



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERISTARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“RELACIÓN ENTRE HEMOGLOBLINA GLUCOSILADA Y NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR

DR. ÓSCAR GALLEGOS HERNÁNDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. ALBERTO RUBIO GUERRA

DR. GERMAN VARGAS AYALA

DR. SAÚL HUERTA RAMÍREZ

MÉXICO, D. F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“RELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2”**

DR. ÓSCAR GALLEGOS HERNÁNDEZ

Vo.Bo

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL TICOMÁN.

Vo.Bo

DR. IGNACIO CARRANZA ORTIZ

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**“RELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2”**

DR. ÓSCAR GALLEGOS HERNÁNDEZ

Vo.Bo

DR. ALBERTO RUBIO GUERRA

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

Vo.Bo

DR. GERMAN VARGAS AYALA

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

Vo.Bo

DR. SAÚL HUERTA RAMÍREZ

MÉDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA, HOSPITAL GENERAL TICOMÁN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi familia y seres queridos, quiénes con su esfuerzo me han ayudado a completar uno de los grandes éxitos de mi carrera.

A mis padres por ser eterna inspiración, motivo de superación, perseverancia y constancia.

A mis compañeros de Residencia, que crearon el ambiente adecuado para crecer como residente de Medicina Interna

Al Dr José Juan Lozano Nuevo, quién sirvió como guía para entender la esencia de lo que representa la Medicina Interna y un Internista.

PORTADA

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Marco teórico.....	3
Planteamiento del problema.....	10
Pregunta de investigación.....	11
Justificación.....	12
Hipótesis.....	13
Objetivos.....	14
Material y métodos.....	15
Diseño del estudio.....	15
Definición de variables.....	18
Tipo de muestreo.....	19
Procedimientos.....	20
Análisis estadístico.....	20
Cálculo del tamaño de muestra.....	21
Resultados.....	22
Conclusiones.....	27
Discusión.....	28
Referencias bibliográficas.....	30
Anexos	
Cronograma de actividades.....	32
Hoja de recolección de datos.....	33

RESUMEN

Introducción. La vitamina D participa en la sensibilidad a la insulina mediante el metabolismo del calcio y regulando la expresión del gen del receptor de la insulina. En el tejido pancreático, las células B expresan la enzima 1 alfa hidroxilasa, el receptor de vitamina D y las proteínas de unión del calcio dependiente de vitamina D. El calcio es fundamental en el tejido muscular para el transporte de glucosa inducido por el ejercicio mientras que su depleción disminuye el transporte de glucosa y contribuye a la resistencia a la insulina. Varios estudios realizados muestran una correlación entre la deficiencia de vitamina D y la intolerancia a la glucosa, con un descenso en la secreción de insulina.

Objetivo. Determinar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y hemoglobina glucosilada en pacientes con DM2.

Hipótesis. La hipovitaminosis D sérica está asociada con niveles elevados de hemoglobina glucosilada.

Diseño del estudio: Casos y Controles. Observacional, transversal, retrospectivo y analítico.

Material y métodos. Se reclutaron pacientes con DM2 adscritos a la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General Ticomán así como pacientes sin DM2. Se midieron: 25-OH vitamina D sérica, hemoglobina glucosilada, calcio y fosforo sérico, BUN, creatinina y glucosa sérica preprandial. Se excluyeron pacientes portadores de ERC, trastornos tiroideos, procesos infecciosos o con antecedente de ingesta de suplementos de calcio o vitamina D en los últimos tres meses.

Análisis estadístico: Para evaluar la correlación entre las variables se utilizó χ^2 , el coeficiente de correlación de Pearson y regresión lineal simple. Se obtuvo la "r" y su intervalo de confianza con un nivel de confianza del 95% y un α de 0.05. Se midió la razón de momios. Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 19.

Resultados: se incluyeron 60 pacientes, 30 casos y 30 controles, 37 mujeres (61.7%) y 23 (38.3%) hombres. Edad promedio 46.8 \pm 12.01 años. En el grupo con DM2: la vitamina D sérica tuvo una media de 12.68 \pm 6.7 ng/dl. Hemoglobina glucosilada con una media de 11.33 \pm 2.43%. El Coeficiente de correlación de Pearson para Vitamina D sérica y Hemoglobina glucosilada $r = -0.738$, con un coeficiente de determinación r^2 de 0.545 (55%) $p < 0.0001$. Razón de momios OR = 91 (95% IC 15.4-529.4). $\chi^2 = 38.5$ $p < 0.0001$.

Conclusiones. Existe asociación estadísticamente significativa entre la hipovitaminosis D sérica y hemoglobina glucosilada con un valor de χ^2 de 38.5 $p < 0.0001$. El OR de 91 (95% IC 15.4-529.4) traduce que la presencia de hipovitaminosis D confiere un riesgo 91 veces mayor de DM2 comparado con aquellos sujetos sin hipovitaminosis D

Palabras clave: Vitamina D sérica, hemoglobina glucosilada, diabetes mellitus tipo 2.

SUMMARY

Introduction. Vitamin D is involved in insulin sensitivity by calcium metabolism and regulating gene expression insulin receptor. In pancreatic tissue, the B cells express the hydroxylase enzyme the 1 α , the vitamin D receptor and binding proteins dependent calcium vitamin D. Calcium is fundamental in muscle tissue for glucose transport induced by exercise while its depletion decreases glucose transport and contributes to insulin resistance. Several studies show a correlation between vitamin D deficiency and glucose intolerance, a decrease in insulin secretion.

Objective. Determine the relationship between serum vitamin D levels and glycosylated hemoglobin in patients with DM2.

Hypothesis. Serum vitamin D deficiency is associated with elevated levels of glycosylated hemoglobin.

