron las variables: edad, sexo, peso (kg) y talla (cm) mediante balanza mecánica con tallímetro Seca®, con una precisión de 0,1 kg y de 1 cm respectivamente. El desarrollo puberal fue evaluado por examen físico según estadio de Tanner. Se recolectaron datos de estilo de vida como: tiempo diario de exposición a pantallas y horas de actividad física realizadas a la semana, obtenidos de la anamnesis, realizada por la nutrióloga pediátrica en consulta de ingreso.

Evaluación nutricional

Con las variables peso (kg) y talla (cm) se calculó el índice de masa corporal ($IMC = \text{Peso en kg} / \text{Talla}^2 \text{ en m}$) usando el programa AntroPlus, expresando sus resultados en valor absoluto y puntaje z ($z = \text{valor real} - \text{mediana} / 1DE$) para la edad y sexo con referencia OMS 2007. La clasificación nutricional se realizó de acuerdo con las definiciones establecidas por el Ministerio de Salud de Chile³³.

Determinaciones bioquímicas

Todas las muestras bioquímicas se tomaron y analizaron en el laboratorio del Complejo Asistencial Dr. Sotero del Río mediante protocolos estandarizados: ayuno de 8 horas, muestra de suero, transporte de los tubos en contenedor en posición vertical, a temperatura ambiente y procesamiento de la muestra antes de 4 horas de la toma. La 25(OH)D se determinó en muestra de suero por método de quimioluminiscencia de micropartículas (método estandarizado por el instituto nacional de estándares de tecnología de EE.UU.)³⁴. Adicionalmente se registró la estación del año en la que fueron tomadas.

La deficiencia de VD se ha definido como valores de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml y la insuficiencia de 21-29 ng/ml¹⁸. Para efecto de nuestro trabajo consideramos como deficiente valores por debajo de 30 ng/ml.

Los niveles de CT, c-HDL y TG fueron determinados por colorimetría enzimática y el c-LDL se calculó con la fórmula de Friedewald, la que es válida mientras la concentración de triglicéridos no exceda los 400 mg/dl. $C\text{-}LDL\text{ (mg/dl)} = CT - (TG/5 + c\text{-}HDL)$. Para considerarlos alterados se usó el punto de corte de riesgo de las recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría³⁵. Para la determinación de glucosa se utilizó el método de hexoquinasa, su alteración se definió como valores de glucosa en ayunas ≥ 100 mg/dl. La insulina se determinó por quimioluminiscencia de micropartículas y el índice de resistencia a la insulina IR- HOMA se calculó con la fórmula de Matthews $HOMA_{IR} = (Insulina\ ayuno\ \mu UI/ml \times Glucosa\ ayuno\ mmol/L) / 22,5$. La IR se definió como valores \geq al percentil 90 de HOMA-IR, según sexo y desarrollo puberal de la distribución de una cohorte chilena de adolescentes³⁶.

Análisis estadístico

Se utilizó el software Statistical Product and Service Solutions (SPSS) versión 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). Las características descriptivas se presentaron como medias, las variables continuas en desviación estándar y las nominales como porcentaje. La distribución normal de la muestra fue determinada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los grupos fueron comparados con la prueba t de Student y chi cuadrado. Se realizó análisis de regresión lineal múltiple para estimar las asociaciones entre la concentración sérica de 25(OH)D y los lípidos séricos, glicemia y HOMA. La modificación del efecto por índice de masa corporal (IMC) se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Todos los valores de $p < 0,05$ se consideran estadísticamente significativos.

Declaración de ética

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité-Ético Científico del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente y el CEC-Salud UC (ID 211014008) además fue realizado de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki.

Resultados

Características generales de la muestra

La muestra estuvo conformada por 250 adolescentes. El grupo con obesidad no severa representó 58% ($n = 144$) y los con obesidad severa 42% ($n = 106$). La edad promedio fue de $12,4 \pm 2,1$ años sin diferencias por grupo. El sexo masculino representó 54% de la muestra. Dentro de las variables antropométricas, los promedios de peso, talla y zIMC fueron significativamente más altos en el grupo con obesidad severa

($p < 0,05$). El estado puberal no mostró diferencias significativas por grupo, siendo el más frecuente Tanner IV (37%). En el promedio de exposición diaria a pantallas no se encontró diferencia estadísticamente significativa según el tipo de obesidad. El tiempo dedicado a realizar actividad física fue reportado en 173 adolescentes (69%) y en promedio fue de $1,9 \pm 1,2$ horas a la semana, siendo significativamente menor en el grupo de adolescentes con obesidad severa. De los 77 adolescentes restantes (31%) que refirieron no realizar actividad física, el 48% corresponde al grupo de obesidad severa. Sin diferencias significativas entre los grupos. En la tabla 1 se muestran las características generales de la muestra.

