



## Relación entre hemoglobina glucosilada y concentraciones séricas de vitamina D

### RESUMEN

**Antecedentes:** la vitamina D participa en la sensibilidad a la insulina mediante el metabolismo del calcio y regula la expresión del gen del receptor de la insulina. Diversos estudios muestran la relación entre deficiencia de vitamina D e intolerancia a la glucosa, con disminución en la secreción de insulina.

**Objetivo:** determinar la relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2.

**Material y métodos:** se seleccionaron pacientes con diabetes tipo 2 adscritos a la consulta externa de Medicina Interna del Hospital General Ticomán. Se determinaron las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D, hemoglobina glucosilada, calcio y fósforo, BUN, creatinina y glucosa preprandial.

**Resultados:** se registraron 60 pacientes (30 casos y 30 controles): 37 (61.7%) mujeres y 23 (38.3%) hombres, con promedio de edad de  $46.8 \pm 12.01$  años. Los pacientes con diabetes tuvieron media de vitamina D sérica de  $12.68 \pm 6.7$  ng/dL y hemoglobina glucosilada de  $11.33 \pm 2.43\%$ . El coeficiente de correlación de Pearson para vitamina D sérica y hemoglobina glucosilada mostró valores de  $r = -0.738$ , con coeficiente de determinación  $r^2$  de 0.545 (55%)  $p < 0.0001$ ; RM=91 (IC 95%, 15.4-529.4) y  $\chi^2 = 38.5$ ,  $p < 0.0001$ .

**Conclusiones:** existe relación estadísticamente significativa entre hipovitaminosis D y diabetes tipo 2, con valor de  $\chi^2$  de 38.5  $p < 0.0001$ . La RM=91 (IC 95%, 15.4-529.4) sugiere que la hipovitaminosis D representa un riesgo 91 veces mayor de diabetes tipo 2.

**Palabras clave:** vitamina D, hemoglobina glucosilada, diabetes mellitus tipo 2.

## Relationship between glycosylated hemoglobin and serum levels of vitamin D

### ABSTRACT

**Background:** Vitamin D is involved in insulin sensitivity by calcium metabolism and regulating gene expression insulin receptor. Several studies show a correlation between vitamin D deficiency and glucose intolerance, a decrease in insulin secretion.

**Objective:** To determine the relationship between serum vitamin D levels and glycosylated hemoglobin in patients with diabetes mellitus type 2 (DM2).

Óscar Gallegos-Hernández<sup>1</sup>  
Roberto Carlos Escobedo-de la Cruz<sup>1</sup>  
David Dávila-Sosa<sup>2</sup>  
Alberto Rubio-Guerra<sup>3</sup>  
Germán Vargas-Ayala<sup>4</sup>  
Saúl Huerta-Ramírez<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del Curso de Medicina Interna

<sup>4</sup> Jefe del servicio de Medicina Interna.

<sup>5</sup> Adscrito a Medicina Interna.

Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

Recibido: 15 de junio 2015

Aceptado: 20 de agosto 2015

### Correspondencia

Dr. Óscar Gallegos Hernández  
Dalias Mz 14, L21  
555140, Ecatepec, Estado de México.  
oskargz@hotmail.com

### Este artículo debe citarse como

Gallegos-Hernández O, Escobedo-de la Cruz RC, Dávila-Sosa D, Rubio-Guerra A, Vargas-Ayala G, Huerta-Ramírez S. Relación entre las concentraciones séricas de hemoglobina glucosilada y vitamina D. Med Int Méx 2015;31:542-550.



**Material and methods:** Patients with type 2 diabetes assigned to the outpatient clinic of Internal Medicine, General Hospital Ticomán and without DM2 patients were recruited. They were measured: serum 25-hydroxvitamin D, glycated hemoglobin, serum calcium and phosphorus, BUN, creatinine, and serum glucose preprandial.

**Results:** 60 patients, 30 cases and 30 controls, 37 women (62.8%) and 23 (38.3%) men were included. Mean age  $46.8 \pm 12.01$  years. In the group with DM2: vitamin D levels had a mean of  $12.68 \pm 6.7$  ng/dL. Glycosylated hemoglobin with an average of  $11.33 \pm 2.43\%$ . The Pearson correlation coefficient for serum vitamin D and glycosylated hemoglobin was  $r = -0.738$ , with a coefficient of determination  $r^2$  of 0.545 (55%),  $p < 0.0001$ . OR=91 (CI 95%, 15.4-529.4);  $\chi^2 = 38.5$ ,  $p < 0.0001$ .

