



ARTÍCULOS ORIGINALES / *Originals*

NIVELES DE 25(OH)-VITAMINA D EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON Y SIN SÍNDROME METABÓLICO

Luis Agustín Ramírez Stieben,¹ María Lorena Brance,^{2,3} Raquel Dobry,¹ Lilian Anca,¹ Adrián González,¹ María Isabel López,¹ Salvador Bayo,¹ Estefanía Pustilnik,¹ Ariel Sánchez,⁴ Lucas R. Brun.^{3*}

¹ Servicio de Endocrinología del Hospital Español de Rosario. ² Centro de Reumatología y Enfermedades Óseas Rosario. ³ Laboratorio de Biología Ósea. Facultad de Ciencias Médicas UNR. ⁴ Centro de Endocrinología de Rosario. Argentina.

Resumen

Los bajos niveles de 25-hidroxivitamina D (25OHD) se han vinculado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial, todos componentes del síndrome metabólico (SM). Además, se ha reportado una asociación inversa entre 25OHD y el SM, resistencia a la insulina, deterioro de la función celular β e intolerancia a la glucosa. El objetivo de este trabajo fue evaluar los niveles de 25OHD en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin SM. Se llevó a cabo un estudio observacional de corte transversal. Se evaluaron 108 pacientes diabéticos tipo 2 (grupo DM2) y 89 pacientes sin DM2 (GC) con y sin SM, en los cuales se determinó la concentración de 25OHD total. Se calculó el cociente de probabilidad (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC95) para la deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml). Resultados: el grupo DM2 presentó niveles menores de 25OHD (19,8 ng/ml vs. 25,0 ng/ml) y mayor proporción de pacientes con deficiencia de 25OHD respecto del GC (50,9% vs. 28,1%, OR 2,7, IC95%: 1,5-4,8). No se halló una correlación entre 25OHD y HbA1c. Se halló asociación significativa entre deficiencia de 25OHD y presencia de diabetes, obesidad y SM. Sin embargo, en el análisis multivariado solo la presencia del

SM presentó asociación negativa significativa con la deficiencia de 25OHD (OR=4,04, IC95% 1,48-11,68). En conclusión, nuestros datos demuestran una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a expensas, principalmente, del elevado porcentaje de pacientes que padecen SM. El SM incrementa cuatro veces el riesgo de deficiencia de vitamina D independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

Palabras clave: 25-hidroxivitamina D, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico.

Abstract

25(OH)-VITAMIN D LEVELS IN TYPE 2 DIABETES WITH AND WITHOUT METABOLIC SYNDROME

Low levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD) have been linked to cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia and hypertension, all components of the metabolic syndrome. An inverse association has been observed between 25OHD and metabolic syndrome, insulin resistance, impaired β -cell function and glucose intolerance. The aim of this study was to evaluate the 25OHD levels in type 2 diabetic patients with and without metabolic syndrome. An observational cross-sectional study was carried out. We

* E-mail: lbrun@unr.edu.ar

included 108 type 2 diabetic patients (DM2 group) and 89 patients without DM2 (CG) with and without metabolic syndrome, in which the total 25OHD levels were measured. The odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) for 25OHD deficiency (<20 ng/ml) were estimated. Results: The DM2 group had lower 25OHD levels (19.8 ng/ml vs 25.0 ng/ml) and higher proportion of patients with a 25OHD deficiency compared to the CG (50.9% vs 28.1%, OR 2.7, 95%CI: 1.5-4.8). No correlation was found between 25OHD and HbA1c. A significant as-

sociation was found between 25OHD deficiency and the presence of diabetes, obesity, and the presence of metabolic syndrome. However, in the multivariate analysis only the presence of metabolic syndrome had a significant negative association with the 25OHD deficiency (OR=4.04, 95%CI 1.48-11.68). In conclusion, we found a high prevalence of hypovitaminosis D in DM2 and the metabolic syndrome increases the risk of 25OHD deficiency by four times. **Key words:** 25-hydroxyvitamin D, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome.