Alteraciones del perfil metabólico según grado de obesidad

Al comparar las variables del perfil metabólico en los adolescentes según el grado de obesidad, observamos que la insulinemia y HOMA fueron significativamente más altos en el grupo con obesidad severa. La frecuencia de IR en los adolescentes de la muestra total fue de 47%, siendo más frecuente en el grupo con obesidad severa (68%). Un nivel bajo de c-HDL estuvo presente en el 69% de la muestra total y fue significativamente mayor en los adolescentes con obesidad severa representando el 78% de este grupo. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los valores analizados (tabla 2).

Deficiencia de Vitamina D en adolescentes con obesidad

El valor de 25(OH)D a nivel muestral alcanzó en promedio a $19,3 \pm 7,0$ ng/ml con un valor mínimo de 6,1 ng/ml y un valor máximo de 46,8 ng/ml. Del total de la muestra el 91% de los adolescentes presentó déficit de VD. No se encontró una asociación estadísticamente significativa por edad ni sexo. Se observaron diferencias significativas en los niveles de 25(OH)D en las diferentes estaciones del año, con los niveles más bajos observados durante el invierno (figura 1A). No se encontraron diferencias significativas según año de reclutamiento de la muestra (figura 1B).

Con respecto a los niveles séricos de 25(OH)D según el grado de obesidad, observamos un valor promedio de $18,66 \pm 1,20$ ng/ml en los adolescentes con obesidad severa y de $19,77 \pm 1,24$ ng/ml en los con obesidad no severa, sin diferencias significativas entre los grupos (figura 1C). Adicionalmente al analizar el estatus de la VD según el grado de obesidad vemos que la deficiencia fue más frecuente entre los adolescentes con obesidad severa representando el 95% de ese grupo (101/106), es decir, solo el 5% de los adolescentes con obesidad severa tuvieron niveles suficientes de VD, mientras que en el grupo con obesidad no severa

Tabla 1. Características generales de los adolescentes según grado de obesidad

| Variable | Obesidad No severa n = 144 (58 %) | Obesidad Severa n = 106 (42%) | Total n = 250 | Valor - p |
|----------------------------|---|-------------------------------------|------------------|-----------|
| Edad ^a años | 12,3 ± 2,0 | 12,5 ± 2,1 | 12,4 ± 2,0 | 0,31 |
| Sexo ^a | | | | |
| Masculino % | 49 | 61 | 54 | 0,06 |
| Antropometría ^b | | | | |
| Peso kg | 67,3 ± 14,2 | 86,8 ± 19,9 | 75,6 ± 19,4 | 0,00* |
| Talla cm | 154,0 ± 12,4 | 157,1 ± 10,7 | 155,3 ± 11,8 | 0,04* |
| zIMC | 2,5 ± 0,2 | 3,4 ± 0,4 | 2,9 ± 0,5 | 0,00* |
| Tanner ^a % | | | | |
| I | 19 | 17 | 18 | 0,71 |
| II | 31 | 37 | 34 | |
| III | 8 | 10 | 8 | |
| IV | 40 | 34 | 37 | |
| V | 2 | 2 | 3 | |
| Hábitos ^b | | | | |
| Pantalla horas/día | 4,5 ± 1,6 | 4,8 ± 1,5 | 4,6 ± 1,6 | 0,10 |
| Ac. Física horas/semana | 1,5 ± 1,4 | 0,9 ± 0,9 | 1,9 ± 1,2 | 0,0008* |

Abreviaturas: zIMC: z score del Índice de Masa Corporal. ^a Chi cuadrado (χ^2), ^b Test de t de Student.

Tabla 2. Alteraciones en el perfil metabólico de los adolescentes según grado de obesidad

| Perfil metabólico ^a | Obesidad No severa n = 144 (58 %) | Obesidad Severa n = 106 (42%) | Total n = 250 | Valor - p |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|------------------|-----------|
| Glicemia en ayuna alterada % | 5 | 8 | 6 | 0,53 |
| Glicemia mg/dl | 87,5 ± 7,0 | 88,8 ± 7,0 | 88,1 ± 0,4 | 0,15 |
| RI % | 31 | 68 | 47 | 0,0000* |
| HOMA | 4,2 ± 2,8 | 6,3 ± 4,2 | 5,1 ± 3,6 | 0,0000* |
| Insulinemia μ U/ml | 19,4 ± 12,4 | 28,6 ± 18,9 | 23,3 ± 16,1 | 0,0000* |
| Colesterol total alterado % | 43 | 35 | 40 | 0,24 |
| Colesterolemia mg/dl | 168,6 ± 39,8 | 163,4 ± 32,8 | 166,4 ± 36,8 | 0,27 |
| c-LDL alterado % | 31 | 22 | 27 | 0,24 |
| c-LDL mg/dl | 101,8 ± 31,1 | 97,0 ± 25,7 | 99,7 ± 29,0 | 0,19 |
| c-HDL alterado % | 62 | 78 | 69 | 0,0082* |
| c-HDL mg/dl | 43,2 ± 9,5 | 41,6 ± 10,6 | 42,5 ± 10,0 | 0,20 |
| Triglicéridos alterados % | 71 | 80 | 75 | 0,12 |
| Trigliceridemia mg/dl | 143,6 ± 78,2 | 153,4 ± 67,7 | 147,7 ± 68,8 | 0,30 |

