

Niveles de vitamina D y marcadores de resistencia a la insulina en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1

E. Palomo Atance¹, M. Eunide Gourdet¹, M.I. Arias Sánchez¹, A. León Martín², M.J. Ballester Herrera¹, P. Giralt Muiña¹

¹Servicio de Endocrinología Pediátrica. ²Unidad de Investigación. Hospital General Universitario de Ciudad Real

Resumen

Objetivo: Establecer la relación entre los niveles de vitamina D y los marcadores de resistencia a la insulina en un grupo de niños con diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Material y métodos: Estudio transversal, observacional y prospectivo. Se incluyen 90 pacientes con DM1 (<18 años) e insulino terapia intensiva. Se recogen los siguientes datos: edad, sexo, índice de masa corporal, perímetro abdominal y de cadera, 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), fecha de extracción, dosis de insulina, tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG), presión arterial y hemoglobina glucosilada. Se estratifican los datos por sexo y estadio puberal.

Resultados: El 26,6% de los pacientes muestran cifras de 25-OH-D <20 ng/mL. No se observan mayores necesidades de insulina en el grupo con 25-OH-D <20 ng/mL, y no se encuentran diferencias significativas en el valor de la TeDG respecto a los niños con 25-OH-D ≥20 ng/mL.

Conclusiones: La insuficiencia de vitamina D es frecuente en el grupo de niños con DM1. En nuestro grupo de pacientes no se observa ninguna relación entre los niveles bajos de vitamina D y los distintos marcadores de resistencia a la insulina que puedan conllevar un aumento del riesgo metabólico en el futuro.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

Palabras clave

Diabetes mellitus tipo 1, vitamina D, niños, resistencia a la insulina, índice de masa corporal

Introducción

En los últimos años se ha observado que la insuficiencia de vitamina D, además de los efectos conocidos sobre el metabolismo fosfocálcico, se relaciona con patologías como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, determinados tumores de mama, próstata y colon, el asma bronquial y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1)^{1,2}.

En cuanto a la DM1, el déficit de vitamina D puede tener un efecto sobre la sensibilidad a la insulina³. Esta relación entre

Abstract

Title: Vitamin D levels and insulin resistance markers in pediatric patients with type 1 diabetes

Objective: To establish the relationship between vitamin D levels and markers of insulin resistance in children with type 1 diabetes (T1DM).

Material and methods: Prospective, cross-sectional and observational study. A group of 90 patients (<18 years old) with T1DM and on intensive insulin therapy was studied. Age, gender, body mass index, waist and hip circumference, 25 hydroxyvitamin D (25-OH-D), date, insulin dose, estimated glucose disposal rate (eGDR), blood pressure and glycosylated haemoglobin were measured. The results were stratified by gender and pubertal stage.

Results: 26.6% of patients showed 25-OH-D <20 ng/mL. Insulin dose are not higher in the group with 25-OH-D <20 ng/mL, and no significant differences in the value of the eGDR regarding children with 25-OH-D ≥20 ng/mL were found.

Conclusions: Vitamin D insufficiency is common in our group of children with T1DM. In this group of patients no relationship was found between low levels of vitamin D and different insulin resistance markers, which can lead to an increased metabolic risk in the future.

©2016 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

Keywords

Diabetes mellitus type 1, vitamin D, children, insulin resistance, body mass index

Fecha de recepción: 14/10/15. Fecha de aceptación: 19/01/16.

Correspondencia: E. Palomo Atance. Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Obispo Rafael Torija, s/n. 13005 Ciudad Real. Correo electrónico: palomo.enrique@gmail.com

clara la influencia que los niveles de vitamina D tienen sobre diferentes parámetros de resistencia a la insulina en este grupo de edad. Por ello, el objetivo del presente artículo es establecer la relación entre los niveles de vitamina D y la presencia de distintos marcadores de resistencia a la insulina que puedan conllevar un aumento del riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

Material y métodos

Diseño del estudio y criterios de inclusión

Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo con pacientes diagnosticados de DM1 y seguidos en la consulta de Endocrinología Pediátrica del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Los datos se recogieron de forma prospectiva entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2013, y la población de estudio fue incluida utilizando un muestreo no aleatorizado consecutivo.

