

ASOCIACIÓN ENTRE NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D, RESPUESTA IgE Y VARIANTES GENÉTICAS DEL GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D EN NIÑOS OBESOS DEL CARIBE COLOMBIANO: UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Eduardo A. Egea Bermejo¹, Luis C. Fang Mercado², Eduardo E. Egea³, Nicole S. Pereira Sanandrés⁴, Kenny Y. del Toro Camargo⁵, Jorge Ordóñez⁶, María del Pilar Garavito Galofre⁷, Carlos Silvera Redondo⁸ y Gloria Garavito de Egea⁹.

RESUMEN

Introducción: Estudios previos han evaluado la relación entre vitamina D y atopía. En pacientes obesos es incierta esta asociación, sin embargo se acepta hoy que polimorfismos en el receptor de vitamina D pueden asociarse con obesidad. Actualmente son escasos los estudios que han buscado esta asociación en grupos en el litoral Caribe. **Objetivo:** Analizar la asociación entre los polimorfismos de los SNPs del receptor de vitamina D con la susceptibilidad para obesidad, su influencia en los niveles séricos de vitamina D e IgE en una población infantil. **Metodología:** Se realizó un estudio analítico de casos (n=120) y controles (n=182) con niños obesos entre los 5 y 17 años de edad, procedentes de la costa caribe colombiana. Los niveles séricos de 25(OH) vitamina D e IgE Total se midieron mediante ELISA. Valores de $p < 0.05$ fueron estadísticamente significativos. **Resultados y conclusiones:** Se encontró asociación entre niveles altos de vitamina-D y obesidad infantil. El 48,3% (n=58) de los casos

¹ MD, MSc, PhD Medicina. División Ciencias de la Salud. Grupo de Inmunología y Biología Molecular Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

² Odontólogo, MSc. Facultad de Odontología, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. Odontología, Universidad Rafael Núñez, Colombia.

³ MD, Especialista. División Ciencias de la Salud. Grupo de Inmunología y Biología Molecular Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁴ Microbiólogo, MSc(c). División Ciencias de la Salud. Grupo de Inmunología y Biología Molecular Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

⁵ MD, Especialista División Ciencias de la Salud. Grupo de Inmunología y Biología Molecular Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁶ MD, Especialista. División Ciencias de la Salud. Grupo de Genética. Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁷ MD, PhD. Medicina, División Ciencias de la Salud. Grupo de Genética. Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

⁸ MD, PhD. Medicina, División Ciencias de la Salud. Grupo de Genética. Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia

⁹ MD, PhD. Medicina. División Ciencias de la Salud. Grupo de Inmunología y Biología Molecular Universidad del Norte, Barranquilla, Colombia.

presentaron niveles >100 ng/mL en comparación a un 0,5% (n = 1) de los controles. Ambos grupos presentaron altos niveles de IgE, (317,07±331,5 vs. 280,6±272,7; p = 0,786). Nuestros resultados no mostraron asociación alguna entre las variantes genéticas con los niveles séricos de vitamina-D con IgE total, como tampoco con obesidad. Todos los SNPs estuvieron en equilibrio Hardy-Weingber. Nuestros resultados no muestran asociación de deficiencia de Vitamina D con obesidad en este grupo poblacional, pero sí IgE elevada en la mayoría de la población, sin tener ninguna relación entre ellos. (Rho spearman: 0,023; p = 0,641).

Palabras clave: Obesidad, IgE, SNPs, receptor Vitamina D y gen.

ASSOCIATION BETWEEN SERUM LEVELS OF VITAMIN D, IgE RESPONSE AND GENETIC VARIANTS OF THE GENE FOR VITAMIN D RECEPTOR IN OBESE CHILDREN IN THE COLOMBIAN CARIBBEAN

ABSTRACT

Background: Previous studies have evaluated the link between vitamin D and atopy in obese patients. This association is unclear, but alterations in the vitamin D receptor may modify obesity. Few studies had reported this association in Caribbean populations. **Objective:** To analyze the association between SNPs of vitamin D receptor gene with susceptibility to obesity and their influence on the serum vitamin D levels and IgE in a pediatric population. **Methodology:** An analytical cases-control study was performed (n = 120 obese 182 controls). Children were 5 to 17 years old. All of them settled in the Colombian Caribbean coast. Serum levels of 25 (OH) vitamin D and IgE were measured by ELISA. Total IgE was classified according to age and sex of the participants. P values <0,05 were statistically significant. **Results and conclusions:** Association between high levels of vitamin D and childhood obesity was found. 48,3% (n = 58) of cases had levels > 100 ng / mL compared to 0,5% (n = 1) of the controls. Both groups had high levels of IgE, (317,07 ± 331,5 vs 280,6 ± 272,7; p = 0,786). Our results showed no association between genetic variants of VDR with serum levels of vitamin D and obesity, and total IgE, although all SNPs were in Hardy-Weinberg. These results do not show deficiency of Vitamin D with obesity in this population group but an elevated IgE response was found in the majority of the population without any relation between both. (Spearman Rho: 0,023; p = 0,641).