Study Design: Case-Control. Observational, transversal, retrospective and analytical.

Material and methods. DM2 patients assigned to the outpatient clinic of Internal Medicine, General Hospital Ticomán and without DM2 patients were recruited. They were measured: serum 25-OH vitamin D, glycated hemoglobin, serum calcium and phosphorus, BUN, creatinine, and serum glucose preprandial. CKD patients, thyroid disorders, infectious processes or history of taking supplements of calcium and vitamin D in the last three months were excluded.

Statistical analysis: To evaluate the correlation between variables X² was used, the Pearson correlation coefficient and simple linear regression. They obtained the "r" and its confidence interval with a confidence level of 95% and α of 0.05. The odds ratio was measured. All calculations were performed manually and also through SPSS edition 19

Results: 60 patients, 30 cases and 30 controls, 37 women (61.7%) and 23 (38.3%) men were included. Mean age 46.8 + - 12.01 years. In the group with DM2: vitamin D levels had a mean of 12.68 + - 6.7 ng / dl. Glycosylated hemoglobin with an average of 11.33 + - 2.43%. The Pearson correlation coefficient for serum vitamin D and glycosylated hemoglobin $r = -0.738$, with a coefficient of determination r^2 of 0.545 (55%), $p < 0.0001$. Odds ratio OR = 91 (95% CI 15.4-529.4). $X^2 = 38.5$ $p < 0.0001$.

Conclusions. There is statistically significant association between serum vitamin D deficiency and glycated hemoglobin with a value of 38.5 X^2 $p < 0.0001$. The OR of 91 (95% CI 15.4-529.4) translates the presence of vitamin D deficiency confers a 91-fold increased risk compared to those DM2 subjects without hypovitaminosis D.

Keywords: Vitamin D serum, glycated hemoglobin, diabetes mellitus type 2.

INTRODUCCIÓN

Marco teórico

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una entidad que ha venido en aumento a nivel mundial y que es de gran importancia en salud pública. Se estima que más del 8.3% de la población mundial entre los 20 a 79 años de edad sufre de DM2 y que el 12% de este grupo corresponde a población hispana. ¹

La DM2 está asociada con el incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular. ¹ Diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia altera diversos mecanismos metabólicos, como son la sensibilidad a la insulina y el metabolismo lipídico, favoreciendo reacciones de oxidación que aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno y activación de vías de señalización que aumentan la respuesta inflamatoria. ²

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, en un estudio de corte transversal con una gran población, mostró una correlación inversa entre los niveles séricos de 25-OH- vitamina D e incidencia de DM tipo 2 y resistencia a la insulina. ² Varios estudios realizados en animales y seres humanos muestran una correlación positiva entre la deficiencia de vitamina D y la intolerancia a la glucosa, con un descenso en la secreción de insulina. Pero este parece ser un efecto específico sobre la insulina y no en otras hormonas, como el glucagón. ³

La vitamina D o calciferol es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. Se le puede obtener de una fuente exógena a través de los

alimentos ⁴ o de la producción endógena. La piel es el principal órgano productor de vitamina D, la exposición a la luz solar, en particular a los rayos ultravioleta B (UVB) con una longitud de onda de 290 a 315 nm, provoca la conversión fotoquímica del 7-dihidrocolesterol en previtamina D3 la cual es termolábil y posteriormente se isomeriza en vitamina D3. Para que la vitamina D3 ejerza su actividad biológica debe hidroxilarse en dos sitios para transformarse en 1,25 dihidroxivitamina D3 (1,25 (OH)₂ D3). La primera hidroxilación ocurre en el hígado en la posición 25 formando la 25-hidroxi vitamina D3 (25(OH)D3), la segunda hidroxilación se realiza en el riñón en la posición 1, generando a la 1,25 (OH)₂ D3. ⁴

Estas reacciones son catalizadas por la 25 hidroxilasa y la 1 alfa hidroxilasa, en hígado y riñón respectivamente, ambas enzimas pertenecen a la familia de hidroxilasas esteroideas, dependientes del citocromo P450.5 La 25 (OH) D3 tiene una vida media de 10 a 21 días, refleja de manera adecuada el contenido de la vitamina D, y es la forma que se prefiere medir para establecer los niveles de vitamina D en el organismo. En relación a las cifras normales de vitamina D sérica, se han catalogado varios puntos de corte: deficiencia (0-9.9 ng/dl), insuficiencia (10-29.9 ng/dl), suficiencia (30-100 ng/dl) y exceso (>100 ng/dl). La vida media de la vitamina D3 es de 4-5 horas.⁵

Los principales efectos biológicos de la vitamina D están relacionados con la homeostasis del calcio, del fósforo y con la regulación de la remodelación ósea.⁶

El receptor de la vitamina D se expresa en todos los tejidos del ser humano. La unión de la 1,25 (OH)₂ VD₃ a su receptor regula la expresión de los genes de respuesta a VD. La afinidad de la 1,25 (OH)₂ VD₃ por el receptor de vitamina D es 100 veces mayor que la de la 25 (OH) VD₃. Una vez que se unió a su receptor forma un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico interactúa con los elementos de respuesta de la vitamina D , promoviendo la transcripción de genes regulados por dicha vitamina; se calcula que el 3% de los genes son regulados por ella. ⁷

En el tejido pancreático, en particular las células B, expresa la enzima 1α hidroxilasa, el receptor de vitamina D y las proteínas de unión del calcio dependiente de vitamina D, lo que sugiere su participación de en la secreción de la insulina. ⁷ La secreción de insulina depende del calcio y se ha reportado que la deficiencia de vitamina D se acompaña de deterioro en la glucosa como consecuencia de una alteración en la secreción de insulina. ⁸

