

COMPORTAMIENTO DE LA VITAMINA D Y LA IGF-1 EN NIÑOS EN ESTUDIO POR BAJA ESTATURA

MARÍA FLORENCIA CORBACHO RE,¹ JAVIER CHIARPENELLO,² ANA LAURA BAELLA,³ JULIA BONINO,⁴ MARIA VICTORIA PENT,⁵ VIRGINIA GOROSITO⁶

1- Médica Endocrinóloga Hospital Eva Perón

2- Jefe de Servicio de Endocrinología Hospital Provincial Del Centenario

3- Médica Endocrinóloga Hospital Provincial Del Centenario

4- Médica Endocrinóloga Sanatorio Británico

5- Médica Endocrinóloga Consultorio De Especialidades Médicas

6- Médica Concurrente de Endocrinología Hospital Provincial Centenario

Resumen

Objetivo: Evaluar los valores de vitamina D en pacientes que presentaron como motivo de consulta baja estatura, y definir la relación de déficit de vitamina D y los valores de IGF-1.

Materiales y Métodos: Estudio prospectivo y observacional realizado en niños entre 2 y 15 años de edad, ambos sexos que presentaron como motivo de consulta baja estatura. El plazo de medición de vitamina D e IGF-1 fue de un año calendario para posteriormente y analizar sus niveles según las cuatro estaciones del año.

Resultados: Se reclutaron 42 de pacientes. La media de edad fue de 7,94 ($\pm$ 4,4) años, 30 (71,4%) eran varones. Del total de los pacientes incluidos, 12 (28,6%) tuvieron diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento. El 19,1% presentó niveles normales de Vitamina D, mientras que el 80,9% mostró valores menores a 30 ng/ml. Los niveles normales de esta vitamina solo se observaron en otoño. Por otro lado, existe una correlación lineal entre Vitamina D e IGF-1, e inversa entre PTH y Vitamina D.

Conclusiones: Sólo en otoño encontramos niveles óptimos de Vitamina D. Se evidenció una correlación directa entre Vitamina D e IGF1. Se sugiere medir los niveles de Vitamina D a todo niño que consulta por baja talla, y reponerla en todos aquellos casos de déficit o insuficiencia.

Palabras clave: Vitamina D, Baja estatura, Déficit de somatotrofina, IGF 1, estaciones del año

BEHAVIOR OF VITAMIN D AND IGF-1 IN CHILDREN STUDIED FOR SHORT STATURE

Abstract

Objective: To evaluate vitamin D values in patients who presented short stature as a reason for consultation, and to define the relationship between vitamin D deficiency and IGF-1 values.

Materials and Methods: A prospective and observational study carried out in children between 2 and 15 years of age, both sexes, who presented short stature as a reason for consultation. The time period for measuring vitamin D and IGF-1 was one calendar year and then analyzing their levels according to the four seasons of the year. **Results:** 42 patients were included. The mean age was 7.94 ($\pm$ 4.4) years, 30 (71.4%) were male. Of the total of patients included,

* Dirección de correo electrónico: florcorbacho@gmail.com

12 (28.6%) had a diagnosis of growth hormone deficiency. 19.1% had normal levels of Vitamin D, while 80.9% showed values lower than 30 ng / ml. Normal levels of this vitamin were only observed in autumn. On the other hand, there is a linear correlation between Vitamin D and IGF-1, and an inverse between PTH and Vitamin D.

Conclusions: Only in autumn did we find optimal levels of Vitamin D. A direct correlation between Vitamin D and IGF1 was evidenced. It is suggested to measure the levels of Vitamin D in all children who consult for short stature, and to replace it in all those cases of deficit or insufficiency.

Key words: Vitamin D, Short stature, Somatotropin deficiency, IGF-1, seasons

1. INTRODUCCIÓN

El pico de masa ósea (es decir, la densidad mineral ósea (DMO) alcanzada al final de la etapa de crecimiento) está determinada por múltiples factores independientes, determinados entre otros por la homeostasis entre los niveles de vitamina D y parathormona, y a su vez definidos por variaciones tales como la localización geográfica, estación del año, edad, nutrición, factores genéticos, raza y condiciones sociales.¹ Así también, la hormona de crecimiento (GH) / factor simil insulina - 1 (IGF-1) presentan un rol importante en la calidad y mantenimiento de la DMO, y tienen influencia en aspectos cualitativos de la enfermedad ósea.²⁻³ La IGF-1 es un péptido que actúa como factor de crecimiento, sintetizado por múltiples tejidos y a nivel óseo presenta un rol central en la formación ósea y función osteoblástica.

Existe una correlación positiva entre la concentración sérica de IGF-1, 25 OH Vitamina D, y 1,25 Dihidroxi-Vitamina D (1,25OHD3). El tratamiento con colecalciferol incrementa significativamente la IGF-1 circulante en niños con deficiencia de Vitamina D.⁴⁻⁷ Si bien no hay información concluyente sobre los mecanismos por los cuales la vitamina D modifica la IGF-1 y la IGFBP-3, está bien establecido que la IGF1 estimula la síntesis de 1,25OHD3 a nivel renal.⁸⁻¹⁰

Actualmente hay evidencia clínica que relaciona los niveles de Vitamina D con los niveles de IGF-1. Ameri y colaboradores demostraron que la suplementación intensiva con vitamina D incrementó significativamente los niveles de IGF1, y sería relevante optimizar los niveles de vitamina D para valorar IGF-1 en niños con déficit de GH.¹¹

Se diseñó un estudio para evaluar si los niveles de vitamina D ejercen alguna influencia en los niveles de IGF-1 y la potencial implicancia clínica en el manejo de los pacientes pediátricos con baja estatura.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño, Criterios de Inclusión y de Exclusión

Estudio prospectivo, observacional, desarrollado en el consultorio externo de Endocrinología Pediátrica, Hospital Provincial Centenario (HPC). El mismo es un hospital polivalente de tercer nivel, efector público general ubicado en la Ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes pediátricos (edad entre 2 y 15 años), de ambos sexos que consultaron por baja talla al Servicio de Endocrinología del HPC entre el 01/03/18 y el 31/03/2019, pertenecientes a la Ciudad de Rosario y su zona de influencia.