Datos expresados como promedio ± DE y porcentaje. Abreviaturas: HOMA-IR: evaluación del modelo de homeostasis para la insulina, c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad. ^a Test de t de Student.

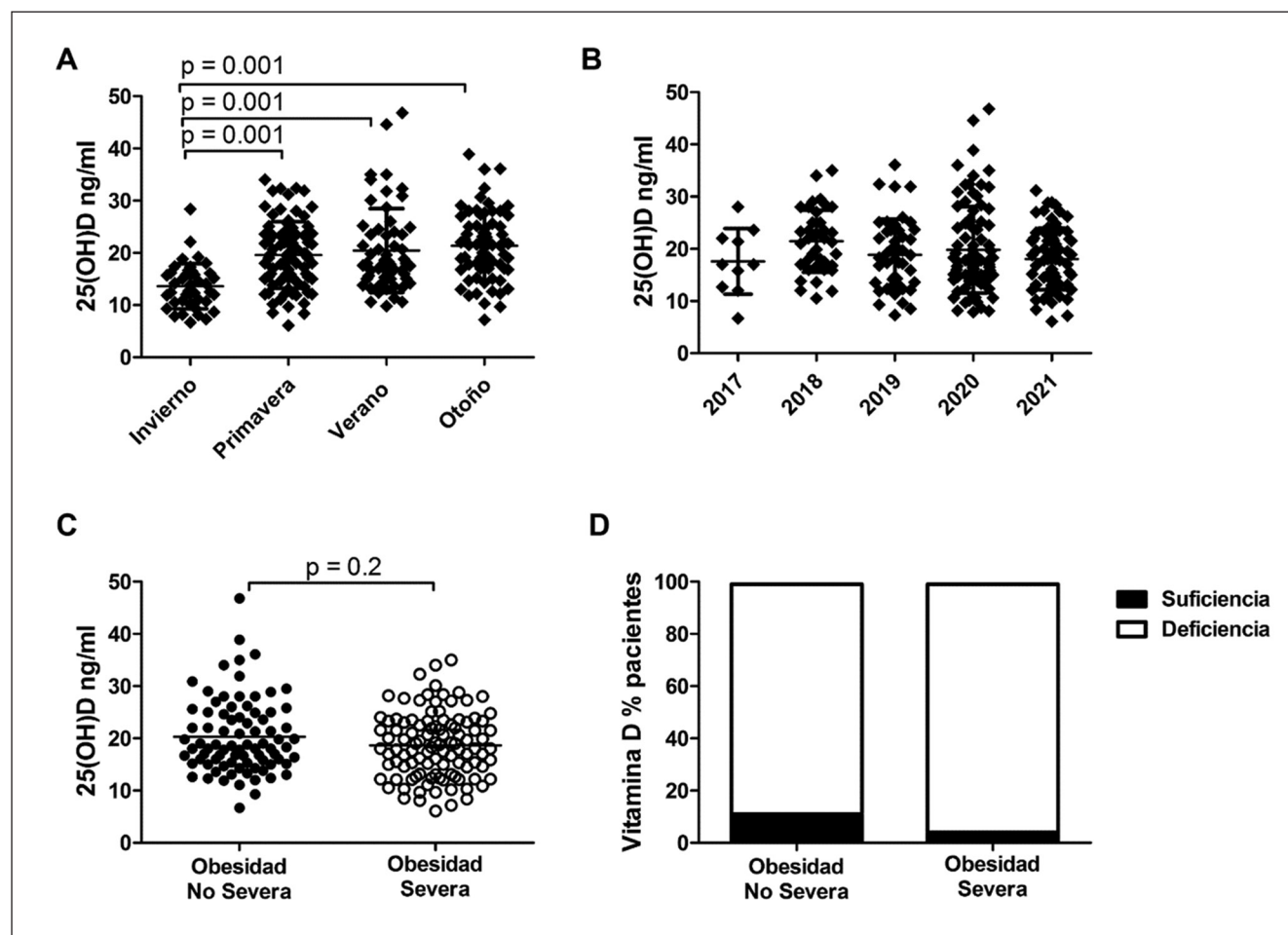


Figura 1. **A)** Niveles de VD por estación del año; **B)** Diferencia en niveles de VD por año de reclutamiento. Los datos son presentados como puntos individuales por cada paciente más promedio y DS, Los análisis fueron realizados mediante ANOVA de una vía con un post test de Tukey; **C)** Niveles séricos de VD en adolescentes con distintos grados de obesidad. Los datos son presentados como puntos individuales por cada paciente más promedio y DS, el análisis fue realizado mediante un test de Mann Whitney; **D)** Porcentaje de pacientes según estado de deficiencia de vitamina D según grado de obesidad. El análisis fue realizado con test chi-cuadrado con corrección exacta de Fisher.

el 89% fue deficiente. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grado de obesidad y el déficit de VD (figura 1D).

