



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2022

**PATOLOGÍA INMUNE
Y NIVELES DE VITAMINA D
EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

Raquel Segovia Ortí



Universitat
de les Illes Balears

TESIS DOCTORAL
2022

Programa de Doctorado en Investigación Translacional en
Salud Pública y Enfermedades de Alta Prevalencia

PATOLOGÍA INMUNE
Y NIVELES DE VITAMINA D
EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Raquel Segovia Ortí

Directores: Antònia Barceló Bennasar
Diego de Sotto Esteban
Tutor: Bernardino Barceló Martín

Doctora por la Universitat de les Illes Balears

Esta tesis está presentada como un compendio de dos artículos de investigación previamente publicados:

1- **Segovia-Ortí R**, Barceló Bennassar A, de Sotto-Esteban D and Sanchís Cortés P. Vitamin D status is related to severity at onset of diabetes and worse glycemic control. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2020; aop.

<https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0149>

Received March 31, 2020; accepted June 4, 2020; published online August 27, 2020

Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism

Impact factor 2020: 1.634 (Q3) 5-year JIF: 1.608

2-**Segovia-Ortí R**, Barceló Bennassar A, De Sotto- Esteban D, Sanchís Cortés P and Pons J. Association between vitamin D status and allergen sensitization in pediatric subjects in the Balearic Islands. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021; 00:1– 7.

<https://doi.org/10.1111/pai.13513>

Received: 20 October 2020; accepted: 30 March 2021; published online July 31, 2021

Journal of Pediatric Allergy and Immunology

Impact factor 2020: 6.377 (Q1) 5-year JIF: 5.326

**A Dani y Xavi,
mis fuentes de luz y vitaminas**



AGRADECIMIENTOS:

Agradecer el apoyo para la elaboración de estas páginas a todas las personas que habéis creído y confiado en mí.

Gracias a la Dra. Antonia Barceló. Por sus conocimientos; por su paciencia; por su tiempo dedicado a la minuciosa revisión de los trabajos y múltiples ratos al teléfono; por sus ánimos para empezar y terminar este proyecto; y, sobre todo, por su ayuda incondicional, no sólo en la elaboración de esta tesis, sino en los muchos días que he ido a consultarle o simplemente hablar a su despacho, que siempre tuvo sus puertas abiertas.

Gracias al Dr. Diego de Sotto. Por su cálida acogida al Servicio de Endocrinología Infantil; por su apoyo tanto en lo profesional como en tantos otros momentos; por las horas debate que me han permitido llegar a ser una mejor pediatra, tanto en conocimientos como en aptitudes; por su motivación a hacer cursos, dar charlas, publicar y, por supuesto, embarcarme en esta tesis.

Gracias a mis padres y hermanos. Porque desde pequeña hemos aprendido el gusto por la lectura y el juego en equipo. Por inculcarme ese espíritu curioso y testarudo que me caracteriza, que me ha llevado a acabar esta tesis. A mi padre por ser ese médico al que siempre he querido parecerme, tan querido por sus pacientes. A mi madre, de la que he heredado su capacidad de “ser un pulpo”, haciendo varias cosas a la vez con destreza y sin estrés.

Gracias a Víctor, mi otra mitad. Por ser mi calma en momentos de agobio; por ese abrazo o esa escucha cuando lo necesito. Compañero de viaje, que tantos cambios de rumbo ha tenido en estos últimos 5 años. Por motivarme a superarme, en tantos aspectos de mi vida.

Gracias a Dani y Xavi, mis hijos. Que habéis cambiado mi forma de ver la pediatría, a los niños y a los padres. Por ayudarme a entender las mil preocupaciones y dudas que puede tener una madre cuando va al pediatra y ser un motor para querer aprender más cada día.

Gracias a mis compañeros del Hospital Universitari Son Espases. Desde el R1 que con sus preguntas te impulsa a no dejar de actualizarte, al jefe de Servicio el Dr. Figuerola, por haberme dado la oportunidad de haber compartido estos años de trabajo juntos. Sin olvidarme de todos los compañeros/as con las que he compartido momentos de trabajo y ocio; y los muchos amigos/as que he ganado en este tiempo y mantengo pese a la distancia.

Gracias de forma especial a mis compañeras del Servicio de Endocrino Infantil, a María Caimari, Cristina Armero, Lidia Gómez y Marga Galmés, de las que tanto he aprendido y siempre serán mi familia endocrinológica de “Sa Roqueta”; y a Estefanía Moratalla, de quien me siento orgullosa y feliz de que sea mi sucesora y heredera de la consulta “PedEnd03”.

Gracias a Pilar Sanchís, por su ayuda en la parte estadística de esta tesis, especialmente por haber seguido ahí y haberme facilitado el trabajo a pesar de los cambios y la distancia.

Gracias al Dr. Pons, por ayudarme con sus conocimientos en el menos conocido por mí, mundo de la inmunología.

Gracias a mis excompañeros de La Fe y coeres, con quien di mis primeros en el campo de la pediatría y son responsables en parte, de llegar donde estoy.

Gracias a mis amigos, con quien paso esos momentos de diversión tan necesarios para seguir trabajando y ser un apoyo cuando hace falta.

Gracias a todos aquellos que, de forma anónima y desinteresada, me habéis ayudado en este proyecto; gracias a todos los que habéis confiado en mí.

ÍNDICE

Lista de acrónimos y abreviaturas.....	13
Resumen en castellano, catalán e inglés.....	15
1. INTRODUCCIÓN.....	19
1.1 Un poco de historia sobre el conocimiento de la vitamina D.....	21
1.2 Fisiología y funciones de la vitamina D.....	22
1.3 Fuentes de vitamina D	23
1.4 Del laboratorio a la práctica clínica: cuantificación y puntos de corte.....	25
1.5 Guías clínicas: indicaciones de cribado y suplementación.....	27
1.6 La magnitud del problema.....	28
1.7 Relevancia clínica: ¿aumento de incidencia de otras patologías, quizá relacionadas?	31
2. HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA.....	39
2.1 Hipótesis.....	41
2.2 Objetivos.....	41
2.3 Metodología.....	42
3. NÚCLEO CENTRAL DE LA TESIS.....	49
3.1 Estudio 1: El estado de vitamina D está relacionado con la gravedad al inicio de la diabetes y un peor control glucémico.....	51
3.2 Estudio 2: Asociación entre el estatus de vitamina D y la sensibilización alérgica en sujetos pediátricos en las Islas Baleares.....	54
4. DISCUSIÓN.....	57
4.1 Estudio 1: El estado de vitamina D está relacionado con la gravedad al inicio de la diabetes y un peor control glucémico.....	59
4.2 Estudio 2: Asociación entre el estatus de vitamina D y la sensibilización alérgica en sujetos pediátricos en las Islas Baleares.....	60
4.3 Prevalencia de déficit e insuficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos al debut de la diabetes mellitus tipo 1 o con sospecha de alergia..	60
4.4 Asociación entre los niveles de 25(OH)D y la edad.....	61
4.5 Asociación entre los niveles de 25(OH)D y la estacionalidad.....	62
4.6 Factores de limitación en nuestro estudio.....	62
4.7 Aplicabilidad de nuestros estudios.....	64
5. CONCLUSIONES.....	65
6. BIBLIOGRAFÍA.....	69

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS:

- Tabla 1: Contenido aproximado de vitamina D de diferentes alimentos y productos infantiles fortificados.....24
- Tabla 2: Definición del estatus de vitamina D conforme a diversas Sociedades y Organizaciones en los últimos 10 años.....26
- Tabla 3: Estudios españoles que estiman la prevalencia de déficit de vitamina D en población pediátrica.....30
- Tabla 4: Principales estudios que analizan la influencia de la vitamina D en la diabetes tipo 1 infantil.....33
- Tabla 5: Principales estudios que analizan la influencia de la vitamina D en población pediátrica con patología alérgica.....36
- Tabla 6: Criterios de Diabetes Mellitus (ISPAD 2018).....42
- Tabla 7: Criterios de cetoacidosis diabética (ISPAD 2018).....43

FIGURAS:

- Figura 1: Prevalencia estimada del déficit de vitamina D en la población general y en mujeres gestantes en diferentes regiones a nivel mundial.....29
- Figura 2: Metodología del estudio 1..... 44
- Figura 3: Metodología del estudio 2.....47
- Figura 4: Correlación positiva entre 25(OH)D y pH.....52
- Figura 5: Correlación positiva entre 25(OH)D y bicarbonato.....52
- Figura 6: Correlación positiva entre 25(OH)D y (tiroxina libre (FT4)).....52
- Figura 7: Reducción de la hemoglobina glicosilada en sujetos con suficiencia vs insuficiencia de vitamina D al debut.....53
- Figura 8: Prevalencia de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D en niños y adolescentes con DM1.....53
- Figura 9: Resultados de la regresión logística del estudio 2.....55
- Figura 10: Prevalencia de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D en niños y adolescentes con sensibilización alérgica confirmada.....56

LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS:

25(OH)D: 25-hidroxi-vitamina D
1,25(OH)D: 1,25-dihidroxi-vitamina D
VDR: receptor de la vitamina D
DM1: diabetes mellitus tipo 1
UVB: ultravioleta B
VDBP: Vitamin D Binding Protein / proteína de fijación de la vitamina D
AEP: Asociación Española de Pediatría
UI: Unidades internacionales
ESPGHAN: European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica
SEICAP: Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica
NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey/ Encuesta nacional de examen de la salud y la nutrición
ISPAD: International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes/ Sociedad Internacional de Diabetes Infantil y Adolescente
MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young / diabetes de la edad madura de presentación juvenil
DS: desviación estándar
IMC: índice de masa corporal
GPT: Enzima transaminasa glutámico pirúvica
TSH: hormona tiroestimulante
FT4: levotiroxina libre
SPSS: Statistical Package for Social Sciences
OR: Odds ratio
95% IC: Intervalo de confianza al 95%
Ig: inmunoglobulina
D.: Dermatophagoides
VD: vitamina D

RESUMEN:

Introducción:

La vitamina D tiene conocidos efectos sobre el sistema inmune y cada vez existe mayor evidencia de la relación entre niveles séricos bajos de vitamina D y el desarrollo de enfermedades alérgicas y autoinmunes.

Por un lado, existe una elevada incidencia de insuficiencia de vitamina D en niños y adolescentes, ya sea por una menor exposición solar por el aumento del sedentarismo y del uso de protectores solares, como por el empeoramiento de la calidad de la dieta. Por otro lado, existe un aumento de la prevalencia de fenómenos alérgicos y autoinmunes en pediatría, centrándonos en este trabajo en la diabetes mellitus tipo 1 y la sensibilización alérgica.

Muchos artículos evidencian la implicación del déficit de vitamina D en el desarrollo de diabetes en la infancia, además del beneficio de la suplementación con vitamina D en la prevención y mejora del manejo de esta patología. El bajo nivel de vitamina D también se ha relacionado con asma, sensibilización IgE mediada, atopia o rinitis alérgica, aunque hacen falta más estudios para establecer recomendaciones sobre los beneficios de la suplementación vitamínica.

Contenido de la investigación:

Presentamos 2 estudios retrospectivos, desde 2012 a 2019, realizados en población pediátrica (menores de 15 años) en la isla de Mallorca. Se analizaron diversas variables bioquímicas y antropométricas de sujetos con enfermedades inmunológicas de elevada prevalencia en la infancia, como la diabetes tipo 1 y la alergia, para analizar su relación con el nivel de 25(OH)D.

El primer estudio realizado en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, se muestra que la insuficiencia de vitamina D se asocia a unas variables bioquímicas que discriminan una mayor severidad en el debut de una diabetes tipo 1, como el descenso del pH, bicarbonato, levotiroxina o elevación de la creatinina; y evolutivamente, supone una menor mejora en la hemoglobina glicosilada.

El segundo estudio evidencia que el estatus de vitamina D se asocia con el riesgo de sensibilización alérgica (definido por el Phadiatop®) y el número de IgE específicas positivas para los alérgenos estudiados ("plurialergia"). La hipovitaminosis D presenta una asociación inversa con la IgE específica para D. Pteronyssinus, caspa de gato y perro. Ambos estudios encuentran una considerable prevalencia de déficit de vitamina D (20-26% de los sujetos estudiados), mayor en los meses invernales y una asociación inversa entre vitamina D y edad.

Conclusión

Con la publicación de dos artículos en revistas científicas internacionales se evidencia que la vitamina D está relacionada con la positividad y frecuencia de sensibilización alérgica, así como factores de mayor gravedad en el debut diabético.

RESUM:

Introducció:

La vitamina D té coneguts efectes sobre el sistema immune i cada vegada hi ha més evidència de la relació entre nivells sèrics baixos de vitamina D i el desenvolupament de malalties al·lèrgiques i autoimmunes.

D'una banda, hi ha una elevada incidència d'insuficiència de vitamina D en nens i adolescents, ja sigui per una exposició solar menor per l'augment del sedentarisme i de l'ús de protectors solars, com per l'empitjorament de la qualitat de la dieta. D'altra banda, hi ha un augment de la prevalença de fenòmens al·lèrgics i autoimmunes en pediatria, centrant-nos en aquest treball a la diabetis mellitus tipus 1 i la sensibilització al·lèrgica.

Molts articles evidencien la implicació del dèficit de vitamina D en el desenvolupament de diabetis a la infància, a més del benefici de la suplementació amb vitamina D en la prevenció i millora del maneig d'aquesta patologia. El baix nivell de vitamina D també s'ha relacionat amb asma, sensibilització IgE mediada, atòpia o rinitis al·lèrgica, tot i que fan falta més estudis per establir recomanacions sobre els beneficis de la suplementació vitamínica.

Contingut de la investigació:

Presentem 2 estudis retrospectius, des del 2012 al 2019, realitzats en població pediàtrica (menors de 15 anys) a l'illa de Mallorca. Es van analitzar diverses variables bioquímiques i antropomètriques de subjectes amb malalties immunològiques d'elevada prevalença a la infància, com la diabetis tipus 1 i l'al·lèrgia, per analitzar-ne la relació amb el nivell de 25(OH)D.

El primer estudi realitzat en nens i adolescent amb diabetis tipus 1, es mostra que la insuficiència de vitamina D s'associa a unes variables bioquímiques que discriminen una major severitat al debut d'una diabetis tipus 1, com el descens del pH, bicarbonat, levotiroxina o l'elevació de la creatinina; i evolutivament, suposa una menor millora a l'hemoglobina glicosilada.

El segon estudi evidencia que l'estatus de vitamina D s'associa amb el risc de sensibilització al·lèrgica (definit pel Phadiatop®) i el nombre de IgE específiques positives per als al·lèrgens estudiats ("plurialergia"). La hipovitaminosis D presenta una associació inversa amb la IgE específica per a D. Pteronyssinus, caspa de gat i gos. Tots dos estudis troben elevada de prevalença de dèficit de vitamina D (20-26% dels subjectes estudiats), major en els mesos hivernals, i una associació inversa entre vitamina D i edat.

Conclusió:

Amb la publicació de dos articles en revistes científiques internacionals s'evidencia que la vitamina D està relacionada amb la positivitat i la freqüència de sensibilització al·lèrgica, així com factors de major gravetat en el debut diabètic.

ABSTRACT:

Introduction:

Vitamin D has known effects on the immune system and there is increasing evidence of the relationship between low serum levels of vitamin D and the development of allergic and autoimmune diseases.

On the one hand, there is a high incidence of vitamin D insufficiency in children and adolescents, because of less sun exposure due to increased sedentary lifestyle and the use of sunscreen, or a worse quality of the diet. On the other hand, there is an increase in the prevalence of allergic and autoimmune phenomena in pediatrics, focusing in this work on type 1 diabetes mellitus and allergic sensitization.

Many articles show the implication of vitamin D deficiency in the development of diabetes in childhood, in addition to the benefit of vitamin D supplementation in the prevention and improvement of the management of this pathology. Low vitamin D levels have also been linked to asthma, IgE-mediated sensitization, atopy, or allergic rhinitis; however, more studies are needed to establish recommendations on the benefits of vitamin D supplementation.