Existen modelos experimentales in vitro e in vivo que demuestran que la vitamina D es esencial para la secreción de la insulina y para mantener una tolerancia a la glucosa normal. Un trabajo publicado en la revista Science en 2008, tuvo el objetivo de evaluar el efecto de la vitamina D en la secreción de insulina y glucagón del páncreas de ratas. Distribuyeron a las ratas en dos grupos, uno con deficiencia de vitamina D y otro suplementado con vitamina D, los páncreas de los animales se expusieron a una infusión de glucosa y arginina por 30 minutos. Los páncreas del grupo con deficiencia de vitamina

D tuvieron una secreción de insulina 48% menor; por otro lado la secreción de glucagón no fue diferente entre los grupos.⁹

El trabajo del Dr. Kadowaki que comparó tres grupos de roedores, uno con deficiencia de vitamina D, otro con suplementación de vitamina D y un tercer grupo con deficiencia de vitamina D pero con suplementación de calcio igualando los niveles con el grupo suplementado con vitamina D; el trabajo demostró que la vitamina D es esencial para la secreción de insulina y que los niveles de calcio sérico tiene un papel menor.¹⁰

La participación de la vitamina D en la secreción de la insulina ocurre de varias maneras. Una de ellas es aumentando la concentración de calcio intracelular mediante los canales no selectivos de calcio dependientes de voltaje; facilita la conversión de proinsulina a insulina, ya que permite el anclaje de las endopeptidasas calcio-dependientes de la célula B y regula varios procesos de la glucólisis, la cual juega un papel fundamental en la señalización de la concentración de la glucosa circulante.¹¹

La vitamina D participa en la sensibilidad a la insulina través de dos mecanismos: mediante el metabolismo del calcio, elemento indispensable para la acción de la insulina, y regulando la expresión del gen del receptor de la insulina. El calcio es fundamental en el tejido muscular para el transporte de glucosa inducido por el ejercicio mientras que su depleción disminuye el transporte de glucosa y contribuye a la resistencia a la insulina.¹²

La vitamina D favorece la acción de la insulina regulando la expresión del gen del receptor de la insulina.¹² Al estimular promonocitos humanos con 1,25 (OH)₂ VD₃ se incrementa la expresión del RNAm del receptor de insulina y se incrementa 1.3 veces la captación de insulina, comparado con células no expuestas.¹³

Un estudio realizado en humanos demostró una correlación entre los niveles de vitamina D y la sensibilidad a la insulina.¹⁴ En este estudio midieron niveles de 25 (OH) vitamina D₃ en 126 sujetos sanos y efectuaron una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 gramos determinando niveles de insulina y glucosa para calcular el índice de sensibilidad a la insulina y la respuesta insulínica de primera y segunda fase. Encontraron que a mayores niveles de vitamina D, menor concentración de glucosa, mayor índice de sensibilidad a la insulina y menor secreción de insulina. Al evaluar el consumo de vitamina D y la sensibilidad a la insulina se encontró correlación directa entre ambas en afroamericanos.¹⁵

Varios estudios transversales sugieren una relación entre los niveles bajos de vitamina D y el riesgo de DM2. Dentro de ellos vale la pena mencionar los hallazgos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Norteamérica (NHNES III) que incluyó un total de 6,228 adultos mayores de 20 años, con representación multiétnica (blancos, negros y México-Americanos).¹⁶ En los grupos de blancos y México-Americanos se documentó una relación inversa entre los niveles de 25(OH) VD₃ y la posibilidad de desarrollar DM2; esta asociación permaneció después de

ajustar para edad, género, índice de masa corporal, actividad física y la estación del año. Esto no se observó en los afroamericanos, lo que sugiere una variación étnica en el riesgo de DM2 y en la sensibilidad a la vitamina D.¹⁷

Al revisar los resultados de la British Birth Cohort, se observa una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el síndrome metabólico; es más, los sujetos que tuvieron los niveles de vitamina D más elevados tuvieron una reducción del 74% del riesgo de DM2 al compararlos con el nivel inferior.¹⁸

El estudio Mini-Finland Health Survey, con un seguimiento de 17 años a 4,097 sujetos en donde el riesgo relativo (RR) de desarrollar DM2 fue de 0.6 (IC 95% 0.36-0.98) al comparar el cuartil superior con el inferior de los niveles de 25(OH) vitamina D. ^{19 20}

En The Nurses Health Study ingresaron 83,779 enfermeras, con un seguimiento de 20 años, en donde se encontró que un consumo diario de 511 UI de vitamina D se asoció a un menor desarrollo de DM2 que un consumo diario de 159 UI (2.7 % vs 5.6%).²¹ En The Women's Health Study la mayor ingesta de vitamina D vs la menor también tuvo un menor riesgo de desarrollar diabetes mellitus (RR: 0.79 (0.67-0.94)).²¹

Los resultados de los estudios de intervención en la DM tipo 2 han sido igualmente poco concluyentes, como ocurre con la DM tipo 1. Los ensayos preclínicos y los estudios de observación parecen considerar que el estado de la vitamina D influye en la incidencia de diabetes tipo 2, y que la

suplementación con vitamina D podría prevenir o mejorar la enfermedad, al menos en los casos leves. Algunos ensayos han mostrado una reducción en los requerimientos de insulina y en la reducción del péptido C. ²²