Deficiencia de Vitamina D y alteraciones del perfil metabólico

Cuando se comparó el estatus de la VD con las alteraciones del perfil metabólico, solo se encontró significancia estadística entre la deficiencia de VD y el nivel de triglicéridos ($p = 0,0062$). No hubo asociación significativa entre el déficit de VD y niveles séricos de CT, c-LDL, c-HDL, glicemia y HOMA (tabla 3).

Posteriormente se correlacionó la deficiencia de VD y los parámetros séricos del perfil metabólico mediante una regresión lineal múltiple (tabla 4). Los coeficientes descriptos, muestran el sentido y nivel de correlación. El

valor de p indica si la correlación es significativa o no. En la segunda columna podemos ver los valores de los coeficientes descriptos para dicha corrección junto a los valores de p . Las correlaciones de las variables metabólicas con el déficit de VD (r_{xy}), en su mayoría fueron inversas siendo las únicas estadísticamente significativas el CT y los triglicéridos.

Dado que existe una correlación entre alteraciones del perfil metabólico en personas con obesidad, ajustamos nuestra regresión lineal utilizando la obesidad (zIMC) como factor confundente. Al controlar por el efecto de la variable IMC, y luego de calcular el coeficiente de correlación parcial ($r_{12.3}$) no hubo diferencia significativa entre ambos coeficientes por lo que se estima que el IMC no ejerció influencia sobre las correlaciones obtenidas por medio del coeficiente de Pearson.

Tabla 3. Asociación entre el estatus de vitamina D y alteraciones del perfil metabólico

| Parámetro metabólico alterado | Estatus de vitamina D | | Total n = 250 | Valor -p |
|-------------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------|----------|
| | Deficiente n = 229 (91%) | Suficiente n = 21 (9%) | | |
| Colesterol total | (41) | (23) | (40) | 0,18 |
| c-LDL | (28) | (23) | (28) | 0,84 |
| c-HDL | (70) | (57) | (69) | 0,33 |
| Triglicéridos | (77) | (48) | (75) | 0,0062* |
| HOMA | (57) | (34) | (55) | 0,14 |
| Glicemia | (6) | (5) | (6) | 1,00 |

Análisis Chi cuadrado(χ^2) para estatus de VD Vs % pacientes con parámetros metabólicos alterados. Abreviaturas: HOMA-IR: evaluación del modelo de homeostasis para la insulina, c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Tabla 4. Correlación entre la deficiencia de vitamina D y variables metabólicas alteradas

| Parámetro metabólico alterado | Vitamina D (r_{xy}) | Vitamina D ($r_{12,3}$) | Valor-p | Grado de relación |
|-------------------------------|----------------------------|------------------------------|---------|-------------------|
| Colesterol total | -0,13 | -0,15 | 0,0354* | Baja |
| c-LDL | -0,09 | -0,09 | 0,13 | Muy baja |
| c-HDL | 0,02 | 0,02 | 0,77 | Muy baja |
| Triglicéridos | -0,17 | -0,20 | 0,0065* | Baja |
| HOMA | -0,07 | -0,05 | 0,26 | Muy baja |
| Glicemia | -0,07 | -0,06 | 0,30 | Muy baja |

Coefficiente de correlación múltiple Pearson (r_{xy}). Coeficiente de correlación múltiple Pearson ($r_{12,3}$) controlando el efecto de la variable IMC. HOMA: modelo de homeostasis para la insulina, c-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad, c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Discusión

En nuestro estudio la deficiencia de VD fue altamente frecuente alcanzando a 91% de los adolescentes. Estas cifras se asemejan a las reportadas en la literatura internacional en niños y adolescentes con sobrepeso y obesidad³⁻⁶. Numerosos estudios han demostrado que las concentraciones de 25(OH)D son más bajas en individuos con obesidad^{3,4,5,6,10,12}. Un estudio en adolescentes con obesidad demostró que un aumento de 1% de la masa grasa se asocia a una reducción de $1,15 \pm 0,55$ nmol/l en la 25(OH)D sérica³⁷.

