

Niveles séricos de vitamina D en población pediátrica con diabetes mellitus tipo 1 versus pacientes sanos, Barranquilla periodo abril de 2014 – abril de 2015

Leticia Martínez¹, Nisxi Quiroz²

¹MD Pediatra Endocrinóloga. Programa de posgrado de Pediatría. Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

²Residente de Pediatría. Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia

Resumen

Introducción: la diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad sistémica, crónica, cuya característica principal es el estado hiperglicémico; anteriormente se conocía como diabetes juvenil o diabetes insulino dependiente pero debido a la inexactitud de estos términos, se reemplazaron por diabetes mellitus tipo 1.

Objetivo: comparar los niveles de 25-hidroxi vitamina D en niños con diabetes mellitus tipo 1 versus pacientes sanos, de 1 a 15 años, que consultaron al servicio de endocrinología en centro médico particular de Barranquilla.

Materiales y métodos: estudio analítico de casos y controles, en población de niños entre las edades de 1 a 15 años con diabetes mellitus tipo 1 quienes constituyen el grupo casos; así mismo pacientes con adecuado IMC/edad, entre 1 a 15 años sin diabetes mellitus ni patología causante de deficiencia de vitamina D, quienes conforman el grupo control.

Resultados: se mostró en el grupo casos mayor frecuencia en el sexo femenino con un 54%, la edad media fue de 7.9 ± 3.5 años versus en los controles 8.1 ± 3.2 años. La distribución de acuerdo a niveles de 25-hidroxivitamina D en los casos, muestra que el 42% presenta niveles < 50.0 nmol/L (deficientes e insuficientes), mientras que el 58% niveles entre $50.1 - 250$ nmol/L (suficientes); en los controles el 16% niveles < 50.0 nmol/L (deficientes e insuficientes), mientras que el 84% niveles entre $50.1 - 250$ nmol/L (suficientes).

Conclusión: existe una asociación directa entre los bajos niveles (< 50.0 nmol/L) de 25-hidroxi vitamina D forma activa de la vitamina D y la diabetes mellitus tipo 1.

Palabras clave: vitamina D, diabetes mellitus.

Serum levels of vitamin D in pediatric population with diabetes mellitus type 1 versus healthy patients, Barranquilla period april 2014 - april 2015

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus type 1 is a systemic, chronic disease which main characteristic is the hyperglycaemic State; It was previously known as juvenile diabetes or insulin-dependent diabetes, but due to the inaccuracy of these terms, they were replaced by type 1 diabetes mellitus.

Objective: To compare the 25-hydroxyvitamin D levels in children with diabetes mellitus type 1 versus healthy patients, from 1 to 15 years, which looked at the service of Endocrinology in particular medical center of Barranquilla.

Materials and methods: Analytical study of cases and controls, in the population of children between the ages of 1 to 15 years with diabetes mellitus type 1 who constitute the group of cases; Like wise a patients with adequate BMI/age, between 1 to 15 years without diabetes mellitus nor pathology that causes vitamin D deficiency, those made up the control group.

Results: The group showed cases more frequently in females with 54%, the average age was 7.9 ± 3.5 years versus controls 8.1 ± 3.2 years. Distribution according to levels of 25-hydroxyvitamin D in cases, shows that 42% levels < 50.0 nmol/L (insufficient and deficient), while 58% levels between $50.1 - 250$ nmol/L (enough); controls 16% levels < 50.0 nmol/L (insufficient and deficient), while 84% levels between $50.1 - 250$ nmol/L (enough).

Conclusion: A direct association between low levels (< 50.0 nmol/L) of 25-hydroxyvitamin D exists active form of vitamin D and diabetes mellitus type 1.

Key words: Vitamin D, diabetes mellitus.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad sistémica, crónica, cuya característica principal es el estado hiperglicémico; anteriormente se conocía como diabetes juvenil o diabetes insulino dependiente pero debido a la inexactitud de estos términos, se reemplazaron por diabetes mellitus tipo 1 (1). Esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad, sin embargo presenta dos picos de incidencia, el primero entre los 5 a 7 años de vida y el segundo en el periodo de máximo crecimiento en la adolescencia; su presentación antes de los 5 años de edad es rara y excepcional en el primer año (2).