Research content:

We present 2 retrospective studies, between 2012 and 2019, carried out in pediatric population (under 15 years of age) on the island of Mallorca. Various biochemical and anthropometric variables from subjects with two immunological diseases of high prevalence in childhood, such as type 1 diabetes and allergy, were collected to analyze their relation to the level of 25(OH)D.

The first study, developed in children and adolescent with type 1 diabetes, showed that vitamin D insufficiency is associated with biochemical variables that discriminate greater severity in the onset of type 1 diabetes, such as a decrease in pH, bicarbonate, levothyroxine, or an increase in creatinine, as well as a lower improvement in the glycosylated hemoglobin one year after diabetes development.

The second study evidenced that vitamin D status is associated with the risk of allergic sensitization (defined by Phadiatop®) and the number of positive IgE to the allergens studied ("plurialergy"). Hypovitaminosis D has an inverse association with specific IgE for D. pteronyssinus, cat and dog dander. Both studies have found a high prevalence of vitamin D deficiency (20-26% of the subjects studied), higher in the winter months, and vitamin D level is inversely associated with age.

Conclusion:

With the publication of two articles in international scientific journals, it was shown that vitamin D is related to the positivity and frequency of allergic sensitization, as well as the severity of the diabetic onset.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Un poco de historia sobre el conocimiento de la vitamina D

El raquitismo se describe por primera vez en el siglo XVII, es en la Revolución Industrial cuando se convirtió en una plaga en toda Europa: familias emigrando de la vida rural al trabajo en las fábricas de las ciudades industriales llenas de niebla tóxica.

En 1882, un médico polaco observó que los niños en Varsovia padecían de raquitismo grave mientras que la enfermedad era prácticamente desconocida en las zonas rurales. Después de experimentar con ambos grupos, concluyó que los baños de sol curaban el raquitismo ¹.

En 1918, Sir Edward Mellanby indujo el raquitismo a perros, y luego les sanaba con aceite de hígado de bacalao (atribuyó la curación a la vitamina A), pero 4 años después, Elmer V. McCollum destruye la vitamina A del aceite de hígado de bacalao y muestra que la sustancia antirraquíctica no desaparece; nombra a la nueva sustancia reconocida, “vitamina D” ².

En los años 30 se progresa en el conocimiento del origen de la vitamina D, se aíslan tres formas de la vitamina: dos derivadas de esteroides vegetales irradiados, a las que se les llama D₁ y D₂, y una derivada de piel irradiada, la D₃. Se identifica la estructura química de la vitamina D₃ producida en la piel (ahora conocida como colecalciferol), y la estructura de su molécula madre, el 7-dehidrocolesterol ³.

Pero es en los años 50 cuando se empieza a conocer la función de esta vitamina. Carlsson descubre que la vitamina D extrae el calcio a los huesos cuando el organismo lo requiere y simultáneamente Nicolaysen concluye que la absorción de calcio de los alimentos es controlada por un “factor endógeno” desconocido ⁴.

En los años 70 se aísla el metabolito inactivo y activo de la vitamina D, la 25-hidroxi-vitamina D (25(OH)D) y 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)D), respectivamente y se define la función de la vitamina D en la regulación del calcio. Se encuentra vitamina D en las células del cerebro y de la piel, en linfocitos y células cancerosas ¹.

En los años 80 Holick y sus colaboradores demuestran que la vitamina D inhibe el crecimiento de las células de la piel y que la aplicación tópica es un tratamiento extremadamente eficaz para la psoriasis ⁵; en 1993 S. Yang y otros científicos encontraron que fuertes dosis de la hormona de la vitamina D administrada a ratas, las protegen de la inflamación normalmente asociada a heridas y a irritantes químicos ⁶. Esta inesperada función inmunosupresora de la hormona de la vitamina D sugirió una nueva y amplia gama de posibilidades, incluyendo su utilización en el control de enfermedades autoinmunes.

1.2 Fisiología y funciones de la vitamina D

La vitamina D se obtiene por dos vías: exógena por la dieta (origen vegetal aporta vitamina D₂ o ergocalciferol, la de origen animal aporta vitamina D₃ o colecalciferol) y endógena en la piel, la radiación UVB produce la fotólisis del 7-dehidrocolesterol, convirtiéndolo en vitamina D₃. Ambas prohormonas sufren 2 hidroxilaciones: la primera en el hígado, que da lugar a la 25(OH)D o calcidiol, y la segunda fundamentalmente en el riñón da lugar a la 1,25(OH)D o calcitriol, aunque también puede producirse en otros tejidos que expresan 1- α -hidroxilasa, como placenta, colon, queratinocitos, células mononucleares u osteoblastos ⁷.

Es conocida la importancia de la vitamina D en el metabolismo fosfocálcico, pero el descubrimiento de que la mayoría de los tejidos y células del cuerpo tienen un receptor de vitamina D y que varios poseen la maquinaria enzimática para convertir la forma circulante primaria de vitamina D, la 25(OH)D, en la forma activa, 1,25(OH)D, ha proporcionado nuevos conocimientos sobre la función de esta vitamina. El receptor de vitamina D (VDR) no solo está presente en huesos, piel, intestino y riñones, sino también en órganos no clásicos como cerebro, ojos, corazón, islotes pancreáticos (células beta), células inmunitarias, músculo, tejido adiposo, tiroides, paratiroides y suprarrenales. Actualmente, se conoce el papel de la vitamina D en la salud ocular, fuerza muscular, regulación de la función cardíaca y presión arterial, desarrollo y funcionamiento cerebral, funcionamiento de las células beta pancreáticas y en el sistema inmune innato y adaptativo⁷. La deficiencia de esta vitamina se ha relacionado con múltiples patologías: diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, ciertos tipos de cáncer, deterioro cognitivo, depresión, fenómenos autoinmunes y alérgicos ⁸. El bajo nivel de vitamina D prenatal y neonatal también puede aumentar la susceptibilidad a la esquizofrenia, la diabetes tipo 1 y la esclerosis múltiple ⁹.

Los órganos diana de la vitamina D implicados en el desarrollo de la diabetes (células beta pancreáticas, células inmunitarias, músculo esquelético y tejido adiposo) y sus complicaciones secundarias (riñón, ojos y corazón), abre la puerta a un papel de la vitamina D en estrategias para la prevención y tratamiento de la diabetes tipo 1 y sus comorbilidades.

Respecto a cómo la vitamina D ejerce sus efectos en el sistema inmune, se conoce que el VDR y la enzima activadora de vitamina D, la 1- α -hidroxilasa (CYP27B1) se expresan en la mayoría de las células del sistema inmunológico ^{10,11}. La 1,25(OH)D estimula la respuesta inmune innata al facilitar reacciones quimiotácticas y fagocíticas, modifica la respuesta inmune adaptativa inhibiendo la producción de citocinas Th1 y Th17 estimula la producción de citocinas Th2, bloquea la proliferación de linfocitos B y producción de inmunoglobulinas ⁷. El desequilibrio de la respuesta inmune provocada por los diferentes alérgenos da como resultado una respuesta errónea de Th2 e inflamación alérgica ¹².

Cada vez, existe mayor evidencia de la relación entre niveles séricos bajos de vitamina D y el aumento de la prevalencia de enfermedades alérgicas y autoinmunes ¹³.

1.3 Fuentes de vitamina D

El ser humano puede obtener vitamina D a partir de la exposición solar (vitamina D₃) y la ingesta (vitamina D₂ de origen vegetal y vitamina D₃ de origen animal). En el recién nacido, las reservas de vitamina D dependen del estado materno de la vitamina D, que pasa por vía placentaria.

1.3.1 Fuente solar

El 80-90% de la vitamina D se sintetiza a partir de la exposición de la piel a la radiación ultravioleta B (UVB). La provitamina D que se encuentra en el estrato basal y espinoso de la epidermis, gracias a la exposición de rayos UVB, abre sus dobles enlaces y se isomeriza a vitamina D, que se transfiere al espacio extracelular y capilares dérmicos, donde se une a la proteína de fijación de la vitamina D (VDBP). Este complejo se transporta al hígado para su 25-hidroxilación a 25(OH)D (calcidiol). Aunque ésta es de 2 a 5 veces más potente que la vitamina D, no es biológicamente activa a concentraciones fisiológicas. La 25(OH)D se transporta al riñón unida a la VDBP para su hidroxilación a 1,25(OH)D (calcitriol), forma activa de la vitamina D ¹¹.

Hay varios factores que influyen en la producción de la vitamina D en la piel ¹⁴:

- Fototipo de la piel: La melanina de la piel absorbe los fotones de los rayos UVB y se comporta como un protector solar natural, pero hace que las personas de piel oscura requieran hasta 5 o 10 veces más exposición solar que las de piel clara para sintetizar cantidades similares de vitamina D.
- Latitud: La latitud hace que la radiación solar llegue a la superficie terrestre con mayor ángulo oblicuo provocando mayor dispersión y absorción de los rayos. Por encima de los 35-40° de latitud la producción de vitamina D es insignificante en los meses de invierno y la península ibérica está entre los 36°- 43,5° además del aumento de ropa de abrigo y la disminución del tiempo fuera de casa.
- Los protectores solares: un protector solar de factor 30 bloquea aproximadamente el 97% de la radiación UVB.
- Factores ambientales: la contaminación, la nubosidad, la altitud (por el grosor de la capa de ozono) disminuye la cantidad de rayos UVB que llegan a la tierra.
- Factores culturales: el color de la ropa y la cantidad de superficie corporal cubierta, son otros factores que influyen en la producción cutánea de vitamina D.

1.3.2 Fuentes dietéticas

El pescado graso, como el salmón, la caballa y las sardinas, el aceite de hígado de bacalao, la yema de huevo, el hígado y las vísceras son alimentos ricos en vitamina D. En España, sólo están suplementadas fórmulas adaptadas, cereales infantiles y algunos otros alimentos (tabla 1) ¹⁵. Por desgracia, los niños no suelen consumir las fuentes naturales, por lo que el refuerzo de los alimentos con vitamina D se hace importante si existe una exposición solar inadecuada, siendo la suplementación de alimentos muy variable en diferentes partes del mundo.

Tabla 1: Contenido aproximado de vitamina D de diferentes alimentos y productos infantiles fortificados. Adaptado de *Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. An Pediatría. 2012;77(4): 279.e1-279.e10.*

Alimentos	Contenido de vitamina D
Leche de vaca	3-40 UI/l
Leche fortificada con calcio y vitamina D	30-32 UI/100g
Yogur	2,4 UI/100g
Petit Suisse	8 UI/100g
Queso emmental	44 UI/100g
Queso manchego seco	80 UI/100g
Queso parmesano	18,4 UI/100g
Mantequilla	30-32 UI/100g
Margarina fortificada	240-320 UI/100g
Huevo	70 UI/100g
Caballa del atlántico (bruto)	360 UI/100g
Bacalao (bruto)	44 UI/100g
Bonito/arenque/ atún	800-1000 UI/100g
Boquerón/sardina/ salmón	280-320 UI/100g
Salmón ahumado	800 UI/100g
Conserva de atún/sardina/salmón/ caballa en aceite	224-332 UI/100g
Anchoas en aceite	472 UI/100g
Langostinos	720 UI/100g
Hígado de ternera	15-50 UI/100g
Hígado de pollo	80 UI/100g
Setas shitake secas	1660 UI/100g
Fórmula adaptada de inicio	40-56 UI/100g
Fórmula adaptada de continuación	45-80 UI/100g
Fórmula adaptada de crecimiento	44-60 UI/100g
Fórmula hidrolizada	35-52 UI/100g
Fórmula prematuros – bajo peso	52-120 UI/100g
Cereales infantiles	300 UI/100g
Yogur de leche adaptada	72 UI/unidad

1.4 Del laboratorio a la práctica clínica: cuantificación y puntos de corte

Para evaluar el estatus de vitamina D sérica, no se utiliza la 1,25(OH)D, que pese a ser el metabolito más activo y esencial, su corta vida media (cuatro horas) y su fino control fisiológico, no es un buen reflejo del estado nutricional y reserva vitamínica. Por tanto, el metabolito utilizado como marcador del estado de vitamina D es la 25(OH)D, forma circulante principal de la vitamina D, tanto la que circula en su forma libre como la unida a VDBP, que tiene una vida media de dos a tres semanas ^{16,17}.

El nivel de 25(OH)D sérico para definir la deficiencia de vitamina D es un tema muy controvertido, siendo el punto de corte variable según la sociedad/organismo que se considere, como podemos ver en la tabla 2 ¹³. Los estudios analizados para establecer estos puntos de corte se basan en los niveles circulantes de 25(OH)D a partir de los cuales la concentración de parathormona en adultos se estabiliza en forma de meseta, y en los niveles de 25(OH)D que parecen optimizar la absorción de calcio intestinal en mujeres posmenopáusicas y la densidad mineral ósea ^{14,19}. Esta correlación se ha descrito también en niños mayores y adolescentes, pero en lactantes no hay datos disponibles para extrapolar este concepto ²⁰. Sin embargo, no se ha establecido un punto de corte para las funciones extra-esqueléticas de la vitamina D y más estudios son necesarios en este campo, pero algunos autores han establecido el corte en 30ng/ml para patología no ósea ⁸.

En los estudios de esta tesis, se ha tomado el nivel de referencia establecido por la Endocrine Society Clinical Practice Guideline ²¹, que marca la deficiencia de vitamina D por debajo de 20 ng/ml de 25(OH)D, la insuficiencia entre 21 a 29 ng/ml, y suficiencia como 25(OH)D de 30-100 ng/ml. Para la comparación por subgrupos, dado que tratamos la función inmune de la vitamina D, se ha fijado el umbral en 30ng/ml.

Tabla 2: Definición del estatus de vitamina D conforme a diversas Sociedades y Organizaciones en los últimos 10 años. Adaptado de *Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. Ital J Pediatr. 2018;44*

Sociedad / organización	Año	Deficiencia	Insuficiencia	Suficiencia
Institute of Medicine	2011	<14 ng/ml	15-19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
The Endocrine Society	2011	<20 ng/ml	21-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
British Paediatric and adolescent Group	2012	<10 ng/ml	10-19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
French Society of Paediatrics	2012	<20 ng/ml		≥ 20 ng/ml
Asociación Española de Pediatría	2012	<20 ng/ml		≥ 20 ng/ml
Federal Commission for Nutrition (Suiza)	2012	<20 ng/ml		≥ 20 ng/ml
Nordic Nutrition Recommendations	2012	<12 ng/ml	12-20 ng/ml	≥ 20 ng/ml
ESPGHAN	2013	<20 ng/ml		≥ 20 ng/ml
Central Europe	2013	<20 ng/ml	20-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Society for Adolescent Health and Medicine	2013	<20 ng/ml	20-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Australia /New Zealand	2013	<11 ng/ml	11-19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
American Academy of Pediatrics	2014	<20 ng/ml		≥ 20 ng/ml
United Arab Emirates	2016	<20 ng/ml	20-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
Global consensus for rickets	2016	<12 ng/ml	12-19 ng/ml	≥ 20 ng/ml
Japan Endocrine Society	2017	<20 ng/ml	20-29 ng/ml	≥ 30 ng/ml
European Academy of pediatrics	2017	No hay consenso		

1.5 Guías clínicas: indicaciones de diagnóstico y tratamiento

Las recomendaciones diarias de aporte de vitamina D son difíciles de establecer, tal como se comprueba en las diferentes modificaciones propuestas en los últimos años, pasando de 200 Unidades Internacionales (UI) diarias en 2006 ²², a las 600 UI/día de las indicaciones más recientes del Institute of Medicine ²³ y la Endocrine Society ²⁴, para mantener los beneficios no esqueléticos de la vitamina D. De este modo, el Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría (AEP) establece unas necesidades diarias de vitamina D₃ de 400 UI/día en el niño menor de 1 año y de 600 UI/día a partir de esa edad ²⁵.

