



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
U.M.A.E HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

Protocolo de Investigación:

**EFFECTO DE LA DEFICIENCIA E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN EL
CONTROL GLUCÉMICO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2**

TESIS QUE PRESENTA

DRA. YEIMMY ZUYENN JIMÉNEZ VILLALBA

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

TUROSORES

**DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO
DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA**

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2020



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.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

DOCTORA

Victoria Mendoza Zubieta

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DOCTOR

Juan Carlos Anda Garay

JEFE DE SERVICIO DE MEDICINA INTERNA, PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
MEDICINA INTERNA,

DOCTOR

Aldo Ferreira Hermosillo

INVESTIGADOR ASOCIADO
. UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMEDADES ENDOCRINAS, CMN SXXI

DICTAMEN DE APROBACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601,
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO
XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 16 de mayo de 2019

M.C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Efecto de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-070

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cúevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

REGISTRADO Y SELECCIONADO SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Mi profundo agradecimiento a todas las autoridades de mi Universidad (UNAM) y al Instituto Mexicano del Seguro Social por abrirme sus puertas y permitirme realizarme como medico general y ahora como médico especialista dentro de su establecimiento educativo. Gracias a todos a mis maestros por sus enseñanzas, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de mi formación.

Quiero expresar mi más grande y profundo agradecimiento a la Dra. Maura Estela Noyola García y al Dr. Aldo Ferreira Herмосillo tutores de este proyecto de tesis, quien, con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

Gracias a mis padres Irma Villalba Gallegos e Inocencio Jiménez García, por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes hemos logrado llegar hasta aquí y convertirnos en lo que somos. Es un orgullo y un privilegio ser su hija, son los mejores padres.

A mis hermanos Liliana y Hugo Jiménez Villalba por su apoyo incondicional, por sus consejos que hicieron de mí una mejor persona y que de una u otra manera me acompañaron en todas mis metas y sueños.

Por último, quiero agradecer a todos mis amigos y personas especiales que me acompañaron en esta etapa, aportando a mi formación como profesional y ser humano.

Gracias a todos ustedes hoy puedo sentirme dichosa y contenta por haber culminado mi carrera Profesional como Médico especialista en Medicina Interna.

1. - Título

EFFECTO DE LA DEFICIENCIA E INSUFICIENCIA DE VITAMINA D EN EL CONTROL GLUCÉMICO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

2. - Identificación de los investigadores

* Dr. Aldo Ferreira Hermosillo. Investigador Asociado. Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas. Hospital de Especialidades, CMN SXXI, teléfono: 56276900 ext. 21551, correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com

* Dra. Maura Estela Noyola García. Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, CMN SXXI, teléfono: 56276900 ext. 21051, correo electrónico: mnoyola.g@gmail.com

INDICE	PÁGINA
RESÚMEN-----	8
DATOS DE LA TESIS -----	9
MARCO TEÓRICO-----	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	20
JUSTIFICACIÓN-----	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN-----	21
HIPÓTESIS -----	21
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN-----	21
Objetivo general-----	21
Objetivos específicos-----	22
PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODO-----	22
Diseño de estudio -----	22
Universo de trabajo -----	22
Tamaño de la muestra -----	23
Descripción general del estudio-----	23
Criterios de selección-----	27
Criterios de inclusión-----	27
Criterios de exclusión -----	28
Criterios de eliminación-----	28
Variables de estudio-----	29
METODOLOGIA Y PROCEDIMIENTOS-----	32
ANÁLISIS ESTADÍSTICO-----	34
RESULTADOS -----	35
DISCUSIÓN-----	61
CONCLUSIONES-----	69
CONSIDERACIONES ÉTICAS-----	71
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD-----	71
BIBLIOGRAFIA-----	72
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES-----	76
ANEXO	
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS-----	77
BITÁCORA DE GLUCOMETRÍAS-----	77
ESCALA DE FITZPATRICK-----	78
CUESTIONARIO DE DETERMINACIÓN DE	
HORAS POR DÍA DE EXPOSICIÓN SOLAR (10 AM- 4 PM) -----	78
CONSENTIMIENTO INFORMADO-----	79

Tabla de abreviaturas

DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
IMC	Índice de masa corporal
HOMA-IR	Homeostatic Model of Assessment of Insulin Resistance
eGDR	Tasa estimada de eliminación de la glucosa
TFG	Tasa de filtrado glomerular
HbA1c	Hemoglobina glucosilada

Resumen.

Introducción: Más del 50% de los pacientes con Diabetes Mellitus presentan concentración de 25 hidroxivitamina D menor de 50 ng/ml, esto se asocia con peor control glucémico y una mayor prevalencia de complicaciones microvasculares; sin embargo, este papel es más conocido en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1.

Objetivo: El objetivo de este estudio transversal fue conocer el efecto de la concentración de vitamina D en el control glucémico de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Identificar la deficiencia de vitamina D en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y su suplementación podría contribuir a mejorar las cifras de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada y de esta manera reducir las complicaciones microvasculares asociadas a glucotoxicidad.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio transversal en el que se incluyó pacientes entre 40 a 65 años de edad seleccionados de la consulta de Valoración preoperatoria de Medicina Interna del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se analizó la asociación entre la concentración de vitamina D y la resistencia a la insulina mediante índice HOMA y eGDR.

Análisis estadístico: Para las asociaciones entre las variables cualitativas se utilizó prueba de chi cuadrada y para las variables cuantitativas U de Man Whitney o prueba de t dependiendo de su distribución. Para establecer correlaciones entre las variables cuantitativas se realizó prueba de Pearson o Spearman. Se definió significancia estadística con el valor de $p < 0.05$.

Factibilidad y consideraciones éticas: Se contó con los elementos de laboratorio necesarios para realizar el estudio. Se solicitó consentimiento informado para acceder a la información personal de los pacientes.

Experiencia del grupo y participación: La Dra. Yeimmy Jiménez se encuentra en entrenamiento en el servicio de medicina interna y cuenta con la capacidad para realizar la recolección de datos. Los doctores Ferreira y Noyola son maestros en ciencias y tienen la posibilidad de realizar el análisis de datos y redacción de texto final.

Resultados: la deficiencia de vitamina D (concentración menor de 15 ng/ml) se asocia a mayor resistencia a la insulina en comparación con los pacientes con insuficiencia de vitamina D (concentración menor de vitamina D de 15 - 30 ng/ml) ($p = 0.015$). Existe una correlación negativa entre la concentración de Vitamina D y porcentaje de hemoglobina glucosilada ($P.05$).

Conclusiones: La vitamina D tiene un papel en la regulación y sensibilidad a la insulina, pero la regulación causa-efecto sigue siendo motivo de investigación. Este estudio transversal ofreció una visión general sobre la relación entre la concentración de vitamina D y el control glucémico en pacientes con Diabetes

DATOS DE LA TESIS.

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad Carrera No. de cuenta Correo electrónico:	Jiménez Villalba Yeimmy Zuyenn 5540172604 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Hospital de Especialidades, CMN SXXI, Especialidad de Medicina Interna 104000500 yeimmyzuyenn@gmail.com
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Correo electrónico	Dr. Ferreira Hermosillo Aldo Investigador Asociado. Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, CMN SXXI 56276900 ext. 21551 aldo.nagisa@gmail.com
DATOS DE LOS COLABORADORES	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Correo electrónico	Dra. Noyola García Maura Estela Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, CMN SXXI 56276900 ext. 21051 mnoyola.g@gmail.com
DATOS DE LA TESIS	
Título No. de páginas Año Número de registro COFEPRIS	“Efecto de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2”. 79 2019-2020 17 CI 09 015 034

1.- MARCO TEÓRICO

PREVALENCIA

La deficiencia de vitamina D es un problema de salud pública a nivel mundial, con prevalencia variable según las características de las diferentes poblaciones estudiadas: etnia, sedentarismo, edad, sexo, dieta y presencia de comorbilidades¹.

En cuanto a la etnia, en el tercer análisis de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES III) se analizó la deficiencia de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] en adultos mayores de 20 años durante 1988-1994 (n = 6,228 personas de las cuales 2,766 eran blancos no hispanos, 1,736 negros no hispanos y 1,726 mexicoamericanos) y se encontró que los niveles séricos fueron inferiores en afroamericanos (49 ng/ml), intermedio en mexicoamericanos (68 ng/ml) y alta en blancos no hispanos (79 ng/ml), después de ajustarlo por edad, sexo, actividad física y etnicidad ².

Los afroamericanos presentaron niveles plasmáticos menores de 25(OH)D ya que la mayor cantidad de melanina de la piel absorbe parcialmente los rayos ultravioletas, disminuyendo la síntesis cutánea de la vitamina, por otro lado, la intolerancia a la lactosa es más frecuente en este grupo de individuos, por lo que el consumo de leche es menor. Otros estudios han encontrado disminución en la concentración de vitamina D en los hispanos por su dieta pobre en lácteos y pescado, en los asiáticos por un aumento en la actividad de la 24 hidroxilasa renal y en los árabes por el uso del burka ¹.

INGESTA DE VITAMINA D EN LA POBLACIÓN Y FACTORES QUE AFECTAN SUS DEPÓSITOS

La deficiencia de vitamina D es común en pacientes con diabetes, más del 50% de los pacientes con Diabetes Mellitus presentan concentración de 25(OH)D en suero de <50 ng/ml, estas bajas concentraciones de vitamina D están asociadas con peor control glucémico, niveles más altos de lípidos en suero y una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular ^{3,4}.

En un estudio que incluyó 929 personas adultas diabéticas no institucionalizadas, se encontró que el 57% de los pacientes con diabetes tenían deficiencia de vitamina D ⁵. La deficiencia de vitamina D es más frecuente en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, pero es más conocido su papel en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1. En el tercer análisis de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES III) se encontró asociación inversa entre el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina con el nivel de 25(OH)D sérico en los mexicoamericanos ($p=0.0024$) y los blancos no hispanos ($p=0.058$) pero no en los negros no hispanos ($p=0.93$). ².

En relación con la edad, la población de mayor riesgo de deficiencia son los ancianos, ya que los niveles de 7-dehidrocolesterol de la piel disminuyen con la edad, debido a que la exposición solar es menor y la capacidad de síntesis cutánea del colecalciferol es un 25% inferior. Además, la mayoría de los individuos mayores de 70 años ingieren menos alimentos ricos en vitamina D ⁶.

En cuanto a la relación de la concentración de vitamina D y el sexo, los hombres ingieren mayor cantidad de vitamina D proveniente de los alimentos naturales. Sin embargo, las mujeres mayores de 50 años tienden a consumir más frecuentemente nutrientes enriquecidos con la vitamina ¹.

En la actualidad se estima que más del 50% de la población está en riesgo de padecer deficiencia de vitamina D, como se mencionó previamente la concentración de vitamina D no sólo varía en función de la edad, sexo, etnia, comorbilidades sino también con el hecho de realizar dietas especiales. En las sociedades occidentales los alimentos ricos en vitamina D se consumen escasamente, por lo que en la actualidad la industria alimentaria enriquece la leche, la margarina, los cereales y algunas bebidas con diferentes cantidades de esta vitamina ⁷ Por último, los individuos vegetarianos estrictos tienden a presentar depósitos bajos de la hormona, estos individuos no ingieren alimentos ricos en vitamina D, y además el alto contenido en fibra y fitatos de su dieta dificulta la absorción de calcio y vitamina D por el intestino ¹.

FISIOPATOLOGÍA

METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D se encuentra en la naturaleza en dos formas: ergocalciferol o vitamina D₂ y colecalciferol o vitamina D₃ que proviene de la transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en presencia de la luz solar. Durante la exposición a la luz ultravioleta de longitud de onda entre 290-315 nm, los fotones son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol de la membrana de las células de la epidermis y la dermis. La absorción de la radiación ultravioleta abre el anillo B del 7-dehidrocolesterol

formando el precolecalciferol; esta sustancia es inestable y rápidamente se convierte en colecalciferol y a medida que la vitamina D₃ se sintetiza, se libera al espacio extracelular y penetra en el lecho vascular de la dermis, unida a la proteína transportadora de vitamina D.

Además de la síntesis cutánea, la vitamina D puede obtenerse a partir de los alimentos, tanto de origen animal (colecalciferol) como de origen vegetal (ergocalciferol), al ser sustancias liposolubles requieren la presencia de sales biliares para su absorción, se absorben en el 80% en el yeyuno, aunque también parcialmente en el duodeno. Tanto el ergocalciferol como el colecalciferol de la dieta y de la síntesis cutánea llegan al hígado unidos a la proteína transportadora de vitamina D.

Independientemente de si la vitamina es sintetizada en la piel o se obtiene de los alimentos, para ejercer sus acciones metabólicas necesita de dos hidroxilaciones. La primera hidroxilación se realiza en la posición 25 de la molécula, mediante la 25-hidroxilasa en el hígado. La 25(OH)D formada pasa a la sangre y unida a la proteína transportadora llega al riñón. En el túbulo renal proximal se hidroxila en posición 1, mediante la enzima 1-alfa hidroxilasa, dando lugar a la vitamina activa: 1.25 dihidroxi-vitamina D [1,25(OH)²D] o calcitriol. También en el riñón se produce la 24,25(OH)² vitamina D por la acción de la 24-hidroxilasa. Esta vitamina es menos activa y su papel biológico es desconocido. Una vez ejercida su acción, la vitamina D se inactiva en el hígado mediante gluco y sulfoconjugación y se elimina por vía biliar, sufriendo un ciclo enterohepático.

ACCIONES FISIOLÓGICAS DE LA VITAMINA D

Las acciones de la vitamina D son múltiples, actúa a través del receptor específico perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares hormonales (VDR). Regula la transcripción génica por homodimerización y heterodimerización con el receptor X (RXR), receptor específico del ácido 9-cis-retinoico. El elemento de respuesta al que se une el dímero VDR-RXR se denomina elemento de respuesta a vitamina D (VDRE). El complejo se une al ADN y regula la transcripción de hasta 200 genes que puede explicar las acciones pleiotrópicas ¹

El receptor nuclear de la vitamina D predomina en el enterocito y en el osteoblasto. Sin embargo, su presencia se ha identificado en casi todas las células del organismo, incluyendo cerebro, corazón, piel, gónadas, próstata, mama, colon, células del sistema inmune y células β (beta) del páncreas ¹

Se ha demostrado que la $1,25(\text{OH})^2\text{D}$ parece ser esencial en la función endocrina pancreática, el papel que desempeña la vitamina D en la secreción de insulina parece deberse a un efecto directo de esta hormona sobre el receptor VDR en las células pancreáticas⁸ Estudios observacionales han reportado una asociación entre los polimorfismos de VDR y concentraciones séricas de calcitriol, glucemia en ayunas, intolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina ⁹.

Su deficiencia juega un rol en la fisiopatología de incremento de la resistencia a la insulina, la concentración de vitamina D por debajo de 50 ng/ml se correlaciona con incremento en la concentración de glucosa por decremento en la sensibilidad en la insulina e incremento de grasa corporal por lo que la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo potencial para la obesidad y el desarrollo de resistencia a la insulina ¹⁰.

Estudios sugieren que los páncreas de ratas deficientes en vitamina D muestran una reducción del 48% en la secreción de insulina en comparación con los páncreas de ratas deficientes en vitamina D a las cuales se les suplementa, por lo que existe un papel importante de la concentración de vitamina D en el funcionamiento endocrino del páncreas ¹¹. Otros estudios muestran que la vitamina D tiene un efecto protector contra la producción de citocinas inducida por la disfunción de las células β pancreáticas; También se ha sugerido que la vitamina D puede tener efectos en el crecimiento y la diferenciación de las células β ¹⁹.

