



López Gavilanez E¹, Orces CH², Guerrero Franco K³, Segale Bajaña Á³, Veliz Ortega J³, Bajaña Granja W⁴

1 Servicio de Endocrinología - Hospital Docente Policía Nacional - Guayaquil (Ecuador)

2 Centro Médico de Laredo - Laredo - Texas (Estados Unidos)

3 Servicio de Medicina Interna - Hospital Docente Policía Nacional - Guayaquil (Ecuador)

4 Laboratorio Clínico Interlab - Guayaquil (Ecuador)

Insuficiencia de vitamina D en mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con diabetes *mellitus* tipo 2

Correspondencia: Enrique López Gavilanez - Hospital de la Policía Nacional Guayaquil N°2 - Avenida de la Américas, s/n - EC090150 - Guayaquil (Ecuador)

Correo electrónico: enrique_lopezg57@hotmail.com

Fecha de recepción: 21/06/2017

Fecha de aceptación: 17/09/2017

Resumen

Objetivos: Conocer la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en mujeres ecuatorianas postmenopáusicas con diabetes *mellitus* tipo 2, y establecer si existe correlación entre los niveles séricos de vitamina D total, las variables de control metabólico de diabetes, los marcadores de metabolismo óseo y la densidad mineral ósea.

Material y método: Estudio epidemiológico descriptivo y de diseño transversal, realizado entre enero de 2012 a noviembre de 2015, en 124 mujeres postmenopáusicas, 96 de ellas con diabetes *mellitus* tipo 2 y las 28 restantes como controles sin diabetes. Se les midieron los niveles séricos de vitamina D, hemoglobina glucosilada, el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR (*Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index*), hormona paratiroidea, calcio iónico, osteocalcina, deoxipiridinolina urinaria y la densidad mineral ósea. Se excluyeron las pacientes premenopáusicas, aquellas que padecían nefropatía, diabetes tipo 1 u osteoporosis secundaria, y las que recibieron tratamientos que afectan el metabolismo óseo. Separamos las pacientes con diabetes en 2 grupos: uno, pacientes con suficiencia de vitamina D (>30 ng/mL) y el otro, pacientes con insuficiencia de vitamina D (<30 ng/mL). Este último grupo se dividió a su vez en un subgrupo con insuficiencia (<30 ng/mL), otro con deficiencia (<20 ng/mL) y un tercero con deficiencia severa (<10 ng/mL). Se realizó un análisis de correlación lineal entre vitamina D y todas las variables.

Resultados: Encontramos una reducción significativa en los niveles séricos de vitamina D en las pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 comparados con los controles ($p < 0,034$). El grupo de pacientes con diabetes *mellitus* tuvo las siguientes características: edad, 66 (13) años; índice de masa corporal, 28,5 (6,5); vitamina D, 20,9 (8,2) ng/mL; y hormona paratiroidea, 34 (21) pg/mL; el 12,5% tenía suficiencia y el 87,5% insuficiencia de vitamina D; entre estas, 44 tenían insuficiencia, 36 deficiencia y 4 deficiencia severa. Existe una correlación significativa entre la vitamina D, la edad ($p = 0,036$) y la densidad ósea lumbar ($p = 0,031$). No encontramos correlación entre la vitamina D y las variables de control metabólico de diabetes.

Conclusiones: Encontramos una elevada prevalencia de insuficiencia de vitamina D en las mujeres ecuatorianas postmenopáusicas con diabetes *mellitus* tipo 2.

Palabras clave: diabetes, hipovitaminosis D, paratiroidea, densitometría, postmenopausia, prevalencia.



Vitamin D deficiency in postmenopausal Ecuadorian women with diabetes mellitus type 2

Summary

Objectives: To know the prevalence of vitamin D insufficiency in Ecuadorian postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus, and to investigate the correlation between serum levels of vitamin D, variables of metabolic control of type 2 diabetes mellitus, markers of bone metabolism and bone mineral density.

Design, materials and methods: Epidemiological study descriptive and cross-sectional design, carried out between January 2012 November 2015. In 124 postmenopausal women, 96 with type 2 diabetes mellitus and 28 without diabetes, we measured serum levels of vitamin D, glycosylated hemoglobin, HOMA-IR, parathyroid hormone, ionic calcium, osteocalcin, urinary deoxypyridinoline and bone density. Premenopausal women, kidney disease, type 1 diabetes, secondary osteoporosis, and those who received treatments that affect bone metabolism, were excluded.

We separate patients with type 2 diabetes mellitus in 2 groups: group sufficiency vitamin D (>30 ng/mL) and group insufficiency vitamin D (<30 ng/mL). The latter group was subdivided into insufficiency (<30 ng/mL), deficiency (<20 ng/mL) and severe deficiency (<10 ng/mL). An analysis of linear correlation between vitamin D and all variables was performed.