En un estudio realizado en 20 diabéticos de reciente diagnóstico se les administró de manera aleatoria 11 mg por día de 1.25 (OH)₂ D₃; en el grupo tratado mejoró la secreción de insulina, pero sin impacto en el nivel de glucosa. ²² Se encontraron resultados similares en Bulgaria donde aleatorizaron a 10 mujeres con DM2 y a 17 controles a recibir colecalciferol 1332 UI por día por 1 mes, así como en pacientes de Londres que recibieron 100,000 UI de VD IM, incrementando la secreción de insulina pero sin impacto en el nivel glucémico. Sin embargo, Pittas en su estudio de 314 adultos caucásicos (> 65 años) a los que administró 500 mg de citrato de Ca + 700 UI de VD₃ o placebo, observó que los pacientes con glucosa alterada en ayuno tuvieron un nivel más bajo de glucosa a los 3 años. ²³

Por otro lado, algunos estudios no muestran ningún efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D en la DM tipo 2. ²³ Estos resultados contradictorios pueden deberse a varios factores. Así, la dosis y el método de la suplementación de la vitamina D, como los antecedentes genéticos y las concentraciones de vitamina D de los individuos antes del tratamiento, parecen ser importantes en los resultados del uso de vitamina D en pacientes con DM tipo 2.

La relación observada en población sana entre hipovitaminosis D y mortalidad se ha confirmado en el paciente diabético. En un estudio de 15 años de seguimiento, las concentraciones plasmáticas bajas de vitamina D son un potente predictor de todas las causas de mortalidad, especialmente de carácter cardiovascular en población diabética. ²⁴

La vitamina D ejerce sus efectos mediante la unión a su receptor (RVD). El gen que codifica dicho receptor se localiza en el cromosoma 12, contiene 12 exones y una larga región promotora. Varios estudios han intentado documentar asociación entre polimorfismos de RVD y el riesgo de DM2, un ejemplo de ello es «The Rancho Bernardo Study», en el cual en una cohorte de 1,545 caucásicos seguidos por 10 años, 242 desarrollaron DM2; la prevalencia del genotipo de RVD aa en los pacientes que desarrollaron DM2 fue del 27.4%, comparado con 20.3% de la población que no la desarrolló. ²³

Planteamiento del problema

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una entidad que ha venido en aumento a nivel mundial. Se estima que más del 8.3% de la población mundial entre los 20 a 79 años de edad padece DM2. El tejido pancreático, en particular las células B, expresa la enzima 1 alfa hidroxilasa, el receptor de vitamina D y las proteínas de unión del calcio dependiente de vitamina D. La participación de la vitamina D en la secreción de la insulina ocurre de varias maneras. Una de ellas es aumentando la concentración de calcio intracelular mediante los canales no selectivos de calcio dependientes de voltaje; facilita la conversión de proinsulina a insulina, ya que permite el anclaje de las endopeptidasas calcio-dependientes de la célula B. La vitamina D favorece la acción de la insulina regulando la expresión del gen del receptor de la insulina. Varios estudios transversales sugieren una relación entre los niveles disminuidos de vitamina D y el riesgo de DM2, sin embargo los resultados son controversiales y al momento actual no existe evidencia contundente en ese terreno. Además se han realizado pocos estudios dónde se explore la relación entre los niveles de vitamina D y hemoglobina glucosilada en población portadora de DM2.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a los antecedentes planteados, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe relación entre los niveles séricos de Vitamina D y las cifras de hemoglobina glucosilada en pacientes con DM2?

JUSTIFICACIÓN

La DM2 tiene una alta prevalencia en nuestro medio, es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Está bien demostrado la importancia de la vitamina D en el proceso de síntesis y secreción de la insulina así como los efectos a nivel de receptor y en la resistencia a dicha hormona. Los pacientes con hipovitaminosis D tienen una disfunción de las células β con alteración en la secreción de insulina y aumento de la resistencia a esta hormona. Son claros los efectos de la vitamina D sobre las células B del páncreas así como en la secreción de insulina, sin embargo no existen estudios que establezcan una relación entre los niveles de vitamina D y cifras de hemoglobina glucosilada en pacientes con DM2, motivo por el cual el presente estudio pretende determinar si existe vínculo entre las concentraciones séricas de vitamina D y las cifras de Hb1Ac en dicha población con la finalidad de identificar una diana terapéutica adicional considerando que la mayor parte de los pacientes portadores de DM2 no cumplen con las metas de control glucémico dictadas por la American Diabetes Association y que se ve reflejada en complicaciones micro y macrovasculares en una etapa temprana.

HIPÓTESIS

⊙ Hipótesis Nula

- No existen diferencias en las concentraciones de vitamina D sérica en pacientes con DM2 y sin DM2

⊙ Hipótesis Alterna

- Existen diferencias en las concentraciones de vitamina D sérica en sujetos con DM2 y sin DM2.

OBJETIVOS

⊙ General

- Determinar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y hemoglobina glucosilada en pacientes con DM2

⊙ Específico

- Comparar niveles de vitamina D sérica en pacientes con DM2 y sujetos sanos
- Determinar prevalencia de hipovitaminosis D en cada una de las poblaciones mencionadas
- Establecer correlación entre los niveles de vitamina D sérica y los de Hb1Ac
- Cuantificar y comparar glucemias preprandiales en ambas poblaciones y establecer vínculo entre niveles de vitamina D sérica y concentraciones de glucosa

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio tipo **Casos y Controles**:

- Descriptivo y Analítico
- Observacional
- Transversal
- Retrospectivo y prolectivo

Se realizó un estudio descriptivo, analítico, observacional, transversal retrospectivo, tipo casos y controles. El universo de estudio fue el Hospital General Ticomán, puntualmente la consulta externa del servicio de Medicina Interna. Se reclutaron pacientes portadores de DM2 que contaban con expediente en dicho servicio y que cumplían con los criterios de inclusión que se describen más adelante. Además se reclutaron pacientes sin DM2 (controles sanos).

El periodo de estudio comprendido fue septiembre 2014 a marzo 2015.

