

Hipovitaminosis D y resistencia a la insulina en obesidad

Miriam García Vidal,* Beatriz Ariadna Encampira Nava,* Luis Alberto Luna Pineda,**
José Luis Akaki Blancas***

RESUMEN

Antecedentes: en pacientes obesos y con síndrome metabólico hay disminución de las concentraciones séricas de vitamina D; la grasa intra-abdominal favorece el depósito de ésta y de hipovitaminosis.

Objetivo: documentar la resistencia a la insulina mediante determinaciones de insulina y glucosa de ayuno que permitan realizar ecuación de HOMA y valorar la sensibilidad a la insulina para, posteriormente, efectuar pruebas estadísticas de correlación entre la situación de la vitamina D y la resistencia a la insulina en población obesa del Hospital Juárez de México.

Pacientes y método: estudio prospectivo, transversal, descriptivo, abierto y experimental efectuado en pacientes que aceptaron participar en el protocolo de estudio, luego de haber recibido información detallada del objetivo del estudio; los pacientes se captaron de la consulta externa de Medicina Interna entre los meses de marzo y junio del año 2009 con criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: se diagnosticaron 19 (63.3%) pacientes con síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del ATP III, 7 (23.3%) mujeres y 12 (40%) hombres, y 11 (36.7%) sólo con obesidad, 10 (33.3%) mujeres y 1 (3.3%) hombre, que se compararon con un grupo control de cinco sujetos sanos con peso y talla adecuada e IMC menor de 25.

Conclusiones: este trabajo se efectuó con el propósito de conocer la situación de la vitamina D en población hispana con diagnóstico inicial de obesidad. Fue importante el hallazgo de que un alto porcentaje de pacientes que sólo se consideraban obesos tuvieran criterios definitorios de síndrome metabólico.

Palabras clave: hipovitaminosis, vitamina D, obesidad, resistencia a la insulina

ABSTRACT

Background: In obese patients with metabolic syndrome are decreased serum concentrations of vitamin D, the intra-abdominal fat deposition favors this and hypovitaminosis.

Objective: To document the insulin resistance through measurement of fasting insulin and glucose that allow for and value equation HOMA insulin sensitivity for subsequent statistical testing of correlation between vitamin D status and resistance to insulin in obese population of Juarez Hospital of Mexico.

Patients and methods: Prospective, cross sectional, descriptive, open, experimental performed in patients who agreed to participate in the study protocol, after receiving detailed information about the purpose of the study patients were recruited from the outpatient internal medicine among March and June 2009 with the inclusion and exclusion criteria.

Results: We diagnosed 19 (63.3%) patients with metabolic syndrome according to ATP III criteria, 7 (23.3%) women and 12 (40%) men and 11 (36.7%) only with obesity, 10 (33.3%) women and 1 (3.3%) men, who were compared with a control group of five healthy subjects with adequate height and weight and BMI less than 25.

Conclusions: This work was conducted in order to know the status of vitamin D in the Hispanic population with an initial diagnosis of obesity. Important was the finding that a high percentage of patients who were obese only considered the defining criteria for metabolic syndrome.

Key words: vitamin A deficiency, vitamin D, obesity, insulin resistance.

* Residente de Medicina Interna. Hospital Ángeles Metropolitano.

** Médico Internista. Hospital Juárez de México.

*** Médico internista, profesor titular de la especialidad de Medicina Interna, Hospital Ángeles Metropolitano.

Correspondencia: Dra. Miriam García Vidal. Calle Tlacotalpan 59, colonia Roma Sur, México, DF. Correo electrónico: miriamgv@hotmail.com.

Recibido: 5 de noviembre 2011. Aceptado: diciembre 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Vidal M, Encampira-Nava BA, Luna-Pineda LA, Akaki- Blancas JL. Hipovitaminosis D y resistencia a la insulina en obesidad. Med Int Mex 2012;28(1):21-31.

www.nietoeditores.com.mx

La obesidad y el sobrepeso están estrechamente relacionados con la hiperinsulinemia, y casi siempre con resistencia a la insulina, sobre todo cuando la obesidad es de tipo visceral o central. El principal órgano determinante de resistencia a la insulina es el músculo estriado, que se encarga de 80% de la captación de glucosa, mediada por la insulina. La grasa intraabdominal tiene una alta tasa de recambio, por lo que su actividad lipolítica es alta y expone al hígado a mayor concentración de ácidos grasos, lo que incrementa la resistencia a la insulina y favorece la secreción de lipoproteínas y la gluconeogénesis.

Diversos estudios epidemiológicos han identificado que las concentraciones séricas de vitamina D están disminuidas en los pacientes obesos con síndrome metabólico; la grasa intraabdominal favorece el depósito de ésta y, consecuentemente, la hipovitaminosis. La vitamina D y sus metabolitos tienen un importante papel en la homeostasis del organismo. Durante mucho tiempo sólo se le consideró su participación en el metabolismo óseo; sin embargo, en los últimos 20 años se la ha implicado en diversas funciones del sistema inmunitario, prevención de ciertas neoplasias (colon) entre otras, incluso se la ha llegado a considerar una probable causa de enfermedades autoinmunes, como la diabetes mellitus tipo 1 y en la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y obesidad mórbida. Su forma activa es la 1,25,(OH)D₃ o calcitriol. De manera inicial se sintetiza en la piel (colecalciferol) a partir del 7-dehidrocolesterol, mediante la exposición a rayos UV solares. Posteriormente se metaboliza en el hígado, por la 25-hidroxilasa, para formar calcidiol, que depende del aporte dietético y la síntesis endógena de vitamina D. Ésta tiene efecto en el hueso e intestino; sin embargo, su potencia sólo alcanza 1% de la hormona final. El paso final de la activación ocurre en el túbulo renal mediante una nueva hidroxilación, para convertirse en 1,25-dihidroxitamina D o calcitriol, que es el metabolito más potente. La eficiencia en la producción de vitamina D disminuye con la edad y con la pérdida de la función renal por disminución de la 1-alfa-hidroxilasa renal. Gracias a ese hallazgo se conoció, en primera instancia, la asociación entre resistencia a la insulina y descenso de las concentraciones séricas de vitamina D.