Los criterios de inclusión fueron: diagnóstico de DM1 (presencia de anticuerpos antiinsulina, y/o antidescarboxilasa del ácido glutámico y/o antitirofosfatasa), edad menor de 18 años, tratamiento con pauta de insulino terapia intensiva (ya sea con pauta bolo-basal con al menos 3 dosis de insulina rápida subcutánea al día más 1 o 2 dosis de insulina lenta subcutánea al día, o bien con sistemas de infusión continua de insulina). Los criterios de exclusión fueron: estar diagnosticado de alguna otra forma de diabetes, edad ≥ 18 años, precisar menos de 3 dosis de insulina subcutánea al día, haber transcurrido menos de 1 año desde el diagnóstico de la DM1, estar diagnosticado de enfermedades de malabsorción concomitantes, y estar en tratamiento crónico con corticoides o fármacos anticomiciales que pudieran interferir en el metabolismo de la vitamina D.

Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, el periodo de tiempo de recogida de datos y las estadísticas del propio servicio, se estimó inicialmente un número de 100 pacientes.

Variables estudiadas

Se recogieron como variables cualitativas el sexo, el estadio de desarrollo puberal, la estación del año de determinación de la 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) y el tipo de insulina, y como variables cuantitativas la edad, la dosis de insulina (en UI/kg/día y UI/m²/día), el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el perímetro abdominal y de cadera, la presión arterial (PA), la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la tasa estimada de disposición de glucosa (TeDG) y los niveles de 25-OH-D.

El peso se determinó en una báscula electrónica con un límite de 0 a 120 kg y una precisión de 100 g, valorado el paciente en ropa interior. La talla se midió mediante un tallímetro inextensible rígido de pared con un límite de 60 a 200 cm y una precisión de 0,1 cm, efectuada la determinación con el paciente descalzo.

Según las recomendaciones de la «Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infanto-juvenil» del Ministerio de Sanidad¹⁴, para la valoración del IMC

se tomaron como referencia las gráficas del estudio semilongitudinal de Hernández et al.¹⁵, que definen el sobrepeso cuando el IMC es igual o superior al percentil 90 (p90) para la edad y el sexo, y definen obesidad cuando el IMC es igual o superior al percentil 97 (p97) para la edad y el sexo.

El perímetro abdominal se midió con el paciente en bipedestación tomando al final de la espiración el punto medio entre el reborde costal inferior y la cresta iliaca. Se utilizaron como valores de referencia las gráficas de Fernández et al.¹⁶, expresándose los resultados como media y desviación estándar (DE) para la edad y el sexo.

El estadio de desarrollo puberal se determinó mediante los estadios de Tanner (I, II, III, IV y V), en que el estadio I corresponde al estadio prepuberal, y del II al V corresponden a los distintos grados de desarrollo hasta alcanzar el grado de maduración propia del adulto.

La medida de la PA se efectuó con el paciente en decúbito supino mediante el método auscultatorio utilizando un tensiómetro homologado. Se realizaron 3 determinaciones y se anotó la más baja. Se definió hipertensión arterial (HTA) como una PA sistólica y/o diastólica superior al percentil 95 (p95) para la edad, el sexo y percentil de la talla. Las tablas de referencia utilizadas fueron las del National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents¹⁷.

La TeDG se calculó mediante la siguiente fórmula¹⁸: $24,31 - 12,22$ (perímetro abdominal / perímetro cadera) $- 3,29$ (HTA) $- 0,57$ (HbA_{1c}), expresándose el resultado en mg/kg/min. En el caso de que existiera HTA se puntuaba como 1, y en el caso de que no se hubiera diagnosticado se puntuaba como 0.

La 25-OH-D se determinó por quimioluminiscencia (analizador Immulite 2000®), expresándose el resultado en ng/mL. Teniendo en cuenta los valores de referencia actuales para definir el estatus de vitamina D en niños y adolescentes¹⁹, se establecieron los siguientes puntos de corte: suficiencia de vitamina D para niveles de 25-OH-D ≥ 20 ng/mL (50 nmol/L), insuficiencia de vitamina D para niveles de 25-OH-D entre 15 y 20 ng/mL (37,5-50 nmol/L) y deficiencia de vitamina D para niveles de 25-OH-D ≤ 15 ng/mL (37,5 nmol/L).