Pese a estas recomendaciones, dado que las fuentes dietéticas naturales de vitamina D son limitadas, los cambios de los hábitos de vida con menos horas de exposición solar asociados al uso generalizado de protectores solares, y que en la latitud en la que nos encontramos, la radiación solar en invierno es insuficiente para asegurar niveles adecuados de 25(OH)D sérica, cualquier niño y adolescente puede presentar déficit de vitamina D ^{26,27}.

1.5.1 Indicaciones de cribado

Las recomendaciones de determinación de la 25(OH)D establecidas por el Comité de Nutrición de la AEP se reducen a las situaciones de riesgo de hipovitaminosis D ²⁰:

- Hijos de mujeres embarazadas de piel oscura o que van muy cubiertas
- Hijos de madres vegetarianas, prematuros o niños que son destetados con una dieta inadecuada
- Falta de exposición solar o piel oscura
- Niños afectados de enfermedades que puedan alterar el metabolismo de la vitamina D (enfermedades crónicas hepáticas o renales) o disminuyan su disponibilidad (obesidad, dieta rica en fitatos, oxalatos o fosfatos (té, bebidas de cola o fibra), o malabsorción (fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, celiaquía...)
- Desnutrición grave
- Niños que siguen tratamiento con anticonvulsivantes, hormona de crecimiento, glucocorticoides o fármacos contra el sida.

Las situaciones clínicas que justificarían la determinación de 25(OH)D son: clínica sospechosa de raquitismo, genu varo en niños o adolescentes, fracturas patológicas, dolores óseos, hipocalcemia o hipofosfatemia ¹⁵.

1.5.2 Indicaciones de suplementación

Si bien el tratamiento del raquitismo carencial está bien establecido, con dosis diarias de 2000UI de vitamina D₃ por debajo del año de vida y hasta 6000UI en mayores de 12 años ²⁸, la evidencia para el tratamiento de niños asintomáticos con deficiencia de vitamina D es limitada. Algunos autores opinan que no deberían recibir dosis farmacológicas de vitamina D sino consejos de estilo de vida ²⁹, pero la mayoría de las

guías defienden el tratamiento de los casos de deficiencia, aun cuando son asintomáticos.

Se recomienda usar Vitamina D₃ ya que es más efectiva para elevar los niveles de 25(OH)D; así como el uso de dosis diarias que el tratamiento de choque, ya que presenta menor riesgo de toxicidad y ha demostrado mejores resultados. Las dosis que recomienda el Consenso Global son de 2000 UI/día para lactantes menores de 1 año, 3000 – 6000 UI/día para niños de 1 a 12 años y 6000 UI/día para niños mayores de 12 años, durante 90 días, siguiendo posteriormente con el suplemento profiláctico adecuado según la edad ³⁰.

1.6 La magnitud del problema

El déficit de vitamina D es considerado una pandemia mundial, se estima que entre el 20 y el 80 % de población adulta es deficitaria de vitamina D ⁹, como podemos ver en la figura 1.

Los problemas con respecto al estado de la vitamina D en Europa surge de varios factores: latitudes más altas; las poblaciones se han urbanizado cada vez más y están más tiempo en espacios interiores; la fortificación con vitamina D es mínima y las directrices de política de salud pública aún no han reconocido la importancia de la suficiencia de vitamina D para salud óptima ³¹.

La revisión de la ESPGHAN ²⁷ sobre los niveles de 25(OH)D en la población pediátrica europea ha encontrado datos limitados, la mayoría de los estudios incluyeron un pequeño número de niños, con distintas definiciones sobre la deficiencia de vitamina D, existiendo una inmensa variabilidad de cifras: desde el 8% en Turquía (donde la suplementación infantil es universal) al 95% en los países nórdicos. La prevalencia poblacional media (niños y adultos) estimada en Europa es del 40.4% (análisis realizado a partir de 18 estudios poblacionales, n = 55.844) ²⁸.

En España disponemos de un reducido número de estudios transversales que recogen la prevalencia de deficiencia de vitamina D (<20 ng/ml) en diferentes grupos etarios, que se resumen en la tabla 3.

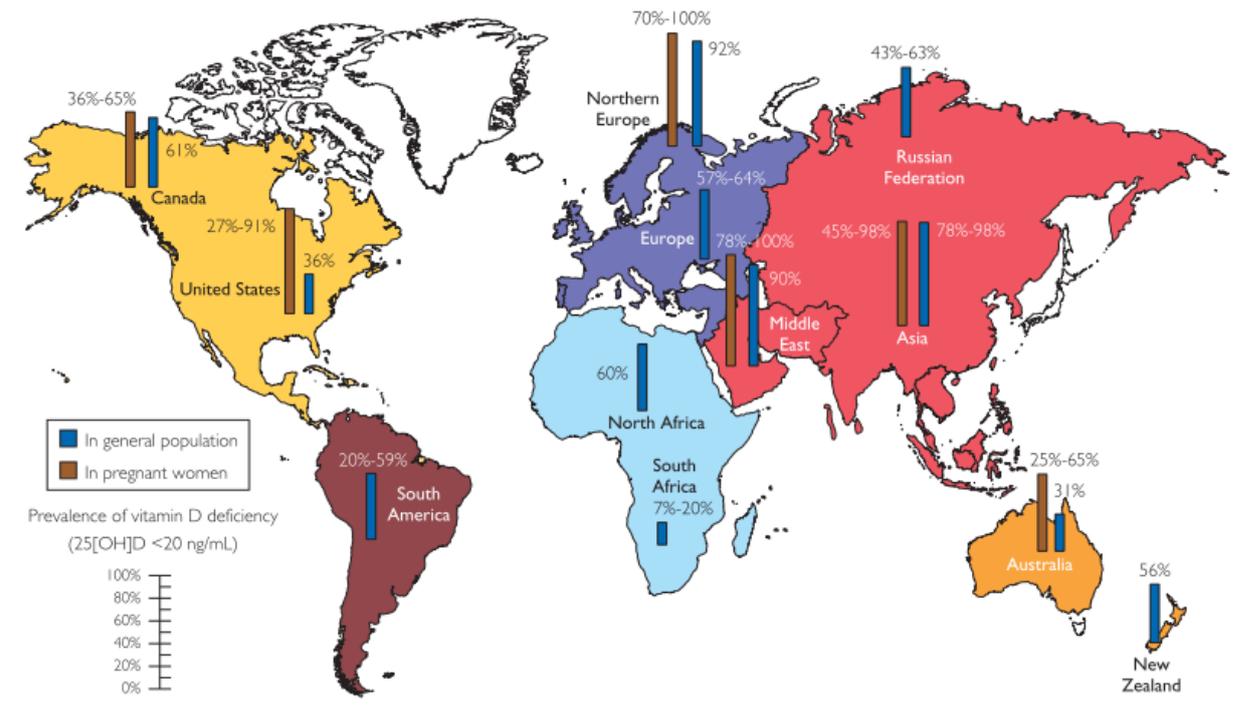


Figura 1: Prevalencia estimada del déficit de vitamina D en la población general y en mujeres gestantes en diferentes regiones a nivel mundial. Tomado de *Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. Mayo Clin Proc. 2013;88(7):720-755*

Tabla 3: Estudios españoles que estiman la prevalencia de déficit de vitamina D en población pediátrica

Autor	Región, año	Tamaño muestral y características	Resultados
Rodríguez-Rodríguez. ³²	Madrid. 2011	103 escolares de 9 a 13 años	51% déficit 25(OH)D
Ruiz-Ocaña ³³	Cádiz. 2014	146 escolares de 10 a 14 años con una exposición solar diaria estimada como adecuada	45.2% déficit de 25(OH)D al final del invierno
De Sotto-Esteban ³⁴	Mallorca. 2015	166 neonatos	60.8% déficit 25(OH)D
Durà-Travé ³⁵	Navarra. 2015	413 niños y adolescentes sanos entre 3 y 15 años	12.7% déficit; 44.9% insuficiencia de 25(OH)D
Rodríguez-Delhi ³⁶	Asturias. 2015	287 niños de 4 años	52.7% déficit 25(OH)D
Sánchez-Muro ³⁷	Salt (Girona). 2015	307 niños < 6 años, 85 de estos caucásicos	8% déficit 25(OH)D en caucásicos, hasta 64% en pakistanies
Togo ³⁸	Valencia. 2015	169 niños < 2 años con patología aguda leve	8.3% déficit; 16% insuficiencia de 25(OH)D

1.7 Relevancia clínica: ¿aumento de incidencia de otras patologías, quizá relacionadas?

Con los datos anteriormente mencionados, no es despreciable la incidencia de déficit de vitamina D en población pediátrica sana; ya sea por una menor exposición solar por el aumento del sedentarismo y el uso de protectores solares, como por el empeoramiento de la calidad de la dieta o simplemente por el mayor interés en su análisis ³⁹. Pero no es la única patología que alarma a los pediatras por su despunte de incidencia.

Si echamos un vistazo a la más reciente actualidad, el beneficio de la suplementación con vitamina D en la pandemia de Covid-19 ha sido ampliamente debatido, con fuertes argumentos a favor y en contra. Los grupos que tradicionalmente exhiben deficiencia o insuficiencia de vitamina D, como los adultos mayores y los residentes de hogares de ancianos, y las poblaciones negras, asiáticas y étnicas minoritarias, son los mismos grupos que también se han visto afectados de manera desproporcionada por el Covid-19 ⁴⁰. La última actualización de la Cochrane a Mayo de 2021 ⁴¹ concluye que no hay evidencia suficiente para determinar los efectos beneficiosos ni perjudiciales de la administración de vitamina D como tratamiento de la Covid-19, sin embargo, la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, a pesar de la falta de evidencia sobre las dosis específicas de vitamina D para tratar la Covid-19 en adultos mayores, aconseja suplementar la vitamina D de forma protocolizada en base a opiniones de expertos ⁴².

En paralelo a investigaciones sobre el papel de la vitamina D en la tormenta de citocinas provocada por la Covid-19, y con el conocimiento de que la deficiencia de vitamina D está implicada en varias afecciones crónicas asociadas con un aumento de la inflamación y desregulación del sistema inmunológico, esta tesis pretende profundizar en cómo la deficiencia de la vitamina D puede relacionarse con patología inmune de elevada prevalencia en la infancia.

1.7.1 Vitamina D y diabetes mellitus tipo 1

La tasa de incidencia de diabetes mellitus tipo I infantil, según el estudio EURODIAB que recoge las incidencias de 23 centros europeos desde 1989 a 2008, ha aumentado un 3-4% anual de forma irregular ⁴³. Los factores medioambientales implicados en su desarrollo (horas de sol, temperatura, hábitos dietéticos y contaminación) son los mecanismos que justifican este aumento de incidencia ⁴⁴.

Se ha descrito una asociación inversamente proporcional entre la radiación UVB y la incidencia de diabetes infantil tipo 1, ajustado por la renta per cápita (estudio realizado en 51 regiones de diferentes lugares del mundo según los datos del “Diabetes Mondial Project Group”), lo que agregó un nuevo apoyo al concepto de la función de la vitamina D en la reducción del riesgo de DM1 ⁴⁵.

La presencia de receptores de vitamina D en las células beta pancreáticas puede abrir la implicación de ésta en la diabetes ⁷. Recientes revisiones y metaanálisis correlacionan la deficiencia de vitamina D con la DM1 en población pediátrica, otros estudios apoyan el papel de la suplementación con vitamina D en el embarazo y primera infancia para la reducción del riesgo de presentar diabetes tipo 1, aunque hay resultados controvertidos y no se han protocolizado pautas de suplementación para la prevención de la DM1. Los estudios más relevantes, así como revisiones y metaanálisis que analizan la asociación entre la influencia de la vitamina D (VD) en la diabetes tipo 1 infantil se recogen en la tabla 4.

Se postula la participación de la vitamina D en el desarrollo de la DM1 a través de dos mecanismos potenciales: predisposición genética o efecto inmunomodulador ⁴⁶. Varios estudios y metaanálisis sugieren una asociación significativa entre los polimorfismos del gen VDR y la susceptibilidad a la diabetes tipo 1 ⁴⁷⁻⁴⁹, aunque existen discrepancias, por lo que se requieren más estudios ^{50,51}.

El efecto inmunomodulador de la vitamina D está respaldado por la expresión del VDR en muchas de las células del sistema inmunológico y la presencia de todas las enzimas necesarias para transformar la vitamina D en su forma activa en macrófagos y células dendríticas. La 1,25(OH)D actúa sobre la diferenciación de los linfocitos Th1 y Th2, facilitando la respuesta Th2 (función antiinflamatoria) e inhibiendo a los linfocitos B (modula la producción de anticuerpos) ⁵².

Tabla 4: Principales estudios que analizan la influencia de la vitamina D en la diabetes tipo 1 infantil.

Estudios que analizan el nivel de VD en sujetos pediátricos con DM1			
Autor, país, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Resultados
Thorsen. Dinamarca. 2013 ⁵³	Casos y controles	907 niños con DM1 y 896 hermanos sanos	25(OH)D es 5,2% más alta en los DM1 que en sus hermanos
Litchfield. USA. 2013 ⁵⁴	Revisión sistemática	17 estudios, 6 comparan VD en DM1 vs sanos	6/6 estudios muestran 25(OH)D significativamente menor en DM1 vs controles.
Liu. China. 2015 ⁵⁵	Revisión sistemática y metaanálisis	10 estudios, se evalúa cifras de 25(OH) en DM1 y sanos	25(OH)D significativamente menor en niños con DM1 que en sanos (diferencia de medias = -0,60)
De Oliveira. India. 2018 ⁵⁶	Revisión sistemática y metaanálisis	30 estudios, se analiza la asociación entre deficiencia de VD entre DM1 y controles y riesgo de DM1	Diferencia significativa de medias de 25(OH)D entre sujetos con DM1 y controles (0.739 ± 0.067) y asociación entre déficit de 25(OH)D y riesgo de DM1 (OR= 1.640; 95% CI 1.18–1.28)
Estudios que analizan el efecto de la suplementación con VD en mujeres gestantes y recién nacidos y el riesgo de DM1			
Autor, país, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Resultados
EURODIAB Study Group. 1999 ⁵⁷	Casos y controles realizado en 7 centros europeos	820 sujetos con DM1 y 2335 controles, se recoge hábitos alimenticios y suplementación VD	La suplementación con VD en la infancia se asocia con un descenso del riesgo de desarrollar DM1. OR= 0.67; 95% CI 0.53 – 0.86
Hyppönen. Finlandia. 2001 ⁵⁸	Estudio de cohortes al nacimiento	10821 recién nacidos, suplemento VD primer año, seguimiento hasta los 31 años de DM1	Los niños suplementados de forma regular con 2000 UI/día de vitamina presentaron un RR=0.12; 95% IC 0.03–0.51, respecto a los no suplementados
Stene. Noruega. 2003 ⁵⁹	Estudio de casos y controles	545 niños con DM1 y 1668 controles, se recoge suplementación materna y al nacer	El uso de aceite de bacalao en el 1er año de vida se asocia a un menor riesgo de DM1 (OR=0.74; 95% CI= 0.56, 0.99). No asociación

			con oros suplementos ni consumo materno
Dong. China. 2013 ⁶⁰	Metaanálisis	3 estudios que analizan la suplementación en mujer gestante, 8 estudios la suplementación en recién nacidos	Ninguno muestra asociación entre ingesta materna de VD y riesgo de DM1 en la descendencia. 5/8 estudios muestran asociación inversa entre ingesta de VD y riesgo DM1
Serensen. Noruega. 2016 ⁶¹	Estudio de casos y controles	113 casos con DM1 y 220 controles, se analiza nivel de VDBP y 25(OH)D durante la gestación	Menores niveles de 25(OH)D y VDBP durante el 3er trimestre del embarazo se asociaron a un mayor riesgo de DM1 en la descendencia, no en 1er y 2 ^a trimestre
Estudios que analizan el efecto de la suplementación con VD en sujetos pediátricos con DM1			
Autor, país, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Resultados
Zipitis. Reino Unido. 2008 ⁶²	Revisión sistemática y metaanálisis	5 estudios, se analiza el efecto de la suplementación con VD y el riesgo de desarrollar DM1	Menor riesgo de DM1 en los niños suplementados vs no suplementados (OR=0.71; 95% CI 0.60 – 0.84); evidencia de efecto dosis-respuesta
Savastio. Italia. 2016 ⁶³	Estudio transversal	141 sujetos con DM1. Si 25(OH)D <30ng/ml se suplementan con 1000UI/día de VD durante 17 meses	Individuos con 25(OH)D <10 ng/dl mostraban unos requerimientos de insulina y valores de hemoglobina A1c más altos
Sharma. India. 2017 ⁶⁴	Estudio aleatorizado controlado a doble ciego	52 niños con DM1; 26 reciben VD 60000 UI x 6 meses + insulina y 26 insulina	Grupo suplementado presentan péptido C más alto que el grupo control. No diferencias en hemoglobina A1c ni dosis de insulina

1.7.2 Vitamina D y patología alérgica

De igual forma que hemos comentado con la diabetes, también existe un aumento de la incidencia de fenómenos alérgicos en pediatría, especialmente se ha descrito un importante incremento de la prevalencia de la alergia alimentaria ⁶⁵. La Sociedad Española de Inmunología Clínica, Alergología y Asma Pediátrica (SEICAP) estima que un 25% de la población infantil padece algún tipo de enfermedad alérgica, lo que representa cerca de 2 millones de niños en toda España y cada año aumenta un 2% el número de niños con alergia ⁶⁶.

Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre el riesgo de enfermedades alérgicas y la mayor latitud, la menor radiación UVB y los nacidos durante los meses de invierno ^{67,68}.

La vitamina D tiene efectos conocidos sobre el sistema inmunológico que pueden ser importante en el desarrollo, la gravedad y el curso de enfermedades alérgicas ⁶⁹. Los estudios realizados en las últimas décadas han encontrado asociación entre el bajo nivel de vitamina D con asma, rinitis alérgica, sensibilización a aeroalérgenos y dermatitis atópica, aunque otros autores y estudios recientes que han utilizado aleatorización mendeliana para investigar una relación causal y evitar factores confusores residuales, no encontraron esta evidencia. Por otro lado, la suplementación con vitamina D para reducir el riesgo de sensibilización y clínica alérgica, ya sea en la infancia temprana o durante la gestación, concuerdan en no presentar beneficio. Por último, pocos estudios analizan el papel de añadir vitamina D al tratamiento de la patología alérgica ha presentado discretos beneficios. En la tabla 5 se recogen los principales estudios y revisiones que resumen estas conclusiones.

Pese a la falta de evidencia sobre una aplicabilidad clínica en el beneficio de la suplementación con vitamina D para la prevención de patología alérgica, todos los estudios realizados, se basan en una mejoría según síntomas clínicos (dermatitis, sibilancias, rinitis...) siendo escasos los estudios que parten de la causa concreta que desencadena la alergia. En esta línea, el estudio más potente realizado hasta la fecha, el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ⁷⁰, analizó la asociación entre la vitamina D y los alérgenos más comunes en Estados Unidos; encontrando una asociación significativa en sujetos de 1 a 21 años con alergias al cacahuete, ambrosía (variedad herbácea frecuente en Norteamérica), roble, perro, cucaracha, especies de *Alternaria*, camarón, pasto Ryegrass y Bermuda (tipos de gramínea similar al césped), abedul y cardo.

Nuestro estudio se inspira en paralelo a esta línea de investigación, analizando si el nivel de vitamina D se relaciona con las IgE específicas a los alérgenos más frecuentes en nuestro medio y no con la sintomatología producida. Esto puede reabrir de nuevo el papel de la suplementación con vitamina D en la prevención y manejo de la alergia según el alérgeno causante y no la clínica producida.

Tabla 5: Principales estudios que analizan la influencia de la vitamina D en la patología alérgica en la infancia

Estudios que analizan el nivel de VD en sujetos pediátricos con patología alérgica			
Autor, país, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Conclusiones
Kim. Corea del Sur. 2016 ⁷¹	Revisión sistemática y metaanálisis	19 estudios observacionales sobre rinitis alérgica (incluye adultos y niños)	Asociación inversa en rinitis alérgica sólo en niños; OR= 0.75; 95% IC 0.58- 0.98
Aryan. Iran. 2017 ⁷²	Revisión sistemática y metaanálisis	21 estudios observacionales sobre sensibilización y rinitis alérgicas (incluye adultos y niños)	En niños, asociación inversa en sensibilización alérgica, OR=0.54; 95% IC 0.43- 0.68 para suficiencia VD. No asociación con rinitis alérgica
Amirian. Iran. 2017 ⁷³	Revisión	14 estudios, se analiza la asociación entre 25(OH)D y patología atópica en niños	Asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica: resultados variables: 10 relación inversa, 4 sin asociación/controversia
Hypponen. Reino Unido. 2009 ⁷⁴	Transversal	7288 sujetos (adultos y niños), se analiza la asociación con nivel de IgE	Asociación no lineal en forma de “U”: niveles bajos y altos de 25(OH)D se asociaron con IgE elevada
Manousaki. Reino Unido. 2017 ⁷⁵	Estudio randomizado mendeliano	33996 sujetos (adultos y niños), asociación con polimorfismos asociados a 25(OH)D	Asma, dermatitis atópica o niveles de IgE: no asociación
Estudios que analizan el efecto de la suplementación con VD en gestantes o en la primera infancia y el riesgo de patología alérgica en pediatría			
Autor, país, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Conclusiones
Yepes-Núñez. 2018. ⁷⁶	Revisión sistemática	29 estudios, se analiza la suplementación con VD en gestantes, madres lactantes y niños	No beneficio en la prevención dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma, ni alergia alimentaria
Bäck. Suecia. 2009 ⁷⁷	Estudio de cohortes	123 niños, dosis varias de VD, seguimiento hasta	No beneficio en la prevención dermatitis atópica, rinitis alérgica,

		los 6 años	asma. Más incidencia de dermatitis atópica en los que recibieron dosis más altas (entre 500 y 1000UI/día)
Maslova. Dinamarca. 2013 ⁷⁸	Estudio de cohortes al nacimiento	44825 niños, se recoge el consumo materno de VD (media 460UI/día)	No beneficio en asma ni rinitis alérgica
Estudios que analizan el efecto de la suplementación con VD en sujetos pediátricos con patología alérgica			
Autor, país, año	Tipo de estudio	Características del estudio	Conclusiones
Martineau. 2016 ⁷⁹	Revisión Cochrane	7 ensayos, supone 435 niños, beneficio de suplementación en asma	Asma: beneficio de suplementación sólo para reducir exacerbaciones
Kim. Corea del Sur. 2016 ⁷¹	Revisión sistemática y metaanálisis	4 estudios sobre suplementación en dermatitis atópica	Reducción scores de severidad del eccema (diferencia de medias= -5.85)

2. HIPÓTESIS, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

2.1 HIPÓTESIS:

La insuficiencia de vitamina D en niños y adolescentes se relaciona con una mayor morbilidad en aquellos sujetos que presentan patología de etiología inmune, concretamente la diabetes mellitus tipo 1 y la alergia.

2.2 OBJETIVOS:

2.1.1. Objetivo principal:

Analizar la relación entre la deficiencia (25(OH)D < 20ng/ml) e insuficiencia (25(OH)D < 30ng/ml) de vitamina D y factores de riesgo/gravedad en patologías de etiología inmune de elevada prevalencia en la edad pediátrica:

- Diabetes tipo 1: analizar la relación entre los niveles de 25(OH)D al debut diabético en niños y adolescentes y las variables antropométricas y analíticas al inicio de la enfermedad y después de un año de evolución.
- Sensibilización alérgica: analizar la relación entre los niveles de 25(OH)D e IgE específica para los alérgenos más frecuentes en nuestro medio en niños y adolescentes

2.1.2. Objetivos secundarios:

Estudio retrospectivo de sujetos pediátricos con diabetes mellitus tipo 1: relación entre los valores de 25(OH)D y parámetros analíticos y antropométricos al debut diabético.

- Conocer la prevalencia de déficit e insuficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos con diabetes mellitus tipo 1 en el momento del debut.

- Analizar la posible asociación entre la variación de los parámetros analíticos tras 6 – 12 meses de evolución de la enfermedad y las cifras de vitamina D al debut de la diabetes.

- Analizar la posible asociación entre niveles de 25(OH)D y estacionalidad.

- Analizar la posible asociación entre niveles de 25(OH)D y edad.

Estudio retrospectivo de sujetos pediátricos con sospecha clínica de alergia: relación entre los valores de 25(OH)D y la IgE específica a los alérgenos más habituales en nuestro medio.

- Conocer la prevalencia de déficit e insuficiencia de vitamina D en población pediátrica con sospecha de alergia.

- Analizar la posible asociación entre frecuencia de IgE específica a diferentes alérgenos positiva (“plurialergia”) e insuficiencia de vitamina D.
- Analizar la posible asociación entre niveles de 25(OH)D y estacionalidad.
- Analizar la posible asociación entre niveles de 25(OH)D y edad.

2.3 METODOLOGÍA:

2.3.1. Estudio 1 (Vitamina D y Diabetes Mellitus tipo 1):

- Tipo de estudio: transversal retrospectivo
- Criterios de inclusión: sujetos pediátricos (menores de 15 años) diagnosticados en el Hospital Son Espases (Palma de Mallorca) de DM1. El diagnóstico de DM1 se ha realizado conforme a los criterios de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) 2018⁸⁰.

TABLA 6: Criterios de diabetes mellitus (ISPAD 2018):

- Hiperglucemia (glucemia >200mg/dl) y clínica cardinal (poliuria y polidipsia) en cualquier momento, sin necesidad de estar en ayunas
- Sujeto sin clínica se ha de cumplir uno de los tres siguientes, confirmado en 2 ocasiones:
 - 1-Glucemia en ayunas > 126 mg/dl
 - 2- Glucemia > 200 mg/dl tras 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa
 - 3-Hemoglobina glicosilada > 6,5%

Para ser definida como DM1 ha de presentar positividad en algún autoanticuerpo relacionado con la diabetes: anti GAD, IA2, IAA y/o ZnT8.

-Criterios de exclusión: Se excluye a los sujetos que no presentan una determinación de 25(OH)D al inicio de la enfermedad, ya que no es una determinación protocolizada analizar al debut y no es solicitada a todos los pacientes. Se excluye a los sujetos con diabetes tipo 2, diabetes de la edad madura de presentación juvenil (MODY), diabetes neonatal o diabetes secundaria a otras patologías.

-Duración del estudio: se recogen los casos diagnosticados desde abril de 2012 (fecha de inicio del programa informático de laboratorio actual; Igestlab ®) hasta marzo de 2019: 7 años completos.

-Variables demográficas y antropométricas: edad, sexo, etnia, obesidad (Z-score > 2 desviaciones estándar (DS) del índice de masa corporal (IMC) según el estudio español

de crecimiento 2010 ⁸¹), criterios de cetoacidosis si/no (según criterios ISPAD ⁸²) estacionalidad del mes de nacimiento y estacionalidad del debut diabético.

TABLA 7: Criterios de cetoacidosis diabética (ISPAD 2018):

- 1- Hiperglucemia: glucosa sanguínea >200mg/dl
- 2- pH venoso <7.3 o bicarbonato en sangre <15nmol/l
- 3- Cetonemia (3-hidroxibutirato >3nmol/l) o cetonuria moderada o severa

-Mediciones de laboratorio al debut: cetonemia capilar, pH, bicarbonato, glucosa venosa, creatinina, enzima transaminasa glutámico pirúvica (GPT), calcio, fósforo, sodio, potasio, hormona tiroestimulante (TSH), levotiroxina libre (FT4), péptido C, hemoglobina A1c y 25(OH)D. Mediciones de laboratorio a los 6-12 meses del debut: glucosa venosa, creatinina, GPT, calcio, fósforo, sodio, potasio, TSH, FT4, IgA antitransglutaminasa, péptido C, hemoglobina A1c y 25(OH)D.

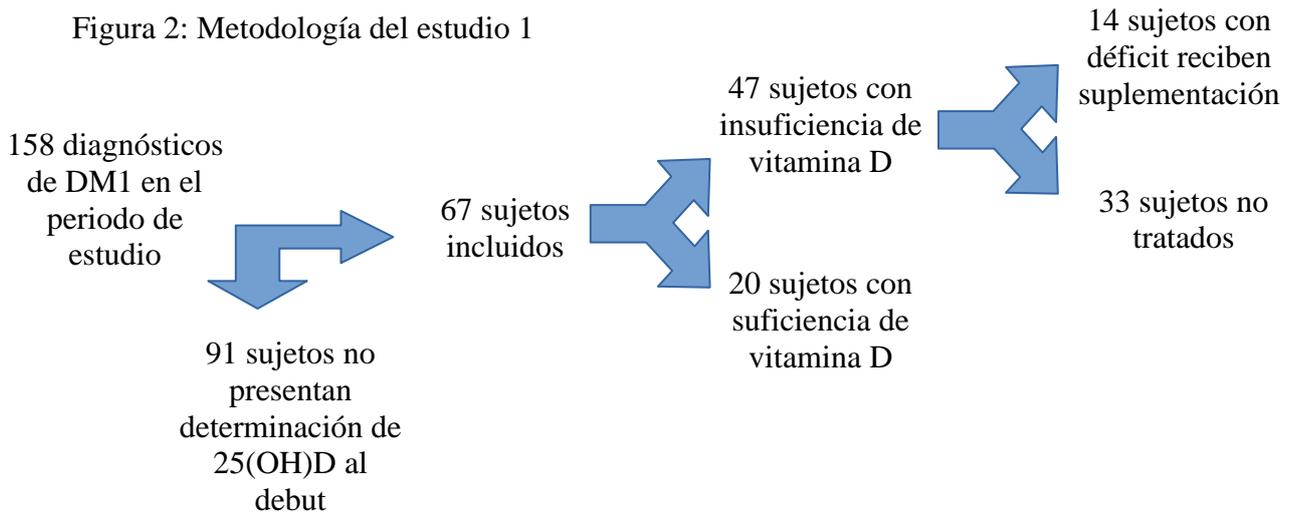
-Los sujetos que recibieron tratamiento al debut diabético fueron excluidos en el análisis sobre la evolución de la hemoglobina glicosilada. Al ser pocos sujetos los que fueron suplementados con vitamina D (sólo 14 casos), no ha sido posible analizar si la suplementación ha supuesto una mejora en la hemoglobina glicosilada.

-Se recoge la dosis de tratamiento con colecalciferol de los sujetos que recibieron suplementación (según protocolo de nuestro hospital, si 25(OH)D <20 ng/ml).

-Análisis estadístico: Se utiliza el test de Kolmogorov-Smirnov y gráficos de normalidad para determinar si las variables siguen una distribución normal. Las variables de distribución normal se expresan como media \pm DS, la distribución no normal como mediana y rango intercuartílico y las variables categóricas como porcentaje. Para evaluar las diferencias entre grupos, se utiliza el test “t de student” o la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas; y el test chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Las correlaciones se examinan por la correlación de rangos de Spearman o Pearson. Se utilizan modelos de regresión logística binaria para identificar predictores de insuficiencia de 25(OH)D (<30 ng/ml), tomando la suficiencia de 25(OH)D (\geq 30 ng/ml) como referencia (odds ratio (OR)=1). El análisis se ha llevado a cabo usando el método de “stepwise backward”. Se utiliza el paquete de estadística Statistcal Package for Social Sciences (SSPS) 23.0. Se considera indicador de una diferencia significativa un valor de $p < 0,05$.

- Aprobación por el comité ético de las Islas Baleares: número de referencia IB 3882/19 PI.

