



Doctorado en Ciencias de la Salud

**RELACIÓN ENTRE EL DÉFICIT DE VITAMINA D Y EL SÍNDROME
METABÓLICO EN POBLACIÓN ADULTA DE LA COMUNIDAD DE
MADRID**

Tesis Doctoral presentada por:

Antonio Gradillas García

Directores: Dra. J. Álvarez Hernández

Dr. J. A. Rubio García

Alcalá de Henares, año 2015

Dedicado a mi familia.

AGRADECIMIENTOS:

Este trabajo es fruto del esfuerzo y dedicación de muchas personas, por ello no puedo dejar de expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas que, de una u otra manera, han contribuido a que llegara a su fin.

A mis directores:

Dra. Julia Álvarez Hernández: Gracias. Gracias por haberme dado la oportunidad de investigar, por compartir conmigo su valiosa experiencia, por guiarme a lo largo de este magnifico proyecto y por confiar en mí para llevarlo a cabo.

Dr. José Antonio Rubio García: por su paciencia y optimismo, por su tiempo y dedicación, por las múltiples correcciones y por dar siempre “una vuelta más” a las ideas.

El verdadero mérito de este trabajo es vuestro.

Al Dr. Francisco J. de Abajo, por su inestimable ayuda en el tratamiento estadístico de los datos de esta tesis.

A todos y cada uno de los profesionales del centro de salud Luis Vives: médicos, enfermeras, auxiliares y administrativos. Sería difícil olvidarme de vosotros después de todo el trabajo realizado, sin vuestra ayuda, totalmente altruista, este trabajo nunca hubiera visto la luz.

Dra. Monserrat Uriel, mi tutora durante la residencia, que gracias a su comprensión, apoyo y colaboración pude disponer del tiempo necesario para llevar a cabo este proyecto.

Al Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Laboratorio Central y la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias, por la colaboración y los medios prestados.

A todos los participantes del estudio, que gracias a su desinteresada colaboración, han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	13
1.1- SÍNDROME METABÓLICO.....	14
1.1.1- HISTORIA DEL SÍNDROME METABÓLICO	15
1.1.2- CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO	16
1.1.3- FISIOPATOLOGIA DEL SÍNDROME METABÓLICO.....	13
1.1.4- MEDIDA DE LA RESISTENCIA INSULÍNICA.....	26
1.2- VITAMINA D	29
1.2.1- FUENTES DE VITAMINA D	29
1.2.2- METABOLITOS DE LA VITAMINA D.....	30
1.2.3- METABOLISMO DE LA VITAMINA D.....	32
1.2.4- FUNCIONES Y ACCIÓN BIOLÓGICA DE LA VITAMINA D.....	35
1.2.4.1- Sobre el metabolismo fosfocálcico.....	35
1.2.4.2- Efecto intestinal.....	36
1.2.4.3- Efecto óseo	37
1.2.4.4- Efecto renal.....	39
1.2.4.5- Efecto pancreático	40
1.2.5- EXPOSICIÓN SOLAR Y PRODUCCIÓN DE VITAMINA D.....	41
1.2.6- FUENTES ALIMENTARIAS DE VITAMINA D.....	42
1.2.6.1- Alimentos de origen animal.....	42
1.2.6.2- Alimentos de origen vegetal.....	43
1.2.7- PREVALENCIA DE DÉFICIT DE VITAMINA D.....	45
1.2.8- RECOMENDACIONES SOBRE LA INGESTA DIETARIA ADECUADA DE VITAMINA D.....	47
1.3- SÍNDROME METABÓLICO: RELACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D	51
1.3.1- HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD VASCULAR: ASOCIACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D	51
1.3.2- DIABETES: ASOCIACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D.....	53
1.3.2.1- Diabetes tipo 1	54

1.3.2.2- Diabetes tipo 2.....	55
1.3.3- OBESIDAD: ASOCIACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D.....	55
1.3.4- SÍNDROME METABÓLICO: ASOCIACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D.....	56
2. OBJETIVOS	58
2.1-OBJETIVO PRINCIPAL.....	59
2.2- OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	59
3. METODOLOGÍA.....	60
3.1- HIPÓTESIS DE TRABAJO	61
3.2- PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL	61
3.3- SUJETOS DEL ESTUDIO.....	62
3.3.1- CRITERIOS DE INCLUSIÓN	62
3.3.2- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	62
3.4- TIPO DE ESTUDIO	63
3.5- EMPLAZAMIENTO	64
3.6- RECOGIDA DE DATOS y VARIABLES DEL ESTUDIO	65
3.6.1- REGISTRO DE DATOS DEMOGRÁFICOS.....	65
3.6.2- HISTORIA DIETÉTICA Y ESTIMACIÓN DE CONSUMO DE VITAMINA D	66
3.6.3- DATOS ANTROPOMÉTRICOS	67
3.6.4- DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS.....	69
3.7- PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	70
3.8- PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA	72
3.9- CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES	73
3.10- FINANCIACIÓN DEL TRABAJO Y MEDIOS CON LO QUE SE CONTÓ.	74
4. RESULTADOS	75
4.1- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO	76
4.2- VITAMINA D Y ESTRATIFICACIÓN DEL DÉFICIT DE LA POBLACIÓN INCLUIDA	82

4.3 DESCRIPCIÓN SÍNDROME METABÓLICO	85
4.4 CONSUMO DE VITAMINA D.....	88
4.5 VITAMINA D Y VARIABLES FISIOLÓGICAS ASOCIADAS.....	89
4.6 SÍNDROME METABÓLICO Y VARIABLES FISIOLÓGICAS ASOCIADAS..	94
4.7 ASOCIACIÓN VITAMINA D Y COMPONENTES DEL SM.....	96
4.8 ASOCIACIÓN DE VITAMINA D Y SM	100
4.9 ASOCIACIÓN DE VITAMINA D Y VARIABLES DEPENDIENTES DEL SM	102
4.10 ASOCIACIÓN CONSUMO MEDIO DE VITAMINA D Y CONCENTRACIONES DE VITAMINA D	109
4.11 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE GRUPOS DE SUJETOS: INCLUIDOS EN EL ESTUDIO VS NO INCLUIDOS Y ACOMPAÑANTES VS CONSULTORES.....	110
5. DISCUSIÓN	113
5.1- CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	115
5.2- SÍNDROME METABÓLICO.....	118
5.3- DÉFICIT DE VITAMINA D	124
5.4- CONSUMO DE VITAMINA D	127
5.5- ASOCIACIÓN DÉFICIT DE VITAMINA D Y SÍNDROME METABÓLICO	130
5.6- DÉFICIT DE VITAMINA D Y COMPONENTES DEL SM.....	133
5.7- LIMITACIONES DEL ESTUDIO	136
6. CONCLUSIONES	137
7. GLOSARIO	140
8. ANEXOS.....	143
8.1- ANEXO I: Consentimiento informado del estudio clínico	144
8.2- ANEXO II: Planilla encuesta de consumo. Frecuencia semicuantitativa	150
8.3- ANEXO III: Planilla encuesta de consumo. Registro 3 días	152
9. BIBLIOGRAFÍA.....	154

TABLAS	PÁGINA
Tabla 1.1.1 Definiciones del síndrome metabólico propuestas por la OMS, el EGIR y el ATP-III.....	18
Tabla 1.1.2 Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos.....	21
Tabla 1.1.3 Actualización de la definición ATP-III propuesta en 2005 por la American Heart Association y por el National Heart, Lung, and Blood Institute.....	22
Tabla 1.2.1 Principales fuentes de vitamina D, cantidades y equivalencia (UI).....	44
Tabla 4.1.2.1 Datos de la población estudiada por edades.....	77
Tabla 4.1.2.2 Datos de la distribución por etnias de la población.....	78
Tabla 4.1.2.3 Distribución por situación laboral de la muestra.....	79
Tabla 4.1.2.4 Distribución por antecedentes personales de la muestra.....	79
Tabla 4.1.2.5 Datos antropométricos de la población.....	80
Tabla 4.1.2.6 Datos analíticos del perfil glucémico.....	80
Tabla 4.1.2.7 Datos analíticos de la función renal.....	81
Tabla 4.1.2.8 Datos analíticos de la función hepática.....	81
Tabla 4.1.2.9 Datos analíticos de bioquímica general.....	81
Tabla 4.1.2.10 Datos analíticos del perfil lipídico.....	81
Tabla 4.2.1 Concentraciones en sangre de 25 OH-VitD de la población.....	82
Tabla 4.2.3 Prevalencia de déficit de vitamina D por rango de edad en todo el grupo.....	84
Tabla 4.2.4 Porcentaje de déficit de Vitamina D en varones por rango de edad.....	84
Tabla 4.2.5 Porcentaje de déficit de Vitamina D en mujeres por rango de edad.....	84
Tabla 4.3.1 Datos de prevalencia de cada uno de los criterios del SM.....	86
Tabla 4.3.2 Datos de prevalencia según el número de criterios diagnósticos de SM.....	86
Tabla 4.3.3 Prevalencia de SM por rango de edad.....	87
Tabla 4.3.4 Prevalencia de SM por rango de edad en varones.....	87
Tabla 4.3.5 Prevalencia de SM por rango de edad en mujeres.....	87

Tabla 4.4.1 Consumo en Unidades Internacionales/día (UI/día) de Vitamina D en la población incluida.....	88
Tabla 4.5.1 Comparación de determinaciones de 25 OH-Vit D entre ambos sexos de la población.....	90
Tabla 4.6.1 Síndrome metabólico y edad.....	94
Tabla 4.6.2 Distribución por sexos en el grupo con síndrome metabólico <i>vs</i> no presencia.....	94
Tabla 4.6.3 IMC (Kg/m2) entre ambos grupos, SM <i>vs</i> no SM.....	95
Tabla 4.7.1 Determinaciones de 25 OH-VitD (ng/mL) y diabetes mellitus (DM).....	96
Tabla 4.7.2 Determinaciones de 25 OH-VitD (ng/mL) y hipertensión arterial.....	97
Tabla 4.7.3 Determinaciones de 25 OH-VitD y hipertrigliceridemia entre ambos sexos.....	98
Tabla 4.7.4 Determinaciones de 25 OH-VitD y obesidad central.....	98
Tabla 4.7.5 Determinaciones de 25 OH-VitD y HDL bajo entre ambos sexos.....	99
Tabla 4.8.1.1 Asociación de vitamina D y síndrome metabólico.....	100
Tabla 4.8.2.1 Riesgo de presentar síndrome metabólico ajustados por variables.....	101
Tabla 4.11.1 Análisis de las características diferenciales entre grupos: sujetos no incluidos <i>vs</i> incluidos.....	111
Tabla 4.11.2 Análisis de las características diferenciales entre grupos: sujetos consultores y acompañantes.....	112

FIGURAS	PÁGINA
Figura 1.1.1 Translocación grasa.....	24
Figura 1.2.1 Estructuras químicas de la vitamina D.....	31
Figura 1.2.2 Síntesis y metabolismo de la vitamina D y mecanismos de acción en la regulación del metabolismo fosfocálcico.....	34
Figura 1.2.3 Metabolismo calcio-fósforo y su regulación mediante la PTH y la vitamina D.....	38
Figura 3.5.1 Distribución por edades de la población del centro de salud Luis Vives.....	65
Figura 4.1.1.1 Desarrollo del periodo de reclutamiento.....	76
Figura 4.1.2.1 Histograma de frecuencia de edad en años.....	77
Figura 4.1.2.2 Distribución por sexo de la muestra.....	78
Figura 4.2.1 Histograma de frecuencia de concentraciones en sangre de 25 OH-VitD.....	82
Figura 4.2.2 Distribución según la estratificación de porcentaje de déficit de 25 OH-VitD de la muestra.....	83
Figura 4.3.1 Distribución según el porcentaje de SM.....	84
Figura 4.5.1 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y edad.....	89
Figura 4.5.2 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-Vit D e IMC.....	91
Figura 4.5.3 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y PTH.....	92
Figura 4.5.4 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y momento de extracción.....	93
Figura 4.9.1 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y glucemia.....	102
Figura 4.9.2 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y HbA1c.....	103
Figura 4.9.3 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y Resistencia a la insulina: índice HOMA.....	104
Figura 4.9.4 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y cintura.....	105
Figura 4.9.5 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y tensión arterial media.....	106
Figura 4.9.6 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y triglicéridos.....	107

Figura 4.9.7 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y HDL-c.....108

Figura 4.10.1 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y consumo medio de vitamina D.....109

1. INTRODUCCIÓN

1.1- SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) se ha constituido como un problema sanitario creciente en el siglo XXI. Se trata de una entidad clínica definida por un conjunto de alteraciones metabólicas y vasculares (obesidad central, hipertensión, dislipemia, hiperglucemia, resistencia insulínica y estado protrombótico) agrupados en un mismo individuo, que condicionan un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus. La resistencia insulínica (RI) es la hipótesis más aceptada para explicar la etiopatogenia del síndrome.

Son varios los factores involucrados en el desarrollo de la RI. La interacción entre genes y ambiente es determinante en la evolución de sobrepeso y obesidad, así como en el desarrollo de la RI. La importancia del diagnóstico de la RI estriba en identificar aquellos sujetos que puedan presentar este síndrome, en su forma completa o algunos de sus constituyentes, por su relación directa con el aumento de la morbi - mortalidad cardiovascular¹.

Existen varios procedimientos para establecer el diagnóstico de RI en los casos de sospecha clínica, métodos directos, de mayor complejidad y métodos indirectos, más abordables en la práctica clínica. Sin embargo, el diagnóstico de esta entidad es difícil porque a lo largo de la última década, los criterios diagnósticos del SM han ido cambiando. Esta circunstancia ha hecho muy difícil tener datos de su prevalencia. Se hace necesario armonizar los criterios diagnósticos atendiendo al consenso recientemente publicado por la International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, el National Heart, Lung and Blood Institute, la American Heart Association, la World Heart Federation, la Internacional Atherosclerosis Society y la International Association for the Study of Obesity. Existe evidencia científica de que los pacientes identificados con elevado riesgo cardiometabólico, se ven beneficiados por realizar modificaciones en su

estilo de vida con el objetivo fundamental de reducir peso, entre el 5% al 10%; aumentar la actividad física de forma regular y modificar los hábitos de vida no saludables: tabaquismo, selección de alimentos, lugar de ingesta y formas de cocinar entre otros ^{1,2}.

Por todo esto se aboga por el desarrollo de programas de prevención de SM que tengan como base las medidas para implementar un estilo de vida saludable.

1.1.1- HISTORIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

El SM no es una enfermedad nueva; su descripción tuvo lugar hace al menos 80 años por parte de Kylin, un médico sueco que definió la asociación entre hipertensión, hiperglucemia y gota³. Marañón, el fundador de la endocrinología moderna en España, señaló de manera explícita que «la hipertensión arterial es un estado prediabético... este concepto también se aplica a la obesidad... y debe haber alguna forma de predisposición de carácter general para la asociación de la diabetes (del adulto) con la hipertensión arterial, la obesidad y quizá también con la gota... de manera que la dieta es esencial para la prevención y el tratamiento de todas estas alteraciones»⁴. En 1947, Vague publicó un artículo ya clásico, en el que se llamaba la atención sobre el hecho de que el fenotipo de obesidad con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior del cuerpo (obesidad de tipo androide o masculino) se asociaba con las alteraciones metabólicas que se observaban en la diabetes tipo 2 y la enfermedad cardiovascular (ECV)⁵. Veinte años después, Avogaro et al., documentaron la aparición simultánea de obesidad, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e hipertensión⁶. La importancia clínica del SM fue destacada de nuevo 20 años después por Reaven⁷, que describió la presencia de un conjunto de alteraciones metabólicas cuyo rasgo fisiopatológico central era la resistencia a la insulina. Reaven denominó a este cuadro «síndrome X» pero, de manera

sorprendente, no incluyó la obesidad en él; sin embargo, la obesidad se ha recogido en el concepto de síndrome metabólico en todas las definiciones posteriores^{1-8,11}.

1.1.2- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

Desde la primera definición oficial del SM realizada por el Grupo de Trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸ en 1999, se han propuesto diversas definiciones alternativas. Las más aceptadas han sido las elaboradas por el European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)⁹ y por el Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Education Program (NCEP)¹⁰. Un aspecto central en la definición del síndrome metabólico propuesta por la OMS era la descripción biológica y fisiológica de la resistencia a la insulina¹¹. Sin embargo, posteriormente se identificaron varias limitaciones a la definición propuesta por la OMS, la más importante de las cuales se refería a la necesidad de la técnica del «pinzamiento» euglucémico para determinar la sensibilidad frente a la insulina. Esta complicada técnica hizo que fuera prácticamente imposible el uso de esta definición, tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos.

Considerando que la definición de la OMS podría ser demasiado compleja para su aplicación en múltiples contextos, dado que se basaba principalmente en la resistencia frente a la insulina, el EGIR desarrolló una versión modificada de esta definición para que se pudiera utilizar con mayor facilidad. Esta nueva versión se basaba en las concentraciones de insulina en ayunas en lugar de en la técnica del «pinzamiento» euglucémico hiperinsulinémico para determinar la resistencia a la insulina⁹ (tabla 1.1.1) del EGIR todavía mantenía la resistencia frente a la insulina como un componente esencial, dado que

se consideraba que dicha resistencia constituía el principal determinante etiológico del síndrome metabólico. No obstante, estos investigadores limitaron el uso de la definición del SM a los casos en que se pudiera cuantificar, de manera sencilla y fiable, la resistencia frente a la insulina. Por tanto, los pacientes con diabetes fueron excluidos de esta definición, dado que la disfunción de las células beta que caracteriza a la diabetes tipo 2 hace que las estimaciones de la sensibilidad a la insulina carezcan de fiabilidad. La definición del EGIR también introdujo el perímetro de la cintura (94 cm en los varones y 80 cm en las mujeres) como medida de la adiposidad. Dos años después, el NCEP introdujo la definición ATP-III¹⁰ (tabla 1.1.1). Propuesta para su aplicación en la práctica clínica, esta definición no incluía una cuantificación específica de la sensibilidad a la insulina y adoptó un abordaje menos «glucocéntrico», considerando por igual todos los componentes del síndrome metabólico. El parámetro de cuantificación de la obesidad seguía siendo el perímetro de la cintura, aunque con valores umbral superiores a los utilizados en la definición del EGIR (102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres).

Tabla 1.1.1**Definiciones del síndrome metabólico propuestas por la OMS, el EGIR y el ATP-III**

OMS, 1999	EGIR, 1999	ATP-III, 2001
Diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa o resistencia frente a la insulina	Resistencia a la insulina o hiperinsulinemia (únicamente a las personas no diabéticas)	
Más dos o más de los factores siguientes	Más dos o más de los factores siguientes	Tres o más de los factores siguientes
1-Obesidad: IMC > 30 Kg/m ² o CCC > 0.9 en Las mujeres y 0.85 en hombres	1- Obesidad central: PC >94 cm en los Varones ó >80 en las mujeres	1- Obesidad central: PC > 102 cm en los varones ó >88 cm en las mujeres
2- Dislipemia Tg> 1,7 mmol/ ó cHDL< 0,9 en los varones ó < 1,0 en las mujeres	2- Dislipemia: Tg > 2,0 mmol/l ó cHDL < 1,0	2- Hipertrigliceridemia: Tg > 1,7 mmol/l
3- Hipertensión: presión arterial > 140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo	3- Hipertensión: presión arterial >140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo	3- disminución del cHDL: <1.0mmol/l en los varones ó <1,3 mmol/l en las mujeres
4- Microalbuminuria: excreción albúmina>20 microg/min	4-Glucemia en ayunas >6,1 mmol/l	4- Hipertensión: Presión Arterial >130/85 mmHg o tratamiento antihipertensivo
		5- Glucemia en ayunas > 6,1 mmol/l

OMS: Organización Mundial de la Salud; EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance; ATP-III: Adult Treatment Panel III; IMC: índice de masa corporal; CCC: cociente entre el perímetro de la cintura y el perímetro de la cadera; PC: perímetro de la cintura; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Definida como el cuartil superior de la concentración de insulina en ayunas en personas no diabéticas

La definición ATP-III alcanzó una gran popularidad debido a su sencillez. Sus componentes se pueden determinar fácilmente y de manera sistemática en la mayor parte de los contextos clínicos y de investigación. No obstante, a diferencia de lo que ocurría con la definición de la OMS, la definición ATP-III no incorporaba variables proinflamatorias ni protrombóticas como parte de una definición ampliada.

Para complicar todavía más la situación, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) efectuó una modificación de la definición ATP-III. Esta nueva definición estaba basada en la consideración de que la resistencia frente a la insulina constituía el problema básico¹². La AACE recogió cuatro factores como «alteraciones identificativas» del síndrome metabólico: elevación de la concentración de triglicéridos, disminución de la concentración de cHDL, incremento de la PA y aumento de las concentraciones de glucosa, tanto en ayunas como después de la administración de glucosa. Diversos factores como la obesidad, el diagnóstico de hipertensión, la diabetes gestacional, la ECV, los antecedentes familiares de diabetes, la hipertensión, el origen racial extraeuropeo, la edad superior a 40 años y el estilo de vida sedentario fueron considerados elementos que incrementan la probabilidad del síndrome, más que factores de riesgo identificativos básicos. La AACE excluyó la obesidad como componente del síndrome metabólico debido a que consideró que la obesidad central era un factor que contribuye a la aparición de resistencia a la insulina, más que una consecuencia de ésta. Al excluir la obesidad como un componente básico del síndrome metabólico, la definición de la AACE generó numerosas críticas, dada la gran cantidad de datos que sugieren que la obesidad es un factor de riesgo importante para la diabetes tipo 2 y la ECV^{1,2,8,12}.

En 2005, tanto la Federación Internacional de diabetes (IDF)¹ y la American Heart Association/National Heart, Lung y Blood Institute

(AHA/NHLBI)¹³ intentaron conciliar las diferentes definiciones clínicas. A pesar de este esfuerzo, sus recomendaciones contenían diferencias relacionadas con la circunferencia de la cintura. La IDF abandonó el requisito de la OMS de la resistencia a insulina, pero hizo necesaria la presencia de 1 de 5 factores para el diagnóstico, la obesidad abdominal con la medición de la cintura como una herramienta de detección simple, el resto de los criterios eran esencialmente idénticos a los proporcionados por la ATP III. La AHA/NHLBI modificó ligeramente los criterios de ATP III, pero no mantuvo la obesidad abdominal como un factor de riesgo necesario. No hubo acuerdo sobre la definición de obesidad abdominal entre la IDF y la AHA/NHLBI. La IDF recomienda que el umbral de circunferencia de la cintura para definir la obesidad abdominal en personas de origen europeo, debe ser 94 cm para los hombres y 80 cm para las mujeres; la AHA / NHLBI, por el contrario, recomienda puntos de corte de 102 y 88 cm, respectivamente, para los 2 sexos. Los valores de este último son coherentes con las definiciones de la obesidad abdominal encontrado en los Institutos Nacionales de la Salud y Obesidad¹⁴, que equivale a un índice de masa corporal de aproximadamente 30 kg / m² en varones. Los valores de las IDF están más cerca de un índice de masa corporal de 25 kg/m² en hombres. La directriz de la IDF también hizo hincapié en la necesidad de establecer valores diferentes para la medición de la cintura en los distintos grupos étnicos, basados en la relación medida de la cintura (tabla 1.1.2).

Tabla 1.1.2**Valores específicos del perímetro de la cintura en los distintos países/grupos étnicos**

Europeos	Varones ≥ 94 cm Mujeres ≥ 80 cm
Asiáticos del sur	Varones ≥ 90 cm Mujeres ≥ 80 cm
Chinos	Varones ≥ 90 cm Mujeres ≥ 80 cm
Japoneses	Varones ≥ 85 cm Mujeres ≥ 90 cm

Estos valores umbral tienen una consideración de tipo pragmático, pero para establecer su relación con el riesgo se requieren datos más minuciosos. La clasificación se debe realizar según el grupo étnico, no según el país de residencia

Recientemente, la IDF y la AHA / NHLBI han mantenido conversaciones para intentar resolver las diferencias restantes entre las definiciones de síndrome metabólico. Las dos partes llegaron al acuerdo de que la obesidad abdominal no debería ser un requisito previo para el diagnóstico, sino que es 1 de los 5 criterios, de modo que la presencia de cualquier 3 de los 5 factores de riesgo constituye un diagnóstico de SM. Esto daría lugar a la definición actual que se muestra en el (Tabla 1.1.3).

Tabla 1.1.3**Actualización de la definición ATP-III propuesta en 2005 por la American Heart Association y por el National Heart, Lung, and Blood Institute**

La presencia de 3 de los 5 criterios que se recogen a continuación constituye un diagnóstico de SM:

Valores umbral categóricos:

- Incremento del perímetro de la cintura: 102 cm en los varones y 88 cm en las mujeres
- Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos
- Disminución del cHDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDLb
- Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión
- Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia

ATP-III: Adult Treatment Panel III; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Algunos adultos estadounidenses de origen no asiático (p. ej., personas de razas blanca o negra, y de origen hispano) con un incremento marginal del perímetro de la cintura (p. ej., 94-102 cm en los varones y 80-88 cm en las mujeres) pueden presentar una resistencia frente a la insulina con un componente genético importante; en estas personas se pueden conseguir efectos beneficiosos importantes a través de las modificaciones en los hábitos del estilo de vida, de la misma manera que en los varones que presentan incrementos categóricos en el perímetro de la cintura. En las personas de origen asiático-americano parece apropiada la disminución del valor umbral del perímetro de la cintura (p. ej., 90 cm en los varones y 80 cm en las mujeres). Los fibratos y el ácido nicotínico son los fármacos utilizados con mayor frecuencia en los pacientes con elevación de los triglicéridos y con disminución de las concentraciones de cHDL. En los pacientes que toman cualquiera de estos fármacos se presupone la elevación de los triglicéridos y la disminución del cHDL.

1.1.3- FISIOPATOLOGIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

La hipótesis aceptada tradicionalmente para explicar la fisiopatología del SM es la Resistencia Insulínica (RI), que se define como un defecto en la acción de la insulina, que provoca aumento de la insulina basal para mantener la glucemia en un rango normal¹⁵. La insulino resistencia no es una enfermedad, sino más bien traduce un estado “fisiológico”. Aproximadamente un tercio de la población aparentemente sana presentan valores de insulinemia y glucemia, compatibles con resistencia insulínica, que les sitúa en posición de riesgo para desarrollar eventos clínicos patológicos relacionados.

Parece que el principal contribuyente al desarrollo de RI es el exceso de ácidos grasos libres (AGL) circulantes, que derivan de las reservas de triglicéridos (TG) del tejido adiposo, o de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en TG en los tejidos por la lipoproteinlipasa. Sin embargo la RI no está presente en todos los pacientes con SM y por otra parte el 30% de los pacientes adultos no diabéticos son insulino resistentes.

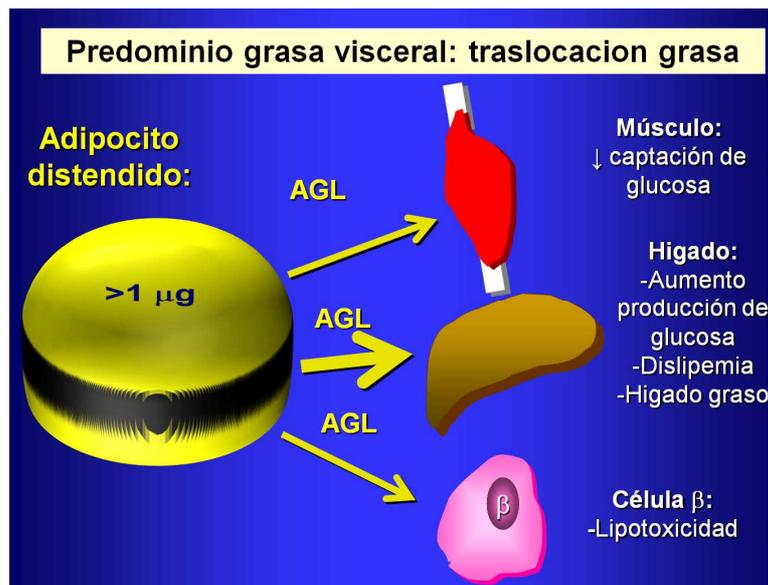
Son varios los factores involucrados en el desarrollo de la RI: factores genéticos, el desarrollo de sobrepeso y obesidad y factores ambientales como el estilo de vida. De estos últimos es de gran interés el papel de la alimentación y el ejercicio físico porque determinadas medidas en este ámbito pueden tener un efecto preventivo en el desarrollo de SM.

Los factores genéticos nos ayudan a explicar porque determinadas etnias, como en áreas de países del sur de Asia, presentan una mayor prevalencia de SM. La heredabilidad es alta, aunque no tiene un patrón de transmisión genética claramente definido pudiendo corresponder, en general a un patrón de carácter poligénico. Los genes investigados son los relacionados con el metabolismo de la

glucosa; la acción de la insulina; la sensibilidad / resistencia a la insulina, el metabolismo lipídico y la obesidad¹⁶.

La RI se correlaciona positivamente con la grasa intraabdominal. Según algunos autores, la RI es la consecuencia de alteraciones en el procesado y almacenamiento de ácidos grasos y triglicéridos. La secuencia fisiopatológica es que los TG se almacenan en los adipocitos pequeños periféricos, pero cuando la capacidad de estos se ve sobrepasada, se acumulan en el músculo y en el hígado, causando la RI en dichos tejidos. Pero también se ha constatado en el estudio de los Indios Pima, el depósito patológico puede hacerse en los adipocitos periféricos anormalmente grandes¹⁷. En condiciones normales se produce un flujo de AGL entre los adipocitos, el hígado y el músculo. En el hígado una parte es oxidada, y la mayoría reesterificada a TG. Este proceso de reesterificación se puede saturar y entonces los Tg se acumulan en el hígado produciendo un hígado graso. El aumento de AGL también se ha implicado en el mecanismo de glucotoxicidad e hiperglucemia consecuente.

Figura 1.1.1: Translocación grasa



Cuando existe un aumento en el flujo de AGL al hígado, en presencia de RI, éste produce un aumento en la síntesis de TG y VLDL ricas en TG y apo B. Sin embargo, en condiciones normales, la insulina inhibe la secreción de VLDL. En el músculo y en el hígado se produce un descenso de la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) por lo que no se aclaran los TG de la VLDL y un acúmulo de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y LDL. Por tanto el aumento del flujo de AGL y la síntesis de TG son los puntos clave en el desarrollo de las alteraciones lipídicas que se identifican en el SM.