Introducción

La deficiencia de vitamina D es reconocida como una preocupación en todo el mundo con una prevalencia del 36% en Estados Unidos, del 35-70% en Europa y del 52-87% en la Argentina.^{1,2} Las principales acciones de la vitamina D son el mantenimiento de la homeostasis mineral y la regulación del remodelado óseo. En los últimos años, la deficiencia de 25(OH)-vitamina D (25OHD) ha sido vinculada con el desarrollo de patologías crónicas como la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia e hipertensión arterial, reflejando el papel potencial de la vitamina D en entidades no esqueléticas.¹ El síndrome metabólico (SM), una constelación de factores de riesgo cardiometabólicos, constituye un problema a nivel mundial. Varios estudios epidemiológicos han sugerido que los niveles de 25OHD están inversamente asociados con la presencia de SM en las poblaciones occidentales.³ Se postula un secuestro de la vitamina D en el exceso de tejido adiposo que reduce su biodisponibilidad.⁴ Varias evidencias actuales sugieren que la hipovitaminosis D desempeña un papel en la resistencia a la insulina, mecanismo central en el SM; por lo tanto, la corrección de la deficiencia podría mejorar la sensibilidad a la insulina.⁵ Esto se llevaría a cabo de forma directa a través de un incremento en la expresión de receptores de insulina, que activarían

factores de transcripción importantes en la homeostasis de la glucosa, e indirectamente a través de la regulación del calcio, esencial en los procesos intracelulares mediados por la insulina.^{6,7}

La prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 se ha incrementado en países industrializados y se espera que alcance una prevalencia mundial del 4,4% en 2030.⁸ Un meta-análisis de 21 estudios prospectivos demostró una asociación inversa entre la diabetes tipo 2 y los niveles de 25OHD.⁹ Otros estudios hallaron una relación inversa entre 25OHD, HbA1c y glucemia en ayunas.¹⁰ Varios estudios poblacionales apoyan la hipótesis de que los bajos niveles de 25OHD se asociarían a un deterioro de la función de las células β , a resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa y riesgo incrementado de diabetes tipo 2.⁹ En el estudio NHANES, la deficiencia de vitamina D fue vinculada a un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.¹¹ En el estudio *Women's Health Initiative* (WHI) y en el análisis secundario del estudio RECORD no se observó efecto en la incidencia de diabetes con suplementos de vitamina D.^{12,13} Por lo tanto, se necesitan más estudios para determinar una relación entre ambas entidades y evaluar la suplementación de vitamina D sobre la incidencia de diabetes mellitus.



El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes diabéticos tipo 2 con y sin síndrome metabólico.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal en el cual se evaluaron 108 pacientes diabéticos tipo 2 (grupo DM2) en forma consecutiva durante el período enero-junio 2016 en condiciones de práctica clínica habitual pertenecientes al Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición del Hospital Español de la ciudad de Rosario (32°52'18"S), República Argentina. Se incluyeron pacientes de ambos sexos mayores de 18 años que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado. El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 se realizó de acuerdo con criterios internacionales.¹⁴ Un grupo de 89 pacientes sin diabetes mellitus fue evaluado como grupo control (GC). Ambos grupos fueron subclasificados en función de la presencia o no de síndrome metabólico (SM) teniendo en cuenta criterios de diagnóstico internacionales.¹⁵ Se excluyeron aquellos pacientes con enfermedad neoplásica, enfermedad granulomatosa, colagenopatía u otra enfermedad autoinmunitaria, hepatopatía crónica e insuficiencia renal crónica, que presentaran enfermedades que afecten la absorción intestinal de vitamina D, y pacientes medicados con anticonvulsivantes seis meses antes de la consulta o que se encontraban suplementados con vitamina D.

Se obtuvieron datos como edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC, kg/m²), circunferencia abdominal (cm) y presión arterial (mm Hg). Asimismo, los pacientes se clasificaron según presentaran un IMC de 30 kg/m², mayor o menor.