Su acción está influida por diversos receptores (VDR) localizados en distintos órganos diana (sistema óseo, cerebro, músculo, páncreas, tiroides), donde ejerce diversos efectos (crecimiento, protección en contra del cáncer de

colon y próstata, secreción de insulina, regulador en resistencias periféricas vasculares). En el sistema endocrino, la vitamina D incrementa la expresión de pre y proinsulina en el páncreas, ahí modula la síntesis de proteínas en las células beta pancreáticas que excitan y liberan insulina y tiene un efecto inhibitorio en la secreción de glucagón.

Marco teórico

La vitamina D es un 9,10 seco esteroide que existe en dos formas distintas: vitamina D₂ y vitamina D₃. La primera es una molécula de 28 carbonos derivada del ergosterol de las plantas. La D₃ cuenta con 27 carbonos y deriva del colesterol; ésta última es la forma más activa en humanos.¹

Para formar metabolitos activos de vitamina D mediante hidroxilación de la forma D₃ se convierte en una molécula de 25 carbonos (1,25(OH)₂D) que se une al receptor de vitamina D (VDR), situado en el núcleo celular, y regula la transcripción génica. Su principal acción biológica consiste en estimular el transporte activo de calcio y fósforo a través del intestino. También regula la función del osteoblasto y, de forma permisiva, permite la activación del osteoclasto y la reabsorción ósea inducida por la parathormona (PTH); sin embargo, esta función no es la única en la que la vitamina D juega un papel importante regulando mecanismos de señalización. Si bien la mayor expresión de VDR para vitamina D se encuentra en el intestino delgado, hueso y riñón, existe expresión de algunos receptores para vitamina D en la piel, el cerebro, las gónadas, el colon, las células B de los islotes pancreáticos, la próstata, el músculo esquelético, los adipocitos y los linfocitos T y B. Esto es ahora reconocido en más de 200 genes que afectan directa o indirectamente las funciones de la vitamina D. Una de las mayores acciones no calcémicas es la regulación del crecimiento celular, en los islotes beta pancreáticos ante la presencia de vitamina D se incrementa la producción de insulina, así como en el adipocito, por mecanismos no bien conocidos inhibe la liberación de citocinas inflamatorias.^{1,2,3}

Existe aún mucha controversia para distinguir los estados de deficiencia y suficiencia de vitamina D, ya que la mayor parte de los estudios toman como principal parámetro las concentraciones séricas de vitamina D, además de que estos se han hecho en diversos grupos poblacionales, donde el nivel de producción de esta vitamina varía por sexo, raza, exposición a la luz solar así como la dieta de esta población de estudio. Arbitrariamente, en las últimas

décadas se fijaron las concentraciones de deficiencia en el momento que aparecían alteraciones en el metabolismo fosfocálcico; sin embargo, con el conocimiento de las diversas acciones en las que participa la vitamina D se han fijado ciertos valores en los que se han asociado alteraciones del metabolismo fosfocálcico, que se definen en el Cuadro 1.²

Cuadro 1. Estadios de la deficiencia de vitamina D

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

Se ha logrado llegar al consenso de considerar a los valores de suficiencia de vitamina D entre 32-100 ng/mL; sin embargo, en algunos ensayos aún siguen utilizándose los valores de referencia mencionados. El estatus de vitamina D ejerce influencia en la secreción de insulina, así como un déficit disminuye la respuesta de insulina a la sobrecarga de glucosa, además de que puede mejorar la tolerancia a la glucosa y la función de la célula beta. También ha sido implicada en la modulación del sistema renina-angiotensina relacionando este complejo sistema con la alteración en el transporte periférico de glucosa, que condiciona la resistencia de los tejidos periféricos a la acción de la insulina.^{1,4}

Vitamina D y el sistema endocrino

Durante mucho tiempo la deficiencia de vitamina D se ha vinculado no sólo con los padecimientos óseos, sino también en los últimos diez años las concentraciones anormales de vitamina D (25-Hidrovitamina D [25(OH)D] se han vinculado con tasas de frecuencia en cáncer, enfermedades autoinmunitarias, salud cardiovascular (síndrome metabólico) y enfermedades infecciosas. Cuatro decenios atrás se consideraban concentraciones normales de 25(OH)D circulante las que se ubicaban entre 10-80 ng/mL; sin embargo, en los últimos tres años se ha llegado al consenso de fijar límites de entre 32-100 ng/mL (80-250 nmol) como concentraciones circulantes óptimas que satisfacen todas las necesidades biológicas del organismo, no solo las esqueléticas.⁵ La vitamina D es indispensable

para la secreción normal de insulina^{5,6} en animales y en humanos. La deficiencia de esta vitamina se relaciona con un pobre funcionamiento de las células beta del páncreas y con disminución en la secreción de insulina.^{2,3} Tiene acciones directas e indirectas sobre la función pancreática. De manera directa mejora la conversión de proinsulina en insulina. Sus acciones indirectas se han asociado con el sistema renina-angiotensina, del que el mecanismo molecular no se ha dilucidado. Se ha demostrado una relación inversa entre las concentraciones séricas de vitamina D en relación con las concentraciones séricas de renina plasmática. Debido a estas observaciones se ha estudiado la relación entre el sistema renina-angiotensina (Figura 1). Se ha propuesto que esta acción está mediada por varias vías de señalización en el receptor de insulina, sustrato del receptor de insulina, inositol trifosfato cinasa (PI3-K). El receptor A1 de angiotensina (AT1) modula la señalización de insulina en el músculo esquelético a través de la inhibición de PIK-3; sin embargo, también se asocia con aumento en la resistencia periférica a la insulina. Está demostrado que las bajas concentraciones de vitamina D se relacionan con intolerancia a la glucosa y respuestas hiperinsulinémicas en pruebas de tolerancia a la glucosa por vía oral.^{3,5} La obesidad es el mayor problema de salud en los países occidentales,⁴ es un factor de riesgo importante para enfermedad cardiovascular^{4,5} cuando se asocia con resistencia a la insulina. Hace poco se implicó a la deficiencia de vitamina con la posibilidad de aparición de síndrome metabólico. Es más prevalente su deficiencia en pacientes obesos y se ha sugerido que ésta es secundaria a la acumulación de 25(OH) D en el tejido adiposo.^{5,6,7} Es un importante problema de salud pública en países desarrollados y en vías de industrialización porque aproximadamente un tercio de la población adulta de estos países es obesa. Es importante la repercusión de la obesidad en la salud pública porque es un factor que incrementa el riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina, el cáncer y otras enfermedades que disminuyen la esperanza de vida.⁷

