

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña

Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de medicina

NIVELES SÉRICOS DE 25 HIDROXIVITAMINA D, DIABETES MELLITUS TIPO  
2 Y OBESIDAD EN PACIENTES QUE ASISTIERON A UN CONSULTORIO  
PRIVADO DE LA CIUDAD DE SANTO DOMINGO DURANTE EL PERIODO  
SEPTIEMBRE, 2015 - ABRIL, 2016.



Trabajo de grado presentado por Luis Carlos Despradel P. y Adriano Paz Martín  
para la obtención del grado en: **DOCTOR EN MEDICINA**

Distrito Nacional: 2016

## CONTENIDO

Agradecimientos

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	9
I.1. Antecedentes	11
I.2. Justificación	13
II. Planteamiento del problema	14
III. Objetivos	15
III.1. General	15
III.2. Específicos	15
IV. Marco teórico	16
IV.1. Diabetes mellitus	16
IV.1.1. Epidemiología	16
IV.1.2. Definición	17
IV.1.3. Fisiopatología de diabetes mellitus tipo 2	17
IV.1.4. Factores de riesgo	23
IV.1.5. Diagnóstico	26
IV.2. Obesidad	27
IV.2.1. Epidemiología de la obesidad	27
IV.2.2. Definición	27
IV.2.3. Factores de riesgo con relación al IMC	28
IV.2.4. Clínica y complicaciones de la obesidad	29
IV.2.5. Ventajas de la reducción de peso	31
IV.2.6. Diagnóstico del sobrepeso y obesidad	32
IV.2.7. Tratamiento de sobrepeso y obesidad	32
IV.3. Vitamina D	35
IV.3.1. Definición.	35
IV.3.2. Metabolismo de la vitamina D.	35

IV.3.3. Acciones de la vitamina D.	37
IV.3.4. Intoxicación por vitamina D.	38
IV.3.5. Déficit de vitamina D.	39
IV.3.6. Diagnóstico del déficit de vitamina D.	42
IV.3.7. Tratamiento de la deficiencia de vitamina D.	42
IV.4. Vitamina D, obesidad y diabetes mellitus tipo 2	43
IV.4.1. Vitamina D y obesidad	44
IV.4.2. Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2	46
IV.4.3. Tratamiento con vitamina D en pacientes con deficiencia, diabetes mellitus y obesidad	49
V. Operacionalización de las variables	52
VI. Material y métodos	54
VI.1. Tipo de estudio	54
VI.2. Área de estudio	54
VI.3. Universo	54
VI.4. Muestra	55
VI.5. Criterios	55
VI.5.1. De inclusión	55
VI.5.2. De exclusión	55
VI.6. Instrumento de recolección de datos	56
VI.7. Procedimiento	56
VI.8. Tabulación y análisis	56
VI.9. Consideraciones éticas	56
VII. Resultados	58
VIII. Discusión	80
IX. Conclusiones	84
X. Recomendaciones	85
XI. Referencias	86
XII. Anexos	90
XII.1. Cronograma	90

XII.2. Instrumento de recolección de datos	91
XII.3. Costos y recursos	94
XII.4. Evaluación	95

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, queremos agradecer, de manera muy cordial, a nuestra alma mater: la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña (UNPHU). Gracias a ella hemos conseguido llegar hasta aquí, que no es poco.

A la Dra. Alicia Troncoso por habernos permitido realizar este proyecto. Sin su paciencia y asesoramiento, no hubiésemos podido realizar este trabajo. Gracias por abrirnos las puertas de su consultorio y estar ahí siempre que lo necesitamos.

A Denys Francisco, secretaria de la Dra. Alicia Troncoso, por ser parte indispensable de este equipo. En todo momento se comportó de forma gentil y cordial con nosotros. Le agradecemos enormemente su colaboración en este estudio.

Al equipo profesional de Escuela de Medicina por guiarnos en cada paso de este estudio. Vuestra ayuda: Sra. Ángela, Sra. Ivelisse, Dra. Soriano y Dr. García esclareció cada paso de este proyecto.

Finalmente, agradecer a los protagonistas de esta investigación, nuestros pacientes. Sin ellos nada de esto se podría haber llevado a cabo.

Luis C. Despradel y Adriano Paz Martín.

## **DEDICATORIA**

Dedico este Trabajo de Grado a mi madre por ser una persona incansable y enseñarme que siempre hay algo más a lo que podemos aspirar. A Hi... Germosen “mamá” por mostrarme el valor del sacrificio personal para el beneficio de los demás. A mi padre por inculcarme la importancia del trabajo, la organización y el equilibrio en la vida. Al resto de mi familia por demostrarme compasión y entendimiento a pesar de mi descuido.

Esta dedicatoria no estaría completa sin mencionar a mis amigos, compañeros y colegas. Si empezara a escribir lo que me han enseñado y lo que hemos pasado juntos escribiría un libro. Sin embargo, no quisiera dejar sin mención a Adriano Paz, Juan Carlos Aguilar, José Luis López, Carolina Matos, Andrea P. Santos, Remyi Duran, La familia Méndez Güichardo, al Allen Town Crew, al equipo de la Organización Dominicana de Estudiantes de Medicina y tantos otros que han sido una parte integral de mi desarrollo profesional y personal.

Luis C. Despradel

Quiero dedicar este Trabajo de Grado a mis primos y tíos. A José, por regalar felicidad en cada atardecer de nuestro pueblo.

A todos mis amigos caribeños, pero en especial a Luis Carlos y Juan Carlos. ¿Qué hubiese sido de mí sin ellos?

También se lo quiero dedicar a este bonito país, La República Dominicana y a su pueblo, ejemplo de cultura y solidaridad. Y finalmente a la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña. Para mí, todos, han sido un ejemplo a lo largo de este maravilloso camino.

Adriano Paz Martín

## RESUMEN

El propósito del estudio realizado fue determinar los niveles séricos de vitamina D (25(OH)D) en pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo.

Desde septiembre 2015 hasta abril 2016 pudimos integrar a 82 participantes, en los que se observó cómo el promedio de los niveles séricos de 25(OH)D disminuyó a medida que aumentó el IMC (normal:  $\bar{X}$ = 24.0 ng/ml; sobrepeso:  $\bar{X}$ = 21,6 ng/ml; obesidad I:  $\bar{X}$ = 19,7 ng/ml; obesidad II:  $\bar{X}$ = 17.3 ng/ml y obesidad III:  $\bar{X}$ = 17.2 ng/ml) y la HbA1c (no diabéticos  $\bar{X}$ =21.6 ng/ml; prediabéticos  $\bar{X}$ =20.8 ng/ml; diabéticos  $\bar{X}$ =17.5 ng/ml).

De igual forma, pudimos notar que la proporción de pacientes con deficiencia de 25(OH)D ( $\leq 20$  ng/ml) fue mayor en los sujetos que poseían un IMC más alto (normal: 40 por ciento; sobrepeso: 48,5 por ciento; obesidad I: 55 por ciento; obesidad II: 77 por ciento y obesidad III: 80 por ciento), y en los que tenían DM2 (no diabéticos: 55,2 por ciento; prediabéticos: 18,2 por ciento; diabéticos: 76,9 por ciento).

Encontramos una correlación negativa entre la 25(OH)D y la HbA1c ( $r = -0.4$ ;  $p < 0.05$ ), así como también para IMC y la 25(OH)D ( $r = -0.27$ ;  $p < 0.05$ ). Sin embargo, no encontramos diferencia significativa en los niveles séricos de 25(OH)D atendiendo a las variables de sexo ( $\text{♂}$ :  $\bar{X} = 21.5$  ng/ml  $\pm 3.96$ ;  $\text{♀}$ :  $\bar{X} = 20.7$  ng/ml  $\pm 1.9$ ) y edad ( $\bar{X} = 20$  ng/dl, aprox.).

En conclusión, los resultados de este estudio muestran una relación inversa entre los tres factores estudiados: 25-hidroxicolecalciferol, índice de masa corporal y diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo se necesitan estudios longitudinales y experimentales para determinar la causa de esta relación.

**Palabras claves:** obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hemoglobina glucosilada (HbA1c), índice de masa corporal, vitamina D.

## ABSTRACT

The purpose of this study was to determine the serum levels of vitamin D [25(OH)D] in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus (DM2) that attended a private consult located in Santo Domingo.

From September 2015 to April 2016 we enrolled a total of 82 patients, in which we were able to appreciate how as the mean of 25(OH)D levels decreased BMI increased (normal:  $\bar{X}$ = 24.0 ng/ml; overweight:  $\bar{X}$ = 21.6 ng/ml; obesity I:  $\bar{X}$ = 19.7 ng/ml; obesity II:  $\bar{X}$ = 17.3 ng/ml and obesity III:  $\bar{X}$ = 17.2 ng/ml), and HbA1c (non-diabetic  $\bar{X}$ =21.6 ng/ml; pre-diabetic  $\bar{X}$ =20.8 ng/ml; diabetic  $\bar{X}$ =17.5 ng/ml).

We also observed that as the BMI increased the percentage of subjects with 25(OH)D deficiency ( $\leq 20$  ng/ml) also increased (normal: 40 per cent; overweight: 48.5 per cent; obesity I: 55 per cent; obesity II: 77 per cent y obesity III: 80 per cent), this was also evident in the patients with DM (non-diabetic: 55.2 per cent; pre-diabetic: 18.2 per cent; diabetic: 76,9 per cent).

In the collected data a negative correlation was shown between 25(OH)D and HbA1c (  $r(34) = -0.4$ ;  $p$  value  $< 0.05$  ), the same correlation was found between BMI and 25(OH)D (  $r(81) = -0.27$ ;  $p$  value  $< 0.05$  ).

We did not find any significant difference between either sex ( $\text{♂}$ :  $\bar{X}$ =21.5 ng/ml  $\pm 3,96$ ;  $\text{♀}$ :  $\bar{X}$ =20.75 ng/ml  $\pm 1.9$ ) or age group ( $\bar{X}$ =20 ng/dl, approx.).

In conclusion our results show an inverse relation between the studied variables: 25-hydroxycholecalciferol, body mass index and type 2 diabetes mellitus. Nevertheless a longitudinal and experimental study is needed to determine the mechanism and cause of such relation.

**Key words:** obesity, type 2 diabetes mellitus, glycosylated hemoglobin (HbA1c), Body Mass Index, Vitamin D.

## I. INTRODUCCIÓN

Con la llegada de la industrialización a principios del siglo XIX, la vida del ser humano experimenta un cambio radical. La nueva forma de producción basada en la industria provoca una movilización masiva del campo a las ciudades, epicentro de la nueva economía. El hombre, que hasta ahora había ejercido mayoritariamente labores de campo a la intemperie, se traslada a un nuevo escenario donde estará al resguardo de adversidades climatológicas. De forma progresiva, sus labores se irán limitando a lugares cerrados, tales como edificios y grandes naves industriales y con el paso del tiempo serán mayores las exigencias del sistema, con lo que la jornada laboral ira consumiendo su cada vez más escaso y preciado tiempo libre.

Por lo dicho anteriormente, se asienta definitivamente la vida sedentaria. Una vida que predispone y favorece la aparición de determinadas patologías, que a día de hoy nuestras sociedades experimentan hasta tal punto de ser consideradas epidemias. Hablamos de la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y en menor medida, pero con carácter creciente, la deficiencia de vitamina D.

La diabetes mellitus tipo 2, en el año 1995 había en todo el mundo 135 millones de personas afectadas por la diabetes, correspondiendo el 90 por ciento de todas ellas a diabetes mellitus tipo 2. Pero resulta alarmante la previsión futura, pues en el año 2035 su prevalencia aumentará hasta aproximadamente 592 millones.<sup>1</sup> República Dominicana, según el estudio EFRICARD II publicado en el año 2012, es un país con una prevalencia global de diabéticos del 9.9 por ciento, siendo en el sexo masculino más prevalente que en el sexo femenino (10.4 por ciento y 9.7 por ciento correspondientemente). En adición, se estima que hay un 15 por ciento de la población con prediabetes, de tal manera que cerca de un 25 por ciento de la población dominicana está involucrada en algún tipo de anomalía que implique un aumento de resistencia a la insulina.<sup>2</sup>

La obesidad, la cual se manifiesta con mayor tendencia en grupos raciales de origen afroamericano e hispanolatino y que es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2015 presenta cotas próximas a los dos mil

millones de personas con sobrepeso y 700 millones de obesos en todo el mundo.<sup>3</sup> América Latina no es una excepción, pues el rápido y progresivo desarrollo demográfico y económico que ha experimentado en las últimas décadas, ha traído consigo cambios en los patrones nutricionales y actividad física de su población, viéndose incrementado tanto el descenso de la actividad física, como el consumo de alimentos de gran contenido en grasas saturadas y carbohidratos tan característicos de los países desarrollados.<sup>4</sup> Acotándonos geográficamente a nuestro país, la República Dominicana, según datos de un estudio comparativo publicado por Martorell, ocupa con el 12.1 por ciento de su población femenina adulta, el primer puesto en la prevalencia de obesidad entre todas las mujeres de América Latina, siendo seguida por México (10,4 por ciento).<sup>5</sup> Según el estudio EFRICARD II, en la República Dominicana, la obesidad afecta al 26.6 por ciento de la población, lo que representa más de dos millones de dominicanos. Atendiendo al sexo, la proporción de mujeres con obesidad es del 29 por ciento, frente al 21.7 por ciento en los hombres. Con relación al sobrepeso, el 34.4 por ciento de los hombres lo presenta, frente al 30.3 por ciento en las mujeres.<sup>2</sup> Cabe destacar en este apartado, la existencia de múltiples estudios que comienzan a vislumbrar la relación causal que existe entre la obesidad y bajos niveles de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D), siendo una de las principales teorías aquella que sostiene que el tejido adiposo secuestra a la vitamina D.<sup>6</sup>

La hipovitaminosis D se encuentra en aproximadamente un millardo de personas alrededor del mundo.<sup>7,8</sup> De acuerdo con múltiples estudios, del 40 al 100 por ciento de adultos europeos y estadounidenses presentan niveles deficientes de vitamina D. Es más, y contrario a lo que podría parecer, en las zonas geográficas donde la incidencia de los rayos del sol es mayor a lo largo del año y por consiguiente el periodo invernal es más corto, como ocurre en el trópico, los niveles bajos de vitamina D también son frecuentes. Se cree que es debido, probablemente, a una dieta pobre en vitamina D, uso de ropa que cubre la mayor parte del cuerpo con la finalidad de protegerse de la radiación ultravioleta del sol y además, por la presencia de mayor melanina en las personas de estas regiones, lo que constituye una barrera importante frente a la radiación ya mencionada.<sup>7</sup>

Finalmente, la actividad física, la cual se considera el principal factor de prevención de la obesidad, según datos publicados en la última Encuesta Demográfica y de Salud (ENDESA) del año 2013 en la República Dominicana, ésta no es practicada en el 74 por ciento y 54 por ciento de mujeres y hombres adultos respectivamente.<sup>9</sup>

Por consiguiente, se nos presenta una problemática de bastas dimensiones, que adquiere aún más importancia, al descubrir en los últimos años la interrelación existente entre la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la presencia de hipovitaminosis D. Pero más aún, tales cifras ponen sobre la mesa una situación de gran relevancia, no sólo por su impacto en la morbimortalidad, sino también por la inversión económica que debe llevarse a cabo en los cuidados de salud de los pacientes afectados.

## I.2. Antecedentes

A lo largo de los últimos años, el estudio de la vitamina D ha adquirido un gran protagonismo científico, convirtiéndose en uno de los temas más discutidos y controversiales en el ámbito de la medicina. Actualmente, gracias a que conocemos funciones diferentes a las del control del metabolismo del calcio y fósforo por parte de la vitamina D, se ha intentado justificar su deficiencia bien como causa, bien como consecuencia de múltiples patologías.<sup>10</sup>

Con relación a la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad, mencionar que son enfermedades que, desde hace varias décadas, colman las consultas endocrinológicas, hasta tal punto que constituyen un problema de salud pública debido al alto costo que las mismas representan tanto para la familia como para el estado. Por consiguiente, año tras año, aparecen nuevos estudios que pretenden encontrar el eslabón perdido que conecta dichas patologías con la deficiencia de vitamina D. Un estudio realizado en Corea durante el año 2006 reclutó a 1080 pacientes no diabéticos, pero con presencia de uno o más factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 como el sobrepeso, hipertensión arterial, hipovitaminosis D o dislipemias entre otros. Observaron que 97 sujetos, el nueve por ciento del total, desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 y que las estadísticas en

base al mayor o menor nivel de 25(OH)D en sangre fueron del 16 por ciento, 10 por ciento y 5 por ciento para los pacientes que presentaron niveles deficientes, insuficientes y suficientes de 25(OH)D respectivamente. Más específicamente, descubrieron que los pacientes del estudio con niveles insuficientes y deficientes de 25(OH)D en sangre tenían un riesgo superior de 1.85 a 3.40 veces más de desarrollar diabetes mellitus tipo 2.<sup>11</sup>

En otro estudio llevado a cabo en la ciudad de Buenos Aires en el año 2009, en el que participaron 224 mujeres cuyas edades oscilaban entre 30 y 86 años, se extrajo que 127 (56 por ciento) presentaban niveles insuficientes o deficientes de 25(OH)D. En concreto, 60 de las 224 mostraron niveles <20 ng/ml, siendo las mismas las que mayor peso e IMC presentaron, 70 kg y 27 kg/m<sup>2</sup> respectivamente. Además, en este mismo estudio se agrupó a las mujeres en función de la práctica o no de actividad física. Las que practicaban ejercicio tuvieron una media superior en los niveles de 25(OH)D con respecto a las más sedentarias, 31 ng/ml y 27 ng/ml respectivamente.<sup>12</sup>

Otro estudio observacional de corte transversal realizado en España en el año 2011, a partir de una muestra de 326 pacientes adultos seleccionados en consultas de atención primaria del Centro de Salud Luis Vives, descubrió que 143 pacientes, el 56 por ciento, tenía valores <20 ng/ml de 25(OH)D y 228, lo que se corresponde con el 89 por ciento del total, tenían valores <30 ng/ml de 25(OH)D. De los 326, es decir, el 65 por ciento presentaban obesidad, y en ellos la deficiencia de 25(OH)D estaba presente en el 43 por ciento. Además, 29 pacientes de los 326 fueron diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, y de éstos, un número de 20, el 69 por ciento, tenía valores deficientes de 25(OH)D.<sup>13</sup>

En el 2012 se publicó un estudio observacional de carácter descriptivo llevado a cabo en el Centro de Diagnóstico y Medicina Avanzada y de Conferencias Médicas y Telemedicina (CEDIMAT) durante el periodo enero – diciembre 2011 en el que se demostró que de una muestra de 125 pacientes adultos, 67 presentaron hipovitaminosis D. Con relación al sexo, las mujeres representaron el grupo más afectado con un 32 por ciento del total, mientras que los hombres sólo se vieron afectados en el 14.4 por ciento. Múltiples factores diferentes al sexo fueron

estudiados, como es la presencia de antecedentes patológicos en el paciente. Dentro de este grupo heterogéneo, en el cual se incluyó a personas diagnosticadas con obesidad mórbida, se comprobó que de una muestra de 15 sujetos, el 8.7 por ciento presentaba niveles bajos de 25(OH)D.<sup>14</sup>

### I.3. Justificación

Es una realidad que la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad se encuentran considerablemente elevadas en el país, sin contar con los casos no registrados y que escapan al sistema de salud dominicano. Estudios recientes como EFRICARD II lo ponen de manifiesto. Por consiguiente, sospechamos que la 25(OH)D debe encontrarse en niveles de insuficiencia y deficiencia en una alta proporción de la población dominicana. Así pues, creemos que evidenciar tal relación inversa contribuirá a afianzar ideas que han venido surgiendo a raíz de similares trabajos.

El principal beneficiario de los resultados obtenidos a partir de nuestro estudio será la comunidad médica como tal. Nos enfrentamos a resultados que pertenecen a una corriente de investigación moderna. Se trata de un tema efervescente que comienza a vislumbrar ciertas respuestas, de tal manera que a día de hoy sigue siendo motivo de debate. La República Dominicana, como dijimos anteriormente, podría arrojar datos concernientes a dicha problemática, proporcionando a su vez herramientas que sirvan para futuros planes de acción y prevención, lo que sin duda beneficiará a la población general.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Varias pueden ser las causas que determinen niveles deficitarios de vitamina D en el organismo, pero es indudable que nuestro actual estilo de vida no queda exento de culpa. No es de extrañar, por consiguiente, que a la larga terminen brotando entidades clínicas como la deficiencia de vitamina D, la diabetes mellitus tipo 2 y/o un  $IMC \geq 25$ , que como bien sabemos hoy en día, pueden surgir como resultado de tal comportamiento nocivo para la salud.

Cierto es que no existe a día de hoy un consenso acerca de cuáles son los valores específicos para determinar cuándo se habla de déficit de vitamina D, sin embargo, la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos considera deficiencia un valor de 25(OH)D plasmática  $\leq 20$  ng/ml; insuficiencia valores entre 21 y 29 ng/ml y niveles óptimos aquellos  $\geq 30$  ng/ml,<sup>16</sup> siendo estos valores utilizados como referencia en tal ámbito, pero sabiendo que no abarcan y definen con exactitud la variabilidad de posibles niveles de vitamina D adecuados para las diferentes situaciones que condicionan el tipo de vida de una persona.

En conclusión, nuestro problema se centrará en intentar determinar y esclarecer la relación existente entre la deficiencia de 25(OH)D, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

Ante los datos expuestos nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la relación entre los bajos niveles de 25(OH)D, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad en los pacientes que asisten a un consultorio privado de endocrinología en la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre 2015 a abril 2016?

### **III. OBJETIVOS**

#### **III. 1. General**

1. Determinar los bajos niveles de 25(OH)D en la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad en pacientes atendidos en un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo en el periodo septiembre 2015 a abril 2016.

#### **III. 2. Específicos**

1. Cuantificar los niveles séricos de 25(OH)D en relación a la hemoglobina glucosilada de los pacientes.
2. Comparar los niveles de 25(OH)D en sujetos con IMC  $25 \text{ kg/m}^2$ - $29.9 \text{ kg/m}^2$ ,  $30 \text{ kg/m}^2$ - $43.9 \text{ kg/m}^2$ ,  $35 \text{ kg/m}^2$ - $39.9 \text{ kg/m}^2$  y  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ .
3. Determinar si variables como la edad y el sexo disminuyen los niveles séricos de 25(OH)D.