Aunque todavía no hay consenso respecto a la causa de la disminución de los niveles de 25(OH)D en estos individuos, la hipótesis más frecuentemente planteada es el secuestro de la VD en el tejido adiposo. La baja exposición a la luz solar secundaria al estilo de vida sedentario de las personas con obesidad y por tanto una menor síntesis endógena de VD también parece cumplir un rol. Existen otras hipótesis que plantean la alteración de la síntesis y metabolismo de la VD como consecuencia de la esteatosis hepática secundaria a la obesidad y a los niveles elevados de leptina e interleucina 6 (IL-6) que afectan los receptores hepáticos de VD³⁸.

En relación con los niveles de 25(OH)D, observamos un comportamiento estacional similar a lo descrito en la literatura, niveles significativamente más bajos en los meses de invierno. Al analizar los niveles de 25(OH)D en el periodo estudiado (enero 2017 a junio 2021), sorpresivamente no encontramos un efecto secundario al reclutamiento durante los años de pandemia. Los niveles séricos de VD no mostraron diferencias significativas por año de reclutamiento y a pesar del confinamiento de los adolescentes durante el 2020 - 2021, no se registraron valores séricos de VD más bajos con respecto a los valores obtenidos en años previos.

El tiempo excesivo de exposición a pantallas reportado

en ambos grupos junto a las escasas horas de actividad física especialmente en los adolescentes con obesidad severa, muestran la tendencia de un estilo de vida marcadamente sedentario en nuestros adolescentes. Considerando que más del 80% de la síntesis endógena de VD depende de la exposición solar, el alto nivel de sedentarismo en la muestra podría justificar en parte la alta frecuencia de déficit de VD observado.

La mayor frecuencia de déficit de VD se observó en el grupo con obesidad severa (95%) no alcanzando la significancia estadística para establecer una asociación entre el grado de obesidad y la deficiencia de VD. Sin embargo, sugerimos interpretar este resultado con precaución porque a pesar de que la diferencia entre los zIMC de los grupos fue significativa, en el grupo con obesidad no severa los valores del zIMC están muy cerca del punto de corte que define la severidad, lo que podría explicar la ausencia de significancia encontrada, otra razón podría atribuirse a la baja frecuencia de suficiencia de VD (9%) en nuestro grupo.

Los resultados de este trabajo muestran una correlación inversa significativa entre los niveles de 25(OH)D, triglicéridos y colesterol total después de ajustar por factores confundentes como el IMC. Gutiérrez et al.³⁹ reportaron una correlación inversa significativa entre los niveles de VD y los valores de TG en una población de niños y adolescentes de 6 a 17 años con obesidad, sin diferencia con otras variables del perfil lipídico. Por otra parte, Pecoraro et al.⁴⁰ encontraron que la suplementación con VD se asoció a cambios significativos en los niveles séricos de colesterol total, c-LDL, c-HDL, sin cambios en los triglicéridos. Un metanálisis de ensayos clínicos aleatorios (ECA) en pacientes de 4 a 18 años, encontró que la suplementación con VD no afectó los marcadores de riesgo cardiometabólico, incluidos c-HDL, c-LDL, triglicéridos y CT, sin embargo, la suplementación con VD

mostró un efecto beneficioso sobre los niveles de CT y la glicemia en ayunas en el análisis de subgrupos de suplementación total con vitamina D $\geq 200\,000$ UI⁴¹.

Estudios previos han confirmado la asociación entre el nivel de VD y el perfil lipídico en niños/as y adolescentes con obesidad^{42,43}. Las hipótesis fisiopatológicas que se manejan para explicar la relación entre el nivel de VD y el perfil lipídico son: la absorción intestinal de calcio, que conduce a un aumento de la concentración de calcio sérico que promueve la conversión de colesterol en ácidos biliares en el hígado y, por lo tanto, reduce el nivel sérico de CT⁴³. También se ha planteado que el déficit de VD estimula la producción y secreción de parathormona, este aumento estimula la lipogénesis y disminuye la lipólisis, lo que resulta en niveles elevados de triglicéridos⁴⁴. Adicionalmente se plantea que la VD aumenta la expresión del receptor de VLDL y reduce la síntesis y secreción de triglicéridos desde el hígado, por lo que su déficit podría producir el efecto contrario, con la consecuente elevación de c-VLDL, disminución de c-HDL y aumento de los triglicéridos⁴³.

El estudio de Texeira et al. que incluyó una corte de 60 adolescentes con obesidad severa mostró una correlación negativa significativa entre resistencia insulínica evaluada por el indicador HOMA-IR y los niveles de VD, la deficiencia de 25(OH)D se asoció con valores elevados de HOMA-IR⁴⁵.

En nuestro estudio el 68% de los adolescentes con obesidad severa presentó resistencia a la insulina (ajustado por Tanner y género) y aunque no se evidenció una correlación significativa con el déficit de VD, este grupo también presentó la mayor frecuencia de deficiencia.