**Conclusions:** There was statistically significant association between vitamin D levels and DM2 with a value of  $\chi^2 = 38.5$ ,  $p < 0.0001$ . The OR of 91 (CI 95%, 15.4-529.4) translates the presence of vitamin D deficiency confers a risk 91 times greater of DM2.

**Key words:** Vitamin D serum, glycated hemoglobin, diabetes mellitus type 2.

## ANTECEDENTES

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que ha ido en aumento en todo el mundo y es de gran importancia en salud pública. Se estima que 8.3% de la población mundial, de entre 20 y 79 años de edad, padece diabetes tipo 2 y 12% de este grupo corresponde a la población hispana.<sup>1</sup>

La diabetes tipo 2 se asocia con elevado riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>1</sup> Diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia afecta diversos mecanismos metabólicos (sensibilidad a la insulina y metabolismo lipídico), provoca reacciones de oxidación, aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno y activa las vías de señalización, que resulta en aumento de la respuesta inflamatoria.<sup>2</sup>

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, en un estudio de corte transversal con una gran población, mostró una correlación inversa entre las

concentraciones sérica de 25-hidroxivitamina D, incidencia de diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina.<sup>2</sup> Estudios realizados en animales y humanos muestran una correlación positiva entre la deficiencia de vitamina D e intolerancia a la glucosa, con un descenso en la secreción de insulina; sin embargo, parece implicar un efecto específico en la insulina y no en otras hormonas, como el glucagón.<sup>3</sup>

La vitamina D o calciferol es un heterolípido insaponificable del grupo de los esteroides. Puede obtenerse de fuentes exógenas, a través de los alimentos,<sup>4</sup> o de la producción endógena. La piel es el principal órgano productor de vitamina D. La exposición a la luz solar, particularmente a los rayos ultravioleta (UVB), con una longitud de onda de 290 a 315 nm, provoca la conversión fotoquímica de 7-dihidrocolesterol en previtamina D3 (termolábil) y posteriormente se isomeriza en vitamina D3. Para que la vitamina D3 ejerza su actividad biológica debe hidroxilarse en dos

sitios y de esta manera transformarse en 1,25-dihidroxitamina-D3 (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3). La primera hidroxilación ocurre en el hígado, en la posición 25, donde forma la 25-hidroxitamina D3 (25-(OH)-D3) y la segunda se realiza en el riñón, en la posición 1, para generar 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3.<sup>4</sup>

Estas reacciones son catalizadas por la 25-hidroxilasa y 1-alfa-hidroxilasa en el hígado y riñón, respectivamente; ambas enzimas pertenecen a la familia de hidroxilasas esteroideas, dependientes del citocromo P450. La 25-(OH)-D3 tiene vida media de 10 a 21 días, refleja de manera adecuada el contenido de la vitamina D y es la forma requerida para establecer o determinar la concentración de vitamina D en el organismo. En relación con las concentraciones normales de vitamina D sérica, se han considerado diferentes puntos de corte: deficiencia (0-9.9 ng/dL), insuficiencia (10-29.9 ng/dL), suficiencia (30-100 ng/dL) y exceso (>100 ng/dL). La vida media de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D3 es de 4 a 5 horas.<sup>5</sup>

Los principales efectos biológicos de la vitamina D se relacionan con la homeostasis del calcio y fósforo, y con la regulación de la remodelación ósea.<sup>6</sup>

El receptor de la vitamina D se expresa en todos los tejidos humanos. La unión de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VD3 con su receptor regula la expresión de los genes de respuesta para la vitamina D. La afinidad de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VD3 por el receptor de vitamina D es 100 veces mayor que la de 25-(OH)-VD3. Cuando se enlaza con su receptor, forma un heterodímero con el receptor X del ácido retinoico e interactúa con los elementos de respuesta de la vitamina D y estimula la transcripción de genes regulados por dicha vitamina; se calcula que 3% de los genes son regulados por esta vitamina.<sup>7</sup>

