



Artículo original

Niveles de vitamina D en pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina

Gabriela María Loya-López,* Sergio Arturo Godínez-Gutiérrez,* Erwin Chiquete,**
Lorena Valerdi-Contreras,* Valeria Taylor-Sánchez*

Resumen

Introducción: El interés por la vitamina D se ha incrementado debido a estudios que muestran concentraciones séricas insuficientes en personas con obesidad. Además, existe asociación entre la deficiencia de vitamina D y enfermedades como la diabetes mellitus. **Objetivo:** Describir la prevalencia de deficiencia de vitamina D en los pacientes con sobrepeso y obesidad y su asociación con resistencia a la insulina (RI). **Métodos:** Se estudiaron 42 pacientes con sobrepeso y obesidad. Se determinaron las características diferenciales de los pacientes con y sin deficiencia de vitamina D, para evaluar su asociación con RI. Se determinó RI mediante los modelos de homeostasis HOMA-IR y QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*). **Resultados:** Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] no se asociaron a un particular punto de corte de índice de masa corporal, pero sí fueron menores en aquellos pacientes que presentaron un índice HOMA-IR ≥ 3 . Esto fue congruente con una alta frecuencia de casos con niveles de 25(OH)D < 20 ng/mL entre los pacientes con un índice QUICKI < 0.55 . **Conclusiones:** Los niveles bajos de 25(OH)D se asocian a RI, según lo reflejan los índices HOMA-IR y QUICKI. Las variables somatométricas no mostraron asociación con los niveles de esta vitamina, lo que sugiere que en esta población con sobrepeso u obesidad, la RI podría ser una consecuencia de las concentraciones bajas de la vitamina D.

Palabras clave: Obesidad, resistencia a insulina, sobrepeso, vitamina D.

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica. Está acompañada de alteraciones metabólicas que predisponen a la presentación de trastornos que deterioran el estado de salud;

Abstract

Background: The interest in vitamin D has recently increased in view of studies that demonstrate insufficient serum concentration in subjects with obesity. Moreover, an association between vitamin D deficiency and metabolic disorders such as diabetes mellitus has been described. **Objective:** To describe the prevalence of vitamin D deficiency in obese and overweight patients and its association with insulin resistance (IR). **Methods:** A total of 42 selected patients with overweight/obesity were studied. Differential characteristics of the patients with or without vitamin D deficiency were determined. IR was determined by means of the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), and quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI). **Results:** The serum levels of 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] were not associated with a particular body mass index cut-off; however, 25(OH)D levels were low in those with HOMA-IR ≥ 3 . This was consistent with a high frequency of cases with levels of 25(OH)D < 20 ng/mL among patients with QUICKI < 0.55 . **Conclusions:** Low levels of 25(OH)D are associated with IR, as it is reflected by HOMA-IR and QUICKI indexes. The somatometric variables did not show any association with serum concentration of this vitamin, which suggests that IR may be a consequence of the low concentrations of vitamin D.

Key words: Insulin resistance, obesity, overweight, vitamin D.

con mucha frecuencia es asociada a patología endocrina, cardiovascular y ortopédica.^{1,2}

El interés por la vitamina D ha incrementado de forma considerable debido a múltiples estudios que muestran la frecuente insuficiencia de concentraciones séricas de vitami-

* Unidad de Investigación en Metabolismo.

** Servicio de Medicina Interna.

Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde», Guadalajara, Jalisco.

Fecha de recepción: 01-October-2011

Fecha de aceptación: 30-October-2011

na D en personas con obesidad y también por algunos datos que señalan el amplio espectro de acción de esta hormona.³⁻⁷ Independientemente de la relación entre la vitamina D y el tejido óseo, existe una asociación de esta hormona con determinadas enfermedades crónicas, tales como hipertensión esencial, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, miopatía, determinados tipos de cáncer (mama, próstata y colon) y enfermedades autoinmunes.^{1,8-12} La obesidad por sí misma es asociada con bajas concentraciones de vitamina D.^{2,5,9,12,13} Se ha descrito una prevalencia muy variada que oscila entre 21-62% en la población con obesidad y existen diferentes hipótesis que explican el déficit en este estado.⁵ La deficiencia de vitamina D en individuos obesos puede ser causada porque: 1) la vitamina D y sus metabolitos son menos solubles, ocurren grandes almacenamientos de la vitamina D en el tejido adiposo subcutáneo que puede limitar la biodisponibilidad de la misma al reducir su entrada a la circulación;¹⁴⁻¹⁶ y/o porque 2) los individuos con obesidad reciben menos exposición al sol debido a su movilidad limitada o por los hábitos al vestir.^{5,6,10,13-15}