Otras observaciones indican que una concentración baja de 25(OH)D tiene algún efecto sobre la función de las células β y evita la respuesta compensatoria de la insulina que mantendría la concentración de glucosa en plasma similar a la de los sujetos con una concentración más alta de 25(OH)D. Por lo tanto, los sujetos con una concentración más baja de 25(OH)D tienen una función descompensada de las células β , lo que resulta en una concentración de glucosa en plasma más alta que la de los sujetos con una concentración más alta de 25(OH)D ¹².

OTRAS FUNCIONES DE LA VITAMINA D

La vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio y fósforo, en el intestino estimula el reclutamiento de canales de calcio presintetizados hasta el borde en cepillo del enterocito; además, induce la expresión de proteínas transportadoras de calcio o calbindinas, cuya función consiste en el paso del calcio a través del enterocito, por último, facilita la entrada de calcio a la circulación desde la zona basolateral del enterocito, mediante una bomba ATP dependiente de vitamina D.

En el hueso la vitamina D estimula directamente (mediante su unión al receptor VDR) la diferenciación de osteoblastos y la producción de proteínas de unión al calcio óseo, como la osteocalcina y la osteopontina; actuando sobre los osteoblastos induce la producción de citocinas y factores de crecimiento que estimulan la actividad y la formación de los osteoclastos, y promueve la diferenciación de condrocitos. En definitiva, por todas estas acciones, la vitamina D aumenta la actividad y el número de osteoclastos, movilizando calcio óseo.

En el riñón aumenta la reabsorción de calcio por un mecanismo similar al descrito a nivel intestinal, el calcitriol incrementa los niveles del transportador de membrana (EcaC) aumentando los niveles de calbindinas para el transporte transcelular y activa el paso de calcio a través de la membrana basolateral. Además, las hormonas sexuales, prolactina, hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) aumentan la producción renal del metabolito activo.

La producción hepática de 25(OH)D es sustrato dependiente y no está regulada hormonalmente. Por el contrario, la síntesis de 1,25(OH)² D se estimula por la hormona paratiroidea (PTH), hipocalcemia e hipofosfatemia.

REQUERIMIENTOS DE VITAMINA D

Los requerimientos de vitamina D varían en función de la edad, sexo y características fisiológicas. El Food and Nutrition Board del Instituto de Medicina de EE.UU. recientemente ha revisado el concepto clásico de ingesta recomendada (Recommended Dietary Allowance [RDA]) de los nutrientes, en la actualidad se recomienda utilizar el término DRI (Dietary Reference Intake) de EE.UU. y Canadá o el DRV (Dietary Reference Value) de Europa, que se refieren a la cantidad de un nutriente que debe contener la dieta para prevenir las enfermedades deficitarias, reducir el riesgo de enfermedades crónicas y conseguir una salud óptima. Cuando no hay evidencia científica suficiente del requerimiento medio estimado de un nutriente específico (Estimated Average Requirement [EAR]), como es el caso de la vitamina D, se establece el concepto de AI (Adequate Intake).

La ingesta adecuada de vitamina D para hombres y mujeres adultos de 19 a 50 años es de 5 µg/día y en mayores de 50 años no se determina un valor fijo, considerando individualizar de acuerdo a la exposición solar ¹³

El tercer análisis de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES III) analizó la asociación de presión sanguínea con los niveles séricos de 25(OH)D, encontrando una asociación inversa en los participantes de edad superior

a 50 años ($p= 0.021$)². Se ha demostrado una relación inversa entre los niveles séricos de vitamina D con la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la función endotelial¹⁴ por lo que las cifras altas de presión arterial podrían influir en su concentración. Otro factor que influye en sus concentraciones es la obesidad. Vimalleswaran et al. reportaron que por cada unidad de incremento del Índice de masa corporal se asoció con un decremento de 1.15 % de la concentración de 25(OH)D¹⁵.

Varios estudios han encontrado una asociación entre el nivel bajo de 25(OH)D y el síndrome metabólico^{16,17}, pero se sabe poco del vínculo entre el nivel de 25(OH)D y los diferentes componentes de los trastornos lipídicos relacionados con el síndrome metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, como las concentraciones elevadas de triglicéridos, apoB y un aumento de apoB / apoA1, por lo que se justifican estudios futuros para aclarar aún más la influencia de la concentración de 25(OH)D sobre las concentración de colesterol, HDL y LDL.

Aunque los mecanismos responsables de la asociación entre el estado de vitamina D y la dislipidemia no se conocen bien, un estudio en animales informó una asociación positiva entre la concentración de vitamina D en plasma y las concentraciones de c-HDL, concluyendo que una reducción en la concentración de vitamina D contribuye a un perfil de lípidos aterogénico, lo cual es un factor de riesgo importante para la progresión de la enfermedad arterial coronaria¹⁸

Se ha descrito que la deficiencia de vitamina D disminuye la secreción de insulina mediada por la glucosa en las células pancreáticas y es un factor de riesgo para resistencia a la insulina In vitro e in vivo ¹⁹.

La vitamina D puede mejorar directamente la sensibilidad a la insulina por la expresión del receptor PPAR- δ (receptor activado por proliferador de peroxisoma delta), un factor de la transcripción implicado en la regulación del metabolismo del ácido graso en músculo esquelético y tejido adiposo, y la regulación de la concentración extracelular del calcio a través de membranas. ²⁰

La vitamina D también puede afectar la resistencia a la insulina indirectamente a través del sistema de renina-angiotensina. Se cree que la angiotensina II contribuye al desarrollo de la resistencia a la insulina inhibiendo la acción de la insulina en el tejido vascular y el tejido adiposo, contribuyendo al empeoramiento de la recaptación de glucosa. ²¹⁻²²

Ampliar el conocimiento de este efecto de la vitamina D sobre el metabolismo de la glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sería de gran utilidad para mejorar la sensibilidad a la insulina mediante la suplementación de vitamina D; existen pocos estudios experimentales que han hipotetizado que la alteración del metabolismo de la glucosa mediado por la secreción de insulina podría normalizarse mediante el tratamiento con vitamina D ²³⁻²⁴. Así mismo existen pocos estudios transversales que han descrito una relación entre la concentración sérica de vitamina D y resistencia a la insulina en pacientes

con Diabetes Mellitus tipo 2 ²⁵⁻²⁸ Respecto a la estimación de la resistencia a la insulina, el modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR) desarrollado por Turner a finales de los 80. tiene una buena correlación con la pinza hiperinsulinémica-euglucémica, (estándar de oro para el estudio de la resistencia a la insulina). Por lo que se convierte en un buen método para grandes estudios epidemiológicos por su buena correlación con la pinza tanto en pacientes con tolerancia normal como en diabéticos tipo 2 de diferentes edades y grados de obesidad.

2.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una relación entre el déficit de vitamina D y el metabolismo de la glucosa. Los pacientes con hipovitaminosis D tienen disfunción de las células beta con alteración en la secreción de insulina y posiblemente aumento en la resistencia a ésta. Se sabe que la vitamina D regula la secreción de insulina mediante un efecto directo sobre el receptor VDR en las células pancreáticas y un efecto indirecto a través de las proteínas fijadoras de calcio, ya que el aumento de calcio intracelular aumenta la conversión de proinsulina a insulina. Sin embargo, existe poca información sobre el papel que tiene la vitamina D en la generación de resistencia a la insulina.

3.- JUSTIFICACIÓN

En los pacientes con diabetes se ha visto una relación inversa entre la deficiencia de vitamina D y el descontrol glucémico; sin embargo, existen pocos estudios que hayan evaluado su papel en el desarrollo de resistencia a la insulina en nuestro país. El objetivo del presente estudio es evaluar si la deficiencia o

insuficiencia de la vitamina D interviene en el desarrollo de resistencia a la insulina y en el control glucémico.

4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación entre la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y el control glucémico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2?

5.- HIPÓTESIS

Hi (hipótesis alternativa) La deficiencia de vitamina D (concentración menor de 15 mg/ml) se asocia a mayor resistencia a la insulina y descontrol de la glucosa en ayuno, glucosa postprandial y hemoglobina glucosilada en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en comparación con los pacientes con insuficiencia de vitamina D (concentración menor de 30 mg/ml).

Ho (hipótesis nula): La deficiencia de vitamina D (concentración menor de 15 mg/ml) NO se asocia a mayor resistencia a la insulina y descontrol de la glucosa en ayuno, glucosa postprandial y hemoglobina glucosilada en los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en comparación con los pacientes con insuficiencia de vitamina D (concentración menor de 30 mg/ml).

6.- OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Comparar la resistencia a la insulina (HOMA-IR, eGDR y su frecuencia), concentraciones de glucosa en ayuno, glucosa postprandial y hemoglobina glucosilada en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con insuficiencia y deficiencia de vitamina D.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

-Estimar la frecuencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 entre 40 a 65 años de edad.

-Determinar si los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con deficiencia de vitamina D presentan elevación de las concentraciones de triglicéridos, colesterol y LDL en comparación con los pacientes con insuficiencia de vitamina D.

-Comparar si los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 e insuficiencia de vitamina D tienen una mayor frecuencia de complicaciones microvasculares (nefropatía, retinopatía) en comparación con los pacientes con deficiencia de vitamina D.

7.- PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio: Estudio de encuesta, transversal, analítico

Universo de trabajo: Pacientes de la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, CMN SXXI con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo 2 de menos de 15 años de diagnóstico y concentración de vitamina D menor de 30 ng/ml.

Lugar donde se desarrollará el estudio: UMAE, Hospital de Especialidades, CMN SXXI.

Tiempo a desarrollarse: Se reclutará a los pacientes durante 6 meses, en el periodo comprendido de enero a junio del 2019.

Tamaño de la muestra

En el artículo de Dhas y cols. se compararon dos grupos de pacientes con DM2 con deficiencia (n = 26) e insuficiencia de vitamina D (n = 37) vs. personas sin diabetes. Utilizando los datos del HOMA-IR de ambos grupos, se realizó el cálculo de tamaño de la muestra:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} - Z_{\beta}) DE}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Donde:

$$Z_{\alpha} = 1.96$$

$$Z_{\beta} = -0.84$$

$$M1 = 7.05$$

$$M2 = 5.74$$

$$DE1 = 4.63$$

$$DE2 = 3.92$$

Se obtuvo un cálculo de 133 pacientes por grupo ²⁹

Descripción general del estudio:

Se reclutaron pacientes de la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, CMN SXXI con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de menos de 15 años de diagnóstico en tratamiento con insulina y/o hipoglucemiante oral, con concentración de vitamina D inferior a 30 ng/ml. Se solicitó a los pacientes que realizarán una bitácora durante una semana para conocer las glucometrías en ayuno y dos horas posteriores de la comida. Se solicitaron laboratorios con la finalidad de valorar las concentraciones séricas de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol, LDH y LDL. La resistencia

a la insulina se calculó mediante el índice de resistencia a la insulina HOMA -IR (considerando con resistencia a la insulina con valor mayor a 2.5) y mediante el índice eGDR el cual se calculó de la siguiente manera: $24.31 - (12.22 \times \text{índice cintura / cadera}) - (3.29 \times \text{hipertensión}) - (0.57 \times \text{HbA1c})$, siendo resistente con eGDR menor de 7.75.

Además, se utilizó la información del expediente clínico para registrar variables clínicas y bioquímicas de relevancia.

Técnica de recolección de datos y procedimiento

El estudio se desarrollará en dos fases:

La primer fase consistió en la selección de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con menos de 15 años de evolución en tratamiento con insulina y/o hipoglucemiante oral y que cumplieron con los criterios de inclusión, a quienes se les realizó determinación de concentración de vitamina D. La medición sérica de 25(OH)D se evaluó mediante inmunoensayo quimioluminiscente, para verificar los niveles de 25-hidroxivitamina D (LIAISON®25 OH Vitamin D TOTAL Assay) en el laboratorio de la unidad. Las concentraciones séricas de 25(OH)D de 15 a 30 ng/ml se clasificó como insuficientes y las concentraciones por debajo de 15 ng/ml como deficientes, por lo que los pacientes se dividieron en dos grupos.

Posteriormente a todos los participantes se les realizó un registro de datos antropométricos (peso, talla, IMC, perímetro abdominal, relación cintura-cadera, tensión arterial). Se les indicó a los pacientes la forma de realizar la bitácora con

detección de 4 mediciones al día de glucometría capilar en ayuno y a las dos horas del postprandial en desayuno, comida durante una semana. Se aplicó un cuestionario para determinar el total de horas por día de exposición solar en las horas del mediodía (10 AM-4 PM) ³²: incluyó uso de protector solar, frecuencia de uso del protector solar, factor de protección solar, el total de horas por día de exposición solar en horas, prácticas de protección solar (uso de mangas, uso de sombrero, uso de paraguas, permanecer en la sombra, uso de gafas de sol, y el tiempo dedicado a tomar el sol), y el tipo de piel clasificado con la escala de Fitzpatrick .

Así mismo se realizó la extracción de muestra sérica para determinar glucosa en ayuno (después de 8 horas de ayuno), hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), estas determinaciones se analizaron según técnicas estandarizadas por el Laboratorio Clínico del Hospital.

Los siguientes valores de laboratorio se definieron como óptimos: colesterol total <200 mg/ dL, HDL > 40 mg / dL, LDL <100 mg / dL, y glucosa en ayuno 70- 130 mg / dL, glucosa postprandial 180-200 mg/dl, Hemoglobina glucosilada < 7%.

La medición de la tensión arterial se realizó mediante dispositivo aneroides en brazo izquierdo, después de permanecer en reposo durante 5 minutos, con el paciente sentado, con el antebrazo apoyado en el nivel del precordio y la palma de

la mano hacia arriba. Sin que haya fumado previamente, sin urgencia para miccionar, defecar o estrés emocional. Se definió hipertensión arterial sistémica en pacientes con diagnóstico establecido por el médico o con medicamentos antihipertensivos.

La circunferencia abdominal (con la limitante que no distingue entre tejido adiposo subcutáneo y tejido adiposo visceral) se realizó por un solo examinador. Para realizar la medición se requirió de una cinta métrica, con el sujeto de pie, sin ropa a nivel abdominal, en posición anatómica: pies juntos y abdomen relajado, los brazos a los lados ligeramente separados y el peso repartido en forma equitativa entre ambos pies. Se colocó la cinta métrica alrededor de la cintura tomando como referencia la línea media axilar se localizó el punto medio entre el reborde costal inferior y el borde superior de las crestas iliacas. La lectura se realizó al final de una espiración normal 2 cm por debajo del ombligo (OMS), asegurándose de que la cinta esté ajustada, pero sin comprimir la piel y en un plano paralelo al piso. La medida se registró en centímetros.

El peso y la altura se determinó con una balanza de haz de equilibrio estándar con el paciente vestido con ropa ligera y sin zapatos, utilizándose los criterios de la Organización Mundial de la Salud 2002 para clasificar el IMC: normal, ≤ 24.9 kg/m²; sobrepeso, 25–29.9 kg/m² el IMC y se excluirán pacientes con IMC > 30 kg / m².