Estudios previos han proporcionado fuerte evidencia de que el déficit de VD puede asociarse a disfunción de las células B pancreáticas y a resistencia a la insulina⁴⁶. Sin embargo, la evidencia sobre el efecto de la suplementación con VD en la sensibilidad a la insulina aún es contradictoria. Un metanálisis que incluyó 18 ECA, no encontró evidencia de que la suplementación con VD tuviera un efecto beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina periférica en personas con o en riesgo de resistencia a la insulina⁴⁷.

Varias limitaciones de este trabajo deben ser consideradas al interpretar sus resultados. En primer lugar, la limitante más importante fue no contar con un grupo de pacientes eutróficos para su comparación, dado que múltiples estudios han demostrado que los individuos con sobrepeso y obesidad tienen mayor riesgo de deficiencia de VD con respecto a pacientes eutróficos^{39,48,49}. En segundo lugar, todos los participantes pertenecían a una misma comuna, lo que limita la generalización de los resultados. En tercer lugar, los datos obtenidos en los estudios transversales no refle-

jan causalidad. Tampoco contamos con datos de la encuesta alimentaria ni de exposición diaria al sol por lo que desconocemos el impacto real de estas variables en los resultados. Como fortalezas destacamos el número de pacientes reclutados, que todos los participantes contaban con datos antropométricos completos para su análisis, las muestras de sangre para los estudios bioquímicos fueron tomadas sin intervención sobre el estilo de vida de los pacientes ni suplementación de VD, de igual manera todas las muestras fueron procesadas con las mismas técnicas y en el mismo laboratorio.

En conclusión, la frecuencia de déficit de VD entre los adolescentes con obesidad es preocupante debido al incremento en las cifras de obesidad en la población pediátrica, hay un creciente interés en la prevención y manejo precoz de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular para disminuir la ocurrencia de dichas enfermedades en la adultez. Si bien las consecuencias clínicas de la deficiencia no severa de VD están menos establecidas, se ha demostrado que estas concentraciones crónicamente bajas también podrían afectar la densidad mineral ósea. Nuestros resultados ponen de manifiesto la importancia de prevenir, detectar y tratar oportunamente la deficiencia de VD en niños/as y adolescentes con obesidad para evitar el deterioro de la salud ósea y prevenir el riesgo cardiometabólico en la adultez. Es importante promover estrategias poblacionales dirigidas a estimular un estilo de vida saludable, que incluya una alimentación equilibrada y el incremento de la actividad física al aire libre, así como establecer políticas de salud pública que mejore la ingesta de vitamina D en la población⁵⁰.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Anexo 1. Resumen de la evidencia científica de las funciones de la vitamina D y su asociación con alteraciones metabólicas

| Efecto de la vitamina D | Parámetro evaluado | Resultado | Grado de evidencia | Referencia |
|--|---|---|--|-----------------------------------|
| Regulación del metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina | Resistencia a la insulina (RI) | La hipovitaminosis D está relacionada con mayores niveles de RI | Revisión sistemática y metanálisis de estudios observacionales | Rafiq S. 2021 ¹⁹ |
| | | El estado mejorado de VD mejora las medidas glucémicas y la sensibilidad a la insulina | Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados | Mirhosseini N. 2018 ²⁰ |
| | Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) | La suplementación con VD podría ser efectiva para mejorar el control glucémico en pacientes con DM2 y deficiencia de VD | Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados | Wu C. 2017 ²¹ |
| | | La suplementación con VD, puede reducir significativamente la glicemia en ayunas, la HbA1c y el índice HOMA-IR, en pacientes con DM2 | Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados | Mirhosseini N. 2017 ²² |
| Mejora los factores de riesgo cardiovascular | Enfermedades cardiovasculares (ECV) | La suplementación con VD puede actuar para proteger contra las ECV al mejorar los factores de riesgo, incluida la presión arterial alta, la PTH elevada, la dislipidemia y la inflamación | Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados | Mirhosseini N. 2018 ²³ |
| | | La suplementación puede ser beneficiosa en dosis diarias > 800 UI/día durante < 6 meses en sujetos ≥ 50 años | Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados | Golzarand M. 2016 ²⁴ |
| Puede proteger contra la patogénesis y la progresión de Enfermedad de hígado graso no alcohólico | Enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD) | En pacientes con NAFLD, el aumento de los niveles séricos de 25(OH)D se asocia de forma independiente con un menor riesgo de muerte cardiovascular y por todas las causas. | Estudio de cohorte retrospectivo | Chen Y. 2022 ²⁵ |
| | | La suplementación de VD tiene efectos favorables sobre el control glucémico y la sensibilidad a la insulina en pacientes con NAFLD. | Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados | Guo XF. 2020 ²⁶ |
| Puede mejorar el perfil lipídico | Perfil lipídico | Niveles más altos de 25(OH)D sérica se relacionan con un perfil lipídico más favorable en el grupo de edad pediátrica. | Revisión sistemática y metanálisis de estudios transversales | Kelishadi R. 2014 ²⁷ |
| | | La suplementación con VD mejoró el colesterol total sérico, el colesterol LDL y los triglicéridos, pero no los niveles de colesterol HDL | Revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos controlados | Dibaba DT. 2019 ²⁸ |
| Efecto positivo sobre los índices de obesidad | Índice de masa corporal /IMC), circunferencia de cintura (CC) | La suplementación con VD mejoró significativamente los niveles de los índices de obesidad, como el IMC y la CC | Revisión sistemática y metanálisis | Musazadeh V, 2022 ²⁹ |
| | | El estado adecuado de VD, se asoció con una mejora significativamente mayor de las medidas antropométricas. | Estudio de análisis retrospectivo | Abboud M. 2019 ³⁰ |