En el tejido pancreático, particularmente en las células B, expresa la enzima 1-alfa-hidroxilasa,

el receptor de vitamina D y las proteínas de unión del calcio dependiente de vitamina D, que sugiere su participación en la secreción de insulina.<sup>7</sup> Esa secreción depende del calcio y se ha reportado que la deficiencia de vitamina D se acompaña de defectos en el metabolismo de la glucosa, provocada por una alteración en la secreción de insulina.<sup>8</sup>

Algunos modelos experimentales, *in vitro* e *in vivo*, demuestran que la vitamina D es esencial para la secreción de insulina y el mantenimiento normal de tolerancia a la glucosa. Un trabajo publicado en 2008 evaluó el efecto de la vitamina D en la secreción de insulina y glucagón de páncreas de ratas. Los animales se distribuyeron en dos grupos: uno con deficiencia de vitamina D y otro suplementado con ésta, y sus páncreas se expusieron a infusión de glucosa y arginina durante 30 minutos. Los resultados mostraron que el páncreas del grupo con deficiencia de vitamina D tuvo secreción de insulina 48% menor; sin embargo, la secreción de glucagón no fue diferente entre los grupos.<sup>9</sup>

Kadowaki comparó tres grupos de roedores: uno con deficiencia de vitamina D, otro con suplementación de la misma, y el tercero con deficiencia de vitamina D, pero con suplementación de calcio hasta igualar las concentraciones con el grupo que recibía la vitamina D. El trabajo demostró que la vitamina D es esencial para la secreción de insulina y que las concentraciones de calcio sérico tienen menor función.<sup>10</sup>

La función de la vitamina D en la secreción de insulina ocurre de varias maneras: una de ellas implica el aumento de la concentración de calcio intracelular mediante los canales no selectivos de calcio dependientes de voltaje, y la otra, facilita la conversión de proinsulina a insulina, permite el anclaje de las endopeptidasas calcio-dependientes de la célula B y regula diversos procesos de la glucólisis, que tiene



función importante en la señalización de la concentración de glucosa circulante.<sup>11</sup>

La vitamina D participa en la sensibilidad a la insulina mediante dos mecanismos: 1) metabolismo del calcio (elemento indispensable para la acción de la insulina) y 2) regula la expresión del gen del receptor de insulina. El calcio es fundamental en el tejido muscular para el transporte de glucosa inducido por el ejercicio, mientras que su disminución restringe su transporte y contribuye a la resistencia a la insulina.<sup>12</sup>

La vitamina D favorece la acción de la insulina mediante la regulación de la expresión del gen del receptor de la insulina.<sup>12</sup> Al estimular promonocitos humanos con 1,25-(OH)<sub>2</sub>-VD<sub>3</sub> se incrementa la expresión de ARNm del receptor de insulina y aumenta 1.3 veces más la captación de insulina, comparado con las células no expuestas.<sup>13</sup>

Un estudio realizado en humanos demostró la correlación entre concentraciones de vitamina D y sensibilidad a la insulina.<sup>14</sup> En ese estudio determinaron la concentración de 25-(OH)-VD<sub>3</sub> en 126 pacientes sanos y efectuaron una prueba de tolerancia a la glucosa de 75 g; determinaron la concentración de insulina y glucosa para calcular el índice de sensibilidad a la insulina y la respuesta insulínica de primera y segunda fase. Encontraron que a mayor concentración de vitamina D, menor concentración de glucosa, mayor índice de sensibilidad a la insulina y menor secreción de insulina. Al evaluar el consumo de vitamina D y la sensibilidad a la insulina se encontró correlación directa entre ambas variables en pacientes afroamericanos.<sup>15</sup>

Diversos estudios transversales sugieren una relación entre concentraciones bajas de vitamina D y riesgo de diabetes tipo 2. Los hallazgos de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Norteamérica (NHNES III), donde se

incluyeron 6,228 sujetos mayores de 20 años, con representación multiétnica (blancos, negros y México-americanos),<sup>16</sup> señalaron una relación inversa entre las concentraciones de 25-(OH)-VD<sub>3</sub> y la posibilidad de padecer diabetes tipo 2 en los pacientes blancos y México-americanos. Esta relación permaneció después de ajustar los datos para edad, género, índice de masa corporal, actividad física y estación del año. Tales características no se observaron en pacientes afroamericanos, lo que sugiere una variación étnica en el riesgo de diabetes tipo 2 y sensibilidad a la vitamina D.<sup>17</sup>