En la segunda fase del estudio se les agendó una cita a los pacientes para recabar los resultados de la bitácora de 7 días con las cifras de glucometrías en ayuno y

postprandiales y se realizó el análisis de los datos antropométricos y de laboratorio. La resistencia a la insulina fue estimada mediante el modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y mediante el índice eGDR. La resistencia a la insulina se definirá como HOMA-IR > 2.5 y eGDR < 7.75 mg/kg/min. El índice HOMA-IR es inadecuado en sujetos que ya están en tratamiento con insulina por lo que el índice eGDR ha sido propuesto como un método para medir la resistencia a la insulina en pacientes con tratamiento con insulina.. Este índice ha sido validado previamente en población mexicana ²⁵.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

* Pacientes en seguimiento por la consulta externa de la clínica de Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

*Paciente de Ambos sexos

*Haber dado su consentimiento informado por escrito.

*Pacientes entre 40 y 65 años de edad

*Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de menos de 15 años de evolución en tratamiento con insulina y/o metformina.

*Pacientes con hipertensión arterial sistémica en metas de control con cifras de tensión arterial menor de 140/90 mmHg (Sociedad Europea de Cardiología 2018) con adecuado apego a tratamiento.

*Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con IMC entre 18.5 y 29.9 kg/m²

Criterios de Exclusión

* Paciente embarazadas o en lactancia

*Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1

*Pacientes con Síndrome de apnea hipopnea del sueño, síndrome de obesidad – hipoventilación.

*Pacientes con algún tipo de neoplasia (próstata, mama, ovario, colón, etc.)

*Pacientes con tasa de filtrado glomerular menor de 30 ml/min estimado mediante fórmula MDRD, hepatopatía, malabsorción intestinal o enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide o cualquier otra enfermedad reumatológica, etilismo.

*Pacientes que consuman fármacos que alteren el metabolismo de vitamina D: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, isoniazida, teofilina, rifampicina.

Criterios de eliminación

* Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin bitácora durante 7 días con medición de glucosa en ayuno y postprandial.

* Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin determinación de hemoglobina glucosilada o niveles de vitamina D.

Descripción de las variables

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Escala de medición
Concentración de vitamina D	Cuantitativa continua	Prohormona esteroidea esencial para la normal absorción de calcio en el intestino, se obtendrá concentración total y se agrupará como insuficiente o deficiente	1) 15-30 ng/ml (insuficiencia) 2) < 15 ng/ml (deficiencia)
Edad	Cuantitativa continua	Tiempo que una persona ha vivido desde que nació.	Años
Sexo	Cualitativa dicotómica	Conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	0) Mujer 1) Hombre
Peso	Cuantitativa Continua	Cantidad de kilogramos obtenidos por medio de la báscula clínica	Kilogramos.
Talla	Cuantitativa continua	Distancia que existe entre la región plantar y la cabeza en posición de bipedestación.	Metros.
IMC	Cuantitativa continua	Cociente resultante entre el peso y el cuadrado de la talla	Kg/m ²
Sobrepeso	Cualitativa dicotómica	IMC > 25 kg/m ²	0. No 1. Si
Hábito tabáquico	Cualitativa dicotómica	Hábito de consumo de tabaco.	0. No 1. Si
Circunferencia abdominal	Cuantitativa continua	Método de medición antropométrica destinada a mensurar la grasa intrabdominal	Centímetros
Obesidad abdominal	Cualitativa dicotómica	Perímetro de cintura >90 cm en hombres y >80 cm en mujeres, de acuerdo a la IDF	0. No 1. Si
Índice cintura-cadera	Cuantitativa	Relación que resulta de dividir el perímetro de la cintura entre el perímetro de cadera, ambos valores en centímetros (cm)	Centímetros
Presión arterial	Cuantitativa continua	La presión arterial es la fuerza de su sangre al empujar contra las paredes de sus arterias.	mmHg

Hipertensión arterial	Cualitativa dicotómica	Presión arterial >130/80 mmHg	0. No 1. Si
Tasa de filtrado glomerular	Cuantitativa Discontinua	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hasta el interior de la cápsula de Bowman. En ml/min	1) >90 2) 60-89 3) 30-59 4) 15-29
Retinopatía Diabética	Cualitativa dicotómica	Complicación microvascular, incluye: micro aneurismas, exudados, edema macular, neovascularización, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina.	0. No. 1. Si
Actividad física	Cualitativa dicotómica	Cualquier movimiento corporal producido por los músculos esqueléticos que exija gasto de energía.	0.No 1.Si
HOMA-IR (Homeostatic Model of Assessment of Insulin Resistance)	Cuantitativa continua	Modelo homeostático de resistencia a la insulina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Inadecuado en pacientes en tratamiento con insulina.	Adimensional
eGDR (Tasa estimada de eliminación de la glucosa)	Cuantitativa continua	Fórmula: $24.31 - (12.22 \times \text{índice cintura / cadera}) - (3.29 \times \text{hipertensión}) - (0.57 \times \text{HbA1c})$.	mg/kg/min
Resistencia a la insulina	Cualitativa dicotómica	HOMA-IR > 2.5 en pacientes que no usen insulina eGDR < 7.75 mg/kg/min en pacientes con uso de insulina	0. No 1. Si
Exposición al sol ANEXO	Cualitativa dicotómica	Exposición de la piel a la radiación solar Se considerará tiempo de exposición solar entre 10:00 am y 4:00 pm	0. No 1. Si
Fenotipo de piel ANEXO	Cualitativa policotó	Capacidad de la piel para asimilar la radiación solar. Se utilizará la Escala de Fitzpatrick.	1) Fonotipo 1 2) Fonotipo 2 3) Fonotipo 3 4) Fonotipo 4 5) Fonotipo 5 6) Fonotipo 6

Glucosa en ayuno	Cuantitativa continua	Se refiere al hallazgo de concentración de glucosa capilar en ayuno.	1) 70-130 mg/dl 2) >130 mg/dl
Glucosa postprandial	Cuantitativa continua	Presencia de la concentración de glucosa capilar 2 horas después de la ingesta de alimento,	1) 180- 200 mg/dl 2) > 200 mg/dl
Hemoglobina glucosilada	Cuantitativa Continua	Heteroproteína que resulta de la unión de la hemoglobina con glúcidos unidos a cadenas carbonadas con funciones ácidas en el carbono 3 y 4.	1)< 7 % 2)>7 %
Colesterol	Cuantitativa continua	Lípido esteroide, derivado del ciclopentanoperhidrofenantreno	1)< 200 mg/dl 2) >200 mg/dl
Triglicéridos	Cuantitativa continua	Es un éster derivado de glicerol y tres ácidos grasos (de tri- y glicérido).	1)< 150 mg/dl 2) >150 mg/dl
HDL	Cuantitativa continua	Lipoproteínas de alta densidad: lipoproteínas que transportan el colesterol desde los tejidos del cuerpo hacia el hígado.	1)>40 mg/dl 2)<40 mg/dl
LDL	Cuantitativa Continua	Lipoproteínas de baja densidad, transportan colesterol desde el hígado hacia otros tejidos	1) <100mg/dl 2) >100 mg/dl

8.- METODOLOGIA Y PROCEDIMIENTOS

Población de estudio:

Durante 1 año se recolectó de la consulta externa del servicio de Valoración preoperatoria de Medicina Interna a pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina y/o hipoglucemiantes orales, de ambos sexos, entre 45 a 65 años de edad, con los siguientes criterios de inclusión: menos de 15 años de evolución con diabetes Mellitus tipo 2, los pacientes con hipertensión arterial sistémica debían estar en metas de control (T/A 140/90 -Sociedad Europea de Cardiología 2018-) y con adecuado apego a tratamiento, pacientes con IMC entre 18.5 y 29.9 kg/m².

Se excluyeron pacientes que presentaron características que pudieron influir sobre la concentración sérica de vitamina D: obesidad (IMC mayor de 30 kg/m²), embarazo, lactancia, trastornos del sueño, pacientes con algún tipo de neoplasia (próstata, mama, ovario, colón, etc.), pacientes con tasa de filtrado glomerular menor de 30 ml/min estimado mediante fórmula MDRD, hepatopatía, malabsorción intestinal o enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide o cualquier otra enfermedad reumatológica, etilismo, Pacientes que tuvieran el antecedente de consumo de fármacos que alteren el metabolismo de vitamina D: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, isoniazida, teofilina, rifampicina, etc.

En total se reclutaron 59 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y exclusión, se abstuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

Procedimiento:

Los pacientes que cumplieron con los criterios de selección se les realizó determinación de concentración de vitamina D. La medición sérica de 25 (OH) D se evaluó mediante inmunoensayo quimio luminiscente en el laboratorio de la unidad. Las concentraciones séricas de 25 (OH) D de 15 a 30 ng/dl se clasificó como insuficientes y las concentraciones por debajo de 15 ng/dl como deficiente, por lo que los pacientes se dividieron en dos grupos. Así mismo se determinó glucosa en ayuno (después de 8 horas de ayuno), hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Posteriormente a todos los participantes se les realizó un registro de datos antropométricos (peso, talla, IMC, perímetro abdominal, relación cintura-cadera, tensión arterial), se les solicitó realizar una bitácora de glucometría capilar durante una semana de glucosa n ayuno y dos horas postprandiales de la comida vespertina.

A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario que incluyó el total de horas por día de exposición solar entre 10 AM-4 pm, uso de protector solar, frecuencia de uso del protector solar, factor de protección solar, prácticas de protección solar (uso de mangas, sombrero, gafas, paraguas o permanecer en la sombra), y el tipo de piel con la escala de Fitzpatrick.

Por último, se citó a los pacientes para recabar los resultados de la bitácora de 7 días con las cifras de glucometrías en ayuno y postprandial, de las cuales se obtuvo un promedio. Se realizó el análisis de resistencia a la insulina mediante el

modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR) a pacientes que estuvieran en tratamiento con hipoglucemiantes orales y mediante el índice eGDR a pacientes en tratamiento con insulina. La resistencia a la insulina se definió como $HOMA-IR > 2.5$ y $eGDR < 7.75$.

9- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis e los datos recolectados con el programa estadístico SPSS versión 21. En primer lugar se realizó el análisis descriptivo mediante el cálculo de medidas de tendencia central de cada una de las variables, en la distribución no gaussiana se utilizó como medida de resumen la mediana.

Se verifico la normalidad de los datos para una población pequeña de 59 pacientes, por lo que la prueba de hipo tesis se realizó con prueba t de Student para las variables cuantitativas con distribución normal , prueba de Mann-Whitney para variables no paramétricas (distribución no normal) cualitativas y correlación de Pearson para realizar el análisis descriptivo entre las variables cuantitativas. Se definió significancia estadística el valor de $p < 0.05$.

El análisis de medias entre la variable independiente (nivel de vitamina D) y las variables dependientes cuantitativas (hemoglobina glucosilada, glucosa en ayuno, glucosa postprandial, resistencia a la insulina calculado por HOMA-IR o eGDR, colesterol total, c-LDL, c-HDL, triglicéridos) entre ambos grupos de deficiencia e insuficiencia de vitamina D (grupos con tamaño de muestra desigual) se realizó mediante análisis de varianza factorial ANOVA, previa realización de pruebas de homogeneidad de varianza.

10.- RESULTADOS

Estadística descriptiva

Nuestros resultados se clasificaron en dos subgrupos: pacientes con insuficiencia de vitamina D (15 a 30 ng/dl) y deficiencia de vitamina D (menor de 15 ng/dl).

El resultado primario implicó conocer la relación entre la concentración de vitamina D y la resistencia a la insulina, concentraciones de glucosa en ayuno, glucosa postprandial y porcentaje de hemoglobina glucosilada. Para el análisis de resistencia a la insulina, se utilizó la evaluación del modelo homeostático (HOMA-IR) y eGDR.

El resultado secundario fue conocer la relación entre la concentración de vitamina D y el nivel de triglicéridos, colesterol total, c-LDL, c-HDL y presencia de complicaciones microvasculares en relación a enfermedad renal crónica y retinopatía diabética.

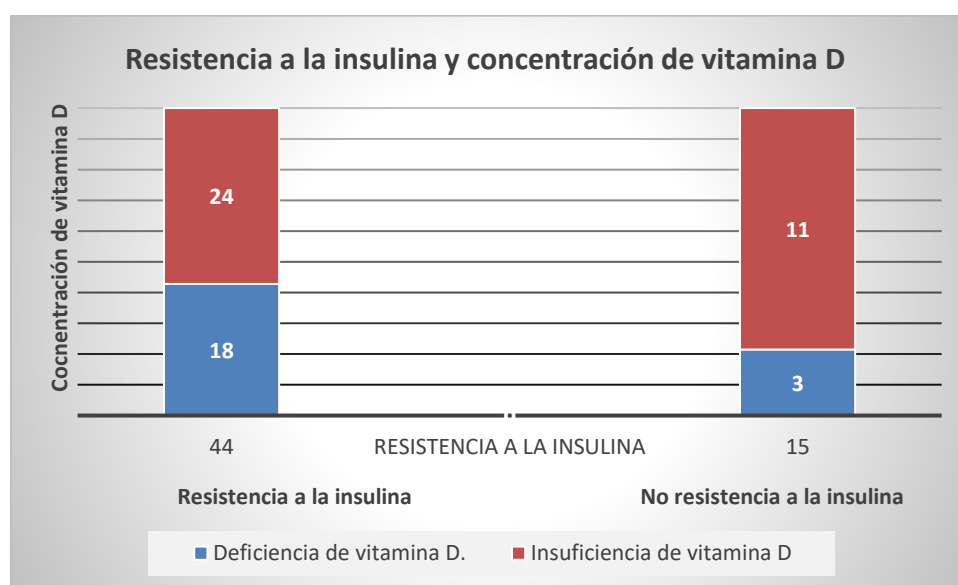
Un total de 59 pacientes se recolectaron en un plazo de 1 año, con las siguientes características demográficas basales (tabla 1): 34 mujeres (57.6%), 25 hombres (42.4%) entre 45 a 65 años de edad, con menos de 25 años de evolución con Diabetes Mellitus tipo 2. De la n total 19 pacientes (32.20%) padecían diabetes mellitus tipo 2 de 1 a 9 años de evolución, 35 pacientes (59.32%) contaban con el diagnóstico de 10 a 15 años de evolución y 5 pacientes (8.47%) tenían más de 15 años de diagnóstico con Diabetes Mellitus tipo 2.

De la población total se registraron 35 pacientes (59.35%) con insuficiencia de vitamina D (15 a 30 ng/dl), 21 (35.6%) con deficiencia de vitamina D (menor de 15 ng/dl) y solo 3 pacientes (5.1%) con suficiencia de vitamina D (mayor a 30 ng/dl).

En cuanto al tratamiento con el que contaban los pacientes para el control de la Diabetes Mellitus tipo 2 se dividieron en dos categorías: los pacientes quienes recibían tratamiento con insulina basal NPH o glargina: fueron 48 pacientes (81.4%) a quienes se les calculó la resistencia a la insulina con eGDR. De esta categoría 19 pacientes (39.58%) se registraron con deficiencia de vitamina D y 27 pacientes (56.25%) con insuficiencia de vitamina D. Los pacientes que se encontraban en tratamiento con hipoglucemiantes orales: 11 pacientes (18.6%) se les aplicó el índice HOMA-IR (9 pacientes recibían tratamiento exclusivamente con metformina y dos pacientes con metformina más glibenclamida). De los 11 pacientes solamente 2 (9.5%) presentaron deficiencia de vitamina D y 8 (72.2%) se registraron con insuficiencia de vitamina D.

Todos los pacientes refirieron tener un adecuado apego a su tratamiento ya sea con insulina o hipoglucemiantes orales; sin embargo, 44 pacientes (74.57%) de los 59

presentaron resistencia a la insulina calculado por eGDR o I-HOMA . De los cuales 18 pacientes (40.9%) se registraron con deficiencia de vitamina D y 24 pacientes (54.54%) con insuficiencia de vitamina D. Solamente 15 pacientes de la población total no presentaron resistencia a la insulina y de estos pacientes se encontraron 3 pacientes (21.42%) con deficiencia de vitamina D y 11 pacientes (71.42%) con insuficiencia de vitamina D . Gráfica 1.