Existe una amplia evidencia, tanto en modelos animales como en estudios con humanos, de que la vitamina D es esencial para la síntesis y la secreción normal de insulina, y que los niveles adecuados de vitamina D mejoran la sensibilidad a la misma.^{13,17-21} Se sugiere que la deficiencia de vitamina D aumenta la resistencia a la insulina (RI), disminuye la producción de esta hormona y se asocia al síndrome metabólico.^{4,8,16} La forma circulante más profusa de la vitamina D, la 25(OH)D, es la que funciona para comprobar la situación verdadera de esta vitamina, sobre todo porque aun en situaciones de hipovitaminosis severa, el nivel de 1,25(OH)2D se mantiene dentro del rango normal, a expensas de un hiperparatiroidismo secundario.^{18,22,23} Aunque no hay un consenso sobre cuáles son los valores óptimos de 25(OH)D, la mayoría de los autores están de acuerdo en definir deficiencia de vitamina D como 25(OH)D < 20 ng/mL.^{1,7,21} Se define como insuficiente a las concentraciones entre 21 y 29 ng/mL y como suficiente a > 30 ng/mL, ya que es a partir de cifras de 30-40 ng/mL de 25(OH)D cuando la hormona paratiroidea (PTH) comienza a reducirse.^{7,24,25}

Los datos disponibles sobre el estado de la vitamina D en la población adulta mexicana son escasos hasta la fecha y, en particular, se conoce muy poco sobre el impacto que tienen en la obesidad. El objetivo de este estudio es conocer la frecuencia de deficiencia de vitamina D en los pacientes con sobrepeso u obesidad y su asociación con la RI.

Métodos

Se trató de un estudio transversal y observacional. Se evaluó tanto a mujeres como a varones mayores de 18 años de

edad con diagnóstico de sobrepeso y obesidad, que acudieron a la consulta externa del Servicio de Endocrinología del Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde», en el período comprendido entre julio y diciembre de 2010. Se excluyó a pacientes que tomaran suplementos con vitamina D o calcio, incluyendo multivitamínicos, así como glucocorticoides, testosterona, terapia de reemplazo hormonal o esteroides anabólicos. También se excluyó a pacientes con condiciones médicas específicas como insuficiencia renal con creatinina > 1.5 mg/dL, enfermedad inflamatoria grave, enfermedad maligna activa, enfermedades óseas conocidas, enfermedades que cursan con malabsorción intestinal o insuficiencia hepática.

A todos los pacientes seleccionados, previo consentimiento informado, se les realizó un cuestionario estandarizado para obtener la historia clínica, así como información del estilo de vida. Se determinaron parámetros antropométricos como peso, talla, índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura, circunferencia de cadera e índice cintura-cadera.

Las variables de laboratorio que se analizaron fueron niveles séricos de insulina, glucosa, colesterol, triglicéridos, colesterol presente en lipoproteínas de alta densidad (C-HDL, por sus siglas en inglés), colesterol presente en lipoproteínas de baja densidad (C-LDL, por sus siglas en inglés), urea, creatinina, albúmina, fósforo y calcio. Se determinó la concentración sérica de 25-(OH) vitamina D mediante el método de quimioluminiscencia.

La muestra se protegió del sol y se envió con refrigerante; se reportó en nanogramos por mililitro y se consideró como deficiencia de vitamina D a los valores < 20 ng/mL y como concentraciones suficientes las cifras > 20 ng/mL. Para el cálculo del índice de la RI se determinó el HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance*), según lo descrito por Matthews y cols.²⁶ El cálculo de la sensibilidad a la insulina se determinó por el índice QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*) de acuerdo por Hrebícek y cols.²⁷

La prueba χ^2 de Pearson fue empleada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas entre dos grupos, o para evaluar la homogeneidad en la distribución de dichas variables en tres o más grupos. En la prueba χ^2 se empleó la corrección de Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado fue < 5, y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia fue = 0. La prueba t de Student se utilizó en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal, entre dos o más grupos. La prueba U de Mann-Whitney fue empleada en la comparación de variables continuas no paramétricas entre dos grupos. Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones fueron

calculados a dos colas y considerados como significativos cuando $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSS v17.0 fue usado en todos los cálculos.