Al revisar los resultados de *British Birth Cohort* se observó una relación inversa entre las concentraciones de vitamina D y síndrome metabólico; de hecho, los sujetos con concentraciones más altas de vitamina D tuvieron reducción de 74% del riesgo de diabetes tipo 2 al compararlos con el nivel inferior.<sup>18</sup>

El estudio *Mini-Finland Health Survey*, con seguimiento de 17 años en 4,097 sujetos, reportó riesgo relativo (RR) de diabetes tipo 2 de 0.6 (IC 95% 0.36-0.98) cuando se comparó el cuartil superior con el inferior de las concentraciones de 25-(OH)-VD.<sup>19,20</sup>

El ensayo *The Nurses Health Study*, donde ingresaron 83,779 enfermeras con seguimiento de 20 años, encontró que el consumo de 511 UI/día de vitamina D se asocia con menor riesgo de diabetes tipo 2, comparado con 159 UI/día (2.7 vs 5.6%).<sup>21</sup> Los resultados de *The Women's Health Study* demuestran que el consumo alto versus bajo de vitamina D también se asocia con menor riesgo de padecer diabetes mellitus (RR: 0.79 (0.67-0.94)).<sup>21</sup>

Algunos estudios de intervención en pacientes con diabetes tipo 2 han sido poco concluyentes, como ocurre con la tipo 1. Los ensayos preclínicos y estudios observacionales parecen

considerar que la vitamina D influye en la incidencia de diabetes tipo 2, y que la suplementación con vitamina D puede prevenir o disminuir la enfermedad, al menos en los casos leves. Algunos ensayos han mostrado reducción en los requerimientos de insulina y disminución del péptido C.<sup>22</sup>

Un estudio realizado en 20 pacientes con reciente diagnóstico de diabetes, a quienes se les administró de manera aleatoria 11 mg/día de 1.25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, demostró que en el grupo que recibió tratamiento mejoró la secreción de insulina, pero sin repercusiones en la concentración de glucosa.<sup>22</sup> Se encontraron resultados similares en Bulgaria, donde distribuyeron al azar a 10 mujeres con diabetes tipo 2 *versus* 17 controles para recibir colecalciferol a dosis de 1,332 UI/día durante un mes; del mismo modo ocurrió en Bangladesh (Este de Londres), donde 33 pacientes recibieron 100,000 UI de vitamina D por vía intramuscular y se incrementó la secreción de insulina, pero sin provocar algún efecto glucémico. Sin embargo, Pittas en un estudio con 314 adultos caucásicos, mayores de 65 años de edad, a quienes se administró 500 mg de citrato de Ca + 700 UI de vitamina D<sub>3</sub> o placebo, observó que los pacientes con glucosa alterada en ayuno tuvieron concentraciones más bajas de glucosa después de 3 años de seguimiento.<sup>23</sup>

Algunos estudios no muestran ningún efecto con la suplementación de vitamina D en pacientes con diabetes tipo 2.<sup>23</sup> Estos resultados contradictorios pueden deberse a varios factores. Las dosis y el método de suplementación de vitamina D, los antecedentes genéticos y las concentraciones de dicha vitamina parecen ser importantes en los pacientes con diabetes tipo 2 a quienes se prescribe vitamina D.

La relación entre hipovitaminosis D y mortalidad observada en sujetos sanos también se ha confirmado en los pacientes con diabetes.