La prevalencia mundial de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en población pediátrica según los datos de la IDF para el año 2011 fue de 479.600 con una incidencia anual de 78000 casos. El incremento de la incidencia anual es del 3 a 4% (3). En Colombia, en el año 2010 la prevalencia fue de 0.07% con una incidencia de 3-4 por 100000 niños menores de 15 años (4, 5).

La prevalencia e incidencia de DM1 presenta un patrón geográfico y estacional siendo mayor en las zonas templadas norte y sur y menor en la zona tropical y durante el otoño y el invierno, respectivamente (4). La mayor incidencia se presenta en la pubertad, generalmente con inicio repentino de la sintomatología que puede desencadenar en un coma cetoacidótico. Sin embargo, existe un importante número que debuta más tarde y en forma menos insidiosa, retardando en meses e inclusive años la insulino dependencia (6). Esta enfermedad requiere un manejo individualizado cuyo objetivo radica en lograr la estabilidad metabólica que retarde la aparición de complicaciones conllevando una mejor calidad de vida (6, 7).

La vitamina D3 es una vitamina liposoluble esencial, regulador biológico por excelencia de la homeostasis de calcio (8), esta vitamina es fundamental en la síntesis de hueso y además interviene de en otros sistemas fisiológicos (9); esta se encuentra en el

organismo en forma endógena y exógena, la forma de producción endógena, colecalciferol (D3), es la principal fuente de vitamina D; es sintetizada en la piel por la acción de la fotólisis del 7-dehidrocolesterol transformándolo en vitamina D3 gracias a la acción de la radiación ultravioleta B (UVB), externamente puede haber aporte a través de la alimentación. El ergocalciferol (D2) se obtiene a través de la dieta y es absorbido en el duodeno y el yeyuno; favorecida por la presencia de grasas y supone entre un 55 y un 99% de la ingesta; para ser metabólicamente activos la prohormona sufre 2 hidroxilaciones una hepática que da forma a la 25-hidroxi vitamina D (25(OH)D) o calcidiol y otra a nivel del túbulo renal mediante la $1-\alpha$ hidroxilasa, dando lugar a la 1,25-dihidroxi vitamina D (1,25(OH)D) o calcitriol siendo al menos 10 veces más potente que 25(OH)D (10, 11). Aunque con una concentración circulante hasta 1.000 veces inferior, la $1-\alpha$ hidroxilasa también se encuentra en otros tejidos que también expresan receptores de vitamina D, como placenta, colon, queratinocitos, células mononucleares activadas y osteoblastos, que podrían producir 1,25(OH)D con una función local autocrina o paracrina, los valores de 1,25(OH)D están regulados por la $1-\alpha$ hidroxilasa y esta es activada por la paratohormona (PTH) y la calcitonina, y es inhibida por las cifras plasmáticas de calcio, fósforo y la propia 1,25(OH)D (10, 12).

Recientemente se han encontrado estudios, sobre la importancia que tiene la participación de la 25-hidroxi vitamina D en el metabolismo de la glucosa, los cuales han argumentado que la vitamina D, además de ser importante en el metabolismo óseo, también modula tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina; dentro de estas documentaciones se tienen estudios desarrollados con animales y humanos, los cuales mostraron una relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de diabetes mellitus (13, 14).

Diferentes razones han llevado a numerosos investigadores a estudiar la relación entre vitamina D y diabetes mellitus tipo 1. En primer lugar, desde el ámbito de la fisiología, se han identificado receptores para la forma activa de la vitamina D en las células beta y se ha mostrado el efecto protector de la vitamina D para evitar la alteración de las células β mediada por citoquinas (15, 16, 17).

