



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina**

**Escuela Profesional de Tecnología Médica**

## **Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y su relación con la resistencia a la insulina en muestras con valores conocidos de hemoglobina glicosilada en el Laboratorio Synlab - Sede Central, Lima 2020**

### **TESIS**

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología  
Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

### **AUTOR**

Leydi Carol Carmen VELÁSQUEZ MEDRANO

### **ASESOR**

Mg. Eduardo Augusto VERÁSTEGUI LARA  
Mg. Ítalo Moisés SALDAÑA OREJÓN (Co asesor)

Lima, Perú

2021



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Velásquez L. Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y su relación con la resistencia a la insulina en muestras con valores conocidos de hemoglobina glicosilada en el Laboratorio Synlab - Sede Central, Lima 2020 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2021.

---

## Metadatos complementarios

<b>Datos de autor</b>	
Nombres y apellidos	Leydi Carol Carmen Velásquez Medrano
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	47124586
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0001-8290-6233">https://orcid.org/0000-0001-8290-6233</a>
<b>Datos de asesor</b>	
Nombres y apellidos	Eduardo Augusto Verástegui Lara
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10686383
URL de ORCID	<a href="https://orcid.org/0000-0002-8165-2419">https://orcid.org/0000-0002-8165-2419</a>
<b>Datos del jurado</b>	
<b>Presidente del jurado</b>	
Nombres y apellidos	José Antonio Paredes Arrascue
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	06144113
<b>Miembro del jurado 1</b>	
Nombres y apellidos	Martín Gaspar Magallanes Sebastián
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	21811014
<b>Miembro del jurado 2</b>	
Nombres y apellidos	Miguel Arturo Vásquez Mendoza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10049097
<b>Datos de investigación</b>	

Línea de investigación	B.1.6.1 Factores de riesgo. Prevención y tratamientos: Neoplasia, Diabetes, Salud mental, Enfermedades cardiovasculares
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Perú. SYNLAB PERÚ S.A.C. Programa de Trainees Synlab.
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Laboratorio SYNLAB País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Jesús María Calle: Av. Gregorio Escobedo 710 Latitud: -12.08660 Longitud: -77.05513
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020 - 2021
URL de disciplinas OCDE	Endocrinología, Metabolismo (incluye diabetes, hormonas) <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.18">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.02.18</a> Tecnología médica de laboratorio <a href="https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#2.06.02">https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#2.06.02</a>



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
 Universidad del Perú, Decana de América  
**Facultad de Medicina**  
**Escuela Profesional de Tecnología Médica**



“Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia”



Firmado digitalmente por SANDOVAL  
 VEGAS Miguel Hernan FAU  
 20148092282 soft  
 Motivo: Soy el autor del documento  
 Fecha: 25.10.2021 16:59:26 -05:00

**ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS**



UNMSM

Firmado digitalmente por  
 FERNANDEZ GIUSTI VDA DE PELLA  
 Alicia Jesus FAU 20148092282 soft  
 Motivo: Soy el autor del documento  
 Fecha: 25.10.2021 18:40:36 -05:00

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

- Presidente: Mg. José Antonio Paredes Arrascue  
 Miembros: Mg. Martín Gaspar Magallanes Sebastián  
 Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza  
 Asesor(a): Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 21 de octubre del 2021, siendo las 08:00 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **“Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y su relación con la resistencia a la insulina en muestras con valores conocidos de hemoglobina glicosilada en el Laboratorio Synlab - Sede Central, Lima 2020”** para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Señorita:

**LEYDI CAROL CARMEN VELÁSQUEZ MEDRANO**

Habiendo obtenido el calificativo de:

18  
 (En números)

Dieciocho  
 (En letras)

Que corresponde a la mención de: Muy bueno

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.



UNMSM

Firmado digitalmente por PAREDES  
 ARRASCUE Jose Antonio FAU  
 20148092282 soft  
 Motivo: Soy el autor del documento  
 Fecha: 23.10.2021 16:29:19 -05:00

.....  
 Presidente

Mg. José Antonio Paredes Arrascue  
 D.N.I: 06144113

.....  
 Miembro

Mg. Martín Gaspar Magallanes Sebastián  
 D.N.I: 21811014

.....  
 Miembro

Mg. Miguel Arturo Vásquez Mendoza  
 D.N.I: 10049097

.....  
 Asesor(a) de Tesis

Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara  
 D.N.I: 10686383

**Datos de plataforma virtual institucional del acto de sustentación:**

<https://us02web.zoom.us/j/83709950873?pwd=THJBcmxGSFFiTzRoRHlzU1FpMzJDdz09>

ID:

Grabación archivada en:

## **DEDICADO**

A Dios por permitirme llegar hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mi madre, por su gran apoyo, cariño, consejos, comprensión, amor y compartir mis objetivos siempre.

A mi hermano, por ser mi fuente de inspiración, motivación y felicidad.

A mi hermana y mis sobrinos, por su cariño, sus buenos deseos y su comprensión en el tiempo que no les pude dedicar.

A mi abuela, por siempre apoyarme y brindarme su cariño.

A Luis Figueroa por confiar en mí, darme su apoyo incondicional e inspirarme a ser mejor día a día.

## **MIS MÁS SINCEROS AGRADECIMIENTOS**

A mi alma mater y a los docentes que la albergan quienes me brindaron las herramientas para desarrollarme profesionalmente.

Al Mg. Eduardo Verástegui Lara por aceptar ser mi asesor, apoyarme, orientarme y motivarme para la elaboración de mi tesis, por el apoyo a lo largo de la carrera y haberme brindado su gran amistad.

Al Mg. Ítalo Moisés Saldaña por su apoyo, tiempo, consejos y por guiarme en la ejecución de este trabajo.

Al Lic. Julio Rubio por sus consejos, orientación y tiempo dedicados a este proyecto.

Al Laboratorio SYNLAB y a todo el personal del servicio de Inmunoquímica de la sede Central por permitir la realización de mi tesis dentro de su ambiente laboral.

# ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I: .....	1
1.1. Descripción de los antecedentes.....	2
1.2. Importancia de la investigación.....	4
1.3. Objetivos.....	5
1.3.1. Objetivo general.....	5
1.3.2. Objetivos específicos.....	6
1.4. Bases teóricas.....	6
1.4.1. Base teórica.....	6
1.4.2. Definición de términos.....	15
1.4.3. Formulación de hipótesis.....	16
CAPÍTULO II.....	17
2.1. Diseño metodológico.....	18
2.1.1. Tipo de estudio.....	18
2.1.2. Diseño de investigación.....	18
2.1.3. Población.....	18
2.1.4. Muestra y muestreo.....	18
2.1.4.1. Criterios de inclusión.....	19
2.1.4.2. Criterios de exclusión.....	19
2.1.5. Variables.....	19

2.1.5.1.	Variable dependiente.....	19
2.1.5.2.	Variable independiente.....	19
2.1.6.	Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	19
2.1.7.	Procedimiento y análisis de datos.....	20
2.1.8.	Consideraciones éticas.....	20
CAPÍTULO III.....		22
3.1.	Resultados.....	23
CAPÍTULO IV.....		40
4.1.	Discusión.....	41
CAPÍTULO V.....		49
5.1.	Conclusiones.....	50
5.2.	Recomendaciones.....	51
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....		52
ANEXOS.....		60