Gráfica 1

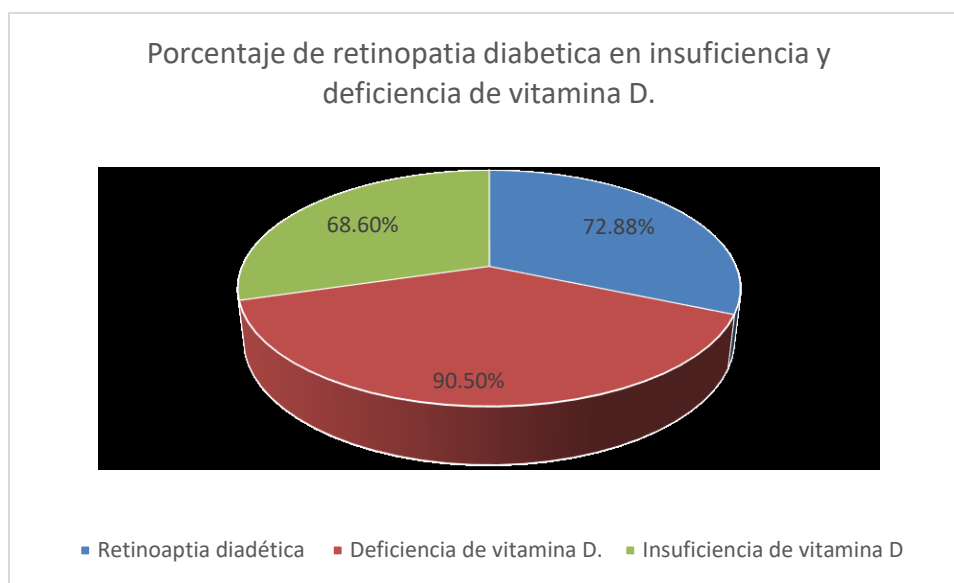
Dentro de sus comorbilidades: 27 pacientes (45.8%) eran hipertensos, en metas de control y con buen apego a su tratamiento; de los cuales 16 pacientes (76.2%) presentaron deficiencia de vitamina D y 10 pacientes (28.6%) con insuficiencia de vitamina D.

Veintitrés pacientes presentaron IMC dentro de la normalidad y el resto de la población 36 pacientes (61%) presentaron sobrepeso. El 93.22% (55 pacientes) se registraron con índice cintura cadera fuera de metas según la OMS (ICC normal en mujeres: .71- .85 cm, hombres: .78-.94 cm), De los pacientes con sobrepeso el

22.2% (8 pacientes) presentaron deficiencia de vitamina D y el 72.22% (26 pacientes) presentaron insuficiencia de vitamina D.

En cuanto a las complicaciones microvasculares el 72.88 % (43 pacientes) de la población total presentaron retinopatía diabética diagnosticada por médico oftalmólogo, (entre los diagnósticos asignados fueron retinopatía diabética proliferativa, catarata, hemorragia vítrea y glaucoma). De los cuales 19 pacientes se registraron con deficiencia de vitamina D (lo cual representa el 90.5% de la población con deficiencia de vitamina) y 24 pacientes presentaron insuficiencia de vitamina D (representa el 68.6% de la población con insuficiencia de vitamina D.).

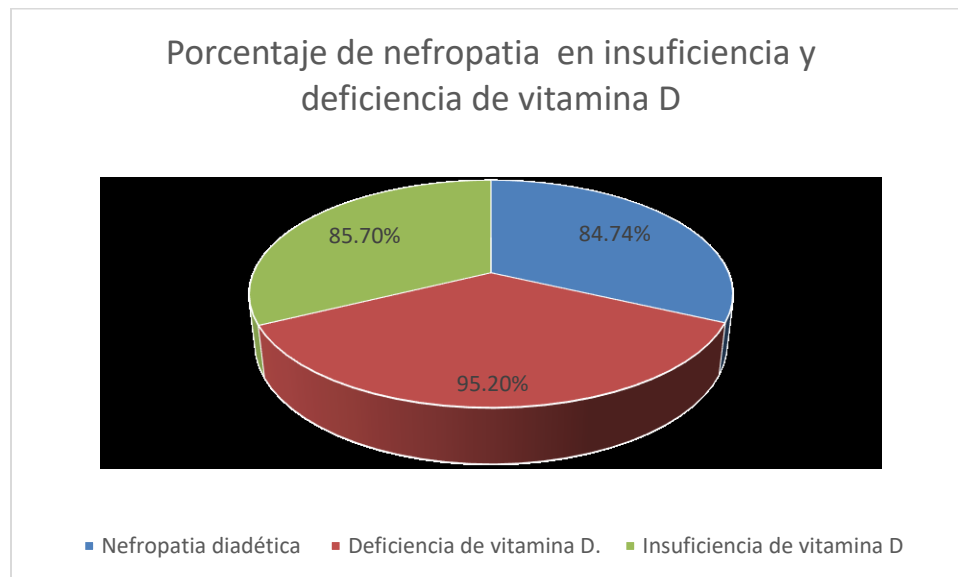
Gráfica 2



Gráfica 2.

El 84.74 % (50 pacientes) de la población total presentaron algún estadio de enfermedad renal crónica calculada por fórmula MDRD. De los cuales 20 pacientes se registraron con deficiencia de vitamina D (lo cual representa el 95.2 % de la

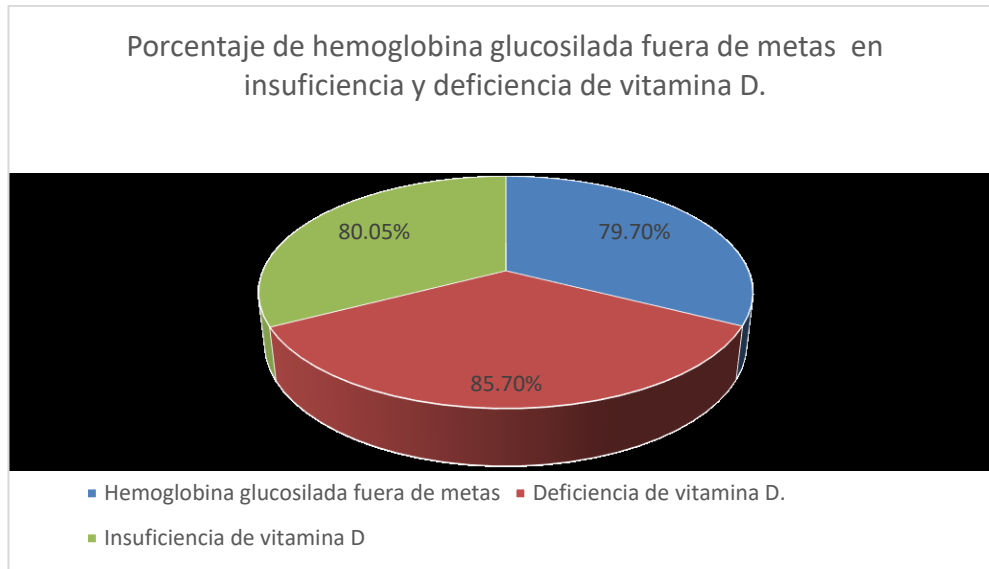
población con deficiencia de vitamina D) y 30 pacientes presentaron insuficiencia de vitamina D (representa el 85.7 % de la población con insuficiencia de vitamina D.). Con una tasa de filtrado glomerular mínima y máxima registrados en 42 y 85.9 ml/min/m2 respectivamente. Gráfica 3



Gráfica 3

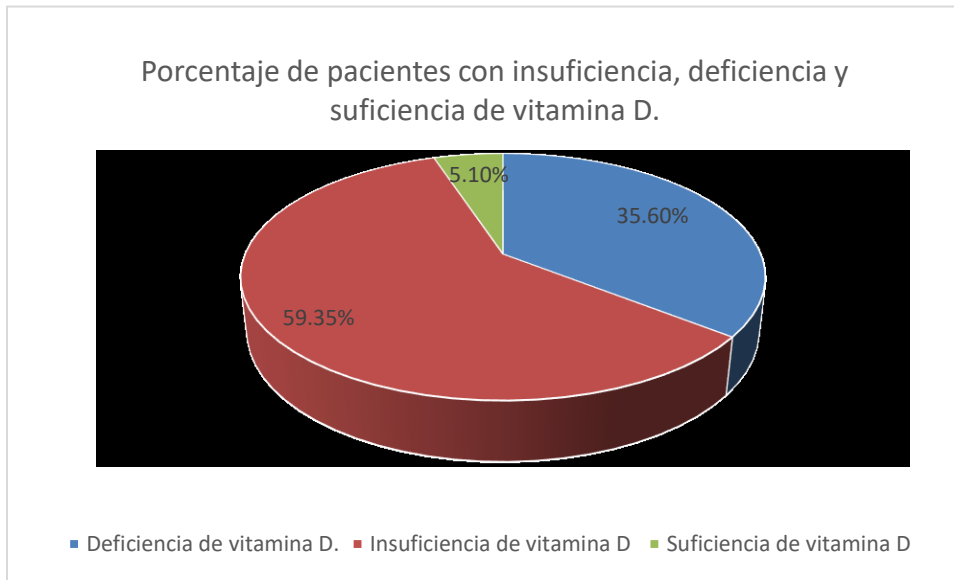
Sobre las determinaciones bioquímicas destacan los siguientes datos: pacientes fuera de metas de control de hemoglobina glucosilada (HbA1c mayor de 7%): 47 pacientes (79.7%); 18 (85.7%) con deficiencia de vitamina D y 28 (80.05%) con insuficiencia de vitamina D . Con una media de hemoglobina glucosilada de 8.2%.

Gráfica 4



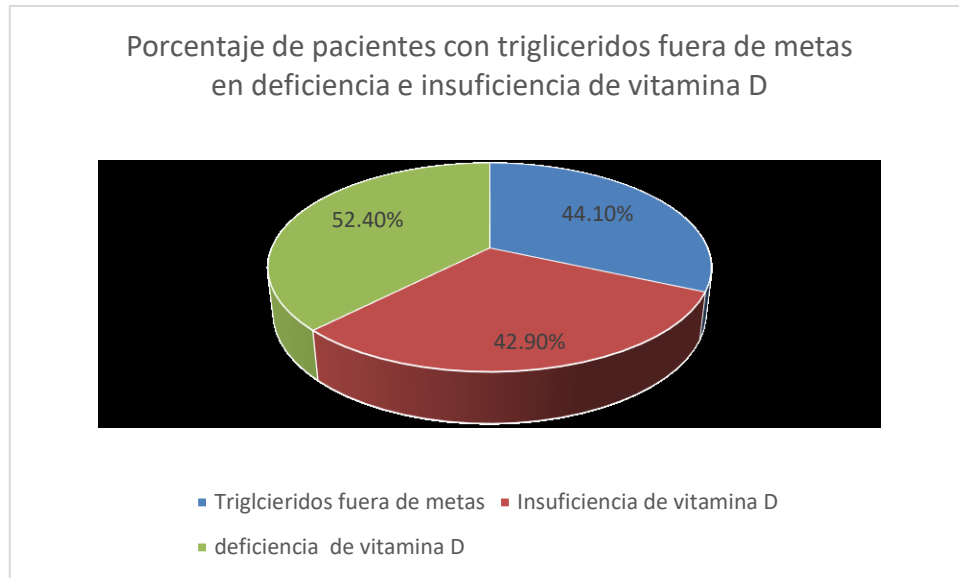
Gráfica 4

Se registraron 21 pacientes (35.6%) con deficiencia de vitamina D, 35 pacientes (59.35%) con insuficiencia de vitamina D y 3 pacientes (5.1%) con suficiencia de vitamina D. Gráfica 5. De este último grupo de pacientes con suficiencia de vitamina D :dos pacientes presentaron hemoglobina glucosilada, glucosa en ayuno, glucosa postprandial y c-HDL, dentro de metas y los 3 pacientes presentaron niveles de colesterol , triglicéridos y c-LDL normales.



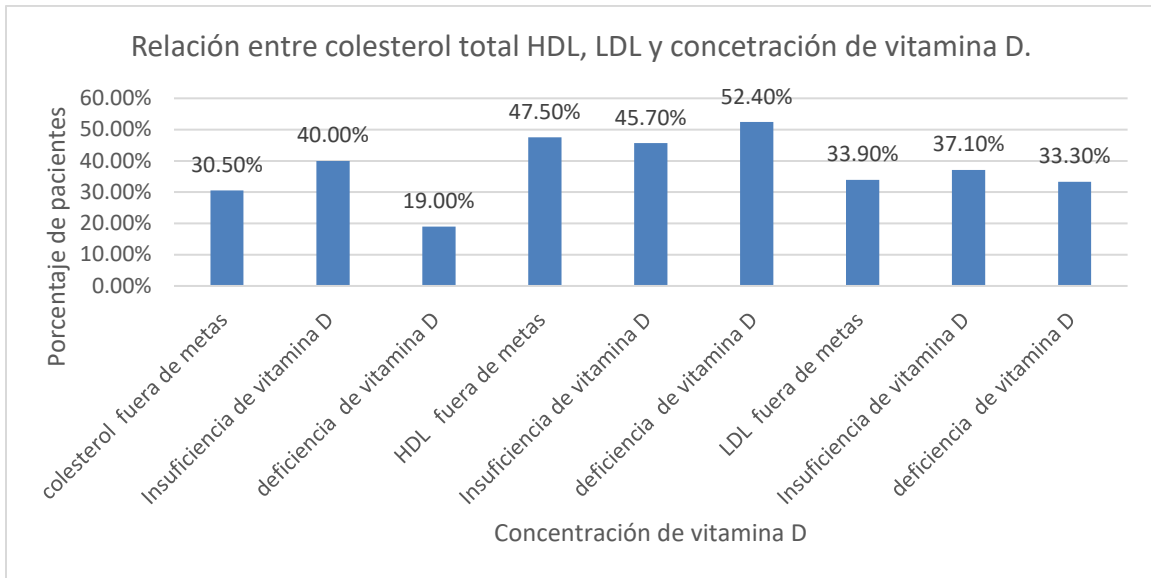
Gráfica 5

Se registraron 26 pacientes (44.1 %) de la población total con triglicéridos fuera de metas, de los cuales 11 pacientes presentaron deficiencia de vitamina D (lo cual representa el 52.4% de la población con deficiencia de vitamina D) y 15 pacientes (42.9%) se registraron con insuficiencia de vitamina D (lo cual representa el 42.9% de la población con insuficiencia de vitamina D).Gráfica 6.