Figura 2: Metodología del estudio 1



2.3.2. Estudio 2 (Vitamina D y sensibilización alérgica):

-Tipo de estudio: transversal retrospectivo

-Criterios de inclusión: se incluye a todos los sujetos menores de 15 años a los que se ha realizado la determinación sérica de Phadiatop® o Phadiatop Infant® de todos los hospitales públicos de las Islas Baleares (se centralizan en el Hospital Son Espases). Esta muestra inicial recoge todos los sujetos con sospecha clínica de patología alérgica. El Phadiatop® / Phadiatop Infant® es la prueba sérica indicada como screening ante sospecha de alergia (Phadiatop® contiene una mezcla de los neumoaérgenos más prevalentes en nuestro medio, responsables de más del 90% de la sensibilización en niños mayores de 5 años; y Phadiatop Infant® agrega alérgenos alimentarios que representan más del 98% de los antígenos responsables de la sensibilización alérgica en niños menores de 5 años)⁸³. De estos sujetos, se incluye a aquellos que presentan una determinación de 25(OH)D obtenida un año antes o después de la determinación de Phadiatop®. Las indicaciones para determinar la 25(OH)D son aquellos sujetos con sospecha clínica de raquitismo / osteomalacia, presencia de hipocalcemia o hipofosfatemia o factores de riesgo de déficit de vitamina D (patología crónica hepática o renal, malabsortiva, desnutrición, falta de exposición solar, obesidad, tratamiento anticonvulsivo, hormona de crecimiento, glucocorticoides o fármacos contra el sida)^{15,21}. Por tanto, la muestra final supone todos los sujetos pediátricos con sospecha clínica de alergia (independientemente de la sintomatología que presente) y riesgo de hipovitaminosis D.

-Criterios de exclusión: De la muestra inicial obtenida, se excluyen aquellos sujetos que carecen de una determinación de 25(OH)D un año antes o después del estudio de alergia, y en caso de varias determinaciones de 25(OH)D repetidas en un mismo sujeto, se selecciona la más próxima a la fecha de determinación del Phadiatop®.

-Duración del estudio: se recogen las determinaciones realizadas desde enero de 2012 hasta diciembre de 2018.

-Variables demográficas: edad, sexo y estación de extracción de la muestra de 25(OH)D.

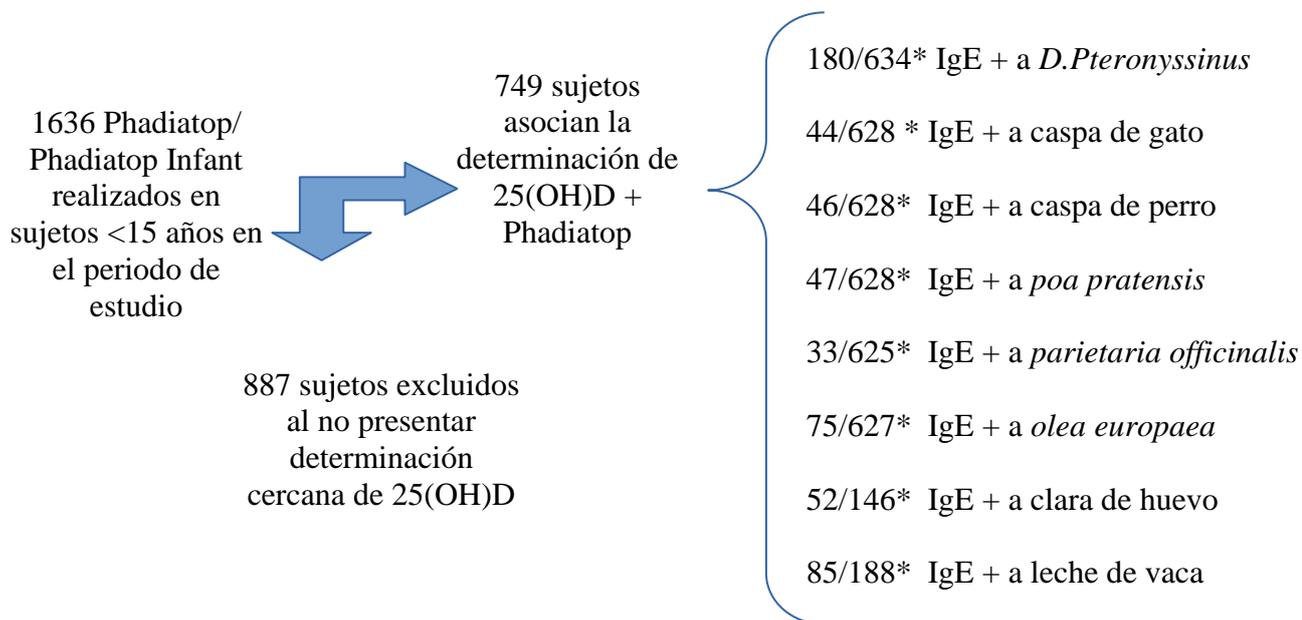
-Variables analíticas: hemograma completo (linfocitos, leucocitos, neutrófilos, eosinófilos, hemoglobina y plaquetas), inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgE, IgG e IgM) e IgE específica a: Dermatophagoides Pteronyssinus (D. Pteronyssinus) especie más común de ácaro del polvo en Europa, caspa de perro y gato, césped (Poa Pratensis), oliva (Olea Europaea), polen de parietaria (Parietaria Officinalis), clara de huevo y leche. Según los protocolos de alergia, si la prueba es Phadiatop® /Phadiatop Infant® es > 0.35 kU/l (resultado positivo) se lleva a cabo en una segunda fase, en la misma muestra de sangre, las IgE específicas a los alérgenos contenidos en Phadiatop®. Sin embargo, si el resultado es negativo, no se realizan más determinaciones, ya que la probabilidad de alergia es muy baja (valor predictivo negativo entre el 90 y 99% según estudios⁸³). La IgE específica se considera positiva si es > 0.35 kU/l.

-Cálculo de tamaño muestral: Se pretende hacer un análisis comparativo entre los sujetos con suficiencia de vitamina D (≥ 30 ng/ml), e insuficiencia (< 30 ng/ml), tomando como referencia los puntos de corte de la guía de práctica clínica de la sociedad endocrina ²¹ y la recomendación de establecer el corte en 30 ng/ml para patología no ósea. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta inferior a 0,2 en un contraste bilateral, fueron necesarios 140 sujetos en el primer grupo (suficiencia de vitamina D) y 210 sujetos en el segundo grupo (insuficiencia de vitamina D) para encontrar una diferencia estadística significativa; que se esperaba que fuera de 0,25 en el grupo 1 y de 0,4 en el grupo 2, según el estudio de Sharief et al ⁷⁰. Se anticipó una tasa de abandono del 10%.

-Análisis estadístico: La estadística descriptiva se representa como mediana con valores máximos y mínimos para la distribución no normal y media \pm DS para las variables de distribución normal. Para la comparación entre grupos se utiliza el test “t de Student” o la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas; y el test chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas. Las correlaciones se examinan por la correlación de rangos de Spearman o Pearson. Se utilizan modelos de regresión logística binaria para indentificar predictores de insuficiencia (< 30 ng/ml) o deficiencia de 25(OH)D (< 20 ng/ml), tomando la suficiencia de 25(OH)D (≥ 30 ng/ml) como referencia (OR=1). El análisis se ha llevado a cabo usando el método de “stepwise backward”. Se utiliza el paquete de estadístico SSPS 23.0 para los cálculos estadísticos. Se considera indicador de una diferencia significativa un valor de $p < 0,05$.

-Aprobación por el comité ético de las Islas Baleares: número de referencia IB 3942/19 PI.

Figura 3: Metodología del estudio 2



*Las diferencias en el denominador para cada alérgeno, son debidas a que el facultativo decide que IgE específica quiere determinar (en función de la clínica, la estacionalidad, antecedentes...) por lo que no todos los 749 sujetos incluidos, presentan la determinación de todos los alérgenos.

3. NÚCLEO CENTRAL DE LA TESIS

3. NÚCLEO CENTRAL DE LA TESIS

3.1 Estudio 1: El estado de vitamina D está relacionado con la gravedad al inicio de la diabetes y un peor control glucémico

Segovia-Ortí R, Barceló Bennassar A, de Sotto-Esteban D and Sanchís Cortés P. Vitamin D status is related to severity at onset of diabetes and worse glycemic control. J Pediatr Endocrinol Metab 2020; aop. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0149>

Estudio retrospectivo realizado en sujetos pediátricos con el objetivo de evaluar si los niveles de 25(OH)D al debut de la DM1 se relacionan con las variables analíticas de peor pronóstico de la enfermedad al inicio y al año de desarrollo de la enfermedad.

Se recogen a todos los niños y adolescentes menores de 15 años diagnosticados de DM1 en el Hospital Son Espases, entre marzo de 2012 y abril de 2019 que presentan una determinación inicial de 25(OH)D. Un total de 67 niños y adolescentes son incluidos.

La insuficiencia de vitamina D (25(OH)D < 30ng/ml) se relacionó con la edad, la hemoglobina glicosilada y la creatinina al debut diabético. El análisis de correlación bivariado ajustado por edad mostró una correlación significativamente positiva de vitamina D con pH (r = 0.279), bicarbonato (r = 0.338) y FT4 (r = 0.293) (figuras 4-6). Se encontró una mayor disminución de la hemoglobina glicosilada en aquellos sujetos cuya 25(OH)D sérica basal era > 30 ng/ml (figura 7); habiendo sido excluidos de este análisis los 14 pacientes que recibieron suplementación con vitamina D, por presentar cifras de vitamina D <20ng/ml. Las variables independientes asociadas con la insuficiencia de vitamina D fueron la edad (OR= 1,2) y la temporada de invierno (OR = 10,52).

La prevalencia de niños y adolescentes con DM1 de nuestra muestra con deficiencia de vitamina D es del 20 %, y de insuficiencia del 51 % (figura 8).

Con este estudio concluimos que la hipovitaminosis D está relacionada con aquellas variables bioquímicas que suponen una mayor severidad en el momento de diagnóstico de la DM1 y un peor control glucémico, definido por la hemoglobina glicosilada, tras un año de evolución.

Figura 4: Correlación positiva entre 25(OH)D y pH

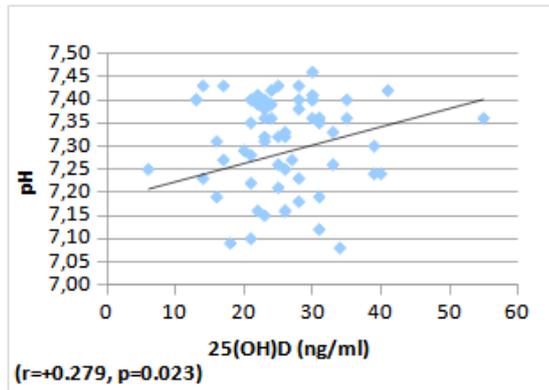


Figura 5: Correlación positiva entre 25(OH)D y bicarbonato

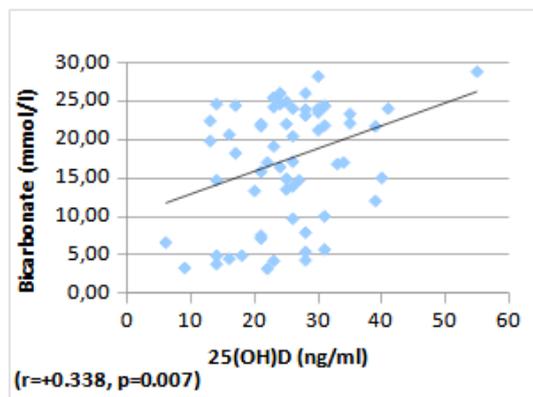


Figura 6: Correlación positiva entre 25(OH)D y tiroxina libre (FT4)

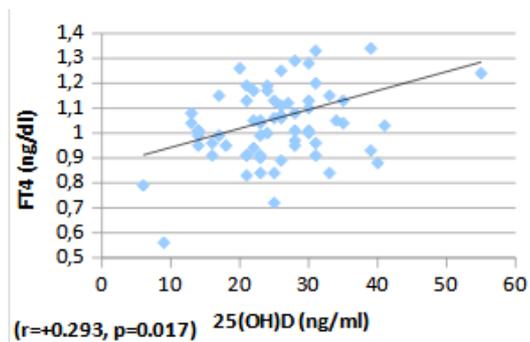
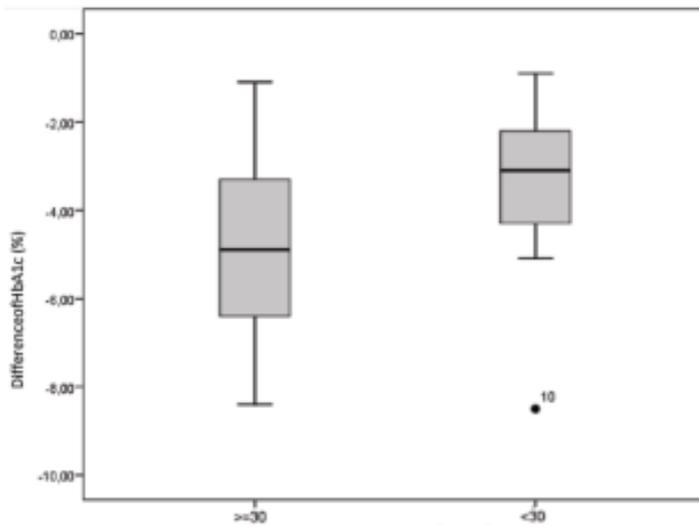
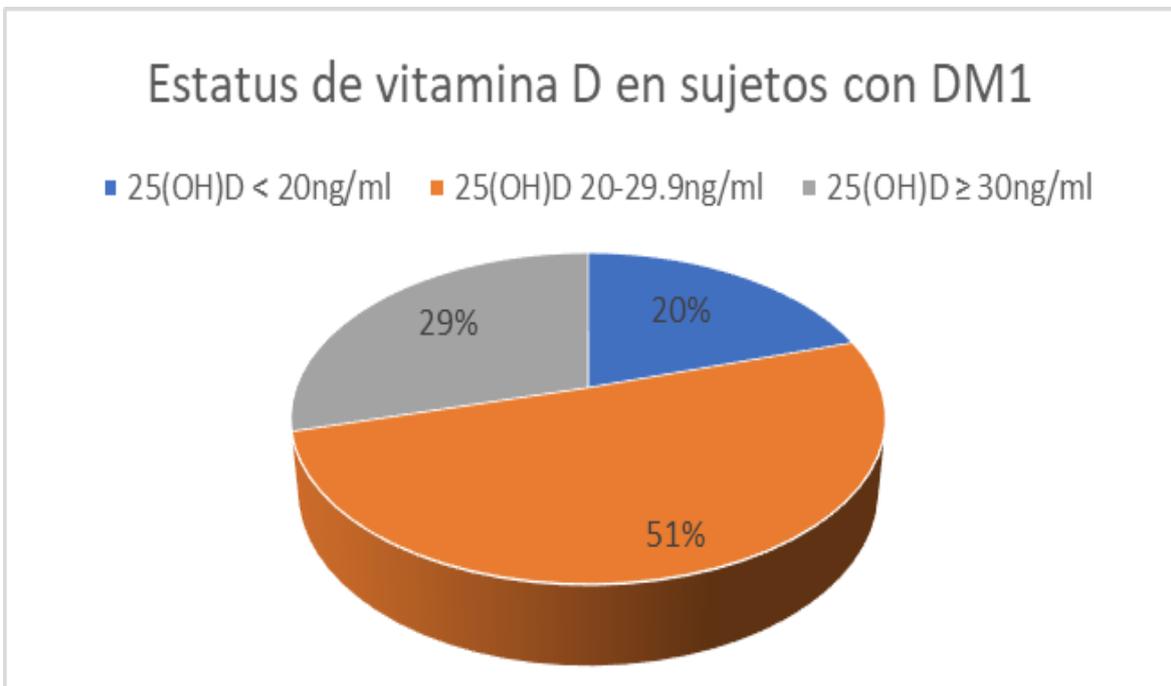


Figura 7: Reducción de la hemoglobina glicosilada en sujetos con suficiencia vs insuficiencia de vitamina D al debut



*Diagrama de cajas: Los bigotes hacen referencia a los valores mínimos y máximos, sin considerar el punto extremo “10” que se considera atípico por estar fuera del rango intercuartílico x 1.5.

