



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

**“CORRELACIÓN DE LAS  
CONCENTRACIONES DE VITAMINA D Y  
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA  
PRESENTA:**

**DRA. ANALLELI MANGUILAR LEON**

TUTORES: DR. MARIO MOLINA AYALA  
DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA  
DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO



MÉXICO, D.F. FEBRERO 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACION DE UNIDADES MEDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA



# **“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE VITAMINA D Y HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA PRESENTA:**

**DRA. ANALLELI MANGUILAR LEON**

## **ASESORES DE TESIS:**

DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA  
Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.  
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS

DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA  
Jefa del servicio de Endocrinología  
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS

DR. BALDOMERO GONZÁLEZ VIRLA  
Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.  
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS

DR. ALDO FERREIRA HERMOSILLO  
Médico Adscrito al servicio de Endocrinología.  
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2014



---

**DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ**

Jefe de la División de Educación en Salud  
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI



---

**DR. MOISES MERCADO ATRI**

Profesor titular del curso de Especialización en Endocrinología  
Especialista en Medicina Interna y Endocrinología  
Maestro y Doctor en Ciencias Médicas, UNAM  
Jefe de la Unidad de Endocrinología Experimental, Hospital de Especialidades Centro  
Médico Nacional Siglo XXI



---

**DR. MARIO ANTONIO MOLINA AYALA**

Especialista en Endocrinología  
Médico Responsable de la Clínica de Diabetes Mellitus y Obesidad  
Médico Adscrito al servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico  
Nacional Siglo XXI

## AGRADECIMIENTOS

A “DIOS” por ser luz, vida y equilibrio entre ciencia y fé

A “MI FAMILIA” por ser amor y apoyo incondicional

A “MIS TUTORES, MIS MAESTROS” por ser guías y confiar en mí

A “MIS AMIGOS” por compartir, por soñar conmigo

DE CORAZÓN... MIL GRACIAS

## DEDICATORIA

Los sinónimos de dedicatoria son: ofrecimiento, brindis, dedicación, homenaje... y todo esto quiero expresar a quienes me han ayudado a hacer realidad una fantasía de mi niñez, ser médico especialista. La lista sería interminable, porque es bien sabido que tanto lo bueno, lo positivo, lo malo, lo difícil; son necesarios para crecer. Pero muy especialmente esta tesis es para las tres mujeres más importantes de mi vida, las más fuertes y amorosas, invencibles, sin ellas no lo hubiera logrado: mamá Gunda, mamá Uve y mamá Carmen. Y brindo esta tesis además a mi papá Dago, a toda mi familia, de sangre y del alma; a mis amigos, a mis maestros, médicos honorables y comprometidos con su profesión. No los defraudaré, es una promesa.

Analleli Manguilar León

# ÍNDICE

	<b>TEMA</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>1</b>	Resumen	1
<b>2</b>	Marco teórico	3
<b>3</b>	Planteamiento del problema	11
<b>4</b>	Justificación	13
<b>5</b>	Pregunta de investigación	15
<b>6</b>	Hipótesis	15
<b>7</b>	Objetivo General	15
<b>8</b>	Pacientes y métodos	16
<b>9</b>	Análisis estadístico	17
<b>10</b>	Definición de variables y flujograma de actividades	18
<b>11</b>	Aspectos éticos y recursos	20
<b>12</b>	Análisis de los resultados	23
<b>13</b>	Discusión	26
<b>14</b>	Conclusiones	31
<b>15</b>	Referencias	32
<b>16</b>	Anexos	36

# “CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE VITAMINA D Y HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** La Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la cual las células  $\beta$  del páncreas son destruidas ocasionando incapacidad para mantener las concentraciones adecuadas de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes. La incidencia global de la DM1 se ha incrementado en aproximadamente 3% por año en menores de 5 años y actualmente representa el 10 % de los pacientes con diabetes mellitus. La deficiencia de vitamina D se ha incrementado en forma global. La deficiencia de vitamina D se ha asociado a un mayor riesgo de síndrome metabólico y diabetes. La 1.25(OH)2D no sólo aumenta y mejora la función de las células beta sino que también mejora la sensibilidad de la insulina en las células diana (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo). En los estudios del Sistema Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), en un gran diseño transversal, se demostró una correlación inversa entre la 25(OH) D y la resistencia a la insulina, que contribuye al descontrol glucémico en la diabetes tipo 1.

**OBJETIVO:** Correlacionar las concentraciones de vitamina D y de hemoglobina glucosilada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI

**SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio transversal en pacientes con Diabetes mellitus tipo 1 del Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI. Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico por conveniencia de los pacientes en seguimiento en la consulta externa, mayores de 16 años con un mínimo de 6 meses de seguimiento y tratamiento con insulina a la misma dosis en los últimos 3 meses. No se incluyeron pacientes con infecciones agudas o crónicas y uso de esteroides. De la revisión de expedientes clínicos y sistema electrónico de laboratorio de los pacientes seleccionados se obtuvieron las determinaciones de vitamina D y demás variables del estudio en una hoja de recolección de datos, incluidas edad, género, fecha de diagnóstico de DM1, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), hemoglobina glucosilada.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS:** Las variables cuantitativas se describen como medianas y rangos intercuartílicos de acuerdo a su distribución. Se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para evaluar normalidad. Para establecer las asociaciones entre las variables cuantitativas continuas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis test. Para establecer las correlaciones se utilizó la prueba de Spearman. Para establecer la asociación estadísticamente significativa, se consideró un valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 11. De un total de 120 pacientes de la Clínica de Diabetes mellitus tipo 1 del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de los cuales 84 son mujeres y 36 son hombres; solo 79 cumplieron los criterios de inclusión del estudio. Para ambos géneros: la mediana de edad fue de 28 años (RI 22-38), la mediana de peso resultó de 64 kg (RI 58-72), con talla de 1.61m (RI 1.55-1.68) e IMC de 24.4 Kg/m<sup>2</sup> (RI 22-27.3). La mediana de Hb glucosilada es de 8% (RI 8-10) y en cuanto a la concentración de vitamina D la mediana para ambos géneros es de 16.6 ng/mL (RI 11.8-22.4). De los 79 casos estudiados, 61 se encontraban en rangos de insuficiencia y 14 en deficiencia de vitamina D. No se encontró correlación entre las concentraciones de vitamina D y hemoglobina glucosilada ( $r=0.017$ ). De igual forma no se encontró correlación entre el IMC y las concentraciones de vitamina D. Se buscaron asociaciones de las concentraciones de vitamina D con talla, cintura, cadera y colesterol sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 1, vitamina D, hemoglobina glucosilada.

# HOJA DE DATOS

## 1. DATOS DEL ALUMNO

Manguilar  
León  
Analleli  
55 13 04 55 31  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
Especialista en Endocrinología  
512226684

## 2. DATOS DE LOS ASESORES

Molina  
Ayala  
Mario Antonio

Mendoza  
Zubieta  
Victoria

González  
Virla  
Baldomero

Ferreira  
Hermosillo  
Aldo

## 3. DATOS DE LA TESIS

Correlación de las concentraciones de vitamina D y Hemoglobina glucosilada en pacientes con Diabetes mellitus tipo 1  
39 p.  
2014

## 4. PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1, vitamina D, hemoglobina glucosilada.

## **MARCO TEORICO**

### **ANTECEDENTES CIENTIFICOS**

La Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune en la cual las células  $\beta$  del páncreas son destruidas ocasionando incapacidad para mantener las concentraciones adecuadas de insulina en respuesta a la ingestión de nutrientes<sup>1</sup>. En 1984, Sutherland y cols. trasplantaron la cola del páncreas de gemelos idénticos no diabéticos a sus gemelos enfermos de DM1. En contraste al resto de los órganos trasplantados, sus islotes pancreáticos (no así el resto de las células acinares), fueron destruidos<sup>2</sup>. A partir de este momento, la DM1 se volvió una de las enfermedades autoinmunes más estudiadas y se ha designado como blanco prioritario para el desarrollo de vacunas por los Institutos Nacionales de Salud (NIH, National Institutes of Health)<sup>3</sup>.