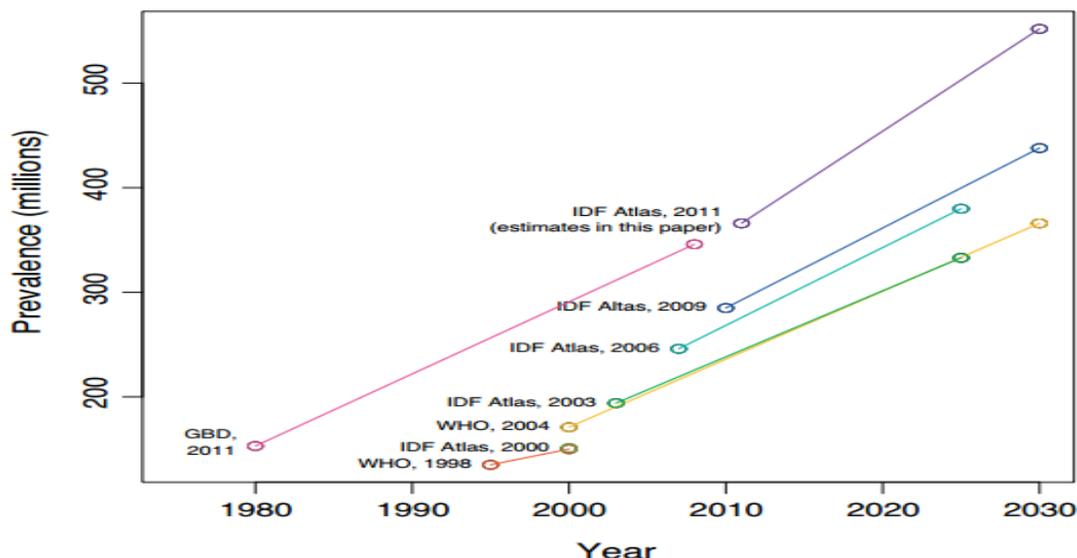
## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. DIABETES MELLITUS

#### IV.1.1. Epidemiología

La diabetes por su cronicidad y potencial debilitante se presenta como uno de los impactos económicos de mayor importancia a nivel de salud pública tanto de países desarrollados como subdesarrollados. Se estima que el 8.3 por ciento de la población adulta a nivel mundial padece de diabetes, siendo el 90-95 por ciento de éstas, diabetes mellitus tipo 2.<sup>17,18</sup> Esta tendencia sigue en aumento, la Federación Internacional de la Diabetes (IFD, por sus siglas en inglés) estima más de 500 millones de afectados para el año 2030.<sup>19</sup>

Figura 4. Estimación y proyección de la prevalencia global de diabetes mellitus



Fuente: (Diabetes Research and Clinical Practice. 94, 2011)

La prevalencia varía mucho de acuerdo a cada país, en los Estados Unidos la diabetes afecta al 9.3 por ciento de la población, lo que se traduce en 245 billones de dólares al año para atender a estos pacientes,<sup>17</sup> mientras que en la República Dominicana la prevalencia entre el 2010 y 2011 fue de un 9.9 por ciento, siendo la sexta causa de consulta externa en nuestro país.<sup>20</sup>

#### IV.1.2. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, debido a defectos en la secreción de insulina, acción de la insulina o ambas.<sup>18</sup> La hiperglucemia crónica de la diabetes origina complicaciones microvasculares y macrovasculares a largo plazo.<sup>18</sup> Las complicaciones microvasculares afectan principalmente a la retina, glomérulo y vasa nervorum de los nervios periféricos. Las complicaciones macrovasculares son el desarrollo de aterosclerosis, dislipemia e hipertensión arterial.

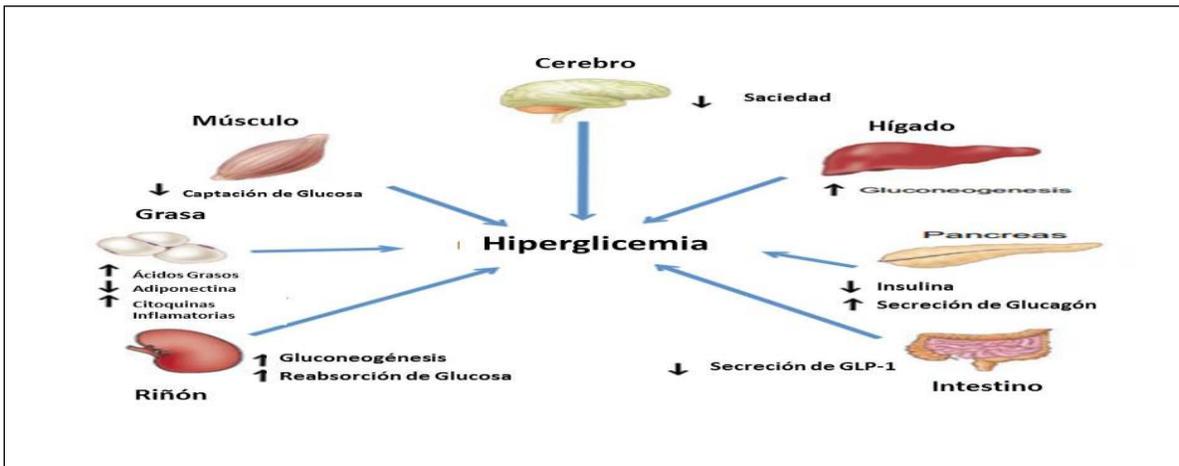
Los síntomas de marcada hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, polifagia y a veces, visión borrosa.

#### IV.1.3. Fisiopatología de Diabetes mellitus Tipo 2 (DM2)

La resistencia a insulina y disfunción de células beta del páncreas son los dos aspectos fisiopatológicos de mayor importancia que influyen en la diabetes, sin embargo su tiempo de aparición es diferente.<sup>18,21</sup> La resistencia muscular a la insulina es el cambio fisiopatológico detectable más temprano, de 10 a 20 años antes de la instauración de la enfermedad. Mientras que la actividad anormal de las células pancreáticas es un hallazgo tardío, habitualmente el paciente diagnosticado tiene una disfunción del 80 por ciento en comparación con los pacientes con prediabetes. Esta disfunción en la secreción y acción de insulina es determinante en el pronóstico y tratamiento de la enfermedad.<sup>17,21</sup>

Aunque las dos entidades fisiopatológicas de mayor importancia se encuentran en el páncreas, hígado y músculo esquelético, la DM 2 es una patología de origen multiorgánico.<sup>17</sup> A continuación, veremos la base fisiopatológica de DM 2 por órgano.

Figura 1. Fisiopatología tisular y multiorgánica de la diabetes mellitus tipo 2.



Fuente: (Dovepress Journal Therapeutics and Clinical Risk Management. 11, 2015).

#### IV.1.3.1. Músculo esquelético

En el músculo los transportadores de glucosa (GLUT4) se encuentran afectados, imposibilitando a la célula la captación de glucosa. Esta afectación es secundaria a resistencia a insulina, que como ya mencionamos es un predictor temprano de la enfermedad. Sin embargo, muchos mantienen niveles normales de glucosa con resistencia a insulina en la célula muscular comparables con pacientes con DM 2. Esto nos indica que la importancia del músculo esquelético en la fisiopatología no se encuentra en el control glicémico.<sup>17,21</sup>

La resistencia a la insulina tendrá mayor efecto en el entorno plasmático, aumentando los niveles de insulina y secundariamente estimulando la lipogénesis, lo que causará un incremento en los triglicéridos libres (TG).

Al analizar la función de las mitocondrias de los miocitos afectados se encuentra un mecanismo que perpetúa este aumento en TG e insulina. La afección mitocondrial se da por dos factores: 1. El aumento de ácidos grasos que llegan por el plasma desde el hígado disminuye la producción de ATP 2. La falta de degradación de los TG por ausencia de insulina, que es un estímulo para la  $\beta$ -oxidación<sup>21-24</sup>. Esto tendrá como consecuencia un incremento en los TG

intracelulares, lo cual nos lleva a mayor resistencia a la insulina, creando un círculo vicioso.<sup>21</sup>

#### IV.1.3.2. Tejido adiposo

Los adipocitos en los diabéticos tipo 2 funcionan como potenciadores de la enfermedad debido a que su resistencia a la insulina resulta en el incremento de los TG circulantes, estimulación de la gluconeogénesis, disminución de la secreción de insulina y aumento de la resistencia periférica a la insulina.<sup>17</sup>

Como órgano endocrino juega un papel importante en la instauración de la diabetes, debido a que es generador de adipocinas que juegan un papel importante en la obesidad, factor asociado a DM tipo 2. Como mejor ejemplo, la disminución de la adiponectina en la obesidad se ha vinculado a la disfunción mitocondrial presente en la diabetes.<sup>24</sup>

La resistencia posee base genética encontrada en el P12A, una variante genética del PPARG, el cual es un factor importante en la diferenciación del adipocito, homeostasis de lípidos y glucosa, y además de gran relevancia en la sensibilidad a la insulina. Se estima que la sobreexpresión de este gen en el tejido adiposo tiene efecto diabetogénico, aumentando la resistencia a la insulina a nivel sistémico.<sup>25</sup>

#### IV.1.3.3. Hígado

Es el responsable de la producción y almacenamiento de glucosa y lípidos, siendo uno de los órganos diana de mayor importancia en los pacientes con DM tipo 2.<sup>17</sup> Si se comparan las repercusiones de la resistencia a la insulina muscular y hepática, el hígado es el único necesario para mantener niveles controlados de glucemia.<sup>21</sup>

Cuando la célula hepática se hace resistente a la insulina hay mayor liberación de ácidos grasos y glucosa al plasma. La glucosa se libera por varios mecanismos, siendo el más importante la falta de inhibición de la glicólisis y gluconeogénesis por acción de la insulina.<sup>21</sup> La resistencia a la insulina hepática ha demostrado ser un estímulo para la liberación de insulina mediado por factores

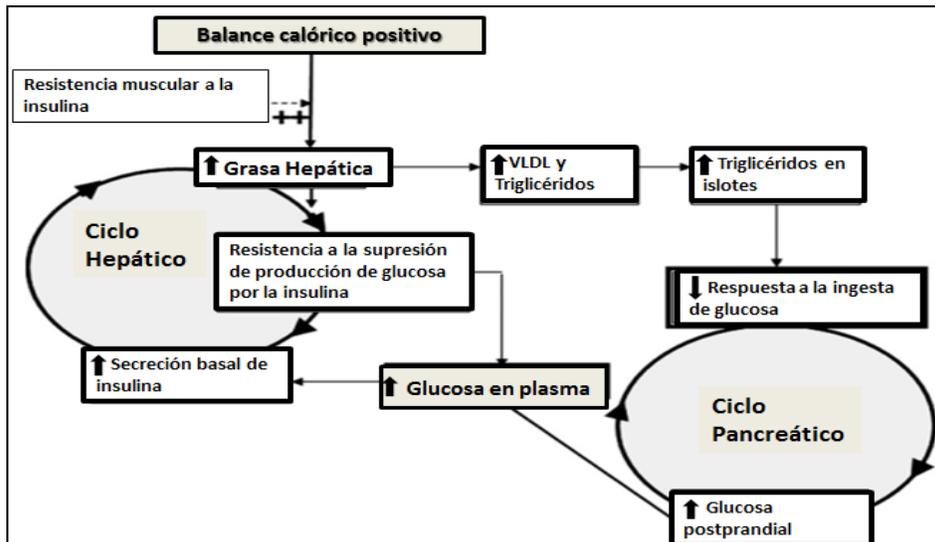
de replicación. Otro estímulo para el aumento de insulina plasmática mediada por hepatocitos está en la liberación de la betatrofina, también encontrada en adipocitos, la cual estimula la proliferación de células  $\beta$  del páncreas.<sup>26</sup>

Un mecanismo similar aumenta la producción de glucagón y hace al hepatocito más sensible a la hormona, lo que agrega al mecanismo ya estimulado por la resistencia a insulina.<sup>17</sup>

En el hígado los ácidos grasos creados son  $\beta$ -oxidados, transportados o almacenados. Agregado al déficit en la  $\beta$ -oxidación de las mitocondrias la lipogénesis causa un aumento del malonil-CoA que disminuye aún más la capacidad  $\beta$ -oxidativa de las mitocondrias. Como resultado tenemos que los triglicéridos creados solo pueden almacenarse, causando esteatosis hepática, o transportarse elevando los lípidos plasmáticos aumentando la resistencia a la insulina.<sup>21</sup>

A continuación un esquema que presenta el papel fisiopatológico del hígado en la DM 2:

Figura 2. Mecanismo de interacción entre el exceso de lípidos e insulina dentro del hepatocito.



Fuente: (Diabetes Care Journal. 36, 2013)

#### IV.1.3.4. Páncreas

La función inadecuada de las células  $\beta$ -pancreáticas se propone como el principal determinante en el desarrollo temprano de la diabetes mellitus. La resistencia a la insulina, aunque importante, no es suficiente para establecer la enfermedad en un individuo. Los que pasan de intolerancia a la glucosa a enfermedad han perdido hasta el 80 por ciento de función de las células  $\beta$  de los islotes, con una resistencia a la insulina que puede tener hasta 20 años de evolución.

El fallo de las células  $\beta$  se ha asociado a múltiples factores. Los que discutiremos serán la edad, disfunción de las mitocondrias y retículo endoplasmático por glucotoxicidad y lipotoxicidad.<sup>27,28</sup>

#### IV.1.3.5. Edad

La edad tiene gran efecto sobre la secreción pancreática de insulina y la proliferación celular de las células, especialmente las células  $\beta$ .<sup>17</sup>

Está bien descrito que altos niveles de glucosa causan inhibición del eflujo de potasio por los canales KATP, dando apertura a los canales de calcio dependiente de voltaje. Consecuentemente el calcio entra a la célula causando exocitosis de insulina. Un estudio en ratas ha demostrado que con la edad existe una pérdida de la inhibición de los KATP.

Con la edad también se encuentra una disminución general en la proliferación celular. Esto se encuentra directamente relacionado a la falta de expresión de factores de transcripción, tales como FoxM1 y pdx1, importantes en la replicación celular.<sup>29</sup>

Aunque en pacientes normopeso no diabéticos este descenso en la replicación no se asocia a aumento de la apoptosis, no es así para pacientes obesos y/o diabéticos. El aumento en apoptosis es más evidente en pacientes con alteración en el control de la glicemia. Éstos presentaron un déficit de aproximadamente 50 por ciento del volumen de células  $\beta$  en comparación con pacientes sin alteración del control glicémico.<sup>26,29</sup>

#### IV.1.3.6. Disfunción de las mitocondrias y retículo endoplasmático

Ya hemos mencionado la importancia que cobran las mitocondrias en el desarrollo de resistencia a la insulina. Ahora exploraremos su papel en la creación y secreción de insulina, el cual desarrolla junto al retículo endoplasmático (RE). Está escrito que los detonantes de apoptosis e insuficiencia de las células  $\beta$  se pueden vincular al estrés mitocondrial y del RE. Existen dos mecanismos por los cuales dejan de funcionar estos organelos, y consecuentemente la célula beta:

1. Lipotoxicidad
2. Glucotoxicidad
3. Radicales libres <sup>17,24</sup>

La obesidad y resistencia a la insulina, unidas a una predisposición genética, actúan como principales estresores del RE llevando a la activación de genes y factores inflamatorios que llevan a la muerte celular y disfunción metabólica. Esto prueba la naturaleza multifactorial, incluyendo genética y ambiente, de la diabetes mellitus tipo 2. <sup>17,30</sup>

A continuación exploraremos los conceptos de glucotoxicidad y lipotoxicidad en el páncreas.

#### IV.1.3.7. Glucotoxicidad

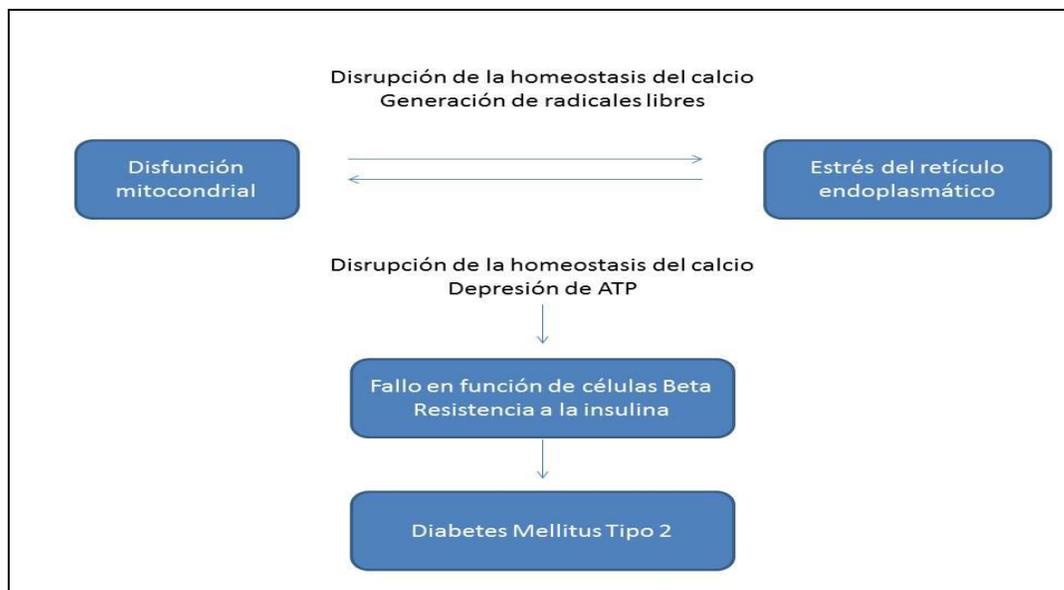
La resistencia a la insulina juega un papel importante en el aumento crónico de la glucosa en sangre, lo que lleva a una hiperestimulación de las células  $\beta$  pancreáticas. Este exceso de estímulo causa la llamada glucotoxicidad por aumento del estrés en el RE y subsecuente disminución del volumen de células  $\beta$  con la disfunción en los mecanismos secretores de insulina. <sup>17,31</sup>

#### IV.1.3.8. Lipotoxicidad

Los ácidos grasos causan estragos a nivel pancreático, actuando directamente en el retículo endoplasmático y la mitocondria, lo que causa inhabilidad para responder a los incrementos agudos de glicemia. Los ácidos grasos fungen como inhibidores del ciclo celular por acción directa sobre los factores de transcripción P16 y P18. Además son probablemente estimuladores de apoptosis mediada por

un subproducto de su oxidación: las ceramidas. Las mitocondrias son especialmente sensibles a los ácidos grasos, al igual que en el músculo hay una disminución en la creación de ATP impidiendo la secreción de insulina por inacción de los canales KATP y consecuentemente los canales de Ca activados por voltaje. Por tanto, podemos decir que la lipotoxicidad es uno de los factores determinantes en la fisiopatología pancreática de la DM 2, dada su acción sobre la célula y la producción de insulina.<sup>17,21,24</sup>

Figura 3. La coexistencia de la disfunción mitocondrial y el estrés del retículo endoplasmático resulta en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2.



Fuente: (Journal of Diabetes Research.12, 2012)

#### IV.1.4. Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus involucran tanto factores genéticos como ambientales.

Tabla 1. Factores de riesgo modificables en la diabetes mellitus tipo 2.

<b>Modificables</b>	
Obesidad	Existe una relación inversamente proporcional entre la edad de

	diagnóstico de DM y el índice de masa corporal. Por tanto la obesidad cobra mucha importancia en los diagnósticos temprano de DM 2.
Baja actividad física	Aumenta los niveles de IMC y la resistencia a la insulina.
Estatus socioeconómico	Se ha mostrado un aumento de la prevalencia en los estratos socioeconómicos bajos, probablemente asociado a exposición temprana a factores de riesgos ambientales y falta de acceso al sistema de salud. <sup>32</sup>

Fuente: (Therapeutic Advances in Chronic Disease. 5(6), 2014)

Tabla 2. Factores de riesgo no modificables en la diabetes mellitus tipo 2.

<b>No modificables</b>	
<b>Etnia (hispanos, asiáticos, afro-caribeños)</b>	Los grupos étnicos con mayor riesgo a desarrollar DM son indios, hispanos, asiáticos, afroamericanos y nativo americanos.
<b>Historia Familiar de DM</b>	Existe una marcada relación entre la genética y la incidencia de DM. Estudios revelan que el desarrollo temprano de DM se encuentra un 84 por ciento de historia familiar, y de estos un 71 por ciento son familiares de primera línea.

<b>Pubertad</b>
<b>Bajo peso al nacer</b>
<b>Diabetes gestacional</b>
<b>Sexo femenino</b>
<b>Exposición a DM intrauterino</b>

Fuente: (Therapeutic Advances in Chronic Disease. 5, 2014)

IV.1.4.1. Prediabetes

Existe un grupo de población, en los que los niveles de glucemia no cumplen criterios de diabetes mellitus, pero tampoco son normales, porque presentan glucemia en ayunas alterada (IFG, por sus siglas en inglés) o intolerancia a la glucosa (IGT, por sus siglas en inglés). Ambos se agrupan dentro del término prediabetes, en referencia al alto riesgo de desarrollarla, de tal manera que no se consideran entidades clínicas como tal, sino factores de riesgo.<sup>33</sup>

Además, a partir de varios estudios prospectivos que utilizan la hemoglobina glucosilada (HbA1c) para predecir la progresión a diabetes mellitus, se ha comprobado la asociación fuerte y continua entre la HbA1c y la diabetes mellitus. Por consiguiente, dentro de la categoría de prediabetes existe un tercer grupo de individuos que tienen niveles de HbA1c de 5.7 por ciento a 6.4 por ciento.<sup>33</sup>

Las categorías de riesgo elevado para el desarrollo de diabetes mellitus son:

- Glucemia basal alterada: glucemia plasmática en ayunas de 100 a 125 mg/dl
- Intolerancia a la glucosa: glucemia plasmática tras tolerancia oral a la glucosa de 140 mg/dl a 199 mg/dl.
- Hemoglobina glucosilada de 5.7 por ciento a 6.4 por ciento.