En la asociación entre deficiencia de vitamina D, y el sistema renina-angiotensina y la resistencia a la insulina, la deficiencia se vincula con incremento de la síntesis de renina-angiotensina II. Esto incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), que activan la NADPH oxidasa y las proteínas G de alto y bajo peso molecular (RhoA) que inhiben el receptor de insulina (InsR)

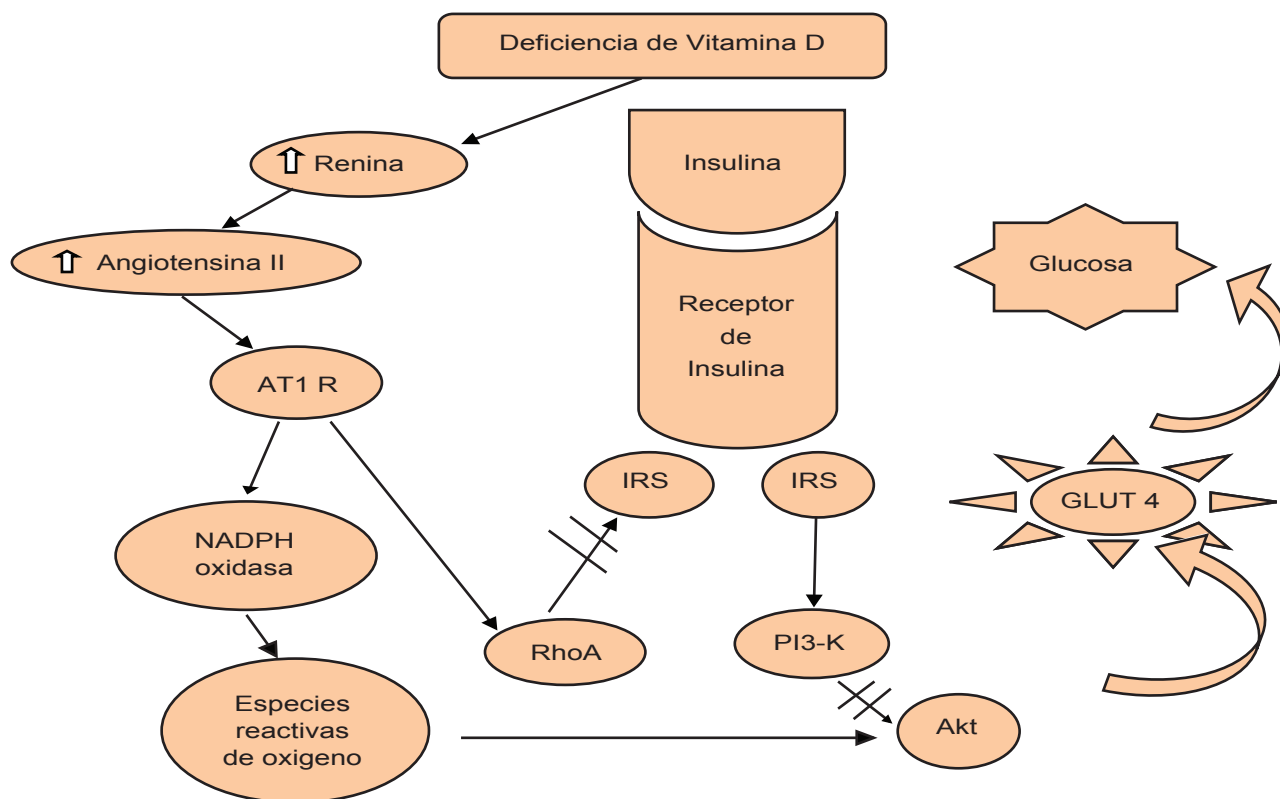


Figura 1. Mecanismo asociado de la hipovitaminosis D con el sistema renina angiotensina y su papel en la resistencia a la insulina.

por la fosforilación del sustrato del receptor de insulina (IRS). Las especies reactivas de oxígeno inhiben el inositol trifosfato cinasa (PI3-K) y la cinasa de treonina (Akt), que son los que interrumpen el transporte de glucosa por el GLUT 4 que generan resistencia periférica a la insulina.^{6,7}

Resistencia a la insulina: mecanismos fisiopatogénicos

La resistencia a la insulina se define como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones biológicas en tejidos diana típicos, como el músculo esquelético, el hígado o el tejido adiposo. Los mecanismos moleculares de resistencia a la insulina constituyen una compleja variedad de alteraciones en las vías de señalización de la insulina y en la regulación normal de la expresión y síntesis de adipocinas. Las principales adipocinas involucradas son el factor de necrosis tumoral *alfa* (TNF α) y los ácidos grasos libres. Estos últimos son probables mediadores sistémicos de las acciones de TNF α , porque producen resistencia hepática a la insulina y alteración en el metabolismo de los lípidos e hidratos de carbono, que condicionan mayor resistencia a la insulina.

Las concentraciones séricas de insulina de ayuno en la población mexicana son de 8.7 ± 3.2 micro unidades/mL en personas sin sobrepeso.^{8,9} Esa concentración permanece constante y su liberación depende de la glucemia que, a su vez, es regulada por la absorción intestinal, producción y liberación hepática de glucosa y el metabolismo de los tejidos periféricos. Los receptores GLUT-4 de las células insulares beta son los que permiten el equilibrio intra y extracelular de la glucosa. La insulina que circula a través de la unión con su receptor aumenta la captación de glucosa por el músculo y el tejido adiposo, inhibe la producción hepática de glucosa, estimula la glucólisis, lipogénesis, gluconeogénesis y la síntesis de proteínas, además de inhibir la beta oxidación de ácidos grasos, glucogenólisis y proteólisis. Los principales mecanismos de resistencia a la insulina en obesos y diabéticos son las alteraciones en el sistema de transporte de glucosa, caracterizado por defectos en la expresión de enzimas intracelulares y translocación de GLUT-4. El tejido adiposo se ha identificado como un órgano productor de esteroides sexuales y adiposina, así como otras sustancias biológicamente activas,

conocidas como adipocinas o adipocitocinas, que juegan un papel importante en la resistencia a la insulina.⁸