Results: We found a significant reduction in serum levels of vitamin D in patients with type 2 diabetes mellitus compared with the controls ($p<0,034$). The group of patients with diabetes mellitus had the following characteristics: age, 66 (13) years; body mass index, 28.5 (6.5); vitamin D, 20.9 (8.2) ng/mL; and parathyroid hormone, 34 (21) pg/mL; 12.5% had sufficiency and 87.5% insufficiency of vitamin D; among these, 44 had insufficiency, 36 deficiency and 4 severe deficiency. There is a significant correlation between VD, age ($p=0,036$) and lumbar bone density ($p=0,031$). We found no correlation between vitamin D and the variables of metabolic control of diabetes.

Conclusions: We found a high prevalence of vitamin D insufficiency in the Ecuadorian postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus.

Key words: *diabetes, hypovitaminosis D, parathyroid, densitometry, postmenopausal, prevalence.*

Introducción

La diabetes *mellitus* tipo 2 (DMT2) es una pandemia a nivel mundial. La *International Diabetes Federation* (IDF) predice que la cifra actual de 415 millones de pacientes afectados con diabetes aumentará a 642 millones para el año 2040¹. En Ecuador, la prevalencia de DMT2 en la población ajustada por edad es 9,2%, según la estimación de la IDF en 2015¹.

La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con un grupo amplio de problemas de salud, incluyendo varios tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes o metabólicas, como la diabetes *mellitus* tipo 1 y DMT2².

Estudios actuales confirman que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en la población general mundial en realidad es tan alta como entre un 50 y un 80%³, ocurriendo incluso en países ubicados en zonas geográficas en los cuales la exposición a la luz solar ocurre durante todo el año.

Aunque se ha descrito la alta prevalencia de hipovitaminosis D como un serio problema de salud pública en los países de América Latina y el Caribe, no se conoce la dimensión exacta del problema, debido a la escasa información en la población general⁴.

En estudios previos se ha reportado una tasa elevada de deficiencia de vitamina D en la población general⁵; sin embargo, en pocos se ha informado del estado de la vitamina D en los pacientes con DMT2. La prevalencia de deficiencia de vitamina D o insuficiencia en los pacientes con DMT2 varía del 70 al 90%⁶⁻⁸, dependiendo del umbral utilizado para definir la deficiencia o insuficiencia de vitamina D.

En Ecuador se ha descrito recientemente el estado de los niveles séricos de vitamina D en la población general⁹, pero no en los pacientes con DMT2. Este estudio se realizó para conocer la prevalencia de insuficiencia de vitamina D en mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con DMT2, e investigar si existe correlación entre los niveles séricos de vitamina D, los marcadores de metabolismo óseo, la densidad ósea y las variables de control metabólico de DMT2.

Material y métodos

Población y diseño del estudio: Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo y de diseño transversal, para determinar la prevalencia de hipovitaminosis D, durante el periodo comprendido entre enero 2012 a noviembre 2015, en el Hospital Docente de la Policía Nacional Guayaquil N° 2 (HDPN-G2).

La ciudad de Guayaquil, situada en el litoral del océano Pacífico 2°11'00"S, con un área de 345 km², es la ciudad más poblada de Ecuador y según los datos del último Censo de Población y Vivienda, del año 2010, proporcionados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador (INEC), representa el 16% de la población total del país¹⁰.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HDPN-G2. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio.

El estudio incluyó 2 grupos de pacientes mujeres postmenopáusicas residentes en la ciudad de Guayaquil: uno, de aquellas que asistieron para revisión de su DMT2 en el consultorio de Endocrinología;



y otro, de las que asistieron para revisión de rutina por problemas médicos no relacionados con diabetes en el consultorio de Medicina Interna del HDPN-G2 (grupo control: No DMT2). Medimos en 96 mujeres postmenopáusicas con diabetes *mellitus* tipo 2 y en 28 pacientes controles sin DM2 los niveles séricos de 25(OH) vitamina D total (incluyendo D3+D2), hemoglobina glucosilada (HbA1c), hormona paratiroidea (PTH), calcio iónico, osteocalcina, y de deoxipiridinolina en orina. También medimos en suero la bioquímica básica: creatinina, hemograma completo, glucemia en ayunas, enzimas hepáticas, lípidos séricos, y proteinograma.

Se excluyeron las pacientes premenopáusicas, con antecedentes de cetoacidosis, diabetes *mellitus* tipo 1 y nefropatía, y las que recibieron medicamentos que afectan el metabolismo óseo (bifosfonatos, estrógenos, calcio, esteroides anabólicos u otras hormonas masculinas o femeninas).