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Datos demográficos.....	23
Tabla 2 Niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucosa basal, péptido C y vitamina D (25-(OH) Vit.D) en sangre.....	24
Tabla 3 Valores correspondientes a resistencia (HOMA2-IR), sensibilidad (HOMA2-%S) a insulina, y a la función de las células $\beta$ del páncreas (HOMA2-% $\beta$ ).....	24
Tabla 4 Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov.....	28
Tabla 5 Determinación de las diferencias entre las mediciones bioquímicas de hombres y mujeres .....	29
Tabla 6 Determinación de las diferencias en las mediciones bioquímicas según rango de edad. <sup>a</sup> p< 0.05 con respecto al grupo de pacientes mayores a 60 años; <sup>b</sup> p< 0.05 con respecto al grupo de pacientes entre 30 a 60 años.....	29
Tabla 7 Determinación de las diferencias en las mediciones bioquímicas según la suficiencia de vitamina D. Valores *p< 0.05 con respecto a los pacientes con deficiencia de vitamina D .....	30
Tabla 8 Diferencias en las mediciones bioquímicas en pacientes con y sin resistencia a la insulina .....	31
Tabla 9 Análisis de Chi-cuadrado para comparar la distribución de pacientes deficientes de Vitamina D por cada componente de HOMA .....	31
Tabla 10 Análisis de Chi-cuadrado para comparar la distribución de pacientes insuficientes de Vitamina D por cada componente de HOMA .....	31
Tabla 11 Análisis de Chi-cuadrado para comparar la distribución de pacientes suficientes de Vitamina D por cada componente de HOMA .....	32

Tabla 12 Análisis de correlación de Spearman (Valor $r$ ; $p$ ) entre los niveles de vitamina D en pacientes deficientes de esta vitamina y las mediciones bioquímicas.....	34
Tabla 13 Análisis de correlación de Spearman (Valor $r$ ; $p$ ) entre los niveles de vitamina D en pacientes insuficientes de esta vitamina y las mediciones bioquímicas.....	34
Tabla 14 Análisis de correlación de Spearman (Valor $r$ ; $p$ ) entre los niveles de vitamina D en pacientes suficientes de esta vitamina y las mediciones bioquímicas.....	34
Tabla 15 Análisis de correlación de Spearman (Valor $r$ ; $p$ ) entre los niveles de vitamina D y las mediciones bioquímicas en pacientes sin resistencia a la insulina.....	35
Tabla 16 Análisis de correlación de Spearman (Valor $r$ ; $p$ ) entre los niveles de vitamina D y las mediciones bioquímicas en pacientes con resistencia a la insulina.....	35
Tabla 17 Análisis de correlación de Spearman (Valor $r$ ; $p$ ) entre los niveles de péptido C y los valores de HOMA2 en pacientes con deficiencia de vitamina D.....	35
Tabla 18 Análisis de correlación de Spearman (Valor $r$ ; $p$ ) entre los niveles de péptido C y los valores de HOMA2 en pacientes con insuficiencia de vitamina D.....	36
Tabla 19 Análisis de correlación de Spearman (Valor $r$ ; $p$ ) entre los niveles de péptido C y los valores de HOMA2 en pacientes con suficiencia de vitamina D.....	36
Tabla 20 Instrumento de recolección de datos .....	59

Tabla 21	Criterios para el diagnóstico de DM o trastornos de la regulación de la glucosa. Con la excepción de los valores para A1c, todos representan puntos de corte para plasma o suero venoso.....	63
----------	--	----

## LISTA DE GRÁFICOS

Figura 1 Distribución de la suficiencia de la 25-hidroxivitamina D .....	25
Figura 2 Distribución de la suficiencia de la 25-hidroxivitamina D entre hombres y mujeres.....	25
Figura 3 Distribución de la suficiencia de la 25-hidroxivitamina D según rango de edad.....	26
Figura 4 Resistencia a la insulina según criterio HOMA2-IR.....	27
Figura 5 Resistencia a la insulina según criterio HOMA2-IR según sexo .....	27
Figura 6 Resistencia a la insulina acorde al criterio HOMA2-IR según rango de edad .....	28
Figura 7 Análisis de correlación entre los niveles de glucosa y péptido C.....	32
Figura 8 Análisis de correlación entre resistencia (HOMA2-IR) y sensibilidad (HOMA2 %S).....	33
Figura 9 Análisis de correlación entre resistencia a la insulina y funcionabilidad de células $\beta$ .....	33
Figura 10 Análisis de correlación entre los niveles de péptido C y los valores HOMA2 en pacientes deficientes de vitamina D.....	37
Figura 11 Análisis de correlación entre los niveles de péptido C y los valores HOMA2 en pacientes insuficientes de vitamina D.....	38
Figura 12 Análisis de correlación entre los niveles de péptido C y los valores HOMA2 en pacientes suficientes de vitamina D .....	39

## RESÚMEN

**Introducción:** Recientes investigaciones han indicado una correlación entre el estado de vitamina D y resistencia a la insulina, se ha demostrado que el déficit de vitamina D es un factor de riesgo en el desarrollo de la resistencia a la insulina y su consecuente desarrollo a diabetes mellitus tipo 2, al afectar la sensibilidad a la insulina y/o la funcionalidad de células  $\beta$ , sobretodo en pacientes de riesgo. **Método:** el presente estudio es de tipo descriptivo-correlacional. Las muestras fueron recuperadas de la seroteca del Laboratorio Synlab, determinándose niveles séricos de vitamina D, glucosa y péptido C en todas. Posteriormente se evaluó la correlación entre los niveles séricos de 25(OH)-vitamina D y HOMA-2 a través de la prueba de rango de Spearman; se consideró significativa una  $p < 0.05$ . **Resultados:** al evaluar la correlación entre los índices de HOMA2 en las muestras, se observó una correlación inversa ( $r = -0.995$ ;  $p < 0.0001$ ) entre la resistencia a la insulina (HOMA2-IR) y la sensibilidad a la insulina (HOMA2 %S), sin embargo no se observó correlación ( $r = 0.125$ ;  $p = 0.217$ ) entre la resistencia a la insulina y la función de células  $\beta$  (HOMA2 % $\beta$ ). Al realizar el análisis de correlación de Spearman entre los niveles de vitamina D según categoría de suficiencia y los componentes del HOMA2 (HOMA2-IR, HOMA2 % $\beta$ , HOMA2 %S), no se encontró correlaciones significativas. Además, al estudiar la alteración de funcionalidad de células beta debido a la disminución de vitamina D, a través de la correlación de péptido C y HOMA2 % $\beta$ , solo se encontró correlación positiva de estas variables en pacientes insuficientes y suficientes de vitamina D ( $p < 0.05$ ), pero no se encontró correlación en el grupo de deficientes ( $p = 0.462$ ). **Conclusión:** no se encontró correlación significativa entre los niveles de vitamina D y la resistencia a la insulina.