El TNF α , originalmente asociado con la caquexia, se reconoce actualmente como un mediador importante de resistencia a la insulina en obesos, debido al incremento de expresión de ARNm de TNF α en el tejido adiposo. Sin embargo, esta sobreexpresión no se relaciona con las concentraciones séricas; la elevación local se vincula con hiperinsulinemia al inhibir la expresión de genes para el GLUT-4 y otras citocinas mediadoras del metabolismo de los hidratos de carbono. Es de especial interés la inhibición del receptor activador de la proliferación de peroxisomas por parte del TNF α , que son sensores de los lípidos dietarios que regulan el metabolismo de los ácidos grasos e hidratos de carbono.^{5,8,9}

Síndrome metabólico: concepto, diagnóstico y repercusión en la salud

El síndrome metabólico o de resistencia a la insulina afecta a una cuarta parte de la población mayor de 40 años.¹⁰ Es una enfermedad poligénica y multifactorial,^{10,11} cuya prevalencia está aumentando en los últimos años de forma alarmante. Se caracteriza por la coexistencia simultánea de estas alteraciones: resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensadora, intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia aterogénica (aumento de triglicéridos, VLDL, disminución del colesterol HDL, partículas de colesterol LDL "pequeñas y densas"), obesidad central, hipertensión arterial, hiperuricemia, alteraciones hemorreológicas y de la fibrinólisis (concentraciones elevadas del inhibidor del factor activador del plasminógeno, estado pretrombótico), disfunción endotelial y concentraciones circulantes elevadas de marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva.^{9,10} No se ha precisado si efectivamente la resistencia a la insulina es un factor causal, o simplemente es un marcador asociado con todas estas alteraciones metabólicas, o si el mayor riesgo aterogénico se debe, parcialmente, a esta o a la suma de todos los factores de riesgo coronario que participan en forma individual en este síndrome. Todos ellos hacen que el síndrome metabólico sea origen de elevada morbilidad y mortalidad cardiovascular.^{10,12}

No todo paciente con hiperinsulinemia o, incluso, con resistencia a la insulina padece síndrome metabólico, debido a que para el surgimiento de éste se requieren defectos metabólicos adicionales.

Entre las posibles causas de la aparición del síndrome están los defectos en la secreción y acción de la insulina:

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

La mayoría de los pacientes obesos (independientemente de la distribución) cursan con hiperinsulinemia y menor sensibilidad a la acción de la insulina. La obesidad de tipo central o visceral es la que con mayor frecuencia se asocia con esta condición, debido a que el tejido adiposo libera a la circulación un exceso de ácidos grasos no esterificados, citocinas, PAI-1 y concentraciones bajas de adiponectina. La utilización de ácidos grasos por los tejidos genera gran cantidad de acetil-CoA y citrato, que inhiben a la deshidrogenasa pirúvica y a la fosfofructocinasa. El resultado es la reducción de la glucólisis y la oxidación de la glucosa.^{10,11}

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

Para la detección del síndrome metabólico existen diversos criterios diagnósticos; algunos de los más importantes son los de la Organización Mundial de la Salud (OMS), *European Group for the Study of Insulin Resistance* (EGIR) y *Adult Treatment Panel III-ATP III*.⁹⁻¹⁴

- *Criterios de la OMS:* considerar síndrome metabólico cuando hay intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo 2, o resistencia a la insulina junto con dos o más de las siguientes alteraciones:

- Presión arterial 140/90 mmHg.
- Dislipidemia: hipertrigliceridemia 150 mg/dL o descenso de colesterol HDL (varones: 35 mg/dL; mujeres 39 mg/dL).
- Obesidad central o visceral.
- Micro albuminuria (excreción urinaria de albúmina 20 µg/min o cociente albúmina/creatinina > 30 mg/g).
- *Criterios del grupo EGIR*
 - Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en ayunas superior al percentil 75, y dos o más de las siguientes alteraciones:
 - Hiperglucemia (glucemia en ayunas 110 mg/dL, pero no en rango diabético).
 - Presión arterial 140/90 mmHg o estar recibiendo tratamiento para la hipertensión.
 - Dislipidemia (triglicéridos 180 mg/dL o colesterol HDL < 40 mg/dL).
 - Obesidad central (cociente cintura/cadera en varones de 94 cm y en mujeres de 80 cm o IMC > 30 kg/m²).
- ATP III
 - Obesidad abdominal: diámetro de la cintura mayor de 90 cm en varones y mayor de 80 cm en mujeres.
 - Hipertrigliceridemia más de 150 mg/dL.
 - cHDL menos de 40 mg/dL en varones o menos de 50 mg/dL en mujeres.
 - Presión arterial mayor de 130/85 mmHg.
 - Glucosa basal mayor de 100 mg/dL.

Se tienen identificados diversos factores de riesgo de síndrome metabólico:

- a) Sobrepeso (obesidad de tipo central)
- b) Sedentarismo
- c) Edad mayor de 40 años
- d) Etnicidad: latinos, hispanoamericanos, afroamericanos, americanos de origen asiático.
- e) Historia familiar de diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular
- f) Historia de intolerancia a los hidratos de carbono o diabetes gestacional
- g) Síndrome de ovario poliquístico
- h) Esteatosis hepática no alcohólica

Si bien en las recomendaciones de los distintos grupos y comités de atención a pacientes con síndrome metabólico insisten en la prevención de la enfermedad como la piedra angular del tratamiento, éste también debe orientarse a evitar consecuencias de este síndrome, entre otras, diabetes mellitus y sus complicaciones.^{8,9,10} Recuperar el peso corporal ideal, modificar el estilo de vida, la dieta y mantener un adecuado nivel de actividad física, suelen ser las medidas iniciales frente al síndrome metabólico. Las intervenciones en la dieta deben realizarse en individuos con factores de riesgo para síndrome metabólico. Si bien la dieta, por sí sola, no genera un efecto significativo en el control de la glucosa, tiene efecto en la resistencia a la insulina, aun cuando no haya pérdida de peso. Deben considerarse las dietas bajas en hidratos de carbono, más que las dietas bajas en grasas, con lo que se consigue mejorar la hiperinsulinemia y la resistencia periférica a la insulina. Sin embargo, se ha considerado que la resistencia a la insulina y las alteraciones de ésta, están ligadas con el patrón de ácidos grasos en el plasma, que se caracteriza por aumento en la proporción del ácido palmítico, una baja proporción de ácido linoleico y una distribución de otros ácidos grasos, que indican un aumento en la actividad de las desaturasas delta-9 y delta-6. Incluir alimentos de bajo índice glucémico disminuye las concentraciones de triglicéridos postprandiales, a largo plazo se asocia con disminución de la grasa corporal, de las concentraciones plasmáticas de leptina, lipasa lipoproteica y del RNAm de la lipasa sensible a hormonas en el tejido adiposo subcutáneo abdominal.^{8,11,14}

