



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

**EFFECTO DE LA CORRECCIÓN DE DEFICIENCIA DE
VITAMINA D EN LOS NIVELES DE LDL OXIDADAS
EN PACIENTES CON INTOLERANCIA A LOS
CARBOHIDRATOS, ENSAYO CLÍNICO
ALEATORIZADO DOBLE CIEGO CONTROLADO
CON PLACEBO**

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

P R E S E N T A

**DRA. MARÍA FERNANDA GUILLÉN
PLACENCIA**

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. PALOMA ALMEDA VALDÉS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO GOMEZ PEREZ

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Feb 2021



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN
AUTORIZACIONES**



DRA. PALOMA ALMEDA VALDES
Asesor de Tesis
Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M



DR. SERGIO PONCE DE LEÓN
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M



DR. FRANCISCO JAVIER GÓMEZ PÉREZ
Profesor Titular del Curso de Especialización en Endocrinología
Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

ÍNDICE:

1. Introducción	6
2. Marco teórico	7
3. Definición del problema	11
4. Justificación	11
5. Hipótesis	12
6. Objetivos	12
7. Criterios	13
8. Metodología	13
9. Resultados	19
10. Discusión	22
11. Conclusiones	23
12. Anexos: Cuestionarios	24
13. Bibliografía	27

Efecto de la corrección de deficiencia de vitamina D en marcadores de estrés oxidativo en pacientes con intolerancia a los carbohidratos. Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.

Dra. Ma. Fernanda Guillen Placencia, Dra. Paloma Almeda Valdes, Dr. Alfredo A. Reza Albarrán, Dra. Ailí García Tumoala, Mtra Griselda X. Brito Córdova.

Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

RESUMEN:

Introducción:

Existen una asociación entre deficiencia de vitamina D, mayor índice de masa corporal así como prediabetes, diabetes y síndrome metabólico. Se han propuestos múltiples mecanismos en relación a inmunidad e inflamación, los niveles de calcio intracelular y el rol antioxidante de la vitamina D.

Objetivo:

Determinar el efecto del reemplazo de vitamina D en individuos con intolerancia a los carbohidratos y deficiencia de vitamina D en los niveles de estrés oxidativo índices de resistencia a la insulina y niveles de glucosa.

Metrial y métodos:

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyeron pacientes con intolerancia a los carbohidratos y deficiencia de vitamina D, se dividieron de manera aleatoria en grupo de tratamiento y grupo control. Al grupo de tratamiento se le administraron 400,000U de vitamina D en periodo de 1 mes a un grupo y al grupo control placebo. Se realizaron mediciones de índices de resistencia a la insulina y marcadores de estrés oxidativo antes y después de la suplementación con vitamina D

Resultados:

Se amplió el tamaño de muestra, incluimos 31 pacientes 15 grupo de tratamiento, 16 grupo control, no hubo diferencia en las características entre ambos grupos. No encontramos evidencia de que la suplementación después de un mes tuviera un efecto benéfico en los niveles de glucosa, índices de resistencia a la insulina y marcadores de estrés oxidativo. El reclutamiento se vio afectado debido a la contingencia por SARS-COV2.

Conclusiones:

La ausencia de cambios en nuestro estudio podría ser explicada por el tamaño de la muestra, así como el tiempo de seguimiento y suplementación de vitamina D

Introducción

La vitamina D es un secoesteróide identificado por primera vez en 1922 el interés por su estudio aumentó de forma considerable con el descubrimiento de las vías de activación y el importante rol en el metabolismo mineral óseo. Con los avances bioquímicos en la medición de los metabolitos de la vitamina D, se han establecido metas de tratamiento en múltiples enfermedades óseas. Así mismo se ha reconocido la presencia de receptores de vitamina D (VDR) en otros tejidos, y se ha ampliado el estudio para entender el potencial rol fisiológico en otros tejidos. (1)

Se estima que alrededor del 30 al 50% de la población tiene deficiencia de vitamina D. Estudios epidemiológicos han descrito que mientras mayor sea la deficiencia de vitamina D peor estado general de salud, aumento de incidencia de enfermedades, y menor expectativa de vida. (2,3)

Para definir los puntos de corte de deficiencia de vitamina D, se realizaron múltiples estudios y se determinaron como deficientes los niveles a los cuales se incrementa la hormona paratiroidea (PTH) es decir menores de 30 ng/ml. Así mismo se debe tomar en cuenta que la máxima absorción de calcio ocurre con niveles de 25-OH Vitamina D entre 20-30 ng/ml (2). La Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) define un valor menor a 10 ng/ml como deficiente, valores menores a 20 ng/ml como insuficientes y mayores a 30 ng/ml como suficientes. (2)

Existen grandes cohortes de pacientes en las que se ha observado una asociación entre deficiencia de vitamina D y mayor índice de masa corporal así como prediabetes, diabetes y síndrome metabólico. Se han propuestos múltiples mecanismos asociados como la relación con inmunidad e inflamación, los niveles de calcio intracelular y el rol antioxidante de la vitamina D.

Con base a lo anterior se han realizado múltiples ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha encontrado mejoría en los niveles de glucosa y sensibilidad a la insulina tras la suplementación de 25-OH VD, sin embargo esta ahora la evidencia no ha sido suficiente para emitir conclusiones.