Criterios de inclusión CASOS:

- a) Pacientes con diagnóstico de DM2
- b) Tener expediente en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General de Ticomán.
- c) Aceptar participar en el estudio
- d) Edad entre 18 y 80 años

Criterios de exclusión CASOS:

- a) Rechazar participar en el estudio
- b) No tener expediente en el Hospital General de Ticomán
- c) Ser portador de ERC estadio III KDOQI o superior
- d) Diagnóstico de osteoporosis, osteopenia u osteomalacia
- e) Consumo de suplementos de calcio o vitamina D en los últimos 6 meses
- f) Diagnóstico de hipo/hipertiroidismo así como alteraciones en la función paratiroidea
- g) Proceso infeccioso presente al momento de la evaluación
- h) Mal apego a tratamiento
- i) No contar con valoración por el servicio de Nutriología o no llevar dieta

Criterios de inclusión CONTROLES:

- a) Aceptar participar en el estudio
- b) Edad entre 18 y 80 años
- c) No presentar DM2
- d) Sano

Criterios Exclusión CONTROLES

- a) Rechazar participar en el estudio
- b) Diagnóstico de ERC estadio III KDOQI o superior
- c) Diagnóstico de osteoporosis, osteopenia u osteomalacia

- d) Consumo de suplementos de calcio o vitamina D
- e) Diagnóstico de hipo/hipertiroidismo así como alteraciones en la función paratiroidea
- f) Proceso infeccioso presente al momento de la evaluación

Criterios de eliminación CASOS Y CONTROLES

- a) No desear continuar en el estudio
- b) Muestras coaguladas, pérdidas o resultados incompletos

Definición de variables

Variable	Definición	Escala de medición	Prueba estadística
DM2	Trastorno caracterizado por alteración en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas. Hb1Ac >6.5%	Cualitativa nominal	X2
Vitamina D	Es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. Se refiere a la concentración sérica de 25 OH vitamina D	Cuantitativa continua	X2 Pearson
Hemoglobina glucosilada	Heteroproteína indicadora de control glucémico en los últimos 90 días	Cuantitativa continua	Pearson
Calcio	Elemento químico, de símbolo Ca y de	Cuantitativa continua	Pearson

	número atómico 20		
Fósforo	Elemento químico de número atómico 15, masa atómica 30	Cuantitativa continua	Pearson
TFG	Depuración de creatinina	Cuantitativa continua	Pearson
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina. Nivel sérico	Cuantitativa continua	Pearson
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento actual.	Cuantitativa discreta	Pearson
Sexo	Características biológicas que definen a un hombre o a una mujer	Cualitativa dicotómica	χ^2

Tipo de muestreo

En función del universo para la obtención de la muestra y para satisfacer las características requeridas para el ingreso al estudio, se realizó un muestreo probabilístico del tipo aleatorio simple

Procedimientos

Los sujetos incluidos en este estudio (casos y controles) fueron sometidos a los siguientes procedimientos al momento de la evaluación:

- a) Exploración física dirigida en búsqueda de proceso infeccioso
- b) Determinación de la TFG mediante la ecuación de MDRD
- c) Toma de muestras sanguíneas para medición de:
 - 1) Biometría hemática
 - 2) Urea, BUN, creatinina, glucosa preprandial
 - 3) Calcio y fosforo séricos
 - 4) Vitamina D sérica (25 OH vitamina D)
 - 5) Hemoglobina glucosilada

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y medidas de dispersión para la descripción de las características demográficas de base y las variables en estudio. Para evaluar la correlación entre las variables se utilizó χ^2 , el coeficiente de correlación de Pearson y regresión lineal simple. Se obtuvo la "r" y su intervalo de confianza con un nivel de confianza del 95% y un α de 0.05. Se midió la razón de momios. Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 19. Se consideró como estadísticamente significativa una p menor de 0.05.

Cálculo del tamaño de la muestra

$$n = \left(\frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

$Z_{\alpha} = 1.96$ (ya que la seguridad es del 95%)

$Z_{\beta} = .84$ (poder del 80%)

$P = (P_1 + P_2)/2$

P_1 = Es la proporción o % previsto de pacientes diabéticos que presentan hipovitaminosis D, por ejemplo, 0.4 “40%”, es decir, que el 40% de los pacientes con DM2 tienen hipovitaminosis D

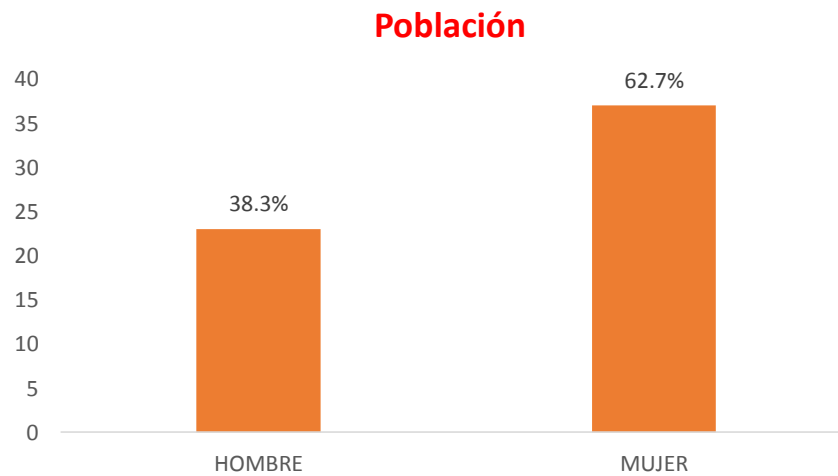
P_2 = Es la proporción o % previsto de pacientes No diabéticos que presentan hipovitaminosis D, por ejemplo, 0.2 “20%”, es decir, que el 20% de los pacientes sin DM2 presentan hipovitaminosis D