En un estudio de 15 años de seguimiento, las concentraciones plasmáticas bajas de vitamina D representaron un potente predictor de todas las causas de mortalidad, especialmente las de carácter cardiovascular, en los pacientes con diabetes.<sup>24</sup>

La vitamina D ejerce sus efectos mediante la unión con su receptor (RVD). El gen que codifica el receptor de vitamina D se localiza en el cromosoma 12, contiene 12 exones y una larga región promotora. Diversos estudios han documentado la asociación entre polimorfismos del RVD y riesgo de diabetes tipo 2; por ejemplo: *The Rancho Bernardo Study* efectuado en una cohorte de 1,545 sujetos caucásicos, con seguimiento a 10 años, reportó que 242 evolucionaron a diabetes tipo 2; la prevalencia del genotipo de RVD-aa fue de 27.4 vs 20.3% de quienes no padecieron la enfermedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, transversal, de casos y controles, efectuado en pacientes adscritos a la consulta externa del servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán, entre septiembre de 2014 y marzo 2015. Se realizó un muestreo probabilístico, de tipo aleatorio simple.

Se incluyeron pacientes de 18 a 80 años de edad, de uno u otro género, con diagnóstico de diabetes tipo 2, expediente del servicio de Medicina Interna del Hospital General Ticomán y quienes aceptaran participar en el estudio.

Criterios de exclusión: pacientes sin expediente en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital, quienes tuvieran diagnóstico de enfermedad renal crónica (estadio III KDOQI o superior), osteoporosis, osteopenia u osteomalacia; consumieran suplementos de calcio o vitamina D en los últimos 6 meses, sujetos con



hipo o hipertiroidismo, algún proceso infeccioso al momento de la evaluación, mal apego al tratamiento y quienes no tuvieran la valoración por el servicio de Nutriología o falta de apego a las indicaciones dietéticas y pacientes con muestras sanguíneas coaguladas o con resultados de laboratorio incompletos.

Los pacientes seleccionados se sometieron a los siguientes procedimientos al momento de la evaluación: exploración física dirigida en búsqueda de algún proceso infeccioso, obtención de muestras sanguíneas para hemograma, determinación de urea, BUN, creatinina y glucosa preprandial; calcio y fósforo séricos, vitamina D sérica (25-hidroxivitamina D) y hemoglobina glucosilada.

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó la siguiente fórmula:

$$n = \left( \frac{z_{\alpha} \sqrt{2p(1-p)} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}}{p_1 - p_2} \right)^2$$

$Z_{\alpha} = 1.96$  (IC 95%)

$Z_{\beta} = 0.84$  (poder estadístico de 80%)

$P = (P_1 + P_2)/2$

$P_1$  = porcentaje de pacientes con diabetes e hipovitaminosis D (por ejemplo: 0.4 = 40%, es decir, 40% de los pacientes con diabetes tipo 2 padece hipovitaminosis D).

$P_2$  = porcentaje de pacientes sin diabetes y con hipovitaminosis D (por ejemplo: 0.2=20%, es decir, 20% de los pacientes sin diabetes tipo 2 padece hipovitaminosis D).

$n = 26$  por grupo (52 en total)

Se utilizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión para las características demográficas de base y las variables de estudio. Para evaluar la correlación entre las

variables se utilizó  $\chi^2$ , coeficiente de correlación de Pearson y regresión lineal simple. Se obtuvo el valor "r", IC de 95% y  $\alpha$  de 0.05; también se analizó la razón de momios (RM). Todos los cálculos se realizaron manualmente y con el programa estadístico SPSS 19. Se consideró estadísticamente significativa  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Se registraron 60 pacientes: 30 con diagnóstico de diabetes tipo 2 (casos) y 30 sin ésta (controles). El 61.7% de la población correspondió a mujeres y 38.3% a hombres. La media de edad fue de  $40.7 \pm 9.5$  vs  $39.4 \pm 12.9$  años en hombres y mujeres, respectivamente. En los pacientes con diabetes tipo 2, la media de 25-hidroxivitamina D sérica fue de  $12.68 \pm 6.7$  ng/dL, Hb1Ac de  $11.33 \pm 2.43\%$  y glucosa preprandial de  $234.2 \pm 46.5$  mg/dL. Los pacientes con diabetes tuvieron media de vitamina D sérica de  $32.9 \pm 8.7$  ng/dL, Hb1Ac de  $5.44 \pm 0.14\%$  y glucosa preprandial de  $91.1 \pm 7.6$  mg/dL. Se realizó la correlación entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (variable independiente) y hemoglobina glucosilada (variable dependiente) mediante el coeficiente de correlación de Pearson, y encontramos en el grupo de pacientes con diabetes tipo 2 un valor  $r = -0.738$ , con coeficiente de determinación  $r^2$  de 0.545 (54%),  $p < 0.0001$ ; en los sujetos sin diabetes fue de  $r = -0.189$  ( $p = 0.317$ ). La evaluación de la asociación entre hipovitaminosis D (variable independiente) y diabetes tipo 2 (variable dependiente), mediante  $\chi^2$ , mostró un valor de 38.5 y  $p < 0.0001$  (Cuadro 1). Para confirmar la asociación se realizó el cálculo de la razón de momios (OR), con valor de  $OR = 91$  (IC 95%, 15.4-529.4). Además, se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre las concentraciones de glucosa y vitamina D, con coeficiente de Pearson de  $r = -0.81$  y coeficiente de determinación  $r^2 = 0.66$  y  $p < 0.001$  (Cuadro 2).