Se registraron datos de laboratorio como glucemia (mg/dl), uremia (mg/dl), creatinina plasmática (mg/dl), calcemia (mg/dl), fosfatemia (mg/dl), albuminemia (g/dl), fosfatasa

alcalina total (UI/l), colesterol total (mg/dl), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), HbA1c (%) y hormona paratiroidea (pg/ml).

Adicionalmente se determinaron los niveles séricos de 25OHD total (D₂ y D₃, ng/ml) por electroquimioluminiscencia (Centauro® Siemens) en un laboratorio centralizado. Los pacientes se clasificaron en valores óptimos (>30 ng/ml), insuficiencia (20-30 ng/ml), deficiencia (10-20 ng/ml) y deficiencia severa (10 ng/ml).¹⁶ Cuando se analizó como variable categórica, se consideró la presencia o no de deficiencia de 25OHD (mayor o menor de 20 ng/ml).

El estudio fue realizado siguiendo los lineamientos éticos establecidos según la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario y por el Comité de Docencia e Investigación del Hospital Español de Rosario, República Argentina.

Análisis estadístico. Las variables categóricas se expresaron como el número (porcentaje) y las variables continuas como media ± desviación estándar (DE) o mediana (percentiles 25-75%) según tenga o no distribución normal (según la prueba de Kolmogorov-Smirnov). Los datos se compararon con t de Student o prueba de Mann-Whitney según corresponda. Las correlaciones se realizaron con la prueba de Spearman y las tablas de contingencia se analizaron con la prueba de χ^2 . El cociente de probabilidad se expresa como *Odds Ratio* (OR) e intervalo de confianza del 95% (IC95). La asociación entre la deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml) y las variables analizadas se evaluó utilizando regresión logística univariada. Un modelo de regresión logística multivariado se empleó para ajustar en función de posibles factores de confusión. Las diferencias se consideraron significativas si $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el software R 3.3.3.

Resultados

El grupo DM2 se caracterizó por: edad = 61,9±10,2 años, 60% de mujeres, tiempo desde el momento de diagnóstico de la enfermedad 8 años (3-15) y HbA1c = 7,1% (6,3-8,2). El 79,6% de los pacientes presentó SM. El 89,8% de los pacientes del grupo DM2 había recibido tratamiento con antidiabéticos orales (monoterapia con metformina 45,3%; dos o más antidiabéticos 44,5%) y el 27,8% recibió adicionalmente insulina o análogos de insulina (36,7% NPH, 33,3% glargina y 30,0% detemir).

No hubo diferencias significativas respecto del GC en edad, albuminemia, fosfatemia y parathormona (PTH). El grupo DM2 mostró valores significativamente mayores de glucemia, IMC, FAL, uremia, creatininemia y calcemia (Tabla 1).

No se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto a colesterol total y LDL. Sin embargo, se hallaron menores niveles de HDL y mayores de triglicéridos (TG) y, por consiguiente, un mayor cociente TG/HDL en el grupo DM2 (GC=1,8±1,5, DM2=3,6±2,5; p<0,0001) (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales de la población de estudio