Marco Teórico

La vitamina D es una vitamina liposoluble, la forma vegetal es conocida como ergocalciferol (vitamina D2) mientras que la forma animal se conoce como colecalciferol (vitamina D3). La obtención de vitamina D2 y D3 es a través de la dieta o suplementos, además la vitamina D3 puede ser obtenida a través de la síntesis endógena por la exposición de la 7-dehidrocolesterol de la piel a los rayos ultravioleta (UV-B). (1,2) Subsecuentemente la vitamina D2 y D3 sufren hidroxilación en la posición 25 en el hígado formando la 25-hidroxivitamina D (25-OH VD) que es la forma en que circula mayormente. El paso final en el metabolismo de esta pro-hormona, ocurre mayormente en el riñón, pero no exclusivamente, en donde ocurre una segunda hidroxilación por la 1- α hidroxilasa (CYP27B1) convirtiéndola en su forma activa 1,25 hidroxivitamina D (1,25OH VD). (1,3,4)

La 1,25OH VD circula en el plasma unida a la proteína transportadora de vitamina D (DBP) para llegar a diferentes tejidos. La vitamina D regula de forma directa o indirecta más de 200 genes, incluyendo genes responsables de la proliferación, diferenciación, apoptosis y angiogénesis celular. Además de los receptores reconocidos en el metabolismo mineral óseo como el receptor de 1-25 OH VD en glándula paratiroides, se ha reconocido la expresión de este receptor así como la enzima CYP27B1 en otros tejidos como intestino, piel, músculo, colon, neuronas, células inmunes, tejido mamario y células beta pancreáticas. (5, 6)

Debido a esto se ha ampliado el estudio de los efectos de la vitamina D en cada tejido para entender su papel en diferentes escenarios clínicos. De las primeras conclusiones en los ensayos clínicos es la evidencia que existe sobre reposición de vitamina D y la disminución de incidencia de fracturas en personas mayores con osteopenia, así como disminución de riesgo de caídas (5). Esto llevó a realizar otros estudios moleculares y ensayos clínicos para entender mejor la fisiopatología de la vitamina D en otras enfermedades como autoinmunes y neoplasias.

Los niveles séricos de 25-OH VD son el mejor indicador del estatus de vitamina D en el organismo, ya que ésta medida refleja el nivel total de vitamina D que se adquiere de la dieta y la exposición solar. Diversas condiciones causan niveles bajos de 25-OH VD,

incluyendo una ingesta inadecuada de vitamina D asociada a pobre exposición solar, estados de malabsorción intestinal debido a enfermedades inflamatorias, enteropatía por gluten, cirugía gástrica, medicamentos (fenobarbital, fenitoína), insuficiencia renal y el uso crónico de glucocorticoides. (3)

Existe una asociación entre deficiencia de vitamina D y mayor IMC, sin embargo hasta ahora no se ha establecido si es una relación casual o es debido al incremento de la grasa corporal, la hipótesis actual más aprobada es que al ser una vitamina liposoluble podría ser secuestrada por el tejido graso antes de llegar a la circulación. Un incremento en la PTH y una disminución en los niveles de 25-OH VD así como los niveles de 1,25-OH VD pueden incrementar los niveles de calcio intracelular en adipocitos lo que estimula la lipogénesis y predispone a aumento de peso. Por lo tanto, no está claro si la deficiencia de vitamina D es un factor contribuyente o una consecuencia de la obesidad. De igual manera se ha observado consistentemente la asociación entre niveles de vitamina D y síndrome metabólico. (7,8,9)

Desde 1980 se demostró que la deficiencia de vitamina D en roedores y conejos inhibía la secreción pancreática de insulina. El interés por estudiar la relación entre vitamina D y diabetes aumentó con el descubrimiento del VDR en la célula beta pancreática, algunos estudios han sugerido que la vitamina D afecta la respuesta de insulina después de una carga de glucosa sin tener impacto en la secreción de insulina basal. El efecto directo de la vitamina D puede estar mediado por la unión de la 1,25-OH VD a la célula beta en el VDR, además regulado por la presencia de 1 α -hidroxilasa en la célula beta de tal forma que ocurre una estimulación paracrina, descrita también en otros tejidos. Los efectos indirectos de vitamina D pueden estar mediados por la regulación del flujo de calcio extracelular hacia la célula pancreática. La secreción de insulina es un proceso dependiente de calcio, por lo tanto, las alteraciones en el flujo de calcio pueden tener efectos adversos en la secreción de la célula beta. (9)

El estrés oxidativo tiene un rol pivote en el desarrollo de las complicaciones de diabetes, las enzimas antioxidantes son la principal línea de defensa celular contra los ataques de las radicales libres. Existen estudios experimentales en los cuales se ha demostrado el rol antioxidante de la vitamina D. Un estudio realizado en ratones mostró la disminución de especies radicales de oxígeno (ROS), en específico la supresión de

oxidasa de NADPH, el cual es el principal contribuyente en la activación de radicales de oxígeno. Así mismo se demostró que la vitamina D3, disminuye la peroxidación de lípidos mejorando la actividad de la superóxido dismutasa. (10)