La HbA_{1c} se determinó en sangre con el paciente en ayunas, según la equivalencia para el método empleada en el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Se empleó el analizador ADAMS A_{1c} modelo HA-8160 (Menarini Diagnóstica SA) mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS®. Se realizó un análisis estadístico descriptivo para las variables cualitativas, que se representan mediante tablas de distribución de frecuencias, y para las cuantitativas, que se expresan mediante estadísticos de frecuencia central, de dispersión y representación gráfica de histogramas. El análisis estadístico inferencial se realizó mediante el test de correlación de Pear-

son (entre variables cuantitativas) y la prueba de la t para la diferencia de medias (entre variables cualitativas y cuantitativas) para muestras independientes, previa comprobación de la distribución normal de los valores de la variable mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En todos los casos se estableció un nivel de significación estadística con un valor de $p < 0,05$. Los datos se estratificaron según el sexo y los estadios de Tanner de desarrollo puberal.

Aspectos éticos y de confidencialidad

Este estudio se llevó a cabo según los principios de la Declaración de Helsinki y las enmiendas relativas a la investigación en humanos, habiendo recibido el informe favorable del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Se exigió para su inclusión en el estudio la firma de un consentimiento informado por parte de los padres o representantes legales de los pacientes.

Resultados

Descripción de la muestra

De acuerdo con la metodología descrita, se incluyeron en el estudio 90 pacientes de los 100 previstos inicialmente, ya que 10 no firmaron el consentimiento informado o no acudieron a las revisiones programadas dentro del periodo establecido. La media de edad de la muestra fue de $11,7 \pm 3,6$ años, con un ligero predominio masculino (un 51,1% varones y un 48,9% mujeres). El 62,2% presentaba signos de desarrollo puberal (un 11,1% Tanner II, un 13,3% Tanner III, un 25,6% Tanner IV y un 12,2% Tanner V), y hasta el 24,4% presentaba un IMC ≥ 90 y el 16,7% un IMC ≥ 97 (obesidad) según los valores de referencia empleados. El 8,8% de los pacientes estaba diagnosticado de enfermedad celiaca y el 18,8% presentaba hipotiroidismo autoinmune. En la muestra recogida, la insulina glargina fue la más utilizada entre las de acción lenta (62,2%), frente a detemir y NPH (*neutral protamine Hagedorn*), y respecto a las de acción rápida la insulina aspártica fue la mayoritaria (82,2%), frente a la lispro y la glulisina. La media de HbA_{1c} de la muestra fue de $7,5 \pm 1,3$. La distribución del análisis de la 25-OH-D fue homogénea a lo largo de las diferentes estaciones del año, de modo que de los 90 pacientes, 22 se recogieron en verano, 23 en primavera, 23 en invierno y 22 en otoño.

Niveles de 25-OH-D

De los pacientes estudiados, el 26,6% mostró niveles de 25-OH-D < 20 ng/mL, de los cuales en la mitad (el 13,3% del total) se observaron valores ≤ 15 ng/mL, que corresponderían, según lo expuesto anteriormente, a un estado de deficiencia de vitamina D. No se observaron diferencias significativas en los niveles de 25-OH-D al realizar la estratificación por sexos ni por estadios de desarrollo puberal. En cuanto a la 25-OH-D según las estaciones del año, se observaron valores significativamente mayores en verano ($37,89 \pm 11,02$ ng/mL) y otoño ($34,46 \pm 9,67$ ng/mL) respecto a los obtenidos en invierno ($22,54 \pm 7,43$ ng/mL) y primavera ($27,76 \pm 8,12$ ng/mL) ($p = 0,001$).

TABLA 1

Valores de distintos parámetros antropométricos y de resistencia a la insulina en relación con los niveles de 25-hidroxivitamina D

	25-OH-D < 20 ng/mL	25-OH-D ≥ 20 ng/mL	p
IMC (DE)	$0,62 \pm 1,23$	$0,81 \pm 1,54$	0,53
Perímetro abdominal (DE)	$0,81 \pm 1,27$	$0,95 \pm 1,76$	0,66
Dosis de insulina (UI/kg)	$0,92 \pm 0,22$	$1,05 \pm 0,34$	0,09
Dosis de insulina (UI/m ²)	$30,13 \pm 8,57$	$35,50 \pm 14,09$	0,08
TeDG (mg/kg min)	$9,89 \pm 0,4$	$9,67 \pm 1,55$	0,51
HbA _{1c} (%)	$7,5 \pm 1,26$	$7,65 \pm 1,43$	0,62

DE: desviación estándar; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; TeDG: tasa estimada de disposición de glucosa.