	Grupo control (n=89)	DM2 (n=108)	p
Edad (años)	60,2±16,9	61,9±10,2	ns
IMC (kg/m ²)	26,3±4,8	32,7±6,9	<0,0001
Per. abdominal mujeres (cm)	88,1 (73,6-93,0)	102,7 (96,7-108)	<0,0001
Per. abdominal hombres (cm)	90,3 (74,1-95,8)	103,9 (96,0-114,0)	<0,0001
Glucemia (mg/dl)	89,0 (82-97)	133,0 (115-156)	<0,0001
Uremia (mg/dl)	36,0 (29-42)	46 (34-50)	0,0049
Creatininemia (mg/dl)	0,79 (0,7-0,85)	0,86 (0,71-1,00)	0,0064
Albuminemia (g/dl)	4,0 (3,9-4,3)	4,2 (4,0-4,3)	ns
FAL (UI/l)	86,0(62-152)	154,0 (127-210)	0,0008
Fosfatemia (mg/dl)	3,5±0,6	3,5±0,4	ns
Calcemia (mg/dl)	9,3±0,5	9,8±0,7	<0,0001
25OHD (ng/ml)	25,0 (18,9-30,1)	19,8 (15,3-25,5)	0,0002
PTH (pg/ml)	34,2 (25,4-56,0)	35,0 (21,5-46,5)	ns
Colesterol total (mg/dl)	194,5±36,8	191,5±38,4	ns
LDL (mg/dl)	119,5±36,1	115,5±32,2	ns
HDL mujeres (mg/dl)	59,4±14,9	45,0±12,7	<0,0001
HDL hombre (mg/dl)	45,5±8,3	43,4±8,7	ns
TG (mg/dl)	106,5±43,8	169,5±80,6	<0,0001
Cociente TG/HDL	2,0±1,4	3,6±2,5	<0,0001

IMC: índice de masa corporal; FAL: fosfatasa alcalina total. Valores de referencia: Per. abdominal mujeres < 88 cm; Per. abdominal hombres < 102 cm; glucemia 70-110 mg/dl; uremia 10-50 mg/dl; creatininemia 0,5-0,9 mg/dl; albuminemia 3,5-4,7 g/dl; FAL < 270 UI/l; fosfatemia 2,5-4,5 mg/dl; calcemia 8,5-10,5 mg/dl; 25OHD > 30 ng/ml; PTH 15-65 pg/ml; colesterol total 110-200 mg/dl; LDL <100 mg/dl; HDL mujeres 50 mg/dl; HDL hombres 40 mg/dl; TG < 150 mg/dl.

La 25OHD fue significativamente menor en el grupo DM2 respecto del GC (19,8 ng/ml [15,3-25,5] vs. 25,0 ng/ml [18,9-30,1], p=0,0002). El grupo DM2 presentó mayor proporción de pacientes con deficiencia de vitamina D (25OHD <20 ng/ml) respecto

del GC (50,9% vs. 28,1%, OR 2,7, IC95%: 1,5-4,8; χ^2 p=0,0013) con mayor proporción de pacientes con deficiencia severa (6,5% vs. 1,1%) y menor proporción de niveles óptimos de 25OHD (15,7% vs. 29,2%) (Figura 1).

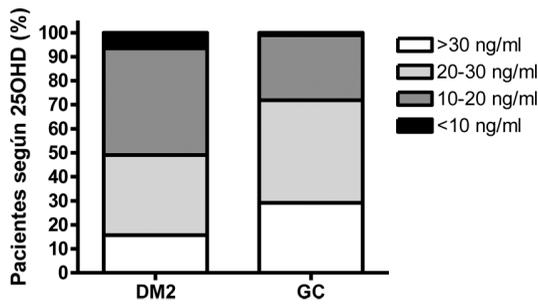


Figura 1. Porcentaje de pacientes diabéticos tipo 2 (DM2) y controles (GC) según niveles de 25OHD.

No encontramos diferencias en la 25OHD según la estación del año (verano/otoño) o el sexo de los pacientes (datos no mostrados).

La 25OHD correlacionó negativamente con el IMC ($r = -0.24$, $p = 0.0006$). Debido a que los grupos DM2 y GC presentaron diferencias en el IMC se analizaron los niveles de 25OHD en ambos según la presencia o no de obesidad ($IMC > o < 30 \text{ kg/m}^2$). Se observó una tendencia de menores niveles de 25OHD en el grupo DM2 respecto del GC tanto en obesos ($p = 0.07$) como en no obesos ($p = 0.03$) (Figura 2), sin diferencias significativas dentro del mismo grupo entre obesos y no obesos.