**Cuadro 1.** Análisis de la asociación entre la hipovitaminosis D (variable independiente) y hemoglobina glucosilada (variable dependiente), mediante  $\chi^2$  (8.57 y  $p < .001$ )

Pruebas de $\chi^2$	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
$\chi^2$ de Pearson	38.571a	1	.000		
Corrección por continuidad <sup>b</sup>	35.424	1	.000		
Razón de verosimilitudes	44.655	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	37.929	1	.000		
número de casos válidos	60				

a. 0 casillas (.0%) frecuencia esperada inferior de 5 (frecuencia mínima esperada: 14.00).

b. Cálculado para la tabla de 2x2.

**Cuadro 2.** Correlación entre la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D y hemoglobina glucosilada (coeficiente de correlación de Pearson,  $r=-.738$ , con coeficiente de determinación ( $r^2$ ) de .54 (54%) y valor de  $p=.01$ )

Correlaciones			Vitamina D	Hb1Ac
<b>Casos</b>	Vit D	Correlación de Pearson	1	-.738**
		Sig. (bilateral)		.000
		n	30	30
	Hb1Ac	Correlación de Pearson	-.738*	1
		Sig. (bilateral)	.000	
		n	30	30
<b>Control</b>	Vit D	Correlación de Pearson	1	-.189
		Sig. (bilateral)		.317
		n	30	30
	Hb1Ac	Correlación de Pearson	-.189	1
		Sig. (bilateral)	.317	
		n	30	30

\*Correlación significativa 0.01 (bilateral). Hb1Ac: hemoglobina glucosilada.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre las concentraciones séricas de vitamina D y el resto de las variables determinadas (calcio y fósforo sérico, creatinina, urea).

## DISCUSIÓN

Los pacientes con diabetes tipo 2 tuvieron mayor prevalencia de hipovitaminosis D que los controles (93.3 vs 13.4%, respectivamente). Se obtuvieron correlaciones negativas estadísticamente significativas entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y hemoglobina glucosilada, y con el cálculo de la razón

de momios se observó 91 veces más riesgo de diabetes en los pacientes con hipovitaminosis D. Estos datos coinciden con la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en Norteamérica (NHANES III). Los resultados de nuestro estudio son similares a los de Scragg, donde reporta una relación inversa entre las concentraciones séricas de vitamina D y las de glucosa en ayuno en pacientes con intolerancia a los carbohidratos y diabetes mellitus. Además, coinciden con el estudio de Hypponen, que documentó una relación inversa, estadísticamente significativa, entre las cifras de glucosa sérica preprandial y las concentraciones de 25-hidroxivitamina D3;



sin embargo, pocos estudios habían evaluado la relación entre las concentraciones de hemoglobina glucosilada y 25-hidroxivitamina D en pacientes con diabetes tipo 2. Esto representa un hallazgo importante del estudio aquí realizado, es decir, la correlación negativa, estadísticamente significativa, entre las concentraciones séricas de vitamina D y Hb1Ac.

Debe realizarse un estudio, *a posteriori*, que compare las concentraciones séricas de vitamina D en pacientes con diabetes y control glucémico *versus* quienes no se mantienen en control, y determinar si los primeros tienen concentraciones séricas inferiores de vitamina D respecto de quienes padecen diabetes tipo 2 controlada. Además, debe contemplarse un ensayo clínico donde se evalúe la administración de vitamina D en pacientes con diabetes tipo 2 e hipovitaminosis D y los efectos de la secreción de insulina determinados mediante la concentración del péptido C, glucemia en sangre y hemoglobina glucosilada.