Diagnóstico de diabetes tipo 2

Seguimos los criterios internacionales¹¹ para el diagnóstico de DMT2, y se consideró que la enfermedad estaba presente si se cumplía al menos uno de los siguientes criterios: (1) GPA (glucemia plasmática en ayunas) ≥ 126 mg/dL; (2) HbA1c $\geq 6,5\%$. Los pacientes con DMT2, recibían diversas combinaciones de tratamientos para su control metabólico: metformina, insulina, inhibidores de DPP4, y dieta. La duración de la DMT2 se estableció a partir de las fechas registradas en la historia clínica y/o por autorreferencia del paciente.

Clasificación de los niveles de vitamina D

Se define como valores normales de vitamina D en suero aquellos de 30 a 76 ng/mL². Separamos a las pacientes en 2 grupos según el nivel sérico de vitamina D: grupo de suficiencia (≥ 30 ng/mL) y grupo de insuficiencia (< 30 ng/mL)⁵.

Este último grupo se dividió en 3 subgrupos: insuficiencia (< 30 ng/mL), deficiencia (< 20 ng/mL) y deficiencia severa (< 10 ng/mL)⁶.

El calcio iónico sérico se midió después de 12 horas de ayuno y sin uso de torniquete, en condiciones de anaerobiosis, por medición directa con electrodo ion selectivo (equipo NOVA-8), con valores de referencia 4,5-5,6 mg/dL.

La PTH sérica (molécula intacta) se midió con equipo SIEMENS Immulite 2000 (ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida de dos sitios marcado con enzima), cuyos valor de referencia son 12-72 pg/mL; el desempeño de precisión intraensayo presenta un coeficiente de variación de 5,7, 4 y 4,2% para concentraciones de 72, 258 y 662 pg/mL, respectivamente, y un coeficiente de variación interensayo de 6,3 y 8,8% para concentraciones de 54 y 387 pg/mL, respectivamente. El límite de detección es de 3,0 pg/mL y una linealidad hasta 500.000 pg/mL sin efecto Hook.

El nivel sérico de la 25(OH) vitamina D total (D3+D2), se midió por quimioluminiscencia, con valores de referencia 30-70 ng/mL (equipo Centauro; ensayo competitivo de 1 paso con anticuerpo marcado con anti-fluoroceína); el desempe-

ño de precisión total presenta un coeficiente de variación de 11,1, 9,6, 9,8, 8,2, 7,8, 4,8% para concentraciones de 11,7, 18,0, 32,4, 49,9, 55,8, 132,1 ng/mL respectivamente, un límite de detección de 3,2 ng/mL y una linealidad hasta 150 ng/mL. La integridad de la función renal se documentó en todos los casos midiendo los niveles séricos de creatinina sérica y calculando la depuración de creatinina endógena expresada en ml/mn (fórmula corregida para edad, sexo, peso y creatinina sérica): $[(140 - \text{edad en años}) \times \text{peso (kg)}] / [(72 \times \text{creatinina sérica (mg/dL)})]$; y en mujeres \times factor de corrección 0,85].

La hemoglobina glucosilada en sangre total con EDTA se midió por cromatografía de alta resolución-HPLC (valor diagnóstico, $> 6,5\%$). La osteocalcina, por electroquimioluminiscencia, equipo ROCHE MODULAR E-170 (valores de referencia para mujeres postmenopáusicas: 20-48 ng/mL). La deoxipiridinolina (DPD) en orina, por quimioluminiscencia, cuyo desempeño de precisión total presenta un coeficiente de variación de 12,0, 11,0, 7,1, 6,3 y 4,3% para concentraciones de 25, 32, 78, 120 y 275 nM, respectivamente (valores de referencia: 3-7,4 nM DPD/mM creatinina).

Se determinó la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (L2-L4) y cuello de fémur por absorciometría de energía dual con rayos X (DXA: Hologic Discovery), y los datos se expresaron como unidades de T-score. Al no disponer de valores de referencia para la población ecuatoriana, se usaron los valores de referencia norteamericanos de la NHANES.

Análisis de los datos

Los datos de las variables demográficas y bioquímicas se expresan como mediana y rango intercuartil. Para comparar las características clínicas y bioquímicas entre grupos se usó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Se realizó un análisis de correlación lineal (coeficiente de Spearman) entre vitamina D y todas las demás variables. Se consideró que existe significación estadística con valores de $p < 0,05$. La prevalencia de hipovitaminosis D se calculó como el número de casos existentes dividido por el total de la población cribada y expresado como una proporción de cada 100 adultos. Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando el soporte informático Epidat versión 4.2; y el cálculo de los intervalos de confianza del coeficiente de correlación de Spearman se realizó con el programa informático Stata versión 14.2 (2016).

Resultados

Datos demográficos de casos y controles

No hubo diferencias entre ambos grupos (DMT2 vs. no DMT2) en cuanto a la edad, el índice de masa corporal (IMC), la PTH intacta, la osteocalcina, la deoxipiridinolina urinaria, y la DMO en región lumbar o fémur. Los grupos sí difirieron significativamente en cuanto a las variables de control metabólico: el índice HOMA-IR (*Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index*) ($p=0,002$), y la hemoglobina glucosilada ($p < 0,001$). Los niveles séricos de vitamina D eran significativamente inferiores ($p < 0,034$) en el grupo con DMT2.



