



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA DE QUÍMICA FÁRMACÉUTICO BIOLÓGICA**

Asociación de la vitamina D no suplementada y los biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes diabéticos: una revisión sistemática y meta-análisis

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FÁRMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A

ILSE MONROY MÉNDEZ

JURADO DE EXAMEN

**DIRECTORA: M. EN C. LIZETT CASTREJÓN DELGADO
ASESORA: DRA. MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ
ASESOR: DR. OSVALDO DANIEL CASTELÁN MARTÍNEZ
Ciudad de México 2022**





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.

A mis padres; Gerardo y Araceli, por ser pilares fundamentales en mi vida, por siempre impulsarme a superarme y dar lo mejor de mi cada día, a mis hermanos que a pesar de todo sé que siempre estarán y están ahí, por último a mis sobrinas que son el motor de mi vida.

Agradezco a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la FES Zaragoza, UNAM por la asesoría metodológica.

CONTENIDO

1.	RESUMEN.....	5
2.	ABSTRACT.....	6
3.	INTRODUCCIÓN.....	7
4.	MARCO TEÓRICO	9
4.1.	DIABETES.....	9
4.1.1.	Diabetes tipo 1	9
4.1.2.	Diabetes tipo 2	12
4.2.	DIABETES Y VITAMINA D.....	13
4.2.1.	Efecto de la vitamina D sobre la resistencia a la insulina	14
4.3.	VITAMINA D.....	16
4.4.	VITAMINA D COMO ANTIOXIDANTE	18
4.5.	ESTRÉS OXIDATIVO.....	22
4.5.1.	Daño oxidativo al ADN.....	23
4.5.2.	Daño oxidativo a Lípidos.....	23
4.5.3.	Daño oxidativo a Proteínas.....	23
4.5.4.	Productos finales de glicación avanzada (AGEs)	24
4.5.5.	Medición del estrés oxidativo.....	24
4.6.	ESTRÉS OXIDATIVO Y DIABETES.....	25
4.6.1.	VÍAS MOLECULARES QUE CONTRIBUYEN AL EO EN LA DIABETES .	26
4.6.1.1.	Glucólisis	26
4.6.1.2.	AGEs	26
4.6.1.3.	Formación de diacilglicerol y activación de PKC	26
4.6.1.4.	Vía de la Hexosamina.....	27
4.6.1.5.	Vía del Poliol.....	27
4.6.1.6.	Células β y secreción de insulina	27

4.6.1.7. Resistencia a la insulina	29
4.7. REVISIONES SISTEMÁTICAS	31
4.7.1. REVISION DE LA LITERATURA	34
5. PROBLEMA.....	37
6. OBJETIVO.....	38
7. MÉTODOS.....	38
7.1. Estrategia de búsqueda.....	38
7.2. Selección de estudios.....	39
7.3. Recopilación de datos	40
7.4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	40
7.5. Métodos estadísticos.....	40
8. RESULTADOS	41
8.1. Búsqueda de literatura	41
8.2. Descripción de estudios	43
8.3. Resultados de los marcadores de estrés oxidativo y vitamina D.....	46
8.4. Evaluación de la calidad de los estudios	46
8.5. Metaanálisis de las correlaciones.....	50
9. DISCUSIÓN.....	51
10. CONCLUSIÓN.....	58
11. PERSPECTIVAS	58
12. REFERENCIAS	59
13. MATERIAL SUPLEMENTARIO	68
13.1. Anexo 1. Lineamientos PRISMA	68
13.2. Anexo 2.....	70
13.3. Anexo 3.....	70

1. RESUMEN

Antecedentes: La diabetes es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia persistente, la cual conduce a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). La evidencia sugiere que la vitamina D (vitD) tiene roles significativos en la síntesis y liberación de insulina. También, se ha demostrado que la vitamina D tiene propiedades antioxidantes, su deficiencia en pacientes con diabetes se asocia con niveles altos de biomarcadores de estrés oxidativo (EO), el cual promueve la disfunción de las células β -pancreáticas reduciendo la secreción de insulina, agravando la hiperglucemia y aumentando la producción de ERO, aunque la información es inconsistente.

Objetivo: Sintetizar el conocimiento sobre la asociación de la vitamina D no suplementada y los biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes tipo 1 y 2, a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de estudios observacionales de acuerdo con el acrónimo PECOS. La asociación de los niveles de la vitD con EO fue estimada considerando el tamaño del efecto basado en los coeficientes de correlación, la correlación agrupada fue estimada con un intervalo de confianza al 95% (IC95%). El metaanálisis de las correlaciones se realizó utilizando el software MedCalc versión 20.027.

Resultados: Se incluyeron ocho artículos en el análisis cualitativo observando diversidad en los métodos para medir los biomarcadores de EO y vitamina D. Así mismo, se reportan correlaciones positivas y negativas, con asociaciones débiles o moderadas. El metaanálisis mostró una correlación negativa entre los valores del marcador lipoproteínas de baja densidad oxidadas (ox-LDL) y los valores de vitD ($r = -0.233$; IC95%, -0.674 a 0.330 ; $p = 0.442$; $I^2 = 95.36\%$).

Conclusión: La evidencia sobre la asociación de la vitamina D no suplementada y los biomarcadores de EO en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 no es concluyente. El metaanálisis con ox-LDL mostró una correlación negativa sin significancia estadística.

Palabras clave: Diabetes tipo 1, Diabetes tipo 2, vitamina D, deficiencia de vitamina D, estrés oxidativo.

2. ABSTRACT

Background: Diabetes is a chronic metabolic disorder characterized by persistent hyperglycemia, which leads to increased production of reactive oxygen species (ROS). Evidence suggests that vitamin D (vitD) has significant roles in insulin synthesis and release. Also, it has been shown that vitD has antioxidant properties, its deficiency in patients with diabetes is associated with high levels of oxidative stress (OS) biomarkers, this in turn promotes pancreatic β -cell dysfunction by reducing insulin secretion, aggravating hyperglycemia and increasing ROS production, although information is inconsistent.

Objective: Synthesize knowledge about the association of non-supplemented vitamin D and oxidative stress biomarkers in patients with type 1 and 2 diabetes, through a systematic review and meta-analysis.

Methodology: A systematic bibliographic search of observational studies was carried out according to the acronym PECOS. The association of vitD levels with OS was estimated considering the effect size based on the correlation coefficients, the pooled correlation was estimated with a 95% confidence interval (95%CI). The meta-analysis of the correlations was performed using the MedCalc software version 20.027.

Results: Eight articles were included in the qualitative analysis, observing diversity in the methods to measure biomarkers of EO and vitamin D. Likewise, positive and negative correlations are reported, with weak or moderate associations. The meta-analysis showed a negative correlation between oxidized low-density lipoproteins (ox-LDL) marker values and vitD values ($r = -0.233$; 95% CI, -0.674 to 0.330 ; $p = 0.442$; $I^2 = 95.36\%$).

Conclusion: The evidence on the association of non-supplemented vitamin D and OS biomarkers in patients with type 1 and 2 diabetes is inconclusive. The meta-analysis with ox-LDL showed a negative correlation without statistical significance.

Keywords: Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, vitamin D, vitamin D deficiency, oxidative stress.

3. INTRODUCCIÓN

La diabetes es un trastorno metabólico crónico caracterizado por hiperglucemia persistente, que puede ser debida a una acción insuficiente de la insulina, resistencia a las acciones periféricas de la insulina o ambos. Su patogenia involucra factores genéticos y ambientales. La diabetes es un tema de suma importancia por ser la segunda causa de muerte en México ya que no se cuenta con un esquema de tamizaje preciso para su identificación ni cultura de prevención y cuidado ante esta importante enfermedad.

Por otro lado, la deficiencia de vitamina D (vitD) se asocia no solo con enfermedades del sistema esquelético, algunos autores sugieren que la insuficiencia de vitD (IVD) es un factor de riesgo de diabetes tipo 2 (DT2). Se ha demostrado que la vitD trabaja directamente con receptores de las células β -pancreáticas lo cual ayuda a modular los niveles de insulina pudiendo afectar o beneficiar a los pacientes con diabetes. La vitD es una hormona que ayuda a mantener el metabolismo del calcio y el fosfato manteniendo la homeostasis del cuerpo. Su deficiencia se asocia con enfermedades como esquizofrenia, desmineralización de huesos, artritis, hipertensión y diabetes. La vitD se obtiene de manera exógena por medio de los alimentos como el pescado, atún y salmón, pero la mayor obtención de vitD es de manera endógena a través de la exposición dérmica a los rayos UV-B. También, algunos estudios han demostrado que la vitD tiene propiedades antioxidantes, por lo que posiblemente puede contribuir al mantenimiento de la homeostasis corporal. Se ha observado que la deficiencia de vitD se asocia con niveles altos de biomarcadores de estrés oxidativo (EO).

El EO es una alteración bioquímica que genera el desequilibrio entre la producción de especies reactivas y antioxidantes, a favor de las primeras promoviendo el daño oxidativo de las biomoléculas y alteraciones en la fisiología celular. Se ha demostrado que el EO se asocia con diversas patologías, como enfermedades neurodegenerativas, cerebrovasculares, hipertensión y DT2. Las especies reactivas se generan normalmente como subproducto del metabolismo aeróbico del cuerpo y son necesarias para mantener los procesos metabólicos, pero su exceso provoca efectos nocivos en el cuerpo humano.

La evidencia señala que existe una relación entre las especies reactivas de oxígeno (ERO) y la diabetes, induciendo la inactivación del mecanismo de señalización entre el receptor de insulina y el transporte de glucosa lo cual puede conducir a la resistencia a la insulina, un componente de la diabetes. Así mismo, la hiperglucemia conduce a una mayor producción de ERO y esto a su vez a una captación insuficiente de la glucosa por los músculos y las células grasas. El EO promueve la disfunción de las células β -pancreáticas reduciendo la secreción de insulina agravando la hiperglucemia, aumentando la producción de ERO lo cual daña el ADN y las proteínas. Los pacientes con diabetes producen en gran cantidad ERO y tienen una menor cantidad antioxidante.

En este contexto es necesario tener un conocimiento amplio y preciso respecto a los diferentes estudios realizados sobre la relación de la vitD con el EO en pacientes con diabetes, una de las mejores estrategias metodológicas para dicho objetivo es realizar revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis.

Al respecto, se encontraron tres RS sobre esta temática, no obstante, ninguna precisa la asociación de la vitD con el EO sin el uso de suplementos, por lo que es necesario presentar información clínicamente confiable y que contribuya al conocimiento sobre la relación entre vitD y el EO en pacientes diabéticos.

Por tal motivo, el propósito de la presente revisión es presentar una síntesis del conocimiento de la asociación del estado de la vitD y los marcadores del EO en pacientes con diabetes a través de una revisión sistemática y metaanálisis.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. DIABETES

La diabetes es un trastorno metabólico crónico caracterizado por el aumento persistente de las concentraciones de glucosa en sangre (hiperglucemia), que puede ser debida a una acción insuficiente de la insulina, resistencia a las acciones periféricas de la insulina o ambos. Los dos tipos principales de diabetes son tipo 1 (DT1) y tipo 2 (DT2). Su patogenia involucra factores genéticos y ambientales¹, los cambios en el estilo de vida, como una dieta poco saludable y la inactividad física, están fuertemente asociados con la creciente prevalencia de esta enfermedad². La persistencia a largo plazo de los trastornos metabólicos puede provocar susceptibilidad a complicaciones específicas. La diabetes se asocia con una amplia gama de presentaciones clínicas, desde asintomáticas hasta cetoacidosis o coma, según el grado de trastorno metabólico¹. La hiperglucemia grave se identifica con síntomas clásicos como poliuria, polidipsia, fatiga, pérdida de rendimiento, pérdida de peso, alteraciones visuales y susceptibilidad a infecciones. Una hiperglucemia crónica causa trastornos de la secreción y/o acción de la insulina, asociado con daños a largo plazo y trastornos funcionales de tejidos y órganos³.

La creciente prevalencia de la diabetes y prediabetes requiere un cribado específico para detectarla, para dar inicio temprano de medidas de prevención y retraso de su progresión³. La característica común de este grupo de enfermedades es una deficiencia de la acción de la insulina, que conduce a anomalías en casi todo el sistema metabólico, incluido el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas¹.

4.1.1. Diabetes tipo 1

Es un trastorno de la secreción de insulina a través de la destrucción de las células β -pancreáticas, mediada primordialmente por medios inmunitarios, con una deficiencia de insulina de manera absoluta en la mayoría de los casos. La presencia de autoanticuerpos también es predictora para el desarrollo de DT1³.

Más del 90% de las personas con DT1 recién diagnosticada tienen anticuerpos medibles contra proteínas de células β específicas, que incluyen insulina, glutamato descarboxilasa, antígeno de islote 2, transportador de zinc 8 y tetraspanina-7. Sin

embargo, cuanto más se aprende sobre la enfermedad, menos parece que se sabe realmente. Lo que antes parecía un único trastorno autoinmune, con raíces en el ataque mediado por células T de las células β productoras de insulina, ahora se reconoce como el resultado de una interacción compleja entre factores ambientales y el microbioma, el genoma, el metabolismo y los sistemas inmunitarios que varían entre casos individuales⁴.

La patogenia de la DT1 es el resultado de una interacción compleja entre las células β -pancreáticas y los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Se cree que el desarrollo de la DT1 se inicia por la presentación de péptidos de células β por células presentadoras de antígeno (CPA). Las CPA que llevan estos autoantígenos migran a los ganglios linfáticos pancreáticos donde interactúan con los linfocitos T CD4+ autorreactivos, que a su vez median la activación de los linfocitos T CD8+ autorreactivos. Los T CD8+ activados regresan al islote y lisan las células β que expresan autoantígenos inmunogénicos en moléculas de superficie de clase I del complejo principal de histocompatibilidad. La destrucción de las células β se ve agravada por la liberación de citocinas proinflamatorias y ERO de las células inmunitarias innatas (macrófagos, células asesinas naturales y neutrófilos). Todo este proceso se ve amplificado por defectos en linfocitos T reguladores, que no suprimen eficazmente la autoinmunidad. Las células T activadas dentro del ganglio linfático pancreático también estimulan a los linfocitos B para que produzcan autoanticuerpos contra las proteínas de las células β . Estos autoanticuerpos se pueden medir en la circulación y se consideran un biomarcador definitivo de la DT1. La cuestión es si existe un desencadenante de la respuesta inmune contra las células β o si la respuesta inmune es un evento estocástico aleatorio⁴ (Figura 1).

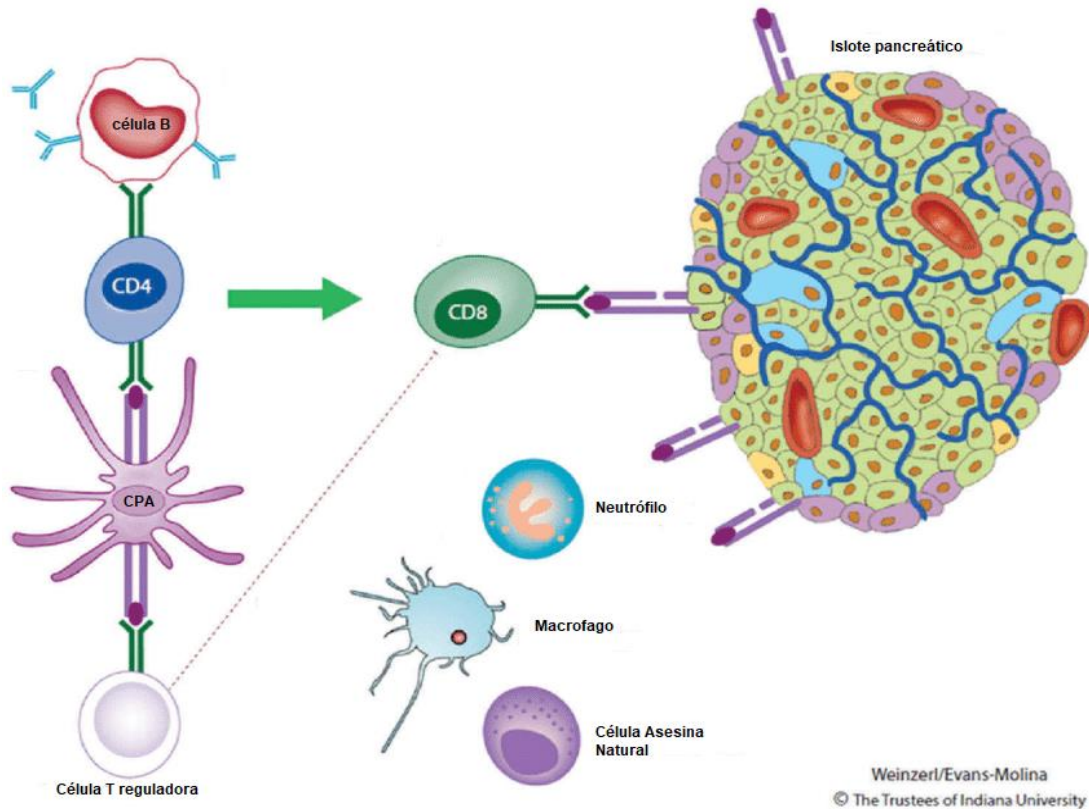


Figura 1. Immunopatogénesis de la diabetes tipo 1. Tomado de Dimeglio et al., 2019⁴

En 1984, George Eisenbarth desarrolló un modelo conceptual para la patogénesis de la DT1 que todavía se utiliza hoy en día. Los desafíos para este modelo, teniendo en cuenta la creciente complejidad de la DT1, incluyen los siguientes: desencadenar eventos inmunes que podrían ocurrir prenatalmente (A); gran variación en la masa y función de las células β iniciales, los defectos en una o en ambas podrían programarse en el desarrollo (B); el inicio de la autoinmunidad se mide mediante autoanticuerpos, pero otras anomalías inmunológicas probablemente preceden a la presencia de anticuerpos pancreáticos detectables (C); el entorno del paciente podría afectar el curso completo de su enfermedad (D); La pérdida de células β podría recaer o remitir (E); la disglucemia ocurre antes del diagnóstico clínico (F); la disminución de la función de las células β podría no reflejar la disminución de la masa de las células β ; no se han establecido métodos para medir la masa de las células β (G); y el péptido C residual es detectable en muchas personas que tienen DT1 de larga duración (H). Además, la progresión a través de las etapas A - C es heterogénea y se verá afectada por

características inmunes, genéticas, ambientales y demográficas clave; es decir, edad, índice de masa corporal⁴ (Figura 2).