Correspondencia:

Leticia Martínez. Calle 76 No. 42 - 78. Barranquilla, Colombia

Tel: 009+57 + 5 (código de área) +3697021

lemartinez@hotmail.com

Recibido: 15/06/15; aceptado: 30/08/15

Se ha observado que los niveles de 25 hidroxí vitamina D están bajos en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 1 (18), también que existe una mayor prevalencia en los países situados a menor latitud (19), y menos prevalente en los trópicos y subtropicos (20). Por lo tanto son múltiples las razones por las que se ha podido asociar la vitamina D con la diabetes tipo 1 y por lo que en los últimos años se ha tratado en diferentes estudios demostrar efecto protector de la vitamina D en la diabetes mellitus 1. Sin embargo casi durante el mismo periodo de tiempo en el que se han ido realizando estos trabajos que sugieren el papel protector de la vitamina D, los profesionales de la salud, han ido restringiendo cada vez más la suplementación de vitamina D (17). En el año 2000, The Lancet (21), publicó un trabajo en el que se mostraba cómo la frecuencia de diabetes tipo 1 en los niños se estaba incrementando cada año un 3%, de tal forma que en el año 2010 la incidencia de diabetes tipo 1 sería un 40% mayor que en la década anterior. El estudio de Zipitis y Akobeng, valoró si la suplementación con vitamina D en la infancia reduce el riesgo de desarrollar posteriormente diabetes tipo 1; para esto identifican 19 estudios; así mismo también aporta alguna evidencia sobre el efecto dosis-respuesta; este estudio de cohortes el riesgo relativo de padecer diabetes tipo 1 en los que recibieron dosis diarias de vitamina D frente a los que recibieron dosis pequeñas o no recibieron fue proporcionalmente menor (16, 17).

En un estudio previo sobre los niveles de vitamina D en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, mostró que el 10.3% presenta niveles < 37.5 nmol/L (deficiencia); el 27.7% niveles entre 37.5 a 50.0 nmol/L (insuficiencia); mientras que el 62% niveles entre 50.1 – 250 nmol/L (suficiente); con una media de 54.7 ± 12.8 nmol/L; la frecuencia de niveles normales de 25-hidroxí vitamina D fue relativamente mayor en los pacientes estudiados, sin embargo en una proporción importante se observan niveles inferiores a los límites normales. Los pacientes con niveles normales de 25-hidroxí vitamina D fueron evaluados durante periodos de estabilización metabólica, con aportes de vitamina D en su dieta (22).

De esta forma parece que la deficiencia de vitamina D en la infancia podría tener un profundo impacto en la salud posterior, mucho más allá de lo que se podía suponer cuando se indicaba como suplemento para la prevención del raquitismo. De acuerdo a los posibles hallazgos encontrados en su posible asociación, en los próximos años quizás la suplementación de vitamina D en la infancia adquiera un papel relevante en relación con la prevención de la diabetes mellitus tipo 1.

Materiales y métodos

Estudio analítico de casos y controles; muestra por conveniencia conformada por la población de niños entre las edades de 1 a 15 años con diabetes mellitus tipo 1 quienes constituyen el grupo casos (50 pacientes); así mismo pacientes con adecuado IMC/edad, entre 1 a 15 años sin diabetes mellitus ni patología causante de deficiencia de vitamina D, quienes conforman el grupo control (50 pacientes); en quienes se determinó la medición de niveles séricos de 25-hidroxí vitamina D.

Criterios de inclusión:

Casos:

- Niños entre las edades de 1 a 15 años.
- Presentar diagnóstico establecido de diabetes mellitus tipo 1 (casos).
- Pacientes sin descompensaciones agudas de la enfermedad.
- Datos completos en la historia clínica.

Controles:

- Niños entre las edades de 1 a 15 años.
- Pacientes eutróficos.
- Datos completos en la historia clínica.

Criterios de exclusión:

- Pacientes descompensados.
- Diagnóstico de raquitismo.

La información se obtuvo de las historias clínicas e información de paraclínicos de los pacientes de la consulta externa de endocrinología; los datos retrospectivos registrados electrónicamente en software institucional; y datos prospectivos mediante recolección directa realizada en la consulta, la valoración de IMC/edad se hizo en base a clasificación internacional por tablas aceptadas por la OMS.

Aunque no es un criterio unánimemente aceptado, se ha planteado 3 categorías según los niveles de 25-OH-vitamina D en suero: deficiencia niveles de vitamina D < 37.5 nmol/L, insuficiencia niveles entre 37.5 a 50.0 nmol/L y suficiencia niveles entre 50.1 – 250 nmol/L (10).