Niveles de 25-OH-D y parámetros antropométricos y de resistencia a la insulina

Los pacientes con insuficiencia de vitamina D (niveles de 25-OH-D < 20 ng/mL) no presentaron valores significativamente mayores del IMC ni del perímetro abdominal frente al resto (tabla 1), sin encontrarse tampoco diferencias en la estratificación por sexos ni por estadios de desarrollo puberal. Por su parte, no se encontró correlación al analizar los valores numéricos de la 25-OH-D con el IMC y el perímetro abdominal (ambos en DE respecto a la media).

Al estudiar los marcadores de resistencia a la insulina obtenidos en nuestra población de pacientes con DM1 (dosis de insulina en UI/kg/día, en UI/m²/día y TeDG), se observó que los que presentaban una insuficiencia de vitamina D no precisaban dosis de insulina significativamente mayores ni mostraban valores significativamente inferiores en la TeDG frente al resto (tabla 1). Del mismo modo, no se apreciaron diferencias en la estratificación por sexos ni por estadios de desarrollo puberal. Tampoco se observó ninguna correlación entre la concentración plasmática de la 25-OH-D y los valores de la dosis de insulina y de la TeDG.

Respecto al valor de la HbA_{1c}, no se constataron diferencias significativas entre los pacientes con insuficiencia de vitamina D y el resto.

Discusión

En los diferentes trabajos realizados sobre los niveles de vitamina D en pacientes pediátricos con DM1⁵⁻¹³ (tabla 2) se ha observado una prevalencia elevada de insuficiencia de vitamina D, que oscila entre el 21,8 y el 91,1%. Esta variabilidad en los resultados se debe a que son estudios realizados en latitudes diferentes, sobre

TABLA 2

Estudios de prevalencia de insuficiencia de 25-OH-D en pacientes pediátricos con DM1

Estudio	Lugar	Niveles de 25-OH-D en la DM1
Thnc et al., 2011	Turquía	71% <20 ng/mL
Mutlu et al., 2011	Turquía	38% <20 ng/mL
Bin Abbas et al., 2011	Arabia Saudí	84% <20 ng/mL (59% <20 ng/mL en controles)
Hamed et al., 2011	Egipto	52,8% <20 ng/mL
Janner et al., 2010	Suiza	61,5% <20 ng/mL
Bener et al., 2009	Qatar	90,6% <20 ng/mL (85% <20 ng/mL en controles)
Huynh et al., 2009	Brisbane (Australia)	21,8% <30 ng/mL
Svoren et al., 2009	Boston (Estados Unidos)	75% <30 ng/mL
Daga et al., 2012	India	91,1% <20 ng/mL (58% <20 ng/mL en controles)

DM1: diabetes mellitus tipo 1.

grupos étnicos distintos y con metodología muy diversa. Nuestro trabajo, que ha sido realizado en un área geográfica con una elevada exposición solar durante la mayor parte del año, y cuya población de estudio es de raza caucásica en su práctica totalidad, muestra una prevalencia de insuficiencia y déficit de vitamina D que afecta a una proporción importante de pacientes (26,6%), aunque es un valor inferior al observado en otros estudios realizados en grupos étnicos con un mayor grado de pigmentación cutánea, o en latitudes con menos horas diarias de luz solar. Aunque en nuestro país no se ha realizado hasta el momento ningún trabajo sobre la insuficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos con DM1, se ha publicado recientemente un estudio en niños y adolescentes con obesidad²⁰ en el que se observa que el 75% de los pacientes puberales y el 46% de los prepuberales presentan un déficit de vitamina D, porcentaje muy superior al de nuestro grupo de pacientes con DM1 y obesidad (13,3%). El hecho de que la insuficiencia de vitamina D sea frecuente entre la población general dificulta la realización y la interpretación de estudios de casos y controles para comparar el estatus de vitamina D entre la población con DM1 y el resto. A pesar de ello, en distintas series se recoge una mayor prevalencia de insuficiencia de vitamina D entre los pacientes con DM1^{7,10,13} y, del mismo modo, se ha constatado que ya los pacientes con DM1 recién diagnosticados presentan niveles inferiores de 25-OH-D respecto a los controles²¹. Esta disminución de los niveles de vitamina D en la DM1 se ha atribuido a un aumento de las pérdidas urinarias de la proteína transportadora de la vitamina D (VDBP), secundaria a su vez a una disminución de la función o de la biodisponibilidad de una megalina que actuaría como ligando de la VDBP para su reabsorción en el túbulo renal²².

