

Gratu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

Relación entre los niveles plasmáticos de vitamina D y la obesidad en una población pediátrica

Egilea /Autor:
Nagore Morillas Martínez
Zuzendaria / Director/a:
Dr. Javier Adolfo de las Heras Montero

© 2018, Nagore Morillas Martínez

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Vitamina D.....	1
1.1.1. Introducción	1
1.1.2. Síntesis y metabolismo	1
1.1.3. Funciones biológicas	3
1.1.4. Insuficiencia y deficiencia de vitamina D	4
1.2. Obesidad en población pediátrica.....	6
1.2.1. Definición.....	6
1.2.2. Epidemiología.....	6
1.2.3. Diagnóstico	7
1.2.3.1. Métodos antropométricos.....	7
1.2.3.2. Medidas de análisis de la composición corporal y de la distribución.....	8
1.3. Vitamina D y obesidad.....	9
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIALY MÉTODOS.....	10
4.RESULTADOS	11
4.1. Niveles de vitamina D	11
4.2. Relación entre niveles de vitamina D y obesidad	12
4.3. Correlación de los niveles de 25(OH)D en plasma con variables de obesidad.....	14
4.4. Predictores de los niveles de 25(OH)D en plasma y del déficit de vitamina D	16
5. DISCUSIÓN.....	16

6. CONCLUSIONES	19
7. BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

Introducción: El déficit de vitamina D ha sido previamente relacionado con la obesidad tanto en niños como en adultos.

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia del déficit de vitamina D en niños y analizar la relación entre los niveles medios de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) en plasma y diferentes indicadores de obesidad [índice de masa corporal (IMC), tejido adiposo visceral (VAT) y tejido adiposo subcutáneo (SAT)].

Material y métodos: Estudio descriptivo transversal de 125 niños y adolescentes, en el cual se recogieron datos sobre peso y talla, niveles medios de 25(OH)D, VAT y SAT.

Resultados: Se estudian 125 niños y adolescentes (edad media \pm SD $12,9 \pm 2,1$ años de edad, 45% obesos, 54% mujeres). La media \pm SD de niveles plasmáticos 25(OH)D en la población estudiada fue de $22 \pm 7,6$ ng/ml. La prevalencia de hipovitaminosis D (25(OH)D <29 ng/ml) es del 90%. Los pacientes obesos (IMC \geq percentil 95) tienen niveles plasmáticos medios de 25(OH) significativamente menores que los pacientes no obesos (IMC $<$ percentil 95). El IMC, el VAT y el SAT se correlacionan inversamente con los niveles plasmáticos de 25(OH)D. El VAT es un predictor independiente de los niveles plasmáticos de 25(OH)D.

Conclusiones: Existe una elevada prevalencia de déficit de vitamina D. El IMC, VAT y SAT se correlacionan inversamente con los niveles plasmáticos de 25(OH)D. El VAT es un predictor independiente de los niveles plasmáticos de 25(OH)D.

ABSTRACT

Background: The vitamin D deficiency has been previously related to obesity in children and adults.

Objective: The aim of this study is to analyze the prevalence of vitamin D deficiency in children and analyze the relationship between the mean levels in plasma of 25-hydroxivitamin D (25(OH)D) and different indicators of obesity (body mass index (BMI), visceral adipose tissue (VAT) and subcutaneous adipose tissue (SAT)).

Material and methods: Transversal descriptive study of 125 children and adolescents, in which data of weight and height, average levels of 25(OH)D, VAT and SAT were collected.

Results: 125 children and adolescents are studied (mean age \pm SD 12.9 ± 2.1 years, 45% obese, 54% women). Mean \pm SD of 25(OH)D levels in plasma in the study population was 22 ± 7.6 ng/ml. The prevalence of hypovitaminosis D (25(OH)D < 29 ng/ml) is of 90%. Obese patients (BMI $\geq 95^{\text{th}}$ percentile) have mean plasma levels of 25(OH)D significantly lower than non-obese patients (BMI $< 95^{\text{th}}$ percentile). BMI, VAT and SAT correlate inversely with plasma levels of 25(OH)D. VAT is an independent predictor of plasma 25(OH)D levels.

Conclusions: There is a high prevalence of vitamin D deficiency. BMI, VAT and SAT correlate inversely with plasma levels of 25(OH)D. VAT is an independent predictor of plasma 25(OH)D levels.

ABREVIATURAS

UI: Unidades internacionales

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D

(1,25(OH)₂D): 1,25-dihidroxivitamina D

PTH: Hormona paratiroidea.

FGF-23: Factor de crecimiento de fibroblastos 23

VDR: Receptor de vitamina D

RANKL: Ligando del receptor activador del factor nuclear- κ B

IMC: Índice de masa corporal

OMS: Organización Mundial de la Salud

SD: Desviación estándar

VAT: Tejido adiposo visceral

TAC: Tomografía computarizada

RMN: Resonancia magnética nuclear

SAT: Tejido adiposo subcutáneo

CPBA: Competición proteica con la proteína transportadora de la vitamina D

X²: Chi-cuadrado

IC: Intervalo de confianza

1. INTRODUCCIÓN

1.1. VITAMINA D

1.1.1. Introducción

La vitamina D o calciferol es una vitamina liposoluble consistente en un heterolípido insaponificable perteneciente a la familia de los esteroides.^[1] El término vitamina D se trata de un término genérico utilizado para referirse a un grupo de lípidos solubles compuestos por 4 anillos de colesterol.^[2]

Existen dos formas de vitamina D: la vitamina D₂ o ergocalciferol y la vitamina D₃ o colecalciferol. Mientras que la primera se encuentra en algunos alimentos como el pescado graso, la segunda puede provenir de los alimentos o ser producida en la piel expuesta a radiación ultravioleta B.^[3-6] Ambas tienen potencias biológicas equivalentes y se activan con la misma eficiencia y por la misma ruta metabólica^[7].

1.1.2. Síntesis y metabolismo (Figura 1)

En los seres humanos la principal fuente de vitamina D consiste en su síntesis endógena a partir de su precursor, el 7-deshidrocolesterol, mediante una reacción fotoquímica que requiere la exposición a radiación ultravioleta B (longitud de onda de 290-315 nm).^[5,8] Como consecuencia de esta reacción se obtiene la previtamina D₃, la cual se convierte en vitamina D₃ o colecalciferol a través de un reordenamiento temperatura-dependiente.^[2] En condiciones normales de exposición solar se considera que aproximadamente el 90% de la vitamina D necesaria se obtiene endógenamente a través de dicha reacción.⁶ Se estima que una breve exposición solar ocasional en brazos y cara equivale a la ingesta de 200 unidades internacionales (UI) por día de vitamina D.^[2]

Tanto la vitamina D proveniente de la dieta como la obtenida a partir de su síntesis en la piel es biológicamente inactiva y requiere que se produzca su conversión a metabolitos activos en el hígado y en el riñón.^[2,6,8]