Los datos se llevaron a formulario de recolección de la información prediseñado (Anexo A); la tabulación de la información se realizó en el programa Epi-Info 3.5.3. Se valoraron parámetros estadísticos descriptivos como frecuencias absolutas, porcentajes, media estadística, desviación Standard, así como parámetros estadísticos analíticos como valoración estadística de p, Odds Ratio e intervalos de confianza, con un nivel de confianza del 95%.

Resultados

La distribución del sexo en los grupos en estudio, mostró en el grupo casos mayor frecuencia en el sexo femenino con un 54%; en los controles se presentó idéntica distribución entre los pacientes masculinos y los femeninos con el 50% (OR= 1.17 IC= 0.53–2.54 Valor de p= 0.69). (Tabla 1).

La distribución de la edad muestra mayor frecuencia de pacientes entre los 6 a 10 años en los dos grupos, 42% en los casos (7.9 ± 3.5 años) contra 44% en los controles (8.1 ± 3.2 años) (OR= 1.09 IC= 0.47–2.52 Valor de p= 0.83). (Tabla 2).

Tabla 1. Distribución de acuerdo al sexo en población en estudio

Sexo	Casos		Control		Total
	No	%	No	%	No
Femenino	27	54%	25	50%	52
Masculino	23	46%	25	50%	48
Total	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de consulta externa de endocrinología y formulario de recolección de la información.

Tabla 2. Distribución de acuerdo a la edad en población en estudio

Edad	Casos		Control		Total
	No	%	No	%	No
1 - 5 años	16	32%	15	30%	31
6 -10 años	21	42%	22	44%	43
11 -15 años	13	26%	13	26%	26
Total	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de consulta externa de endocrinología y formulario de recolección de la información.

El 100% de los controles presentó un peso adecuado para la edad (≥ -1 a ≤ 1), según las tablas OMS; en los pacientes diabéticos esta frecuencia llega al 40%, con 24% de pacientes con riesgo de peso bajo (≥ -2 a ≤ -1), 30% con peso bajo (< -2) y 6% peso muy bajo (< -3). El 100% de los controles presentaron talla adecuada para la edad (≥ -1); en los casos de pacientes diabéticos la talla para la edad fue adecuada en el 86%, el 12% riesgo de talla baja (≥ -2 a ≤ -1) y 2% retraso en talla (< -2).

El IMC/edad, mostró que en los controles el 100% se clasificó como adecuado para la edad (eutróficos ≥ -1 a ≤ 1); en los casos el 36% presentaron un IMC adecuado para la edad, en riesgo de delgadez (≥ -2 a ≤ -1) y

delgadez (< -2) 28% respectivamente, en sobrepeso (≥ 1 a ≤ 2) un 2% y obesidad (> 2) el 6%. (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de acuerdo a IMC para la edad en la población en estudio

25-hidroxi vitamina D	Casos		Control		Total
	No	%	No	%	No
< 50.0 nmol/L *	21	42%	8	16%	29
50.1 – 250 nmol/L **	29	58%	42	84%	71
		100		100	
Total	50	%	50	%	100

Fuente: Historias clínicas de consulta externa de endocrinología y formulario de recolección de la información.

La distribución de acuerdo a niveles de 25-hidroxi vitamina D en los casos, muestra que el 42% presenta niveles < 50.0 nmol/L (deficientes e insuficientes), mientras que el 58% niveles entre 50.1 – 250 nmol/L (suficientes); en los controles el 16% niveles < 50.0 nmol/L (deficientes e insuficientes), mientras que el 84% niveles entre 50.1 – 250 nmol/L (suficientes). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de 25-hidroxi vitamina D de los casos (Media niveles 25-hidroxi vitamina D casos= 53.4 ± 12.6 nmol/L) y los controles (Media niveles 25-hidroxi vitamina D control= 57.8 ± 9.2 nmol/L) (t= 1,9942 valor de p= 0,0492), así mismo el OR revela que un niño con niveles de 25-hidroxi vitamina D < 50 nmol/L tiene 3.64 veces mayor posibilidad de llegar a padecer DM tipo 1. (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de acuerdo a niveles de Hidroxi-vitamina D en la población en estudio

IMC/Edad	Casos		Control		Total
	No	%	No	%	No
Delgadez	14	28%	0	0%	14
Riesgo delgadez	14	28%	0	0%	14
Adecuada	18	36%	50	100%	68
Sobrepeso	1	2%	0	0%	1
Obesidad	3	6%	0	0%	3
Total	50	100%	50	100%	100

Fuente: Historias clínicas de consulta externa de endocrinología y formulario de recolección de la información.