Los datos demográficos y características de los casos y controles se presentan en la tabla 1.

Severidad y extensión de la deficiencia de vitamina D

En el grupo con DMT2 encontramos una reducción significativa en los niveles séricos de vitamina D: el 12,5% (IC 95%=5,3-19,6) de los casos tenía suficiencia de vitamina D (n=12) y el 87,5% (IC 95%=80,3-94,6) tenía insuficiencia de vitamina D (n=84), de los cuales el 52% (IC 95%=51,1-63,6) (n=44) tenía insufi-

ciencia; el 42% (IC 95%=31,7-54) (n=36), deficiencia moderada y el 4,8% (IC 95%=1,3-11,7) (n=4) deficiencia severa. En el grupo no DMT2, el 67,8% (IC 95%=48,8-87) (n=19) tenía suficiencia de vitamina D y el 33% (IC 95%=13-51) (n=9) tenía insuficiencia de vitamina D. En la figura 1 se presenta la distribución de frecuencia de los niveles de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con DM2.

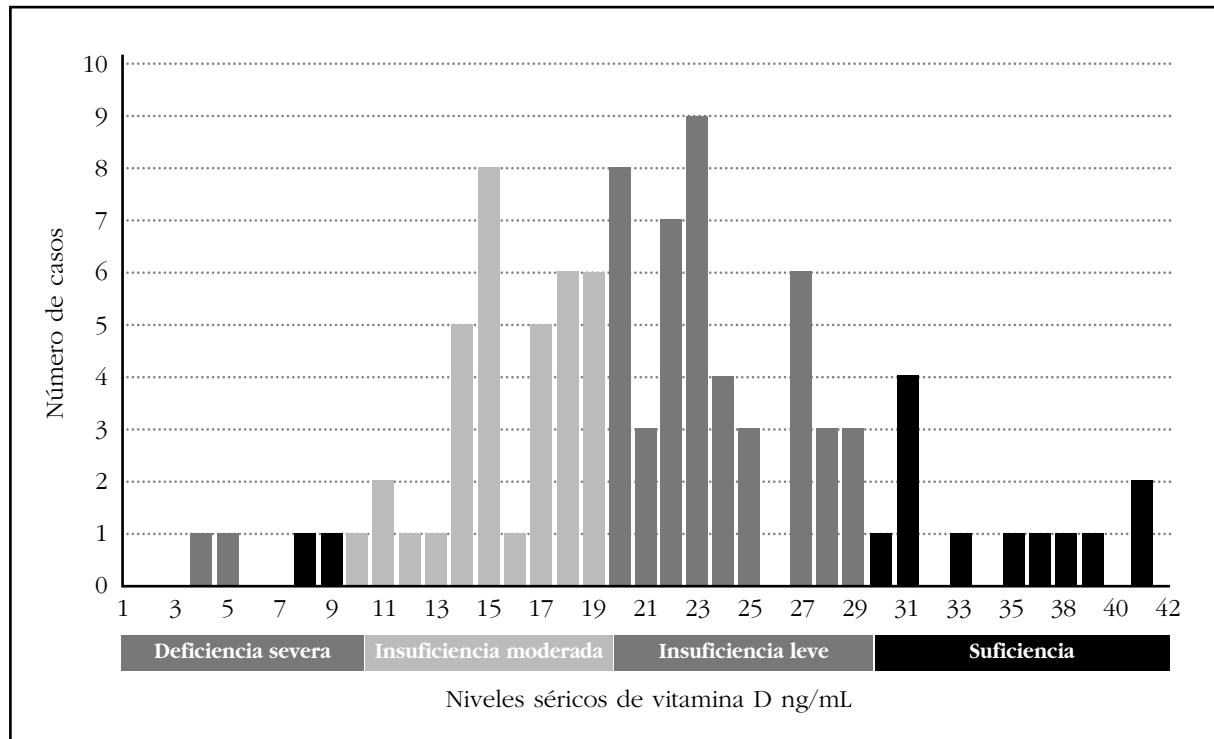
No había diferencias en el grupo DMT2 entre los subgrupos de pacientes con suficiencia y el de