Key words: Obesity, IgE, SNPs, Vitamin D receptor and IgE.

INTRODUCCIÓN

La obesidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (1). Es considerada como un

desorden multifactorial, cuya aparición y desarrollo se relacionan con antecedentes genéticos, factores ambientales, conductuales, patologías de base y nivel socioeconómico. Fisiológicamente se basa en un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, por incremento de la primera o disminución del segundo (2).

El sobrepeso y la obesidad son considerados un problema de salud pública a nivel mundial. Hoy se sabe que no solo es un problema de los países desarrollados, sino que también es un problema evidente en países en desarrollo como una manifestación más de la pobreza. El exceso de peso afecta más a la población adulta y, al parecer, en mayor proporción a las mujeres; sin embargo, cada vez cobra mayor importancia en la población infantil y en adolescentes, como consecuencia no solo de cambios en los hábitos alimenticios, sino también como una manifestación en la disminución de la actividad física y del incremento del sedentarismo.

Existe gran evidencia que relaciona el sobrepeso y la obesidad con el aumento en el riesgo de padecer otros problemas de salud como hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades crónicas de las vías respiratorias, osteoartritis y ciertos tipos de cáncer (seno, vesícula biliar, endometrio y próstata). La mayoría de estas patologías son de alta prevalencia en la población colombiana y forman parte del grupo de primeras causas de morbimortalidad, indicando que, seguramente, representan una carga económica importante para el sistema de salud, debido al incremento de atención médica (3).

Junto con la obesidad, la prevalencia de deficiencia de Vitamina D es otro problema de salud pública que ha venido incrementando a nivel mundial. Este fenómeno se presenta en poblaciones caucásicas, afroamericanas, asiáticas e hispanoamericanos (4,9). La vitamina D en su forma biológicamente activa ($1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$) actúa como un factor de transcripción al interactuar con los receptores de vitamina D (VDR) ampliamente expresados en muchos tejidos, regulando un gran número de genes implicados en la homeostasis del calcio, metabolismo óseo, la diferenciación y la proliferación celular.

Estudios han encontrado una asociación consistente entre adiposidad y niveles de vitamina D, en los cuales a mayores tejidos adiposos menores son los niveles de $25\text{ (OH)}\text{ vitamina D}$ sérica circulantes. Dado el rol primordial de la vitamina D en la economía corporal, investigaciones sugieren su deficiencia como un factor de riesgo alto para obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, lupus eritematoso sistémico y asma (10–12). Otros estudios, sugieren que los bajos niveles de vitamina D en la obesidad, están relacionados con el incremento del índice de masa corporal (IMC) baja exposición al sol, disminución de la 25-hidroxilación en el hígado como consecuencia de niveles altos de $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ y la hormona paratiroidea (PTH) o por dilución volumétrica al analizar diferencias de sujetos obesos y delgados empleando un modelo hiperbólico (13). Sin embargo, en un estudio publicado por Clemente et al, sobre vitamina D y su relación con obesidad y diabetes, mencionan que la mayoría de los estudios realizados que miden los niveles de $25\text{ (OH)}\text{ vitamina D}$ sérica, no tuvieron en cuenta si los participantes eran o no diabéticos, y en su estudio sugieren que la deficiencia de Vitamina D se asocia más con el metabolismo de los hidratos de carbono que con la obesidad (14).

En la actualidad se debate si la reciente epidemia de obesidad ha favorecido el incremento en la incidencia de enfermedades atópicas y con la presencia de niveles altos de IgE. Diversidad de estudios se han realizado obteniéndose resultados contradictorios, mientras unos muestran que sí hay asociación positiva (15–18) otros no hallan dicha relación en la población adulta (18,19). Esta disparidad de resultados se puede explicar debido a que alérgenos comunes varían entre las diferentes zonas geográficas y culturas así como las manifestaciones de atopia entre las diversas poblaciones.