Según criterios de la ADA, los pacientes con IFG, IGT o HbA1c entre 5.7-6.4 por ciento, deben ser informados del riesgo de desarrollar diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular.<sup>33</sup>

#### IV.1.5. Diagnóstico

Para realizar el diagnóstico de diabetes mellitus bien, se mide la glucemia plasmática en ayunas, se administra una carga oral de glucosa (75 gr) y 2 horas después se mide la glucemia, se mide la glucemia, en un momento aleatorio del día, de un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia o bien, se determina el valor de la HbA1c.<sup>18</sup>

En la siguiente tabla podemos ver los niveles que según la ADA definen el diagnóstico de diabetes mellitus:

<b>Tabla 3- Criterios para el diagnóstico de diabetes</b>
HbA1c $\geq 6.5\%$ El test debe realizarse en un laboratorio usando un método certificado por el NGSP y estandarizado según el ensayo DCCT
O
Glucemia plasmática en ayunas $\geq 126$ mg/dl
O
Glucemia plasmática a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 gr de glucosa) $\geq 200$ mg/dl
O
Glucemia plasmática $\geq 200$ mg/dl en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia
*En ausencia de hiperglucemia, los criterios 1 y 3 se deben repetir

Fuente: (Diabetes Care. 37, 2014)

Si se tiene el resultado de dos pruebas diferentes y difiere uno del otro:

- Se establece diagnóstico de diabetes si ambos resultados superan el punto de corte
- Si fuera solo un resultado el que está por encima del punto de corte, se repite:
  - o Si da por encima del punto de corte se diagnostica de diabetes mellitus
  - o Si no da por encima del punto de corte, se mantiene en seguimiento al paciente y se repite la prueba de tres a seis meses. <sup>33</sup>

## IV.2. OBESIDAD

### IV.2.1. Epidemiología de la obesidad

La prevalencia de la obesidad ha aumentado no solo en adultos, sino también niños y adolescentes. Aproximadamente un tercio de los adultos entre la tercera y octava década son considerados obesos, es decir, tienen un IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>34</sup> Entre los seis y 17 años de edad, el 17 por ciento de los niños y adolescentes en Estados Unidos presenta sobrepeso, indicando dicha cifra con respecto a estudios anteriores que la prevalencia de sobrepeso en tal rango de edades se ha duplicado en las últimas décadas, conllevando ello a un incremento en la aparición de patologías que surgen consecuentemente al sobrepeso y obesidad como son la diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, hiperlipidemia, colelitiasis, apnea del sueño y complicaciones ortopedicas.<sup>34</sup>

### IV.2.2. Definición

La obesidad se define como un estado en el que existe un excedente de masa de tejido adiposo.<sup>35</sup> El peso corporal se presta genética y culturalmente a una población, de tal manera que sería erróneo estandarizar valores para cualesquiera, indistintamente del lugar al que pertenezcan.

El método más utilizado para medir la obesidad es el índice de masa corporal (IMC), el cual es igual peso/talla<sup>2</sup> (expresado en kg/m<sup>2</sup>).<sup>35</sup> La actual definición práctica de la obesidad se basa en la relación entre el IMC y la perspectiva de salud, más que entre el IMC y la composición corporal.<sup>34</sup>

La tabla 1 expone los diferentes grados en los que se clasifica el exceso de peso en base al IMC. La importancia del IMC radica en que múltiples estudios establecen la relación directamente proporcional que existe entre los valores del IMC y la mortalidad. Así pues, valores de IMC superiores a 25 kg/m<sup>2</sup> representan un riesgo para la salud del paciente. <sup>34</sup> «La prevalencia de las enfermedades relacionadas con la obesidad, como la diabetes, empieza a incrementarse con valores de IMC inferiores a 25 kg/m<sup>2</sup>». <sup>34</sup>

Tabla 1. Clasificación del peso según el IMC.

<b>Clasificación de peso</b>	<b>Clase de obesidad</b>	<b>Índice de masa corporal</b>	<b>Riesgo de enfermedad</b>
<b>Bajo peso</b>		< 18.5	Aumentado
<b>Normal</b>		18.5-24.9	Normal
<b>Sobre peso</b>		25-29.9	Aumentado
<b>Obesidad</b>	I	30-34.9	Elevado
	II	35-39.9	Muy elevado
<b>Obesidad extrema</b>	III	>40	Extremadamente elevado

Fuente: (Williams Tratado de Endocrinología, 2009)

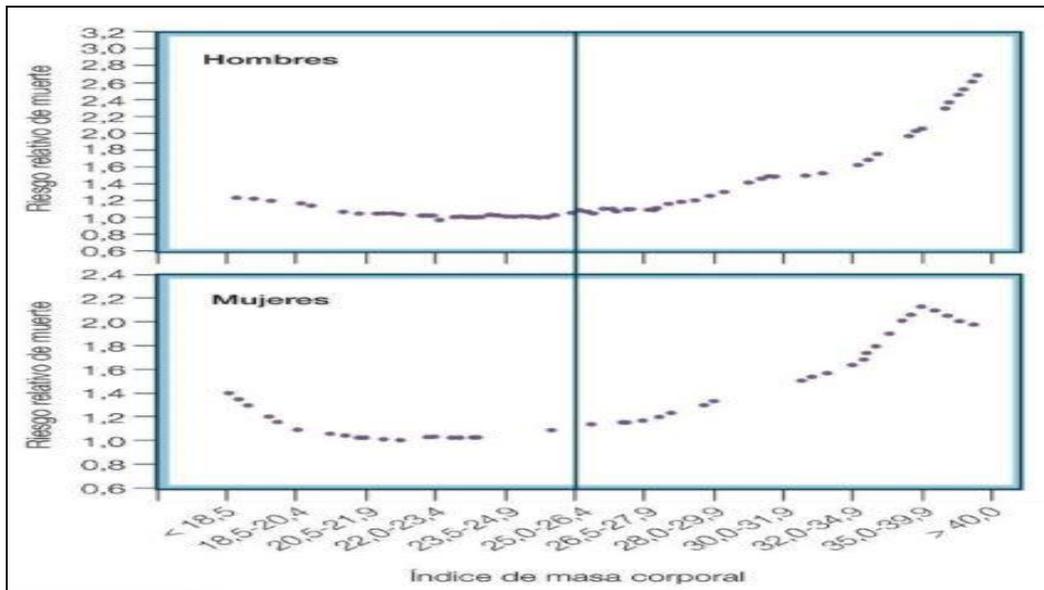
#### IV.2.3. Factores de riesgo con relación al IMC

La localización de la grasa en las diferentes regiones anatómicas también es importante con relación a la morbilidad. La grasa periabdominal representa, clínicamente, un mayor riesgo para el paciente, que aquella que se localiza en las nalgas o extremidades inferiores, dado que muchas de las consecuencias más relevantes de la obesidad como son la resistencia a insulina, la hipertensión, la diabetes o incluso la hiperlipidemia, manifiestan una relación más cercana con la grasa periabdominal que con la grasa ubicada en otras localizaciones del cuerpo.<sup>35</sup>

La circunferencia de la cintura se correlaciona fuertemente con la cantidad de grasa abdominal. Dicho parámetro se ha propuesto como factor indicativo de aumento del riesgo de padecer enfermedades metabólicas, de tal manera que en hombres una circunferencia abdominal mayor a 102 cm y en mujeres mayor de 88 cm se entienden como valores de riesgo.<sup>34</sup>

Otro factor importante es el incremento de peso entre los 18 a 20 años de edad. Concretamente, un aumento de cinco kg o más en este rango de edad supone un mayor riesgo de padecer enfermedades metabólicas como la diabetes, cardiopatías o incluso hipertensión.<sup>34</sup> Es importante señalar que el riesgo será proporcional al peso ganado.

Figura 1. Relación que existe entre el IMC y el riesgo relativo de muerte.



Fuente: (Williams Tratado de Endocrinología, 2009)

#### IV.2.4. Clínica y complicaciones de la obesidad.

La importancia de la obesidad radica en la morbilidad y muerte prematura con la que se asocia.

Muchas son las complicaciones médicas con las que se puede asociar la obesidad, entre ellas: ictus, neumonía, hepatopatía, colestiasis, alteraciones ginecológicas, artrosis, gota, hipertensión intracraneal idiopática, cataratas, dislipemia, diabetes, cardiopatía coronaria, hipertensión, cáncer, flebitis, etc.

##### IV.2.4.1. Síndrome metabólico.

También conocido como síndrome X, es una entidad cuyo fenotipo de obesidad abdominal se asocia con alto riesgo de cardiopatía isquémica.<sup>34</sup> y se define por un conjunto de alteraciones metabólicas y vasculares como son: obesidad central, hipertensión arterial, dislipemia, hiperglucemia, resistencia a la acción de la insulina, alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 y concentraciones séricas de lipoproteínas de alta densidad bajas (HDL-c).

Diversos estudios propusieron que el origen se debía a la resistencia periférica a la insulina, no obstante, un análisis de los datos de sujetos no diabéticos en el

Framingham Offspring Study, concluyó que la resistencia a la insulina no es el único factor involucrado en el desarrollo del síndrome X.

#### IV.2.4.2. Diabetes mellitus tipo 2.

La diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad son dos entidades patológicas estrechamente unidas, pues la segunda representa un factor de riesgo para la primera. Tal es así, que el notable aumento en la prevalencia de la obesidad ha provocado un incremento del 25 por ciento en la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en los Estados Unidos durante los últimos 20 años.<sup>34</sup>

Datos bastante relevantes y que arrojan evidencias sustancialmente esclarecedoras son los siguientes:<sup>34</sup>

- Dos tercios de los hombres y mujeres estadounidenses que padecen diabetes mellitus tipo 2 presentan un IMC igual o superior a 27 kg/m<sup>2</sup>.
- Se produce un incremento de la prevalencia de diabetes desde el dos por ciento hasta un ocho por ciento en aquellos sujetos donde el IMC asciende de 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> a 30-34,9 kg/m<sup>2</sup> y de hasta un 13 por ciento en personas con un IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>.
- El riesgo de diabetes aumenta cuando el IMC supera el valor normal de 22 kg/m<sup>2</sup>.
- El riesgo de diabetes es directamente proporcional al incremento de masa grasa abdominal, teniendo especial relación con la circunferencia de la cintura y el cociente cintura-cadera.
- El riesgo de padecer diabetes aumenta considerablemente con el aumento de peso durante la edad adulta, así personas de 35 a 60 años que experimenten subidas de peso entre los cinco y 10 kg tendrán tres veces más riesgo de padecer diabetes.

#### IV.2.4.3. Dislipemia.

Dentro de los diferentes tipos de obesidad que existen, el subtipo de obesidad abdominal es la que más se relaciona con alteraciones de los niveles de triglicéridos (TG) en sangre, incremento del nivel de lipoproteínas de baja

densidad (LDL-c) y disminución de los niveles séricos de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c). La mayoría de los estudios sostienen que las concentraciones séricas de colesterol y LDL se encuentran elevadas en la obesidad.

Es curioso como a partir de los datos obtenidos del NHANES III (programa de estudio de la salud nutricional de adultos y niños estadounidenses) se observa que los niveles de colesterol en sangre en el caso de las mujeres aumentaban como máximo hasta IMC comprendidos entre 35 y 27 kg/m<sup>2</sup>, sin seguir elevándose a pesar del incremento del IMC.<sup>34</sup> Por el contrario en los hombres, la hipercolesterolemia (colesterol total en sangre mayor de 240 mg/dl) resulto proporcional al IMC sin llegarse a establecer un límite.

#### IV.2.5. Ventajas de la reducción de peso.

La reducción de peso trae consigo grandes beneficios en cuanto a la recuperación de la normalidad funcional de múltiples órganos y sistemas, así como también la eliminación de complicaciones asociadas a la misma.

##### IV.2.5.1. Diabetes mellitus tipo 2.

Los pacientes diabéticos y obesos que experimentan reducciones de peso observan como la resistencia periférica a la insulina por la que se caracterizaban mejora y consecuentemente el control de los niveles de glucosa en sangre. Un estudio demostró datos bastante esclarecedores acerca del tema:<sup>34</sup>

- Tan solo una reducción del cinco al siete por ciento de peso ya repercute beneficiosamente en el sujeto, mejorando los niveles de glucemia y disminuyendo la resistencia periférica a la insulina.<sup>34</sup>

- Reducciones del 30 por ciento del peso corporal por medio de intervenciones quirúrgicas consiguieron en el 83 por ciento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 concentraciones sanguíneas en ayunas de glucosa, insulina y hemoglobina glucosilada dentro de los rangos normales y en el 99 por ciento de los pacientes con solo alteración de la tolerancia a la glucosa.

#### IV.2.5.2. Dislipemia.

Una reducción del peso total corporal total repercute beneficiosamente en los niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos, viéndose estos reducidos de una forma más intensa en las cuatro a ocho primeras semanas del programa de reducción de peso.<sup>34</sup> Es necesario decir, que durante estas primeras semanas de reducción de peso, también las lipoproteínas de alta densidad se ven disminuidas en sangre, sin embargo sus valores se estabilizan una vez el peso lo haga también.

#### IV.2.6 Diagnóstico del sobrepeso y la obesidad

Identificar pacientes con sobrepeso es el primer paso para determinar el manejo del peso en el paciente. El IMC es la herramienta más práctica y recomendada para clasificar a los pacientes e identificar la existencia o no de sobrepeso. Sin embargo, otra herramienta útil es la medida de la circunferencia de la cintura del paciente, la cual es medida a la altura de las crestas ilíacas, e indica el riesgo incrementado de sufrir enfermedades cardiovasculares.<sup>36</sup>

#### IV.2.7. Tratamiento del sobrepeso y obesidad.

Las herramientas que se tienen para ayudar a los pacientes a perder peso son las siguientes: comunicación centrada en el paciente acerca de cómo manejar la pérdida de peso, adaptación de la medicación que afecta al peso, modificación de la conducta y tratamiento médico y quirúrgico para la pérdida de peso.

##### IV.2.7.1. Comunicación centrada en el paciente acerca de cómo manejar el peso.

Se trata de una estrategia de comunicación en la que el paciente no debe sentirse atacado en ningún momento. La información por parte del médico debe ser aportada en forma de consejo, nunca en forma de crítica ofensiva, y el paciente es quien elige seguir o no el dicho consejo, de tal manera que por medio de entrevistas motivacionales, al final, será el paciente, quien por propia convicción, decida bajar de peso.<sup>36</sup>

#### IV.2.7.2. Manejo de la medicación que afecta al peso

Es de vital importancia identificar que medicación de la que está tomando el paciente, provoca aumento de peso y si es posible, ser sustituida por otra alternativa que afecte al peso, o lo haga en menor medida.<sup>36</sup>

#### IV.2.7.3. Algoritmo de tratamiento según La Guía 2013 para el Manejo de Sobrepeso y Obesidad en adultos.<sup>36</sup>

- Paso 1: determinar el IMC del paciente y la presencia de algún problema cardiometabólico o biomecánico y su severidad. Para pacientes con  $IMC \geq 25$ , sin comorbilidad asociada al peso, solamente está indicado la modificación de la conducta.
- Paso 2: los objetivos del tratamiento, la modalidad y la intensidad son seleccionados en base al IMC y la comorbilidad asociada al peso.
  - o Para todos los pacientes, modificación de la conducta y ajuste de medicación que pudiera estar aumentando el peso.
  - o Para pacientes con  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$  con morbilidad asociada al peso, sobreañadido a una modificación en el comportamiento, se considera administrar medicación para perder peso aprobada por la Food and Drug Administration (FDA). Y cirugía para pacientes con  $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$  con comorbilidad asociada al peso o en pacientes con  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ .
  - o La intensidad del tratamiento para la pérdida de peso se basa en la severidad de la comorbilidad asociada al peso.
- Paso 3: reevaluar si se cumplen los objetivos de pérdida de peso y si mejor la comorbilidad

#### IV.2.7.4. Modificación de la conducta.

El objetivo de la modificación de la conducta es cambiar la dieta y el estilo de vida, de tal manera que se cree un balance energético negativo reduciendo el consumo calórico (lo recomendado según La Guía 2013 para el Manejo de Sobrepeso y Obesidad en adultos, es de 1.200-1.500 kcal/día en mujeres y de

1.500 a 1.800 kcal/día en hombres, siempre teniendo en cuenta una adaptación a necesidades personales), practicando deporte de forma moderada-intensa (caminar/correr 30 min/día la mayor parte de los días de la semana), monitorizar la pérdida peso, la dieta y la actividad, consumir alimentos saludables y dejar de lado alimentos altamente calóricos, etc.<sup>36</sup>

#### IV.2.7.5. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico, al igual que el resto que conforman el espectro terapéutico de la obesidad, por sí solo carece de los potenciales beneficios que se podrían extraer si se administrase de forma conjunta.

El principal objetivo del tratamiento farmacológico reside en la pérdida de peso a largo plazo. En la mayoría de los casos, la pérdida de peso con tratamiento farmacológico se estabiliza a los 6 meses y el peso comienza a aumentar después de un año, de tal manera que la eficacia de los fármacos para reducir el peso, con el tiempo, disminuye.<sup>34</sup>

El total de los fármacos destinados a la pérdida de peso, excepto el Mazindol, son precursores anfetamínicos, estimulantes del sistema nervioso central que desencadenan un efecto anorexígeno. Afectan al sistema monoaminérgico (adrenalina, serotonina y dopamina) en el hipotálamo y aumentan la sensación de saciedad.<sup>34</sup> Ejemplos de fármacos anorexígenos son además del ya citado mazindol, la Sibutramina, el Orlistat o la Fentermina entre otros.

El tratamiento con fármacos para obesidad, como se dijo anteriormente, está indicado cuando los pacientes, en primer lugar, no tienen comorbilidad asociada al peso y en segundo lugar cuando presentan  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ .<sup>36</sup>

#### IV.2.7.6. Tratamiento quirúrgico.

Dentro de las posibilidades terapéuticas indicadas para la reducción de peso, es el tratamiento quirúrgico con la que se consigue más rápidamente una disminución del mismo. Sin embargo, no todos los pacientes presentan las características necesarias que los hacen aptos para la intervención. Así, solo aquellos que tengan

un IMC $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup> o aquellos con un IMC $\geq$ 35 kg/m<sup>2</sup> asociado a una comorbilidad grave de la obesidad serán considerados como candidatos.<sup>34,36</sup>

Existen diferentes tipos de intervenciones, pudiendo mencionarse entre otras la derivación gástrica, gastroplastia o banda gástrica. Más allá de la técnica y de los beneficios evidentes de llevarlas a cabo es importante mencionar que ninguna de ellas está exenta de complicaciones. Así, mientras que la primera puede dar lugar a úlceras marginales, dilatación del estómago, hernias internas, malabsorción de nutrientes o incluso el conocido síndrome de dumping, la segunda se asocia con rotura de la línea de sutura o reflujo gastroesofágico.<sup>34</sup> Además, en el 15 por ciento de las ocasiones, los pacientes no consiguen perder más del 40 por ciento de su exceso de peso.<sup>34</sup>

### IV.3. VITAMINA D

#### IV.3.1. Definición.

La vitamina D es un compuesto heterolípido no saponificable del grupo de los esteroides.<sup>37</sup> Ciertamente, más que una vitamina verdadera es un precursor hormonal, dado que en condiciones biológicas apropiadas puede sintetizarse de manera endógena. De igual modo, puede obtenerse con la ingesta de alimentos bien, enriquecidos con la misma como pueden ser los cereales y productos lácteos o bien, contenedores naturales de la sustancia como son los aceites de pescado y la yema de huevo. La vitamina D proporcionada por las plantas se encuentra en forma de vitamina D<sub>2</sub> (Ergocalciferol), mientras que la proporcionada por los animales está en forma de vitamina D<sub>3</sub> (Colecalciferol).<sup>37</sup>

#### IV.3.2. Metabolismo de la vitamina D.

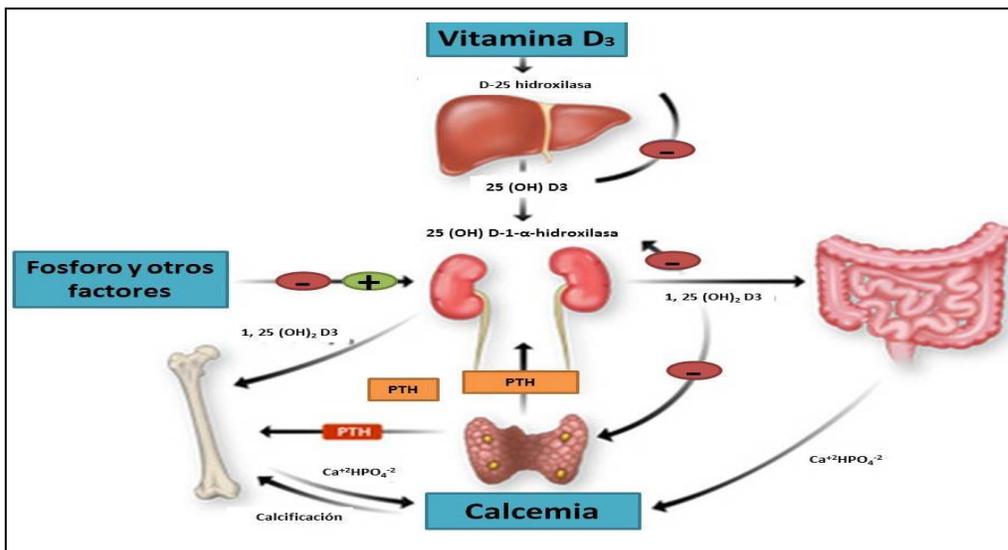
La radiación ultravioleta (UV) al incidir sobre nuestra piel, convierte por medio de un desdoblamiento fotoquímico el precursor cutáneo de la vitamina D, el 7-deshidrocolesterol, en colecalciferol (D<sub>3</sub>). Característicamente, este producto termolábil puede isomerizarse en dos compuestos biológicamente inertes: el luminosterol y el taquisterol. Esta fotoisomerización alternativa previene la producción de cantidades excesivas de vitamina D en la exposición prolongada al

sol.<sup>34</sup> A continuación, el colecalciferol se absorbe por vía linfática y entra a la circulación unido principalmente a una alfa-globulina, la cual lo transportará hasta el hígado; primer órgano donde la prohormona se expone a la acción de una enzima de tipo citocromo P450 presente en las mitocondrias y microsomas que la convierte en 25 – hidroxicolecalciferol o 25(OH)D.<sup>35</sup> Este proceso está limitado, dado que el 25(OH)D ejerce un efecto inhibitor mediante retroalimentación negativa sobre las reacciones de conversión.<sup>38</sup> Por consiguiente, la ingestión de vitamina D<sub>3</sub> puede aumentar muchas veces y, sin embargo, la concentración de 25-(OH)D permanece casi normal.<sup>38</sup> De esta forma el hígado controla tanto la cantidad sérica de 25-(OH)D como la cantidad de vitamina D<sub>3</sub>, la cual puede ser almacenada bajo esta forma en el hígado durante varios meses, mientras que la 25-(OH)D tiene una semivida de 2 a 3 semanas.

El paso final para la formación de la hormona madura se produce en el riñón. La 25(OH) D-1alfa-hidroxilasa es una oxidasa de función mixta semejante a la del citocromo P450 que está estrechamente regulada en las células del tubo contorneado proximal de la nefrona. Tal conversión requiere de la presencia de la hormona paratiroidea (PTH), pues sin la misma no se produciría. La semivida de la forma activa de la vitamina D es de 6 a 8 horas.<sup>2</sup>

A diferencia de lo que ocurre en la primera hidroxilación, la producción de 1,25-(OH)<sub>2</sub> D no solo está regulada por medio de un mecanismo de retroalimentación negativa, pues los niveles séricos de la forma activa de la vitamina D presentan, también, una relación inversamente proporcional a los niveles séricos de calcio, de tal forma que el descenso de éste, estimula la producción y liberación de PTH, que a su vez actuará sobre la nefrona estimulando la formación de 1,25(OH)<sub>2</sub> D.

