

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES  
METABÓLICAS  
HOSPITAL MILITAR “DR.CARLOS ARVELO”.

**25-HIDROXI-VITAMINA D EN ADULTOS CON OBESIDAD.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en  
Endocrinología y Enfermedades Metabólicas

Gil Bonifacio, Marlen Rafaela

Vera Gamboa, Liliana del Carmen

Tutor: Huerfano Sayago, Tanit Yamileth

Caracas, 11 de diciembre de 2013



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POST-GRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **MARLEN RAFAELA GIL BONIFACIO** Pasaporte SC5410710, bajo el título **25-HIDROXI VITAMINA D EN ADULTOS CON OBESIDAD**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS-HMCA** dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 11 de diciembre de 2013 a las 8:00 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en la Sala de Conferencias del Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

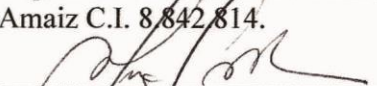
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **Aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

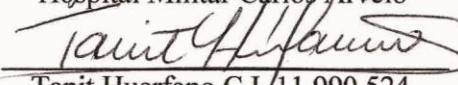
Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumple a cabalidad con todos los requisitos desde el punto de vista de originalidad, formulación de hipótesis, objetivos, metodología, análisis de resultados y bibliografía, y evidenció dominio del tema, relevancia epidemiológica y clínica.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo, ya que constituye un aporte valioso en la identificación de un problema de salud poco estudiado en nuestro país, como es la deficiencia de vitamina D, en este caso, asociado a obesidad y otras enfermedades metabólicas. Es un estudio original e innovador. Recomendándose la **Mención Honorífica**.


En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los once días del mes de diciembre del año 2013, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Tanit Huerfano.

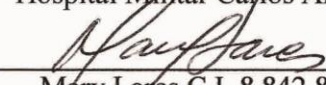
El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de Tanit Huerfano C.I. 11.990.524 y Mary Lares Amaiz C.I. 8.842.814.

  
María Gabriela Mena C.I. 9.971.233  
Hospital Militar Carlos Arvelo

  
Tanit Huerfano C.I./11.990.524  
Hospital Militar Carlos Arvelo  
Tutora



  
Eduardo Carrillo C.I. 4.352.128  
Hospital Militar Carlos Arvelo

  
Mary Lares C.I. 8.842.814  
Hospital Militar Carlos Arvelo  
Co-Tutora





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POST-GRADO



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el Trabajo Especial de Grado presentado por: **LILIANA DEL CARMEN VERA GAMBOA** Cedula de Identidad N°15.638.694, bajo el título **25-HIDROXI VITAMINA D EN ADULTOS CON OBESIDAD**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS-HMCA** dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 11 de diciembre de 2013 a las 8:00 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en la Sala de Conferencias del Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

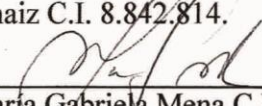
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **Aprobarlo**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

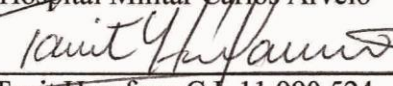
Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumple a cabalidad con todos los requisitos desde el punto de vista de originalidad, formulación de hipótesis, objetivos, metodología, análisis de resultados y bibliografía, y evidenció dominio del tema, relevancia epidemiológica y clínica.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo, ya que constituye un aporte valioso en la identificación de un problema de salud poco estudiado en nuestro país, como es la deficiencia de vitamina D, en este caso, asociado a obesidad y otras enfermedades metabólicas. Es un estudio original e innovador. Recomendándose la **Mención Honorífica**.

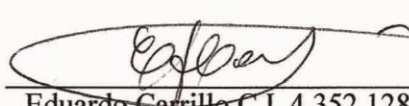
En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los once días del mes de diciembre del año 2013, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Tanit Huerfano.

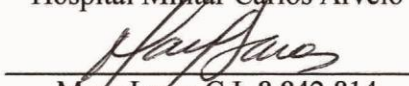
El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de Tanit Huerfano C.I. 11.990.524 y Mary Lares Amaiz C.I. 8.842.814.

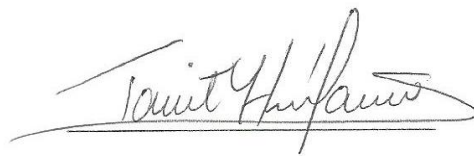
  
María Gabriela Mena C.I. 9.971.233  
Hospital Militar Carlos Arvelo

  
Tanit Huerfano C.I. 11.990.524  
Hospital Militar Carlos Arvelo  
Tutora



  
Eduardo Carrillo C.I. 4.352.128  
Hospital Militar Carlos Arvelo

  
Mary Lares C.I. 8.842.814  
Hospital Militar Carlos Arvelo  
Co-Tutora



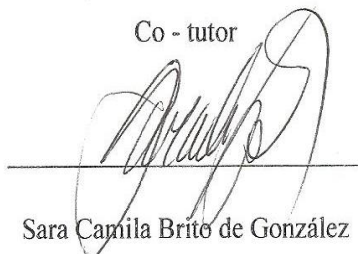
Tanit Yamileth Huerfano Sayago

Tutor



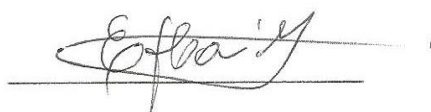
Mary del Carmen Lares Amaiz

Co - tutor



Sara Camila Brito de González

Director del Curso



Eduardo Carrillo Monsalve

Coordinador del Curso



Asesor Metodológico

---

Douglas Angulo

Asesor Estadístico

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	20
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	25
AGRADECIMIENTOS	27
REFERENCIAS	28
ANEXOS	36

## RESUMEN

### 25-HIDROXI-VITAMINA D EN ADULTOS CON OBESIDAD.

**Vera Gamboa, Liliana del Carmen.** C.I.15.638.694. Sexo: Femenino, E-mail: [lilianavera@hotmail.com](mailto:lilianavera@hotmail.com). Telf: 0416-6857712. Dirección: Urb. La Tahona, Calle Las Esmeraldas, Edif. Lady Caterina, Apto B-12. Curso de Especialización en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas;

**Gil Bonifacio, Marlen Rafaela.** C.I. 84.544.985 Sexo: Femenino, E-mail: [dragil0218@gmail.com](mailto:dragil0218@gmail.com). Telf: 0414-1544574. Dirección: Av. San Martín, Bloque E, Piso 1, Apto. 6. Curso de Especialización en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas;

Tutor: **Huérfano Sayago, Tanit Yamieth.** C.I. 11.990.524. Sexo: Femenino, E-mail: [tanit\\_ccs@hotmail.com](mailto:tanit_ccs@hotmail.com). Telf: 0414-2591952. Dirección: Av. Francisco de Miranda, Edif. San Francisco, Torre A, Piso 10, Apto. 103-A. Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas;

Co-tutor: **Lares Amaiz, Mary del Carmen** C.I. 8.842.814. Sexo: Femenino, E-mail: [marylares@hotmail.com](mailto:marylares@hotmail.com). Telf: 0416-6203588. Dirección: Segunda Av. Con Primera Transversal de Los Palos Grandes. Edificio La Pradera, Apto 73 B. Doctora en Biología.

**Introducción:** El interés por la vitamina D se ha incrementado debido a estudios que muestran los efectos no calcémicos, de la misma, asociándose su déficit a obesidad y a otras enfermedades crónicas como la Diabetes Mellitus. **Objetivo:** Determinar los niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad, evaluando la deficiencia e insuficiencia de la misma y su relación con el índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CC) y parámetros metabólicos. **Métodos:** estudio descriptivo, comparativo de corte transversal, se estudiaron 77 pacientes, 30 normopeso, 20 sobrepeso y 27 obesos. Se caracterizó la muestra y se determinaron los niveles de vitamina D, los cuales se co-relacionaron con IMC, CC, glicemia, perfil lipídico, HOMA-IR (modelo homeostático para la evaluación de la resistencia a la insulina) y presión arterial (PA). **Resultados:** el punto de corte de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] para pacientes obesos fue de 27,7 ng/ml. Se observó una relación inversa entre 25(OH)D y CC con diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,017$ ). No hubo diferencia significativa entre 25(OH)D e IMC, aunque se observó relación inversa. En pacientes normopeso, hubo relación inversa entre 25(OH)D y glicemia, colesterol total, LDL y no-HDL, sin diferencia significativa. En los pacientes obesos estudiados no hubo relación entre 25(OH)D y glicemia, perfil lipídico, HOMA-IR y PA.

Palabras clave: vitamina D, obesidad, deficiencia de vitamina D.

## ABSTRACT

### 25-HYDROXY-VITAMIN D IN OBESE ADULTS.

**Vera Gamboa, Liliana del Carmen.** C.I.15.638.694. Sexo: Femenino, E-mail: [lilianavera@hotmail.com](mailto:lilianavera@hotmail.com). Telf: 0416-6857712. Dirección: Urb. La Tahona, Calle Las Esmeraldas, Edif. Lady Caterina, Apto B-12. Curso de Especialización en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas;

**Gil Bonifacio, Marlen Rafaela.** C.I. 84.544.985 Sexo: Femenino, E-mail: [dragil0218@gmail.com](mailto:dragil0218@gmail.com). Telf: 0414-1544574. Dirección: Av. San Martín, Bloque E, Piso 1, Apto. 6. Curso de Especialización en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas;

Tutor: **Huérfano Sayago, Tanit Yamileth.** C.I. 11.990.524. Sexo: Femenino, E-mail: [tanit\\_ccs@hotmail.com](mailto:tanit_ccs@hotmail.com). Telf: 0414-2591952. Dirección: Av. Francisco de Miranda, Edif. San Francisco, Torre A, Piso 10, Apto. 103-A. Especialista en Endocrinología y Enfermedades Metabólicas;

Co-tutor: **Lares Amaiz, Mary del Carmen.** C.I. 8.842.814. Sexo: Femenino, E-mail: [marylares@hotmail.com](mailto:marylares@hotmail.com). Telf: 0416-6203588. Dirección: Segunda Av. Con Primera Transversal de Los Palos Grandes. Edificio La Pradera, Apto 73 B. Doctora en Biología.

**Introduction:** the interest in vitamin D has recently increased, because of many trials that demonstrate the non calcemic effects of it, and the association of the deficit of vitamin D with obesity and other chronic disease as Diabetes Mellitus. **Objective:** to determinate the vitamin D levels in normal weigh (NW), over weigh (OW) and obese patients, and the presence of insufiency or deficiency of this vitamin and its relationship with body mass index (BMI), waist circumference (WC) and metabolic parameters. **Methods:** we had studied 77 patients, 30 NW, 20 OW and 27 obese. We had determinate the vitamin D levels, and co-relate with BMI, WC, blood glucose, lipid profile, HOMA-IR (homeostatic model assessment for evaluation of insulin-resistance) and blood pressure. **Results:** the cut point for 25-hydroxy-vitamin D [25(OH)D] for obese patients was 27,7 ng/ml. An inverse relationship between 25(OH)D and WC was observed ( $p = 0,017$ ). In NW patients we observe an inverse relationship between 25(OH)D and blood glucose, total cholesterol, LDL, non-HDL. In obese patients there was no relationship between 25(OH)D, blood glucose, lipid profile, HOMA-IR and blood pressure.

Key words: vitamin D, obesity, vitamin D deficiency.