A todo paciente con factores de riesgo de síndrome metabólico debe ofrecerse tratamiento dirigido al control de la dislipidemia con cifras de colesterol LDL (cLDL) menores de 100 mg/dL, triglicéridos menores de 200 mg, con el auxilio de estatinas y fibratos. El papel de la inflamación en el síndrome metabólico y su efecto en la aterosclerosis ha generado que se investiguen nuevas líneas terapéuticas dirigidas contra la gran cantidad de citocinas liberadas a la circulación, mecanismo en donde está implicada la vitamina D como posible blanco terapéutico.^{11,13,14}

Vitamina D y resistencia a insulina

Existen algunos ensayos que han demostrado la correlación entre las concentraciones circulantes de vitamina D y la resistencia a la insulina. Además de sus efectos en el metabolismo del calcio y fósforo, el 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol, 1,25[OH] 2D3), tiene notables efectos antiin-

flamatorios e inmunomoduladores.^{16,17,18} En condiciones experimentales, la forma activa de la vitamina D inhibe la proliferación y la función citotóxica de los linfocitos T *in vitro*. Cuando se añade a cultivos de células mononucleares periféricas el 1,25(OH) D3 disminuye la proliferación y la síntesis de inmunoglobulinas y de citocinas, que incluyen la interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-12, factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α) e interferón gamma (IFN- γ), mismas citocinas que se encuentran elevadas en pacientes con obesidad y síndrome metabólico, que disminuyen las concentraciones séricas de vitamina D, lo que ha hecho suponer que los pacientes con sobrepeso, al incrementar el tejido adiposo visceral, condicionan un aumento en el secuestro de vitamina D por el tejido adiposo y, secundariamente, por los mecanismos propuestos la hipovitaminosis D sea la responsable de la resistencia a la insulina y, con ello, dar paso al síndrome metabólico.^{23,24} Por esto es posible que al dar suplemento con vitamina D y restituir las concentraciones a niveles óptimos disminuya la resistencia a la insulina y aumente la respuesta al tratamiento, lo que evitará la aparición del síndrome metabólico en pacientes de alto riesgo, como los obesos.^{18,20,24,25}

Planteamiento del problema

La disminución de las concentraciones séricas de vitamina D no sólo se ha vinculado con las afecciones esqueléticas, sino también se ha relacionado con múltiples afecciones, entre ellas la resistencia a insulina. Por esto se planteó conocer la situación de la vitamina D en pacientes obesos del Hospital Juárez de México y su correlación con hiperinsulinemia y resistencia periférica a la insulina.

OBJETIVO

Documentar la resistencia a la insulina mediante determinaciones de insulina y glucosa de ayuno que permitan realizar ecuación de HOMA y valorar la sensibilidad a la insulina para, posteriormente, efectuar pruebas estadísticas de correlación entre la situación de la vitamina D y la resistencia a la insulina en población obesa del Hospital Juárez de México.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio prospectivo, transversal, descriptivo, abierto, experimental efectuado en pacientes que aceptaron participar

en el protocolo de estudio, luego de haber recibido información detallada del objetivo del estudio; los pacientes se captaron de la consulta externa de Medicina Interna entre los meses de marzo y junio del año 2009 mediante los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del ATP III
- Edad entre 18 y 50 años
- Pacientes con IMC mayor de 30 kg/m²
- Depuración de creatinina mayor de 60 mL/min
- Sin toma de suplementos multivitamínicos
- Sin datos clínicos de hipotiroidismo

Criterios de exclusión:

- a) Estados de descompensación aguda de diabetes mellitus (CAD y EHH)
- b) Edad menor de 18 y mayor de 50 años
- c) Embarazo

Definición de variables

Variable independiente: concentraciones de vitamina D en ng/dL

Variable dependiente: resistencia a la insulina con deficiencia de vitamina D

Hoja de captura de datos

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

Estudios especiales: determinación de Vitamina D sérica por radio inmunoensayo.

MÉTODO

Se seleccionaron 30 pacientes a quienes se realizaron los siguientes estudios paraclínicos: glucosa sérica en ayuno, perfil de lípidos, determinación de insulina mediante radioinmunoanálisis en el departamento de Medicina Nuclear del Hospital Juárez de México. La toma de la muestra fue en ayuno para, posteriormente, realizar modelo homeostático para el cálculo de resistencia a la insulina mediante la siguiente fórmula $HOMA = \text{glucosa en mmol/L} \times \text{insulina en } \mu\text{U/mL} / 22.5$, que se realizó, en primera instancia, a cinco voluntarios sanos con IMC menor a 24, perfil lipídico y glu-

cosa normal, que fueron los controles que determinaron las concentraciones de corte. Se consideró resistencia periférica a la insulina una desviación estándar por arriba del valor de corte. La determinación sérica de vitamina D mediante radioinmunoensayo no cromatográfico, que es el método más sensible para determinar la vitamina D, se consideró deficiencia de vitamina D a la cifra inferior a 32 ng/mL.

- *Glucosa y perfil de lípidos:* se realizaron en una sola toma en ayuno y se procesaron inmediatamente en el laboratorio clínico del hospital.
- *Insulina:* se realizó la toma de la muestra en ayuno e inmediatamente se trasladó al servicio de Medicina Nuclear, donde se hizo centrifugación y ultra congelación del suero. Las muestras se procesaron al recolectar la muestra de los 30 pacientes, incluidos los controles para la determinación con un solo equipo de reactivo.
- *Vitamina D:* la toma de la muestra se hizo en ayuno a 17 pacientes, 5 controles y 12 pacientes seleccionados para el estudio. Se realizó centrifugación inmediata y ultra congelación del suero; enseguida se trasladó al laboratorio de “Asesores Clínicos Especializados” del estado Puebla para la determinación de vitamina D.