Existe controversia para explicar el papel de la RI en el desarrollo del daño vascular y la hipertensión arterial (HTA). Las mayores evidencias muestran que, aunque en la HTA secundaria no está presente la RI, si lo está en hijos normotensos de pacientes hipertensos, lo que apunta a que la HTA es la consecuencia y no la causa. Entre los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de HTA se han identificado: el aumento de la reabsorción renal de sodio a nivel del túbulo contorneado distal, el incremento de la actividad nerviosa simpática por hiperreactividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal que condiciona aumento del intercambio Na/K y aumento en la reabsorción tubular de Na. Sin olvidar las modificaciones del transporte iónico de membrana celular relacionadas con la insulina. Por último hay que recordar el papel mitogénico de la insulina induciendo la proliferación celular vascular de los músculos lisos, por activación del protooncogen c-myc por medio de receptores del factor de crecimiento 1-insulina like (IGF-1). La señalización intracelular de la acción de la insulina depende de dos cascadas principalmente: una vía relacionada con el metabolismo intermediario y la otra con el control de los procesos de crecimiento y la mitosis. Parece que la integridad de la vía de la insulina reguladora del metabolismo celular de la glucosa, es esencial para garantizar las acciones vasodilatadoras de la insulina. La insulina parece causar vasodilatación, al menos en parte, mediante la producción de óxido nítrico. En situaciones de RI primaria, cuando

ocurre en las células endoteliales, puede contribuir a la disfunción endotelial. Aunque no está totalmente demostrado que la desaparición de la vasodilatación inducida por la insulina contribuye a la hipertensión en los estados resistentes a la insulina mediante un aumento de la resistencia vascular periférica. Todo parece apuntar que la RI deteriora la función endotelial y que esta alteración contribuye a la HTA, por desequilibrar el tono vascular hacia la vasoconstricción.

En definitiva la insulina potencia el papel del sodio de la dieta, elevando las cifras de presión arterial aumenta la respuesta a la angiotensina II y facilita la acumulación de calcio intracelular y la hiperplasia de células de músculo liso en la pared vascular¹⁸.

1.1.4- MEDIDA DE LA RESISTENCIA INSULÍNICA

Existen varios procedimientos para establecer el diagnóstico de RI en los casos de sospecha clínica. Distinguimos métodos directos de mayor complejidad y métodos indirectos más abordables en la práctica clínica.

1.-Pinzamiento euglicémico hiperinsulinémico o “Clamp euglicémico”: Se trata de un método directo y existe acuerdo general en considerarla la técnica “patrón oro”. Fue introducido por DeFronzo a finales de los 70¹⁹. Es la técnica más válida para medir la acción de la insulina principalmente porque provee de información acerca de la cantidad de glucosa metabolizada por los tejidos periféricos durante la estimulación con insulina. Básicamente lo que se realiza es inyectar por vía endovenosa una dosis de insulina fija y predeterminada y una infusión variable de glucosa suficiente para lograr niveles sanguíneos normales durante toda la prueba. No obstante, el clamp tiene algunas

desventajas que le impiden aplicarse a grandes poblaciones ya que es una técnica altamente invasiva, requiere instrumental sofisticado, personal entrenado y varias horas de trabajo. Al finalizar la prueba, el paciente debe ser monitorizado durante algún tiempo porque los efectos hipoglicémicos se mantienen por más tiempo aunque la insulina recupere su nivel basal. Por otro lado, se le critica que las condiciones en las que se realiza (muy alta concentración de insulina plasmática con niveles normales de glucosa) no imitan los estados fisiológicos normales.

2. - HOMA (homeostasis model assessment) – CIGMA (continuos infusión of glucose with model assessment) – QUICK (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index): Constituyen un grupo de métodos indirectos diseñados como modelos matemáticos, basados en datos fisiológicos obtenidos de experimentos y formulaciones matemáticas, que describen las relaciones entre la glucosa y la insulina. La forma más simple es medir la homeostasis basal mediante las concentraciones en ayunas de la glucosa y la insulina con HOMA, requiere solo una extracción basal, aunque según algunos autores la reproducibilidad es variable y dependiente de grado de función de la célula beta. Estos modelos han sido comparados y validados con el método del clamp, con la prueba de tolerancia a la insulina. Son métodos simples, baratos y no invasivos lo que constituye una gran ventaja pero se les critica por presentar una gran variabilidad y por calcular índices de sensibilidad²⁰. Este modelo ha sido actualizado con algunas adaptaciones fisiológicas a un ordenador, versión HOMA 2. Esta versión proporciona un índice más exacto, representa las variaciones en la resistencia de glucosa hepática y periférica, es decir, la reducción en la supresión de la producción de glucosa hepática por hiperglucemia y la reducción de la absorción de la glucosa periférica. Tiene el inconveniente que solo un rango específico de valores son aceptables para el cálculo. En la práctica clínica, esta limitación hace difícil la gestión de los resultados de la insulina fuera de los límites y la necesidad de un PC (personal computer) para ejecutar el

programa. Además tiene soluciones no lineales y la forma correcta de utilización es para comparar HOMA con otros modelos²¹.

La selección de uno de estos métodos debería observar:

1.- Conseguir concentraciones elevadas de insulina y suficientes para estimular el metabolismo de la glucosa y detectar pequeñas diferencias en la sensibilidad de la captación de la glucosa mediada por la insulina.

2.- Distinguir entre sensibilidad hepática y periférica.

3.- Que la medida se realice en situaciones de estabilidad metabólica.

4.- Que se apoye en asunciones conceptuales fisiológicas del sistema de la glucosa.

5.- Debe permitir comparaciones intraindividuales, interindividuales, no ser invasivo y ser barato.

La realidad es que no existe ningún método perfecto para la estimación de la sensibilidad a la insulina que nos permita definir la RI, si bien es cierto que en la actualidad el más utilizado en grandes estudios de población es el HOMA.

1.2- VITAMINA D

Tradicionalmente, la vitamina D se ha vinculado con la salud mineral ósea, y es bien conocido que su deficiencia conduce al raquitismo en la infancia y a la osteomalacia en la edad adulta²². Sin embargo, en la actualidad se ha reconocido la necesidad de una adecuada concentración de vitamina D para el óptimo funcionamiento de diferentes órganos y tejidos del organismo, como el sistema cardiovascular²³. Los receptores de la vitamina D están presentes en una gran variedad de estirpes celulares, de entre las que cabe citar a los miocitos, los cardiomiocitos, la célula pancreática beta, la célula endotelial, las neuronas, las células inmunitarias y los osteoblastos²². En este contexto es obligado mencionar que la deficiencia o la insuficiencia de vitamina D es una situación altamente prevalente en la población, incluidos los niños y los adultos jóvenes²².

1.2.1- FUENTES DE VITAMINA D

La vitamina D existente en el organismo tiene dos orígenes: endógeno y exógeno.

FUENTE ENDÓGENA: El colesteciferol puede ser sintetizado en las capas basal y espinosa de la epidermis a partir del 7-dehidrocolesterol (provitamina D3), por irradiación ultra violeta (UV). También se puede encontrar 7-dehidrocolesterol en la dermis, aunque en cantidades muy pequeñas²⁴. La provitamina D3 da lugar a la previtamina D3 la cual es inestable y, posteriormente, se isomeriza a la forma estable de vitamina D3²⁵.

FUENTE EXÓGENA: La dieta aporta vitamina D en forma de: colecalciferol o vitamina D3 de origen animal y ergocalciferol o vitamina D2 presente en los vegetales (no pudiendo ser sintetizado por el hombre)²⁶. Hay que destacar que la exposición solar casual es la principal fuente de vitamina D para la mayoría de las personas, incluso en áreas de latitudes lejanas al ecuador²⁷, quedando la dieta en un segundo lugar. Estimando al alza, la exposición solar podría cubrir el 80-90% de los requerimientos corporales de vitamina D en los países soleados²².

1.2.2- METABOLITOS DE LA VITAMINA D

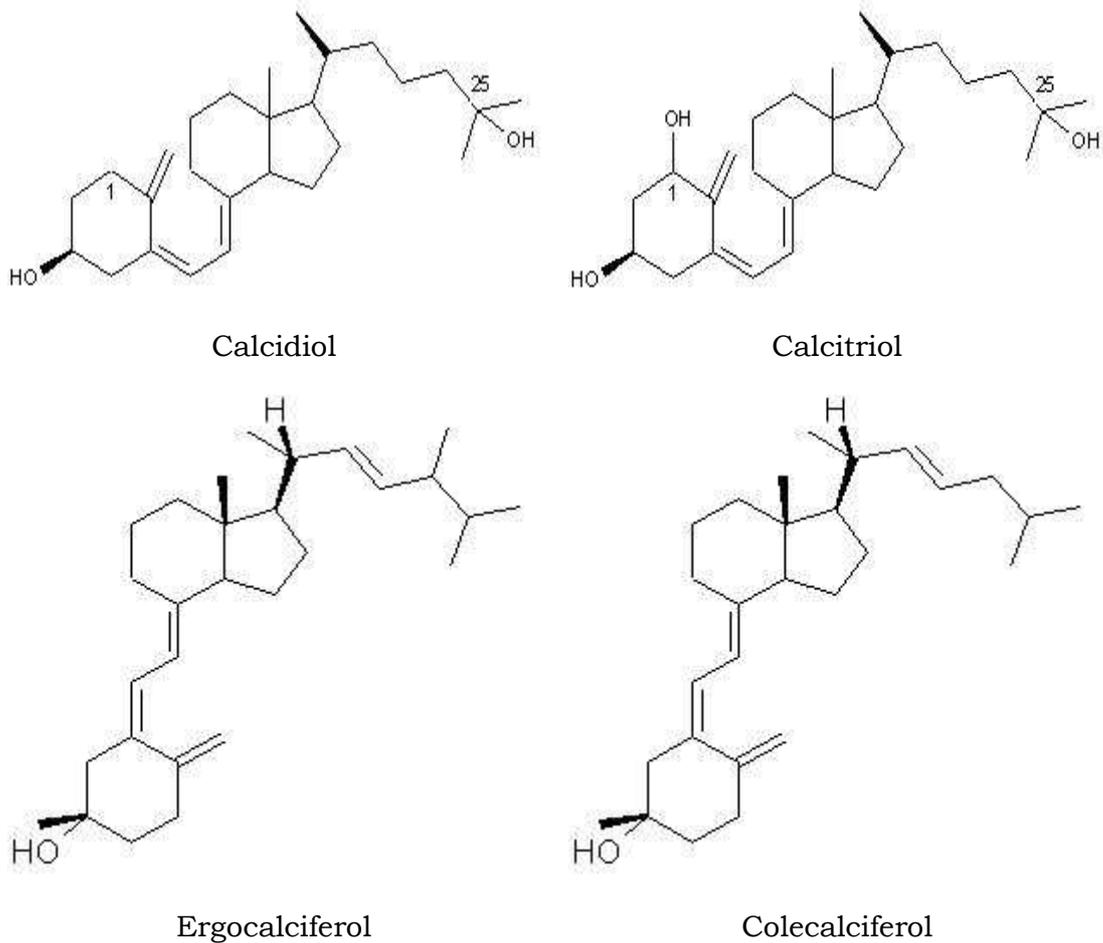
El calcidiol o 25 OH-vitamina D, tiene una ínfima capacidad para unirse a los receptores de vitamina D y, por tanto, para tener una respuesta biológica eficaz. Sin embargo, su medida indica el estado nutricional de vitamina D en el organismo²⁸. Los valores de calcidiol se ven afectados por la exposición solar, la dieta y por múltiples procesos: digestivos (síndromes de malabsorción, enfermedad gastrointestinal, etc.), hepáticos, síndrome nefrótico, alcohol o determinada medicación.

El calcitriol o 1-25 OH-vitamina D, es diez veces más activo que la vitamina D3 y ejerce sus acciones, principalmente en intestino y hueso, controlando el metabolismo fosfocálcico²⁹. Los valores de calcitriol están regulados por el calcio, magnesio, fósforo, PTH, e incluso existe una autorregulación por él mismo. Concretamente, la concentración de calcio del espacio extracelular produce una modulación de la síntesis del calcitriol. El principal efecto biológico del calcitriol es mantener los niveles séricos de calcio dentro de unos estrechos límites, lo cual es fundamental para salvaguardar la propia vida y que el calcitriol realiza aumentando la absorción intestinal de calcio y favoreciendo la formación de osteoclastos, quienes movilizan las reservas de calcio desde el esqueleto hacia la circulación.

El calcitriol interviene regulando su propia síntesis mediante:

1. El control que ejerce sobre la PTH (principal agonista de la 1α -OHasa).
2. Un mecanismo de retro-alimentación que actúa como regulador negativo de su propia síntesis a nivel renal³⁰.

Figura 1.2.1: Estructuras químicas de la vitamina D



1.2.3- METABOLISMO DE LA VITAMINA D

La vitamina D es considerada una hormona ya que después de ingerida o sintetizada en la piel tiene que metabolizarse –vía hígado y riñón- hasta transformarse en su forma activa que actúa sobre distintos órganos diana (intestino y hueso, principalmente).

El principal metabolito activo, el calcitriol, se produce mayoritariamente en el riñón y ejerce sus acciones sobre los órganos señalados, mediante su unión a receptores. Este metabolito activo es considerado como una auténtica hormona y su precursor, como una prohormona más que como una provitamina³¹.

La vitamina D aportada por la alimentación se incorpora con los ácidos biliares, ácidos grasos libres y otras vitaminas liposolubles a las micelas, absorbiéndose a nivel del duodeno y yeyuno. No requiere digestión previa para su absorción la cual parece efectuarse mediante un mecanismo de difusión pasiva. Ésta resulta ser una absorción lenta e incompleta (del 50 al 80% del contenido alimentario)²⁶.

No existe control sobre esta etapa, de forma que se absorben cantidades tan grandes como sean ingeridas tanto sean vitamina D₂ o vitamina D₃²⁷. Una vez alcanzada la vía linfática en forma de quilomicrones, penetra en la circulación sanguínea unida a una proteína específica, la DBP o VDBP (“vitamin D binding protein”)³⁰.

La vitamina D₃ sintetizada en la piel también se une a este tipo de proteína para ser transportada, a través de la sangre, hasta el hígado donde sufrirá, junto con la vitamina D procedente de la dieta, una transformación posterior.

Desde el punto de vista biológico, la vitamina D es intrínsecamente inactiva y requiere hidroxilaciones sucesivas en hígado y riñón para formar el calcitriol, su forma biológicamente más activa.

Teniendo en cuenta la importancia de la síntesis endógena y del débil contenido en vitamina D2 de la dieta, hay que resaltar que los principales derivados provienen de la vitamina D3²⁶. La vitamina D2 está sujeta a la misma conversión metabólica que la vitamina D3, para formar 25-OHD2 y 1,25(OH)2D2³².

Vía sanguínea, el colecalciferol (procedente de la dieta o sintetizado en la piel) alcanza el hígado, donde sufre la primera hidroxilación en el carbono 25, reacción mediada por la enzima 25 hidroxivitaminaD3-hidroxilasa (25-OHase) dando lugar al calcidiol (25-hidroxivitamina D3 o 25-OHD3)³⁰.

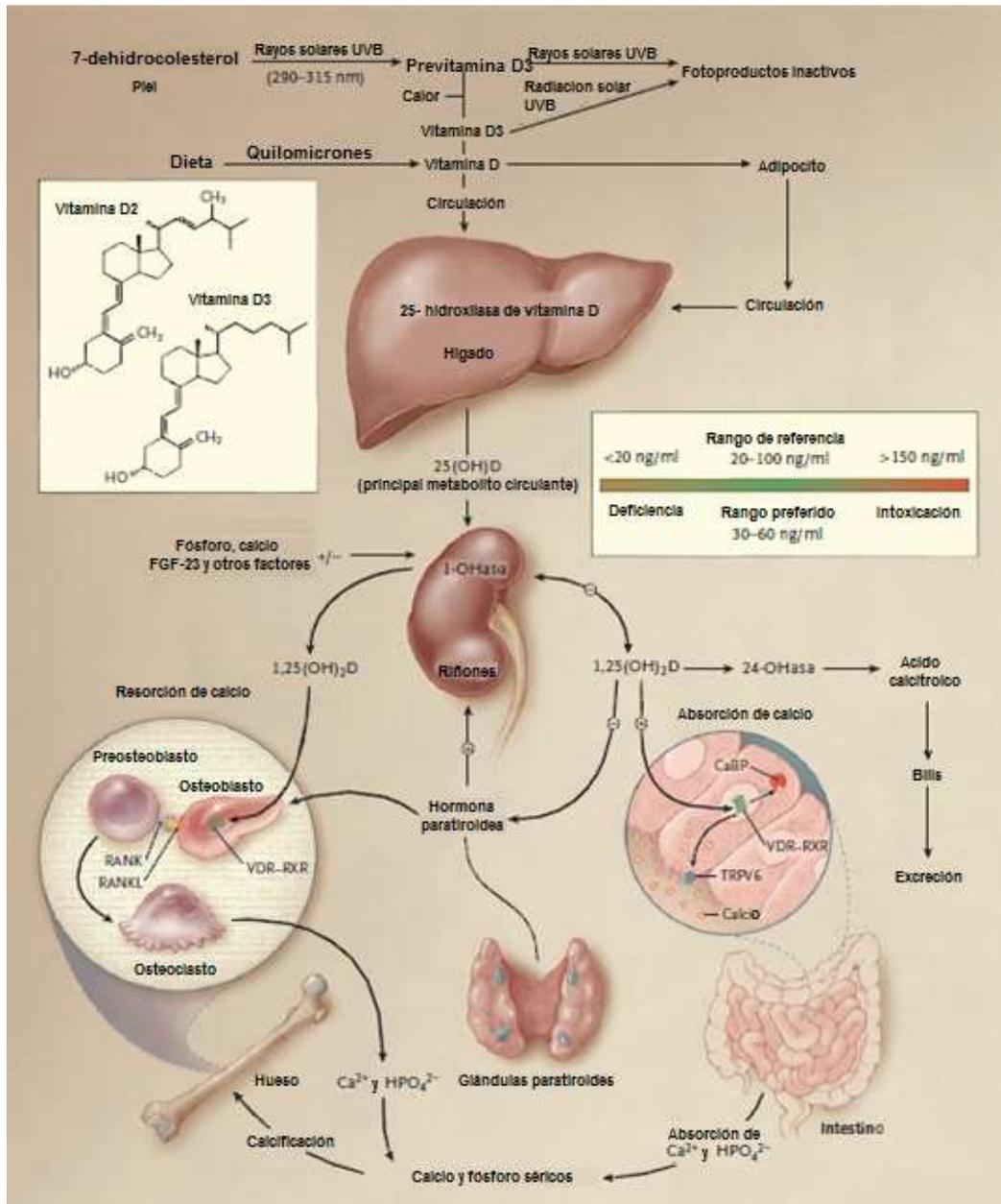
El calcidiol pasa a la sangre unido a la DBP y es transportado al riñón, donde vuelve a sufrir otra hidroxilación, concretamente en la posición 1 α o 24R, dependiendo del metabolismo fosfocálcico, para dar origen al calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3 o 1,25(OH)2D3), el metabolito activo de la vitamina D3, o a la 24,25-vitamina D3 (24R,25-dihidroxivitamina D3 o 24,25(OH)2D3).

La hidroxilación del calcidiol en la posición 1 α se realiza por medio de la 25 hidroxivitaminaD3-1 α -hidroxilasa (1 α -OHasa) que, al igual que la 25-OHasa, es una enzima mono-oxigenasa dependiente³⁰.

Aunque el riñón (concretamente las células del túbulo contorneado proximal) es el principal órgano donde están ubicadas estas hidroxilasas, otros tejidos y células, tales como los macrófagos activados, queratinocitos, intestino, placenta, etc³⁰, pueden llevar a cabo la síntesis del calcitriol. Los queratinocitos no sólo producen calcitriol al incidir los rayos UV solares sobre el 7-dehidrocolesterol, sino que además, partiendo del calcidiol orgánico, sintetizan calcitriol y 24,25-vitamina D3 pero sin contribuir significativamente a los niveles circulantes de estos metabolitos.

A diferencia de la 25-hidroxilación en el hígado, la 1 α -hidroxilación en el riñón se regula según los requerimientos de 1,25(OH)2D3.

Figura 1.2.2: Síntesis y metabolismo de la vitamina D y mecanismos de acción en la regulación del metabolismo fosfocálcico. 25(OH)D: 25- hidroxivitamina D; FGF-23: fibroblast growth factor 23; RANK: receptor activador para el factor nuclear κ B; RANKL: ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B; 1,25(OH)₂D: 1,25-hidroxivitamina D; 1-OHasa: 1 alfa hidroxilasa; VDR: receptor de vitamina D, RXR: receptor de retinoides X; 24-OHasa: 24-hidroxilasa; Ca²⁺: calcio; HPO₄²⁻: fosfato. Adaptado de (22): Holick M F. Vitamin D Deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.



1.2.4- FUNCIONES Y ACCIÓN BIOLÓGICA DE LA VITAMINA D

La vitamina D, junto con la PTH, regula la absorción de calcio y fósforo en el intestino, su reabsorción en el riñón, su transporte al feto, su unión a la estructura proteica del hueso, la actividad de la fosfatasa alcalina, etc.

1.2.4.1- Sobre el metabolismo fosfocálcico

Los órganos diana tradicionales de la vitamina D (intestino, hueso, riñón y glándulas paratiroides) poseen receptores que, ocupados por el calcitriol, desencadenan señales que producen respuestas biológicas relacionadas con la absorción/reabsorción de calcio-fósforo y la resorción/formación del hueso.

La función biológica más importante de la vitamina D sobre el hueso es su contribución a la movilización del calcio óseo en situaciones en las que el calcio dietético es insuficiente para mantener constantes los niveles séricos de calcio.

Aparte de la vitamina D existen otras dos hormonas que intervienen en el metabolismo del calcio: la, ya mencionada, hormona paratiroidea o parathormona (PTH), secretada por la paratiroides y con actividad hipercalcemiante, y la calcitonina, secretada por la tiroides y con actividad hipocalcemiante. Ambas conjuntamente regulan el control homeostático del metabolismo fosfocálcico.

En casos de hipocalcemia, se estimula la secreción de la PTH, lo que conlleva a su vez a la estimulación de la 1α -OHasa renal que cataliza la síntesis de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. El calcitriol aumenta la absorción intestinal del calcio y del fósforo y, en asociación con la PTH, moviliza el calcio óseo. Además, la PTH previene la pérdida renal de calcio, reabsorbiendo más del 98% del calcio filtrado.

Por otro lado, en casos de hipercalcemia, es la secreción de calcitonina la que es estimulada. Ésta frena la resorción ósea de calcio y estimula la excreción urinaria de calcio y fósforo. De este modo la acción conjugada de estas hormonas controla la homeostasis fosfocálcica.

Hay que resaltar que la PTH secretada en respuesta a la hipocalcemia es el principal factor estimulador de la síntesis y secreción del calcitriol, resultando a su vez inhibida por el propio calcitriol (directa e indirectamente). La medición de la concentración de PTH en el suero es útil para el diagnóstico y seguimiento de los diversos tipos de hiperparatiroidismo. Se han descrito modificaciones en la concentración sérica de PTH relacionada con factores como el envejecimiento y la raza de los individuos estudiados, observándose descenso en raza blanca y aumentos en raza negra.

1.2.4.2- Efecto intestinal

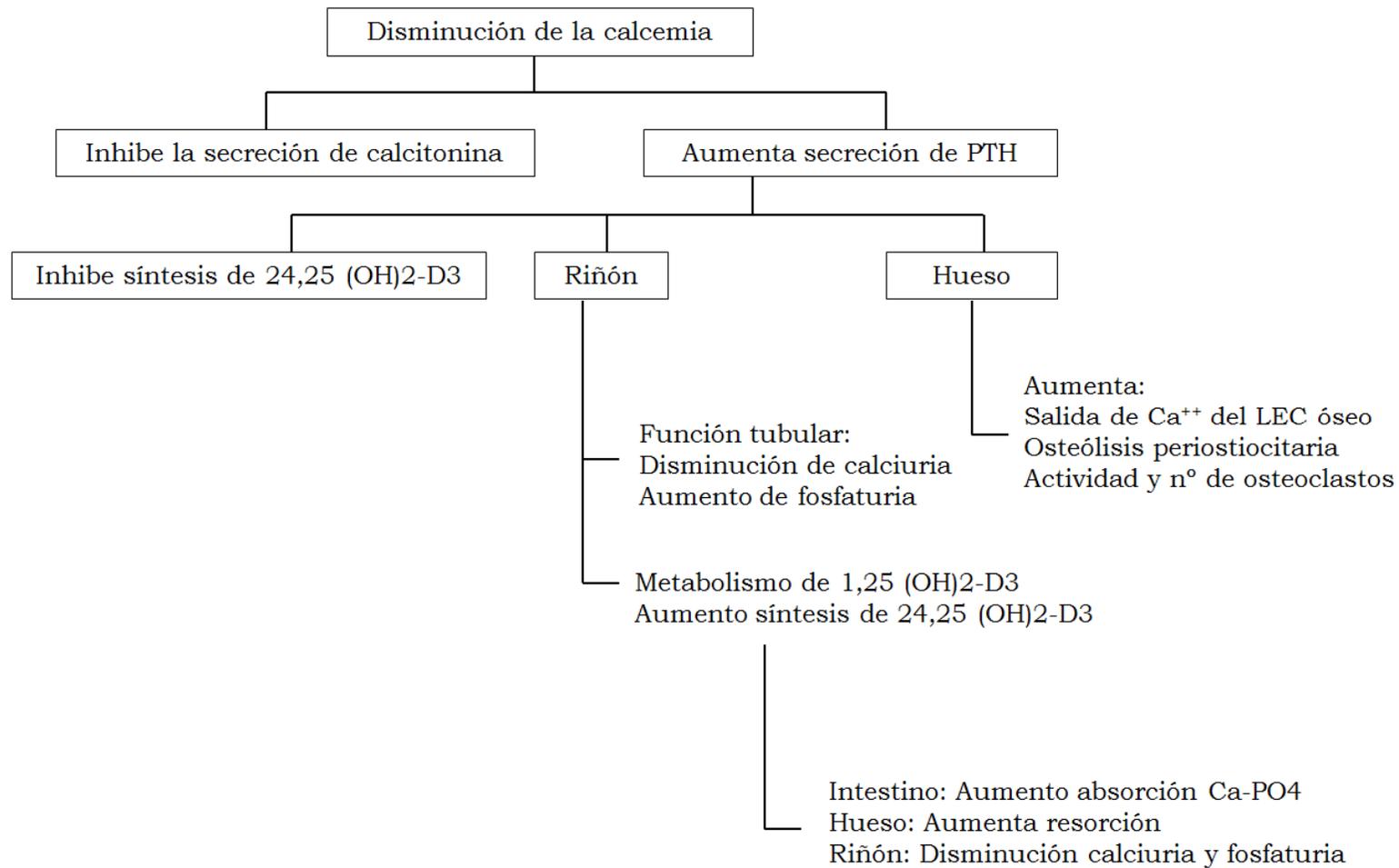
La 1,25 (OH)₂-D₃ estimula la absorción de Ca actuando en forma directa sobre las células del epitelio intestinal. El transporte de Ca estimulado por la 1,25 (OH)₂-D₃ se produce a través de un proceso activo que requiere gasto de energía contra un gradiente electroquímico. El sitio principal de acción es el duodeno y la primera porción del yeyuno. El tiempo entre la administración de 1,25 (OH)₂-D₃ y el aumento de la calcemia es de 3 a 4 horas, en contraposición a la administración de vitamina D cuyo intervalo es mayor (de 8 a 10 horas).

Además, la 1,25 (OH)₂-D₃ estimula el transporte de fosfato. Esta acción es independiente del transporte de Ca, y se produce por un mecanismo de transporte activo dependiente del Na. El sitio principal de acción es a nivel de yeyuno e íleon. En alta dosis la 25-OH-D₃ también es capaz de estimular la absorción de Ca y PO₄.

1.2.4.3- Efecto óseo

La 1,25 (OH)₂-D₃ produce una elevación de la calcemia muy importante, trabajando a nivel de osteoclastos, aumentando el número y actividad y estimulando la totalidad de la superficie de resorción. La 25-OH-D₃ es el compuesto más potente para estimular la mineralización ósea.

La 1,25 (OH)₂-D₃ sería en principio un metabolito sintetizado ante un estrés hipocalcémico y su papel fisiológico sería (junto con la PTH) el restablecimiento rápido de la calcemia estimulando la absorción intestinal y actuando directamente sobre el hueso para promover la resorción del tejido óseo, con liberación de Ca y otros minerales al líquido extracelular (LEC). Una vez restablecida la calcemia cesa la síntesis de 1,25 (OH)₂-D₃, y comienza la producción de 24,25 (OH)₂-D₃, facilitando esta el pasaje de Ca del LEC sistémico al LEC óseo, promoviendo la calcificación del hueso.

Figura 1.2.3: Metabolismo calcio-fósforo y su regulación mediante la PTH y la vitamina D

La acción de la 25- (HO)- D3 se explica en principio por su conversión a 1,25 (OH)2-D3 con recuperación de la calcemia, estimulando luego activamente la mineralización del hueso por intermedio de la 24,25-(OH)2-D3.

Esta teoría, ya fundamentada por experiencias recientes explicaría por una parte, el reconocido efecto de la vitamina D sobre la calcificación ósea, por vía de la síntesis de 25-(HO)-D3 y 24,25-(OH)2-D3- y por otra parte, la evidente estimulación de la resorción ósea inducida por la 1,25-(OH)2-D3.

1.2.4.4- Efecto renal

Tanto la 1,25 (OH)2-D3 como la 25-OH-D3 aumentan la resorción de Ca y PO4. La 1,25 (OH)2-D3 es sinérgica a la PTH con respecto al Ca y antagónica con respecto al PO4. La administración de vitamina D eleva la calcemia, ésta disminuye la concentración de Paratohormona, y de esta forma se reduce la acción de esta hormona sobre el riñón con aumento de la calciuria y disminución de la fosfaturia.

Por lo tanto la vitamina D actúa sobre la regulación renal del calcio por dos vías:

1. Facilitando su reabsorción.
2. Incrementando la respuesta del túbulo a la PTH.

La administración de vitamina D induce la síntesis de una proteína ligadora del calcio en el túbulo contorneado distal y en el túbulo colector, puntos de acción de la PHT. En el riñón, la 1,25-(OH)2-D3 inhibe la actividad de la 25-OH-D-1a-hidroxilasa, y estimula la actividad de la 25-OH-D-24-hidroxilasa, con la consiguiente formación de 24,25-(OH)2-D3.

1.2.4.5- Efecto pancreático

El efecto pancreático positivo de la vitamina D se debe a la mejoría en la función de la célula β pancreática. Ésta relación ha sido establecida por la evidencia de:

1. Efecto directo de la vitamina D en la secreción de insulina
 - Presencia de VDR en células β pancreáticas.
 - Expresión de 1α -hidroxilasa en células β pancreáticas.
 - Deterioro en la respuesta de secreción de insulina en ratones *knock-out* para el receptor VDR.
 - Presencia de elemento de respuesta a vitamina D (VDRE) en la región promotora del gen de la insulina.
 - Activación transcripcional del gen de la insulina por 1,25 dihidroxivitamina D3.
 - Deficiencia de vitamina D deteriora la respuesta de secreción de insulina inducida por glucosa.
 - Restauración de la secreción de insulina luego de la suplementación con vitamina D (en animales).

2. Efecto indirecto de la vitamina D en la secreción de insulina
 - La vitamina D contribuye a la normalización del calcio extracelular, asegurando el flujo de calcio a través de la membrana celular y una adecuada concentración de calcio intracelular.
 - Regulación del flujo de calcio y de la concentración intracelular de la célula β por la vía de regulación de la calbindina.