Figura 8: Prevalencias de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D en niños y adolescentes con DM1



3.2 Estudio 2: Asociación entre el estatus de vitamina D y la sensibilización alérgica en sujetos pediátricos en las Islas Baleares

Segovia- Ortí R, Barceló Bennasar A, De Sotto-Esteban D, Sanchís Cortés P and Pons J. Association between vitamin D status and allergen sensitization in pediatric subjects in the Balearic Islands. Pediatr Allergy Immunol. 2021; 00:1– 7. <https://doi.org/10.1111/psi.13513>

Estudio retrospectivo realizado en sujetos pediátricos con el objetivo de evaluar si los niveles de 25(OH)D se relacionan con la IgE específica para los alérgenos más frecuentes en nuestro medio.

Se incluyen a todos los niños y adolescentes menores de 15 años de las Islas Baleares con una determinación de Phadiatop® o Phadiatop Infant® y una determinación de 25(OH)D sérica, ambas muestras determinadas como máximo con un año de diferencia, desde enero de 2012 a diciembre de 2018.

Se incluye a un total de 749 sujetos, de los cuales se recoge la IgE específica a Dermatophagoides Pteronyssinus, caspa de perros y gatos, poa pratensis, parietaria officinalis, olea europea, clara de huevo y leche de vaca; así como análisis de hemograma completo e inmunoglobulinas.

El análisis por subgrupos, según deficiencia, insuficiencia o suficiencia de 25 (OH) D mostró una asociación con la edad, Phadiatop®, la mayor frecuencia de sensibilización alérgica (número de IgEs específicas positivas) e IgE específica contra D. Pteronyssinus y la caspa de perros y gatos ($p < 0,05$). La regresión logística, en comparación con los niveles de vitamina D superiores a 30 ng/ml después del ajuste por edad, mostró que la deficiencia de 25(OH)D se asoció con D. Pteronyssinus (OR 1,90; 95% IC = 1,25-2,90) y caspa de perro (OR= 2,10; 95% IC = 1,10 - 4,02); mientras que la insuficiencia de 25(OH)D se asoció con la caspa de gato (OR = 2,46; 95% IC = 1,15-5,28) y también con D. Pteronyssinus (OR = 1,55; 95% IC = 1,06-2,29) ($p < 0,05$) (figura 9). No se encontraron asociaciones entre los niveles de 25(OH)D y otros parámetros analíticos.

La prevalencia de niños y adolescentes con sensibilización alérgica confirmada (alguna IgE específica positiva) de nuestra muestra con deficiencia de vitamina D es del 26 %, y de insuficiencia del 40% (figura 10).

Con este estudio concluimos que el nivel de vitamina D se asocia con sensibilización a D. Pteronyssinus y caspa de perro y gato en niños y adolescentes, así como el número de IgE positiva a diferentes alérgenos (“plurialergia”).

Figura 9: Resultados de la regresión logística del estudio 2 (* si $p < 0.05$)

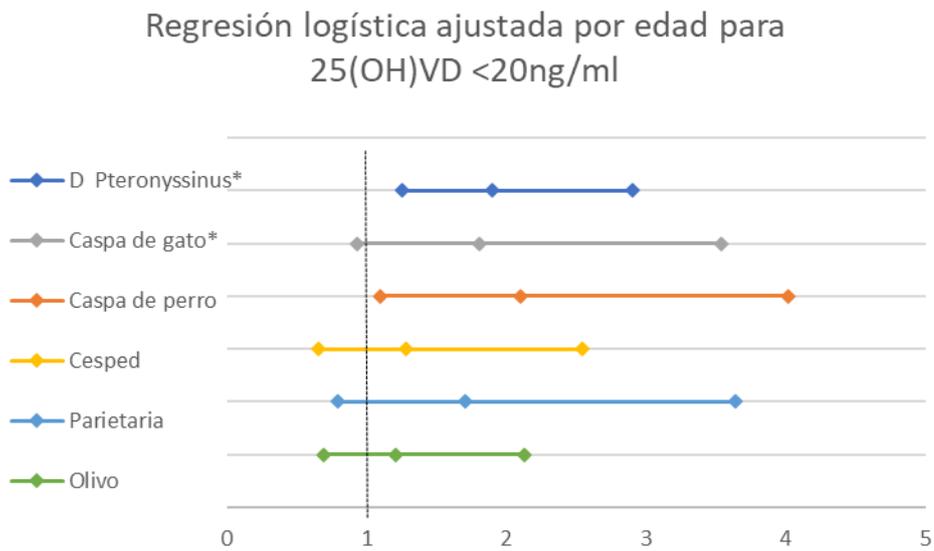
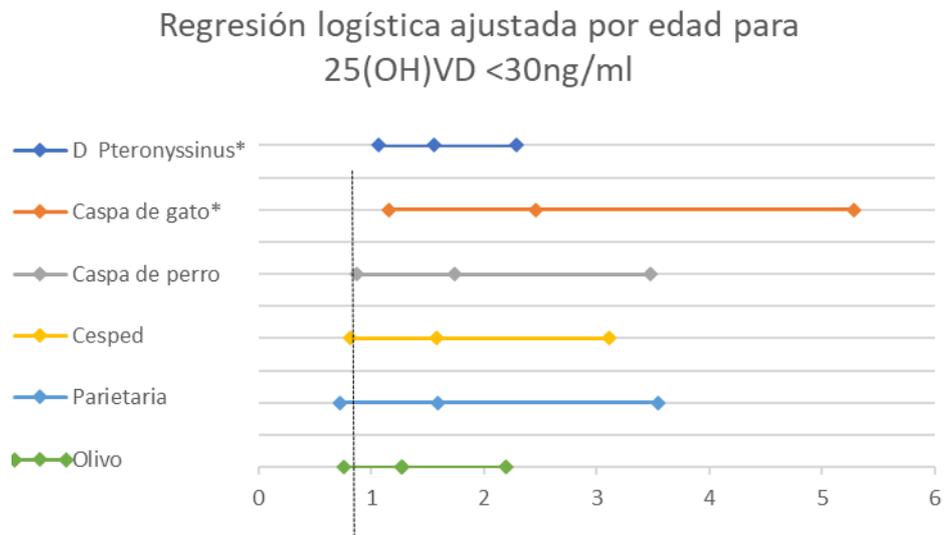
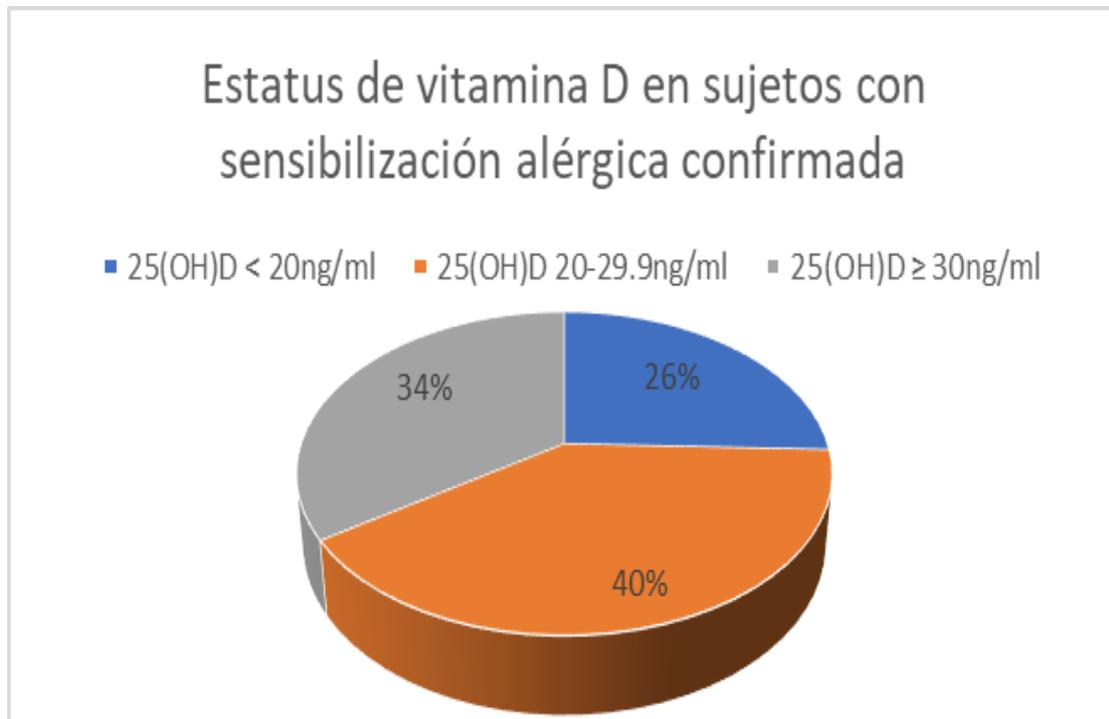


Figura 10: Prevalencias de suficiencia, insuficiencia y deficiencia de 25(OH)D en niños y adolescentes con sensibilización alérgica confirmada



4. DISCUSIÓN

4. DISCUSIÓN

4.1 Estudio 1: El estado de vitamina D está relacionado con la gravedad al inicio de la diabetes y un peor control glucémico

El resultado más relevante de este estudio es la asociación encontrada entre la insuficiencia de vitamina D y las variables bioquímicas sugestivas de una mayor severidad del debut: mayor hemoglobina glicosilada y creatinina. Además se ha encontrado una correlación positiva entre la vitamina D y levotiroxina, pH y bicarbonato. Por contra, no hemos encontrado resultados estadísticamente significativos entre la 25(OH)D y la presencia o no de cetoacidosis ($p=0.069$), probablemente debido a que sólo 6 de los 31 niños que debutaron con cetoacidosis presentaron cifras de insuficiencia de vitamina D.

La asociación entre el grado de acidosis (pH y bicarbonato) con la vitamina D, ha sido reportada por varios autores. Mencionar la revisión de Iqbal⁸⁴, que concluye que la 25(OH)D era más baja en pacientes con cetoacidosis al debut, pero discute estos resultados si la acidosis puede alterar el metabolismo de la vitamina D: Huynh⁸⁵ observó que la corrección de acidosis normalizaba las cifras de 25(OH)D en el 83,3% de los niños (aunque sólo 12 niños con cetoacidosis diabética tenía deficiencia de vitamina D) y Al-Zubeidi⁸⁶ observó que tras la resolución de la acidosis la 25(OH)D aumentaba un promedio de 5 ng / mL. Devidayal⁸⁷, no encontró mejora de la 25(OH)D tras la normalización del bicarbonato.

Por otra parte, la asociación entre FT4 y vitamina D en el debut diabético ha sido escasamente reportada, únicamente un artículo que analiza diferentes variables en sujetos con DM1 con dislipemia concomitante⁸⁸, encuentra diferencias en la FT4 entre los sujetos con suficiencia o no de vitamina D, aunque no da una posible explicación a este hallazgo. Consideramos que esta reducción de la FT4 al debut diabético pueda ser debida al “síndrome del eutiroideo enfermo”, descrito en pacientes críticos, también reportado en sujetos al debut diabético⁸⁹. Del mismo modo, la asociación entre creatinina y vitamina D no ha sido previamente descrita en el debut de la DM1. Una posible explicación a este hallazgo puede ser la reducción del volumen intravascular secundario a la deshidratación característica del debut diabético por la diuresis osmótica, que ocasiona una elevación de la creatinina, por tanto, reflejo de una mayor severidad de la cetoacidosis.

Por último, la mayor disminución en las cifras de hemoglobina glicosilada al año de evolución de la diabetes, reflejo de un mejor control glucémico, entre el grupo de pacientes que partían con suficiencia de vitamina D, respecto a los que presentan insuficiencia al debut ($-4.79 \pm 2.25\%$ vs $-3.39 \pm 1.87\%$). Aljabri et al. reporta una correlación negativa entre la hemoglobina glicosilada y la vitamina D ($r=-0.374$; $p=0.003$)⁹⁰; así como diversos autores han descrito una mejora del control glucémico tras la suplementación con vitamina D, tanto en la reducción de hemoglobina glicosilada⁹¹⁻⁹³ como en la disminución de la caída de la función de las células beta

pancreáticas ⁹⁴. Sin embargo, la revisión y metaanálisis sobre el efecto en el control glucémico tras la suplementación con vitamina D no ha mostrado suficiente evidencia para recomendarla de forma sistemática de vitamina D en sujetos con diabetes ^{95,96}.

4.2 Estudio 2: Asociación entre el estatus de vitamina D y la sensibilización alérgica en sujetos pediátricos en las Islas Baleares

En este estudio hemos reportado la asociación entre el estatus de vitamina D y la sensibilización alérgica a D. Pteronyssinus, caspa de perro y gato; tanto en el análisis de chi-cuadrado al agrupar la muestra según suficiencia, insuficiencia o deficiencia de vitamina D, como en el análisis continuo de regresión logística.

La asociación entre vitamina D y ácaros del polvo es la más reportada ⁹⁷⁻⁹⁹. Existen pocos estudios que analicen la asociación entre vitamina D e IgE específica a caspa de perro o gato, sólo el estudio NHANES reporta asociación para sujetos menores de 21 años para la IgE específica a perro (OR=2.32; 95% IC = 1.19 – 4.54 para una 25(OH)D <15ng/ml) e IgE específica a gato (OR=1.44; 95% IC = 1.04 – 2.00 para una 25(OH)D entre 15 y 29 ng/ml). Sin embargo, este estudio no encuentra asociación entre 25(OH)D y D. Pteronyssinus ⁷⁰.

En la revisión bibliográfica sobre vitamina D y alergia a ácaros del polvo y epitelio de animales, existen varios estudios que analizan el beneficio de añadir vitamina D3 vs placebo a la inmunoterapia subcutánea para estos tres alérgenos. Por un lado, se ha encontrado beneficio de añadir vitamina D al tratamiento para la alergia al gato ¹⁰⁰ y D. Pteronyssinus ¹⁰¹ en ratones sensibilizados; así como se han reportado beneficios clínicos en niños asmáticos al añadir vitamina D (650UI/día) a la inmunoterapia subcutánea para la alergia a ácaros del polvo ¹⁰². Otro estudio que valora si la suplementación con vitamina D (4000UI/día) vs placebo ayuda a prevenir exacerbaciones severas en niños con asma e insuficiencia a vitamina D, no encuentra diferencias en los niveles séricos de IgE específica a D. Pteronyssinus, aunque no valora la existencia de cambios clínicos ¹⁰³.

Por otra parte, la asociación entre los niveles de vitamina D y Phadiatop también ha sido descrita por otros autores ^{14,76}, pero la asociación con la frecuencia de alérgenos positivos o “plurialergia” sólo ha sido reportada en el estudio NHANES ⁷⁰.

4.3 Prevalencia de déficit e insuficiencia de vitamina D en pacientes pediátricos al debut de la diabetes mellitus tipo 1 o con sospecha de alergia

Aun sin ser ninguna de las muestras de nuestros estudios representativa de toda población infantil de las Islas Baleares, curiosamente, la prevalencia del déficit de vitamina D (cifras <20 ng/ml) encontradas en ambos estudios se sitúa entre el 20 - 26% y de insuficiencia (25(OH)D entre 20-29.9 ng/ml) del 40 – 50%.

Como hemos presentado en la introducción, la prevalencia estimada de déficit de vitamina D en España es muy variable según el estudio realizado y la edad de los sujetos incluidos. Por su amplia muestra y margen de edades, el estudio de Durá-Travé puede ser el más representativo ³⁵, el cual reporta una prevalencia de deficiencia del 12,7% en niños sanos entre 3 y 15 años (cifras bastante mejores que las nuestras) y del 44,9% de insuficiencia; muy similares a las nuestras.