Figura 1. Integración del metabolismo mineral y de la vitamina D.



Fuente: (Harrison Principios de Medicina Interna, 2012)

Con relación al transporte en sangre, el 88 por ciento de la 25(OH)D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D, el 0.03 por ciento libre y el resto circula unido a la albumina. Por el contrario, el 85 por ciento del 1,25(OH)<sub>2</sub>D circulante se une a la proteína transportadora de vitamina D, el 0.4 por ciento libre y el resto se une a la albumina.<sup>2</sup>

Finalmente, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D es inactivada por medio de una hidroxilación adicional que realiza la 24-hidroxilasa presente en gran variedad de tejidos como son el riñón, cartílago e intestino.<sup>2</sup>

#### IV.3.3. Acciones de la vitamina D.

Las funciones de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D son llevadas a cabo, tanto por la acción que ejerce sobre un receptor nuclear, regulando la transcripción de ADN a ARN, como por acciones no genómicas tales como el favorecimiento de la absorción de calcio y fosfato a nivel intestinal, la reducción de la excreción renal de calcio y fosfato, o la calcificación ósea.

#### IV.3.3.1. Absorción intestinal de calcio y fosfato.

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  es responsable de permitir una absorción del 35 por ciento del calcio diario que ingerimos a través de la dieta, el cual oscila entre 700 a 900 mg. Sin embargo, las pérdidas de la secreción intestinal de calcio llevan a una captación diaria de unos 200 mg.<sup>34</sup> Básicamente, la absorción se produce por el aumento en la formación de una proteína transportadora de calcio (calbindina 9K intestinal) en las células epiteliales intestinales, así como también por un transporte paracelular, ambos dependientes de la vitamina  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ .<sup>34</sup>

Se piensa que el flujo de fosfato a través del epitelio gastrointestinal, más que por el efecto directo de la vitamina D, es secundario a la acción de esta hormona sobre el calcio, el cual actúa como mediador del transporte del fosfato.<sup>38</sup>

#### IV.3.3.2. Acciones en el hueso.

Sobre el hueso actúa como el principal regulador transcripcional de las dos proteínas más abundantes en la matriz ósea: por un lado, anula la síntesis de colágeno de tipo I y por otro, induce la síntesis de osteocalcina.<sup>34</sup> Además, se ha observado que la administración parenteral de calcio cicatriza las lesiones osteomalácicas en los niños con receptores mutados para la vitamina D. Por consiguiente, su función principal en el hueso es propiciar un ambiente apropiado para su mineralización.

Por último, se sabe que en cantidades pequeñas la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  promueve la calcificación ósea, facilitando el transporte de iones calcio a través de las membranas celulares.<sup>34</sup>

#### IV.3.4. Intoxicación por vitamina D.

Para que se produzca la intoxicación por vitamina D es necesario la ingesta de grandes cantidades de prohormona. Dichas cantidades deben superar las 100.000 unidades internacionales por día.<sup>34</sup> De tal forma, se entiende que en su mayoría, las situaciones donde se produce una intoxicación por vitamina D son debidas a una causa iatrogénica.

La intoxicación por vitamina D se manifiesta mediante la aparición de náuseas, vómitos, debilidad y disminución del nivel de conciencia. Junto a lo anterior, la hipercalcemia resultante podría ser de carácter grave y perdurable en el tiempo al tratarse la vitamina D de una sustancia liposoluble de fácil almacenamiento en el tejido graso. En tales condiciones, los niveles de paratohormona (PTH) se suprimen y los de 25(OH) D por el contrario reflejan la ingesta de la prohormona. Hay que resaltar que en el estado de intoxicación por vitamina D, los niveles en sangre de 1,25(OH)<sub>2</sub>D pueden ser normales o incluso bajos. Este escenario se da por la escasa activación de la 1-alfa hidroxilasa renal, al verse los niveles de PTH reducidos.<sup>34</sup>

La hipercalcemia resultante de la intoxicación por vitamina D es debida a la absorción intestinal aumenta de calcio y de los efectos directos de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D aumentando la resorción ósea. Dicho esto, se entiende que al régimen terapéutico de hidratación y supresión de la ingesta de calcio dietético hay que sumar la administración de bifosfonato, el cual contrarrestará la acción de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D a nivel óseo e intestinal.<sup>34</sup>

#### IV.3.5. Déficit de vitamina D.

Las dos formas de obtener vitamina D son: 1) a través de la dieta y 2) por medio de la síntesis corporal tras una exposición a radiación ultravioleta. Por consiguiente, la carencia de radiación solar, la reducción en el consumo o la alteración en la absorción suponen las causas principales de déficit de vitamina D. Debido a que la vitamina D es liposoluble, absorción en el intestino depende de su previa emulsificación por ácidos biliares. Por consiguiente, cualquier causa de malabsorción de lípidos síndrome de intestino corto puede acarrear la aparición de déficit de vitamina D. Por esto, es de suma importancia considerar la malabsorción como una de las primeras causas a descartar si las concentraciones séricas de 25(OH)D son menores de 8ng/dl.<sup>34</sup>

Actualmente, dada la mayor y progresiva concienciación a cerca del cáncer de piel por la radiación solar, manifiesta tanto por el uso de bloqueadores solares con elevado factor de protección solar, como por una menor exposición a la misma, la

obtención de la vitamina D queda principalmente reducida al consumo dietético. Muchas son las fuentes alimentarias a partir de las cuales se obtiene vitamina D. Recordemos que de los animales se consigue en forma de vitamina D<sub>3</sub>, mientras que de los vegetales se hace en forma de vitamina D<sub>2</sub>. Ambas formas se metabolizan de igual manera y tienen una actividad biológica similar en los humanos.

Se considera déficit de vitamina D cuando la misma se encuentra en niveles séricos de 25(OH)D  $\leq$ 20 ng/dl, pues el mismo se asocia a la aparición de hiperparatiroidismo secundario.<sup>34</sup>

#### IV.3.5.1. Causas que originan deficiencia de vitamina D.

##### IV.3.5.1.1. Pérdida acelerada de vitamina D.

La vitamina D es de carácter liposoluble, hecho que hace que deba ser emulsionada por sales biliares para poder ser absorbida hacia la circulación enterohepática. Por consiguiente, cualquier desequilibrio intestinal, bien porque afecte a la liberación de bilis, bien porque la extensión intestinal se vea comprometida, puede provocar un déficit de vitamina D originado por pérdidas excesivas.

Otra de las causas que favorece una pérdida rápida y progresiva de vitamina D dado el incremento del metabolismo al que se ve sometida, es el tratamiento anticonvulsivo o antituberculoso. Fármacos como el Fenobarbital, la Primidona o la Fenitoína entre otros aceleran la inactivación hepática de la vitamina D.<sup>34</sup>

##### IV.3.5.1.2. Alteración en la 25-hidroxilación.

La primera hidroxilación a la que se ve sometida la prohormona de la vitamina D se lleva a cabo en el hígado, por medio de la 25- $\alpha$  hidroxilasa. Situaciones en las que exista lesión parenquimatosa grave del hígado conducen a déficit de la 25(OH)D. No obstante, clínicamente, un déficit de vitamina D debido a lesión parenquimatosa del hígado es casi imposible pues la destrucción hepática necesaria para alterar la 25(OH)D es incompatible con la supervivencia a largo plazo.<sup>34</sup>

#### IV.3.5.1.3. Alteración en la 1,25-hidroxilación.

El último paso al que se ve expuesto el metabolito 25(OH)D para la formación de la forma activa de la vitamina D se produce a nivel renal, gracias a la acción de la 1-alfa hidroxilasa localizada en el parénquima del riñón.

Por consiguiente, la lesión parenquimatosa del riñón puede llevar a la deficiencia de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D. A diferencia de la insuficiencia hepática, en la insuficiencia renal la diálisis permite una supervivencia a largo plazo, de tal manera que el déficit de 1,25(OH)<sub>2</sub>D representa una alteración metabólica frecuente e importante clínicamente hablando.<sup>34</sup>

Tabla 1. Causas de alteraciones en la acción de la vitamina D.

<b>CUADRO 346 CAUSAS DE ALTERACIONES EN LA ACCION DE LA VITAMINA D</b>	
<b>Deficiencia de vitamina D</b>	<b>Alteraciones de la 1<math>\alpha</math>-hidroxilación</b>
Alteraciones en la producción cutánea	Hipoparatiroidismo
Ausencia de la vitamina en los alimentos	Insuficiencia renal
Absorción deficiente	Ketoconazol
<b>Pérdida acelerada de vitamina D</b>	Mutación de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa
Aumento del metabolismo (Barbitúricos, Difenilhidantoína, Rifampicina)	Osteomalacia oncógena
Alteraciones de la circulación enterohepática	Raquitismo hipofosfatémico ligado a X
<b>Alteraciones de la 25-hidroxilación</b>	<b>Resistencia de órganos diana</b>
Enfermedad hepática	Mutación del receptor de vitamina D
Isoniazida	Difenilhidantoína

Fuente: (Harrison Principios de Medicina Interna, 2012)

#### IV.3.6. Diagnóstico del déficit de vitamina D.

Según las guías de la sociedad endocrinológica americana (AACE, por sus siglas en inglés), en el procedimiento diagnóstico se recomienda:

- Se recomienda realizar un screening para deficiencia de vitamina D en pacientes considerados como grupo de riesgo. No se recomienda realizar prueba de screening al resto de la población que no tenga deficiencia de vitamina D o riesgo de padecerla.<sup>16</sup>
- Se recomienda medir los niveles séricos de 25(OH)D en pacientes que están en riesgo de deficiencia de vitamina D. se considera deficiencia de vitamina D cuando los valores de 25(OH)D son  $\leq 20$  ng/ml; insuficiencia cuando los valores de 25(OH)D son de 21 ng/ml a 29 ng/ml y niveles óptimos cuando son  $\geq 30$  ng/ml. No se recomienda medir los niveles séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D para determinar la presencia o no de deficiencia.<sup>16</sup>

#### IV.3.7. Tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

Se sugiere usar tanto vitamina D<sub>2</sub> como D<sub>3</sub> para el tratamiento y la prevención de la deficiencia de vitamina D. Para niños cuya edad esté comprendida entre los cero y un años, se sugiere la administración de 2,000 UI/día de vitamina D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> o 50.000 UI por seis semanas para conseguir niveles de 30 ng/ml, seguido de una terapia de mantenimiento de 400 a 1,000 UI/día.<sup>16</sup>

Para niños de uno a 18 años, con deficiencia de vitamina D se administra se recomienda la misma dosis durante al menos seis semanas, seguido de una terapia de mantenimiento de 600 a 1,000 UI/día.<sup>16</sup>

En los adultos que tengan deficiencia de vitamina D, se recomiendan 6,000 UI/día durante al menos 8 semanas, seguido de una terapia de 1,500 a 2,000 UI/día para conseguir valores  $\geq 30$  ng/ml.<sup>16</sup>

En pacientes obesos, pacientes con síndrome de malabsorción y pacientes con medicación que afectan al metabolismo de la vitamina D, se sugiere una dosis más alta: de 6,000 a 10,000 UI/día seguido de una terapia de mantenimiento de 3,000 a 6,000 UI/día para alcanzar los niveles óptimos de vitamina D.<sup>16</sup>

En pacientes con producción extrarrenal de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , se sugiere el monitoreo de los niveles séricos de  $25(\text{OH})\text{D}$  durante el tratamiento para prevenir la hipercalcemia.<sup>16</sup>

El tratamiento debe orientarse al trastorno primario en el caso de que fuera posible. En primer lugar sería necesario restituir la vitamina D además del calcio, pues la mayoría de las consecuencias clínicas de la deficiencia de vitamina D son resultado de su anormalidad en los niveles séricos.<sup>34</sup>

#### IV.4. Vitamina D, obesidad y diabetes mellitus tipo 2

Son numerosos los trabajos que se están dedicando a estudiar la relación fisiopatológica entre la vitamina D, la insulinoresistencia y la obesidad, mostrando resultados muy dispares. En cierta manera, esto se debe a las diferentes poblaciones estudiadas y a la diferente metodología empleada, siendo muy escasos los estudios en los que se han utilizado medidas estándar de oro para determinar, por ejemplo, los parámetros in vivo del metabolismo de los hidratos de carbono.<sup>39</sup>

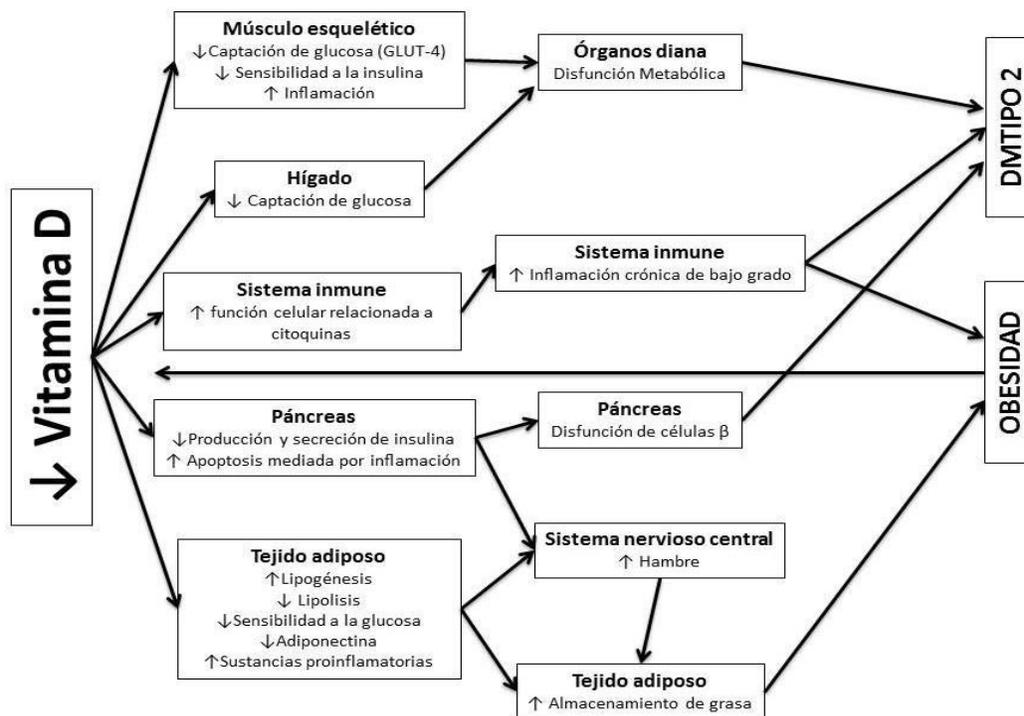
La obesidad, y especialmente el tejido adiposo visceral, influyen de una manera determinante tanto en los niveles de vitamina D, como en el metabolismo de los hidratos de carbono, en relación a la sensibilidad y secreción de insulina.<sup>39</sup> Tal es así, que en un estudio transversal llevado a cabo en adultos no diabéticos, se mostró una asociación entre niveles de  $25(\text{OH})\text{D}$  e insulinoresistencia. Dicha asociación resultó estadísticamente significativa tras ajustar el IMC, sin embargo, la asociación perdió significancia estadística tras ajustarse por la cantidad de tejido adiposo, por lo que se demuestra la importancia del tejido adiposo visceral como factor de confusión en la relación de la vitamina D y el metabolismo de los hidratos de carbono.<sup>39</sup>

Según este estudio, los resultados indican que es la obesidad, sobre todo el acumulo de grasa en la localización central, el origen tanto de la insulinoresistencia como del déficit de vitamina D.

Existen varios factores que relacionan la deficiencia de vitamina D y la diabetes mellitus tipo 2, pero la obesidad es uno de los más importantes.<sup>40</sup> Como se sabe,

la vitamina D es de carácter liposoluble, de tal manera que el exceso de tejido adiposo contribuye al secuestro de la vitamina D, ocasionando el descenso de los niveles séricos de la misma. A su vez, se sabe que la vitamina D por medio de su receptor actúa, tanto a nivel de las células beta-pancreáticas incrementando la concentración intracelular de calcio y aumentando la secreción de insulina, como a nivel de la célula muscular, estimulando el receptor de insulina y mejorando su resistencia periférica. En un paciente con obesidad, donde los niveles séricos de vitamina D están disminuidos, también lo estará la liberación de insulina, contribuyendo a un mal control de la glucemia.<sup>6</sup>

Figura 4. Mecanismo de interacción entre DM 2, obesidad y vitamina D.



Fuente: (International Journal of Molecular Sciences, 2014)

#### IV.4.1. Vitamina D y obesidad

Clásicamente, se ha considerado que la obesidad es el factor determinante de las concentraciones disminuidas de vitamina D.<sup>6</sup> debido a: 1) una menor exposición solar en las personas obesas, 2) una reducción de la síntesis hepática

de 25(OH)D y 3) el secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo, pues la 25(OH)D es una sustancia liposoluble, que puede ser almacenada en el tejido adiposo.<sup>41,42</sup> Éste es uno de los mecanismos que explicaría la deficiencia de vitamina D en la obesidad. Sin embargo, no es el único, pues existen datos que sugieren la implicación de la hipovitaminosis D en el desarrollo de la obesidad. La vitamina D no sólo es víctima del secuestro adiposo, sino que también es capaz de inhibir la diferenciación de los adipocitos a través de su interacción con el receptor de vitamina D (RVD) presente en estas células. Este mecanismo establece la hipovitaminosis D como causa de obesidad, así como también aquel donde se explica que los bajos niveles de 25(OH)D originan un aumento de la liberación de la hormona paratiroidea (PTH), promoviendo la entrada de calcio al interior de los adipocitos, lo que estimula la lipogénesis.<sup>43</sup>

Sin embargo, un limitante importante en dichos estudios es el sesgo de confusión que implica la obesidad con baja exposición solar, ya mencionado anteriormente. Este sesgo disminuye con estudios que han demostrado que la diferencia en exposición solar y producción dérmica no son suficientes para explicar los cambios en 25(OH)D en pacientes obesos.<sup>8,44</sup>

Los bajos niveles de vitamina D como causa de obesidad tienen su base en la regulación genética mediada por la vitamina D. El tejido adiposo presenta receptores de transcripción nucleares que responden a la 25(OH)D, atando su carencia como cofactor en el desarrollo de la obesidad. El efecto neto del déficit de 25(OH)D en el tejido adiposo es el aumento de lipogénesis con disminución de lipólisis.<sup>45</sup>

La 25(OH)D posee un receptor en el gen que transcribe la adiponectina, funcionando como un estimulador de su expresión génica. En los casos de hipovitaminosis D la transcripción del gen se ve afectada, causando disminución en la producción de adiponectina. La disminución de la adiponectina está altamente asociada al desarrollo de obesidad, diabetes mellitus y enfermedad vascular.<sup>46</sup>

En cuanto a la regulación de la leptina, la 25(OH)D es un inhibidor in vitro de la secreción de leptina por el tejido adiposo. La relación que esto tiene con el

mecanismo general expresado entre deficiencia de vitamina D y obesidad, es incierto. Además la 25(OH)D sirve como inhibidor de algunos factores que estimulan la secreción de leptina, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Por tanto, el mecanismo in vivo no se puede deducir ya que la interacción entre los mecanismos complejos pueden sobreponerse a la inhibición directa.<sup>46</sup>

La interacción entre la vitamina D y otras adipoquinas, como la resistina y vifastina, ha sido poco explorada y pocos estudios han podido establecer caracterización adecuada del rol que juega la vitamina D.<sup>46</sup>

#### IV.4.2. Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2

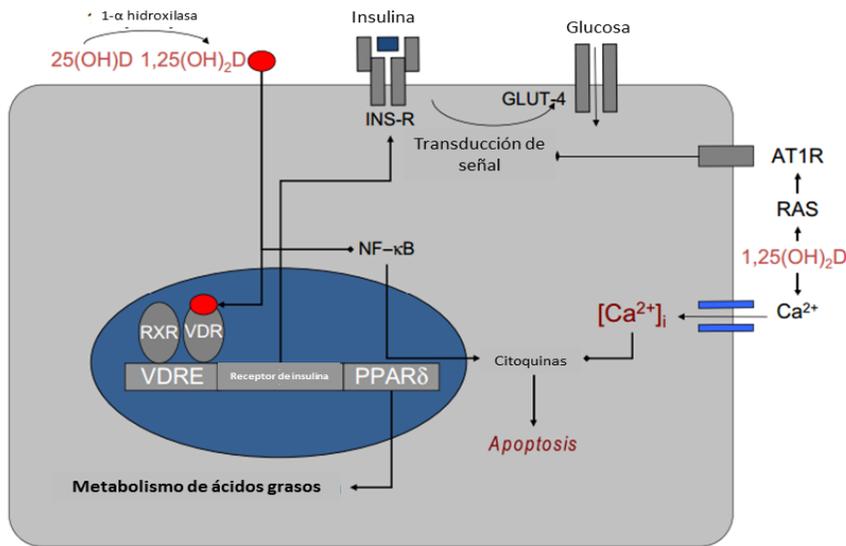
Son varios los metaanálisis que muestran que la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 es mayor en los sujetos sanos con concentraciones más bajas de vitamina D.<sup>6</sup> Para dar explicación a esta asociación se han expuesto varios mecanismos relacionados con la secreción de la insulina y la sensibilidad de la misma.

En primer lugar, estudios in vitro y en animales sugieren que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D podría estimular la secreción de insulina directamente, o bien a través de un aumento del calcio citosólico facilitado por las concentraciones adecuadas de vitamina D.<sup>6</sup>

En segundo lugar, existen datos que apoyan el efecto de la vitamina D sobre la resistencia a la insulina. Como anteriormente se mencionó, se sabe que el receptor de la vitamina D se expresa en la célula muscular, de manera que la unión de la vitamina D a su receptor podría estimular la expresión del receptor de insulina.<sup>6</sup>

En adición a lo anterior, se piensa que la vitamina D podría regular el metabolismo lipídico y el de los hidratos de carbono interactuando directamente con el receptor activador de peroxisoma (PPAR, por sus siglas en inglés).<sup>6</sup>

Figura 3: Mecanismo acción de la Vitamina D sobre las células periférica.