- Regulación del aumento de la PTH (cuando la PTH está elevada puede tener efecto de supresión de la liberación de insulina).

1.2.5- EXPOSICIÓN SOLAR Y PRODUCCIÓN DE VITAMINA D

La exposición al sol es la mejor estrategia para obtener cantidades adecuadas de vitamina D3 endógena que se almacena en el tejido graso y queda como depósito para los momentos donde hay menor exposición solar, como ocurre en el invierno, en los países que tienen estaciones. En cuanto a la duración de la exposición, se plantea que una opción adecuada es exponer brazos y piernas por 5 a 30 minutos (dependiendo del día, estación, latitud y pigmentación de la piel), entre las 10:00 a.m. y las 3:00 p.m. dos veces por semana²². Es tan potente la producción endógena de vitamina D3 con el estímulo de la radiación UVB, que la exposición a una dosis de eritema mínimo mientras se usa un traje de baño es equivalente a ingerir 20.000 UI de vitamina D²².

Dentro de los factores que afectan negativamente la producción endógena de vitamina D3 inducida por radiación UVB, y que por ende son indicación de aumentar el tiempo de exposición solar, se incluyen la piel oscura, mayor ángulo en el cenit de los rayos solares (mayor latitud), mayor capa de ozono, polución, nubosidad, menor altitud, acortamiento de la duración del día solar en invierno, menor superficie de piel expuesta, uso de protectores solares y mayor edad³³. En el caso de las personas con piel oscura, éstas requieren una exposición 5 a 10 veces más prolongada que aquellas con piel clara, para poder sintetizar las mismas concentraciones de vitamina D3 endógena.

1.2.6- FUENTES ALIMENTARIAS DE VITAMINA D

Las fuentes naturales de vitamina D no son muy abundantes, y se encuentran principalmente en el aceite de hígado de pescados magros (aceite de hígado de bacalao) y en los pescados grasos como arenque, anguila, sardina y salmón, entre otros. Contribuyen en cantidades prácticamente insignificantes la mantequilla, huevos (principalmente la yema), carne, aves y pescados no grasos³⁴.

Aunque los cereales, hortalizas, verduras y frutas no contienen vitamina D₃, estudios recientes han revelado que el ergosterol, precursor de la vitamina D₂, está presente en la levadura, en algunas hortalizas como la col y las espinacas y en aceites de germen de cereales. Las setas y champiñones salvajes son especialmente ricos en vitamina D₂, alrededor de 3-13 µg/100 g³⁵.

1.2.6.1- Alimentos de origen animal

- Leche (más aún si es fortificada con vitamina D)
- Quesos
- Huevos (yema)
- Manteca, mantequilla
- Margarina
- Aceite de hígado de pescados
- Pescados grasos (salmón, atún, arenque, sardinas - generalmente alimentos abundantes en ácidos grasos omega 3)

1.2.6.2- Alimentos de origen vegetal

- Estos alimentos contienen cantidades de vitamina D mínimas, casi despreciables. Por ello muchos cereales envasados tienen vitamina D agregada para contrarrestar esta carencia.

En la tabla 1.2.1 se menciona la cantidad de vitamina D presente en las principales fuentes expresada en Unidades Internacionales (UI) por porción. Adaptado de³⁴ Moreiras, O. et al. Tablas de composición de alimentos. 9ª edición. Pirámide; 2005.

Tabla 1.2.1 Principales fuentes de vitamina D, cantidades y equivalencia (UI)

Equivalencia:	1 (mcg - microgramo) de vitamina D = 40 UI (unidades Internacionales) 1UI vitamina D = 0,025 (mcg) de vitamina D (colecalciferol)	
Alimento	cantidad	Vitamina D (UI)
Aceite de hígado de bacalao medicinal	1 cucharada	2.300
salmón, enlatado, rosado	100gr	624
atún, enlatado en aceite	100 gr.	236
Sardinas, enlatada en aceite, del Atlántico	100 gr.	272
Sardinas, enlatada en aceite, del Pacífico	100 gr.	332
Sardinas, enlatada en salsa de tomate	100 gr.	480
Ostras	6 ostras	269
Caballa, enlatada en aceite	100g	228
Arenque ahumado	100 gr.	120
Camarones, langostinos	100 gr.	152
Queso camembert	100 gr.	12
Queso cheddar	100 gr.	12
Queso parmesano	100 gr.	28
Queso suizo	100 gr.	44
Crema de leche	100 gr.	52
Leche, fortificada, entera, descremada	1 taza	92
Leche evaporada	1 taza	97
Leche chocolateada entera, descremada	1 taza	92
Hongos, shiitake, secos	4 hongos	249
Hongos, shiitake, frescos	100 grs.	100
Yema de huevo, fresco	1	25
Manteca	100 gr.	56
Margarina, fortificada	100 gr.	429

1.2.7- PREVALENCIA DE DÉFICIT VITAMINA D

Por muchos años la deficiencia de vitamina D3 fue definida como la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D3 asociada con raquitismo (<8-10 ng/mL). Sin embargo, Chapuy y colaboradores³⁶ enfocaron de manera diferente la deficiencia de vitamina D3, puesto que la basaron en la relación inversamente proporcional que existe entre los niveles de 25-hidroxivitamina D3 y las concentraciones séricas de PTH. Es decir, los niveles de 25-hidroxivitamina D3 son inadecuados mientras se acompañen de elevación compensatoria de la PTH.

Con esta caracterización se llegó a la conclusión de que el estatus óptimo de vitamina D era mucho más alto que lo que se consideraba inicialmente y se introdujo el nuevo término de “insuficiencia de vitamina D” para describir aquellos individuos con concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D3 que son mayores a los que definen deficiencia (por ejemplo, los que se correlacionan con el riesgo de raquitismo), pero que todavía son menores que los niveles óptimos³⁷.

Aunque existen diferentes puntos de corte sobre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D3, la mayoría de los autores coinciden en que valores inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/L) corresponden a deficiencia. Los niveles entre 20 y 30 ng/mL (50 a 75 nmol/L) se consideran insuficiencia, y los niveles óptimos son aquellos que están por encima de 30 ng/mL (75nmol/L).

Las concentraciones de 25-hidroxivitamina D3 se relacionan de manera inversa con los niveles de PTH, de tal manera que cuando se alcanzan valores de 30 a 40 ng/mL, la PTH comienza a descender hasta llegar al nadir. Por lo tanto, se considera que los niveles de insuficiencia van de 20 a 30 ng/mL y los adecuados son aquellos mayores a 30 ng/mL hasta los límites de intoxicación, que se consideran por encima de 150 ng/mL²².

La prevalencia de esta deficiencia es mucho mayor en ciudadanos de Europa que de Asia, EEUU y Australia³⁸, aunque en este último país, considerado internacionalmente como el país del bronceado, la deficiencia en vitamina D está emergiendo como un problema de salud pública en distintos grupos de población: personas de edad avanzada, inmigrantes con pieles pigmentadas procedentes de África, India y Pakistán, nativos australianos, personas con baja ingesta de vitamina D, etc.³⁹.

La prevalencia de deficiencia de vitamina D es más alta en personas de edad avanzada que en adultos, especialmente entre aquellos que viven en residencias de ancianos (75% de los residentes) o que tienen una fractura de cadera³⁸.

La prevalencia de la deficiencia de vitamina D aumenta a medida que nos distanciamos del ecuador debido a un incremento del filtro atmosférico a las radiaciones UVB como consecuencia de la incidencia en ángulos oblicuos de los rayos solares a altas latitudes. Además, los grupos étnicos con hiperpigmentación cutánea requieren proporcionalmente una mayor exposición solar para sintetizar cantidades equivalentes de vitamina D en comparación con los individuos de piel blanca⁴⁰. La producción cutánea de vitamina D es menor en parte debido a la existencia de estrategias protectoras dirigidas a minimizar la exposición solar. En este sentido, un factor de protección solar de 15 bloquea aproximadamente el 99% de la producción cutánea de vitamina D⁴¹. También, la obesidad se asocia a la deficiencia de vitamina D probablemente por una disminución de su biodisponibilidad⁴².

Así, después de una exposición equivalente de radiación UVB o la administración de un bolo de vitamina D₂, los sujetos obesos presentan menores concentraciones séricas de vitamina D₃ y D₂ comparados con sujetos no obesos. Esto se relaciona al secuestro de la 25(OH)D en la grasa de los individuos que tiene exceso de tejido adiposo⁴³. Con la edad también disminuye la capacidad de síntesis cutánea de vitamina D

inducida por los rayos UVB; así, un adulto de 70 años produce un 75% menos de vitamina D que una persona de 20 años¹³.

Determinados fármacos, como la fenitoína, el fenobarbital y los corticosteroides, pueden acelerar el metabolismo del 1,25(OH) 2D.

1.2.8- RECOMENDACIONES SOBRE LA INGESTA DIETARIA ADECUADA DE VITAMINA D

Las cantidades promedio de vitamina D que las personas deben ingerir dependen de la edad y el estado fisiológico en el caso de las mujeres (gestación y lactancia), debido a sus múltiples funciones en el organismo.

Niños de 0 a 6 meses

In utero el feto es completamente dependiente de la vitamina D materna. Dado que la vida media de la 25-hidroxivitamina D3 es de 2 a 3 semanas, luego del nacimiento el niño puede tener niveles adecuados hasta 8 semanas después. Aunque la leche humana es la mejor fuente de nutrición para los lactantes a término, su contenido de vitamina D es insuficiente para reunir la ingesta recomendada. Inclusive en una madre con adecuado estado de suficiencia de vitamina D, la leche materna contiene aproximadamente 22 UI/L (15 a 50 UI/L)⁴⁴.

Existe una gran proporción de mujeres embarazadas que son deficientes o insuficientes en sus depósitos de vitamina D. Para mayor preocupación, hay estudios como el de Lee y colaboradores⁴⁵ que muestran que a pesar de ingerir 600 UI y dos vasos de leche al día, los niveles pueden estar aún por debajo de 20 ng/mL.

Como se mencionó, la leche humana y además, la leche de vaca no fortificada, contienen poca cantidad de vitamina D. Entonces, los niños alimentados exclusivamente con leche materna son propensos a

desarrollar deficiencia de vitamina D si la exposición solar es inadecuada. La leche materna, incluyendo el calostro, contiene en promedio 22 UI/L (15 a 50 UI/L) de vitamina D. Existe una relación directa entre la ingesta de vitamina D y el contenido de esta vitamina en la leche materna. Aun si la madre consumiera 600 a 700 UI/día, el contenido se incrementaría solo hasta máximo 136 UI/L, por lo que los expertos recomiendan que idealmente las mujeres lactando deberían suplementarse con 1.000 a 2.000 UI/día. Se ha descrito que con un mínimo de 100 IU/día se puede reducir el riesgo de raquitismo en niños. Sin embargo, si la exposición solar no es adecuada, se requiere mucho más. Por todo lo anterior, la Academia Americana de Pediatría recomienda que la suplementación con vitamina D debe hacerse en todos los lactantes con alimentación materna exclusiva o en aquellos que consumen leche de fórmula en cantidad menor a 1 L/día (las fórmulas incluyen generalmente 400 UI/L), más aún si tienen inadecuada exposición solar o si tienen piel oscura que limite la adecuada acción de la radiación UVB. La Academia Americana de Pediatría⁴⁴ y la Sociedad Pediátrica Canadiense⁴⁶ recomiendan ingesta de mínimo 400 UI/día para maximizar la salud ósea en lactantes menores. Las nuevas recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos ya se ajustaron también a esta recomendación de 400 UI/día (0 a 6 y de <12 meses, con suplementación máxima permitida de 1.000 UI/día y 1.500 UI/día, respectivamente).

Lactantes de 6 a 12 meses

Al igual que en el grupo de 0 a 6 meses, las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos establecen que estos pacientes deben recibir mínimo 400 UI/día de vitamina D3 (dosis máxima 1.000 UI/día). En ausencia de síntesis de vitamina D3 mediada por exposición solar, se requieren aproximadamente 200 UI/día para mantener los niveles de 25-hidroxivitamina D3 en 11 ng/mL. Por lo tanto, lo mínimo ideal es que se reciban 400 UI/ día (para mejorar proporcionalmente los niveles séricos), tal como lo recomiendan el Instituto de Medicina de

Estados Unidos⁴⁷, la Academia Americana de Pediatría⁴⁴ y la Sociedad Pediátrica Canadiense⁴⁶.

Niños de 1 a 8 años

Los niños en esta edad usualmente podrían obtener la mayor parte de su vitamina D a partir de la exposición solar. Sin embargo, si no tienen una adecuada exposición, deberían suplementarse. Por lo tanto, el Instituto de Medicina de Estados Unidos recomienda aportar mínimo 600 UI/día (máximo 2.500 UI/día de 1 a 3 años, y 3.000 UI/día de 4 a 8 años)⁴⁷.

Niños de 9 a 18 años

En este grupo de edad se presenta un brote de crecimiento que conlleva a un aumento en los requerimientos de calcio y fósforo para maximizar la mineralización esquelética. Durante la pubertad estos mayores requerimientos se compensan por incremento en el metabolismo de 25-hidroxivitamina D3 a 1,25-dihidroxivitamina D3 y a su vez, esta última aumenta la eficiencia del intestino para absorber el calcio y el fósforo de la dieta y satisfacer las mayores demandas durante esta fase de crecimiento rápido.

La 1,25-dihidroxivitamina D3 circula en el suero a concentraciones que son aproximadamente el 0,1% de las concentraciones de su prohormona 25-hidroxivitamina D3, así que logra compensarse este mayor requerimiento a través del incremento en la conversión. En consideración a esto, las recomendaciones sobre requerimientos serían también de mínimo 600 UI/día (máximo 4.000 UI/día), según el Instituto de Medicina de Estados Unidos⁴⁷.

Adultos

Para los individuos de 19 a 70 años se plantea que los requerimientos también son de 600 UI/día y para los >70 años, son de mínimo 800 UI/día (máximo 4.000 UI/día), en búsqueda de reducir el riesgo de fracturas⁴⁷.

Lo anteriormente expuesto es lo que está recomendado por estas diferentes asociaciones. Sin embargo, vale la pena resaltar que las recomendaciones del Instituto de Medicina de Estados Unidos de 2010⁴⁷ se hicieron con la meta de alcanzar niveles de 25-hidroxitamina D3 de 20 ng/mL. Esto ha sido bastante controvertido por expertos en el tema en vista de la clasificación que define a los valores de 25-hidroxitamina D3 entre 20 a 30 ng/mL como insuficiencia^{48,49}. Por lo tanto, estos expertos refieren que lo ideal es que las metas se fundamenten en niveles de 25-hidroxitamina D3 de 30 ng/mL y que por lo tanto estas recomendaciones de requerimientos diarios deberían ser superiores⁴⁸.

En este sentido, Holick²² propone que se tengan en cuenta las siguientes consideraciones para prevenir la deficiencia de vitamina D. El uso de 400 a 1.000 UI/día en lactantes y niños podría ser adecuado (inclusive 2.000 UI/día puede ser seguro). En mujeres embarazadas y lactando, se podría suplementar con 1.000 a 2.000 UI/día. En adultos con inadecuada exposición solar u otros factores de riesgo para deficiencia, se pueden usar de 800 a 2.000 UI/día.

1.3- SÍNDROME METABÓLICO: RELACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D

El SM y el déficit de vitamina D representan dos de las condiciones clínicas más difusas en todo el mundo, alcanzando proporciones de pandemias en los países industrializados. En las últimas décadas se vienen realizando diferentes tipos de estudios que han encontrado una fuerte asociación entre el déficit de vitamina D y el SM, así como con cada uno de los componentes. Aún no está claro si el déficit de vitamina D es sólo el resultado del "secuestro" de la vitamina D almacenada en el tejido graso, y por tanto consecuencia del mismo, o una condición que se asocia con resistencia a la insulina, y por tanto causa del SM.

1.3.1- HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD VASCULAR: ASOCIACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado asociación entre una escasa exposición cutánea a la radiación solar, que es la principal fuente de obtención de vitamina D, y niveles de presión arterial más elevados. Así mismo, las circunstancias que disminuyen la capacidad de síntesis cutánea de vitamina D relacionada con la raza, la edad o la latitud también se asocian a una mayor prevalencia de hipertensión arterial⁵⁰. La presión arterial muestra una clara variabilidad estacional, aumentando en invierno y disminuyendo en verano⁵¹.

Estudios recientes de cohorte han demostrado la asociación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, en el estudio HPFS (*Health Professionals Follow-up Survey*), se encontró que los niveles de 25-hidroxivitamina D3

<15 ng/dL se relacionan con un aumento de riesgo de infarto agudo del miocardio en 2,4 veces (RR 2,42; IC 95% 1,35-3,84)⁵².

En otro estudio basado en la población de Framingham, luego de realizar un seguimiento a 5 años, se encontró que tener niveles <10 ng/mL confiere un riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 1,8 (IC 95% 1,05-3,08), en comparación con tener valores >15 ng/mL, inclusive después de ajustar por factores de riesgo cardiovascular como edad, sexo, hipertensión, diabetes, dislipidemia, tabaquismo y obesidad⁵³.

Existen diversos mecanismos por los que la vitamina D podría estar implicada en la regulación de la presión arterial. A nivel experimental se ha demostrado que la vitamina D puede regular la actividad del factor natriurético atrial⁵⁴; así mismo, el déficit de vitamina D da lugar al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario con los efectos desfavorables de la PTH sobre el sistema cardiovascular facilitando el desarrollo de hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y fibrosis miocárdica⁵⁵. Sin embargo, el mecanismo más interesante probablemente consiste en sus efectos sobre la actividad del sistema renina-angiotensina. Aunque la relación de la vitamina D y la actividad renina plasmática ya se había sugerido en estudios clínicos previos⁵⁶, estudios recientes en el laboratorio han demostrado sin lugar a dudas la capacidad de 1,25(OH) 2-D para modular directamente el sistema renina-angiotensina⁵⁷.

La existencia de actividad tisular de 25(OH) D-1-hidroxilasa en la pared vascular hace suponer que la vitamina D tenga alguna responsabilidad en el mantenimiento de la salud del vaso. Ya se han comentado los efectos sobre la proliferación celular, la fibrosis o la inhibición del sistema renina-angiotensina. Las células inflamatorias, los linfocitos y los macrófagos participan activamente en el desarrollo del proceso aterosclerótico. La vitamina D activa posee un efecto inhibitorio en la producción de citoquinas proinflamatorias, a la vez que

es capaz de activar los linfocitos Th-2 y aumentar la producción de IL-10 con efectos antiinflamatorios. Este efecto inmunomodulador contribuiría a disminuir la formación de la placa aterosclerótica y a mejorar su estabilidad⁵⁸. Otros efectos de la vitamina D estarían relacionados con sus acciones a nivel de la calcificación vascular. Aunque existen en la literatura médica resultados contradictorios o paradójicos, este hecho probablemente está en relación con los distintos protocolos de administración y dosificación de la vitamina D. Estudios recientes en modelos animales sugieren que tanto calcitriol como paricalcitol, en las dosis capaces de corregir el hiperparatiroidismo, tienen efectos de protección contra la calcificación vascular, mientras que dosis superiores tendrían el efecto contrario^{59,60}.

1.3.2- DIABETES: ASOCIACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D

Desde hace varios años se han identificado asociaciones entre el estatus de vitamina D y la diabetes. En la década de los 80, se demostró en conejos que la deficiencia de vitamina D se asociaba a disminución en la secreción pancreática de insulina, lo que sugirió un posible papel en la función del páncreas endocrino. Posteriormente, la asociación entre vitamina D y diabetes fue reforzada por el descubrimiento del receptor VDR y la proteína de unión a la vitamina D (DBP) en tejido pancreático, particularmente en células β , y también en varias células del sistema inmune⁶¹.

En estudios posteriores, se ha mostrado que la 1,25-dihidroxitamina D3 modula la expresión de la calbindina mediada por el receptor VDR, la cual participa en el control de flujo intracelular de calcio en las células β y por ende, puede inducir la liberación de insulina⁶². Adicionalmente, el estímulo de los VDR de las células β por parte de la 1,25-dihidroxitamina D3 genera aumento en la síntesis y

secreción de insulina, junto con una mejor sensibilidad a ella en los tejidos blanco⁶³.

1.3.2.1- Diabetes tipo 1

El estado de insuficiencia de vitamina D cada vez es más reconocido como uno de los factores asociados al riesgo de diabetes tipo 1⁶⁴. Específicamente, se ha encontrado que los niños y adolescentes diabéticos tipo 1 tienen concentraciones menores de vitamina D al momento del diagnóstico, en comparación con sus controles normales⁶⁵.

De manera interesante, se ha descrito que existe asociación entre la latitud y la diabetes mellitus tipo 1, de tal manera que las poblaciones que viven más alejadas del ecuador presentan una mayor incidencia de esta enfermedad. Con relación a esto, el estudio de Mohr y colaboradores⁶⁶ mostró que las tasas de incidencia de diabetes tipo 1 son mayores a medida que aumenta la latitud, inclusive luego de hacer ajustes por análisis multivariado con otros factores. Se ha postulado que esto se relaciona muy probablemente con el hecho de que en las zonas de mayor latitud, hay menor radiación UVB y por ende, menor producción endógena de vitamina D⁶⁶.

En humanos, diferentes estudios han mostrado que el incremento en la ingesta de vitamina D tempranamente puede reducir el riesgo de diabetes mellitus tipo 1⁶⁷. Dentro de las investigaciones más relevantes en torno a este tema, está el trabajo de Hyppönen y colaboradores⁶⁸ quienes tomaron una cohorte de 10.366 niños de Finlandia, que es uno de los países con más alta incidencia de diabetes mellitus tipo 1 a nivel mundial, y los siguieron desde el nacimiento en 1966 hasta 1997, para observar la aparición de diabetes mellitus tipo 1. En el estudio, encontraron que aquellos que habían tomado vitamina D (2.000 UI/día = 50 mg/día) tuvieron un riesgo significativamente menor de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 (RR 0,22; IC 95% 0,12-0,75), comparados con

aquellos que consumieron menos de esta cantidad, lo que se traduce en que tuvieron una reducción de 88% en el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1⁶⁸.

1.3.2.2- Diabetes tipo 2

Se ha reportado que la mejoría en el estatus de vitamina D en pacientes diabéticos tipo 2 mejora la resistencia a la insulina. Todo esto se explica porque las células β expresan el receptor VDR y su estímulo por parte de la 1,25-dihidroxitamina D3 facilita la producción de insulina; adicionalmente, el VDR se expresa en los tejidos blanco de la insulina, favoreciendo la sensibilidad de estos tejidos a dicha hormona⁶⁹.

La relación clínica entre los niveles de vitamina D activa y la diabetes mellitus tipo 2 se ha corroborado por múltiples estudios, dentro de los que se destacan algunos de corte transversal y revisiones sistemáticas que muestran asociación de las bajas concentraciones de 1,25-dihidroxitamina D3 con la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2^{70,71}. También existen estudios cuyos resultados son opuestos, el estudio Di@bet.es Study⁷² llevado a cabo en España o el estudio LURIC⁷³ europeo, no encuentran relación entre ambas entidades.

1.3.3- OBESIDAD: ASOCIACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D

Desde hace ya bastante tiempo se conoce la asociación entre el déficit de vitamina D y la obesidad. De ello da idea el hecho que la determinación de los niveles de vitamina D se incluya en las recomendaciones establecidas para el manejo de los pacientes con obesidad mórbida, ya que los niveles disminuidos de vitamina D se asocian especialmente con los grados de obesidad más severos^{74, 75}. Se sabe que esta asociación no es consecuencia de la cirugía de la obesidad como sería esperable, sino que hasta un 80% de pacientes con

obesidad mórbida presentan niveles disminuidos de vitamina D aunque no hayan sido sometidos a una intervención de cirugía bariátrica^{75,76}.

Entre las posibles causas de la asociación entre obesidad y déficit de vitamina D se ha postulado una inadecuada ingesta oral de esta vitamina debido a dietas excéntricas, una reducida actividad física en el exterior que limitaría la síntesis cutánea de esta hormona, y un almacenamiento de esta vitamina en el tejido graso que disminuiría sus concentraciones en sangre⁷⁷. No obstante, también se ha postulado que la presencia de déficit de vitamina D podría modular la aparición de obesidad mediante un papel a nivel del tejido adiposo^{77,78}.

1.3.4- SÍNDROME METABÓLICO: ASOCIACIÓN CON EL DÉFICIT DE VITAMINA D

Dada la conocida asociación entre déficit de vitamina D y obesidad, es lógico que el síndrome metabólico, condición fuertemente asociada a la obesidad, también se caracterice por presentar concentraciones disminuidas de vitamina D y este hecho ha sido demostrado en diversas poblaciones. En Estados Unidos, la información del estudio NHANES III realizado entre 1988 y 1994 nos reveló que las concentraciones de vitamina D fueron más bajas en sujetos con síndrome metabólico que en sujetos sin esta patología (67.1nmol/L vs. 75.9nmol/L, respectivamente)⁷¹ y estos resultados fueron similares en posteriores análisis del estudio NHANES realizados entre 2003 y 2006⁷⁹, a pesar de que los datos no son comparables entre los diferentes estudios por cambios en los métodos de determinación de la vitamina D. Estos hallazgos en población americana se han confirmado también en Europa, con los estudios European Male Aging Study⁸⁰ y la 1958 British Birth Cohort⁸¹, y son también parecidos en el continente

asiático, donde diversos estudios han objetivado asociaciones similares⁸².

La asociación del déficit de vitamina D con el síndrome metabólico no sólo se ha observado en estudios transversales sino también en estudios prospectivos que analizan el riesgo de padecer síndrome metabólico tras 5-10 años de seguimiento en función de los niveles basales de vitamina D⁸³.

2. OBJETIVOS

2.1-OBJETIVO PRINCIPAL

- Conocer si la presencia de Síndrome Metabólico, según criterios de IDF/ AHA / NHLBI 2009, en la población adulta atendida en un Centro de Salud de la Comunidad de Madrid, se asocia con la presencia de déficit de vitamina D.

2.2- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer la prevalencia de SM en la población estudiada.
- Conocer la prevalencia de déficit de vitamina D en la población estudiada.
- Establecer la relación existente entre el déficit de vitamina D con los valores de glucemia y la resistencia insulínica medida por método HOMA.
- Conocer si el déficit de vitamina D es más frecuente en población con DM tipo 2.
- Conocer si existe relación entre el déficit de vitamina D y la cifras de presión arterial, así como si es más frecuente en la población hipertensa.
- Conocer si existe asociación entre el déficit de vitamina D y el patrón lipídico: concentraciones de LDL colesterol, Triglicéridos y HDL colesterol.
- Establecer si existe alguna relación entre las concentraciones de vitamina D y el grado de obesidad medido como IMC, así como con la distribución de grasa corporal medido a través del perímetro de la cintura.
- Analizar la relación existente entre la concentración de vitamina D y la ingesta de vitamina D estimada a partir de los registros alimentarios.

3. METODOLOGÍA

3.1- HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de trabajo planteada en este estudio es que el déficit de vitamina D puede ser un factor causante del Síndrome Metabólico. Para poder aproximarnos a esta hipótesis se pretende buscar si existe asociación entre el déficit de vitamina D y el Síndrome Metabólico y se estableció que se cumpliría la hipótesis nula, si la prevalencia de Síndrome Metabólico en los sujetos con déficit de vitamina D no mostraba diferencias significativas respecto de los sujetos sin déficit de vitamina D.

3.2- PREDETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL

Las estimaciones del tamaño muestral se realizaron con el test de la Chi-2 para dos muestras independientes. La variable principal para el cálculo ha sido el porcentaje de individuos con síndrome metabólico. Para ello asumimos:

1. Se asumió que la prevalencia de déficit de vitamina D, estimado por una concentración de 25 OH-VitD < 20 ng/ml en la población de estudio sería del 50% y la prevalencia de SM en el grupo sin déficit del 30%^{71, 84}.
2. Se pretendió detectar una razón de prevalencia de SM entre los pacientes con déficit de vitamina D respecto a los que no tienen dicho déficit de al menos 1,5 con una precisión de 0,33 (logaritmo de la razón de prevalencia)^{71,85}. Dicha precisión permitiría obtener un intervalo de confianza bilateral al 95% cuyo límite inferior sería superior a 1 (valor nulo) y alcanzando, por tanto, una significación estadística de $p < 0,05$.

Con estas asunciones se estimó que sería necesario un tamaño muestral de 125 sujetos por cada grupo de comparación.

Considerando que no existían estudios de prevalencia de déficit de vitamina D en población española y que tampoco conocíamos los datos de prevalencia de SM en la misma, se valoraron otros puntos de corte de las concentraciones de vitamina D, a fin de demostrar o refutar la H₀, siempre y cuando se mantenga el diseño del estudio, es decir demostrar si existían diferencias de prevalencia de SM en un grupo con déficit de vitamina D versus un grupo sin déficit.

3.3- SUJETOS DEL ESTUDIO

Los sujetos del estudio se reclutaron a través de las consultas de Atención Primaria, invitando a participar en el estudio a las 6 primeros sujetos que acudían a una consulta a demanda de 11 a 13 horas en jornada de mañana y de 17 a 18 horas en jornada de tarde, tanto si eran los que consultaban como los acompañantes, perteneciente al Centro de Salud Luis Vives, de la población de Alcalá de Henares.

3.3.1- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Individuo mayor de 18 años.
2. Ambos sexos.
3. Haber dado su consentimiento el mismo o sus subrogados en caso de presentar deterioro cognitivo el paciente.

3.3.2- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Mujer embarazada o lactando.
2. No estar en tratamiento con vitamina D en cualquier forma o dosis.
3. Insuficiencia renal crónica severa, definida como un aclaramiento de creatinina <30 mL/min, calculado mediante fórmula MDRD^{86, 87}.

4. Síndrome nefrótico⁸⁸.
5. Insuficiencia hepática moderada-severa o sujetos con aumento de GOT/GPT >1,5 LSN. No se incluye en este apartado sujetos con hígado graso sin datos de disfunción hepatocelular⁸⁹.
6. Enfermedad gastrointestinal que condicione malabsorción intestinal.
7. Cirugía gastrointestinal que condicione malabsorción intestinal.
8. Inmigrantes que en los últimos 5 años hayan cambiado su residencia a Madrid desde latitudes más cálidas.
9. Toma de los siguientes fármacos de forma habitual: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, isoniazida, teofilina, rifampicina^{90,91}.
10. Individuos dependientes o con dificultad para el idioma, salvo que el cuidador o responsable legal se hiciera cargo de la supervisión de las distintas etapas del estudio.

3.4- TIPO DE ESTUDIO

Este estudio de investigación epidemiológica, se caracteriza por ser:

- Observacional, los sujetos no son sometidos a ninguna intervención.
- Prospectivo, todos los datos del estudio serán recogidos por el investigador principal.
- Transversal, las variables del estudio se medirán en una sola ocasión, mientras dure el estudio y abarcará 3 meses.
- Analítico, en tanto las variables del estudio se analizarán mediante contraste de hipótesis apropiadas.