Tabla 1. Datos demográficos y características de los 2 grupos de estudio

	DMT2 n=96	No DMT2 n=28	p
Edad (años)	66 (13)	65 (15,5)	0,569
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28,5 (6,5)	28,4 (1,8)	0,909
HOMA-IR	4,22 (5,7)	3 (2,3)	0,002*
Hemoglobina glucosilada (%)	6,4 (2,2)	5,8 (0,6)	0,0001*
Vitamina D (ng/mL)	20,9 (8,1)	25,18 (12,3)	0,034*
PTH intacta (pg/mL)	34 (21,5)	36 (30,7)	0,445
Calcio iónico (mg/dL)	4,9 (0,32)	4,91 (0,21)	0,792
Osteocalcina (ng/mL)	15,34 (10,26)	15,34 (10,3)	0,171
Deoxipiridinolina (nM DPD/mM Cr)	6,5 (2,7)	5,5 (3,07)	0,28
DMO columna lumbar (T-score)	-1,5 (2,2)	-1,4 (1,8)	0,971
DMO cuello de fémur (T-score)	-1,5 (1,5)	-1,4 (2,2)	0,692

*p<0,05 (Prueba de rangos con signos de Wilcoxon). Los datos se expresan como medianas y rango intercuartil. DMT2: diabetes *mellitus* tipo 2; HOMA-IR: *Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index*; PTH: hormona paratiroidea; DMO: densidad mineral ósea.

Figura 1. Distribución de frecuencias del nivel de vitamina D en mujeres postmenopáusicas con DMT2





pacientes con insuficiencia de vitamina D en cuanto a la edad, el IMC, la HbA1c, la PTH, el calcio iónico, la osteocalcina, la deoxipiridinolina urinaria, ni la densidad mineral ósea. El subgrupo con insuficiencia de vitamina D tenían un HOMA-IR más alto que aquel con suficiencia, aunque no alcanzó significación estadística ($p=0,093$). En la tabla 2 se presentan los datos demográficos, variables metabólicas, densidad ósea y estado de la vitamina D en los pacientes con DMT2.

Correlación entre vitamina D, marcadores de metabolismo óseo y variables de control metabólico de DMT2

Encontramos una correlación leve pero significativa entre la vitamina D y la edad ($r=-0,21$; $p=0,03$), pero no con IMC y las variables de control metabólico de la DMT2 (hemoglobina glucosilada, índice HOMA-IR), ni con los marcadores de remodelado óseo (PTH, calcio iónico, osteocalcina, deoxipiridinolina). Existe una correlación leve ($r=0,22$) pero significativa entre vitamina D y la densidad ósea en región lumbar ($p=0,03$), pero no con la DMO en cuello femoral. La tabla 3, presenta los coeficientes de correlación entre vitamina D, marcadores de metabolismo óseo y variables de control metabólico de DM2.

Tabla 2. Datos demográficos, variables metabólicas, densidad ósea y estado de la vitamina D en los pacientes con DMT2

	Suficiencia VD (n=12)	Insuficiencia VD (n=84)	p
Edad (años)	61 (22,5)	66 (11,5)	0,272
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,97 (10,7)	28,69 (5,8)	0,720
HOMA-IR	3,26 (6,7)	4,28 (5,1)	0,093
Hemoglobina glucosilada (%)	7,25 (3,5)	6,4 (2,3)	0,284
Vitamina D (ng/mL)	34,59 (7,1)	20,23(7,4)	0,002*
PTH intacta (pg/mL)	34,5 (20,5)	34 (23)	0,583
Calcio iónico (mg/dL)	4,98 (0,25)	4,9 (0,32)	0,410
Osteocalcina (ng/mL)	13,99 (10,7)	15,3 (10,3)	0,480
Deoxipiridinolina (nM DPD/mM Cr)	6,35 (4,02)	6,56 (2,67)	0,646
DMO columna lumbar (T-score)	-1,40 (2,8)	-1,50 (2,23)	0,724
DMO cuello de fémur (T-score)	-1,00 (2,85)	-1,50 (1,40)	0,875

* $p<0,05$ (Prueba de rangos con signos de Wilcoxon). Los datos se expresan como mediana y rango intercuartil. DMT2: diabetes mellitus tipo 2; HOMA-IR: *Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index*; PTH: hormona paratiroidea; DMO: densidad mineral ósea.

Tabla 3. Correlación entre vitamina D, marcadores de metabolismo óseo y variables de control metabólico de DM2

	r	IC 95%	p
Edad (años)	-0,215	-0,4 a -0,015	0,036*
Índice de masa corporal (kg/m ²)	-0,113	-0,313 a 0,098	0,294
HOMA-IR	0,097	-0,124 a 0,309	0,388
Hemoglobina glucosilada (%)	-0,024	-0,245 a 0,200	0,838
Calcio iónico	-0,042	-0,245 a 0,156	0,654
PTH intacta (pg/mL)	0,18	-0,021 a 0,368	0,079
Osteocalcina (ng/mL)	-0,052	-0,25 a 0,15	0,617
Deoxipiridinolina (nM DPD/mM Cr)	-0,149	-0,353 a 0,069	0,179
DMO columna lumbar (T-score)	0,221	0,021 a 0,404	0,031*
DMO cuello de fémur (T-score)	0,155	-0,047 a 0,345	0,131

* $p<0,05$; r: coeficiente de Correlación de Spearman; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; HOMA-IR: *Homeostasis Model of Assessment-Insulin Resistance Index*; PTH: hormona paratiroidea; DMO: densidad mineral ósea.