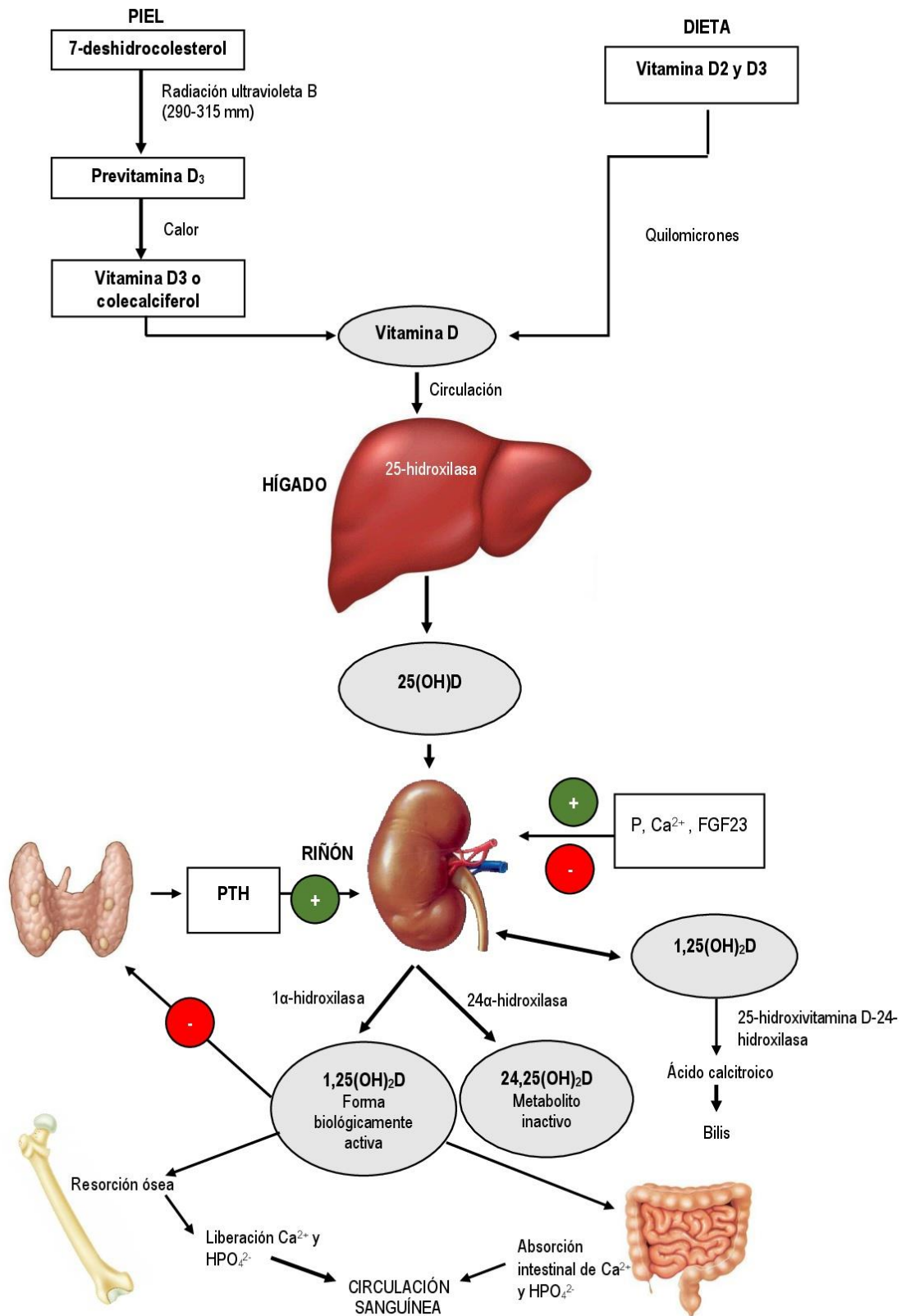


Figura 1. Síntesis y metabolismo de la vitamina D.

En primer lugar, la vitamina D obtenida a partir de la dieta se incorpora a micelas, es absorbida en los enterocitos y pasa a ser almacenada en quilomicrones. Dicha vitamina D viaja al hígado unida a la proteína transportadora de vitamina D, junto a los quilomicrones y lipoproteínas.^[2] Tanto la vitamina D₂ como la vitamina D₃ se hidroxilan en el hígado mediante la acción de la enzima hepática 25-hidroxilasa, formándose la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) o calcidiol.^[2,8]

Esta 25(OH)D producida en el hígado sale a la sangre y viaja hasta el riñón unida a la proteína transportadora de vitamina D. En los túbulos renales la 25(OH)D es liberada de la proteína transportadora de vitamina D y se hidroxila por acción de las enzimas 1- α -hidroxilasa (CYP27B1) y la 24- α -hidroxilasa (CYP24), formándose respectivamente la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) (forma biológicamente más activa de la vitamina D) y la 24-25-dihidroxivitamina D (metabolito inactivo).^[2,8]

La síntesis renal de (1,25(OH)₂D) está estrechamente regulada por los niveles de hormona paratiroidea (PTH) en sangre, la concentración de calcio y fósforo en plasma y la (1,25(OH)₂D).^[2,6,8]

El aumento de PTH y la hipofosfatemia estimulan la producción de (1,25(OH)₂D). Asimismo, la (1,25(OH)₂D) inhibe la síntesis y la secreción de PTH estableciendo así un mecanismo regulador de feedback negativo.^[2,8] Por otra parte, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23) suprime la síntesis de (1,25(OH)₂D) limitando la actividad de la 1- α -hidroxilasa.^[2,8]

Por otra parte, la (1,25(OH)₂D) induce la expresión de la enzima 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilasa (CYP24), la cual degrada la 25(OH)D y la 1,25(OH)₂D a la forma biológicamente inactiva, el ácido calcitroico, el cual es excretado con la bilis.^[8]

1.1.3. Funciones biológicas

La función más importante de la vitamina D es la regulación del metabolismo del fósforo, calcio y del metabolismo óseo. Sin embargo, en los últimos años se ha visto la presencia del receptor de vitamina D (VDR) y de la enzima 1- α -hidroxilasa en células del sistema inmune, en la mama, próstata, colon, páncreas, etc.^[9] De hecho, en los últimos tiempos se ha relacionado la hipovitaminosis D con enfermedades como las neoplasias^[10-12], las enfermedades autoinmunes^[13,14], enfermedades

cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica), la insuficiencia renal crónica y la diabetes.^[15]

La vitamina D tiene un importante papel en la mineralización ósea ya que la concentración plasmática de calcio tiene que mantenerse muy estable para una correcta mineralización ósea. La vitamina D aumenta la concentración sérica de calcio.^[6] En primer lugar es la única hormona conocida que estimula las proteínas que promueven la absorción intestinal de calcio. En segundo lugar, estimula la absorción intestinal de fósforo.^[2,6] De hecho, sin la presencia de la vitamina D solo se absorbería a través de la absorción pasiva un 10-15% del calcio y un 60% del fósforo obtenido a partir de la dieta. Sin embargo, la unión de la vitamina D con su receptor en el enterocito promueve la absorción activa de calcio y fósforo mediante la cual se consiguen aumentar un 30-40% la absorción de calcio y un 80% la absorción de fósforo.^[16]

Asimismo, existen unos mecanismos que aumentan la concentración sérica de calcio, especialmente cuando no hay absorción intestinal de calcio. La vitamina D estimula los osteoblastos aumentando la expresión del ligando del receptor activador del factor nuclear- κ B (RANKL). RANKL se encarga de estimular la osteoclastogénesis y de activar al resto de osteoclastos para activar la resorción ósea. Por tanto, la vitamina D se encarga de movilizar el calcio del hueso cuando éste está ausente de la dieta.^[6]