En el estudio se investiga si existe una relación o asociación entre la presencia de síndrome metabólico con el déficit de vitamina D, para ello se procederá a contrastar la hipótesis de si la prevalencia de SM es distinta entre los sujetos con o sin déficit de vitamina D. La variable principal de valoración es el porcentaje de sujetos con Síndrome Metabólico.

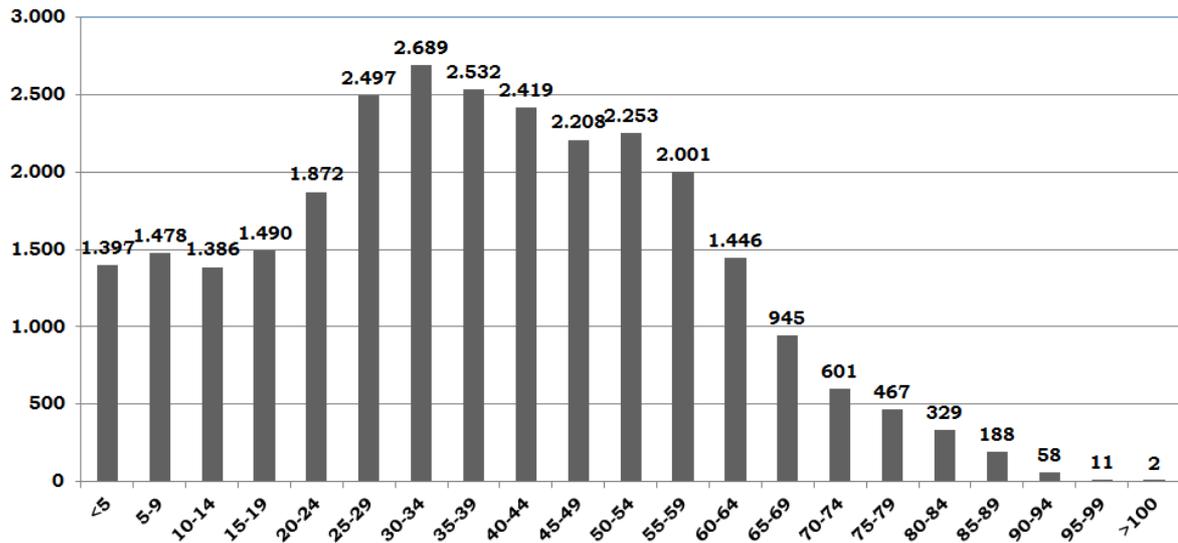
3.5- EMPLAZAMIENTO

El estudio se realizó entre la población que residía en Alcalá de Henares y que acude al centro de Atención Primaria de Luis Vives perteneciente a la denominada antiguamente área sanitaria nº 3 de la Comunidad de Madrid, en la actualidad población de influencia del Hospital Universitario Príncipe de Asturias del Área Única de Salud de Madrid. La población de Alcalá de Henares durante el año 2011 según el censo del padrón municipal de 203.686 habitantes y tiene una superficie 87,72 km², lo que resulta en una densidad de población de 2.322 hab/km².

Su ubicación se sitúa a 40°28'53"N 3°22'5"O. El número de horas de sol en la Comunidad de Madrid se encuentra entorno a las 2.800 horas anuales según los datos del Instituto de Estadística Nacional.

El centro de Atención Primaria de Luis Vives, durante el año 2011, atendió a una población de 28.269 habitantes. En la Figura 3.5.1 se muestra la distribución por edades de la población del centro de salud.

Figura 3.5.1: Distribución por edades de la población del centro de salud Luis Vives



3.6- RECOGIDA DE DATOS y VARIABLES DEL ESTUDIO

A todos los pacientes incluidos en el estudio, tras haber firmado el consentimiento informado (Anexo I) se les realizó:

3.6.1- REGISTRO DE DATOS DEMOGRÁFICOS

1. Asignación de código-paciente: Dicho código consta de 4 letras: SMVD; y una secuencia numérica de 3 dígitos que se otorga por orden de inscripción al proyecto. Este código asignado a cada sujeto sirvió para anonimizar los sujetos a estudio.
2. Fecha de nacimiento.
3. Sexo.
4. Etnia.
5. Historia clínica personal:
 - Hipertensión arterial: considerando hipertensión a valores superiores a 130 mm Hg de sistólica y 85 mm Hg de diastólica o en tratamiento con antihipertensivos.

- Hipertrigliceridemia: 150 mg/dl (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos.
- Diagnostico de DM: glucemia en ayunas \geq 126 mg/dl o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia.
- Disminución del cHDL: 40 mg/dl (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dl (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de cHDL.

6. Actividad profesional.

7. Modificaciones de peso en su vida:

- peso máximo en su vida.
- peso mínimo en su vida.
- pérdida de peso del 5-10% en los últimos 6 meses.

3.6.2-HISTORIA DIETÉTICA Y ESTIMACIÓN DE CONSUMO DE VITAMINAD

El cálculo del consumo de UI/día de vitamina D se obtuvo como resultado del análisis de la historia dietética, compuesta por dos cuestionarios: cuestionario semicuantitativo y diario de 3 días. De ambos cuestionarios se obtuvieron: (i) las frecuencias de consumo diario: resultado de la división de la cantidad, en gramos, de alimento ingerido entre: 1 si su consumo fue diario, 7 si su consumo fue semanal ó 30 si su consumo fue mensual y (ii) la equivalencia, en UI, de las unidades de medida según tipo de alimento, cuya equivalencia se determina por: 1(mcg - microgramo) de vitamina D = 40 UI y 1UI vitamina D = 0,025 (mcg) de vitamina D.

- Cuestionario semicuantitativo (Anexo II): Se ha utilizado un cuestionario estandarizado y validado para nuestra población, el cual, ha sido adaptado del estudio OPTIFORD⁹². En dicho cuestionario se recogió información sobre la frecuencia de consumo habitual de alimentos. Se elaboró una lista de alimentos típicos de la dieta española (se tuvo también en cuenta los alimentos

enriquecidos o fortificados), con el propósito de estimar la ingesta de vitamina D, concretamente los alimentos que contribuyen al 95% de la ingesta de vitamina D. Los tamaños de las porciones fueron estimados mediante el peso medio, volumen y cuando esto no fue posible se emplearon medidas caseras. La mayor parte de las preguntas del cuestionario eran preguntas cerradas con nueve posibles frecuencias predeterminadas, siendo los límites del rango “menos de una vez al mes” hasta “4-5 veces al día o más”⁹².

- Diario de 3 días (Anexo III): En el registro de 3 días quedaron igualmente representados todos los días de la semana. Los encuestados, previamente instruidos, anotaron todos los alimentos y bebidas ingeridos, día a día, dentro y fuera del hogar, empleando medidas de peso, siempre y cuando fue posible, o medidas caseras⁹².

3.6.3- DATOS ANTROPOMÉTRICOS

1. Tensión arterial (mediante dispositivo automático OMRON®): Los procedimientos para lograr una medición exacta de la PA son los siguientes⁹³:

- a. El participante debe sentarse a una mesa sosegadamente, con ambos pies apoyados totalmente sobre el suelo y con la espalda contra un respaldo. La vejiga debe estar vacía. La habitación debe ser cómoda y poco ruidosa. No se deben haber consumido bebidas alcohólicas ni productos a base de tabaco ni cafeína durante los 30 minutos previos a la medición. Si esto no es posible, debe constar entre los datos anotados.
- b. El brazo derecho, que debe estar desnudo, se coloca sobre la mesa (al nivel del corazón) ligeramente flexionado, con la palma de la mano hacia arriba. El investigador debe estar en una posición que le permita ver el manómetro a la altura de sus ojos.

- c. Determine la circunferencia del brazo y escoja y coloque un manguito de tamaño adecuado. El borde inferior del manguito debe estar 2,5 cm por encima de la articulación del codo.
 - d. Espere 5 minutos.
 - e. Termine de desinflar el manguito, levante el brazo del participante por encima del nivel del corazón durante 15 segundos. Descanse un minuto y proceda a realizar la medición dos veces más. Utilice el valor medio de las últimas dos mediciones.
2. Peso sin zapatos en balanza de precisión: El peso se mide en una balanza electrónica de precisión, SECA, ajustando al 0,1 kg más próximo.
 3. Talla: Se mide mediante un tallímetro no extensible, ajustándose la medida al 0,1 cm inmediato.
 4. Cálculo de IMC: expresado en kg/m².
 5. Medición de la cintura: El diámetro de la cintura se toma mediante una cinta métrica flexible. Se realiza con el sujeto en bipedestación, tomando como referencia el nivel de 2 cm por encima del borde superior de la cresta ilíaca y a nivel axilar medio. Antes de leer la cinta métrica hay que asegurarse que la cinta esté ajustada y no comprima la piel, paralela al suelo. La medición se realiza al final de una expiración normal¹⁴.

3.6.4- DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS

Extracción de sangre en ayunas para las siguientes determinaciones bioquímicas en plasma:

- Glucemia
- HbA1c
- Creatinina plasmática
- GOT

- GPT
- GGT
- Fosfatasa Alcalina
- Ácido úrico
- Triglicéridos
- Colesterol
- HDL colesterol
- LDL colesterol
- Ca
- P
- Albúmina

Todas se realizaron en autoanalizadores según técnicas estandarizadas. La HbA1c se determinó por HPLC, empleándose el sistema Variant™ II Turbo (Bio-Rad Laboratories S.A., California, USA), expresando los resultados estandarizados según DCCT/NGSP (VN 4,2-6%). El resto de parámetros analíticos se realizó mediante métodos inmunoquímicos, empleándose el autotonalizador Olympus AU5400™ (Olympus Corporation, Tokyo, Japón). El LDL colesterol se calculó mediante la fórmula de Friedewald.

De forma concreta se especifican la determinación de insulinemia, 25OH-vitamina D y PTH intacta:

1. Insulinemia: Para su determinación se realiza centrifugado de muestras de sangre para obtención de suero (50 µL), sometiendo a esta a técnica de Inmunoquimioluminiscencia con analizador LIAISON®, laboratorios DiaSorin.
2. 25 OH-VitD: Para su determinación se realiza centrifugado de muestras de sangre para obtención de suero (50 µL), sometiendo a esta a técnica Inmunoquimioluminiscencia con analizador LIAISON®, laboratorios DiaSorin.

3. PTH intacta. Para su determinación se realiza centrifugado de muestras de sangre para obtención de suero, sometiendo a esta a técnica de Inmunoquimioluminiscencia con analizador IMMULITE® 1000, laboratorios Siemens.
4. Cálculo de la RI mediante HOMA :Insulinenima basal ($\mu\text{U/ml}$) x glucemia plasmática (mg/dl) / 405
5. Recogida de primera orina de mañana para la determinación del Ca y creatinina.

3.7- PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Los datos se introdujeron en una base de datos (Microsoft® Office 2007) en la que se programaron rangos de valores aceptables y criterios de consistencia lógica para evitar la introducción de valores fuera de rango o internamente incompatibles.

Con la finalidad de guardar la confidencialidad y mantener el anonimato en los datos, la identificación de cada sujeto del estudio, en dicha base de datos, se hizo a través de un número secuencial determinado por 4 letras, SMVD; y 3 números (ver registro de datos demográficos) que solo conoció el investigador principal, y que sirvió para saber a qué sujeto correspondía en realidad, no constando por tanto en la base de datos. Las muestras de sangre fueron identificadas por los datos de filiación del sujeto como es el nombre y el número de archivo para que los mismos puedan ser accesibles por el equipo de atención primaria.

Los datos descriptivos se expresan en porcentajes, en medias y desviación estándar (DE).

Para comprobar si la presencia de síndrome metabólico se asocia con el déficit de Vitamina D, es decir si se acepta o se rechaza la hipótesis nula, se empleará la Chi-2.

En todos los casos, cuando se trate de variables numéricas, se comprobará si siguen una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y si fuera así se contrastará la hipótesis de homogeneidad de las varianzas, habitualmente mediante prueba de Barlett.

Para dar respuesta a todos los objetivos propuestos en el estudio se analizará que variables se asocian en los sujetos con y sin SM. En el análisis de las variables cuantitativas intergrupos se emplearon pruebas paramétricas (comparación simple de medias mediante la t-Student o mediante ANOVA) o no paramétricas (Mann-Withney) según procedía. Para comparar variables cualitativas, así como para comprobar si la presencia de SM se asociaba con el déficit de vitamina D, es decir si se acepta o se rechaza la hipótesis nula, se empleó el test de la χ^2 .

Para medir el grado de asociación entre variables numéricas se empleó el análisis de correlación (Pearson) y regresión lineal simple y para evaluar la asociación entre presencia de SM y déficit de vitamina D, ajustada por factores de confusión se construyó un modelo de regresión logística múltiple, siendo el SM la variable de resultado (si/no) y el déficit de vitamina D (si/no) la variable explicativa principal. La fuerza de asociación entre SM y las variables explicativas se midió a través de la razón de prevalencia (RP) y la odds ratio (OR), con sus correspondientes intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %).

En todos los contrastes de hipótesis se rechazará la hipótesis nula con un error de tipo I o error alfa inferior a 0,05.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se ha utilizado el programa Ene 2.0 (GlaxoSmithKline, S.A. Tres Cantos, Madrid, España) disponible en: <http://e-biometria.com/>. Para el análisis estadístico se van a emplear el programa SPSS 15.0 para Windows.

3.8- PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA

A través de las consultas de atención primaria se reclutó, de forma voluntaria, a aquellos sujetos que quisieron participar en el estudio. Tras pasar por el investigador, firmar el consentimiento informado y no tener ningún criterio de exclusión, al sujeto se le tomaron datos demográficos, se realizó una historia clínica personal, se le tomaron medidas antropométricas y se le facilitaron los cuestionarios dietéticos.

En una segunda fase se realizaron análisis de sangre y orina en ayunas. Las extracciones y la recogida de las muestras de orina se realizaron en el centro de salud Luis Vives en la práctica habitual diaria y se remitieron al laboratorio por la vía habitual de traslado de muestras. El Laboratorio del Hospital Príncipe de Asturias dio el visto bueno a este procedimiento y asumió durante el periodo de recogida de datos el aumento de algunas determinaciones solicitadas.

El procedimiento de extracción y recogida de las de las muestras de orina se realizó por el equipo de enfermería del centro de salud en su práctica habitual asistencial, sin aumento del numero de extracciones diarias, a los sujetos incluidos en el estudio se les citó por vía ordinaria sin colapsar este servicio diario y evitando retrasos.

Este procedimiento fue consensuado con la Coordinadora de enfermería y equipo de enfermería del centro de salud.

El estudio se proyectó realizar en 24 meses.

3.9- CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

Al tratarse de un estudio observacional no supuso ninguna intervención ni riesgo para el sujeto que vaya a participar, salvo del que se derivó de las molestias asociada a la extracción de la muestra de sangre. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA) (Nº de Proyecto 01/2011) y la Comisión Central de Investigación de Atención Primaria del área sanitaria del área de influencia del HUPA (Nº de Proyecto 16/11).

Se solicitó el consentimiento informado a los participantes, entregándoles previamente una hoja informativa en la que se expresaron detalladamente las características del estudio (Anexo I).

3.10- FINANCIACIÓN DEL TRABAJO Y MEDIOS CON LO QUE SE CONTÓ

Para la realización de este estudio se contó con la colaboración y los medios prestados por el Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Laboratorio Central y de la Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

Todo el proceso de extracción de sangre y recogida de datos fue realizado por el equipo investigador, que está formado por las enfermeras de los centros de salud Atención Primaria de Luis Vives y se contó con la colaboración de todos los facultativos de atención primaria del centro.

El investigador principal informó, tanto a la Coordinadora del Centro de Salud Luis Vives, como a los facultativos del centro los

objetivos, el trasfondo y la posibilidad de no participar en la captación de sujetos para el estudio. Se contó con todo el apoyo de todos los miembros del equipo médico del centro de salud.

La recogida de los datos se realizó por el investigador principal del proyecto, Antonio Gradillas García. La recogida de muestras y procesamiento de las mismas se realizó de igual manera que las muestras habituales extraídas en la práctica asistencial.

El coste por sujeto de las determinaciones analíticas fue asumible, dado que la mayor parte de las peticiones, excepto determinaciones de insulinemia, vitamina D y PTH, están dentro de la analítica rutinaria que consultan por casi cualquier problema de salud. El coste de las determinaciones de vitamina D fue sufragado por fondo para la investigación de la Sección de Endocrinología y Nutrición del HUPA.

4. RESULTADOS

4.1- DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO**4.1.1- POBLACIÓN INCLUIDA**

Se incluyeron en el estudio 326 sujetos, de los cuales, 71 sujetos (21,7%), no concluyeron todas las fases del mismo al no realizarse la extracción de la muestra de sangre. Así el n final de la muestra final fue de 255 sujetos que cumplieron todas las fases del estudio.

Figura 4.1.1.1 Desarrollo del periodo de reclutamiento

326 sujetos firmaron consentimiento y fueron incluidos en estudio



De los 255 sujetos, 208 (81,5%) fueron seleccionados al consultar al centro de salud (consultores) y 47 (18,5%) eran acompañantes.

4.1.2- DATOS DEMOGRÁFICOS

En la figura 4.1.2.1 se presenta el histograma de frecuencia de la edad y en la tabla 4.1.2.1 se muestra la media (M) como medida central, la desviación estándar (DE) como medida de dispersión y la distribución en percentiles de los 255 sujetos incluidos en el estudio. El rango de edades que comprendía la muestra fue de 18-83 años.

Figura 4.1.2.1 Histograma de frecuencia de edad en años

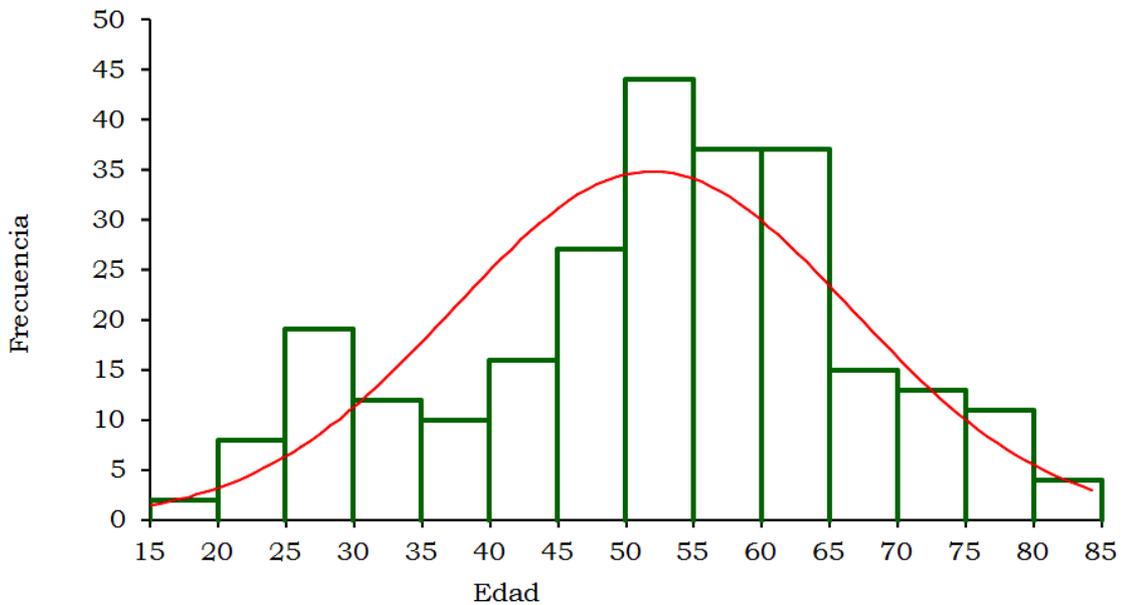
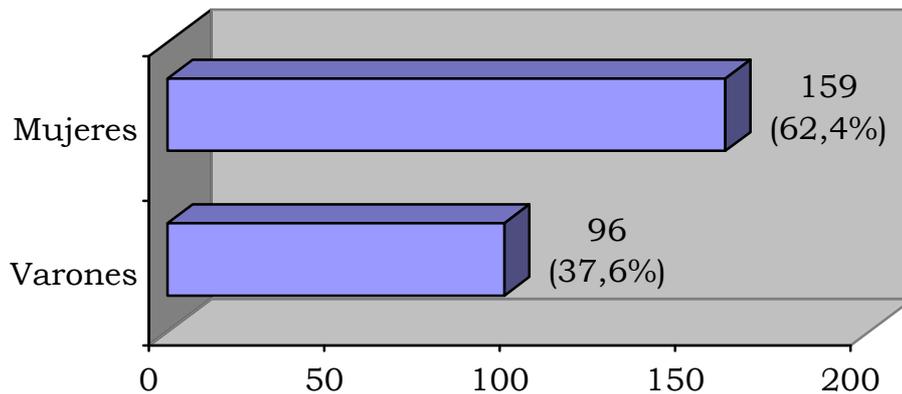


Tabla 4.1.2.1 Datos de la población estudiada por edades

		Edad (años)
M		51,1
DE		15,3
Percentil	25	40,9
	50	53,0
	75	61,0

En la figura 4.1.2.2 se representa la distribución por sexo de la muestra.

Figura 4.1.2.2 Distribución por sexo de la muestra



En la tabla 4.1.2.2 se representa la distribución por etnias en % de la muestra.

Tabla 4.1.2.2 Datos de la distribución por etnias de la población

Etnia	n	%
Caucásica	248	97,3
Latinoamericanos	5	2,0
Romani	1	0,4
India	1	0,4
Total	255	100,0

Cabe destacar que la población incluida en el estudio era mayoritariamente de etnia caucásica, 248 (97,3%).

En la figura 4.1.2.3 se representa la distribución por situación laboral de la muestra.

Tabla 4.1.2.3 Distribución por situación laboral de la muestra

Situación laboral	n	%
Cuidados familiares no retribuidos	68	26,7
Pensionistas	20	7,8
Construcción	61	23,9
Administrativos	28	11,0
Comercio	24	9,4
Comerciales	5	2,0
Estudios superiores	29	11,4

En la tabla 4.1.2.4 se representa la distribución por antecedentes personales de la muestra.

Tabla 4.1.2.4 Distribución por antecedentes personales de la muestra

Antecedentes personales	n	%
HTA	74	29,0
Obesidad	69	27,0
Hipertrigliceridemia	125	49,0
DM	29	11,4
HDL bajo	59	23,1

HTA, si TA >130/85 mmHg o bien tratamiento farmacológico de la hipertensión, hipertrigliceridemia: >150 mg/dL (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos, DM: diagnóstico de DM o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia. HDL bajo si HDL < 40 mg/dL (0,9 mmol/l) en los varones o <50 mg/dL (1,1 mmol/l) en las mujeres.

En la tabla 4.1.2.5 se muestra la media (M) como medida central, la desviación estándar (DE) como medida de dispersión y la distribución en percentiles, de los datos antropométricos de la muestra.

Tabla 4.1.2.5 Datos antropométricos de la población

		Peso máximo (Kg)	Peso mínimo (Kg)	TAS (mm Hg)	TAD (mm Hg)	TAM (mm Hg)	Peso (Kg)	IMC (kg/m²)	Cintura (cm)
	M	78,60	60,27	127,61	80,56	96,26	74,02	27,62	91,10
	DE	16,38	10,57	17,11	9,90	11,44	16,20	4,99	13,75
Percentil	25	67,00	52,00	114,00	73,00	88,00	63,80	24,30	82,00
	50	78,00	60,00	127,00	80,00	97,00	71,20	26,90	90,00
	75	86,00	68,00	140,00	88,00	104,00	82,70	30,70	101,00

Ningún sujeto refirió una pérdida de peso >5% en los 6 meses previos a la inclusión del estudio.

En las siguientes tablas se muestra la media (M) como medida central, la desviación estándar (DE) como medida de dispersión y la distribución en percentiles de los resultados analíticos obtenidos de la muestra a estudio.

Tabla 4.1.2.6 Datos analíticos del perfil glucémico

		Glucemia (mg/dL)	HbA1c (%)	Insulinemia (μUI/mL)	RI HOMA
	M	95,19	5,95	8,41	2,08
	DE	18,93	0,62	8,12	2,96
Percentil	25	84,00	5,60	4,00	0,88
	50	91,00	5,90	6,40	1,45
	75	100,00	6,20	10,80	2,57

Tabla 4.1.2.7 Datos analíticos de la función renal

		Creatinina (mg/dL)	Filtrado glomerular (mL/min/1,73 m²)	Ca/Cr Orina
M		0,94	76,87	0,11
DE		0,16	12,92	0,07
Percentil	25	0,82	68,00	0,06
	50	0,91	77,00	0,10
	75	1,03	84,00	0,16

Tabla 4.1.2.8 Datos analíticos de la función hepática

		GOT (U/L)	GPT (U/L)	GGT (U/L)	F. Alcalina (U/L)
M		22,58	22,67	33,54	75,42
DE		7,22	12,67	44,67	21,57
Percentil	25	18,00	15,00	17,00	61,00
	50	21,00	19,00	24,00	73,00
	75	25,00	25,00	34,00	88,00

Tabla 4.1.2.9 Datos analíticos de bioquímica general

		Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Albúmina (g/dL)	Calcio corregido (mg/dL)	Ac. Úrico (mg/dL)	PTH (pg/mL)
M		9,81	3,47	4,46	9,44	4,95	47,72
DE		0,37	0,45	0,26	0,29	1,37	25,87
Percentil	25	9,60	3,00	4,30	9,24	4,00	30,00
	50	9,80	3,40	4,50	9,44	4,80	43,00
	75	10,00	3,80	4,60	9,64	5,80	60,25

Tabla 4.1.2.10 Datos analíticos del perfil lipídico

		Triglicéridos (mg/dL)	Colesterol (mg/dL)	HDLc (mg/dL)	LDLc (mg/dL)
M		129,44	208,86	53,94	129,03
DE		80,10	41,38	12,74	37,70
Percentil	25	77,00	181,00	45,00	104,80
	50	110,00	207,00	53,00	127,40
	75	156,00	237,00	62,00	154,60

4.2- VITAMINA D Y ESTRATIFICACIÓN DEL DÉFICIT DE LA POBLACIÓN INCLUIDA

En la figura 4.2.1 se presenta el histograma de frecuencia de concentraciones en sangre de 25 OH-VitD y en la tabla 4.2.1 se muestra la media (M) como medida central, la desviación estándar (DE) como medida de dispersión y la distribución en percentiles. El rango de concentraciones en sangre de 25 OH-VitD que comprendía la muestra fue de 4,90-52,30.

Figura 4.2.1 Histograma de frecuencia de concentraciones en sangre de 25 OH-VitD

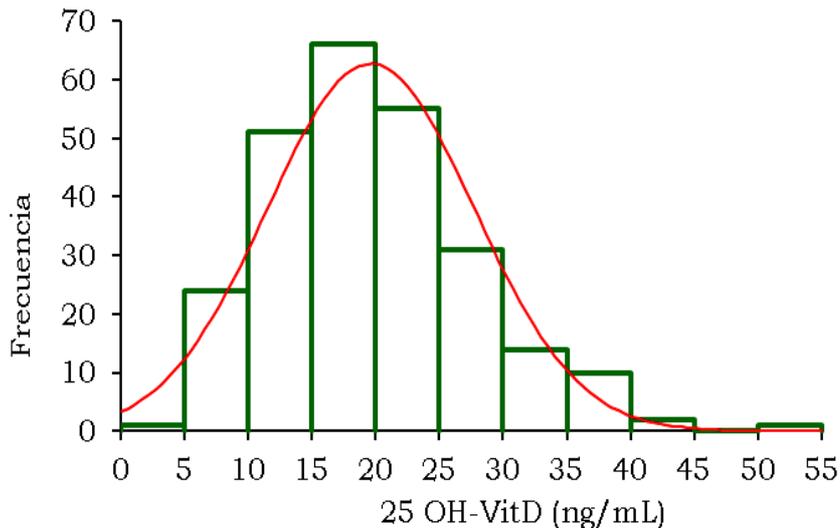


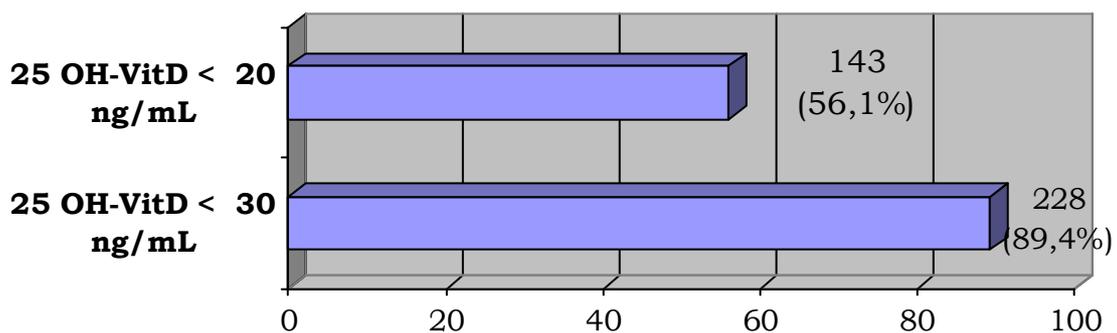
Tabla 4.2.1 Concentraciones en sangre de 25 OH-VitD de la población

		25 OH-VitD (ng/mL)
M		19,61
DE		8,10
Percentil	25	13,32
	50	18,70
	75	24,35

Basándonos en los niveles de insuficiencia de 25 OH-VitD < 30 ng/mL, obtenemos que el 89,4% de la población estudiada presentó concentraciones inferiores a 30 ng/mL mientras que hubo deficiencia, es decir, valores de inferiores a 20 ng/mL en sangre de 25 OH-VitD, en el 56,1% de los sujetos.

En la figura 4.2.2 se representa la distribución según la estratificación de porcentaje de déficit de 25 OH-VitD de la muestra.

Figura 4.2.2 Distribución según la estratificación de porcentaje de déficit de 25 OH-VitD de la muestra



Al realizar la distribución de la muestra en percentiles de edad, sin diferenciación de sexos, obtuvimos un mayor porcentaje de déficit de vitamina D en el grupo de mayor edad, >61 años *vs* grupos más jóvenes <61 años, aunque no alcanzó resultados estadísticamente significativos ($p=0,050$). Los resultados se muestran en la tabla 4.2.3.

Tabla 4.2.3 Prevalencia de déficit de vitamina D por rango de edad en todo el grupo

Grupo Edad	25 OH-VitD > 20 ng/mL	25 OH-VitD < 20 ng/mL
<40 años	30 (58%)	22 (42%)
41-53 años	32 (41%)	47 (59%)
54-61 años	30 (48,6%)	33 (52,4%)
>61 años	20 (37,8%)	41 (67,2%)

Chi-2, p=0,050

En las siguientes tablas, se muestra el porcentaje de déficit de Vitamina D separando ambos sexos en percentiles de edad.