Estudios previos han evaluado la asociación entre la vitamina D y la respuesta alérgica en individuos atópicos. Mostrando que la deficiencia de vitamina D se comporta como un factor de riesgo para el aumento de la respuesta IgE. En pacientes obesos es aún incierta esta asociación. Mientras tanto, las variantes de genes en el receptor de la vitamina D (VDR) se han asociado con varias enfermedades complejas. En el caso de la obesidad se han documentado alteraciones en la expresión de receptor de la vitamina D en el tejido adiposo que podría a su vez modificar el comportamiento de la obesidad. Actualmente existen pocos estudios de esta asociación en las poblaciones del Caribe colombiano.

En el presente estudio se analizó la asociación genética de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) del receptor de vitamina D (VDR): *BsmI* (rs1544410), *FokI* (rs2228570), *Apal* (rs7975232) y *TaqI* (rs731236) con la susceptibilidad a obesidad y su influencia con los niveles de vitamina D en suero y la respuesta de IgE total en los niños.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio

El presente es un estudio analítico de caso y control. La muestra de estudio estuvo representada por 120 niños obesos (casos) entre cinco y 17 años de edad de la región Caribe colombiana y 182 niños con peso normal (controles) de igual rango de edad.

Los individuos participantes lo hicieron de manera voluntaria, firmando para ello el consentimiento y asentimiento informado. Este proyecto fue aprobado por el comité de ética de la Universidad del Norte en Barranquilla Colombia.

Cuantificación de los niveles de Vit D e IgE Total en suero

Los niveles de Vitamina D se midieron por enzimoimmunoanálisis, utilizando un estuche comercial 25-hydroxy vitamina D EIA® de Immunodiagnosticssystem (IDS). Este es un inmunoensayo enzimático biotinilado que detecta a 1,25 OH VitD3.

Las concentraciones fueron clasificadas según el punto de corte establecidos por el Institute of Medicine (IOM); donde <10 ng/mL de 25(OH) D corresponde a niveles deficientes; de 10 a < 30 ng/mL como vitamina D insuficiente; ≥30 a <100 ng/mL como vitamina D suficiente y ≥100 ng/mL como posible intoxicación de vitamina D.

Los niveles de IgE total en suero se midieron por enzimoimmunoanálisis utilizando el estuche comercial Novatec IgE ELISA® de NovaTec Inmudiagnóstica GmbH. Niveles de IgE Total > 100 IU / mL fueron considerados altos.

Obtención de ADN y genotipificación del sistema VDR

El ADN se obtuvo empleando la técnica de Salting out modificada. A todas y cada una de las muestras se les evaluó pureza y concentración por espectrofotometría (Nanodrop 2000, Thermoscientific). Previo a la amplificación, se evaluó la integridad de los ADN a través de una electroforesis en gel de agarosa al 0,8%.

La genotipificación de los polimorfismos del sistema VDR se realizó mediante PCR en tiempo real (RT-PCR utilizando los estuches disponibles comercialmente TaqMan® (SNP Genotyping, de la casa Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), en un equipo ABI Prism 7300, (Applied Biosystems)

se empleó un volumen total por reacción de 5 μ L (2,4 μ L de DNA a una concentración aproximada de 10 ng/ μ L, 2,5 μ L de Master Mix-2x y 0,125 μ L de sondas Taqman Genotyping-40x específicas de cada SNP). Todas las reacciones de PCR se realizaron por duplicado. El programa de ciclado consistió de un paso inicial de 10 minutos a 95°C, seguido por 40 ciclos de 15 segundos a 92°C y un minuto a 60°C por ciclo. La asignación genotípica se realizó automáticamente mediante la aplicación Allelic Discrimination (Applied Biosystems), la cual tuvo en cuenta una calidad de amplificación $\geq 90\%$ por muestra.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se estimaron las frecuencias alélicas y genotípicas de los cuatro SNPs estudiados en ambos grupos de estudio. A su vez las frecuencias alélicas fueron usadas para estimar el equilibrio genético de Hardy-Weinberg. El análisis de asociación genética se estimó utilizando el software Arlequín v3.5 y el análisis de asociación a nivel de genotipos se realizó mediante la prueba de χ^2 de Pearson con corrección de Bonferroni del valor de p en el software estadístico SPSS v20 (IBM® SPSS® Statistics 20; IBM Corp., USA). Se estimó también el riesgo de obesidad asociado a cada genotipo o alelo mediante el cálculo de odd ratios (OR) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, usando modelos de regresión logística ajustados por las variables género y edad.