Pruebas estadísticas

Encontrar la correlación entre resistencia periférica a la insulina y el grado de deficiencia de vitamina D. Su significación estadística se determina mediante la correlación lineal de Pearson. Los análisis estadísticos se realizaron con el software estadístico: Med. Calc para Windows versión 9.0, SAS versión 9.1.

RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes; 13 (43.3%) hombres y 17 (56.7%) mujeres con diagnóstico inicial de obesidad. En todos se determinaron las siguientes variables: glucosa de ayuno, colesterol HDL, triglicéridos, insulina en ayuno, determinación de vitamina D. Y mediciones antropométricas: peso, talla, perímetro abdominal e IMC. Se diagnosticaron 19 (63.3%) pacientes con síndrome metabólico de acuerdo con los criterios del ATP III, 7 (23.3%) mujeres y 12 (40%) hombres, y 11 (36.7%) sólo con obesidad, 10 (33.3%) mujeres y 1 (3.3%) hombre, que se compararon con un grupo control de cinco sujetos sanos

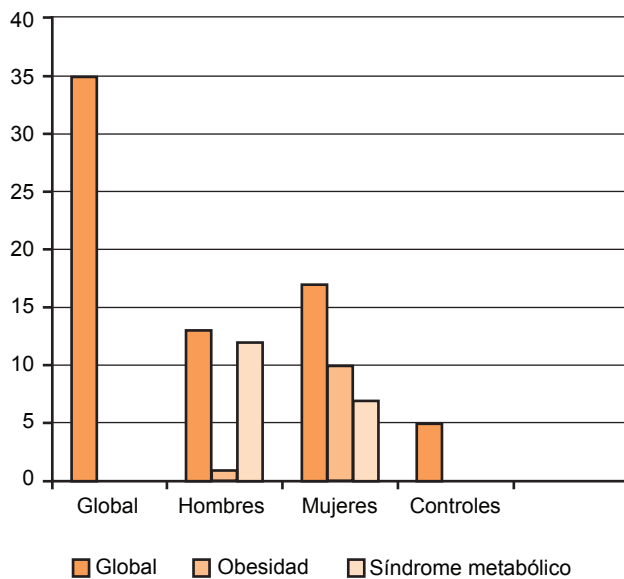
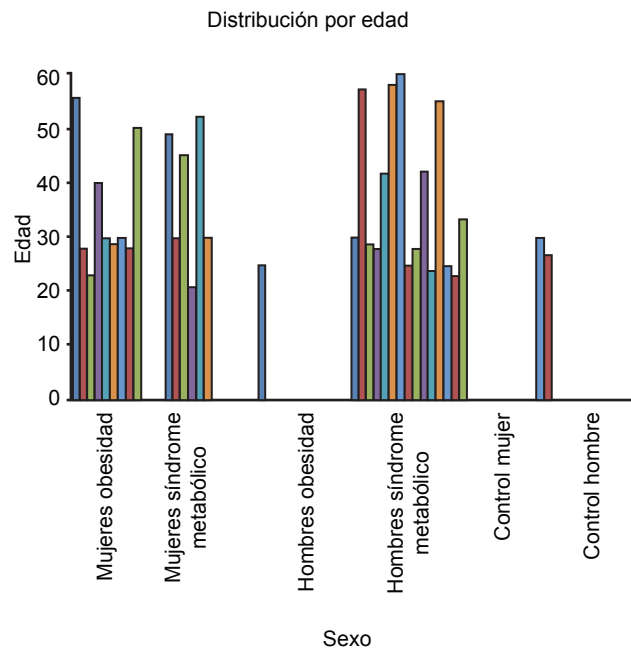
con peso y talla adecuada e IMC menor de 25. (Cuadro 2) 5 (16.6%) pacientes del sexo femenino tuvieron concentraciones de glucosa en ayuno alteradas y 4 (13.3%) del sexo masculino. Dos pacientes masculinos resultaron con concentraciones de glucosa mayores de 126 mg/dL (287 y 290 mg/dL). (Figuras 2, 3, 4)

En igualdad de condiciones se realizó determinación a los 35 pacientes del grupo estudiado (ayuno durante al menos ocho horas) en quienes no se modificó su dieta antes de la toma de la muestra, se procesó por medio de radioinmunoanálisis por el departamento de Medicina Nuclear de este hospital. Se consideró como valor sérico normal de referencia al reportado en el estudio de Vázquez Chávez y sus colaboradores “Niveles séricos de insulina en población mexicana” de la *Revista de Endocrinología y Nutrición de México*, 2003, que fue de 8.7 ± 3.2 mUI/mL, la media fue de 9.6 mUI/mL en nuestro grupo control, compatible con las cifras referidas en ese estudio; 52.9% (9) de las mujeres tuvieron valores superiores a los de referencia; 23.5% (4) con obesidad y 29.4% (5) con síndrome metabólico. En hombres 76.9% (10) hubo valores muy superiores a la media, 7.6% con obesidad y 69.% con síndrome metabólico (Figura 5). En el estudio del Consenso Mexicano para el estudio del Síndrome Metabólico se aplicó el modelo homeostático de HOMA para determinar el índice de resistencia a la insulina se determinó como resistencia a la insulina un $HOMA > 2.7$, en nuestro grupo control se obtuvo un HOMA de 1.78. Los resultados del grupo de estudio se detallan en el Cuadro 8. El 70.5% de las mujeres reportaron un índice de HOMA superior a 2.7, mientras que para el sexo masculino 84.6% tuvo valores superiores a 2.7. Estos porcentajes refieren a los pacientes con resistencia a la insulina determinada mediante HOMA. (Figura 6).