1.1.4. Insuficiencia y deficiencia de vitamina D

Se determina el estado de vitamina D midiendo la concentración de 25(OH)D en sangre. A pesar de que existen varias formas de vitamina D, se ha establecido que el mejor indicador de los niveles de vitamina D es la 25(OH)D puesto que es la principal forma circulante de vitamina D y su vida media es de 2-3 semanas. Por el contrario, la 1-25-dihidroxitamina D tiene una vida media de horas, circula en sangre en concentraciones mucho menores que la 25(OH)D y es susceptible de fluctuaciones inducidas por la PTH en respuesta a cambios en los niveles de calcio.^[17]

Aunque no existe un consenso acerca de los valores óptimos de 25(OH)D en sangre, la mayoría de los expertos definen la deficiencia de vitamina D como niveles de 25(OH)D menores a 20 ng/ml (50 nmol/litro).^[8]

No obstante, en 2012 la US Endocrine Society estableció unos criterios según los cuales se considera deficiencia de vitamina D niveles de 25(OH)D menores a 20 ng/ml, insuficiencia de vitamina D niveles de 25(OH)D entre 20-29 ng/ml y suficiencia de vitamina D niveles de 25(OH)D iguales o mayores a 30ng/ml. ^[18]

Un estudio transversal realizado en niños y jóvenes de entre 3,1 y 15,4 años de edad (n=602) concluyó que la prevalencia de la hipovitaminosis D (niveles de 25(OH)D menor o igual a 29 ng/ml) en la población infantojuvenil del norte de España es del 60,4%. En concreto, se estima que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D menores a 20 ng/ml) es del 44,6%, mientras que la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D entre 20-29 ng/ml) es del 15,8%. ^[18]

Por otra parte, un estudio transversal realizado en población estadounidense de 12-19 años de edad (n=2955) concluyó que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D <20 ng/ml) era del 14%. ^[19]

La hipovitaminosis D se asocia con baja exposición solar, pigmentación oscura de la piel, estación del año (otoño-invierno),^[2,17,18,20] También se asocia con el sexo femenino, obesidad y con el entorno urbano. ^[18]

De hecho, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido recomienda el uso de suplementos de vitamina D en los siguientes grupos poblacionales:^[21]

- Todas las mujeres embarazadas y que dan lactancia materna, especialmente en adolescentes y mujeres jóvenes.
- Lactantes y niños menores de 4 años.
- Personas mayores de 65 años.
- Personas con baja o nula exposición solar.
- Personas con piel oscura.

1.2. OBESIDAD EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

1.2.1. Definición

El término obesidad se refiere a un exceso de grasa corporal, la cual se estima mediante la relación entre peso y altura, teniendo en cuenta la edad y el sexo.^[22-24] Asimismo, se considera por definición que se trata de un desequilibrio entre el consumo y el gasto de energía.^[24]

Sin embargo, los métodos para medir la grasa corporal no están disponibles en la práctica clínica habitual, por lo que recurre a métodos antropométricos, siendo el índice de masa corporal (IMC) la medida estándar aceptada para estimar la grasa corporal tanto en niños como en adultos.^[23,24] Se calcula dividiendo el peso (en kilogramos) por la altura (en metros cuadrados).^[22-25] Por otra parte, existen otros métodos de análisis de la composición corporal y técnicas de imagen que permiten medir la masa grasa así como su distribución, siendo métodos más utilizados en investigación.^[24]

En el año 2000, el Centro Nacional de Estadísticas de Salud de los centros para el Control y la Prevención de enfermedades publicó los estándares de referencia de IMC para niños comprendidos entre los 2 y los 20 años de edad. De esta forma, se establecieron las siguientes definiciones para clasificar el peso de niños en dicho rango de edad:^[23]

- Bajo peso: IMC por debajo del percentil 5 para la edad y sexo.
- Peso normal: IMC entre el percentil 5 y hasta por debajo de percentil 85 para la edad y sexo.
- Sobrepeso: IMC entre percentil 85 y 95 para la edad y sexo.
- Obesidad: IMC mayor a percentil 95 para la edad y sexo.

1.2.2. Epidemiología

En 2016 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el número de niños menores a 5 años con sobrepeso u obesidad es mayor de 41 millones, considerando como sobrepeso un peso para la estatura mayor a 2 desviaciones estándar (SD) por

encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS y como obesidad un peso para la estatura mayor a 3 SD por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.^[26]

Además, también en 2016 la OMS estima que el número de niños y adolescentes comprendidos entre los 5 y los 19 años de edad con sobrepeso y obesidad es de 340 millones, considerando como sobrepeso un IMC mayor a 1 SD por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS y como obesidad un IMC mayor a 2 SD por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.^[26]

Por otra parte, un estudio transversal realizado en 2012 en niños y adolescentes entre 8 y 17 años (n=978), utilizando las definiciones de sobrepeso y obesidad de la OMS, estableció que la prevalencia en España de sobrepeso era del 26% y la obesidad del 12,6%.^[27]

Asimismo, un estudio transversal realizado en niños y adolescentes de edades comprendidas entre los 2 y 19 años de edad (n=3281) estableció que la prevalencia de obesidad en Estado Unidos era del 16,9%, definiendo como obesidad un IMC mayor al percentil 95 para la edad y sexo.^[28]

1.2.3. Diagnóstico

Como ya se ha mencionado, se pueden utilizar tanto métodos antropométricos como métodos de análisis de la composición corporal y su distribución.

1.2.3.1. Métodos antropométricos

- **Curvas ponderoestatural:** Son la primera herramienta utilizada ya que la obesidad debe sospecharse en el niño cuando el peso aumenta de forma más rápida que la estatura.^[24]
- **Índice de masa corporal:** Se trata de la medida estándar universalmente aceptada para definir la obesidad.^[23,24,29] Posee una elevada especificidad para detectar la obesidad y el sobrepeso pero una sensibilidad variable y relativamente baja para detectar el riesgo y la presencia de sobrepeso.^[24]

- Perímetros: El perímetro de la cintura se encuentra correlacionada con la cantidad de tejido adiposo visceral (VAT) gracias al uso de la tomografía computarizada (TAC) y de la resonancia magnética nuclear (RMN). Por ello, la medición de los perímetros ha recobrado interés.^[24]
- Pliegues cutáneos: Teóricamente la medida de los pliegues cutáneos permite distinguir el tejido adiposo subcutáneo (SAT) de la masa grasa total, y por tanto, deducir la cantidad de VAT. Se ha visto que en niños y adolescentes el SAT del brazo tiene una buena correlación con la masa grasa total en personas delgadas y moderadamente obesas.^[24] No obstante, la medida de los pliegues cutáneos es una técnica que no resulta posible en personas con obesidades graves.