Al referirse a la acción que la vitamina D tiene sobre la sensibilidad a la insulina, se ha observado en diferentes estudios que la insuficiencia de vitamina D en pacientes con DM1 se relaciona con un aumento de las necesidades diarias de insulina^{1,5,23}, considerando este parámetro como un marcador de resistencia a la insulina. Sin embargo, en nuestro estudio no ha podido constatar un aumento de la dosis diaria de insulina (ya sea en UI/kg/día o en UI/m²/día) en los niños con insuficiencia o déficit de vitamina D respecto al resto. En cuanto a la TeDG, se trata de un parámetro que en la DM1 se correlaciona inversamente con el grado de resistencia a la insulina y en la población adulta tiene un papel predictor sobre el riesgo de complicaciones vasculares¹⁸. En el único estudio sobre la TeDG realizado exclusivamente en pacientes pediátricos se observó que los niños mayores de 11 años con DM1 y obesidad presentaban valores en la TeDG significativamente inferiores al resto²⁴. Hasta el momento no se ha publicado ningún estudio que analice la relación entre la TeDG y la vitamina D, por lo que se incluyó dicho parámetro en el presente trabajo para valorar este marcador de resistencia a la insulina en relación con los niveles de 25-OH-D. Sin embargo, tampoco se han observado en nuestra muestra valores significativamente menores en los pacientes con insuficiencia de vitamina D. Asimismo, tampoco se aprecia una asociación entre los niveles de vitamina D, el IMC y el perímetro abdominal, al contrario que en otros trabajos, en los que se ha observado una relación inversa entre el IMC y la concentración de vitamina D²⁵⁻²⁹. En nuestro trabajo este hecho podría explicarse por el escaso número de pacientes con obesidad de la muestra analizada (el 16,7%) y porque el 37,8% de los pacientes incluidos son prepuberales. En este sentido, se ha señalado que la pubertad es un factor de riesgo añadido para el déficit de vitamina D en la población pediátrica con obesidad²⁰.

En distintos estudios se ha encontrado un posible efecto protector de la suplementación con vitamina D sobre el desarrollo posterior de DM1^{30,31}. Aunque se trata de trabajos muy heterogéneos, retrospectivos, en los que en ocasiones no figura la dosis de vitamina D empleada ni la forma de administración, todos ellos recogen que los pacientes que recibieron suplementos de vitamina D durante los primeros años de vida presentan una menor incidencia de DM1. No obstante, y para superar las limitaciones antes mencionadas, es necesario diseñar ensayos clínicos aleatorizados y con periodos de seguimiento más largos, con la finalidad de conocer la relación entre la suplementación de vitamina D y el riesgo de diabetes, así como para establecer su dosis, formulación, periodo de suplementación y duración.

Por tanto, en nuestro estudio se observa que una proporción importante de pacientes pediátricos con DM1 presentan un déficit o insuficiencia de vitamina D, si bien este hecho no se relaciona en nuestro grupo con ninguna consecuencia metabólica. Aun así, para conocer las repercusiones que la insuficiencia de vitamina D puede tener sobre el control metabólico y el desarrollo de complicaciones vasculares en el futuro, es necesaria la realización de otros estudios con un seguimiento a largo plazo hasta llegar a la edad adulta. Del mismo modo, sería necesario establecer el papel de la dieta, las horas de exposición solar y la

práctica de ejercicio físico sobre la relación entre la vitamina D y los marcadores de resistencia a la insulina, lo que constituye una limitación de nuestro estudio. En cualquier caso, y teniendo en cuenta nuestros resultados y las recomendaciones de diversos estudios publicados^{5-7,9,12,32}, debería considerarse la determinación de los niveles de 25-OH-D en los pacientes pediátricos con DM1 como parte de su seguimiento. ■