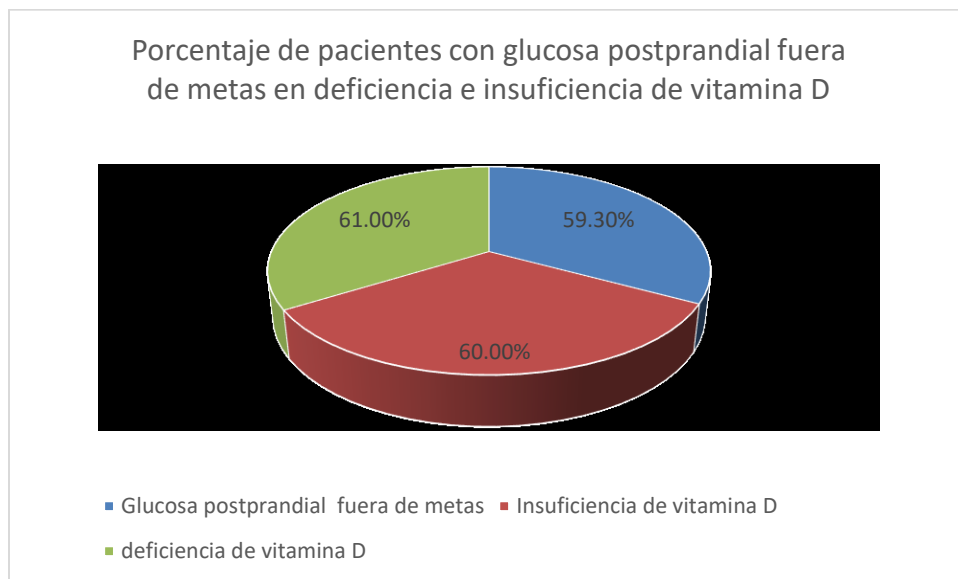
Gráfica 6

Se registraron 18 pacientes (30.5 %) con colesterol total fuera de metas (4 pacientes -19% -con deficiencia de vitamina D y 14 pacientes – 40%- con insuficiencia de vitamina D); 28 pacientes (47.5%) con c-HDL fuera de metas (11 pacientes -52.4% -con deficiencia de vitamina D y 16 pacientes – 45.7 %- con insuficiencia de vitamina D); y 20 pacientes (33.9%) con c-LDL fuera de metas (7 pacientes -33.3% -con deficiencia de vitamina D y 13 pacientes – 37.1%- con insuficiencia de vitamina D). Gráfica 7



Gráfica 7

Sobre los registros de glucometría a las dos horas del postprandio se encontró que 35 pacientes (59.3 %) presentaron glucosa fuera de metas con una mediana mínima de 109 mg/dl y máxima de 440 mg/dl. El 61% (16 pacientes) con deficiencia de vitamina D y el 60% (21 pacientes) con insuficiencia de vitamina D presentaron cifras de glucosa postprandial fuera de metas. Gráfica 8



Gráfica 8

En cuanto a las características de la piel de los participantes se encontraron los siguientes resultados: Castaños (Fitzpatrick 3) 41 pacientes (69.5%); Morenos (Fitzpatrick 4) 15 pacientes (25.4%); blancos (Fitzpatrick 2) 3 pacientes (5.1%). El promedio de horas de exposición de sol de todos los participantes entre las 10 am y 4 pm fue de 1.98 horas. Solo 7 pacientes (11. 9%) usaban bloqueador con factor de protección solar 50%. La frecuencia de los pacientes que utilizaron algún tipo de accesorio para protección solar fue: uso de mangas: 13 pacientes (22 %); uso de sombrero: 4 pacientes (6.8 %), uso de paraguas: 2 pacientes (3.4 %); el resto de los pacientes 40 (67.8 %) refirieron solo caminar sobre la sombra.

Características basales de la población			
Tabla 1.			
Variables	Número de pacientes (%) N: 59	Deficiencia (Número de pacientes)	Insuficiencia (Número de pacientes)
Población total	59 34 mujeres (57.6%) 25 hombres (42.4%)	14 mujeres (66.7%) 7 hombres (33.3%)	20 mujeres (57.1%) 15 hombres (42.9%)
Hemoglobina glucosilada fuera de metas	47 (79.7%)	18 (85.7%)	28 (80.5)
HOMA	11	2 (18.18%)	8 (72.72%)
eGDR	48	19 (39.58%)	27 (56.25%)
Vitamina D	59 3 suficiencia (5.1%)	21 (35.6%)	35 (59.35)
Resistencia a la insulina	44 (74.57)	18 (40.90%)	24 (54.54%)
Sensibilidad normal a la insulina	15	3 (21.42%)	11 (71.42%)
Peso	59	21 (35.6%)	35 (59.35)
Talla	59	35 (59.35)	35 (59.35)
Sobrepeso	36 (61%)	8 (22.2%)	26 (72.22%)
Obesidad abdominal (Índice cintura cadera)	55 (93.22%)	18 (32.72%)	34 (61.81%)
Diabetes Mellitus tipo 2	59	21 (35.6%)	35 (59.35)
Tratamiento para DM2	48 (81.4%) : insulina 11 (18.6%) : hipoglucemiantes orales	19 (90.5%) 2 (9.5%)	27 (56.25%) 8 (72.72%)
Hipertensión arterial sistémica	27 (45.8%)	16 (76.2%)	10 (28.6%)
Enfermedad renal crónica	50 (84.74%)	20 (95.2%)	30 (85.7%)
Retinopatía diabética	43 (72.88%)	19 (90.5%)	24 (68.6%)
Glucosa en ayuno fuera de metas	28 (47.5%)	12 (57.1%)	15 (42.9%)
Triglicéridos fuera de metas	26 (44.1%)	11 (52.4%)	15 (42.9%)
Colesterol total fuera de metas	18 (30.5)	4 (19%)	14 (40%)
HDL fuera de metas	28 (47.5%)	11 (52.4%)	16 (45.7%)
LDL fuera de metas	20 (33.9%)	7 (33.3%)	13 (37.1%)
Creatinina	59		
Insulina	11	2 (18.18%)	8 (72.72%)

Glucosa postprandial fuera de metas	35 (59.3%)	13 (61.9%)	21 (60%)
Tiempo de exposición solar	59	21 (35.6%)	35 (59.35)
Uso de protector solar	7 (11.9%)	1 (14.28%)	4 (11.4)
Accesorio de protección solar	40 (67.8%): Sombra 13 (22%): Mangas 4 (6.8%): Sombrero 2 (3.4%): Paraguas	17 (81%): sombra 2 (9.5%): mangas 2 (9.5%); sombrero	22 (62.9%): Sombra 10 (28.6%): Mangas 1 (2.9%): Sombrero 2 (5.7%): Paraguas
Fenotipo de piel (Escala de Fitzpatrick)	41 (69.5%): Castaños 15 (25.4%): moreno 3 (5.1%): blancos	14 (66.7%): castaños 5 (23.8%): morenos 2 (9.5%): blanco	24 (68.6%): castaños 10 (28.6%): morenos 1 (2.9%): blanco
Habito tabáquico	10 (16.9%)	6 (28.6%)	4 (11.4%)

Estadística inferencial.

En las pruebas de hipótesis el resultado entre la relación de la concentración de vitamina D (deficiencia e insuficiencia) y resistencia a la insulina mediante el cálculo de HOMA-IR, eGDR, glucosa en ayuno y glucosa fue el siguiente: No hay asociación entre la concentración de vitamina D y la resistencia a la insulina por HOMA, hemoglobina glucosilada, glucosa en ayuno y glucosa postprandial (se retiene la hipótesis nula) y existe asociación entre la deficiencia e insuficiencia de vitamina D y resistencia a la insulina en pacientes que viven con diabetes en tratamiento con insulina en quienes se calculó la resistencia a la insulina mediante el modelo eGDR ($p = 0.015$). Tabla 2.

En el cálculo de las correlaciones de Pearson se obtuvieron los siguientes resultados:

Se encontró correlación positiva entre la concentración de vitamina D y resistencia a la insulina calculada por eGDR (ambas variables se relacionan en sentido directo) .P .140 (no significativo).

		D	eGDR
D	Correlación de Pearson	1	.216
	Sig. (bilateral)		.140
	N	59	48
eGDR	Correlación de Pearson	.216	1
	Sig. (bilateral)	.140	
	N	48	48

Correlación negativa entre la concentración de vitamina D y porcentaje de hemoglobina glucosilada (las variables se correlacionan en sentido inverso) con una p significativa de .05

Correlaciones

		D	hb
D	Correlación de Pearson	1	-.303*
	Sig. (bilateral)		.019
	N	59	59
hb	Correlación de Pearson	-.303*	1
	Sig. (bilateral)	.019	
	N	59	59

*. La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

Correlación negativa entre vitamina D con glucosa en ayuno y glucosa postprandial, con una P no significativa 0.651 y 0.194 respectivamente.

Correlaciones

		D	Ayuno
D	Correlación de Pearson	1	-.060
	Sig. (bilateral)		.651
	N	59	59
Ayuno	Correlación de Pearson	-.060	1
	Sig. (bilateral)	.651	
	N	59	59

Correlaciones

		D	Postcomida
D	Correlación de Pearson	1	-.172
	Sig. (bilateral)		.194
	N	59	59
Postcomida	Correlación de Pearson	-.172	1
	Sig. (bilateral)	.194	
	N	59	59

Tabla 2 Relación entre la concentración de vitamina D y resistencia a la insulina

	Media	Desviación estándar	Deficiencia Mediana Mínima	Deficiencia Mediana Máxima	Insuficiencia Mediana Mínima	Insuficiencia Mediana Máxima	p
Glucosa central en ayuno *	132.68	42.90	73	223	73	285	.066
Glucosa capilar en ayuno	110.90	37.65	62	186	68	250	.925
Glucosa postprandial **	202-44	70.02	123	334	109	440	.477
HOMA-I **	7.97	8.48	1.55	6.66	1.26	26.50	536
eGDR*	6.01	1.92	2.53	9.0	3.01	9.22	.015
*Prueba de t student **Prueba U Mann Whitney +Significación $p \leq 0,05$							

En las pruebas de hipótesis no se encontró relación entre la concentración de vitamina D en ambos grupos (deficiencia e insuficiencia) y la concentración de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL. Tabla 3

Tabla 3. Relación entre la concentración de vitamina D y concentración de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL.

	Media	Desviación estándar	Deficiencia Mediana Mínima	Deficiencia Mediana Máxima	Insuficiencia Mediana mínima	Insuficiencia Mediana máxima	Valor de p
Triglicéridos* *	183.06	116.56	96	531	85	791	.219
Colesterol**	177.15	32.84	120	256	123	222	.285
LDL**	95.37	27.98	42	162	123	222	.761
HDL**	48.25	36.13	21	307	25	73	.459
*Prueba de t student **Prueba U Mann Whitney +Significación $p \leq 0,05$							

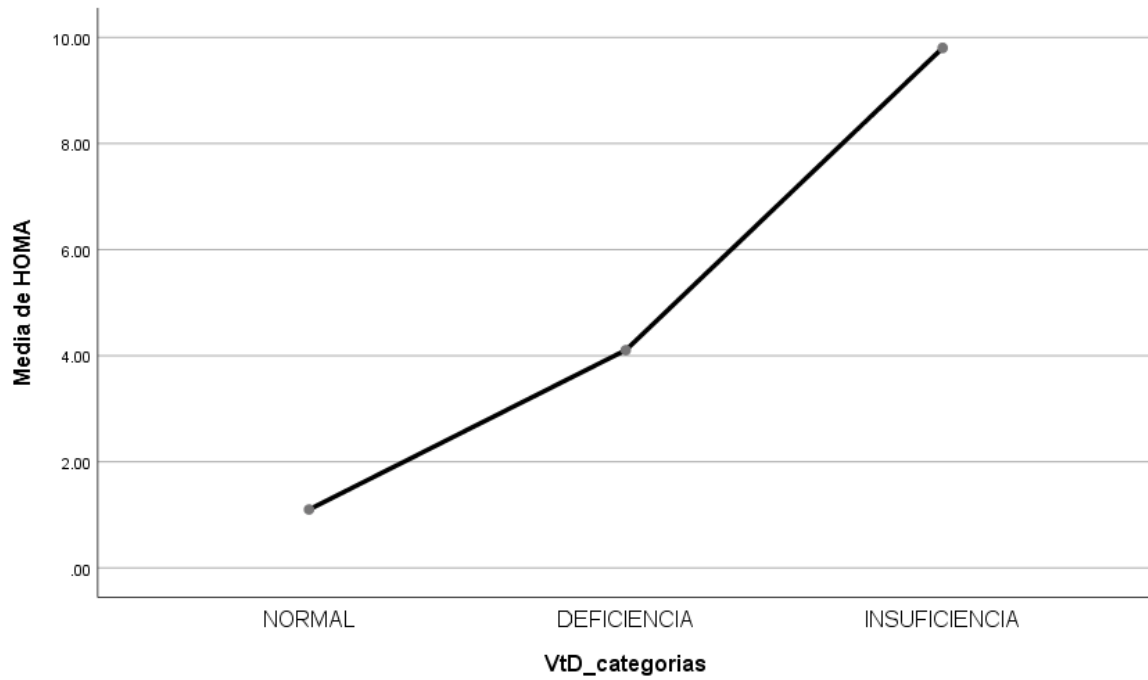
En el análisis de varianza ANOVA no se encontró diferencias significativas entre las varianzas de las variables dependientes (HOMA, glucosa en ayuno, glucosa posprandial) entre los grupos de deficiencia e insuficiencia de vitamina D .Con un nivel de p no significativo no se rechaza la hipótesis nula de igualdad de medias por lo que se concluye que las varianzas de ambos grupos de deficiencia e insuficiencia de vitamina son iguales. Tabla 4.

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
HOMA	Entre grupos	103.901	2	51.950	.674	.536
	Dentro de grupos	616.609	8	77.076		
	Total	720.509	10			
eGDR	Entre grupos	29.776	2	14.888	4.631	.015
	Dentro de grupos	144.665	45	3.215		
	Total	174.441	47			
GLU	Entre grupos	9859.453	2	4929.726	2.849	.066
	Dentro de grupos	96887.429	56	1730.133		
	Total	106746.881	58			
Ayuno	Entre grupos	227.295	2	113.647	.078	.925
	Dentro de grupos	81998.095	56	1464.252		
	Total	82225.390	58			
Postde sayuno	Entre grupos	1098.628	2	549.314	.208	.813
	Dentro de grupos	147804.762	56	2639.371		
	Total	148903.390	58			
comida	Entre grupos	4037.459	2	2018.730	.695	.503
	Dentro de grupos	162685.524	56	2905.099		
	Total	166722.983	58			
Postco mida	Entre grupos	7416.657	2	3708.328	.750	.477
	Dentro de grupos	277021.886	56	4946.819		
	Total	284438.542	58			

Tabla 4

Gráfica de valor individual de HOMA-IR en deficiencia e insuficiencia de vitamina D.