Resultados

Se analizó un total de 42 pacientes: 39 (92.9%) mujeres y 3 (7.1%) hombres. Se observó un IMC > 40 en 22 (52.4%) pacientes, y > 50 en 12 (28.6%) pacientes. Un total de 28 (66.7%) presentaron un HOMA-IR > 2.5 .

Los niveles séricos de 25(OH)D no se asociaron a un particular punto de corte de IMC, pero sí se encontraron más bajos entre los que presentaron RI. Así, se encontraron más casos de niveles de 25(OH)D < 20 ng/mL (Figura 1) y < 10 (Figura 2) entre aquellos con un HOMA-IR ≥ 3 . Además, el promedio de los niveles séricos de 25(OH)D fue más bajo en el grupo de pacientes con un HOMA-IR ≥ 3 (Figura 3). Esto fue congruente con una alta frecuencia de casos con niveles de 25(OH)D < 20 ng/mL entre los pacientes con un índice QUICKI (*Quantitative Insulin-Sensitivity Check Index*) < 0.55 (Figura 4).

De modo interesante, los niveles de colesterol total sérico fueron más altos entre quienes presentaban niveles de 25(OH)D < 30 ng/mL, en comparación con sus contrapartes con niveles más altos de esta vitamina (Figura 5). Sin embargo, los niveles de vitamina D no se asociaron, ni presentaron una correlación de Pearson significativa con ninguna variable somatométrica (*Cuadro 1*) o de laboratorio distinta a los índices HOMA o QUICKI.

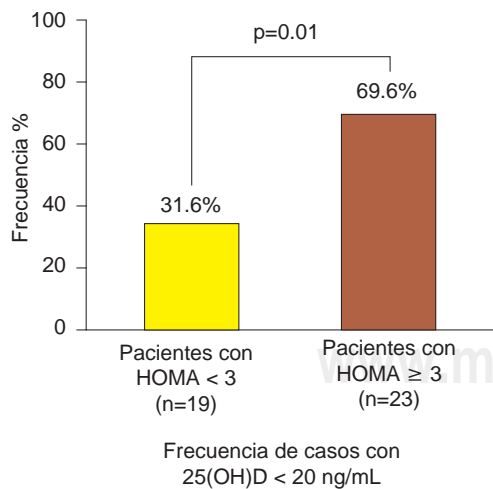


Figura 1. Comparación de la frecuencia de casos de niveles bajos de 25(OH)D < 20 ng/mL según el índice HOMA-IR.

Discusión

Los niveles séricos de 25(OH)D no se asociaron a un particular punto de corte de IMC, contrario a otros estudios donde se demuestra que las concentraciones de 25(OH)D están inversamente relacionados al IMC.^{6,10,15,16,28,29} Probablemente esto ocurrió porque se sugiere que la vitamina D puede estar asociada con la variación en la adiposidad regional y que la limitante de la medición antropométrica del IMC es que no aporta información sobre la distribución

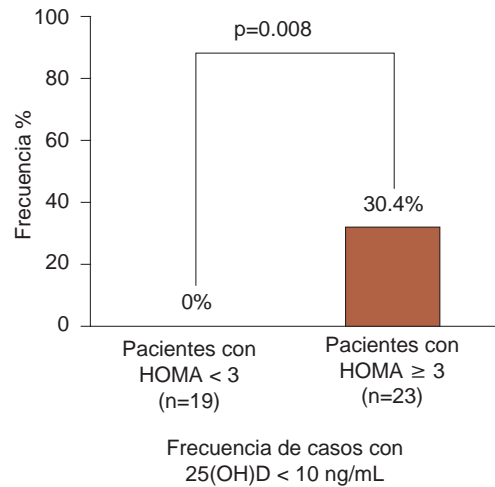


Figura 2. Comparación de la frecuencia de casos de niveles bajos de 25(OH)D < 10 ng/mL, según el índice HOMA-IR.

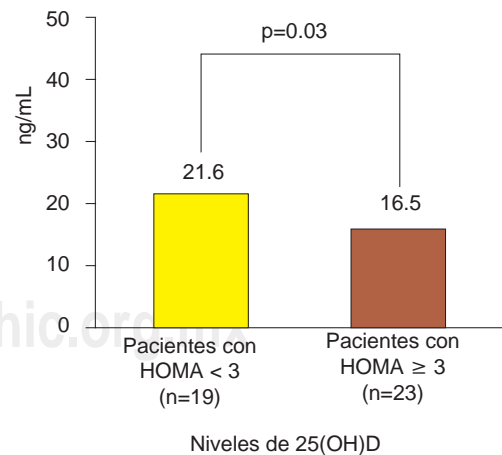


Figura 3. Comparación de los niveles de 25(OH)D, según el índice HOMA-IR.