* < 50.0 nmol/L: Niveles deficiente e insuficientes.

** 50.1 – 250 nmol/L: Niveles suficientes.

Niveles deficientes e insuficientes: OR= 3.64 IC= 1.44–9.16 Valor de p= 0.004

Discusión

En los últimos años se viene discutiendo sobre la relación existente entre la vitamina D y su comportamiento en pacientes diabéticos; esta relación inicia desde el punto de vista fisiopatológico no se han identificado receptores de la forma activa de vitamina D en las células beta del páncreas y se ha mostrado protección de estas mediada por citocinas; se ha demostrado en animales en experimentación como la suplementación de vitamina D reduce el riesgo de diabetes tipo 1; es por esto que se decide presentar los resultados con el objetivo de describir los niveles de 25-hidroxi vitamina D en niños con diabetes mellitus tipo 1 versus pacientes sanos, de 1 a 15 años; se logró constituir dos grupos de 50 pacientes, el primero (casos) niños entre las edades de 1 a 15 años con diabetes mellitus tipo 1 y un segundo grupo (control) pacientes eutróficos entre 1 a 15 años sin diabetes mellitus ni patología causante de deficiencia de vitamina D; en cuanto al sexo se observó en los casos mayor distribución en el sexo femenino con un 54%, esto concuerda por lo descrito anteriormente por Martínez y cols (22). Quienes reportaron prevalencia del sexo femenino de 58.6%; difiere esto de lo descrito por Zipitis (16) quienes describen mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 1 en el sexo masculino; sin embargo en esta investigación no se mostraron diferencias significativas de sexo en los casos y los controles (Valor de $p=0.69$). Por otra parte la edad media de los casos fue de 7.9 ± 3.5 años frente a los 8.1 ± 3.2 años, no se muestran diferencias significativas entre las edades de los grupos (valor de $p=0.83$); y su comportamiento es similar al descrito tanto por Martínez (22) como Littorin y cols (18).

Desde el punto de vista de la clasificación de acuerdo al punto de corte en el IMC/edad, mostró que en los controles el 100% se clasificó como adecuado para la edad (eutróficos ≥ -1 a ≤ 1); en los casos el 36% presentaron un IMC adecuado para la edad, en riesgo de delgadez (≥ -2 a ≤ -1) y delgadez (< -2) 28% respectivamente, en sobrepeso (≥ 1 a ≤ 2) un 2% y obesidad (> 2) el 6%; este comportamiento concuerda con el descrito por Martínez (22) y reforzado por lo descrito por Luang y Littorin quienes confieren este comportamiento a la acción catabólica de las hormonas contrarreguladoras que ocasionan pérdida de peso corporal magro (18, 19); es importante recordar que la selección de los controles se realizó sobre la base de pacientes con peso, talla e IMC adecuada para la edad.

La distribución observada de los niveles de 25-hidroxi vitamina D, demostró asociación significativamente estadística (OR= 3.64 IC= 1.44–9.16 Valor de $p=0.004$) entre los niveles deficientes e insuficientes ($<$

50.0 nmol/L) y la diabetes mellitus tipo 1; observándose una media en estos pacientes de 53.4 ± 12.6 nmol/L frente a 57.8 ± 9.2 nmol/L; donde en el 42% presenta niveles < 50.0 mmol/L (< 37.5 nmol/L 12% y 30% niveles entre 37.5 a 50.0 nmol/L deficientes e insuficientes respectivamente); mientras que el 58% niveles entre 50.1 – 250 nmol/L (suficientes); en los controles el 16% n presentó niveles < 50.0 mmol/L (4% niveles < 37.5 nmol/L y 12% niveles entre 37.5 a 50.0 nmol/L); mientras que el 84% niveles entre 50.1 – 250 nmol/L (suficientes); en el estudio de Martínez (22) se observó un comportamiento similar donde se presentó niveles de 25-hidroxi vitamina D entre deficientes e insuficientes; ante lo anterior se confirma la hipótesis alterna expuesta por esta investigación que plantea al igual que lo descrito por Mathieu (15) la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de 25-hidroxi vitamina D en niños con diabetes mellitus tipo 1 versus pacientes sanos, de 1 a 15 años, que consultaron al servicio de endocrinología en centro médico particular de Barranquilla, periodo abril de 2014 a abril de 2015.