Referencias

- Global Atlas on Childhood Obesity 2020. www.worldobesity.org.
- The NS, Suchindran C, North KE, et al. Association of adolescent obesity with risk of severe obesity in adulthood. *JAMA*. 2010;304(18):2042-7. doi: 10.1001/jama.2010.1635.
- Roth CL, Elfers C, Kratz M, et al. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to insulin resistance and adipokines. *J Obes*. 2011;2011:495101. doi: 10.1155/2011/495101
- Motlaghzadeh Y, Sayarifard F, Allahverdi B, 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. PMID: 26995012.
- Durá T, Gallinas F, Chueca MJ, Berrade S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017;7(3):e248. doi: 10.1038/nutd.2016.50.
- Ashraf A, Alvarez J, Saenz K, et al. Threshold for effects of vitamin D deficiency on glucose metabolism in obese female African-American adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3200-6. doi: 10.1210/jc.2009-0445.
- Ekbom K, Marcus C. Vitamin D deficiency is associated with prediabetes in obese Swedish children. *Acta Paediatr*. 2016;105(10):1192-7. doi: 10.1111/apa.13363.
- Radhakishun N, van Vliet M, von Rosenstiel I, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in Dutch multi-ethnic obese children. *Eur J Pediatr*. 2015;174(2):183-90. doi: 10.1007/s00431-014-2378-3.
- Khor GL, Chee WS, Shariff ZM, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health*. 2011;11:95. doi: 10.1186/1471-2458-11-95.
- Plesner JL, Dahl M, Fonvig CE, et al. Obesity is associated with vitamin