1.2.3.2. Medidas de análisis de la composición corporal y de la distribución

En cuanto a las medidas de análisis de la composición corporal son técnicas difíciles de utilizar y de interpretar, entre las cuales se encuentran el pesaje hidrostático y un método similar que utiliza la compresión del aire.^[24]

En cuanto a las pruebas de imagen, nos encontramos las siguientes:

- TAC: Sirve para medir el VAT a nivel de L4-L5. Se trata de un método preciso para el cálculo de la masa grasa abdominal, subcutánea y visceral.^[24]
- RMN: También puede ser utilizada para medir el VAT a nivel de L4-L5.^[29]
- Ecografía: Puede ser utilizada para medir el SAT, siendo una técnica sencilla, sensible y que puede ser utilizada de forma cómoda en niños.^[24]
- Absorcitometría bifotónica: Se trata de una técnica que estima la masa magra, la grasa corporal y la densidad mineral ósea basándose en la absorción diferencial de fotones X emitidos a dos niveles de energía diferentes.^[24,29] La cantidad de irradiación es muy baja (0,005-0,1 mSV), por lo que es muy utilizada en niños y adolescentes hasta los 16 años de edad.^[24,29] Se trata de una técnica precisa, con un coeficiente de variación menor al 2%^[24,29] pero tiene el inconveniente de que no diferencia entre VAT y SAT.^[24]

1.3. VITAMINA D Y OBESIDAD

Varios estudios realizados en adultos muestran que existe relación entre la obesidad y niveles bajos de vitamina D, siendo más bajos los niveles de 25(OH)D en personas obesas.^[30–33] En niños y adolescentes también existen estudios que relacionan de forma inversa el IMC con los niveles de 25(OH)D en sangre en niños^[34–37] y en adolescentes^[35,36,38,39].

En un estudio clínico retrospectivo realizado en adultos (n=256) se estudió el efecto del IMC en los niveles de 25(OH)D en respuesta a la administración una dosis de carga de colecalciferol de 300.000 UI en pacientes con deficiencia de vitamina D (25(OH)D < 30 nmol/L). El aumento de 25(OH)D a las 6 semanas en los pacientes con un peso normal (IMC 20-24,9 kg/m²) fue de 96.5 ± 24.2 nmol/L, mientras que en los pacientes con obesidad tipo II y superiores (IMC>35 kg/m²) fue de 72.42 ± 24.9 nmol/L (p=0,003). No obstante, a las 52 semanas no existían diferencias estadísticamente significativas en los niveles de 25(OH)D entre pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad.^[40]

En otro estudio se administró 50.000 UI de vitamina D vía oral 1 vez a la semana durante 6-8 semanas a 65 adolescentes obesos con niveles de 25(OH)D menores a 20 ng/ml. Tras esta intervención se vio que los niveles medios de 25(OH)D se incrementaron de 16 ± 1 ng/mL antes del tratamiento a 23 ± 1 ng/mL después del tratamiento (p < 0,00001). Aun así, solo 12 personas llegaron a tener niveles normales de 25(OH)D tras dicha intervención. Por otra parte, no se encontraron diferencias significativamente estadísticas en el peso o en el IMC durante el tratamiento con vitamina D.^[41]

Por otra parte, en un estudio realizado en niños y adolescentes de entre 8 y 18 años de edad (n=237) se encontró que los niveles medios de 25(OH)D en plasma en obesos (IMC \geq percentil 95) eran de $17,6 \pm 7,1$ ng/ml mientras que en no obesos (IMC < percentil 95) los niveles medios de 25(OH)D eran de $20,9 \pm 7,4$ ng/ml (p<0,001). Asimismo, se encontró que los niveles en plasma de 25(OH)D estaban inversamente relacionados con el IMC (p=0,001), percentil del IMC (p=0,004), porcentaje de grasa corporal (p=0,01), VAT (p=0,024) y SAT (p=0,009).^[36]

2. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es estudiar la posible relación entre la obesidad y el déficit de vitamina D en la población pediátrica.

Los objetivos específicos de este trabajo son:

- I. Estudiar la prevalencia del déficit de vitamina D en la población estudiada.
- II. Examinar la relación entre los niveles medios de 25(OH)D en plasma y los diferentes indicadores de obesidad (IMC, VAT, SAT).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal de 125 niños y adolescentes de entre 8 y 17,2 años de edad residentes en Pittsburgh, Pensilvania (latitud de 40,4° N). Los niveles plasmáticos de 25(OH)D se han medido a través de una analítica sanguínea mediante inmunoanálisis por competición proteica con la proteína transportadora de la vitamina D (CPBA)^[42]. El IMC se ha obtenido utilizando la fórmula peso (en kilogramos) dividido entre talla elevado al cuadrado (en metros). Tanto el VAT como el SAT se han obtenido mediante la realización de pruebas de imagen (TAC y RMN).^[43-46]

Se ha estudiado la diferencia en la media de las variables estudiadas en los niños con déficit de vitamina D (25(OH)D <20 ng/ml) comparándolo con los niños sin déficit de vitamina D (25(OH)D >20 ng/ml); utilizando para ello la prueba t de Student en el análisis de las variables cuantitativas, así como la prueba chi-cuadrado (X^2) para el estudio de las variables cualitativas. Se ha estudiado la relación entre los niveles de 25(OH)D y el resto de variables a estudio mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se han utilizado modelos de regresión lineal múltiple para determinar el efecto de edad, sexo, estación del año, IMC, VAT y SAT en los niveles de 25(OH)D en plasma.

Los resultados para las variables cualitativas se expresan en media \pm SD. Se ha tomado como estadísticamente significativo la obtención de un valor $p < 0,05$. Para la realización de este trabajo fin de grado con fines docentes se ha analizado una base de datos con datos ficticios mediante el programa informático IBM SPSS Statistics

(versión 24), mientras que las figuras se han creado con el programa informático Excel 2013.

4. RESULTADOS

Se han estudiado un total de 125 niños y adolescentes obesos ($\text{IMC} \geq$ percentil 95) [$n=59$ (45%)] y no obesos ($\text{IMC} <$ percentil 95) [$n=69$ (55%)]. La media de edad en la población estudiada es de $12,9 \pm 2,1$ años de edad, de los cuales el 46% son varones mientras que el 54% son mujeres. En cuanto a la estación del año en la que fueron estudiados, 54 sujetos (43%) fueron estudiados en verano-otoño, mientras que 71 sujetos (57%) fueron estudiados en invierno-primavera.

4.1. NIVELES DE VITAMINA D

La media de los niveles de 25(OH)D en plasma de los sujetos estudiados fue de $22 \pm 7,6$ ng/ml. Se encontró que el número de sujetos con deficiencia de vitamina D (25(OH)D $<$ 20 ng/ml) era de 50 (40%), mientras que el número de sujetos con insuficiencia de vitamina D (25(OH)D 20-29 ng/ml) era de 62 (50%). Asimismo, el número de sujetos con suficiencia de vitamina D (25(OH)D \geq 30 ng/ml) era de 13 (10%). Por tanto, el 90% de la población estudiada presenta niveles plasmáticos de 25(OH)D menores a 29 ng/ml. (**Figura 2**)

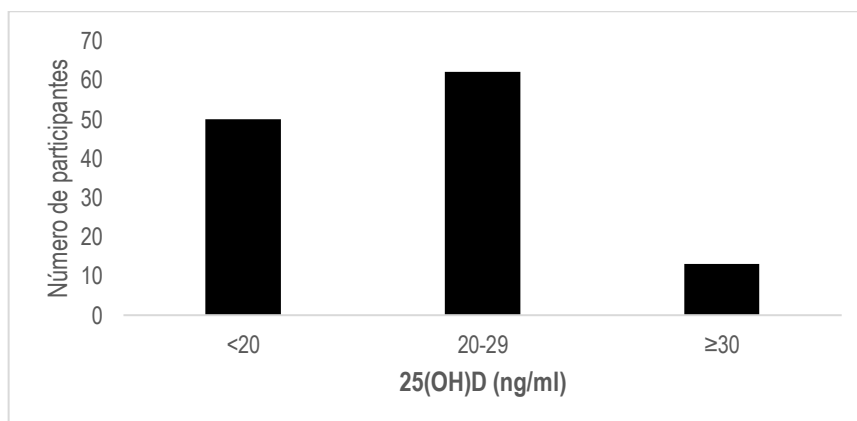


Figura 2. Estado de vitamina D (deficiencia, insuficiencia y suficiencia).