Por lo tanto

n= 26 pacientes por grupo (52 total)

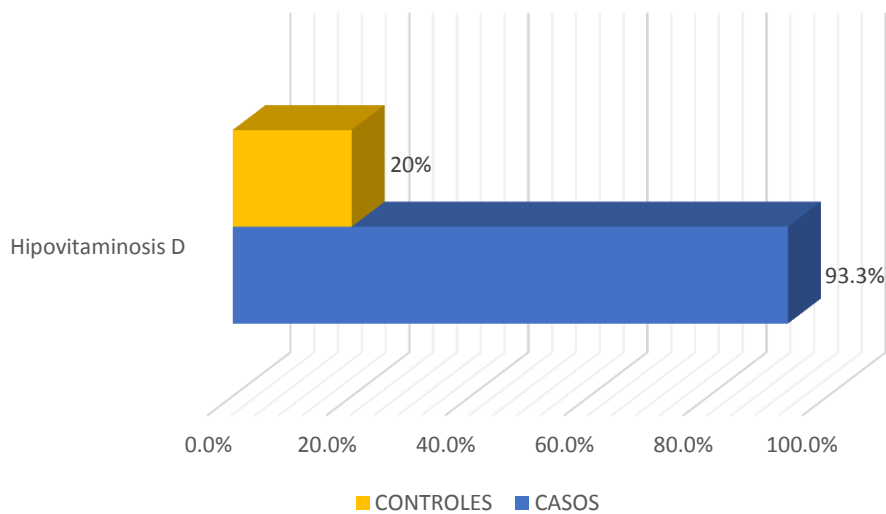
RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 60 pacientes, 30 con diagnóstico de DM2 (casos) y 30 sin DM2 (controles). El 61.7% de la población correspondió a mujeres y el restante 38.3% a hombres. Con una media de edad en hombres de 40.7 ± 9.5 años y en mujeres de 39.4 ± 12.9 años



En cuanto a la variable independiente, la hipovitaminosis D estuvo presente en el 53% de los pacientes, 93% (28) de los casos presentaron cifras de vitamina por debajo de 30 ng/dl mientras que sólo el 20% (6) de los sujetos sin DM2 (controles) presentaron hipovitaminosis D sérica.

Hipovitaminosis D sérica



Al realizar la comparación de variables cuantitativas entre el grupo de pacientes con DM2 y sin DM2 se obtuvieron los siguientes resultados

VARIABLE	CASOS, N=30	CONTROLES, N=30	VALOR DE p
Hb1Ac (%)	11.3 ± 2.4	5.44 ± 0.14	<0.001
Vitamina D (ng/dl)	12.68 ± 6.7	32.9 ± 8.7	<0.001
Glucosa (mg/dl)	234.2 ± 46.5	91.1 ± 7.6	<0.001
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.12	0.72 ± 0.10	0.56
Calcio (mg/dl)	8.6 ± 0.38	8.5 ± 0.42	0.64
Fósforo (mg/dl)	2.8 ± 0.21	2.7 ± 0.23	0.48
TFG (ml/min)	96.8 ± 18.7	114.5 ± 12.3	0.07

Se realizó la evaluación de la posible asociación entre la hipovitaminosis D (variable independiente) y la presencia de DM2 (variable dependiente), utilizando X^2 con un valor de 38.5 y un valor de $p < .0001$

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	38.571 ^a	1	.000		
Corrección por continuidad ^b	35.424	1	.000		
Razón de verosimilitudes	44.655	1	.000		
Estadístico exacto de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	37.929	1	.000		
N de casos válidos	60				

a. 0 casillas (.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 14.00.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Para confirmar la asociación se realizó el cálculo de la Razón de momios (OR) con un valor de OR = 91 (95%, IC 15.4-529.4).

Estimación de riesgo

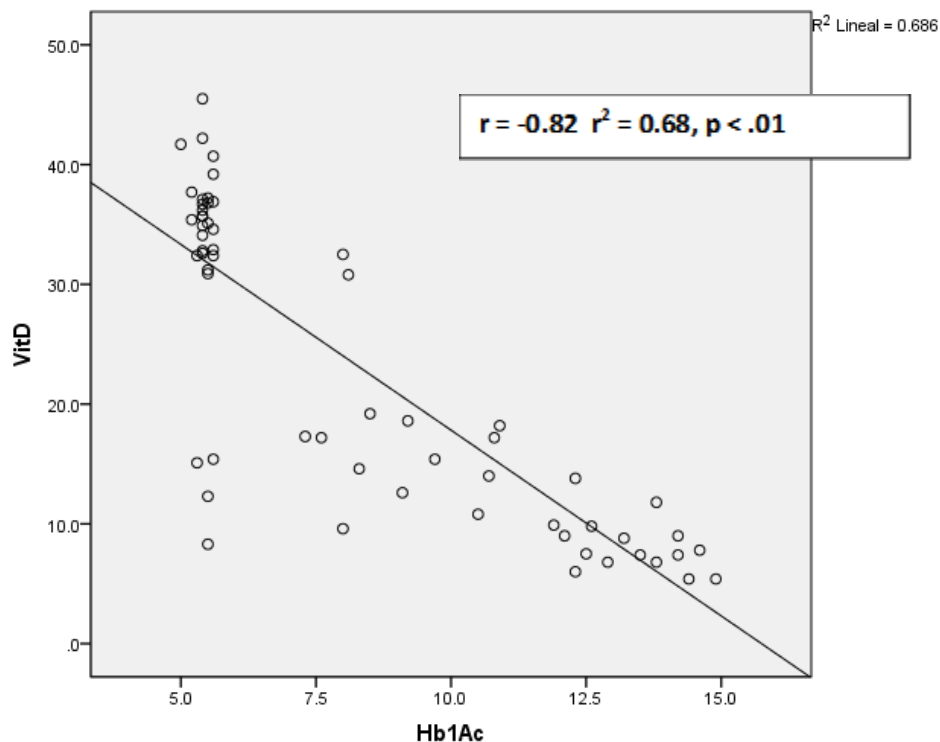
	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para HIPOVITD (SI / NO)	91.000	15.356	539.259
Para la cohorte DM2 = SI	12.250	3.202	46.872
Para la cohorte DM2 = NO	.135	.054	.339
N de casos válidos	60		