Criterios de exclusión

Pacientes en tratamiento con hormona de crecimiento recombinante, o con alguna de las siguientes condiciones: raquitismo, osteogénesis imperfecta, hiperparatiroidismo primario, secundario o terciario; inmovilización reciente y/o prolongada; uso de corticoides sistémicos en los últimos 12 meses; uso de medicación que interfiere en el metabolismo fosfo-cálcico (ejemplo: vitamina d, suplementos vitamínicos, anticonvulsivantes, antirretrovirales); hipo o hipercalcemia constatada.

Recopilación de datos

Se recopiló la siguiente información: edad; sexo; etiología de baja talla (déficit de GH u otras); comorbilidades (hipotiroidismo, insulinoresistencia, obesidad, enfermedades malabsortivas gastrointestinales), estadio de Tanner (prepuberal o puberal), Índice de masa corporal (IMC), si realiza tratamiento con análogo de GH, datos bioquímicos (calcio plasmático, fósforo, parathormona, vitamina D, IGF-1).

Análisis bioquímicos

Para la determinación de 25-OH Vitamina D se utilizó el método electroquimioluminiscencia (roche diagnostics gmbh). Para dicho examen se separaron 5 ml. de sangre de la extraída para los estudios bioquímicos de rutina en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante, posteriormente se centrifugó a 2.500 rpm durante 5 minutos.

Los valores de referencia para el método fueron: suficiencia ≥ 30 ng/ml, insuficiencia 20-29 ng/ml, deficiencia 10-19 ng/ml, deficiencia severa < 10 ng/ml.

Intervenciones

Los procedimientos diagnósticos utilizados fueron los habituales de la consulta y no hubo intervenciones terapéuticas asociadas a este estudio.

Definiciones

Valores de referencia de vitamina D:

- Suficiencia ≥ 30 ng/ml
- Insuficiencia 20-29.9 ng/ml
- Deficiencia 10-19.9 ng/ml
- Deficiencia severa < 10 ng/ml

Obesidad: mayor a percentil 97 según curvas de Índice de Masa Corporal (IMC) de la Organización Mundial

de la Salud (OMS) para población pediátrica para igual sexo y edad. Z score mayor a +2.

Baja Talla: estatura por debajo de 2 desvíos estándar (DE) de los valores de la talla media correspondiente a los niños de su población de igual edad y sexo.

Grado 1 - Prepuberal: Estadío de Tanner 1

Estadío Puberal: Estadío de Tanner 2 – 3 – 4 y 5.

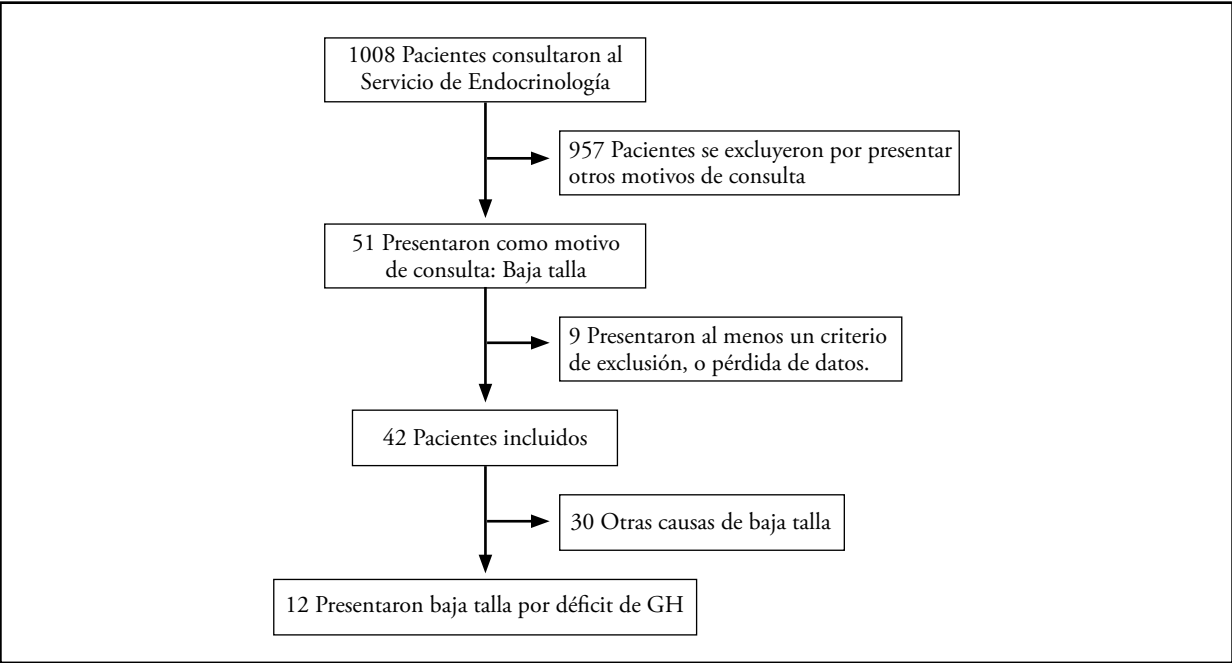
Análisis estadísticos

Los datos fueron ordenados y analizados con el programa IBM SPSS Statistics 22, realizando el análisis descriptivo de las variables estudiadas a través de frecuencias y porcentajes. Para probar la relación existente entre ciertas variables de interés se han aplicado, de acuerdo a su tipo y bajo un nivel de significación del 5% ($\alpha=0,05$), Test Exacto de Fisher y Test t para comparación de medias.

3. RESULTADOS

El presente trabajo analiza los valores de vitamina D recolectados durante 13 meses en pacientes que se presentaron en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Centenario cuyo motivo de consulta fue baja estatura. Durante este período se reclutó un total de 42 pacientes y el procedimiento de selección se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1. Selección de pacientes.