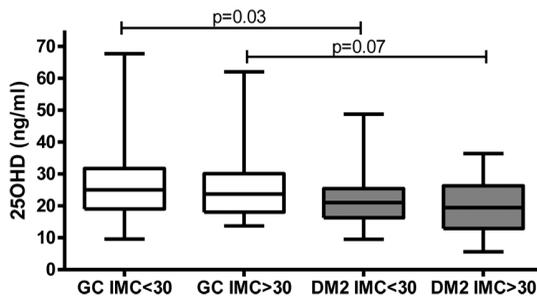


Figura 2. Niveles de 25OHD en pacientes obesos y no obesos.

La 25OHD presentó correlación negativa con la glucemia en ayunas ($r = -0.24$, $p = 0.0012$). Si bien no se halló correlación entre la 25OHD y la HbA1c, parámetro de control metabólico en pacientes con diabetes, sí observamos correlación entre la 25OHD y el cociente TG/HDL, marcador indirecto de

insulinorresistencia ($r = -0.20$, $p = 0.0060$). El perímetro abdominal no mostró correlación significativa (mujeres $p = 0.1145$; hombres $p = 0.3155$).

Adicionalmente, los grupos DM2 y GC se subdividieron según presentaran o no SM. No se observaron diferencias entre los subgrupos en la edad y la HbA1c, pero sí hubo diferencias significativas en el IMC en el grupo DM2.

El subgrupo DM2 sin SM ($n = 22$) presentó mayores niveles de 25OHD respecto del subgrupo de DM2 con SM ($n = 86$) (25,4 ng/ml [19,8-32,4] vs. 19,4 ng/ml [13,7-23,7]; $p < 0.01$) sin diferencias respecto del subgrupo GC sin SM (Figura 3). De forma similar, el subgrupo GC sin SM ($n = 74$) presentó significativamente mayores niveles de 25OHD respecto

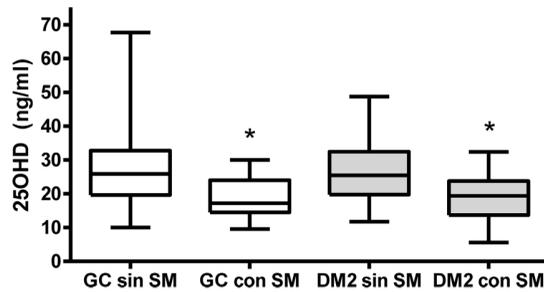


Figura 3. Niveles de 25OHD en pacientes del grupo DM2 con SM y sin él. El * indica diferencias significativas respecto del grupo sin SM.

del subgrupo GC con SM ($n = 15$) (25,9 ng/ml [19,6-32,7]; 17,2 ng/ml [14,5-24,0]; $p < 0.05$).

De acuerdo con el análisis de regresión logística univariado para la deficiencia de 25OHD ($< 20 \text{ ng/ml}$), los resultados indicaron una asociación significativa con las siguientes variables: condición diabetes, glucemia, IMC, obesidad ($IMC > 30$), HDL y la presencia de SM (Tabla 2).

Sin embargo, en el modelo de regresión logística multivariado, solo la presencia de SM presentó asociación negativa significativa con la deficiencia de 25OHD ($< 20 \text{ ng/ml}$) (OR=4,0480, IC95% 1,4864-11,6890; $p = 0.0074$).

Tabla 2. Cociente de probabilidad (OR) para deficiencia de 25OHD (<20 ng/ml)

	OR	IC95%	p
Regresión logística univariada			
Edad	1,0120	0,9909-1,0345	ns
Sexo (masculino)	1,2609	0,6712-2,3578	ns
Diabetes (Sí)	2,6566	1,4747-4,8784	0,0013
Glucemia	1,0137	1,0063-1,0220	0,0005
IMC	1,0077	1,0023-1,0133	0,0051
Obesidad (IMC >30)	2,3763	1,1258-5,1981	0,0258
HDL	0,9716	0,9480-0,9938	0,0160
TG	1,0035	0,9995-1,0078	0,0881
Cociente TG/HDL	1,0061	0,9997-1,0126	0,0632
Síndrome metabólico (Sí)	4,2484	2,3208-7,9783	<0,0001
Calcemia	0,9843	0,9624-1,0066	ns
Regresión logística multivariada			
Síndrome metabólico (Sí)	4,0480	1,4864-11,6890	0,0074

Discusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran una alta prevalencia de hipovitaminosis D, tanto en controles como en pacientes diabéticos. El 84,3% del grupo DM2 y 70,8% del GC presentaron niveles insuficientes de 25OHD y el 50,9% del grupo DM2 y el 28,1% del CG presentaron niveles de deficiencia. Los resultados del GC son similares a los hallados previamente por otros autores.¹ Los pacientes diabéticos presentaron menores niveles de 25OHD, con mayor porcentaje de deficiencia severa y menor de niveles óptimos respecto del GC, hallazgos comparables con los observados en estudios en mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2.¹⁷

Como era esperable, el IMC fue mayor en el grupo DM2. Esto podría explicar parcialmente los menores niveles de 25OHD encontrados en los pacientes diabéticos. El incremento en la adiposidad ha sido consistentemente asociado con niveles plasmáticos disminuidos de 25OHD y resultados cardiometabólicos adversos, aunque los mecanismos subyacentes de la relación con 25OHD son inciertos. Se ha postulado que los individuos con sobrepeso presentan menores niveles de 25OHD debido a su alta solubilidad en lípidos y al consi-

guiente secuestro en el tejido adiposo dando lugar a una disminución de su biodisponibilidad.⁴ Una explicación alternativa es que la adiposidad sería un factor de confusión, dado que los pacientes con sobrepeso u obesidad realizarían menores niveles de actividad física con la consiguiente menor exposición solar y síntesis de vitamina D. Por otra parte, algunos datos experimentales han sugerido que la deficiencia de vitamina D podría favorecer la mayor adiposidad mediante el incremento de los niveles de PTH y mayor flujo de calcio hacia el interior de los adipocitos, incrementando la adipogénesis. Además, la depleción de vitamina D podría desencadenar una excesiva diferenciación de pre-adipocitos hacia adipocitos.¹⁸ Teniendo en cuenta esta relación, evaluamos los niveles de 25OHD en ambos grupos considerando la presencia o no de obesidad, según si el IMC fuese mayor o menor de 30, y encontramos que los pacientes del grupo DM2 presentaron menores niveles de 25OHD respecto del grupo control, tanto los pacientes obesos como los no obesos.

Aunque varios estudios epidemiológicos sugieren una relación entre los niveles de 25OHD y el control glucémico en pacientes diabéticos, los ensayos clínicos al respecto muestran resultados controvertidos.¹⁹ En



nuestro estudio no encontramos asociación entre los niveles de 25OHD y la HbA1c.

El SM se define como la asociación de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. La asociación entre los niveles de 25OHD y SM ha sido previamente estudiada en diferentes poblaciones y se confirmó una relación inversa.²⁰ Además, la hipovitaminosis D y la elevación de PTH pueden intervenir en la etiología de SM, ya que los niveles de 25OHD han sido relacionados inversamente con la glucemia en ayunas, la adiposidad y la regulación de la presión arterial.²¹ Por tal motivo, subdividimos ambos grupos en función de la presencia o no de SM y encontramos menores niveles de 25OHD en los pacientes que cumplían los criterios diagnósticos de SM, independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

Varios estudios han reportado diferentes valores sobre los niveles suficientes de vitamina D teniendo en cuenta marcadores del remodelado óseo, PTH y DMO. Sin embargo, el valor de corte es aún controvertido.^{16,22} Un estudio reciente ha demostrado que la concentración de PTH se suprime hasta su nadir una vez que la 25OHD alcanza una concentración de 20 ng/ml.²³ Considerando esta controversia y el bajo porcentaje de pacientes con niveles superiores a 30 ng/ml, realizamos una regresión logística univariada utilizando 20 ng/ml como nivel de corte para los niveles de 25OHD y hallamos una asociación significativa entre la deficiencia de 25OHD y la presencia de diabetes mellitus, la obesidad (IMC>30) y el SM. Sin embargo, tras el análisis multivariado solo la presencia de SM mostró una asociación negativa significativa con la deficiencia de 25OHD, en consonancia con los niveles de 25OHD hallados en ambos grupos, DM2 y GC, según la presencia o no de SM. Estos datos son comparables con lo descrito previamente en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2: los valores de 25OHD fueron significativamente menores en aque-