Respecto a la prevalencia de déficit de vitamina D en niños y adolescentes con diabetes, existe un artículo español ⁵⁵ que reporta una prevalencia de déficit de vitamina D del 26% en sujetos con menores de 18 años con diabetes tipo 1, cifra más acorde con nuestros resultados. La prevalencia de sujetos con deficiencia de vitamina D en sujetos con patología alérgica no ha sido establecida en nuestro país. Un estudio polaco ¹⁰⁴ reporta una significativa mayor frecuencia de déficit de vitamina D en el grupo de niños con patología alérgica (del 30%) respecto a los controles sanos, resultado bastante equiparable al nuestro, teniendo en cuenta su mayor latitud geográfica.

4.4 Asociación entre cifras de vitamina D y la edad

Nuestros dos estudios coinciden en la observación de una mayor edad en el grupo de sujetos con cifras más bajas de vitamina D. Además, en el primer estudio, la edad es un factor de riesgo independiente para presentar insuficiencia de vitamina D (OR=1.20) en niños y adolescentes con DM1.

Es conocida y ha sido en múltiples ocasiones descrita la asociación entre los niveles de 25(OH)D y la edad dentro de la población pediátrica. Karaguzel analiza el estatus de vitamina D en 746 sujetos sanos entre 1 y 18 años y establece un riesgo aumentado para la deficiencia de vitamina D de 1.14 para la edad ¹⁰⁵.

Sin embargo, la causa de esta asociación inversa entre vitamina D y la edad durante la infancia y la adolescencia no ha sido bien explicada. Se postula que el aumento del sedentarismo hace que los niños actualmente pasen menos tiempo realizando actividades al aire libre, y ha demostrado una menor vitamina D sérica ³⁹; así como el empleo excesivo de filtros solares que disminuyen la absorción de la vitamina D por la piel ⁹. Weng también reporta el sedentarismo como factor asociado al descenso de 25(OH)D, sin encontrar diferencias en el aporte nutricional de vitamina D ¹⁰⁶. Un estudio español correlaciona que los niños con déficit de vitamina D son menos consumidores de productos lácteos, pescado, frutas y verduras, fuentes alimentarias de vitamina D ³².

4.5 Asociación entre cifras de vitamina D y la estacionalidad

Nuestros estudios coinciden en la mayor prevalencia de insuficiencia de vitamina D en los meses de invierno (entrono al 40% en ambos estudios), reportando una OR de 10.5 para el riesgo de insuficiencia de vitamina D en los meses de invierno en sujetos con diabetes. Esto no resulta sorprendente siendo la radiación solar la principal fuente de vitamina D. Pero quizá pueda resultar llamativo que sea tan elevada en una isla tan soleada como Mallorca (latitud 39° Norte).

Los niveles séricos de 25(OH)D alcanzan su punto más bajo en febrero y marzo, destacando que el estado de vitamina D en invierno depende de la cantidad de vitamina D producida y almacenada durante el verano anterior ¹⁰⁷. Además, latitudes por encima de 32° Norte no pueden producir la vitamina D cutánea suficiente entre los meses de noviembre y febrero ¹⁰⁸.

En este sentido, también se ha descrito una asociación entre la estación del año de nacimiento y la incidencia de diabetes, se demostró un pico de incidencia entre los nacidos en verano, efecto que atribuyeron a las menores cifras de 25(OH)D durante el invierno, cuando esta estación coincide con el primer trimestre de la gestación ¹⁰⁹. Por este motivo recogimos el mes de nacimiento de los sujetos en el estudio de diabetes, no encontrando diferencias en la estacionalidad al nacimiento.

En referencia a la estacionalidad y sensibilización alérgica, un estudio español demuestra un patrón estacional en los niveles de IgE para *D. pteronyssinus*, con un pico anual en Noviembre, y encuentra que la radiación solar ($r = -0.94$) y la humedad relativa ($r = 0.86$) son factores independientes relacionados con el nivel de IgE para *D. pteronyssinus* ¹¹⁰.

4.6 Factores de limitación en nuestros estudios

La principal limitación de nuestros estudios es que la metodología retrospectiva no permite discernir causalidad. Por tanto, si la hipovitaminosis D es causa o factor de riesgo para precipitar una diabetes o es consecuencia de la acidosis característica del debut diabético, continúa siendo una incógnita no aclarada como muestra la revisión bibliográfica.

La etiología multifactorial de la diabetes mellitus tipo 1, donde se involucran la susceptibilidad genética con factores medioambientales que afectan al sistema inmune y células beta del páncreas ⁸⁰, abre muchas posibilidades con las cada vez más conocidas funciones de la vitamina D. Cada vez son más los estudios que relacionan los polimorfismos de los genes implicados en el metabolismo de la vitamina D con la DM1 ⁴⁹, se ha descrito la asociación entre menor 25(OH)D y la positividad de autoanticuerpos en las primeras etapas de la progresión de la enfermedad a diabetes tipo 1 ¹¹¹, lo que orienta a la muy probable implicación de la vitamina D en la multicausalidad de la DM1. A sabiendas de que la asociación no es evidencia de causalidad, parece cada vez

más probable considerar la insuficiencia de vitamina D un factor de riesgo, además prevenible, para el desarrollo de la DM1 en individuos genéticamente predispuestos.

Del mismo modo, si la falta de vitamina D predispone a los sujetos con sensibilización alérgica al desarrollo de síntomas o son los síntomas alérgicos los que causan una disminución en la síntesis de vitamina D, tampoco puede esclarecerse con esta metodología. Si bien no hay nada publicado sobre si la fisiopatología de la alergia ambiental puede afectar el metabolismo de la vitamina D, esto parece poco probable. Para mayor complejidad, algunas publicaciones demuestran una compleja asociación “en forma de U” entre los niveles de 25(OH)D en sangre de cordón y riesgo de patología alérgica en la infancia⁵⁸.

Otro aspecto interesante en nuestros estudios hubiera sido el aparear las muestras con sujetos sanos. En el planteamiento inicial del estudio sobre diabetes y vitamina D, se recogieron determinaciones de 25(OH)D que fueron solicitadas bajo la indicación “revisión del niño sano”. Sin embargo, no pudiendo confirmar la certeza de este motivo de solicitud (la cual no supone una indicación para su cuantificación) y faltando muestras para aparear sujetos con diabetes y sujetos “sanos” y sin disponer de financiación para poder llevar a cabo la determinación de 25(OH)D fuera de indicación, no ha sido posible realizar esta comparativa. Por tanto, no podemos determinar si la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en los sujetos con las patologías inmunes estudiadas es mayor o menor respecto a niños y adolescentes sanos.

Una limitación más de nuestros estudios ha sido la incapacidad de recoger otras variables que puedan influir en la vitamina D, más allá de la edad, estación, etnia o IMC (estas dos últimas sólo se han recogido en el estudio de diabetes). Hubiera sido interesante poder realizar una encuesta sobre hábitos dietéticos, exposición solar y uso de cremas solares para ver la concordancia con el estatus de vitamina D. También hubiera sido relevante, para poder hacer un mejor ajuste en los análisis de correlación, factores que afectan al metabolismo de la vitamina D, como toma de corticoides (especialmente en el estudio de alergia) y otros fármacos, patología hepática, renal o malabsortiva (si se consideró la presencia de IgA antitransglutaminasa en el estudio de diabetes, que fueron negativos en todos los sujetos). Para ver la evolución del control metabólico en el estudio de diabetes hubiera sido de interés recoger la adherencia terapéutica, dosis y régimen de insulinoterapia para evitar sesgos.

Otra posible crítica/limitación en el estudio de alergia es haber seleccionado la determinación de vitamina D en el margen de un año del estudio de alérgenos, en lugar de en el mismo momento. Consideramos el estatus de vitamina D una “variable continua”, es decir, la hipovitaminosis es una situación que, en caso de ser ciertamente un factor causal, no ocasiona el daño en ese mismo momento, si no de forma progresiva; por tanto, que un sujeto en un momento determinado presente insuficiente nivel de vitamina D hace pensar que su estilo de vida (más/menos constante en el periodo de un año) haga que en más ocasiones presente insuficiencia, por tanto, se acumule este riesgo. Asimismo, la recolección de la clínica que cada sujeto presentaba hubiera podido permitir llegar a más conclusiones, pero no siendo objeto del estudio, no se ha considerado.

4.7 Aplicabilidad de nuestros estudios

En base a la elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D en nuestro entorno, quizá debamos plantearnos si deben cambiar los criterios de screening para la determinación de vitamina D en sujetos con patología relacionada con el sistema inmune. Como hemos visto en la introducción, en las recomendaciones y protocolos para solicitar la 25(OH)D no figura la diabetes ni la patología alérgica.

Si revisamos los diferentes protocolos del manejo y seguimiento de la diabetes tipo 1 en pediatría, ni la ISPAD, ni la sociedad española de endocrinología pediátrica (SEEP) comenta nada al respecto de la vitamina D, aunque sí existen protocolos que introducen la determinación de 25(OH)D al debut y de forma anual y recomiendan el tratamiento sustitutivo, aunque sin especificar punto de corte ni dosis ¹¹². Tampoco ninguna sociedad de alergología, ni la SEICAP, incluye la determinación de 25(OH)D en sus protocolos de actuación.

En nuestra opinión, en base a los resultados obtenidos y la revisión bibliográfica realizada, creemos necesaria la recomendación de determinar la 25(OH)D al debut y en el seguimiento de sujetos con DM1, así como el tratamiento en casos de insuficiencia (aumentando el umbral a 30 ng/ml), dada la mayor prevalencia de insuficiencia de vitamina D en estos sujetos y la plausible implicación en su etiopatogenia, severidad al debut y evolución posterior. Sin embargo, queda todavía mucho camino que recorrer para definir la implicación de la vitamina D en la patología alérgica, sobre todo por su compleja asociación no lineal descrita. Estandarizar la determinación de 25(OH)D en todos los sujetos con sensibilización alérgica no la consideramos indicada, sin embargo, de forma experimental, consideramos interesante conocer el estatus vitamínico en sujetos con sensibilización demostrada a *D. Pteronyssinus* para la elaboración de estudios aleatorizados sobre el beneficio de la suplementación y evaluar el coste - beneficio de la monitorización/suplementación en la evolución de estas patologías

Una última reflexión, más alejada del objetivo de esta tesis, pero a considerar en el campo de la pediatría, es la necesidad dar a conocer a padres y pediatras la importancia de la vitamina D en la salud, no sólo ósea, sino inmune. La insuficiencia de vitamina D en invierno en niños y sobre todo adolescentes de nuestro país, aún sin patología de riesgo, es muy considerable. La mayoría de los pediatras tenemos en cuenta la recomendación de suplementar a todos los menores de un año con 400 UI/día de vitamina D, pero pocos recomiendan posteriormente, la exposición diaria al sol de medio día sin protección durante 10-15 minutos durante los meses de invierno y el consumo alimentos ricos en vitamina D. Otra opción interesante a nivel comercial sería aumentar la producción de alimentos de uso cotidiano suplementados con vitamina D3, práctica muy común en países nórdicos, pero escasa en nuestro país ¹⁵.

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

El objetivo de esta tesis ha sido analizar si cifras bajas de vitamina D están relacionadas con unos factores de riesgo y/o gravedad en patologías de etiología inmune de elevada prevalencia en la edad pediátrica; pudiendo concluir que existe asociación entre la insuficiencia de vitamina D y las variables bioquímicas relacionadas con una mayor gravedad en el debut de una diabetes tipo 1 y control glucémico posterior, así como con una mayor frecuencia de sensibilización alérgica y asociación inversa con las IgE específicas para D. Pteronyssinus, caspa de gato y perro.

De forma concreta, en cada uno de los estudios presentados, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

Primer estudio:

- La insuficiencia de vitamina D (25(OH)D <30ng/ml) en niños y adolescentes en el momento del debut diabético está relacionado con el aumento de las variables bioquímicas que reflejan una mayor gravedad al debut: el pH, el bicarbonato, la creatinina y la levotiroxina libre.
- Los niños y adolescentes con suficiencia de vitamina D al debut de la diabetes, presentan al año de evolución una mayor disminución de la hemoglobina glicosilada, reflejo de un mejor control metabólico.
- La insuficiencia de vitamina D se relaciona con la edad, siendo más frecuente en la adolescencia, y la temporada de invierno.

Segundo estudio:

- El bajo nivel de vitamina D en niños y adolescentes con sospecha clínica de alergia, se asocia con la sensibilización a alérgenos comunes como D. Pteronyssinus, caspa de gato y perro.
- El estatus de vitamina D, según deficiencia, insuficiencia o suficiencia de vitamina D, se relaciona con el riesgo de sensibilización alérgica (definido por el Phadiatop®) y el número de IgE específicas positivas para las IgEs específicas a los alérgenos estudiados (“plurialergia”).
- El nivel de vitamina D en niños y adolescentes con sospecha clínica de alergia, se relaciona con la edad, siendo más frecuente la insuficiencia entre los adolescentes.

6. BIBLIOGRAFÍA

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Conlan R, Sherman. Unraveling the enigma of vitamin D. *Natl Acad Sci*. Published online 2000:1-8.
2. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets: an experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem*. 1922;53(2):293-312. doi:10.1016/S0021-9258(18)85783-0
3. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep*. 2014;3:479. doi:10.1038/BONEKEY.2013.213
4. Nicolaysen R, Eeg-Larsen N, Malm OJ. Physiology of calcium metabolism. *Physiol Rev*. 1953;33(3):424-444. doi:10.1152/PHYSREV.1953.33.3.424
5. Smith EL, Pincus SH, Donovan L, Holick MF. A novel approach for the evaluation and treatment of psoriasis. Oral or topical use of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ can be a safe and effective therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1988;19(3):516-528. doi:10.1016/S0190-9622(88)70207-8
6. Yang S, Smith C, Prah J, Luo X, DeLuca HF. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. *Arch Biochem Biophys*. 1993;303(1):98-106. doi:10.1006/ABBI.1993.1260
7. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(4):482-496. doi:10.1016/j.coph.2010.04.001
8. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi:10.1056/NEJMra070553
9. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-755. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.011
10. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013;5(7):2502-2521. doi:10.3390/nu5072502

11. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(3):315-325. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x
12. Gafvelin G. Vitamin D and allergies. *J Serbian Chem Soc*. 2013;78(3):353-363. doi:10.2298/JSC121022003G
13. Kriegel MA, Manson JAE, Costenbader KH. Does Vitamin D Affect Risk of Developing Autoimmune Disease?: A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;40(6):512-531. doi:10.1016/j.semarthrit.2010.07.009
14. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417. doi:10.1542/peds.2007-1894
15. Masvidal Aliberch RM, Ortigosa Gómez S, Baraza Mendoza MC, Garcia-Algar O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatría*. 2012;77(4):279.e1-279.e10. doi:10.1016/j.anpedi.2012.05.019
16. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-solberg PF. Deficiencia de vitamina D en los niños y su tratamiento: revisión del conocimiento y las recomendaciones actuales. 2008;66(2):86-106.
17. Bouillon R, Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(5):669-684. doi:10.1016/j.beem.2018.09.014
18. Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: Consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):1DUMMY. doi:10.1186/s13052-018-0488-7
19. Hollis BW. Circulating 25-Hydroxyvitamin D levels indicative of Vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for Vitamin D. *J Nutr*. 2005;135:317-322.
20. Martínez Suárez V, Moreno Villares JM, Dalmau Serra J. Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr*. 2012;77(1). doi:10.1016/j.anpedi.2011.11.024

21. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930. doi:10.1210/jc.2011-0385
22. Gil Hernández A, Uauy Dagach R, Dalmau Serra J, et al. Bases para una alimentación complementaria adecuada de los lactantes y los niños de corta edad. *An Pediatr.* 2006;65(5):481-495. doi:10.1157/13094263
23. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704
24. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-1158. doi:10.1210/jc.2011-2601
25. Suárez VM, Serra JD, Villares JMM, et al. Vitamina D y salud infantil: Claves para el pediatra general. *Pediatr Integr.* 2013;17(1):70-72.
26. López CA, Velasco NU, Alonso CP, Previnfad YG. Vitamina D profiláctica. *Pediatr Aten Primaria.* 2010;12(47):495-510.
27. Mengual Gil JM. Vitamina D por encima del año de vida, ¿es necesaria o está de moda? AEPap (ed) Curso Actual Pediatría. Published online 2018:17-30. https://www.aepap.org/sites/default/files/017-030_vitamina_d_por_encima_del_ano.pdf
28. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):394-415. doi:10.1210/jc.2015-2175
29. Allgrove J, Shaw N. Calcium and bone disorders in children and adolescents. *Endocr Dev.* 2015;28:119-133.
30. Munns C, Zacharin MR, Rodda CP, et al. Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Med J Aust.* 2006;185(5):268-272. doi:mun10153_fm [pii]

31. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: A review. *Altern Med Rev.* 2005;10(2):94-111.
32. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren. *Minerva Pediatr.* 2011 Feb;63(1):11-18.
33. Ruiz-Ocaña P, Carrasco-Fernández C, Zopeque-García N, Sáez-Benito A, Novalbos-Ruiz JP, Lechuga-Sancho AM. Niveles de vitamina D al final de la estación invernal en una población escolar sana. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5(2):19-27.
34. De Sotto Esteban Diego. niveles de vitamina D y factores de riesgo asociados en recién nacidos de Mallorca. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2015;(6):51-59. doi:10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2015.Sep.317
35. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca Guindulain MJ, Berrade-Zubiri S. Deficiencia de vitamina D en escolares y adolescentes con un estado nutricional normal. *Nutr Hosp.* 2015;32(3):1061-1066. doi:10.3305/nh.2015.32.3.9316
36. Rodríguez-Dehli AC, Galán IR, Fernández-Somoano A, et al. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1633-1640. doi:10.3305/nh.2015.31.4.8448
37. Sánchez Muro JM, Yeste Fernández D, Marín Muñoz A, Fernández Cancio M, Audí Parera L, Carrascosa Lezcano A. Niveles plasmáticos de vitamina D en población autóctona y en poblaciones inmigrantes de diferentes etnias menores de 6 años de edad. *An Pediatr.* 2015;82(5):316-324. doi:10.1016/j.anpedi.2014.05.007
38. Togo A, Espadas Maciá D, Blanes Segura S, Sivó Díaz N, Villalba Martínez C. ¿Existe déficit de vitamina D en los niños de una ciudad soleada del Mediterráneo? *An Pediatría.* 2016;84(3):163-169. doi:10.1016/J.ANPEDI.2015.05.003
39. Voortman T, van den Hooven EH, Heijboer AC, Hofman A, Jaddoe VW, Franco OH. Vitamin D Deficiency in School-Age Children Is Associated with Sociodemographic and Lifestyle Factors. *J Nutr.* 2015;145(4):791-798. doi:10.3945/jn.114.208280

40. The Lancet Diabetes & Endocrinology. Vitamin D and COVID-19: why the controversy? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(2):53. doi:10.1016/S2213-8587(21)00003-6
41. Stroehlein JK, Wallqvist J, Iannizzi C, et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(5). doi:10.1002/14651858.CD015043
42. Tarazona-Santabalbina FJ, Cuadra L, Cancio JM, et al. VitaminD supplementation for the prevention and treatment of COVID-19: a position statement from the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2021;56(3):177-182. doi:10.1016/j.regg.2021.02.001
43. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: Evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia.* 2012;55(8):2142-2147. doi:10.1007/s00125-012-2571-8
44. Abela AG, Fava S. Why is the Incidence of Type 1 Diabetes Increasing? *Curr Diabetes Rev.* 2021;17(8):e030521193110. doi:10.2174/1573399817666210503133747.
45. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia.* 2008;51(8):1391-1398. doi:10.1007/s00125-008-1061-5
46. Grammatiki M, Rapti E, Karras S, Ajjan RA, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):227-241. doi:10.1007/s11154-016-9403-y
47. Cooper JD, Smyth DJ, Walker NM, et al. Inherited variation in vitamin D genes is associated with predisposition to autoimmune disease type 1 diabetes. *Diabetes.* 2011;60(5):1624-1631. doi:10.2337/db10-1656
48. Tangjittipokin W, Umjai P, Khemapasit K, et al. Vitamin D pathway gene polymorphisms, vitamin D level, and cytokines in children with type 1 diabetes. *Gene.* 2021;791:145691. doi:10.1016/J.GENE.2021.145691

49. Zhai N, Bidares R, Makoui MH, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of the type 1 diabetes: A meta-regression and updated meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):1-21. doi:10.1186/s12902-020-00575-8
50. Frederiksen BN, Kroehl M, Fingerlin TE, et al. Association between vitamin D metabolism gene polymorphisms and risk of islet autoimmunity and progression to type 1 diabetes: The diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):1845-1851. doi:10.1210/jc.2013-2256
51. Norris JM, Lee HS, Frederiksen B, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity. *Diabetes.* 2018;67(1):146-154. doi:10.2337/db17-0802
52. Gatti D, Idolazzi L, Fassio A. Vitamin D: Not just bone, but also immunity. *Minerva Med.* 2016;107(6):452-460. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L612784886>
53. Thorsen SU, Mortensen HB, Carstensen B, et al. No difference in vitamin D levels between children newly diagnosed with type 1 diabetes and their healthy siblings: A 13-Year Nationwide Danish Study. *Diabetes Care.* 2013;36(9):157-158. doi:10.2337/dc13-0342
54. Litchfield AB, Hayes RM, Shuler FD, Flesher SL. Type I diabetes in children and vitamin D. *W V Med J.* 2013;111(1):32-37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25665276>
55. Liu C, Lu M, Xia X, et al. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis. *Nutr Hosp.* 2015;32(04):1591-1594. doi:10.3305/nh.2015.32.4.9198
56. de Oliveira VRLS, Domingueti CP. Association of vitamin D deficiency and type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2018;38(3):280-288. doi:10.1007/s13410-018-0607-4
57. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia.* 1999 Jan;42(1):51-4. doi: 10.1007/s001250051112

58. . Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-1503. doi:10.1016/S0140-6736(01)06580-1
59. Stene LC, Joner G. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: A large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2003;78(6):1128-1134.
60. 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):3551-3562. doi:10.3390/nu5093551
61. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Brunborg C, Torjesen PA, Stene LC. Vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D during pregnancy in mothers whose children later developed type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Nov;32(8):883-890. doi: 10.1002/dmrr.2812
62. Zepitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512-517. doi:10.1136/adc.2007.128579
63. Savastio S, Cadario F, Genoni G, et al. Vitamin D deficiency and glycemic status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2016;11(9):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0162554
64. Sharma S, Biswal N, Bethou A, Rajappa M, Kumar S, Vinayagam V. Does Vitamin D Supplementation Improve Glycaemic Control In Children With Type 1 Diabetes Mellitus? - A Randomized Controlled Trial. *J Clin Diagn Res*. 2017 Sep;11(9):SC15-SC17. doi: 10.7860/JCDR/2017/27321.10645
65. Renz, H.; Allen, K.J.; Sicherer, S.H.; Sampson, H.A.; Lack, G.; Beyer, K.; Oettgen, H.C. Food allergy. *Nat. Rev. Dis. Primers* 2018,4, 17098.
66. SEICAP. Cada año aumenta un 2% el número de niños con alergia | SEICAP - Profesionales. SEICAP - Profesionales / Noticias. Published May 11, 2018. Accessed September 21, 2021. https://www.seicap.es/es/cada-año-aumenta-un-2-el-número-de-niños-con-alergia_53531
67. Reinholz M, Ruzicka T, Schaubert J. Vitamin D and its role in allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(6):817-826. doi:10.1111/j.1365-2222.2011.03923.x

68. Mailhot G, White JH. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients*. 2020;12(5):1-29. doi:10.3390/nu12051233
69. Mirzakhani H, Al-Garawi A, Weiss ST, Litonjua AA. Vitamin D and the development of allergic disease: how important is it? *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):114-125. doi:10.1016/j.physbeh.2017.03.040
70. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, Muntner P, Melamed ML. Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(5):1195-1202. doi:10.1016/j.jaci.2011.01.017
71. Kim YH, Kim KWK, Kim MJ, et al. Vitamin D levels in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr allergy and Immunol*. 2016;27:580-590. doi:10.1111/pai.12599
72. Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol*. 2017;36(1):41-53. doi:10.1080/08830185.2016.1272600
73. Amirian Z, Behmanesh F, Heidari E. A Review on Serum Level of Vitamin D in Atopic March. *Rev Clin Med Clin*. 2018;5(3):111-115.
74. Hyppönen E, Berry DJ, Wjst M, Power C. Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE - A significant but nonlinear relationship. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2009;64(4):613-620. doi:10.1111/j.1398-9995.2008.01865.x
75. Manousaki D, Paternoster L, Standl M, et al. Vitamin D levels and susceptibility to asthma, elevated immunoglobulin E levels, and atopic dermatitis: A Mendelian randomization study. *PLOS Med*. 2017;14(5):1-16. doi:10.1056/nejmoa0906312
76. Yepes-Nuñez JJ, Brožek JL, Fiocchi A, et al. Vitamin D supplementation in primary allergy prevention: Systematic review of randomized and non-randomized studies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(1):37-49. doi:10.1111/all.13241
77. Bäck O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol*. 2009;89(1):28-32. doi:10.2340/00015555-0541

78. Maslova E, Hansen S, Jensen C, Thorne-Lyman A, Strøm M, Olsen S. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease - a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13(199):1-14. doi:10.1186/1471-2393-13-199
79. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(9). doi:10.1002/14651858.CD011511.PUB2
80. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *ISPAD Clin Pract Consens Guidel*. Published online 2018:1-32. doi:10.1111/pedi.12738
81. Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández Á, Lopez-Siguero JP, López D, Sánchez E. Estudios españoles de crecimiento 2010. *Rev española Endocrinol pediátrica*. 2011;1:59-62. doi:10.3266/Pulso.ed.RevEspEP2011.vol2.SupplCongSEEP
82. Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(October):155-177. doi:10.1111/pedi.12701
83. Bercedo Sanz A, Reig Rincón de Arellano I, Guerra Pérez MT, Julia Benito JC, Mora Gandarillas I. Protocolo de Identificación de la Alergia. *El Pediatra de Atención Primaria y la Identificación de la Alergia, ¿Por qué, a quién, cuándo y cómo? Protocolo del GVR. Group of respiratory tract of the Spanish association of pediatrics*. Published 2017. http://www.aepap.org/gvr/pdf/identificacion_alergia_p_gvr_3_2009.pdf
84. Iqbal A, Hussain A, Iqbal A, Kumar V. Correlation Between Vitamin D Deficiency and Diabetic Ketoacidosis. *Cureus*. 2019;11(4). doi:10.7759/cureus.4497
85. Huynh T, Greer RM, Nyunt O, et al. The association between ketoacidosis and 25(OH)-vitamin D3 levels at presentation in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2009;10(1):38-43. doi:10.1111/j.1399-5448.2008.00439.x
86. Al-Zubeidi H, Leon-Chi L, Newfield RS. Low vitamin D level in pediatric patients with new onset type 1 diabetes is common, especially if in ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(8):592-598. doi:10.1111/pedi.12342

87. Devidayal, Singh MK, Sachdeva N, et al. Vitamin D levels during and after resolution of ketoacidosis in children with new onset Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2013;30(7):829-834. doi:10.1111/dme.12200
88. Hafez M, Musa N, Abdel Atty S, Ibrahim M, Abdel Wahab N. Effect of vitamin D supplementation on lipid profile in vitamin D-deficient children with type 1 diabetes and dyslipidemia. *Horm Res Paediatr.* Published online 2019. doi:10.1159/000500829
89. Rashidi H, Ghaderian SB, Latifi SM, Hoseini F. Impact of diabetic ketoacidosis on thyroid function tests in type 1 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2017;11:S57-S59. doi:10.1016/J.DSX.2016.12.001
90. Aljabri K, Bokhari S, Khan M. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med.* 2010;30(6):454-458. doi:10.4103/0256-4947.72265
91. Elsayed A, Mohamed G. Vitamin D deficiency and its correlation to hemoglobin A1C in adolescent and young adult type 1 diabetes mellitus patients. *Al-Azhar Assiut Med J.* 2016;14(2):76-80. doi:10.4103/1687-1693.192643
92. Giri D, Pintus D, Burnside G, Ghatak A, Mehta F, Paul P. Treating vitamin D deficiency in children with type I diabetes could improve their glycaemic control. *BMC Res Notes.* 2017;10:2-6. doi:10.1186/s13104-017-2794-3
93. Ghavam S, Ahmadi MRH, Panah AD, Kazeminezhad B. Evaluation of HbA1C and serum levels of vitamin D in diabetic patients. *J Fam Med Prim Care.* 2018;7:1314-1318. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc
94. Mishra A, Dayal D, Sachdeva N, Attri SV. Effect of 6-months' vitamin D supplementation on residual beta cell function in children with type 1 diabetes: A case control interventional study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):395-400. doi:10.1515/jpem-2015-0088
95. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med.* 2012;29(8):142-150. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x
96. 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;2013:1-10. doi:10.1155/2013/148673

97. Chiu CY, Su KW, Tsai MH, et al. Longitudinal vitamin D deficiency is inversely related to mite sensitization in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(3):254-259. doi:10.1111/pai.12846
98. Nain E, Kiykım A, Yaşöz C, et al. Effects of Vitamin D on House Dust Mite Sensitized Children with Atopic Dermatitis. *Asthma Allergy Immunol.* 2018;16:40-46. doi:10.21911/aai.12
99. Ibrahim HM, El-Taieb MA, Hassan MH, et al. Relations between vitamin D3, total and specific IgE for house dust mites in atopic dermatitis patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-6. doi:10.1038/s41598-020-77968-1
100. Grundström J, Neimert-Andersson T, Kemi C, et al. Covalent coupling of vitamin D3 to the major cat allergen Fel d 1 improves the effects of allergen-specific immunotherapy in a mouse model for cat allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(2):136-146. doi:10.1159/000327546
101. Petrarca C, Clemente E, Amato V, et al. Vitamin D3 improves the effects of low dose Der p 2 allergoid treatment in Der p 2 sensitized BALB / c mice. *Clin Mol Allergy.* 2016;14(7):1-10. doi:10.1186/s12948-016-0044-1
102. Baris S, Kiykim A, Ozen A, Tulunay A, Karakoc-Aydiner E, Barlan I. Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy.* 2014;69(2):246-253. doi:10.1111/ALL.12278
103. Rosser FJ, Han YY, Forno E, et al. Effect of vitamin D supplementation on total and allergen-specific IgE in children with asthma and low vitamin D levels. *J Allergy Clin Immunol.* Published online June 9, 2021. doi:10.1016/J.JACI.2021.05.037
104. Lipińska-Opalka A, Tomaszewska A, Kubiak JZ, Kalicki B. Vitamin d and immunological patterns of allergic diseases in children. *Nutrients.* 2021;13(1):1-12. doi:10.3390/nu13010177
105. Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):654-660. doi:10.1097/MPG.0000000000000274

106. Weng FL, Shults J, Leonard MB, Stallings VA, Zemel BS. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(1):150-158. doi:10.1093/ajcn/86.1.150
107. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr.* 2013;172(12):1607-1617. doi:10.1007/s00431-013-2119-z
108. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of Season and Latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67(2):373-378. doi:10.1210/JCEM-67-2-373
109. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(5):645-647. doi:10.1515/JPEM.2002.15.5.645
110. Hervás D, Pons J, Milá J, Matamoros N, Hervás JA, García-Marcos L. Specific IgE levels to *Dermatophagoides pteronyssinus* are associated with meteorological factors. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160(4):383-386. doi:10.1159/000342444
111. Miettinen ME, Niinistö S, Erlund I, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration in childhood and risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the TRIGR nested case-control ancillary study. *Diabetologia.* 2020;63(4):780-787. doi:10.1007/s00125-019-05077-4
112. Contreras JR, González Casado I. Manejo y seguimiento del niño diabético. *Pediatr Integr.* 2015;XIX(7):456-466.