Tabla 4.2.4 Porcentaje de déficit de Vitamina D en varones por rango de edad

Grupo Edad	25 OH-VitD > 20 ng/mL	25 OH-VitD < 20 ng/mL
<40 años	8 (54%)	7 (46%)
41-53 años	12 (42,2%)	16 (57,1%)
54-61 años	14 (51,9%)	13 (48,1%)
>61 años	9 (34,6%)	17 (65,4%)

Chi-2, p=0,548

Tabla 4.2.5 Porcentaje de déficit de Vitamina D en mujeres por rango de edad

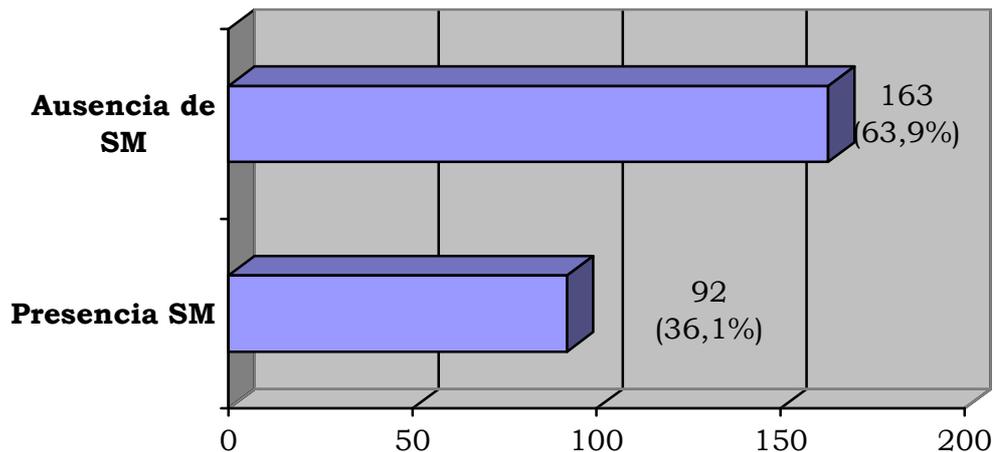
Grupo Edad	25 OH-VitD > 20 ng/mL	25 OH-VitD < 20 ng/mL
<40 años	22 (59,5%)	15 (40,5%)
41-53 años	20 (39,3%)	31 (60,7%)
54-61 años	16 (44,5%)	20 (55,5%)
>61 años	11 (31,5%)	24 (68,5%)

Chi-2, p=0,097

4.3 DESCRIPCIÓN SÍNDROME METABÓLICO

En la figura 4.3.1 se representa la distribución según el porcentaje de SM de la muestra.

Figura 4.3.1 Distribución según el porcentaje de SM



En la tabla 4.3.1 se muestra la prevalencia de cada uno de los criterios del SM, los cuales se muestran a continuación:

1. Perímetro de la cintura >102 cm en los varones o >88 cm en las mujeres.
2. Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dL (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos.
3. Disminución del cHDL: 40 mg/dL (0,9 mmol/l) en los varones, 50 mg/dL (1,1 mmol/l) en las mujeres.
4. Elevación de la presión arterial: 130 mmHg la sistólica y 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento farmacológico de la hipertensión.

5. Elevación de la glucemia en ayunas: 100 mg/dL o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia.

Tabla 4.3.1 Datos de prevalencia de cada uno de los criterios del SM

Criterios SM	n	%
HTA o TA >130/85 mm de Hg	76	29,8
DM	60	23,5
HDL bajo	59	23,1
Obesidad central: cintura >94 varones o >80 mujeres	167	65,5
Hipertrigliceridemia	125	49

En la tabla 4.3.2 se muestra el porcentaje del número de criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico que cumplen los sujetos, siendo su diagnóstico a partir de 3.

Tabla 4.3.2 Datos de prevalencia según el número de criterios diagnósticos de SM

Número de criterios	Frecuencia	Porcentaje
Sin criterios	53	20,8
1 criterio	58	22,7
2 criterios	52	20,4
3 criterios	54	21,2
4 criterios	27	10,6
5 criterios	11	4,3

La tabla 4.3.3 muestra la prevalencia de Síndrome Metabólico distribuida en cuartiles de edad independiente del sexo, obteniendo resultados estadísticamente significativos, siendo mayor en los 2 cuartiles de más edad *vs* menor edad ($p < 0,001$).

Tabla 4.3.3 Prevalencia de SM por rango de edad

Grupo Edad	Síndrome Metabólico	
	Si	No
<40 años	4 (7,6%)	48 (92,4%)
41-53 años	23 (29%)	56 (71%)
54-61 años	31 (49,2%)	32 (50,8%)
>61 años	34 (39,6%)	37 (60,4%)

Chi-2, p<0,001

En las siguientes tablas, se muestra el porcentaje de Síndrome Metabólico separando ambos sexos, varones tabla 4.3.2 y mujeres tabla 4.3.3, en cuartiles de edad, obteniendo resultados estadísticamente significativos en ambos casos, siendo mayor en los 2 cuartiles de más edad *vs* menor edad.

Tabla 4.3.4 Prevalencia de SM por rango de edad en varones

Grupo Edad	Síndrome Metabólico	
	Si	No
<40 años	2 (13,3%)	13 (86,7%)
41-53 años	9 (32%)	19 (68%)
54-61 años	15 (55%)	12 (45%)
>61 años	16 (61%)	10 (39%)

Chi-2, p=0,0072

Tabla 4.3.5 Prevalencia de SM por rango de edad en mujeres

Grupo Edad	Síndrome Metabólico	
	Si	No
<40 años	2 (5,4%)	35 (94,6%)
41-53 años	14 (37,8%)	37 (62,2%)
54-61 años	16 (44,4%)	20 (55,6%)
>61 años	18 (51,4%)	17 (48,6%)

Chi-2, p<0,001

4.4 CONSUMO DE VITAMINA D

En la tabla 4.4.1 se muestra la media (M) como medida central, la desviación estándar (DE) como medida de dispersión, la distribución en percentiles y rango mínimo y máximo de vitamina D consumidas al día, expresadas en unidades internacionales.

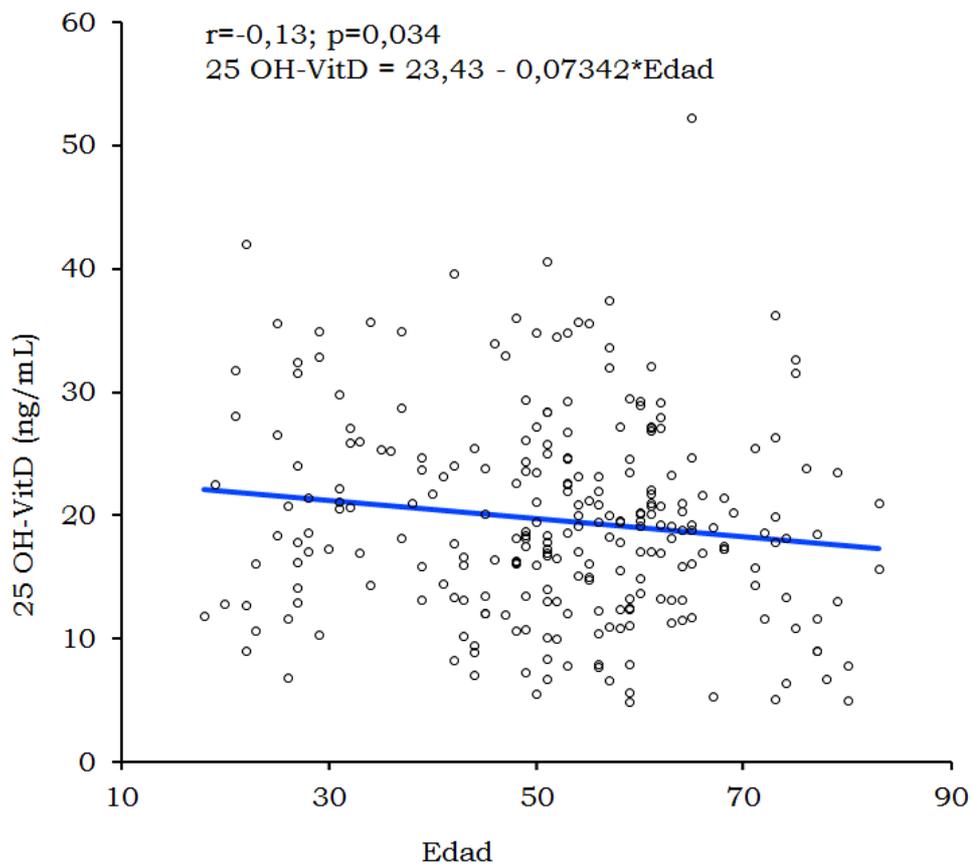
Tabla 4.4.1 Consumo en Unidades Internacionales/día (UI/día) de Vitamina D en la población incluida

		Consumo máximo (UI/día)	Consumo mínimo (UI/día)	Consumo medio (UI/día)
M		217,56	85,42	151,49
DE		118,23	32,46	65,87
Mínimo		26,9	0,0	13,45
Máximo		676,9	192,0	395,95
Percentiles	25	135,50	92,00	111,95
	50	188,90	92,00	138,45
	75	273,50	92,00	183,70

4.5 VITAMINA D Y VARIABLES FISIOLÓGICAS ASOCIADAS

En la figura 4.5.1 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y edad, pudiendo observar una asociación inversa entre ambas, de tal manera que las concentraciones de 25 OH-VitD disminuyen a medida que aumenta la edad ($p= 0,034$).

Figura 4.5.1 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y edad



En la tabla 4.5.1, se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de la comparación de determinaciones de 25 OH-Vit D entre ambos sexos, mediante análisis de varianza, sin demostrar diferencias significativas entre ambos grupos ($p= 0,735$).

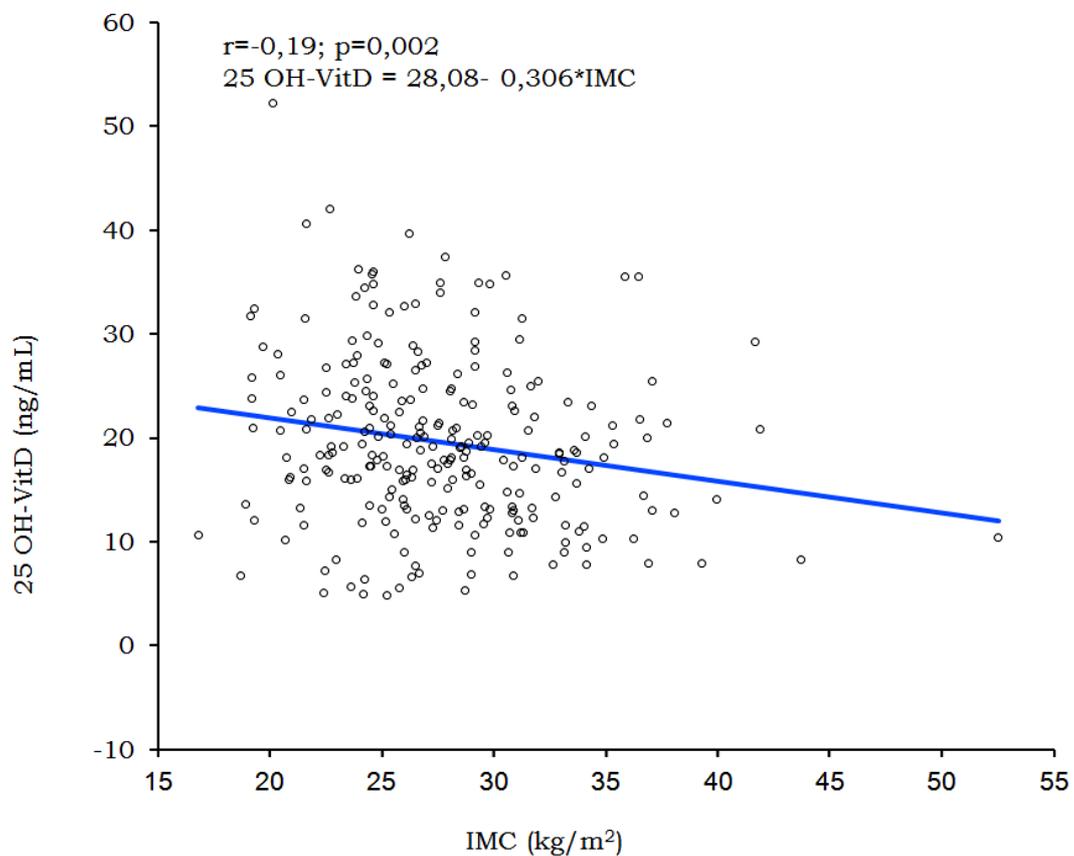
Tabla 4.5.1 Comparación de determinaciones de 25 OH-Vit D entre ambos sexos de la población

	N	M	DE	IC 95%	
Mujeres	159	19,47	8,5	18,14	20,81
Varones	96	19,83	7,42	18,32	21,34

Análisis de varianza, $p= 0,735$

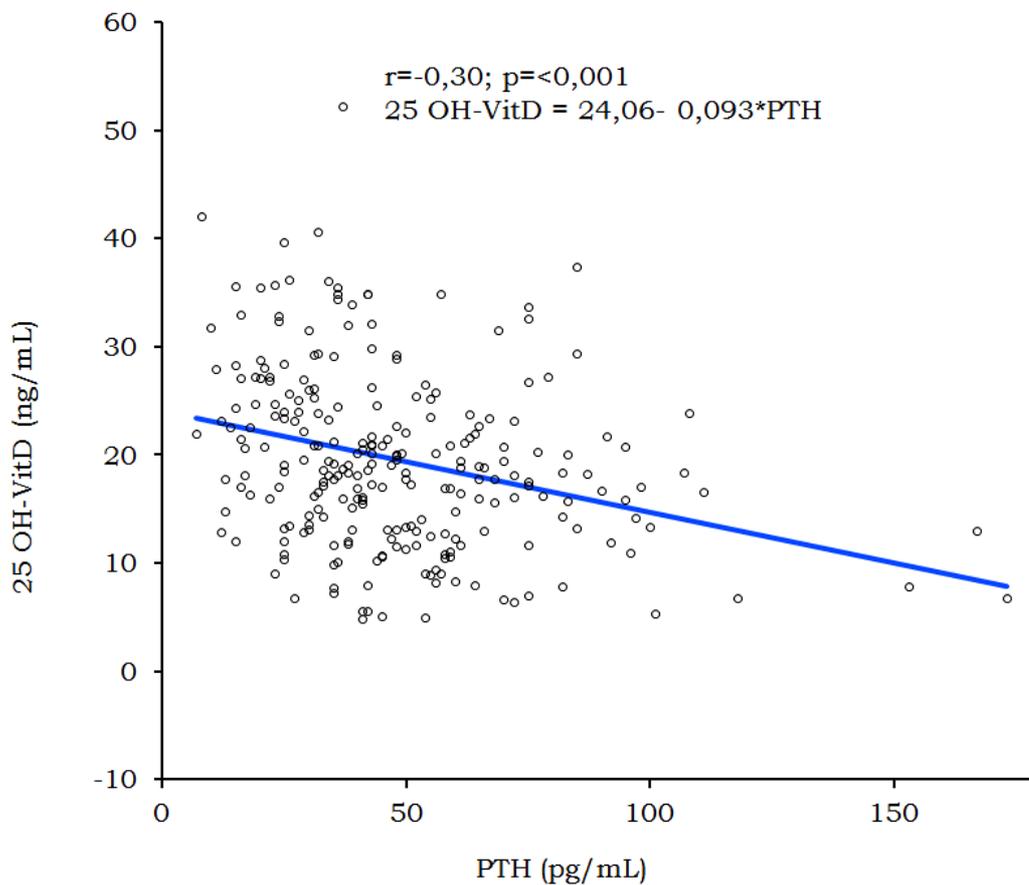
En la figura 4.5.2 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD e índice de masa corporal (IMC), pudiendo observar una asociación inversa entre ambas, de tal manera que las concentraciones de 25 OH-VitD disminuyen a medida que aumenta el IMC ($p= 0,002$).

Figura 4.5.2 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-Vit D e IMC



En la figura 4.5.3 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y PTHi, pudiendo observar una asociación inversa entre ambas, de tal manera que las concentraciones de 25 OH-VitD disminuyen a medida que aumenta la PTH ($p < 0,001$).

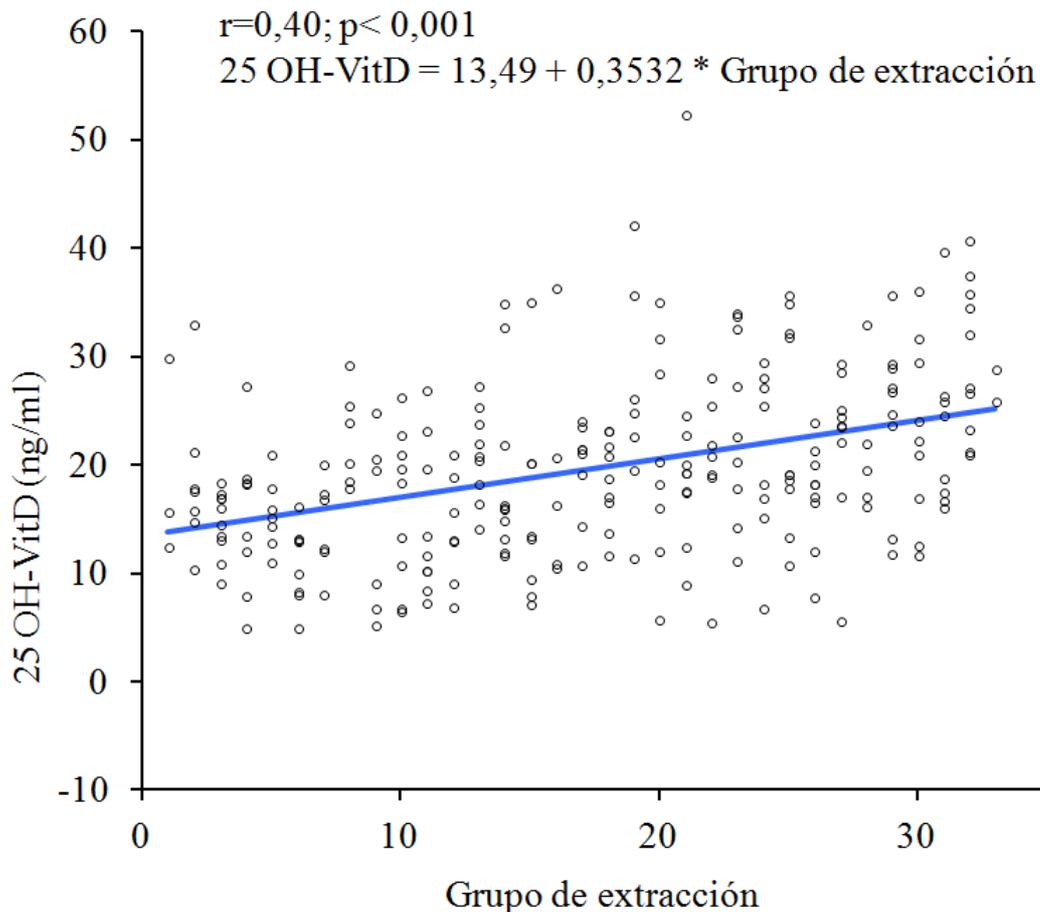
Figura 4.5.3 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y PTH



Se agruparon los sujetos en grupos de 10 en función del momento de extracción, que abarcó las 12 semanas que duró el tiempo de reclutamiento, de tal manera el primer grupo se realizó la extracción analítica el día 15/abril/2011 y el último grupo el día 19/Junio/2011.

En la figura 4.5.4 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y momento de extracción, pudiendo observar una asociación inversa entre ambas, de tal manera que las concentraciones de 25 OH-VitD disminuyen a medida que el grupo de extracción se acerca al último grupo ($p < 0,001$).

Figura 4.5.4 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y momento de extracción



4.6 SÍNDROME METABÓLICO Y VARIABLES FISIOLÓGICAS ASOCIADAS

En la tabla 4.6.1, se muestra la media (M), desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de la edad entre los sujetos con síndrome metabólico (SM) en comparación con los sujetos sin SM, mediante la t-Student, demostrando diferencias significativas entre ambos grupos ($p = <0,001$).

Tabla 4.6.1 Síndrome metabólico y edad

	N	M	DE	IC 95%	
Ausencia de SM	163	47,61	14,13	45,42	49,79
Presencia de SM	92	59,64	12,07	57,14	62,14

t-Student, $p < 0,001$

En la tabla 4.6.2 se presenta la distribución por sexos, entre los sujetos con y sin síndrome metabólico (SM), observando un mayor porcentaje de varones (43,8%) *vs* mujeres (31,4%) entre los sujetos con SM, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,047$). La estimación del riesgo para tener SM, medido mediante el OR fue de 1,69, IC95% (1,0-2,86) en un varón *vs* en una mujer.

Tabla 4.6.2 Distribución por sexos en el grupo con síndrome metabólico *vs* no presencia.

	Ausencia de SM	Presencia de SM
Mujeres	109 (68,6%)	50 (31,4%)
Varones	54 (56,3%)	42 (43,8%)

Chi-2, $p = 0,047$

La estimación del riesgo para tener SM, medido mediante la RP fue de 1,39 IC95% (1,0-1,92) en un varón *vs* en una mujer.

En la tabla 4.6.3, se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de la comparación del índice de masa corporal (IMC) entre ambos grupos, SM *vs* no SM, mediante análisis de varianza, demostrando diferencias significativas entre ambos grupos ($p < 0,0001$).

Tabla 4.6.3 IMC (Kg/m²) entre ambos grupos, SM *vs* no SM

	N	M	DE	IC 95%	
Ausencia de SM	163	26,07	4,59	25,36	26,78
Presencia de SM	92	30,36	4,46	29,44	31,29

Análisis de varianza, $p < 0,0001$

4.7 ASOCIACIÓN VITAMINA D Y COMPONENTES DEL SM

Considerando que el 89% de los sujetos tenían concentraciones de 25 OH-VitD < 30 ng/mL y que el 56% tenían concentraciones de 25 OH-VitD < 20 ng/mL, se consideró que el punto de corte más conveniente para comparar sujetos con SM *vs* sin SM, era el punto de corte de deficiencia, <20 ng/mL y no el de insuficiencia, <30 ng/mL; y poder así contrastar la hipótesis planteada en el trabajo, tal y como se planteó en el diseño del estudio.

Se consideraron 2 grupos equilibrados en número, un grupo formado por 143 sujetos con deficiencia de VitD, atendiendo a concentraciones de 25 OH-VitD <20 ng/mL; y otro grupo de 112 sujetos sin déficit, con concentraciones de 25 OH-VitD ≥20 ng/mL.

En la tabla 4.7.1, se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de la comparación de las determinaciones de 25 OH-VitD y diabetes, mediante análisis de varianza, no demostrando diferencias significativas entre ambos grupos (p =0,235).

Se consideró diabetes si: glucemia en ayunas ≥126 mg/dL o tratamiento farmacológico de la hiperglucemia.

Tabla 4.7.1 Determinaciones de 25 OH-VitD (ng/mL) y diabetes mellitus (DM)

	N	M	DE	IC 95%	
Ausencia de DM	195	19,94	8,41	18,75	21,13
Presencia de DM	60	18,52	6,94	16,73	20,31

Análisis de varianza, p =0,235

En la tabla 4.7.2, se muestra la Media (M), la desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de la comparación de las determinaciones de 25 OH-VitD y hipertensión arterial (HTA), mediante análisis de varianza, no demostrando diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,680$),

Se consideró HTA si: elevación de la presión arterial por encima de 130 mmHg la sistólica y de 85 mmHg la diastólica, o bien tratamiento medicamentoso de la hipertensión.

Tabla 4.7.2 Determinaciones de 25 OH-VitD (ng/mL) y hipertensión arterial

	N	M	DE	IC 95%	
Ausencia de HTA	179	19,75	8,44	18,50	20,99
Presencia HTA	76	19,29	7,27	17,62	20,95

Análisis de varianza, $p = 0,680$

En la tabla 4.7.3, se muestra la Media (M), la desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de la comparación de las determinaciones de 25 OH-VitD y hipertrigliceridemia, mediante análisis de varianza, demostrando diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,012$).

Considerando como hipertrigliceridemia: Elevación de los triglicéridos: 150 mg/dL (1,7 mmol/l), o tratamiento farmacológico por elevación de los triglicéridos.

Tabla 4.7.3 Determinaciones de 25 OH-VitD y hipertrigliceridemia entre ambos sexos

	N	M	DE	IC 95%	
Ausencia de hipertrigliceridemia	130	20,86	8,14	19,44	22,27
Presencia hipertrigliceridemia	125	18,31	7,89	16,91	19,71

Análisis de varianza, $p=0,012$

En la tabla 4.7.4, se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de la comparación de las determinaciones de 25 OH-VitD y obesidad central, mediante análisis de varianza, demostrando diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,007$).

Considerando como obesidad central: perímetro de la cintura >102 cm en los varones o >88 cm en las mujeres.

Tabla 4.7.4 Determinaciones de 25 OH-VitD y obesidad central

	N	M	DE	IC 95%	
Ausencia de obesidad central	88	21,50	8,75	19,64	23,35
Presencia de obesidad central	167	18,61	7,58	17,46	19,77

Análisis de varianza, $p=0,007$

En la tabla 4.7.5, se muestra la media (M), la desviación estándar (DE) e intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de la comparación de las determinaciones de 25 OH-VitD y HDLc bajo, mediante análisis de varianza, no demostrando diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,078$).

Se consideró HDL bajo: HDLc <40 mg/dL (0,9 mmol/l) en los varones o <50 mg/dL (1,1 mmol/l) en las mujeres, o tratamiento farmacológico para disminuir las concentraciones de HDLc.

Tabla 4.7.5 Determinaciones de 25 OH-VitD y HDL bajo entre ambos sexos

	N	M	DE	IC 95%	
Ausencia de HDL bajo	196	20,10	8,11	18,96	21,24
Presencia de HDL bajo	59	17,98	7,92	15,92	20,04

Análisis de varianza, p=0,078

4.8 ASOCIACIÓN DE VITAMINA D Y SM

4.8.1 Análisis bivariante

En la tabla 4.8.1.1 se muestra la distribución de los sujetos con y sin déficit de VitD y su asociación con la presencia o ausencia de SM, en el que se observa que en los sujetos con SM el grupo con déficit de VitD fue más prevalente (43,4%) que el grupo sin déficit de VitD (26,8%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de la chi-cuadrado ($p= 0,006$). La estimación del riesgo para tener SM, medido mediante el *Odds Ratio* (OR) fue de 2,09; IC95% (1,23-3,55) en el grupo con déficit de VitD *vs* sin déficit de VitD.

Tabla 4.8.1.1 Asociación de vitamina D y síndrome metabólico

	Presencia de SM	Ausencia de SM
Con déficit de VitD	62 (43,4%)	81 (56,6%)
Sin déficit de VitD	30 (26,8%)	82 (73,2%)

Chi-2, $p= 0,006$

La estimación del riesgo para tener SM, medido mediante la *Razón de Prevalencia* (RP) fue de 1,62; IC95% (1,13-2,31) en el grupo con déficit de VitD *vs* sin déficit de VitD.

Cuando agrupamos a los sujetos en cuartiles y comparamos la prevalencia de SM entre los que tenían los valores más bajos de 25 OH-VitD (<13,4 ng/ml), (64; 25%), respecto a los niveles intermedios o más altos, (191; 75%) se demostró la existencia de diferencias significativa ($p=0,001$). La estimación del riesgo para tener SM de los sujetos con valores de 25 OH-VitD <13,4 ng/mL *vs* > 13,4 ng/mL (1° cuartil *vs* resto), medido mediante la RP fue de 1,75; IC95% (1,27-2,39) y el OR de 2,59 (IC95%: 1,45- 4,64).

4.8.2 Análisis multivariante

En la tabla 4.8.2.1 se muestra el análisis de regresión logística múltiple para evaluar la asociación entre el SM (variable dependiente o de resultado) y el déficit de VitD (variable explicativa principal) ajustada por diversos factores de confusión: déficit de VitD (<20 *vs* ≥20 ng/mL), edad (≥53 *vs* <53 años), sexo (varón *vs* mujer) e IMC (≥30 *vs* <30 Kg/m²). Se demuestra una asociación significativa (p=0,021) con el déficit de VitD, con la edad (p<0,001) y el IMC (p<0,001).