llos que reunían los criterios de SM (con SM: 21,74 ng/ml vs. sin SM: 24,96 ng/ml) y, luego del análisis multivariado, los efectos adversos de la hipovitaminosis D fueron significativos cuando el IMC fue ≥ 24 incrementando el riesgo de SM (OR 2,02, IC95% 1,10-3,79). Los autores proponen que la hipovitaminosis D en este subgrupo de pacientes con diabetes mellitus podría incrementar el riesgo de padecer SM.²⁴ Sin embargo, creemos que nuestro estudio, al ser de corte transversal, carece de la potencia necesaria para establecer una relación causal entre deficiencia de 25OHD y el SM. Asimismo, la importancia de nuestros hallazgos radica en la relación hallada entre deficiencia de 25OHD, diabetes mellitus tipo 2 y SM en nuestra población.

Entre las limitaciones de este trabajo se puede mencionar el bajo número de pacientes con SM hallados en el grupo control. Además, se destaca la falta de determinación de insulinemia y estimación del índice HOMA-IR, como parámetro de resistencia a la insulina. Sin embargo, algunos estudios demostraron que el cociente TG/HDL es mejor predictor de resistencia a la insulina en el tamizaje de SM.²⁵

En conclusión, nuestros datos demuestran una elevada prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a expensas, principalmente, del elevado porcentaje de pacientes que padecen SM. En consonancia y analizando toda la muestra bajo estudio, el SM incrementa cuatro veces el riesgo de deficiencia de vitamina D independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: agradecemos a los profesionales del Laboratorio del Hospital Español de Rosario por la asistencia técnica en las determinaciones bioquímicas. Este trabajo fue financiado por la Fundación Craveri.

Referencias

- Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014; 111:23-45.
- Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58:337-42.
- Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev* 2006; 64:479-86.
- Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:690-3.
- Talaei A, Mohamadi M, Adgi Z. The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5:8.
- Maestro B, Molero S, Bajo S, Davila N, Calle C. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Cell Biochem Funct* 2002; 20:227-32.
- Sergeev IN, Rhoten WB. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line. *Endocrinology* 1995; 136:2852-61.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-53.
- Song Y, Wang L, Pittas AG, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2013; 36:1422-8.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2017-29.
- Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int* 2007; 71:134-9.
- de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, et al; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care* 2008; 31:701-7.
- Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC; RECORD trial group. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomized placebo-controlled trial in older people. *Age Ageing* 2009; 38:606-9.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:S1-135.
- Al Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al; Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120:1640-5.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911-30.
- Raska I Jr, Rasková M, Zikán V, Skrha J. High Prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Prague Med Rep* 2016; 117:5-17.
- Wood RJ. Vitamin D and adipogenesis: new molecular insights. *Nutr Rev* 2008; 66:40-6.
- Krůl-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S. The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2017; 176:R1-14.
- Parker J, Hashmi O, Dutton D, et al. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65:225-36.
- Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1196-9.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of



- Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:53-8.
23. Lee DY, Jee JH, Cho YY, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D cutoffs for functional bone measures in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2017; 28:1377-84.
 24. Pan GT, Guo JF, Mei SL, et al. Vitamin D deficiency in relation to the risk of metabolic syndrome in middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2016; 62:213-9.
 25. Salazar MR, Carbajal HA, Espeche WG, et al. Relation among the plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol concentration ratio, insulin resistance, and associated cardio-metabolic risk factors in men and women. *Am J Cardiol* 2012; 109:1749-53.