Respecto a la estación del año, los niveles medios de 25(OH)D fueron significativamente mayores durante las estaciones de verano-otoño que durante las estaciones de invierno-primavera ($23,7 \pm 8,1$ ng/ml vs. $20,72 \pm 7$ ng/ml, $p=0,027$).

(Figura 3)

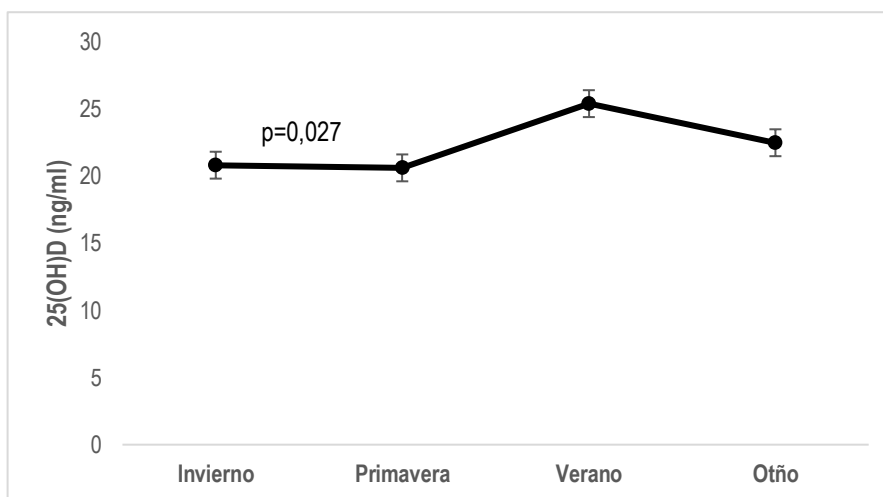


Figura 3. Variación en los niveles plasmáticos de 25(OH)D según la estación del año. Se ha utilizado la prueba t de Student para valorar las diferencias encontradas entre invierno-primavera vs. verano-otoño.

4.2. RELACIÓN ENTRE NIVELES DE VITAMINA D Y OBESIDAD

Se encontró que el IMC ($28,6 \pm 9,7$ kg/m² vs. $24,7 \pm 8,1$ kg/m²; $p=0,015$), el VAT ($65,1 \pm 52,1$ cm² vs. $40,8 \pm 30,6$ cm²; $p=0,002$), el SAT ($341 \pm 243,3$ cm² vs. $253,3 \pm 229,2$ cm²; $p=0,048$), así como la proporción de obesos (IMC \geq percentil 95) (58% vs. 36%; $p=0,015$) es significativamente mayor en los niños con déficit de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/ml) frente a los niños sin déficit de vitamina D (25(OH)D > 20 ng/ml). (Tabla 1). Por otra parte, los pacientes con obesidad (IMC \geq percentil 95) presentan niveles de 25(OH)D en plasma significativamente menores a los que presentan los sujetos no obesos (IMC < percentil 95) ($19,9 \pm 7,7$ ng/ml vs. $23,7 \pm 7,19$ ng/ml; $p=0,006$) (Figura 4). Asimismo, la prevalencia del déficit de vitamina D

(25(OH)D < 20 ng/ml) es mayor en los pacientes obesos (IMC \geq percentil 95) frente a los pacientes no obesos (IMC < percentil 95) (52% vs. 30%; $p=0,015$). (**Figura 5**).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con y sin déficit de vitamina D. IP: invierno-primavera; VO: verano-otoño; obeso: IMC \geq percentil 95. Se ha utilizado la prueba t de Student en las variables cuantitativas y la prueba X^2 en las variables cualitativas.

25(OH)D (ng/ml)	Déficit de vitamina D		p
	<20	>20	
n	50	75	
Edad (años)	13,081 \pm 2,191	12,852 \pm 2,197	0,569
Sexo (varon/mujer)	17/33	40/35	0,033
Varón (%)	34	53,3	
Mujer (%)	66	46,7	
IMC (kg/m ²)	28,680 \pm 9,753	24,721 \pm 8,138	0,015
Obeso (sí/no)	29/21	27/48	0,015
Sí (%)	58	36	
No (%)	42	64	
VAT (cm ²)	65,127 \pm 52,127	40,821 \pm 30,687	0,002
SAT (cm ²)	341,082 \pm 243,351	253,146 \pm 229,297	0,048
Estación (IP/VO)	32/18	39/36	0,187

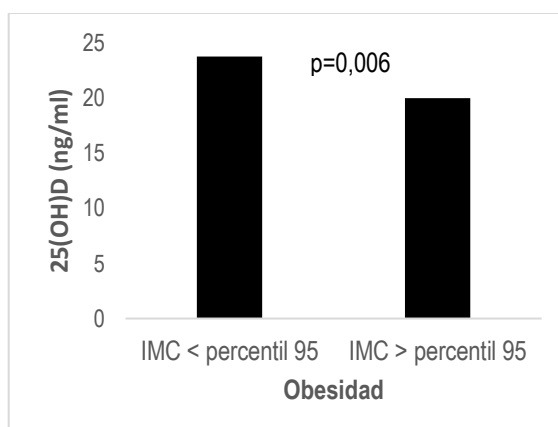


Figura 4. Niveles medios de 25(OH)D en plasma en obesos (IMC \geq percentil 95) y no obesos (IMC < percentil 95). Se ha utilizado la prueba t de Student.

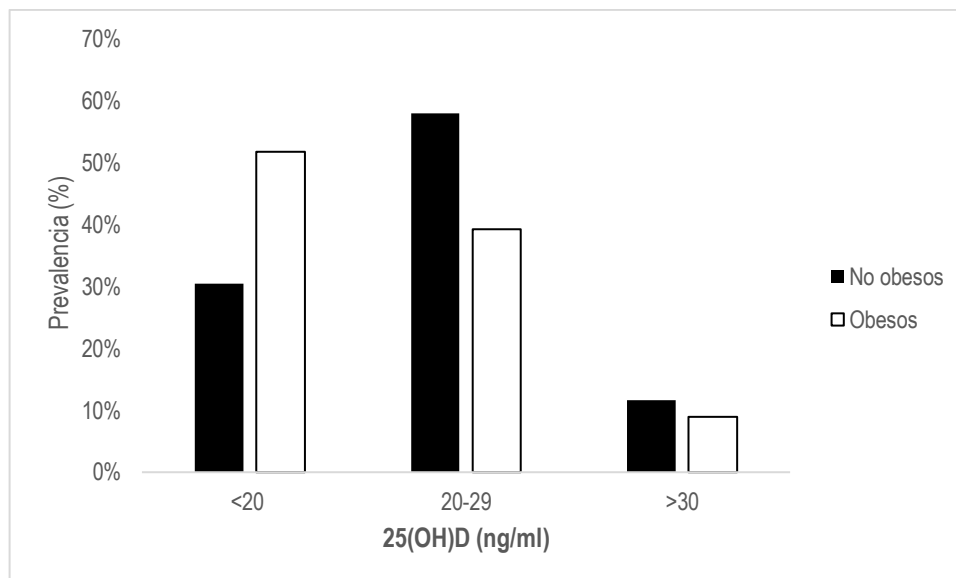


Figura 5. Prevalencia de déficit de vitamina D (25(OH)D <20 ng/ml), insuficiencia de vitamina D (25(OH)D 20-29 ng/ml) y suficiencia de vitamina D (25(OH)D ≥30 ng/ml) en pacientes obesos (IMC ≥ percentil 95) y pacientes no obesos (IMC < percentil 95).

