



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

**Concentraciones séricas de 25 Hidroxivitamina D en sujetos obesos
mórbidos y no obesos.**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO
DE ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA

DRA. CLAUDIA ITZEL HERRERA DÍAZ

ASESORA

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES TAPIA GONZÁLEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud

Dr. Andrés Muñoz Solís
Titular del Curso Universitario en Endocrinología

Dra. Claudia Itzel Herrera Díaz
Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología

No. Protocolo:
R-2018-3501-074

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. MATERIALES Y MÉTODOS	12
5. RESULTADOS	14
6. DISCUSIÓN	16
7. CONCLUSIONES	19
8. BIBLIOGRAFÍA	20
9. ANEXOS	25

1. RESUMEN

Antecedentes: La obesidad es un factor de riesgo para deficiencia de vitamina D, en la última década esta entidad se ha asociado con el desarrollo de enfermedades metabólicas, neoplásicas y calciotrópicas.

Material y métodos: El estudio se realizó en el Hospital de Especialidades La Raza, de Abril a Julio del 2018, obteniéndose los datos de 84 pacientes, 42 obesos mórbidos y 42 individuos sin obesidad. En ambos grupos se realizó una encuesta recolectando datos generales incluyendo Diabetes Tipo 2, Hipertensión y dislipidemia, además de una muestra de sangre para la determinación de 25-hidroxivitamina D mediante ELISA.

Resultados: en el grupo de sujetos con Obesidad Mórbida (OM), la concentración media de 25-Hidroxivitamina D fue de 5.4 ± 1.1 ng/ml, mientras que en el grupo sin obesidad fue de 16.4 ± 3.5 ng/ml ($p=0.001$), se encontró una correlación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de Vitamina D en individuos con OM, observándose una menor concentración de Vitamina D a mayor IMC ($p=0.007$).

Conclusiones: Se confirma la elevada prevalencia de deficiencia de Vitamina D en los grupos estudiados (obesos mórbidos y sanos sin obesidad), aunque la concentración de esta hormona fue significativamente menor en individuos con Obesidad mórbida.

Palabras clave: Obesidad mórbida, controles sanos, 25-hidroxivitamina D₃ (25[OH]D₃).

2. ABSTRACT.

Background: Obesity is a risk factor for vitamin D deficiency, in the last decade this entity has been associated with the development of metabolic, neoplastic and calciotropic diseases.

Material and methods: The study was conducted at the Hospital de Especialidades La Raza, from April to July 2018, obtaining data from 84 patients, 42 morbidly obese and 42 individuals without obesity. In both groups, a survey was conducted collecting general data including Type 2 Diabetes, Hypertension and dyslipidemia, as well as a blood sample for the determination of 25-hydroxyvitamin D by ELISA.

Results: In the group of subjects with OM, the mean concentration of 25-Hydroxyvitamin D was 5.4 ± 1.1 ng / ml, while in the group without obesity it was 16.4 ± 3.5 ng / ml ($p = 0.001$), a correlation was found Inverse between the Body Mass index (BMI) and the levels of Vitamin D in individuals with Morbid Obesity (MO), observing a lower concentration of Vitamin D at higher BMI ($p = 0.007$).

Conclusions: The high prevalence of Vitamin D deficiency was confirmed in the groups studied (morbidly obese and healthy without obesity), although the concentration of this hormone was significantly lower in individuals with morbid obesity.

Key words: Morbid obesity, healthy controls, 25-hydroxyvitamin D3 (25 [OH] D3).

3. INTRODUCCIÓN.

Vitamina D y obesidad.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la obesidad representa una enfermedad crónica, caracterizada por aumento de la grasa corporal incrementando el riesgo de síndrome metabólico, Diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cánceres.¹ La OMS la define según índice de Masa Corporal (IMC) en Grado I o moderada con IMC 30-34.9 kg/m², Grado II o severa con IMC de 35-39.9 kg/m², y Grado III o mórbida con IMC ≥ 40 kg/m².¹

La prevalencia mundial de la obesidad ha incrementado en aproximadamente 28% en los últimos 33 años, considerándose como una pandemia en la actualidad.² En México, según la Encuesta Nacional de Salud y nutrición de Medio Camino del 2016³ la prevalencia de obesidad (IMC >30 kg/m²) en adultos ≥ 20 años es de 33%, siendo mayor en el sexo femenino (38.6%) que en el masculino (27.7%). La categoría de obesidad mórbida representan el 2.9%, siendo 2.4 veces más alta en mujeres que en hombres.³

El tejido adiposo se reconoce como el sitio principal de almacenamiento de la vitamina D,^{4,5} además, se ha demostrado que la VD es activa en adipocitos, al interactuar con receptores de membrana, fosfatasa y proteínas coreguladoras nucleares, por lo que interviene en la participación de genes y en la señalización celular.⁶ A dosis farmacológicas, la VD ejerce un efecto inductor de la apoptosis, mecanismo regulado por la señalización de calcio, al activar a la caspasa 12,⁷ también genera efectos anti-inflamatorios al inhibir las vías de señalización del Factor Nuclear $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) y la Cinasa de Adenosin monofosfato (AMPK),⁸ al reducir la expresión del receptor tipo Toll (TLR), el cual se encuentra aumentado en tejido adiposo de personas con sobrepeso y obesidad⁹ iniciando la cascada de señalización que activa a

factores de transcripción tales como NFκβ y diversas citocinas¹⁰ y al atenuar la secreción de metaloproteinasas inducidas por el Factor de Necrosis Tumoral α (TNFα).¹¹

Se ha establecido la relación inversa entre las concentraciones séricas de 25(OH)D₃ y la elevada adiposidad.¹² En el 2014, se empleó un modelo de aleatorización mendeliana bidireccional, concluyendo que si bien un IMC elevado siempre se asoció con una baja concentración de 25(OH)D₃, la situación inversa era menos probable,¹³ posibles causas para tal conclusión pueden derivarse del secuestro de la vitamina D en el tejido adiposo, dilución volumétrica por la solubilidad de la VD dentro del tejido adiposo o una combinación de ambas.¹⁴ Por lo que la Sociedad de Endocrinología ha integrado a la población de adultos y niños con IMC ≥30 kg/m² como población meritoria de tamizaje en búsqueda de deficiencia de vitamina D.¹⁵