**Palabras claves:** Hemoglobina glicosilada, Glucosa basal, péptido C, Resistencia a la insulina

## ABSTRACT

**Introduction:** Recent research has indicated a correlation between vitamin D status and insulin resistance, it has been shown that vitamin D deficiency is a risk factor in the development of insulin resistance and its consequent development to type 2 diabetes mellitus, by affecting insulin sensitivity and/or  $\beta$ -cell functionality, especially in patients at risk. **Methods:** The present study is descriptive-correlational. The samples were retrieved from the Synlab Laboratory's serum conservator, determining serum levels of vitamin D, glucose and peptide C in all. Subsequently, the correlation between serum levels of 25(OH)-vitamin D and HOMA-2 was evaluated through the Spearman range test; a  $p < 0.05$  was considered significant. **Results:** When evaluating the correlation between the HOMA2 indices in the samples, an inverse correlation ( $r = -0.995$ ;  $p < 0.0001$ ) was observed between insulin resistance (HOMA2-IR) and insulin sensitivity (HOMA2-%S) However, no correlation was observed ( $r = 0.125$ ;  $p = 0.217$ ) between insulin resistance and  $\beta$ -cell function (HOMA2-% $\beta$ ). When performing Spearman's correlation analysis between vitamin D levels according to the sufficiency category and HOMA2 components (HOMA2-IR, HOMA2 % $\beta$ , HOMA2 %S), no significant correlations were found. In addition, when studying the alteration of beta cell functionality due to the decrease in vitamin D, through the correlation of peptide C and HOMA2-% $\beta$ , a positive correlation of these variables was only found in patients with insufficient and sufficient vitamin D ( $p < 0.05$ ), but no correlation was found in the handicapped group ( $p = 0.462$ ). **Conclusions:** No significant correlation was found between serum vitamin D levels and insulin resistance.

**Key words:** Glycated hemoglobin, Basal glucose, C-peptide, Insulin resistance

**CAPÍTULO I**  
**INTRODUCCIÓN**

# CAPÍTULO I

## INTRODUCCIÓN

### 1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es el trastorno metabólico más común en el mundo. Más de 400 millones de personas padecen esta enfermedad, y se prevé que esta cifra aumentará a 500 millones en el 2025<sup>1</sup>. Según datos de la Federación Internacional de Diabetes (IDF), el 9.2% de adultos entre los 20 a 79 años padecen de diabetes mellitus tipo 2, constituyendo un gran problema para los sistemas de salud de Latinoamérica<sup>2</sup>.

Uno de los factores de riesgo asociado al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, y que ha cobrado especial importancia en la actualidad, es la Resistencia a la Insulina, comprendida como una condición fisiopatológica caracterizada por una menor actividad de la insulina a nivel celular, hecho que repercute en diferentes vías metabólicas, especialmente a nivel glucídico, lipídico y proteico, dando como consecuencia la elevación de glucosa en sangre, hiperinsulinismo, entre otras alteraciones<sup>3</sup>.

Explicado de otro modo, en un estado de Resistencia a la Insulina, al estar reducida la acción de esta hormona, se produce un estado de hiperglicemia, como respuesta se induce la secreción de insulina en grandes cantidades, estado conocido como “hiperinsulinemia compensatoria”. A medida que las células beta se deterioran más, la secreción de insulina es insuficiente y aparece la hiperglucemia persistente, la intolerancia a la glucosa, o ambas, aumentando el riesgo de desarrollar DM tipo 2<sup>2,4</sup>. Dado entonces que la resistencia a la insulina es un potencial factor de riesgo para el desarrollo de pre-diabetes, diabetes tipo 2 o enfermedades cardiovasculares graves y que su incidencia de casos va a en aumento<sup>3,4</sup>, es importante comprender el papel de otros factores de riesgo modificables que pueden contribuir a dicha resistencia.

Recientes estudios han indicado una relación entre el estado de la vitamina D y el riesgo de diabetes. Se ha propuesto que la vitamina D desempeña un papel importante y que su déficit es un factor de riesgo en el desarrollo de resistencia a la insulina y la

patogénesis de la DM, al afectar la sensibilidad a la insulina o la función de las células  $\beta$  o ambas<sup>5</sup>. Es preciso indicar que la vitamina D se relaciona con la sensibilidad a la insulina mediante dos mecanismos: 1) metabolismo del calcio (elemento necesario para la acción de la insulina), y 2) regula la expresión del gen del receptor de insulina, por lo que su disminución restringe la acción y el transporte de insulina contribuyendo así a su resistencia<sup>5,6</sup>.

Los hallazgos sobre la asociación del estado de la vitamina D y los trastornos cardiometabólicos (enfermedad cardiovascular, diabetes y síndrome metabólico), según los estudios de Parker<sup>7</sup>, muestran que los pacientes con un alto nivel de concentraciones de suero de 25-dihidroxitamina D presentan una reducción significativa del 55% en el riesgo de diabetes, una reducción del 33% en el riesgo de enfermedades cardiovasculares y una reducción del 51% en el síndrome metabólico; lo cual alude que mantener niveles adecuados de vitamina D no solo evitaría la manifestación de trastornos cardiometabólicos sino actuaría como un factor protector.

La vitamina D se caracteriza por ser un regulador de la homeostasis del metabolismo óseo y mineral, pero también puede proporcionar acciones no esqueléticas, ya que se cuenta con receptores de vitamina D en múltiples membranas celulares, como las del cerebro, próstata, colon, mama, páncreas y células del sistema inmune, desempeñando un papel importante en su regulación normal<sup>8</sup>. Sin embargo, más del 30-50% de la población mundial de niños y adultos corren riesgo de padecer de deficiencia de vitamina D, comprendida como un nivel de 25-hidroxitamina D en suero por debajo de 50 nmol/L o 20 ng/mL<sup>9</sup>, lo que se ha visto asociado a patologías como la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, determinados tumores de mama, próstata y colon, el asma bronquial y la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2)<sup>8</sup>.

La principal fuente de obtención de Vitamina D es por absorción de radiación UV B, pero también se puede obtener a través de la dieta y de suplementos dietéticos<sup>8</sup>. Independientemente de su origen, ya presente en el organismo, la vitamina D sufrirá dos hidroxilaciones, una en el hígado y otra más en el riñón, esto le permitirá volverse funcional. En el hígado, la vitamina D se metaboliza a 25-hidroxitamina D, este es el estado más importante en circulación, el de mayor tiempo de vida y el más

usado para determinar los niveles de vitamina D de un paciente, razón por la cual será el metabolito medido en nuestro estudio<sup>10,11</sup>.

Existen distintas formas de evaluar la resistencia a la insulina, uno de los modelos más ampliamente utilizados por su aplicación clínica significativa, es el índice de HOMA actualizado o HOMA 2, que utiliza glucosa e insulina como parámetros para estimar la resistencia. Aunque se viene cuestionando la utilización de insulina y en vez de ella, se ha visto la posibilidad de utilizar Péptido C, la ventaja de medir péptido C en lugar de insulina para valorar la función  $\beta$  pancreática, radica en que el primero, no está ligado a un proceso de extracción hepática, y además porque permite valorar la secreción endógena de insulina en pacientes diabéticos tratados con insulina exógena, ya que ésta última puede interferir en la valoración de la secreción endógena<sup>12</sup>.