La media de edad de los pacientes fue de 7,94 ($\pm$ 4,4) años de los cuales 30 (71,4%) eran varones. Del total de los pacientes analizados, 12 (28,6%) presentaron diagnóstico de déficit de hormona de crecimiento (DGH), 3 (7,1%) retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), 2 (4,8%) bajo peso para edad gestacional (BPEG), 2 (4,8%) presentaron diagnóstico de hipotiroidismo (HT), y 1 (2,4%) diabetes mellitus tipo 1 (DM1); 22 (52,4%) se encuentran en estudio para identificación de la etiología al momento del cierre del reclutamiento.

En relación a los valores de vitamina D del total de la población estudiada, 8 (19,1%) pacientes presentaron valores suficientes de esta vitamina, 15 (35,7%) tuvieron insuficiencia, 15 (35,7%) presentaron déficit y 4 (9,5%) pacientes tuvieron déficit severo. Se detalla en Tabla 2 y Gráfico 1.

Tabla 2. Distribución de la población según el nivel de vitamina D

Vitamina D	Cantidad de casos	Porcentaje
Menor a 10	4	9,5
Entre 10 y 19	15	35,7
Entre 20 y 29	14	33,3
Mayor o igual a 30	9	21,4
Total	42	100

Para un mejor análisis de la información esta variable se recategoriza como normal en aquellos pacientes que tengan valor de vitamina D mayor o igual a 30 ng/ml y con déficit los que presenten valores menores a 30 ng/ml. Se destaca que en la población estudiada solo presentó niveles de vitamina D normal el 19,1%, mientras que el 80,9% presentó valores por debajo de lo deseado (menores a 30 ng/ml). Ver Gráfico 2.

El resto de las características de la población se visualizan en la Tabla 3, según cada grupo de acuerdo a si los valores de vitamina D son menores 30 ng/ml o $\geq$ a 30 ng/ml.

El Gráfico 3 muestra la relación existente entre los niveles de IGF 1 séricos de acuerdo a los niveles de vitamina D de los pacientes. Los pacientes que tenían niveles de vitamina D $\geq$ a 30 presentaban niveles de IGF 1 en promedio un 30% mayor que aquellos niños con niveles de vitamina D inferiores a 30. Ver gráfico 3.

Se analizaron también los datos obtenidos de vitamina D en relación a la estación del año en la que fue medida; se observó un comportamiento predictivo en cuanto a la exposición solar presentando los valores inferiores en invierno-primavera, y los valores mayores en verano-otoño. La relación entre las estaciones del año y la vitamina D se observa en el Gráfico 4.

Por otra parte, las concentraciones plasmáticas de calcio no presentaron cambios en su concentración estadísticamente significativos en cuanto a las variaciones de vitamina D ($p < 0,14$). Sin embargo, la PTH sí presentó diferencias altamente significativas cuando se compara

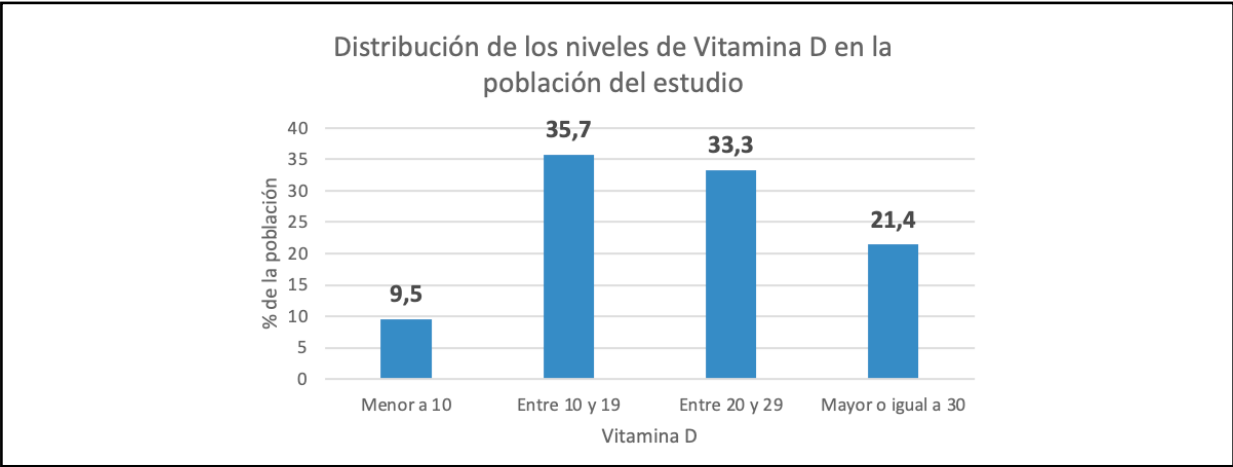


Gráfico 1. Distribución de la población según el nivel de vitamina D.

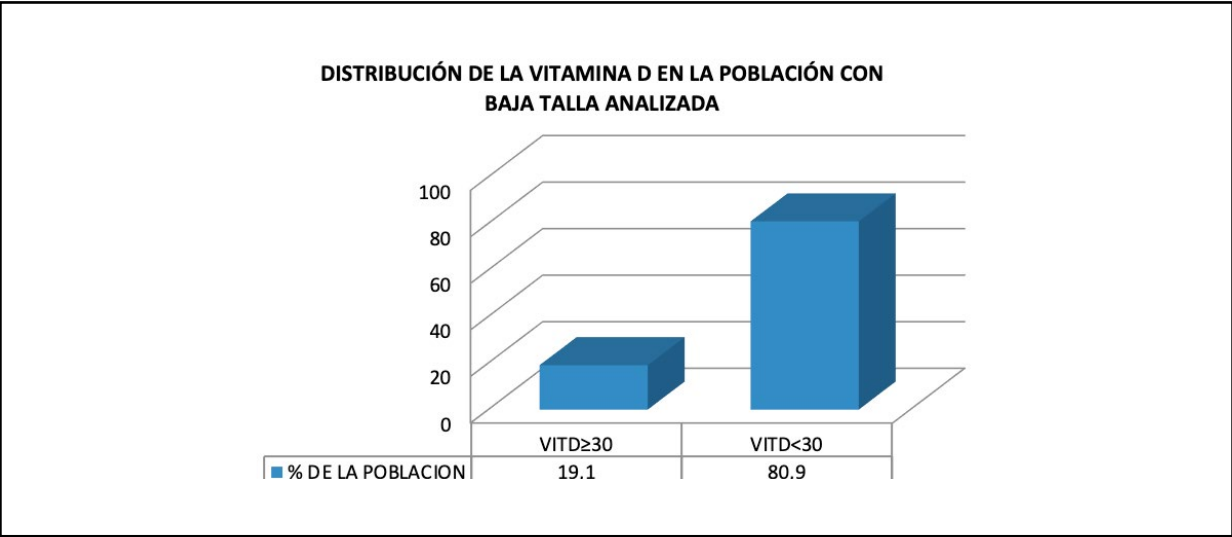


Gráfico 2. Distribución de la vitamina D en la población con baja talla.