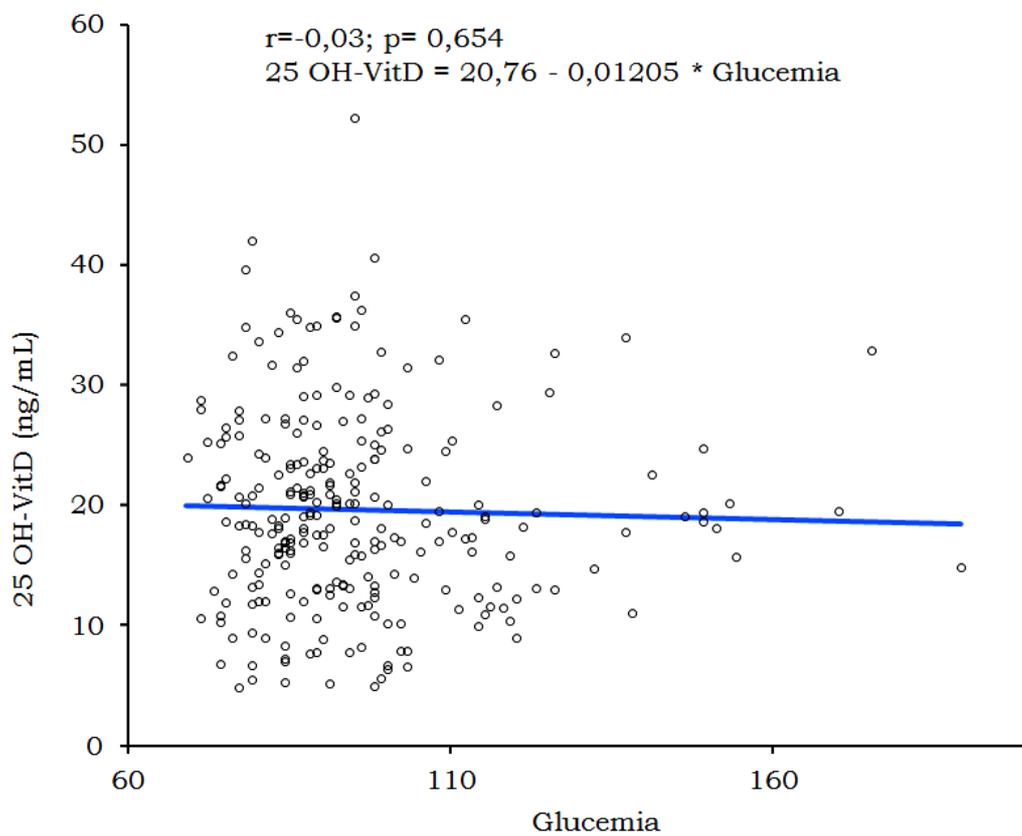
Tabla 4.8.2.1 Riesgo de presentar síndrome metabólico ajustados por variables

	Sujetos con SM (n=92)	Sujetos sin SM (n=163)	OR	IC 95%	p
25 OH-VitD <20 ng/ml	62 (67,4%)	81 (49,7%)	2,02	1,11-3,7	0,021
Edad≥53 años	68 (73,9%)	67 (41,1%)	4,32	2,33-8,02	<0,001
IMC≥30 Kg/m²	44 (47,8%)	25 (15,3%)	5,09	2,68-9,68	<0,001
Sexo varón	42 (45,7%)	54 (33,1%)	1,57	0,87-2,86	0,133

4.9 ASOCIACIÓN DE VITAMINA D Y VARIABLES DEPENDIENTES DEL SM

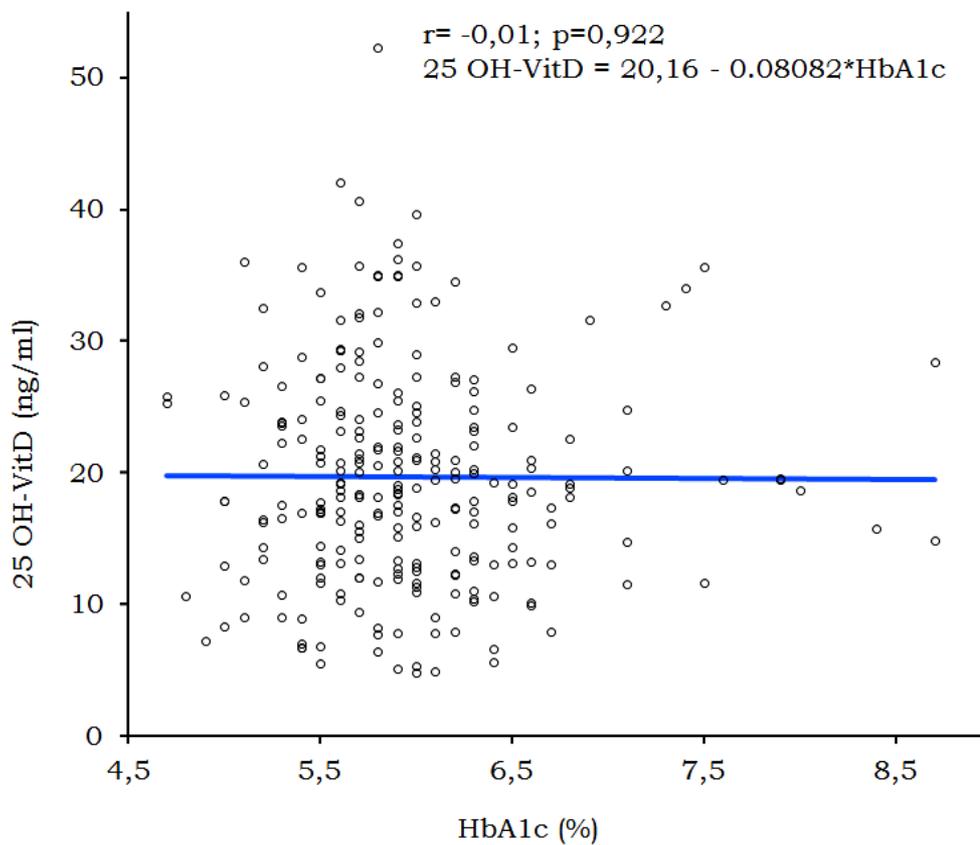
En la figura 4.9.1 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y glucemia, sin poder demostrar una asociación significativa entre ambas ($p= 0,654$).

Figura 4.9.1 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y glucemia



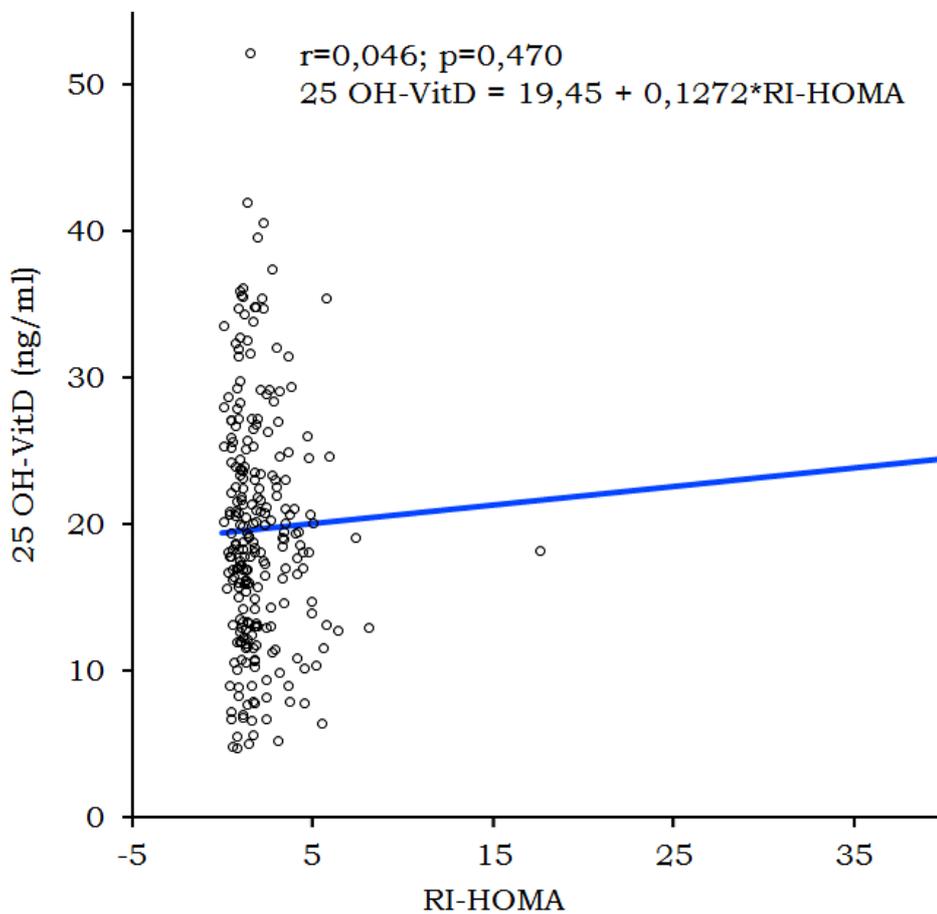
En la figura 4.9.2 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y HbA1c, sin poder demostrar una asociación significativa entre ambas ($p= 0,922$).

Figura 4.9.2 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y HbA1c



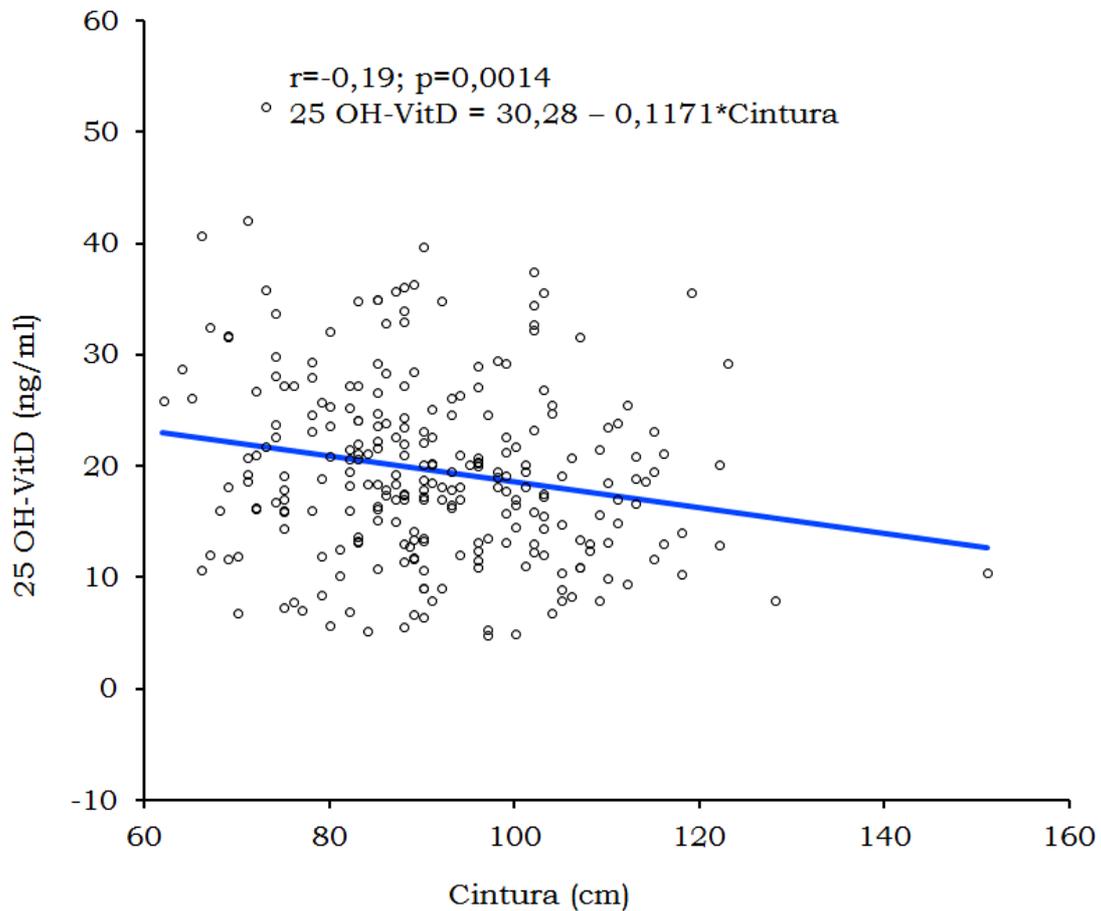
En la figura 4.9.3 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y Resistencia a la insulina: índice HOMA, sin poder demostrar una asociación significativa entre ambas ($p= 0,470$).

Figura 4.9.3 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y Resistencia a la insulina: índice HOMA



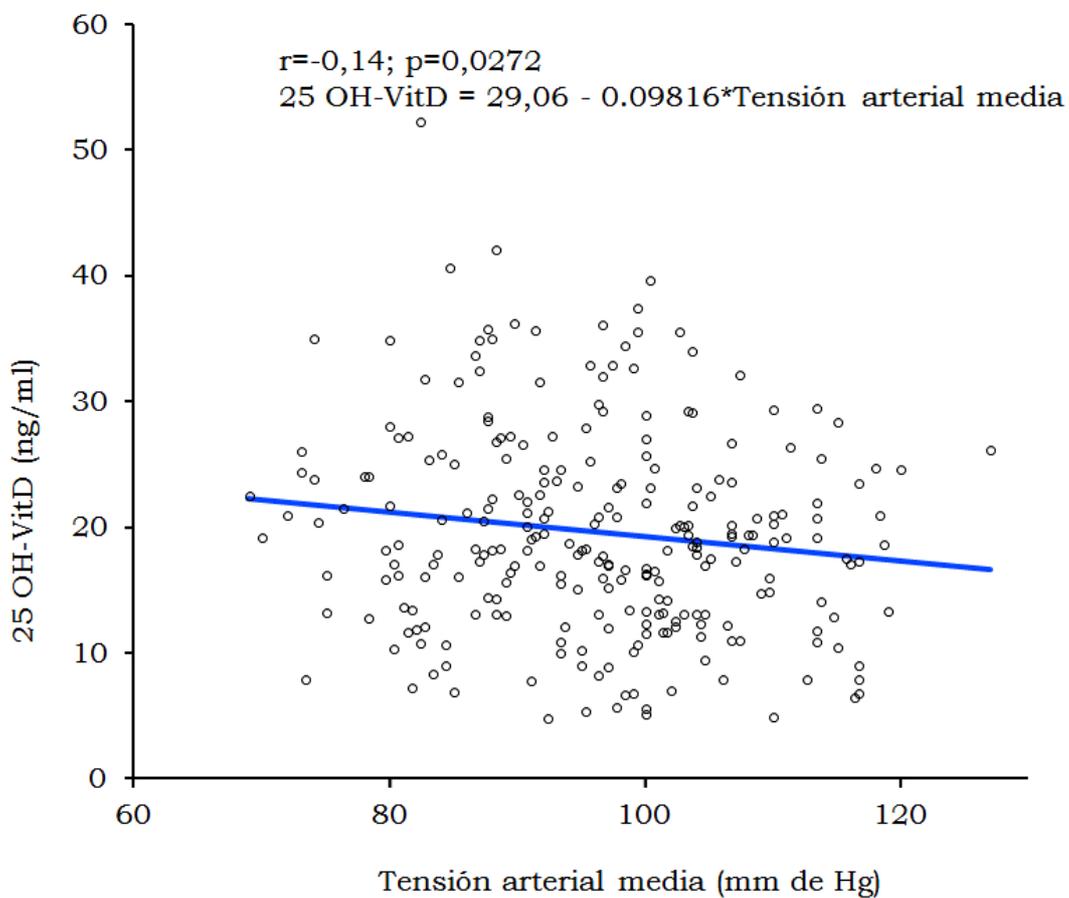
En la figura 4.9.4 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y cintura, pudiendo observar una asociación inversa entre ambas, de tal manera que las concentraciones de 25 OH-VitD disminuyen a medida que aumenta la cintura ($p=0,0014$).

Figura 4.9.4 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y cintura



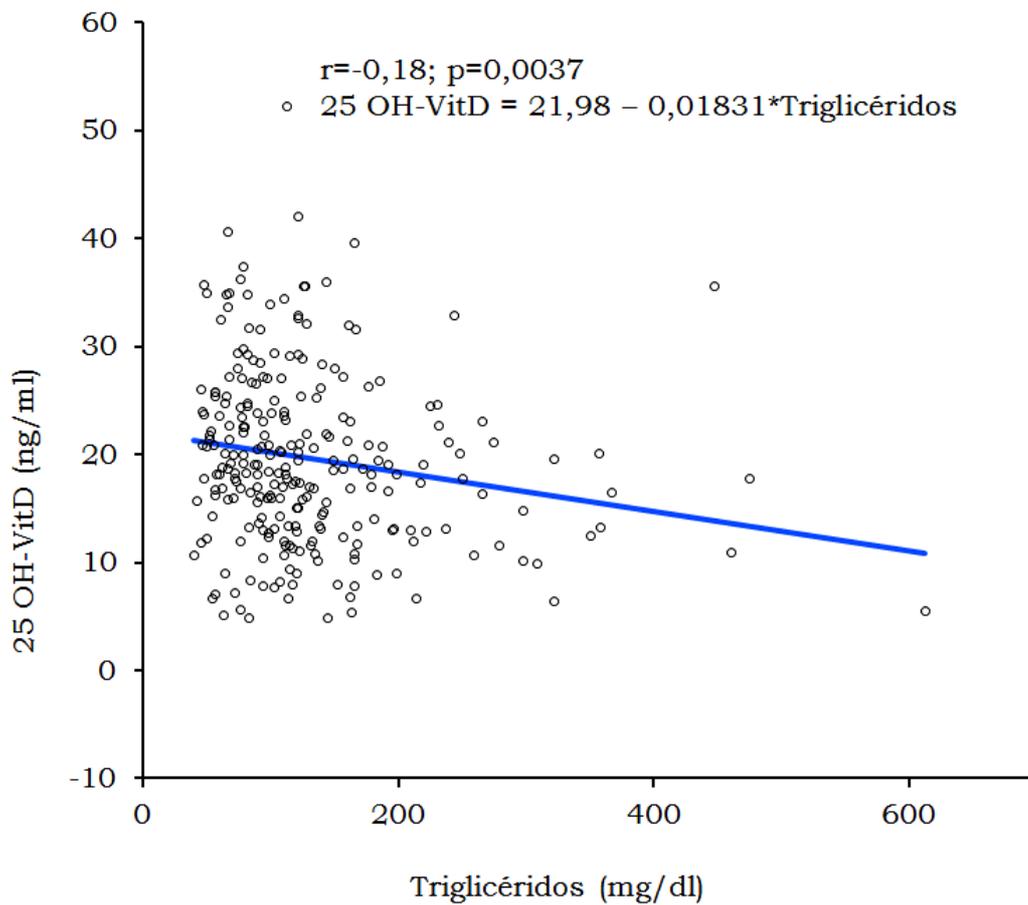
En la figura 4.9.5 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y tensión arterial media, pudiendo observar una asociación inversa entre ambas, de tal manera que las concentraciones de 25 OH-VitD disminuyen a medida que aumenta la tensión arterial media ($p= 0,0272$).

Figura 4.9.5 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y tensión arterial media



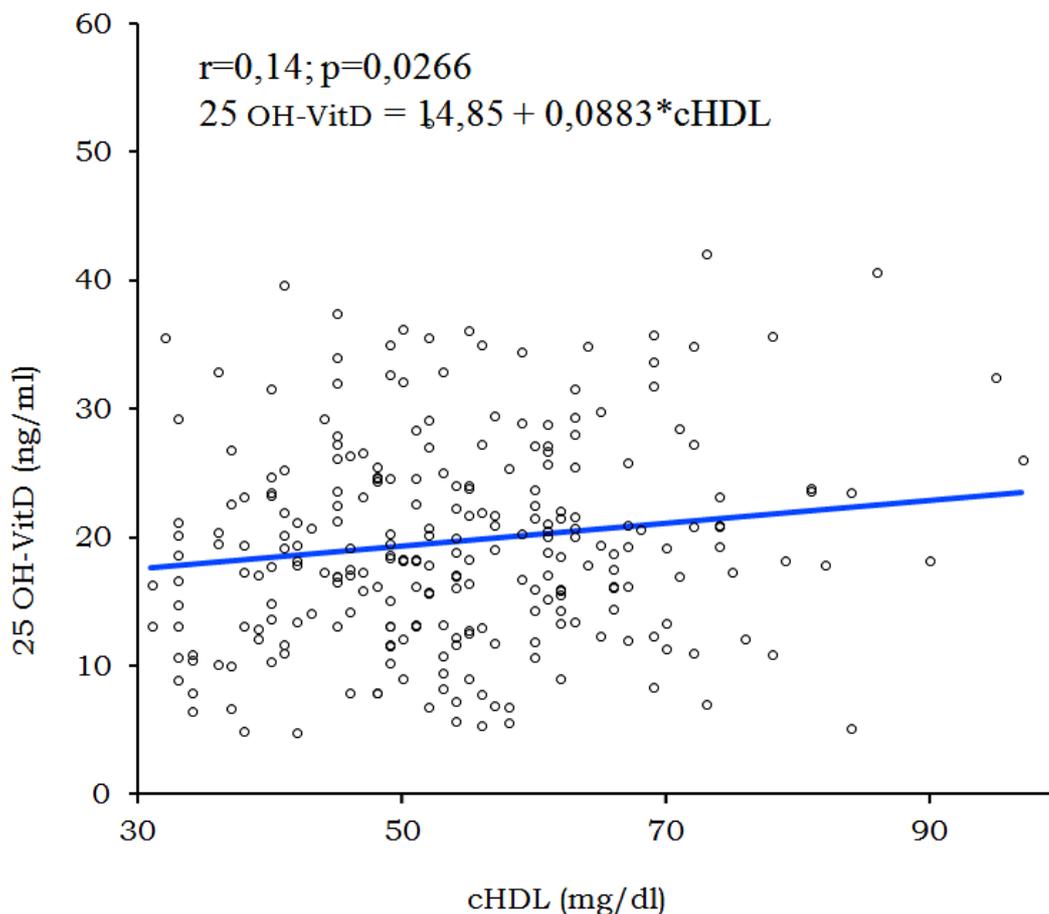
En la figura 4.9.6 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y triglicéridos, pudiendo observar una asociación inversa entre ambas, de tal manera que las concentraciones de 25 OH-VitD disminuyen a medida que aumenta los triglicéridos ($p=0,0037$).

Figura 4.9.6 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y triglicéridos



En la figura 4.9.7 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y HDL-c, pudiendo observar una asociación directa entre ambas, de tal manera que las concentraciones de 25 OH-VitD aumentan a medida que aumenta la de HDLc ($p=0,0266$).

Figura 4.9.7 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y HDL-c

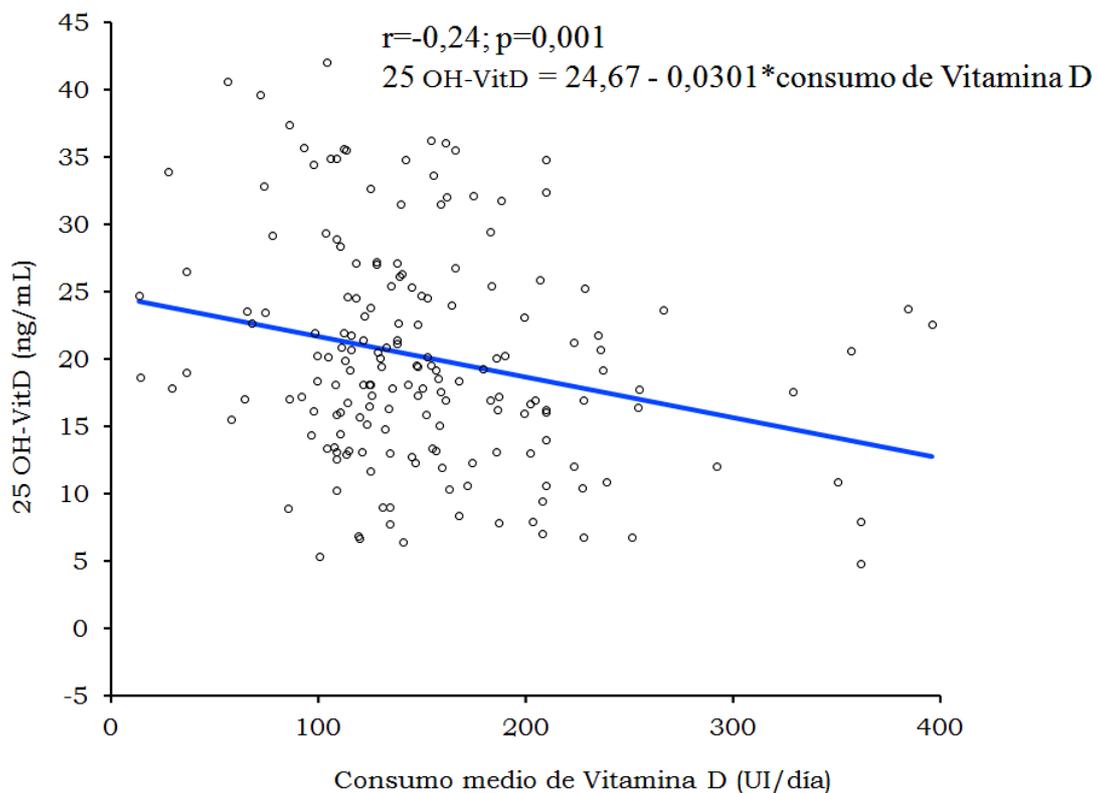


Los análisis de regresión entre LDLc y Vitamina D no demostró asociación significativa, $p=0,630$; ni entre colesterol total y Vitamina D, $p=0,381$.

4.10 ASOCIACIÓN CONSUMO MEDIO DE VITAMINA D Y CONCENTRACIONES DE VITAMINA D

En la figura 4.10.1 se muestra la línea de regresión entre las concentraciones de 25 OH-VitD y consumo medio de Vitamina D, pudiendo observar una asociación inversa entre ambas, de tal manera que las concentraciones de 25 OH-VitD disminuyen a medida que aumenta el consumo medio de Vitamina D ($p= 0,001$).

Figura 4.10.1 Gráfica de correlación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y consumo medio de vitamina D



4.11 ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES ENTRE GRUPOS DE SUJETOS: INCLUIDOS EN EL ESTUDIO VS NO INCLUIDOS Y ACOMPAÑANTES VS CONSULTORES

Para comprobar si en nuestra muestra final, n=255, existían diferencias respecto los sujetos que no concluyeron todas las fases del estudio, y por tanto no se incluyeron en el mismo, n=71, realizamos un estudio comparativo entre ambos grupos, analizando las siguientes variables clínicas obtenidas a partir de la entrevista y la exploración física: edad, sexo, etnia, tensión arterial media, IMC, cintura y unidades medias de consumo de VitD.

La siguiente tabla 4.11.1 resume los resultados entre ambos grupo no detectando diferencias significativas entre ambas, excepto la etnia, que hubo un mayor número de no caucásicos (10% *vs* 4%) entre los que no completaron el estudio *vs* los que si lo completaron.

Tabla 4.11.1 Análisis de las características diferenciales entre grupos: sujetos no incluidos vs incluidos

VARIABLES ANALIZADAS	GRUPO NO INCLUIDO n=71	GRUPO INCLUIDO n=255	p
Edad (años)	M:48,14 DE:17,56 IC 95%:43,98-52,30	M:51,95 DE:14,60 IC 95%:50,15-53,75	0,098
Sexo (varones, mujeres) n(%)	Varones: 32(45,1) Mujeres: 39(54,9)	Varones: 96(37,6) Mujeres: 159(62,4)	0,257
TAM (mm de Hg)	M:96,62 DE:12,79 IC 95%:93,59-99,64	M:96,25 DE:11,42 IC 95%:94,84-97,66	0,815
IMC (Kg/m²)	M:26,354 DE:5,39 IC 95%:25,07-27,63	M:27,62 DE:4,99 IC 95%:27,01-28,24	0,063
Cintura (cm)	M:89,24 DE:14,43 IC 95%:85,82-92,66	M:91,10 DE:13,75 IC 95%:89,40-92,80	0,319
Unidades medias de consumo de Vit D (UI/día)	M:163,06 DE:81,60 IC 95%:100,3-225,7	M:151,49 DE:65,87 IC 95%:141,7-161,2	0,612
Etnia no caucásica n (%)	7 (9,8)	10 (4)	0,009
Hipertensión arterial n(%)	20 (28,2)	74 (29)	0,889
DM n(%)	4 (5,6)	29(12,8)	0,156

Para el cálculo de la p se empleó la t-student para la edad y el análisis de varianza para la tensión arterial media (TAM), IMC, cintura y consumo de vitamina D. Para las variables cualitativas, sexo, HTA y etnia se empleó la Chi-2.

Se analizó también, si existían diferencias entre los sujetos finalmente incluidos en el estudio que consultaban a la consulta del médico de atención primaria (consultores, n= 208) versus los que los acompañaban (acompañantes, n= 47), no observando diferencias significativas entre las principales variables clínicas como edad, sexo, etnia, IMC, antecedentes de HTA o DM, o las variables analíticas analizadas. Estos resultados se muestran en la tabla 4.11.2.

**Tabla 4.11.2 Análisis de las características diferenciales entre grupos:
sujetos consultores y acompañantes**

	Consultores n=208 (81,5%)	Acompañantes n=47 (18,5%)	p
Sexo (varones, mujeres), n(%)	Varones: 78 (37,5) Mujeres: 130 (62,5)	Varones: 18 (38,3) Mujeres: 29 (61,7)	0,919
Etnia no caucásica, n(%)	9 (4,3)	1(2,1)	0,483
Hipertensión arterial, n(%)	62 (29,8)	12 (25,5)	0,56
Diabetes mellitus, n(%)	23 (11,2)	6 (12,8)	0,739
Síndrome metabólico, n(%)	77 (37)	15 (32)	0,510
Déficit de vitamina D, n(%)	121 (58,2)	22 (46,8)	0,156
Edad (años)	M: 52,4 DE: 14,9 IC 95%: 50,4-54,4	M: 49,8±13,1 DE: 13,1 IC 95%: 45,9-53,6	0,262
IMC (Kg/m2)	M: 27,6 DE: 4,8 IC 95%: 27-28,3	M: 27,4 DE: 5,7 IC 95%: 25,8-29,1	0,228
Perímetro de la cintura (cm)	M: 90,9 DE: 13,2 IC 95%: 89,1-92,7	M: 91,7 DE: 15,9 IC 95%: 87-96,3	0,745
Tensión arterial media (mm Hg)	M: 96,6 DE: 11,1 IC 95%: 95,1-98,2	M: 94,4 DE: 12,5 IC 95%: 90,7-98,1	0,23
Glucemia (mg/dl)	M: 95,0 DE: 19,0 IC 95%: 92,4-97,7	M: 95,7 DE: 18,3 IC 95%: 90,3-101,1	0,831
HbA1c (%)	M: 5,9 DE: 0,6 IC 95%: 5,8-6,0	M: 5,9 DE: 0,4 IC 95%: 5,7-6	0,622
Resistencia insulina-HOMA	M: 1,9 DE: 1,4 IC 95%: 1,7-2,1	M: 2,8 DE: 6,2 IC 95%: 1-4,7	0,297
cHDL (mg/dl)	M: 54,1 DE: 12,5 IC 95%: 52,5-55,8	M: 53,1 DE: 13,8 IC 95%: 49,1-57,2	0,665
Triglicéridos (mg/dl)	M: 132,8 DE: 85,0 IC 95%: 121,2-144,4	M: 114,4 DE: 50,6 IC 95%: 99,5-129,3	0,054
25 OH-VitD (ng/ml)	M: 19,2 DE: 8,1 IC 95%: 18,1-20,3	M: 21,2 DE: 7,9 IC 95%: 18,9-23,6	0,115

Para el cálculo de la p se empleó la t-student para las variables numéricas y la Chi-2 para las variables para las variables cualitativas.

5. DISCUSIÓN

La presencia de SM es una entidad clínica definida por un conjunto de alteraciones metabólicas y vasculares: obesidad central, hipertensión, dislipemia, hiperglucemia, resistencia insulínica y estado protrombótico; agrupados en un mismo individuo, que condicionan fundamentalmente un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2, y tal como muestran nuestros resultados es muy prevalente. Respecto a sus causas poco sabemos, salvo que la obesidad es su principal desencadenante, constituyendo ésta una epidemia en aumento⁹⁴. A su vez, en los últimos años, desde la OMS y desde otros foros médicos nacionales e internacionales, ha cobrado fuerza la idea de invertir en recursos en su prevención. Así, nos encontramos con un síndrome que se relaciona con la patología, en términos de individuos afectados, más predominante en los países desarrollados. El déficit de vitamina D se ha posicionado como hipótesis de trabajo factible que podría contribuir a la aparición del SM⁹⁵. En este estudio se demuestra que existe una asociación entre la presencia de déficit de vitamina D y el SM, así como con los principales componentes del mismo, en un grupo de sujetos de la población de Alcalá de Henares.

5.1- CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

La muestra participante fue obtenida de entre voluntarios, adultos mayores de 18 años, reclutados a través de las consultas de un centro de atención primaria en la población de Alcalá de Henares, en la Comunidad de Madrid, durante los meses de marzo a junio de 2011. El tamaño muestral calculado fue de 250 individuos, 125 por cada grupo a comparar (con y sin déficit de vitamina D), siendo la variable principal para el cálculo de la muestra el porcentaje de individuos con SM. De los 326 sujetos inicialmente seleccionados, 255 se incluyeron finalmente en el estudio al finalizar las dos fases, dado que 71 (21,7%) no se presentaron a la cita para realizar la analítica.

El análisis comparativo de los pacientes incluidos respecto los no incluidos (Tabla 4.11.1), no mostró diferencias significativas en las variables clínicas obtenidos de la entrevista inicial: edad, sexo, presión arterial, IMC, cintura, presencia de hipertensión arterial (HTA) o diabetes mellitus (DM); tan solo hubo un mayor porcentaje de sujetos de etnia no caucásica en el grupo que no se realizó la extracción analítica, (9,8%) respecto al grupo que sí se la realizó (3,9%), demostrándose así que ambos grupos tenían un perfil clínico similar y que la no inclusión de los últimos no introducía un sesgo de inclusión en los resultados del estudio.