Por lo expuesto anteriormente, se plantean las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuáles serán las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y su relación con la resistencia a la insulina en muestras con valores conocidos de hemoglobina glicosilada?

## **1.2. IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN**

Un aumento de casos de individuos con resistencia a la insulina ha llevado a la búsqueda de factores que propician esta resistencia, así como factores que la evitarían.

Los últimos estudios realizados a nivel mundial apuntan a que la vitamina D puede tener un efecto beneficioso sobre la acción de la insulina, ya que estimula la expresión de los receptores de esta, por lo tanto, mejora la capacidad de respuesta de la insulina para el transporte de glucosa, considerándose un factor protector para evitar el desarrollo de la resistencia a la insulina.

En la sede central del Laboratorio Synlab llegan alrededor de 80 hemoglobinas glicosiladas (HbA1c) al día, la mayoría de ellas provenientes del control de pacientes diabéticos o con trastornos de la regulación de glucosa, por lo que presentan valores

alterados de hemoglobina glicosilada, (HbA1c  $\geq$  5.7, Anexo 5); estimar en estos pacientes el nivel de resistencia a la insulina que pueden estar desarrollando y a la vez asociarlo al nivel sérico de vitamina D que presentan al momento de la evaluación, puede ser el respaldo para una terapia alterna con vitamina D en pacientes con problemas de diabetes mellitus ya instaurada o como factor protector para evitarla.

Como la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus es insulino dependiente, medir la producción de insulina endógena, que es uno de los componentes para hallar el nivel de resistencia, se dificulta. Afortunadamente el péptido C permite determinar cuánta insulina produce todavía el páncreas del paciente y si esta insulina se usa de forma efectiva. La insulina endógena se reflejará en los niveles de péptido C encontrados. Por lo tanto, la prueba de péptido C puede ser útil para monitorizar la actividad y capacidad de las células  $\beta$  a lo largo del tiempo.

La función aún no muy conocida que desempeña la vitamina D en la secreción de insulina nos permite imaginar nuevas rutas de tratamiento para enfermedades metabólicas como la RI o diabetes mellitus, donde pacientes deficientes de vitamina D y con limitada secreción de insulina, mostrarían una mejora en la síntesis de insulina una vez que la vitamina sea suplementada en la dieta.

En base a todo lo expuesto, el propósito del presente proyecto es que se considere la importancia de evaluar las concentraciones de vitamina D como un parámetro adicional para evaluar la clínica en pacientes con altas probabilidades de desarrollar resistencia a la insulina y poder enfatizar sobre los cambios en los hábitos alimenticios o incluso en el régimen terapéutico de este grupo poblacional.

### **1.3. OBJETIVOS**

#### **1.3.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y su relación con la resistencia a la insulina en muestras con valores conocidos de hemoglobina A1c.

### **1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar los niveles de glucosa basal, péptido C y 25 OH vitamina D en pacientes con y sin resistencia a la insulina.
- Determinar la distribución de suficiencia de 25-hidroxivitamina D según sexo y edad en los pacientes con y sin resistencia a la insulina.
- Determinar la frecuencia de resistencia a la insulina según sexo y edad, de acuerdo con los cálculos de HOMA2-IR.
- Correlacionar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y los índices de la funcionalidad de células beta del páncreas HOMA2-%  $\beta$
- Correlacionar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y los índices de sensibilidad a la insulina HOMA2-%S
- Correlacionar los niveles de péptido C y los índices HOMA2 según niveles de suficiencia de vitamina D

## **1.4. BASES TEÓRICAS**

### **1.4.1. BASE TEÓRICA**

#### **Resistencia a la insulina**

La insulina desempeña funciones vitales en el organismo, su principal función está en el metabolismo energético, donde es responsable de inhibir la producción de glucosa en el hígado y a la vez estimular su captación por los tejidos periféricos diana (músculo esquelético, hígado y tejido adiposo); participa además, en la regulación de diversos procesos a nivel cardiovascular como la regulación de la contractibilidad cardíaca y el tono vascular; y en el sistema nervioso central (SNC), desempeñando un papel neuromodulador esencial para regular el metabolismo de glucosa, el peso corporal y las conductas de alimentación<sup>13</sup>.

La resistencia a la insulina (RI) es una condición metabólica asociada a una disminución en la respuesta celular a la acción de la insulina en los tejidos periféricos diana, impidiendo la correcta regulación de los niveles de glucosa<sup>14</sup>.

La hiperglucemia e hiperinsulinemia son características comunes en pacientes con RI, esto se explica por la serie de eventos fisiológicos que ocurren durante el ayuno en pacientes con esta condición; en el ayuno, “el déficit funcional” de insulina estimula la síntesis de glucosa en el hígado, que a su vez causa la hiperglucemia en ayunas, esta última condición es un fuerte estímulo para el páncreas, por lo que sus células beta segregan una mayor cantidad de insulina; es por eso que en un estado de RI si bien la acción de la insulina está deficitaria, se van a encontrar concentraciones sanguíneas elevadas de insulina (hiperinsulinismo compensatorio)<sup>15</sup>. Este “hiperinsulinismo compensatorio” no es significativo en personas con problemas de secreción de insulina (reserva pancreática disminuida), en aquellos que presentan hiperglicemia o tienen diabetes mellitus tipo 2; en estos pacientes los valores de insulinemia pueden encontrarse normales o bajos, pese a la presencia de resistencia a la insulina<sup>3</sup>, por lo que, si bien la hiperinsulinemia es un aspecto común en estos pacientes, su ausencia no discrimina la presencia de esta condición.

La resistencia a la insulina es un factor de riesgo para el desarrollo de diversas enfermedades, tales como la DM 2, diabetes gestacional, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial esencial, enfermedad por hígado graso no alcohólico y se asocia al síndrome de ovario poliquístico (SOP) y apnea obstructiva del sueño. Incluso hay algunos estudios que relacionan a la RI con otras patologías como algunos cánceres y demencia, sin embargo, se necesita más evidencia para vincularlo con estas enfermedades<sup>3</sup>.

Hay mucha confusión entre la RI y el Síndrome Metabólico (SM), cabe aclarar que no son sinónimos, el SM agrupa varios factores de riesgo cardiovascular en un mismo individuo, los mismos que están asociados a la RI; cabe aclarar que, si bien el SM se asocia con la presencia de RI, no es un factor limitante para que aparezca esta condición. Tampoco debe ser confundida la RI como “prediabetes”, ya que solo una parte de la población insulinoresistente desarrolla DM2<sup>3,14</sup>.

## **Causas de la resistencia a la insulina**

Se han identificado múltiples factores que podrían influir en la aparición de resistencia a la insulina, tales como los factores genéticos (alteraciones genéticas en los receptores de insulina o en los mecanismos autoinmunes), el factor sexo (por disminución en los niveles de estrógenos en mujeres menopaúsicas), factores ambientales y los secundarios a patologías o fármacos (tratamientos prolongados beta bloqueadores y corticoides); pero también puede aparecer en situaciones peculiares como la adolescencia (por los esteroides sexuales y la hormona de crecimiento), en el embarazo y el envejecimiento<sup>3</sup>.