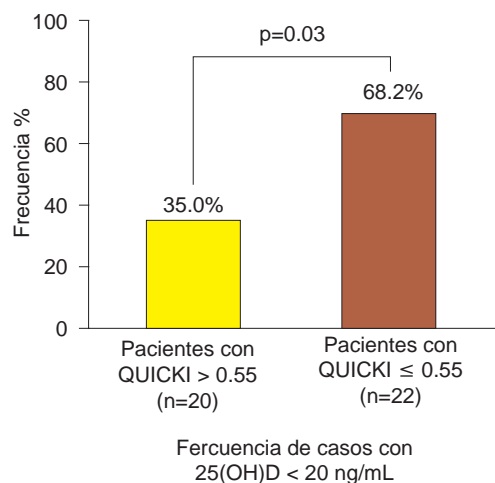


Figura 4. Comparación de los niveles de 25(OH)D, según el índice QUICKI.

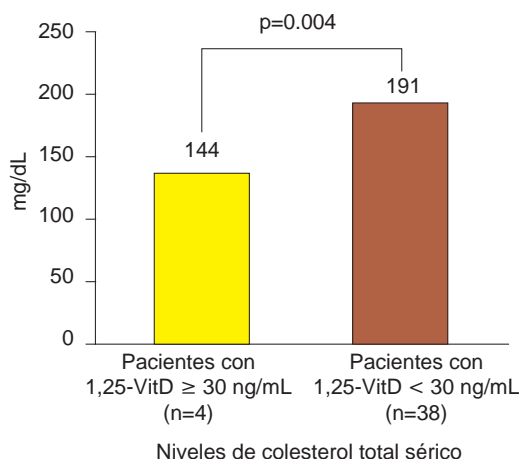


Figura 5. Comparación de los niveles de colesterol total sérico con los niveles de 25(OH)D.

Cuadro I. Niveles de 25(OH)D, de acuerdo al índice de masa corporal.

Nivel de 25(OH)D	Índice de masa corporal				Valor de p*
	25-30 (n = 2)	30-34.9 (n = 3)	35-39.9 (n = 9)	> 40 (n = 28)	
< 10 ng/mL	0 (0)	1 (33.3)	2 (22.2)	4 (14.3)	0.68
10-29 ng/mL	2 (100)	2 (66.7)	5 (55.6)	22 (78.6)	0.68
≥ 30 ng/mL	0 (0)	0 (0)	2 (22.2)	2 (7.1)	0.68

* Valor de p para comparación de cada grupo. Se empleó χ^2 para homogeneidad.

de la grasa en los distintos compartimentos corporales. Por ejemplo, en el estudio de Cheng y cols.¹⁵ se encontró una asociación inversa de 25(OH)D con la adiposidad subcutánea, y especialmente la visceral, aun entre los individuos delgados; la evaluación se realizó mediante tomografía computarizada (TAC), ya que por otros estudios como la absorciometría dual de rayos X no se caracteriza el tipo y distribución de los depósitos de grasa. La medición de la grasa corporal mediante TAC no pudo emplearse en nuestro estudio a causa de su elevado costo, por lo que se requieren más estudios para caracterizar los mecanismos específicos por medio de los cuales los diferentes tipos de tejido adiposo pueden contribuir a reducir la concentración de 25(OH)D en individuos con sobrepeso y obesidad.

En este estudio hubo una asociación significativa entre los niveles bajos de 25(OH)D y la RI, lo que concuerda con hallazgos previos^{8,9,20,30} en donde se muestra que la con-

centración de vitamina D 25(OH)D tiene una asociación inversa con la RI y una relación positiva con la sensibilidad a la insulina, y por lo tanto los pacientes con deficiencia de vitamina D tienen un riesgo alto para RI y síndrome metabólico. Son pocos los estudios que relacionan los niveles deficientes de vitamina D con hipercolesterolemia, esto probablemente puede explicarse por un aumento en la formación de 1,25(OH)D estimulada por la PTH, que conlleva un alto contenido de calcio en los adipocitos; además, trae consigo un incremento de la lipogénesis y una reducción de la movilización de los lípidos, así como supresión de la oxidación de los mismos.^{3,13,31-33} A razón de lo anterior fue esperado que los niveles de colesterol total sérico fueron más altos entre los pacientes que presentaban niveles de 25(OH)D < 20 nmol/L, en comparación con sus contrapartes con niveles más altos de esta vitamina.