Otros investigadores describieron el efecto anti-oxidante de la vitamina D en células endoteliales humanas expuestas a estrés oxidativo por peróxido de hidrógeno encontrando que la vitamina D disminuye la apoptosis y generación de aniones superóxido mediada por peróxido de hidrógeno, al inhibir la cascada extrínseca de caspasas y activando la vía MEKs/ERKs/SIRT. Los daños producidos por peróxido de hidrógeno se atenuaron con la administración de vitamina D, lo cual es dependiente de la dosis y el tiempo de exposición de vitamina D. (11)

Estudios epidemiológicos han demostrado la relación que existe entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de DM2. La tercer encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES por sus siglas en ingles) un estudio transversal que incluyo 6228 participantes mayores de 20 años de edad demostró la relación inversa entre los niveles de 25-OH VD y la prevalencia de DM2 y resistencia a la insulina, caucásicos y mexicano-americanos. (12,13)

En otros estudios de cohorte como el Mini Finland Health Survey examinaron 4097 individuos en los cuales encontraron esta misma asociación inversa entre los niveles de 25-OH VD y el riesgo de DM2. (14)

En concordancia con estos hallazgos se planteó que la reposición de 25 OH VD tendría un impacto en el control glucémico así como en el desarrollo de diabetes en paciente con alto riesgo y deficiencia de vitamina D. Un estudio encontró una correlación positiva entre los niveles de 25-OH VD y la sensibilidad a insulina en individuos sanos que fueron sometidos a una curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG), en un análisis *post hoc* de un estudio diseñado para evaluar el efecto de vitamina D y calcio en osteoporosis, se encontró que 700 UI de vitamina D mas calcio disminuyeron el HOMA (modelo de homeostasis para resistencia a la insulina por sus siglas en ingles) en pacientes con glucosa en ayuno anormal, pero no en los sujetos con glucosa normal. (15,16)

Pittas et al. realizó un ensayo clínico controlado en 314 sujetos mayores de 65 años sin diabetes, en los que se administró una dosis de 500mg de citrato de calcio y 700

unidades de vitamina D a un grupo y se comparo con placebo, después de 3 años de seguimiento se encontró que los sujetos que tenían glucosa alterada en ayuno tenían un efecto benéfico en los niveles de glucosa tras la suplementación. Mismo autor en una Cohorte del estudio de enfermeras Nurse's Health Study que incluyó a 83779 mujeres que se siguieron a 20 años, se reportó que la ingesta diaria de >800 UI de vitamina D en comparación con <400UI de vitamina D redujeron el riesgo relativo en un 33% de desarrollar DM2. (17,18)

Mirhosseini et al. publicaron un meta-análisis que incluyó 24 ensayos clínicos, en los que se comparó la suplementación de vitamina D con placebo en sujetos con diagnóstico de DM2. En 10 de estos estudios se reportó una reducción significativa en los niveles de HbA1C en el grupo de suplementación, y en 3 estudios una tendencia a la reducción sin ser estadísticamente significativo. Así mismo 12 estudios evaluaron el impacto sobre el índice de resistencia HOMA-IR, en un total de 757 paciente el grupo que recibió la suplementación presentó una disminución estadísticamente significativa de este índice comparado con placebo. (19)

Definición del problema

La intolerancia a los carbohidratos es un estado previo a la diabetes, tienen una relación directa con inflamación crónica que inicia años antes de la presentación clínica de DM2, se desconoce si la deficiencia de vitamina D se asocia a marcadores de estrés oxidativo, como LDL oxidadas, en pacientes con intolerancia a los carbohidratos y si su reemplazo atenúa la expresión de estos marcadores y mejora la sensibilidad a insulina.

Justificación

La prevalencia de DM2 se ha incrementado de manera alarmante a nivel mundial y afecta alrededor del 14% de la población mexicana. La DM2 es la quinta causa de muerte en los Estados Unidos y constituye una causa importante de mortalidad. A pesar de que los métodos actuales para prevenir y tratar a la DM2 y sus complicaciones han mejorado, deberían desarrollarse nuevas medidas preventivas que ayuden a la población a evitar el desarrollo de esta enfermedad. Los estudios epidemiológicos sugieren que 9 de cada 10 casos de DM2 se atribuyen a estilos de vida y factores de riesgo ambientales modificables. Diversos estudios epidemiológicos y longitudinales han encontrado una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el desarrollo de DM2, resistencia a la insulina y síndrome metabólico. Así mismo, se ha encontrado que la deficiencia de vitamina D se asocia a mayor riesgo cardiovascular, con un incremento en la prevalencia de enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular e infarto al miocardio. De la misma manera, la deficiencia de vitamina D se ha asociado con un incremento en factores de inflamación y estrés oxidativo que pudieran explicar el aumento en el riesgo cardiovascular. La diabetes y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y sus complicaciones cardiovasculares asociadas son la principal causa de mortalidad en México. Se ha observado una relación entre niveles de vitamina D, inflamación crónica de bajo grado, resistencia a la insulina y DM2. Se desconoce si el reemplazo con vitamina D tiene un efecto favorable en los parámetros de inflamación y de resistencia a la insulina. El tratamiento con vitamina D es una medida de bajo costo, que podría ser implementada en la práctica clínica habitual.