A nivel sistémico la resistencia a la insulina se produce como consecuencia de una señalización deficiente de insulina causada por mutaciones o modificaciones postraduccionales de su receptor o de sus moléculas efectoras. El origen de estos cambios parece deberse a alteraciones en la distribución de los adipocitos en tejidos sensibles a la insulina, ya que conducen a la acumulación intracelular de triglicéridos y probablemente más importante, a la acumulación intracelular de los metabolitos de los ácidos grasos (acil CoA's grasos, diacilglicerol y ceramidas, entre otros), lo que traería como consecuencia la adquisición de defectos de señalización de insulina y su correcta funcionalidad; también podría esperarse que cualquier alteración en la capacidad del músculo y el hígado para metabolizar los ácidos grasos, como los defectos hereditarios o adquiridos en la función de las mitocondrias, conduzca a una acumulación intracelular de metabolitos de ácidos grasos y defectos posteriores en la señalización y la acción de la insulina, produciéndose resistencia a la insulina<sup>16</sup>.

Como se ha mencionado líneas arriba existen fármacos como los beta-bloqueadores, indicados en el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria, así como los corticoides, que pueden condicionar la aparición de la resistencia a la insulina y enmascarar los síntomas de hipoglucemia<sup>2,3</sup>.

## **Vitamina D, características y metabolismo**

La vitamina D se encuentra en la naturaleza como ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub> y como colecalciferol o vitamina D<sub>3</sub>. La piel es la mayor fuente de vitamina D, cuando esta se

encuentra expuesta a radiación ultravioleta solar B (290-315nm), el 7-dehidrocolesterol encontrado en la membrana de las células de la epidermis y la dermis, se transforma en previtamina D<sub>3</sub>, que rápidamente se convierte en vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol)<sup>17</sup>. Además de la piel, la vitamina D puede obtenerse a partir de los alimentos, tanto de origen animal (colecalfiferol) como de origen vegetal (ergocalciferol)<sup>8,18</sup>.

La vitamina D de la piel y la dieta se transporta en la sangre hacia el hígado, mediante la circulación de la proteína de unión a la vitamina D (DBP, una proteína de unión específica para la vitamina D y sus metabolitos en suero)<sup>18</sup>. Independientemente de la fuente de obtención de la vitamina D, sea piel o alimentos, para que esta sea funcional necesita de dos hidroxilaciones. En el hígado, la vitamina D sufre su primera hidroxilación por la enzima 25-hidroxilasa hepática a 25-hidroxivitamina D, que es la principal forma circulante y por ende es la más utilizada para determinar el estado de vitamina D de un paciente<sup>17</sup>. Sin embargo esta 25-hidroxivitamina D es biológicamente inactiva; es por eso que en el riñón sufre la segunda hidroxilación, a nivel del túbulo renal proximal, mediante la enzima 25-OH-1 $\alpha$ -hidroxilasa (CYP1 $\alpha$ ), dando lugar a la 1,25-dihidroxivitamina D o calcitriol, que es su forma activa; así como el riñón la mayoría de los tejidos no solo tienen receptores de vitamina D, sino también la enzima hidroxilasa necesaria para convertir la 25-hidroxivitamina D en la forma activa, por lo tanto trastornos en torno a la vitamina D pueden afectar a múltiples tejidos<sup>8,19</sup>.

Al presentar gran actividad la vitamina D en órganos vitales, está involucrada directa e indirectamente en múltiples funciones como el crecimiento, la producción de insulina, inhibición de la producción de renina y regulación de la función del linfocito B, T y macrófagos<sup>8</sup>. Una de las funciones mencionadas de la vitamina D es intervenir en la secreción normal de insulina, y esto lo va a hacer de dos formas, de forma directa, actuando sobre los receptores de vitamina D de alta afinidad (VDR) en las células  $\beta$  y de forma indirecta actuando a través de proteínas fijadoras de calcio dependientes de vitamina D en los tejidos pancreáticos<sup>10,17</sup>.

## **Deficiencia e insuficiencia de vitamina D y patologías asociadas**

Siguiendo las recomendaciones de la Endocrine Society, los niveles plasmáticos de 25(OH)-vitamina D se clasifican en 3 categorías: suficientes a partir de 30 ng/ml, insuficientes entre 20-29 ng/ml y deficientes por debajo de 20 ng/ml<sup>20</sup>.

En estudios realizados en Latinoamérica, en países como Argentina, Chile, Brasil y Paraguay sobre los niveles de vitamina D encontrados en poblaciones sanas, dan cuenta que más del 50 % de la población presenta insuficiencia o deficiencia de vitamina D<sup>21,22,23</sup>. Estos estudios se correlacionan con las estadísticas a nivel mundial.

A pesar de la síntesis endógena de vitamina D y del consumo a través de la dieta, existe un riesgo elevado de presentar deficiencia o insuficiencia de vitamina D, muchas veces influenciado por la edad, siendo la más afectada la población adulta mayor<sup>18</sup>. El envejecimiento juega un rol importante en la síntesis de vitamina D por múltiples razones, una menor exposición solar es una de ellas, pero existen razones fisiológicas bien definidas, como la disminución de los niveles del 7-dehidrocolesterol de la piel, sumado a la pérdida de masa muscular que produce que la pre-vitamina D se pierda y una menor absorción de calcio intestinal y renal, por dicho motivo las personas mayores producen hasta 25% menos vitamina D, aun cuando capten grandes cantidades de luz solar<sup>3,14</sup>. Es comprensible entonces que más del 70% de la población adulto mayor, en especial mujeres, estén en riesgo de padecer deficiencia de vitamina D<sup>18,19</sup>.

Como se ha visto la vitamina D presenta gran actividad, por lo que su déficit se ha visto ligado a diferentes enfermedades crónicas, como la diabetes mellitus tipo 2, la osteoporosis, artritis reumatoide, hipertensión arterial y disfunción inmunitaria<sup>18</sup>. También se ha visto que niveles bajos de vitamina D produce efectos adversos en el sistema cardiovascular, además de aumentar notablemente la disfunción miocárdica y el consecuente fallo cardiaco y mortalidad cardiovascular en pacientes con hemodiálisis<sup>17</sup>. La revisión sistemática de 28 estudios demostró que los niveles séricos más altos de 25-(OH) Vit D se relacionan con una reducción del riesgo del 55 % en contraer diabetes, 51 % en el riesgo de síndrome metabólico y 33 % en el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>24</sup>.

## **Relación Vitamina D y resistencia a la insulina**

Los mecanismos subyacentes a la relación entre la vitamina D y la resistencia a la insulina no se conocen completamente. Sin embargo, lo que sí se ha demostrado es que la 1,25-dihidroxitamina D, aumenta el transporte de glucosa mediado por insulina de forma directa o indirecta. Por otro lado, permite la conservación de las células beta a través de la modulación de los mecanismos inmunitarios que podrían perjudicarlas, como la inactivación del factor nuclear (NF- $\kappa$ B) e inactivación de los efectos de las citoquinas que inducen a su apoptosis<sup>25</sup>.