## INTRODUCCIÓN

La vitamina D es única entre las hormonas debido a que puede ser sintetizada en la piel por la exposición solar<sup>(1-3)</sup>. Existen 2 formas, la vitamina D<sub>2</sub>, que se encuentra en algunos alimentos y la vitamina D<sub>3</sub>, que es sintetizada en la piel<sup>(1)</sup>. La principal fuente de vitamina D es la exposición al sol. La suficiencia de vitamina D mejora la absorción de calcio en un 30-40% y de fósforo en un 80%, y es conocido su papel fundamental en el metabolismo óseo, sin embargo, actualmente se han desarrollado estudios que reportan los efectos no calcémicos de la vitamina D, incluyendo beneficios en el sistema inmunológico, mejora de la sensibilidad a la insulina, preservación de células beta pancreáticas, neuroprotección y propiedad anticancerígenas<sup>(1,4)</sup>.

Por otra parte la deficiencia de vitamina D, definida por el Instituto de Medicina (IOM) como 25-hidroxi-colecalciferol (25(OH)D) < 20ng/ml (50 nmol/ml) e insuficiencia de vitamina D, 25(OH)D de 21 a 29ng/ml (52,5 – 72,5 nmol/ml)<sup>(1,4,5)</sup>, se ha asociado con anomalías del metabolismo calcio-fósforo, específicamente hiperparatiroidismo secundario, osteomalacia y raquitismo, además de alteraciones en el equilibrio y debilidad muscular, que conllevan a un aumento de la frecuencia de caídas. Recientemente éste trastorno se ha asociado también a resistencia a la insulina y DM tipo 2<sup>(1,4)</sup>.

La obesidad, considerada una epidemia mundial, se asocia a su vez con deficiencia de vitamina D, la cual podría ser causada por el almacenamiento de dicha vitamina en el tejido adiposo, debido a su naturaleza liposoluble, lo que limitaría su biodisponibilidad al reducir su entrada a la circulación<sup>(6-8)</sup>; y/o porque los individuos con obesidad se exponen menos al sol<sup>(6,8)</sup>.

Se ha descrito una prevalencia muy variada de la deficiencia de vitamina D, que oscila entre 21-62% en la población con obesidad y existe una amplia evidencia, tanto en modelos animales como humanos, de que la vitamina D es esencial para la síntesis y secreción de insulina, y que los niveles adecuados de vitamina D mejoran la sensibilidad a la misma<sup>(6,9)</sup>.

No existen publicaciones en nuestra región acerca del estado de la vitamina D en pacientes con obesidad, nuestro objetivo es determinar los niveles de vitamina D en pacientes con IMC



(Índice de Masa Corporal)  $\geq 25 \text{ kg/mt}^2$  y correlacionarlo con parámetros metabólicos como sensibilidad a la insulina, perfil lipídico, glicemia y presión arterial (PA).

### **Planteamiento y delimitación del problema.**

¿Los pacientes obesos de nuestra región son deficientes de vitamina D?

Se determinaron los valores de 25-hidroxi-vitamina D en pacientes obesos que acuden a la consulta de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”, Caracas, Venezuela, entre abril y junio de 2013.

### **Justificación e importancia.**

El objetivo de éste estudio es evaluar el estado de la vitamina D en pacientes obesos en nuestra región, conocer si a pesar de nuestro clima tropical, se observan niveles bajos de dicha vitamina en estos pacientes, como se ha reportado en estudio de otros países con características diferentes. Los datos sobre la prevalencia de la deficiencia de vitamina D, y su relación con obesidad, en nuestro país son escasos.

### **Antecedentes.**

Además de los efectos clásicos conocidos de la 1,25-dihidroxi-colecalciferol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) sobre el metabolismo óseo, se ha encontrado una asociación entre la deficiencia de vitamina D y el Síndrome Metabólico, definido por la presencia de obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipidemia, hipertensión arterial y el consecuente desarrollo de enfermedad cardiovascular y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM tipo 2) <sup>(10,11)</sup>.

Varios estudios han confirmado que los individuos obesos con frecuencia tienen niveles bajos de  $25(\text{OH})\text{D}$ , por un lado, la obesidad podría estar conduciendo a concentraciones séricas bajas de  $25(\text{OH})\text{D}$  y, por otra parte, es posible que los niveles bajos de  $25(\text{OH})\text{D}$ , puedan contribuir con la obesidad o inhibir la pérdida de peso <sup>(12)</sup>.

Xiao-Mei Mai et al. <sup>(13)</sup>, realizaron un estudio para evaluar los valores basales de  $25(\text{OH})\text{D}$  y su relación con obesidad en Noruega (estudio HUNT, Nord-Trøndelag Health); evaluaron 2.460 adultos entre 19 y 55 años, que participaron en los estudios HUNT 2 (1995 – 1998) y HUNT 3 (2006 – 2008), de los cuales un 40% presentó valores de  $25(\text{OH})\text{D}$  menor de 20

ng/ml (50 nmol/L) y 37% presentó valores entre 21-29 ng/ml (52,5-72,5 nmol/L). La prevalencia e incidencia acumulada de obesidad fue de 12% y 15% respectivamente, y los niveles bajos de 25(OH)D se asociaron con una alta prevalencia de obesidad <sup>(13)</sup>.

Algunos de los reportes más recientes sobre niveles de vitamina D bajos y obesidad, provienen de estudios en pacientes sometidos a cirugía bariátrica, en los que se reporta bajos niveles preoperatorios de 25(OH)D <sup>(12)</sup>. Otros investigadores han informado que el IMC y la grasa corporal están inversamente relacionados con la 25(OH)D <sup>(12, 14-16)</sup>.

Según Wortsman <sup>(17)</sup>, debido a su naturaleza hidrofóbica, la vitamina D puede almacenarse en el abundante tejido adiposo de los individuos obesos, resultando en niveles bajos de 25(OH)D sérica, aunque el depósito corporal total de vitamina D sea adecuado. También existe la posibilidad de que los niveles bajos de vitamina D incrementen el riesgo de obesidad, ya que en estudios experimentales se ha demostrado su capacidad para modular la actividad anabólica y catabólica de los adipocitos <sup>(13, 18, 19)</sup>.

Gilbert-Diamond D et al. <sup>(20)</sup> en el año 2010, publicaron un estudio realizado en niños Colombianos y demostraron que los niveles bajos de 25(OH)D se asociaban con un incremento significativo en la adiposidad, medido por cambios en el IMC, circunferencia de cintura y pliegues cutáneos, en un periodo de seguimiento de 3 años. En contraste, otro estudio publicado en el año 2009, por Young KA et al. <sup>(21)</sup> en Estados Unidos no reportó asociación significativa de 25(OH)D con cambios en el IMC en adultos Hispanos y Afro-americanos luego de 5 años de seguimiento.

Gallagher et al. <sup>(22)</sup>, realizaron un estudio para observar la relación de los niveles basales de 25(OH)D, PTH (Hormona Paratiroidea) y 1,25(OH)<sub>2</sub>D con la composición corporal, medida usando absorciometría por rayos X de energía dual, en 147 mujeres caucásicas entre 47 y 90 años de edad; los resultados mostraron una relación inversa entre la grasa corporal total y la 25(OH)D y 1,25(OH)<sub>2</sub>D séricas, y una relación positiva independiente entre PTH y grasa corporal. Posteriormente, se administraron diferentes dosis de vitamina D, clasificadas como; dosis baja (400 – 800 U/d), dosis media (1.600 – 2.400 U/d) y dosis alta (3.200 – 4.800 U/d); y se comparó el incremento de los niveles de 25(OH)D en mujeres normopeso y obesas, observando un incremento significativamente menor en las pacientes tratadas con dosis baja independientemente del IMC, asimismo no hubo diferencias en el incremento de la 25(OH)D

en los grupos de dosis media y alta, comparado con el grado de obesidad, aunque las mujeres con  $IMC \leq 25 \text{ Kg/mt}^2$  mostraron mayor respuesta a la vitamina D a cualquier dosis.

Rosenblum et al. <sup>(23)</sup>, realizaron un estudio para investigar los efectos de los suplementos de calcio y vitamina D sobre la pérdida de peso y reducción de la grasa visceral, en pacientes adultos obesos, encontrando que dichos suplementos contribuyen con una reducción beneficiosa de la grasa visceral en dichos pacientes, más no se asoció con pérdida de peso.

Muchos estudios observacionales demuestran claramente una alta incidencia de eventos cardiovasculares en individuos con niveles circulantes bajos de 25(OH)D; Grace J Fung et al. <sup>(24)</sup> realizaron un estudio para determinar la asociación entre la ingesta de vitamina D, a través de la dieta o suplementos, y la incidencia de síndrome metabólico en 20 años, encontrando que dicha ingesta se asocia inversamente con el desarrollo de obesidad abdominal, hiperglicemia y HDL bajo, sin embargo no hay evidencia suficiente que apoye la administración de suplementos de vitamina D para prevenir enfermedad cardiovascular <sup>(25)</sup>.

Existen muchos estudios prospectivos que evalúan la relación entre los niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2, Scragg et al. <sup>(26)</sup>, en el año 2004, siguieron 6,228 pacientes por más de 20 años y encontraron una relación inversa entre el estado de vitamina D y Diabetes, probablemente relacionado con resistencia a la insulina; Knekt et al. <sup>(27)</sup> en 2008, evaluaron 230 pacientes entre 40 y 74 años, durante 22 años, y reportaron que los niveles altos de vitamina D protege contra el desarrollo de Diabetes tipo 2; Forouhi et al. <sup>(28)</sup> año 2008, realizó un estudio en 37 individuos, durante 10 años, concluyendo que existe una relación inversa entre los niveles séricos basales de 25(OH)D y la resistencia a la insulina; Grimnes et al. <sup>(29)</sup> en el año 2010, evaluó 247 casos durante 11 años, reportando que los niveles séricos de 25(OH)D están inversamente relacionados con el desarrollo subsecuente de Diabetes Mellitus tipo 2, pero no se asoció con el IMC; Liu et al. <sup>(30)</sup> reportaron que los niveles altos de vitamina D se asociaban con menor riesgo de desarrollar DM tipo 2, luego de seguimiento por 7 años de 2,571 pacientes; Dalgard et al. <sup>(31)</sup> demostraron que no hay una relación significativa entre el estado de la vitamina D, glucosa en ayunas y HOMA, en 668 sujetos; Robinson et al. <sup>(32)</sup> en el 2011, (Women's Health Initiative) luego de evaluar 317 mujeres durante 7.3 años, concluyeron que no hay asociación entre el estado de la vitamina D y el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2; y Pilz et al. <sup>(33)</sup> en el año 2012, obtienen

como resultado que no hay asociación entre el estado de la vitamina D y la incidencia de Diabetes, pero hay si se relaciona con los niveles de HbA1c, luego de 7.5 años de seguimiento en 45 ancianos.

En cuanto a la relación de la vitamina D y resistencia a la insulina, Loya-López et al. <sup>(6)</sup> realizaron un estudio para determinar la asociación entre deficiencia de vitamina D, obesidad y resistencia a la insulina, en 42 pacientes, encontrando que los niveles bajos de 25(OH)D se asocian con resistencia a la insulina, según los índices HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) y QUICKI (Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index). Otro estudio, realizado por Cynthia A. Lamendola et al. <sup>(34)</sup> en 78 pacientes, reportó que el 47% tenían 25(OH)D menor de 30 ng/ml, y no hubo relación con el grado de sensibilidad a la insulina. Por otro lado, Tae Nyun Kim et al. <sup>(35)</sup> realizaron un estudio con 493 adultos, relacionando la presencia de obesidad sarcopénica con deficiencia de vitamina D y resistencia a la insulina, encontrando que el 17.8% de los hombres y el 24.9% de las mujeres presentó obesidad sarcopénica, y que éste grupo tenía un HOMA-IR y proteína C reactiva ultrasensible mayor que los pacientes obesos sin sarcopenia, además los niveles de 25(OH)D eran significativamente menores en el grupo de obesidad sarcopénica, concluyendo que la resistencia a la insulina, inflamación y deficiencia de vitamina D estaban asociados con obesidad sarcopénica en esa población.