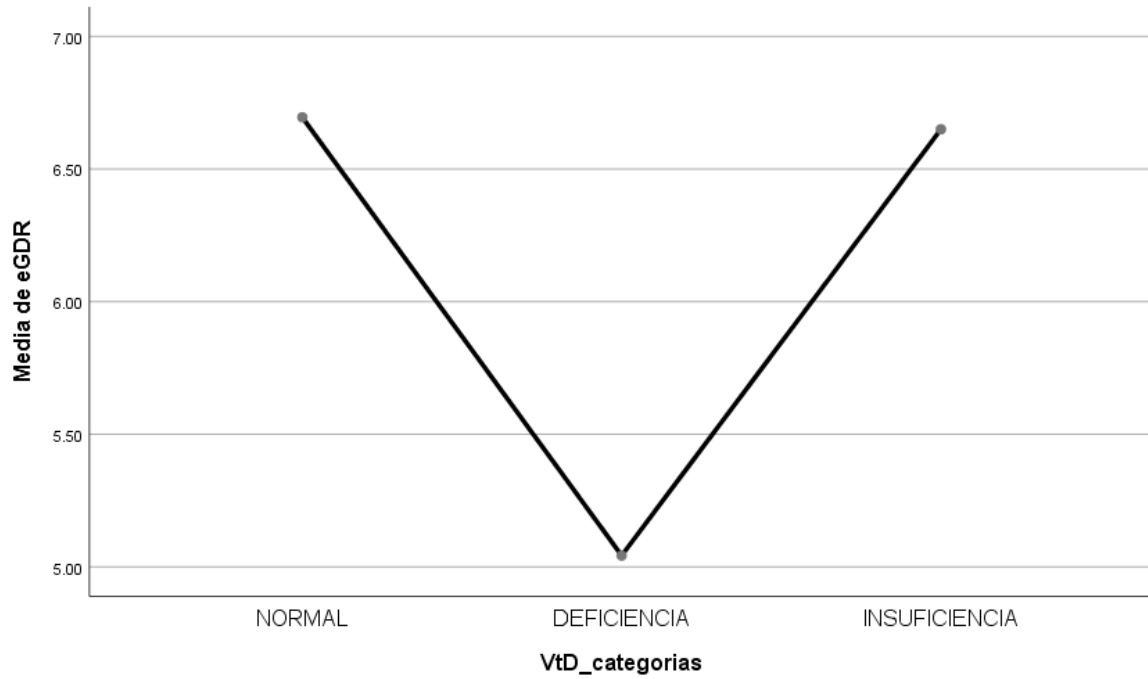
9



Gráfica 9

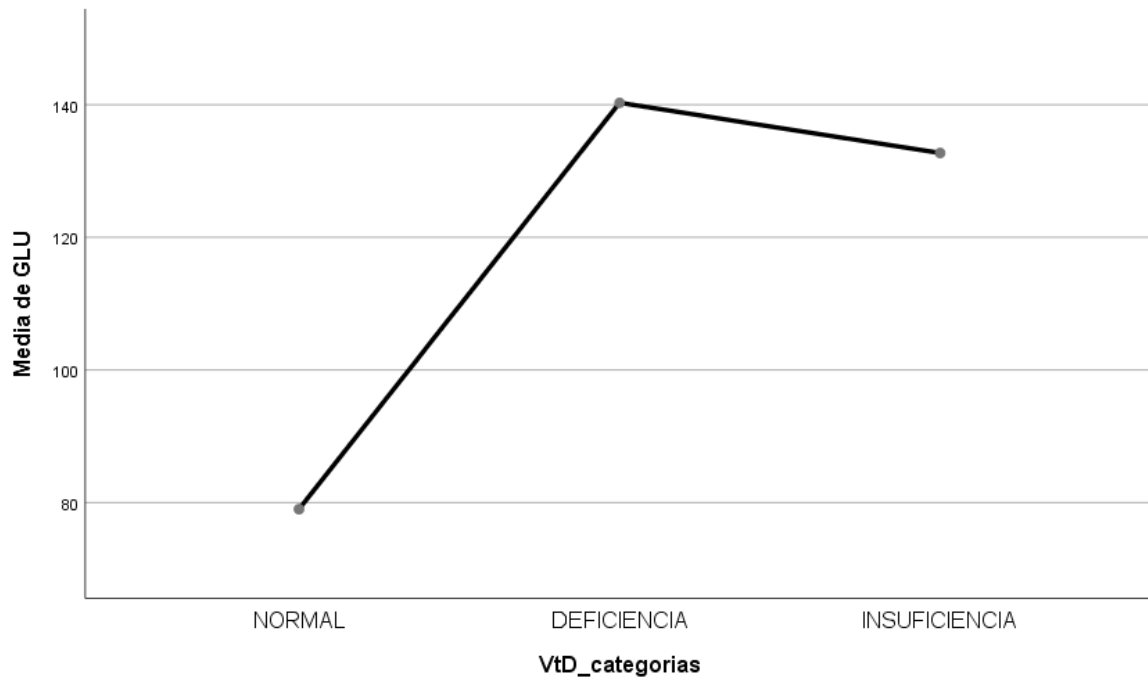
El gráfico representa la comparación de resistencia a la insulina calculado por HOMA-IR entre deficiencia e insuficiencia de vitamina D. Se observa que la variabilidad de resistencia a la insulina es mayor en pacientes con insuficiencia de vitamina D.

Gráfica de valor individual de EGDR en deficiencia e insuficiencia de vitamina D.



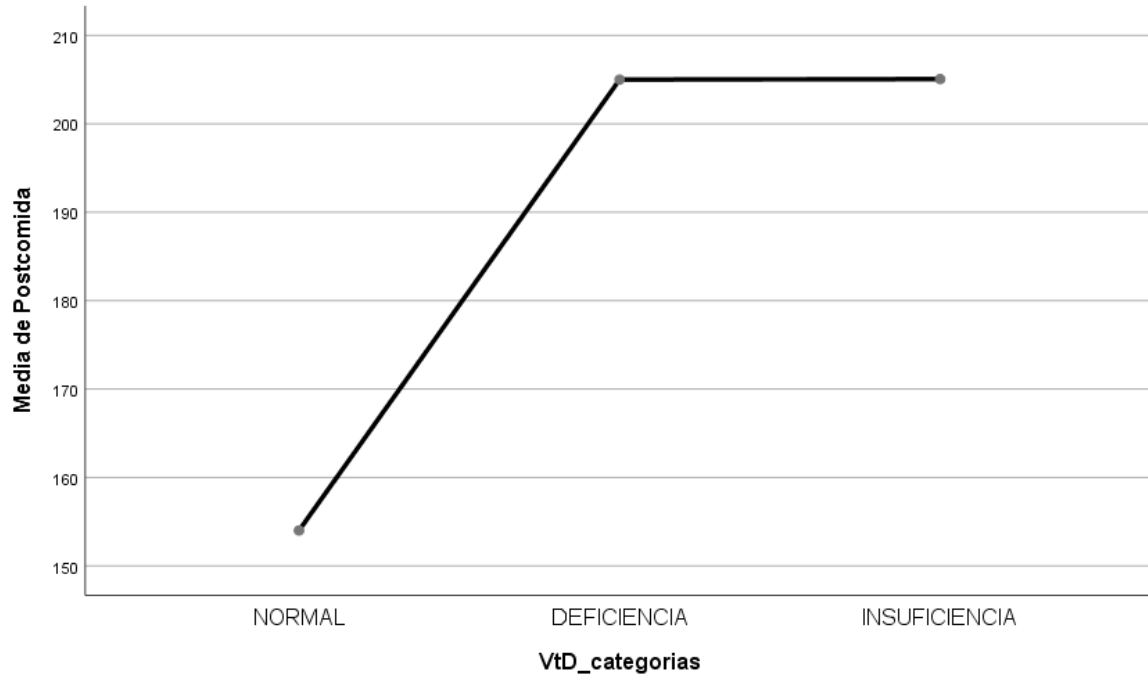
Gráfica 10. Muestra que la variable resistencia la insulina por eGDR se asocia en mayor medida con la deficiencia de vitamina D, $p= 0.015$.

Gráfica de valor individual de glucosa en ayuno en deficiencia e insuficiencia de vitamina D



Gráfica 11. El gráfico representa la comparación de glucosa en ayuno entre deficiencia e insuficiencia de vitamina D . No se observa variabilidad de las cifras de glucosa en ayuno fuera de metas entre ambos grupos .

Gráfica de valor individual de glucosa postprandial en deficiencia e insuficiencia de vitamina D



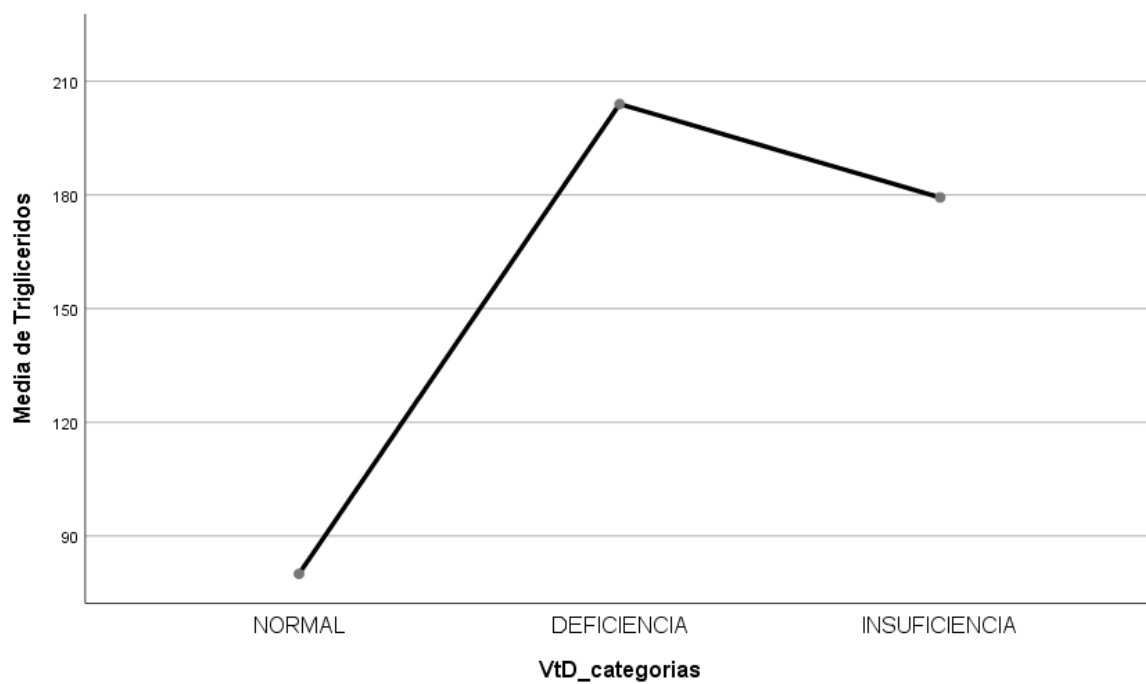
Gráfica 12. El grafico representa la comparación de glucosa posprandial entre deficiencia e insuficiencia de vitamina D . No se observa variabilidad de las cifras de glucosa postprandial fuera de metas entre ambos grupos .

En el análisis de varianza ANOVA no se encontraron diferencias significativas entre las varianzas de las variables dependientes (triglicéridos, colesterol, c-LDL, c-HDL) entre los grupos de deficiencia e insuficiencia de vitamina D .Con un nivel de p no significativo no se rechaza la hipótesis nula de igualdad de medias por lo que se concluye que las varianzas de ambos grupos de deficiencia e insuficiencia de vitamina son iguales. Tabla 5.

		ANOVA				
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Triglicéridos	Entre grupos	41558.825	2	20779.412	1.559	.219
	Dentro de grupos	746475.515	56	13329.920		
	Total	788034.340	58			
colesterol	Entre grupos	2743.722	2	1371.861	1.284	.285
	Dentro de grupos	59815.905	56	1068.141		
	Total	62559.627	58			
LDL	Entre grupos	440.444	2	220.222	.274	.761
	Dentro de grupos	44967.352	56	802.988		
	Total	45407.797	58			
HDL	Entre grupos	2079.110	2	1039.555	.790	.459
	Dentro de grupos	73670.076	56	1315.537		
	Total	75749.186	58			

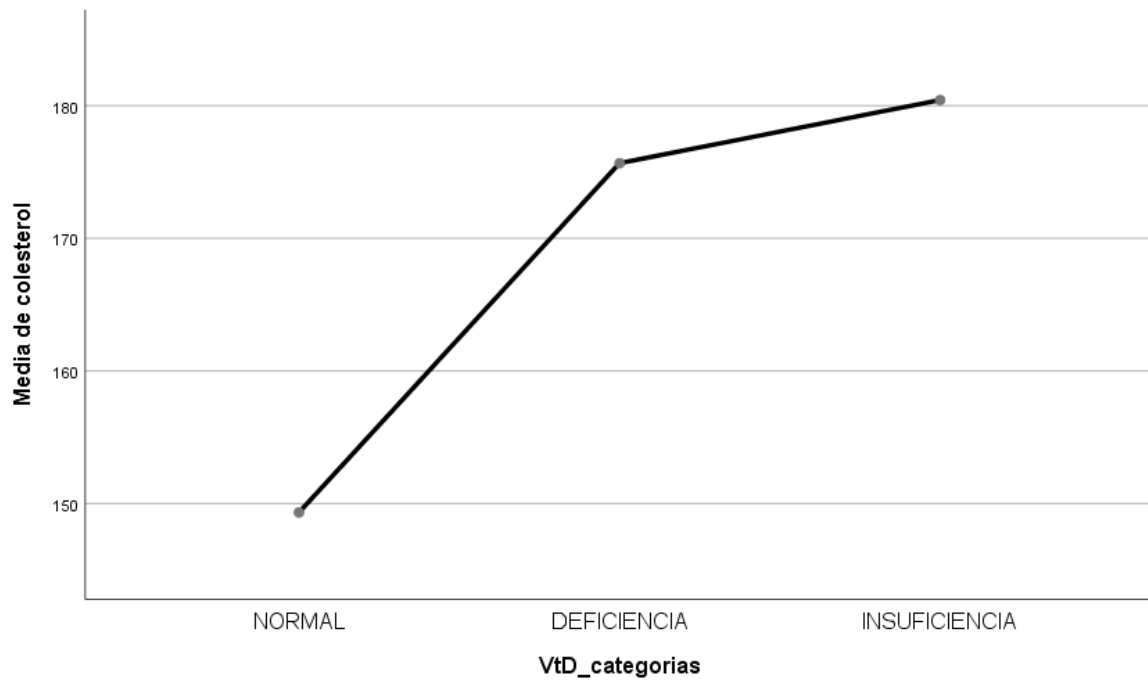
Tabla 5.

Gráfica de valor individual de triglicéridos en deficiencia e insuficiencia de vitamina D



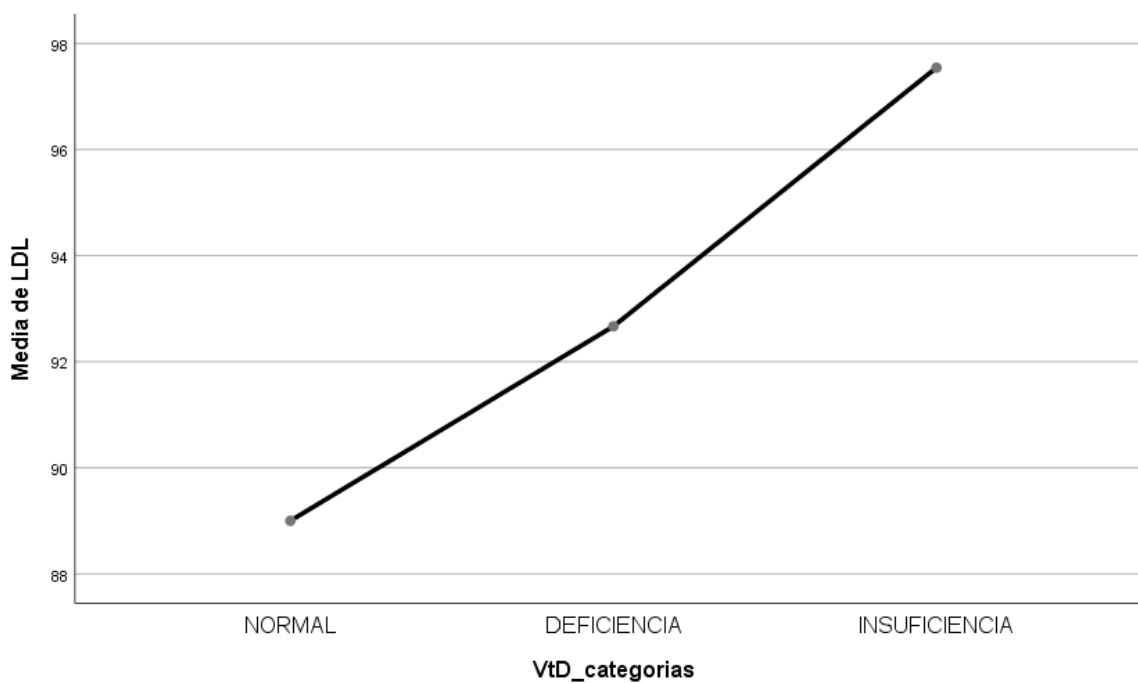
Gráfica 13. El gráfico representa la comparación de triglicéridos entre deficiencia e insuficiencia de vitamina D . No se observa variabilidad de las cifras de triglicéridos fuera de metas entre ambos grupos.