La población del estudio fue mayoritariamente mujeres, 62 *vs* 38%, con una edad media de 51 años y un rango que abarcó prácticamente todo el abanico de edad (18-83 años) y que es representativo de la población adulta de Alcalá de Henares que habitualmente consulta en un centro de salud. Esta muestra, es también, representativa de la población que habitualmente consulta en los centros de salud del sistema nacional de salud, con una distribución de sexo y edad similar a la nuestra⁹⁶, y la población censada en el

centro de salud Luis Vives es superponible a la de la comunidad de Madrid⁹⁷.

La etnia mayoritaria de la muestra fue la raza caucásica, en un 96%, con una distribución similar a lo publicado en el censo de salud de la comunidad de Madrid, que si bien no hay datos de etnias, si existe por nacionalidades. Así el 80% está constituida por población autóctona y un 15% europea, siendo la población rumana la más numerosa de la población europea no española atendida en el área de influencia de del CS Luis Vives⁹⁸. Estos datos también son coincidentes con la distribución por etnias y sexo en la Comunidad de Madrid, que la población caucásica representó el 90% del censo de salud⁹⁸.

De todas las características clínicas basales de nuestra muestra, destacar: (i) la prevalencia de HTA, que fue del 29% de los sujetos, similar a lo publicado en población española, 33%⁹⁹; (ii) la prevalencia de DM, que fue del 11,4%, similar a la tasa publicada en el *Di@betes Study*, 13,8%⁷², y (iii) la prevalencia de obesidad (IMC>30 Kg/m²) 29%, que fue similar al 30% comunicado en el *Di@betes Study*⁷².

Tampoco hubo diferencias importantes en las características clínicas y en el perfil analítico entre los sujetos incluidos en el estudio que consultaron en el centro de salud, consultores (n=208) *vs* aquellos que sólo los acompañaban, acompañantes (n=47) (Tabla 4.11.2); dejando patente que los sujetos incluidos en el estudio no tenían una carga especial de comorbilidad al ser sujetos que acompañaban o consultaban en una consulta a demanda de atención primaria.

En definitiva, las características de la población incluida en el presente estudio se puede resumir en: (i) distribución por edades, sexo y etnia de la población incluida, similar a la asignada al C.S. de Luis Vives; (ii) distribución de edades y etnia semejante a la existente en la Comunidad de Madrid; (iii) prevalencia de las patologías crónicas más frecuentes incluidas en el presente estudio, sin detectar diferencias importantes a lo comunicado en población española. Estos datos

apuntan, que si bien la selección de la muestra no se realizó a partir de un muestreo representativo de la población de la Comunidad de Madrid, sus características poblacionales y clínicas no difieren de la misma, por lo que la convierten en una población que se aproxima bastante a la población de la Comunidad de Madrid.

5.2- SÍNDROME METABÓLICO

Un creciente número de publicaciones confirma que la prevalencia de sujetos con SM es cada vez más frecuente a nivel mundial, y que esta crece de forma paralela a la prevalencia de obesidad; de hecho, las previsiones de prevalencia se basan en las esperadas para la obesidad¹⁰⁰. Sin embargo, es importante tener en consideración que para evaluar correctamente la prevalencia de SM en determinadas poblaciones y regiones, es preciso valorar un número de factores de gran importancia como el tipo de definición empleado, las características raciales de la población, y factores demográficos y socioeconómicos. La mayoría de trabajos emplean la definición de la NCEP ATPIII¹⁰¹; si bien en algunos casos se ha corregido el perímetro abdominal para poblaciones concretas. En este punto confluye el tema más controvertido sobre la epidemiología de SM, en el perímetro abdominal. Parece bien probado que en los pacientes de raza blanca, negra y latinoamericanos, el perímetro de cintura es mayor, lo que puede conducir a una mayor prevalencia según la definición de la IDF; sin embargo, no todas las publicaciones coinciden en estos datos¹⁰².

Uno de los asuntos más relevantes para definir el síndrome reside precisamente en el umbral apropiado de perímetro abdominal. La diferencia primordial entre las definiciones de la ATPIII y la IDF es que el punto de corte para el perímetro abdominal en la definición de la ATPIII es superior que la de la IDF para individuos de raza blanca, negra e hispanos, lo que podría conducir a la publicación de prevalencias más altas del SM con la definición de la IDF. En algunos trabajos, esta premisa se cumple, aunque en otros las diferencias resultan ser menores de lo esperado¹⁰³.

La prevalencia de SM en nuestro estudio fue del 36,1%. Estos resultados muestran una prevalencia discretamente mayor que el

comunicado en el estudios realizados en nuestro país, como el estudio DARIOS¹⁰⁴, revisión que recoge 11 estudios publicados en España, y que muestra una prevalencia de SM del 31%. Estas diferencias pueden ser debidas a una distribución de grupos de edad de la población incluida sensiblemente diferente en el estudio DARIOS (de 35 a 74 años), a diferencia del presente estudio que incluye población desde los 18 a los 83 años. Otro estudio realizado en España y comunicado recientemente es el estudio ENRICA¹⁰⁵, que obtiene una prevalencia de SM del 22,7%, también con una prevalencia menor al nuestro a pesar de tener una distribución de población similar; si bien la población incluía mayor porcentaje de sujetos más jóvenes. Así en el estudio ENRICA el valor del percentil 50 de la muestra está en 44 años y el de nuestro estudio está en 53 años, y la prevalencia de SM para el grupo <44 años fue del 11%⁸ y en nuestro caso para los <40 años fue del 7,6% (Tabla 4.3.3).

Otro motivo para explicar las diferencias detectadas en la prevalencia de SM y a pesar de usar los mismos criterios armonizados de IDF/ AHA / NHLBI¹⁰, lo podemos hallar en el lugar donde se realizó la selección de sujetos. En nuestro estudio los sujetos procedían de un centro de salud y, si bien muchos sujetos consultaban por patologías menores, o eran acompañantes de los que personas que consultaban, es razonable pensar que debería existir mayor agregación de sujetos con procesos crónicos, lo cual podría explicar en parte la mayor prevalencia detectada. Según comentamos respecto las características poblacionales de los sujetos incluidos, la prevalencia de HTA, DM y obesidad no difería sustancialmente de la observada en estudios poblacionales en España, por lo que parece plausible que esta diferencia en la prevalencia de SM detectado en nuestro estudio, no se explica sólo por el diseño del estudio y por tanto por su mayor agregación de patologías crónicas en los sujetos elegidos del centro de salud.

Sin embargo, comparando estos resultados con otros estudios internacionales, las diferencias se reducen. Como la prevalencia de SM

detectada en EEUU, en un estudio multiétnico (engloba americanos blancos, afroamericanos y mejicanos americanos) llevado a cabo por Ford et al en población general adulta, de más de 20 años de edad, con más de 3.400 participantes y con los mismo criterios diagnósticos, esta fue del 34,3%¹⁰⁶. Otros estudio realizado en Sur África, en la ciudad de Johannesburgo, por George et al.¹⁰⁷, con una muestra de más de 700 sujetos de dos etnias distintas, 374 africanos y 350 hindúes residentes en Sur África, obtiene una prevalencia, en el total de la muestra, del 38%, resultado similar al obtenido en nuestro estudio. Al separarlo por etnias, este estudio obtiene que el 29% de los africanos presentaban SM frente al 46% de los hindúes. Algo superiores fueron los resultados obtenidos en la población adulta de Canadá con un 43% de prevalencia de SM, en un estudio realizado por Kayaniyil et al en una muestra de 654 sujetos⁹⁵.

De los estudios mencionados, destaca una mayor prevalencia de obesidad central en su población, siendo este el criterio más prevalente en todos ellos. Así en el estudio canadiense, el 75% de los sujetos con SM tenían obesidad central⁹⁵, superior al obtenido en nuestro estudio que fue de 65%, pudiendo ser esta una causa justificable del mayor porcentaje de SM obtenido en su estudio, ya que el estudio estadounidense, con un 53,6% de prevalencia de obesidad central obtiene un resultado similar, pero inferior al nuestro, siendo, aun así, el criterio más prevalente.

También es el criterio más prevalente en el estudio surafricano, tanto en africanos como en hindúes, además, la población hindú del estudio, presentaba una obesidad central superior a la africana, justificando de esta manera un mayor porcentaje de SM en dicha población.

Respecto a los estudios realizados en nuestro país, la obesidad central también es el criterio más prevalente. En el estudio de González-Merlo et al.¹⁰⁸ con un 64,2% y en el estudio ENRICA tanto en varones 76% como en mujeres 92%, este fue el criterio más prevalente. Esto

confirma, que la obesidad central, es el criterio más importante y prevalente del SM, pudiendo tener un papel fundamental en su etiopatogenia.

Además, si comparamos estos resultados con los obtenidos en países con menor índice de obesidad en su población, esta hipótesis se refuerza. La prevalencia de SM en un estudio realizado en el sudeste asiático, Vietnam, por Binh et al.¹⁰⁹, fue de 16,3%, cifra muy inferior a lo publicado en países occidentales, siendo el criterio de obesidad central con un 12,3% el menos prevalente. En otro estudio realizado en Indonesia¹¹⁰, la prevalencia de SM fue del 28,4% y el criterio de hipertensión con un 84,7%, fue el más prevalente, siendo la obesidad central el cuarto criterio. Esta diferencia de resultados puede ser debido a los distintos hábitos, tanto alimenticios como de actividad física y sedentarismo, entre países de occidente y del sudeste asiático, pero lo que está claro, es que a menor porcentaje de obesidad central, menor prevalencia de SM en las poblaciones estudiada, reforzando así, la hipótesis planteada y el crecimiento progresivo de la obesidad en los países más industrializados.

Respecto al porcentaje del resto de criterios del SM, existe un amplio abanico de resultados. Los porcentajes varían según población, etnia y país de cada uno de los estudios llevados a cabo. En nuestro estudio el segundo criterio más prevalente es la HTG con un 49%, y el tercero es la HTA con un 29,8%. Si comparamos estos porcentajes con los últimos estudios realizados en nuestro país, existen importantes diferencias. González-Merlo et al.¹⁰⁸ describe el criterio de HTA con 57,8%, como el segundo criterio más prevalente y la glucemia alterada como tercer criterio con un 35,6%. También el estudio ENRICA¹⁰⁵ destaca la HTA como segundo criterio más prevalente. Sin embargo destaca el resultado del estudio DARIOS¹⁰⁴, que describe el criterio de alteración de glucemia como el más prevalente en varones con un 80%, esto puede ser debido a que el 16% de los varones estudiados

presentaban antecedentes de DM, frente al 11,4% de nuestra población estudiada.

Si comparamos los resultados con otros estudios internacionales, la variabilidad de los porcentajes de cada uno de los criterios también varia. Así, Binh et al.¹⁰⁹ obtiene, en su estudio realizado en Vietnam, que el criterio más prevalente es la HTG con 43,2%. El segundo criterio más prevalente es el HDL-C con 42%. Destaca de este estudio que los dos criterios menos prevalentes son el de alteración de la glucosa con 14,3% y obesidad central 12,3%, ambos criterios, los más prevalentes en los países occidentales. El estudio ENSANUT 2006¹¹¹, llevado a cabo en México, refleja al criterio de HDL-colesterol como el segundo criterio más prevalente, tanto en mujeres 83%, como en hombres 68,5%. En este estudio realizado en adultos mejicanos mayores de 20 años, destaca una prevalencia de SM del 49,8%. El criterio más prevalente fue el de obesidad central, 83,8% en mujeres y 62,9% en hombres, reafirmado lo ya planteado anteriormente, a más obesidad, mayor porcentaje de SM.

El 20,8% de los sujetos estudiados no presentaban ningún criterio de SM, frente un 4,3% que cumplían el máximo de criterios, en nuestro caso los cinco. Estos resultados son iguales a los obtenidos por Ford et al.¹⁰⁶ en su estudio realizado en población estadounidense, con 4,4% del total de la población que cumplía todos los criterios y un 21,2% que no cumplía con ningún criterio diagnóstico de SM.

Los resultados de nuestro estudio, demuestran que el SM es más prevalente en varones 43,8% que en mujeres 31,4% y es más frecuente a medida que aumenta la edad, siendo el rango de edad, donde el porcentaje es mayor, de los 54-61 años con un 49% de los sujetos sino diferenciamos entre sexos, y en mayores de 61 años si distribuimos la muestra por sexos, con un 61% en varones y un 54,4% en mujeres. Estos datos coinciden con lo comunicado en la mayoría de los estudios al respecto, así, el estudio DARIOS¹⁰⁴ con 32% en hombres y un 29% en mujeres del total de la población española y 29-23% en la

Comunidad de Madrid en varones y mujeres respectivamente o el estudio ENRICA¹⁰⁵ con un 26% en varones y 19% en mujeres. En ambos estudios el porcentaje de sujetos con SM aumenta con la edad, demostrando así que los varones de más de 61 años son el grupo de mayor riesgo para padecer dicha entidad. Estos resultados son coincidentes con los comunicados por Ford et al.¹⁰⁶ en EEUU. También en su estudio, el SM fue más prevalente en hombres 36,1% *vs* 32,4% en mujeres, siendo a partir de los 60 años el rango de edad más prevalente para padecer dicha enfermedad.

En resumen la prevalencia de SM detectada en este estudio es alta, afectando a un tercio de los sujetos que frecuentan los centros de salud, y si bien hay pequeñas diferencias respecto la prevalencia comunicada en la literatura tanto de nuestro país como de fuera de España, diferencias explicables por el rango de edad de los sujetos incluidos y la mayor o menor frecuencia de obesidad central de la etnia predominante. Considerando la prevalencia de SM comunicada en nuestro país, nuestros resultados son superponibles.

Por otro lado el criterio más frecuente del SM fue la obesidad central, y al igual que ocurre con la distribución de la prevalencia del SM por edad y por sexo encontrado en este estudio, los resultados son coincidentes con la mayoría de los estudios realizados en población española o lo comunicado en trabajos internacionales.

5.3- DÉFICIT DE VITAMINA D

Desde hace varias décadas contamos con estudios de prevalencia de déficit de vitamina D en nuestro país. En la década de los 90, el estudio SENECA, realizado en población española de edad avanzada, concluyó que el 23% de los hombres y el 33% de las mujeres ya tenían niveles de 25 OH-VitD <10 ng/ml¹¹². Ya en 2007, un estudio observacional descriptivo realizado en Madrid en el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre¹¹³, obtuvo valores medio de 25 OH-VitD de 24,6 ng/ml. Dividieron a los sujetos en tres grupos según concentración de 25 OH-VitD: Deficientes, < 20 ng/ml (27%); insuficientes, 20-30 ng/ml (56%), y suficientes, ≥ 30 ng/ml (16%).

En nuestra población, la prevalencia de déficit de vitamina D ha resultado ser más alta, el 56%, cuando se compara con lo comunicado en estudios recientemente realizados en nuestro país. Así González-Molero et al.¹¹⁴, con una distribución de población similar y con los mismos criterios de déficit de vitamina D, detectó un 34% (31% en el norte de España y 35% en el sur) y menor que en el estudio LURIC, llevado a cabo en Alemania con una muestra de 1.801 sujetos, que comunicaron el 43% de déficit de vitamina D en sujetos con SM⁷³. Aspectos como el momento en que se ha obtenido la muestra son importantes en la interpretación de los resultados. Ha sido ampliamente documentada la variación estacional en la concentración de 25 OH-VitD¹¹⁴. En este sentido, nuestro estudio se inició al final del invierno y durante toda la primavera, lo que podría haber influido en el hallazgo de esta mayor prevalencia de déficit de vitamina D que en otros estudios realizados durante meses de mayor radiación solar o que incluyeran periodos de selección más largos¹¹⁴. En este estudio hemos comprobado que existe una correlación positiva entre las concentraciones de 25 OH-VitD y momento en el que se hizo la extracción, siendo mayores a

medida que aumentaba las horas de radiación solar, resultado que está en consonancia con lo publicado. Otros aspectos, como el aumento del uso de protectores solares, la disminución de actividad física al aire libre y la baja ingesta de alimentos que contiene vitamina D pueden contribuir a su mayor prevalencia; sin olvidar como influye el inmunoensayo empleado en la determinación de la 25 OH-VitD; así los métodos que mayor prevalencia de déficit de vitamina D detectan son los de los laboratorios Siemens y DiaSorin^{115,116}, siendo este último el utilizado en nuestro estudio.

Si bien existen importantes factores de confusión que dificultan la comparación de tasas de prevalencia de deficiencia de vitamina D entre estudios, existen datos para pensar que esta situación tiene connotaciones epidémicas y que va en aumento¹¹⁷. Esto se debe en parte al envejecimiento de la población, dado que en ancianos la capacidad de síntesis cutánea de colecalciferol es menor, y a que cada vez más nos protegemos la piel de los rayos ultravioletas, mediante el uso de protectores solares.

Respecto a la edad, los resultados de nuestro estudio sugieren que el déficit de vitamina D aumenta a medida que aumenta la misma, en una asociación inversa; así la prevalencia se multiplica por 1,6 en el rango de edad >60 años en comparación con los de <40 años (tabla 4.2.2). La asociación entre déficit de vitamina D y edad detectada en nuestro estudio, es comparable con lo publicado en nuestro país, que confirman esta asociación, como el de González-Merlo et al.¹¹⁴, con una muestra representativa de dos poblaciones, una al norte de España y otra al sur. Tanto nuestro estudio como el de González-Merlo no encuentran diferencias significativas respecto al sexo.

En resumen, en este estudio hemos detectado una alta prevalencia de déficit de vitamina D, discretamente superior al 50%, en la población censada de un centro de salud de la Comunidad de Madrid. Existen factores de confusión, como el rango de edad de la población incluida, momento del año en que se realizó la cuantificación

de la 25 OH-VitD y metodología empleada en su determinación, que dificultan la comparación de los mismos con lo comunicado en la literatura. Sin embargo existen datos para pensar que esta situación irá en aumento en los próximos años al limitar cada vez más la exposición solar de la piel, principal fuente de síntesis de vitamina D y al progresivo envejecimiento de la población.

VARIABLES como la edad, están claramente asociadas a la deficiencia y a los niveles de 25 OH-VitD, habiendo encontrado en este estudio una asociación inversa, resultado que coincide ampliamente con lo publicado al respecto.

5.4- CONSUMO DE VITAMINA D

Existen distintas técnicas para la valoración de la ingesta dietética de vitamina D, tales como los registros de alimentos (de uno o varios días), los cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de consumo de alimentos (generales o centrados en los alimentos ricos en vitamina D), siendo estos el mejor método para medir la ingesta de vitamina D ya que son relativamente pocos los alimentos ricos en vitamina D y de uso muy variable¹¹⁸. La comparación directa de la ingesta de vitamina D entre países suele ser problemática, sobre todo porque los métodos utilizados en la estimación de la ingesta son distintos. Además, la forma de expresar el contenido de vitamina D en las tablas de composición de alimentos difiere mucho de unas a otras²⁵.

El consumo medio diario de vitamina D de nuestra población se estimó en 151,5 UI/día (tabla 4.4.1), discretísimamente inferior a lo obtenido por el estudio OPTIFORD⁹², estudio europeo que analizó la ingesta de vitamina D en mujeres. Las ingestas dietéticas medias de vitamina D de este estudio, fueron de 4,17 µg/día (207 UI/día) en verano y 4,7 µg/día (188 UI/día) en invierno en mujeres avanzada (edad media de 72 años) y de 4,68 µg/día (187 U/día) en verano y 4,65 µg/día (186 UI/día) en adolescentes (edad media 12 años), no habiendo diferencias entre ambas estaciones. Estas pequeñas diferencias pueden tener varias explicaciones: (i) En este estudio solo participaban mujeres, mientras que nuestro estudio la población estudiada incluía hombres, (ii) el rango de edad de nuestro estudio no coincide con el incluido en el estudio OPTIFORD, (iii) un criterio de exclusión de nuestro estudio fue tomar suplementos o preparados con vitamina D y (iv) el lugar de selección de los sujetos fue distinto, que si bien todos eran de la Comunidad de Madrid, en el estudio OPTIFORD se

seleccionó población de riesgo, por lo que la concienciación para tomar alimentos ricos y fortificados en vitamina D es presumiblemente mayor. Estos tres motivos explicarían las diferencias en los distintos hábitos alimentarios en las distintas etapas de la vida y sus diferentes consumos.

Recientemente se ha publicado un estudio que analiza en población española, 418 sujetos (18-60 años), pero con una metodología algo distinta a la empleada en nuestro estudio. Utilizando un cuestionario semicuantitativo realizado en 2 días consecutivos, este estudio obtuvo un consumo medio diario de vitamina D de 140 U/día, resultados similares al detectado por nosotros¹¹⁹.

La ingesta media de nuestra población es inferior a los requerimientos medios estimados, que son de 400 U/día para toda la población y de la ingesta diaria recomendada⁴⁷ en población adulta, 600 UI hasta los 70 años y 800 UI para los mayores de 70 años⁴⁷. Estos resultados pueden explicar parte del porqué tenemos altas tasas de deficiencia de vitamina D en nuestro entorno, a pesar de contar con al menos 6 meses de exposición solar eficiente al año para su síntesis en la piel.

La asociación entre las estimaciones del consumo medio diario de vitamina D en la dieta y los niveles de 25 OH-VitD en plasma, resultó ser inversa (figura 4.10.1) y por tanto paradójica; de tal manera que a mayor consumo de vitamina D, los valores de 25 OH-VitD eran menores. Esta relación sólo se puede explicar si consideramos que la contribución con la dieta de la vitamina D en el estatus de vitamina D corporal es pequeña y depende mayoritariamente de la síntesis cutánea en un 90%. Por otro lado parece poco probable que discretos aumentos en la ingesta de vitamina D, muy por debajo de las recomendaciones diarias, resulten en mejores niveles de 25 OH-VitD. Tampoco podemos descartar, al tratarse de un estudio observacional, que otros factores asociados al mayor consumo de vitamina D, como puede ser unos hábitos con mayor protección de la piel frente a la radiación solar, sean

realmente los responsables de un peor estatus de 25 OH-VitD en estos sujetos. En consonancia a nuestros resultados, en el estudio OPTIFORD, y empleando la misma metodología, tampoco encontró asociación este consumo de vitamina D y las determinaciones de 25 OH-VitD¹²⁰ .

5.5- ASOCIACIÓN DÉFICIT DE VITAMINA D Y SÍNDROME METABÓLICO

La principal área de incertidumbre radica en el mecanismo fisiopatológico mediante el cual las concentraciones disminuidas de vitamina D se asocian con patologías como la diabetes, la hipertensión o la dislipemia. Por una parte, se ha postulado que el déficit de vitamina D podría estar directamente implicada en la génesis del síndrome metabólico y sus componentes, habiéndose postulado un papel de la vitamina D sobre la resistencia a la insulina, sobre la función de la célula beta o sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona^{121,122}. No obstante, estos mecanismos no han sido bien demostrados en todos los estudios y no explican todas las alteraciones asociadas al déficit de vitamina D. Además, los estudios de intervención con vitamina D por el momento no han demostrado que mejoren el control de los distintos factores de riesgo cardiovascular^{123,124}. Una segunda hipótesis es que, dada la conocida asociación de la obesidad con el déficit de vitamina D y que la obesidad está relacionada con los distintos factores de riesgo cardiovascular, la relación entre el déficit de vitamina D y los distintos componentes del síndrome metabólico podría ser debida a una mayor adiposidad. Sin embargo, por el momento, no todos los estudios publicados que relacionan el déficit de vitamina D con el síndrome metabólico o sus componentes han analizado si esta asociación persiste si se elimina el efecto de la obesidad o del índice de masa corporal.

El principal hallazgo de este estudio ha sido identificar una mayor prevalencia de SM, entre los sujetos con déficit de vitamina D. Así, el 43,4% de los sujetos de nuestro estudio padecen SM asociado a déficit de vitamina D, versus el 26,8% sin déficit, con una estimación del riesgo para tener SM, medido mediante la RP de 1,62 en el grupo con déficit de vitamina D *vs* sin déficit (tabla 4.8.1.1). Nuestros resultados continúan siendo algo más elevados, pero superponibles, a los

obtenidos por estudios similares, como el estudio de González-Molero et al.¹⁰⁸, con una muestra de 1.226 individuos, el 34,6% de los sujetos con SM tenían cifras de 25 OH-VitD inferiores a 20 ng/ml o como los resultados obtenidos por el estudio multiétnico realizado en Canadá por Kayaniyil et al.⁹⁵ con 654 sujetos, que confirma nuestra hipótesis de trabajo, estimándose la reducción del riesgo para tener SM en un 24%, por cada aumento en 1 DE en los valores de 25 OH-VitD, con una estimación de riesgo medida mediante OR de 0,76; después de ajustar a distintas variables. En nuestro estudio, esta asociación se mantuvo tras incluir en el análisis multivariante a variables como edad, sexo e IMC (tabla 4.8.2.1.), por lo que se refuerza la hipótesis que la asociación de déficit de vitamina D y SM es independiente de posibles factores de confusión y tiene la misma fuerza de asociación, OR= 2, ajustado o no a dichas variables. También se demostró que valores más bajos de 25 OH-VitD se asociaban a una mayor prevalencia de SM.

Otro estudio realizado en Estados Unidos por Ford et al, también mostró que el SM es más frecuente en los que tienen menores niveles de vitamina D, encontrando una frecuencia de síndrome metabólico de 27,5% versus 13,5% en los que tenían niveles de 25 OH-VitD menores de 20 ng/dL, comparados con los que tenían 38,5 ng/dL⁷¹.

En un estudio prospectivo con 6.537 adultos australianos, en el que participaron adultos mayores de 25 años de edad, que se llevó a cabo durante más de 5 años, concluyó que bajas concentraciones de 25 OH-VitD se asociaban, no sólo con un riesgo aumentado de síndrome metabólico, sino también una mayor circunferencia de la cintura, triglicéridos en sangre, glucemia y resistencia a la insulina. Un total de 528 casos terminaron desarrollando SM (12,7%) en los siguientes 5 años. Aquellos que desarrollaron SM, presentaban menores concentraciones de 25 OH-VitD en condiciones basales, así el riesgo fue mayor para los que tenían valores en el primero y segundo quintil, < 18 ng/ml y 18-23 ng/ml respectivamente, versus los que tenían valores en el quinto quintil (>34 ng/mL)¹²⁵.

Un estudio de cohortes recientemente publicado y realizado en Alemania, estudio LURIC⁷³, con 1.801 sujetos, con un 54.6% de SM en la población estudiada, demostró que niveles óptimos 25 OH-VitD se asociaban a una reducción sustancial de la mortalidad cardiovascular. Es el primer estudio que muestra ésta relación, observándose una reducción del 75% y 69% en la mortalidad, respectivamente, en aquellos con niveles óptimos en comparación con aquellas con la deficiencia severa de 25 OH-VitD.

A pesar de existir multitud de estudios a favor de esta hipótesis de trabajo, también hay estudios que sugieren lo contrario, es decir, que no existe relación entre ambas entidades. Así, un estudio realizado en Korea por Kin et al.¹²⁶ con más de 5.500 participantes y una prevalencia de deficiencia de vitamina D (< 20 ng/mL) idéntica a la nuestra, del 56%, no obtuvo relación entre ambas entidades. Del mismo modo Reis et al.¹²⁷, en un estudio que incluyó a 410 hombres y 660 mujeres, de edades comprendidas de 44 – 96 años entre los años 1997 – 1999, concluyó que no existía asociación entre el déficit de vitamina D y el SM.

5.6- DÉFICIT DE VITAMINA D Y COMPONENTES DEL SM

La asociación entre los niveles de 25 OH-VitD y los distintos componentes del SM lo intentamos evaluar mediante el análisis de regresión y correlación lineal. Así obtuvimos una asociación inversa con: perímetro cintura, tensión arterial media, triglicéridos y cHDL. Estos resultados son superponibles a los encontrados en la literatura. Como ejemplo, el estudio realizado en China por Lu et al.⁸⁵ con una muestra de más de 3.000 sujetos, que encuentran una asociación inversa y estadísticamente significativa entre los niveles de 25 OH-VitD con perímetro cintura, tensión arterial, cHDL y triglicéridos; resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio, y que sugieren una asociación entre las concentraciones de vitamina D y las principales variables clínicas relacionadas con el SM. También Kayaniyil et al.⁹⁵, en su estudio realizado en Canadá, destaca la misma asociación inversa con los componentes tradicionales del SM, así obtiene una asociación con el perímetro de la cintura, triglicéridos y cHDL.

Sin embargo, en los resultados obtenidos en nuestro estudio, no se demostró asociación entre HbA1c y RI estimado por HOMA, a pesar de que este factor se considera uno de los precursores del SM. Esto puede ser debido a la baja prevalencia de pacientes diabéticos de nuestra muestra y a que la mayoría de los sujetos, el 75%, tuvieron índices HOMA <2,5, considerados normales. Estos mismos resultados, se obtuvieron en el estudio LURIC⁷³ con una muestra mucho más representativa; pero no así en el estudio de González-Merlo et al.¹²⁸, con una muestra de 1.226 individuos, que si detectaron una relación inversa entre ambas. En este estudio, también se observó que a los 10 años de seguimiento el 12,4% de aquellos sujetos con déficit de vitamina D terminaban desarrollando DM tipo 2.

En el estudio de NHANES III, que comprendía adultos de 40 a 74 años, los niveles de vitamina D estuvieron inversamente relacionados con la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y resistencia insulínica, de

tal manera que la probabilidad de tener diabetes mellitus tipo 2 en mejicanos-americanos con niveles de 32,4 ng/dL era un 83% menor que aquellos que tenían niveles de 17,5 ng/dL¹²⁹, pudiendo ser, el déficit de Vit D, un factor predisponente para el desarrollo de DM tipo 2. Estos resultados son similares a los del estudio prospectivo llevado a cabo por Gagnon et al.¹³⁰ en población australiana que demostró que altas concentraciones de 25 OH-VitD en plasma se asociaban con un menor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 a 5 años. Cada incremento de 10 ng/dL en plasma de 25 OH-VitD se asociaba con una reducción del 22 – 29% de riesgo de padecer diabetes tipo 2. Además, existía una asociación positiva niveles de 25 OH-VitD en plasma y HOMA-IR a los 5 años ($r = 0,16$, $P < 0.001$) como medida principal de resistencia insulínica. Estos estudios prospectivos si abogan por una relación entre ambas entidades, siendo esta una de las hipótesis más aceptadas.