Tabla 3. Distribución de las variables según la presencia o no de déficit de vitamina D.

Características evaluadas de la población	Vitamina D		p-asociado
	Menor a 30 ng/ml (N=33)	Mayor o igual a 30 ng/ml (N=9)	
Sexo masculino, n (%)	23 (69,7)	7 (77,78)	0,491
Hipotiroidismo, n (%)	2 (6,06)	1 (11,11)	0,525
Insulinorresistencia	1 (3,03)	0 (0,0)	0,786
Obesidad, n (%)	1 (3,03)	1 (11,11)	0,387
EMG-I, n (%)	1 (3,03)	1 (11,11)	0,387
Edad, media (±DE)	8,04 ± 4,03	7,58 ± 4,5	0,767
TSH	3,08 ± 1,5	3,2 ± 1,83	0,838
T4L	1,42 ± 0,23	1,43 ± 0,26	0,888
GLICEMIA (mg/dl), media y ±DE	91,27 ± 20,5	84,89 ± 5,95	0,365
INSULINA (mg/dl), media y ±DE	6,82 ± 4,90	6,82 ± 4,18	0,998
Déficit GH, n (%)	11 (32,3%)	1 (12,5%)	0,878
Tratamiento con GH, n (%)	7 (20,6%)	1 (12,5%)	0,898
IMC, media (±DE)	17,25 ± 3,22	18,21 ± 4,12	0,465
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO, media y ±DE	7,24 ± 3,19	5,52 ± 1,66	0,153
SCORE DESVIO STANDARD, media y ±DE	-2,21 ± 0,67	-2,38 ± 0,60	0,51
PARATHORMONA (pg/ml), media y ±DE	37,15 ± 12,86	20,311 ± 8,70	0,001**
CALCIO (mg/dl), media y ±DE	9,58 ± 0,37	9,80 ± 0,43	0,14
FOSFORO (mg/dl), media y ±DE	4,69 ± 1,10	4,34 ± 0,77	0,378
IGF-1 (UI/dl), media y ±DE	124,71 ± 51,26	163,14 ± 73,4	0,0489

EMGI: enfermedades malabsorptivas gastrointestinales, GH: hormona de crecimiento.

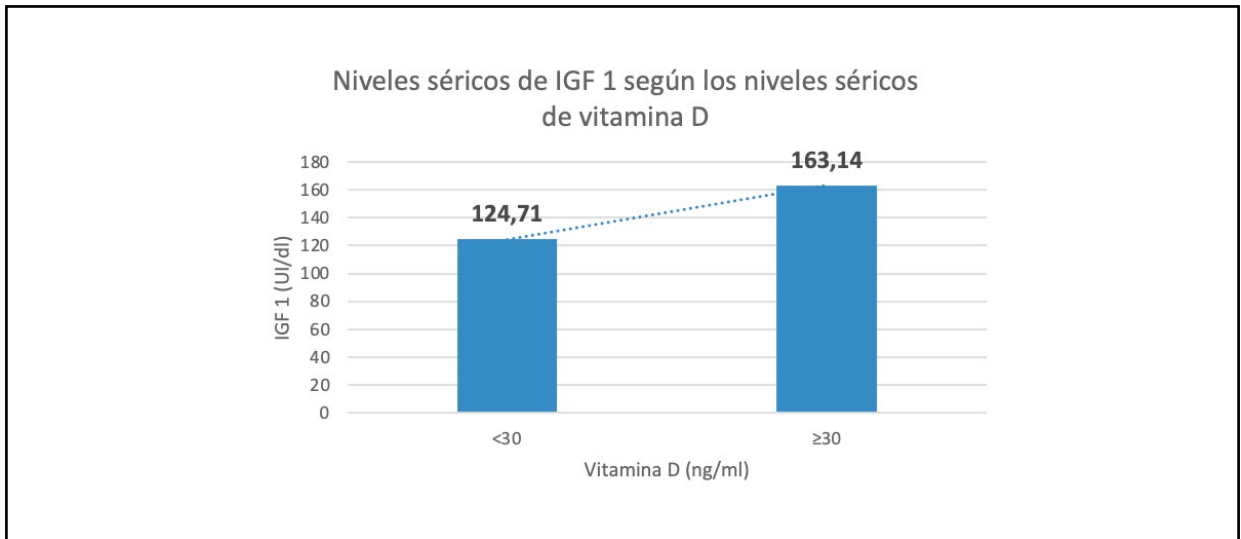


Gráfico 3. relación entre los niveles de IGF 1 de acuerdo a los niveles de vitamina D.