4.3. CORRELACIÓN DE LOS NIVELES DE 25(OH)D EN PLASMA CON VARIABLES DE OBESIDAD

En el estudio univariante los niveles de 25(OH)D en plasma se relacionan inversamente con la edad ($r = -0,184$; $p = 0,04$), el IMC ($r = -0,260$; $p = 0,003$), el VAT ($r = -0,284$; $p = 0,002$) y el SAT ($r = -0,234$; $p = 0,01$). No obstante, al ajustar por el IMC la relación entre edad y niveles de 25(OH)D en plasma deja de ser significativa ($r = -0,79$; $p = 0,386$). (Figura 6)

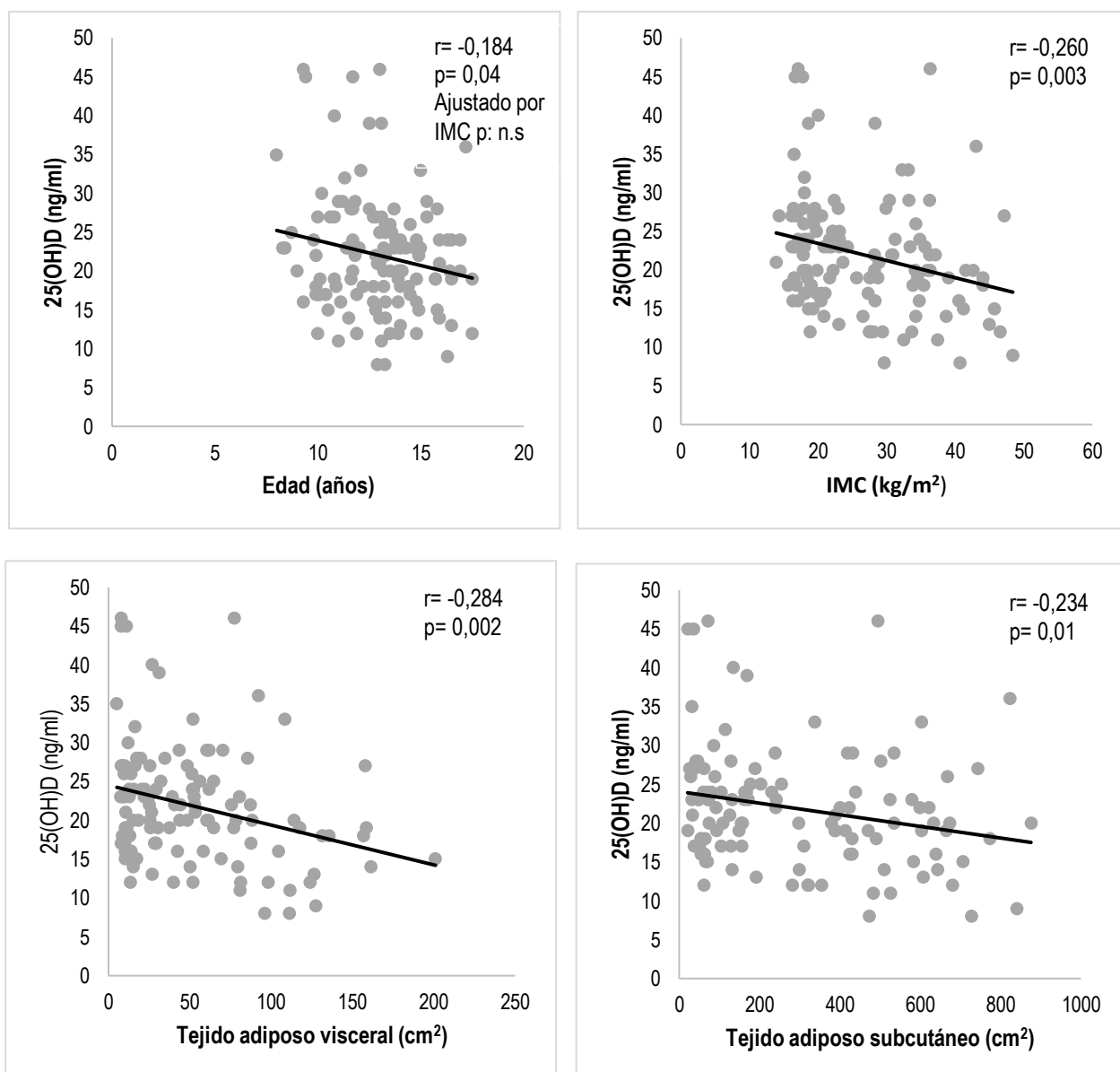


Figura 6. Correlación negativa entre los niveles de 25(OH)D en plasma y la edad, IMC, VAT y SAT. n.s: no significativo.

4.4. PREDICTORES DE LOS NIVELES DE 25(OH)D EN PLASMA Y DEL DÉFICIT DE VITAMINA D

Se realizaron modelos de regresión lineal múltiple que analizan el efecto independiente de la edad, sexo, estación del año, IMC, VAT y SAT en los niveles de 25(OH)D en plasma. Los resultados muestran que el VAT es un predictor independiente de los niveles de 25(OH)D en plasma ($p=0,032$). (**Tabla 2**)

Tabla 2. Modelos de regresión lineal múltiple para los niveles de 25(OH)D en plasma.

	Estimación	IC al 95%	p	R ²
Modelo 1				0,119
Edad	-0,521	-1,211 a 0,170	0,138	
Sexo	-2,274	-5,0593 a -0,055	0,046	
Estación	0,877	-0,242 a 1,997	0,124	
IMC	-0,136	-0,303 a 0,031	0,109	
Modelo 2				0,128
Edad	-0,538	-1,213 a 0,138	0,118	
Sexo	-2,504	-5,216 a 0,207	0,07	
Estación	0,807	-0,322 a 1,935	0,160	
VAT	-0,037	-0,072 a -0,003	0,032	
Modelo 3				0,104
Edad	-0,622	-1,333 a 0,89	0,086	
Sexo	-2,410	-5,235 a 0,415	0,094	
Estación	0,899	-0,241 a 2,039	0,121	
SAT	-0,004	-0,10 a 0,002	0,216	

Variable dependiente: 25(OH)D (ng/ml)

5. DISCUSIÓN

Este estudio demuestra una asociación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y las variables de obesidad IMC, VAT y SAT, siendo el VAT un predictor independiente de los niveles plasmáticos de 25(OH)D.

Según los datos obtenidos se aprecia que la hipovitaminosis de vitamina D (niveles de 25(OH)D < 30 ng/ml) es un problema ampliamente distribuido, puesto que en este trabajo se ha visto que el 90% de la población estudiada presenta déficit (25(OH)D < 20 ng/ml) o insuficiencia de vitamina D (25(OH)D 20-29 ng/ml). En concreto, se ha

encontrado que la prevalencia del déficit de vitamina D (25(OH)D <20 ng/ml) es del 40%, mientras que la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D (25(OH)D 20-29 ng/ml) es del 50%. Por otro lado, al igual que en una gran cantidad de estudios y revisiones previas^[47-50], esta investigación ha visto que la prevalencia del déficit de vitamina D (25(OH)D <20 ng/ml) es mayor en niños y adolescentes de entre 8 y 17,2 años de edad obesos (IMC \geq percentil 95). Asimismo, se ha encontrado que los niveles medios de 25(OH)D en plasma son significativamente menores en pacientes obesos (IMC \geq percentil 95).