Bibliografía

- Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 634195.
- De Azevêdo Silva J, Guimaraes RL, Brandão LA, Araujo J, Segat L, Crovella S, et al. Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and age onset in type 1 diabetes mellitus. *Autoimmunity*. 2013; 46(6): 382-387.
- Chakhtoura M, Azar ST. The role of vitamin D deficiency in the incidence, progression and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol*. 2013; 2013: 148673.
- Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes*. 2015; 6(8): 1.057-1.064.
- Thnc O, Cetinkaya S, Kizilgün M, Ayçan Z. Vitamin D status and insulin requirements in children and adolescent with type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24(11-12): 1.037-1.041.
- Mutlu A, Mutlu GY, Özsu E, Çizmecioğlu FM, Hatun Ş. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011; 3(4): 179-183.
- Bin-Abbas BS, Jabari MA, Issa SD, Al-Fares AH, Al-Muhsen S. Vitamin D levels in Saudi children with type 1 diabetes. *Saudi Med J*. 2011; 32(6): 589-592.
- Hamed EA, Faddan NH, Elhafeez HA, Sayed D. Parathormone: 25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2011; 12(6): 536-546.
- Janner M, Ballinari P, Mullis PE, Flück CE. High prevalence of vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140: w13091.
- Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol*. 2009; 46(3): 183-189.
- Huynh T, Greer RM, Nyunt O, Bowling F, Cowley D, Leong GM, et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(1): 38-43.
- Svoren BM, Volkening LK, Wood JR, Laffel LM. Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2009; 154(1): 132-134.
- Daga RA, Laway BA, Shah ZA, Mir SA, Kotwal SK, Zargar AH. High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012; 56(7): 423-428.
- Guía de práctica clínica sobre la prevención y el tratamiento de la obesidad infantojuvenil. Guías de práctica clínica en el SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón JM, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo, Fundación Faustino Orbegozo. Madrid: Garsi, 1988.
- Fernández JR, Redden DT, Petrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr*. 2004; 145: 439-444.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics*. 2004; 114: 555-576.
- Chillaron JJ, Goday A, Flores-Le-Roux JA, Benaiges D, Carrera MJ, Puig J, et al. Estimated glucose disposal rate in assessment of the metabolic syndrome and microvascular complications in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(9): 3.530-3.534.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008; 122(2): 398-417.
- Gutiérrez Medina S, Gavela-Pérez T, Domínguez-Garrido MN, Gutiérrez-Moreno E, Rovira A, Garcés C, et al. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28(1-2): 105-110.
- Franchi B, Piazza M, Sandri M, Mazzei F, Maffei C, Boner AL. Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. *Eur J Pediatr*. 2014; 173(4): 477-482.
- Thraill KM, Jo CH, Cockrell GE, Moreau CS, Fowlkes JL. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(1): 142-149.
- The NS, Crandell JL, Lawrence JM, King IB, Dabelea D, Marcovina SM, et al. Vitamin D in youth with type 1 diabetes: prevalence of insufficiency and association with insulin resistance in the SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Diabet Med*. 2013; 30(11): 1.324-1.332.
- Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Giral Muiña P, Ruiz Cano R, León Martín A, Giral Muiña J. Estimated glucose disposal rate in patients under 18 years of age with type 1 diabetes mellitus and overweight or obesity. *Endocrinol Nutr*. 2013; 60(7): 379-385.
- Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics*. 2013; 131(1): e152-e161.
- 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): 448-452.
- Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(1): 279-285.
- Alerzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity and season. *Metabolism*. 2008; 57(2): 183-191.
- Absoud M, Cummins C, Lim MJ, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. *PLoS One*. 2011; 6(7): e22179.
- The EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999; 42(1): 51-54.
- Dong JY, Zhang WG, Chen JJ, Zhang ZL, Han SF, Qin LQ. Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2013; 5(9): 3.551-3.562.
- Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot HJ, Meunon PS, et al.; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2014; Supl 20: 270-278.