Se determinó 1,25-OH vitamina D mediante radioinmunoensayo no cromatográfico en un laboratorio patrocinador de la ciudad de Puebla (Asesores Clínicos Especializados) a los cinco controles del estudio, así como en 12 pacientes al azar, siete de ellos con síndrome metabólico y cinco con obesidad, la concentración sérica de vitamina D del grupo control fue de 53.4 ng/mL, en el grupo de pacientes obesos 45.8, en dos pacientes se encontraron concentraciones inferiores a 32 ng/mL. Para el grupo de pacientes con síndrome metabólico el promedio fue de 26.6 ng/mL, 5 de los 7 pacientes se reportaron con concentraciones inferiores al valor sérico normal. (Figura 7)

Cuadro 2. Características de la población en estudio

	Control (n=5)	Obesidad (n=11)	Síndrome metabólico (n=19)
Edad	27.5	31.9 años	38.9 años
Sexo	Mujeres 3 Hombres 2	Mujeres 10 Hombres 1	Mujeres 7 Hombres 12
Glucosa	77.8 mg/dL	98.8 mg/dL	125.9 mg/dL
HDL	64	58.3	42.5
Triglicéridos	80	141.2 mg	275 mg
Perímetro abdominal	78.5	93.8 cm	104.9 cm
IMC	23	30.6	34.37
Insulina	9.6	14.6 mU/mL	30.5 mU/mL

**Figura 2.** Distribución de 19 pacientes postdiagnóstico de síndrome metabólico (63.3%). Es más común en hombres 40% (12 pacientes) en comparación con 36.7% de obesos. La prevalencia es mayor en mujeres, 33.3% (10 pacientes).**Figura 3.** Distribución por grupo etario y sexo.

DISCUSION

La deficiencia de vitamina D se ha incrementado en el transcurso de los últimos dos decenios, en paralelo con la mayor tasa de obesidad en diversos grupos de población de Estados Unidos, Canadá y Europa;^{22,23} lo que ha ocurrido aun cuando sus dietas están fortificadas con vitamina D. En la actualidad es bien conocido que la deficiencia de esta vitamina no sólo origina alteraciones en el metabolismo mineral óseo sino que también aumenta el riesgo de padecer otras enfermedades crónico-degenerativas. En los últimos años, la deficiencia de vitamina D se ha

vinculado con riesgo cardiovascular y en la patogénesis de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2.²³ La hipovitaminosis D es más frecuente en población obesa, donde existe una relación inversamente proporcional con la disminución sérica de vitamina D y el grado de obesidad. En el tejido adiposo visceral la vitamina D actúa como un secuestrador, cursando con frecuencia con deficiencias severas. En el momento actual no existe consenso para cuantificar la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, muchos estudios proponen las cifras de 32-100 ng/mL como las concentraciones séricas óptimas; sin embargo, otros estudios

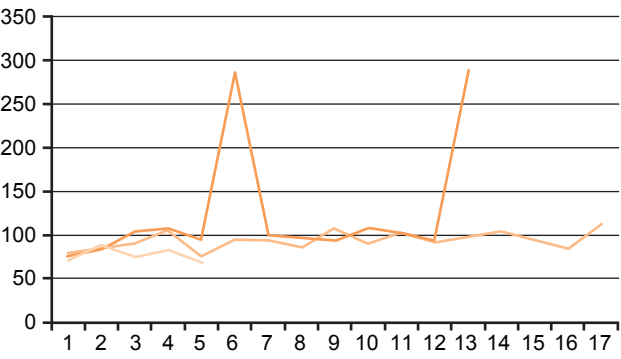


Figura 4. Glucemia por sexo. Son más altas las cifras de glucosa sérica en el sexo masculino; en 40% de ellos se diagnosticó síndrome metabólico.

consideran que las concentraciones de 20 ng/mL son indicativas de deficiencia de vitamina D.^{22,25}

Sigue sin conocerse la prevalencia de hipovitaminosis D en nuestra población, a pesar de que la raza hispana confiere, en un alto porcentaje, mayor prevalencia de resistencia a la insulina. Si bien los mecanismos de resistencia a la insulina son diversos, conocer si existe correlación con la deficiencia de vitamina D podría tener una repercusión

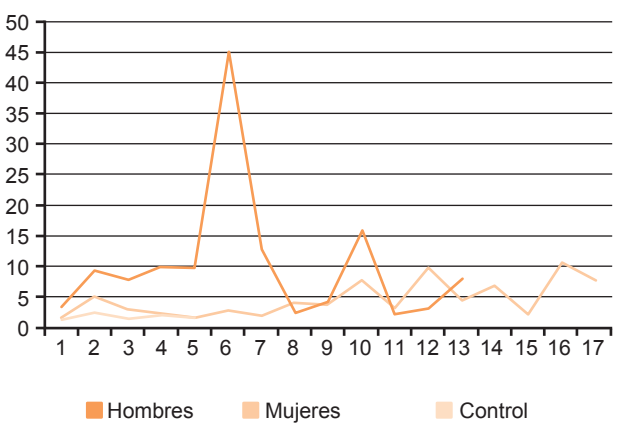


Figura 6. Índice de resistencia a la insulina mediante HOMA.

importante en la prevención y mejora del tratamiento. Algunos estudios han logrado demostrar la disminución de la resistencia periférica a la insulina mediante la agregación de complementos con vitamina D, que puede indicarse a la población de riesgo (obesidad, síndrome metabólico) porque es una medida de bajo costo.

Este trabajo se efectuó con el propósito de conocer la situación de la vitamina D en población hispana con diag-