Fuente: (Vitamina D y diabetes tipo 2, 2010)

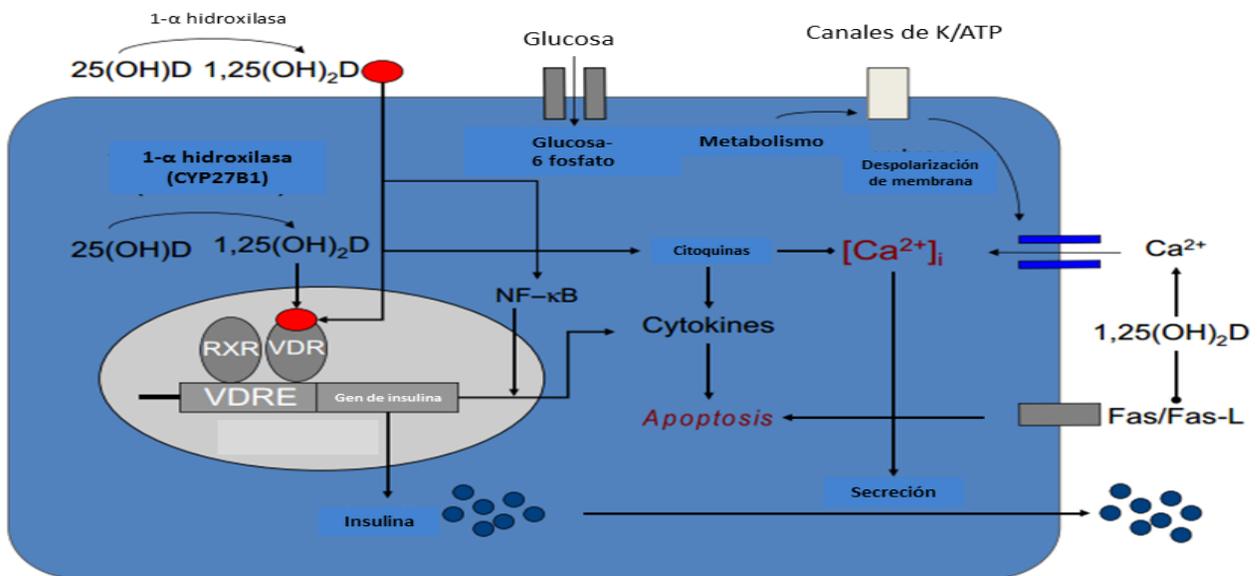
También, existen varios indicios de que los polimorfismos de la proteína transportadora de la vitamina D y del receptor de vitamina D están relacionados con la intolerancia a la glucosa. Los polimorfismos del receptor de la vitamina D se relacionan con concentraciones séricas de calcitriol, glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina y secreción de insulina. Por este motivo, los polimorfismos del receptor de la vitamina D parecen desempeñar un papel en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 2, al influir en la capacidad secretora de las células beta pancreáticas.<sup>40</sup>

No obstante, la implicación más mencionada es que la presencia de hipovitaminosis D es un claro partícipe en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2. El mecanismo es complejo, actualmente se presenta a la inmunidad, la acción pancreática y la sensibilidad periférica como actores principales en la fisiopatología de la hipovitaminosis D como agente que contribuye a la génesis de la diabetes mellitus tipo 2.

La vitamina D participa directamente en la producción de insulina y la función de las células  $\beta$  pancreáticas por medio a receptores encontrados en genes promotores de insulina. Además la vitamina D modifica los islotes pancreáticos

disminuyendo la apoptosis por un mecanismo no genómico.<sup>47-49</sup> Por tanto, la disminución de la vitamina D contribuiría a una disminución en la producción de la insulina y aumento en la apoptosis de las células  $\beta$  pancreáticas.

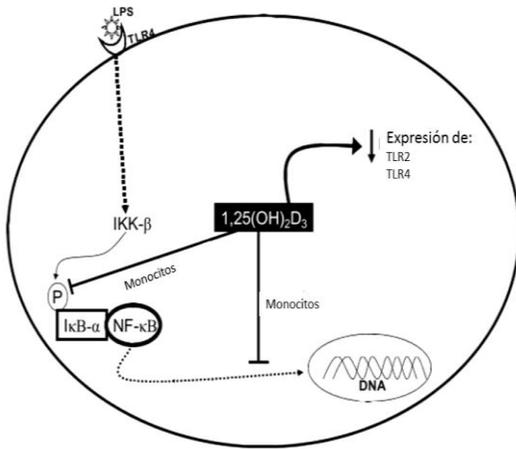
Figura 1: Mecanismo acción de la Vitamina D sobre la célula  $\beta$ .



Fuente: (Vitamina D y diabetes tipo 2, 2010)

Otro mecanismo por el cual se explicaría la relación fisiopatológica que nos acontece, sería aquel en el que la presencia del receptor de vitamina D y la enzima 1-alfa-hidroxilasa en las células del sistema inmunitario y en los adipocitos vinculan a la vitamina D con el estado inflamatorio de bajo grado característico del síndrome metabólico y de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>6</sup> Entre otros hechos, el estado proinflamatorio mediado por la deficiencia de vitamina D está dado por la falta de contraregulación de factores como el TNF $\alpha$  y interleuquinas (IL) inflamatorias como IL-2, IL-6, IL-12, IFN y TNF  $\alpha$  y  $\beta$ .<sup>47,50</sup>

Figura 2. Mecanismo antiinflamatorio de la vitamina D, mediado por el factor nuclear Kappa  $\beta$ .



Fuente: (Nutrients Journal, 2012)

Esta modulación es de gran relevancia para el desarrollo de la diabetes mellitus, especialmente IFN gamma e IL-12, que son marcadores de la respuesta inmunitaria que participa en la respuesta necesaria para la destrucción de las células beta productoras de insulina.<sup>40</sup> Otro elemento importante que no ocurre en ausencia de vitamina D es la inhibición del factor nuclear kappa  $\beta$ , disminuyendo la expresión de receptores *Toll-Like* lo que regula la actividad de los monocitos y consecuentemente el daño celular, incluyendo las células  $\beta$  pancreáticas<sup>51</sup>. Así pues, la vitamina D, actuando como modulador inmunitario puede desencadenar la diabetes mellitus.

#### IV.4.3. Tratamiento con vitamina D<sub>3</sub> en pacientes con deficiencia de 25(OH), diabetes mellitus y obesidad.

A día de hoy, pretender conseguir mediante la administración de vitamina D<sub>3</sub>, que este grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus/obesidad más niveles deficientes de 25(OH)D experimente una mejoría más allá de los propios niveles séricos de vitamina D, bien en la diabetes mellitus, bien en la obesidad, es bastante incierto en el ámbito clínico.

Por un lado, se encuentra el trabajo desarrollado por Miñambres et al. donde se menciona que, a pesar de saber que la unión de la vitamina D a su receptor (RVD) en el músculo esquelético estimula la expresión del receptor de insulina conllevando una hipotética mejoría en la sensibilidad periférica, el control glucémico y la resistencia periférica de la insulina no mejoran con la administración de vitamina D<sub>3</sub><sup>6</sup>, pues se sabe que si el daño de las células beta pancreáticas ya está presente, los resultados son decepcionantes, y no existe ninguna evidencia de mejoría.<sup>40</sup> También se revela en dicho estudio que, a pesar de que la vitamina D es capaz de inhibir la diferenciación de los adipocitos a través de su interacción con el RVD presente en estas células, la suplementación con vitamina D<sub>3</sub> no consigue mayor pérdida de peso.<sup>6</sup>

Por otro lado, se encuentra el estudio de Mitri et al., el cual nos brinda, al menos, dos tipos de horizontes. En primer lugar, con una conclusión similar al estudio anterior, comprobaron que en un grupo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada, la administración de vitamina D<sub>3</sub> no corrigió los niveles de glucosa en sangre. Sin embargo, observaron que administrando dosis  $\geq 800$  UI de vitamina D, el riesgo de desarrollar diabetes mellitus se redujo en un 33%.<sup>52</sup>

Por consiguiente, la suplementación de vitamina D como vía para la prevención o recuperación de estas patologías, no es consistente. Ahora bien, en la actualidad hay diseñados dos estudios de grandes dimensiones que podrían proporcionar algo de luz al asunto en los próximos años. El estudio VITAL, apoyado por los NIH de EE.UU, el cual pretende estudiar el papel de la administración de la vitamina D<sub>3</sub> a 20,000 sujetos adultos de la población general seguidos durante cinco años y el estudio Finnish Vitamin D Trial, el cual estudiará a 18.000 sujetos seguidos también por cinco años suplementados con vitamina D<sub>3</sub>. Tales estudios arrojarán información sobre la prevención de enfermedad cardiovascular, cáncer y diabetes mellitus. Se estima que finalicen entre 2017 y 2019.<sup>40</sup>

Otros estudios en marcha que están tratando de evaluar los efectos de la suplementación con vitamina D sobre la función de la célula pancreática y la resistencia a la insulina en pacientes con alto riesgo de desarrollar diabetes

mellitus tipo 2, así como en pacientes con prediabetes o reciente diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 son Vitamin D and Calcium Hoemostasis for Prevention of Type 2 Diabetes y Effects of Vitamin D on Beta Cell Function and Insulin Sensitivity in Pre-diabetes and Diabetes Mellitus Type 2, respectivamente.<sup>40</sup>

## V. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	Años cumplidos	Numérica
DM tipo 2	Historia de DM tipo 2 previamente diagnosticada.	Sí No	Nominal
Peso	Medida antropométrica que determina la cantidad de masa que existe en el cuerpo.	Kg	De razón
Talla	Medida antropométrica por la cual se establece la altura de una persona desde los pies hasta la cabeza, mientras está erguido.	Cm	De razón
IMC	Peso del paciente expresado kg, dividido entre la talla expresada en m <sup>2</sup>	Kg/m <sup>2</sup> Normal: 18.5-24.9 Sobrepeso: 25-29.9 Obesidad I: 30-34.9 Obesidad II: 35-39.9  Obesidad extrema: ≥ 40	De razón
Antecedentes patológicos personales	Historia de patologías que presenta el paciente.	Litiasis Renal, Dislipemias Enteritis	Nominal

		Epilepsia Tuberculosis Otras.	
HbA1c	Examen que determina la concentración de hemoglobina unida a glucósidos de cadenas carbonadas en los últimos tres meses.	% Normal: < 5.7 Pre DM: 5.7-6.4 DM: ≥ 6.5	De intervalo
Nivel de 25(OH)D en sangre	Niveles séricos de 25(OH)D medidos en la sangre de los pacientes.	ng/ml Nivel óptimo: ≥ 30 Nivel insuficiente: 21-29 Nivel deficiente: ≤ 20	De intervalo

## VI. MATERIAL Y MÉTODOS

### VI.1. Tipo de estudio

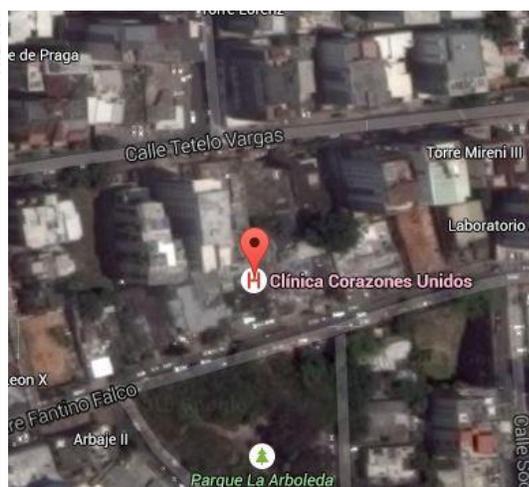
Es un estudio observacional, descriptivo, transversal que se llevó a cabo en un centro médico privado de la ciudad de Santo Domingo, donde se determinó la relación existente entre los bajos niveles séricos de vitamina D, diabetes mellitus tipo 2 y obesidad en el periodo comprendido entre septiembre a abril del año 2015/2016. (Ver anexo XII.1. Cronograma).

### VI.2. Área de estudio

El estudio se realizó en la Clínica Corazones Unidos, abarcando el servicio de consulta externa de endocrinología. Está delimitada, al norte por la calle Tetelo Vargas; al sur, por la calle Padre Fantino Falco; al Oeste, por la calle Manuel E. Perdomo; al Este por la avenida Ortega y Gasset. (Ver mapa cartográfico y vista aérea).



Mapa cartográfico



Vista aérea

### VI.3 Universo

Estuvo constituido por la totalidad de los pacientes que asistieron a la consulta de endocrinología de un centro privado de la ciudad de Santo Domingo a lo largo del periodo de estudio.

#### VI.4. Muestra

Estuvo conformada por 82 pacientes que asistieron a la consulta de endocrinología de un centro privado de la ciudad de Santo Domingo y además cumplieron con los criterios de inclusión propuestos a lo largo del periodo de estudio.

#### VI.5. Criterios

##### VI.5.1. De inclusión

1. Paciente mayor de 30 años,
2. Presencia de diabetes mellitus tipo 2
3. IMC mayor de 25

##### VI.5.2. De exclusión

1. Paciente menor de 30 años
2. Consumo de fármacos capaces de alterar valores de 25(OH)D:
  - Fenobarbital
  - Rifampicina
  - Fenitoína
  - Carbamazepina
  - Isoniazida
  - Vitamina D
3. Paciente diagnosticado de enfermedad capaz de alterar niveles de 25(OH)D tales como:
  - Tuberculosis
  - Insuficiencia renal
  - Hipertiroidismo
  - Cirrosis hepática
  - Enteritis
  - Epilepsia
  - Híper/hipotiroidismo
  - Enfermedad celiaca
  - Gastrectomía (Billroth II)

#### VI.6. Instrumento de recolección de los datos

Para la recolección de datos de la información se utilizó el formulario habitual para primeras consultas propio de la entidad clínica privada. (Ver anexo VIII.3. Instrumento de recolección de los datos). Éste incluyó datos referentes a:

- Motivo de consulta
- Enfermedad actual
- Antecedentes personales patológicos
- Hábitos y costumbres
- Diagnóstico clínico

#### VI.7. Procedimiento

Se presentó el anteproyecto a las autoridades correspondientes para su revisión, evaluación y autorización. Una vez autorizada esta investigación, se revisaron mensualmente todos los expedientes de los casos que cumplieron con los criterios del estudio.

#### VI.8. Tabulación y análisis

Los datos obtenidos una vez completados todos los formularios, fueron sometidos a revisión, procesamiento y análisis estadístico utilizando el programa de computación Microsoft Excel.

#### VI.9. Consideraciones éticas

El presente estudio fue ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). El protocolo de estudio y los instrumentos diseñados para el mismo fueron sometidos a la revisión del Comité de Ética de la institución privada, cuya aprobación fue el requisito para el inicio del proceso de recopilación de datos.

Este estudio no expuso a sus participantes a riesgos significativos de carácter psicológico, físico o social. Todos los integrantes del equipo de recopilación de datos fueron debidamente familiarizados con las condiciones clínicas a examinar.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as participantes fue protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente pudieran identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada por él/ella.

La confidencialidad de los datos se garantizó utilizando iniciales en vez de los nombres de los pacientes. Sólo estas iniciales identificaron a los formularios requeridos en la investigación.

## VII. RESULTADOS

Tabla 1. Características generales de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
M	15	18,3
F	67	81,7
<b>Edad (años)</b>		
<40	12	14,6
40-49	28	34,2
50-59	32	39
60-69	5	6,1
70-79	2	2,4
>79	3	3,7
<b>Peso (Kg)</b>		
≤66.4	22	26,8
66.5 - 77.0	19	23,2
77.0-90.9	19	23,2
>90.9	22	26,8
<b>Talla (cm)</b>		
≤160	25	30,5
161-164	20	24,4
165-170	21	25,6
>170	16	19,5
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		
Normal (18.5-24.9)	15	18,3
Sobrepeso (25-29.9)	33	40,2
Obesidad I (30-34.9)	20	24,4
Obesidad II (35-39.9)	9	10,9

Obesidad 3 ( $\geq 40$ )	5	6,1
<b>Diabetes mellitus (DM)</b>		
SI	13	15,8
NO	69	84,2

Fuente: expediente clínico

Se incluyeron en el estudio un total de 82 pacientes, observándose que la mayoría fueron del sexo femenino (81.7 por ciento). El rango de edad más frecuente se encontró entre los 50-59 años. Con relación al IMC predominó el sobrepeso (40.2 por ciento), seguido de obesidad I (24.4 por ciento) y peso normal (18.3 por ciento). Finalmente, del total de pacientes, sólo el 15.8 por ciento fue diagnosticado de DM. (Tabla 1)

Tabla 2. Estadística descriptiva de las características generales de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

Características	Moda ( $M_o$ )	Mediana ( $M_e$ )	Media ( $\bar{x}$ )	IC 95%
Edad	51	50	49,9	$\pm 2.4$
Peso	61,4	77	80,6	$\pm 4.4$
Talla	160	163	165	$\pm 0.1$
IMC	31,1	28,8	29,4	$\pm 1.3$

Fuente: expediente clínico

La media de edad que se obtuvo del total de pacientes fue de 49 años, siendo 51 años de edad la más repetida. Con relación al peso y la talla promedio, los datos arrojaron 80.6 kg y 165 cm respectivamente, mientras que el IMC rondó los 30 Kg/m<sup>2</sup> siendo el más repetido 31.1 Kg/m<sup>2</sup>. (Tabla 2)

Tabla 3. Niveles séricos y promedio de 25(OH)D, según IMC y DM en pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

Niveles séricos de 25(OH)D (ng/ml)								
	Deficiente ( $\leq 20$ )		Insuficiente (21-29)		Óptimo ( $\geq 30$ )		Promedio 25(OH)D (ng/ml)	
	n	%	n	%	n	%	$\bar{x}$	IC 95%
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>								
Normal (18.5-24.9)	6	40	7	46,7	2	13,3	24,0	$\pm 6.6$
Sobrepeso (25-29.9)	16	48,5	13	39,4	4	12,1	21,6	$\pm 2.5$
Obesidad I (30-34.9)	11	55,0	8	40	1	5	19,8	$\pm 2.7$
Obesidad II (35-39.9)	7	77,8	2	22,2	-	-	17,3	$\pm 3.2$
Obesidad III ( $\geq 40$ )	4	80	1	20	-	-	17,3	$\pm 6.8$
<b>Diabetes mellitus</b>								
No diabetes	32	55,2	21	36,2	5	8,6	21,6	$\pm 2.1$
Prediabetes	2	18,2	9	81,8	-	-	20,8	$\pm 2.5$
Diabetes	10	76,9	1	7,7	2	15,4	17,5	$\pm 5.1$

Fuente: expediente clínico

Con esta tabla se puede observar una tendencia de relación inversa entre los diferentes grados de IMC y el promedio de los niveles séricos de 25(OH)D de los pacientes. Se aprecia cómo, a medida que el IMC aumenta de normal hasta obesidad III, el promedio de los niveles séricos de 25(OH)D desciende de 24 ng/ml a 17,3 ng/ml.

Con relación al apartado de DM se observa, de nuevo, que el promedio de los niveles séricos de 25(OH)D desciende. Así, mientras que los pacientes sin diagnóstico de DM tienen un promedio de niveles séricos de 25(OH)D de 21.6 ng/ml, los pacientes prediabéticos y diabéticos tienen promedios de 20.8 ng/ml y 17.5 ng/ml respectivamente.

El porcentaje de pacientes diabéticos con niveles deficientes de 25(OH)D en sangre (76,9 por ciento), es mayor que el de pacientes no diabéticos (55.2 por ciento) y de los prediabéticos (18.2 por ciento). (Tabla 3)

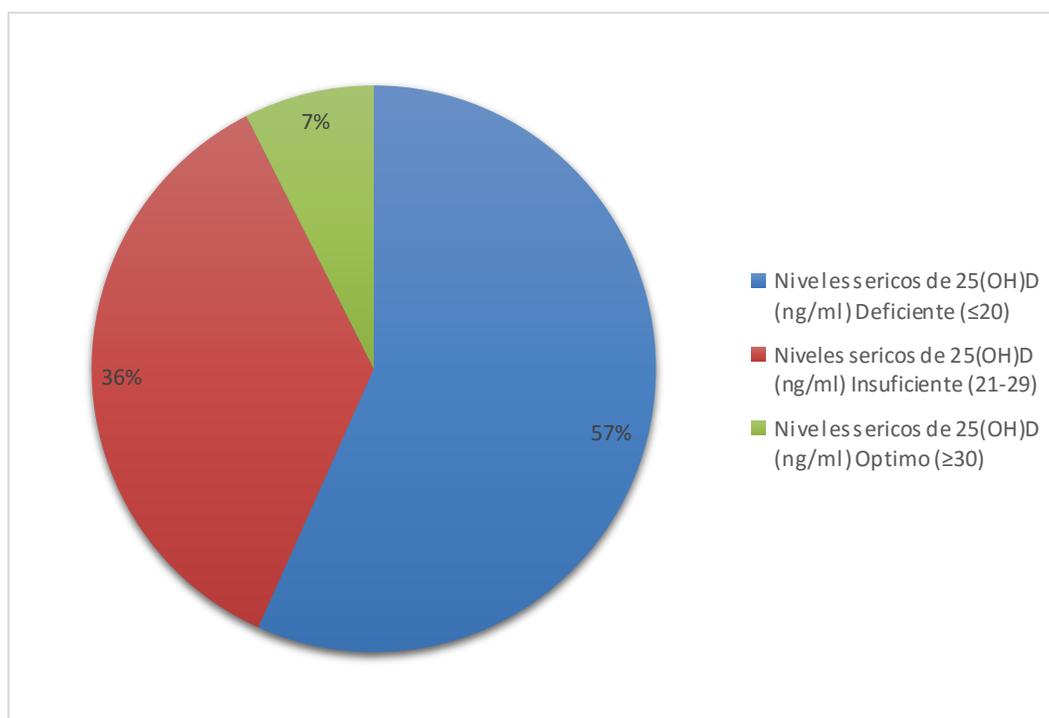
Tabla 4. Niveles séricos y promedio de 25(OH)D, según IMC $\geq$ 25 y DM en pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

Niveles séricos de 25(OH)D (ng/ml)							
	Deficiente ( $\leq$ 20)		Insuficiente (21-29)		Óptimo ( $\geq$ 30)		Promedio 25(OH)D (ng/ml)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	n	%	n	%	n	%	$\bar{x}$ IC 95%
$\geq$ 25	38	56,7	24	35,8	5	7,5	20,2 $\pm$ 1.5
<b>Diabetes mellitus</b>							
Diabetes mellitus	10	76,9	1	7,7	2	15,4	17,5 $\pm$ 5.1

Fuente: expediente clínico

Esta tabla muestra cómo los pacientes con  $IMC \geq 25$  y los pacientes diabéticos presentan una mayor proporción de individuos con niveles deficientes de 25(OH)D (56.7 por ciento y 76.9 por ciento, respectivamente) cuando lo comparamos con el resto de los pacientes. En segundo lugar, cómo el promedio de los niveles séricos de 25(OH)D es mayor en los pacientes con  $IMC \geq 25$  ( $\bar{X} = 20.2$  ng/ml), respecto de los pacientes que presentan DM ( $\bar{X} = 17.5$  ng/ml),

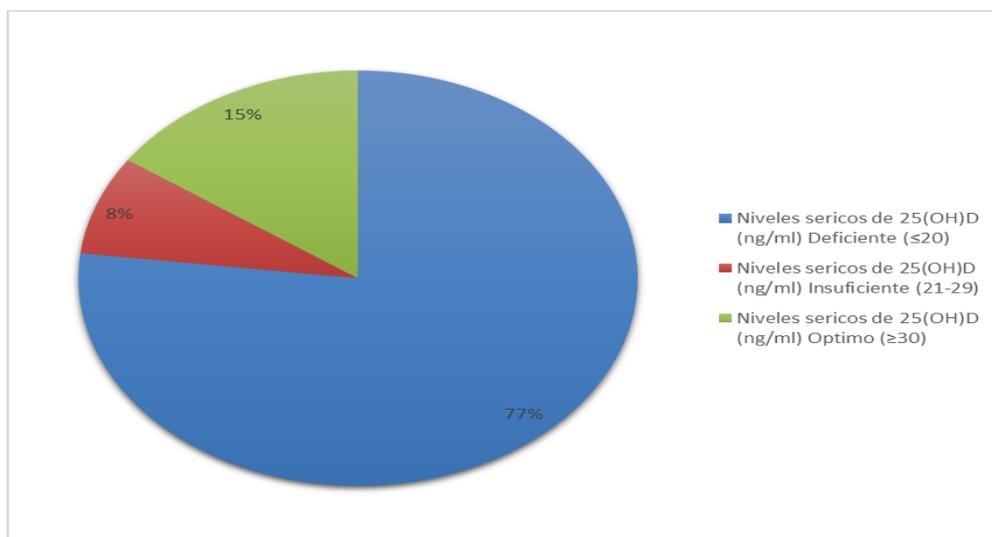
Figura 1. Porcentaje de pacientes con  $IMC \geq 25$ , según niveles séricos de 25(OH)D, que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: tabla 4.