Discusión

La alta incidencia de DMT2 a nivel mundial¹ y las evidencias acumuladas sobre el estado de la vitamina D en diferentes condiciones², hacen de suma importancia conocer la relación entre la vitamina D y la diabetes *mellitus*.

Para nuestro conocimiento, este es el primer estudio realizado en América Latina, en el que se establece la prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas con DMT2.

La hipovitaminosis D parece ser un fenómeno prevalente en las poblaciones de todo el mundo, en el que influyen el tipo de etnia, el sexo, el índice de masa corporal, la vestimenta tradicional, la nutrición, el consumo de suplementos vitamínicos, y el nivel de urbanización⁵.

La mayoría de la información epidemiológica sobre la hipovitaminosis D en la población mundial procede de estudios en Europa, Oriente medio, India, y Asia^{3,5}, siendo escasos los estudios en nuestra región¹⁹.

Elegir el punto de corte para definir la deficiencia de vitamina D en la población sigue siendo un tema controvertido; algunos consideran niveles >30 ng/mL para definir la suficiencia, mientras que otros consideran adecuados niveles de 20 ng/mL. Según la definición de la *Endocrine Society* (EE.UU.), se considera como deficiencia los valores de vitamina D menores de 20 ng/mL, e insuficiencia los valores entre 21 a 29 ng/mL². Según estos punto de corte, se estima que de un 20 al 100% de los hombres y mujeres ancianos tienen deficiencia de vitamina D en Estados Unidos, Canadá y Europa¹³.

En 3 estudios realizados en América Latina se escogió un punto de corte de <20 ng/mL¹⁴⁻¹⁶, y en otro <20 y <30 ng/mL para deficiencia e insuficiencia, respectivamente⁹.

Con un punto de corte <20 ng/mL, la prevalencia de deficiencia de vitamina D registrada entre las mujeres en Santiago de Chile es del 60%¹⁴. En Argentina, la prevalencia de deficiencia de vitamina D varía de 73% en las ciudades del Sur a 50% en las ciudades del Norte¹⁵, y en Brasil es del 17%, mucho menor que en las series anteriores¹⁶.

En Ecuador, un estudio reciente⁹ realizado en la población adulta mayor ha descrito una prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D del 68 y el 22%, respectivamente. A pesar de la abundante luz natural durante todo el año, esta condición varía considerablemente entre las diferentes regiones y zonas de nuestro país, siendo más frecuente en mujeres mayores, los habitantes de la región andina y en la raza indígena⁹.

La prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D en los pacientes con DMT2 también depende del umbral utilizado para definirla. En nuestro estudio, la insuficiencia de vitamina D fue definida como un nivel de vitamina D <30 ng/mL, que está de acuerdo con la recomendación de la *International Osteoporosis Foundation*^{5,17}.

En general, la prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con DMT2 reportada en series internacionales es elevada. En un estudio previamente publicado, el 74,6% de los pacientes con DMT2

tenían hipovitaminosis D⁸. En otro, la prevalencia (punto de corte <20 ng/mL) fue más frecuente en diabéticos en comparación con los controles (83% *vs.* 70%; $p=0,07$)⁷, y en otro más reciente, la prevalencia fue mayor en pacientes diabéticos que en los sujetos control (90% *vs.* 83%; $p<0,01$)¹⁸. En América Latina no se dispone de datos sobre hipovitaminosis D en los pacientes con DMT2.

Los resultados del presente estudio son similares a los de estudios recientes en poblaciones no latinoamericanas, que demostraron una alta prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con DMT2^{6,19-21}.

No está claro si la deficiencia de vitamina D y el control glucémico deficiente están causalmente relacionados o representan dos características independientes de la DMT2. Estudios previos han reportado resultados no concluyentes con respecto a la asociación entre el estado de vitamina D y la HbA1c²². En nuestro estudio, las mujeres deficientes de vitamina D tenían niveles más bajos de HbA1c comparados con las que tenían suficiencia, aunque esto no alcanzó significación estadística. Lo que añade a la evidencia que el estado de la vitamina D no está asociado con la variable de control metabólico HbA1c.

Se ha descrito una asociación inversa entre los niveles séricos de vitamina D y el IMC >30 , y por lo tanto, la obesidad estaría asociada con la deficiencia de vitamina D²³. En mujeres postmenopáusicas con DMT2, también se considera la obesidad como un factor de riesgo para sufrir insuficiencia de vitamina D²⁰. Sin embargo, nuestros datos no confirman informes anteriores de una asociación negativa entre vitamina D e IMC. Por el contrario, en nuestra muestra los casos y los controles no eran diferentes en su IMC, aunque ambos grupos tenían sobrepeso.