Se realizó la correlación entre los niveles séricos de 25-OH vitamina D (variable independiente) y hemoglobina glucosilada (variable dependiente) por grupo mediante el coeficiente de correlación de Pearson, encontrando en el conjunto de pacientes con DM2 un valor $r = -0.738$, con un coeficiente de determinación r^2 de 0.545 (54%), $p < 0.0001$. En el grupo de sujetos sin DM2 fue de $r = -0.189$, $p 0.317$.

Correlaciones				
Status			VitD	Hb1Ac
CASO	VitD	Correlación de Pearson	1	-.738**
		Sig. (bilateral)		.000
		N	30	30
	Hb1Ac	Correlación de Pearson	-.738**	1
		Sig. (bilateral)	.000	
		N	30	30

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Grafica No 1. Correlación entre Hb1Ac y Vitamina D sérica

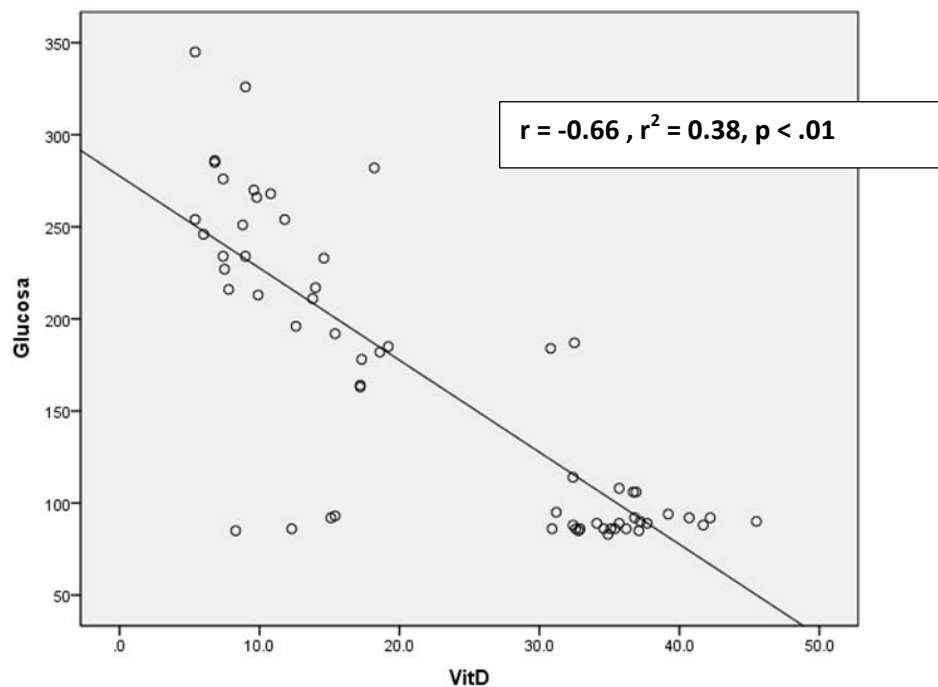


Se realizó la correlación entre las concentraciones de glucosa preprandial y las cifras de vitamina D sérica. En el grupo de casos, se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson $r = -0.623$, un coeficiente de determinación $r^2 = 0.388$ con una $p = 0.0001$ mientras que el grupo control se obtuvo un Pearson de 0.126 . El resto de correlaciones no fueron significativas

Correlaciones				
Status			VitD	Glucosa
CASO	VitD	Correlación de Pearson	1	-.623**
		Sig. (bilateral)		.000
		N	30	30
	Glucosa	Correlación de Pearson	-.623**	1
		Sig. (bilateral)	.000	
		N	30	30

** . La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Grafica No 2. Correlación entre glucosa y vitamina D sérica



CONCLUSIONES

Con los resultados de nuestro estudio podemos determinar que la hipovitaminosis D sérica (<30 ng/dl) representa un factor de riesgo para presentar DM2. En el hospital dónde se realizó este estudio, se encontró que el 93% de los pacientes reclutados con DM2 tienen hipovitaminosis D y que sólo el 13.4% de los sujetos sin DM2 presentan niveles séricos bajos de vitamina D. De acuerdo a los criterios de exclusión utilizados en este estudio se eliminaron las principales causas de descontrol glucémico como son infecciones, mal apego a tratamiento, alteraciones en la función tiroidea o paratiroidea y falta de apego a las recomendaciones dietéticas por el servicio de Nutriología, de tal forma que se reduce en forma drástica la influencia de estas variables sobre los resultados obtenidos.

De acuerdo a lo antes mencionado podemos concluir que existe una asociación estadísticamente significativa entre la hipovitaminosis D y la presencia de DM2 con un valor de $X^2 = 38.5$ ($p < .001$). La OR que se obtuvo fue de 91 (95%, IC 15.4-529.4) lo cual confirma la significancia estadística, interpretando que la presencia de hipovitaminosis D confiere un riesgo 91 veces mayor de presentar DM2 comparado con los pacientes sin hipovitaminosis D sérica.