Por otro lado, al comparar los resultados de este estudio con otros se puede observar que la prevalencia de niveles de 25(OH)D en plasma menores a 30 ng/ml en niños y adolescentes encontrada en este estudio (90%) es mayor a la encontrada en otros estudios. En un estudio observacional realizado en niños y adolescentes estadounidenses de entre 1 y 21 años de edad (n=6275) se concluyó que la prevalencia de niveles de 25(OH)D en plasma menores a 30 ng/ml era del 70%.^[51] Asimismo, la prevalencia de deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml) del 40% encontrada en este estudio contrasta con la prevalencia del 14% encontrada en otro estudio realizado en población estadounidense de 12-19 años de edad (n=2955)^[19].

A pesar de que la alta prevalencia del déficit vitamina D en la población adulta^[52] así como en la población infantojuvenil^[18] es un problema ampliamente descrito en la literatura, la prevalencia tan elevada de hipovitaminosis D (niveles plasmáticos de 25(OH)D <30 ng/ml) encontrada pudiera deberse a que la población a estudio en esta investigación se trata de una población mayoritariamente adolescente, con una gran prevalencia de obesidad y residente en una latitud geográfica norte.

Por otra parte, en esta investigación se ha encontrado una relación inversa entre los niveles de 25(OH)D en plasma y varios indicadores de obesidad (IMC, VAT, SAT). Dichos resultados concuerdan con los resultados de otros autores. Muscogiuri *et al.*^[53], Delle Monache *et al.*^[54] y Coney *et al.*^[55] también encontraron que existe una correlación inversa entre los niveles de 25(OH)D en plasma y el IMC.

Asimismo, se ha visto que existe una asociación entre el déficit de vitamina D y la obesidad puesto que los niveles medios de 25(OH)D son significativamente menores

entre los niños y adolescentes obesos. Múltiples estudios previos han propuesto una asociación entre la obesidad y el déficit de vitamina D.^[32,35,37,38,53,56]

Por otra parte, en esta investigación se ha visto que el VAT es un predictor independiente de los niveles de 25(OH)D en plasma. Estos datos son consistentes con un estudio intervencional realizado por Gangloff *et al.*^[57] donde se encontró que tras realizar un programa de modificación del estilo de vida en un grupo de pacientes obesos, sedentarios y dislipémicos se logró un incremento del 27% en los niveles de 25(OH)D en plasma, junto a una disminución del 26% en el VAT. Se encontró una asociación significativamente inversa entre los niveles de 25(OH)D en plasma y el VAT, el SAT y el porcentaje de grasa corporal. Además Kim *et al.*^[58] encontraron que el VAT y el SAT se correlacionan inversamente con los niveles de 25(OH)D en plasma en hombres, sin poder demostrarlo en mujeres.

Dicho hallazgo va en consonancia con la hipótesis de que el acumulo excesivo VAT, conocido como obesidad central, se encuentra implicado en la patogénesis del síndrome metabólico.^[59] Furijoka *et al.* demostraron que el acumulo preferente de VAT en la distribución corporal de los sujetos se asociaba con frecuencia a la presencia de intolerancia a la glucosa y de hiperlipidemia, mientras que el acúmulo preferente de SAT en la distribución corporal de los sujetos raramente se asociaba a dichos trastornos metabólicos.^[60]

En resumen, en este estudio se ha encontrado que existe una relación inversa entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D en plasma y varios indicadores de obesidad (VAT, SAT, IMC). Asimismo, se ha objetivado que los pacientes pediátricos obesos (IMC \geq percentil 95) tienen niveles plasmáticos de 25OHD significativamente menores a los pacientes no obesos (IMC < percentil 95). Además, se ha hallado que el VAT se trata de un predictor independiente de los niveles plasmáticos de 25(OH)D. No obstante, haría falta un nuevo estudio con mayor tamaño muestral, residentes en diferentes localizaciones geográficas y con mayor rango de edad, incluyendo a niños de menor edad, para confirmar estos hallazgos.

6. CONCLUSIONES

En conclusión:

- En la muestra estudiada existe una relación inversa entre los niveles plasmáticos de 25(OH)D y las variables de obesidad IMC, VAT y SAT.
- En la muestra estudiada VAT es un predictor independiente de los niveles plasmáticos de 25(OH)D.

7. BIBLIOGRAFÍA:

1. Gil A. Tratado de Nutrición. 2ª ed. Madrid: Panamericana; 2010.
2. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D [Monografía en Internet]. Mulder JE: UpToDate; 2017 [citado 12 oct 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d>
3. Ferri FF. Ferri's clinical advisor. 1ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
4. Carrero JJ, Stenvinkel P, Lindholm B. Aspectos endocrinos de la enfermedad renal crónica. En: Brenner y Rector, editor. El riñón. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 1912-25.
5. Kumar V, Abass AK, Aster JC. Robins and Cotran pathologic basis of disease. 9ª ed. Canada: Elsevier; 2014.
6. DeLuca H F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl.):S1689-96
7. Melmed S, Polonssky KS, Larsen PR, Kronenberg HenryM. Williams. Tratado de endocrinología. 13ª ed. Elsevier; 2017.
8. Holick MF. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med. 2007;357(3):266-81.
9. Miñambres I, de Leiva A, Pérez A. Hipovitaminosis D y síndrome metabólico. Med Clínica. 2014;143(12):542-7.
10. Bochen F, Balensiefer B, Korner S, Bittenbring JT, Neumann F, Koch A, et al. Vitamin D deficiency in head and neck cancer patients - prevalence, prognostic value and impact on immune function. Oncoimmunolog. 2018;7(9):e1476817.

11. Guo H, Guo J, Xie W, Yuan L, Sheng X. The role of vitamin D in ovarian cancer: epidemiology, molecular mechanism and prevention. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):71.
12. Mahendra A, Karishma, Choudhury BK, Sharma T, Bansal N, Bansal R, et al. Vitamin D and gastrointestinal cancer. *J Lab Physicians.* 2018;10(1):1-5.
13. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Herrera EA, Galvez-Romero JL, Mendoza-Pinto C, Mendez-Martinez S, Etchegaray-Morales I, et al. The anti-thrombotic effects of vitamin D and their possible relationship with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2018;27(14):2181-9.
14. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Herrera EA, Galvez-Romero JL, de Lara LV, Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, et al. Vitamin D and Sjogren syndrome. *Autoimmun Rev.* 2017;16(6):587-93.
15. Mojto V, Kolcunova M, Rausova Z, Chrenova J, Dedik L. The nonskeletal effects of vitamin D3 and the threshold limit associated with the risk of health complications. *Bratisl Lek Listy.* 2016;117(3):133-6.
16. Millán-Rodríguez F, Gavrilov P, Gracia-García S, Angerri-Feu O, Sánchez-Martín FM, Villavicencio-Mavrich H. Implicaciones del déficit de vitamina D en el paciente litiásico y en la población general. *Actas Urol Esp.* 2015;39(4):245-52.
17. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents [Monografía en Internet]. Hoppin AG: UpToDate; 2018 [citado 12 oct 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents>
18. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S, Moreno-González P, Malumbres-Chacón M. Prevalencia de hipovitaminosis D y factores asociados en la edad infantojuvenil. *Aten Primaria.* 2018;50(7):422-9.
19. 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 Survey III. *Pediatric.* 2009;123(3):797-803.
20. Trincado, Patricia. Hipovitaminosis D. *Rev Medica Clin Las Condes.* 2013;24(5):813-7.