Gráfica de valor individual de colesterol total en deficiencia e insuficiencia de vitamina D



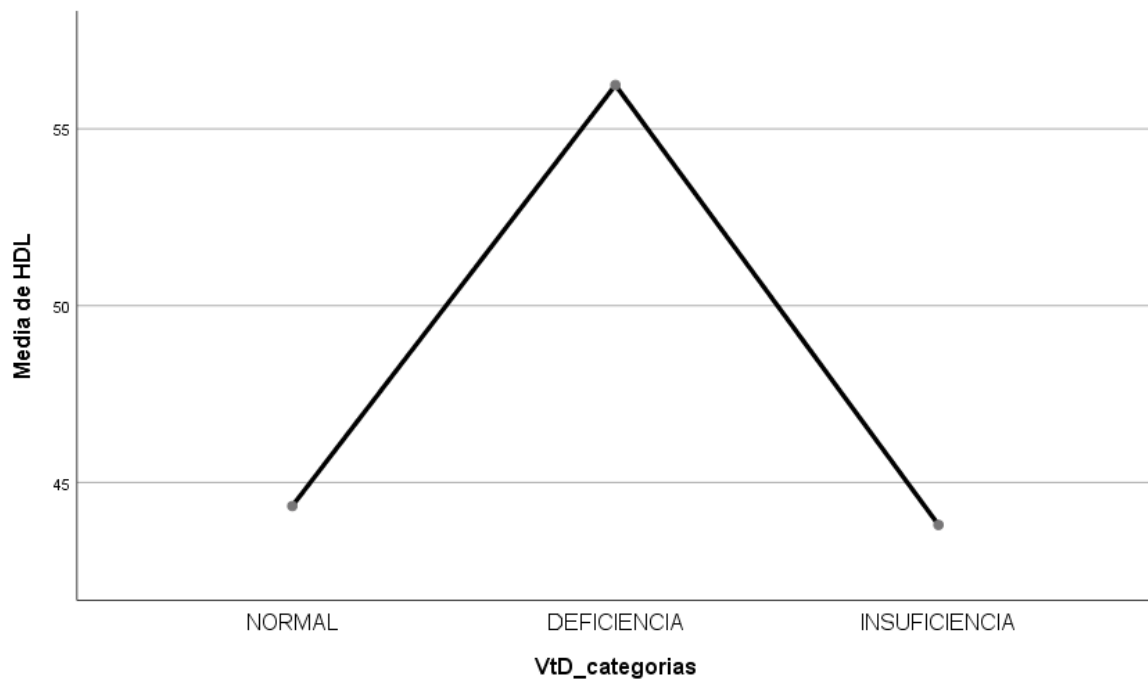
Gráfica 14. El gráfico representa la comparación de colesterol total entre deficiencia e insuficiencia de vitamina D. No se observa variabilidad de las cifras de colesterol total fuera de metas entre ambos grupos.

Gráfica de valor individual de LDL en deficiencia e insuficiencia de vitamina D



Gráfica 15. El gráfico representa la comparación de la concentración de LDL entre deficiencia e insuficiencia de vitamina D. No se observa variabilidad de las cifras de LDL entre ambos grupos.

Gráfica de valor individual de HDL en deficiencia e insuficiencia de vitamina D



Gráfica 16. El gráfico representa la comparación de la concentración de HDL entre deficiencia e insuficiencia de vitamina D. Se observa HDL fuera de metas en mayor medida en pacientes con deficiencia de vitamina D. $p= 0.459$ (no significativo).

11.- DISCUSIÓN

Las funciones de la vitamina D no solo se limitan a los beneficios de la salud del esqueleto, pueden extenderse a la preservación de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina. Los resultados de varios estudios transversales y longitudinales han establecido un vínculo potencial entre la concentración de vitamina D y el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.

Han surgido pruebas sólidas de que la vitamina D altera el metabolismo de la glucosa a través de su acción sobre la síntesis y el transporte de la insulina y sus vías de señalización, y también tiene un papel generalizado en la regulación de la sensibilidad y la resistencia a la insulina. Se ha asociado una relación inversa entre los niveles de hemoglobina glucosilada y la concentración de vitamina D en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sugiriendo un posible rol de la vitamina en el control glucémico; sin embargo, este efecto no se ha confirmado en todos los estudios ^{33,34,35}.

Varios estudios observacionales y transversales han mostrado resultados inconsistentes al tratar de establecer una asociación entre el estado de la vitamina D y la secreción de insulina ^{36,37,38,16}. Algunos han mostrado una asociación inversa de vitamina D con resistencia a la insulina ^{36,39,40}, otros han mostrado una relación inversa de 25 (OH) D con glucosa plasmática en ayunas (FPG), HbA1c y diferentes

índices de la sensibilidad a la insulina, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico 16,40,42.

El estudio más grande hasta la fecha son los análisis de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición 1989–1994 (NHANES III) que revelaron que en el suero la 25 (OH) D estaba inversamente asociada con el riesgo de diabetes y las medidas de resistencia a la insulina a pesar de que no hay asociación entre las concentraciones de 25 (OH) D y la evaluación del modelo de la función de las células β (HOMA- β , un índice de la función de las células β derivado de la insulina en ayunas y las concentraciones de glucosa).

Por lo que el objetivo principal de este proyecto de tesis fue conocer la correlación entre la deficiencia e insuficiencia de vitamina D con la sensibilidad y resistencia a la insulina. **Los resultados apoyan la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D (concentración menor de 15 ng/ml) se asocia a mayor resistencia a la insulina en comparación con los pacientes con insuficiencia de vitamina D (concentración menor de vitamina D de 15 - 30 ng/ml).** En el análisis de varianza ANOVA se encontró significancia estadística ($p= 0.015$) entre la resistencia a la insulina calculada por eGDR siendo mayor en pacientes con deficiencia de vitamina D. Gráfica 10. No se encontró relación entre la resistencia a la insulina medida por HOMA-IR y la concentración de vitamina D.

De los 48 pacientes (81.35%) a quienes se les aplicó la fórmula eGDR (pacientes que estaban en tratamiento con insulina), 19 pacientes (38.58%) presentaron deficiencia de vitamina D, los cuales presentaron resistencia a la insulina casi en su totalidad siendo el 94.3% de los pacientes (18 pacientes). Los 27 pacientes

(56.25%) restantes presentaron insuficiencia de vitamina D, de estos más del 50% (20 pacientes -74.07%-) presentaron resistencia a la insulina.

En la correlación de Pearson se encontró correlación positiva entre la concentración de vitamina D y resistencia a la insulina calculada por eGDR ,con un valor de p no significativo(P.140);es decir, ambas variables se relacionan en sentido directo, a mayor nivel de eGDR (aumenta la sensibilidad a la insulina) mayor concentración de vitamina D.

De los 11 pacientes a quienes se les aplicó el índice HOMA-IR (pacientes que estaban en tratamiento con hipoglucemiantes orales), 2 pacientes (18.18%) presentaron deficiencia de vitamina D los cuales se asociaron a índices de resistencia a la insulina. Los 8 pacientes restantes (72.72%) cursaron con insuficiencia de vitamina; de los cuales 5 pacientes (62.5%) presentaron resistencia a la insulina. Sin embargo, en el análisis de varianza ANOVA no se encontró relación entre la resistencia a la insulina calculado por este índice y la concentración de vitamina D ($p = 0.536$). Esto contrasta con lo evidenciado por Scragg et al en 2004³⁸ quienes describieron una asociación inversa entre glucosa en ayunas y HOMA-IR en blancos no hispanos y mexicoamericanos.

Por lo que se requiere completar la n total puesto que aumentaría la eficacia de las pruebas estadísticas.

En el análisis de varianza no se encontró relación entre la concentración de vitamina D con glucometría capilar en ayuno ($p= 0.925$) y glucosa postprandial ($p=$

0.477). Esto contrasta con algunos estudios que han mostrado una asociación inversa de concentración de vitamina D con glucosa plasmática en ayunas y hemoglobina glucosilada ^{6,40,42}. En este protocolo de tesis el tamaño de la muestra (n =59 pacientes) aumenta la posibilidad de cometer un error tipo II (falso negativo) lo cual explicaría la ausencia de asociación. Sin embargo, otros estudios más antiguos realizados por Orwell et al.⁴⁹ no mostraron una asociación de 25 (OH) D con glucosa en ayunas o post prandio.

Cabe destacar que en la prueba de correlación de Pearson se encontró correlación negativa entre la concentración de vitamina D y porcentaje de hemoglobina glucosilada fuera de metas (las variables se correlacionan en sentido inverso) con una p significativa de 0.05; es decir, a mayor porcentaje de hemoglobina glucosilada menor concentración de vitamina D.

Con los porcentajes de deficiencia e insuficiencia de vitamina D encontrados en nuestra n, podemos deducir los siguiente, pese a que no fue posible calcular prevalencia: **La insuficiencia de vitamina D es más frecuente (35 pacientes - 59.35%-) que la deficiencia de vitamina D (21 pacientes -35.6%-); la deficiencia de vitamina D se asocia a mayor resistencia a la insulina.**

La insulina controla la lipogénesis (biosíntesis de ácidos grasos y triglicéridos) y restringe la gluconeogénesis hepática (producción de glucosa) en el hígado. En consecuencia, la resistencia a la insulina ha sido estrechamente asociada con tasas de gluconeogénesis hepática y acumulación de lípidos ⁴². La acumulación excesiva de lípidos hepáticos causa el estrés del retículo endoplásmico y la

inflamación (lipotoxicidad), así como una sensibilidad reducida a la insulina. Mientras tanto, un aumento en la acumulación de lípidos dentro de los islotes pancreáticos afecta la secreción de insulina estimulada por la glucosa y promueve la inflamación de los islotes y el estrés del retículo endoplásmico, lo que finalmente conduce a la apoptosis de las células beta y al fracaso de los islotes ⁴³. La investigación resumida anteriormente propone que la biodisponibilidad de la vitamina D puede afectar la lipogénesis y la gluconeogénesis hepáticas.

En este trabajo de tesis no se encontró correlación entre la concentración de vitamina D y cifras de triglicéridos, colesterol y c-LDL fuera de metas; **sin embargo, en el análisis de varianza ANOVA se encontró una tendencia aunque no significativa (p = 0.459) entre la cifra de HDL fuera de metas y la deficiencia de vitamina D. Gráfica 16.**

El 45.7% de los pacientes de la n total presentaron HDL fuera de metas, de estos pacientes, el 52.4% se asoció a deficiencia de vitamina D y el 45.7% a insuficiencia de vitamina D. Estudios clínicos han demostrado que las bajas concentraciones séricas de 25 (OH) D3 se asocian independientemente con la esteatosis hepática (la cual se encuentra fuertemente ligada al aumento de triglicéridos, AST, GGT y disminución de c-HDL) ⁴⁴.

No se encontró correlación entre concentración de vitamina D y sobrepeso, esta asociación se ha estudiado más en pacientes obesos, ya que tienen reservas más bajas de vitamina D que las predisponen a la inflamación y resistencia a la insulina,

lo que lleva a la alteración de la homeostasis de la glucosa y control de la diabetes tipo 2 ⁴⁵.

De las variables de confusión que pueden afectar la concentración de vitamina D que se consideraron fueron: tiempo de evolución con el diagnóstico de diabetes, otras comorbilidades como hipertensión arterial, sobrepeso, tipo de piel (clasificación de Fitzpatrick), tiempo de exposición solar, uso de bloqueador o de otros accesorios de protección solar (gafas, paraguas, sombrero, exposición a sombra).

De manera intencionada se excluyeron pacientes con más de 25 años de evolución ya que se esperaba que a mayor tiempo de evolución de la diabetes exista mayor resistencia a la insulina y niveles bajos de vitamina D. El mecanismo por el cual se relaciona la deficiencia de vitamina D y la diabetes mellitus tipo 2 no se conoce bien, se ha descrito que los niveles bajos de concentración de vitamina D se han asociado con un deterioro de la función de las células β debido a su modulación del sistema inmune ⁴⁶. Aunado a que la diabetes mellitus tipo 2 se considera un estado de resistencia a la insulina e insulinopenia (descompensación de células beta) que se caracteriza por un deterioro progresivo en la función de las células beta y una pérdida final de la masa de células beta ⁴⁷, además de que la expresión del músculo esquelético de VDR y por lo tanto la sensibilidad a la insulina disminuye con la edad ⁴⁸.

El porcentaje en conjunto de los pacientes con deficiencia e insuficiencia de vitamina D fue del 94.91%, solamente 3 pacientes (5%) presentaron cifras de

suficiencia de vitamina D. Debido a que la fuente principal de vitamina D en los seres humanos (80-90%) es la biosíntesis endógena en las células de la piel, se tomó en cuenta el tiempo de exposición solar como otra causa de déficit de vitamina D. En promedio el tiempo de exposición solar fue de 1.98 horas, además el 100% de la n utilizo algún accesorio de protección solar: el 67.8% refirió colocarse bajo la sombra; el 11.9% utilizaron bloqueador con factor de protección 50; 22% utilizaban mangas; 6.8% solían vestir con sombrero y el 3.4% empleaban paraguas. Por lo que las reservas bajas de 25 (OH) D podría atribuirse a la falta de exposición adecuada a la luz solar. Además no se consideraron variables que pueden influir en esta relación como: la dieta y la actividad física.

Los receptores de vitamina D también se han identificado en el endotelio vascular, músculos liso y los cardiomiocitos, lo que implica su papel potencial en las complicaciones microvasculares asociadas a la Diabetes Mellitus tipo 2 ^{50,51}. Se ha demostrado una relación inversa e independiente entre los niveles circulantes de 25 (OH) D y la prevalencia de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2 y la evidencia de que los niveles séricos de 25 (OH) D disminuyen significativamente en relación con la gravedad de la retinopatía o la nefropatía ⁵⁰

Los pacientes con deficiencia de vitamina D presentar mayor porcentaje de retinopatía o enfermedad renal crónica comparado con los pacientes con insuficiencia de vitamina D. Gráfica 2 y 3. En el subgrupo de pacientes con deficiencia de vitamina D se encontró que el 90.5% tenían el diagnóstico de

retinopatía diabética y el 95.2% algún estadio de enfermedad renal crónica. Del subgrupo de pacientes con insuficiencia de vitamina D el 68.6% presentaron retinopatía diabética y el 85.7 cursaban con nefropatía.