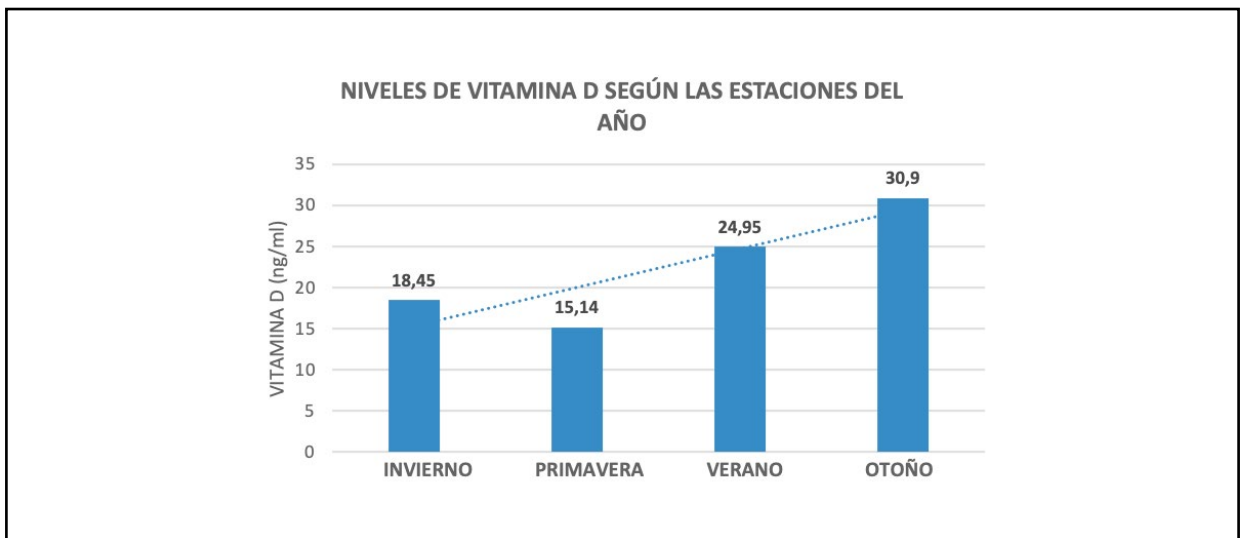


Gráfico 4. Niveles de vitamina D según las estaciones del año.

el grupo con suficiencia de vitamina D versus el grupo con vitamina D menor a 30 ng/ml, ($p < 0,001$). Se observa en el Gráfico 3, el comportamiento del calcio y de la PTH en relación con los niveles de vitamina D. Ver Gráfico 5.

Se analizaron los niveles de vitamina D en relación a los valores de IGF-1, y se observó una correlación posi-

va entre ambos; es decir, en la medida en que los niveles de vitamina D eran más bajos se observaron valores más bajos de IGF-1. El comportamiento de ambas variables según la estación del año en la que fueron analizadas se observa en el Gráfico 6.

También se analizaron estos niveles pero según los meses del año para luego compararlos con las tempera-

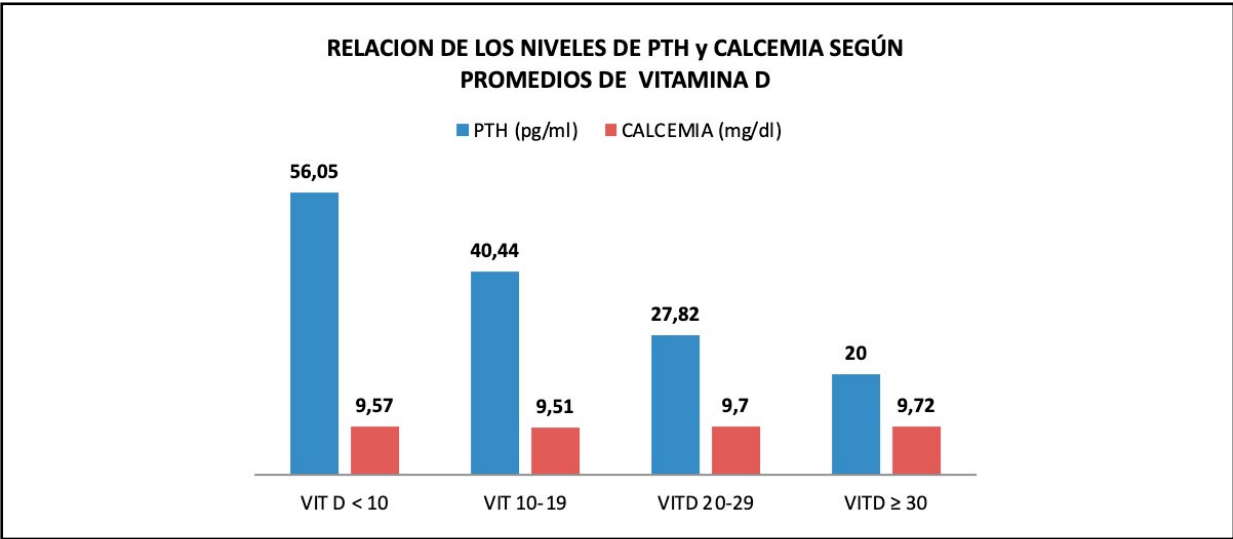


Gráfico 5. Relación de los niveles de PTH y Calcemia según el promedio de vitamina D.

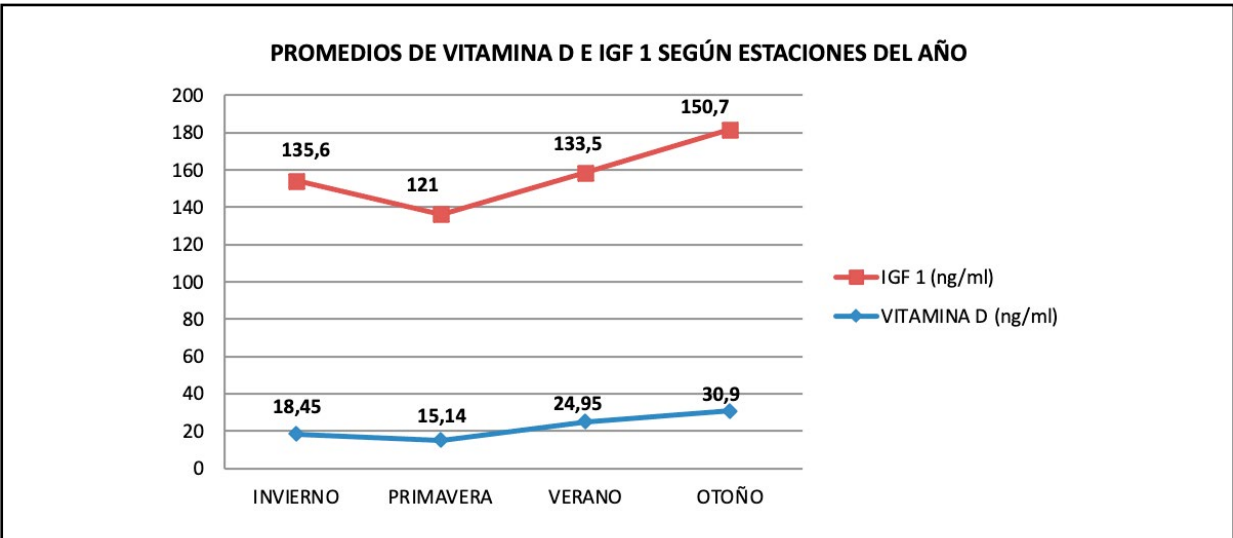


Gráfico 6. Promedios de vitamina D e IGF 1 según las estaciones del año.