Por otro lado y para confirmar dicha asociación, se realizó un estudio de correlación encontrando que los niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D se correlaciona de manera inversa con las cifras de hemoglobina glucosilada en el grupo de sujetos con DM2 ($r = -.738$, $r^2 = 0.545$, $p < .001$), con lo que

podemos establecer que la hipovitaminosis D por medio del coeficiente de determinación explica el 55% de la variabilidad de la presencia de DM2. Además existe una correlación negativa significativa estadísticamente entre las concentraciones de glucosa preprandial y las vitamina D sérica, reflejo de los hallazgos obtenidos con la hemoglobina glucosilada.

DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos identificar que los pacientes con DM2 tienen mayor prevalencia de hipovitaminosis D que la población control sana (93.3% y 13.4 % respectivamente). Se obtuvieron correlaciones negativas estadísticamente significativas entre los niveles séricos de 25 OH vitamina D y hemoglobina glucosilada, y en el cálculo de la razón de momios se obtuvo 91 veces más riesgo de presentar DM2 en aquellos sujetos que presentaban hipovitaminosis D, lo cual concuerda con los resultados arrojados en la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en Norteamérica (NHANES III). Los resultados de nuestro estudio son semejantes a los arrojados por Scragg dónde reporta una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y las concentraciones séricas de glucosa en ayuno en pacientes con intolerancia a los carbohidratos y con DM. Además también comparten coherencia con los datos arrojados por Hypponen E, que documentó una relación inversa y estadísticamente significativa entre las cifras de glucosa sérica preprandial y las concentraciones de 25 OH-VD3. Sin embargo en

pocos estudios se había explorado y documentado la relación entre las cifras de hemoglobina glucosilada y las concentraciones séricas de 25 OH vitamina D en población con DM2 y que representa el hallazgo más importante del presente estudio, es decir, la correlación negativa, estadísticamente significativa entre los niveles séricos de vitamina D y Hb1Ac.

Dentro de las perspectivas se debe realizar un estudio a posteriori dónde se comparen los niveles séricos de vitamina D en población diabética con control glucémico vs con descontrol glucémico y determinar si los pacientes con descontrol glucémico tienen concentraciones séricas inferiores de vitamina D respecto a aquellos sujetos con DM2 controlada. Además también debe contemplarse la realización de un ensayo clínico dónde se evalúe el efecto de la administración de vitamina D en pacientes con DM2 con hipovitaminosis D y evaluar los efectos en la secreción de insulina medidos mediante la secreción de péptido C, control glucémico y cifras de hemoglobina glucosilada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Holick M. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 2 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2010; 79: 362-371.
- 2.- Deluca H, Cantorna M. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2011; 15: 2579-2585
- 3.- Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2011;88:491S---9S.
- 4.- Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2010; 89: 552- 572
- 5.- Ogunkolade B, Boucher B, Prahj J et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 2012; 51: 2294-2300.
- 6.- Milner R, Hales C. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. *Diabetologia* 2010; 3: 47-49.
- 7.- Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in rat pancreas. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 60: 109-117
- 8.- Johnson JA, Grande JP, Roche PC et al. Immunohistochemical localization of the 1, 25(OH)₂D₃ receptor and calbindin D28K in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 2011; 267: E356-E360.
- 9.- Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic b-cell line. *Endocrinology* 2010; 136: 2852-2861
- 10.- Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO et al. Ca²⁺ and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes* 2011; 53: 330-335
- 11.- Ojuka EO. Role of calcium AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc* 2010; 63: 275-278.
- 12.- Maestro B, Molero S, Bajo S et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2012; 20: 227-232.
- 13.- Maestro B, Campion J, Davila N et al. Stimulation by 1,25 dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2010; 47: 383-391.
- 14.- Chiu K, Chu A, Go V. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004; 79: 820-825

- 15.- Alvarez J, Bush N, Choquette S, Hunter S, Darnell B, Oster R, Gower B. Vitamin D intake is associated with insulin sensitivity in African American, but not European American, women. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 28.
- 16.- Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Prioletta A, Salomone E, Pontecorvi A, et al. Vitamin D deficiency: A new risk factor for type 2 diabetes? *Ann Nutr Metab.* 2012;61:337–48
- 17.- Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1523–8.
- 18.- De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahi M, Audhya P, Coyne D, Garimella T, et al. Selective vitamin D receptor activation with paicalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): A randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:1543–51
- 19.- Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ et al. Vitamin D glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 2011; 40: 344-347.
- 20.- Mattila C, Laaksonen MA, Knekt P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 30: 2569-2570.
- 21.- Liu S, Klevak A, Choi HK et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010; 29: 1579-1584.
- 22.- Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2011; 59: 1083-1087
- 23.- Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non-diabetic adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 980-986
- 24.- Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, Parving HH, Rossing P. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:2238–43.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	JULIO 2014	SEPT 2014	OCT- FEB 2015	MAR 2015	ABR- JUNIO
Elección de tema	XXXX				
Elaboración y registro de protocolo		XXXX			
Recolección de datos			XXXX		
Análisis estadístico				XXXX	
Elaboración de Informe Final					XXXX
Entrega de Informe Final					XXXX



HOSPITAL GENERAL DE TICOMÁN

HOJA RECOLECCIÓN DE DATOS

“RELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y NIVELES SÉRICOS DE VITAMINA D EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS 2”

FECHA: _____

NOMBRE: _____ EDAD: _____

SEXO: _____ NO. EXP: _____

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

NIVEL SÉRICO DE 25 OH VIT D

GLUCEMIA PREPRANDIAL

CREATININA SÉRICA

TFG (MDRD)

FÓSFORO

CALCIO

TRATAMIENTO