En la figura se puede observar cómo, dentro del grupo de pacientes con  $IMC \geq 25$ , los niveles séricos óptimos de 25(OH)D apenas sobrepasan el 5 por ciento, mientras que el 57 por ciento tiene niveles séricos deficientes de 25(OH)D.

Figura 2. Porcentaje de pacientes con DM, según niveles séricos de 25(OH)D, que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: tabla 4.

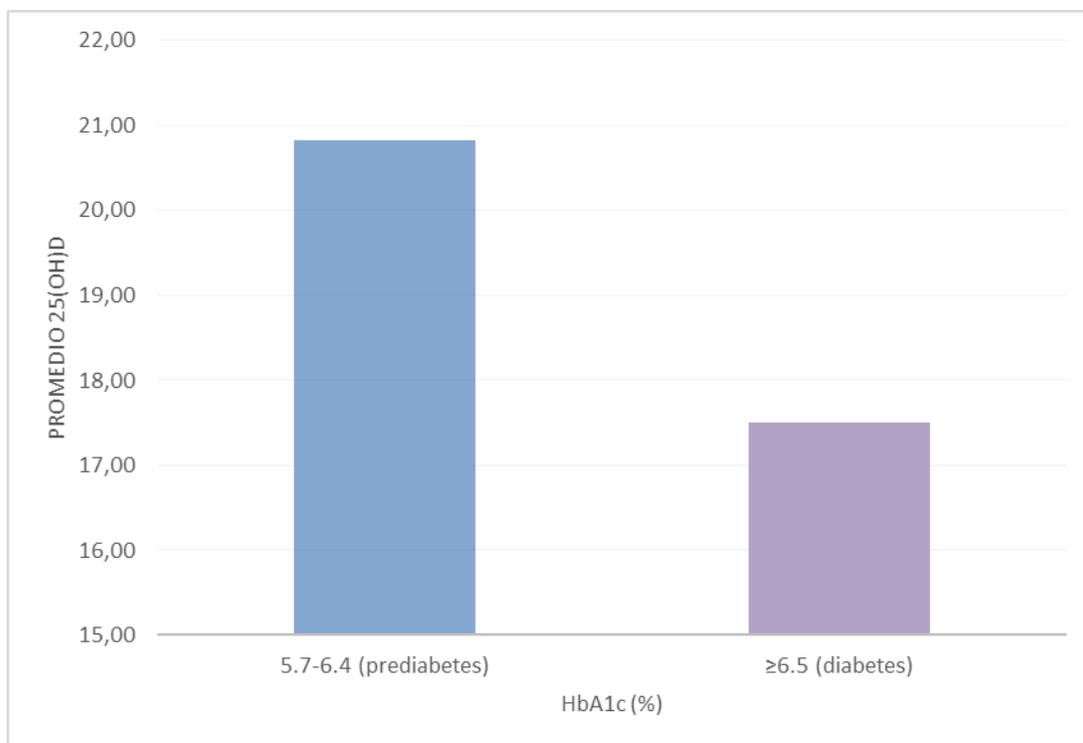
En la figura se puede observar cómo, dentro del grupo de pacientes con DM, los niveles séricos óptimos de 25(OH)D apenas alcanzan el 10 por ciento, mientras que el 77 por ciento tienen niveles séricos deficientes de 25(OH)D.

Tabla 5. Niveles séricos y promedio de 25(OH)D, según valores de HbA1c en pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

Niveles séricos de 25(OH)D (ng/ml)								
HbA1c (ng/ml)	Deficiente (≤20)		Insuficiente (21-29)		Óptimo (≥30)		Promedio 25(OH)D (ng/ml)	
	n	%	n	%	n	%	$\bar{x}$	IC 95%
5.7-6.4	2	18,2	9	81,8	-	-	20,8	±2.5
≥6.5	10	76,9	1	7,7	2	15,4	17,5	±5.1

Fuente: expediente clínico

Figura 3. Promedio de 25(OH)D, según valores de HbA1c de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

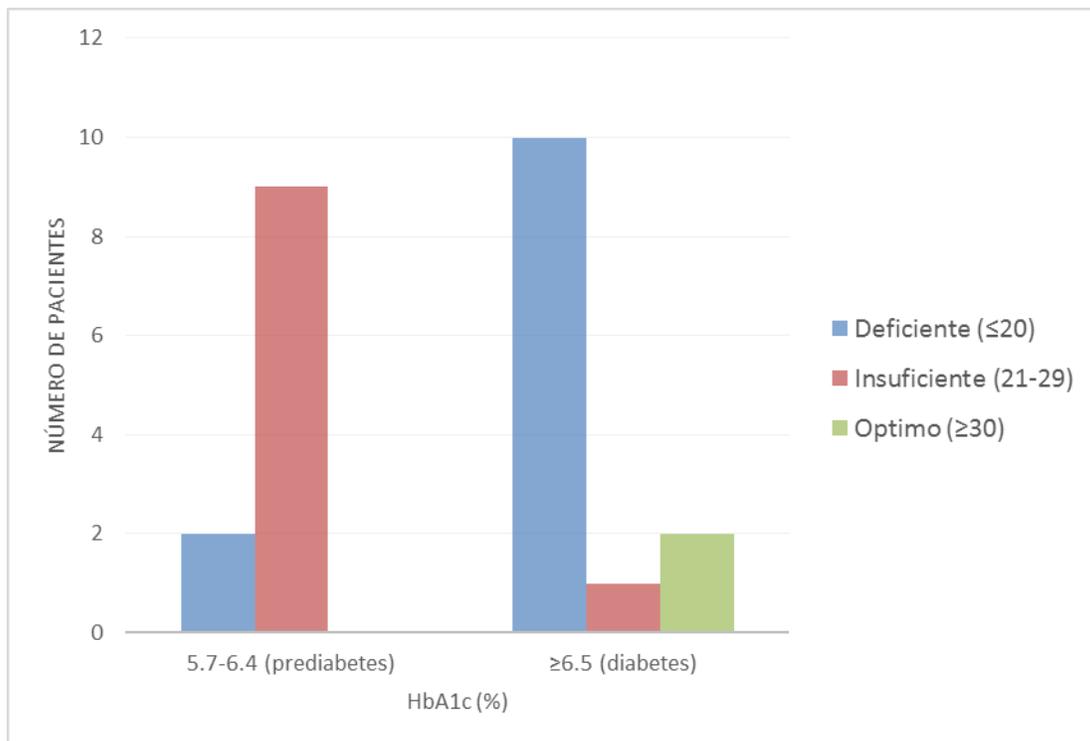


Fuente: tabla 5

Esta gráfica representa los pacientes con niveles de HbA1c entre 5.7 por ciento y 6.4 por ciento y con niveles  $\geq 6.5$  por ciento, correspondiendo a uno de los criterios diagnósticos propuestos por la ADA (por sus siglas en inglés American Diabetes Association) para prediabetes y diabetes mellitus, respectivamente.

Los pacientes con HbA1c entre 5.7 por ciento y 6.4 por ciento, tienen un nivel sérico promedio de 25(OH)D de ( $\bar{X}=20,8$  ng/ml), mientras que los pacientes con HbA1c  $\geq 6.5$  por ciento tienen un promedio más bajo, de 17.5 ng/ml.

Figura 4. Número de pacientes con valores de HbA1c definitorios de prediabetes y diabetes según niveles séricos de 25(OH)D, que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: tabla 5.

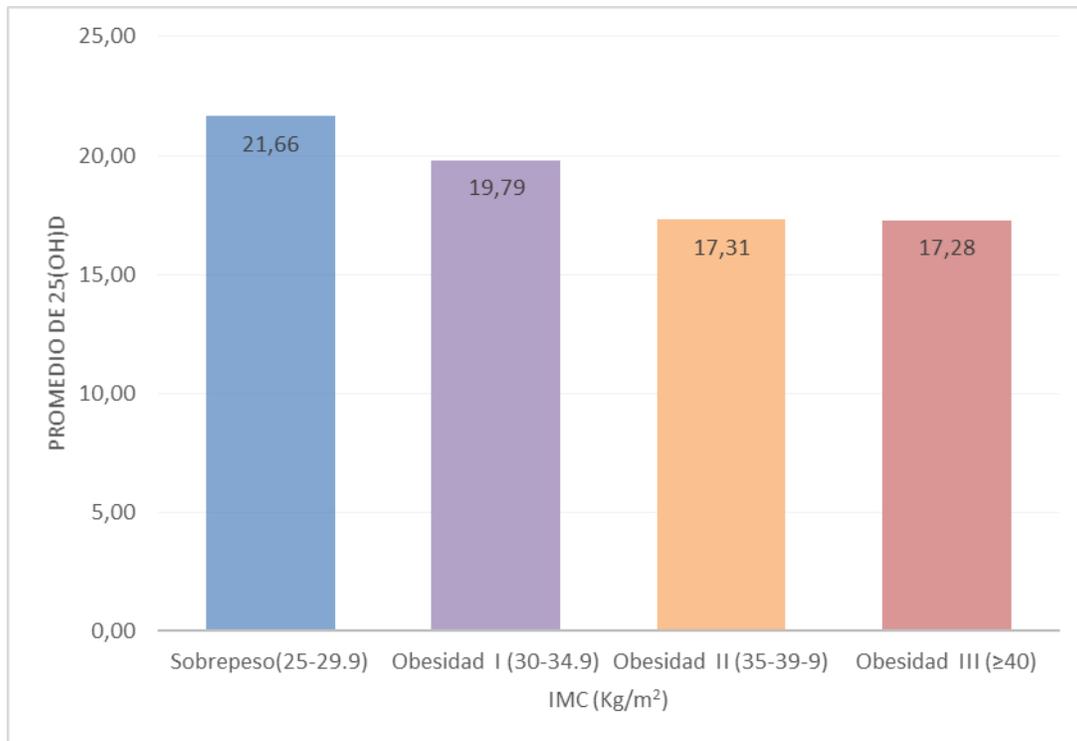
Esta figura arroja un dato llamativo, y es que en el grupo de pacientes con HbA1c  $\geq 6.5$  por ciento hay un mayor número de pacientes con niveles deficientes de 25(OH)D en sangre ( $n=10$ ) en comparación con los pacientes con HbA1c entre 5.7 por ciento y 6.4 por ciento ( $n= 2$ ).

Tabla 6. Niveles séricos y promedio de 25(OH)D, según IMC en pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

Niveles séricos de 25(OH)D (ng/ml)							
	Deficiente (≤20)		Insuficiente (21-29)		Óptimo (≥30)		Promedio 25(OH)D (ng/ml)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	n	%	n	%	n	%	$\bar{x}$ IC 95%
Sobrepeso (25-29.9)	16	48,5	13	39,4	4	12,1	21,7 ±2.5
Obesidad I (30-34.9)	11	55	8	40	1	5	19,8 ±2.7
Obesidad II (35-39.9)	7	77,8	2	22,2	-	-	17,3 ±3.2
Obesidad III (≥40)	4	80	1	20	-	-	17,3 ±6.8

Fuente: expediente clínico

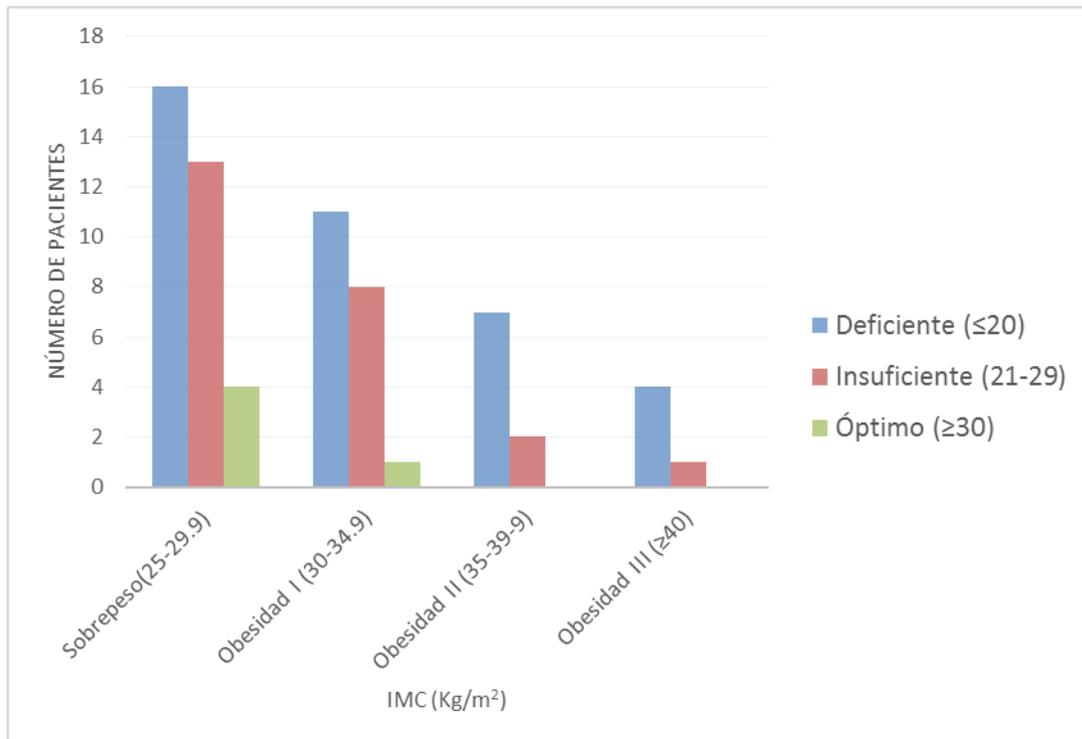
Figura 5. Promedio de 25(OH)D, según IMC de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: tabla 6

A partir de esta gráfica se aprecia cómo, a medida que el IMC aumenta, el promedio de los niveles séricos de 25(OH)D disminuye progresivamente (sobrepeso:  $\bar{X}$ = 21.6 ng/ml; obesidad I:  $\bar{X}$ = 19.7 ng/ml; obesidad II:  $\bar{X}$ = 17.3 ng/ml y obesidad III:  $\bar{X}$ = 17.2 ng/ml). Por consiguiente, se establece una relación inversa entre ambas variables.

Figura 6. Número de pacientes con diferentes IMC  $\geq 25$ , según niveles séricos de 25(OH)D, que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: tabla 6

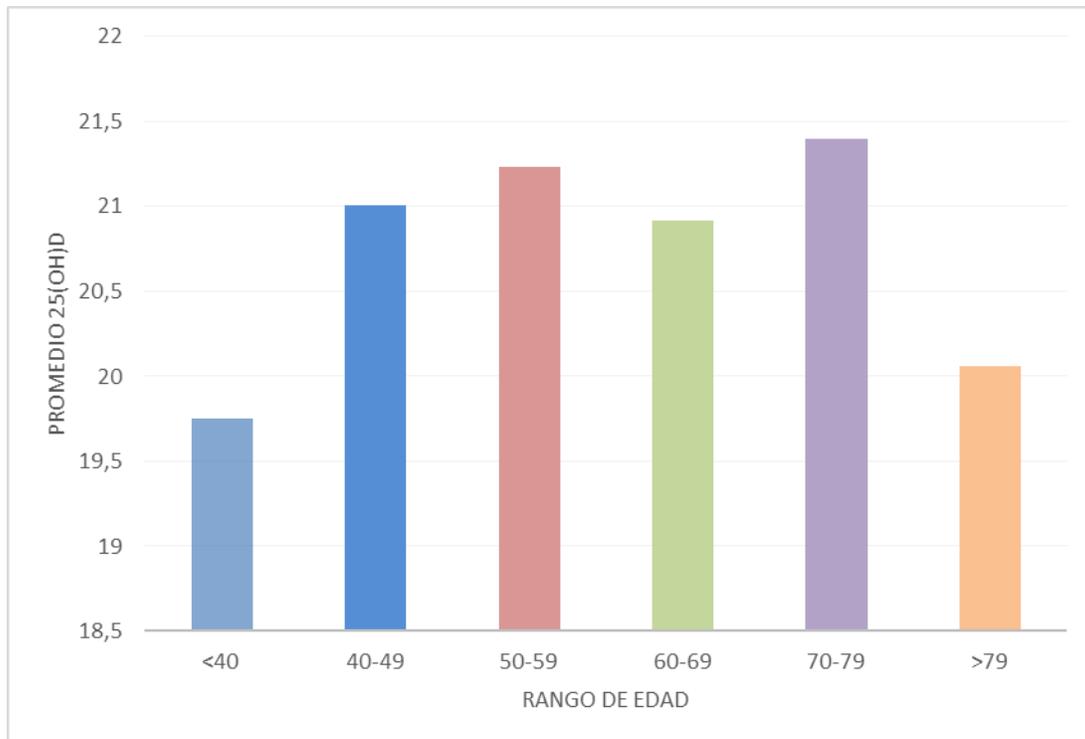
A partir de la figura 6 se puede notar cómo, a medida que el IMC aumenta, el número de pacientes con niveles insuficientes y óptimos de 25(OH)D en sangre disminuye más significativamente que el número de pacientes con niveles deficientes de 25(OH)D en sangre, de tal manera que este último grupo queda comparativamente estabilizado con respecto a los otros dos grupos.

Tabla 7. Niveles séricos y promedio de 25(OH)D según edad y sexo en pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016

Niveles séricos de 25(OH)D (ng/ml)								
	Deficiente (≤20)		Insuficiente (21-29)		Óptimo (≥30)		Promedio 25(OH)D (ng/ml)	
Edad	n	%	n	%	n	%	$\bar{x}$	IC 95%
<40	10	83,3	1	8,3	1	8,3	19,7	±4,1
40-49	16	57,1	11	39,3	1	3,6	21	±3,5
50-59	13	40,6	15	46,8	4	12,5	21,2	±2,6
60-69	3	60	1	20	1	20	20,9	±11,4
70-79	1	50	1	50	-	-	21,4	±50,8
>79	1	33,3	2	66,7	-	-	20,1	±8,3
Sexo								
Masculino	8	53,3	5	33,3	2	13,3	21,5	±3,9
Femenino	36	53,7	26	38,8	5	7,5	20,8	±1,9

Fuente: expediente clínico

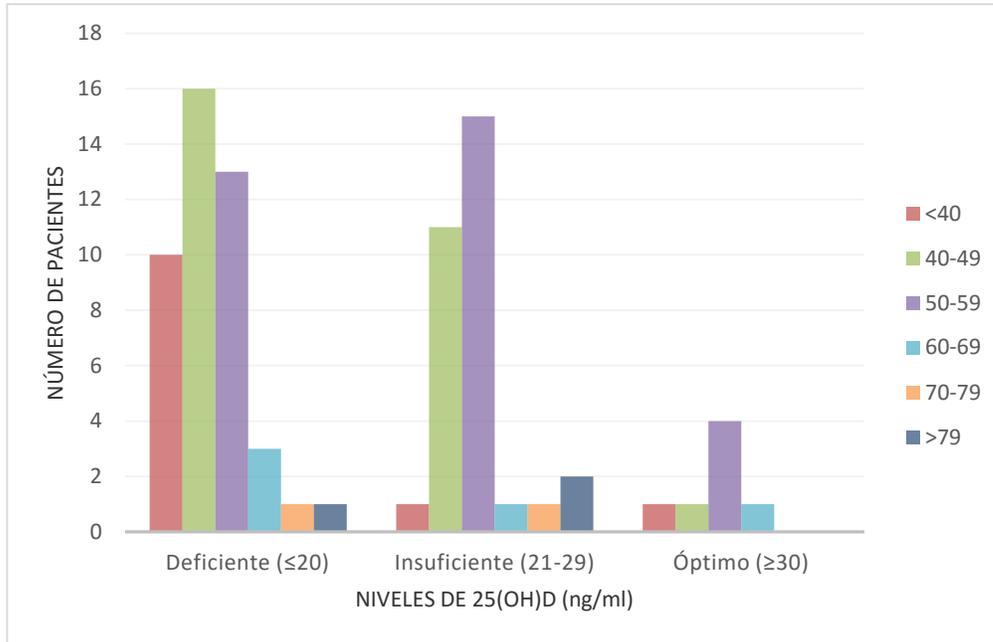
Figura 7. Promedio de 25(OH)D, según rango edad de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: tabla 7

A primera vista, la figura 7 muestra que los pacientes cuya edad se encontraba dentro del rango de 70-79 años presentaron mayor promedio de niveles séricos de 25(OH)D ( $\bar{X}$ = 21.4 ng/ml). Sin embargo, más allá de este dato anecdótico, no podemos sacar conclusiones, pues la gráfica no responde a ningún patrón.