## **Marco teórico**

### **Vitamina D**

La vitamina D es única entre las hormonas debido a que puede ser sintetizada en la piel por la exposición solar <sup>(1-3)</sup>. Existen 2 formas, la vitamina D<sub>3</sub> sintetizada en la piel a partir del precursor del colesterol 7-dehidrocolesterol, y la vitamina D<sub>2</sub> que se adquiere en la dieta con la ingesta de alimentos naturalmente ricos en vitamina D o fortificados <sup>(2)</sup>.

La forma más importante de su aporte al organismo, es mediante la síntesis en la piel, por exposición al sol; los rayos ultravioleta (UVB 290-315nm) fotoisomerizan a la provitamina D en vitamina D<sub>3</sub> o colecalciferol, la cual aporta el 60-85% de la vitamina D. La otra fuente alternativa es la dieta, especialmente el aceite de hígado de bacalao, pescado, huevos y alimentos fortificados en forma de ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), que aportan el 15-40% <sup>(4)</sup>.



La vitamina D ( $D_2$ ,  $D_3$  o ambas) que se ingiere es incorporada a los quilomicrones, los cuales son absorbidos al sistema linfático y entran a la sangre venosa. La vitamina D proveniente de la piel o la dieta es biológicamente inerte y requiere una primera hidroxilación en el hígado por la vitamina D-25-hidroxilasa a 25 – (OH) – vitamina D (calcidiol o 25(OH)D), ésta requiere una futura hidroxilación en el riñón por la 25(OH)D-1-hidroxilasa para pasar a la forma activa 1,25(OH) $_2$ D (calcitriol), la cual interactúa con el receptor nuclear de la vitamina D, el cual está presente en el intestino delgado, riñón y muchos otros tejidos. La 1,25(OH) $_2$ D estimula la absorción intestinal de calcio, sin ella, sólo del 10 al 15% del calcio dietario y el 60% del fosforo se absorben <sup>(1, 2, 4)</sup>.

Una exposición de cerca del 5% de la superficie corporal (cara, cuello y manos), durante 5 minutos, de 2 a 3 veces por semana, hacia el mediodía, provee una síntesis cutánea de aproximadamente 430 U diarias de vitamina D, que vienen a satisfacer la ingesta diaria recomendada de vitamina D en los jóvenes adultos. Para lograr niveles adecuados, se requiere una ingesta diaria en niños y adultos hasta los 50 años, de 200 U/d, adultos de 51-70 años, 400 U/d y en mayores de 71 años 600 U/d, en mujeres posmenopausicas, obesos, pacientes con malaabsorción de grasas o con factores de riesgo, es necesario un suplemento de 800 -1000 U/d <sup>(4)</sup>.

La producción cutánea de vitamina D originada de la exposición a los rayos ultravioleta, varía con algunos factores como el tiempo pasado al aire libre, el nivel de pigmentación de la piel, la estación, la latitud, la cobertura de las nubes, la contaminación del aire, la masa corporal, edad y la cantidad de piel expuesta, por lo tanto, se deben tener en cuenta todas éstas variables y los efectos negativos de la radiación ultravioleta para recomendar la ingesta adecuada de alimentos naturalmente ricos en vitamina D, alimentos fortificados y/o suplementos de vitamina D <sup>(1, 4)</sup>.

La suficiencia de vitamina D mejora la absorción de calcio en un 30-40% y de fósforo en un 80%. La 1,25(OH) $_2$ D interactúa con el receptor de vitamina D en el osteoblasto para estimular la expresión del ligando receptor activador de factor nuclear kB, éste interactúa con el receptor activador del factor nuclear kB para inducir la maduración de los monocitos inmaduros para convertirse en osteoclastos, los cuales disuelven la matriz y movilizan calcio y otros minerales del esqueleto. En el riñón, la 1,25(OH) $_2$ D estimula la reabsorción de calcio <sup>(1, 2)</sup>.

El receptor de la vitamina D está presente en la mayoría de los tejidos y células del organismo. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  tiene un amplio espectro de acciones biológicas, incluyendo la inhibición de la proliferación celular e inducción de la diferenciación terminal, inhibir angiogénesis, estimular la producción de insulina por vía no genómica, asimismo, la calbindina protege las células beta de la destrucción celular mediada por citoquinas, inhibe la producción de renina y estimula la producción de catelicina por los macrófagos, además es indispensable para obtener una adecuada respuesta inmune innata y para modular los mecanismos de la inmunidad adquirida, disminuyendo así el riesgo de infecciones y enfermedades autoinmunes, estimula la diferenciación de monocitos-macrófagos, células presentadoras de antígeno, células dendríticas y linfocitos, asimismo promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y disminuye la actividad de los linfocitos T inflamatorios, favoreciendo la tolerancia inmunológica <sup>(1-4)</sup>.

Los estudios sobre la interacción entre la vitamina D y el sistema inmunológico han revelado efectos potentes de la vitamina D sobre células T y células B en la inmunidad adaptativa, sin embargo en los últimos 5 años, los estudios se han centrado en conocer la capacidad de la vitamina D para promover la respuesta innata antimicrobiana. La vitamina D es una de las hormonas más potentes en la regulación del crecimiento celular, inhibe la proliferación e induce la diferenciación de células normales <sup>(4)</sup>. También está en estudio el efecto anticáncer de la vitamina D, en células de cáncer de mama cultivadas con adipocitos, el calcitriol inhibe los niveles de ARNm de la aromatasa y también los de prostaglandinas, en otros tipos de cáncer se ha demostrado su capacidad para producir apoptosis, inhibir angiogénesis e invasión tumoral. Parte de éstos efectos inhibitorios se realizan vía receptor de vitamina D (VDR) <sup>(1,4)</sup>.

Hay evidencias que sugieren un rol importante de la vitamina D en el desarrollo y función del cerebro, incluyendo la neuroprotección; se han descrito altas concentraciones de alfa 1 hidroxilasa y receptores de vitamina D en el hipotálamo y la sustancia nigra, relacionándose con el estado de ánimo y sensación de bienestar; la neuroprotección podría ser ejercida a través de la inmunomodulación, la regulación del calcio neural, los mecanismos antioxidantes, la mejoría de la conducción nerviosa y de la desintoxicación <sup>(4)</sup>.

Además estimula su propia destrucción, mejorando la expresión de la 25-hidroxivitaminaD-24-hidroxilasa para metabolizar la  $25(\text{OH})\text{D}$  y la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  a sus formas hidro-solubles

inactivas; existen varios tejidos y células que poseen actividad de la 1-hidroxilasa, siendo la producción local de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, responsable de la regulación de 200 genes que facilitan muchos de los efectos pleiotrópicos beneficiosos para la salud, que han sido reportados para la vitamina D <sup>(1,2)</sup>.

### Deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D se ha definido por el Instituto de Medicina (IOM) como: deficiencia de vitamina D, 25(OH)D < 20ng/ml (50 nmol/ml) e insuficiencia de vitamina D, 25(OH)D 21-29ng/ml (52,5 – 72,5 nmol/ml) <sup>(1,2)</sup>.

Se ha estimado que del 20 al 100% de los ancianos en EEUU, Canadá y Europa son deficientes de vitamina D (ref 3,21-25. Art 1), y es común en Australia, el Medio Oriente, India, África y Sur América <sup>(1,4)</sup>.

La principal causa de deficiencia de vitamina D es la inadecuada exposición al sol <sup>(1)</sup>, el uso de protector solar con factor de protección 30, reduce en un 95% la síntesis de vitamina D en la piel; las personas de piel oscura tienen protección natural al sol y requieren una exposición de 3 a 5 veces más prolongada que las personas de piel blanca para sintetizar la misma cantidad de vitamina D <sup>(1)</sup>.

Hay muchas otras causas de deficiencia de vitamina D, como en síndromes de malaabsorción de grasas y pacientes bariátricos se presentan incapacidad de absorber vitamina D, y los pacientes con síndrome nefrótico pierden 25(OH)D unida a la proteína ligadora de vitamina D por la orina; gran variedad de medicamentos, incluyendo anticonvulsivantes, glucocorticoides, antimicóticos, terapia antirretroviral, entre otros, aumentan el metabolismo de la 25(OH)D y la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, además los pacientes con enfermedades granulomatosas, algunas formas de linfoma e hiperparatiroidismo primario que tienen un metabolismo incrementado de 25(OH)D a 1,25(OH)<sub>2</sub>D, también tienen alto riesgo de deficiencia <sup>(1,2)</sup>.

La deficiencia de vitamina D resulta en anomalías del metabolismo óseo, específicamente causa disminución de la absorción intestinal de calcio y fósforo proveniente de la dieta, resultando en un incremento de los niveles de PTH (hiperparatiroidismo secundario), lo que mantiene los niveles de calcio sérico en el rango normal a expensas de la movilización de

calcio del esqueleto y aumentando la pérdida renal de fósforo, además la PTH media el incremento de la actividad osteoclástica creando un foco local de debilidad ósea y causando disminución generalizada de la densidad mineral ósea, resultando en osteopenia y osteoporosis, por otro lado, la fosfaturia causada por el hiperparatiroidismo secundario resulta en niveles normales o bajos de fósforo sérico, que trae como consecuencia un producto calcio-fósforo inadecuado, causando un defecto en la mineralización ósea <sup>(1, 2)</sup>, en niños que tienen poco mineral en su esqueleto, éste defecto ocasiona una variedad de deformidades esqueléticas clásicamente conocidas como raquitismo, en adultos, las placas epifisarias están cerradas, y hay suficiente mineral en el esqueleto para prevenir deformidades óseas, así que el defecto de mineralización, conocido como osteomalacia, a menudo pasa inadvertido, sin embargo, causa disminución de la densidad mineral ósea y se asocia con dolores óseos y musculares aislados o generalizados <sup>(1, 36)</sup>.

La deficiencia de vitamina D también causa debilidad muscular, los niños afectados presentan dificultad para mantenerse de pie y caminar, mientras que los ancianos presentan aumento del balanceo y frecuencia de caídas, lo que incrementa el riesgo de fracturas <sup>(1)</sup>.

La deficiencia de vitamina D aumenta la resistencia a insulina, disminuye la producción de ésta hormona y se asocia a síndrome metabólico y a Diabetes Mellitus tipo 2 <sup>(1, 4, 6)</sup>. De igual modo se ha descrito que juega un papel importante en la patogénesis de enfermedades autoinmunes <sup>(4)</sup>.

Niveles séricos deficientes o insuficientes de 25(OH)D se han documentado en pacientes con infarto al miocardio, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular y enfermedad arterial periférica; el mecanismo potencial sugiere que la vitamina D afecta la presión arterial, por otra parte, el calcitriol, afectaría el metabolismo lipídico, manteniendo bajos niveles de apolipoproteína A-1 o afectando indirectamente el recambio del colesterol HDL, o a través de mecanismos inmunológicos protectores de la vasculatura <sup>(4)</sup>. Otros estudios refieren que la asociación entre los niveles bajos circulantes de 25(OH)D y la incidencia de enfermedad cardiovascular, no está clara y que hay que tomar en cuenta que los individuos deficientes de vitamina D son, por lo general de edad avanzada, frágiles y con comorbilidades, lo que aumenta el riesgo cardiovascular independientemente de la vitamina D; sin embargo no hay suficiente evidencia para dicha asociación <sup>(25)</sup>.