turas promedios de cada mes para la ciudad de Rosario y alrededores que es la zona a la cual pertenecen los pacientes del estudio. El Gráfico 7 muestra los valores de IGF 1 y vitamina D.

El Gráfico 8 muestra dichos resultados comparados con las temperaturas medias para cada uno de los meses

del año. Se puede observar una relación directa entre las tres variables estudiadas, a medida que aumenta la temperatura media en los meses de verano aumentan los niveles de vitamina D y también los de IGF 1. Podríamos sugerir según lo observado que existe una relación directa entre las tres variables.

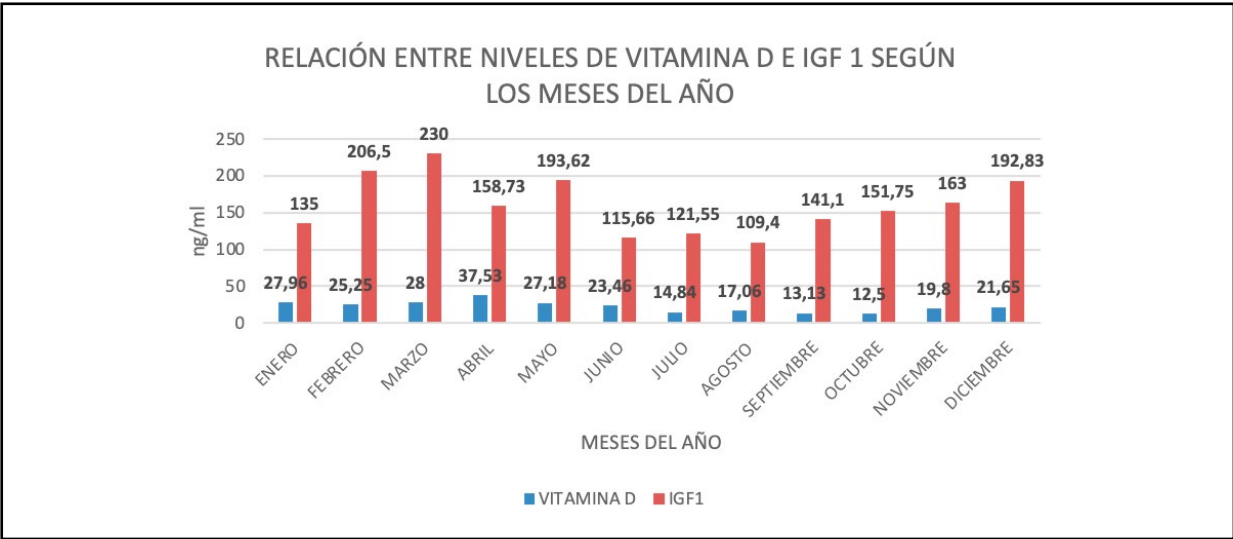


Gráfico 7. valores de IGF 1 y vitamina D de acuerdo a los meses del año.