Hay 2 líneas de investigación que surgen con respecto a la Vitamina D y la pérdida de peso. La primera, involucra a la pérdida de peso con suplementación de VD y restricción calórica, hasta el momento con evidencia escasa, ya que sólo se posee una revisión y un ensayo clínico, este último con dosis subóptima de suplementación.^{16,17} En la segunda línea de investigación se evalúa la disminución de la obesidad sin restricción calórica, únicamente con suplementación de VD, con resultados variables, evidenciando únicamente una tendencia en la disminución del IMC, pero sin efecto en la masa magra, el peso corporal u obesidad corporal.^{18, 19, 20, 21}

Hasta el momento, se conoce que en personas obesas la respuesta de la 25(OH)D a la vitamina D₃ está directamente relacionada con la dosis, requiriendo ~2.5UI/Kg para incrementar 1 IU de 25 (OH)D, la suplementación con dosis de 10,000 IU durante 21 semanas no se asoció con efectos adversos (hipercalcemia o hipercalciuria) y sí con suficiencia de VD, por lo que la tendencia actual es el reemplazo en función de peso, bajo la siguiente fórmula: Dosis adicional diaria de VD₃ (IU)=[peso (kg) x cambios deseados en

25(OH)D x 2.5] – 10.²²

Vitamina D, sensibilidad a la insulina y diabetes.

Se han estudiado mecanismos que tratan de explicar la asociación de diabetes con bajas concentraciones de vitamina D, dentro de las que se encuentran la expresión de calbindina por el calcitriol, la cual se requiere para la movilización intracelular de calcio a las células β liberando insulina, además de incrementar la síntesis y la sensibilidad de la insulina en sus tejidos diana.^{23,24} Hasta el momento se han realizado diversos estudios con la suplementación de Vitamina D y el riesgo de reducir la diabetes tipo 1 (DM1). Pitocco et al encontraron la disminución del riesgo de DM1 hasta en 86% con el consumo de más de 2,000 UI/día, sin embargo, no se demostró significancia estadística con ensayos clínicos posteriores, ya que sólo administraron suplementos orales de VD, no fue hasta el 2006 donde nuevamente Pitocco D et al realizaron un estudio con calcitriol demostrando la menor necesidad de insulina en pacientes mayores de 5 años de edad con DM1²⁵ y Li X et al evidenció el incremento de péptido C así como mejor función de la célula β con el consumo oral de $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ en 35 adultos con LADA.²⁶ En cuanto a la Diabetes tipo 2 (DM2) se ha demostrado que las concentraciones disminuidas de VD se asocian a resistencia a la insulina.²⁷ Se han realizado múltiples estudios evaluando los efectos de la ingesta de calcio y vitamina D sobre la prevención del desarrollo de DM2 y la secreción de insulina, Chiu KC et al evaluó la ingesta de VD y calcio (alimentos y suplementos) sobre la incidencia de DM2, observando que en mujeres con mayor consumo de VD (>800 UI/día) y calcio (>1,200 mg/día) el riesgo de DM2 se redujo en 33% comparado a las que reportaron menor ingesta (Calcio <600 mg/día y VD <400 IU/día),²⁷ sin embargo, el estudio contaba con múltiples variables que pudieran confundir el desenlace, como la inclusión de únicamente participantes del sexo femenino, edad variable, diferentes comorbilidades, peso, fenotipo de piel, etc. Hasta el momento los

resultados de otros estudios han sido heterogéneos.

Deficiencia de Vitamina D.

La vitamina D (VD) es una prohormona cuya estructura se deriva de la disposición anular del ciclopentanoperhidrofenantreno,²⁸ la actividad química que hace a esta molécula susceptible a los cambios estructurales inducidos por la luz ultravioleta, al calor, y el ataque de los radicales libres radica en su estructura cis-trieno.²⁹

Los seres humanos obtienen la VD de dos fuentes principales, la primera es a partir de la dieta (10%), donde es absorbida en el intestino delgado y requiere de la presencia de sales biliares para la difusión pasiva.^{30,31} La segunda (fuente principal) es a través de la producción endógena de VD por conversión fotoquímica del 7-Dehidrocolesterol (7-DHC) a previtamina D₃ en los queratinocitos de la epidermis.^{23,32} Factores biológicos como la pigmentación de la piel, el uso de bloqueador solar, la edad, así como la estación, latitud y hora del día, intervienen en este proceso.^{33,34}

Una vez que se forma la previtamina D₃, se isomeriza en vitamina D₃,³³ y es liberada al espacio extracelular donde se fija a la proteína de unión de Vitamina D (DBP) que la transporta principalmente al hígado para continuar su metabolismo.³⁵ En el parénquima hepático, sufre un proceso de hidroxilación en el carbono 25 (primer paso de activación) que favorece la conversión a 25-hidroxivitamina D₃ (25[OH]D₃), este paso es catalizado por diversas enzimas pertenecientes al citocromo P₄₅₀. La 25(OH)D₃,²³ tiene una vida media que va de 10 días hasta 3 semanas, este metabolito es el más estable por lo que es considerado como indicador del estado nutricional de la VD en el cuerpo.^{23,36}

La 25(OH)D₃ es secretada nuevamente a la circulación sanguínea y transportada por la DBP, donde es captada principalmente por el riñón e hidroxilada en el carbono 1 mediante la enzima 1- α -hidroxilasa, dando lugar a la forma metabólicamente activa: 1,25 dihidroxicolecalciferol o calcitriol

(1,25[OH]₂D₃).^{30,32,35} Una vez formado, el calcitriol se libera al torrente sanguíneo donde se une a DBP para transportarse y unirse a su receptor nuclear (VDR).^{30,35} El catabolismo del calcitriol ocurre por la enzima 24-hidroxilasa (CYP24) que lo hidroxila a ácido calcitroico el cual puede eliminarse por la orina.^{37, 38,39}

La deficiencia de VD es definida como una concentración de 25(OH)D por debajo de 20 ng/ml (50 nmol/l) e insuficiencia como concentraciones de 21-29 ng/ml (525-725 nmol/l).¹⁵ El umbral para un estado suficiente de VD corresponde a la concentración sérica mínima de 25(OH)D (>30 ng/dl) para normalizar el calcitriol, prevenir el hiperparatiroidismo secundario, optimizar la absorción intestinal de calcio y evitar anomalías de histología ósea.⁴¹

En la población mundial, se estima que más de mil millones de personas de todas las edades tiene una concentración sérica de VD menor a 30 ng/ml (75 nmol/l).⁴¹ El ENSANUT 2006 demostró que en México, la prevalencia de deficiencia de VD en adultos fue de 10%, la de insuficiencia en 20%, por lo que 70% tuvieron concentraciones normales.⁴²

Se ha postulado el aumento en las tasas de obesidad como contribución al incremento de la insuficiencia/deficiencia de Vitamina D,⁴¹ en Estados Unidos se evaluó en el 2011 la deficiencia en personas obesas siendo del 53.8% vs 33% en personas sin obesidad en su población, así también se determinó una deficiencia global de 41.8%.⁴²

Otros factores que contribuyen son los siguientes: edad, uso de bloqueador solar, pigmentación de la piel, estación, latitud y hora del día, disminución de la biodisponibilidad por malabsorción y la misma obesidad, incremento del catabolismo (uso de anticonvulsivantes, glucocorticoides, terapia antirretroviral de gran actividad), lactancia materna, disminución en la síntesis de 25(OH)D por falla hepática, pérdida urinaria de 25(OH)D aumentada por síndrome nefrótico, disminución en la síntesis de 1,25(OH)₂D₃ por enfermedad renal crónica, causas hereditarias de raquitismo, etc.³¹

Considerando que el VDR y las enzimas activadoras de la VD se expresan en una gran cantidad de tejidos y células (intestino, hueso, riñón, tejido conectivo, hígado, corazón, músculo liso y esquelético, cartílago, tejido hematolinfopoyético, órganos reproductivos, piel, Sistema Nervioso central, Sistema inmune, glándulas endocrinas, vejiga, plexo coroideo, pulmones, células endoteliales, glándula parótida y adipocitos)³⁰ resulta sencillo comprender el impacto fisiopatológico de la deficiencia de esta prohormona.

El estado deficiente se ha asociado con osteomalacia, raquitismo, osteoporosis, hiperparatiroidismo secundario, mayor riesgo de fracturas, incremento en riesgo de caídas, mayor riesgo de cáncer, infecciones respiratorias, enfermedades autoinmunes, mayor riesgo de DM1, DM2 y enfermedad cardiovascular, y si asociamos esta deficiencia vitamínica al incremento de la prevalencia de obesidad a nivel mundial podemos inferir mayor prevalencia de DM2 y enfermedad cardiovascular.^{15, 44}

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio es analítico, prospectivo, transversal, abierto. La población estuvo conformada por 84 personas, 42 pacientes con obesidad mórbida ($IMC >40 \text{ kg/m}^2$) pertenecientes a la Clínica de Obesidad del Departamento de Endocrinología del Hospital “Dr. Antonio Fraga Mouret” CMN “La Raza”, y 42 individuos sanos sin obesidad ($IMC <30 \text{ kg/m}^2$) los cuales fueron familiares o acompañantes de los pacientes. El IMC se calculó con la fórmula de Quetelet (peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la estatura en metros). Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron insuficiencia renal y/o hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad maligna activa, enfermedades óseas conocidas, ingesta de suplementos con Vitamina D, medicamentos que interfirieran en absorción o concentración de Vitamina D y uso de bloqueador o pantalla solar. Ambos grupos de estudio firmaron un consentimiento informado.

Mediante una hoja de recolección de datos se identificaron las características generales de los pacientes incluyendo peso, talla, edad, IMC, fototipo de piel y comorbilidades (Diabetes Tipo 2, Dislipidemia, Hipertensión Arterial).

La recolección de las muestras sanguíneas se obtuvo después de un ayuno de 8 horas desde abril del 2018 a julio del mismo año para ambos grupos.

Los valores de 25-Hidroxivitamina D se realizaron mediante ELISA (inmunoensayo en fase sólida ligada a enzima) basado en el principio de unión competitiva, los Kits se adquirieron del Grupo MEXLAB (código: 6001110), # de Lote VDS5523, ambos kits fueron certificados y calibrados con 2 controles y 7 estándares, obteniendo una curva semilogarítmica, el r^2 fue de 0.95 para la curva de obesos mórbidos y de 0.97 para la de individuos sin obesidad.

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central, los datos se expresaron en promedios \pm Desviaciones estándar (DE), se utilizó la prueba estadística de chi cuadrada para las variables nominales y T de

Student para las variables categóricas, en todos los casos se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. El análisis de los datos se realizó mediante el Statistical Package for Social Science versión 21.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.21.0 para Windows, Armonk, NY).

5. RESULTADOS

Se formaron los grupos de estudio respetando los criterios de inclusión y exclusión; el grupo de estudio con Obesidad Mórbida (OM) y el grupo de Voluntarios Sanos (VS), cada grupo se formó con 42 sujetos (n=42).

En el grupo de pacientes con OM, la edad media fue de 46.2 ± 11.9 años, la edad mínima fue de 19 años y la máxima de 67 años, el 81% fueron mujeres, con un IMC promedio de $48.3 \pm 9.4 \text{ kg/m}^2$, con un rango mínimo de 40 kg/m^2 y máximo de 73.6 kg/m^2 , el peso promedio fue de $128.4 \pm 25.7 \text{ Kg}$, reportándose un peso mínimo de 98 Kg y máximo de 203 Kg, la talla promedio fue de 1.61 ± 0.1 metros (Tabla I).

En cuanto al grupo de sujetos sin obesidad, la edad media fue de 46.2 ± 11.9 años, la edad mínima fue de 20 años y la máxima de 67 años, el porcentaje de mujeres fue de 78.6%, con un IMC promedio de $25.3 \pm 2.5 \text{ kg/m}^2$, el IMC mínimo en este grupo fue de 20 kg/m^2 y el máximo de 29.8 kg/m^2 , el peso promedio fue de 65.1 Kg, con peso mínimo de 49.5 kg y máximo de 88 kilogramos, la talla promedio fue de 1.6 ± 0.07 metros (Tabla I).

La distribución del Fototipo de piel en el grupo de Obesos Mórbidos fue la siguiente: Fototipo I (0%), Fototipo II (4.8%), Fototipo III (21.4%), Fototipo IV (57.1%), Fototipo V (16.7%). (Tabla II)

La distribución del Fototipo de piel en el grupo de individuos sanos con peso normal fue la siguiente: Fototipo I (0%), Fototipo II (7.1%), Fototipo III (28.5%), Fototipo IV (42.8%), Fototipo V (21.4%). (Tabla II)

Los niveles de VD fueron significativamente menores en el grupo con OM, el 100% tenía déficit de VD, siendo la concentración media de $5.48 \pm 1.14 \text{ ng/ml}$, con un rango mínimo de 2.6 ng/ml y máximo de 7.6 ng/ml con significancia estadística ($p < 0.0001$), comparado con el grupo sin obesidad, donde la concentración media de VD fue de $16.47 \pm 3.5 \text{ ng/ml}$, con un rango

mínimo de 9.7 ng/ml y máximo de 23.3 ng/ml. (tabla III)

Existe una correlación inversa entre el IMC y los niveles de Vitamina D en personas con obesidad mórbida, observándose una menor concentración de Vitamina D si el IMC es mayor a 40 kg/m² (p=0.007), (Figura 1) esta correlación no se reproduce en individuos sin obesidad (p=0.19).

14 de los 42 pacientes con Obesidad Mórbida y Deficiencia de Vitamina D tenían diagnóstico previo de Diabetes Mellitus Tipo 2 y Dislipidemia, mientras que 26 habían sido diagnosticados con Hipertensión Arterial (Figura 2, 3 y 4).

6. DISCUSIÓN

Desde hace tiempo se conoce la relación entre la deficiencia de vitamina D con problemas óseos como raquitismo y osteomalacia, en las últimas décadas se han identificado otras enfermedades no dependientes del efecto calciotrópico debido a deficiencia de Vitamina D, tales como diversos tipos de neoplasias, alteraciones inmunológicas, procesos infecciosos, resistencia a la insulina, Diabetes tipo 1 y 2, enfermedad cardiovascular, además de alteraciones musculares e incremento en el riesgo de caídas.^{25, 27, 30, 44}

Debido a las consecuencias calcémicas y no calcémicas por deficiencia de esta prohormona, diversos autores recomiendan medir las concentraciones séricas de vitamina D (especialmente en grupos de riesgo) y mantener un nivel de suficiencia (por arriba de 30 ng/ml) para evitar las enfermedades que se asocian a esta entidad.

Las personas con Obesidad son consideradas como grupo de riesgo para desarrollar deficiencia e Insuficiencia de Vitamina D (debido al secuestro del metabolito en el tejido adiposo y/o por dilución volumétrica),¹⁴ por tal motivo, la Sociedad de Endocrinología (estadounidense) sugiere el tamizaje de esta hormona en adultos y niños con IMC ≥ 30 kg/m²,¹⁵ sin embargo, hasta ahora no se ha estratificado el riesgo a mayor adiposidad, ni se han evaluado los niveles de VD en población mexicana con obesidad mórbida.

Otros autores ya han realizado investigaciones midiendo vitamina D en sujetos obesos, en el 2010, Loya-López y colaboradores⁴⁴ realizaron un estudio observacional en individuos mexicanos con diferentes grados de Obesidad, dentro de su población, 81% eran obesos mórbidos (IMC >40 kg/m²), y una gran parte de este grupo (92.9%) presentaron concentraciones séricas de 25(OH)D₃ menores a 30 ng/ml, por otro lado, Herranz Antolín y colaboradores⁴⁵ realizaron un estudio de casos y controles en sujetos españoles de raza caucásica con obesidad mórbida (n=70) y sin obesidad

(n=68) en quienes midieron calcidiol, calcio, fósforo y PTH, los resultados fueron interesantes, ya que a pesar de que los niveles Vitamina D fueron menores en obesos mórbidos respecto a personas sin obesidad (16.6 ± 8.1 ng/ml y 21.9 ± 7.3 ng/ml respectivamente) ninguno de los individuos presentó hiperparatiroidismo secundario, lo que genera controversia sobre el punto de corte de vitamina D en donde se inicia la afección del eje calciotrópico.

En el estudio que llevamos a cabo con un grupo de 42 pacientes mexicanos con obesidad mórbida ($IMC \geq 40$ kg/m²) se demostró la elevada probabilidad de que exista deficiencia de vitamina D en esta población (100% en nuestra serie), observándose rangos tan bajos como de 2.6 ng/ml, y encontrándose deficiencia severa (<10 ng/ml) en todos los sujetos, reportándose una media de 5.4 ± 1.1 ng/ml.

Inclusive, en individuos sin obesidad, los niveles de Vitamina D fueron tan bajos como de 9.7 ng/ml, encontrando una media de 16.4 ± 3.5 ng/ml, estos resultados son compatibles con la elevada prevalencia a nivel nacional reportada en el 2006 según ENSANUT (10% de la población)⁴² y a la estadística mundial que actualmente considera la enfermedad como “pandemia”.

Por la asociación entre enfermedades metabólicas y cardiovasculares en personas con bajos niveles de calcidiol y Obesidad, decidimos evaluar la frecuencia de Diabetes tipo 2, Dislipidemia e Hipertensión arterial en el grupo de Obesos mórbidos con Deficiencia de Vitamina D, a diferencia de lo que se describe en diferentes fuentes bibliográficas,^{20, 24, 26, 27} las enfermedades metabólicas (DT2 y dislipidemia) fueron menos frecuentes en nuestra serie, reportándose solo 14 casos entre los 42 sujetos, la Hipertensión, por otro lado, fue el problema médico más frecuente (26 de 42 individuos), situación que idea una asociación entre deficiencia de vitamina D y enfermedad vascular.

Si bien es cierto que el objetivo de nuestro estudio no fue evaluar el efecto de la deficiencia de Vitamina D en el eje calcio-fósforo, es importante darle continuidad a la investigación, ya que las concentraciones de calcidiol fueron muy bajas en el grupo con obesidad mórbida situándose como un factor de riesgo importante para enfermedad ósea metabólica.

7. CONCLUSIONES.

Se confirma la elevada prevalencia de deficiencia de Vitamina D en los grupos estudiados (obesos mórbidos y sanos sin obesidad), aunque la concentración de esta hormona fue significativamente menor en individuos con Obesidad mórbida.

En nuestra población, es primordial realizar tamizaje de forma habitual a individuos con factores de riesgo como aquellos con Obesidad y valorar la realización del estudio en individuos sanos.

Debido a la deficiencia severa de Vitamina D (<10 ng/ml) en el grupo de sujetos con obesidad mórbida, es importante evaluar la influencia de este factor en el desarrollo de la enfermedad óseo metabólica en futuras investigaciones.

La deficiencia de Vitamina D pudiera tener efectos cardiovasculares y metabólicos en individuos con obesidad mórbida, sin embargo, se requieren más estudios en nuestra población para demostrarlo.

8. BIBLIOGRAFÍA.

1. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
2. Fleming NG, Robinson T, Thomson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2013; 384(9945): 766–81.
3. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Instituto Nacional de Salud Pública. México, 2013.
4. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 2007; 131:242-56.
5. Li J, Byrne ME, Chang E, et al. Teegarden, 1a, 25 Dihydroxyvitamin D3 hydroxylase in adipocytes. *J. Steroid Biochem. Mol Biol*. 2008; 112 (1-3):122-26.
6. Rynanen J, Neme A, Toumainen TP, et al. Changes in vitamin D target gene expression in adipose tissue monitor the vitamin D response of human individuals. *Mol Nutr Food Res*. 2014; 58: 2036-45.
7. Sergeev IN. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 induces Ca²⁺- mediated apoptosis in adipocytes via activation of calpain and caspase-12. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 384: 18-21.
8. Ding C, Wilding JPH, Bing C. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 protects against macrophage-induced activation of NFκβ and MAPK signalling and chemokine release in human adipocytes. *PLoS One*. 2013; 8(4): e61707
9. Mocanu V, Oboroceanu T, Zugun-Eloae F. Current status in vitamin D and regulatory T cells-immunological implications. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2013; 117(4):965-73
10. Ahmad R. Al-Mass A, Atizado V, et al. Elevated expression of the toll like receptors 2 and 4 in obese individuals; its significance for obesity-

- induced inflammation. *J Inflamm Lond*. 2012; 9(1):48-55
11. Lorente-Cebrian S, Eriksson A., Dunlop T, Mejhert N, Dahlman I, Astrom G, et al. Differential effects of 1alpha, 25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes. *Eur. J. Nutr*. 2012; 51:335–42.
 12. Gonzalez L, Ramos-Trautmann G, Diaz-Luquis G, Perez CM, et al. Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutrition Research*. 2015; 35(4):287–93.
 13. Vimalaswaran KS, Cavadino A, Berry DJ, Jorde R, Dieffenbach AK, Lu C, et al. Association of vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: A mendelian randomisation study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2014; 2(9):719–29.
 14. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*. 2012; 20:1444-48.
 15. Holick M, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon C, Hanley DA, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice. Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96: 1911–30.
 16. Soares MJ, Chan She Ping-Delfos W, Ghanbari MH. Calcium and vitamin D for obesity: A review of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2013; 65(9): 994–1004.
 17. Mason C, Xiao, L, Imayama I, Duggan C, Wang CY, Korde L, et al. Vitamin D3 supplementation during weight loss: A double-blind randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2014; 99(5):1015–25.
 18. Mora N, Rieke K, Plitcha J, Segura A, Leehey D, et al. 25-Hydroxyvitamin D supplementation and BMI change: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Obesity and Weight Loss Therapy*. 2013; 3(4): 181–99.
 19. Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J. Vitamin D

- supplementation and body weight status: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*. 2014;15(6): 528–37.
20. Sadiya A, Ahmed SM, Carlsson M, Tesfa Y, George M, Ali SH, et al. Vitamin D supplementation and body composition in persons with obesity and type 2 diabetes in the UAE: A randomized controlled double-blinded clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2015; 10: 1–6.
 21. Thomas DT, Wideman L, & Lovelady CA. Effects of calcium and resistance exercise on body composition in overweight premenopausal women. *Journal of the American College of Nutrition*. 2010; 29(6): 604–11.
 22. Drincic A, Fuller E, Heaney RP, and Armas L. Vitamin D Response in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12):4845–51.
 23. Zuluaga ENA, Alfaro VJM, et al. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Med & Lab*. 2011; 17 (5-6):211-46.
 24. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D and diabetes. *Rheum Dis Clin N Am*. 2012; 38:179-206
 25. Pitocco D, Crino A, Di Stasio E et al. The effects of calcitriol and nicotinamide on residual pancreatic beta-cell function in patients with recent-onset type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2006; 23 (8):920-23.
 26. Li X, Liao L, Yan X, et al. Protective effects of 1-alpha hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev* 2009; 25 (5): 411-16.
 27. Chiu KC, Chu A, Go VLW, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79:820-25.
 28. Bendik I, Friedel A, et al. Vitamin D: a critical and essential micronutrient for human health. *Front Phys*. 2014; 5:1-14.
 29. Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical

- environment. *Endocrinol Metab Clin N AM*. 2010; 39:271-86.
30. Grooper SS. *Advanced nutrition and human metabolism*. 5^a ed. Canadá: Wadsworth Cengage Learning; 2009.
 31. Combs GF jr. *The vitamins*. 4^a ed. USA: Elsevier; 2012.
 32. Halhali A, DeSantiago S, Díaz L, et al. Vitamina D. En: Bourges RH, Casanueva E. Editores. *Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana*. 1^a Ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2005. pp. 41-54.
 33. Martínez AO, López-Huertas FS, Suárez OMD. Vitamina D. En: Gil HA. Editor. *Tratado de Nutrición*. Tomo I. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. 2^a edición. Madrid: editorial Médica Panamericana; 2010. pp. 571-92.
 34. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357:266-81.
 35. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, et al. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010; 39:243-53.
 36. Holick MF. Vitamin D. En: Shils ME, Olson JA, Shicke M, Ross AC. Editores. *Nutrición en salud y enfermedad*. 9^a edición. México: McGraw-Hill; 2012. pp. 392-401
 37. Omdahl JL, Morris HA, May BK. Hydroxylase enzymes of the vitamin D pathway: expression, function and regulation. *Annu Rev Nutr* 2012; 22: 139-66.
 38. Norman AW, Mizwicki MT, Normal DPG. Steroid hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model. *Nat Rev Drugs Discov* 2004; 3: 27-41.
 39. Wranicz J, Szostak-Wegierek. Health outcomes of vitamin D. Part I. Characteristics and classic role. *Rocz Pantsw Zakl Hig*. 2014; 65 (3):179-84.
 40. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2006; 29:650-56.
 41. Cianferotti L, Marcocci C. Subclinical vitamin D deficiency. *Best Pract*

- Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26(4):523-37.
42. Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition Research* 2011; 31: 48–54
 43. Flores M, Sánchez LM, Macías N, Lozada A, Díaz E, et al. Concentraciones séricas de vitamina D en niños, adolescentes y adultos mexicanos. Resultados de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2011.
 44. Loya-López GM, Godínez-Gutiérrez SA, Chiquete E, Valerdi-Contreras L, Taylor-Sánchez V. Niveles de Vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2011; 19 (4): 140-45.
 45. Herranz S, García MC, Álvarez V. Concentraciones deficientes de Vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. *Endocrinol Nutr*. 2010; 57 (6): 256-61.

9. ANEXOS

Tabla I.

Características demográficas de la población.

	Voluntarios Sanos (n=42)	Obesos Mórbitos (n=42)	p
Edad	46.7 ± 12.3	46.2 ± 11.9	0.81
Peso (kg)	65.1 ± 9.2	128.4 ± 25.7	0.0001*
Talla (m)	1.6 ± 0.07	1.59 ± 25.2	0.059
IMC (kg/m ²)	25.3 ± 2.5	48.3 ± 9.4	0.0001*

Los resultados son expresados en promedio ± desviación estándar (DE). Prueba de T de Student *p<0.05 fue utilizada para establecer diferencias estadísticamente significativas.

Tabla II.

Fototipo de Fitzpatrick en Voluntarios sanos y Obesos mórbidos.

Fototipo	Voluntarios Sanos (n=42)	Obesos Mórbidos (n=42)
I	0 (0%)	0 (0%)
II	3 (7.1%)	2 (4.8%)
III	12 (28.5%)	9 (21.4%)
IV	18 (42.8%)	24 (57.1%)
V	9 (21.4%)	5 (16.7%)

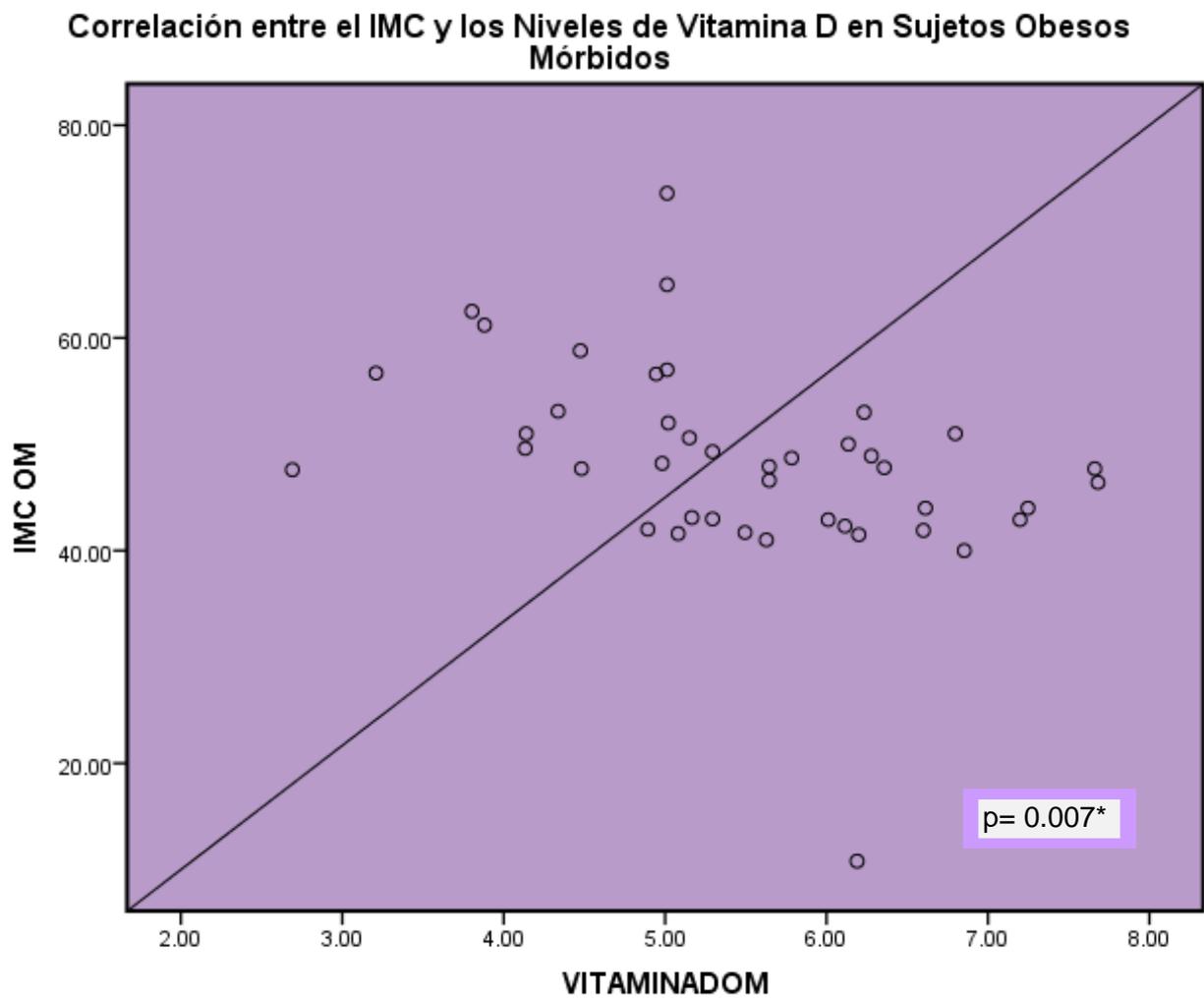
Tabla III.

Concentraciones séricas de 25 Hidroxivitamina D en sujetos obesos mórbidos y no obesos.

	Voluntarios Sanos (n=42)	Obesos Mórbidos (n=42)	p
Vitamina D (ng/ml)	16.4 ± 3.5	5.4 ± 1.1	0.0001*

Los resultados son expresados en promedio ± desviación estándar (DE). Prueba de T de Student
*p<0.05 fue utilizada para establecer diferencias estadísticamente significativas.

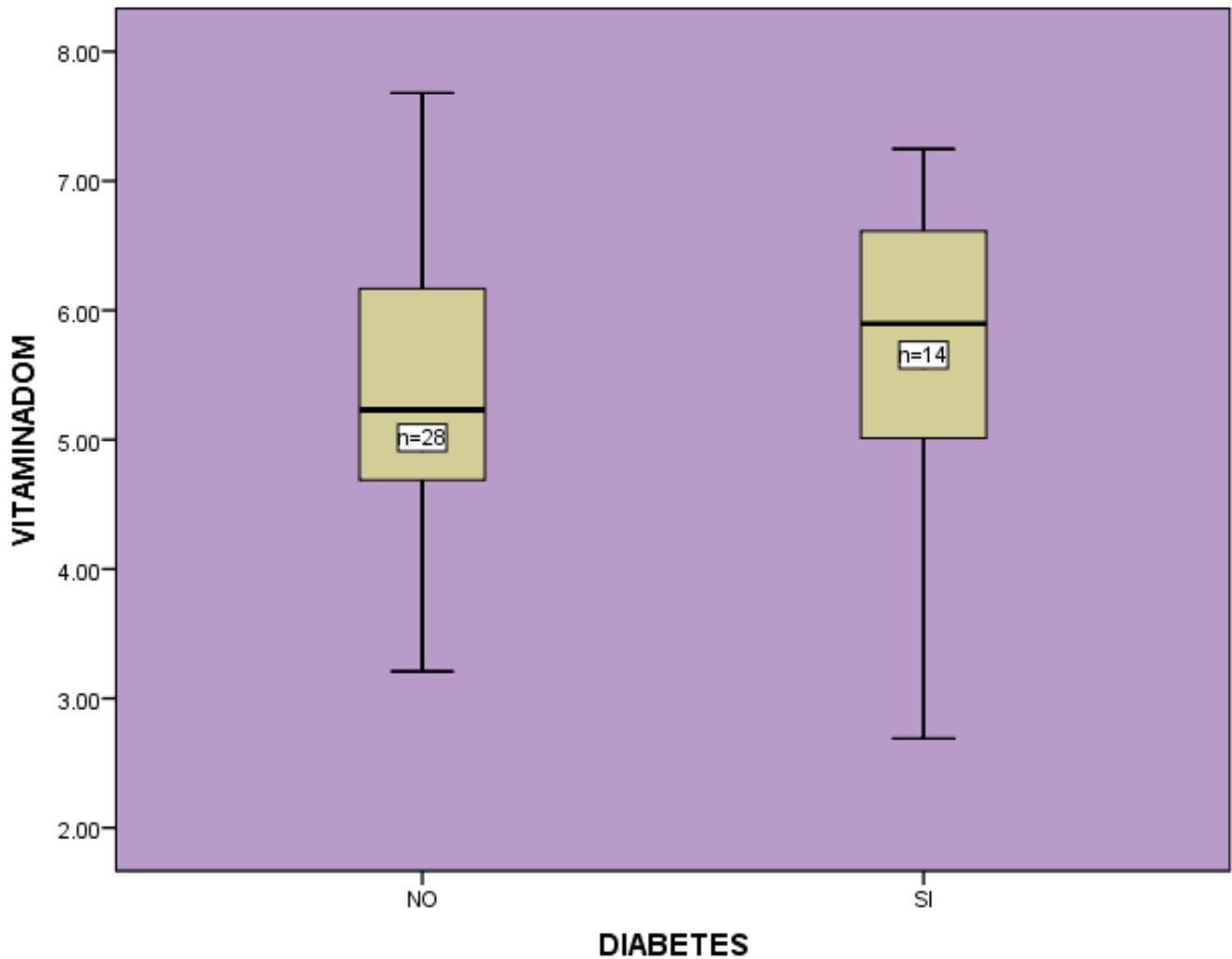
Figura 1.



Se realizó una correlación de Pearson, * $p < 0.05$ fue utilizada para establecer diferencias estadísticamente significativas.

Figura 2.

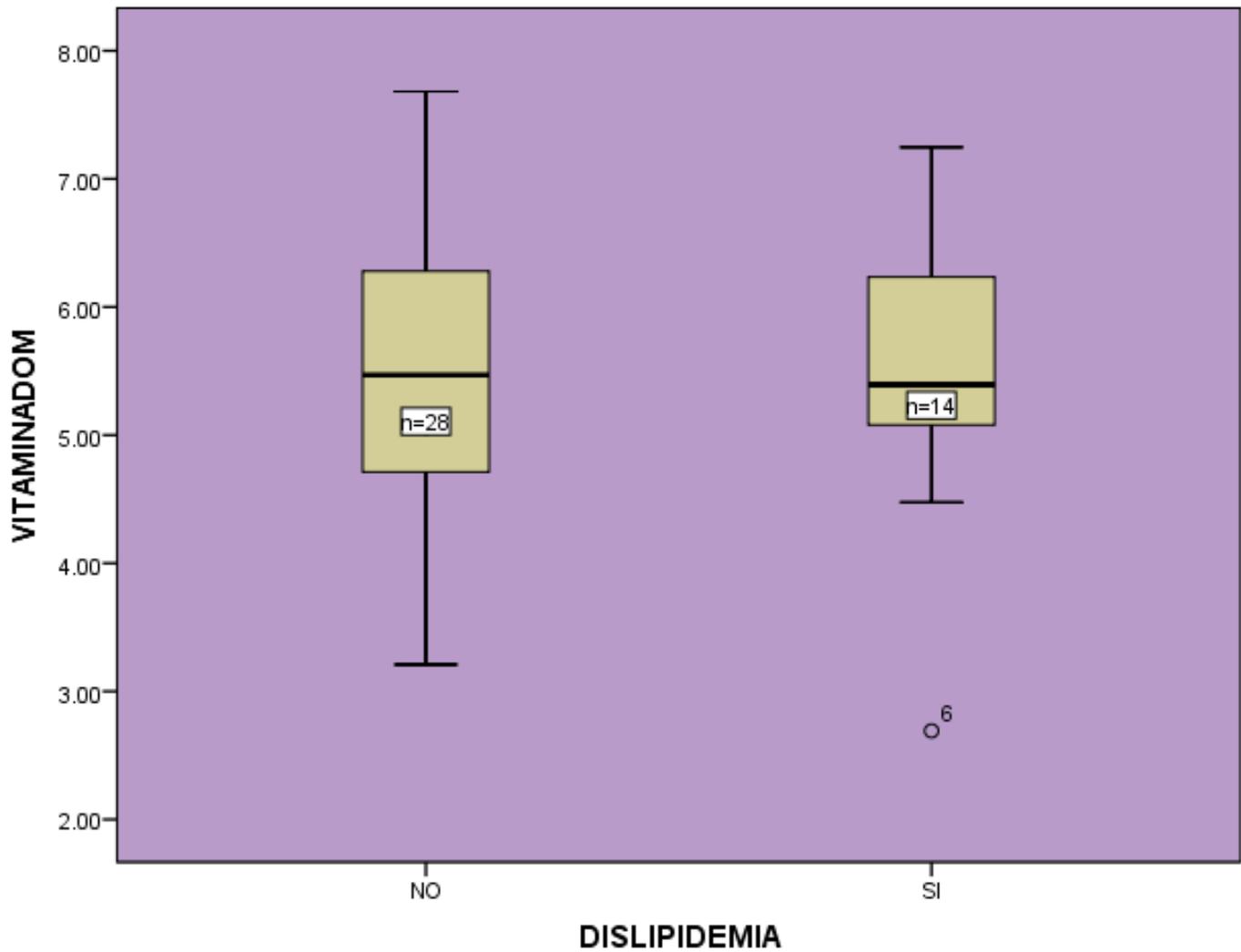
Frecuencia de DM2 y Deficiencia de Vitamina D en sujetos Obesos Mórbidos



Gráfica de caja y bigote, en la cual se aprecia una media de vitamina D menor en el grupo de obesos mórbidos sin Diabetes tipo 2.

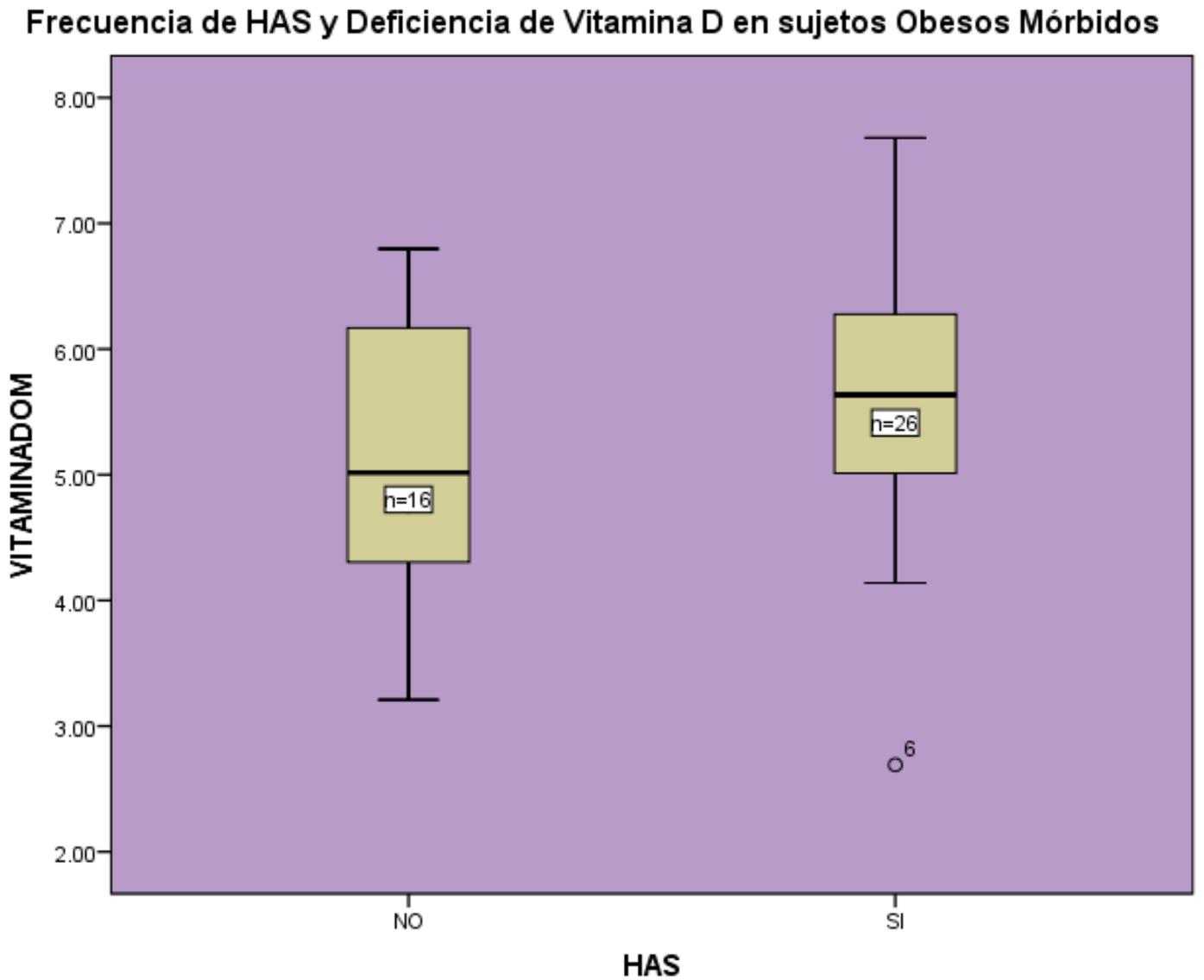
Figura 3.

Frecuencia de Dislipidemia y Deficiencia de Vitamina D en sujetos Obesos Mórbidos



Gráfica de caja y bigote, en la cual se aprecia una media de vitamina D menor en el grupo de obesos mórbidos sin Dislipidemia.

Figura 4.



Gráfica de caja y bigote, en la cual se aprecia una media de vitamina D menor en el grupo de obesos mórbidos con Hipertensión arterial.