El principal hallazgo de este estudio transversal es la alta prevalencia (85,7%) de insuficiencia de vitamina D (<30 ng/mL) en los pacientes con DMT2, con un nivel promedio de vitamina D de 22 ng/mL. Sin embargo, este valor es superior al promedio de vitamina D reportado para los pacientes con diabetes y obesidad en otras series de África y Asia (16 a 17 ng/mL)^{24,25} y similar a una muestra de pacientes en Estados Unidos (23 ng/mL)²⁶.

En el Ecuador no existe una separación definida de las 4 estaciones como ocurre en los hemisferios Norte y Sur. La ciudad de Guayaquil, en donde se realizó este estudio, está situada en la costa litoral del pacífico (2°11'00" S), y sus habitantes gozan de cielos descubiertos, clima cálido y luz solar durante todos los meses del año, sus prendas de vestir son ligeras y dejan al descubierto gran parte de su piel.

Los resultados de este estudio contradicen la suposición que una abundante exposición a la luz solar durante todo el año, reducen el riesgo de hipovitaminosis D. La discrepancia entre nuestros resultados y los resultados en otros grupos étnicos puede reflejar diferencias raciales, factores de estilo de vida (inactividad física, limitada exposición al sol) y/o la ingesta insuficiente de vitamina D, o todos.



La deficiencia de vitamina D está relacionada con un mayor riesgo de fractura²⁷, y se asocia con dolor muscular difuso, debilidad muscular y aumento del riesgo de caídas^{28,29}. Sin embargo, a pesar del incremento del riesgo de fractura, la densidad mineral ósea es generalmente mayor en los pacientes con DMT2³⁰. En nuestro estudio no investigamos la prevalencia de fracturas por fragilidad, por lo que no podemos confirmar estas evidencias.

Estudios previos indican que incluso una leve reducción en el nivel sérico de vitamina D se puede asociar con hiperparatiroidismo secundario, un aumento del remodelado y una pérdida acelerada del hueso, que aumentan el riesgo de fracturas óseas³¹. En el presente estudio, los niveles de PTH intacta y calcio iónico estaban dentro del rango normal, por lo que nuestros resultados no confirman la asociación entre vitamina D, PTH y calcio que se ha descrito en la literatura.

Existen algunas fortalezas y limitaciones relacionadas con el presente estudio. Si bien la muestra de población fue relativamente pequeña, pudimos compararla con un grupo control, lo que permite establecer inferencias con la población general.

El presente estudio no proporciona datos que puedan explicar la mayor prevalencia de hipovitaminosis D en los pacientes con DMT2.

Está bien establecido que los niveles de vitamina D varían con la actividad diaria y nivel de ejercicio; en el presente estudio no consideramos estas variables, y aunque en nuestro país solo tenemos en el año una estación seca y otra de lluvias, desconocemos si en nuestra población las variables medidas se modifican con la época del año.

La prevalencia de hipovitaminosis D en la población general ha sido sobreestimada debido al uso indebido de un alto punto de corte de vitamina D. La latitud geográfica con una gran cantidad de exposición de luz del sol o el consumo bajo de calcio⁹, que generalmente ocurre en Ecuador, sin duda afectará el punto de corte para el desarrollo de la deficiencia de vitamina D. En este sentido, el punto de corte escogido para definir la insuficiencia de vitamina D puede no ser el adecuado para nuestra población mayoritariamente mestiza, puesto que se ha utilizado el de poblaciones predominantemente caucásicas, entre las que estos valores varían ampliamente incluso de región a región¹².

Teniendo en cuenta que en esta muestra el promedio de vitamina D estaba muy cerca de 20 ng/mL, se necesitan más estudios para evaluar lo adecuado de los puntos de corte de vitamina D escogidos en las mujeres ecuatorianas con DMT2. En este estudio, un punto de corte inferior de normalidad de vitamina D sin duda habría dado lugar a una prevalencia mucho menor de hipovitaminosis D.

A pesar de estas limitaciones, el presente estudio es el primero en dar a conocer la prevalencia de la insuficiencia de vitamina D entre mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con DMT2, y nos

permite inferir que esta prevalencia es mayor en los pacientes con DMT2 que en la población sin DMT2.

En conclusión, nuestro estudio encontró que la deficiencia de vitamina D fue significativamente más frecuente entre mujeres postmenopáusicas ecuatorianas con DMT2 comparadas con aquellas controles sin DMT2.

Nuestros datos indican que la disponibilidad de abundante luz del sol no es suficiente para la prevención de la deficiencia de vitamina D, y nos advierte del riesgo de hipovitaminosis D en la población diabética, independientemente de la ubicación geográfica.