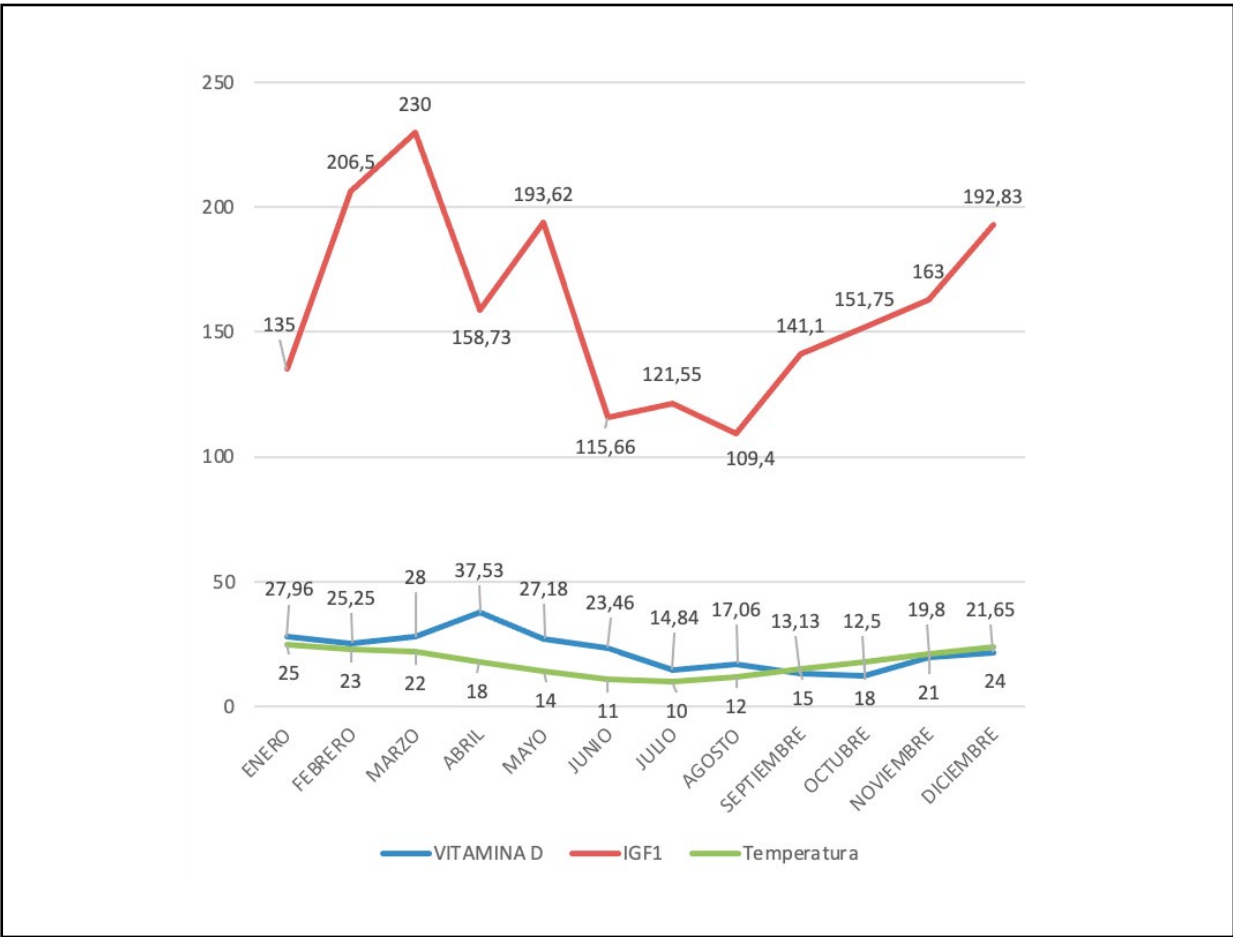


Gráfico 8. relación entre los niveles de IGF 1 y vitamina D con las temperaturas medias de cada mes del año para la ciudad de Rosario y su zona de influencia.

4. DISCUSIÓN

Este estudio fue diseñado para evaluar si los niveles de vitamina D tienen alguna influencia sobre los niveles de IGF-1 y la potencial implicancia clínica en el manejo de los pacientes pediátricos con baja estatura. Los resultados muestran una correlación lineal entre los valores óptimos de vitamina D y la mejoría en las concentraciones de IGF1.

La interacción entre la vitamina D y la IGF-1 es compleja y ocurre a nivel paracrina/autocrina de los distintos tejidos y células, muchas de éstas en actual estudio. Una de las más analizadas es la relación a nivel del tejido óseo. Varios autores ya describieron el papel de la IGF-1 en la regulación de los osteoblastos, y los condrocitos a nivel de la diferenciación, proliferación y función celular.¹²⁻¹⁴ El esqueleto constituye uno de los principales reservorios de IGF-1, siendo los osteoblastos capaces de sintetizar la hormona, y solo secundariamente el hígado realiza la síntesis de tal magnitud. Esta hormona es un regulador potente de la función osteoblástica en modelos celulares.¹⁵⁻¹⁶

Cuando se realiza tratamiento con Hormona de Crecimiento (GH) Recombinante, los pacientes que presentan concentraciones de 25 (OH)D3 más altas tienen valores de IGF-1 mejores a igual sexo y edad.¹⁷ Con lo cual, permite ajustar la dosis requerida de GH recombinante, al igual que optimizar su acción de la hormona de crecimiento sobre la talla del paciente, dato relevante a la hora de evaluar costos, efectos terapéuticos, alcanzar objetivos de tratamiento, calidad de masa ósea, entre otros para aquella población con déficit de baja talla.¹¹

En nuestro estudio encontramos que otoño fue la única estación del año en la que los pacientes presentaron niveles adecuados de vitamina D (≥ 30 ng/ml), dato importante a tener en cuenta en relación a su correlación con los niveles de IGF1 con lo cual sugerimos tener muy en cuenta la necesidad de suplementar en el resto de las estaciones del año a aquellos niños que consultan por baja estatura, independientemente de cual fuese la etiología de la misma. Niveles óptimos de vitamina D contribuyen a tener valores séricos más elevados de IGF1, dato a tener en cuenta en especial en aquellos niños con déficit de hormona de crecimiento (ya sea que estén en estudio o en tratamiento con hormona de crecimiento).

La Vitamina D tiene un rol importante en la salud ósea y el crecimiento en los niños. Su deficiencia se reporta en todo el mundo. En las últimas décadas, ha reaparecido el raquitismo por déficit de vitamina D

asociado, principalmente, al bajo consumo de alimentos que contienen vitamina D (o fortificados con ella) y a la baja exposición al sol (al igual que por el uso de protectores solares). Los datos disponibles en población pediátrica muestran valores de 25 OH Vitamina D que oscilan (según el país analizado y su localización geográfica) entre 24,5 nmol/L (Ushuaia, Argentina) y 116 nmol/L (Teherán, Irán).¹⁸⁻¹⁹

En América Latina es desconocida la magnitud del problema y por lo tanto la totalidad de sus consecuencias. Los datos representativos de Argentina, se describen en la región de la Patagonia en niños entre los 6 y los 23 meses, que muestran una concentración media de 25 OH Vitamina D sérica de 67,5 nmol/L, con valores extremos entre 10,5 y 177,5 nmol/L.²⁰⁻²¹ En nuestro estudio, el 80,9% de la población estudiada presentó valores subóptimos de Vitamina D, menores a 30 ng/dl, demostrando ser el principal factor común y la anormalidad endocrinológica más presente en nuestros pacientes estudiados por baja talla.

Como se expuso anteriormente, tanto la exposición solar por un lado y el área geográfica y la estación del año por otro, son factores determinantes para la síntesis de 25 OH Vitamina D. Nuestro estudio demostró una correlación lineal entre los valores de esta vitamina y las estaciones del año. Dato importante a tener en cuenta a la hora de pesquisar los niveles plasmáticos de ésta, sobre todo en la población en estudio por baja estatura.