Referencias

1. Vélez O. Diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica: Abordaje integral. Precop SCP, 2012; 7(3):1-10.
2. Coll M, Duran P, Parra L, Calderón C. Guía de diagnóstico y manejo de diabetes mellitus tipo 1. Guías de promoción de la salud y prevención de enfermedades en la salud pública. Scripto Ltda. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2011. Guía 16.
3. Aschner P. Diabetes Trends in Latin America. Diabetes Metab Res Rev 2002; (Suppl. 3): 27-31. DOI: 10.1002/dmrr.280
4. Matallana A. Manejo ambulatorio del paciente con diabetes mellitus tipo 1. Revista Gastrohnp. 2011; 13(3)(Suppl. 2): S50-S5.
5. Bustamante P, Llano G. Proyecto tesis, Epidemiología. Universidad del Valle 1999. Circulación Interna, Universidad del Valle.
6. Guía de atención de la diabetes tipo I. Ministerio de Salud – Dirección General de Promoción y Prevención. 2000.
7. López MJ, Oyarzabal, M, Rodríguez Rigual M. Tratamiento de la diabetes mellitus en la infancia y la adolescencia. Tratado de endocrinología pediátrica. 2002; 65:(3) 1131-49.

8. Norman, AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2): 491S-9S.
9. De Luca, HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80(Suppl 6):1689–96.
10. Masvidal R, Ortigosa S, Baraza M, Garcia O. Vitamina D: fisiopatología y aplicabilidad clínica en pediatría. *An Pediatr.* 2012; 77(4):279e1-e10. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.05.019
11. Cabo T, Alentado N, Dalmau J. Nuevas recomendaciones diarias de ingesta de calcio y vitamina D: prevención del raquitismo nutricional. *Acta Pediatr Esp*, 2008; 66(5): 233-6.
12. Boullata J. Vitamin D supplementation: a pharmacological perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2001; 13: 677-684.
13. Gómez J. Revisión monográfica. Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2010; (18)4:186-93.
14. Ayesha I, Bala TS, Reddy CV, Raghuramulu N. Vitamin D deficiency reduces insulin secretion and turnover in rats. *Diabetes Nutr Metab* 2001; 14(2):78-84.
15. Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R. Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 2005; 48(7):1247-57. DOI: 10.1007/s00125-005-1802-7
16. Zipitis 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): 512-7. DOI: 10.1136/adc.2007.128579
17. Pallás Alonso CR. Revisora. Perlinfad, las perlas de PrevInfad [blog en Internet]. La vitamina D y la prevención de la diabetes tipo I. [10-mayo-2008]. Disponible en: <https://perlinfad.wordpress.com/>
18. Littorin B, Blom P, Scholin A, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J. et al. Lower levels of plasma 25-hydroxyvitamin D among young adults at diagnosis of autoimmune type 1 diabetes compared with control subjects: results from the nationwide Diabetes incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetologia* 2006; 49(12):2847-52. DOI: 10.1007/s00125-006-0426-x
19. Luong KV, Nguyen LT, Nguyen DN. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21(4): 338-46. DOI: 10.1002/dmrr.557
20. Keen H, Ekoe JM. The geography of diabetes mellitus. *Br Med Bull* 1984; 40(4): 359-65.
21. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355(9207): 873-6. Fe de erratas en: *Lancet*. 2000; 356(9242): 1690.
22. Martínez L, Méndez L. Niveles de 25-hidroxi vitamina D en niños con diabetes mellitus tipo 1 de 1 a 15 años que consultaron al servicio de endocrinología en centro médico particular de Barranquilla, junio 2011 a junio 2012. *Unimetro*, 2015; 33(58): 33-7.