La incidencia global de la DM1 se ha incrementado en aproximadamente 3% por año en menores de 5 años y actualmente representa el 10 % de los pacientes con diabetes mellitus<sup>4</sup>. El estudio DIAMOND (Multinational Project for Childhood Diabetes), iniciado por la OMS en 1990 encontró que hasta el año 2000, la incidencia variaba de 0.1 casos/100,000 personas en Caracas, Venezuela, hasta 36.8 casos/100,000 personas en Cerdeña, Italia y en Finlandia, con un incremento veloz en los países con "incidencia baja" (definido como 1-4.99 casos/100,000 personas)<sup>5</sup>. En México, existen pocos estudios acerca de la incidencia y prevalencia de DM1. Uno de los primeros estudios identificó una incidencia de 0.58 casos por 100,000 habitantes para el periodo de 1984 a 1987<sup>6</sup>. Por su parte, Aude-Rueda y cols., en un estudio en la población de Boca del Río, Veracruz, reportó una incidencia de 1.5/100,000 (IC 95% 0.75-1.70) entre 1978 y 1992<sup>7</sup>. En una publicación reciente, Gómez-Díaz y cols. reportaron la incidencia de DM1 en niños atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social entre los años 2000 a 2010. De acuerdo a los datos recabados por la Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto

Mexicano del Seguro Social, el número de casos nuevos en menores de 19 años, se incrementó significativamente de 3.4 a 6.2 por 100,000 personas ( $p < 0.001$ ).<sup>8</sup>

La deficiencia de vitamina D (VD) se ha asociado a un mayor riesgo de síndrome metabólico y diabetes.<sup>9, 10, 11</sup> La 1.25(OH)<sub>2</sub>D no sólo aumenta y mejora la función de las células beta sino que también mejora la sensibilidad de la insulina en las células diana (hígado, músculo esquelético y tejido adiposo). En los estudios del Sistema Nacional de Salud y Nutrición (NHANES), en un gran diseño transversal, se demostró una correlación inversa entre la 25(OH) D y la incidencia de diabetes tipo 2 y la resistencia a la insulina, que contribuye al descontrol glucémico en la diabetes tipo 1.<sup>9</sup> La deficiencia de VD en los pacientes con obesidad se ha relacionado con hiperparatiroidismo secundario, que puede contribuir al desarrollo de diabetes tipo 2, ya que las concentraciones elevadas de PTH se han asociado a intolerancia a la glucosa y complicaciones cardiovasculares.

Estos datos sugieren que los pacientes con deficiencia de vitamina D pueden presentar incremento de la PCR y fibrinógeno en relación con los controles sanos,<sup>12,13</sup> lo que indica que es un estado inflamatorio provocado por las células inflamatorias implicadas en la resistencia a la insulina y diabetes. Los autores informaron que la administración de VD mejoró los marcadores de inflamación sistémica, lo que posiblemente mejora la sobrevivencia de las células beta.

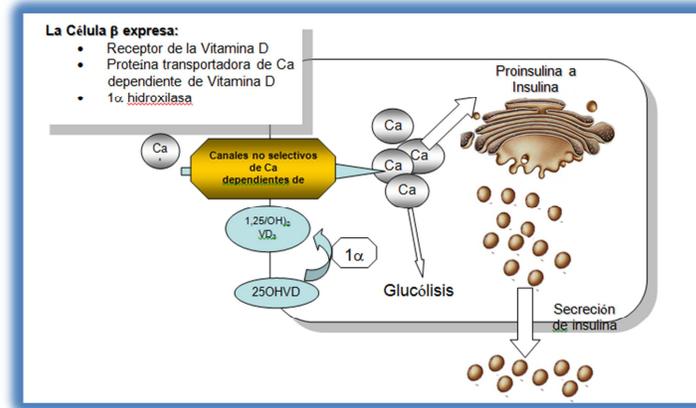
La vitamina D es la única hormona que puede ser sintetizada en la piel por exposición a la luz solar.<sup>14</sup> La VD<sub>3</sub> se produce en la piel mediante una reacción fotolítica no enzimática por efecto de los rayos ultravioleta (UVB) que convierten el 7-dehidrocolesterol en previtamina D<sub>3</sub>.<sup>14,15</sup> La previtamina D<sub>3</sub> subsecuentemente sufre una isomerización térmica no enzimática y se convierte en VD<sub>3</sub> o colecalciferol que ingresa a la circulación general. Un proceso muy parecido ocurre en los vegetales, generándose vitamina D<sub>2</sub> o ergocalciferol. La VD, por aporte en la dieta o la originada por la síntesis cutánea, es biológicamente inactiva y requiere la conversión enzimática en sus metabolitos activos. En

el parénquima hepático es convertida a 25 hidroxivitamina D3 [25(OH)D3] o calcidiol por acción de la enzima citocromo P450 (CYP2R1). La 25(OH)D3 es el metabolito más abundante y estable; tiene una mayor afinidad por la proteína transportadora de vitamina D y tiene una vida media de dos a tres semanas. Por esta razón, la concentración en el suero de la 25(OH)D3 es el mejor indicador del estado corporal de la VD. La 25(OH) D3 es una prohormona, es el metabolito precursor de la forma biológicamente activa de la vitamina D la 1.25(OH)2D o calcitriol, que se origina por efecto de la 25 (OH)-1- $\alpha$ -hidroxilasa renal CYP27B1. Esta enzima se encuentra principalmente expresada a nivel renal; está regulada por la paratohormona (PTH) e inhibida por el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), que es sintetizado por los osteocitos. La 1.25(OH)2D es el metabolito más activo, con alta afinidad por su receptor (VDR) que está expresado en los tejidos blancos en el intestino delgado, riñones y otros tejidos donde modula la expresión de genes relacionados con las acciones de la vitamina D. La 1 $\alpha$ hidroxilasa se encuentra expresada también en otros tejidos extrarrenales como en los monocitos, endotelio, músculo y páncreas donde se sintetiza la 1.25(OH)2D con funciones paracrinas y autocrinas diversas. La 1.25(OH)2D circula en el suero en concentraciones que representan el 0.1 % de su precursor 25(OH)D3 y su vida media es corta: de cuatro a seis horas. La 1.25(OH)2D estimula la absorción intestinal de calcio, en los estados de deficiencia de VD severa, sólo del 10 al 15% del calcio y un 50% del fósforo de la dieta son absorbidos.<sup>14,15</sup> La 1.25(OH)2D interactúa con su receptor (VDR) en los osteoblastos y estimula la expresión del receptor del factor nuclear kB; interactúa con el mismo y estimula la diferenciación y activación de los osteoclastos los cuales disuelven la matriz ósea y movilizan el calcio y otros minerales del esqueleto. En el riñón estimula la reabsorción tubular de calcio del filtrado glomerular.<sup>14, 15, 16</sup>

El receptor de vitamina D está expresado en la mayoría de los tejidos y células del cuerpo. Tiene una amplia serie de acciones biológicas, incluyendo la diferenciación y

proliferación celular, inhibe la angiogénesis, estimula la producción de insulina (figura 1) inhibe la producción de renina y probablemente la tensión arterial, y en los monocitos estimula la producción de catelicidina.

FIGURA 1. VITAMINA D Y SECRECIÓN DE INSULINA



La síntesis extrarrenal de la 1.25(OH)<sub>2</sub>D es responsable de regular a más de 200 genes con funciones paracrinas y autocrinas que pueden regular muchas de las funciones pleiotrópicas benéficas para la salud que han sido reportadas.<sup>15,17</sup>

La deficiencia de VD ha sido históricamente reconocida. Recientemente el Instituto de Medicina (IOM, por sus siglas en inglés) ha definido como deficiencia a las concentraciones menores de 20 ng/mL.<sup>19</sup> Otras instituciones continúan considerando como insuficiencia a las concentraciones entre 21 y 29 ng/mL.<sup>7</sup> Se ha estimado que del 20 al 100% de los ancianos de ambos sexos en EUA, Canadá y Europa tienen deficiencia de vitamina D. Los niños, mujeres embarazadas y adultos jóvenes igualmente tienen un riesgo elevado de deficiencia de VD en todo el mundo.<sup>18, 19, 20</sup>