Las variables niveles séricos de vitamina D e IgE Total fueron expresadas en valores de media \pm desviación estándar (DE). Estas variables se contrastaron en los dos grupos de estudio y entre los polimorfismo mediante la prueba estadística U de Mann-Whitney. El análisis entre los genotipos presentes en la población se estudió por el test

de Kruskal Wallis. Por otra parte, los análisis con los datos categóricos de Vitamina D e IgE Total se analizaron mediante la prueba de χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher, en aquellos casos con valores esperados menores a cinco. A estos datos se les determinó la corrección de Bonferroni del valor de p. La significancia estadística fue interpretada como $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se realizó un estudio de casos y controles con 120 niños obesos y 182 controles clínicamente normales, pareados por sexo y edad, tal como se observa en la Tabla 1. Se encontraron altas concentraciones séricas de vitamina D ($93,6 \pm 27,8$ ng/mL) entre los niños obesos, a diferencia de los controles cuya concentración promedio es de $36,4 \pm 22,9$ ng/mL. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la vitamina D y la obesidad infantil ($p=0,00$). Esta asociación puede considerarse controversial, debido a que la insuficiencia de este heterolípido prevalece entre los controles en un 63,2% ($n=115$), mientras que entre los casos solo el 10% ($n=12$) presentó insuficiencia. Caso contrario ocurre con concentraciones elevadas (>100 μ g/mL) dentro de los cuales el 48,3% ($n=58$) de los niños obesos presentaron esta condición, mostrando una diferencia estadísticamente significativa al analizar el comportamiento de los niveles séricos de la vitamina D con relación al Índice de Masa Corporal ($p=0,0$) (Tabla 1; Figura 1).

En relación a las concentraciones séricas de IgE Total no se encontró diferencia entre los grupos de estudio con concentraciones promedio de $317,07 \pm 331,5$ para los casos y $280,6 \pm 272,7$ entre los controles ($p= 0,786$). Sin embargo, más del 60% de los individuos estudiados presentan niveles elevados de IgE Total (Tabla 1, Figura 1).

Tabla 1. Características clínicas de la población estudio.

		Obesos		Controles		Valor de P	OR	95% IC
		n = 120	%	n = 182	%			
Sexo	Masculino	55	45,8	80	44,0	0,839	1,07	0,6 – 1,7
	Femenino	65	54,2	102	56,0		0,92	0,5 – 1,4
Promedio de edad ± DE		10,2 ± 2,7		10,2 ± 2,9				
Vitamina D [ng/mL]	Media ± DE	93,6 ± 27,8		36,4 ± 22,9		0,00*		
	Insuficiencia	12	10	115	63,2		0,133	0,06 – 0,27
	Suficiencia	50	41,7	67	36,8	0,00*	1	–
	Elevada	58	48,3	–	–		–	–
IgE Total UI/mL	Media ± DE	317,07 ± 331,5		280,6 ± 272,7		0,786		
	Elevado >100UI/mL [‡]	83	69,2	120	65,9	0,645	1,15	0,6 – 1,8
	Normal	37	30,8	62	34,1		0,87	0,5 – 1,4

OR: ajustado por sexo.

* p<0.05.

‡: IgE clasificada según sexo y edad.

Al tratar de correlacionar las concentraciones séricas de vitamina D e IgE Total, se obtuvo un coeficiente de correlación de Spearman Rho: 0.023 (p=0,641) indicando que el comportamiento de la vitamina D es independiente de repuesta IgE Total (Figura 1).

Distribución de SNPs de VDR

En el presente estudio se realizó genotipificación de los polimorfismos TaqI [rs731236 A/G], Apal [rs7975232 A/C], BsmI [rs1544410 C/T] y FokI [rs2228570 A/G]. Estos cuatro SNPs no mostraron variación en su distribución a nivel de genotipos y alelos entre casos y controles.

La distribución del SNP TaqI [rs731236 A/G] mostró al alelo G como el alelo de menor frecuencia, con un 30,3% (n=72) en los casos y 36,2% (n=131) en los controles. En cuanto al polimorfismo Apal [rs7975232 A/C] el alelo menor es el alelo C, con

un 45% (n=108) de los casos y 40,7% (n=148) de los controles. El alelo menor de BsmI [rs1544410 C/T] fue el alelo T con un 28,8% de los casos y 27,2% (n=99) de los controles. En FokI [rs2228570 A/G] por su parte, el alelo A estuvo presente en el 48,3% (n=116) de los casos y 45,9% (n=167) de los controles. Todos los polimorfismos se encontraron en equilibrio genético de Hardy-Weinberg (Tabla 2).