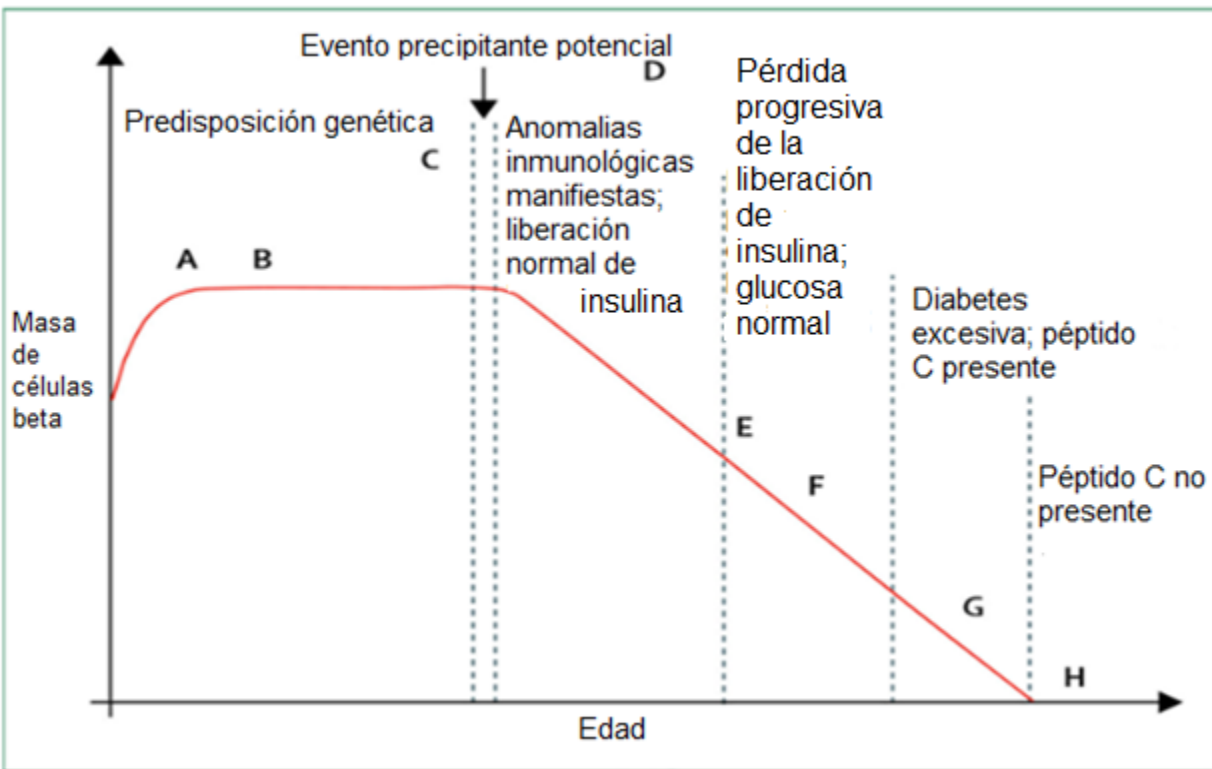


Figura 2. Historia natural de la DT1. Tomado de Dimeglio et al., 2019⁴

4.1.2. Diabetes tipo 2

Es una enfermedad crónica, heterogénea, multifactorial y progresiva caracterizada por resistencia a la insulina heredada o adquirida, y alteraciones cualitativas y cuantitativas de la secreción de insulina⁵. Hay una disminución en el efecto de la insulina (resistencia a la insulina), con pérdida progresiva de la función de las células β , a menudo inicialmente con una deficiencia relativa de insulina y típicamente una interrupción de la secreción de insulina dependiente de la glucosa³.

Aunque se desconocen las etiologías específicas, la mayoría, pero no todos los pacientes con DT2 tienen sobrepeso u obesidad. El exceso de peso en sí mismo causa algún grado de resistencia a la insulina. Los pacientes que no tienen obesidad o sobrepeso por criterios tradicionales pueden tener un porcentaje mayor de grasa corporal distribuida predominantemente en la región abdominal, ocurre con más

frecuencia en mujeres con diabetes gestacional (DG) previa, con hipertensión o dislipidemia, con síndrome poliquístico variable y en ciertos subgrupos raciales/étnicos⁶.

Además, la pérdida de la primera fase de liberación de insulina, la pulsación anormal de la secreción de insulina basal y el aumento de la secreción de glucagón también aceleran el desarrollo de DT2, aunque estos pacientes generalmente son independientes de la insulina exógena, pueden necesitarla cuando los niveles de hiperglucemia no están bien controlados con dieta o fármacos hipoglucemiantes orales⁷.

La clasificación de la diabetes es importante para determinar la terapia, pero algunas personas no pueden clasificarse claramente como personas con DT1 o DT2 en el momento del diagnóstico⁶.

Finalmente, con los estilos de vida cambiantes y el aumento de la obesidad, la prevalencia de diabetes ha aumentado en todo el mundo por lo que se ha considerado a la diabetes como una epidemia mundial. La Federación Internacional de Diabetes estima que 1 de cada 11 adultos entre 20 y 79 años tenía diabetes en todo el mundo en 2015. La prevalencia mundial de diabetes fue de 425 millones en 2017. Con el aumento de la edad, también aumenta la prevalencia de diabetes. Aproximadamente el 25% de la población mayor de 65 años tiene diabetes⁸.

4.2. DIABETES Y VITAMINA D

La vitamina D (vitD) clásicamente se asoció con el metabolismo del calcio, fósforo y con la mineralización ósea; sin embargo, de manera reciente se han acumulado numerosos conocimientos sobre la participación de la vitD en diversas funciones. Su deficiencia se asocia no solo con enfermedades del sistema esquelético sino con otras enfermedades como la diabetes. Algunos autores mencionan que la vitD apoya a la glucosa a su homeostasis y que es inversamente proporcional al nivel de hemoglobina glucosilada en la DT2, sugiriendo su suficiencia como un factor de riesgo. En este sentido, se ha estudiado a la vitD en el metabolismo de la glucosa, en donde interviene en la secreción de insulina y en la acción de esta en tejidos periféricos, su papel inmunomodulador y de

control en la inflamación podría participar en el estado crónico inflamatorio asociado con DT2⁹.

La deficiencia de vitD (DVD) se ha asociado con una disminución de la liberación de insulina, resistencia a la insulina y DT2 en estudios experimentales y epidemiológicos¹⁰. El mecanismo de acción de la vitD en la DT2 se cree no sólo esta mediada por la regulación de los niveles plasmáticos de calcio, que regulan la síntesis y secreción de la insulina, sino también a través de una acción directa sobre la función de las células β -pancreáticas¹¹.

Estudios en animales demuestran que la 1- α -25-dihidroxitamina D3 (vitD) estimula la célula β -pancreática para secretar insulina. El receptor de la vitD (RVD) puede estar presente en las células β -pancreáticas y en muchos órganos lo que sugiere que sus metabolitos pueden tener efectos extra esqueléticos¹⁰.

El descubrimiento del RVD y la proteína de unión de la vitD (1- α -hidroxilasa) (PUVD) en el tejido pancreático y lo más específicamente en las células β , ha reforzado la conexión entre la vitD y DT2¹². Ciertas investigaciones muestran que la DVD puede tener efectos negativos en la intolerancia a la glucosa, la secreción de insulina y la DT2, ya sea directamente a través de la activación del RVD o indirectamente a través de hormonas calcémicas e inflamación. Mientras la 1- α -hidroxilasa y el RVD están presentes en las células β -pancreáticas, la vitD tiene roles significativos en la síntesis y liberación de insulina. Tiene influencia a la sensibilidad a la insulina mediante el control del flujo de calcio a través de la membrana en las células β y los tejidos diana de insulina periférica⁷.

Existe alguna evidencia de que los polimorfismos en el gen VDR pueden estar asociados con esta patogénesis, lo que sugiere que es probable que la vitD contribuya directamente al metabolismo de la glucosa¹³ (Figura 3).

4.2.1. Efecto de la vitamina D sobre la resistencia a la insulina

Estudios en ratones que carecen de un RVD funcional muestran una secreción de insulina alterada después de una carga de glucosa. Este deterioro parece estar asociado con una disminución de la síntesis de insulina por parte de las células β , lo que resulta en una reducción de la cantidad de insulina almacenada. La activación de la

vitD mediada por la enzima 25 (OH) D-1 α -hidroxilasa también ocurre dentro de la célula β pancreática, lo que permite un importante efecto paracrino de la 25-hidroxivitamina D circulante¹⁴.

La Célula β expresa:

- Receptor de la Vitamina D
- Proteína transportadora de Ca dependiente de Vitamina D
- 1 α hidroxilasa

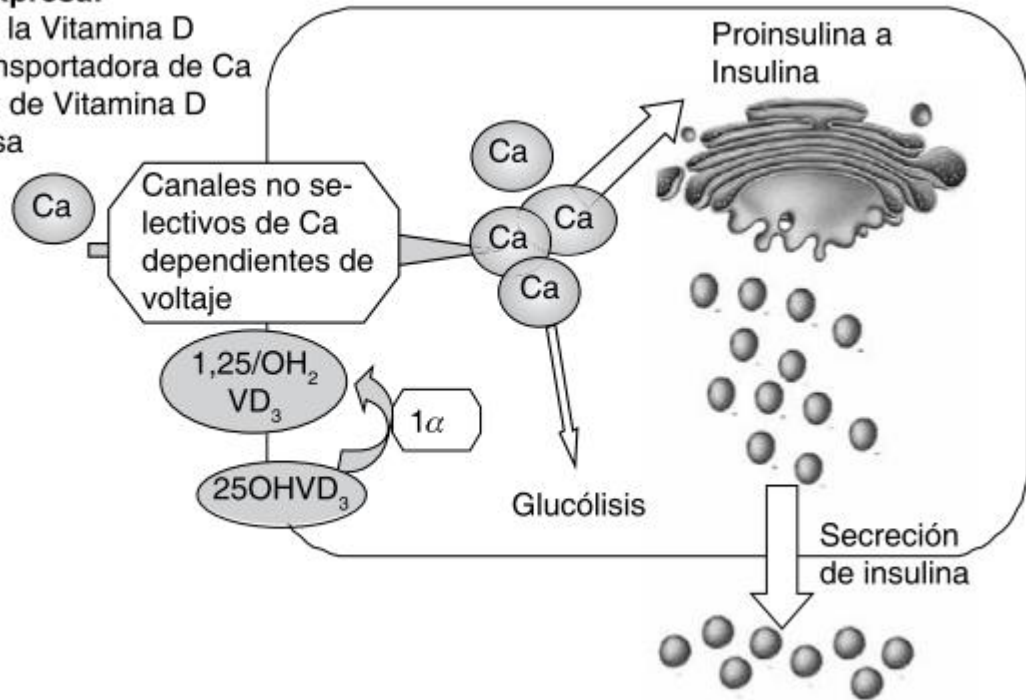


Figura 3. Vitamina D en la secreción de insulina. Tomada de Gómez-Cruz, 2010⁹

También regula la función de la calbindina, una proteína de unión al calcio citosólico que se encuentra en las células β -pancreáticas y actúa como modulador de la liberación de insulina estimulada por la despolarización mediante la regulación del calcio intracelular¹⁴. Por lo tanto, aparentemente los efectos positivos de la vitD se correlacionan con su acción sobre la secreción de insulina y la sensibilidad, así como en la inflamación⁷.

Así mismo, la diabetes se asocia con una división aberrante de megalina y cubilina, los principales transportadores endocíticos de la albúmina filtrada en el túbulo proximal. Esta vía de recuperación es esencial para la captación de vitD y su posterior activación. La disfunción o deficiencia del complejo cubilina-megalina disminuye las concentraciones de vitD. De forma significativa, esta interacción actúa por ambas vías,

ya que la vitD también inhibe la eliminación de megalina. Los pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica tienen tasas elevadas de DVD. Las pérdidas urinarias de proteínas relacionadas con la vitD, la disminución de la formación renal de vitD y la expresión reducida del RVD son características de estos pacientes¹⁵.

La evidencia emergente respalda que la vitD está involucrada en la homeostasis de la glucosa y contribuye a la fisiopatología de la resistencia a la insulina y diabetes. La fisiopatología exacta aún no está clara, pero la evidencia existente sugiere que la vitD mejora la función de las células β (mejora de los mecanismos de reparación molecular) y la sensibilidad a la insulina (reducción de los daños oxidativos, supresión de la respuesta inflamatoria y promoción de la transducción de señales de insulina). Entre los hallazgos notables se encuentra el papel de la deficiencia de vitD en las complicaciones de la DT2 en la población anciana¹⁶.

4.3. VITAMINA D

La vitD3 o colecalciferol proviene del 7-dehidrocolesterol o pro-vitD3, compuesto producido en grandes cantidades en la piel de muchos animales vertebrados, incluyendo los humanos¹⁷. La vitD es una hormona soluble en grasa, compuesta por un anillo de esterol, se conoce clásicamente por regular el metabolismo del calcio y el fosfato, junto con la hormona calcitonina y paratiroidea. No solo juega un papel esencial en el mantenimiento de un esqueleto mineralizado saludable, sino que también es una hormona moduladora¹⁸. La actividad de la vitD está conectada directamente con muchos procesos fisiológicos en el organismo, en particular con la admisión de vitE, la función hepática, la función del intestino y el metabolismo lipídico. Es necesaria para el funcionamiento normal del sistema inmunológico, la salud reproductiva y sexual y el sistema hematopoyético¹⁹ (Figura 4).

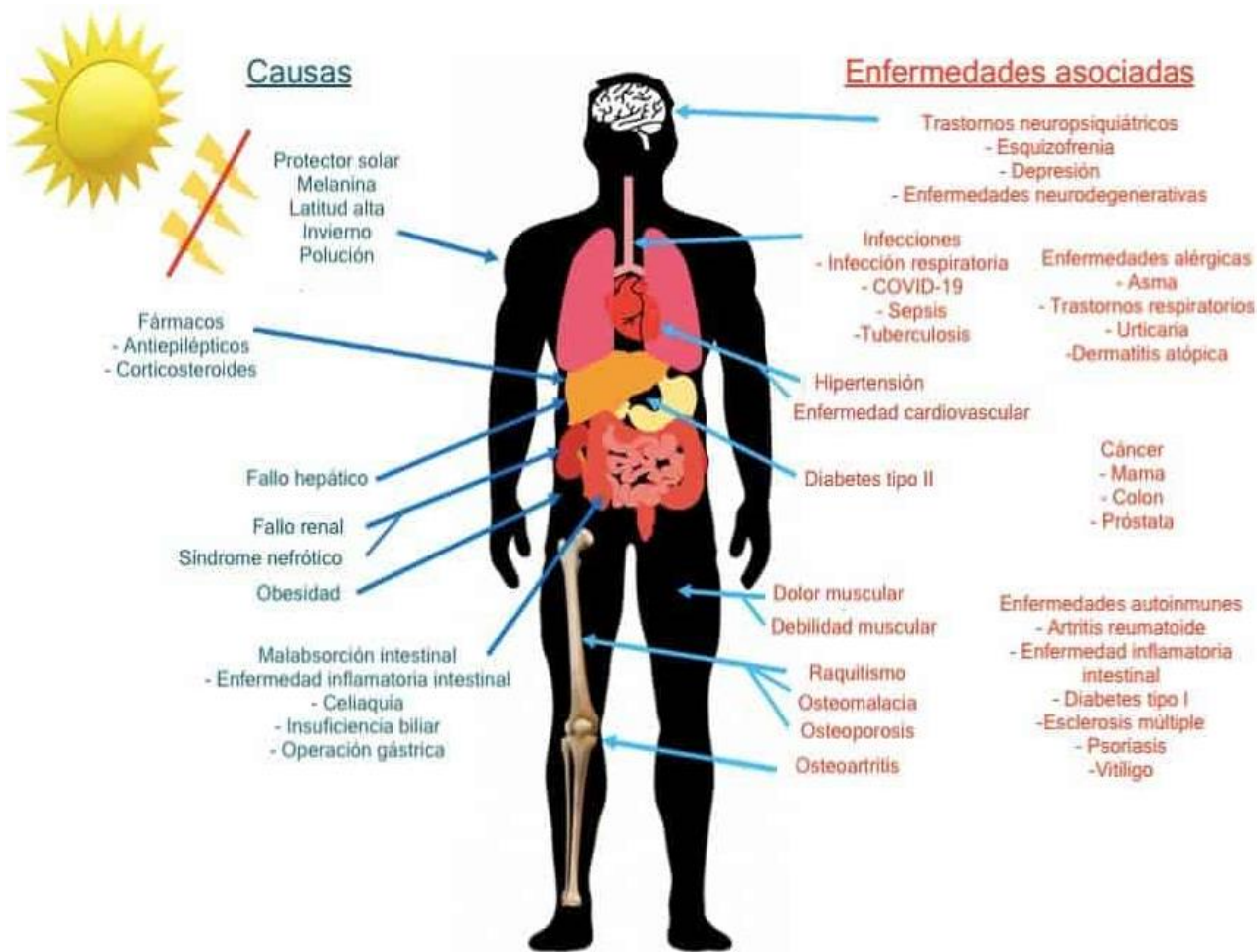


Figura 4. Resumen de las causas de la deficiencia de vitamina D, enfermedades y trastornos asociados con la deficiencia de vitamina D. Tomado de Charoenngam & Holik, 2020¹⁸

En este sentido, la Sociedad de Endocrinología, la Fundación Nacional e Internacional para la Osteoporosis y la Sociedad Americana de Geriátrica definen a la deficiencia de vitamina D como el nivel de 25-hidroxivitamina de menos de 30 ng/mL. La Sociedad de Endocrinología recomienda un rango preferido de 40-60 ng/mL. La DVD (nivel <30 ng/mL) y la IVD (nivel entre 20 y 30 ng/mL) son un problema en todo el mundo. La evidencia sugiere que, las mujeres embarazadas, los afroamericanos, los hispanos, los adultos obesos y los niños tienen un alto riesgo de sufrir DVD²⁰ y, en una encuesta de 2008 se estimó que mil millones de personas tenían DVD definida como un nivel de hormona activa 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] de <20 ng/ml¹².

La vitD existe en 2 formas: colecalciferol (vitD₃) y ergocalciferol (vitD₂)¹⁴, que difieren en la estructura de sus cadenas laterales. La cadena lateral de la vitD₂ se diferencia de la de la vitD₃ por la presencia de un doble enlace entre los carbonos 22 y 23 y un grupo metilo en el carbono 24²¹. La vitD se sintetiza en la piel tras la exposición a la radiación solar ultravioleta B (UVB)¹⁴ (Figura 5). Por otra parte, pocos alimentos contienen vitD de forma natural (pescado azul, como sardinas, arenque, atún, caballa, salmón y aceite de hígado de bacalao, yemas de huevo, hongos shiitake, hígado o vísceras), por lo que la síntesis dérmica después de la radiación UVB sigue siendo la principal vía para obtenerla²².

Aunque la radiación UVB es esencial para la síntesis de vitD, también puede ser responsable de su inactivación. Si la pre-vitD o la vitD se exponen a más radiación UVB antes de llegar a la circulación, se convierten en especies biológicamente inactivas. La acción de la luz ultravioleta sobre la pre-vitD produce los productos de fotodegradación lumisterol y taquisterol, mientras que la vitD se inactiva en 5,6-trans-vitamina D₃, suprasterol 1 o suprasterol 2²¹.

4.4. VITAMINA D COMO ANTIOXIDANTE

De acuerdo con su efecto antioxidante se sabe poco²³, en la última década se han realizado considerables esfuerzos para estudiar esta acción. La vitD puede considerarse un antioxidante en términos de su estructura homóloga al colesterol, actúa como un antioxidante de membrana en vista de su capacidad para inhibir la peroxidación lipídica de los liposomas cerebrales inducida por el hierro. Además, se ha informado que la vitD atenúa el estrés oxidativo (EO) regulando al alza las enzimas antioxidantes y suprimiendo la peroxidación lipídica elevada²⁴.

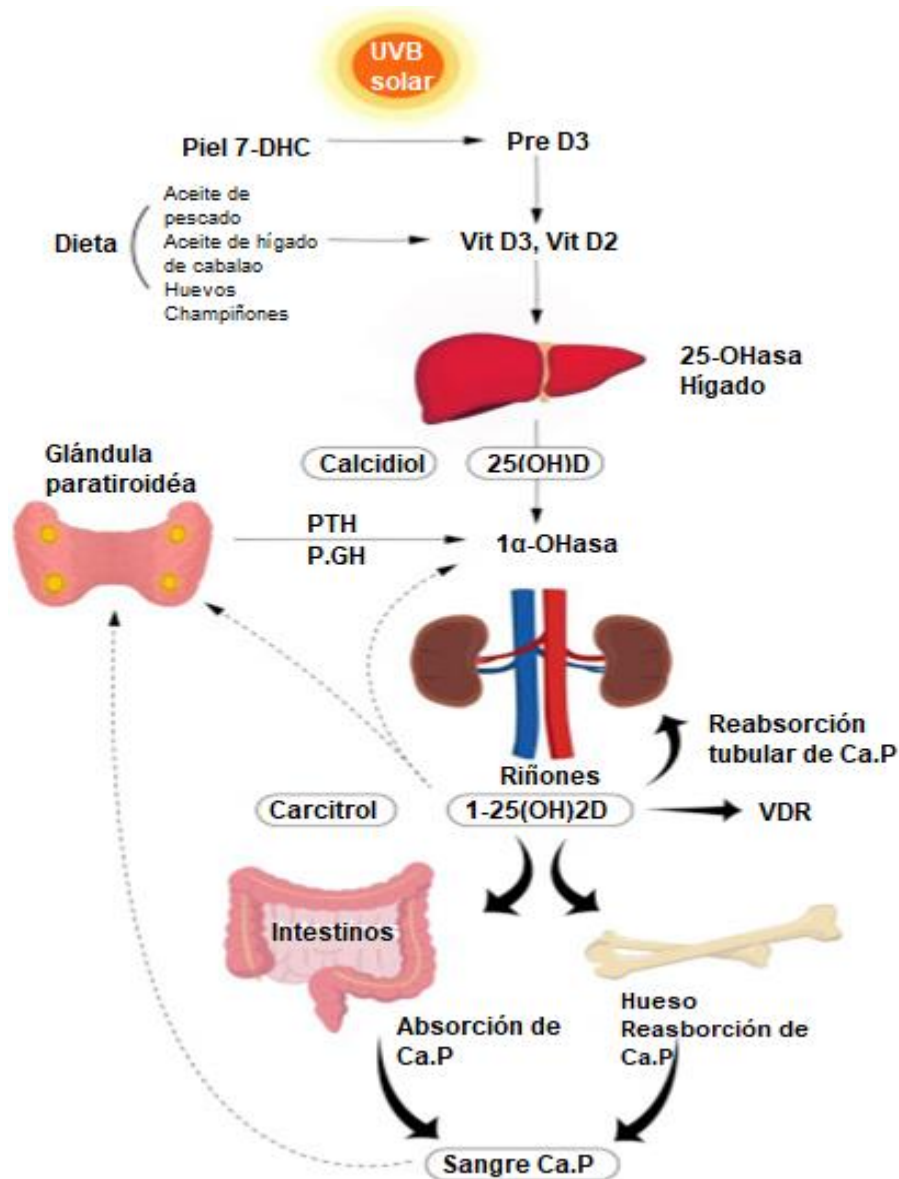


Figura 5. El metabolismo y la bioactividad de la vitamina D. (Ca: calcio; 7-DHC: 7-desidrocolesterol; GH: hormona del crecimiento; 1^α-OHasa: 1-alfa-hidroxilasa; 25-OHasa: 25-hidroxilasa; P: fosfato, PTH: hormona paratiroidea; VDR: receptor de vitamina D; Vit: vitamina) Tomado de Chang & Lee, 2019²²

Al respecto, la vitD que actúa a través de sus receptores nucleares, puede estimular la expresión de genes que codifican enzimas antioxidantes como súper óxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx). Se ha confirmado que después de la exposición de la piel a la radiación UVB, el calcitriol y sus precursores aumentan los niveles de p53, lo que reduce las especies reactivas de oxígeno (ERO) intracelulares. Además, se ha

demostrado que el calcitriol induce la síntesis de metalotioneínas, que son eliminadores de ERO, la evidencia señala que la vitD protegía a los melanocitos humanos contra ERO mediante la activación de la señalización Wnt/ β -catenina. Se muestra un vínculo positivo entre las concentraciones de vitD y Glutatión (GSH), así como una reducción en los niveles de citocinas proinflamatorias MPC-1 e IL-8 (proteína quimioatrayente de monocitos 1 e interleucina 8 respectivamente), que conducen a una reducción de la generación de ERO²⁵ (Figura 6).

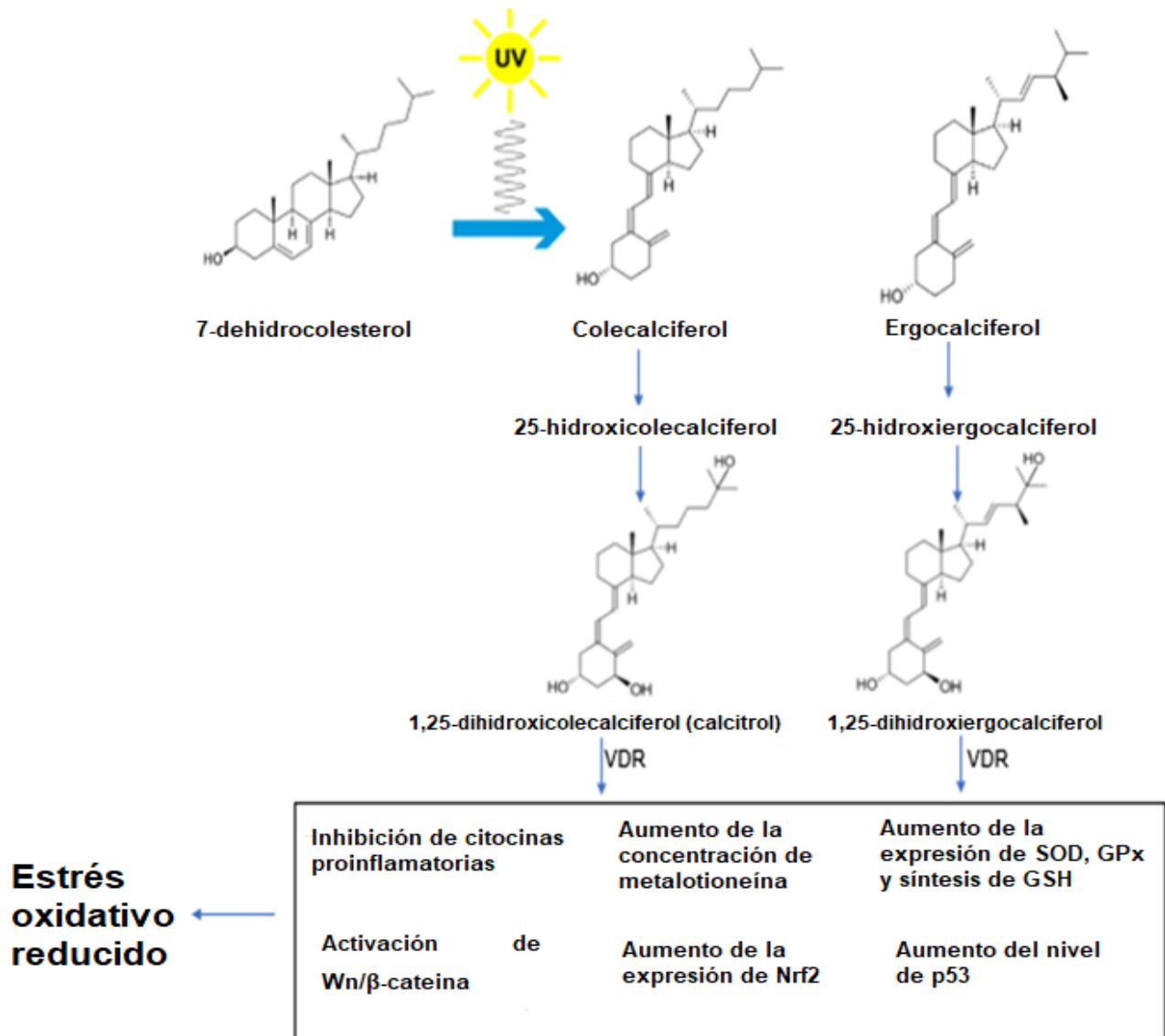


Figura 6. Propiedades antioxidantes de la vitD. GPx: glutatión peroxidasa, GSH: glutatión, Nrf2: factor nuclear-factor 2 relacionado con eritroide-2, SODs: superóxido dismutasa, VDR: receptor de vitD. Tomado de Nuszkiwicz et al., 2020²⁵

Hay evidencia de la relación de la deficiencia de vitD con la disminución en el proceso de respiración mitocondrial. Este efecto es una consecuencia de la reducción de proteínas y moléculas de ARNm nuclear que participan en este proceso. La expresión reducida del complejo 1 de la cadena de transporte de electrones contribuye a la disminución de la producción de ATP y la sobreproducción de ERO. A su vez, el aumento del nivel de ERO reduce la actividad de las vías de señalización de la insulina. Recientemente se ha demostrado que la acción de la vitD mediada por RVD puede proteger a las células de la sobreproducción de ERO y la respiración excesiva que conduce al daño celular²⁶.

Se ha demostrado que la vitD disminuye la producción de ERO en los adipocitos mediante la regulación de la expresión de antioxidantes celulares como glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), Gpx, TR. Se ha documentado que la vitD disminuye la expresión de NADPH oxidasa que es responsable de la producción de ERO, mientras que aumenta la expresión de SOD. Además, la vitD elevó la producción de glutatión (GSH), un importante tampón redox mediante la regulación positiva del glutamato cisteína ligasa, glutatión reductasa y G6PD. Para concluir, parece que las propiedades antioxidantes de la vitD son indirectas y están relacionadas con su acción genómica y no genómica²⁶.

La vitD participa en el mantenimiento del nivel normal de Ca^{2+} y ERO tanto en las células β -pancreáticas como en las células que responden a la insulina. Es bien sabido que el aumento del EO y la DVD se asocian con enfermedades relacionadas con la resistencia a la insulina (RI), incluida la DT2. Un gran número de estudios apoyan la mejora del control de la DT2, la disminución de la RI, la obesidad y el síndrome metabólico con suficiencia de vitD (SVD). La diabetes a través de la hiperglucemia crónica se asocia con un mayor nivel de daño oxidativo, incluido el daño del ADN. Un alto porcentaje de HbA1c corresponde a un mal control glucémico, hiperglucemia y EO relacionado. En algunos estudios se ha observado que el aumento en la concentración de vitD se asoció con una reducción en el porcentaje de HbA1c en pacientes con DT2. Esta observación respalda los efectos beneficiosos de la vitD sobre el control metabólico de la diabetes, que puede verse como una disminución de la RI. En la

práctica, este efecto puede traducirse en un retraso en la aparición de complicaciones de la diabetes, incluidas micro y macroangiopatías²⁷.

Hay estudios que mostraron asociación entre [25(OH)D₃] y biomarcadores de EO y/o inflamación²⁸ y que la DVD estaba estrechamente asociada con un mayor EO vascular y un mayor riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en poblaciones diabéticas²⁴. También, se ha demostrado que los biomarcadores de inflamación y EO son altos en personas con niveles bajos de vitD; sin embargo, los informes han sido contradictorios²⁹.

4.5. ESTRÉS OXIDATIVO

El EO se define como “un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes a favor de los oxidantes, que conduce a una interrupción de la señalización y control redox y/o daño molecular³⁰. En otras palabras, el EO es el resultado de reacciones metabólicas que usan oxígeno y representa una alteración en el estado de equilibrio de las reacciones prooxidante / antioxidante en los organismos vivos. El exceso de ERO puede dañar los lípidos celulares, las proteínas o el ADN inhibiendo su función normal³¹.

ERO es el nombre que se usa para describir una variedad de moléculas pequeñas químicamente reactivas que contienen oxígeno, como el superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$), el radical hidroxilo ($\text{HO}\bullet$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que provocan EO³². Las especies altamente reactivas se generan normalmente como un subproducto del metabolismo aeróbico en el cuerpo. Estas especies reactivas en una cierta cantidad a menudo son necesarias para mantener los procesos metabólicos normales²⁴, como en la defensa contra agentes infecciosos, en la función de varios sistemas de señalización celular y la inducción de una respuesta mitogénica³¹. Sin embargo, es probable que el exceso de especies radicales producidas produzca efectos nocivos para el cuerpo humano; por lo tanto, el sistema de defensa antioxidante del cuerpo debe eliminarlos lo suficiente para mantener la homeostasis del sistema corporal²⁴.

Las ERO son moléculas reactivas inestables, tienen uno o más electrones desapareados y son capaces de oxidar moléculas cercanas para ganar un electrón que ingrese a los estados fundamentales, los electrones no apareados aumentan la

reactividad química de un átomo o molécula³³⁻³⁴. La principal fuente de ERO es la mitocondria. Las mitocondrias son los subproductos naturales de la reacción de fosforilación oxidativa que producen energía en forma de ATP a partir del oxígeno. Otra fuente importante es la producción a partir de macrófagos durante el proceso de explosión de oxígeno³⁵. Además, son producidos por diversas reacciones enzimáticas en los sistemas como las realizadas por la xantina oxidasa y por el citocromo P450, la autooxidación de moléculas pequeñas (p. Ej., Catecolaminas), la respuesta a xenobióticos y exposiciones ambientales exógenas, la isquemia y los estímulos inflamatorios también son responsables de la producción de ERO. De forma endógena también se producen a través del complejo ERO-NADPH oxidasa (Nox) en la membrana celular, mitocondrias, peroxisomas y el retículo endoplásmico³⁴.

4.5.1. Daño oxidativo al ADN

Se sabe que el radical OH^\cdot reacciona con todos los componentes de la molécula de ADN, dañando las bases de purina y pirimidina y también la columna vertebral de desoxirribosa. La lesión del ADN más estudiada es la formación de 8-OH-2-desoxiguanosina³¹. La oxidación de las bases del ADN puede causar mutaciones y deleciones en el ADN tanto nuclear como mitocondrial, este último debido a su proximidad a una fuente primaria de ERO y su capacidad de reparación deficiente en comparación con el ADN nuclear³⁶.

4.5.2. Daño oxidativo a Lípidos

Debido a las estructuras bis-alílicas de los ácidos grasos poliinsaturados, los lípidos son uno de los objetivos de oxidación más sensibles para las ERO. Una vez que se inicia la peroxidación lipídica, se producirá una propagación de reacciones en cadena hasta que se produzcan productos de terminación³⁶. Se sabe que la generación de ERO inducida por metales da como resultado un ataque no solo al ADN, sino también a otros componentes celulares que involucran residuos de ácidos grasos poliinsaturados de fosfolípidos, que son extremadamente sensibles a la oxidación^{31,36}.

4.5.3. Daño oxidativo a Proteínas

La oxidación de proteínas catalizada por metales da como resultado la adición de grupos carbonilo, reticulación o fragmentación de proteínas. Los aldehídos lipídicos

resultantes de la peroxidación pueden reaccionar con sulfhidril aminoácidos como la cisteína o aminoácidos básicos como la histidina o la lisina³⁴.

4.5.4. Productos finales de glicación avanzada (AGEs)

Los AGEs alteran la estructura y función de moléculas e incrementan el EO en los sistemas biológicos. En general el término AGEs hace referencia a productos terminales no-reactivos tal como CML (3,4-Ne-car-boximetil-lisina), aunque también incluye a intermediarios o precursores de AGEs como 3DG (3-deoxiglucosona), o MG (metil-glioxal) y sus derivados. Entre los azúcares presentes naturalmente, la glucosa presenta la tasa de glicación más lenta, mientras que azúcares intracelulares como fructosa, treosa, glucosa-6-fosfato (G6P) y gliceraldehído- 3-fosfato (G3P), forman AGEs de forma mucho más rápida³⁷.

4.5.5. Medición del estrés oxidativo

El EO se ha implicado en diversas enfermedades patológicas que involucran enfermedades cardiovasculares, cáncer, trastornos neurológicos, diabetes, isquemia/reperfusión, otras enfermedades y envejecimiento³³.

Se ha propuesto evaluar el EO con diferentes marcadores biológicos, cuyos indicadores han sido desarrollados para determinar el daño mediado por RL o la generación de RL in vivo, dentro de los cuales se incluyen tanto biomoléculas oxidadas (lípidos, proteínas y ADN) como antioxidantes (enzimas y antioxidantes no enzimáticos), además de oxidantes (especies reactivas de oxígeno). Los principales biomarcadores de estrés oxidativo más utilizados en muestras biológicas son³⁸.

- a) Lípidos: dienos conjugados, productos aldehídicos (Malonaldehído (MDA), 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE)), exhalación de alcanos, hidroperóxidos totales (LOOH), LDL oxidado (ox-LDL), F2-isoprostanos (F2-iso) y productos finales de peroxidación lipídica avanzada (ALEs).
- b) ADN: oxidación de nucleótidos (8-hidroxi-guanosina (8OHG), 8-hidroxi-desoxiguanosina (8OHdG), timidina glicol, 7,8-dihidroxi-8-oxo-2'-desoxiguanosina (8oxodG), 5-clorouracilo) y oxidación de desoxirribosa.
- c) Proteínas: proteínas carbonilos, productos proteicos de oxidación avanzada (AOPP), oxidación de aminoácidos (3-nitrotirosina, 3-cloro-tirosina), albúmina

modificada por isquemia (IMA) y productos finales de glicación avanzada (AGEs).

- d) Oxidantes: peróxido de hidrógeno (H_2O_2), radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), estado oxidante total (TOS) y óxido nítrico (NO^{\cdot}).
- e) Enzimas: superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR) y catalasa (CAT).
- f) Marcadores antioxidantes no enzimáticos: vitaminas (A, C, E), metales (Se, Zn), ácido úrico, glutatión y cisteína.
- g) Capacidad antioxidante no enzimática: capacidad antioxidante de radicales de oxígeno (ORAC), parámetro antioxidante de captura total de radicales (TRAP), capacidad antioxidante total (TAC), estado antioxidante total (TAS), potencial antioxidante reductor férrico (FRAP), brecha oxidante y potencial antioxidante biológico (BAP).

4.6. ESTRÉS OXIDATIVO Y DIABETES

La creciente evidencia en estudios experimentales y clínicos sugiere que el EO juega un papel importante en la patogénesis de ambos tipos de diabetes. Los RL se forman de manera desproporcionada en la diabetes por oxidación de la glucosa, glicación no enzimática de proteínas y la subsiguiente degradación oxidativa de las proteínas glicadas. Niveles anormalmente altos de RL y la disminución simultánea de los mecanismos de defensa antioxidantes pueden provocar daños en los orgánulos y enzimas celulares, aumento de la peroxidación de lípidos y desarrollo de RI. Estas consecuencias del EO pueden promover el desarrollo de complicaciones de la diabetes³⁹.

El papel del EO ha sido una pieza importante del rompecabezas para la comprensión del complejo mecanismo por el cual se desarrollan la diabetes y sus complicaciones. En este contexto, numerosos grupos de investigación se han centrado en la caracterización de la fuente ERO, su vía desencadenante, las sustancias secuestrantes y antioxidantes en la diabetes². Se ha propuesto que el aumento del EO es una de las principales

causas del desencadenante de complicaciones diabéticas inducido por la hiperglucemia³¹.

Actualmente, se reconoce que una cascada de eventos siguientes es una de las causas poligénicas más importantes de la DT2: ciertos defectos relacionados con el EO en la maquinaria de fosforilación oxidativa y la β -oxidación mitocondrial conducen a un exceso de acumulación de triglicéridos intracelulares en el músculo y el hígado y la subsiguiente RI³¹.

4.6.1. VÍAS MOLECULARES QUE CONTRIBUYEN AL EO EN LA DIABETES

Se ha sugerido que la hiperglucemia provoca EO al incrementar la producción de radicales por los siguientes mecanismos⁴⁰:

4.6.1.1. Glucólisis

En condiciones de hiperglucemia, hay una producción excesiva de radical O_2 , que suprime los sistemas antioxidantes del cuerpo para inducir EO e inflige daño al ADN nuclear, así como a otras biomoléculas. Como resultado del daño del ADN, se activa una enzima reparadora del ADN, la poli-ADP-ribosa polimerasa-1 (PARP-1). PARP-1 inhibe GAPDH, lo que resulta en un aumento de los niveles de G3P y otros intermedios glucolíticos como G6P y fructosa-6-fosfato (F6P), así como glucosa. La acumulación de estas moléculas en la célula estimula otras vías pro-oxidativas como las vías AGE y PKC debido al aumento del nivel de GAP; Vías de hexosamina y polioliol debido al aumento de los niveles de F-6-P y glucosa, respectivamente⁴¹.

4.6.1.2. AGEs

Las concentraciones elevadas intracelulares y extracelulares de los hidratos de carbono reactivos tales como la glucosa, pero aún más la altamente reactiva fructosa, son importantes desencadenantes de la glicosilación aumentada y de la formación de glioxal, metilglioxal y 3-desoxiglucosano, los cuales glicosilan a las proteínas y tarde o temprano forman compuestos AGEs y ALEs que se acumulan de manera intracelular y extracelular⁴².

4.6.1.3. Formación de diacilglicerol y activación de PKC

Al ser importantes transductores de señalización, las PKC se activan cuando los segundos mensajeros se unen a su dominio regulador, generalmente en la membrana

plasmática y esto implica que la vía alterada de DAG-PKC puede tener un papel importante en las complicaciones diabéticas. La activación de la PKC puede conducir a la activación y fosforilación de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) de varios factores de transcripción importantes que aumentan las expresiones génicas de diversos genes relacionados con el estrés, como las quinasas c-Jun y las proteínas de choque térmico⁴³.

4.6.1.4. Vía de la Hexosamina

La hiperglucemia y el exceso de oxidación de ácidos grasos inducido por la RI contribuyen a la patogénesis de las complicaciones diabéticas al aumentar el flujo de F6P hacia la vía de la hexosamina. La F6P es el sustrato de la enzima limitante de la glutamina: vía F6P amidotransferasa (GFAT), que convierte la F6P en glucosamina 6-fosfato que a su vez se convierte en uridina-difosfato(UDP)-N-acetilglucosamina. La inhibición de GFAT puede bloquear los aumentos inducidos por la hiperglucemia en la transcripción de TGF- α y TGF- β 1⁴⁴.

4.6.1.5. Vía del Polirol

Es uno de los procesos más importantes en el metabolismo de los carbohidratos en el que la aldosa reductasa reduce la glucosa a sorbitol por NADPH. Las concentraciones elevadas de glucosa intracelular consumen una gran cantidad de NADPH, que es el cofactor esencial para producir constantemente GSH. La disminución de la regeneración de GSH causa estrés oxidativo debido a la sobreproducción de ERO porque GSH juega un papel importante en la eliminación de ERO. Los ERO elevados juegan un papel perjudicial en el daño de los órganos de pacientes diabéticos, en particular en la disfunción endotelial mediada por EO⁴⁵.

4.6.1.6. Células β y secreción de insulina

Algunos autores han demostrado que la expresión del gen de la insulina, el contenido de insulina y la secreción de insulina inducida por glucosa se ven comprometidas progresiva y drásticamente con el tiempo cuando las líneas de células β (células HIT-T15) se exponen a concentraciones elevadas de glucosa. La disminución de los niveles de ARNm de insulina, el contenido de insulina y la liberación de insulina se han considerado como evidencia de los efectos glucotóxicos sobre las células β de la

exposición crónica a concentraciones elevadas de glucosa. Las células β -pancreáticas expuestas a hiperglucemia pueden producir ERO que, a su vez, suprimen la secreción de insulina inducida por glucosa (IIG). Se ha observado que las ERO mitocondriales inducidos por la glucosa suprimen la primera fase de IIGs, el superóxido mitocondrial producido de forma endógena activa la fuga de protones mediada por la proteína de desacoplamiento 2 (UCP2), lo que conduce a niveles más bajos de ATP y deterioro del IIG. Las células β tienen una expresión baja de enzimas antioxidantes, lo que hace que estas células sean susceptibles al daño inducido por ERO; al mismo tiempo, sin embargo, la señalización de ERO inducida por la hiperglucemia puede estimular la secreción de insulina, lo que sugiere que la secreción de insulina puede ser estimulada por el H_2O_2 inducido por la hiperglucemia⁴⁴.

En resumen: A) La liberación de insulina alterada por las células β en condiciones hiperglucémicas. Una alta concentración de glucosa en sangre implica una alta generación de ERO por parte de las mitocondrias que conduce a alteraciones en la liberación de insulina. B) La hiperglucemia promueve la generación de ERO por CTE (cadena de transporte de electrones) en las mitocondrias que inducen EO. El EO se ve reforzado por el estrés del retículo endoplasmático (RE) como consecuencia de la acumulación de péptidos de insulina desplegados debido a la mayor demanda de esta hormona. Además, se describe la implicación de los iones Ca^{2+} del RE como un factor que aumenta las ERO en las mitocondrias y la interconexión de ambos orgánulos a través de MAM (membranas del RE asociadas a las mitocondrias)⁴⁶ (Figura 7).

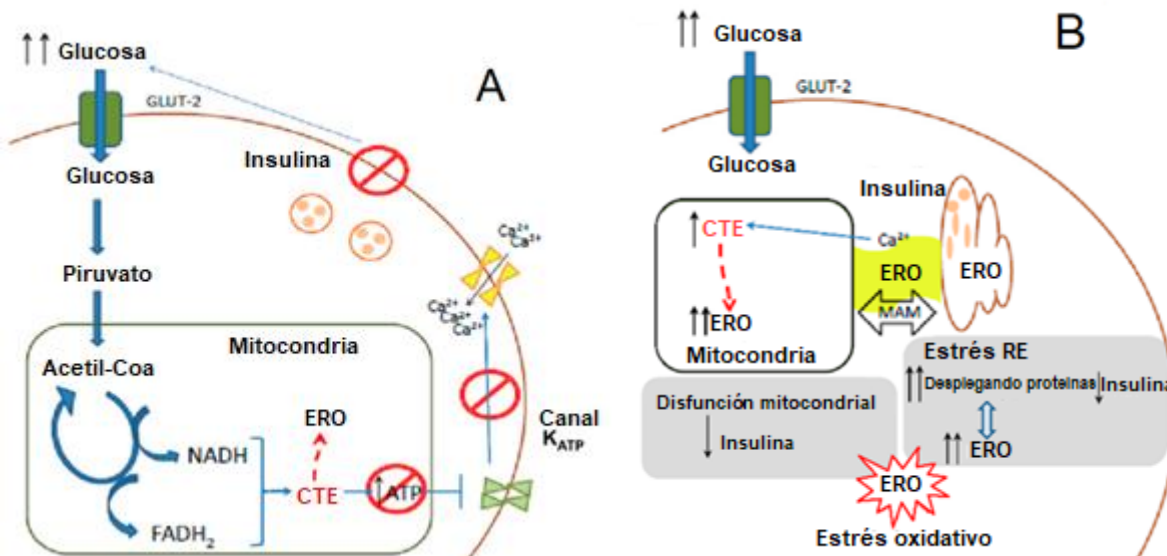


Figura 7. Mecanismos celulares en las células β -pancreáticas que involucran la generación de ERO mitocondriales y su implicación en la liberación de insulina. Tomado de Burgos-Morón *et al.*, 2019⁴⁶.

4.6.1.7. Resistencia a la insulina

Se ha propuesto que el aumento del EO es una de las principales causas del desencadenante de las complicaciones diabéticas inducidas por la hiperglucemia. La hiperglucemia en un organismo estimula la formación de ERO a partir de una variedad de fuentes. Estas fuentes incluyen la fosforilación oxidativa, la autooxidación de la glucosa, la NAD(P)H oxidasa, la lipooxigenasa, las monooxigenasas del citocromo P450 y la óxido nítrico sintasa (iNOS)³¹.

La sobreproducción de ERO es un desencadenante importante de la resistencia a la insulina (RI). Nuevamente, las mitocondrias y la NADPH oxidasa se consideran las principales fuentes de sobreproducción de ERO, dado que la producción de superóxido mitocondrial es una característica común en los modelos de resistencia a la insulina. En ratones obesos, se puede observar un aumento de la generación de H₂O₂ por el tejido adiposo antes de la aparición de la diabetes. Este evento se acompaña de una disminución de los niveles de ARNm de SOD, catalasa y GPx y todos estos cambios son exagerados por el desarrollo de diabetes (Figura 8). La obesidad y la resistencia a la insulina con frecuencia se asocian con una mayor acumulación de lípidos (triglicéridos) en el hígado. La evidencia de EO sistémico incluye la detección del

aumento de los niveles circulantes y urinarios del producto de peroxidación lipídica F2-isoprostano (8-epi-prostaglandina F2 α) tanto en la DT1 y DT2, así como en la obesidad⁴⁴.

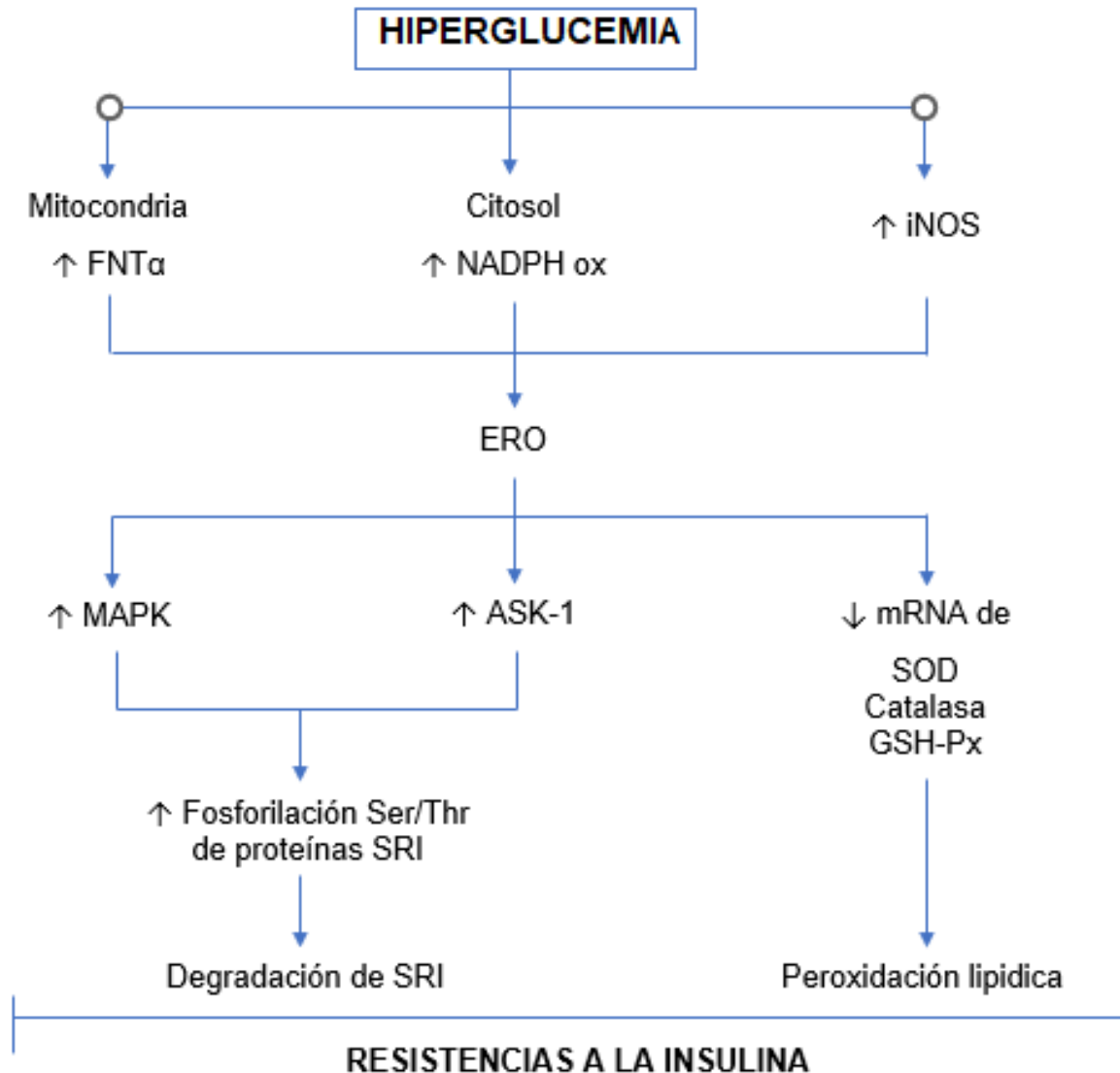


Figura 8. La sobreproducción de ERO es un desencadenante importante de la resistencia a la insulina. FNT α : factor de necrosis tumoral alfa, NADPH ox: NADPH oxidasa, iNOS: óxido nítrico sintasa, MAPK: fosforilación de la proteína cinasa activada por mitógenos, ASK-1: cinasa 1 reguladora de la señal de apoptosis, mRNA: RNA mensajero, SOD: superóxido dismutasa, GSG-Px: glutatión peroxidasa, Ser/Thr: Serotonina/Treonina, SRI: sustrato receptor de insulina. Tomada de Pitocco *et al.*, 2013⁴⁴.

4.7. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Una revisión sistemática (RS) tiene como objetivo reunir toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación. Utiliza métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar sesgos, aportando así resultados más fiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones⁴⁷.

Las revisiones sistemáticas son estudios secundarios que buscan proporcionar la mejor evidencia disponible, sobre los temas que están abordando. Se requiere una metodología crítica y puede contestar diversas preguntas de investigación, cuando estas se formulan de acuerdo con la estrategia PICO: población de estudio (population), intervención a evaluar (intervention), con qué se comparará esta intervención (comparison) y los desenlaces (outcome), por lo que se deben definir los tesauros de acuerdo con cada base de datos, como los términos MeSH para MEDLINE, para cada uno de los ítems de PICO⁴⁸.

Para elaborar una RS se deben seguir una serie de pasos⁴⁹:

1. Formular pregunta de investigación.
2. Realizar la búsqueda sistemática.
3. Seleccionar los estudios que hayan respondido a la pregunta establecida.
4. Extraer los datos de interés de los estudios seleccionados.
5. Valorar el riesgo de sesgo de los estudios seleccionados.
6. Cuando sea pertinente, realizar la síntesis cuantitativa de los resultados, conocida como metaanálisis (MA).
7. Evaluar el sesgo de reporte.
8. Evaluar la certeza de la evidencia.

Dado la diversidad de preguntas de investigación que se pueden formular, se han desarrollado técnicas para la síntesis de la evidencia de los diferentes tipos de estudio, de ahí que, existen diferentes tipos de RS⁴⁸:

- Intervención: Permite la evaluación de una pregunta de efectividad que involucra estudios experimentales o en algunas circunstancias cuasi experimentos.

- Métodos diagnósticos: Resume la evidencia para responder a una pregunta de métodos diagnósticos; por tanto, incluirá estudios de tipo corte transversal, casos y controles, cohortes, en general observacionales, que son los que utilizan los métodos diagnósticos para determinar las características operativas de un método (sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de probabilidad).
- Factores de riesgo o pronóstico.
- Efectos adversos: implica incluir tanto estudios experimentales como observacionales.
- Revisión de revisiones: Permite la síntesis de la evidencia basada en múltiples RS.
- En red: Permite la comparación de múltiples intervenciones a partir de diferentes estudios, tanto de manera directa como indirecta.

Muchas RS contienen metaanálisis (MA), el MA consiste en la aplicación de métodos estadísticos para resumir los resultados de estudios independientes, usada para resumir en un único valor los resultados de dos o más estudios que hayan comparado dos grupos (intervención y control)^{47,49}. Es una extensión de la RS que incorpora una combinación estadística de los estudios que se han relacionado con la hipótesis de investigación⁵⁰.

Para la correcta interpretación de los MA se deben entender algunos conceptos⁴⁹:

- Tamaño del efecto (effect size): indica la dirección y magnitud del efecto de una intervención, y se suele representar de manera numérica usando alguna medida de efecto de acuerdo con el desenlace estudiado. Las medidas de efecto se presentan junto con su intervalo de confianza (IC), usualmente el IC 95%.
- Forest plot: es un gráfico que muestra los resultados de cada estudio (estimados puntuales y sus IC) y del resumen estadístico de dichos estudios (estimado global y su IC). Para cada estudio primario, el estimado puntual está representado por un cuadrado cuyo tamaño es directamente proporcional al peso; es decir, aquellos estudios con mayor peso tendrán un cuadrado más

grande. Los IC de cada estudio son representados mediante líneas horizontales cuyos extremos representan el límite inferior y superior del IC. Finalmente, el estimado global; el resultado final, que resume estadísticamente los estudios primarios está representado por un rombo, de manera que los vértices superior e inferior representan el valor puntual, y los vértices laterales representan su IC.

- Heterogeneidad: Si un grupo de estudios evalúan la misma pregunta PICO, se espera que los resultados sean similares entre sí, aunque es de esperar que debido al azar haya cierta variabilidad entre sus resultados. La interpretación estadística de la variabilidad entre los efectos de dos o más estudios se denomina heterogeneidad. La heterogeneidad entre los estudios primarios de un MA debe ser evaluada para permitir una mejor comprensión de los resultados de dicho MA.
- Modelos de efectos: Para calcular el estimado global en un MA, se puede hacer uso de diversos modelos matemáticos, los cuales se dividen en dos grupos: modelos de efectos fijos (fixed effects) y de efectos aleatorios (random effects). Se realiza un MA usando un modelo de efectos fijos cuando se asuma que los estudios han evaluado diferentes muestras representativas de una misma población, sin cambiar el contexto ni la metodología; es decir, cuando el efecto real en la población sea el mismo en cada estudio. Se realiza un MA usando un modelo de efectos aleatorios cuando se asuma que los estudios no reflejan un solo efecto real, por poseer diferentes poblaciones, intervenciones, comparadores o formas de evaluar el desenlace.
- Análisis de subgrupo: En ciertas ocasiones queremos comparar los estimados globales en dos subgrupos de estudios. Para comparar los resultados evalúa si hay diferencia de los estimados globales de los subgrupos obteniendo un valor de p . Cuando p sea menor a 0.10, se suele interpretar que existen diferencias estadísticamente significativas entre los estimados globales de los subgrupos.
- Análisis de sensibilidad: Luego de realizar un MA, es posible que algunos de los estudios incluidos sean diferentes al resto, por tener mayor riesgo de sesgo, haber sido realizados en otra población, etcétera. Si se cree que estos estudios podrían estar modificando artificialmente el estimado global, es posible hacer un

nuevo MA excluyéndolos. Este tipo de análisis se conocen como “análisis de sensibilidad”, y deben ser tomados con cautela debido a que usualmente son análisis no planeados, y los autores de los MA pueden forzarlos para obtener un resultado conveniente.

Las RS/MA han tenido un crecimiento exponencial en las últimas décadas, dado que son un apoyo fundamental para la toma de decisiones tanto en el área clínica como en otras áreas; permiten de una manera sencilla y metódica solucionar problemas⁴⁸. Es importante destacar que las RS y los MA tienen el mismo valor en la información que aportan, sólo que, en el caso de los segundos, los valores pueden ser ponderados para obtener un valor final⁵⁰.

4.7.1. REVISION DE LA LITERATURA

De acuerdo con la temática anteriormente descrita, se realizó una búsqueda en la literatura en las bases de datos Pubmed, ScienceDirect y Scopus de RS con o sin MA sobre la asociación de la vitamina D como antioxidante y los biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes. En el cuadro 1 se describen las tres revisiones sistemáticas que analizan algunos componentes de nuestra investigación.

De tal manera que, la revisión sistemática publicada por Alamir TH et al., 2021 al recabar información sobre el papel de la vitD como antioxidante cuando se encuentra deficiente en personas adultas. Los autores encontraron 8 artículos elegibles, en donde se observa que en los adultos con afecciones patológicas (DT2 y accidente cerebrovascular isquémico) pueden ser fisiopatologías atribuibles a una mayor deficiencia de vitamina D, también encontraron que el uso de suplementos de vitD se asoció con menos ERO y mejor control de las condiciones patológicas. Sin embargo, la revisión no es específica de la población diabética, no evalúa la calidad de los estudios y no presenta metaan

álisis⁵¹.

Otros autores, Sepidarkish M et al., 2018, concluyen que en situaciones fisiopatológicas el EO juega un papel predominante en el daño celular ya que la producción de ERO suprime el sistema antioxidante de las células. Su metaanálisis revela que la

suplementación con vitD tiene efectos beneficiosos sobre el EO, disminuyendo los niveles de MDA y mejorando los sistemas de defensa antioxidante (TAC y GSH) y se encontró efecto sobre el NO sérico, pero no encontraron conclusión definitiva entre la dosificación diaria, semanal y quincenal. Cabe mencionar que esta RS fue realizada con estudios de intervención, en donde se suplementó vitD y no es específica de pacientes con diabetes⁵².

Finalmente, Mansournia MA et al., 2018, metaanaliza el efecto de la suplementación de vitD sobre el EO en pacientes diabéticos, mencionan que la disminución de los niveles de antioxidantes y la elevación de los biomarcadores antiinflamatorios y de EO pueden estar relacionados en la fisiopatología de la diabetes, ya que son susceptibles a un aumento en estos biomarcadores por el aumento en la producción de lípidos, proteínas y productos de oxidación del ADN. La ingesta de vitD puede reducir la respuesta inflamatoria y el EO, se sugiere que una hipovitaminosis D puede contribuir a afecciones en el metabolismo, resistencia a la insulina, diabetes y enfermedades cardiovasculares, pero el tamaño de muestra y la calidad de los estudios resultaron inconsistentes para dar una conclusión aceptable, ya que no se observan efectos beneficiosos de varios biomarcadores en personas diabéticas²⁹.

Por lo tanto, no existe una revisión sistemática con metaanálisis que evalúe la asociación de los niveles séricos de la vitD no suplementada y los biomarcadores de EO en población diabética.

Cuadro 1. Revisiones sistemáticas relacionadas con el tema: asociación de la vitamina D y los biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes.

Autor, año	Diseño de estudio	Objetivo	Palabras clave	Bases consultadas y estrategias de búsqueda	Estudios analizados	Conclusiones
Alamir <i>et al.</i> , 2021 ⁵¹	Revisión sistemática	Examinar la evidencia del rol de la vitamina D como antioxidante en adultos	la Vitamina D, rol, deficiencia, suplementación, adultos y antioxidante	OVID, Medline, PubMed y Embase "Vitamina D" Y "oxidación" O "oxidativo" O "oxidante" Y "adulto"	Síntesis cualitativa: 8	La suplementación con vitD puede mejorar el estado de EO en múltiples condiciones patológicas. Se requieren más estudios en adultos sanos.
Sepidarkish M <i>et al.</i> , 2018 ⁵²	Revisión sistemática con metaanálisis	Investigar la asociación entre la suplementación con vitD y los parámetros de EO	la Estrés oxidativo, vitamina D, ergocalciferoles, revisión sistemática	Medline, Embase, Scopus, Web of science y Cochrane library Palabras clave y términos MeSH. Sinónimos para vitamina D y estrés oxidativo.	Síntesis cualitativa: 17 Síntesis cuantitativa: 17	La suplementación con vitD puede mejorar los parámetros de EO; sin embargo, este hallazgo puede no ser clínicamente significativo.
Mansournia MA <i>et al.</i> , 2018 ²⁹	Revisión sistemática con metaanálisis	Resumir los efectos de la suplementación con vitD sobre los biomarcadores de inflamación y EO en pacientes con diabetes	los Suplementación con vitamina D, marcadores de inflamación, estrés oxidativo, metaanálisis	Medline, Embase, Web of science y Cochrane library Pacientes ["diabetes"], intervención [{"vitamina D3 y/o DT2" O "suplemento de vitamina D" O "tratamiento con vitamina D" Y "suplementación" O "ingesta"}], y resultados ["hs-CRP" O "malondialdehído (MDA)" O "óxido nítrico (NO)" O "glutatión total (GSH)" O "capacidad antioxidante total (TAC)"]	Síntesis cualitativa: 33 Síntesis cuantitativa: 33	La ingesta de vitD tuvo efectos significativos sobre los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) y de malondialdehído (MDA). Y aumentó significativamente los niveles de NO, TAC y GSH en pacientes diabéticos.

5. PROBLEMA

La diabetes es un trastorno metabólico crónico caracterizado por un estado de hiperglucemia crónica. Según la OMS en 2014, un 8.5% de los adultos (mayores de 18 años) tenían diabetes, en 2016 fue la causa directa de 1.6 millones de muertes y en 2012 la hiperglucemia provocó 2.2 millones de muertes.

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina generan ERO, lo cual eleva los niveles de biomarcadores de EO, éste a su vez comienza a generar otras problemáticas y a agravar el estado metabólico en personas diabéticas. El EO se presenta cuando existe un desequilibrio entre antioxidantes y oxidantes que repercute en el control redox, una interrupción de las señalizaciones y/o daño molecular. Se requiere de cierta cantidad de especies reactivas para mantener la homeostasis de las células del cuerpo, pero su aumento puede provocar o agravar diversas enfermedades como la diabetes y sus complicaciones secundarias. Las ERO se pueden generar tanto de manera endógena como exógena, la medición de estas especies se realiza de manera indirecta gracias a los productos de reacción de daño oxidativo, por ejemplo, peroxidación de lípidos, oxidación de ADN y oxidación de proteínas.

Por otro lado, la vitD es una hormona liposoluble que se puede obtener tanto de manera endógena por síntesis dérmica por los rayos UV como de manera exógena por medio de ciertos alimentos. Esta vitamina no solo participa como componente en la mineralización de los huesos y como hormona moduladora, evidencia en modelos animales y en humanos sugiere que es posible que la vitD actúe como antioxidante puesto que contribuye en el mantenimiento de niveles normales de ERO tanto en las células β pancreáticas como en las células sensibles a la insulina.

Finalmente, la revisión sistemática publicada sugiere que la vitD puede reducir la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo en pacientes con diabetes, pero la información aún es inconsistente. En este trabajo se presenta el resumen y análisis de la relación del estado de la vitamina D de forma no suplementada y el estrés oxidativo en pacientes con diabetes. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuál es la asociación de la vitamina D no suplementada y los biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes?

6. OBJETIVO

Presentar la síntesis del conocimiento sobre la asociación de la vitamina D no suplementada y los biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes con diabetes, a través de una revisión sistemática y meta-análisis.

7. MÉTODOS

Esta investigación se diseñó y reportó de acuerdo con los lineamientos PRISMA⁵³ (Anexo 1) y se cuenta con registro en PROSPERO (CRD42021267581).

7.1. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos PubMed, ScienceDirect, Scopus, Springer, Epistemonikos, LILACS, SciELO y una búsqueda de la literatura gris en ScienceDirect conference abstracts y Scopus conference paper; la cual se llevó a cabo en septiembre 2021, con restricción de lenguaje español e inglés y se limitó a estudios en humanos. La estrategia de búsqueda se construyó de acuerdo con el acrónimo PECOS (Cuadro 2), utilizando los siguientes términos y palabras clave MeSH: “Diabetes Mellitus”, “Vitamin D”, “Vitamin D deficiency”, “Oxidative Stress”. La estrategia se adaptó a cada una de las bases de datos (Cuadro 3).

Cuadro 2. Componentes del acrónimo PECOS.

<i>Componente de la pregunta</i>	<i>Palabras clave/Términos MeSH</i>
Tipo de personas/pacientes/población (P)	Pacientes con Diabetes Mellitus
Tipo de exposición (E)	Niveles séricos bajos de Vitamina D
Tipo de control/comparador (C)	Pacientes con diabetes y con estado de vitamina D normal
Tipo de resultado/desenlace (O)	Estrés oxidativo, medido con diferentes marcadores
Tipo de estudio (S)	Estudios observacionales: Transversales, Casos – Controles y Cohortes

Cuadro 3. Estrategia de búsqueda.

Base de datos	Fecha de búsqueda	Algoritmo diseñado	Artículos
PubMed	17/09/2021	Diabetes Mellitus AND Vitamin D AND Oxidative Stress	159
ScienceDirect	17/09/2021	TITLE-ABS-KEY (“Diabetes Mellitus” AND “Vitamin D” AND “Oxidative Stress”), Article type: research articles	15
Scopus	17/09/2021	TITLE-ABS-KEY (“Diabetes Mellitus” AND “Vitamin D” AND “Oxidative Stress”) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, “ar”))	202
Springer	17/09/2021	“Diabetes Mellitus” AND “Vitamin D” AND “Oxidative Stress”, Content Type: Article, Subdiscipline: Diabetes	150
Epistemonikos	17/09/2021	(title:(Diabetes) OR abstract:(Diabetes)) AND (title:(Vitamin D) OR abstract:(Vitamin D)) AND (title:(Oxidative) OR abstract:(Oxidative)), By category: Primary Studies	11
LILACS	17/09/2021	Diabetes Mellitus AND Vitamin D AND Oxidative Stress	20
SciELO	17/09/2021	Diabetes Mellitus AND Vitamin D AND Oxidative Stress	2
ScienceDirect conference abstracts	17/09/2021	TITLE-ABS-KEY (“Diabetes Mellitus” AND “Vitamin D” AND “Oxidative Stress”), Article type: Conference abstracts	2
Scopus conference paper	17/09/2021	TITLE-ABS-KEY (“Diabetes Mellitus” AND “Vitamin D” AND “Oxidative Stress”) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, “cp”))	5
Total de artículos:			566

7.2. Selección de estudios

Dos revisores (I.M. y L.C) evaluaron de forma independiente todos los títulos y resúmenes para identificar los estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad. Fueron incluidos los estudios que cumplieran con los siguientes criterios: 1) estudios observacionales (cohortes, casos-controles y transversales), 2) población adulta con

diagnóstico de diabetes (DT1 o DT2) con deficiencia o insuficiencia de vitamina D, 3) en el grupo comparador pacientes con diabetes y con estado de vitamina D normal y 4) como medidas de resultado: a) cuantificación de los marcadores de estrés oxidativo y niveles séricos de vitamina D, b) medidas de asociación: coeficiente de correlación “r” o RM. Se excluyeron los estudios con pacientes suplementados con vitamina D o suplementos con antioxidantes.

7.3. Recopilación de datos

Los estudios elegibles se revisaron por dos autores, la extracción de información se realizó por un investigador (I.M.) y luego el otro investigador verificó de forma independiente su precisión (L.C.). De cada estudio incluido se extrajeron los siguientes datos: primer autor, año de publicación, diseño del estudio, lugar donde se realizó, fecha en la que fue realizado, grupo de estudio, grupo comparador, estado de la vitamina D, biomarcadores de EO, metodología de medición de los biomarcadores de EO y de vitamina D, resultados de los niveles de vitamina D y estrés oxidativo de los pacientes con diabetes (media, desviación estándar y número de participantes), estratificación de la vitamina D, medidas de asociación de los niveles séricos de vitamina D y los biomarcadores de EO (r o RM), así como su nivel de significancia.

7.4. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Los sesgos potenciales relacionados con los estudios observacionales se evaluaron con la escala Newcastle-Ottawa (NOS). El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó por duplicado por los dos autores de la revisión de forma independiente (I.M. y L.C.). De acuerdo con el puntaje se evaluó como riesgo de sesgo bajo (buena calidad), riesgo de sesgo moderado (calidad regular) y riesgo de sesgo alto (calidad baja). La discrepancia en cuanto a la extracción de los datos o la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios se resolvió con una nueva evaluación por un tercer revisor (M.A.S.).

7.5. Métodos estadísticos

La asociación de los niveles de la vitamina D con el estrés oxidativo fue estimada considerando el tamaño del efecto basado en los coeficientes de correlación “r”. El metaanálisis de las correlaciones se realizó utilizando el software MedCalc versión 20.027. La correlación agrupada fue estimada con un intervalo de confianza al 95%

(IC95%), utilizando un modelo de efectos aleatorios. Se representó la síntesis cuantitativa por medio de un forest plot.

La heterogeneidad (el porcentaje de la variabilidad total entre los estudios) fue evaluada utilizando la prueba I^2 . El nivel de corte de heterogeneidad entre 0 a 40% fue interpretado como una heterogeneidad que pudiera no ser importante, 30% a 60% como moderada, de 50% a 90% significativa y el 75% a 100% es interpretado como heterogeneidad considerable⁴⁷. De acuerdo con la escala de Cohen, la correlación agrupada se interpretó como correlación baja (0.1 a 0.29), moderada (0.30 a 0.49), grande (0.5 a 0.69) y muy grande (≥ 0.7)⁵⁴. Teniendo al menos tres estudios, para evaluar la robustez se realizó un análisis de sensibilidad dejando fuera el estudio que combinaba pacientes diabéticos con pacientes que tenían glucosa en ayunas alterada. Finalmente, se consideró analizar el sesgo de publicación con un funnel plot, sin embargo, no fue posible realizarlo porque no hubo al menos diez estudios incluidos en la comparación.

8. RESULTADOS

8.1. Búsqueda de literatura

En la estrategia de búsqueda se identificó un total de 566 publicaciones, el número de artículos para cada base de datos se muestra en el cuadro 3. En la figura 9 se observa el proceso de identificación y selección de los estudios incluidos en la Revisión Sistemática. Después de la eliminación de títulos duplicados la cantidad se redujo a 438 artículos, los cuales fueron tamizados por título/resumen; eliminando así 426 títulos, quedando solamente 12 para su lectura completa y decidir su elegibilidad. Cuatro de estos artículos fueron excluidos de la revisión por alguna de las siguientes razones: 1) no se encontró el artículo por ninguna fuente, 2) no realizaban medición del EO y 3) no midieron asociación de la vitD con el EO (Anexo 2). Finalmente, 8 artículos fueron incluidos en la síntesis cualitativa.

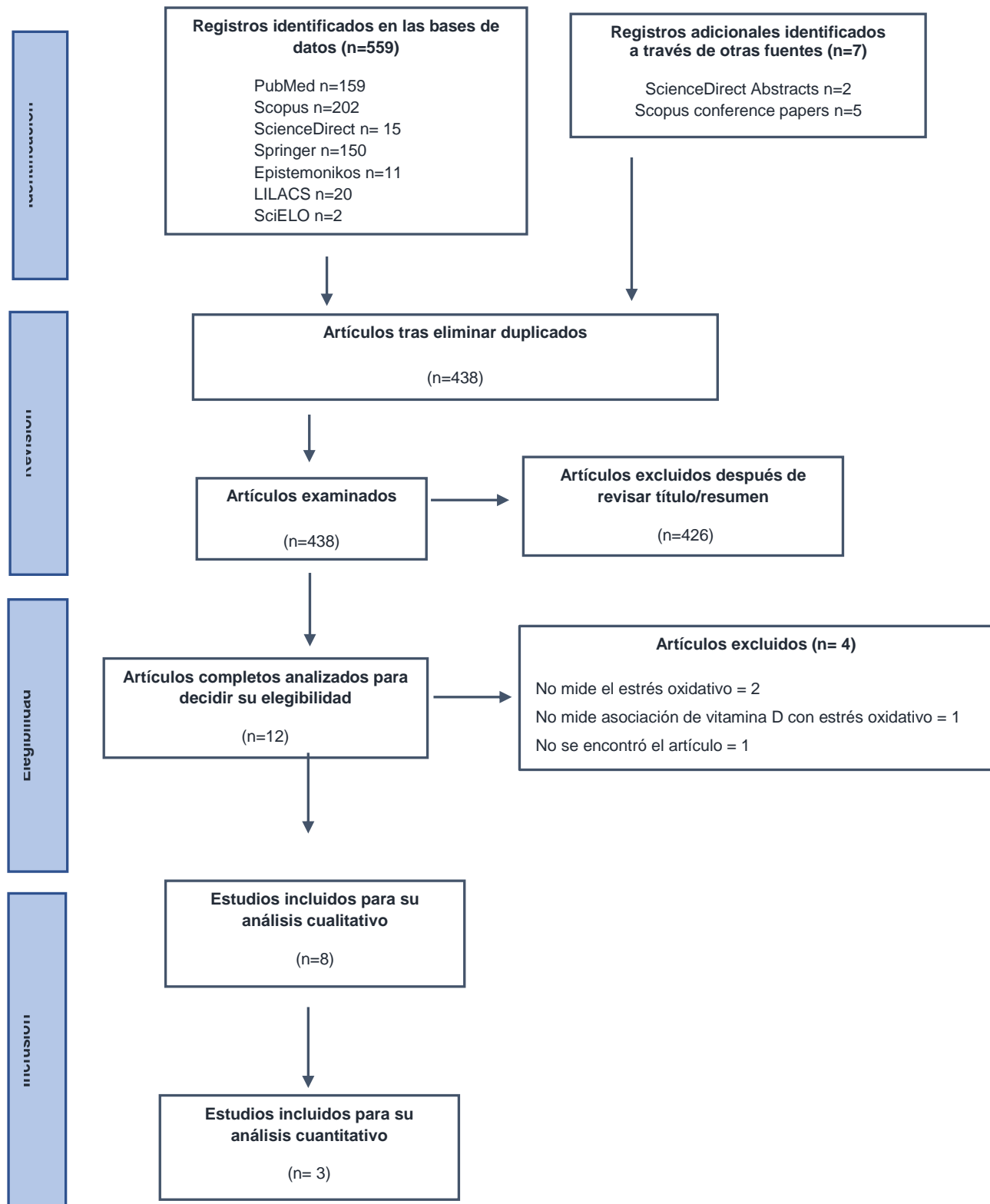


Figura 9. Diagrama de flujo PRISMA que muestra el proceso de identificación y selección de los ensayos incluidos en la revisión sistemática y metaanálisis.

8.2. Descripción de estudios

Las características de los ocho estudios incluidos se muestran en el cuadro 4. Se buscaron todos los estudios observacionales, de estos no hubo reporte de cohortes, se encontraron cinco estudios transversales y tres estudios de casos y controles. El rango de años en los que se realizaron las investigaciones de cada autor es entre 2012 y 2021. Un total de 1049 participantes fueron incluidos en los ocho estudios, 317 eran pacientes sanos o sin diabetes, 544 con diabetes tipo 2 y 188 entre diabetes tipo 1 y 2 sin especificar el porcentaje de cada uno. De los ocho artículos incluidos, se observó que los grupos control/comparador en algunos estudios son pacientes con diabetes⁵⁵⁻⁵⁶, pacientes con diabetes y diferentes grados de obesidad y sobrepeso⁵⁷, con glucosa en ayunas alterada (IFG por sus siglas en inglés; *impaired fasting glucose*)⁵⁸ y otros definen el grupo comparador como pacientes sanos o no diabéticos⁵⁹⁻⁶².

En cada uno de los estudios se evaluaron biomarcadores de EO, en este sentido, se realizó la medición de daño en los lípidos mediante la utilización de los marcadores de susceptibilidad de la LDL a la oxidación (ox-LDL) y F2-isoprostanos (F2-iso), para los oxidantes se midieron los productos de la vía metabólica del óxido nítrico (NOx), para las proteínas, productos proteicos de oxidación avanzada (AOPP) y productos finales de glicación avanzada (AGEs). Para las enzimas fueron reportadas la superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GPx) y glutatión reductasa (GR), y la medición de la capacidad antioxidante no enzimática se realizó mediante capacidad antioxidante total (TAC), estado oxidante total (TOS), respuesta oxidante total (TAR) y estado antioxidante total (TAS), la mayoría de ellos por espectrofotometría y método ELISA.

Para los niveles de vitamina D cada autor estratificó y definió la deficiencia o insuficiencia de ésta, siendo variados los niveles de corte entre estudios. Dos de los autores, Zare-Mirzaie A et al. y Saif-Elnasr M et al., no reportan valores de corte. En este sentido, la mayoría de los otros autores coinciden con el valor de corte para suficiencia de vitamina D. De acuerdo con la temporalidad (época del año) y ubicación geográfica (país) que son variables con un papel importante en la producción normal de vitamina D, 3 de los autores no reportan la época en la que se realizó la medición de la vitamina

D.

Cuadro 4. Características de los estudios incluidos (n=8).

Autor, año, país	Tipo de estudio	Grupo de estudio, n	Grupo comparador, n	Edad grupo de estudio/comparador	Estrés oxidativo		Vitamina D		Época del año	Conclusión
					Marcadores	Evaluación	Estado (ng/mL)	Evaluación		
Gradinaru D <i>et al.</i> , 2012 ⁵⁸ Bucarest, Rumania	Transversal	IFG y DT2 Hipo, 35	IFG y DT2 Suf, 30	68±4 / 69±4	AGEs AOPPs ox-LDL NOx	EspectroF Espectro TBARS Espectro	Hipo: <30 Suf: ≥30	EIA	octubre 2010 - febrero 2011	El estado de la vitD se asocia inversamente con los niveles de marcadores circulantes de EO, especialmente en sujetos con hipovitaminosis D.
Saedisomeolia A <i>et al.</i> , 2013 ⁵⁹ Teherán, Irán	Transversal	DT2, 100	pacientes sanos, 100	51.3±11.2/ 51.5±13.4	SOD GR GSH-PX TAC	Espectro Espectro Espectro Espectro	Def: <20 Insuf: 20–30 Suf: >30	Quimioluminiscencia	NE	La vitamina D puede tener un efecto beneficioso sobre el control del EO en pacientes con DT2.
Sěbeková K <i>et al.</i> , 2015 ⁵⁵ Wurzburgo, Alemania	Transversal	DT1 y DT2 Def, 130	DT1 y DT2 Suf, 58	65.9 ± 13.3/ 65.5 ± 11.1	FI-AGEs sRAGE	Fluorescencia ELISA	Def: <20 Insuf: 20–30 Suf: >30	ECLIA	NE	En los diabéticos, la hipovitD no aumenta la acumulación de AGEs y EO.
Zare-Mirzaie A <i>et al.</i> , 2018 ⁶⁰ Teherán, Irán	Transversal	DT2, 107	Sin diabétes, 107	58.9±11.7/ 49.0±15.1	TAC cTAS	ELISA Cálculo	Niveles séricos de vitamina D	ELISA	2015 – 2016	Los niveles séricos bajos de TAC y vitD en pacientes con diabetes pueden ser indicativos de EO.
Cătoi AF <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁷ Cluj-Napoca, Rumania	Transversal	DT2 con sobrepeso y obesidad Sev def, 28 Def, 15	DT2 con sobrepeso y obesidad Valores ≥20, 4	NE	NOx TOS TAR OSI	Espectro Espectro Espectro Cálculo	Sev def: <10 Def: 10–20 Valores ≥20	ELISA	enero - febrero 2018	Los pacientes con deficiencia de 25 (OH) D mostraron un aumento de EO.

DT1 y DT2: diabetes tipo 1 y 2, Espectro: espectrofotometría, ELISA: enzoinmunoanálisis de adsorción, EspectroF: Espectrofluorimetría, RIA: radioinmunoensayo, ECLIA: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, EIA: Inmunoensayo enzimático, TBARS: especies reactivas del ácido tio-barbitúrico, Hipo: hipovitaminosis D, Suf: suficiencia, Insuf: insuficiencia, Def: deficiencia, Sev def: deficiencia severa, Mod def: deficiencia moderada, vitD: vitamina D, EO: estrés oxidativo, IFG: glucosa en ayunas alterada (*impaired fasting glucosa*), AGEs, FI-AGEs, sRAGE: productos finales de glicación avanzada, AOPPs: productos proteicos de oxidación avanzada, ox-LDL: LDL oxidado, NOx: complejo ERO-NADPH oxidasa, SOD: superóxido dismutasa, GSH-PX: glutatión peroxidasa, GR: glutatión reductasa, TAC: capacidad antioxidante total, TOS: estado oxidante total, TAR: respuesta antioxidante total, cTAS: estado antioxidante total calculado, OSI: índice de estrés oxidativo, NE: no especifica.

Cuadro 4. Características de los estudios incluidos (continuación).

Autor, año, país	Tipo de estudio	Grupo de estudio, n	Grupo comparador, n	Edad grupo de estudio/comparador	Estrés oxidativo		Vitamina D		Época del año	Conclusión
					Marcadores	Evaluación	Estado (ng/mL)	Evaluación		
Javanbakht MH <i>et al.</i> , 2016 ⁵⁶ Teherán, Irán	Casos y controles	DT2 Def, 57	DT2 Suf, 48	55.6±8.3/ 57.2±8.2	Ox-LDL F2-iso	ELISA ELISA	Def: <30 Suf: >30	Quimioluminiscencia	NE	Las concentraciones séricas de 25-OH-D se correlacionaron inversamente con F2-isoprostano y ox-LDL.
Saif-Elnasr M <i>et al.</i> , 2017 ⁶¹ El Cairo, Egipto	Casos y controles	DT2, 30	pacientes sanos, 20	43.7±7.7/ 47.0±8.0	GPx SOD	Espectro Espectro	Niveles séricos de vitamina D	RIA	octubre 2014	Un nivel bajo de vitD podría desempeñar un papel importante en la patogénesis de la DT2.
Dhas Y <i>et al.</i> , 2019 ⁶² Maharashtra, India	Casos y controles	DT2, 90: Sev def, 26 Mod def, 37 Insuf, 24 Suf, 3	pacientes sanos, 90: Sev def, 9 Mod def, 27 Insuf, 26 Suf, 28	41.8 ± 5.9/ 38.0 ± 6.1	MDA Ox-LDL	Espectro ELISA	Sev def: <10 Mod def: 10-20 Insuf: 20-30 Suf: >30	ELISA	marzo 2016 - febrero 2018	La vitD puede tener implicaciones significativas en el EO.

DT1 y DT2: diabetes tipo 1 y 2, Espectro: espectrofotometría, ELISA: enzimoimmunoanálisis de adsorción, EspectroF: Espectrofluorimetría, RIA: radioinmunoensayo, ECLIA: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, EIA: Inmunoensayo enzimático, TBARS: especies reactivas del ácido tio-barbitúrico, Hipo: hipovitaminosis D, Suf: suficiencia, Insuf: insuficiencia, Def: deficiencia, Sev def: deficiencia severa, Mod def: deficiencia moderada, vitD: vitamina D, EO: estrés oxidativo, IFG: glucosa en ayunas alterada (*impaired fasting glucosa*), AGEs, FI-AGEs, sRAGE: productos finales de glicación avanzada, AOPPs: productos proteicos de oxidación avanzada, ox-LDL: LDL oxidado, NOx: complejo ERO-NADPH oxidasa, SOD: superóxido dismutasa, GSH-PX: glutatión peroxidasa, GR: glutatión reductasa, TAC: capacidad antioxidante total, TOS: estado oxidante total, TAR: respuesta antioxidante total, cTAS: estado antioxidante total calculado, OSI: índice de estrés oxidativo, NE: no especifica.

8.3. Resultados de los marcadores de estrés oxidativo y vitamina D

En el cuadro 5 se muestran los principales resultados de la asociación entre los marcadores de estrés oxidativo y los niveles de vitamina D las cuales se presentan con los valores de media, DE y CV, las correlaciones se presentan con “r” y la magnitud del efecto con “RM”.

Los marcadores de EO que miden en común algunos autores son ox-LDL^{56,58,62}, AGEs^{55,58}, NOx⁵⁷⁻⁵⁸, como biomoléculas oxidadas, SOD y GSH-Px (GPx) como enzimas oxidantes^{59,61} y TAC como capacidad oxidante no enzimática⁵⁹⁻⁶⁰. Cabe resaltar que las unidades de las medias de cada uno de los artículos incluidos no coinciden entre sí con los biomarcadores que comparten.

La asociación de la vitamina D con el estrés oxidativo únicamente es en pacientes con diabetes, excepto un estudio⁵⁸ que también incluye a los pacientes con alteraciones de la glucosa en ayunas.

Cabe destacar que cuatro autores midieron la asociación del EO con el daño en lípidos, tres de ellos midieron el biomarcador ox-LDL, ($r=-0.413$, $p=0.001$ ⁵⁸ y $r=-0.637$, $p=0.0001$ ⁵⁶) y ($r=0.187$, $p=0.077$)⁶², los cuales se metaanalizaron. Otro autor midió el F2-isoprostano ($r=-0.647$, $p=0.0001$)⁵⁶.

Así mismo se observó asociación con el daño a las proteínas con el biomarcador AOPPs ($r: -0.475$, $p<0.001$)⁵⁸, asociación con la capacidad antioxidante no enzimática con los biomarcadores TAC ($r:0.2$, $p=0.003$)⁶⁰ y TOS ($r: -0.41$, $p=0.004$)⁵⁷ y por último se observó con la enzima oxidante GR (RM: 0.90, $p=0.05$)⁵⁹.

8.4. Evaluación de la calidad de los estudios

De acuerdo con la herramienta Newcastle Ottawa (NOS) (Anexo 3), se observó que los artículos obtuvieron nueve puntos a excepción de un estudio que obtuvo ocho⁵⁶, ya que en el apartado de metodología no describe de una manera precisa cómo fue la selección de los pacientes para realizar el estudio, si fue por medio de encuestas, si son voluntarios, o algún otro método de selección, solo menciona las características que tenían y de qué unidad médica se eligieron. Los resultados de la evaluación de la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática se muestran en el cuadro 6.

Cuadro 5. Principales resultados de la asociación entre los marcadores de estrés oxidativo y los niveles de vitamina D (n=8).

Autor, año	Marcador de EO	Grupo de estudio, n	Comparador, n	Asociación VitD con EO		Se incluye en el metaanálisis
		media ± DE	media ± DE	r u OR (IC95%)	p	
Gradinaru D et al., 2012 ⁵⁸		Pacientes con IFG y DT2 vitD <30 n=35	Pacientes con IFG y DT2 vitD ≥30 n=30	Pacientes con IFG y DT2 n=65		
	ox-LDL (nmol MDA/mL)	44.2±12.1	35.6±7.9	r: -0.413	0.001	Si
	AOPPs (µmol/L)	79.4±41.2	53.8±23.8	r: -0.475	<0.001	
	AGEs (RFU)	9.6±3.0	9.0±3.0	r: -0.110	0.39	
	NOx (µmol/L)	33.7±8.1	29.8±10.8	r: -0.228	0.08	
Saedisomeolia A et al., 2013 ⁵⁹		DT2 vitD= 22.1±15.2 n=100	Pacientes sanos vitD= 24.2±10.0 n=100	Pacientes con DT2 n= 100		
	SOD (U/grHb)	1097.8±341.0	1159.4±378.2	RM adj: 1.001 (0.999, 1.003)	0.22	
	GR (U/grHb)	6.5±5.9	3.9±2.9	RM adj: 0.90 (0.79, 0.99)	0.05	
	GSH-PX (U/grHb)	61.1±36.4	24.6±9.7	RM adj: 1.004 (0.999, 1.017)	0.55	
	TAC (mg/dl)	3.2±0.7	3.6±0.6	RM adj: 0.83 (0.70, 0.95)	0.50	
Sěbeková K et al., 2015 ⁵⁵		DT1 y DT2 vitD <20 n=130	DT1 y DT2 vitD >30 n=58	Pacientes con DT1 y DT2 n= 276		
	FI-AGEs (AU)	329 ± 108	368 ± 139	r: 0.099	0.10	
	sRAGE (pg/mL)	947 ± 550	949 ± 493	r: -0.027	0.71	
Zare-Mirzaie A et al., 2018 ⁶⁰		DT2 vitD= 9.6±5.3 n=107	No diabéticos vitD= 15.67±6.3 n=107	Pacientes con DT2 n= 107		
	TAC (µm/L)	339.1±47.9	448.3±112.8	r: 0.2 Coeficiente beta: - 0.06 (-0.003, 0.001)	0.003 0.267	
	cTAS (µM/L)	7.2±1.2	9.6±1.8	—		

oxLDL: Susceptibilidad de LDL a la oxidación, MDA: malondialdehido, AOPP: productos proteicos de oxidación avanzada, AGE: productos finales de glicación avanzada, RFU: unidades fluorescentes relativas, NOx: productos de la vía metabólica del óxido nítrico, SOD: superóxido dismutasa, GR: glutatión reductasa, GSH-PX: glutatión peroxidasa, TAC: capacidad antioxidante total, AGE-FI: fluorescencia del plasma asociada a productos finales de glicación avanzada, sRAGE: receptor soluble para productos finales de glicación avanzada, cTAS: estado antioxidante total calculado. RM ajustado por edad y género. Valor de VitD expresado en ng/mL.

Cuadro 5. Principales resultados de la asociación entre los marcadores de estrés oxidativo y los niveles de vitamina D (continuación).

Autor, año	Marcador de EO	Grupo de estudio n, media (DE)			Comparador n, media (DE)	Asociación VitD con EO		Se incluye en el metaanálisis
						r u OR (IC95%)	p	
Javanbakht MH et al., 2016 ⁵⁶		DT2 Vit D < 30 n= 57			DT2 Vit D > 30 n= 48	Pacientes con DT2 n= 105		Si
	ox-LDL (IU/L)	88.80±21.16			47.92±16.91	r: -0.637	0.0001	
	F2-isoprostane (pg/mL)	283.9±111.38			93.23±42.02	r: -0.647	0.0001	
Saif-Elnasr M et al., 2017 ⁶¹		DT2 vitD= 8.94±1.61 n= 30			Pacientes sanos vitD= 17.98±2.88 n= 20	Pacientes con DT2 n= 30		
	GPx (IU/mL)	119.15±1.75			123.43±1.08	r: 0.342	0.452	
	SOD (IU/mL)	84.96±0.98			85.01±0.92	r: 0.205	0.697	
Dhas Y et al., 2019 ⁶²		vitD < 10 n= 26	DT2 vitD= 10-20 n= 37	vitD= 20-30 n= 24	DT2 vitD >30 n= 3	Pacientes con DT2 n= 90		
	MDA (µmol/mL)	7.04 (6.35-10.1)	7.86 (6.58-10.09)	8.47 (7.01-9.91)	8.92 (5.37-11.6)	r: 0.177 RM adj = 1.49 (0.62-3.59)	0.094 —	
	ox-LDL (mg/L)	0.67 (0.45-0.93)	0.79 (0.53-1.53)	1.04 (0.64-1.51)	1.21 (0.97-1.59)	r: 0.187 RM adj = 3.67 (1.47, 9.17)	0.077 0.005	Si
Cătoi AF et al., 2021 ⁵⁷		Pacientes con DT2 con sobrepeso y obesidad <10 n= 28			Pacientes con DT2 con sobrepeso y obesidad ≥20 n=4	Pacientes con DT2 con sobrepeso y obesidad n=47		
	NOx (µmol/L), MA(IC95%)	65.60 (58.59–72.61)			59.33 (47.74–70.91)	49.90 (28.98–70.82)	—	
	TOS (µmol H ₂ O ₂ equiv/L),MG(IC95%)	32.33 (28.30–36.93)			27.10 (22.62–32.48)	18.54 (15.66–21.96)	r: -0.41	0.004
	TAR (mmol Trolox equiv/L),MA(IC95%)	1.0932 (1.0909–1.0956)			1.0936 (1.0925–1.0947)	1.0936 (1.0931–1.0941)	—	
	OSI, MG(IC95%)	28.49 (24.77–32.77)			22.69 (19.09–26.97)	16.14 (12.04–21.64)	—	

oxLDL: Susceptibilidad de LDL a la oxidación, MDA: malondialdehído, NOx: productos de la vía metabólica del óxido nítrico, SOD: superóxido dismutasa, GPx: glutatión peroxidasa, TAC: capacidad antioxidante total, TOS: estado oxidante total, TAR: respuesta antioxidante total, OSI: índice de estrés oxidativo. Dhas Y et al. expresa los datos en mediana y rangos intercuartílicos. Cătoi AF et al. expresa. MA: media aritmética y MG: media geométrica. RM ajustado por índice de masa corporal y relación cintura/cadera. Valor de VitD expresado en ng/mL.

Cuadro 6. Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios

Estudios	Selección				Comparabilidad	Exposición			Evaluación total		
	Autor, año	¿Es adecuada la definición de caso?	Representatividad de los casos	Selección de controles		Definición de controles	Comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis	Comprobación de la exposición	Mismo método de verificación para casos y controles	Tasa de no respuesta	Puntuación
Gradinaru D <i>et al.</i> , 2012 ⁵⁸	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Buena	Bajo
Saedisomeolia A <i>et al.</i> , 2013 ⁵⁹	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Buena	Bajo
Sěbeková K <i>et al.</i> , 2015 ⁵⁵	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Buena	Bajo
Zare-Mirzaie A <i>et al.</i> , 2018 ⁶⁰	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Buena	Bajo
Javanbakht MH <i>et al.</i> , 2016 ⁵⁶	1	1	0	1	2	1	1	1	8	Buena	Bajo
Saif-Elnasr M <i>et al.</i> , 2017 ⁶¹	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Buena	Bajo
Dhas Y <i>et al.</i> , 2019 ⁶²	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Buena	Bajo
Cătoi AF <i>et al.</i> , 2021 ⁵⁷	1	1	1	1	2	1	1	1	9	Buena	Bajo

8.5. Metaanálisis de las correlaciones.

De acuerdo con los datos recabados (medias y desviaciones estándar) de los marcadores de estrés oxidativo en cada uno de los grupos estratificados de vitamina D, no fue posible realizar algún metaanálisis debido a las diferentes unidades reportadas por los autores, los datos resultaron no tener factores de conversión ya que sus unidades no permitían unificar los valores a una misma unidad y poder realizar el metaanálisis de biomarcadores con los diferentes autores, por lo tanto se utilizó el valor de correlación “r” o RM para realizar el metaanálisis.

Los coeficientes de correlación analizados en el metaanálisis para los efectos aleatorios mostraron que la correlación agrupada entre los valores del marcador de estrés oxidativo ox-LDL y los valores de vitamina D es negativa ($r = -0.233$; IC95%, -0.674 a 0.330 ; $p = 0.422$; $I^2 = 95.36\%$) siendo un resultado no significativo. En este análisis se incluyeron 260 pacientes diabéticos de los cuales 65 también tenían IFG (Figura 10).

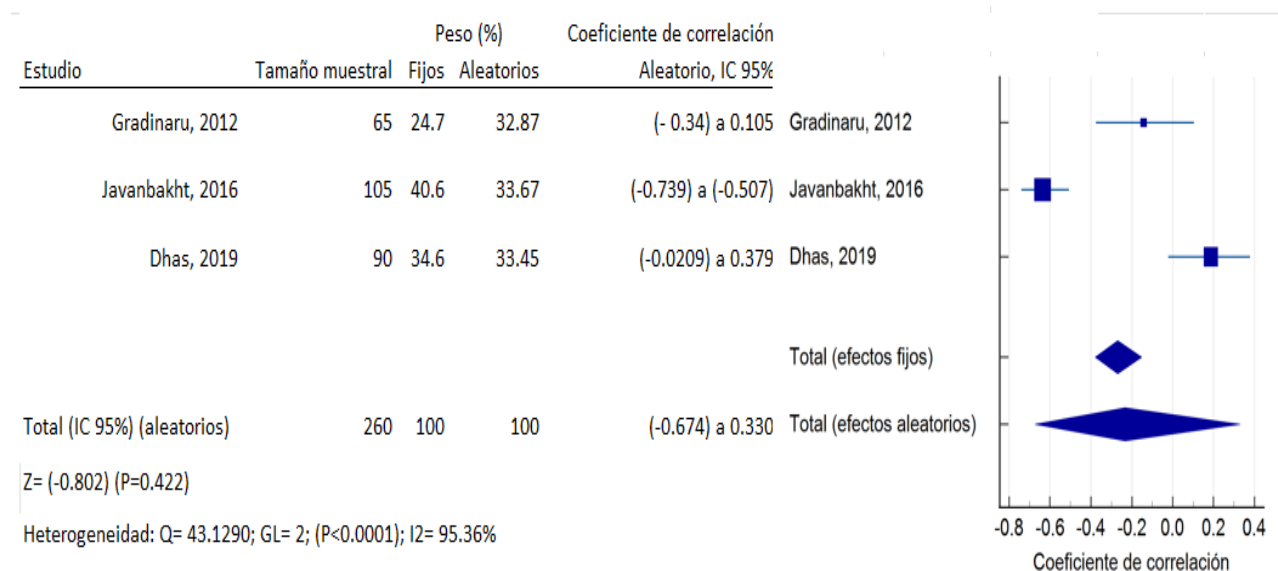


Figura 10. Asociación de niveles de vitamina D y el biomarcador de estrés oxidativo ox-LDL en pacientes diabéticos e IFG.

De los tres estudios que evaluaron la correlación entre ox-LDL y vitD, fue eliminado por el análisis de sensibilidad el estudio que evaluó la correlación en población de pacientes con diabetes y pacientes con glucosa en ayunas alterada⁵⁸ dos estudios^{56,62} con 195 pacientes, en donde únicamente se considera a los pacientes con diabetes ($r = -0.276$;

IC95%; -0.836 a 0.565; $p=0.548$; $I^2=97.60\%$). La prueba de heterogeneidad indicó que el efecto de la asociación entre los dos artículos es aún más variable $I^2= 97.60\%$.

No fue posible realizar el funnel plot porque en el metaanálisis solo se incluyeron tres estudios.

9. DISCUSIÓN

En el presente trabajo de revisión y metaanálisis se ha explorado y analizado la información disponible actualmente sobre la asociación de los niveles séricos de la vitamina D no suplementada en pacientes diabéticos con los biomarcadores de estrés oxidativo, dando como evidencia resultados controvertidos.

Se encontraron diversos estudios; tanto transversales como de casos y controles, observándose en ellos las primeras discrepancias para la clasificación de los pacientes tanto para grupos de estudio y comparadores, ya que en algunos no solo se tomaron en cuenta a pacientes diabéticos si no algunos con trastornos como obesidad o del metabolismo de la insulina, otra cuestión encontrada fue la estratificación de los niveles de vitamina D entre pacientes, ya que entre autores tenían su propia clasificación pero en general los valores de corte de cada uno fueron muy parecidos entre sí.

El tema central importante de la controversia en los resultados fue cuáles biomarcadores de estrés oxidativo se utilizaron en cada uno de los estudios, ya que eran muy variables entre sí en cuanto al tipo de biomarcador, técnicas analíticas utilizadas y unidades de medida para un metaanálisis por medias y DE, por lo cual se decidió hacer uso de los valores de coeficientes de correlación para determinar la asociación de dichos biomarcadores con los valores de vitamina D.

En este sentido, las medidas de asociación o efecto cuantifican la magnitud de la relación entre un factor de exposición (variable independiente) y una enfermedad (variable dependiente). El cálculo de las medidas de asociación varía en función del tipo de estudio epidemiológico⁶³.

La peroxidación lipídica representa un mecanismo importante de daño tisular asociado al envejecimiento y diversas enfermedades. Sin embargo, se hace difícil distinguir si este mecanismo es un factor causal, consecuencia o factor asociado a una entidad primaria. Uno de los criterios más utilizados en la valoración del estrés oxidativo es el análisis de los productos de la peroxidación lipídica en los líquidos corporales o la susceptibilidad de los lípidos a la oxidación⁶⁴.

El exceso de MDA producido como resultado del daño tisular puede combinarse con grupos amino de proteínas lo que produce aductos de proteínas modificadas. La relevancia clínica de la reacción que ocurre entre el MDA y las proteínas es medible en una serie de enfermedades de alta morbilidad y mortalidad⁶⁵.

Los F2-Isoprostanos (F2-Iso) son generados por peroxidación no enzimática catalizada por radicales libres provenientes del ácido araquidónico esterificado y después liberados a la circulación por fosfolipasas. Los F2-Iso es la clase de isoprostanos más estudiada y debido a su estabilidad ofrecen una medida muy exacta del estrés oxidativo⁶⁵.

Ox-LDL es una partícula derivada de LDL circulante que puede tener peróxidos o sus productos de degradación generados dentro de la molécula de LDL o en cualquier otra parte del cuerpo asociado con la partícula. La oxidación de LDL es un proceso complejo durante el cual tanto la proteína como los lípidos sufren cambios oxidativos y forman productos complejos⁶⁶.

Con relación a la vitamina D, ésta es una vitamina liposoluble que se acumula en la membrana celular y aumenta su fluidez, lo cual permite la disminución de la peroxidación lipídica al reducir el nivel de ox-LDL ejerciendo efecto antioxidante. La vitD suprime la formación de células espumosas al reducir la absorción de colesterol LDL acetilado y ox-LDL en sujetos diabéticos. La vitD en una membrana tiene la capacidad de inhibir la peroxidación de lípidos dependiente de hierro en liposomas, de ahí su poder antioxidante⁶².

En esta revisión sistemática, de acuerdo con los coeficientes de correlación reportados por los distintos autores, se observaron relaciones positivas y negativas entre los

niveles séricos de vitamina D y los distintos biomarcadores de daño lipídico. En cuanto al marcador MDA se observó una correlación positiva y una fuerza de asociación débil⁶². Con el marcador F2-iso, una correlación negativa con una asociación fuerte⁵⁶. El resultado (OR) de un autor, mostró que Ox-LDL⁶² tuvo una asociación positiva entre la vitamina D y este biomarcador, una relación fuerte y clínicamente significativa al ser mayor a 3, por lo que se asocia a mayores posibilidades de que ocurra este resultado lo cual también lo hacen un valor estadísticamente significativo ya que su IC 95% no superpone el valor de asociación nulo⁶⁷.

El metaanálisis realizado con el marcador ox-LDL muestra una correlación negativa y una fuerza de asociación débil^{56,58,62}.

El coeficiente de determinación como resumen adicional e interpretación de la correlación, indica la intensidad de la asociación entre las variables, es decir, la proporción (porcentaje) de la varianza entre las variables. En este dicho, se observaron asociaciones de los valores de vitamina D con los marcadores de oxidación del 3.1% con el MDA⁶³ y 41.9% con F2-iso⁵⁶. Respecto a ox-LDL la prueba de heterogeneidad indicó que el efecto de la asociación fue diferente entre los estudios considerados, porque dos estudios tienen correlación negativa y uno positiva.

Además, al ser estudios transversales que se caracterizan por estudiar a una población específica o a una muestra de dicha población, en donde los datos son recolectados a un mismo tiempo; de tal forma que no existe la posibilidad de observar las condiciones basales del sujeto de estudio y de su cambio a través del tiempo.

Una de las limitaciones del presente metaanálisis es que no se pueden controlar las variables confusoras, por lo que posiblemente la calidad de vida, cuidados de los pacientes, que su tratamiento antidiabético fuera llevado a cabo de manera constante o la dieta, influyeron en las mediciones de los diferentes parámetros evaluados y por eso se obtuvo un conjunto de datos muy diferentes entre cada autor.

Cabe destacar que las técnicas analíticas para determinar la oxidación de la LDL son distintas, en los dos estudios con correlaciones negativas utilizaron TBARS⁵⁸ y ELISA⁵⁶ y, en el estudio con correlación positiva utilizaron ELISA⁶³. Respecto a la determinación

de la vitamina D, los tres estudios utilizan técnicas diferentes, EIA⁵⁸, Quimioluminiscencia⁵⁶ y ELISA⁶², los cuales tienen diferentes niveles de sensibilidad para la medición, ya que, aunque su fundamento es una reacción inmunológica, la forma de medición no es igual⁷²⁻⁷⁴.

La reacción con ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) es la más utilizada. El aducto formado durante la reacción se puede medir tanto por absorbancia como por fluorescencia. Las correlaciones entre la peroxidación lipídica predicha y las concentraciones de TBARS medidas respaldan el valor de este método. Distintas sustancias, además de la MDA, pueden reaccionar con el TBA, dando como resultado productos con una absorción similar. Por lo tanto, la cuantificación de TBARS puede ser difícil y engañosa⁶⁸.

La diferencia de técnicas utilizadas para la determinación de vitamina D y los diferentes biomarcadores con los que se midió su asociación pudo variar los resultados obtenidos por autor, es decir, al estar procesadas por la misma tecnología la correlación obtenida fue positiva⁶² y al estar procesadas por técnicas con fundamentos diferentes arrojó correlaciones negativas^{56,58}, lo ideal sería que tanto la determinación de la vitamina D y los biomarcadores se realizara con la misma técnica para que los resultados obtenidos fueran comparables y así obtener una correlación más cercana a la asociación real de ambos parámetros.

El sistema NADPH oxidasa es un complejo multiproteico encargado de producir especies reactivas del oxígeno (ERO) en diferentes células y tejidos. Una vez activa, la NOX cataliza la reducción de oxígeno molecular para producir anión superóxido utilizando NADPH como sustrato. Diversos estudios han sugerido que las ERO generadas por las NOX podrían tener un papel fisiológico a través de la modulación de múltiples vías de señalización intracelular sensibles al estado redox de la célula⁶⁹. La producción excesiva de oxidantes por parte de las enzimas NOX puede contribuir al daño tisular oxidativo en una amplia gama de enfermedades, como enfermedades cardiovasculares, pancreatitis y varias complicaciones diabéticas⁷⁰.

En este sentido, la vitamina D 25-hidroxilasa, la 1- α -hidroxilasa y la 24 hidroxilasa pertenecen todas al tipo I de enzimas de citocromo P450 que se localizan a nivel

mitocondrial. Funcionan como oxidasas que usan electrones del NADPH y oxígeno molecular⁷¹.

Esta revisión sistemática, de acuerdo con lo reportado se mostró que la correlación es negativa y débil entre la vitamina D y NOx y el coeficiente de determinación entre los niveles del biomarcador y valores de vitamina D de 5.2%⁵⁸.

Por otro lado, los AOPP son un marcador para estimar estrés oxidativo en proteínas plasmáticas, se ve incrementado como consecuencia de alteraciones metabólicas tales como sobrepeso, obesidad, hipertrigliceridemia, o un conjunto de las anteriores⁷².

La modificación en la acumulación de AGEs/ALEs en los tejidos ocurre predominantemente en las moléculas de larga vida tales como el colágeno, la mielina neural y los cristalinios de la lente ocular, dando lugar a compuestos insolubles indigestibles y disfuncionales que se acumulan con el tiempo⁴².

En cuanto al marcador AOPPs se observó una correlación negativa y una fuerza de asociación moderada (22.6%). Con el marcador AGEs, una correlación negativa con una asociación débil⁵⁸, sRAGE y FI-AGEs sin existencia de correlación.

Con relación a las enzimas antioxidantes, les compete la misión de mantener las especies reactivas de oxígeno en niveles aceptables, con efecto de proteger a las células contra el daño oxidativo. El sistema de defensa antioxidante está constituido por un grupo de sustancias que retrasan o previenen significativamente la oxidación del sustrato oxidable. Impiden que otras moléculas se unan al oxígeno, al reaccionar-interactuar más rápido con los radicales libres del oxígeno y las especies reactivas del oxígeno en un determinado microambiente⁷².

Se considera a la SOD como la primera línea de defensa contra el estrés oxidativo; protege el cuerpo contra los radicales libres de oxígeno activos al eliminar el exceso de superóxido para formar peróxido de hidrógeno que luego se convierte en agua mediante la enzima GPx. La GPx es una de las enzimas antioxidantes para la eliminación secuencial del radical superóxido y el peróxido de hidrógeno. Previene la formación de un radical hidroxilo extremadamente tóxico. GPx también reduce los hidroperóxidos lipídicos o no lipídicos mientras oxida el glutatión (GSH)⁷⁴.

La glutatión reductasa cataliza la reducción del glutatión oxidado (GSSG) a glutatión reducido (GSH) el cual es utilizado por la GPX para la reducción del peróxido de hidrógeno y de lipoperóxidos, es decir, permite mantener concentraciones de GSH en la célula para que sea utilizado por la GPx para eliminar peróxido de hidrógeno⁷⁵.

Se sugiere que en una etapa temprana de diabetes tipo 2, el sistema de defensa antioxidante contrarresta los efectos del aumento de radicales libres, por lo que se supone, las actividades de las enzimas antioxidantes aumentaron como respuesta compensatoria al estrés oxidativo, caso contrario en la etapa avanzada, el equilibrio entre la generación de radicales libres y la defensa antioxidante se ve afectada como resultado de la disminución de las actividades antioxidantes debido a su posible agotamiento⁷³.

La evidencia demuestra que la vit D inhibe la peroxidación lipídica y recupera la actividad de la SOD en los ratones y protege contra el daño celular a través de la prevención de la generación de radicales superóxidos⁶².

En esta revisión sistemática, y de acuerdo con lo reportado por los autores se observó que la correlación es positiva y débil para SOD y, positiva y moderada para GPx. Las asociaciones de los valores de vitamina D con los marcadores de enzimas antioxidantes son del 4.2% con SOD y 11.7% con GPx⁶¹.

El RM que reporta el autor, indica una asociación positiva entre la vitamina D y las enzimas antioxidantes⁵⁹ y una relación débil, por lo que se asocia a mayores posibilidades de que ocurra este resultado, tanto SOD como GPx no son estadísticamente significativos y solo GR tiene valor estadísticamente significativo ya que su intervalo de confianza (IC 95%) no superpone el valor de asociación.

Así mismo, en esta revisión sistemática, se observó una relación positiva y fuerza de asociación débil con TAC⁵⁶ y relación negativa con asociación moderada para TOS⁵⁷. Se observaron asociaciones de los valores de vitamina D con estos marcadores del 4% con el TAS y 16.8% con TOS.

En cuanto a la RM, un autor mostró que TAC⁵⁹, tuvo una asociación positiva entre la vitamina D y este biomarcador, una relación débil, con un valor estadísticamente significativo ya que su IC 95% no superpone el valor de asociación nulo⁶⁷.

Finalmente, todos los estudios obtuvieron una calidad total buena al obtener una buena puntuación y por lo tanto un riesgo de sesgo bajo, lo cual indica que es poco probable que el sesgo altere significativamente los resultados.

La mayoría de los autores sugieren que existe una asociación inversa entre el nivel sérico de vitamina D y los biomarcadores de estrés oxidativo, lo cual desempeña un papel importante en la progresión de la patogénesis de los pacientes con D2, a excepción de un estudio⁵⁵, el cual concluye que la deficiencia o insuficiencia de la vitD (hipovitaminosis D) no se asocia con un aumento en la expresión de los niveles de estrés oxidativo en los pacientes diabéticos, esto puede deberse a que, a diferencia de los demás autores, también determina los niveles de estrés oxidativo en pacientes con DT1. Las causas más probables de la alta prevalencia de deficiencia de vitamina D incluyen: exposición a la luz solar, pigmentación de la piel e ingesta dietética inadecuada de vitamina D, falta de un programa de fortificación de alimentos y probablemente polimorfismo específico en vitamina D receptor (VDR) y proteína de unión a vitamina D⁷⁶.

En comparación con la mejora de los niveles de vitamina D mediante el uso de suplementos de vitamina D, el cual se asoció con menos especies de oxígeno libre y un mejor control de condiciones patológicas, a pesar de dichas mejorías en pacientes con diversas patologías incluidas la diabetes, esta correlación no pudo ser comprobada en adultos sanos⁵¹. La suplementación con vitamina D tiene un efecto general significativo sobre los niveles séricos de GSH en comparación con placebo, las concentraciones medias de MDA disminuyeron en participantes que habían recibido vitamina D⁵².

La evidencia actual implica varios factores para desarrollar el estrés oxidativo y su gravedad en pacientes con diabetes. La identificación de todos estos factores exige una extensa investigación sobre pacientes con diabetes en diferentes etapas de su enfermedad, teniendo en cuenta la duración de la diabetes y la presencia y gravedad de sus complicaciones.

Las principales limitaciones de este trabajo puede ser la poca evidencia de las asociaciones medidas con “r” en población diabética, las muestras poblacionales pequeñas y sobre todo la heterogeneidad entre las técnicas analíticas empleadas.

Mas estudios clínicos y experimentales serían necesarios para definir los mecanismos implicados y examinar el impacto potencial del efecto antioxidante de la vitD circulante en el resultado clínico de los pacientes con diabetes.

Cabe destacar que una asociación observada entre las variables “niveles séricos de vitamina D y valores de marcadores de oxidación” no indica necesariamente la existencia de una conexión causal entre las mismas.

10. CONCLUSIÓN

En la presente revisión sistemática se observó que lo métodos para la determinación tanto de los biomarcadores de estrés oxidativo y vitamina D son diversos. No se encontró evidencia concluyente sobre la asociación de la vitamina D no suplementada y los biomarcadores de EO en pacientes con diabetes tipo 1 y 2.

11. PERSPECTIVAS

Se necesitan estudios con técnicas y variables mejor controladas para obtener resultados más específicos y comparables entre sí para así poder determinar de manera específica cual es la relación que existe entre las variables estudiadas.

Financiamiento. No se tuvo ningún financiamiento para la realización de este trabajo.

12. REFERENCIAS

1. Committee of the Japan Diabetes Society on the Diagnostic Criteria of Diabetes Mellitus, Seino Y, Nanjo K, Tajim N, Kadowaki T, Kashiwagi A, Araki E, et al. Report of the committee on the classification and diagnostic criteria of diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2010; 1(5): 212–28. doi:10.1111/j.2040-1124.2010.00074.x.
2. Dos Santos JM, Tewari S, Mendes RH. The role of oxidative stress in the development of diabetes mellitus and its complications [Editorial]. 2019; 2019: 4189813.
3. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2019) [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(1):S6-15. German. doi: 10.1007/s00508-019-1450-4.
4. Dimeglio L, Evans-Molina C, Oram R. Type 1 diabetes. *Lancet.* 2018;391(10138):2449-62. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5.
5. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. Therapy of Type 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2019; 127(1): S73–92. doi: 10.1055/a-1018-9106.
6. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care.* 2021; 44(1): S15–33. doi: 10.2337/dc21-S002.
7. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk Factors Contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185–200. doi: 10.7150/ijms.

8. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
9. Gómez-Cruz J. Vitamina D y diabetes mellitus tipo 2. *Rev Endocrinol Nutr.* 2010; 18(4): 186–93.
10. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:280-5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.
11. Kumar BJP, Itaggappa M, Thimmaraju KV. Association of vitamin-D deficiency with oxidative stress in newly diagnosed type 2 diabetes. *Int J Res Med Sci.* 2017; 5(12): 5221-6.
12. Issa CM. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 996: 193–205. doi: 10.1007/978-3-319-56017-5_16.
13. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes.* 2008; 57(10): 2619-25. doi: 10.2337/db08-0593.
14. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43(1): 205–32. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.010.
15. Jódar-Gimeno E, Muñoz-Torres M. Sistema hormonal D y diabetes mellitus: lecciones de los activadores selectivos del receptor de vitamina D. *Endocrinol Nutr.* 2013; 60(2): 87–95. doi: 10.1016/j.endonu.2012.04.005
16. Papaioannou I, Pantazidou G, Kokkalis Z, Georgopoulos N, Jelastopulu E. Vitamin D deficiency in elderly with diabetes mellitus type 2: A review. *Cureus.* 2021; 13(1): e12506. doi: 10.7759/cureus.12506.
17. Querales MI, Cruces ME, Rojas S, Sánchez L. Deficiencia de vitamina D: ¿factor de riesgo de síndrome metabólico?. *Rev Med Chil.* 2010; 138(10): 1312–8.
18. Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health

and disease. 2020; 12(7): 2097. doi: 10.3390/nu12072097.

19. Maddaloni E, Cavallari I, Napoli N, Conte C. Vitamin D and diabetes mellitus. *Front Horm Res.* 2018; 50: 161–76. doi: 10.1159/000486083.
20. Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. *Vitamin D.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
21. Herrmann M, Farrell CJL, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of vitamin D status - A changing landscape. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(1): 3–26. doi: 10.1515/cclm-2016-0264.
22. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.* 2019; 60: 237–44. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
23. Tagliaferri S, Porri D, De Giuseppe R, Manuelli M, Alessio F, Cena H. The controversial role of Vitamin D as an antioxidant: results from randomised controlled trials. *Nutr Res Rev.* 2019; 32(1): 99–105. doi: 10.1017/S0954422418000197.
24. Lee WC, Mokhtar SS, Munisamy S, Yahaya S, Rasool AHG. Vitamin D status and oxidative stress in diabetes mellitus. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2018; 64 (7): 60 – 9.
25. Nuskiewicz J, Woźniak A, Szewczyk-Golec K. Ionizing radiation as a source of oxidative stress—The protective role of melatonin and vitamin D. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16):5804. doi: 10.3390/ijms21165804.
26. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Sliwińska A. The molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(18): 6644. doi: 10.3390/ijms21186644.
27. Wenclewska S, Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Bunk M, Śliwińska A. Vitamin D supplementation reduces both oxidative dna damage and insulin resistance in the elderly with metabolic disorders. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(12): 2891. doi: 10.3390/ijms20122891.

28. Filgueiras MS, Rocha NP, Novaes JF, Bressan J. Vitamin D status, oxidative stress, and inflammation in children and adolescents: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nut.* 2020; 60(40): 660–9. doi: 10.1080/10408398.2018.
29. Mansournia MA, Ostadmohammadi V, Doosti-Irani A, Ghayour-Mobarhan M, Ferns G, Akbari H, et al. The effects of vitamin D supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hormone Metab Res.* 2018; 50: 429–40. doi: 10.1055/a-0630-1303.
30. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol.* 2015; 4: 180–3. doi: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
31. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44–84. doi: 10.1016/j.biocel.2006.07.001..
32. Mullarky E, Cantley L. Diverting glycolysis to combat oxidative stress. In: Nakao K. (eds.). *Innovative Medicine: Basic Research and Development* [Internet]. Tokyo: Springer; 2015. doi: 10.1007/978-4-431-55651-0_1.
33. Betteridge DJ. What is oxidative stress?. *Metabolism.* 2000;49(2 sup 1):3-8. doi: 10.1016/s0026-0495(00)80077-3.
34. Ahmad SI. *Reactive oxygen species in biology and human health.* Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group; 2016.
35. Cutler RG, Plummer J, Chowdhury K, Heward C. Oxidative stress profiling: part II. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1055(1): 136–58. doi: 10.1196/annals.1323.031.
36. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007; 292(1): R18-36. doi: 10.1152/ajpregu.00327.2006.
37. Fuentes M, Olmos P, Santos JL. Productos finales de glicación avanzada (AGEs) y su importancia en enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. *Rev*

Chil Endocrinol Diabetes. 2015; 8(2): 70–7.

38. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative stress indexes for diagnosis of health or disease in humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 4128152. doi: 10.1155/2019/4128152.
39. Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB 3rd. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: A review. *J Biochem Mol Toxicol*. 2003; 17(1): 24–38. doi: 10.1002/jbt.10058.
40. Rocha PM. Relación entre concentraciones séricas de vitamina 25(oh)d y niveles de estrés oxidativo en una población de diabéticos tipo 2 [tesis de Magister]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia Sede Bogotá, Facultad de Medicina Departamento de Ciencias Fisiológicas; 2012.
41. Ighodaro OM. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother*. 2018; 108: 656–62. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.
42. Bengmark S, Gil Hernández A. Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: Papel de los alimentos. *Nutr Hosp*. 2007; 22(6): 625–40.
43. Safi SZ, Qvist R, Kumar S, Batumalaie K, Ismail IS Bin. Molecular mechanisms of diabetic retinopathy, general preventive strategies, and novel therapeutic targets. *Biomed Res Int*. 2014;2014:801269. doi: 10.1155/2014/801269.
44. Pitocco D, Tesauro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: Implications for vascular and other complications. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(11): 21525–50. doi: 10.3390/ijms141121525.
45. Zhang P, Li T, Wu X, Nice EC, Huang C, Zhang Y. Oxidative stress and diabetes: antioxidative strategies. *Front Med*. 2020; 14(5): 583–600. doi: 10.1007/s11684-019-0729-1.
46. Burgos-Morón E, Abad-Jiménez Z, de Marañón AM, Iannantuoni F, Escribano-López I, López-Domènech S, et al. Relationship between oxidative stress, ER

stress, and inflammation in type 2 diabetes: The battle continues. *J Clin Med*. 2019; 8(9): 1385. doi: 10.3390/jcm8091385.

47. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en: handbook.cochrane.org
48. García-Perdomo HA. Conceptos fundamentales de las revisiones sistemáticas/metaanálisis. *Urol Colomb*. 2015; 24(1): 28–34.
49. Fernandez-Chinguel JE, Zafra-Tanaka JH, Goicochea-Lugo S, Peralta CI, Taype-Rondan A. Aspectos básicos sobre la lectura de revisiones sistemáticas y la interpretación de metaanálisis. *Acta Med Peru*. 2019; 36(2): 157–69.
50. Basavilvazo-Rodríguez MA, Hernández-Valencia M. Medicina Basada en la Evidencia, conceptos y fundamentos. En: Instituto Mexicano del Seguro Social. *Medicina basada en la evidencia y guías de práctica clínica*. México: IMSS; 2014. p. 3–8
51. Alamir T, Shafie Z, Adwani S. Antioxidant role of vitamin D and its correlation with vitamin D deficiency in adults: a systematic review. *Int J Med Dev Countries*. 2021; 5(3): 948–53. doi: 10.24911/IJMDC.51-1609350238
52. Sepidarkish M, Farsi F, Akbari-Fakhrabadi M, Namazi N, Almasi-Hashiani A, Hagiagha AM, et al. The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2019; 139: 141-52. doi: 10.1016/j.phrs.2018.11.011.
53. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7): e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
54. Rendón-Macías ME, Zarco-Villavicencio IS, Villasís-Keever MÁ. Métodos estadísticos para el análisis del tamaño del efecto [Statistical methods for effect size analysis]. *Rev Alerg Mex*. 2021; 68(2): 128–36. doi: 10.29262/ram.v658i2.949.

55. Šebeková K, Stürmer M, Fazeli G, Bahner U, Stäb F, Heidland A. Is vitamin D deficiency related to accumulation of advanced glycation end products, markers of inflammation, and oxidative stress in diabetic subjects? *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 958097. doi: 10.1155/2015/958097.
56. Javanbakht MH, Mohammady H, Fooladsaz K, Razzaghi M, Zarei M, Djalali M. Are serum levels of F2-isoprostane and oxidized-LDL related to vitamin D status in type 2 diabetic patients? A case-control study. *Rep Biochem Mol Biol.* 2016; 5(1): 26–32.
57. Catoi A, Iancu M, Pârvu A, Cecan A, Bidian C, Chera E, et al. Relationship between 25 hydroxyvitamin D, overweight/obesity status, pro-inflammatory and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes: A simplified empirical Path Model. *Nutrients* 2021; 13(8):2889. doi: 10.3390/nu13082889.
58. Gradinaru D, Borsa C, Ionescu C, Margina D, Prada G, Jansen E. Vitamin D status and oxidative stress markers in the elderly with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exp Res.* 2012;24(6):595-602. doi: 10.3275/8591.
59. Saedisomeolia A, Taheri E, Djalali M, Djazayeri A, Qorbani M, Rajab A, et al. Vitamin D status and its association with antioxidant profiles in diabetic patients: A cross-sectional study in Iran. *Indian J Med Sci.* 2013; 67(1): 29–37.
60. Zare-Mirzaie A, Kazeminezhad B, Ghouchani MA. The correlation Between Serum vitamin D level and total antioxidant capacity in diabetic and non-diabetic subjects in Iran. *Iran J Pathol.* 2018; 13(2): 212–9.
61. Saif-Elnasr M, Ibrahim IM, Alkady MM. Role of Vitamin D on glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci.* 2017;22: 22. doi: 10.4103/1735-1995.200278.
62. Dhas Y, Banerjee J, Damle G, Mishra N. Serum 25(OH)D concentration and its association with inflammation and oxidative stress in the middle-aged Indian healthy and diabetic subjects. *Steroids.* 2020; 154:108532. doi: 10.1016/j.steroids.2019.108532.

63. Fuentes Ferrer ME, Del Prado González N. Medidas de frecuencia y de asociación en epidemiología clínica. *An Pediatr Contin*. 2013; 11(6): 346–9.
64. Céspedes Miranda E, Castillo Herrera J. La peroxidación lipídica en el diagnóstico del estrés oxidativo del paciente hipertenso: Realidad o mito. *Rev Cubana Invest Biomed*. 2008; 27(2): 1–13.
65. Rossi WM, Garrido G, Sellés AJN. Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *J Pharm Pharmacogn Res*. 2016; 4(2): 62–83.
66. Sathishkumar K, Gao X, Raghavamenon AC, Murthy SN, Kadowitz PJ, Uppu RM. Determination of glutathione, mitochondrial transmembrane potential, and cytotoxicity in H9c2 cardiomyoblasts exposed to reactive oxygen and nitrogen species. In: Uppu RM, Murthy SN, Pryor WA, Parinandi NL. [Eds] *Free Radicals and Antioxidant Protocols*. Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2010. p. 51–61.
67. Szumilas M. Explaining odds ratios. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 19(3):227-9.
68. Jentsch AM, Bachmann H, Fürst P, Biesalski HK. Improved analysis of malondialdehyde in human body fluids. *Free Radic Biol Med*. 1996; 20(2): 251–6. doi: 10.1016/0891-5849(95)02043-8.
69. Coyoy SA, Morán J. Papel de las ERO producidas por la NOX en procesos fisiológicos. *Rev Educ Bioquímica*. 2012; 31(3): 100–9.
70. Sorce S, Stocker R, Seredenina T, Holmdahl R, Aguzzi A, Chio A, et al. NADPH oxidases as drug targets and biomarkers in neurodegenerative diseases: What is the evidence? *Free Radic Biol Med*. 2017; 112:387–96. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.006.
71. Negri AL, Fradinger E. Nuevos factores que intervienen en la regulación de la 1 alfa hidroxilasa renal de la vitamina D. *Nefrología*. 2005; 25(6): 602–7.
72. Villalpando Sánchez DC, Alvarez Aguilar C, Gómez García A. Advanced oxidation protein products and their relationship with cardiovascular risk factors in young

- apparently healthy people. *Clin Investig Arterioscler*. 2017; 29(5): 209–15. doi: 10.1016/j.arteri.2017.04.004.
73. Venereo Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cuba Med Mil*. 2002; 31(2): 126–33.
74. Ekarattanawong S, Tanprasertkul C, Somprasit C, Chamod P, Tiengtip R, Bhamarapavatana K, et al. Possibility of using superoxide dismutase and glutathione peroxidase as endometriosis biomarkers. *Int J Womens Health*. 2017; 9: 711–6. doi: 10.2147/IJWH.S141021.
75. Cisneros Prego E. La glutation reductasa y su importancia biomédica. *Rev Cuba Investig Biomédicas*. 1995;14(1):1561-3011.
76. Shab-Bidar S, Neyestani TR, Djazayeri A. The interactive effect of improvement of vitamin D status and VDR FokI variants on oxidative stress in type 2 diabetic subjects: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr*. 2015; 69: 216–22. doi: 10.1038/ejcn.2014.240.

13. MATERIAL SUPLEMENTARIO

13.1. Anexo 1. Lineamientos PRISMA

Sección/tema	#	Elemento de lista de comprobación	Reportado en la página #
Título			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.	0
Resumen			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática.	5 - 6
Introducción			
Fundamento	3	Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.	8 – 35
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).	38
Métodos			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.	38
Criterios de admisibilidad	6	Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.	38
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	38-39
Búsqueda	8	Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que	38-39

		pueda repetirse.	
Selección de estudios	9	Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).	39 – 40
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.	40
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	38
Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	40
Medidas de síntesis	13	Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).	40
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I^2) para cada metaanálisis.	40 – 41
Riesgo de sesgo en todos los estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).	40
Análisis adicionales	16	Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.	41
Resultados			
Selección de estudios	17	Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.	41 – 42
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.	42 – 45
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).	46- 49
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un <i>forest plot</i> .	50
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.	50
Riesgo de sesgo en todos los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).	51

Análisis adicional	23	Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver Ítem 16]).	50
Discusión			
Resumen de las pruebas	24	Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).	51 – 57
Limitaciones	25	Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).	57-58
Conclusiones	26	Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.	58
Financiamiento			
Financiamiento	27	Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.	58

13.2. Anexo 2

Cuadro S1. Razones de los estudios excluidos

Autor, año	Motivo de exclusión
Siddiqui M.H. <i>et al.</i> , 2016	No mide el estrés oxidativo
Sattar N.A. <i>et al.</i> , 2017	No mide el estrés oxidativo
Barghi M. <i>et al.</i> , 2021	No mide la asociación de la vitamina D con el estrés oxidativo
Bahreini M. <i>et al.</i> , 2014	No se encontró el documento

13.3. Anexo 3

Análisis de la calidad de los estudios

Evaluación de la calidad de los estudios transversales analíticos y de casos y controles con escala Newcastle-Ottawa.

Máximo 9 puntos (estrellas)

- Calidad buena: 3 o 4 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.

- Calidad regular: 2 estrellas en el dominio de selección y 1 o 2 estrellas en el dominio de comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de resultados/exposición.
- Calidad mala: 0 o 1 estrella en el dominio de selección o 0 estrellas en el dominio de comparabilidad o 0 o 1 estrellas en el dominio de resultados/exposición.

- Riesgo de sesgo bajo (buena calidad) 8-9 puntos (estrellas)
- Riesgo de sesgo moderado (calidad regular) 5-7 puntos (estrellas)
- Riesgo de sesgo alto (calidad baja) <5 puntos (estrellas)

Autor, año: Título:				
Diseño de estudio:				
Criterio		Regla de decisión	Puntuación (* =1, no* =0)	Página
Selección				
1	¿Es adecuada la definición de caso?	a) sí, con validación independiente * b) sí, por ejemplo, vinculación de registros o basado en autoinformes c) sin descripción		
2	Representatividad de los casos	a) series de casos consecutivas u obviamente representativas * b) potencial de sesgos de selección o no declarado		
3	Selección de controles	a) controles comunitarios * b) controles hospitalarios c) sin descripción		
4	Definición de controles	a) sin antecedentes de enfermedad (criterio de valoración) * b) sin descripción de la fuente		
Comparabilidad				
1	Comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis	a) estudia los controles para <u>vitamina D y estrés oxidativo</u> (Seleccione el factor más importante) * b) estudia controles para cualquier factor adicional* (Este criterio podría modificarse para indicar un control específico para un segundo factor importante).		
Exposición				
1	Comprobación de la exposición	a) registro seguro (por ejemplo, registros quirúrgicos) * b) entrevista estructurada cegada para los casos/controles * c) entrevista no cegada al estado de caso / control d) autoinforme escrito o registro médico únicamente e) sin descripción		
2	Mismo método de verificación para casos y controles	a) si * b) no		

3	Tasa de no respuesta	a) la misma tasa para ambos grupos * b) los que no respondieron describieron c) tasa diferente y sin designación		
		PUNTUACIÓN TOTAL: CALIDAD TOTAL: RIESGO DE SESGO:		