Se confirma la hipótesis de que los niveles bajos de 25(OH)D se asocian a RI, según lo refleja los índices HOMA y QUICKI. Las variables somatométricas o de laboratorio no mostraron asociación con los niveles de esta vitamina, lo que sugiere que en esta población con sobrepeso/obesidad, la RI es, en parte, una consecuencia de las concentraciones bajas de la vitamina D.

Los hallazgos en este estudio son potencialmente importantes para la salud pública, ya que si mejoramos el estado de la vitamina D en los individuos con sobrepeso y obesidad, se podrían potencialmente reducir los efectos adversos del exceso de peso en el metabolismo de la glucosa. Sin embargo, aún se requieren ensayos que empleen suficientes dosis para mejorar los niveles de 25(OH)D en estos pacientes, así como determinar si clínicamente son capaces de mejorar el metabolismo de la glucosa.

Bibliografía

- 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.
- García E. ¿Qué es la obesidad? *Rev Endocr Nutr* 2004; 12: 88-90.
- Parikh S, Edelman M, Uwaifo G, Freedman R, Semega M, Reynolds J, Yanovski J. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196-1199.
- Ford E, Ajani U, McGuire L, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2005; 28: 1228-1230.
- Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 british birth cohort : the role of obesity. *Diabetes Care* 2006; 29: 2244-2246.
- 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.
- Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. Prevalencia de concentraciones deficientes e insuficientes de vitamina D en una población joven y sana. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 164-169.
- Chiu K, Chu A, Liang V, Saad M. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820-825.
- 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.
- 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.
- Lu L, Yu Z, Pan A, Hu F, Franco O. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly chinese individuals. *Diabetes Care* 2009; 32: 1278-1283.
- Zhao G, Ford E, Li C, Kris-Etherton P, Etherton T, Balluz L. Independent associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with blood pressure among US adults. *J Hypertens* 2010; 28: 1821-1828.
- 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.
- Bolland M, Grey A, Ames R, Mason B, Horne A, Gamble G, Reid R. 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.
- 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.
- Reis J, von Mühlen D, Kritiz-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.
- Kochupillai N. The physiology of vitamin D: Current concepts. *Indian J Med Res* 2008; 127: 256-262.
- Reis A, Hauache O, Velho G. Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence. *Diabetes Metab* 2005; 31: 318-325.
- Liu S, Song Y, Ford E, Manson J, Buring J, Ridker P. Dietary calcium, vitamin D, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older US women. *Diabetes Care* 2005; 28: 2926-2932.
- Liu E, Meigs J, Pittas A, McKeown N, Economos C, Booth S, Jacques P. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009; 139: 329-334.
- Bloomgarden Z. The American Diabetes Association's 57th Annual Advanced Postgraduate Course. *Diabetes Care* 2011; 34: e1-6.
- Weng F, Shults J, Leonard M, Stallings V, Zemel B. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 150-158.
- Sánchez A. Vitamina D: Actualización. *Rev Med Rosario* 2010; 76: 70-87.
- Zubieta V, Reza A. Vitamina D: Más allá del tratamiento de las enfermedades óseas. *Rev Endocr Nutr* 2009; 17: 4-6.
- Holick M. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging* 2007; 24: 1017-1029.
- Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
- Hřebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cizek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin

- sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 144-147.
28. García E, Violante R. ¿Cómo se diagnostica la obesidad y quién debe hacerlo? *Rev Endocr Nutr* 2004; 12: 91-95.
 29. Swales H, Wang T. Vitamin D and cardiovascular disease risk: emerging evidence. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 513-517.
 30. Zhao G, Ford E, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. Adults Without Physician-Diagnosed Diabetes: NHANES, 2003-2006. *Diabetes Care* 2010; 33: 344-347.
 31. Bolland M, Grey A, Gamble G, Reid I. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1525-1530.
 32. Michael B. Zemel and Xiaocun Sun: Vitamin D Modulation of adipocyte function. In: Holick M, ed. Vitamin D, physiology, molecular biology and clinical applications. Second edition. Boston MA; Humana Press, 2010: 345-358.
 33. Querales M, Cruces M, Rojas S, Sánchez L. Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de riesgo de síndrome metabólico? *Rev Med Chile* 2010; 138: 1312-1318.

Correspondencia:

Dra. Gabriela M. Loya López.
Ahuehuete 1507,
Col. Magisterial, 31310,
Chihuahua, Chih.
Teléfono (614) 413-83-23.
E-mail: gabylo1507@hotmail.com