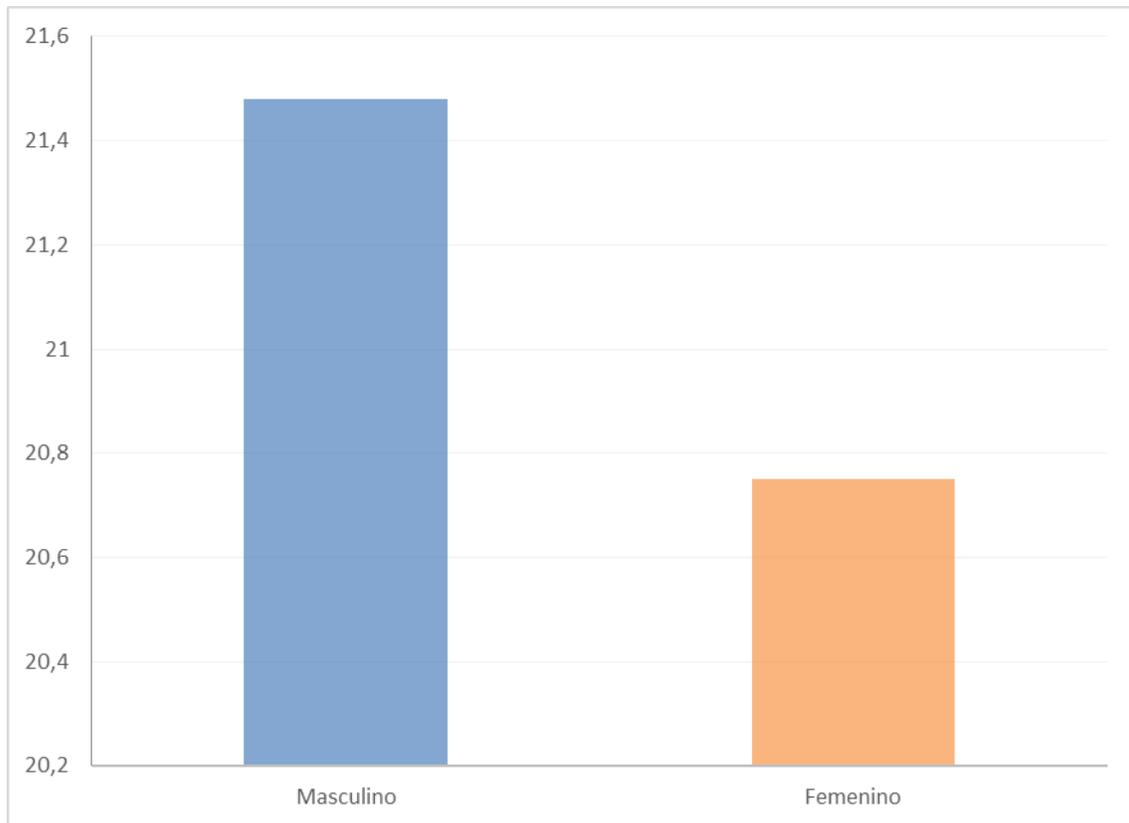
Figura 8. Número de pacientes con diferente rango de edad, según niveles séricos de 25(OH)D, que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: tabla 7

En esta figura observamos que los pacientes con rango de edad comprendido entre 40-49 años tuvieron una mayor proporción de pacientes con niveles deficientes de 25(OH)D que el resto de rangos de edad. Sin embargo, los pacientes con un rango de edad comprendido entre 50-59 años tuvieron la mayor proporción de pacientes con niveles insuficientes y óptimos de 25(OH)D en sangre. Por consiguiente, no es posible establecer una conclusión confiable a raíz de la figura mencionada.

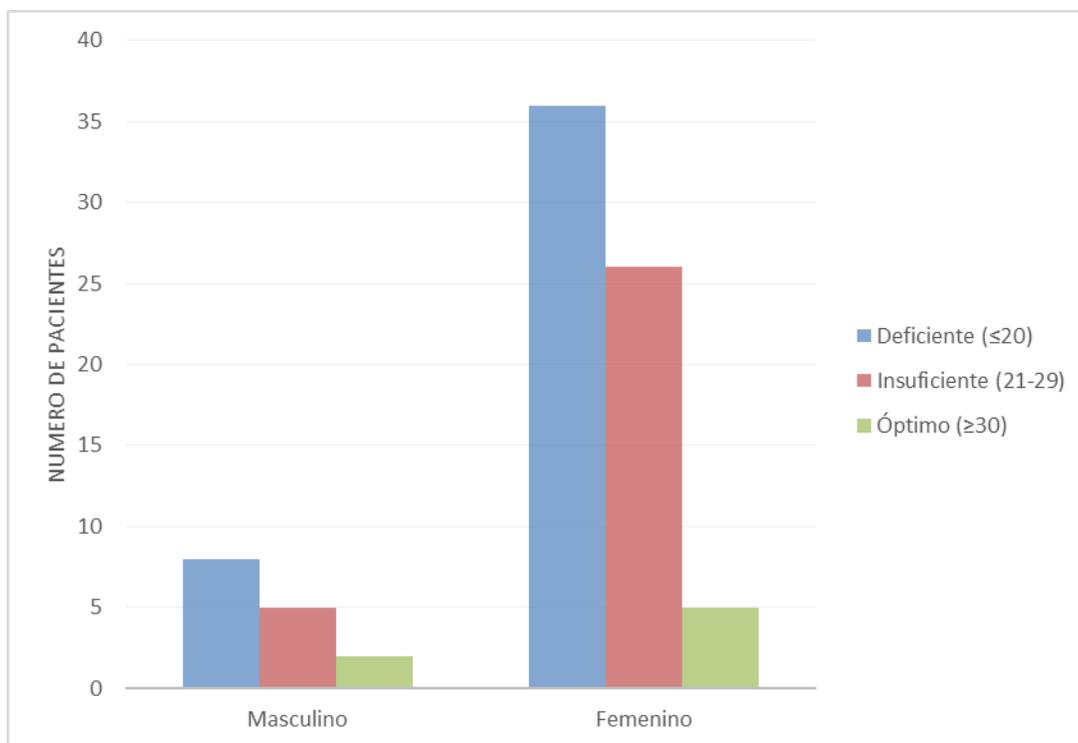
Figura 9. Promedio de 25(OH)D, según el sexo de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: tabla 7

En este caso, los promedios de niveles séricos de 25(OH)D son similares tanto para el sexo femenino (20.8 ng/ml  $\pm$ 1.9), como en el sexo masculino (21.5 ng/ml  $\pm$ 3.9), de tal manera que a partir de la figura no se pueden establecer conclusiones acerca de si el sexo per se condiciona los niveles séricos de 25(OH)D.

Figura 10. Número de pacientes de diferente sexo según niveles séricos de 25(OH)D, que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: tabla 7

En este caso la figura permite ver que, tanto en el grupo masculino como en el femenino, los pacientes con niveles deficientes de 25(OH)D son los más representativos gráficamente hablando ( $n= 8$  masculinos con deficiencia de 25(OH)D de un total de 15 pacientes, y  $n= 36$  femeninas con deficiencia de 25(OH)D de un total de 67 pacientes).

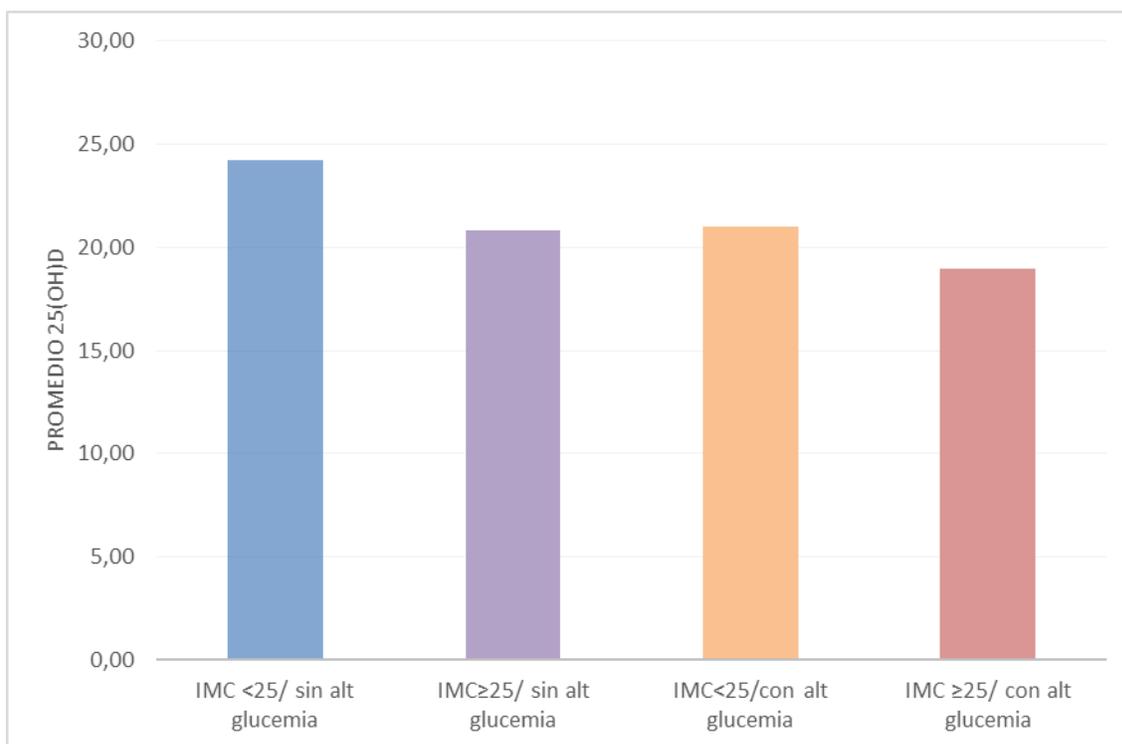
Tabla 8. Niveles séricos y promedio de 25(OH)D, según agrupaciones de variables (IMC/alteración de la glucemia) en pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

Niveles séricos de 25(OH)D (ng/ml)								
	Pacientes	Deficiente (≤20)		Insuficiente (21-29)		Óptimo (≥30)		Promedio 25(OH)D (ng/ml)
Características	n	n	%	n	%	n	%	$\bar{x}$ IC95%
IMC <25/ sin alt glucemia	14	6	42,9	6	42,9	2	14,3	24,2 ±7.2
IMC ≥25/ sin alt glucemia	44	26	59,1	15	34,1	3	6,8	20,8 ±1.8
IMC <25/ con alt glucemia	1	-	-	1	100	-	-	21 -
IMC ≥25/ con alt glucemia	23	12	52,2	9	39,1	2	8,7	18,9 ±2.9

Fuente: expediente clínico

Los datos de la tabla 8 serán comentados a continuación, a través de las figuras 11y 12 que surgen a partir de la misma.

Figura 11. Promedio de 25(OH)D, según agrupaciones de variables (IMC/alteración de la glucemia) de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

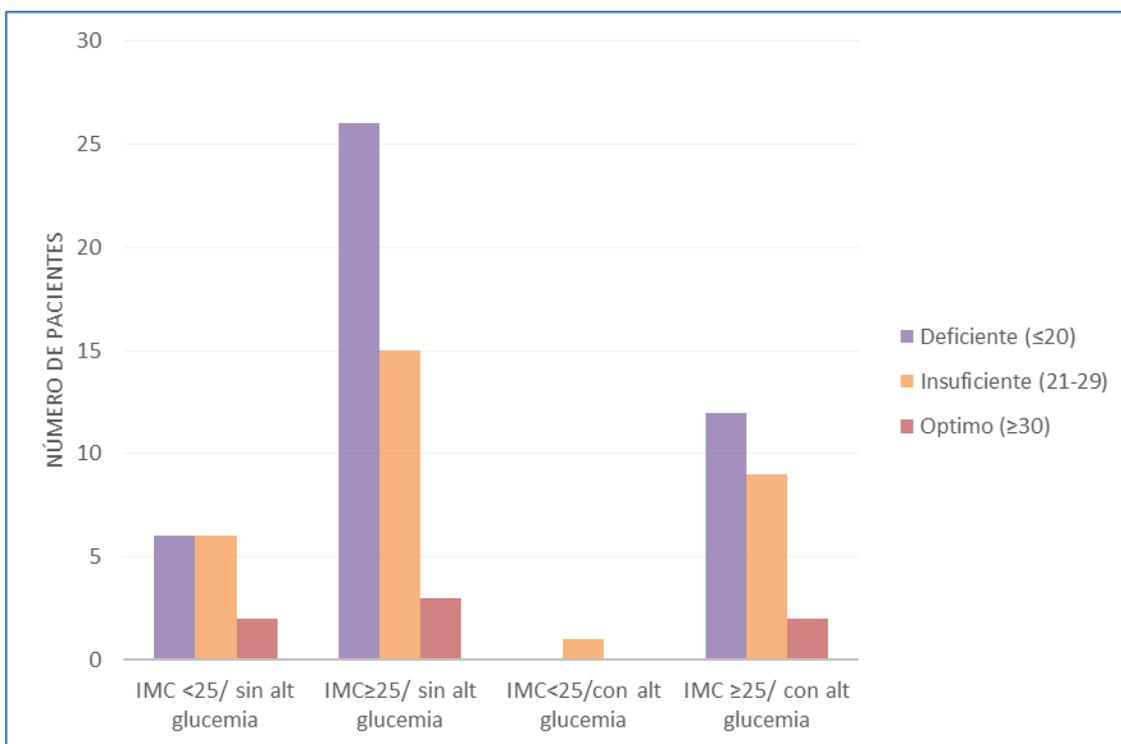


Fuente: tabla 8

A partir de la figura se aprecia que el grupo de pacientes con IMC y glucemia normal presentan un promedio de niveles séricos de 25(OH)D mayor que el resto de grupos de pacientes en los que alguna de las variables está afectada ( $\bar{X}$ = 24,2 ng/ml en el primer grupo vs ( $\bar{X}$ = 20,8 ng/ml, 21 ng/ml y 18,9 ng/ml en los siguientes grupos respectivamente).

También se observa que la combinación de IMC ≥25 más alteración de la glucemia contribuye a tener el promedio de niveles séricos de 25(OH)D más bajo de todos ( $\bar{X}$ = 18.9 ng/ml).

Figura 12. Número de pacientes con diferentes agrupaciones de variables (IMC/alteración de la glucemia), según niveles séricos de 25(OH)D, que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

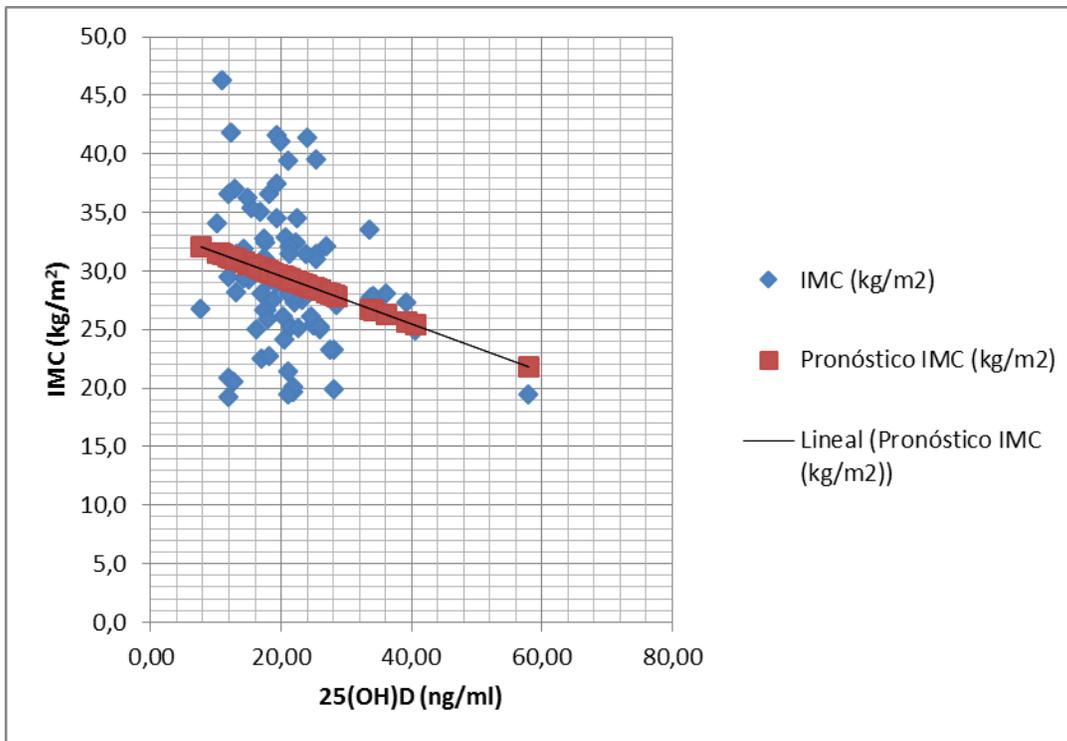


Fuente: tabla 8.

Por un lado, vemos que en los grupos de pacientes donde la variable IMC es  $\geq 25$ , existe un mayor número de pacientes con niveles deficientes de 25(OH)D en sangre en comparación con el resto de niveles séricos de 25(OH)D. Por esta razón, podemos asumir que el IMC con y sin alteración glucémica contribuye a una disminución de los niveles séricos de 25(OH)D.

Por otro lado, en los grupos de pacientes con alteración glucémica no podemos establecer conclusiones, debido a que el número de pacientes que solo presentan alteración glucémica no es representativo, y en los que se presenta alteración glucémica mas IMC  $\geq 25$  no es posible determinar si la relación está siendo sostenida por el IMC o potenciada por la unión de ambos factores.

Figura 13. Curva de regresión ajustada de IMC y niveles séricos de 25(OH)D de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.



Fuente: expediente clínico

La curva de regresión ajustada nos muestra una recta de pronóstico del IMC en relación a los niveles de 25(OH)D, inclinada hacia abajo, es decir, de relación inversa, lo que significa que a medida que el IMC aumenta, los niveles séricos de 25(OH)D disminuyen o viceversa. (Figura 13)

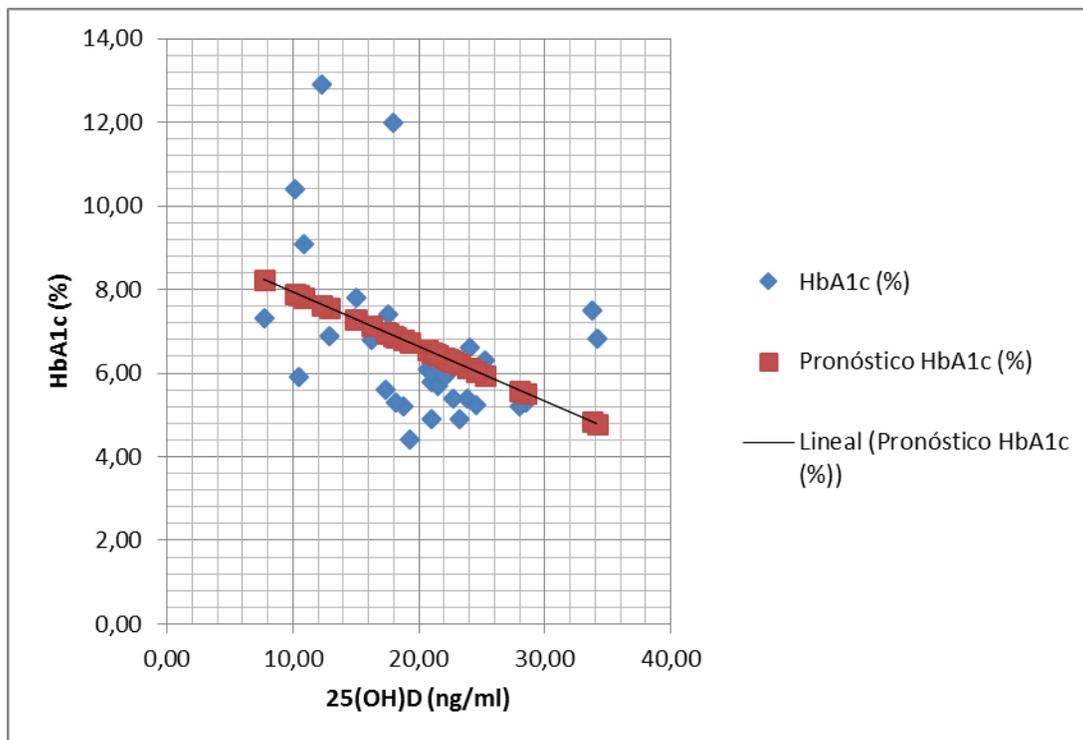
Tabla 9. Coeficiente de correlación de IMC y niveles séricos de 25(OH)D de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

	<b>Coeficiente de correlación</b>	<b>Valor P</b>
Correlación IMC y 25(OH)D	-0.27	0,015

Fuente: figura 13

Al observar la tabla se aprecia que existe una correlación negativa ( $r = -0,27$ ) y negativa entre el IMC y la 25(OH)D, es decir, que al haber una incremento del IMC se producirá una disminución de los niveles séricos de 25(OH)D o viceversa.

Figura 14. Curva de regresión ajustada de HbA1c y niveles séricos de 25(OH)D de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016



Fuente: expediente clínico

La curva de regresión ajustada nos muestra una recta de pronóstico de la HbA1c en relación a los niveles de 25(OH)D, inclinada hacia abajo, es decir, con de relación inversa, lo que significa que a medida que la HbA1c aumenta, los niveles séricos de 25(OH)D disminuyen o viceversa. (Figura 13)

Tabla 10. Coeficiente de correlación de HbA1c y niveles séricos de 25(OH)D de los pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo septiembre, 2015- abril, 2016.

	<b>Coeficiente de correlación</b>	<b>Valor P</b>
Correlación HbA1c	-0.42	0,012

Fuente: figura 14.

Al observar la tabla se aprecia una correlación negativa ( $r = -0.012$ ) entre la HbA1c y la 25(OH)D, es decir, que al haber un incremento de la HbA1c se producirá una disminución de los niveles séricos de 25(OH)D o viceversa.

## VIII. DISCUSIÓN

Nuestro estudio incluyó un total de 82 pacientes que asistieron a un consultorio privado de la ciudad de Santo Domingo durante el periodo comprendido entre septiembre a abril del año 2015/2016. Del total de pacientes participantes en el estudio, el 81,6 por ciento tuvo un  $IMC \geq 25$ , más específicamente, los pacientes con algún grado de obesidad, en su conjunto, constituyeron el 41.4 por ciento. De estas cifras, tal y como se anunció en la introducción de este trabajo, se desprende que gran parte de la población dominicana podría sufrir exceso de peso, y sobre todo la fracción correspondiente al sexo femenino, tal y como ya analizó en su momento un estudio de Martorell et al.<sup>5</sup>

Analizados los resultados de nuestro estudio, se dedujo que existe una relación inversa tanto, entre los niveles séricos de 25(OH)D y la HbA1c como, entre los niveles séricos de 25(OH)D y el IMC.