La sola presencia del receptor VDR en las células  $\beta$  tiene efecto directo en la secreción de insulina; esto se demuestra cuando el aumento de la concentración plasmática de glucosa estimula su ingreso a través del transportador de glucosa GLUT2, lo que produce la despolarización de la membrana permitiendo el ingreso de calcio; el aumento de la concentración de calcio en la célula beta hace que se liberen los gránulos de insulina preformada. Para que todos estos eventos ocurran se requiere que la vitamina 1,25-hidroxitamina D se una a su receptor VDR ubicado en la membrana celular de las células  $\beta$  pancreáticas<sup>17,26</sup>.

La 1,25(OH)-vitamina D ejerce acción sobre la secreción de insulina en las células  $\beta$  del páncreas, a través de la modulación de la expresión de la calbindina (que es una proteína encontrada en las células beta), la cual permite la regulación intracelular de calcio en las células  $\beta$ , produciendo la activación de endopeptidasas dependientes de calcio, las mismas que promueven la conversión de proinsulina a insulina. Por lo tanto, la vitamina D estimula de manera indirecta la secreción de insulina a través de la regulación de la calbindina<sup>27</sup>.

Además de estas respuestas no genómicas, la vitamina D desempeña funciones genómicas al regular la transcripción de genes, entre ellos el gen de insulina; cuando la 1,25-dihidroxitamina D interactúa con su receptor VDR en el núcleo de las células beta pancreáticas, regula la expresión del gen produciendo nueva y más insulina<sup>27</sup>.

La 1,25-dihidroxitamina D ejerce un efecto inhibitorio sobre el sistema inmunitario al modificar la capacidad de las células presentadoras de antígenos (APC) para inducir

la activación, proliferación y secreción de citoquinas de los linfocitos T; a su vez disminuye la maduración de las células dendríticas y también inhibe la liberación de interleucina-12 (IL-12); además de controlar la liberación de IL-1, IL-2, IL-6, interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), todos estimuladores de la respuesta Th1, que de estar activos implicaría la destrucción masiva de células  $\beta$  produciendo resistencia a la insulina. Estos efectos inmunomoduladores de la 1,25-dihidroxitamina D pueden conducir a la protección de las células  $\beta$ <sup>17,27,28</sup>.

### **Péptido C**

Debido al desdoblamiento proteolítico de la molécula precursora “proinsulina”, se generan dos moléculas, insulina y péptido C, ambos son secretados en cantidades equimolares. La ventaja de uno sobre otro radica en que aproximadamente la mitad de la insulina producida es degradada en el hígado, mientras que el péptido C no sufre este efecto, además este último tiene una vida media más larga en circulación, encontrándose concentraciones sanguíneas de péptido C 5 a 10 veces superiores y menos fluctuantes que las de insulina, es por esto que la concentración del péptido C es un marcador más confiable para determinar la producción endógena de insulina<sup>29</sup>.

Otra razón para cuantificar el péptido C de forma basal en vez de insulina cuando se desea conocer la funcionalidad de las células beta, es debido a la alta prevalencia de anticuerpos anti-insulina presente en las muestras de pacientes tratados con insulina de origen bovino, porcino o humano, pues podrían influir en los resultados del test de insulina. Si bien el dosaje de péptido C no está indicado para el control rutinario de los pacientes con diabetes, podría ser un instrumento esencial para un control óptimo de la enfermedad a largo plazo<sup>30,31</sup>.

### **Estimación de la resistencia a la insulina**

La determinación de la RI en un individuo es difícil, debido a que depende del estudio de múltiples factores como el rango de edad, el género, la raza, el tipo de alimentación y ciertas situaciones fisiológicas como la pubertad, gestación, puerperio y envejecimiento, entre otras más.

En la actualidad se cuenta con diferentes métodos de medida de la resistencia a la insulina, métodos directos (como el clamp hiperinsulinémico-euglicémico y test de tolerancia a la insulina) e indirectos (como el modelo de Bergman, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), medición de insulinemia en ayuno y tests derivados de la prueba de tolerancia a la glucosa oral)<sup>3</sup>. La técnica gold estándar es el clamp hiperinsulinémico-euglicémico, esta técnica permite estimar directamente la respuesta de las células beta a la glucosa y la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana (músculo, hígado, tejido adiposo). Sin embargo, es una metodología compleja, invasiva y requiere un alto presupuesto, por lo que es difícil utilizarlo en estudios epidemiológicos y en la práctica clínica pero sí es usado en investigación, esto ha impulsado el desarrollo de nuevas técnicas para la estimación de la RI a través de modelos matemáticos como el HOMA<sup>31</sup>.

El índice HOMA-IR (Homeostasis model assessment) es el modelo matemático más ampliamente utilizado en múltiples estudios, es un procedimiento simple, poco invasivo y que permite precisar un valor numérico de RI, a través de una fórmula validada y bien establecida; este índice fue diseñado en 1985 en el Oxford Diabetes Laboratory por Matthews et al<sup>32</sup>. Además de la resistencia a la insulina nos permite determinar la sensibilidad a la insulina %S (en función a la concentración de insulina) y la función de las células  $\beta$  %B (en función del péptido C, ya que este es un marcador de secreción) siempre y cuando se calibre para cada caso<sup>33</sup>. Es conveniente que además del HOMA-IR se calculen los índices HOMA-%S (% de Sensibilidad) y HOMA-%B (% de Beta-secreción) para comprender la fisiopatología de la resistencia a la insulina.

En el 2002, Jonathan Levy y col. publicaron un modelo HOMA actualizado, denominado “HOMA-2”, que es un modelo de computadora que establece una relación no lineal entre glucosa e insulina o péptido C ajustándose mejor a la realidad fisiológica. Esta adaptación permite utilizar la fórmula del HOMA para cuando se utilice insulina específica o péptido C basales en reemplazo de insulina, ya que se recalibra automáticamente según los requerimientos; además tiene en cuenta los aumentos en la curva de secreción de insulina para concentraciones de glucosa superiores a 180 mg/dl y el pequeño aporte de la proinsulina circulante, las pérdidas renales también fueron contempladas por lo que permite su uso en pacientes con

hiperglicemia. Este nuevo modelo permite además del cálculo del HOMA2-IR (insulinorresistencia), el cálculo de HOMA2-%S y HOMA2-%B<sup>34</sup>. El HOMA2 ha demostrado ser un buen equivalente de las mediciones de resistencia a la insulina frente al patrón de oro (el clamp euglicémico hiperglicémico). Su mayor ventaja es que solo se necesita una extracción basal y su inconveniente radica en que es un método menos reproducible que los más complejos, alcanzando una variación intraindividual del 30% debido a la pulsatilidad de la secreción de insulina<sup>33</sup>. El HOMA-calculator permite calcular el índice de HOMA-2, este es un programa de fácil acceso en internet y es el modelo que se usará en el presente estudio.