21. NICE [Base de datos en línea]. United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 [accedido 18 oct 2018]. Vitamin D: supplement use in specific population groups (Guidance and guidelines) [aprox. 5 pantallas]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ph56>
22. ClinicalKey [Base de datos en línea]. United States of America: Elsevier Point of Care; 2018 [accedido 14 oct 2018]. Obesity in children [aprox. 15 pantallas]. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/#!/content/clinical_overview/67-s2.0-d0ed4c9e-367c-448e-b070-d84dcd1d48e8
23. Klish, William J. Definition; epidemiology; and etiology of obesity in children and adolescents [Monografía en Internet]. Hoppin AG: UpToDate; 2018 [citado 14 oct 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/definition-epidemiology-and-etiology-of-obesity-in-children-and-adolescents>
24. Frelut M-L. Obesidad del niño y el adolescente. EMC-Tratado Med. 2009;44(4):1-15.
25. Cowley MA, Brown WA, Considine RV. Obesity: The Problem and Its Management. En: Jameson JL, editor. Endocrinology: Adult and Pediatric. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 468-78.
26. World Health Organization [Internet]. Italy: World Health Organization; 2018 [citado 18 oct 2018]. Obesity and overweight [aprox. 7 pantallas]. Disponible en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
27. Sánchez-Cruz J-J, Jiménez-Moleón JJ, Fernández-Quesada F, Sánchez MJ. Prevalencia de obesidad infantil y juvenil en España en 2012. Rev Esp Cardiol. 2013;66(5):371-6.
28. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. JAMA. 2010;303(3):242-9.
29. Phillips SM, Shulman RJ. Measurement of body composition in children [Monografía en Internet]. Hoppin AG: UpToDate; 2017 [citado 20 oct 2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/measurement-of-body-composition-in-children>

30. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(3):690-3.
31. Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, Denkinger B, Sebring NG, Slaughter P, et al. The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(5):523-9.
32. Mansouri M, Miri A, Varmaghani M, Abbasi R, Taha P, Ramezani S, et al. Vitamin D deficiency in relation to general and abdominal obesity among high educated adults. *Eat Weight Disord.* 2019;24(1):83-90.
33. Foss YJ. Vitamin D deficiency is the cause of common obesity. *Med Hypotheses.* 2009;72(3):314-21.
34. Rodríguez-Rodríguez E, Navia-Lombán B, López-Sobaler AM, Ortega RM. Associations between abdominal fat and body mass index on vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:461.
35. Plesner JL, Dahl M, Fonvig CE, Nielsen TRH, Kloppenborg JT, Pedersen O, et al. Obesity is associated with vitamin D deficiency in Danish children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;31(1):53-61.
36. Rajakumar K, de las Heras J, Chen TC, Lee S, Holick MF, Arslanian SA. Vitamin D status, adiposity, and lipids in black American and Caucasian children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1560-7.
37. Gutierrez-Medina S, Gavela-Perez T, Dominguez-Garrido MN, Blanco-Rodriguez M, Garces C, Rovira A, et al. Elevada prevalencia de déficit de vitamina D entre los niños y adolescentes obesos españoles. *An Pediatr.* 2014;80(4):229-35.
38. 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.
39. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER, Michos ED, Appel LJ. Vitamin D Status and Cardiometabolic Risk Factors in the United States Adolescent Population. *Pediatrics.* 2009;124(3):e371.

40. King RJ, Chandrajay D, Abbas A, Orme SM, Barth JH. High-dose oral colecalciferol loading in obesity: impact of body mass index and its utility prior to bariatric surgery to treat vitamin D deficiency. *Clin Obes.* 2017;7(2):92-7.
41. Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. *J Adolesc Health.* 2011;48(5):448-52.
42. Chen TC, Turner AK, Holick MF. Methods for the determination of the circulating concentration of 25-hydroxyvitamin D. *J Nutr Biochem.* 1990;1(6):315-9.
43. Danadian K, Balasekaran G, Lewy V, Meza MP, Robertson R, Arslanian SA. Insulin sensitivity in African-American children with and without family history of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(8):1325-9.
44. Ferland M, Despres JP, Tremblay A, Pinault S, Nadeau A, Moorjani S, et al. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr.* 1989;61(2):139-48.
45. Albu JB, Murphy L, Frager DH, Johnson JA, Pi-Sunyer FX. Visceral fat and race-dependent health risks in obese nondiabetic premenopausal women. *Diabetes.* 1997;46(3):456-62.
46. Lee S, Guerra N, Arslanian S. Skeletal muscle lipid content and insulin sensitivity in black versus white obese adolescents: is there a race differential? *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2426-32.
47. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):14977-84.
48. Pereira-Santos M, Costa PRF, Assis AMO, Santos CAST, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(4):341-9.

49. Herranz Antolín S, García Martínez M del C, Álvarez De Frutos V. Concentraciones deficientes de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(6):256-61.
50. Alloubani A, Akhu-Zaheya L, Samara R, Abdulhafiz I, Saleh A, Altowijri A. Relationship between Vitamin D Deficiency, Diabetes, and Obesity. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):1457-61.
51. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics.* 2009;124(3):e362.
52. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res.* 2011;31(1):48-54.
53. Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Policola C, Della Casa S, Pontecorvi A, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentration correlates with insulin-sensitivity and BMI in obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(10):1906-10.
54. Delle Monache S, Di Fulvio P, Iannetti E, Valerii L, Capone L, Nespoli MG, et al. Body mass index represents a good predictor of vitamin D status in women independently from age. *Clin Nutr.* 2019;38(2):829-34.
55. Coney P, Demers LM, Dodson WC, Kunselman AR, Ladson G, Legro RS. Determination of vitamin D in relation to body mass index and race in a defined population of black and white women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119(1):21-5.
56. Gonzalez Molero, I, Rojo, G, Morcillo, S, Guitierrez-Repiso, C, Rubio, E, Soriguer, F. Vitamin D deficiency and obesity. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):e212-e212.
57. Gangloff A, Tremblay A, Poirier P, Almeras N, Lemieux I, Bergeron J, et al. Changes In 25 (OH) Vitamin D Levels, Leptin Levels And Visceral Adipose Tissue Volume: Results From A Lifestyle Intervention Study In Viscerally Obese. *J Clin Lipidol.* 2016;10(3):723.
58. Kim Y-A, Cho YJ. The association between visceral fat, subcutaneous fat and serum 25-hydroxyvitamin D3 levels. *Obes Med.* 2019;13:29-33.

59. Hung C-Y, Chang C-W, Chen C-J, Chang C-W, Cheng H-Y, Chen M-J. Sonographic Measurement of Visceral Fat and Prediction of Metabolic Syndrome in the Elderly. *Int J Gerontol.* 2018;12(4):331-5.
60. Fujioka S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, Tarui S. Contribution of intra-abdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity. *Metabolism.* 1987;36(1):54-9.