Con relación a la DM, se observó que la prevalencia de niveles deficientes de 25(OH)D en sangre fue mayor en los pacientes diabéticos (76 por ciento) respecto de los prediabéticos y no diabéticos. Estos resultados coincidieron con las afirmaciones de un estudio llevado a cabo por Miñambres et al.<sup>6</sup>, así como también con otro estudio realizado por García et al. donde, de nuevo, se apreció esta mayor incidencia: el 69 por ciento de todos los diabéticos tuvieron niveles deficientes de 25(OH)D en sangre.<sup>13</sup> Otro estudio dirigido por Isaia et al. presentó un porcentaje de pacientes diabéticos con deficiencia de 25(OH)D del 39 por ciento. Teniendo en cuenta que la prevalencia con respecto a los trabajos anteriormente mencionados es menor, la proporción de pacientes diabéticos con niveles deficientes de 25(OH)D sigue siendo mayor al resto.<sup>53</sup>

A pesar de comprobar esta relación inversa, no sólo en trabajos previos, sino en el que acontece también, no es posible explicar cuál de las dos situaciones da pie a la otra, es decir, si es la DM2 quien determina los niveles bajos de 25(OH)D en sangre o viceversa. Por consiguiente, no se puede afirmar con rotundidad que una situación es causa de la otra o al revés. Todos los estudios revisados para realizar este trabajo hablan de relación inversa, pero ninguno define la relación de causalidad. No obstante, se conocen mecanismos por medio de los cuales la

forma activa de la vitamina D, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, interviene en el metabolismo de la insulina; bien, porque al actuar sobre el receptor de vitamina D (RVD) de las células β pancreáticas estimula directamente su secreción debido al aumento de la concentración de calcio intracelular, o bien, porque su deficiencia aumenta la resistencia periférica de insulina. Es bien conocido que la unión de 1,25(OH)<sub>2</sub>D a su RVD en la célula muscular, activa al receptor de insulina favoreciendo la sensibilidad periférica de la misma.<sup>6</sup> A partir de lo dicho, se podría pensar que la administración de vitamina D regularía el control glucémico, mejorando la resistencia periférica de insulina y aumentando su secreción a nivel pancreático. No obstante, nos adentramos en un terreno pantanoso. Por un lado, el estudio ya mencionado anteriormente y llevado a cabo por Miñambres et al. niega tal hecho.<sup>6</sup> Sin embargo, otro estudio desarrollado por Mitri et al. en el año 2011 mostró la existencia de ambas situaciones, es decir, por un lado, en un grupo de pacientes al que se le administró una dosis ≥800 UI de vitamina D y >1200 mg de calcio, se presentó una reducción del riesgo para el desarrollo de DM2 del 33 por ciento. Por otro lado, a otro grupo de pacientes con DM2 ya establecida, a pesar de suplementarlos con vitamina D, no existió una corrección de los niveles glucémicos.<sup>54</sup>

En lo concerniente a la HbA1c, encontramos una correlación negativa con respecto a los niveles séricos de 25(OH)D ( $r(34) = -0.42$ ), lo cual coincide con los resultados de un estudio realizado por Shenoy et al. en el año 2014 donde la correlación de r fue igual a -0.3 .<sup>55</sup> Por consiguiente, en ambos estudios, se entiende que un incremento de la HbA1c producirá una disminución de los niveles séricos de 25(OH)D o viceversa.

Con relación al IMC, de nuevo, se observó en nuestro estudio que la prevalencia de niveles deficientes de 25(OH)D en sangre fue superior cuanto mayor era el IMC de los pacientes. En nuestro estudio el 80 por ciento de los pacientes con obesidad III tuvo niveles deficientes de 25(OH)D y sólo el 48,5 por ciento de los pacientes con sobrepeso tuvo niveles deficientes. Estos resultados coinciden, tanto con un estudio publicado por Arévalo et al. como con otra publicación llevada cabo por García et al. Mientras que en el primero se observó

que el grupo de pacientes con niveles deficientes de 25(OH)D en sangre (27 por ciento), fue el que mayor IMC presentó.<sup>12</sup>, en el segundo la agrupación de individuos con niveles deficientes de 25(OH)D sangre (56 por ciento) , también fue la que tuvo mayor IMC .<sup>13</sup> Otro estudio desarrollado por Vimalaswaran et al. demostró que por cada unidad (kg/m<sup>2</sup>) de IMC que aumenta, se produce un descenso del 1.15 por ciento en las concentraciones séricas de 25(OH)D <sup>56</sup>, de tal manera que sin que nuestro estudio pretendiera alcanzar tales cotas de exactitud, otra vez, se demuestra que existe tal relación inversa.

De lo que no nos cabe duda, es que la prevalencia de la deficiencia de 25(OH)D aumenta a medida que lo hace el IMC o viceversa. Es decir, con nuestros datos no podemos determinar la causa de esta relación, al igual que tampoco se aventura a hacerlo ninguno de los estudios revisados hasta ahora. No obstante, se conocen mecanismos por medio de los cuales se explicaría, aisladamente, la relación de causalidad. Por ejemplo, clásicamente se ha considerado el exceso de peso como un factor determinante en los niveles séricos de 25(OH)D debido a que: 1) las personas obesas tienen una exposición solar inferior a la media, 2) el tejido adiposo es responsable del secuestro de 25(OH)D al ser ésta una vitamina liposoluble y 3) la síntesis hepática de 25(OH)D se ve reducida en las personas obesas.<sup>6,8,44</sup> Sin embargo, también se sabe que la 25(OH)D puede inhibir la diferenciación de adipocitos a través de la interacción con su receptor RVD en los mismos.<sup>6</sup> O, como también se menciona en el estudio desarrollado por Snijder et al., los bajos niveles de 25(OH)D originan un aumento de la liberación de la hormona paratiroidea (PTH), promoviendo la entrada de calcio al interior de los adipocitos, lo que estimula la lipogénesis.<sup>43</sup>

En nuestro estudio, prestando atención a la correlación entre el IMC y los niveles séricos de 25(OH)D, encontramos que ésta fue negativa con un valor de r igual a -0.27, lo cual se asemeja al resultado obtenido en el estudio de García et al.<sup>13</sup> Sin embargo, otra publicación presentada por Baradaran et al. en el año 2012, obtuvo una correlación positiva con un valor de r igual a 0.064, considerándose tal asociación no significativa en su estudio.<sup>57</sup>

A partir de la tabla 8 pudimos comprobar que el promedio de los niveles séricos de 25(OH)D en el grupo considerado normal, es decir, con IMC<25 y sin alteración de la glucemia ( $\bar{X}$ = 24,2 ng/ml) fue mayor que cualquiera de los restantes grupos donde, al menos, una de las variables estaba alterada. Pero, un dato aún más interesante fue que en el grupo de pacientes donde la alteración de la glucemia y el IMC≥25 estuvieron presentes, el promedio de los niveles séricos de 25(OH)D fue el menor registrado, de tal manera que la interacción fisiopatológica y compleja que se da entre las dos variables afectadas, podría explicar la causa de éste mayor descenso en el promedio ya mencionado.

En lo concerniente a las variables de edad y el sexo, no pudimos observar relación en base a los diferentes niveles séricos de 25(OH)D. Sin embargo, un estudio realizado en pacientes de CEDIMAT en el año 2012 encontró una diferencia significativa atendiendo a la variable de sexo. Así, mientras que el 32 por ciento de mujeres presentaron deficiencia de 25(OH)D, sólo el 14.4 por ciento de hombres la manifestaron.<sup>14</sup>

Las limitaciones de nuestro estudio fueron las siguientes: a) el tamaño de la muestra; b) la transversalidad, siendo por ello imposible conocer la naturaleza de las asociaciones entre los niveles de 25(OH)D y las variables mencionadas; c) la práctica habitual para valorar el estado de la vitamina D en los pacientes, dado que la cuantificación de las concentraciones de 25(OH)D por los métodos empleados en la práctica clínica solo determinan concentraciones de vitamina D total en sangre y no la libre, ni la biodisponible y d) la exposición solar, así como también la gran cantidad de variables que pudieron incrementar la posibilidad de un error tipo 1.

Las fortalezas del estudio fueron: a) la similitud de las características sociodemográficas de la población seleccionada y b) un diseño que permitió buscar la relación de las variables juntas y separadas.

## **IX. CONCLUSIONES**

Al analizar y discutir los resultados obtenidos en la presente investigación, concluimos que:

1. Existe una relación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y la HbA1c.
2. Existe una relación inversa entre los niveles séricos de 25(OH)D y el IMC.
3. Las variables concernientes al sexo y edad no influyeron de forma significativa en los niveles séricos de 25(OH)D.
4. Hay una mayor prevalencia de niveles deficientes de 25(OH)D en sangre en los pacientes con mayor IMC.
5. Se observa una mayor prevalencia de niveles deficientes de 25(OH)D en sangre en los pacientes con mayor HbA1c.

## **X. RECOMENDACIONES**

1. Realizar estudios similares en el país sobre la vitamina D, diabetes mellitus y obesidad atendiendo a una muestra más amplia y controlando las variables que pudieran sesgar el estudio.
2. Según nuestro estudio, los valores de vitamina D en pacientes diabéticos y con  $IMC \geq 25$  fueron los más bajos, de tal manera que sospechamos que ambas variables contribuyen de forma sinérgica a tal hecho, con lo que instamos a que se hagan estudios más completos atendiendo a este punto.
3. Realizar estudios experimentales en los que se investigue la terapéutica adecuada para las poblaciones que identificamos como en riesgo.
4. Capacitar al personal de la salud para el manejo de deficiencia de vitamina D y la importancia de mantener niveles adecuados.

## XI. REFERENCIAS

1. Wild, S., Roglic, G. and Green, A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* **27(5)**, 1047–1053 (2004).
2. Pichardo, R., González, A.R., Ramirez, W., Escaño, F., Rodriguez, C. y Jimenez, R. O. *Estudio de los factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico en la República Dominicana*. (2012).
3. Dongo, D., Sánchez, J., Gómez, G. y Tarqui, C. Sobrepeso y obesidad: prevalencia y determinantes sociales del exceso de peso en la población peruana (2009-2010). *Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica* **29**, 303–313 (2012).
4. Webber, L. *et al.* High rates of obesity and non-communicable diseases predicted across Latin America. *PLoS One* **7**, 1–6 (2012).
5. Martorell, R., Khan, L. K., Hughes, M. L. & Grummer-Strawn, L. M. Obesity in Latin American women and children. *J. Nutr.* **128**, 1464–1473 (1998).
6. Miñambres, I., de Leiva, A. & Pérez, A. Hipovitaminosis D y síndrome metabólico. *Med. Clin. (Barc)*. **143**, 542–547 (2014).
7. Progress, M. & Holick, M. F. Vitamin D Deficiency. 266–281 (2007).
8. Bhatt, S. P. *et al.* Vitamin D insufficiency is associated with abdominal obesity in urban Asian Indians without diabetes in North India. *Diabetes Technol. Ther.* **16**, 392–7 (2014).
9. Achécar, M.M., Ramírez, N., Polanco J.J., Quiterio, G., Guzmán, J.M., Cox, A., y Schoemaker, J. *Encuesta Demográfica y de Salud República Dominicana 2013*. Ministerio de Salud Pública (2013).
10. Renzaho, A. M. N., Halliday, J. a. & Nowson, C. Vitamin D, obesity, and obesity-related chronic disease among ethnic minorities: A systematic review. *Nutrition* **27**, 868–879 (2011).
11. Lim, S. *et al.* Association of vitamin D deficiency with incidence of type 2 diabetes in. **25**, 524–530 (2013).
12. Arevalo, C. E., Barcia, R. E., Sarandria, P. & Miyazato, M. Déficit de vitamina D en mujeres adultas de la ciudad de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)*. **69**, 635–639 (2009).
13. Gradillas-García, A., Álvarez, J., Rubio, J. A. & de Abajo, F. J. Relación entre el déficit de vitamina D y el síndrome metabólico en población adulta de la Comunidad de Madrid. *Endocrinol. y Nutr.* **62**, 180–187 (2015).
14. Zeinc Bobea, J. J. y Álvarez Ávila, F. J. Niveles sanguíneos de 25-hidroxivitamina D en pacientes que asisten a un centro de salud de Santo Domingo, República Dominicana, en el periodo enero - diciembre 2011. (Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, 2012).
16. Holick, M. F. *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin.*

- Endocrinol. Metab.* **96**, 1911–1930 (2011).
17. Cornell, S. Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Dove Press J. Ther. Clin. Risk Manag.* **11**, 621–632 (2015).
  18. Association, A. D. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **37**, 81–90 (2014).
  19. Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C. & Shaw, J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **94**, 311–321 (2011).
  20. Ministerio de Salud Publica de la Rep. Dom., Organización Panamericana de la Salud & Organización Mundial de la Salud. *Indicadores Básicos de Salud.* (2013).
  21. Taylor, R. Type 2 diabetes: Etiology and reversibility. *Diabetes Care* **36**, 1047–1055 (2013).
  22. Kim, M. Y., Bae, J. S., Kim, T. H., Park, J. M. & Ahn, Y. H. Role of transcription factor modifications in the pathogenesis of insulin resistance. *Exp. Diabetes Res.* **2012**, (2012).
  23. Ma, Z. A., Zhao, Z. & Turk, J. Mitochondrial dysfunction and  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes mellitus. *Exp. Diabetes Res.* **2012**, (2012).
  24. Leem, J. & Koh, E. H. Interaction between mitochondria and the endoplasmic reticulum: Implications for the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Exp. Diabetes Res.* **2012**, (2012).
  25. Grarup, N., Sparsø, T. & Hansen, T. Physiologic characterization of type 2 diabetes-related loci. *Curr. Diab. Rep.* **10**, 485–497 (2010).
  26. Linnemann, A. K., Baan, M. & Davis, D. B. Pancreatic  $\beta$ -Cell Proliferation in Obesity 1, 2. 278–288 (2014). doi:10.3945/an.113.005488.278
  27. Banerjee, M. & Vats, P. Reactive metabolites and antioxidant gene polymorphisms in Type 2 diabetes mellitus. *Redox Biol.* **2**, 170–177 (2014).
  28. Back, S. & Kaufman, R. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annu. Rev. Biochem.* 767–793 (2012). doi:10.1146/annurev-biochem-072909-095555.Endoplasmic
  29. Gunasekaran, U. & Gannon, M. Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell. *Aging (Albany, NY. Online)* **3**, 565–575 (2011).
  30. Back, S. H., Kang, S.-W., Han, J. & Chung, H.-T. Endoplasmic Reticulum Stress in the  $\beta$ -Cell Pathogenesis of Type 2 Diabetes. *Exp. Diabetes Res.* **2012**, 618396 (2012).
  31. Nichols, C. G. & Remedi, M. S. The diabetic  $\beta$ -cell: hyperstimulated vs. hyperexcited. *Diabetes Obes Metab.* **14**, 129–135 (2012).
  32. Connolly, V., Unwin, N., Sherriff, P., Bilous, R. & Kelly, W. Diabetes

- prevalence and socioeconomic status: a population based study showing increased prevalence of type 2 diabetes mellitus in deprived areas. *J. Epidemiol. Community Health* **54**, 173–177 (2000).
33. Group, D. C. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* **38**, S8–S16 (2015).
  34. Kronenberg, H. M., Melmed, S., Polonsky, K. S. y Larsen, P. R. *Williams Tratado de endocrinología*. (Elsevier España, 2009).
  35. Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, L. J. y Loscalzo, J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. (McGRAW-HILL INTERAMERICANA, 2012).
  36. Turer, C. B. Tools for Successful Weight Management in Primary Care. *Am. J. Med. Sci.* **0**, 1–13 (2015).
  37. Hart, H., Craine, L. E, Hart, D. J. y Hadad, C. M. *Química Orgánica*. (McGRAW-HILL INTERAMERICANA, 2007).
  38. Guyton, A. C. y Hall, J. E. *Tratado de Fisiología Médica*. (Elsevier, 2006).
  39. Montero, J. D. H., Rajakumar, K. & Arslanian, S. Vitamina D y diabetes mellitus de tipo 2, ¿realmente existe una relación? *An. Pediatría* **82**, 118–119 (2013).
  40. González-Parra, E. & Egido, J. Vitamina D, síndrome metabólico y diabetes mellitus. *Med. Clin. (Barc)*. **142**, 493–496 (2014).
  41. Baxmann, A. C., Menon, V. B., Medina-Pestana, J. O., Carvalho, A. B. & Heilberg, I. P. Overweight and body fat are predictors of hypovitaminosis D in renal transplant patients. *Clin. Kidney J.* **8**, 49–53 (2015).
  42. Wortsman, J., Matsuoka, L., Chen, T., Lu, Z. & Holick, M. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* **72**, 690–693 (200AD).
  43. Snijder, M. B. *et al.* Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 4119–23 (2005).
  44. Considine, R. V *et al.* Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* **334**, 292–295 (1996).
  45. Cândido, F. & Bressan, J. Vitamin D: Link between Osteoporosis, Obesity, and Diabetes? *Int. J. Mol. Sci.* **15**, 6569–6591 (2014).
  46. Koszowska, A. U. *et al.* Obesity, adipose tissue function and the role of vitamin D. *Cent. Eur. J. Immunol.* **39**, 260–264 (2014).
  47. Wolden, K., Overbergh, L., Christesen, H. & Mathieu, C. Vitamin D and diabetes: Its importance for beta cell and immune function. *Mol. Cell. Endocrinol.* **347**, 106–120 (2011).
  48. Maestro, B., Davila, N., Carranza, M. & Calle, C. Identification of a Vitamin D

- response element in the human insulin receptor gene promoter. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **84**, 223–230 (2013).
49. Bilge, U., Nalacak, M., Ipek, M., Eler, O. & Akalin, A. Relationship between 1,25-dihydroxy Vitamin D levels and homeostatic model assessment insulin resistance values in obese subjects. *Niger. J. Clin. Pract.* **18**, 377–380 (2015).
  50. Sadiya, A., Ahmed, S. M. & Skaria, S. Vitamin D Status and Its Relation With Metabolic Markers in Persons with Obesity and Type 2 Diabetes in UAE: A Cross-Sectional Study. *J. Diabetes Res.* **2014**, 7 (2014).
  51. Chagas, C. E. A., Borges, M. C., Martini, L. A. & Rogero, M. M. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients* **4**, 52–67 (2012).
  52. Mitri, J., Dawson-hughes, B., Hu, F. B. & Pittas, A. G. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic b cell function , insulin sensitivity , and glycemia in adults at high risk of diabetes : the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus ( CaDDM ) randomized controlled trial 1 – 4. *Am J Clin Nutr* **94**, 486–494 (2011).
  53. Isaia G, Giorgino R, A. S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care* **24**, 1496 (2001).
  54. Mitri, J., Muraru, M. & Pittas, A. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur. J. Clin. Nutr.* **65**, 1005–1015 (2011).
  55. Shenoy V., Datta P., P. K. and S. K. Association between Vitamin D, Fasting Blood Glucose, HbA1c and Fasting Lipid Profile in Euglycemic Individuals. *J. Internet Soc. Netw. Virtual Communities* **2014**, 1–13 (2014).
  56. Vimalleswaran, K. S. *et al.* Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts. *PLoS Med.* **10**, (2013).
  57. Baradara, A., Behradmanesh, S. & Nasri, H. Association of body mass index and serum vitamin D level in healthy Iranian adolescents. *Endokrynol Pol.* **63**, 29–33 (2012).

## XII. ANEXOS

### XII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2015/2016	
Selección del tema	2	Marzo
Búsqueda de referencias	0	Abril
Elaboración del anteproyecto		Junio - Agosto
Sometimiento y aprobación	1	Septiembre
Recolección de la información	5	Septiembre
Tabulación y análisis de la información		2
Redacción del informe	0	Mayo
Revisión del informe	1	Mayo
Encuadernación		Mayo
Presentación	6	Junio

XII.2. Instrumento de recolección de datos

HISTORIA CLÍNICA	FECHA
# de formulario _____ Fecha de nacimiento _____ Edad _____	
Ocupación _____ Dirección _____	
Tel. Casa _____ Referido por _____	
MOTIVO DE CONSULTA:	
ENFERMEDAD ACTUAL:	
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:	
Hipertensión _____ Litiasis Renal _____ Retinopatía _____	
Cardiopatía _____ Diabetes _____ Microalbuminuria _____	
Asma _____ Dislipemias _____ Infecciones Urinarias _____	
Úlceras _____ Neuropatía _____ Otras _____	
VALORES DE:	
HbA1c: _____ 25(OH)D: _____	
ANTECEDENTES GINECOBSTÉTRICOS:	
G                    P                    C                    A	
Diabetes gestacional	
Menarca                    FUM                    Menopausia	
ANTECEDENTES FAMILIARES:	
Diabetes	
Tiroidectomía	

Hipertensión Arterial

Accidente Cerebrovascular

IAM

Obesidad

**Hábitos y Costumbres:**

Tabaquismo

Trabajo actual

Operaciones

Medicamentos

Alergias

Alcohol

**EXAMEN FÍSICO:**

Peso:                      Talla                      IMC                      Peso ideal

FC                      TA acostado                      sentado

Ojos:

Oídos

Garganta

Cuello:                      Tiroides

Ganglios linfáticos

Acantosis nigricans

Tráquea

Tórax:	Pulmones	Mamas
	Corazón	
Abdomen		
Extremidades:		
Pulsos pedios		Reflejos aquilianos
Pulsos tibiales		Reflejos patelares
Sensibilidad vibratoria y táctil		Hiperqueratosis
Micosis		
PLAN DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO		

### XII.3. Costos y recursos

Humanos			
Dos investigadores			
Dos asesores			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel Bond 20 (8 1/2x11)	2 paquetes	220.00	440.00 PD
Lápices	1 paquete	50.00	50.00 PD
Borras	5 unidades	3.00	15.00 PD
Bolígrafos	1 paquete	70.00	70.00 PD
Computador: Hacer Aspire E1-572PG	1 unidad	30,000.00	30,000.00 PD
Cartuchos HP 1000	3 unidades	1,200.00	3,600.00 PD
Información			
Libros	3 unidades	0.00	0.00 PD
Revistas	30	0.00	0.00 PD
Económicos			
Papelería (copias)	450 copias	5.00	2,250.00 PD
Encuadernación	6 cuadernos	150.00	900.00 PD
Transporte			2,000.00 PD
		TOTAL	39,325.00 PD

## XII.4. Evaluación

Sustentantes:

\_\_\_\_\_  
Luis C. Despradel

\_\_\_\_\_  
Adriano Paz Martín

Asesores:

\_\_\_\_\_  
Dra. Alicia Troncoso (clínico)

\_\_\_\_\_  
Rubén Darío Pimentel (metodológico)

Jurado:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Autoridades

\_\_\_\_\_  
Dr. José Asilis Zaiter  
Decano Facultad Ciencias de la Salud

\_\_\_\_\_  
Dr. Eduardo García  
Director Escuela de Medicina

Calificación: \_\_\_\_\_

Fecha de entrega: \_\_\_\_\_