La alta prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas con DMT2 destaca la necesidad de estudios prospectivos para evaluar el impacto de la suplementación de vitamina D en el metabolismo de la glucosa. Estudios adicionales deben aclarar la relación entre hipovitaminosis D y osteoporosis en los pacientes con DMT2.

Los resultados de nuestro estudio pueden ayudar a las autoridades de salud pública del país a implementar políticas de administración de suplementos de vitamina D, especialmente entre la población en situación de riesgo para esta condición.

Financiación: Este trabajo no ha recibido ningún auspicio por organizaciones públicas, privadas ni persona alguna.

Conflicto de intereses: No existen conflicto de intereses financieros o personales con otras personas u organizaciones que pudieran influenciar la realización de este trabajo.

Bibliografía

1. <http://www.diabetesatlas.org/>. acceso 20 abril 2017.
2. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med*. 2011;1364:248-54.
3. Gind, AA, Liu M. C, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*. 2009;169(6):626-32.
4. Brito A, Cori H, Olivares M, Fernanda Mujica M, Cediel G, López de Romaña D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: a problem of unknown magnitude. *Food Nutr Bull*. 2013;34(1):52-64.
5. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
6. Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Incidence of vitamin D deficiency and its relevance to bone metabolism in Japanese postmenopausal women with type 2 diabetes *mellitus*. *Intern Med*. 2015;54:1599-04.
7. Tahrani AA, Ball A, Shepherd L, Rahim A, Jones AF, Bates A. The prevalence of vitamin D abnormalities in South Asians with type 2 diabetes *mellitus* in the UK. *Int J Clin Pract*. 2010;64(3):351-5.
8. Miñambres I, Sánchez-Quesada JL, Vinagre I, Sánchez-Hernández J, Urgell E, de Leiva A, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: relation with features of the metabolic syndrome and glycemic control. *Endocr Res*. 2014;40(3):160-5.



9. Orces C. Vitamin D status among older adults residing in the Littoral and Andes Mountains in Ecuador. *Scientific World Journal*. 2015;2015:545297. doi: 10.1155/2015/545297. Epub 2015 Aug 2.
10. <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/censo-de-poblacion-y-vivienda/>. Acceso: 17 enero/2017.
11. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus *Diabetes Care*. 2012;35(Suppl 1): S64-S71.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
13. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006;260:245-54.
14. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):455-61.
15. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(2):337-42.
16. Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, Zerbini C, Bandeira F, Barbosa IC, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int*. 2013;24(10):2707-12.
17. <https://www.iofbonehealth.org/vitamin-d-deficiency-and-insufficiency>. Acceso: 17 enero 2017.
18. Muscogiuri G, Nuzzo V, Gatti A, Zuccoli A, Savastano S, Di Somma C, et al. Hypovitaminosis D: a novel risk factor for coronary heart disease in type 2 diabetes? *Endocrine*. 2016;51(2):268-73.
19. Isaia G, Giorgino R, Adami S. High prevalence of hypovitaminosis D in female type 2 diabetic population. *Diabetes Care*. 2001;24:1496.
20. Raška I Jr, Rašková M, Zikán V, Škrha J. high prevalence of hypovitaminosis D in postmenopausal women with type 2 diabetes *mellitus*. *Prague Medical Report*. 2016;117(1):5-17.
21. Zhang FF, Al Hooti S, Al Zenki S, Alomirah H, Jamil KM, Rao A, et al. Vitamin D deficiency is associated with high prevalence of diabetes in Kuwaiti adults: results from a national survey. *BMC Public Health*. 2016;16:100.
22. Al-Timimi DJ, Ali AF. Serum 25(OH) D in diabetes *mellitus* type 2: relation to glycaemic control. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(12):2686-8.
23. Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, et al. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham heart study. *Diabetes*. 2010;59(1):242-8.
24. Alhumaidi M, Agha A, Dewish M. Vitamin D deficiency in patients with type-2 diabetes *mellitus* in southern region of Saudi Arabia. *Maedica (Buchar)*. 2013;8(3):231-6.
25. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al. Hypovitaminosis D in type 2 diabetes *mellitus*: association with microvascular complications and type of treatment. *Endocr J*. 2006;53:503-10.
26. Kos E, Liszek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. Effect of metformin therapy on vitamin D and vitamin B₁₂ levels in patients with type 2 diabetes *mellitus*. *Endocr Pract*. 2012;18(2):179-84.
27. Holvik K, Ahmed LA, Forsmo S, Gjesdal CG, Grimnes G, Samuelsen SO, et al. Low serum levels of 25-hydroxyvitamin D predict hip fracture in the elderly: a NOREPOS study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3341-50.
28. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1463-70.
29. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(16):1999-06.
30. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007;18(4):427-44.
31. Mezquita-Raya P, Muñoz-Torres M, Luna JD, Luna V, Lopez-Rodriguez F, Torres-Vela E, et al. Relation between vitamin D insufficiency, bone density, and bone metabolism in healthy postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1408-15.