Hipótesis

La corrección de la deficiencia de vitamina D en pacientes con intolerancia a los carbohidratos disminuye la concentración marcadores de estrés oxidativo, MDA y la resistencia a la insulina.

Objetivos

- **Objetivo general**

Determinar el efecto del reemplazo de vitamina D en individuos con intolerancia a los carbohidratos y deficiencia de vitamina D en los niveles de estrés oxidativo, MDA y resistencia a la insulina.

- **Objetivos específicos**

Identificar el efecto del reemplazo de vitamina D en los niveles de estrés oxidativo y MDA posterior a un alimento estandarizado.

Identificar el efecto del reemplazo de vitamina D en los valores de HOMA en pacientes con intolerancia a los carbohidratos.

- **Objetivos secundarios**

Identificar el efecto del reemplazo de vitamina D en la lipemia postprandial (estimada como área bajo la curva de triglicéridos) en pacientes con intolerancia a los carbohidratos.

Criterios de inclusión

a) Hombres y mujeres con intolerancia a los carbohidratos, definida como glucosa a las dos horas después de la administración de una carga de 75 gramos de glucosa mayor o igual a 140 mg/dl y menor a 200 mg/dl

b) Nivel de 25OH-Vitamina D menor de 15ng/ml

c) Entre 18 a 70 años

d) Que deseen participar en el estudio y hayan firmado el consentimiento informado

Criterios de exclusión

a) Enfermedad sistémica inflamatoria

b) Insuficiencia renal (creatinina mayor a 1.3mg/dl)

c) Estados de malabsorción intestinal

d) Tratamiento con esteroides, metformina, estatinas, fibratos, omega 3, ácido nicotínico, multivitamínicos

e) Tabaquismo

f) Índice de masa corporal mayor a 35 kg/m²

g) Embarazo/lactancia

Criterios de eliminación

a) Embarazo

b) Retiro del consentimiento para participar en el estudio

Metodología (Diseño del estudio)

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.

Descripción de la maniobra

Se invitará a participar a pacientes con intolerancia a los carbohidratos identificados en el registro del laboratorio central del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Después de la firma de consentimiento informado se medirán niveles de vitamina D y calcio urinario en quienes cumplan los criterios de selección. Aquellos pacientes con niveles menores a 15 ng/mL se seleccionarán para participar en el estudio.

Visita 1.

1. Evaluación inicial

1. Evaluación clínica: Historia clínica y exploración física.
2. Evaluación antropométrica: Peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, composición corporal mediante bioimpedancia.
3. Cuestionario de actividad física
4. Registro de alimentos consumidos en 3 días de la semana (2 entre semana y uno de fin de semana).

2. Laboratorios tiempo 0.

Glucosa	GGT
Ácido úrico	Calcio
Colesterol total	Fósforo
Colesterol HDL	Albumina
Colesterol LDL	Calcio en orina de 24 horas
Triglicéridos	Creatinina en orina de 24 horas
AST	Microalbuminuria en orina de 24 horas.
ALT	

3. Curva de tolerancia oral con alimento mixto estándar.

Se ingerirá alimento de 413 kcal y consistirá en un sándwich de jamón de pavo con queso panela (2 rebanadas de pan, 23 g de queso panela, 40 g de jamón, 1 1/2 cucharadita de mayonesa), 1/2 pieza de plátano Tabasco (54 g), 3/4 taza (180 ml) de leche semidescremada deslactosada. Se realizará medición de los siguientes parámetros en los en los siguientes tiempos: 30, 60, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos

- a) Glucosa
- b) Insulina
- c) Triglicéridos
- d) Actividad antioxidante del plasma (basal, 180 y 360)
- e) MDA (basal, 180, 360)

4. Indicación vitamina D

Se indicará la toma de un total de 400,000 unidades de vitamina D3 (colecalfiferol) en forma de cápsulas de 5000 unidades (100,000 unidades por semana, es decir 20 cápsulas por semana durante 4 semanas) o placebo (cápsulas idénticas).

La primera toma será supervisada al finalizar la primera evaluación. Se realizará una visita adicional a las dos semanas (la cual podrá ser vía telefónica) en la cual se evaluará la adherencia al tratamiento mediante la entrega de empaques vacíos y se entregará el resto de medicamento. Al finalizar el tratamiento se realizarán la evaluación clínica y de laboratorio nuevamente.

Visita 2

1. Evaluación inicial

5. Evaluación clínica: Historia clínica y exploración física.
6. Evaluación antropométrica: Peso, talla, circunferencia de cintura y cadera, composición corporal mediante bioimpedancia.
7. Cuestionario de actividad física
8. Registro de alimentos consumidos en 3 días de la semana (2 entre semana y uno de fin de semana).

2. Laboratorios

Glucosa	GGT
Ácido úrico	Calcio
Colesterol total	Fósforo
Colesterol HDL	Albumina
Colesterol LDL	Calcio en orina de 24 horas
Triglicéridos	Creatinina en orina de 24 horas
AST	Microalbuminuria en orina de 24 horas.
ALT	

3. Curva de tolerancia oral con alimento mixto estándar

Se ingerirá alimento mixto estándar que contiene 413kcal y consistirá en un sándwich de jamón de pavo con queso panela (2 rebanadas de pan, 23 g de queso panela, 40 g de jamón, 1 1/2 cucharadita de mayonesa), 1/2 pieza de plátano Tabasco (54 g), 3/4 taza (180 ml) de leche semidescremada deslactosada

Se realizará medición de los siguientes parámetros en los en los siguientes tiempos: 0, 30, 60, 120, 180, 240, 300 y 360 minutos.

- a. Glucosa.
- b. Insulina
- c. Triglicéridos
- d. Actividad antioxidante del plasma (basal, 180 y 360)
- e. MDA (basal, 180, 360)

Tamaño de la muestra

Se calculó la muestra considerando la siguiente fórmula para comparar dos medias:

$$N = \frac{2(s^2)(Z_a + Z_b)^2}{D^2}$$

Se consideró un valor promedio de MDA reportado previamente en controles sanos de 3.62 mmol/L y una desviación estándar de 1.83mmol/l.

Se consideró un valor promedio de mejoría de MDA como clínicamente significativo 3.05 mmol/L medido en pacientes con suplementación de vitamina D de 47.92 U/L con una desviación estándar de 0.72 mmol/L

En base a esto y considerando un 20% de pérdidas potenciales se estima un tamaño de muestra de 75 individuos por grupo, es decir, un total de 150 pacientes.

Mecanismo de asignación

Los individuos serán seleccionados consecutivamente hasta alcanzar el tamaño de muestra requerido. La asignación será aleatoria en bloques (para balancear los grupos) con uso de sobres opacos sellados.

Grupos de tratamiento

1) Vitamina D3: El grupo de intervención recibirá 100,000 unidades de vitamina D a la semana en forma de cápsulas de 5000 unidades (20 cápsulas) una vez por semana durante 4 semanas es decir un total de 400,000 unidades.

2) Placebo: Capsulas de apariencia idéntica administradas de la misma forma.

Duración de seguimiento

4 semanas

Variables/desenlace principal a medir

1. Niveles de Actividad antioxidante del plasma y MDA después de una carga de alimento mixto estándar antes y después de tratamiento con vitamina D o placebo.
2. Niveles de glucosa en ayuno antes y después de tratamiento con vitamina D o placebo
3. Niveles de insulina en ayuno antes y después de tratamiento con vitamina D o placebo

Variables/desenlaces secundarios a medir

1. Niveles de triglicéridos después de una carga de alimentomixto estándar antes y después de tratamiento con vitamina D o placebo.
2. Acidos grasos no esterificados después de una carga de alimento mixto estándar antes y después de tratamiento con vitamina D o placebo
3. Niveles de PTH

4. Niveles de calcio antes y después del tratamiento con vitamina D o placebo
5. Niveles de calcio en orina de 24 horas antes y después del tratamiento con, vitamina D o placebo

Frecuencia de las mediciones

Al inicio y 4 semanas después

ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables. Se utilizará estadística descriptiva con promedio y desviación estándar para variables paramétricas o mediana e intervalo intercuartilar para variables no paramétricas. Las variables categóricas se describirán con proporciones y porcentajes. Las variables cuantitativas paramétricas serán comparadas con la prueba t de Student o U de Mann Whitney para las no paramétricas. Las variables cualitativas se compararán con chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher según correspondía. Se realizarán correlaciones bivariadas para identificar la asociación entre variables. Se utilizarán modelos de regresión lineal para buscar la asociación independiente ajustando para variables de interés tales como peso, IMC, consumo de calcio, actividad física, entre otras. Se utilizará el programa de estadística SPSS.

Resultados

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Variable	Vitamina D (n=15)	Placebo (n=16)	p
AHF de DM	75% (12)	80 % (12)	0.739
Menopausia	37.5 (6)	40% (6)	0.886
Antecedente de urolitiasis	6.3% (1)	13.3% (2)	0.505
Género M/H	100 (15)	100 (16)	-
Edad, años	48.6 ± 13.2	46.8 ± 2.2	0.694
Peso, kg	61.9 [54.4-68.5]	62.2 [58.3-72.8]	0.682
IMC, kg/m2	27.7 ± 4.0	27.0 ± 3.5	0.654
Cintura, cm	87.0 ± 8.6	85.5 ± 10.1	0.678
Índice cintura/cadera	0.86 ± 0.06	0.83 ± 0.06	0.299
TAS, mmHg	111.3 ± 15.3	112.0 ± 8.4	0.868
TAD, mmHg	72.6 ± 9.8	72.8 ± 8.2	0.942
Porcentaje de grasa %	36.9 ± 7.1	35.9 ± 5.0	0.657
Glucosa mg/dl	95.5 ± 7.4	98.6 ± 13.8	0.440
Glucosa 2 h post	161.5 [149-178]	144 [141.5-163.5]	0.216
Insulina mU/ml	10.8 [7.2-16.8]	7.9 [5.2-13-.2]	0.299
Creatinina, mg/dl	0.58 ± 0.15	0.64 ± 0.69	0.251
TFG ml/min (CKD-EPI)	108.5 ± 18.5	109.3 ± 17.6	0.895
Ácido úrico mg/dl	5.2 ± 1.1	5.0 ± 1.1	0.601
Colesterol total mg/dl	203.8 ± 42.4	199.4 ± 33.8	0.752
Triglicéridos mg/dl	140.5 [116-205]	164.0 [100-208]	0.682
Colesterol HDL, mg/dl	47.6 ± 9.8	45.2 ± 8.1	0.463
Apo B, mg/dl	108.2 (98.2-114.7)	107.4 (96.5-117.7)	0.953
Calcio	9.6, 0.49	9.3 , 0.35	0.122

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal, TAS Tensión arterial sistólica, TAD tensión arterial diastólica, TFG Tasa de filtrado glomerular.

Tabla 2. Efecto reemplazo de Vitamina D en composición corporal, antropometría e ingesta de alimentos

Variable	Vitamina D		p	PLACEBO		p	p
	Basal	Post-tx		Basal	Post-Tx		
Peso (kg)	61.9 [54.4-68.5]	62.9 [54.7-68.1]	0.083	62.2 [58.3-72.8]	62.7 [58.5-73.4]	0.096	0.816
IMC (kg/m2)	27.7 ±4.0	27.8 ±4.0	0.233	27.0 ± 3.5	27.1 ± 3.6	0.733	0.740
Cintura (cm)	87.0± 8.6	85.3±10.2	0.282	85.5± 10.1	86.1±10.0	0.603	0.520
Grasa corporal (%)	36.9 ±7.1	39 ±7.4	0.040	35.9 ± 5.0	37.2 ± 4.6	0.352	0.366
Consumo energético (Kcal/día)	1740 [1454-2092]	1527 [1271-1850]	0.163	1373 [1275-1849]	1667 [1435-1911]	0.570	0.155
Hidratos de Carbono (%)	51.6 ± 6.1	52.6 ± 11.2	0.705	47.3 ± 12.6	49.5 ± 9.0	0.397	0.757
Azúcares simples (%)	7.1 [4.3-16.5]	12.9 [4.1-18.8]	0.148	9.8 [4.0-14.3]	9.2 [6.3-14.6]	0.910	0.299

Abreviaciones: IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3. Efecto de reemplazo de vitamina D en índices de resistencia a la insulina y actividad antioxidante

Variable	Vitamina D		p	PLACEBO		p	p
	Basal	Post-tx		Basal	Post-Tx		
Vitamina D	13.2 [10.9-14.0]	64.0 [39.8-72.3]	<0.001	13.2 [11.5-14.2]	11.7 [11.4-15.7]	0.379	<0.0001
AUC incremental de Tg mg/dl/h	270.8 [172.1- 380.5]	272.1 [233.7-378.2]	1.00	240.2 [132.2-341.1]	195.2 [103,6-421.3]	0.865	0.922
HOMA	2.8 [1.7-4.3]	2.8 [2.0-4.5]	0.255	2.4 [1.1-3-3]	2.3 [1.3-3.3]	0.955	0.444
Matsuda	5.44 [4.26-9.99]	5.04 [4.04-7.78]	0.148	7.28 [6.29-14.57]	7.35 [5.42-13.30]	0.570	0.599
Índice insulinogénico	40.3 [22.6-69.1]	38.7 [14.0-56.4]	0.109	34.4 [18.1-55.6]	37.3 [20.5-47.8]	0.733	0.140
Índice de disposición	3.74 [2.01-6.00]	3.28 [2.24-5.11]	0.134	3.02 [2.18-5.06]	3.23 [2.70-4.09]	0.256	0.984
Actividad anti-oxidante basal	460.3 [414.0-524.6]	473.9 [422.6-514.9]	0.285	487.1 [335.3-547.4]	409.5 (349.7-586.3)	1.00	
Actividad 180	512.0 [438.9-551.7]	498.6 [456.3-565.8]	0.575	453.7 [349.8-590.3]	499.1 [358.0 – 642.3]	0.182	
Actividad 300	438.6 [258.7-502.0]	477.3 [430-498.7]	0.333	396.6 [290.5-531.8]	435.5 [352.2-648.1]	0.213	

Abreviaciones: AUC área bajo la curva, Tg Triglicéridos.

Discusión

En el análisis de este estudio reportado previamente no se encontró diferencia significativa entre el grupo de reposición de vitamina D y el grupo placebo. En un periodo de 2 años, aumentamos el tamaño de la muestra sin embargo el estudio se vio afectado debido a la contingencia por SARS-COV2.

En este estudio incluimos 31 pacientes con alto riesgo de desarrollo de diabetes y con deficiencia de vitamina D, observamos que la reposición de 400,000 UI de vitamina D en un periodo de un mes no tuvo un efecto benéfico en la glucosa de ayuno, índices de resistencia a la insulina y actividad antioxidante del suero comparado con placebo. Algunos estudios moleculares han mencionado que el efecto extra-esquelético de la vitamina D podría ser dependiente de la concentración, así mismo el meta-análisis previamente mencionado de Mirhosseini et al señala que los estudios con mayor dosis y los que tuvieron mayor seguimiento demostraron un cambio significativo en el control glucémico. (8,9,19)

Contrario a múltiples estudios que han demostrado un efecto benéfico de vitamina D y prevención de DM2 recientemente se publicó una cohorte publicada por Pittas et al, incluyeron 2423 pacientes con algún criterio de prediabetes, después de suplementación de vitamina D y seguimiento a 2.5 años, no mostró diferencia significativa en la incidencia de diabetes en comparación con el grupo placebo. Sin embargo el detalle más importante a mencionar de esta cohorte es que los pacientes no tenían deficiencia de vitamina D. (20)

Una de las formas más precisas para evaluar la resistencia a la insulina y la función de célula beta es a través de las pinzas euglucémicas hiperinsulinémicas, pocos estudios han evaluado el efecto de la vitamina D a través de este método. Un estudio reciente realizado en Gran Bretaña evaluó con pinzas euglucemias hiperinsulinémicas 96 pacientes con alto riesgo de diabetes, prediabetes y diabetes de inicio temprano, que no estuvieran recibiendo fármacos para control glucémico, algo similar a nuestro estudio, los pacientes en el grupo de tratamiento recibieron 5000 UI de vitamina D durante 6 meses, el resultado fue una diferencia estadísticamente significativa en el valor de M y en el índice de disposición favoreciendo el grupo de tratamiento. (21)

Una de las limitantes de este estudio es la dificultad en el reclutamiento de los pacientes, mismo problema se ha observado en otros estudios, debido a los criterios de inclusión en específico personas que ya se encuentran recibiendo algún tratamiento y por alto IMC. Así mismo el reclutamiento se vio afectado debido a la contingencia por SARS-COV2. La ausencia de cambios en nuestro estudio podría ser explicada por el tamaño de la muestra, así como el tiempo de seguimiento y suplementación de vitamina D.

Conclusiones:

No encontramos beneficio en los índices de resistencia a la insulina, niveles de glucosa en ayuno o posprandial después de un alimento mixto o mejoría en los marcadores de estrés oxidativo después de la suplementación de vitamina D, en sujetos con alto riesgo de diabetes y vitamina D. Se necesita mayor tamaño de muestra.

ANEXOS

CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los últimos 7 días. Por favor responda cada pregunta aun si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades vigorosas que usted realizó en los últimos 7 días. Actividades vigorosas son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

1. Durante los últimos 7 días, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas vigorosas como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

_____ días por semana

Ninguna actividad física vigorosa Pase a la pregunta 3

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomo realizar actividades físicas vigorosas en uno de esos días que las realizó?

_____ horas por día _____ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades moderadas que usted realizó en los últimos 7 días. Actividades moderadas son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense solamente en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los últimos 7 días, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas moderadas tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

_____ días por semana

Ninguna actividad física moderada Pase a la pregunta 5

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas moderadas?

_____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca del tiempo que usted dedico a caminar en los últimos 7 días. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los últimos 7 días, ¿Cuántos días camino usted por al menos 10 minutos continuos?

_____ días por semana

No caminó Pase a la pregunta 7

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días caminando? _____ horas por día

_____ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permaneció sentado(a) en la semana en los últimos 7 días. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando televisión.

7. Durante los últimos 7 días, ¿Cuánto tiempo permaneció sentado(a) en un día en la semana?

_____ horas por día _____ minutos por día

No sabe/No está seguro(a)

Este es el final del cuestionario, gracias por su participación.

CUESTIONARIO DE ACTIVIDAD FÍSICA DE LAVAL

Instrucciones: Cada rectángulo situado a la derecha de la columna de horas corresponde a un periodo de 15 minutos. Cada hora esta fraccionada en cuatro periodos de 15 minutos. A partir de la lista de actividades dadas en la columna del lado izquierdo ("actividades físicas"), escriba el número correspondiente a la actividad que usted practica durante cada periodo de 15 minutos. Si una actividad es practicada durante un largo periodo (por ejemplo, dormir), usted puede hacer un trazo horizontal continuo en los rectángulos que siguen, hasta que cambie de actividad.

ACTIVIDADES FÍSICAS		
Categoría de Actividad	Ejemplo de actividades para cada categoría	Gasto energético aprox (kcal kg ⁻¹ 15 min)
1	Acostado: dormido o recostado en descanso	0.26
2	Sentado: escuchando clases, comiendo, escribiendo, leyendo, escuchando radio o TV, tomando un baño de tina	0.38
3	De pie o actividad ligera: lavarse, rasurarse, peinarse o cocinar	0.57
4	Vestirse, bañarse, conducir un auto o caminar tranquilo	0.70
5	Trabajo manual ligero: de limpieza (barren, sacudir etc.), panadero, zapatero, mecánico, electricista, pintor, oficinista, laboratorista, peluquera, trabajador de industria o granjero (alimentar animales), conducir moto o caminar moderadamente (ira la escuela o de compras	0.83
6	Actividades deportivas ligeras: volibol, beisbol, golf, boliche, bicicleta (pasear) o futbol colegial	1.20
7	Trabajo manual moderado: obrero (industria o albañil), cargador, trabajo de plantation, forestal o de mina	1.40
3	Actividades deportivas moderadas: badminton, ciclismo (rápido), danza, gimnasia, caminata, natación, aeróbicos, tenis o trotar	1.50
9	Trabajo manual intenso: forestal (tirar arboles), granjero o campesino (sembrar o arar los campos) Actividades deportivas intensas: carreras a pie, futbol, squash, basquetbol, raquetbol, salto de cuerda, boxeo	1.95