Análisis de asociación genotípica de los SNPs de VDR con los niveles de Vitamina D y de IgE Total

Al comparar las concentraciones séricas de vitamina D e IgE Total entre los genotipos de TaqI [rs731236 A/G], Apal [rs7975232 A/C], BsmI [rs1544410 C/T] y FokI [rs2228570 A/G] no se observó asociación con estos biomarcadores en los niños obesos. El promedio de la concentraciones de vitamina D en los cuatro polimorfismos fue de 90 µg/mL, mientras que los niveles de IgE Total fluc-

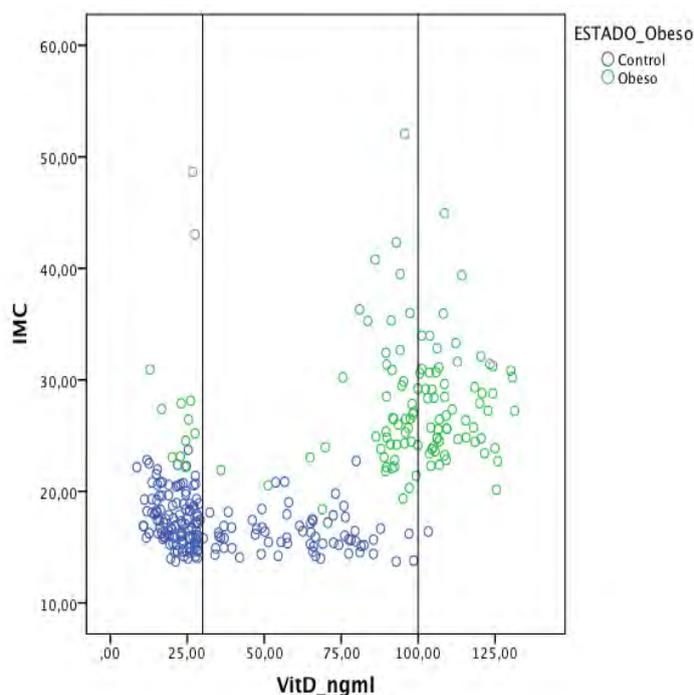


Figura 1. Relación Vitamina D e IMC.

tuaron entre 218 y 403 UI/mL (Tabla 3). El análisis categorizado de los niveles de vitamina D e IgE Total, no mostró asociación con los polimorfismos evaluados (Tabla 4).

DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado para evaluar la asociación genética de los polimorfismos de los SNPs de VDR: BsmI (rs1544410), FokI (rs2228570), ApaI (rs7975232) y TaqI (rs731236) con la susceptibilidad a la obesidad y su influencia sobre los niveles séricos de vitamina D y la respuesta IgE total en una población infantil del Caribe colombiano.

Estudios a nivel mundial han ubicado la deficiencia de vitamina D como un problema de salud pública en crecimiento. Son muchas las hipótesis

que se han planteado para explicar la relación entre obesidad y deficiencia de vitamina D. Algunas ideas apuntan a que la baja aceptación social en individuos obesos, los lleva a reducir su exposición a la luz solar al realizarse menos actividades al aire libre; otra hipótesis apunta a que el exceso de grasa corporal retiene los metabolitos de vitamina D y que el colecalciferol, producido a nivel de la piel o adquirido a través de la dieta, es secuestrado parcialmente por la grasa corporal antes de ser transportado para su primera hidroxilación.

Otras investigaciones han encontrado una asociación consistente entre adiposidad y niveles de vitamina D, en los cuales a mayor tejido adiposo (IMC) menores son los niveles de 25 (OH) vitamina D sérica (20,21) sin embargo, en un estudio realizado en el 2011 por Loya et al, en individuos con

Tabla 2. Análisis de asociación alélica y genotípica de los SNPSs de VDR.