## CONCLUSIONES

La hipovitaminosis D sérica (<30 ng/dL) representa un factor de riesgo para padecer diabetes tipo 2. En el estudio aquí realizado se encontró que 93% de los pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 tenían hipovitaminosis D y sólo 13.4% de quienes no la padecían tuvieron concentraciones séricas bajas de vitamina D. De acuerdo con los criterios de exclusión de este estudio, se eliminaron las principales causas de descontrol glucémico: infecciones, mal apego al tratamiento y falta de apego a las recomendaciones dietéticas por el servicio de Nutriología; por lo tanto, disminuyó de manera importante la influencia de estas variables en los resultados obtenidos.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre hipovitaminosis D y diabetes tipo 2, con un valor de  $\chi^2=38.5$  ( $p<.001$ ). La razón

de momios fue de 91 (IC 95%, 15.4-529.4), que confirma la significación estadística y demuestra que la hipovitaminosis D confiere un riesgo 91 veces mayor de diabetes tipo 2, comparado con los pacientes sin hipovitaminosis D sérica.

Para confirmar dicha asociación se realizó un estudio de correlación y se encontró que las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D se correlacionan de manera inversa con las cifras de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo 2 ( $r=-.738$ ,  $r^2=0.545$ ,  $p<.001$ ). Estos datos sugieren que la hipovitaminosis D, analizada con el coeficiente de determinación, explica 55% de la variabilidad de diabetes tipo 2. Además, existe una correlación negativa, con significación estadística, entre las concentraciones de glucosa preprandial y las de vitamina D sérica, según los hallazgos obtenidos con la determinación de hemoglobina glucosilada.

## REFERENCIAS

1. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 2 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2010;79:362-371.
2. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2011;15:2579-2585.
3. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2011;88:491-499.
4. Zittermann A. Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence? *Br J Nutr* 2010;89:552-572.
5. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah JM, et al. Vitamin D receptor (VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretory capacity and VDR genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 2012;51:2294-2300.
6. Milner RD, Hales CN. The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied *in vitro*. *Diabetologia* 2010;31:47-49.
7. Ishida H, Norman AW. Demonstration of a high affinity receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat pancreas. *Mol Cell Endocrinol* 2010;60:109-117.
8. Johnson JA, Grande JP, Roche PC, Kumar R. Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)2D3 receptor and calbindin D28k in human and rat pancreas. *Am J Physiol* 2011;267:356-360.



9. Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* 2010;136:2852-2861.
10. Wright DC, Hucker KA, Holloszy JO, Han DH. Ca<sup>2+</sup> and AMPK both mediate stimulation of glucose transport by muscle contractions. *Diabetes* 2011;53:330-335.
11. Ojuka EO. Role of calcium AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc* 2010;63:275-278.
12. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2012;20:227-232.
13. Maestro B, Campion J, Davila N, et al. Stimulation by 1,25 dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J* 2010;47:383-391.
14. Chiu K, Chu A, Go V, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Nutr* 2004;79:820-825.
15. Alvarez JA, Bush NC, Choquette SS, Hunter GR, et al. Vitamin D intake is associated with insulin sensitivity in African American, but not European American, women. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:28.
16. Mezza T, Muscogiuri G, Sorice GP, Priolella A, et al. Vitamin D deficiency: a new risk factor for type 2 diabetes? *Ann Nutr Metab* 2012;61:337-348.
17. Agarwal R. Vitamin D, proteinuria, diabetic nephropathy, and progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1523-1528.
18. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, Audhya P, et al. Selective vitamin D receptor activation with paicalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1543-1551.
19. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, et al. Vitamin D glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 2011;40:344-347.
20. Mattila C, Knekt P, Laaksonen MA, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;30:2569-2570.
21. Liu S, Klevak A, Choi HK, et al. A prospective study of dairy intake and the risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010;29:1579-1584.
22. Orwoll E, Riddle M, Prince M. Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2011;59:1083-1087.
23. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30:980-986.
24. Joergensen C, Gall MA, Schmedes A, Tarnow L, et al. Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2238-2243.