## Métodos diagnósticos para deficiencia de vitamina D.

La Endocrine Society Se recomienda medir niveles circulantes de 25-hidroxivitamina D, por RIA, HPLC, cromatografía líquida con espectroscopía de masa en tándem o quimioluminiscencia automatizada basada en anticuerpos, para evaluar el estado de la vitamina D, en pacientes con riesgo de déficit, no se recomienda medir 1,25(OH)<sub>2</sub>D, debido a que la 25(OH)D es la principal forma circulante de la vitamina D, con una vida media de 2-3 semanas y es el mejor indicador para monitorizar el estatus de la vitamina D; la vida media de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D es de aproximadamente 4 horas, circula a una concentración 1000 veces menor que la 25(OH)D y el valor plasmático es estrictamente regulado por PTH, calcio y fosfato, además no refleja las reservas de vitamina D y su medición no es útil para determinar el estatus de la misma, en ocasiones, puede encontrarse normal o elevada en pacientes con deficiencia de vitamina D, debido a hiperparatiroidismo secundario. La medición de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D es útil sólo en desordenes, hereditarios o adquiridos, del metabolismo de la 25(OH)D y fosfato, incluyendo ERC, enfermedades hereditarias perdedoras de fosfato, osteomalacia oncogénica, raquitismo por deficiencia de pseudovitamina D, raquitismo por resistencia a la vitamina D, así como enfermedades granulomatosas como sarcoidosis y algunos linfomas <sup>(1)</sup>.

## Niveles sugeridos de 25(OH)D.

La Endocrine Society establece como valor normal la 25(OH)D entre 30 y 100 ng/ml <sup>(1)</sup>.

Debido a que la vitamina D es liposoluble, y se almacena en el tejido adiposo, existe preocupación sobre los posibles efectos adversos, sin embargo, neonatos en Finlandia recibieron 2000 U/d por 1 año y no mostraron efectos secundarios, sino una reducción del riesgo de desarrollar DM tipo 1 en un 88% <sup>(37)</sup>; adolescentes y pre-adolescentes que recibieron 2000 U/d por un año, mostraron mejora en su masa muscular sin efectos secundarios <sup>(38)</sup>; hombres que recibieron 10.000 U/d por 5 meses no presentaron alteraciones en el calcio sérico ni su excreción urinaria <sup>(39)</sup>; y por último, un estudio de 6 años, en hombres y mujeres entre 18 y 84 años que recibieron 3000 U/d no reportó cambios en el calcio sérico o aumento en el riesgo de litiasis renal <sup>(40)</sup>, sin embargo los estudios en niños siguen siendo insuficientes <sup>(1)</sup>.

De acuerdo a la literatura disponible, el panel de la Endocrine Society concluye que la toxicidad de la vitamina D es rara, por ahora, se desconoce cuál es el valor superior seguro de la 25(OH)D para evitar hipercalcemia, pero la mayoría de los estudios en niños y adultos sugieren que los niveles deben estar por encima de 150 ng/ml para que exista preocupación sobre su aparición; un límite superior de 100 ng/ml provee un margen seguro para evitar hipercalcemia <sup>(1)</sup>.

## Obesidad

La obesidad se define como la presencia de una cantidad excesiva de grasa corporal y es producto de un balance calórico positivo, ya sea por medio de un elevado aporte o reducción del gasto energético, varias líneas de investigación han encontrado a la sobrealimentación como un hecho constante en los obesos, considerando a la obesidad como una entidad heterogénea, compleja y multifactorial, fruto de la interacción genotipo-ambiente. En países desarrollados, afecta a un gran porcentaje de la población, de todas las edades, condiciones sociales y ambos sexos. Su prevalencia ha aumentado y continúa aumentando alarmantemente a nivel mundial, hasta adquirir proporciones epidémicas, por lo que se conoce como la epidemia del siglo XXI <sup>(41)</sup>. La clasificación actual de obesidad según la OMS se muestra en el anexo 1.

## Relación entre obesidad y déficit de vitamina D

Actualmente se conoce que el tejido adiposo posee receptor de vitamina D (VDR), receptor para hormona paratiroidea (PTH) y capacidad de sintetizar 1,25-dihidroxitamina D, a través de la enzima 25(OH)D-1- $\alpha$ -hidroxilasa <sup>(42, 43)</sup>, por lo tanto, el tejido adiposo, se considera metabólicamente activo, y puede tanto regular como ser regulado por la vitamina D <sup>(12)</sup>.

Hay muchos mecanismos potenciales por los cuales la obesidad podría contribuir a la disminución de los niveles séricos de 25(OH)D, algunos investigadores han sugerido una captación y almacenamiento de vitamina D por el tejido adiposo, debido a su naturaleza liposoluble, que contribuye con las concentraciones séricas bajas de 25(OH)D en individuos obesos <sup>(17, 44)</sup>; en un estudio realizado en 38 pacientes expuestos a radiaciones UVB y a los que se les dio una dosis oral de 50.000 U de vitamina D<sub>2</sub>, se observó un incremento relativamente menor en sujetos obesos, comparado con sujetos no obesos, luego de 24 horas de irradiación

UVB e ingesta de vitamina D<sub>2</sub>, a pesar de que el precursor de la vitamina D en la piel, el 7-dehidrocolesterol no era diferente entre cada grupo de pacientes <sup>(17)</sup>; Blum et al. <sup>(44)</sup> posteriormente reportó una relación inversa entre la cantidad de tejido graso y la concentración sérica de vitamina D<sub>3</sub> en 17 pacientes obesos, asimismo varios estudios han demostrado un aumento transitorio de la 25(OH)D sérica en pacientes 1 mes posterior al bypass gástrico por Y de ROUX, los cuales vuelven a descender a valores basales después de 1 año de la cirugía. Estos datos apoyan la idea de que el tejido adiposo puede secuestrar a la vitamina D y es posible que sea liberada a la circulación en fases tempranas de la pérdida de peso <sup>(12)</sup>.

Se ha sugerido otras razones por las cuales la obesidad contribuye a una disminución de la 25(OH)D circulante; una hipótesis es que puede haber aumento del catabolismo de la vitamina D con el aumento de la adiposidad, debido a la acción local de la enzima 24-hidroxilasa que se ha encontrado en el tejido adiposo humano <sup>(45)</sup>; otra, es que la síntesis de 25(OH)D por el hígado puede ocurrir a una velocidad más baja en individuos obesos con respecto a personas delgadas, ya que la obesidad se asocia con hígado graso no alcohólico, y se ha observado que individuos obesos con dicha condición presentan disminución de la 25(OH)D en invierno, comparado con controles de igual peso sanos; también se ha propuesto que los individuos obesos se exponen menos a la luz solar, debido a una menor participación en actividades al aire libre y vestimenta conservadora, que deja menor cantidad de piel expuesta <sup>(46)</sup>.

Es conocido que la adiposidad visceral se asocia con inflamación y que la concentración sérica de 25(OH)D esta inversamente relacionada con la adiposidad visceral <sup>(12)</sup>, dicho estado proinflamatorio se ha relacionado con el riesgo de aterosclerosis, y muchos estudios recientes han investigado el rol potencial de la vitamina D en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, pero los datos no son concluyentes para comprender el efecto potencial que la inflamación asociada a la obesidad puede tener sobre el estado de la vitamina D y el papel que tiene la vitamina D en el proceso inflamatorio de pacientes obesos. Se necesitan estudios posteriores para entender como la obesidad podría contribuir a las alteraciones en el sistema de la vitamina D <sup>(12)</sup>.

Estudios in vitro han evaluado los efectos de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D y la PTH sobre el tejido adiposo, examinando sus efectos sobre la expresión génica y proteínas relacionadas con la

diferenciación y el metabolismo del tejido adiposo; la lipoproteinlipasa (LPL), la cual tiene un papel en la hipertrofia de los adipocitos, es expresada durante la diferenciación de los adipocitos y es un marcador del adipocito maduro; asimismo la proteína aP2 es portadora de ácidos grasos, necesaria para la lipólisis y se considera un marcador tardío de la diferenciación de los adipocitos <sup>(47-49)</sup>; el receptor activado proliferados de peroxisomas- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ), CCAAT/proteína ligadora potenciadora (C/EBP) y la SREBP-1 (por sus siglas en inglés sterol-regulatory element-binding protein-1) están también implicados en la diferenciación del tejido adiposo y actúan como reguladores transcripcionales para modular la expresión génica y las proteínas funcionales relacionadas con la función del tejido adiposo <sup>(50-54)</sup>, existe evidencia de que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D parece bloquear la diferenciación del tejido adiposo, mediante la supresión de LPL, aP2, PPAR-  $\gamma$ , C/EBP y SREBP-1, sin embargo existe controversia <sup>(55, 56)</sup>. En investigaciones relacionadas con la regulación del adipocito por la vitamina D, la expresión genética de la sintasa de ácidos grasos, una enzima importante involucrada en la lipogénesis *de novo*, fue suprimida por la 1,25(OH)<sub>2</sub>D; otros investigadores han encontrado que cuando existe una sobreexpresión del VDR, éste independientemente de la presencia de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, inhibe la adipogénesis <sup>(56)</sup>.

Mientras algunos de los estudios mencionados podrían sugerir acciones anti-obesidad de la vitamina D, otros, realizados recientemente en modelos animales sugieren que la vitamina D podría promover la acumulación de la masa grasa, sin embargo se necesitan más estudios para comprender mejor estos procesos <sup>(12)</sup>; un estudio reciente en humanos reportó que el suplemento de vitamina D (2000 U/d de colecalciferol por 7 días), con una dieta baja en calcio, resultó en un incremento de las concentraciones de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, pero no tiene efecto aparente sobre el gasto energético ni sobre la expresión génica de las proteínas y enzimas involucradas en la lipogénesis y la lipólisis, incluyendo sintasa de ácidos grasos, glicerol fosfato deshidrogenasa-2, lipasa sensible a hormonas y PPAR- $\gamma$  <sup>(57)</sup>, sin embargo la dosis y duración del tratamiento podría no ser adecuada para evaluar éstos parámetros <sup>(12)</sup>. En resumen los resultados de los estudios son inconclusos para determinar el papel que puede tener la vitamina D en relación con los adipocitos <sup>(12)</sup>.

Deficiencia de vitamina D y su relación con obesidad, resistencia a la insulina y Diabetes Mellitus tipo 2.



Desde hace 30 años, cuando se describió la secreción alterada de insulina en ratas deficientes de vitamina D <sup>(58)</sup>, muchos estudios observacionales en modelos animales han mostrado que la deficiencia de la vitamina D inhibe la síntesis y secreción de insulina y los suplementos de vitamina D corrigen el defecto, asimismo la prevalencia de diabetes es el doble, en ratones alimentados con dieta deficiente de vitamina D <sup>(59, 60)</sup>.

Se piensa que el mecanismo por el cual la vitamina D actúa sobre la secreción de insulina es tanto directo como indirecto; el efecto directo parece ser demostrado por la unión de la forma activa 1,25(OH)D al receptor de vitamina D y por la activación transcripcional del gen de la insulina; el efecto indirecto parece ser mediado por alteraciones en el flujo de calcio a través de la membrana celular <sup>(61, 62)</sup>.

Se han realizado muchos estudios prospectivos, relacionados con éste tema, el estudio Australiano de Diabetes, Obesidad y Estilo de Vida (AusDiab) mostró que la deficiencia de vitamina D estaba asociada con un riesgo aumentado de desarrollar Diabetes y síndrome metabólico, luego de 5 años de seguimiento <sup>(63)</sup>. Pittas et al. <sup>(64)</sup> encontró que la deficiencia de vitamina D es un factor predisponente para desarrollar diabetes en mujeres.

Sin embargo la relación causa-efecto no puede ser determinada sobre la evidencia epidemiológica actual; estudios aleatorizados con suplementos de vitamina D fueron analizados recientemente por George et al. <sup>(65)</sup> y el resultado sugiere que no hay suficientes datos para recomendar suplementos de vitamina D en pacientes con DM tipo2 o intolerancia a la glucosa, para mejorar el control glucémico.

Recientemente ha crecido el interés sobre los efectos no clásicos de la vitamina D, basado en los hallazgos que muestran la presencia de receptores de vitamina D en otros tejidos diferentes de hueso, riñón e intestino, muchos estudios han sugerido el papel de la vitamina D en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares, cáncer y síndrome metabólico <sup>(66-69)</sup>.

Datos del NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III, sugieren una relación inversa entre los niveles de vitamina D y la incidencia de DM Tipo 2, lo cual fue asociado con el rol de la vitamina D en la patogénesis de la resistencia a la insulina; por otro lado, un estudio prospectivo realizado en Dinamarca, demostró que los niveles bajos de

25(OH)D no estaban significativamente asociados con la incidencia de Diabetes, aunque podría estar relacionada con el deterioro del metabolismo de la glucosa <sup>(10)</sup>.

Muchos estudios sugieren que la asociación entre los niveles bajos de 25(OH)D y síndrome metabólico es más pronunciado en personas obesas o con sobrepeso que en aquellos normopeso <sup>(70)</sup>.

Wortsman et al, evaluó si la obesidad podría alterar la producción cutánea de 25(OH)D o su absorción intestinal, y constató que ambos procesos eran similares a los observados en pacientes delgados, confirmando que las concentraciones bajas de 25(OH)D se debe probablemente al secuestro de la misma por el tejido adiposo, con la consecuente disminución de su biodisponibilidad <sup>(17)</sup>.

Para investigar la relación causa-efecto entre el estado de la 25(OH)D y la sensibilidad a la insulina, se realizó un estudio comparativo de los niveles bajos de 25(OH)D en pacientes obesos y delgados, hallando que los niveles de 25(OH)D estaban asociados con el grado de sensibilidad a la insulina, IMC, PTH, colesterol total, HDL y triglicéridos, sin embargo, en ésta población el IMC era el predictor más potente de los niveles de 25(OH)D <sup>(10)</sup>.

Se han propuesto muchos mecanismos para explicar el papel de la vitamina D en la patogénesis de la insulino-resistencia; la vitamina D puede interferir con la acción de la insulina, estimulando la expresión de receptores de insulina y amplificando el transporte de glucosa; asimismo como la 25(OH)D regula el calcio intracelular, puede indirectamente contribuir con la resistencia a la insulina en los tejidos diana de la misma <sup>(71-74)</sup>.

La adiponectina es ampliamente abundante en el suero humano y es secretada por el tejido adiposo en proporción inversa al IMC <sup>(75)</sup>, la hipovitaminosis D y niveles bajos circulantes de adiponectina se han asociado en pacientes con intolerancia a la glucosa, independientemente de la adiposidad; tanto la adiponectina como la homeostasis de la glucosa están reguladas por la osteocalcina, una hormona osteoblástica, ligada al metabolismo de la vitamina D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D también regula indirectamente la secreción de la adiponectina, afectando la adipogénesis a través de un mecanismo dependiente del receptor de vitamina D. Aunque, de acuerdo con estudios revisados, se puede sugerir que la hipovitaminosis D y la insulino-

resistencia son causadas por la obesidad, también es probable que la hipovitaminosis D empeore la resistencia a la insulina inducida por obesidad <sup>(76-78)</sup>.

Otros estudios apoyan la hipótesis de que las concentraciones elevadas de PTH inhiben la síntesis y secreción de insulina y reducen su sensibilidad, debido a esto, el hiperparatiroidismo secundario a hipovitaminosis D puede contribuir con el desarrollo de síndrome metabólico <sup>(79)</sup>, Soares et al. <sup>(80)</sup> sugiere una relación inversa intrínseca entre PTH y sensibilidad a la insulina, independiente de vitamina D. Los mecanismos que explican la relación entre la PTH y la resistencia a la insulina permanecen inciertos.

Tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

La Endocrine Society en la guía de diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de vitamina D <sup>(1)</sup> reporta que tanto la vitamina D2 como la D3 están aprobadas para el tratamiento y son efectivas para mantener los niveles de 25(OH)D, puede ser tomada con el estómago vacío o con las comidas, dan las siguientes recomendaciones con respecto al tratamiento:

- Para niños de 0 a 1 año, con deficiencia de vitamina D se recomienda 2000 U/d (vit D2 o D3) o 50.000 U semanal, por 6 semanas para alcanzar niveles de 25(OH)D por encima de 30ng/ml, seguido de una dosis de mantenimiento de 400 – 1000 U/d.
- En niños de 1 a 18 años, se sugiere 2000 U/d por 6 semanas o 50.000 U semanal por 6 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 600 a 1000 U/d.

Se debe tener precaución con otras condiciones concomitantes que causen hipercalcemia.

- Los adultos con deficiencia de vitamina D, deben ser tratados con 50.000 U semanal por 8 semanas o con 6000 U/d por 8 semanas, seguido de una dosis de mantenimiento de 1500 – 2000 U/d.
- Pacientes obesos, con malaabsorción intestinal o con medicamentos que afecten el metabolismo de la vitamina D, se sugiere que reciban de 6.000 a 10.000 U/d, para aumentar los niveles a 30ng/ml y luego una dosis de mantenimiento de 3.000 a 6.000 U/d
- En pacientes con producción extrarrenal de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, se debe monitorizar los niveles de calcio y 25(OH)D durante el tratamiento, para evitar hipercalcemia. En éstos

pacientes la hipercalciuria y la hipercalcemia se presenta cuando la 25(OH)D se encuentra por encima de 30ng/ml, se debe mantener entre 20 y 30ng/ml.

- En pacientes con hiperparatiroidismo y deficiencia de vit D, se deben monitorizar los niveles de calcio. La mayoría de los pacientes no presentan elevación del calcio y la PTH puede disminuir.

- Se recomienda prescribir vitamina D para prevenir caídas. No se recomienda la prescripción más allá de las necesidades diarias para prevenir enfermedad cardiovascular o mejorar la calidad de vida.

### **Objetivo general**

Determinar los niveles de 25-hidroxi-vitamina D en pacientes con obesidad.

### **Objetivos específicos**

1. Determinar valores de 25(OH)D en pacientes con obesidad.
2. Evaluar la presencia de deficiencia e insuficiencia de 25-hidroxi-vitamina D en adultos con obesidad.
3. Relacionar niveles de 25(OH)D con el índice de masa corporal (IMC) y circunferencia de cintura en pacientes con obesidad.
4. Evaluar la relación entre los valores de 25(OH)D y parámetros bioquímicos (Glicemia, insulina, HOMA IR y perfil lipídico) en pacientes con obesidad.
5. Determinar la relación entre los valores de 25(OH)D y presión arterial en pacientes obesos.

### **Aspectos éticos.**

El estudio cumple con la Declaración de Helsinki y la aprobación del Comité de Ética del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”. Se solicitó a los pacientes su consentimiento informado por escrito para su inclusión en el estudio, previa información de las características y objetivos del mismo, así como respeto de su privacidad. Se garantizó además, en caso de obtener resultados patológicos, la oferta de intervenciones médicas pertinentes a cada participante.

## **MÉTODOS.**

### **Tipo de Estudio.**

El estudio fue de tipo descriptivo, comparativo y de corte transversal.

### **Población y Muestra.**

La población son todos los pacientes con sobrepeso y obesidad que asistieron a la consulta de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” entre abril y junio del año 2013. La muestra estuvo constituida por 20 pacientes con sobrepeso, 27 con obesidad y 30 normopeso, escogidos por azar sistemático, que asistieron a la consulta de endocrinología del hospital militar “Dr. Carlos Arvelo”.

### **Criterios de Inclusión.**

1. Pacientes entre 18 y 60 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico de sobrepeso y obesidad que aceptaron las condiciones del estudio y firmaron el consentimiento informado.

### **Criterios de Exclusión.**

1. El uso actual de cualquiera de los siguientes fármacos:
  - a. Suplementos de calcio y vitamina D.
  - b. Multivitamínicos.
  - c. Glucocorticoides.
  - d. Testosterona.
  - e. Terapia de reemplazo hormonal.
  - f. Esteroides anabólicos.
  - g. Anticonvulsivantes.
  - h. Antimicóticos.
  - i. Terapia antirretroviral.
  - j. Metformina u otros hipoglicemiantes orales.
  - k. Orlistat.
2. Pacientes con condiciones médicas específicas:

- a. Embarazo.
  - b. DM tipo 2.
  - c. Enfermedad renal y/o hepática.
  - d. Enfermedad inflamatoria grave.
  - e. Enfermedad maligna activa.
  - f. Enfermedades óseas conocidas.
  - g. Enfermedades que cursan con malaabsorción intestinal.
  - h. Enfermedades granulomatosas
3. Pacientes post-bariátricos.

### **Procedimiento.**

Registro de datos.

Luego de seleccionar la muestra, se explicó el motivo y características del estudio a los participantes, quienes firmaron el consentimiento informado (Anexo 2), posteriormente se aplicó un instrumento de recolección de datos (Anexo 3), donde se especificaron los datos personales del paciente, edad, sexo, antecedentes personales, hábitos, consumo de fármacos y se realizó examen físico incluyendo:

- Medición de presión arterial.
- Peso y talla.
- Medición de CC, con cinta métrica inextensible de 2 metros de largo, de 0.5 centímetros de ancho, en espiración profunda, tomando el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca.
- Cálculo del IMC, dividiendo el peso entre la talla al cuadrado.

Seguidamente, previo ayuno de 14 horas, se tomaron muestras de vena antecubital, 2 tubos Vacutainer con EDTA y 2 sin EDTA, que se centrifugaron a 2000 RPM por 20 minutos y se separaron el suero y plasma para la determinación de 25(OH)D, perfil lipídico, glicemia basal, BUN y creatinina, empleando kit por método enzimático colorimétrico de Roche Diagnostico C.A.

Se midió Insulina plasmática por método de Electroquimiluminiscencia con kit comercial de Roche Diagnostico C.A.

A todos los sujetos del estudio se les calculó el HOMA-IR (Modelo Homeostático para la evaluación de la Resistencia a la insulina) empleando la siguiente fórmula: Glucosa (mg/dl) x Insulina ( $\mu$ U/ml)  $\div$  405.

Se determinó 25(OH)D por ensayo de quimioluminiscencia basado en anticuerpos.

Los análisis se realizaron en el laboratorio de investigaciones endocrinológicas del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo”.

### **Tratamiento estadístico adecuado.**

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes. Los contrastes del IMC respecto a 25(OH)D se aplicó la prueba ANOVA de una vía. En el caso de la concentración de 25(OH)D y circunferencia de cintura, se aplicó la prueba t de Student para muestra independientes. La correlación del IMC y las variables continuas en los renglones: metabólicas, lipídicas y presión arterial, se aplicó el coeficiente de correlación de Pearson. Para determinar el mejor punto de corte diagnóstico del tanto en 25(OH)D respecto a obesidad según IMC y la circunferencia de cintura, se aplicó el procedimiento ROC. Los datos fueron analizados con JMP-SAS. Se consideró un valor significativo de contraste si  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 77 pacientes, cuya edad promedio fue  $30 \pm 9$  años, siendo el 61% del sexo femenino. En cuanto al color de piel, predominó la piel morena en un 48%, seguido por la piel blanca en un 32,5% (Tabla 1).

Se interrogó acerca del uso diario de factor de protección solar (FPS), lo cual disminuye la síntesis de vitamina D, y sólo el 5% tenía como hábito el uso del mismo. De igual forma se investigó la realización de actividad física, que sólo era realizada por el 36,4% de los pacientes, tipo caminata 2-3 veces a la semana, y el 33,8% realizaba alguna actividad al aire libre semanal (Tabla 1).

De los 77 pacientes, 30 (38,9%) eran normopeso, con un IMC (índice de masa corporal) promedio de  $22,15 \text{ kg/m}^2$  y una CC (circunferencia de cintura) promedio de 77,7 cm; 20 (25,9%) presentaba sobrepeso según la clasificación de la OMS, con un IMC promedio de  $26,59 \text{ kg/m}^2$  y CC promedio de 90,2 cm; y 27 (35,06%) presentaba algún grado de obesidad, específicamente 13 pacientes con obesidad grado I, 4 pacientes con obesidad grado II y 10 pacientes con obesidad grado III, con un IMC promedio para el grupo de obesos, de  $37,9 \text{ kg/m}^2$  y una CC promedio de 118 cm.

El 74% (57 pacientes) de la población estudiada presentó valores de  $25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$ , siendo el valor promedio  $25,44 \text{ ng/ml}$ ; el 27,2% presentó deficiencia de vitamina D ( $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ ) y el 36% insuficiencia de la misma ( $25(\text{OH})\text{D}$  de 21 – 29  $\text{ng/ml}$ ). El valor promedio de  $25(\text{OH})\text{D}$  en pacientes normopeso fue de  $27,4 \text{ ng/ml}$ , observándose que el 26,6%(8) tenían insuficiencia y 33,3%(10) deficiencia de vitamina D, el valor promedio en pacientes con sobrepeso fue  $25,5 \text{ ng/ml}$ , evidenciándose 70%(14) con insuficiencia y 15%(3) con deficiencia; por último, el valor promedio en pacientes obesos fue  $22,9 \text{ ng/ml}$ , con 51,7%(14) insuficiencia y 29%(8) deficiencia; aunque se observa una relación inversa entre IMC y  $25(\text{OH})\text{D}$ , no hubo diferencia estadísticamente significativa con una  $p= 0,104$ . De igual forma se observó relación inversamente proporcional entre la CC y  $25(\text{OH})\text{D}$  en ambos sexos, en éste caso con diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0,017$ ) (tabla 2).

Se observó una relación inversamente proporcional entre glicemia e IMC, siendo el valor promedio de glicemia de 85,8; 87 y 94  $\text{mg/dl}$  para los grupos normopeso, sobrepeso y obesos



respectivamente, de igual forma para el HOMA-IR (Modelo Homeostático para la evaluación de la Resistencia a la insulina), siendo el valor promedio de 2,81; 3,45 y 4,72 para el grupo de normopeso, sobrepeso y obesos respectivamente; lo mismo se evidenció con el colesterol no-HDL, siendo el valor promedio 113, 125 y 134 mg/dl para los grupos normopeso, sobrepeso y obesos respectivamente, asimismo el valor promedio de triglicéridos de 90,9 mg/dl en el grupo normopeso, 114,2 mg/dl en el grupo sobrepeso y 136,9 mg/dl en el grupo de obesos, manteniéndose la misma tendencia. No hubo relación entre el IMC, colesterol HDL y ácido úrico.

Con respecto a la relación entre 25(OH)D y las variables metabólicas, se correlacionó inversamente con la glicemia en pacientes normopeso ( $r = -0,392$ ;  $p = 0,032$ ), no se observaron relaciones significativas entre 25(OH)D y valores de insulina, glicemia y HOMA-IR en ninguno de los grupos evaluados. Con respecto a los lípidos, en el grupo normopeso, hubo correlación inversa entre 25(OH)D y colesterol total ( $r = -0,374$ ;  $p = 0,042$ ), colesterol LDL ( $r = -0,497$ ;  $p = 0,005$ ) y colesterol no-HDL ( $r = -0,439$ ;  $p = 0,015$ ). En el grupo con sobrepeso, solo hubo relación inversa entre 25(OH)D y colesterol LDL ( $r = -0,491$ ;  $p = 0,028$ ) y colesterol no-HDL ( $r = -0,454$ ;  $p = 0,044$ ). Por último, en el grupo de pacientes obesos, ninguna de las variables lipídicas se correlacionó con 25(OH)D. La presión arterial sistólica y diastólica no se vio influenciada por los cambios en la concentración de 25(OH)D (tabla 3).

De acuerdo al procedimiento ROC, considerando a pacientes con sobrepeso como obesos se determinó que el mejor punto de corte para 25(OH)D fue menor de 27,7 ng/ml. La sensibilidad y especificidad obtenidas no son confiables para clasificar a un paciente de manera correcta. El mismo caso se da respecto al uso de la circunferencia de cintura, cuando esta se ajustó a sexo (gráficos 1 y 2).

## DISCUSIÓN

Caracas, capital de Venezuela (América del Sur) latitud norte  $10^{\circ}29'17''$  y longitud oeste  $66^{\circ}52'45''$  es una ciudad ubicada cerca del Ecuador, sin variación estacional, y por lo tanto con mayor incidencia de rayos UVB de longitud de onda apropiada para la producción epidérmica de vitamina D; a pesar de esto, vemos que al parecer los niveles de vitamina D pueden estar influenciados por características en estilo de vida y ambientales (81, 82, 83, 88). En nuestro estudio el 74% de la población presentó niveles bajos de vitamina D, siendo el valor promedio de la misma 25,44 ng/ml, lo cual llama la atención por las características geográficas antes mencionadas y además por el hecho de ser personas que no usan factor de protección solar diario ni vestimenta que predisponga al déficit.

Creemos que los resultados de nuestro estudio proveen información nueva y útil, concerniente a los niveles plasmáticos de 25(OH)D en nuestra población. Los niveles séricos de 25(OH)D se relacionaron inversamente con el IMC, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa,  $p=0,104$ , esto coincide con lo observado en otros estudios. (13, 34, 84 – 87). De los 47 pacientes con  $IMC > 25 \text{ Kg/mt}^2$  se encontró que el 59% presentó insuficiencia de vitamina D y el 23,4% deficiencia. El mejor punto de corte para 25(OH)D para pacientes con  $IMC > 25 \text{ kg/mt}^2$  y en pacientes con circunferencia de cintura aumentada fue menor de 27,7 ng/ml.

De igual forma se observó relación inversamente proporcional entre la CC y 25(OH)D en ambos sexos, en éste caso con diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,017$ ) (tabla 2) que concuerda con lo observado en el estudio HUNT donde el aumento de la cintura abdominal se vio influenciada por la disminución de los niveles de vitamina D (13).

La 25(OH)D se correlacionó inversamente con la glicemia en pacientes normopeso, como se ha demostrado en otros estudios poblacionales (23, 30, 31, 37, 64), donde se relaciona incluso con la presencia de diabetes mellitus tipo 1 y 2, sin embargo en nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas. No se observaron relaciones significativas entre 25(OH)D y valores de insulina, glicemia y HOMA-IR en pacientes con sobrepeso u obesidad. Con respecto a los lípidos, en el grupo normopeso hubo relación inversa entre 25(OH)D y colesterol total, colesterol LDL y colesterol no-HDL, sin diferencias significativas; en el grupo

con sobrepeso, hubo relación inversa entre 25(OH)D y colesterol no-HDL; y en el grupo de pacientes obesos, ninguna de las variables lipídicas se correlacionó con 25(OH)D. No hubo relación entre 25(OH)D y presión arterial.

En conclusión, los pacientes con  $IMC > 25 \text{ Kg/mt}^2$  presentaron predominantemente insuficiencia de vitamina D, los niveles bajos de 25(OH)D se relacionan con un aumento de la circunferencia de cintura y la hiperglicemia e hipercolesterolemia se vio influenciada por los valores bajo de vitamina D sólo en los pacientes normopeso. Además nuestro estudio demuestra que los niveles inadecuados de vitamina D son frecuentes en la población evaluada a pesar de las condiciones geográficas de la ciudad, sin embargo en Venezuela no se han realizado otros estudios sobre la relación entre vitamina D y obesidad, por lo que se requieren más investigaciones que confirmen nuestros hallazgos y aporten nueva información al respecto.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Dra. Sara Brito, Jefe del Departamento de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, por el apoyo brindado en la realización de éste trabajo.

Al Servicio de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas, Laboratorio de Investigaciones Endocrinológicas del Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” CDCH N° PG-09-81-42-2011, donde se realizaron todas las pruebas necesarias y de donde se recibió el financiamiento para llevar a cabo este trabajo.

Al Profesor Douglas Angulo, por su apoyo en la realización del análisis estadístico.

## REFERENCIAS

1. Michael F. Holick, Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. 96(7): 1911–1930.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007. 357:266–281
3. Moan J, Porojnicu AC, Dahlback A, Setlow RB. Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure. *Proc Natl Acad Sci*. 2008 105:668–673.
4. Lilia Uscátegui de Saughi. Vitamina D: más allá de los efectos esqueléticos. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012; 10(1):1-4.
5. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr*. 2004. 80(6):1706–1709.
6. Gabriela María Loya-López, Sergio Arturo Godinez-Gutierrez, Erwin Chipuete, Lorena Valerdi-Contreras, Valeria Taylor-Sánchez. Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. Octubre- Diciembre 2011, 19(4): 140-145.
7. Herranz A, García M, Álvarez D. Concentraciones deficientes de vitamina D en pacientes con obesidad mórbida. Estudio de caso-control. *Endocrinol Nutr* 2010; 57: 256-261.
8. Bolland M, Grey A, Ames R, Mason B, Horne A, Gamble G, et al. The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 959-964.
9. Reinehr T, Sousa G, Alexy U, Kersting M, Andler W. Vitamin D status and parathyroid hormone in obese children before and after weight loss. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 225-232.
10. T. Mezza, G. Muscogiuri, G.P. Sorice, A. Prioletta, E. Salomone, A. Pontecorvi, et al. Vitamin D Deficiency: A New Risk Factor for Type 2 Diabetes?. *Ann Nutr Metab* 2012; 61:337–348.
11. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143–3421.

12. C.P. Earthman, L.M. Beckman, K. Masodkar, S.D. Sibley. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *International Journal of Obesity* 2012; 36, 387–396.
13. Xiao-Mei Mai Yue Chen, Carlos A. Camargo, Jr., and Arnulf Langhammer. Cross-Sectional and Prospective Cohort Study of Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Obesity in Adult. The HUNT study. *American Journal of Epidemiology*. 2012; 175(10):1029–1036.
14. Mahlay NF, Verka LG, Thomsen K, Merugu S, Salomone M. Vitamin D status before Roux-en-Y and efficacy of prophylactic and therapeutic doses of vitamin D in patients after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2009; 19: 590–594.
15. Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H. Vitamin D status and its relation to age and body mass index. *Horm Res* 2006; 66: 211–215.
16. Vilarrasa N, Vendrell J, Maravall J, Elo I, Solano E, San Jos P et al. Is plasma 25(OH) D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? *Endocrine* 2010; 38: 235–242.
17. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72(3):690–693.
18. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses*. 2003; 61(5-6):535–542.
19. Zemel MB, Sun XC. Vitamin D modulation of adipocyte function. In: Holick MF, ed. *Vitamin D Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. 2nd ed. New York, NY: Springer Publishing Company; 2010:345–361.
20. Gilbert-Diamond D, Baylin A, Mora-Plazas M, Constanza Marin, Joanne E Arsenault, Michael D Hughes, et al. Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 92(6):1446–1451.
21. Young KA, Engelman CD, Langefeld CD, et al. Association of plasma vitamin D levels with adiposity in Hispanic and African Americans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(9): 3306–3313.
22. J. Christopher Gallagher, Vinod Yalamanchili, Lynette M. Smith. The effect of vitamin D supplementation on serum 25OHD in thin and obese women. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (2012). Disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.003>.
23. Jennifer L Rosenblum, Victor M Castro, Carolyn E Moore, and Lee M Kaplan. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal

- visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:101–8.
24. Grace J Fung, Lyn M Steffen, Xia Zhou, Lisa Harnack, Weihong Tang, Pamela L Lutsey, et al. Vitamin D intake is inversely related to risk of developing metabolic syndrome in African American and white men and women over 20 y: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96:24–9.
  25. Ian R Reid, Mark J Bolland. Role of vitamin D deficiency in cardiovascular disease. *Heart* 2012; 98:609 – 614.
  26. Scragg R, Sowers M, Bell C: Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* 2004; 27: 2813–2818.
  27. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, Härkänen T, Marniemi J, Heliövaara M, et al. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19: 666–671.
  28. 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: 2619–2625.
  29. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jenssen T, Njølstad I, et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in the Tromsø Study 1994– 1995 and risk of developing type 2 diabetes mellitus during 11 years of follow-up. *Diabet Med* 2010; 27: 1107–1115.
  30. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, Economos CD, McKeown NM, Booth SL, et al. Predicted 25-hydroxyvitamin D score and incident type 2 diabetes in the Framingham Offspring Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1627–1633.
  31. Dalgard C, Petersen MS, Weihe P, Grandjean P: Vitamin D status in relation to glucose metabolism and type 2 diabetes in septuagenarians. *Diabetes Care* 2011; 34: 1284–1288.
  32. Robinson JG, Manson JE, Larson J, Liu S, Song Y, Howard BV, et al. Lack of association between 25(OH)D levels and incident type 2 diabetes in older women. *Diabetes Care* 2011; 34: 628–634.
  33. Pilz S, van den Hurk K, Nijpels G, Stehouwer CD, Van't Riet E, Kienreich K, Tomaschitz A, Dekker JM: Vitamin D status, incident diabetes and prospective changes in glucose metabolism in older subjects: the Hoorn study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 833–839.

34. Cynthia A Lamendola, Danit Ariel, David Feldman, and Gerald M Reaven. Relations between obesity, insulin resistance, and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:1055–9.
35. Tae Nyun Kim, Man Sik Park, Kang Il Lim, Hae Yoon Choi, Sae Jeong Yang, Hye Jin Yoo, et al. Relationships between Sarcopenic Obesity and Insulin Resistance, Inflammation, and Vitamin D Status: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). Accepted Article, doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04433.x.
36. Malabanan AO, Turner AK, Holick MF. Severe generalized bone pain and osteoporosis in a premenopausal black female: effect of vitamin D replacement. *J Clin Densitometr* 1998; 1:201–204.
37. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358:1500–1503.
38. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, Maalouf J, Salamoun M, Khalife H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:405–412.
39. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:204–210.
40. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, Holick MF. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med* 2009; 169:1806–1808.
41. M.A.Rubio, J.Salas-Salvadó, M.Barbany, B. Moreno, J.Aranceta, D. Bellido, V., et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Revista Española de Obesidad* 2007; 7-48.
42. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 888–894.
43. Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev* 2008; 66: 40–46.
44. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 2008; 33: 90–94.
45. Li J, Byrne ME, Chang E, Jiang Y, Donkin SS, Buhman KK et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin D hydroxylase in adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 112: 122–126.



46. Kull M, Kallikorm R, Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern Med J* 2009; 39: 256–258.
47. Gonzales AM, Orlando RA. Role of adipocyte-derived lipoprotein lipase in adipocyte hypertrophy. *Nutr Metab (Lond)* 2007; 4: 22.
48. Dani C, Amri EZ, Bertrand B, Enerback S, Bjursell G, Grimaldi P et al. Expression and regulation of pOb24 and lipoprotein lipase genes during adipose conversion. *J Cell Biochem* 1990; 43: 103–110.
49. Tontonoz P, Kim JB, Graves RA, Spiegelman BM. ADD1: a novel helix–loop–helix transcription factor associated with adipocyte determination and differentiation. *Mol Cell Biol* 1993; 13: 4753–4759.
50. Lefterova MI, Zhang Y, Steger DJ, Schupp M, Schug J, Cristancho A et al. PPARgamma and C/EBP factors orchestrate adipocyte biology via adjacent binding on a genome-wide scale. *Genes Dev* 2008; 22: 2941–2952.
51. Christy RJ, Yang VW, Ntambi JM, Geiman DE, Landschulz WH, Friedman AD et al. Differentiation-induced gene expression in 3T3-L1 preadipocytes: CCAAT/enhancer binding protein interacts with and activates the promoters of two adipocyte-specific genes. *Genes Dev* 1989; 3: 1323–1335.
52. Tontonoz P, Hu E, Graves RA, Budavari AI, Spiegelman BM. mPPAR gamma 2: tissue-specific regulator of an adipocyte enhancer. *Genes Dev* 1994; 8: 1224–1234.
53. Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell* 1994; 79: 1147–1156.
54. Freytag SO, Geddes TJ. Reciprocal regulation of adipogenesis by Myc and C/EBP alpha. *Science* 1992; 256: 379–382.
55. Rayalam S, Della-Fera MA, Ambati S, Yang JY, Park HJ, Baile CA. Enhanced effects of 1,25(OH)(2)D(3) plus genistein on adipogenesis and apoptosis in 3T3-L1 adipocytes. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 539–546.
56. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E916–E924.
57. Boon N, Hul GB, Sicard A, Kole E, Van Den Berg ER, Viguerie N et al. The effects of increasing serum calcitriol on energy and fat metabolism and gene expression. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1739–1746.
58. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM: Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980; 209: 823–825.

59. Kadowaki S, Norman AW. Pancreatic vitamin D-dependent calcium binding protein: biochemical properties and response to vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 1984; 233: 228–236.
60. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A. Influence of vitamin D 3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D 3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 1999; 160: 87–95.
61. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis (review). *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2017–2029.
62. Beaulieu C, Kestekian R, Havrankova J, Gascon-Barré M. Calcium is essential in normalizing intolerance to glucose that accompanies vitamin D depletion in vivo. *Diabetes* 1993; 42: 35–43.
63. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: Aus-Diab). *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1953–1961.
64. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010; 33: 2021–2023.
65. George PS, Pearson ER, Witham MD. Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2012; 29:142–150.
66. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D (review). *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26–34.
67. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503–511.
68. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP: Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1586–1591.
69. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2006; 64:479–486.
70. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32:1278–1283.

71. Maestro B, Campi3n J, D3vila N, Calle C: Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D 3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2000; 47: 383–391.
72. Draznin B, Sussman KE, Eckel RH, Kao M, Yost T, Sherman NA. Possible role of cytosolic free calcium concentrations in mediating insulin resistance of obesity and hyperinsulinemia. *J Clin Invest* 1988; 82: 1848–1852.
73. Draznin B, Lewis D, Houlder N, Sherman N, Adamo M, Garvey WT, et al. Mechanism of insulin resistance induced by sustained levels of cytosolic free calcium in rat adipocytes. *Endocrinology* 1989; 125: 2341–2349.
74. Zemel MB: Nutritional and endocrine modulation of intracellular calcium: implications in obesity, insulin resistance and hypertension. *Mol Cell Biochem* 1998; 188: 129–136.
75. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB: Adiponectin – a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 264–280.
76. Nimitphong H, Chanprasertyothin S, Jongjaroenprasert W, Ongphiphadhanakul B. The association between vitamin D status and circulating adiponectin independent of adiposity in subjects with abnormal glucose tolerance. *Endocrine* 2009; 36: 205–210.
77. Lee NK, Sowa H, Hinoi E, Ferron M, Ahn JD, Confavreux C, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell* 2007; 130: 456–469.
78. Carvallo L, Henriquez B, Olate J, Van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS, et al. The 1alpha,25-dihydroxy vitamin D 3 receptor preferentially recruits the coactivator SRC-1 during up-regulation of the osteocalcin gene. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 420–424.
79. Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH: Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 43–48.
80. Soares MJ, Ping-Delfos WC, Sherriff JL, Nezhad DH, Cummings NK, Zhao Y: Vitamin D and parathyroid hormone in insulin resistance of abdominal obesity: cause or effect? *Eur J Clin Nutr* 2011; 65: 1348–1352.
81. Quintana M, Toro C, Iglesias A. Historia de la Vitamina D. *Revista Colombiana de Osteologia y Metabolismo Mineral* 2004;3(1):32-54.
82. Millen AE, Wactawski-Wende J, Pettinger M, Melamed ML, Tylavsky FA, Liu S, et al. Predictors of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations among postmenopausal

women: the women's health initiative calcium plus vitamin d clinical. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5):1324-35.

83. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green T. Association between quantitative measures of skin color and plasma 25-hydroxyvitamin D. *Osteoporos Int* 2008;19:1639-42.
84. Harris S, Dawson-Hughes B. Reduced sun exposure does not explain the inverse association of 25-hydroxyvitamin D with percent body fat in older adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3155-3157.
85. Cheng S, Massaro J, Fox C, Larson M, Keyes M, McCabe E, Robins S, O'Donnell C, Hoffmann U, Jacques P, Booth S, Vasan R, Wolf M, Wang T. Adiposity cardiometabolic risk, and vitamin D status: The Framingham Heart Study. *Diabetes* 2010; 59: 242-248.
86. Reis J, von Mhlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard D, Barrett E. Vitamin D, parathyroid hormone levels and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care* 2007; 30: 1549-1555.
87. Snijder M, van Dam R, Visser M, Deeg V, Dekker J, Bouter L, Seidell J, Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: A population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4119-4123.
88. Molina José Fernando, Molina Javier, Escobar Jorge, Betancur Juan, Giraldo Andrea. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas. *Acta Med Colomb* 2011; 36: 18-23

## ANEXOS

### Anexo 1

Según la OMS la obesidad se clasifica de la siguiente manera <sup>(41)</sup>:

Grado	IMC (kg/mt <sup>2</sup> )
Infrapeso	<18,5
Normal	18,5 – 24,9
Sobrepeso grado I	25 – 26,9
Sobrepeso grado II	27 – 29,9
Obesidad grado I	30 – 34,9
Obesidad grado II	35 – 39,9
Obesidad grado III	≥ 40

## Anexo 2

REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA

HOSPITAL MILITAR “DR. CARLOS ARVELO”

DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGIA Y EN ENFERMEDADES METABOLICAS

### Consentimiento Escrito de Aceptación de Protocolo de Estudio

TITULO: 25-HIDROXI-VITAMINA D EN ADULTOS CON OBESIDAD

Investigadores responsables: Dra. Liliana Vera y Dra. Marlen Gil

Teléfono: 02124061283

**Introducción:** la deficiencia de vitamina D se ha considerado que tiene muchas implicaciones tanto en salud ósea como en otros órganos y sistemas, y en los pacientes obesos su prevalencia es elevada, pudiendo conllevar a complicaciones óseas, cardiovasculares y metabólicas.

**Objetivo del estudio:** determinar los niveles de 25-hidroxi-vitamina D en pacientes con obesidad.

**Procedimiento a seguir:** previo consentimiento del sujeto en estudio se le realizara una historia clínica. Se tomara una muestra de sangre periférica de vena antecubital, 10cc de sangre luego de 14 horas de ayuno para determinar los niveles de 25(OH)D, glicemia, perfil lipídico, BUN, creatinina, pruebas de función hepática, insulina basal, calcio, fósforo, magnesio y hematología completa.

**Garantía de confidencialidad:** sólo el investigador y sus asociados, tendrán acceso a los datos confidenciales que identifican al sujeto en estudio por su nombre. Su identificación no aparece en ningún informe, ni publicación y sus resultados solo serán usados para fines científicos.

### **Consentimiento informado.**

Yo, \_\_\_\_\_, C.I. \_\_\_\_\_ venezolano, mayor de edad y de este domicilio, hago contar que deseo participar de forma libre y voluntaria en la

realización del trabajo Especial de Grado titulado: 25-HIDROXI-VITAMINA D EN ADULTOS CON OBESIDAD, comprendiendo la naturaleza de este estudio. Igualmente aseguro que se me ha informado de los basamentos de la Investigación.

Fecha:\_\_\_\_\_

Firma:\_\_\_\_\_

Yo (investigador), \_\_\_\_\_, declaro que explique los procedimientos, objetivos y riesgos del presente estudio; otorgue al paciente tiempo suficiente para decidir su participación y aclare las dudas que surgieron.

Testigo:

Nombre:\_\_\_\_\_

C.I.\_\_\_\_\_

### Anexo 3

Ficha de recolección de datos. N° \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

C.I. \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo: F \_\_\_ M \_\_\_

Ocupación \_\_\_\_\_

Color de piel \_\_\_\_\_

¿Toma algún tipo de multivitamínico, calcio o vitamina D? \_\_\_\_\_

¿Toma alguno de los siguientes medicamentos?:

- Glucocorticoides \_\_\_\_\_
- Terapia de Reemplazo Hormonal \_\_\_\_\_
- Antimicóticos \_\_\_\_\_
- Antirretrovirales \_\_\_\_\_
- Orlistat \_\_\_\_\_
- Testosterona \_\_\_\_\_
- Esteroides anabólicos \_\_\_\_\_
- Anticonvulsivantes \_\_\_\_\_
- Metformina o hipoglic. \_\_\_\_\_

Antecedentes personales:

- Enfermedad renal \_\_\_\_\_
- Enfermedad inflamatoria \_\_\_\_\_
- Insuficiencia hepática \_\_\_\_\_
- Enfermedad granulomatosa \_\_\_\_\_
- Cirugía bariátrica \_\_\_\_\_
- Malaabsorción intestinal \_\_\_\_\_
- Enfermedad ósea \_\_\_\_\_
- Enfermedad maligna \_\_\_\_\_
- Diabetes Mellitus \_\_\_\_\_

¿Usa protector solar diariamente? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Tipo de vestimenta habitual \_\_\_\_\_

¿Hace actividades al aire libre? \_\_\_\_\_ Cuantas veces a la semana \_\_\_\_\_

¿Practica alguna actividad física? \_\_\_\_\_ Cuantas veces a la semana \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_

IMC \_\_\_\_\_ C.C. \_\_\_\_\_ P.A. \_\_\_\_\_



Parámetro Resultado

**25(OH)D**

**Glicemia**

**Insulina**

**HOMA IR**

**Creatinina**

**Colesterol total**

**LDL**

**VLDL**

**HDL**

**No-HDL**

**Triglicéridos**

**Tabla 1.****Características de la muestra.**

<b>Variables</b>	<b>Estadísticos</b>	
N	77	
Edad	30 ± 9	
Sexo		
Hombre	30	39,0%
Mujer	47	61,0%
Color de piel		
Blanca	25	32,5%
Mestiza	14	18,2%
Morena	37	48,1%
Negra	1	1,3%
Uso de FPS	4	5,2%
Comorbilidades	6	7,8%
Medicamentos	1	1,3%
Actividad física	28	36,4%
Actividad al aire libre	26	33,8%

**Tabla 2.**

**Relación del IMC y CC con 25(OH)-D.**

<b>Variables</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>
IMC		
Normal	27,4	10,1
Sobrepeso	25,5	6,0
Obeso	22,9	6,3
Circunferencia de cintura		
Hombres		
CC aumentada	21,0	5,9
CC normal	28,8	10,8
Mujeres		
CC aumentada	23,2	6,6
CC normal	28,3	7,3

IMC:  $F = 2,333$  ( $p = 0,104$ )

Hombres:  $t = 2,545$  ( $p = 0,017$ )

Mujeres:  $t = 2,482$  ( $p = 0,017$ )

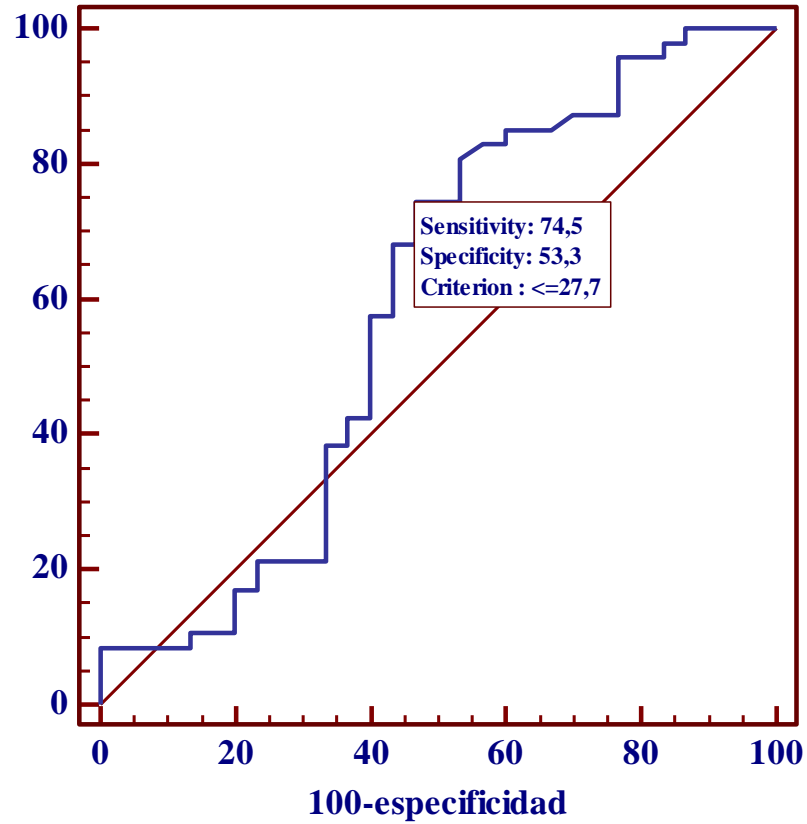
Diferencias entre sexos (solo CC aumentada):  $t = 1,080$  ( $p = 0,287$ )

**Tabla 3.****Coefficientes de correlación de Pearson de 25(OH)-D según índice de masa corporal.**

Variables	Índice de masa corporal					
	Normal		Sobrepeso		Obesos	
	(n = 30)		(n = 20)		(n = 27)	
	r	p	r	p	r	p
Metabólicas						
Glicemia	-0,392	0,032	-0,275	ns	0,057	ns
Insulina	0,228	ns	0,346	ns	-0,202	ns
HOMA-IR	0,164	ns	0,322	ns	-0,176	ns
Lipídicas						
Colesterol total	-0,374	0,042	-0,441	ns	-0,234	0,240
Colesterol LDL	-0,497	0,005	-0,491	0,028	-0,087	0,665
Colesterol HDL	0,122	ns	-0,081	ns	-0,373	0,055
Colesterol VLDL	0,089	ns	-0,044	ns	-0,009	0,966
Colesterol no-HDL	-0,439	0,015	-0,454	0,044	-0,093	0,645
Triglicéridos	0,091	ns	-0,047	ns	-0,012	0,953
Presión arterial						
Sistólica	0,046	ns	0,137	ns	-0,176	ns
Diastólica	-0,263	ns	-0,049	ns	-0,222	ns

**Gráfico 1.**

**Curva ROC para determinación de punto de corte de 25 (OH)-D en pacientes obesos.**



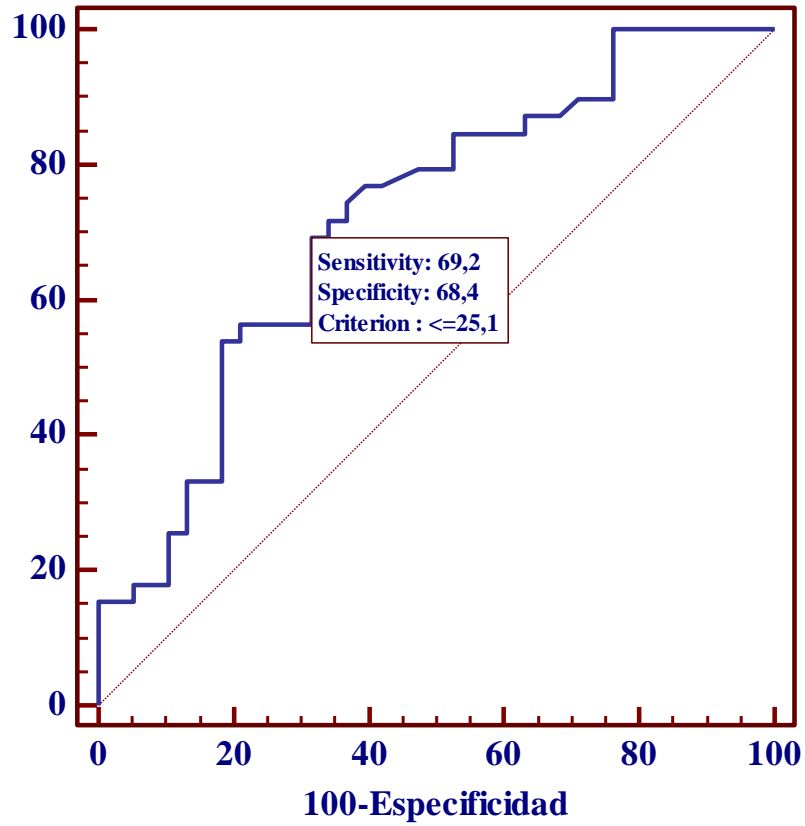
Punto de corte:  $\leq 27,7$  ng/ml

Sensibilidad: 74,5 (IC-95%: 59,7 – 80,9)

Especificidad: 53,3 (IC-95%: 34,3 – 71,7)

**Gráfico 1.**

**Curva ROC para determinación de punto de corte de 25 (OH)-D en pacientes con circunferencia de cintura aumentada.**



Punto de corte:  $\leq 25,1$  ng/ml

Sensibilidad: 69,2 (IC-95%: 52,4 – 83,0)

Especificidad: 68,4 (IC-95%: 51,3 – 82,5)