En condiciones de deficiencia de vitamina D, los valores de calcio ionizado estimulan la secreción de PTH, lo que produce un aumento de la reabsorción de calcio en los túbulos renales y aumenta la actividad de la 1- α -hidroxilasa, lo que incrementa la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂-D).²²

El aumento de los niveles de PTH también provoca un estímulo para la mayor pérdida de fósforo a través de la orina. La hipofosfatemia, la hipocalcemia, y la disminución del producto calcio/fósforo provocan la disminución de la mineralización ósea, repercutiendo en el pico de masa ósea. Además, la hipofosfatemia hace fracasar la esperada apoptosis de los condrocitos hipertrofiados, y estimula a la desorganización de la placa de crecimiento, esto conlleva al retraso de la calcificación de la osteoide conduciendo a la osteomalacia en los huesos maduros, o al raquitismo en la fase de crecimiento.²³⁻²⁴ Nosotros encontramos una diferencia altamente significativa en los niveles de PTH en el grupo con niveles normales de vitamina D, versus aquellos que presentaban niveles subóp-

timos de esta vitamina; observando que esta alteración es una de las primeras que aparece en el estudio endocrino-lógico del paciente. Por esto, es de rigor tener presente que actualmente el déficit de vitamina D es la principal causa del hiperparatiroidismo secundario, y la presencia de éste afecta directamente a los niveles de IGF-1.

Tener en cuenta todos los factores que conducen al hipocrecimiento o crecimiento anómalo con consecuencias en la velocidad de crecimiento y talla final, nos darán las herramientas adecuadas para el diagnóstico diferencial en pacientes con baja estatura y el tratamiento óptimo para aquellos que lo requieran.

5. CONCLUSIONES

En nuestro estudio, solo en la estación de otoño en-

contramos niveles óptimos mayores a 30 ng/dl. Observamos un comportamiento inverso entre los valores de Vitamina D y PTH. A menor Vitamina D plasmática, mayor nivel de PTH.

En nuestra población, se evidenció una correlación directa entre Vitamina D y niveles de IGF1. Por lo cual se sugiere medir niveles de Vitamina D a todo niño que consulta por baja talla, y reponerla en todos aquellos casos de déficit o insuficiencia.

6. CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de intereses de ninguno de los autores ni financiamiento parcial o total para este trabajo.

7. BIBLIOGRAFIA

- Gómez, J M. The role of insulin-like growth factor 1 components in the regulation of vitamin D. *Current Pharmaceutical Biotechnology*; 7, 125-132. 2006.
- Langlois, J A, Rosen, C J, Visser, M y col. *Clin. Endocrinol. Metab.*; 83, 4257-62. 1998.
- Villareal, D T, Citivelli, R, Chines, A y col. *Clin. Endocrinol. Metab.*; 72, 628-34. 1991.
- Henry, H L. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*; 25, 531-541. 2011.
- Norman, A W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*; 147, 5542-5548. 2006.
- Bereket, A, Cesur, Y, Özkan, B y col. Circulating insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) is not regulated by parathyroid hormone and vitamin D in vivo: evidence from children with rickets. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*; 2, 17-20. 2010.
- Soliman, A T, Al Khalaf, F, Alhemaiddi, N y col. Linear growth in relation to the circulating concentrations of insulinlike growth factor I, parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D in children with nutritional rickets before and after treatment: endocrine adaptation to vitamin D deficiency. *Metabolism*; 57, 95-102. 2008.
- Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R y col. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney Int.*; 78(2):140-5. 2010. doi: 10.1038/ki.2010.17
- Norman A W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*; 88(2):491S-499S. 2008. doi: 10.1093/ajcn/88.2.491S.
- Witkowska-Sędek E, Stelmaszczyk-Emmel A, Majcher A y col. The relationship between alkaline phosphatase and bone alkaline phosphatase activity and the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis and vitamin D status in children with growth hormone deficiency. *Acta Biochim Pol.*; 65(2):269-275. 2018. doi: 10.18388/abp.2017_2541.
- Ameri P, Giusti A, Boschetti M y col. Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 79 (4):457-63. 2013. doi: 10.1111/cen.12268.
- Fernández-Cancio M, Audi L, Carrascosa A y col. Vitamin D and growth hormone regulate growth hormone/insulin-like growth factor (GH-IGF) axis gene expression in human fetal epiphyseal chondrocytes. *Growth Hormone & IGF Research*; 19, 232- 237. 2009.
- Zhou S, LeBoff, M S, Glowacki J. Vitamin D metabolism and action in human bone marrow stromal cells. *Endocrinology*; 151, 14- 22. 2010.
- Scharla, S H, Strong D D, Mohan S y col. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 differentially regulates the production of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein-4 in mouse osteoblasts. *Endocrinology*; 129, 3139- 3146. 1991.

15. Muñoz-Torres M, Mezquita-Raya P, López-Rodríguez F y col. Clin. Endocrinol.; (Oxf), 55, 759-66. 2001.
16. Zofkova I, Bahboub R, Bendlova B. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.; 109, 267-72. 2001.
17. Wei S, Tanaka H, Kubo T y col. Growth hormone increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels and decreases 24,25-dihydroxyvitamin D levels in children with growth hormone deficiency. European Journal of Endocrinology.; 136, 45– 51. 1997.
18. Forrest K Y, Stuhldreher W L. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. Nutrition research.;31(1):48-54. 2011.
19. Hilger J, Friedel A, Herr R y col. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. Br J Nutr;111(1):23-45. 2014.
20. Durán P, Mangialavori G, Biglieri A y col. Estudio descriptivo de la situación nutricional en niños de 6-72 meses de la República Argentina. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS). Arch Argent Pediatr;107(5):397-404. 2009.
21. Cediela G, Pacheco-Acosta J, Castillo-Durán C. Deficiencia de vitamina D en la práctica clínica pediátrica. Arch Argent Pediatr;116(1):e75-e81. 2018.
22. Kappy M S, Allen D B, Geffner M E. Disorders of calcium, phosphate, parathyroid hormone and vitamin D metabolism. Principles and practice of pediatric endocrinology. Springfield, IL: Charles C. Thomas Co.; 695-813. 2005.
23. Misra M, Pacaud D, Petryk A y col. Deficiencia de vitamina D en los niños y su tratamiento: revisión del conocimiento y las recomendaciones actuales. Pediatrics.; 66 (2):86-106. 2008.
24. Alonso M, Redondo MP, Suarez L. Comité Nutrición AEP. Nutrición infantil y salud ósea. An Pediatr (Barc); 72 (1):80.e1-80e.11. 2010.