Por lo que la deficiencia de vitamina D se relaciona con mayor porcentaje a complicaciones microvasculares (retinopatía y enfermedad renal crónica). Esto se ha demostrado con estudios donde los niveles más bajos de vitamina D de vitamina se asociaron de forma independiente con la presencia de complicaciones microvasculares. ⁵⁰

Los datos obtenidos proporcionan evidencia de que la 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) en circulación está asociada inversamente con la resistencia a la insulina (eGDR), c-HDL fuera de metas y mayor riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía y nefropatía). Estos datos son importantes ya que la evidencia sobre los beneficios de la suplementación de vitamina D sobre el control glucémico es inconsistente. Hay autores que no mostraron ningún beneficio de la suplementación con vitamina D para reducir el riesgo de diabetes o prevenir la progresión de una etapa prediabetes a diabetes y tampoco mostraron ninguna mejora en los niveles glucosa postprandial, HbA1c, niveles de insulina en plasma o HOMA-IR (⁵²⁻⁵³). Se observó un resultado muy similar en un meta-análisis más reciente de Poolsup et al. ⁵⁴ que no mostró un efecto positivo de la suplementación con vitamina D en HOMA-IR y glucosa plasmática de 2 horas después de la prueba oral de tolerancia a la glucosa, pero mostró una reducción significativa de HbA1c en pacientes con prediabetes.

Estos resultados contrastan con los obtenidos por George et al.⁵⁵ en su metaanálisis en el cual se sugirió un efecto débil de la suplementación con vitamina D para reducir la glucosa en ayunas y mejorar la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 2 o con glucosa alterada.

Por lo que continuar investigando el papel de la vitamina D sobre la sensibilidad y resistencia a la insulina es beneficioso ya que está aún por verse si la suplementación con vitamina D tiene un papel en la modificación del control metabólico y complicaciones microvasculares en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

12.- CONCLUSIONES

Dado que la diabetes tipo 2 sigue siendo un problema de salud pública, es sumamente importante para los profesionales de la salud y los investigadores comprender el papel de los factores de riesgo "emergentes" como la vitamina D en el control glucémico.

La evidencia ha sugerido una asociación entre la concentración de vitamina D y el metabolismo de la glucosa, se ha postulado que los pacientes con niveles bajos de vitamina D presentan una función deficiente de las células β con una menor secreción de insulina y mayor resistencia a la insulina.

En este proyecto de tesis se encontró que la insuficiencia de vitamina D es más frecuente (35 pacientes -59.35%-) que la deficiencia de vitamina D (21 pacientes -

35.6%-) y que la deficiencia de vitamina D se asocia con mayor resistencia a la insulina, demostrándose en el análisis de medias (ANOVA) mediante el eGDR. Se demostró correlación negativa entre la concentración de vitamina D y porcentaje de hemoglobina glucosilada. Además, se encontró un mayor porcentaje de complicaciones microvasculares en pacientes con deficiencia de vitamina D, comparado con los pacientes con insuficiencia de vitamina D.

La asociación encontrada descrita previamente, tiene limitaciones como: solo se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de menos de 15 años de diagnóstico, no se incluyeron características que pueden influenciar sobre la resistencia a la insulina y la concentración de vitamina D como la obesidad, medidas directas de adiposidad, las características de la dieta, actividad física y la ingesta de calcio , cada uno de los cuales ha demostrado estar significativamente asociado con la sensibilidad a la insulina. Además de que este estudio tiene potencia limitada por el tamaño de muestra con riesgo de error tipo 2.

Estos resultados son importantes ya que, si se confirman, estos datos preliminares pueden proporcionar una vía para apoyar el uso de la vitamina D al menos, como adyuvante para el manejo de la resistencia a la insulina. Sin embargo, continua siendo área de investigación a futuro ya que varios puntos se desconocen cómo: los niveles óptimos de vitamina D para alcanzar las metas de control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y por lo tanto la suplementación de vitamina D se desconoce si genera un beneficio en el control glucémico .Además aún no se ha investigado si la suplementación con vitamina D en pacientes con diabetes tipo

2 puede tener efectos beneficiosos sobre el riesgo de complicaciones microvasculares

13.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se actuó a lineamientos de la Ley General de Salud y Declaración de Helsinki, se orientó y explicó detalladamente a los pacientes de la consulta externa del servicio de Medicina Interna que toda la información obtenida se trató con total confidencialidad y a su integración al protocolo de estudio se firmó consentimiento informado.

Esta investigación se consideró sin riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estado Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

14.- RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos:

Médico residente de Medicina Interna

Asesor Metodológico

Personal de laboratorio

Recursos materiales

Equipo y material de laboratorio

Recursos económicos.

Con los que cuenta la unidad hospitalaria

15.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25 -hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the third national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care*.2004;27(2):813-8.
2. Scragg R, Sowers M. Bell C. Serum 25 hydroxivitamin, etnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.*Amj Hypertens*.2007;20:713-9.
- 3 Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*.1995;27(2):181–188.
- 4 Cigolini M, Iagulli MP, Miconi V, Galiotto M, Lombardi S, Targher G. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*.2006;29:722–72.
- 5 S. Almetwazi, Mansour. The Association of Vitamin D Deficiency and Glucose Control Among Diabetic Patients *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2017;25(1):179-83.
- 6 Mac Laughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*.1985;76(1):536-8.
- 7 M. Valero Zanuy, F. Hawkins Carranza. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO*.2007;16(4):63-70.
- 8 González E, Egido J. Vitamina D, síndrome metabólico y diabetes Mellitus. *Medicina Clínica*.2014;142:473-518.
- 9 Valdivielso JM, Fernández E. Vitamin D receptor polymorphidms and diseases. *Clin Chim Acta*.2006;37:1-12.
- 10 Grineva EN, Karonova T, Micheeva E, Belyaeva O, Nikitina IL. Vitamin D deficiency is a risk factor for obesity and diabetes type 2 in women at late reproductive age. *Aging*.2013; 5:575-81.
- 11 Norman AW, Frankel JB, Heldt AM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*.1980;209:823-5.
- 12 Chiu K, Chu A, Go V, Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and B cell disfunction. *Am J Clin Nutr*.2004;79:820-5.
- 13 Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Washington, DC: National Academy Press; 1999

- 14 Forman JP, Williams JS, Fisher NDL. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension*.2010;(55):1283-85.
- 15 Vimalaswaram KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bidirectional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts, *PLoS Med*.2013; 10, e1001-38.
- 16 Hypponen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C.25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes*.2008;57(2):298–305.
- 17 Kayaniyil S, Harris SB, Retnakaran R, Vieth R, Kinght JA, et al. Prospective association of 25(OH)D with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol*.2013;80(4):502–7.
- 18 H. Wang, N.Xia,Y.Yang,D. Peng. Influence of vitamin D supplementation on plasma lipid profiles: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis*.2012;1142.
- 19 Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national , population -based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(6):1953-61.
- 20 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553
- 21 Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*.2011;65(9):1005-15. doi: 10.1038/ejcn.2011.118.
- 22 Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136: 195-200. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.003.
- 23 Eliades M, Pittas AG. Vitamin D and Type 2 Diabetes, *Clinic Rev Bone Miner MEdab*.2009;7:188-98.
- 24 Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitmamin D supplementation on blood glucosa and markers of inflammation in non diabetic adults. *Diabetes Care*.2007; 30(4):980-6.
- 25 Noyola-García ME, Díaz-Romero A, Arce-Quiñones M, Chong-Martínez BA, Anda-Garay JC. Vitamin D deficiency associated with insulin resistance in medical residents.*Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016); 54 (2):202-9.
- 26 Chonchol M, Scragg R. 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int*. 2007; 71(16):134–9.
- 27 Guo J, Xiao Z, Xue X, Liu X, Lu Y, Yin X, et al. 25-Hydroxyvitamin D is closely related with the function of pancreatic islet β cells. *Pak J Med Sci* 2013; 29:809–13.
- 28 Cardoso-Sánchez LI, Gómez-Díaz RA, Wachter NH. Vitamin D intake associates with insulin resistance in type 2 diabetes, but not in latent autoimmune diabetes in adults. *Nutrition Research*.2015;35:689-699.

- 29 Yogita Dhas, Joyita Banerjee, Gauri Damle, Neeutu Mishra. Association of vitamin D deficiency with insulin resistance in middle-aged type 2 diabetics, *Clinica Chimica Acta*.2019;492:95–101.
- 30 Carter GD, Carter R, Jones J, Berry J. How accurate are assays for 25-hydroxyvitamin D? Data from the international vitamin D external quality assessment scheme. *Clin Chem*.2004;50(11):2195-7.
- 31 George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation of glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta analysis. *Diabet Med*. 2012; 29(8): e142-50.
- 32 Hursskainen AR, Virtanen JK, Tuomainen TP, Nurmi T, Voutilainen S. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with type 2 diabetes and markers of insulin resistance in general older population in Finland. *Diabetes Metab Res Rev*.2012;28 (5):418-23.
- 33 Olt S. Relationships between vitamin D and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):19180-19183
- 34 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*. 1994;59(5):1082-1087
- 35 Gulseth HL, Wium C, Angel K, Eriksen EF, Birkeland KI. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and insulin secretion in subjects with type 2 diabetes and vitamin D deficiency: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*:2017;40(7):872-878
- 36 Chiu KC. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 820–5
- 37 Lu L, et al. Plasma 25 hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32:1278–83
- 38 Scragg R, et al. Serum 25-hydroxy vitamin D, diabetes, ethnicity in the Third National Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004;27:2813–8. 55
- 39 Leung PS. The potential protective action of vitamin D in hepatic insulin resistance and pancreatic islet cell dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Nutrients* 2016;8: 147. 25.
- 40 Del Prato, S. Role of glucotoxicity and lipotoxicity in the pathophysiology of Type 2 diabetes mellitus and emerging treatment strategies. *Diabet. Med*. 2009, 26, 1185–1192.
- 41 Barchetta, I.; Angelico, F.; Del Ben, M.; Baroni, M.G.; Pozzilli, P.; Morini, S.; Cavallo, M.G. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med*. 2011, 9, 85.
- 42 Muscogiuri G, et al .25-hydroxyvitamin D concentration with insulin sensitivity and BMI in obesity. *Obesity* 2010;18:1906–10.

- 43 Dalgard C, et al. Vitamin D in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in septuagenarias. *Diabetes Care* 2011; 34:1284-8
- 44 Kamycheva E, et al. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of low serum 25 hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:126–32
- 45 Kayaniyl S, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and β cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1379–81
- 46 Alvarez JA, et al. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol*
- 47 Prentki M, Nolan CJ. Islet β cell failure in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2006;116(7):1802–1812.
- 48 Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19(2):265–269.
- 49 Orwoll E, et al. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1083-743
- 50 Zoppini G, et al. Lower levels of 25-hydroxyvitamin D3 are associated with higher prevalence of microvascular complications with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 2015;3:e000058.
- 51 Herrmann M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: A predictor of macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:521–8.
- 52 De Boer IH, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women’s Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31:701–7.
- 53 Sollid ST, et al. No effect of high dose vitamin D supplementation on glycaemic status or cardiovascular risk factors in subjects with prediabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2123–31
- 54 Poolsup N, et al. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2016;33:290–9.
- 55 George PS, et al. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012;29: e142–e150.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Diciembre 2018-marzo 2019	marzo-abril 2019	abril-mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019
Elaboración del protocolo de Investigación.	XX				
Presentación del protocolo de investigación en el CLIES.		XX			
Inicio y de la investigación e inclusión de pacientes.			XX		
Seguimiento y desenlace del protocolo				XX	
Análisis de los datos.					XX
Escritura de la Tesis					XX
Publicación					

ANEXO

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre:

NSS:

Número de teléfono de casa o celular:

Edad:

Sexo:

Tiempo de diagnóstico con DM2	< 5 años <input type="checkbox"/>	>5-10 años <input type="checkbox"/>	10-15 años <input type="checkbox"/>
Tratamiento de DM2	Insulina <input type="checkbox"/>	Metformina <input type="checkbox"/>	
Antecedente de Hipertensión arterial sistémica	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Tasa de filtrado glomerular ML/MIN/1.73m2	>90 <input type="checkbox"/>	60-89 <input type="checkbox"/>	30-59 <input type="checkbox"/>
Diagnóstico de retinopatía	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Habito tabáquico	Si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	
Actividad Física	Si <input type="checkbox"/>		

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Tensión arterial	120/80 <input type="checkbox"/>
	130/80 <input type="checkbox"/>
Peso	kg
Talla	m
Índice de masa corporal	Kg/m2
Circunferencia abdominal	cm
Índice cintura / cadera	

LABORATORIOS

Hemoglobina glucosilada	%
Vitamina D	g/dl
Glucosa	mg/dl
Colesterol	mg/dl
HDL	mg/dl
LDL	mg/dl
Creatinina	mg/dl
Urea	mg/dl

BITACORA DE GLUCOMETRIAS

Día	Desayuno		Comida		Cena	
	2 horas antes	2 horas después	2 horas antes	2 horas después	2 horas antes	2 horas después
Lunes						
Martes						
Miércoles						
Jueves						
Viernes						
Sábado						
Domingo						

ANEXO 2. ESCALA DE FITZPATRICK

ESCALA DE FITZPATRICK	
Fenotipo I	Personas de piel muy pálida, generalmente pelirrojos.
Fenotipo II	Personas de piel blanca, de cabello rubio o claro
Fenotipo III	Personas de cabello castaño y piel intermedia
Fenotipo IV	Personas de cabello moreno o negro, piel oscura
Fenotipo V	Personas cuya piel es más morena que la del fenotipo V
Fenotipo VI	Personas de piel muy oscura

ANEXO 3. CUESTIONARIO DE DETERMINACIÓN DE HORAS POR DIA DE EXPOSICIÓN SOLAR (10 am- 4 pm) ³²

Uso de protector solar	
Frecuencia de uso del protector solar	
Factor de protección solar	
Toral de horas por día de exposición solar 10 am- 4 pm	
Prácticas de protección solar	Uso de mangas Uso de sombrero Uso de paraguas Permanecer en la sombra Uso de gafas de sol Tiempo dedicado a tomar el sol
Tipo de piel con la escala de Fitzpatrick.	Fenotipo I-VI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

Fecha /03/2019

Folio

Nombre del estudio: Efecto de la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Lugar y fecha : Centro Médico Nacional Siglo XXI. Marzo-julio 2019

Número de registro:

Objetivo del estudio: Conocer el efecto de los niveles de vitamina D en el control de la glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2

Procedimiento: Realizar un registro de la glucosa en ayuno, glucosa a las dos horas después del desayuno, comida y cena, toma de muestra sanguínea para laboratorios y determinación de glucosa en ayuno, perfil de lípidos y hemoglobina glucosilada. Así como exploración física y medición de peso, talla, perímetro abdominal e índice cintura-cadera.

Posibles riesgos y molestias: dolor asociado a la toma de muestras.

Posibles beneficios de participar en el estudio: Identificar si el paciente cursa con descontrol glucémico con glucosa en ayuno , postprandial y hemoglobina glucosilada fuera de metas,

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Se les dará a conocer los resultados de laboratorio.

Participación o retiro: El paciente tendrá el derecho de retirarse del protocolo si así lo desea.

Privacidad y confidencialidad: información obtenida será tratada con total confidencialidad

En caso de colección de material biológico:

- No autorizo que se tome la muestra
- Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio
- Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros

Beneficios al término del estudio: información de resultados y alternativas de tratamiento.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a :

Investigador responsable: R4MI Dra. Jiménez Villalba Yeimmy Zuyenn , Dr. Aldo Ferreira Hermosillo, Investigador Asociado. Unidad de Investigación en Endocrinología Experimental, CMN SXXI

Colaboradores: Dra. Maura Estela Noyola García. Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, CMN SXXI

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330, 4 piso Bloque B de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, Distrito Federal, CP 06720, teléfono (55) 56276900 extensión 21230. Correo electrónico: comisión.etica@imss,gob,mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma