



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

**CORRELACION DE HIPOVITAMINOSIS D Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN  
OBESIDAD**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO INTERNISTA

P R E S E N T A:

**LUIS ALBERTO LUNA PINEDA**

**ASESOR**

**DR FAUSTO MIGUEL GONZALEZ VILLAGRAN**

**AGOSTO 2009**



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.



**CORRELACION DEL GRADO DE HIPOVITAMINOSIS D Y RESISTENCIA A LA  
INSULINA EN PACIENTES CON OBESIDAD EN POBLACION DEL HOSPITAL  
JUAREZ DE MEXICO**

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**Dr. Luís Delgado Reyes**

**Jefe de la división de Enseñanza**

---

**Dr. Fausto Miguel González Villagrán  
Asesor de Tesis**

---

**Dr. José Manuel Conde Mercado  
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna**

---

**Luis Alberto Luna Pineda  
Residente de Cuarto Año Medicina Interna**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A MI MADRE**

Por su incondicional apoyo que me ha brindado para lograr cumplir con mis objetivos, pero sobre todo por su gran ejemplo de luchar por lo que quiero, "Gracias por todo mama"

### **A MI ESPOSA E HIJOS**

Son mi motivo de haber realizado una especialidad, en especial a mi esposa por solventar mis ausencias. Los amo Aldo e Imanol

### **A MIS HERMANOS VICTOR Y MARIO**

Les agradezco mucho su apoyo en todo momento, los quiero mucho.

### **AL DR JOSE MANUEL CONDE MERCADO**

Quien al igual que mis compañeros nos adopto como sus hijos, le agradezco infinitamente ser el pilar de mi formación como Médico Internista.

### **AL DR FAUSTO MIGUEL GONZALEZ VILLAGRAN**

Mi más profundo agradecimiento por su enseñanza y su colaboración desinteresada en mi formación y en la realización de este proyecto, lo considero Maestro y amigo.

### **A LA DRA YOLANDA ORTIZ BECERRA**

Por sus palabras de aliento y por todo su apoyo incondicional, le agradezco el enseñarme a querer ser siempre mejor.

## **A MIS HERMANOS DE CARRERA**

Mi segunda familia, les agradezco su tiempo, su conocimiento y sobre todo su confianza que depositaron en mí, en especial a Orta mi hermano y amigo, Lozita, Nancy, Desi y Herlinda mis hijas quienes tuvieron que soportarme 3 años, y por supuesto a Lupis mi consentida.

## **INDICE**

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
<b>MARCO TEORICO.....</b>	<b>3</b>
<b>FUNCION DE VITAMINA D Y DEFINICION DE DEFICIT.....</b>	<b>3</b>
<b>VITAMINA D Y EL SISTEMA ENDOCRINO.....</b>	<b>6</b>
<b>RESISTENCIA A LA INSULINA.....</b>	<b>10</b>
<b>SINDROME METABOLICO.....</b>	<b>13</b>
<b>ASOCIACION DE VITAMINA D EN RESISTENCIA A LA INSULINA.....</b>	<b>19</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>20</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>21</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>22</b>
<b>METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.....</b>	<b>22</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>23</b>
<b>RESULTADOS Y CONCLUSION.....</b>	<b>27</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>36</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>39</b>

## INTRODUCCION

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que ha incrementado su incidencia en las últimas décadas, favorecedora de patología cardiovascular, esta puede iniciar durante la infancia o adolescencia lo que se ha asociado a un incremento de eventos coronarios así como desarrollo de Diabetes Mellitus en edades tempranas. Se encuentran riesgo para desarrollo de Síndrome Metabólico, individuos con IMC > 25, raza no caucásica (latina/hispánica), diámetro de cintura > 90 cm en hombres y >80 cm en mujeres, con vida sedentaria, historia familiar de Diabetes.

La obesidad y el sobrepeso están estrechamente asociados con hiperinsulinemia y comúnmente resistencia a la insulina, principalmente cuando la obesidad es de tipo visceral o central. El principal órgano determinante de resistencia a la insulina es el musculo estriado ya que se encarga del 80% de captación de la glucosa mediada por la insulina; la grasa intra abdominal tiene una alta tasa de recambio por lo que su actividad lipolítica es alta y expone al hígado a una mayor concentración de ácidos grasos, lo que incrementa la resistencia a la insulina así como favorecen la secreción de lipoproteínas y la gluconeogénesis. Diversos estudios epidemiológicos han identificado disminución de los niveles séricos de vitamina D en pacientes obesos y con síndrome metabólico, considerando que la grasa intra abdominal favorece el depósito de esta y consecuentemente hipovitaminosis, la vitamina D y sus metabolitos tienen un importante papel en la homeostasis del organismo, durante mucho tiempo solo se considero funcional en el metabolismo óseo, sin embargo en los últimos 20 años se ha implicado en



diversas funciones en el sistema inmune, prevención de ciertas neoplasias (colon) entre otras, incluso llegando a considerar como una probable etiología de enfermedades autoinmunes como la Diabetes Mellitus tipo 1 y en la resistencia a la insulina en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, Síndrome Metabólico y Obesidad mórbida; su forma activa es la 1,25,(OH)D<sub>3</sub> o Calcitriol, de manera inicial es sintetizada en la piel (colecalciferol) a partir del 7-dehidrocolesterol mediante la exposición a rayos UV solares, posteriormente es metabolizada a nivel hepático por la 25-hidroxilasa para formar Calcidiol el cual dependerá del aporte dietético y la síntesis endógena de vitamina D, esta tiene efecto sobre el hueso e intestino sin embargo su potencia solo alcanza el 1% de la hormona final, el paso final de la activación ocurre a nivel del túbulo renal mediante una nueva hidroxilación para convertirse en 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol que es el metabolito más potente. La eficiencia en la producción de la vitamina D disminuye con la edad así como en la depleción de la función renal por disminución de la 1-alfa-hidroxilasa renal, es en este hallazgo en el cual se conoció en primera instancia la asociación de la resistencia a la insulina con el descenso de los niveles séricos de vitamina D.

Su acción es mediada por diversos receptores (VDR) los cuales son múltiples y se localizan en diversos órganos diana (sistema óseo, cerebro, musculo, páncreas, tiroides) donde ejerce diversos efectos (crecimiento, protector en Ca Colon y Próstata, secreción de insulina, regulador en resistencias periféricas vasculares), en el sistema endocrino la Vitamina D incrementa la expresión de pre proinsulina a nivel pancreático, modula la síntesis de proteínas en las células beta pancreáticas

produciendo excitación y liberación de insulina, además tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de Glucagón.

## MARCO TEORICO

### FUNCION DE VITAMINA D Y DEFINICION DE SU DEFICIT

La vitamina D es un 9,10 seco esteroide que existe en 2 formas distintas, Vitamina D2 y Vitamina D3, la primera es una molécula de 28 carbonos derivada del ergosterol de las plantas, mientras la D3 cuenta con 27 carbonos y es derivada del colesterol, esta última es la forma más activa en humanos. <sup>1</sup>

Esta es convertida a una molécula de 25 carbonos mediante hidroxilación para formar metabolitos activos de vitamina D, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, esta se une al receptor de vitamina D (VDR) situado en el núcleo celular y regula la transcripción génica, su principal acción biológica es estimular el transporte activo de calcio y fosforo a través del intestino, también regula la función del osteoblasto y de forma permisiva permite tanto la activación del osteoclasto como la reabsorción ósea inducida por la Paratohormona (PTH); sin embargo esta función no es la única en la que la vitamina D juega un papel importante regulando mecanismos de señalización. Si bien la mayor expresión de VDR para vitamina D se encuentran en el intestino delgado, hueso y riñón, existe expresión de algunos receptores para vitamina D en piel cerebro, gónadas, colon, células B de islotes pancreáticos, próstata, musculo esquelético, adipocitos y linfocitos T y B, esto es ahora reconocido en más de 200 genes que afectan directa o indirectamente las funciones de la vitamina D, una de las mayores acciones no calcémicas es la regulación del crecimiento celular, en los islotes beta pancreáticos ante la presencia de Vitaminas D se incrementa la

producción de insulina, así como en el adipocito por mecanismos no bien conocidos inhibe la liberación de citocinas inflamatorias.<sup>1, 2, 3</sup>

Existe aun mucha controversia para distinguir los estados de deficiencia y suficiencia de vitamina D, ya que la mayoría de estudios toman como principal parámetro los niveles séricos de Vitamina D, además de que estos se han hecho en diversos grupos poblacionales, donde el nivel de producción de esta vitamina varia por sexo, raza, exposición a la luz solar así como la dieta de esta población de estudio, arbitrariamente en las últimas décadas se fijo los niveles de deficiencia en el momento que aparecían alteraciones en el metabolismo fosfocálcico, sin embargo con el conocimiento de las diversas acciones en las cuales participa la vitamina D se han fijado ciertos valores en los cuales se ha asociado alteraciones del metabolismo fosfocálcico los cuales se definen en la tabla 1.<sup>2</sup>

Tabla 1. Estadios de la deficiencia de Vitamina D

Valores de Vitamina D	25-OH-vitamina D sérica	
	(ng/ml)	(nmol/ml)
<b>Deseable</b>	>40	> 100
<b>Leve insuficiencia</b>	< 20	< 50
<b>Insuficiencia</b>	< 15	< 37.5
<b>Deficiencia grave</b>	< 5-8	< 12.5-20

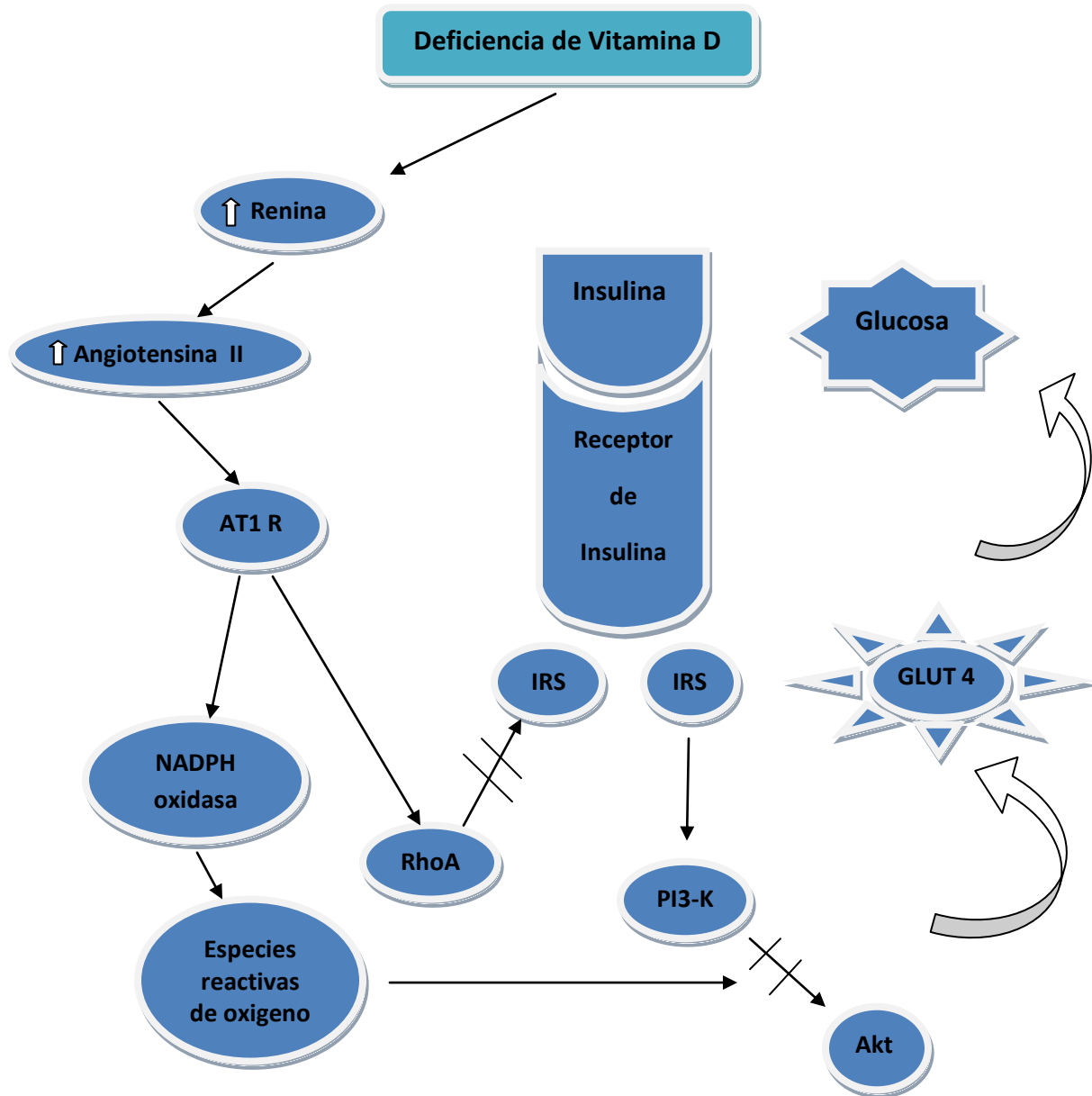
Se ha logrado llegar al consenso de considerar a los valores de suficiencia de vitamina D entre 32-100 ng/ml sin embargo en algunos ensayos aun continua siendo utilizados los valores de referencia antes mencionados. El estatus de vitamina D ejerce influencia sobre la secreción de insulina, así un déficit disminuye la respuesta de insulina a la sobrecarga de glucosa, además de que puede mejorar la tolerancia a la glucosa y la función de la célula beta, también ha sido implicada en la modulación del sistema renina-angiotensina relacionando este complejo sistema con alteración en el transporte de Glucosa periférico condicionando resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina.<sup>1, 4</sup>

## VITAMINA D Y EL SISTEMA ENDOCRINO

Durante mucho tiempo la deficiencia de vitamina D ha sido implicada solo en patología ósea, sin embargo en los últimos 10 años se ha ligado niveles anormales de vitamina D (25-Hidrovitamina D [25(OH)D] con tasas de frecuencia en cáncer, enfermedades autoinmunes, salud cardiovascular (Síndrome Metabólico) y enfermedades infecciosas, 4 décadas atrás se consideraba como niveles normales de 25(OH)D circulante concentraciones de 10-80 ng/ml, sin embargo en los últimos 3 años se ha llegado al consenso de fijar un rango de 32-100 ng/ml (80-250 nmol) como niveles circulantes óptimos que satisfacen todas las necesidades biológicas del organismo no solo las esqueléticas<sup>5</sup>. La vitamina D es esencial para la secreción normal de insulina<sup>5, 6</sup>, tanto en animales como en humanos, la deficiencia de ésta se relaciona con un pobre funcionamiento de las células beta del páncreas y con disminución en la secreción de insulina<sup>2,3</sup>; tiene acciones directas e indirectas sobre la función pancreática; de manera directa mejora la conversión de proinsulina en insulina, sus acciones indirectas se han asociado con el sistema renina-angiotensina del cual el mecanismo molecular no se ha dilucidado, se ha demostrado una relación inversa entre los niveles séricos de Vitamina D en relación con los niveles séricos de Renina plasmática, debido a estas observaciones se ha estudiado la relación entre el sistema renina-angiotensina (figura 1); se ha propuesto que esta acción esta mediada en a través de varias vías de señalización en el receptor de insulina, sustrato del receptor de insulina, Inositol Trifosfato cinasa (PI3-K), el receptor A1 de Angiotensina (AT1) modula la señalización de insulina en el musculo esquelético a través de la

inhibición de PIK-3 y sin embargo, también se asocia con aumento en la resistencia periférica a la insulina, se ha demostrado que las bajas concentraciones de vitamina D se relacionan con intolerancia a la glucosa y respuestas hiperinsulinémicas en pruebas de tolerancia a la glucosa por vía oral<sup>3</sup>,<sup>5</sup>. La obesidad es el mayor problema de salud en los países occidentales<sup>4</sup>, siendo un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>4, 5</sup> al asociarse a resistencia a la insulina, recientemente se ha implicado a la deficiencia de vitamina con el posible desarrollo de síndrome metabólico, siendo más prevalente su deficiencia en pacientes obesos; se ha sugerido que esta sea secundaria a la acumulación de 25(OH)D en el tejido adiposo<sup>5,6,7</sup> es un importante problema de salud pública tanto en países desarrollados como los países en vías de desarrollo, aproximadamente un tercio de la población adulta de estos países es obesa; es importante el impacto de la obesidad en la salud pública siendo un importante factor que incrementa el riesgo cardiovascular, resistencia a insulina, cáncer y otras patologías que disminuyen la esperanza de vida.<sup>7</sup>

Figura 1. Mecanismo asociado de la hipovitaminosis D con el sistema renina angiotensina y su papel en la resistencia a la insulina





La asociación entre deficiencia de vitamina D y el sistema renina-angiotensina y la resistencia a insulina, la deficiencia es implicada en el incremento de la síntesis de renina-angiotensina II, esto incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) los cuales activan la NADPH oxidasa y las proteínas G de alto y bajo peso molecular (RhoA) los cuales inhiben el receptor de insulina (InsR) por la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS), los ROS inhiben el Inositol trifosfato cinasa (PI3-K) y la cinasa de treonina (Akt) los cuales interrumpen el transporte de glucosa por el GLUT 4 generando resistencia periférica a la insulina.

6,7

La vitamina D es esencial para la secreción normal de insulina, tanto en animales como en humanos, la deficiencia de ésta se relaciona con un pobre funcionamiento de las células beta del páncreas y con disminución en la secreción de insulina; <sup>6, 7</sup> sin embargo, también se asocia con aumento en la resistencia periférica a la insulina, se ha demostrado que las bajas concentraciones de vitamina D se relacionan con intolerancia a la glucosa y respuestas hiperinsulinémicas en pruebas de tolerancia a la glucosa por vía oral<sup>5</sup>.

## **RESISTENCIA A INSULINA: MECANISMOS FISIOPATOGENICOS**

La resistencia a la insulina se define como disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Los mecanismos moleculares de resistencia a la insulina constituyen una variedad completa de alteraciones en las vías de señalización de la insulina y en la regulación normal de la expresión y síntesis de adipocinas, las principales adipocinas involucradas con el Factor de Necrosis Tumoral *alfa* ( $TNF\alpha$ ) y los ácidos grasos libres, estos últimos son probables mediadores sistémicos de las acciones de  $TNF\alpha$ , por que producen resistencia hepática a la insulina y alteración en el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono condicionando mayor resistencia a la insulina; Los niveles séricos de insulina de ayuno en la población mexicana es de 8.7 (+/-) 3.2 micro unidades/mL en personas sin sobrepeso<sup>8, 9</sup>, dicha concentración se mantiene constante y su liberación esta en respuesta a la glucemia la cual a su vez es regulada por la absorción intestinal, producción y liberación hepática de glucosa y el metabolismo de los tejidos periféricos, siendo los receptores GLUT-1 de las células insulares beta los que permiten el equilibrio intra y extracelular de la glucosa, la insulina circulante a través de la unión con su

receptor aumenta la captación de glucosa por el musculo y el tejido adiposo, inhibe la producción hepática de glucosa, estimula la glucólisis, lipogénesis, gluconeogénesis, y la síntesis de proteínas, además de inhibir la beta oxidación de ácidos grasos, glucogenólisis y la proteólisis, dentro de los principales mecanismo de resistencia a la insulina en obesos y diabéticos son alteraciones en el sistema de transporte de glucosa caracterizado por defectos en la expresión de enzimas intracelulares y translocación de GLUT-4. El tejido adiposo se ha identificado como un órgano productor de esteroides sexuales y adiposina, así como otras sustancias biológicamente activas; conocidas como adipocinas o adipocitocinas (Tabla 1) que juegan un papel importante en la resistencia a la insulina. <sup>8</sup>

PRINCIPALES ADIPOCINAS	FUNCION EN EL ORGANISMO
<b>FUNCION ENDOCRINA</b>	<b>ADIPOCINA</b>
<b>Metabolismo de esteroide sexual</b>	11b-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 17b-hidroxiesteroide deshidrogenasa Aromatasa dependiente del citocromo P-450
<b>Metabolismo de lípidos no esteroideos</b>	Lipoproteínas lipasa Apolipoproteína B Ácidos grasos libres
<b>Citocinas y proteínas no relacionadas</b>	Leptina TNF-a IL-6 MCP-1
<b>Proteínas relacionadas con complemento</b>	Adipsina (factor D del complemento) Proteína estimuladora de la acetilación Factor B del complemento Adiponectina
<b>Proteínas protrombóticas</b>	PAI-1 Factor tisular
<b>Proteínas expresadas durante la maduración</b>	Resistina

## Tabla 2.

El  $\text{TNF}\alpha$  originalmente asociado a la caquexia se reconoce actualmente como un mediador importante de resistencia a la insulina en Obesos, debido al incremento de expresión de  $\text{ARN}m$  de  $\text{TNF}\alpha$  en el tejido adiposo, sin embargo esta sobreexpresión no se relaciona con los niveles séricos, siendo la elevación local la que se relaciona con hiperinsulinemia al inhibir la expresión de genes para el GLUT-4 y otras citocinas mediadoras del metabolismo de los hidratos de carbono; es de especial interés la inhibición del receptor activador de la proliferación de peroxisomas por parte del  $\text{TNF}\alpha$ , estos son sensores de los lípidos dietarios que regulan el metabolismo de los ácidos grasos e hidratos de carbono. <sup>5,8,9</sup>

## **SINDROME METABOLICO CONCEPTO, DIAGNOSTICO E IMPACTO EN LA SALUD.**

El Síndrome Metabólico (SM) o de resistencia a la insulina afecta a una cuarta parte de la población mayor de 40 años,<sup>10</sup> es una enfermedad poligénica y multifactorial,<sup>10,11</sup> cuya prevalencia está aumentando en los últimos años de forma alarmante; se caracteriza por la presencia simultánea de las siguientes alteraciones: Resistencia a la Insulina, hiperinsulinemia compensadora, intolerancia a los hidratos de carbono o Diabetes Mellitus tipo 2, dislipidemia aterogénica (aumento de triglicéridos, VLDL, disminución del colesterol HDL, partículas de colesterol LDL "pequeñas y densas"), obesidad central, hipertensión arterial, hiperuricemia, alteraciones hemorreológicas y de la fibrinólisis (niveles elevados del inhibidor de factor activador del plasminógeno, estado pretrombótico), disfunción endotelial y presencia de niveles circulantes elevados de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva<sup>9,10</sup>. No se ha precisado si efectivamente la resistencia a la insulina es un factor causal o simplemente un marcador asociado a todas estas alteraciones metabólicas o si el mayor riesgo

aterogénico es parcialmente debido a esta o a la suma de todo los factores de riesgo coronario que participan en forma individual en este síndrome. Todos ellos hacen que el Síndrome Metabólico confiera una elevada morbi-mortalidad Cardiovascular.<sup>10,12</sup>

No todo paciente con hiperinsulinemia o incluso con resistencia a la insulina desarrolla SM, esto, debido a que para el desarrollo del mismo se requiere de defectos metabólicos adicionales.

Dentro de las posibles causas para el desarrollo de síndrome se han propuesto defectos en la secreción y acción de la insulina, se han postulado 3 posibles etiologías:

1. Obesidad
2. Alteración en el metabolismo del tejido adiposo con resistencia a la insulina
3. Factores independientes (moléculas de origen hepático, vascular e inmunológico) que median la aparición de componentes específicos del SM.

La mayoría de pacientes obesos (independientemente de la distribución) cursan con hiperinsulinemia y menor sensibilidad a la acción de la insulina, siendo la obesidad de tipo central o visceral la que con mayor frecuencia se asocia a esta condición; debido a que el tejido adiposo libera a la circulación un exceso de ácidos grasos no esterificados, citocinas, PAI-1 y concentraciones bajas de Adiponectina. La utilización de ácidos grasos por los tejidos genera una gran cantidad de acetil-CoA y citrato, los cuales inhiben a la deshidrogenasa pirúvica y

a la fosfofructocinasa; el resultado es la reducción de la glucólisis y la oxidación de la glucosa.<sup>10,11</sup>

En nuestro entorno la prevalencia del SM es mayor que las reportadas en otras poblaciones, la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas, la cual incluyó 14,682 individuos con edades entre 20 y 69 años, la prevalencia reportada fue de 26.6% acorde a los criterios diagnósticos del ATP III; de acuerdo con el censo poblacional del 2000 aproximadamente 14 millones de mexicanos cumplían con criterios para considerar SM, de estos 35% tenían menos de 40 años, 90% eran obesos o con sobrepeso, 61.8% presentaban Hipertensión, 42.1% requerían intervención para la dislipidemia. Los sujetos que cumplieron con los criterios de ATP III para síndrome metabólico presentaron los niveles más altos de insulina así como mayor resistencia evaluada por HOMA.

Se han desarrollado diversos criterios diagnósticos para la detección del SM, entre los grupos más importantes se encuentran la Organización Mundial de la Salud (OMS), *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)* y *Adult Treatment Panel III-ATP III*.<sup>9, 10, 11,13,14</sup>

- ❖ *Criterios de la OMS:* Considerar Síndrome Metabólico cuando hay intolerancia a la glucosa o DM tipo 2, y/o resistencia a la insulina junto a 2 o más de las siguientes alteraciones:
  - ✓ Presión arterial 140/90 mmHg.
  - ✓ Dislipidemia: Hipertrigliceridemia 150 mg/dl o descenso de cHDL (varones: 35 mg/dl; mujeres 39 mg/dl).

- ✓ Obesidad central o visceral.
- ✓ Micro albuminuria (excreción urinaria de albúmina  $20 \mu\text{g}/\text{min}$  o cociente albúmina/creatinina  $> 30 \text{ mg}/\text{g}$ ).

❖ *Criterios del grupo EGIR:*

- ✓ Presencia de Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75, y dos o más de las siguientes alteraciones:
- ✓ Hiperglucemia (glucemia en ayunas  $110 \text{ mg}/\text{dl}$ , pero no en el rango diabético).
- ✓ Presión arterial  $140/90 \text{ mmHg}$  o estar recibiendo tratamiento para la hipertensión.
- ✓ Dislipidemia (triglicéridos  $180 \text{ mg}/\text{dl}$  o cHDL  $< 40 \text{ mg}/\text{dl}$ ).
- ✓ Obesidad central (cociente cintura/cadera en varones  $94 \text{ cm}$  y en mujeres  $80 \text{ cm}$  o IMC  $> 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ).

❖ ATP III:

- ✓ Obesidad abdominal: diámetro de la cintura  $> 90 \text{ cm}$  en varones y  $> 80 \text{ cm}$  en mujeres.
- ✓ Hipertrigliceridemia  $>150 \text{ mg}/\text{dl}$ .
- ✓ cHDL  $< 40 \text{ mg}/\text{dl}$  en varones o  $< 50 \text{ mg}/\text{dl}$  en mujeres.
- ✓ Presión arterial  $>130/85 \text{ mmHg}$ .
- ✓ Glucosa basal  $>100 \text{ mg}/\text{dl}$ .

Se tienen identificados diversos factores de riesgo para el desarrollo de SM:

- a) Sobrepeso (obesidad de tipo central)



- b) Sedentarismo
- c) Edad > 40 años
- d) Etnicidad: Latinos, Hispanoamericanos, Afroamericanos, americanos de origen asiático.
- e) Historia Familiar de Diabetes Tipo 2, Hipertensión, Enfermedad Cardiovascular
- f) Historia de Intolerancia a los hidratos de carbono o Diabetes Gestacional
- g) Síndrome de Ovario Poliquístico
- h) Esteatosis Hepática No Alcohólica

Si bien en las recomendaciones de los distintos grupos y comités sobre el manejo del SM hacen énfasis en la prevención de la enfermedad como la piedra angular del tratamiento, este también debe orientarse a evitar consecuencias de este síndrome; entre otras el desarrollo de Diabetes Mellitus y sus complicaciones.<sup>8,9,10</sup> El recuperar el peso corporal ideal, modificar el estilo de vida, la dieta y mantener un adecuado nivel de actividad física suelen ser las medidas iniciales frente al SM. Las intervenciones en la dieta deben realizarse en individuos con factores de riesgo para desarrollar SM, si bien la dieta por sí sola no genera un efecto significativo en el control de la glucosa; sin embargo si tienen efecto en la resistencia a la insulina aun cuando no haya pérdida de peso, deben considerarse las dieta bajas en hidratos de carbono más que las dietas bajas en grasas, con lo que se consigue mejorar la hiperinsulinemia y la resistencia periférica a la insulina, sin embargo se ha considerado que la resistencia a la insulina y las alteraciones de esta, se

encuentren ligados con el patrón de ácidos grasos en el plasma, el cual esta caracterizado por un aumento en la proporción del ácido Palmítico, y una baja proporción de ácido Linoleico y con una distribución de otros ácidos grasos que indican un aumento en la actividad de las desaturasas delta-9 y delta-6, el incluir alimentos de bajo índice glicémico produce una reducción en los niveles de triglicéridos postprandiales, a largo plazo se asocia con una disminución en la grasa corporal, en las concentraciones plasmáticas de Leptina, Lipasa lipoproteica y del RNAm de la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo subcutáneo abdominal.<sup>8,11,14</sup>

Debe ofrecerse tratamiento a todo paciente con factores de riesgo para desarrollo de SM, le meta de control de dislipidemia es lograr cifras de Colesterol LDL (cLDL) < 100mg/dL, Triglicéridos < 200 mg, esto a base de Estatinas y Fibratos. El papel de la inflamación en el SM y su efecto en la aterosclerosis ha generado que se investiguen nuevas líneas terapéuticas dirigidas contra la gran cantidad de citocinas liberadas a la circulación, mecanismo en el cual se encuentra involucrada la vitamina D como posible blanco terapéutico<sup>11,13,14</sup>

## VITAMINA D Y RESISTENCIA A INSULINA

Existen algunos ensayos que han demostrado correlación entre los niveles circulantes de Vitamina D y la resistencia a la insulina, además de sus efectos en el metabolismo del calcio y fósforo, el 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol, 1,25[OH] 2D3), tiene notables efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores.<sup>16,17,18</sup> En condiciones experimentales, la forma activa de la vitamina D inhibe la proliferación y la función citotóxica de los linfocitos T *in vitro*. Cuando se añade a cultivos de células mononucleares periféricas el 1,25(OH) 2D3 disminuye la proliferación y la síntesis de inmunoglobulinas y de citocinas, que incluyen la interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ); mismas citocinas que se encuentran

elevadas en pacientes con Obesidad y SM los cuales presentan disminución de los niveles séricos de Vitamina D, lo que ha hecho suponer que pacientes con sobre peso al incrementar el tejido adiposo visceral condicione un aumento en el secuestro de vitamina D por el tejido adiposo y secundariamente por los mecanismos propuestos la hipovitaminosis D sea la responsable del desarrollo de resistencia a la insulina y con ello dar paso al Síndrome Metabólico<sup>23,24</sup>, por lo que es posible que el dar suplemento con vitamina D y restituir las concentraciones a niveles óptimos mejore la resistencia a la insulina y aumente la respuesta al tratamiento evitando el desarrollo de SM en pacientes de alto riesgo como lo es el paciente con Obesidad.<sup>18,20,24,25</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La disminución de los niveles séricos de vitamina D no solo se han asociado a patología esquelética, en los últimos años se han identificado su relación con múltiples patologías, dentro de ellas la resistencia a la insulina, por ser una población con alta incidencia de resistencia a la insulina se planteo conocer el estatus de Vitamina D en pacientes Obesos del Hospital Juárez de México y su correlación con Hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina.

## **HIPOTESIS**

Los niveles séricos bajos de vitamina D se han asociado con incremento de la resistencia a la insulina pudiendo determinar una baja respuesta al tratamiento de pacientes con esta entidad al no realizar determinaciones del estatus de vitamina D sérico, siendo posible incluir la suplementación de esta en el tratamiento estándar del Síndrome Metabólico y preventivo en pacientes con Obesidad que presenten riesgo elevado de desarrollo para el Síndrome Metabólico.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si existe correlación entre el descenso de los niveles séricos de vitamina D con Hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina, en pacientes con obesidad con o sin síndrome metabólico y comparar el grado de severidad de ambos.

## **OBJETIVO ESPECIFICO**

Documentar resistencia a la insulina mediante determinaciones de Insulina y Glucosa de ayuno que permitirán realizar ecuación de HOMA y valorar la sensibilidad a la insulina para posteriormente realizar pruebas estadísticas de correlación entre el estatus de vitamina D y resistencia a la insulina en población Obesa del Hospital Juárez de México.

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio Prospectivo, Transversal, Descriptivo, Abierto, Experimental.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Se realizo integración de pacientes que aceptaron participar en el protocolo de estudio previo a detallada información del fin que persiguió el presente estudio; los pacientes fueron captados de la consulta externa de Medicina Interna del periodo de Marzo a Junio de 2009 mediante los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

1. Diagnostico de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del ATP III
2. Edad entre 18 y 50 años
3. Pacientes con IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>
4. Depuración de creatinina mayor de 60 ml/min
5. Sin suplementario de multivitamínicos
6. Sin datos clínicos de Hipotiroidismo

### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- a) Estados de descompensación aguda de Diabetes Mellitus (CAD y EHH)



b) Edad menor de 18 y mayor de 50 años

c) Embarazo

## **OPERACIONALIZACION DE VARIABLES**

### **DEFINICION DE VARIABLES**

Variable independiente: Nivel de vitamina D en ng/dL

Variable dependiente: Resistencia a la insulina en presencia de deficiencia de vitamina D

Hoja de captación de datos: Ver anexo A

Técnicos: Toma de muestras por parte del investigador para ser procesadas por el servicio de Medicina Nuclear determinando Insulina de ayuno, las muestras para vitamina D se enviaron a laboratorio privado siguiendo las normas de traslado del suero ultra congelado.

Estudios especiales: Determinación de Vitamina D sérica por RIA

## **METODOLOGIA**

Se seleccionaron 28 pacientes a los cuales se realizaron los siguientes Paraclínicos: Glucosa sérica en ayuno, Perfil de lípidos, determinación de insulina mediante radioinmunoanálisis en el departamento de Medicina nuclear del Hospital Juárez de México siendo la toma en ayuno para posteriormente realizar Modelo Homeostático para el cálculo de resistencia a la insulina mediante la siguiente formula  $HOMA = \text{glucosa en mmol/L} \times \text{insulina en } \mu\text{U/L} / 22.5$ , el cual se realizo en primera instancia a 5 voluntarios sanos con IMC menor a 24, perfil lipídico y Glucosa normal, que serán los controles que determinaran los niveles de corte, considerando resistencia periférica a la insulina una desviación estándar por arriba del valor de corte; así mismo determinación sérica de Vitamina D mediante radioinmunoensayo no cromatográfico siendo el método más sensible para determinar la vitamina D, considerando como deficiencia de vitamina D cifra por debajo de 32 ng/ml.

- Glucosa y Perfil de lípidos: Se realizaron en una sola toma en ayuno los cuales fueron procesados de manera inmediata por el servicio de Laboratorio clínico del Hospital.
- Insulina: Se realizo toma de muestra en ayuno e inmediatamente se traslado al servicio de Medicina Nuclear donde se realizo centrifugación y ultra congelación del suero, las muestras fueron procesadas al recolectar la

muestra de los 32 pacientes incluidos controles para realizar la determinación con un solo kit de reactivo.

- Vitamina D: Se realizó toma de muestra en ayuno a 17 pacientes 5 controles y 12 pacientes seleccionados para el estudio, se realizó centrifugación inmediata y ultra congelación del suero, posteriormente se trasladó al Laboratorio de “Asesores Clínicos Especializados” del estado Puebla para realizar la determinación de Vitamina D.

**Pruebas estadísticas:**

Realizar correlación de presencia de resistencia periférica a la insulina y el grado de deficiencia de vitamina D, su significado estadístico se determinará mediante la correlación lineal de Pearson, los análisis estadísticos se realizarán usando software estadístico (Med. Calc para Windows versión 9.0, SAS versión 9.1)

**Consideraciones Éticas:**

Los riesgos para el sujeto de estudio son mínimos, estarán presentes solo los riesgos inherentes a la toma de muestras de sangre.

## RESULTADOS

Se realizó la captación de 30 pacientes; 13 (43.3%) hombres y 17 (56.7%) mujeres los cuales se consideraron con un diagnóstico inicial de Obesidad, se les realizó la determinación de las siguientes variables: Glucosa de ayuno, cHDL, Triglicéridos, Insulina en ayuno, determinación de Vitamina D, así como mediciones antropométricas que incluyeron, peso, talla, perímetro abdominal, IMC, siendo diagnosticados 19 (63.3%) pacientes con Síndrome Metabólico de acuerdo a los criterios del ATP III, 7 (23.3%) mujeres y 12 (40%) hombres, y 11 (36.7%) solo con obesidad, 10 (33.3%) mujeres y 1 (3.3%) hombre, a los cuales se realizó comparación con un grupo control de 5 sujetos sanos con peso y talla adecuada y un IMC < 25. (Tabla 3) 5 (16.6%) pacientes del sexo femenino presentaron Glucosa de ayuno alterada y 4 (13.3%) para el sexo masculino, 2 pacientes del sexo masculino presentaron Glucosa mayor de 126 mg/dL (287 y 290 mg/dL). (Gráfico 1-2-3).

Se realizó determinación a los 35 pacientes del grupo estudiado en igualdad de condiciones (ayuno de por lo menos 8 horas) a los cuales no se realizó modificación de su dieta previo a la toma de la muestra, se procesó por medio de Radioinmunoanálisis por el departamento de Medicina Nuclear de este hospital, se consideró como valor sérico normal de referencia al reportado del estudio de Vázquez Chávez et al "Niveles séricos de insulina en población mexicana" de la Revista de Endocrinología y Nutrición de México, 2003, siendo este de 8.7 (+/-) 3.2 microunidades/ml, siendo la media de 9.6 mUI/ml en nuestro grupo control,

siendo compatible estas cifras con las referidas en dicho estudio; 52.9% (9) de las mujeres presentaron valores por arriba del valor de referencia; el 23.5% (4) con obesidad y el 29.4% (5) con Síndrome Metabólico, en el sexo masculino 76.9% (10) presento valores muy superiores a la media, el 7.6% con Obesidad y 69.% con Síndrome Metabólico (Grafico 4). Se realizo modelo homeostático de HOMA para determinar el índice de resistencia a la insulina en el estudio del Consenso Mexicano para el estudio del Síndrome Metabólico se determino como resistencia a la insulina un  $HOMA > 2.7$ , en nuestro grupo control se obtuvo un HOMA de 1.78, los resultados para nuestro grupo de estudio se especifica en la tabla 8. El 70.5% de las mujeres reportaron un índice de HOMA superior a 2.7, mientras que para el sexo masculino 84.6% presento valores superiores a 2.7, dichos porcentajes hacen referencia los pacientes que presentan resistencia a la insulina determinada mediante HOMA. (Grafico 5)

Se determino 1,25-OH vitamina D por radioinmunoensayo no cromatográfico en un laboratorio patrocinador de la Cd. de Puebla (Asesores Clínicos Especializados) a los 5 controles del estudio así como en 12 pacientes al azar 7 de ellos con Síndrome Metabólico y 5 con Obesidad, el nivel sérico de Vitamina D del grupo control fue de 53.4 ng/mL, en el grupo de pacientes Obesos 45.8, encontrando en 2 pacientes niveles inferiores a 32 ng/mL, para el grupo de pacientes con Síndrome Metabólico el promedio fue de 26.6 ng/mL, 5 de los 7 pacientes se reportaron con niveles inferiores al valor sérico normal. (Grafico 6).

	<b>CONTROL (n=5)</b>	<b>OBESIDAD (n=11)</b>	<b>SINDROME METABOLICO (n=19)</b>
<b>EDAD</b>	27.5	31.9 años	38.9 años
<b>SEXO</b>	Mujeres 3 Hombres 2	Mujeres 10 Hombres 1	Mujeres 7 Hombres 12
<b>GLUCOSA</b>	77.8 mg/dL	98.8 mg/dL	125.9 mg/dL
<b>HDL</b>	64	58.3	42.5
<b>TRIGLICERIDOS</b>	80	141.2 mg	275 mg
<b>PERIMETRO ABDOMINAL</b>	78.5	93.8 cm	104.9 cm
<b>IMC</b>	23	30.6	34.37
<b>INSULINA</b>	9.6	14.6 mU/ml	30.5 mU/ml

Características de la población en estudio.

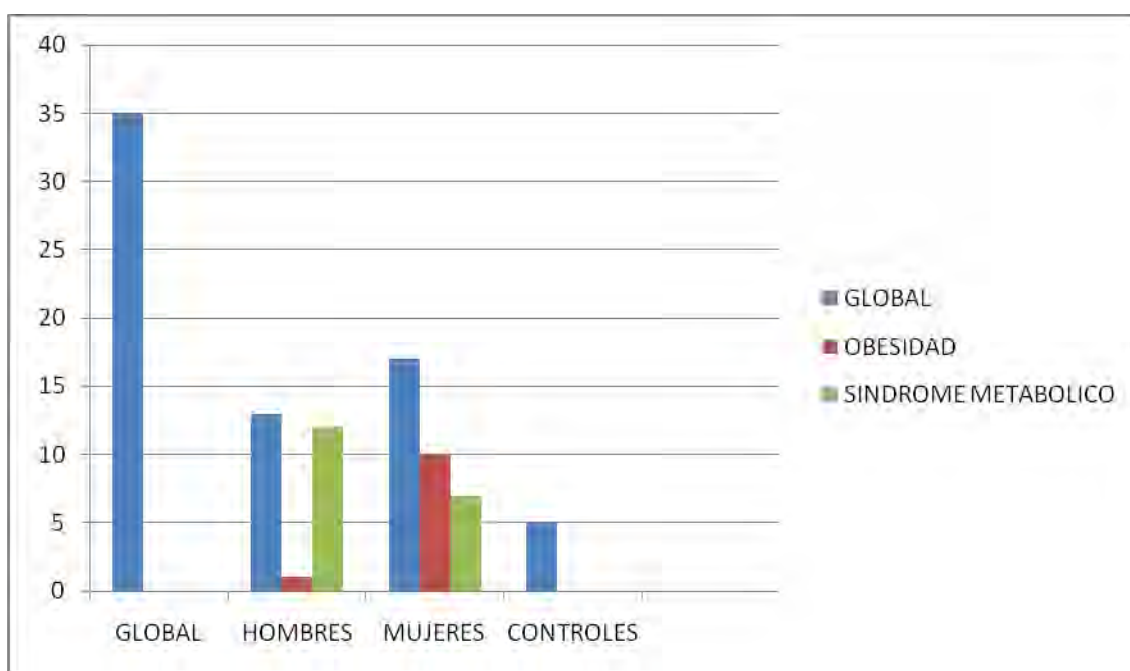


Grafico 1.- Distribución de pacientes una vez realizado Paraclínicos se realizo diagnostico de Síndrome Metabólico en 19 pacientes (63.3%) siendo mas común en el sexo masculino 40% (12 pacientes) en comparación del 36.7% de Obesos siendo más prevalente esta en el sexo femenino 33.3% (10 pacientes).

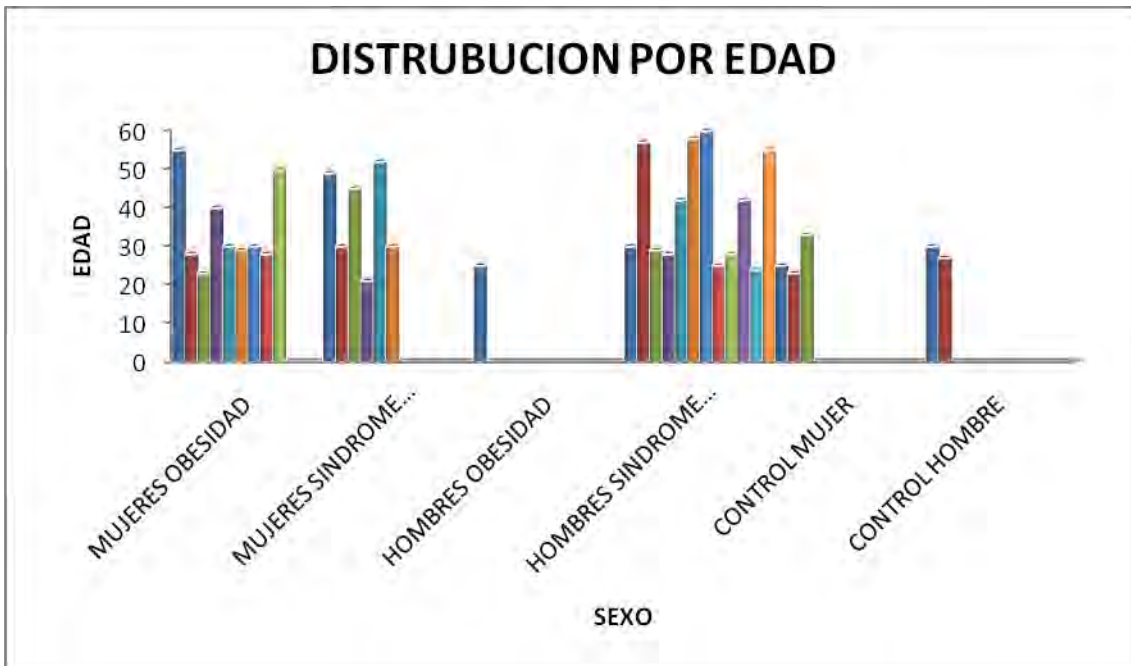


Grafico 2.- DISTRIBUCION POR GRUPO ETARIO Y SEXO

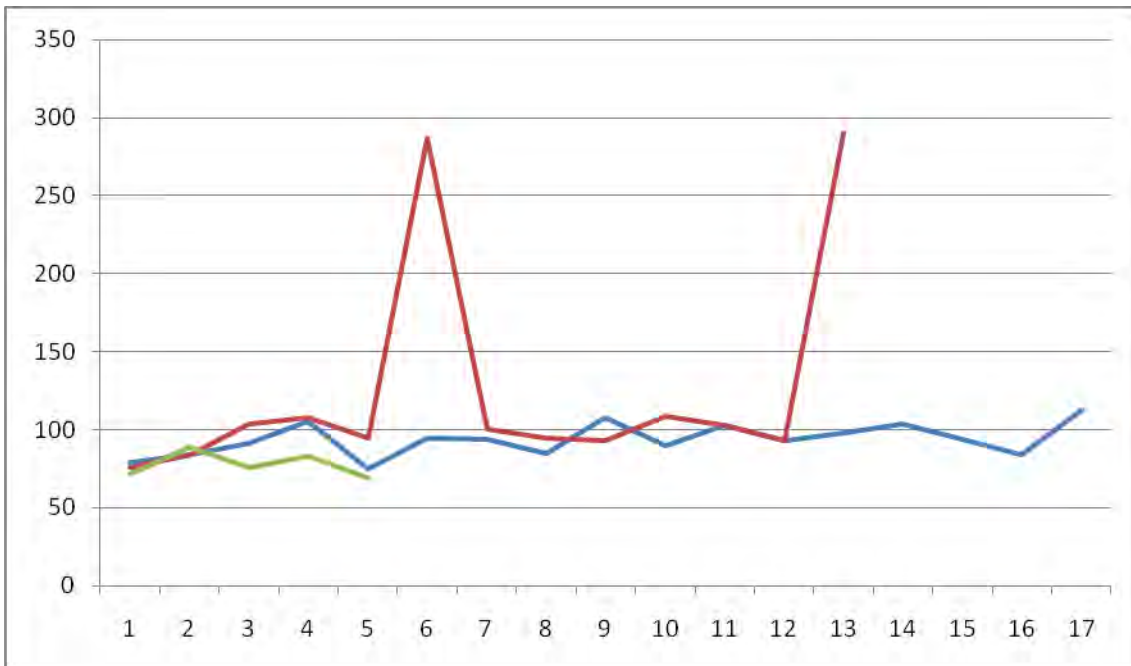
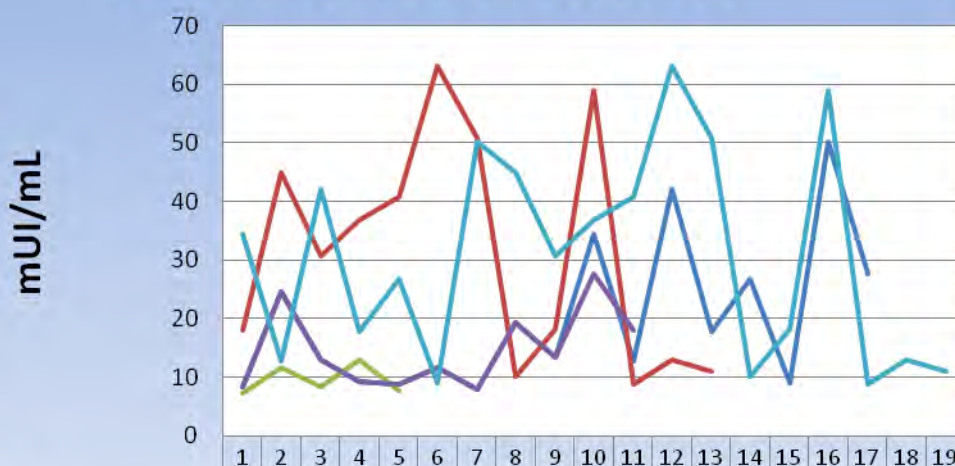


Grafico 3.- Glucemia por sexo, siendo mas altas las cifras de glucosa sérica en el sexo masculino del cual se determino en un 40% diagnostico de Síndrome Metabólico

## DETERMINACION DE INSULINA



	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
MUJERES	8.4	25	13	9.2	8.7	12	8	19	14	35	13	42	18	27	8.9	50	28		
HOMBRES	18	45	31	37	41	63	51	10	18	59	8.7	13	11						
CONTROL	7.3	12	8.4	13	7.8														
OBESIDAD	8.4	25	13	9.2	8.7	12	8	19	14	28	18								
SINDROME METABOLICO	35	13	42	18	27	8.9	50	45	31	37	41	63	51	10	18	59	8.7	13	11

Grafico 4.- Niveles séricos de insulina en ayuno por sexo, posterior se realizo la distribución en grupos para Síndrome Metabólico así como para Obesidad, siendo en el primer grupo y en el sexo masculino el que presento mayores cifras de insulina de ayuno.

Insulina Promedio en mujeres 19.81 mUI/ml

Insulina Promedio en hombres 31.1 mUI/ml

Insulina Promedio en Obesos 14.69 mUI/ml

Insulina Promedio en Síndrome Metabólico 30.55



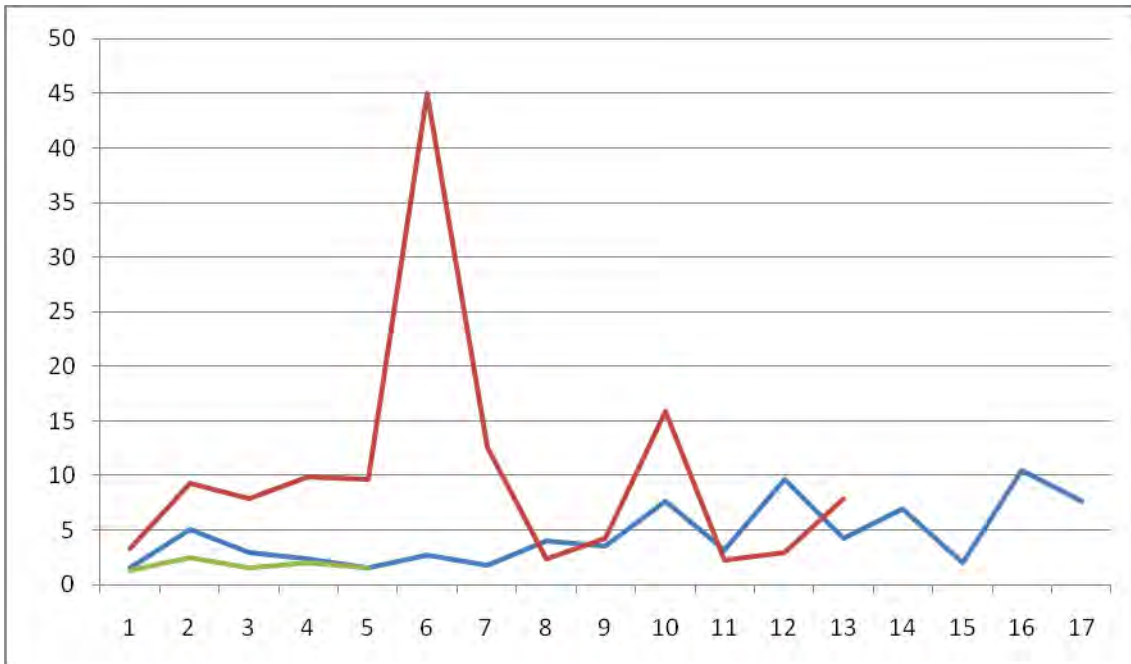


Grafico 5.- Índice resistencia a la insulina mediante HOMA.

Azul- Mujeres  
 Rojo- Hombres  
 Verde- Control

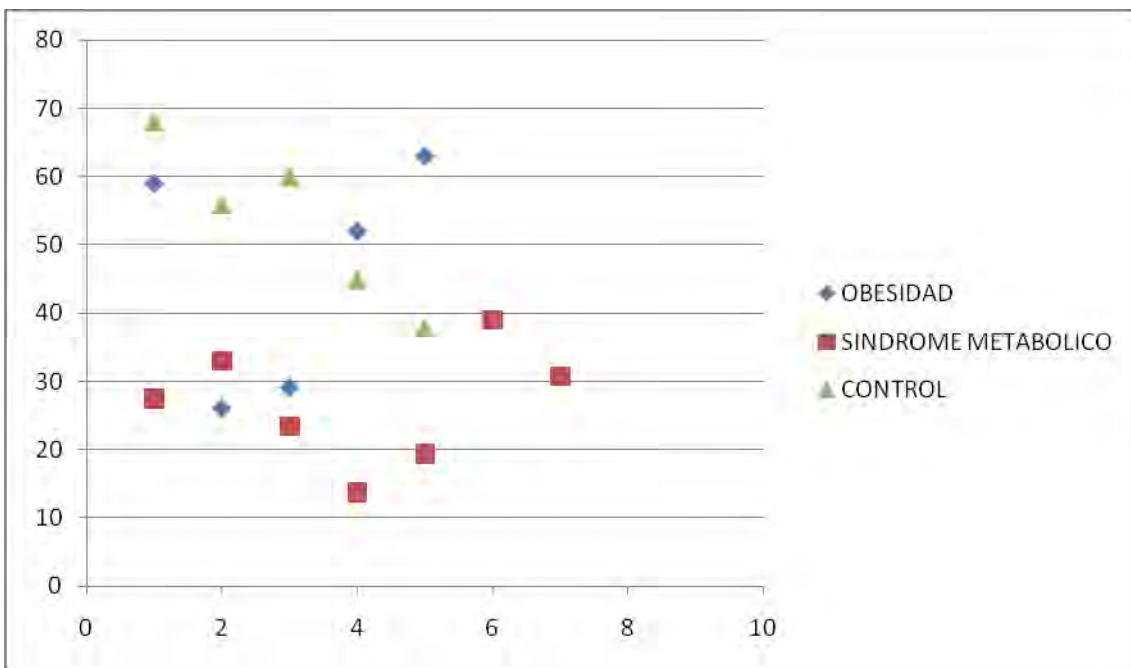


Grafico de dispersión 6.- Muestra los valores de Vitamina D3 expresados en nano gramos comparado con el grupo control



## DISCUSION

La deficiencia de Vitamina D ha incrementado en las ultimas 2 décadas, paralelamente al incremento de la tasa de Obesidad en diversas poblaciones de Norteamérica y Europa<sup>22, 23</sup>; lo cual ha ocurrido aun cuando sus dietas están fortificadas con Vitamina D, es bien conocido en la actualidad que la deficiencia de esta vitamina no solo cause alteraciones en el metabolismo mineral óseo, también puede incrementar el riesgo de adquirir otras enfermedades cronicodegenerativas; en los últimos años se ha vinculado con riesgo cardiovascular y en la patogénesis de Resistencia a la Insulina, Síndrome Metabólico y la Diabetes Mellitus Tipo 2<sup>23</sup>, la hipovitaminosis D es más frecuente en población obesa, donde existe una relación inversamente proporcional con la disminución sérica vitamina D y el grado de obesidad, se ha considerado que en tejido adiposo visceral actúa como un secuestrador, cursando frecuentemente deficiencias severas, en el momento actual no se ha llegado al consenso para definir el nivel de deficiencia para la vitamina D, un gran porcentaje de estudios realizados propuso la cifra de 32-100 ng/mL como un nivel sérico optimo; sin embargo algunos otros estudios menor de 20 ng/mL como una deficiencia del estatus de vitamina D.<sup>22,25</sup>

No se conoce la prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra población a pesar de que nuestra raza hispana nos confiere en un alto porcentaje mayor prevalencia de resistencia a la insulina, si bien los mecanismos de resistencia a la insulina son diversos, el conocer si existe correlación con la deficiencia de vitamina D podría tener un impacto importante tanto en la prevención como en la mejora de tratamiento, como ya se ha mencionado, algunos estudios han logrado demostrar

la mejora de la resistencia periférica a la insulina mediante la suplementación con vitamina D, misma que podría ser aplicada en nuestro medio en población de riesgo (Obesidad, Síndrome Metabólico) siendo esta una medida de bajo costo.

El presente trabajo se realizó con el fin de conocer el estatus de vitamina D en población hispana con diagnóstico inicial de Obesidad, siendo importante el hallazgo de que un alto porcentaje de pacientes que solo eran catalogados como obesos presentaron criterios definitorios de Síndrome Metabólico; una limitante de este proyecto fue la falta de recursos económicos para realizar las determinaciones de vitamina D, por lo que el grupo estudiado fue pequeño (32 pacientes en total incluyendo controles, solo a 17 de ellos se realizó Vitamina D), si bien se logró un patrocinio solo fue posible realizar la prueba en la mitad de pacientes, sin embargo fue posible observar la relación de hipovitaminosis D con el grado de obesidad como lo reportado en la literatura, por lo que sería considerable incluir suplementación de vitamina D en pacientes de alto riesgo.

## CONCLUSIONES

Se realizó pruebas de correlación de Pearson con el software estadístico Med- Calc para Windows versión 9.0, SAS versión 9.1; obteniendo el coeficiente de correlación de 0.366 lo que indica una débil correlación entre el índice de resistencia a la insulina y los niveles séricos de vitamina D. sin embargo se documentó un porcentaje alto de Síndrome Metabólico en pacientes catalogados como Obesos, aunado a la presencia del descenso de vitamina D sérica en estos pacientes que comparten una misma característica, la obesidad central. Sin embargo sería conveniente continuar realizando el estatus de vitamina D en pacientes Obesos y quizá el inicio de suplementación pudiera tener el impacto terapéutico que ha presentado in vitro en los diferentes ensayos que se han realizado hasta el momento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bruce W. Hollis. ASSESSMENT OF VITAMIN D STATUS AND DEFINITION OF A NORMAL CIRCULATING RANGE OF 25-HYDROXYVITAMIN D, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2008, 15:489–494
2. Marazuela M.; DEFICIT DE VITAMINA D EN EL ADULTO: CLINICA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO, *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2005; 52(5):215-23
3. Dawson-Hughes B, et al; ESTIMATES OF OPTIMAL VITAMIN D STATUS. *Osteoporosis International* 2005; 16: 713-716
4. Harbans Lal, Rajesh Pandey and S.K. Aggarwal. VITAMIN D : ACTIONS FOR THE NEW MILLENNIUM, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2000, 15(Suppl ), 158-168
5. Christakos S, et al; NEW INSIGHTS INTO THE MECHANISMS OF VITAMIN D ACTION, *J Cell Biochem* 2003; 88: 6695-705
6. Holick Michael, VITAMIN D DEFICIENCY IN OBESITY AND HEALTH CONSEQUENCES; *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2006,13:412–418
7. George Rammos, Paraskevi Tseke, VITAMIN D, THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM, AND INSULIN RESISTANCE, *Int Urol Nephrol* (2008) 40:419–42Flores M, Barquera S. VITAMINA D Y DIABETES, *Nutrición Clínica* 2004;7(3):180-4
8. Ken C Chiu, Audrey Chu, Vay Liang W Go. HYPOVITAMINOSIS D IS ASSOCIATED WITH INSULIN RESISTANCE AND BETA CELL DYSFUNCTION, *Am J Clin Nutr* 2004;79:820 –5
9. Zamora Valdés; MECANISMOS MOLECULARES DE RESISTENCIA A LA INSULINA, *Revista de la asociación Medica Sur* 2004, Volumen 11, numero 3, Julio-Septiembre 2004
10. Cuauhtémoc Vázquez Chávez, ¿CUÁL ES EL NIVEL DE INSULINA EN UNA POBLACIÓN MEXICANA EN PESO IDEAL?; *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2003;11(1):22-27

11. Zamora GJ, et al; CLUSTERING OF METABOLIC DISORDERS AND HYPERINSULINEMIA IN MEXICO CITY, International Journal of Obesity 1996; 20:311-318
12. Walton C, et al, EFFECT OF BODY MASS INDEX AND FAT DISTRIBUTION ON INSULIN SENSIVITY, SECRETION AND CLEARANCE IN NON-OBESE HEALTHY MEN; J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 170-175
13. Park YW, et al. THE METABOLIC SYNDROME: PREVALENCE AND ASSOCIATED RISK FACTORS FINDINGS IN THE US POPULATION FROM THE THIRD NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY, Arch Intern Med 2003; 163: 427-436
14. Lerman Garber Israel et al, CARACTERISITICAS DEL SINDROME METABOLICO EN MEXICO, Revista de Endocrinología y Nutrición, 2004;12(3):109-122
15. González Chávez A et al. CONSENSO MEXICANO SOBRE EL TRATAMIENTO INTEGRAL DEL SÍNDROME METABÓLICO, Rev Mex Cardiol 2002; 13 (1): 4-30
16. Francisco J Gómez Pérez et al; POSICIÓN DE LA SMNE SOBRE EL MANEJO DEL SÍNDROME METABÓLICO; Revista de Endocrinología y Nutrición 2005;13(1):9-23
17. James B. Meigs; DEFINITIONS AND MECHANISMS OF THE METABOLIC SYNDROME, Current Opinion in Endocrinology & Diabetes 2006, 13:103–110
18. Lucia Agoston-Coldea et al; THE CORRELATION BETWEEN METABOLIC SYNDROME PARAMETERS AND HEART FAILURE SEVERITY IN PATIENTS WITH PRIOR MYOCARDIAL INFARCTION; Acta Endocrinologica (Buc), vol. IV, no. 3, p. 251-261, 2008
19. Mathieu C, et al. VITAMIN D AND DIABETES. Diabetologia 2005; 48: 1247-57

20. Anastassios G. Pittas, Joseph Lau. THE ROLE OF VITAMIN D AND CALCIUM IN TYPE 2 DIABETES. A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS, *J Clin Endocrinol Metab*, June 2007, 92(6):2017–2029
21. Bell NH, et al; DECREASED BIOAVAILABILITY OF VITAMIN D IN OBESITY, *Am J Clin Nutr* 2000; 7: 690-693
22. Shi H, et al; 1 ALPHA, 25-DIHYDROXYVITAMIN D3 MODULATES HUMAN ADIPOCYTE METABOLISM VIA NONGENOMIC ACTION. *FASEB J*2001; 15: 2751-2753
23. Jose I. Botella-Carretero et al; VITAMIN D DEFICIENCY IS ASSOCIATED WITH THE METABOLIC SYNDROME IN MORBID OBESITY, *Clinical Nutrition* (2007) 26, 573–580
24. Khajehdehi p, et al. EFFECT OF ORAL CALCITRIOL PULSE THERAPY ON THE LIPID, CALCIUM, AND GLUCOSE HOMEOSTASIS OF HEMODIALYSIS PATIENTS: ITS SAFETY IN A COMBINATION WITH ORAL CALCIUM CARBONATE. *J Ren Nutr* 2003; 13: 78-83
25. Major GC; et al. SUPPLEMENTATION WITH CALCIUM + VITAMIN D ENHANCES THE BENEFICIAL EFFECT OF WEIGTH LOSS ON PLASMA LIPID AND LIPOPROTEIN CONCENTRATIONS. *Am J Clin Nutr* 2007; 87: 54-59



## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre Paciente:

Edad:

Sexo:

Expediente:

FOLIO PROTOCOLO: HJM1678/09.05.12-R

<b>PESO (Kg)</b>	
<b>TALLA (m)</b>	
<b>IMC (m<sup>2</sup>)</b>	
<b>DIAMETRO CINTURA ABDOMINAL (cm)</b>	
<b>TENSION ARTERIAL (mmHg)</b>	
<b>TRIGLICERIDOS (mg/dL)</b>	
<b>cHDL</b>	
<b>GLUCOSA AYUNO (mg/dL)</b>	
<b>INSULINA DE AYUNO (mu/mL)</b>	
<b>HOMA= glucosa en mg/dl x insulina en <math>\mu</math>U/L/ 22.5</b>	
<b>25(OH)D SERICA (ng/mL o nmol/L)</b>	

Anexo A

FOLIO PROTOCOLO: HJM1678/09.05.12-R

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio del presente yo \_\_\_\_\_ con número de expediente \_\_\_\_\_ acepto participar en el protocolo de estudio para observar la correlación de niveles séricos bajos de Vitamina D y resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de Síndrome Metabólico y Obesidad, en el cual tendré que donar muestras de sangre y se me realizarán mediciones antropométricas para determinar estas variables.

El Dr. Luis Alberto Luna Pineda de 4° año de Medicina Interna del Hospital Juárez de México, me ha informado ampliamente de la finalidad del estudio y que no afectará en lo más mínimo a mi salud, sirviendo con fines estadísticos y pronósticos; así mismo no recibiré remuneración económica por la participación en este protocolo de investigación.

México D.F a Marzo de 2009.

\_\_\_\_\_  
Paciente Nombre Firma

\_\_\_\_\_  
Testigo Nombre y Firma

\_\_\_\_\_  
Testigo Nombre y firma

Anexo B