Resumiendo y tal y cómo hemos ido desarrollado en estos dos últimos apartados, se ha demostrado una asociación significativa entre el déficit de vitamina D y el SM y también con la mayoría de los componentes del SM, resultados que coinciden con gran parte de lo publicado en otras poblaciones. Sin embargo no se puede establecer una relación causa-efecto entre déficit de vitamina D y SM al tratarse de un estudio transversal. La asociación encontrada sugiere que en ambas situaciones hay mecanismos etiopatogénicos comunes. Así el déficit de vitamina D puede condicionar la aparición de SM o ser una consecuencia del mismo. A favor de la primera hipótesis estaría que diversos estudios prospectivos han demostrado que el déficit de vitamina D se asocia a un mayor riesgo de presentar SM⁹⁵. En la segunda hipótesis, el déficit detectado de vitamina D resulta ser consecuencia del SM, es más plausible: (i) estudios de intervención de suplementación con vitamina D no demuestran que mejore la resistencia a la insulina, principal mediador del SM ^{131,132}, ni que se reduzca la aparición de nuevos casos de DM¹³³ (ii) algunos estudios prospectivos no demuestran que la presencia de déficit de vitamina D

sea un factor de riesgo para la aparición de SM¹⁰⁸, y (iii) la concentración de proteína transportadora de vitamina D, que es el principal determinante de los valores de 25 OH-VitD que obtenemos con los métodos usados en la práctica habitual, están inversamente relacionados a la resistencia insulínica del sujeto¹³⁴, sugiriendo que una baja concentración de 25 OH-VitD es más una consecuencia que la causa de la resistencia a la insulina.

5.7- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones del estudio son las siguientes:

- Se trata de un estudio transversal siendo por ello imposible conocer la naturaleza de las asociaciones detectadas en el estudio entre déficit de vitamina D y SM, y sus componentes; es decir si es causa o consecuencia.
- Tenemos dificultades en la práctica habitual para valorar el estado de vitamina D en los sujetos, dado que la cuantificación de las concentraciones de 25 OH-VitD por los métodos empleados en la práctica clínica sólo determinan, concentraciones de vitamina D total y no la libre, ni la biodisponible, dificultando conocer con exactitud el estado real de vitamina D del sujeto analizado¹³⁵.
- No podemos descartar que las tasas de prevalencia, tanto del déficit de vitamina D como de SM estén sobrestimadas, dado que los sujetos fueron seleccionados de la población que consultó o acudió a un centro de salud, y no de un muestro aleatorio de población censal.

6. CONCLUSIONES

1. En nuestro estudio no se cumplió la hipótesis nula, es decir, la prevalencia de síndrome metabólico en sujetos con déficit de vitamina D fue mayor que en los sujetos sin déficit de vitamina D, demostrando así una asociación entre ambas situaciones clínicas.
2. La presencia de síndrome metabólico entre la población que acude a un centro de salud de la población de Alcalá de Henares fue muy prevalente afectando a 1 de cada 3 sujetos y coincide con lo registrado en la literatura.
3. El déficit de vitamina D entre la población que acude a un centro de salud de la población de Alcalá de Henares fue alto, estimándose su prevalencia en más del 50% de los sujetos, datos que coinciden con lo registrado en la bibliografía.
4. No se demuestra asociación entre déficit de vitamina D y resistencia a la insulina medida mediante HOMA ni tampoco con glucemia plasmática y HbA1c.
5. No se demuestra asociación entre déficit de vitamina D y DM tipo 2.
6. Se demuestra una asociación inversa entre las concentraciones de 25 OH-VitD y cifras de presión arterial.
7. El análisis de la asociación entre las concentraciones de 25 OH-VitD y el patrón lipídico demostró: asociación inversa con los niveles de triglicéridos en plasma y asociación directa con los de HDL colesterol.

8. Se demuestra asociación directa entre las concentraciones de 25 OH-VitD y el grado de obesidad medido como IMC. También encontramos una asociación inversa entre las concentraciones de 25 OH-VitD y la distribución de grasa corporal medido a través del perímetro de la cintura.

9. La ingesta dietética diaria estimada de vitamina D en la población analizada fue baja y muy por debajo de la ingesta diaria recomendada. Se demostró una asociación paradójica entre el consumo estimado y el estatus corporal de vitamina D, que precisa profundizar en la investigación.

10. Aunque nuestros resultados sugieren que el déficit de vitamina D podría desempeñar un papel en la etiología del síndrome metabólico, la naturaleza del presente estudio, transversal y observacional, no puede confirmarlo ni descartarlo. Se precisarían estudios prospectivos y de intervención a largo plazo, para poder evaluar una posible relación de causalidad entre ambas situaciones, y si el tratamiento del déficit de vitamina D podría desempeñar un papel en la prevención o corrección del síndrome metabólico y sus consecuencias.

7. GLOSARIO

1 α -Ohasa: 25 hidroxivitaminaD3-1 α -hidroxilasa

1,25(OH)2D3: Calcitriol o 1,25-dihidroxivitamina D3

24,25(OH)2D3: 24,25-vitamina D3 o 24R,25-dihidroxivitamina D3

25-Ohasa: 25 hidroxivitaminaD3-hidroxilasa

25-OHD: 25-hidroxivitamina D

25-OHD2: 25-hydroxyvitamina D2

25-OHD3: Calcidiol o 25-hidroxivitamina D3

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

AGL: Ácidos Grasos Libres

AHA: American Heart Association

ATP-III: Adult Treatment Panel III

Ca: Calcio

DBP: Proteína de unión a la vitamina D

DE: Desviación Estándar

DM: Diabetes Mellitus

ECV: Enfermedad Cardio - Vasular

EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance

HbA1c: Hemoglobina glicosilada

HDL: High Density Lipoprotein

HOMA: Homeostasis Model Assessment

HTA: Hipertensión Arterial

IDF: International Diabetes Federation

IDL: Lipoproteínas de densidad intermedia

IL-10: Interleucina 10

IGF-1: Factor de crecimiento 1-insulina like

IMC: Índice de masa corporal

K: Potasio

LDL: Low Density Lipoprotein

LEC: Líquido extracelular

LPL: Lipoprotein lipasa

Na/K: Sodio/Potasio

NCEP: National Colesterol Education Program

NHLBI: National Heart Lung Blood Institute

OMS/ WHO: Organización Mundial de la Salud

P: Fósforo

PO₄: Fosfato

PA: Presión Arterial

PTH: Parathormona tiroidea

PTHi: Parathormona tiroidea intacta

RI: Resistencia insulínica

SM: Síndrome metabólico

TG: Triglicéridos

UI: Unidades Internacionales

UV: Ultra violeta

UVB: Radiación Ultravioleta B

VDBP: Vitamin D binding protein

VDR: Receptor de vitamina D

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

8. ANEXOS

8.1- ANEXO I

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO CLÍNICO

“RELACIÓN ENTRE EL DÉFICIT DE VITAMINA D Y EL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN ADULTA DE LA COMUNIDAD DE MADRID”

Su médico, el Dr. Antonio Gradillas García le ha propuesto participar en el presente estudio de investigación. Lea con calma la información que a continuación le proporcionamos y que le permitirá decidir si quiere o no participar. Debe saber que su participación es completamente voluntaria y que si decidiera no participar no se modificará en absoluto la relación que mantiene con su médico, ni los tratamientos que se le tengan que aplicar.

¿Por qué se realiza este estudio?

El Síndrome Metabólico (S.M.) se ha constituido como uno de los principales problemas sanitarios del siglo XXI. Se trata de un conjunto de alteraciones del metabolismo y del sistema circulatorio tales como la Hipertensión arterial, Obesidad, Diabetes, aumento de triglicéridos y colesterol y aumento de trombos. Agrupadas todas estas alteraciones en una misma persona, contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular. Además sabemos que se puede asociar este Síndrome con no tener suficiente vitamina D.

¿Cuál es el objetivo del estudio?

El objetivo del estudio que estamos realizando en nuestro Centro de Salud, sirve para conocer el número de pacientes que tienen déficit de vitamina D asociado a la presencia de síndrome metabólico y así poder plantear estrategias para su prevención y mejorar los tratamientos.

¿Cómo se va a realizar el estudio?

Si decide participar voluntariamente deberá seguir unas instrucciones, que aunque sencillas, van a requerir un esfuerzo de colaboración.

En una primera fase del estudio, le realizaremos una historia clínica y dietética. Esta última incluye su colaboración recogiendo por escrito lo que

coma en dos días de diario y 1 día festivo. Además se le pesará, tallará, toma de tensión arterial y se le medirá la cintura

En una segunda fase se le citara para la extracción de sangre y recogida de muestra de orina, para medir glucosa, colesterol, triglicéridos, niveles de vitamina D y los datos que nos permitan identificar si usted puede tener un síndrome metabólico.

¿Qué beneficios puedo obtener por participar en este estudio?

El objetivo de la investigación es obtener una información que a día de hoy no tenemos, es decir, conocer el porcentaje de población con Síndrome Metabólico y ver si existe alguna relación con el déficit de Vitamina D. Pero es importante que sepa que con su participación en el mismo, puede contribuir a un avance científico

¿Qué riesgos y/o molestias puedo sufrir por participar en el estudio?

El único riesgo que asumirán los participantes de este estudio será el propio de la extracción de sangre que será de 20 mL aproximadamente.

La sangre se extrae de una vena, usualmente de la parte interior del codo o del dorso de la mano. El sitio de punción se limpia con un antiséptico. Se coloca una banda elástica alrededor de la parte superior del brazo con el fin de aplicar presión en el área y hacer que la vena se llene de sangre. Luego, se introduce suavemente una aguja en la vena y recoge la sangre en un frasco hermético o en un tubo adherido a la aguja. La banda elástica se retira del brazo. Una vez que se ha recogido la muestra de sangre, se retira la aguja y se cubre el sitio de punción para detener cualquier sangrado.

Las venas y arterias varían de tamaño de un paciente otro y de un lado del cuerpo a otro, razón por la cual obtener una muestra de sangre de algunas personas puede resultar más difícil que de otras.

Otros riesgos asociados con la extracción de sangre son leves, pero pueden ser:

- Sangrado excesivo
- Desmayo o sensación de mareo

- Hematoma (acumulación de sangre debajo de la piel)

Infección (un riesgo leve cada vez que se presenta ruptura de la piel)

¿Cómo se tratarán mis datos y cómo se preservará la confidencialidad?

Todos sus datos se tratarán confidencialmente por personas relacionadas con el investigador y obligadas por el deber de secreto médico. También podrían tener acceso las autoridades sanitarias y algún miembro designado del Comité de Ética de Investigación Clínico que supervisa el estudio, si así lo solicitaran. Estos controles se realizan para garantizar que se han respetado los derechos de los pacientes.

No se utilizará su nombre y apellidos para guardar junto con la información registrada. En su lugar se utilizará un código y solamente el investigador principal podrá relacionar su nombre con el código. El responsable del registro es el Dr. A Antonio Gradillas, investigador principal del estudio.

De acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos, debe saber que tiene derecho acceder a los datos que de Vd. se guarden, también tiene derecho a oponerse a que se recojan todos o parte de los datos que se piden, a rectificarlos y a cancelarlos, sin tener que dar ninguna explicación.

¿Me puedo retirar del estudio?

La participación en el estudio es totalmente voluntaria, así como la posibilidad de retirarse del mismo en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones y sin que por ello se altere la relación con su médico, ni se produzca perjuicio en el tratamiento.

¿Quién supervisa el estudio?

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Príncipe de Asturias, compuesto por personal sanitario y no sanitario, ha evaluado el estudio, así como la presente hoja de información y el formulario de consentimiento informado, y ha dado su visto bueno al mismo.

¿Con quién puedo contactar en caso de duda?

Los siguientes investigadores del Servicio de Endocrinología y Medicina de Familia y Comunitaria serán los responsables del ensayo y de informar y contestar a sus dudas y preguntas:

Dra. Álvarez Hernández

Dr. Rubio García

Dr. Gradillas García

Teléfono: 918878100 Ext. 4028

CONSENTIMIENTO INFORMADO (PACIENTE)

Título del Estudio: “RELACIÓN ENTRE EL DÉFICIT DE VITAMINA D Y EL SINDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN ADULTA DE LA COMUNIDAD DE MADRID”

Investigador Principal: Dr. Gradillas García

Yo, (Nombre y apellidos),

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He comprendido en qué consiste el estudio y mi participación.

He hablado con el doctor (Nombre del investigador).

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º cuando quiera,

2º sin tener que dar explicaciones y

3º sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio:

Fecha:

firma del Participante

Fecha:

firma del Investigador

CONSENTIMIENTO INFORMADO (REPRESENTANTE LEGAL)

Título del Estudio: “RELACIÓN ENTRE EL DÉFICIT DE VITAMINA D Y EL SINDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN ADULTA DE LA COMUNIDAD DE MADRID”

Investigador Principal: Dr. Gradillas García

Yo, (Nombre y apellidos),

en calidad de (Relación con el participante)

de D/D^a (Nombre del participante),

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He comprendido en qué consiste el estudio y la participación del representado.

He hablado con el Dr.

.....

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Doy al Dr. D. (Nombre del participante) mi conformidad con que

(Nombre del participante) participe en el estudio.

Fecha:

firma del representante

8.2- ANEXO II

Planilla Encuesta de consumo. Frecuencia Semicuantitativa

Alimentos	Consumo		Frecuencia			Descripción de la unidad de medida	Número de veces
	Si	No	Diario	Semanal	Mensual		
Aceite de hígado de Bacalao							
Salmón, enlatado ,rosado							
Atún enlatado en aceite							
Sardinas, enlatada en aceite, del Atlántico							
Sardinas, enlatada en aceite, del Pacifico							
Sardinas enlatadas con tomate							
Caballa, enlatada en aceite							
Arenques							
Ostras							

Camarones, langostinos							
Queso Camembert							
Queso cheddar							
Queso parmesano							
Queso suizo							
Crema de leche							
Leche entera, fortificada, descremada							
Leche evaporada							
Leche chocolateada							
Margarina fortificada							
Manteca							
Yema de huevo fresco							
Hongos, Shiitake							
Champiñones frescos							

8.3- ANEXO III**Planilla Encuesta de consumo. Registro 3 días**

Datos generales: sexo, edad, categoría de actividad física y estado fisiológico.

Primer día				
Hora	Descripción de alimentos o preparaciones	No. de unidades consumidas	Unidad de medida	Peso en gramos de la unidad de medida*
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

Segundo día	
Unidad de medida	Peso en gramos de la unidad de medida*
-	-
-	-
-	-

Tercer día				
Hora	Descripción de alimentos o preparaciones	No. de unidades consumidas	Unidad de medida	Peso en gramos de la unidad de medida*
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

-	-	-	-	-
---	---	---	---	---

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyka << mie-Hyperurika>> miesyndrom. Zentralblatt fuer Innere Medizine. 1923;44: 105-27.
2. Marañón G. Abhandlungen aus d. Grenzgebieten d. inneren Sekretion. Prädiabetische Zustände (Abhandl. aus d. Grenzgebieten d. inneren Sekretion Budapest, Leipzig: Novak; 1927. p. 12-42.
3. Vague J. La differenciation sexuelle; facteur determinant des formes de l'obesite. Presse Med. 1947;55(30):339-340.
4. Tiengo A., Avogardo P., Crepaldi G., Enzi G. Associazione di hiperlipidemia diabete mellito e obesita di medio grado. Acta Diabetol Lat. 1967;4:36-41.
5. Reaven G. lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37(12):1595-1607.
6. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva. WHO consultation 1999:31-33.
7. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med J Br Diabet Assoc. 1999;16(5):442-443.
8. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, Ford E, Ganda OP, Handelsman Y, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol. 2003;9(3):237-52.
9. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, 2006. [Consultado el 21 de Marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
10. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. Lancet. 2005;366(9491):1059-62.
11. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med J Br Diabet Assoc. 1998;15(7):539-53.
12. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet. 2005;365(9468):1415-28.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung,

- and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
14. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(4):899-917.
 15. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*. 2005;111(11):1448-54.
 16. Aguilar Diosdado M GR. Síndrome metabólico. Tratado SED de diabetes mellitus. Bases moleculares, clínicas y tratamiento Madrid. *Medica Panam*. 2007;65-78.
 17. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149(1):33-45.
 18. Laclustra M., Bergua C., Pascual I. Síndrome metabólico. Concepto y fisiopatología. *Esp Cardiol* 2005(Supl. 5):3D-10D.
 19. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-223.
 20. Monzillo LU, Hamdy O. Evaluation of insulin sensitivity in clinical practice and in research settings. *Nutr Rev*. 2003;61(12):397-412.
 21. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
 22. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
 23. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006;92(1):39-48.
 24. Holick, M.F., Shils, M.E., Olson, J.A., Shike, M., Ross, A.C. *Nutrición en salud y enfermedad. Vitamina D*. 9.ª ed. McGraw-Hill; 2002. p. 381-99.
 25. Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc*. 2003;62(4):813-21.

26. Le Grusse J, Watier B. Vitamine D. Grusse J Watier B Vitam Neuilly-Sur-Seine Cedex Cent D'étude Dinformatio Sur Vitam CEIV. 1993;57-79.
27. Moya Benavent M, Rapado Errazti A, Díaz Curiel M. Necesidades de vitamina D durante el crecimiento. Rapado Errazti Díaz Curiel M Eds Hipovitaminosis En Esp Madr FHOEMO. 2000;29-43.
28. Martínez, M.E.; Luque de Castro, M.D.; Gámiz-García, L. Determinaciones de la vitamina D en suero. Metodología e indicaciones. Hipovitaminosis D en España. 2000. p. 55-63.
29. Borrajo Guadarrama, E. Importancia del calcio en patología endocrinológica. An Esp Pediatría. 2001;54(SUPLEMENTO 1):45.
30. Rapado Errazti, A. Metabolismo de la vitamina D. Hipovitaminosis D en España. 2000. p. 1-13.
31. Woolard, D.C., Indyk, H.E. Cholecalciferol. Properties and determination. Encyclopedia of Human Nutrition. 2003. p. 1205-13.
32. Parfitt AM, Gallagher JC, Heaney RP, Johnston CC, Neer R, Whedon GD. Vitamin D and bone health in the elderly. Am J Clin Nutr. 1982;36(5 Suppl):1014-31.
33. Diehl JW, Chiu MW. Effects of ambient sunlight and photoprotection on vitamin D status. Dermatol Ther. 2010;23(1):48-60.
34. Moreiras, O.; Carbajal, A.; Cabrera, L.; Cuadrado, C. Tablas de composición de alimentos. 9ª edición. 9.ª ed. Pirámide; 2005.
35. Nakamura K, Nashimoto M, Okuda Y, Ota T, Yamamoto M. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. Nutr Burbank Los Angel Cty Calif. 2002;18(5):415-416.
36. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 1997;7(5):439-43.
37. Chun RF, Adams JS, Hewison M. Back to the future: a new look at «old» vitamin D. J Endocrinol. 2008;198(2):261-269.
38. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr Rev. 2001;22(4):477-501.
39. Ebeling PR. Megadose therapy for vitamin D deficiency. Med J Aust. 2005;183(1):4-5.

40. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. 1982;1(8263):74-76.
41. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1165-68.
42. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):690-693.
43. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008;33(1):90-94.
44. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M, Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122(2):398-417.
45. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007;46(1):42-44.
46. Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*. 2007;12(7):583-98.
47. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, 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(1):53-58.
48. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011;26(3):455-457.
49. Reid IR, Avenell A. Evidence-based policy on dietary calcium and vitamin D. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2011;26(3):452-454.
50. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension*. 1997;30(2 Pt 1):150-156.
51. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M. Seasonal variation of blood pressure and its relationship to ambient temperature in an elderly population. *J Hypertens*. 1993;11(11):1267-74.

52. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2008;168(11):1174-80.
53. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-11.
54. Chen S, Ni X-P, Humphreys MH, Gardner DG. 1,25-dihydroxyvitamin d amplifies type a natriuretic peptide receptor expression and activity in target cells. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005;16(2):329-39.
55. Amann K, Törnig J, Flechtenmacher C, Nabokov A, Mall G, Ritz E. Blood-pressure-independent wall thickening of intramyocardial arterioles in experimental uraemia: evidence for a permissive action of PTH. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1995;10(11):2043-48.
56. Resnick LM, Müller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med*. 1986;105(5):649-54.
57. Li YC, Kong J, Wei M, Chen Z-F, Liu SQ, Cao L-P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110(2):229-38.
58. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1-2):93-101.
59. Mathew S, Lund RJ, Chaudhary LR, Geurs T, Hruska KA. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2008;19(8):1509-19.
60. Hsu JJ, Tintut Y, Demer LL. Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008;3(5):1542-47.
61. Snijder M, van Dam R, Visser M, Deeg D, Seidell J, Lips P. To: Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A, Bouillon R (2005) Vitamin D and diabetes. *Diabetologia* 48:1247-1257. *Diabetologia*. 2006;49(1):217-218.
62. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-28.
63. Holick MF. Diabetes and the vitamin d connection. *Curr Diab Rep*. 2008;8(5):393-398.

64. Bloomgarden ZT. The American Diabetes Association's 57th annual advanced postgraduate course: diabetes risk, vitamin D, polycystic ovary syndrome, and obstructive sleep apnea. *Diabetes Care*. 2011;34(1):e1-6.
65. Greer RM, Rogers MA, Bowling FG, Buntain HM, Harris M, Leong GM, et al. Australian children and adolescents with type 1 diabetes have low vitamin D levels. *Med J Aust*. 2007;187(1):59-60.
66. Mohr SB, Garland CF, Gorham ED, Garland FC. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia*. 2008;51(8):1391-98.
67. Hyppönen E. Vitamin D and increasing incidence of type 1 diabetes-evidence for an association? *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(9):737-43.
68. Hyppönen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358(9292):1500-03.
69. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):381-400.
70. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2009;22(1):82-92.
71. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1228-30.
72. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
73. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1158-64.
74. Compston JE, Vedi S, Ledger JE, Webb A, Gazet JC, Pilkington TR. Vitamin D status and bone histomorphometry in gross obesity. *Am J Clin Nutr*. 1981;34(11):2359-63.
75. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, et al. 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(7):4119-23.

76. Ybarra J, Sánchez-Hernández J, Gich I, De Leiva A, Rius X, Rodríguez-Espinosa J, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2005;15(3):330-335.
77. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes* 2005. 2012;36(3):387-96.
78. Ding C, Gao D, Wilding J, Trayhurn P, Bing C. Vitamin D signalling in adipose tissue. *Br J Nutr.* 2012;108(11):1915-23.
79. Maki KC, Fulgoni VL, Keast DR, Rains TM, Park KM, Rubin MR. Vitamin D intake and status are associated with lower prevalence of metabolic syndrome in U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 2003-2006. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012;10(5):363-72.
80. Lee DM, Rutter MK, O'Neill TW, Boonen S, Vanderschueren D, Bouillon R, et al. Vitamin D, parathyroid hormone and the metabolic syndrome in middle-aged and older European men. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2009;161(6):947-54.
81. Hyppönen E, Boucher BJ, Berry DJ, Power C. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. *Diabetes.* 2008;57(2):298-305.
82. Kim MK, Il Kang M, Won Oh K, Kwon HS, Lee JH, Lee WC, et al. The association of serum vitamin D level with presence of metabolic syndrome and hypertension in middle-aged Korean subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(3):330-38.
83. Skaaby T, Husemoen LLN, Pisinger C, Jørgensen T, Thuesen BH, Fenger M, et al. Vitamin D status and changes in cardiovascular risk factors: a prospective study of a general population. *Cardiology.* 2012;123(1):62-70.
84. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-58.
85. Lu L, Yu Z, Pan A, Hu FB, Franco OH, Li H, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and metabolic syndrome among middle-aged and elderly Chinese individuals. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1278-83.
86. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study

- across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2005;45(6):1026-33.
87. Taskapan H, Ersoy FF, Passadakis PS, Tam P, Memmos DE, Katopodis KP, et al. Severe vitamin D deficiency in chronic renal failure patients on peritoneal dialysis. *Clin Nephrol.* 2006;66(4):247-55.
88. Goldstein DA, Haldimann B, Sherman D, Norman AW, Massry SG. Vitamin D metabolites and calcium metabolism in patients with nephrotic syndrome and normal renal function. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981;52(1):116-21.
89. Kumar R. Hepatic and intestinal osteodystrophy and the hepatobiliary metabolism of vitamin D. *Ann Intern Med.* 1983;98(5 Pt 1):662-663.
90. Kovacs CS, Jones G, Yendt ER. Primary hyperparathyroidism masked by antituberculous therapy-induced vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994;41(6):831-836: discussion 837-838.
91. Välimäki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tähtelä R, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, et al. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 1994;9(5):631-637.
92. Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuni O. [Comparative analysis of vitamin D status and solar exposition habits in adolescent and elderly Spanish women. The Five Countries Study (OPTIFORD Project)]. *Nutr Hosp.* 2011;26(3):609-13.
93. Pan American Hypertension Initiative. Pan American Hypertension Initiative. *Pan American journal of public health* 2003;14(5):300-302.
94. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.
95. Kayaniyil S, Vieth R, Harris SB, Retnakaran R, Knight JA, Gerstein HC, et al. Association of 25(OH)D and PTH with metabolic syndrome and its traditional and nontraditional components. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):168-75.
96. Actividad ordinaria en Atención Primaria. 2013 - Actividad_ordinaria_A_P_2013. [Consultado 7 enero 2015]. Disponible

en:http://www.msssi.gob.es/fr/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/docs/Actividad_ordinaria_A_P_2013.pdf.

97. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Población clasificada por zonificación de salud según edad y año de nacimiento, para cada sexo. Padrón municipal 2011. [Consultado 7 enero de 2015]. Disponible en: www.madrid.org/iestadis.
98. Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid. Población clasificada según nacionalidad, para cada sexo. Padrón municipal 2011. [Consultado 7 enero de 2015]. Disponible en www.madrid.org/iestadis.
99. Banegas JR, Graciani A, de la Cruz-Troca JJ, León-Muñoz LM, Guallar-Castillón P, Coca A, et al. Achievement of cardiometabolic goals in aware hypertensive patients in Spain: a nationwide population-based study. *Hypertension*. 2012;60(4):898-905.
100. Hossain P, Kavar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world--a growing challenge. *N Engl J Med*. 2007;356(3):213-215.
101. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53(8):2087-94.
102. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-36.
103. Deepa M, Farooq S, Datta M, Deepa R, Mohan V. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATP III and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34). *Diabetes Metab Res Rev*. 2007;23(2):127-34.
104. Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:241-248.
105. Guallar-Castillón P, Pérez RF, López García E, León-Muñoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008-2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 2014;67(5):367-73.
106. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010;2(3):180-93.

107. George JA, Norris SA, van Deventer HE, Crowther NJ. The association of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with metabolic syndrome in two ethnic groups in South Africa. *PloS One*. 2013;8(4):e61282.
108. González-Molero I, Rojo G, Morcillo S, Pérez-Valero V, Rubio-Martín E, Gutierrez-Repiso C, et al. [Relationship between vitamin D deficiency and metabolic syndrome]. *Med Clínica*. 2014;142(11):473-477.
109. Binh TQ, Phuong PT, Nhung BT, Tung DD. Metabolic syndrome among a middle-aged population in the Red River Delta region of Vietnam. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:77.
110. Soewondo P, Purnamasari D, Oemardi M, Waspadji S, Soegondo S. Prevalence of metabolic syndrome using NCEP/ATP III criteria in Jakarta, Indonesia: the Jakarta primary non-communicable disease risk factors surveillance 2006. *Acta Medica Indones*. 2010;42(4):199-203.
111. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Shamah-Levy T, Rauda J, Avila-Burgos L, et al. Metabolic syndrome in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública México*. 2010;52 Suppl 1:S11-18.
112. Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras V. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Für Vitam-Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 1992;62(4):303-307.
113. Calatayud M, Jódar E, Sánchez R, Guadalix S, Hawkins F. [Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population]. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr*. 2009;56(4):164-169.
114. González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(3):321-328.
115. Janssen MJW, Wielders JPM, Bekker CC, Boesten LSM, Buijs MM, Heijboer AC, et al. Multicenter comparison study of current methods to measure 25-hydroxyvitamin D in serum. *Steroids*. 2012;77(13):1366-72.
116. Górriz Pintado S, Estela Burriel PL. Influence of the immunoassay used in measurement of serum vitamin D levels. *Endocrinol Nutr Órgano Soc Esp Endocrinol Nutr*. 2014;61(3):123-129.
117. Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Deficiencia de vitamina D en España: ¿realidad o mito? *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2014;6:5-10.

118. Martín-Moreno JM, Gorgojo L. [Assessment of dietary intake at the population level through individual questionnaires: methodological shadows and lights]. *Rev Esp Salud Pública*. 2007;81(5):507-18.
119. González-Rodríguez LG, Estaire P, Peñas-Ruiz C, Ortega RM, UCM Research Group VALORNUT (920030). Vitamin D intake and dietary sources in a representative sample of Spanish adults. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. 2013;26 Suppl 1:64-72.
120. Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Quintanilla Murillas L, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuny O. [The contribution of diet and sun exposure to the nutritional status of vitamin D in elderly Spanish women: the five countries study (OPTIFORD Project)]. *Nutr Hosp*. 2008;23(6):567-76.
121. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008;57(10):2619-25.
122. Cheng Q, Boucher BJ, Leung PS. Modulation of hypovitaminosis D-induced islet dysfunction and insulin resistance through direct suppression of the pancreatic islet renin-angiotensin system in mice. *Diabetologia*. 2013;56(3):553-62.
123. Witham MD, Nadir MA, Struthers AD. Effect of vitamin D on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27(10):1948-54.
124. Ponda MP, Huang X, Odeh MA, Breslow JL, Kaufman HW. Vitamin D may not improve lipid levels: a serial clinical laboratory data study. *Circulation*. 2012;126(3):270-277.
125. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased risk of the development of the metabolic syndrome at five years: results from a national, population-based prospective study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1953-61.
126. Kim S, Lim J, Kye S, Joung H. Association between vitamin D status and metabolic syndrome risk among Korean population: based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey IV-2, 2008. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96(2):230-236.
127. Reis JP, von Mühlen D, Kritz-Silverstein D, Wingard DL, Barrett-Connor E. Vitamin D, parathyroid hormone levels, and the prevalence of metabolic syndrome in community-dwelling older adults. *Diabetes Care*. 2007;30(6):1549-55.

128. González-Molero I, Rojo-Martínez G, Morcillo S, Gutiérrez-Repiso C, Rubio-Martín E, Almaraz MC, et al. Vitamin D and incidence of diabetes: a prospective cohort study. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2012;31(4):571-573.
129. Scragg R, Sowers M, Bell C, Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2813-18.
130. Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Shaw JE, Zimmet PZ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D, calcium intake, and risk of type 2 diabetes after 5 years: Results from a national, population-based prospective study (the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle study). *Diabetes Care*. 2011;34:1133-38.
131. Strobel F, Reusch J, Penna-Martinez M, Ramos-Lopez E, Klahold E, Klepzig C, et al. Effect of a randomised controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Métabolisme*. 2014;46(1):54-58.
132. Salehpour A, Shidfar F, Hosseinpanah F, Vafa M, Razaghi M, Amiri F. Does vitamin D3 supplementation improve glucose homeostasis in overweight or obese women? A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2013;30(12):1477-81.
133. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL, et al. Effect of vitamin d3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3551-60.
134. Ashraf AP, Huisinigh C, Alvarez JA, Wang X, Gower BA. Insulin resistance indices are inversely associated with vitamin D binding protein concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):178-83.
135. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med*. 2013;369(21):1991-2000.