Para establecer el punto de corte a partir del cual se pueda considerar resistencia o no a la insulina, cada estudio debería establecer su propio valor de normalidad en sujetos normoglucémicos para el índice de HOMA-IR, utilizando una técnica estandarizada para la medición de insulina o de lo contrario validar aquellos puntos de corte previamente establecidos para diferentes poblaciones<sup>34</sup>. Para nuestro estudio tomaremos como valores de corte, los hallados en el estudio de Buccini y Wolfbal<sup>35</sup>, quienes obtuvieron el 1<sup>er</sup> Premio al mejor Trabajo Clínico del XV Congreso SAEM, por establecer los “Valores de corte para índices de insulinorresistencia, insulinosensibilidad e insulinosекреción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2”. Obteniendo los siguientes puntos de corte: HOMA2: 1.67, HOMA2-%S: 59.9% y HOMA2-%B: 73.0%, en una población argentina juvenil-adulta que acudió a realizarse estudios de curva de glucemia.

La utilidad de disponer de una técnica para evaluar cuantitativamente la resistencia insulínica como el HOMA2 es útil en la práctica clínica para la detección precoz, tratamiento y seguimiento de la enfermedad. Esta condición patológica se puede diagnosticar clínicamente, pero es altamente recomendable identificarla antes de que aparezcan las comorbilidades y sus complicaciones, además es importante cuantificarla para establecer la necesidad de terapias farmacológicas.

## 1.4.2. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- **Diabetes mellitus:** Grupo de trastornos metabólicos que resultan en un estado de hiperglicemia debido a defectos en la secreción de insulina o a su accionar en los tejidos diana, o ambos<sup>36</sup>.
- **Insulina:** La insulina es una hormona producida por el páncreas que ayuda a que la glucosa (o azúcar), que proviene de los alimentos, pueda entrar a las células y obtener energía para nuestro cuerpo<sup>37</sup>.
- **Colecalciferol:** Es una de las cinco formas de vitamina D, es conocida como vitamina D3. El coleciferol en sí mismo es inactivo, se convierte en su forma activa a través de dos reacciones: la primera en el hígado y la segunda en el riñón, para formar calcitrol<sup>38</sup>.
- **Hemoglobina glicosilada (HbA1c):** El contacto directo en el interior de los eritrocitos de la hemoglobina con la glucosa y otros sacáridos provoca la formación de productos estables, a los que se denomina genéricamente hemoglobina glicosilada<sup>39</sup>.
- **Calbindina:** Proteína ubicada en la membrana de las células beta, encargada de la regulación celular de calcio<sup>28</sup>.
- **DBP:** Es una glicoproteína sérica altamente polimórfica de cadena única, sintetizada y secretada por el hígado, que forma un complejo con la vitamina D que garantiza que la vitamina D circulante se administre a los tejidos diana<sup>8</sup>.
- **Síndrome de resistencia a la insulina:** Representa la entidad de diagnóstico clínico que identifica a las personas con alto riesgo a la morbilidad (cardiovascular) asociada con la resistencia a la insulina<sup>16</sup>.
- **VDR:** Receptor de vitamina D de alta afinidad<sup>8</sup>.

### **1.4.3. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS**

#### **GENERAL**

Existe una correlación significativa entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y la resistencia a la insulina en las muestras con valores conocidos de hemoglobina glicosilada.

#### **ESPECÍFICAS**

- Los niveles de glucosa y péptido C son mayores en los participantes con resistencia a la insulina; mientras que, los niveles de vitamina D son menores con respecto a aquellos sin resistencia a la insulina.
- Los mayores a 60 años, en su mayoría mujeres tienen niveles insuficientes o deficientes de vitamina D en pacientes con y sin resistencia.
- La frecuencia de resistencia a la insulina es de 55.4%, siendo mayor en mujeres de 60 años
- Existe correlación significativa entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y los índices de la funcionalidad de células beta del páncreas (HOMA2-%B) y la sensibilidad a la insulina (HOMA2-%S)
- Los niveles de péptido C y los índices HOMA2 se correlacionan significativamente según niveles de suficiencia de vitamina D

## **CAPÍTULO II**

### **MÉTODOS**

## **CAPÍTULO II**

### **MÉTODOS**

#### **2.1. DISEÑO METODOLÓGICO**

##### **2.1.1. Tipo de investigación**

El presente estudio según el enfoque es un estudio descriptivo– correlacional<sup>40</sup>.

##### **2.1.2. Diseño de la investigación**

Estudio no experimental, analítico-observacional. No se realizó intervención en los pacientes, las muestras fueron recuperadas de la seroteca del Laboratorio Synlab provenientes de pacientes que acudieron al laboratorio en ayuno para realizarse las pruebas de hemoglobina glicosilada y glucosa basal, además de otras, no tomadas en cuenta para el presente estudio. Adicionalmente, a las muestras se evaluó niveles séricos de vitamina D y péptido C. Se determinó la correlación entre las concentraciones séricas de vitamina D y HOMA 2 mediante el coeficiente de correlación de Spearman; se consideró significativa una  $p < 0.05$ .

##### **2.1.3. Población**

La población de estudio estuvo conformada por 115 muestras de suero de pacientes que acudieron al laboratorio para realizarse pruebas de hemoglobina glicosilada y glucosa basal, en el Laboratorio Synlab - Sede Central, durante el mes de enero del presente año, de las cuales solo 100 cumplieron con los criterios de inclusión.

##### **2.1.4. Muestra y Muestreo**

La muestra está integrada por 100 sueros de pacientes con resultados de hemoglobina glicosilada y glucosa basal conocidos, que cumplieron con los criterios de inclusión, provenientes de la seroteca del Laboratorio Synlab - Sede Central, recolectados durante el mes de enero del presente año.

## **Tipo de Muestreo**

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

## **Determinación de la muestra**

Muestras de suero con niveles patológicos de hemoglobina glicosilada ( $\geq 5.7\%$ ) y control de glucosa basal.

### **2.1.4.1. Criterios de Inclusión**

Muestras de pacientes con valores de hemoglobina glicosilada mayor o igual a 5.7% y control de glucosa basal.

### **2.1.4.2. Criterios de Exclusión**

Muestras con valores de glucosa fuera del rango (54.1 – 450.5).

Muestras con valores de péptido-C fuera del rango (0.6-10.5).

## **2.1.5. Variables**

### **Variable Independiente**

Concentraciones de 25-hidroxivitamina D

Concentraciones de péptido C

### **Variable Dependiente**

Resistencia a la insulina

### **2.1.6. Técnicas e instrumentos de recolección de datos**

Las muestras fueron recuperadas de la seroteca del Laboratorio Synlab provenientes de pacientes que acudieron al laboratorio en ayuno para realizarse las pruebas de hemoglobina glicosilada y glucosa basal, además de otras, no tomadas en cuenta para el presente estudio.

El análisis de las pruebas bioquímicas e inmunológicas se realizó con el equipo Cobas 6000 (Roche, Perú). Analizador automatizado para bioquímica e inmunología.