Hora	Minutos			
	0-15	15-30	31-45	45-60
0 am				
1 am				
2 am				
3 am				
4 am				
5 am				
6 am				
7 am				
8 am				
9 am				
10 am				
11 am				
12 pm				
13 pm				
14 pm				
15 pm				
16 pm				
17 pm				
18 pm				
19 pm				
20 pm				
21 pm				
22 pm				
23 pm				

Bibliografia:

1. Andrea Giustina et al. 2018. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 104, 2 (2018), 234–240. DOI:<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2018-01414>.
2. Clifford J. Rosen. 2011. Vitamin D Insufficiency. *New England Journal of Medicine* 364, 3 (2011), 248–254. DOI:<http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp1009570>
3. Philippe Autier et al. 2017. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5, 12 (2017), 986–1004. DOI:[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30357-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30357-1)
4. Robert P. Heaney. 2012. What Is Vitamin D Insufficiency? And Does It Matter? *Calcified Tissue International* 92, 2 (2012), 177–183. DOI:<http://dx.doi.org/10.1007/s00223-012-9605-6>
5. Carl J. Lavie, John H. Lee, and Richard V. Milani. 2011. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology* 58, 15 (2011), 1547–1556. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.008>
6. Holick, M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281. doi:10.1056/nejmra070553.
7. Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J. H., Dawson-Hughes, Bilezikian, J. (2018). Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1109-1151. doi:10.1210/er.2018-00126.
8. Pittas, A. G., Lau, J., Hu, F. B., & Dawson-Hughes, B. (2007). The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(6), 2017-2029. doi:10.1210/jc.2007-0298.
9. Takiishi, T., Gysemans, C., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2012). Vitamin D and Diabetes. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 38(1), 179-206. doi:10.1016/j.rdc.2012.03.015.

10. Zeinab Mokhtari, Azita Hekmatdoost, Mojgan Nourian, Antioxidant efficacy of vitamin D, *Journal of Parathyroid Disease* 2017,5(1),11–16.
11. Polidoro, L., Properzi, G., Marampon, F., Gravina, G. L., Festuccia, C., Cesare, E. D., . . . Ferri, C. (2012). Vitamin D Protects Human Endothelial Cells from H₂O₂ Oxidant Injury Through the Mek/Erk-Sirt1 Axis Activation. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, 6(2), 221-231. doi:10.1007/s12265-012-9436-x.
12. Ozfirat, Z., & Chowdhury, T. A. (2010). Vitamin D deficiency and type 2 diabetes. *Postgraduate Medical Journal*, 86(1011), 18-25. doi:10.1136/pgmj.2009.078626.
13. Scragg, R., Sowers, M., & Bell, C. (2004). Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 27(12), 2813-2818. doi:10.2337/diacare.27.12.2813.
14. Mattila, C., Knekt, P., Mannisto, S., Rissanen, H., Laaksonen, M. A., Montonen, J., & Reunanen, A. (2007). Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 30(10), 2569-2570. doi:10.2337/dc07-0292
15. Chiu, K. C., Chu, A., Go, V. L., & Saad, M. F. (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 820-825. doi:10.1093/ajcn/79.5.820.
16. Clark, S. A., Stumpf, W. E., & Sar, M. (1981). Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ on insulin secretion. *Diabetes*, 30(5), 382-386. doi:10.2337/diabetes.30.5.382.
17. Pittas, A. G., Harris, S. S., Stark, P. C., & Dawson-Hughes, B. (2007). The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Nondiabetic Adults. *Diabetes Care*, 30(4), 980-986. doi:10.2337/dc06-1994
18. Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Li, T., Dam, R. M., Willett, W. C., Manson, J. E., & Hu, F. B. (2006). Vitamin D and Calcium Intake in Relation to Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*, 29(3), 650-656. doi:10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961
19. Mirhosseini, N., Vatanparast, H., Mazidi, M., & Kimball, S. M. (2017). The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic

- Patients: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 102(9), 3097-3110. doi:10.1210/jc.2017-01024.
20. Pittas, A. G., Dawson-Hughes, B., Sheehan, P., Ware, J. H., Knowler, W. C., Aroda, V. R., . . . Staten, M. (2019). Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*, 381(6), 520-530. doi:10.1056/nejmoa1900906.
21. Lemieux, P., Weisnagel, S. J., Caron, A. Z., Julien, A., Morisset, A., Carreau, A., . . . Gagnon, C. (2019). Effects of 6-month vitamin D supplementation on insulin sensitivity and secretion: A randomised, placebo-controlled trial. *European Journal of Endocrinology*, 181(3), 287-299. doi:10.1530/eje-19-0156