VDR		Obesos			Controles				Valor de P	OR	95% IC	
		n = 120	%	% Genotip	H-W	n = 182	%	% Genotip				H-W
TaqI [rs731236]	AA	56	47,1	99,2	0,51	72	39,8	99,5	0,63	0,291	1	
	AG	54	45,4			87	48,1				0,78	0,4 - 1,2
	GG	9	7,6			22	12,2				0,51	0,2 - 1,2
	A	166	69,7			231	63,8			0,157	1,32	0,9 - 1,8
	G	72	30,3			131	36,2				1	—
ApaI [rs7975232]	AA	38	31,7	100	0,58	66	36,3	100	0,54	0,584	1	
	AC	56	46,7			84	46,2				1,15	0,6 - 1,9
	CC	26	21,7			32	17,6				1,4	0,7 - 2,7
	A	132	55			216	59,3			0,331	1	
	C	108	45			148	40,7				1,19	0,8 - 1,6
BsmI [rs1544410]	TT	8	6,7	100	0,50	15	8,2	100	0,57	0,538	0,88	0,3 - 2,2
	CT	53	44,2			69	37,9				1,2	0,7 - 2,0
	CC	59	49,2			98	53,8				1	—
	C	171	71,3			265	72,8			0,746	1	—
	T	69	28,8			99	27,2				1,07	0,7 - 1,5
FokI [rs2228570]	AA	27	22,5	100	0,85	39	21,4	100	0,88	0,768	1	
	AG	62	51,7			89	48,9				1,01	0,5 - 1,8
	GG	31	25,8			54	29,7				0,8	0,43 - 1,6
	A	116	48,3			167	45,9			0,611	1,1	0,7 - 1,5
	G	124	51,7			197	54,1				1	—

sobrepeso y obesidad de Guadalajara, México, no encontró asociación en los niveles séricos de 25(OH) vitamina D con un punto de corte de IMC, atribuyendo este hallazgo a que la vitamina D puede estar asociada con la variación en la adiposidad regional y que la medición antropométrica es una limitante de la IMC al no aportar información sobre la distribución de la grasa en los distintos compartimentos corporales.

En comparación con otros estudios, los resultados obtenidos en este grupo de individuos, revelan niveles altos de vitamina D. El 48,3 % (n=58) de los casos presentaron niveles >100 ng/mL en comparación a un 0,5 % (n=1) de los controles.

Este hallazgo concuerda con estudios realizados en poblaciones caucásicas, afroamericanas, asiáticas e hispanoamericanas (4,9).

Actualmente se considera la obesidad como un estado inflamatorio de bajo grado a nivel sistémico, debido a una secreción anormal de citocinas y otros factores proinflamatorios (22,23), el tejido adiposo, como órgano endocrino, puede secretar más de 260 proteínas/péptidos diferentes (20) convirtiéndose en un factor de riesgo alto para obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, lupus eritematoso sistémico y asma (10-12). En Perú, Checkley et al, 2014, analizaron la asociación entre niveles bajos de vitamina D y asma en dos pobla-

Tabla 3. Análisis de asociación genotípica de los SNPs de VDR con vitamina D en los niños obesos.

VDR		Vitamina D [ng/ml]		Valor de P	IgE Total [UI/mL]		Valor de P
		Media	DE		Media	DE	
TaqI [rs731236]	AA	98,736	18,6	0,199	319,573	354,8	0,516
	AG	92,159	33,028		305,73	306,1	
	GG	77,653	32,009		403,367	357,3	
ApaI [rs7975232]	AA	90,547	30,0	0,771	275,624	283,3	0,840
	AC	94,335	29,545		343,4	325,291	
	CC	96,807	20,317		359,942	374,5	
BsmI [rs 1544410]	TT	99,57	17,2	0,506	218,25	308,8	0,571
	CT	88,864	33,143		291,4	315,56	
	CC	97,189	23,061		331,827	369,1	
FokI [rs2228570]	AA	91,207	34,444	0,988	338,963	372,2159	0,413
	AG	93,48	27,106		271,906	286,7911	
	GG	96,198	23,264		388,332	372,4	

Tabla 4. Análisis de asociación genotípica de los SNPs de VDR con vitamina D en niños obesos.

VDR		Vitamina D						Valor de P	IgE Total				Valor de P
		Insuficiente		Suficiente		Elevada			Normal		Alto		
		n = 12	%	n = 50	%	n = 58	%		n = 37	%	n = 83	%	
TaqI [rs731236]	AA	2	16,7	25	51	29	50	0,117	21	58,3	35	42,2	0,179
	AG	8	66,7	19	38,8	27	46,6		14	38,9	40	48,2	
	GG	2	16,7	5	10,2	2	3,4		1	2,8	8	9,6	
ApaI [rs7975232]	AA	5	41,7	16	32	17	29,3	0,797	10	27,0	28	33,7	0,735
	AC	6	50,0	23	46	27	46,6		19	51,4	37	44,6	
	CC	1	8,3	11	22	14	24,1		8	21,6	18	21,7	
BsmI [rs 1544410]	TT			5	10	3	5,2	0,159	3	8,1	5	6	0,225
	CT	9	75,0	21	42	23	39,7		12	32,4	41	49,4	
	CC	3	25,0	24	48	32	55,2		22	59,5	37	44,6	
FokI [rs2228570]	AA	4	33,3	11	22,0	12	20,7	0,867	9	24,3	18	21,7	0,938
	AG	6	50	25	50,0	31	53,4		19	51,4	43	51,8	
	GG	2	16,7	14	28,0	15	25,9		9	24,3	22	26,5	

ciones cercanas al Ecuador con diferentes grados de urbanización. Los investigadores hallaron que aunque ambos grupos tenían deficiencia de vitamina D, la prevalencia de asma y deficiencia de vitamina D fue más alta en la población más urbanizada, atribuyendo ambos hechos a cambios en el estilo de vida que conllevaban menor tiempo de exposición al sol y sobrepeso (10). Además proponen una relación ecológica entre vitamina D y asma. Al igual que en nuestro estudio, Checkley et al no hallaron asociación entre vitamina D e IgE total sérica.

En un estudio realizado empleando ratones knock-out y silvestres para evaluar el efecto de la vitamina D en el asma, los investigadores encontraron que a diferencia de los silvestres, los knock-out no presentaron respuesta inflamatoria o de hipersensibilidad bronquial, pero sí niveles altos de IgE y de citocinas tipo Th2, sugiriendo que la interacción de la vitamina D con su ligando, ubicado en alguna parte de la región promotora de varios genes, puede jugar un papel dual clave en el desarrollo del asma afectando la expresión de los genes de las citocinas de los LTh2, inmunomodulando la proliferación y expresión de células y citocinas propias de este perfil. Todo esto debido a interacciones directas con distintos factores de transcripción y regiones promotoras de diferentes genes (24). En el 2013, Luo et al, en su estudio de casos y controles sobre la población de Harbin en China, hallaron asociación significativa entre obesidad, rinitis alérgica y dermatitis atópica, aunque la muestra de estudio fue muy pequeña (17). En nuestro estudio, el análisis de asociación genética entre los polimorfismos del gen VDR y obesidad no mostró diferencia significativa alélica y genotípica. Otros estudios han reportado asociación positiva (25,26). Tampoco hubo asociación entre las variantes genéticas y los niveles séricos de vitamina D e IgE total, ni correlación alguna entre estas dos últimas variables (Rho spearman: 0,023; p=0,641).

En el modelo Murino se ha descrito que la obesidad reduce el umbral para la sensibilización alérgica y se asocia con aumento de IgE, IL-5 y eosinofilia. Estados relevantes en las enfermedades asociadas a niveles elevados de IgE (27).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este estudio muestran niveles elevados de vitamina D asociada con obesidad. Sin embargo, independientemente de obesidad, la IgE sérica mostró niveles elevados en la mayor parte de la población estudiada. La asociación observada con obesidad infantil en la población estudiada está específicamente dada por la vitamina D en suero y no por la respuesta de IgE. Además, estos Biomarcadores séricos no están asociados unos con otros de forma directa. Nuestros resultados deberán interpretarse y analizarse en el contexto de un estudio en una muestra que en razón a su tamaño, requerirá validación con otros estudios en poblaciones con una carga genética y características socioeconómicas y demográficas similares.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en el diseño, realización, análisis, publicación y socialización de resultados del presente estudio.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Colciencias (Código Colciencias: 12155192927), a la Universidad del Norte (Área estratégica salud global, división ciencias de la salud) por sus aportes en el financiamiento de esta investigación y a nuestros pacientes por su colaboración.

REFERENCIAS

- Oms. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. Nota descriptiva N°311. 2012. p. 2. Tomado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
- Kuzmar I, Cortés E, Rizo M. Asistencia y respuesta al tratamiento por sobrepeso y obesidad en una población de Barranquilla (Colombia). *Nutr clín diet hosp*. 2014;34(3):20.
- Fonseca Z, Heredia A, Ocampo R, Forero Y, Sarmiento O, Álvarez M, et al. Encuesta Nacional De La Situación Nutricional En Colombia 2010 - ENSIN [Internet]. Da Vinci editores & CIA. editor. ENSIN. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar ICBF; 2011. 513 p. Available. Tomado de: <https://www.icbf.gov.co/icbf/directorio/portel/libreria/pdf/ResumenEjecutivoAbril6de2011.pdf>
- Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic Differences and Trends of Vitamin D Insufficiency in the US Population, 1988–2004. *Arch Intern Med* [Internet]. 2009 Mar 23;169(6):626–32. Tomado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447083/>
- S. A. Lanham-New, Buttriss JL, Miles LM, Ashwell M, Al E. Europe PMC Funders Group Proceedings of the Rank Forum on Vitamin D. *Br J Nutr*. 2011;105(1):144–56.
- Hypönen E, Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45y: nationwide cohort study on dietary and lifestyle predictors. 2007; 860. Tomado de : <http://discovery.ucl.ac.uk/89679/>
- González L, Ramos-Trautmann G, Díaz-Luquis GM, Pérez CM, Palacios C. Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutr Res* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015; 35(4):287–93. Tomado de : <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0271531715000378>
- Chun-dan G, Zheng C, Qiao-ling W, Dan Zhang ZZ, et al. Risk Factors of Hypovitaminosis D in Adolescents, Shanghai, China: A Cross-Sectional Study. *J Nutr Disord Ther* [Internet]. 2015; 5(2):158. Tomado de: <http://www.omicsonline.org/open-access/risk-factors-of-hypovitaminosis-d-in-adolescents-shanghai-china-acrosssectional-study-2161-0509-1000158.pdf>
- Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med*. 2013; 10(2).
- Checkley W, Robinson CL, Baumann LM, Hansel NN, Romero K, Pollard SL, et al. 25-hydroxy vitamin D levels are associated with childhood asthma in a population-based study in Peru. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2014; 1–27. Tomado de : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666565>
- Alco G, Igdem S, Dincer M, Ozmen V, Saglam S, Selamoglu D, et al. Vitamin D levels in patients with breast cancer: importance of dressing style. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014;15(3):1357–62. Tomado de : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24606465>
- Wahono CS, Rusmini H, Soelistyoningsih D, Hakim R, Handono K, Endharti AT, et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in immune response regulation of systemic lupus erythematosus (SLE) patient with hypovitamin D. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(1):22–31.
- Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, Fisker S, Rask P, Rejnmark L, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue—the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obes* [Internet]. Nature Publishing Group; 2012;37(5):651–7. Tomado de: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2012.112>
- Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, Garrido-Sánchez L, Bernal-López MR, Fernández-García D, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Adipose Tissue Vitamin D Receptor Gene Expression: Relationship With Obesity and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2015;100(March):jc.2014–3016. Tomado de: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2014-3016>
- Chen Y, Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Association between obesity and atopy in adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):372–7.
- Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2012; 42(5):747–59. Tomado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22092883>
- Luo X, Xiang J, Dong X, Cai F, Suo J, Wang Z, et al. Association between obesity and atopic disorders in Chinese adults: an individually matched case-control study. *BMC Public Health* [Internet]. 2013;13:12. Tomado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3605115&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Boulet L-P. Obesity and atopy. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2015;45(1):75–86. Tomado de: <http://doi.wiley.com/10.1111/cea.12435>

19. Jarvis D, Chinn S, Potts J, Burney P. Association of body mass index with respiratory symptoms and atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Clin Exp Allergy*. 2002; 32(6):831–7.
20. Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH. Vitamin D and adipose tissue-more than storage. *Front Physiol*. 2014;5 JUN(June):1–10.
21. Vinh quốc Lu'ong K, Nguyễn LTH. The beneficial role of vitamin D in obesity: possible genetic and cell signaling mechanisms. *Nutr J [Internet]*. 2013;12:89. Tomado de: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3702462&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
22. Escobedo G, Guitierrez G, Guzmán C, Hernández J, Kershenobich D RG. Inflamación de bajo grado y obesidad: espectadores discretos o agentes del síndrome metabólico. *El Resid*. 2010; 5(55):111–9.
23. Blancas-Flores G, Almanza-Pérez J, López-Roa R. La obesidad como un proceso inflamatorio. *Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]*. 2010; 67(marzo-abril):03–12. Tomado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2010/hi102b.pdf>
24. Vergara Rivera C, Sánchez Caraballo JM, Martínez Alfaro B, Caraballo Gracia L. Epigen tica en asma. *latreia*. 2009. p. 359–71.
25. Poon AH, Laprise C, Lemire M, Montpetit A, Sinnett D, Schurr E, et al. Association of vitamin D receptor genetic variants with susceptibility to asthma and atopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170(9):967–73.
26. Raby BA, Lazarus R, Silverman EK, Lake S, Lange C, Wjst M, et al. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Childhood and Adult Asthma. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. American Thoracic Society - AJRCCM; 2004 Nov 15;170(10):1057–65. Tomado de: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200404-447OC>
27. Hoxha M, Zoto M, Deda L, Vyshka G. Vitamin D and Its Role as a Protective Factor in Allergy. 2014; 2014.

Recibido: Diciembre 10, 2015

Aceptado: Junio 22, 2016

Correspondencia:

eegea@uninorte.edu.co