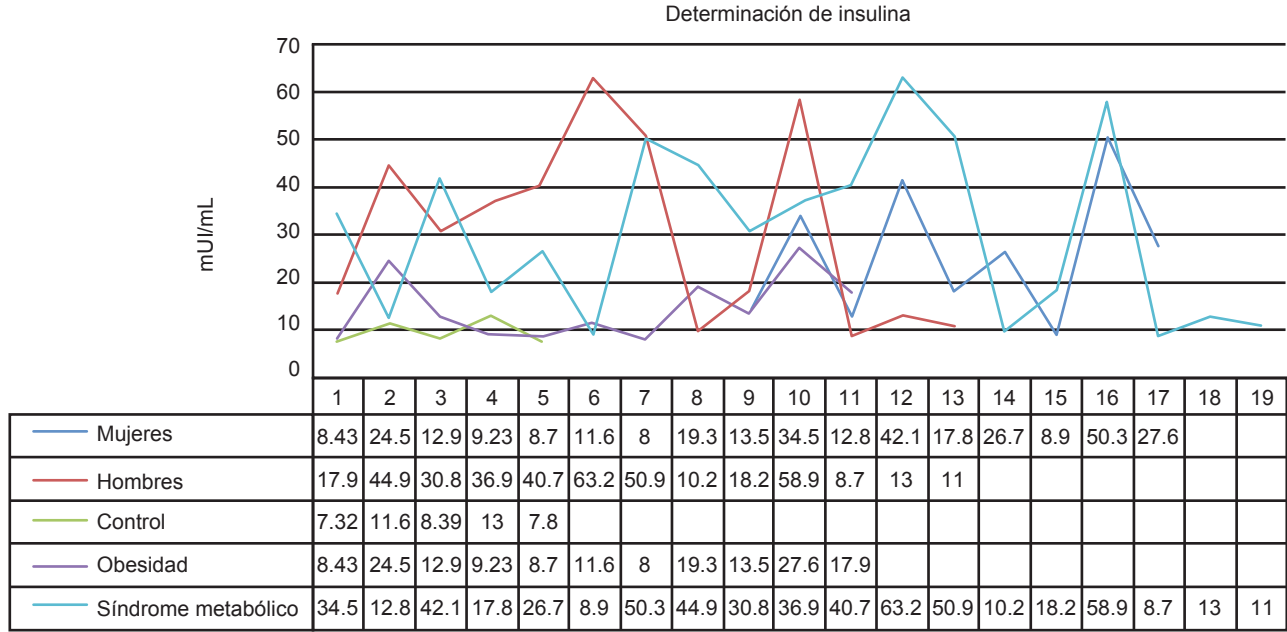


Figura 5. Concentraciones séricas de insulina en ayuno por sexo.

Insulina promedio en mujeres 19.81 mUI/mL
Insulina promedio en hombres 31.1 mUI/mL
Insulina promedio en obesos 14.69 mUI/mL
Insulina promedio en síndrome metabólico 30.55

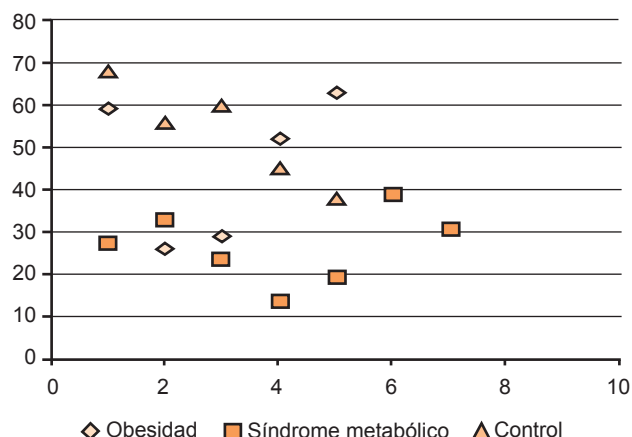


Figura 7. Muestra los valores de vitamina D3 expresados en nano gramos en comparación con el grupo control.

nóstico inicial de obesidad. Fue importante el hallazgo de que un alto porcentaje de pacientes que solo se consideraban obesos tuvieran criterios definitorios de síndrome metabólico. Una limitante de este proyecto fue la falta de recursos económicos para realizar las determinaciones de vitamina D, por lo que el grupo estudiado fue pequeño (35 pacientes, incluidos los controles, sólo en 17 de ellos se cuantificaron las concentraciones de vitamina D). Si bien se consiguió patrocinio, solamente fue posible realizar la prueba en la mitad de los pacientes; sin embargo, se observó la relación de hipovitaminosis D con el grado de obesidad, como está reportado en la bibliografía, por lo que se recomienda indicar complementos de vitamina D a pacientes con alto riesgo.

REFERENCIAS

- Bruce WH. Assessment of vitamin D status and definition of a normal circulating range of 25-hydroxyvitamin D. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2008;15:489-94.
- Marazuela M. Déficit de vitamina D en el adulto: clínica, diagnóstico y tratamiento. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005; 52(5):215-23.
- Dawson-Hughes B, et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporosis International* 2005;16:713-716.
- Harbans Lal, Rajesh Pandey, et al. Vitamin D: Actions for the new millennium. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2000; 15(Suppl):158-68.
- Christakos S, et al. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem* 2003;88:6695-705.
- Holick M. Vitamin D deficiency in obesity and health consequences. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 2006;13:412-18.
- Rammos G, Tseke P, et al. Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 419-442.
- Flores M, Barquera S. Vitamina D y diabetes. *Nutrición Clínica* 2004;7 (3):180-4.
- Ken C Chiu, Audrey Chu et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-5
- Zamora Valdés; Mecanismos moleculares de resistencia a la insulina. *Revista de la Asociación Médica Sur* 2004, 11 (3) Julio-Septiembre 2004.
- Vázquez Chávez, C. ¿Cuál es el nivel de insulina en una población mexicana en peso ideal?. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2003; 11(1):22-7.
- Zamora GJ, et al. Clustering of metabolic disorders and hyperinsulinemia in Mexico City. *International Journal of Obesity* 1996; 20:311-18.
- Walton C, et al. Effect of body mass index and fat distribution on insulin sensitivity, secretion and clearance in non-obese healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:170-5.
- Park YW, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factors findings in US population from the third national health and nutrition examination survey. *Arch Intern Med* 2003; 163:427-36.
- Lerman, Israel et al. Características del síndrome metabólico en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 2004; 12(3):109-22.
- González A et al. Consenso Mexicano sobre el tratamiento integral del síndrome metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13(1):4-30.
- Gómez, Francisco et al. Posición de la SMNE sobre el manejo del síndrome metabólico. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2005;13(1):9-23
- Meigs, J; Definitions and mechanisms of the metabolic syndrome. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2006; 13:103-10.
- Agoston-Coldea, Lucia et al. The correlation between metabolic syndrome parameters and heart failure severity in patients with prior myocardial infarction. *Acta Endocrinológica Buc* 2008; IV(3):251-61.
- Mathieu C, et al. Vitamin D and Diabetes. *Diabetología* 2005; 48:1247-57.
- Pittas A, Lau J. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2017-29.
- Bell NH, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;7:690-3
- Shi H, et al. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 modulates human adipocyte metabolism via nongenomic action. *FASEB J* 2001;15:2751-3.
- Botella-Carretero, J et al. Vitamin D deficiency is associated with the metabolic syndrome in morbid obesity. *Clinical Nutrition* 2007;26:573-80.
- Khajehdehi P, et al. Effect of oral calcitriol pulse therapy on the lipid, calcium and glucose homeostasis of hemodialysis patients: its safety in a combination with oral calcium carbonate. *J Ren Nutr* 2003;13:78-83.
- Major GC; et al. Supplementation with calcium + vitamin D enhances the beneficial effect of weight loss on plasma lipid and lipoprotein concentrations. *Am J Clin Nutr* 2007; 87:54-9.