Recientemente en México, el Instituto Nacional de Salud Pública ha dado a conocer el estado de la vitamina D en niños, adolescentes y adultos, por medio de la ENSANUD 2006 (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición). Según este estudio, uno de cada dos niños preescolares, y uno de cada cuatro en edad escolar presentan insuficiencia o deficiencia moderada de VD, siendo la prevalencia de deficiencia severa de VD en < 1%

de los niños, con más frecuencia en las áreas urbanas que en las rurales. En cuanto a los adolescentes, el 30.1% presentó deficiencia o insuficiencia y en adultos uno de cada tres presentó esta deficiencia. El 70% de los adultos mexicanos padecen sobrepeso u obesidad, uno de cada cuatro escolares y uno de cada tres adolescentes sufre de peso excesivo. Ambas pandemias parecen estar asociadas.<sup>22</sup>

La principal fuente de VD para niños y adultos es la exposición a la luz solar. Muy pocos alimentos contienen VD en forma natural o están fortificados con VD. Así, la causa principal de deficiencia de vitamina D es la falta de exposición adecuada a la luz solar.<sup>21</sup>

El uso de protectores solares con factor de protección de 30 reduce la síntesis de vitamina D en un 95%. Durante el invierno, por encima y por debajo de la latitud 35°, el ángulo cenit es tan oblicuo a la tierra que casi todos los rayos UVB se absorben en la capa de ozono y se reduce la síntesis de vitamina D. Las personas de piel morena u oscura, tienen una protección natural por efecto de la melanina y requieren por lo menos tres a cinco veces mayor exposición para sintetizar la misma cantidad que una persona con tono de piel claro. Otro factor que reduce la producción cutánea de VD es el envejecimiento.<sup>1,5</sup>

Hay una relación inversa entre las concentraciones de 25(OH)D3 y el índice de masa corporal (IMC), sobre todo cuando éste es alto; la obesidad está asociada con la deficiencia de VD.<sup>21</sup> La vitamina D es una hormona liposoluble que queda secuestrada en el tejido adiposo y ello reduce su biodisponibilidad. Los pacientes con síndrome de mala absorción intestinal y los pacientes sometidos a cirugía bariátrica absorben en forma deficiente la VD que es liposoluble, así mismo los pacientes con síndrome nefrótico pierden 25(OH)D3 unido a la proteína transportadora de VD en la orina. Los pacientes con una amplia variedad de medicamentos, incluyendo los anticonvulsivantes, medicamentos para tratar el SIDA/VIH, tienen mayor riesgo de deficiencia de VD, debido de que estos medicamentos aumentan el catabolismo de la 25(OH)D3 y de la 1.25(OH)2D. Los pacientes con enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis, tuberculosis, algunos

linfomas y el hiperparatiroidismo primario aumentan la conversión de la 25(OH)D<sub>3</sub> a la forma 1.25(OH)<sub>2</sub>D y también pueden presentar deficiencia de 25(OH)D<sub>3</sub>, alteraciones en el metabolismo del calcio, fósforo y tejido óseo. Específicamente, la deficiencia de vitamina D provoca una disminución de la absorción intestinal de calcio y fósforo de la dieta, con reducción del calcio sérico, el cual es percibido por el receptor sensor del calcio de la célula paratiroidea aumentando las concentraciones de PTH. El hiperparatiroidismo secundario mantiene en el suero las concentraciones normales de calcio a expensas de la movilización de calcio del esqueleto aumentando la pérdida renal de fósforo. La PTH media la activación de los osteoclastos, incrementa la resorción ósea y causa una disminución generalizada de la densidad mineral ósea (DMO), dando como resultado la osteopenia y osteoporosis. La fosfaturia causada por el HPT secundario produce bajas concentraciones de fósforo sérico con un producto calcio-fósforo insuficiente causando defectos en la mineralización ósea. En los niños pequeños da lugar a deformaciones óseas clásicas del raquitismo, en los adultos produce la osteomalacia que se asocia con dolores de los huesos y de los músculos en forma aislada o generalizada. La deficiencia de VD en los niños también causa debilidad muscular, tienen dificultad para pararse y caminar, mientras que las personas mayores tienen mayor tendencia a las caídas lo que aumenta su riesgo a las fracturas. La VD es esencial para mantener la homeostasis del calcio y fósforo, así como para la mineralización ósea.

La obesidad es una epidemia global. Con el incremento de la obesidad se han incrementado las enfermedades relacionadas con la obesidad como la diabetes, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, trastornos del sueño, etcétera.

La etiología de esta pandemia es compleja siendo los factores que contribuyen: la falta de actividad física, la vida sedentaria y el incremento del consumo de calorías. La obesidad se asocia con resistencia a la insulina (e hiperinsulinemia consecuente), la cual está implicada con el incremento de enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y

diabetes tipo 2. La obesidad se asocia con otras alteraciones metabólicas, reducción de las lipoproteínas de alta densidad y elevación de triglicéridos, entre otras. La obesidad es un estado proinflamatorio con un mayor estrés oxidativo.

En varios estudios epidemiológicos, la obesidad se ha asociado con concentraciones bajas de 25(OH)D<sub>3</sub>.<sup>22,23</sup> La masa total de tejido adiposo tiene una relación inversa con las concentraciones en el suero de 25(OH)D<sub>3</sub> y se correlaciona positivamente con la concentración de la paratohormona. Esta relación puede ser causada por la gran capacidad de almacenamiento de VD en el tejido adiposo, por lo tanto su biodisponibilidad está reducida.<sup>26</sup> Una concentración de PTH mayor y una disminución de 25(OH)D y 1.25(OH)<sub>2</sub>D puede incrementar el calcio intracelular en los adipocitos que, a su vez, estimulan la lipogénesis y ello predispone a la ganancia de peso. Se ha propuesto que la deficiencia de vitamina D podría contribuir a la obesidad o ser consecuencia de la misma, si bien la segunda aseveración parece ser la correcta.<sup>24,25</sup>

La VD participa en la sensibilidad a la insulina en dos sitios: mediante el metabolismo del calcio, elemento indispensable para la acción de la insulina, y regulando la expresión del gen del receptor de la insulina.<sup>28,29</sup> El calcio es fundamental en el tejido muscular para el transporte de glucosa inducido por el ejercicio mientras que su depleción disminuye el transporte de glucosa y contribuye a la resistencia a la insulina. La vitamina D favorece la acción de la insulina regulando la expresión del gen del receptor de la insulina. Al estimular promonocitos humanos con 1,25(OH)<sub>2</sub>VD<sub>3</sub> se incrementa la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del receptor de insulina y se incrementa 1.3 veces la captación de insulina, comparado con células no expuestas. Un estudio realizado en humanos demostró una correlación entre los niveles de VD y la sensibilidad a la insulina.

No hay estudios de correlación entre el grado de control de la diabetes valorado por las concentraciones de hemoglobina glucosilada y la concentración de vitamina D en pacientes con diabetes tipo 1.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La DM1 es una enfermedad autoinmune que se asocia a un mayor número de enfermedades cardiovasculares correlacionadas a su vez, con el grado de control metabólico.<sup>1, 3, 16</sup> Hasta hace algunos años, las enfermedades microvasculares constituían el principal factor de riesgo cardiovascular en aquellos pacientes con inadecuado control glucémico. Sin embargo, actualmente se ha visto que los pacientes con DM1 presentan mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, independientemente de las cifras de hemoglobina glucosilada y otros factores de riesgo cardiovascular como HAS, dislipidemia u obesidad central. De hecho, se ha propuesto que estos pacientes padecen doble diabetes, un término utilizado para definir a los pacientes con DM1 y Síndrome metabólico (SM).<sup>13, 28, 30</sup> Diversos estudios han identificado la presencia de SM en pacientes con DM1, involucrándolo como posible factor responsable del incremento de complicaciones macrovasculares. La prevalencia de la deficiencia de vitamina D, se ha incrementado en forma global, debido a factores tales como la obesidad, bajo aporte dietético y la disminución a la exposición de radiaciones solares. Estudios en animales y en humanos han demostrado que la VD modula tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina; siendo esta un probable factor que contribuya al control glucémico.<sup>27, 31</sup>

Hay estudios observacionales, tanto transversales como de cohortes que demuestran una asociación consistente e inversa entre los niveles de VD y el riesgo de diabetes mellitus.<sup>30,33,34</sup> Sin embargo no contamos con algún estudio que haya evaluado el grado de control metabólico valorado por concentraciones

en HbA1C correlacionando las concentraciones de vitamina D en pacientes diagnosticados con DM1.

## JUSTIFICACIÓN

Estudios observacionales, tanto transversales como de cohortes han demostrado una asociación consistente e inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de Diabetes mellitus, sin embargo los estudios de intervención presentan datos no tan claros, posiblemente relacionados con la metodología empleada. Este contexto abre la oportunidad para desarrollar nuevos trabajos prospectivos y experimentales que permitan responder de manera más firme esta asociación. La VD participa en la sensibilidad a la insulina en dos sitios: mediante el metabolismo del calcio, elemento indispensable para la acción de la insulina, y regulando la expresión del gen del receptor de la insulina. El calcio es fundamental en el tejido muscular para el transporte de glucosa inducido por el ejercicio mientras que su depleción disminuye el transporte de glucosa y contribuye a la resistencia a la insulina.

La VD favorece la acción de la insulina regulando la expresión del gen del receptor de la insulina. Al estimular promonocitos humanos con  $1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ VD}_3$  se incrementa la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del receptor de insulina y se incrementa 1.3 veces la captación de insulina, comparado con células no expuestas. Un estudio realizado en humanos demostró una correlación entre los niveles de VD y la sensibilidad a la insulina. En este trabajo transversal se midieron niveles de  $25\text{(OH)VD}$  en 126 sujetos sanos y se efectuó una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 gramos, determinando niveles de insulina y glucosa, para calcular el índice de sensibilidad a la insulina y la respuesta de la primera y segunda fase de secreción de la célula  $\beta$ , evidenciándose que a mayores niveles de VD menor concentración de glucosa, mayor índice de sensibilidad a la insulina

y menor secreción de insulina. Al explorar el consumo de VD y la sensibilidad a la insulina se encontró correlación directa entre ambas en afroamericanos.

Dado este papel fundamental de la VD en el control glucémico y por la falta de estudios en nuestro país al respecto; correlacionar las concentraciones de esta hormona con las concentraciones de hemoglobina glucosilada en pacientes con DM1, puede darnos una herramienta más para el adecuado tratamiento de dichos pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es la correlación entre las concentraciones de vitamina D y la hemoglobina glucosilada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **HIPOTESIS**

Existe correlación inversa entre las concentraciones de vitamina D y la hemoglobina glucosilada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **OBJETIVO GENERAL**

Correlacionar las concentraciones de vitamina D y de hemoglobina glucosilada en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS**

CARACTERÍSTICAS DEL LUGAR EN DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO: Servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI

### DISEÑO:

Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional

Por la captación de la información: Retrolectivo

Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal

Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: Abierto

Por el número de sedes: Centro único

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

-Edad mayor a 16 años de edad

-Por lo menos 6 meses de seguimiento en la consulta externa de Endocrinología

-Con la misma dosis de insulina por lo menos en los últimos 3 meses

### CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

-Pacientes con infecciones agudas o crónicas determinadas mediante parámetros clínicos, biometría hemática y examen general de orina

-Pacientes con uso de esteroides

-Pacientes con otras enfermedades autoinmunes, excepto hipotiroidismo controlado

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

-Pacientes en quienes no se logró determinar la concentración de vitamina D o hemoglobina glucosilada

### **TAMAÑO MUESTRAL**

Se realizará un muestreo no probabilístico por conveniencia de los pacientes en seguimiento por consulta externa de nuestra unidad.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

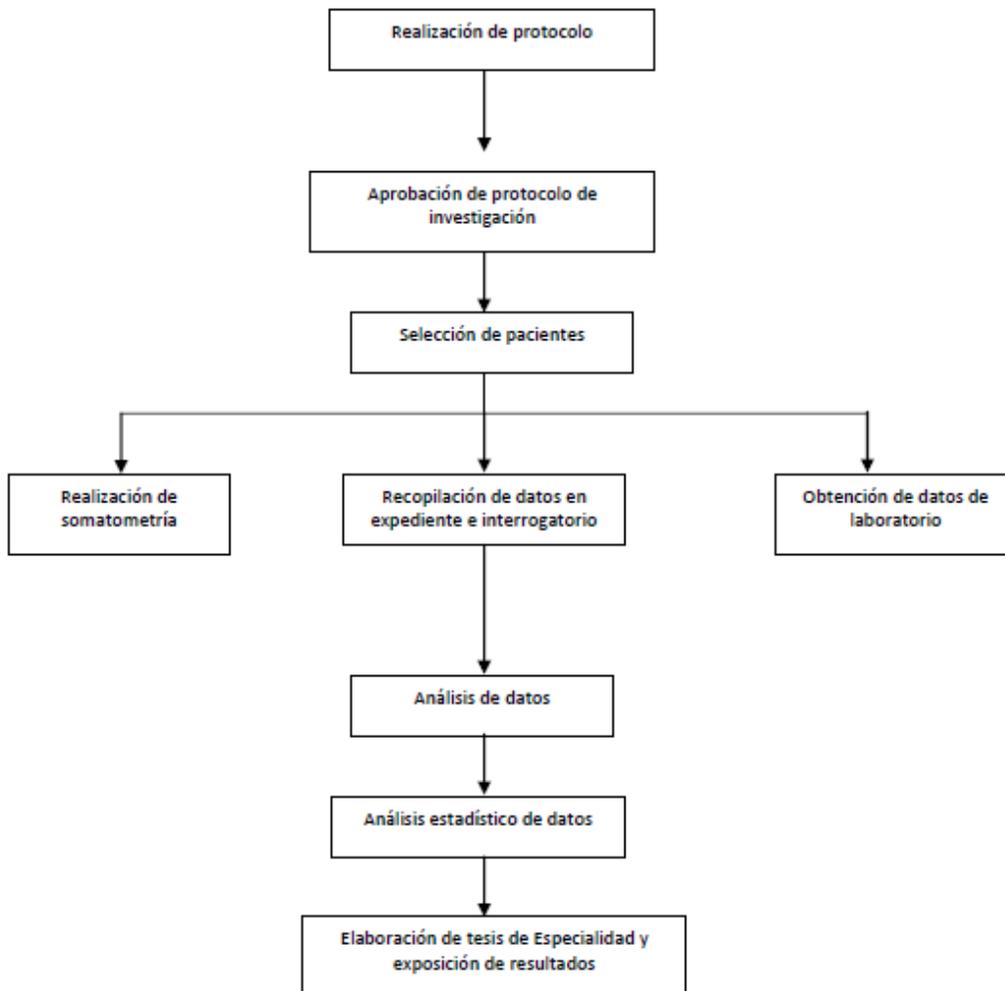
Las variables cuantitativas se describen como medianas y rangos intercuartílicos de acuerdo a su distribución. Se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para evaluar normalidad. Para establecer las asociaciones entre las variables cuantitativas continuas se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis test. Para establecer las correlaciones se utilizó la prueba de Spearman. Para establecer la asociación estadísticamente significativa, se consideró un valor de  $p < 0.05$ . Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 11.

## VARIABLES

Nombre de la variable	Tipo de variable	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>					
<b>Edad</b>	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente	<b>Años</b>
<b>Sexo</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Sexo consignado en la hoja de registro	<b>1 = mujer 2 = hombre</b>
<b>Peso</b>	Cuantitativa Continua	Razón	Fuerza con la que la Tierra atrae un cuerpo	Cuantificación total en kilogramos registrado por la misma persona en la misma báscula calibrada durante las evaluaciones en consulta	<b>Kilogramo (kg)</b>
<b>Talla</b>	Cuantitativa Continua	Razón	Longitud de una persona medida de los pies a la cabeza	Altura registrada utilizando el mismo estadiómetro para todos los pacientes, en la primera evaluación y registrado en la hoja correspondiente	<b>Metros (m)</b>
<b>Índice de masa corporal</b>	Cuantitativa continua	Razón	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Relación del peso en Kg con el cuadrado de talla en metros, registrado durante las consultas	<b>Kg/m<sup>2</sup></b>
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>					
<b>Vitamina D</b>	Cuantitativa Continua	Razón	La vitamina D es una hormona que actúa en sus receptores específicos, es conocida por su función en la homeostasis del calcio. Tiene también otras funciones en el organismo, su deficiencia se asocia con numerosos procesos patológicos, infecciosos y crónico	Determinación sérica mediante técnica de quimioluminiscencia	<b>ng/mL</b>

			degenerativos.		
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>					
<b>Hemoglobina glucosilada</b>	Cuantitativa Continua	Razón	Es la más abundante de los componentes menores de la hemoglobina, formada por la condensación de la glucosa en la porción N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina	Determinación mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimétrica.	%

## FLUJOGRAMA DE ACTIVIDADES



## **PLAN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se realizó una búsqueda directa en los expedientes clínicos y el sistema electrónico de laboratorio de los pacientes de la Clínica de Diabetes mellitus tipo 1 del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

De la revisión de expedientes clínicos y sistema electrónico de laboratorio de los pacientes seleccionados se obtuvieron las determinaciones de vitamina D y demás variables del estudio en una hoja de recolección de datos, incluidas edad, género, fecha de diagnóstico de DM1, talla, peso, índice de masa corporal, hemoglobina glucosilada.

Posteriormente se analizaron los datos obtenidos y aquellos factores que contribuyan al descontrol metabólico del paciente con DM1 y deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

## **FACTIBILIDAD Y CONSIDERACIONES ÉTICAS**

- **Riesgo de la investigación:** Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio confiere un riesgo mínimo a los participantes (Artículo 17).

- **Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto:** Los pacientes no se verán beneficiados de forma directa. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso de determinarse una diferencia significativa entre la concentración de citocinas de los pacientes con y sin SM, se planearía la inclusión en el tratamiento de medicamentos que actúen sobre el proceso inflamatorio y pudieran mejorar la evolución del paciente.
- **Confidencialidad:** Se otorgará la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).
- **Condiciones en las que se solicitará consentimiento informado:** La carta de consentimiento informado se solicitará previo a la inclusión del participante al estudio, durante su seguimiento en la consulta externa. Será solicitado por el investigador principal y colaboradores. El participante tiene la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud).
- **Forma de selección de participante:** Se incluirán a los pacientes de la consulta externa que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión y autoricen su inclusión al estudio mediante la carta de consentimiento informado.

## **RECURSOS HUMANOS, FISICOS Y FINANCIEROS**

### **Investigador Principal:**

Dr. Mario Molina Ayala y Dr. Aldo Ferreira Herмосillo, quienes aportaron la idea del proyecto, se encargaron de la revisión del protocolo y su organización en general.

### **Investigadores Asociados:**

Dra. Analleli Manguilar León, encargada de la búsqueda de los artículos, escritura del protocolo de investigación, localización de expedientes y obtención de los datos, captura de los datos, escritura de los informes.

La Dra. Victoria Mendoza Zubieta y el Dr. Baldomero Gonzalez Virla son los asesores metodológicos del proyecto.

En algunos casos fue necesaria la participación del personal del archivo clínico para la obtención de los expedientes.

### **Físicos:**

Recursos físicos se cuenta con los recursos de los servicio como son: expedientes y material de oficina.

### **Financieros:**

No se requirió de financiamiento ya que se contó con los recursos y los gastos fueron cubiertos por el investigador.

### **Factibilidad:**

Este estudio se pudo realizar ya que contamos con los pacientes, registros de su evolución en sus expedientes, reportes de los resultados de determinaciones de vitamina D previamente realizadas y los datos necesarios para llevarlo a cabo y no requerimos financiamiento externo.

## ANALISIS DE LOS RESULTADOS

De un total de 120 pacientes de la Clínica de Diabetes mellitus tipo 1 del Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de los cuales 84 son mujeres y 36 son hombres; solo 79 cumplieron los criterios de inclusión del estudio.

<b>Características basales de la población</b>		<b>n = 79</b>
<b>Parámetro</b>	<b>Mediana (RI 25-75%)</b>	
<b>Edad (años)</b>	28 (22-38)	
<b>Evolución (años)</b>	17 (11-26)	
<b>Depuración de creatinina (mL/min)</b>	86.5 (66.5-111.85)	
<b>Dosis de insulina (U/día)</b>	40 (32-48)	
<b>Peso (kg)</b>	64 (58-72)	
<b>Talla (m)</b>	1.61 (1.55-1.68)	
<b>Cintura (cm)</b>	83 (76-91)	
<b>Cadera (cm)</b>	93 (85.2-99)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24.4 (22-27.3)	
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	144 (96.5-228)	
<b>HbA1c (%)</b>	9 (8-10)	
<b>Colesterol total (mg/dL)</b>	178 (154-213)	
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	105.5 (74.5-153.7)	
<b>C-HDL (mg/dL)</b>	53 (46-64)	
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	107 (87-124)	
<b>Vitamina D (ng/mL)</b>	16.6 (11.8-22.4)	

Los resultados se muestran como mediana (percentiles 25-75). IMC: índice de masa corporal; C-HDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad.

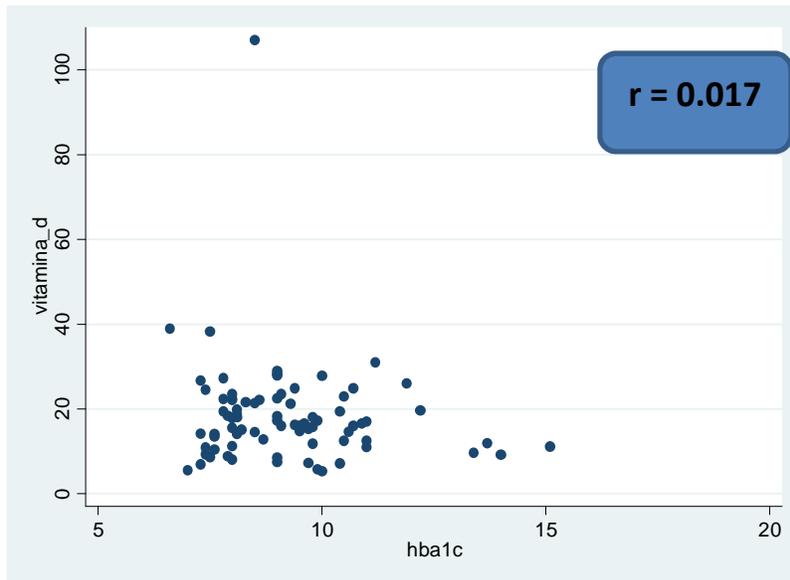
Para ambos géneros: la mediana de edad fue de 28 años (RI 22-38), la de peso resultó de 64 kg (RI 58-72), con talla de 1.61m (RI 1.55-1.68) e IMC de 24.4 Kg/m<sup>2</sup> (RI 22-27.3). La mediana de Hb glucosilada es de 8% (RI 8-10) y en cuanto a la concentración de vitamina D la mediana para ambos géneros es de 16.6 ng/mL (RI 11.8-22.4).

De los 79 casos estudiados, 61 se encontraban en rangos de insuficiencia y 14 en deficiencia de vitamina D.

No se encontró correlación ( $r=0.017$ ) entre las concentraciones de vitamina D y hemoglobina glucosilada (gráfica 1). De igual forma no se encontró correlación entre el IMC y las concentraciones de vitamina D.

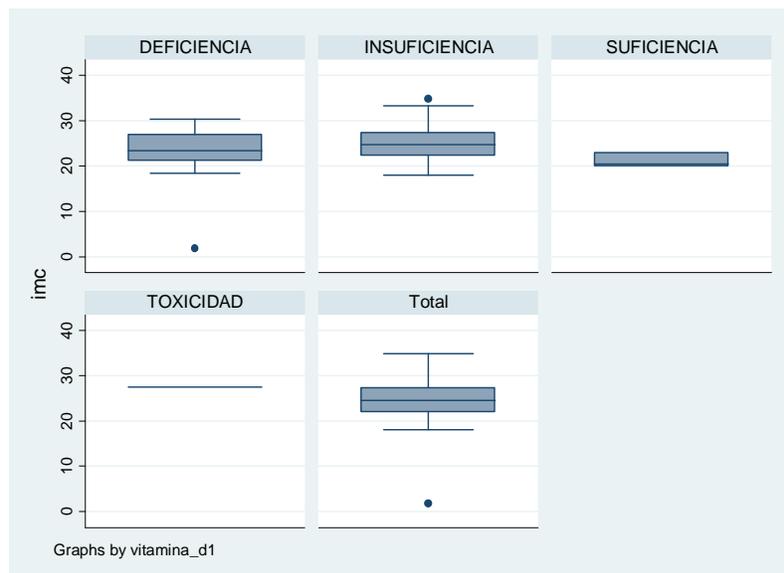
Se subdividieron a los 79 casos en dos grupos, de acuerdo a las concentraciones de vitamina D de menos o más de 20 ng/mL, sin encontrarse correlación entre la Hb glucosilada y los valores de vitamina D. En un análisis bivariado donde se comparó las medianas de Hb glucosilada de ambos grupos (menos o más de 20 ng/mL) no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Se buscaron asociaciones de las concentraciones de vitamina D con la talla, cintura, cadera, colesterol sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

GRÁFICA 1. CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE VITAMINA D Y HEMOGLOBINA GLUCOSILADA



En esta gráfica se observa que no hay una distribución lineal de las variables lo que traduce la falta de correlación entre las concentraciones de Hemoglobina glucosilada (Hba1c) y las de vitamina D.

GRÁFICA 2. CORRELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACION DE VITAMINA D Y EL INDICE DE MASA CORPORAL



La variable de Índice de masa corporal no influyó en las concentraciones de vitamina D, en la gráfica 2 se puede observar que al distribuir a los pacientes de acuerdo a su IMC no hay diferencia significativa al correlacionarlo con la concentración de vitamina D.

## DISCUSION

De acuerdo a los datos recabados por la Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social, el número de casos nuevos de Diabetes mellitus tipo 1 en menores de 19 años, se incrementó significativamente de 3.4 a 6.2 por 100,000 personas ( $p < 0.001$ ).<sup>8</sup> Sabemos además que la DM1 es una enfermedad autoinmune que se asocia a un mayor número de enfermedades cardiovasculares ligadas al grado de control metabólico; y que actualmente la prevención y control de la Diabetes Mellitus es una prioridad para el IMSS.

Por otro lado es ya bien conocida la prevalencia elevada de deficiencia de vitamina D, hecho que ha sido publicado en la población en numerosas áreas del mundo.<sup>9</sup> Esta deficiencia ha sido reconocida en todas las razas, grupos de edad y origen étnico, se estima que afecta a más de un mil millones de personas en todo el mundo. Recientemente en México el Instituto Nacional de Salud Pública ha dado a conocer el estado de la VD en niños, adolescentes y adultos en una muestra representativa que participó en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT). En los adolescentes el 31.1% y en los adultos el 29.8% presentan deficiencia o insuficiencia de VD<sup>22</sup>.

La vitamina D participa en la sensibilidad a la insulina en dos sitios: mediante el metabolismo del calcio, elemento indispensable para la acción de la insulina, e incrementando la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del receptor de insulina,<sup>27,28,29</sup> lo que se traduce en un incremento hasta de 1.3 veces en la captación de la misma. Ambos aspectos nos sugieren el importante papel de la VD en el control glucémico de pacientes diabéticos, pudiendo ser una herramienta terapéutica adicional.

Pocos estudios han publicado efectos benéficos de la suplementación de la VD en diabéticos, sobre el control glucémico. Aljabri et al realizaron un estudio en el año 2010, en el que incluyeron ochenta pacientes con DM1 que tenían niveles de 25-hidroxitamina D inferior a 50 nmol/L y recibieron 4,000 UI de vitamina D3 diariamente por 12 semanas, así como suplementos de calcio para asegurar una ingesta total de calcio de 1200 mg diarios. Se les realizaron mediciones de 25-hidroxitamina D (mediante un kit alemán de radioinmunoensayo, que medía tanto D2 como D3), hemoglobina glucosilada (por cromatografía líquida), tanto al inicio del estudio como a las 12 semanas; subagruparon a los pacientes en aquellos con <35,4 nmol/L, 35.4 a 51 nmol/L y >51 nmol/L de concentración de 25-hidroxitamina D. Ellos comentan en sus resultados que encontraron una diferencia significativa en la media de la hemoglobina glucosilada (%) en todos los grupos a las 12 semanas del inicio de la suplementación (P=0.02). Las medias de la hemoglobina glucosilada en pacientes que lograron 25-hidroxitamina D >75 nmol/L en comparación con aquellos que lograron <75 nmol/L a las 12 semanas fueron de 7.3 (1.5) frente a 9.1 (2.4) respectivamente (P=0.02). Los pacientes tenían más probabilidades de alcanzar concentraciones más bajas de hemoglobina glucosilada a las 12 semanas si tenían niveles de 25-hidroxitamina D superiores a las 12 semanas ( $r = -0.4$ ,  $p = 0.001$ ).<sup>36</sup>

Sin embargo se necesitan más estudios para determinar si estos hallazgos son aplicables.

En el año 2011, Khaled El Baba et al publicaron un estudio en el que se incluyeron 105 libaneses con DM1 a los que se les midió VD y hemoglobina glucosilada en dos periodos del año, de enero a abril de 2009 y de junio a septiembre del mismo

año; fueron encontrados con niveles más altos de vitamina D en el periodo de enero a abril, lo que atribuyeron a una mayor exposición solar, con un incremento de  $6.87 \pm 0.7$  ng/mL ( $P = 0.029$ ) en su concentración. En este mismo periodo del año, observaron niveles más altos de Hemoglobina glucosilada con aumento leve de  $1.46\% \pm 0.175$  ( $P = 0.113$ ); es decir que si observaron una variación estacional en las concentraciones de VD pero no una correlación con la concentración de Hemoglobina glucosilada.<sup>37</sup> Entre las limitaciones de este estudio están que no fue cegado y no se analizaron las dosis crecientes de insulina.

Ante la necesidad de conocer el comportamiento de la deficiencia de vitamina D en los pacientes diabéticos tipo 1 de nuestro Hospital y la probable influencia en el control glucémico, decidimos realizar el presente estudio.

Encontramos que de los 79 casos que cumplieron con los criterios de inclusión, 61 presentaban rangos de insuficiencia y 14 de deficiencia de VD; lo que supone que el 94.9% de la población analizada tenía concentraciones anormales de VD. La mediana de Hb glucosilada resultó de 8% (RI 8-10) y en cuanto a la concentración de vitamina D la mediana para ambos géneros es de 16.6 ng/mL (RI 11.8-22.4).

En nuestro estudio no encontramos correlación ( $r=0.017$ ) entre las concentraciones de vitamina D y hemoglobina glucosilada (gráfica 1). De igual forma no se encontró correlación entre el IMC (al considerarlo como variable única) y las concentraciones de VD. Sin embargo al agrupar a los pacientes en aquello con 3 criterios de 5 para Síndrome metabólico, de los 79 pacientes analizados, 25 tenían Síndrome metabólico, lo que representa el 32% de los casos; 54 pacientes no cumplieron criterios para síndrome metabólico (69%), estos datos coinciden con los reportados por Hermsillo et al.<sup>38</sup> Al analizar las

concentraciones de VD en estos grupos, aquellos sin criterios de SM tienen una mediana de 18.3 (RI 14.7-23.7) y en pacientes con SM es de 11.5 (RI 7.75-16.12; prueba U de Mann Whitney con p de <0.001).

Al analizar que nuestros resultados no coinciden con lo reportado en el Medio Oriente, podemos tomar en cuenta factores tanto geográficos, étnicos, estilo de vida y alimentación; así como el método de medición de la vitamina D, ya que es bien conocido que no todos los inmunoensayos tienen la misma reactividad a la vitamina D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>, algunos solo detectan un tipo de VD. En 2008, Phinney afirmó que el indicador más utilizado del estado de concentración de los niveles de vitamina D es la medición de la 25-hidroxivitamina D en suero o en plasma. Debido a que la circulación de 25(OH)D puede aumentar por la hidroxilación de la vitamina D<sub>2</sub> o la vitamina D<sub>3</sub>, la medición del total de 25(OH)D [25(OH)D<sub>2</sub> y 25(OH)D<sub>3</sub>] es esencial para valorar con precisión el estado de los niveles de vitamina D.<sup>39</sup>

La cromatografía líquida-espectrometría de masa ha sido propuesta como el estándar de oro, sin embargo es un método laborioso y requiere personal especializado ampliamente experimentado, por lo cual no es accesible para la práctica diaria de los laboratorios clínicos. Se han desarrollado diferentes métodos para la medición sérica de 25OHD que incluyen radioinmunoensayos (RIA), cromatografía líquida de alta performance (HPLC) y más recientemente, los inmunoensayos automatizados;<sup>40</sup> entre ellos el inmunoensayo competitivo directo quimioluminiscente; utilizado en el Hospital de Especialidades donde llevamos a cabo el estudio.

Algunos autores han comparado las concentraciones de 25OHD obtenidas por los métodos RIA y quimioluminiscencia, encontrando resultados controvertidos, ya que algunos observaron lecturas por quimioluminiscencia inferiores a las del RIA en concentraciones bajas, pero mayores en altas concentraciones <sup>41</sup> mientras que otros <sup>42</sup> sugirieron que los resultados del método automatizado tendían a arrojar datos superiores al RIA tanto en concentraciones altas como en bajas.

En nuestro estudio queda clara la alta prevalencia de la deficiencia e insuficiencia de VD en la población mexicana y a pesar de no haber encontrado correlación entre las concentraciones de vitamina D y hemoglobina glucosilada, no podemos descartar su suplementación como una terapia adicional en los pacientes diabéticos tipo 1.

Es necesario llevar a cabo más estudios, con una muestra de mayor tamaño, controlando el método de medición de la VD (manual VS automatizado) e incluso valorar la posibilidad de un estudio intervencional al suplementar con vitamina D.

## CONCLUSIONES

En conclusión, la diabetes es una de las enfermedades crónicas de más rápido crecimiento en todo el mundo y en particular la DM1 ha incrementado su prevalencia en nuestro país. La deficiencia de VD es común, y su reposición podría mejorar el control glucémico en la DM1, al adecuar la sensibilidad a la insulina. En nuestro estudio no encontramos correlación ( $r=0.017$ ) entre las concentraciones de vitamina D y hemoglobina glucosilada (gráfica 1). De igual forma no se encontró correlación entre el IMC, la tensión arterial, el colesterol y las concentraciones de VD, cuando fueron analizadas de forma independiente. El 94.9% de la población analizada presentó concentraciones anormales de VD, con una mediana de 16.6 ng/mL (RI 11.8-22.4).

Se necesitan estudios clínicos bien diseñados para determinar si la normalización de los niveles de 25-OHD en aquellos pacientes diabéticos deficientes se correlaciona con la mejoría del control glucémico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wherrett DK, Daneman D: Prevention of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009;38(4):777-790.
2. Sutherland DE, Goetz FC, Najarian JS: Pancreas transplants from related donors. *Transplantation.* 1984;38(6):625-633.
3. Nicholas D, Odumosu O, Langridge WH: Autoantigen based vaccines for type 1 diabetes. *Discov Med.* 2011;11(59):293-301.
4. Gillespie KM: Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ.* 2006;175(2):165-170.
5. WHO Multinational Project for Childhood Diabetes. WHO Diamond Project Group. *Diabetes Care.* 1990;13(10):1062-1068.
6. Evaluation of epidemiology and immunogenetics of IDDM in Spanish- and Portuguese-heritage registries. A key to understanding the etiology of IDDM? Diabetes Epidemiology Research International Group. *Diabetes Care.* 1989;12(7):487-493.
7. Aude Rueda O, Libman IM, Altamirano Bustamante N, et al: Low incidence of IDDM in children of Veracruz-Boca del Rio, Veracruz. Results of the first validated IDDM registry in Mexico. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1372-1373.
8. Gomez-Diaz RA, Perez-Perez G, Hernandez-Cuesta IT, et al.: Incidence of type 1 diabetes in Mexico: data from an institutional register 2000-2010. *Diabetes Care.* 2012;35(11):e77.
9. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-1930.
10. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 690-693.
11. Cheng S, Massaro JM, Fox CS et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242-248.
12. Kenkt P, Laaksonen M, Mattila C et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19: 666-671.
13. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics* 2009; 124: e371-379.

14. Loya-López GM, Godínez-Gutiérrez SA, Chiquete E et al. Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina. *Rev Endocr Nutr* 2011; 19: 140-145.
15. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
16. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
17. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248-254.
18. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev* 2005; 26: 662-687.
19. IOM (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press.
20. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R et al. Vitamin D and Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 419-446.
21. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165-1168.
22. Flores M, Sanchez L, Macias N et al. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la *ENSANUT 2006* Primera edición, 2011.
23. Bischoff-Ferrari H, Dawson-Hughes B, Willet WC et al. Effects of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1999---2006.
24. Ford E, Ajani U, McGuire L, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28:1228-30.
25. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low Vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2010;39:287---301.
26. Boucher BJ. Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome "X". *Br J Nutr* 1998; 79: 315–327.
27. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, et al. Ca<sup>2+</sup> and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes* 2004;53:330-5.

28.Ojuka EO. Role of calcium AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc* 2004;63:275-8.

29.Morrissey RL, Bucci TJ, Empson RN et al. Calcium binding protein: its cellular localization in jejunum, kidney and pancreas. *Proc Soc Exp Biol Med* 1975; 149: 56–60.

30.Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002;20:227-32.

31.Maestro B, Campion J, Davila N, et al. Stimulation by 1,25 dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000;47:383-391.

32.Alvarez J, Bush N, Choquette S, Hunter. Vitamin D intake is associated with insulin sensitivity in African American, but not European American, women. *Nutrition & Metabolism* 2010, 7:28.

33. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, et al. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in East London Asians. *Diabetologia* 1995; 38: 1239-45.

34.Mattila C, Laaksonen MA, Knekt P, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2569-70.

35.Pittas AG, Willett WC, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2006; 29: 650-6.

36. Khalid S. Aljabri, Somoa A. Bokhari, and Murtadha J. Khan. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med.* 2010; 30(6): 454–458.

37.El Baba K, Zantout MS, Akel R, et al. Seasonal variation of vitamin D and HbA1c levels in patients with type 1 diabetes mellitus in the Middle East. *International Journal of General Medicine* 2011; 4: 635-8.

38.Hermosillo A, Vargas G, Gonzalez B, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con diabetes mellitus de tipo 1. *Gaceta Médica de México* 2012; 148: 137-43.

39.Phinney KW. Development of a standard reference material for vitamin D in serum1. Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update *American Journal of Clinical Nutrition*, 2008; 88, 511S-512S.

40. Fuentes A.M., Fierro M.F., Medici M., et al. Medición de 25-hidroxivitamina D sérica: comparación de dos inmunoensayos. *Rev. Argent. Endocrinol. Metab.* 2010; 47: 11-17.

41. Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier C. Assay-Specific Decision Limits for Two New Automated Parathyroid Hormone and 25-Hydroxyvitamin D Assays. *Clin Chem* 51:395-00, 2005.

42. Fidaa I, Parmentier C, Boudou P. Divergence in Classification of 25-Hydroxyvitamin D Status with Respect to Immunoassays. *Clin Chem* 53: 363-64, 2007.



## ANEXO 1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOJA DE REGISTRO PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 Y VITAMINA D



ENDOCRINOLOGÍA

Nombre: \_\_\_\_\_  
Número de afiliación: \_\_\_\_\_  
Edad: \_\_\_\_\_ años      Sexo: \_\_\_\_\_      Escolaridad: \_\_\_\_\_  
Ocupación: \_\_\_\_\_      Dirección: \_\_\_\_\_  
Teléfono: \_\_\_\_\_      Correo electrónico: \_\_\_\_\_  
Residente o MB que registra \_\_\_\_\_

Antecedentes Heredo-Familiares

DM 1 (si) (no) \_\_\_\_\_  
DM 2 (si) (no) \_\_\_\_\_  
Obesidad (si) (no) \_\_\_\_\_  
Dislipidemias (si) (no) \_\_\_\_\_  
Otras: \_\_\_\_\_

Enfermedad tiroidea (si) (no) \_\_\_\_\_  
Hipertensión arterial (si) (no) \_\_\_\_\_  
Cáncer (si) (no) \_\_\_\_\_  
Autoinmunes (si) (no) \_\_\_\_\_

Antecedentes Personales No Patológicos:

a) Dieta (si) (no) \_\_\_\_\_ Apego (si) (no) \_\_\_\_\_ Kcal: \_\_\_\_\_  
b) Ejercicio (si) (no) Tipo \_\_\_\_\_ Frecuencia \_\_\_\_\_  
c) Tabaquismo (si) (no) Edad de inicio \_\_\_\_\_ # de años \_\_\_\_\_ # de cigarros \_\_\_\_\_ IT \_\_\_\_\_  
d) Alcoholismo (si) (no) Edad de inicio \_\_\_\_\_ # de años \_\_\_\_\_ Frecuencia \_\_\_\_\_  
e) Otras toxicomanías \_\_\_\_\_

Antecedentes Personales Patológicos

a) Edad de diagnóstico: \_\_\_\_\_ Tiempo de evolución a la primera valoración \_\_\_\_\_  
b) Inició con: CAD ( ) Infección ( ) Otro \_\_\_\_\_  
c) Nefropatía diabética \* ( ) KDOQI/MDRD \_\_\_\_\_ Tiempo de evolución \_\_\_\_\_  
Tratamiento: \_\_\_\_\_  
d) Retinopatía diabética \* ( ) Proliferativa ( ) No proliferativa ( ) Fotocoagulación con láser ( )  
Tiempo de evol. \_\_\_\_\_ Otro tratamiento \_\_\_\_\_  
e) Fondo de ojo si ( ) no ( ) Fecha \_\_\_\_\_  
Diagnóstico \_\_\_\_\_  
f) Neuropatía diabética \* ( ) Tipo \_\_\_\_\_ Tiempo de evol. \_\_\_\_\_  
Reporte de EMG \_\_\_\_\_  
g) Uso de bitácora si ( ) no ( )  
h) Uso de hipoglucemiantes si ( ) no ( ) tipo \_\_\_\_\_ frecuencia \_\_\_\_\_  
i) Esquema de insulina 1. Rápida ( ) 2. Lispro ( ) 3. Otros \_\_\_\_\_  
Describe el esquema empleado:  
j) Hipoglucemia con esquema actual si ( ) no ( ) Frecuencia \_\_\_\_\_ (describir por día o semana)  
k) Hipertensión arterial si ( ) no ( ) Tiempo de evolución \_\_\_\_\_  
Tratamiento: \_\_\_\_\_  
l) Dislipidemia si ( ) no ( ) Tiempo de evol. \_\_\_\_\_ Tratamiento \_\_\_\_\_  
m) Enfermedades tiroideas si ( ) no ( ) Tipo \_\_\_\_\_ Tiempo de evol \_\_\_\_\_  
Tratamiento: \_\_\_\_\_  
n) Obesidad / sobrepeso si ( ) no ( ) Tiempo de evol. \_\_\_\_\_  
Tratamiento: \_\_\_\_\_  
o) Esteatosis hepática si ( ) no ( ) Tiempo de evol. \_\_\_\_\_  
Tratamiento: \_\_\_\_\_  
p) Otras enfermedades: \_\_\_\_\_  
Tratamiento: \_\_\_\_\_  
q) Fármacos empleados y no incluidos en párrafos anteriores \_\_\_\_\_  
**CONCENTRACIONES DE VITAMINA D (INDICAR FECHA)** \_\_\_\_\_  
**CONCENTRACIONES DE HBA1C (INDICAR FECHA)** \_\_\_\_\_

**ANEXO 2.**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
ACUERDO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION**

NOMBRE DE LA INSTITUCION: **Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)**  
NOMBRE DEL ESTUDIO: **“CORRELACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES DE VITAMINA D Y  
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1”**

**NOMBRE DE LA PESONA A CARGO DEL ESTUDIO DE INVESTIGACION (MEDICO DEL  
ESTUDIO O INVESTIGADOR PRINCIPAL): DR. MARIO MOLINA AYALA**

**DIRECCION DEL CENTRO DEL ESTUDIO:** Hospital de Especialidades Bernardo Sepúlveda.  
Centro Médico CMN SIGLO XXI  
**NUMEROS TELEFÓNICOS 56276900 EXT 21551**  
**NUMERO DEL SUJETO:** \_\_\_\_\_  
**México, D.F. a** \_\_\_\_\_

Usted está siendo invitado a participar en un estudio de investigación, haga tantas preguntas como sean necesarias antes de decidir si quiere participar en el estudio. Esta forma de consentimiento puede incluir palabras difíciles de entender, pida al médico o al personal del estudio que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

### **ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad en la que las células de defensa se alteran y destruyen las células  $\beta$  en el páncreas, responsables de la secreción de insulina. La insulina es una hormona (mensajero químico) encargada del control adecuado de la glucosa en la sangre. Las complicaciones derivadas del descontrol de la glucosa son el daño a riñones (nefropatía diabética), el daño al sistema nervioso (neuropatía diabética) y el daño a los ojos (retinopatía diabética). Estas complicaciones, conocidas en conjunto como complicaciones microvasculares (porque derivan del daño a los pequeños vasos sanguíneos que proveen de sangre a los órganos antes mencionados), constituían con anterioridad el principal factor de riesgo para morbilidad (la posibilidad de enfermar o morir). Sin embargo, en diversas investigaciones se ha observado que estos pacientes tienen mayor número de complicaciones macrovasculares (que afectan los grandes vasos) como infartos cardíacos o eventos vasculares cerebrales.

Al parecer, uno de los factores que pueden contribuir a dicho incremento en el riesgo de padecer enfermedades macrovasculares, es la deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

El objetivo del estudio al que usted está invitado, es determinar la concentración de vitamina D y correlacionarla con su porcentaje de Hemoglobina glucosilada.

### **POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS**

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia o raramente un moretón que desaparece en menos de una semana.

### **PARTICIPACIÓN O RETIRO**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, de cualquier manera recibirá la atención médica que suele recibir en el IMSS, y se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

Usted puede hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a las personas encargadas del estudio.

### **¿QUIÉN UTILIZARÁ Y COMPARTIRÁ INFORMACIÓN SOBRE MI PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Su nombre no será divulgado fuera del hospital en donde usted está siendo tratado (a). Sus muestras sanguíneas y la información que proporcione, se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código, sin que aparezca su nombre u otra información que le identifique. Sin embargo, nosotros podremos identificarle si fuera necesario por motivos de investigación. Conforme a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas, el investigador el estudio mantendrá su información personal por al menos 15 años.

Existen leyes nacionales e internacionales que obligan al médico del estudio a proteger la privacidad de sus registros médicos. Los investigadores, darán todos los pasos razonables para asegurar la confidencialidad y protección estricta de su información personal.

Usted tiene el derecho de ver sus registros. No obstante, si firma esta forma, quizás no pueda ver o copiar algunos de sus registros hasta después de que todos los participantes hayan concluido el estudio.

### **PERSONAL DE CONTACTO PARA DUDAS SOBRE SUS DERECHOS COMO PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN**

Si usted tiene preguntas, dudas o quejas sobre este estudio, o para reportar una lesión relacionada con el estudio contacte por favor a: Dra. Analleli Manguilar León Tel. **56276900 Ext 21553**.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos: 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: [conise@cis.go.mx](mailto:conise@cis.go.mx). La Comisión de ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

### **PAGO POR SU PARTICIPACION EN EL ESTUDIO**

- Usted **NO** recibirá pago alguno por participar en este estudio.

Si firma esta forma:

- Usted da permiso al médico y el personal del estudio de realizar sus registros médicos para llevar a cabo este estudio.
- Usted da permiso al médico de compartir sus registros con otros investigadores involucrados en este estudio. Estas personas utilizarán sus registros para revisar el estudio, para verificar la seguridad y los resultados del estudio.
- Usted da permiso al médico y al personal del estudio de utilizar algunos hechos derivados de su participación en este estudio en libros, revistas, diarios y reuniones científicas. Si esto pasara nadie utilizara su nombre u otra información que pudiera emplearse para identificarle.
- Usted da permiso, al médico del estudio de compartir todos sus registros y esta forma de consentimiento informado con la secretaria de salud (SSA), autoridades del IMSS y otras agencias de gobierno o regulatorias en los Estados Unidos Mexicanos y otros países. El médico del estudio puede también compartir sus registros médicos con el comité de revisión de investigación, con el grupo de revisión o con el comité de ética local de este hospital o clínica. Estas agencias pueden emplear sus registros para verificar la información del estudio, cómo están haciendo el estudio los investigadores, la seguridad de los participantes y los resultados del estudio.

Una vez que haya tenido todas sus preguntas contestadas y que se sienta seguro con su participación en este estudio, firme por favor aquí abajo.

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la participante en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora

\_\_\_\_\_  
Nombre de él/la testigo en letra de molde

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha y hora

Doy fe de que el/ la participante y/o su representante legal autorizado (nombrado arriba) tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo una oportunidad para hacer preguntas, y voluntariamente convino en participar en este estudio.

**Dr. Mario Molina Ayala** Investigador Principal

---

Firma del médico que explica el consentimiento

---

Fecha y hora