- D deficiency in Danish children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(1):53-61. doi: 10.1515/jpem-2017-0246.
11. Pérez F, Duarte L, Arredondo M, et al. Vitamin D status and obesity in children from Chile. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(6):899-901. doi: 10.1038/s41430-021-01043-9.
 12. Lenders CM, Feldman HA, Von Scheven E, et al Elizabeth Glaser Pediatric Research Network Obesity Study Group. Relation of body fat indexes to vitamin D status and deficiency among obese adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(3):459-67. doi: 10.3945/ajcn.2008.27275.
 13. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2006;64(11):479-86. doi: 10.1111/j.1753-4887.2006.tb00180.x.
 14. Yao Y, Zhu L, He L, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):14977-84.
 15. Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):916-931. doi: 10.1111/bjd.17992.
 16. Aguilera J, de Gálvez MV, Aguilera P, et al. en representación del Grupo Español de Fotobiología de la AEDV. Recommendations on Sun Exposure and Photoprotection Following Easing of the COVID-19 Pandemic Lockdown: Spanish Photobiology Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venerology (AEDV). *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(9):799-801. doi: 10.1016/j.ad.2020.06.001.
 17. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(9):1137-42. doi: 10.1136/ard.2007.069831.
 18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
 19. Rafiq S, Jeppesen PB. Insulin Resistance Is Inversely Associated with the Status of Vitamin D in Both Diabetic and Non-Diabetic Populations. *Nutrients.* 2021;13(6):1742. doi: 10.3390/nu13061742.
 20. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, et al. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc.* 2018. 25;2(7):687-709. doi: 10.1210/js.2017-00472.
 21. Wu C, Qiu S, Zhu X, et al. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2017;73:67-76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.006.
 22. Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, et al. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3097-110. doi: 10.1210/jc.2017-01024.
 23. Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2018;5:87. doi: 10.3389/fcvm.2018.00087.
 24. Golzarand M, Shab-Bidar S, Koochakpoor G, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on blood pressure in adults: An updated meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016;26(8):663-73. doi: 10.1016/j.numecd.2016.04.011.
 25. Guo XF, Wang C, Yang T, et al. Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct.* 2020;11(9):7389-99. doi: 10.1039/d0fo01095b.
 26. Chen Y, Feng S, Chang Z, et al. Higher Serum 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Lower All-Cause and Cardiovascular Mortality among US Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2022;14(19):4013. doi: 10.3390/nu14194013. PMID: 36235666.
 27. Kelishadi R, Farazadegan Z, Bahreynian M. Association between vitamin D status and lipid profile in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(4):404-10. doi: 10.3109/09637486.2014.886186.
 28. Dibaba DT. Effect of vitamin D supplementation on serum lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2019;77(12):890-902. doi: 10.1093/nutrit/nuz037.
 29. Musazadeh V, Zarezadeh M, Ghalichi F, et al. Vitamin D supplementation positively affects anthropometric indices: Evidence obtained from an umbrella meta-analysis. *Front Nutr.* 2022; 9:980749. doi: 10.3389/fnut.2022.980749.
 30. Abboud M, Liu X, Fayet-Moore F, et al. Effects of Vitamin D Status and Supplements on Anthropometric and Biochemical Indices in a Clinical Setting: A Retrospective Study. *Nutrients.* 2019;11(12):3032. doi: 10.3390/nu11123032.
 31. Zakharova I, Klimov L, Kuryaninova V, et al. Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Front Endocrinol* (Lausanne). 2019;10:103. doi: 10.3389/fendo.2019.00103.
 32. Clinical Riskcalc Calculator. <https://riskcalc.org/sampleize>.
 33. MINSAL. Norma para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes de 5 a 19 años de edad. Subsecretaría de Salud Pública. División de políticas públicas saludables y promoción. Departamento de Nutrición y Alimentos. MINSAL Chile. 2016.
 34. Annema W, Nowak A, von Eckardstein A, et al. Evaluation of the new restandardized Abbott Architect 25-OH Vitamin D assay in vitamin D-insufficient and vitamin D-supplemented individuals. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(4):e22328. doi: 10.1002/jcla.22328.
 35. Barja YS, Cordero BML, Baeza LC, et al. Rama de Nutrición de Sociedad Chilena de Pediatría. Diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en niños y adolescentes: recomendaciones de la Rama de Nutrición de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85(3):367-77. doi: 10.4067/S0370-41062014000300014.
 36. Barja S, Arnaiz P, Domínguez A, et al. Insulinemia e índice HOMA en niños y adolescentes chilenos. *Rev Med Chil.* 2011;139(11):1435-43. PMID: 22446648.
 37. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, et al. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity* (Silver Spring). 2012;20(7):1444-8. doi: 10.1038/oby.2011.404.
 38. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(7):517-24. doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002.
 39. Gutiérrez-Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles. *An Pediatr.* 2014;80(4):229-35. doi: 10.1016/j.anpedi.2013.06.032.
 40. Pecoraro L, Nisi F, Serafin A, et al. Vitamin D Supplementation in the Assessment of Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Children. *Med Sci (Basel).* 2022;10(3):49. doi: 10.3390/medsci10030049.
 41. Cai B, Luo X, Zhang P, et al. Effect of vitamin D supplementation on markers of cardiometabolic risk in children and adolescents: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(10):2800-14. doi: 10.1016/j.numecd.2021.06.013.
 42. Kim MR, Jeong SJ. Relationship between Vitamin D Level and Lipid Profile in Non-Obese Children.

- Metabolites. 2019;9(7):125. doi: 10.3390/metabo9070125.
43. Wang Y, Si S, Liu J, et al. The Associations of Serum Lipids with Vitamin D Status. PLoS One. 2016;11(10):e0165157. doi: 10.1371/journal.pone.0165157.
 44. Jorde R, Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. Prog Lipid Res. 2011;50(4):303-12. doi: 10.1016/j.plipres.2011.05.001.
 45. Teixeira JS, Bull Ferreira Campos A, Cordeiro A, et al. Vitamin D nutritional status and its relationship with metabolic changes in adolescents and adults with severe obesity. Nutr Hosp. 2018;35(4):847-53. doi: 10.20960/nh.1657.
 46. Karnchanasorn R, Ou HY, Chiu KC. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels are favorably associated with β -cell function. Pancreas. 2012;41(6):863-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e31823c947c.
 47. Pramono A, Jocken JWE, Blaak EE, et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity: A Systematic Review and Meta-analysis. Diabetes Care. 2020;43(7):1659-69. doi: 10.2337/dc19-2265.
 48. Brinkmann K, Le Roy C, Iñiguez G, Borzutzky A. Deficiencia severa de vitamina D en niños de Punta Arenas, Chile: influencia de estado nutricional en la respuesta a suplementación. Rev Chil Pediatr. 2015;86(3):182-8. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.03.001.
 49. 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.jped.2020.08.006.
 50. Diario Oficial de la República de Chile. 2022; 43.294:1-2.