La técnica que se utilizó para las determinaciones de péptido C y 25-hidroxivitamina D en el presente estudio, fue el Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). Para el péptido C el control de calidad interno utilizado fue el PreciControl Multimaker y para la 25-hidroxivitamina D se utilizó el PreciControl Varia, cabe resaltar que se calibraron ambos reactivos antes de correr los controles internos con C-Peptide CalSet y Vitamin D total CalSet respectivamente. Así mismo la metodología utilizada para la determinación de hemoglobina glicosilada HbA1c fue electroforesis capilar, realizada en el analizador Capillary; los controles internos utilizados fueron los Multi-System Hb A1c CAPILLARY controls (2 niveles), nivel normal y alto respectivamente. Se utilizó como instrumento fichas de registro donde se anotaron todos los datos que se recopilaron durante la investigación, los cuales fueron debidamente registrados en una base de datos para su posterior análisis (ANEXO 1).

### **2.1.7. Procedimientos y análisis de datos**

Las variables se analizaron mediante tablas de frecuencia, también se utilizaron gráficos de barras y sectores para representar los resultados de las frecuencias. El análisis de los datos fue evaluado mediante el software IBM SPSS Statistics versión 25 y Excel 2010.

El nivel de significancia fue de 0.05 para todos los análisis estadísticos realizados, lo que significa que siempre que el valor de  $p$  sea menor de 0.05, el resultado es considerado estadísticamente significativo.

### **2.1.8. Consideraciones éticas**

Las consideraciones éticas tomadas en cuenta para la realización del presente estudio se presentan a continuación:

- El estudio se sometió a evaluación por parte del comité de investigación de la Escuela Profesional de Tecnología Médica (Facultad de Medicina – UNMSM), el cual aprobó la realización del mismo.

- Debido a que el estudio no tiene participación directa de seres humanos, no fue necesario emitir un consentimiento informado, solo se evaluó la viabilidad y factibilidad para su ejecución.
- Los nombres y otros identificadores de los pacientes se trabajaron en base a códigos de ingreso asignados por la empresa, manteniendo de esta forma en reserva la privacidad de los participantes
- La base de datos y las muestras seleccionadas se lograron obtener tras emitir una solicitud de autorización para la realización del estudio en el Laboratorio Synlab – Sede Central (ANEXO 2)

## **CAPÍTULO III**

### **RESULTADOS**

## CAPÍTULO III

### RESULTADOS

#### 1. Características generales

En el presente estudio se analizó los resultados de 100 pacientes, quienes cumplieron los criterios de inclusión requeridos, de los cuales, 46 eran varones (46%) y 54 mujeres (54%). La media de la edad de los participantes fue de 59.2 años con una desviación estándar (SD) de 16.4 años. Además, se halló que el 49% eran mayores de 60 años, el 45% se encontraba entre los 30 y 60 años y el 6% fueron menores de 30 años (Tabla 1).

**TABLA 1:** Datos demográficos

<b>Variab</b> les	<b>Descriptivos</b>
Sexo	
Masculino	46.0 (46%)
Femenino	54.0 (54%)
Edad (años)	59.2 ± 16.4
>60 años	49.0 (49%)
30 a 60 años	45.0 (45%)
<30 años	6.0 (6%)

Fuente: Propia

Con respecto a las mediciones bioquímicas, se encontró que la media de la hemoglobina glicosilada fue  $7.49 \pm 2.02$ . Además, los niveles promedio de glucosa sérica fueron de  $141.26 \pm 62.83$  mg/dL en la muestra; mientras que, los valores promedio de péptido C fueron de  $3.12 \pm 1.50$   $\mu$ U/mL y los de 25-OH VitD de  $26.12 \pm 11.00$  ng/mL (Tabla 2).

**TABLA 2.** Niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucosa basal, péptido C y vitamina D (25-(OH) Vit.D) en sangre

	<b>HbA1c</b>	<b>Glucosa</b>	<b>Péptido C</b>	<b>25-(OH) Vit. D</b>
<b>Media</b>	7.49	141.26	3.12	26.12
<b>Mediana</b>	6.80	118.00	2.86	24.46
<b>D.S.</b>	2.02	62.83	1.50	11.00
<b>Percentiles</b>				
<b>25</b>	6.03	100.25	2.22	18.64
<b>75</b>	8.30	152.75	3.83	31.22

Fuente: Propia

Cuando se calcula los niveles promedios de resistencia y sensibilidad a la insulina, los valores encontrados fueron de  $2.60 \pm 1.30$  y  $49.59 \pm 33.12$ , respectivamente; mientras que el valor correspondiente a la función de las células  $\beta$  del páncreas fue de  $96.09 \pm 49.48$  (Tabla 3).

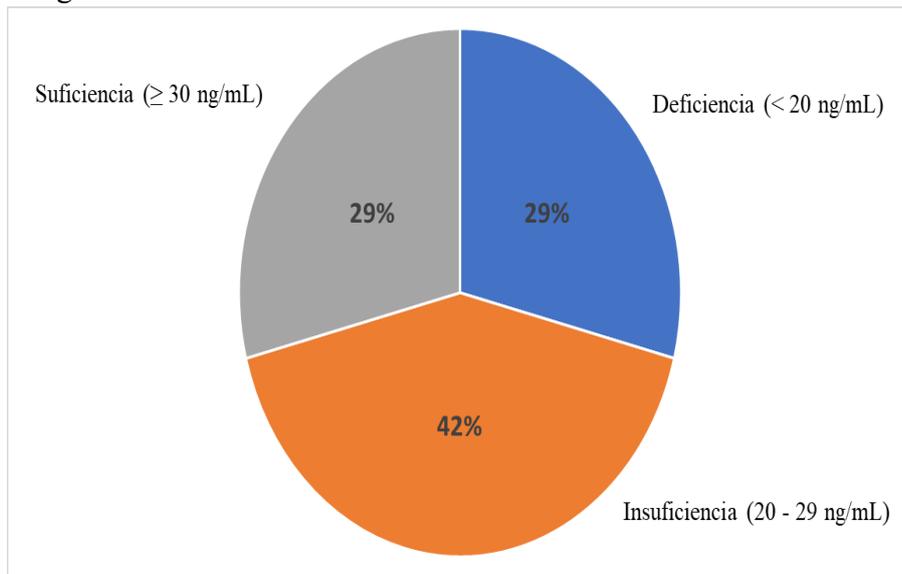
**TABLA 3.** Valores correspondientes a resistencia (HOMA2-IR), sensibilidad (HOMA2-%S) a insulina, y a la función de las células  $\beta$  del páncreas (HOMA2-%  $\beta$ )

	<b>HOMA2-IR</b>	<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>	<b>HOMA2 %S</b>
<b>Media</b>	2.60	96.09	49.59
<b>Mediana</b>	2.33	88.85	43.00
<b>D.S.</b>	1.30	49.48	33.12
<b>Percentiles</b>			
<b>25</b>	1.69	67.93	30.25
<b>75</b>	3.31	118.10	59.10

Fuente: Propia

Cuando los niveles de vitamina D fueron categorizados según su suficiencia, se observó que 29% de los participantes presentaban niveles deficientes; mientras que, el 42% y 29% presentaban niveles insuficientes y suficientes de esta vitamina (Figura 1).

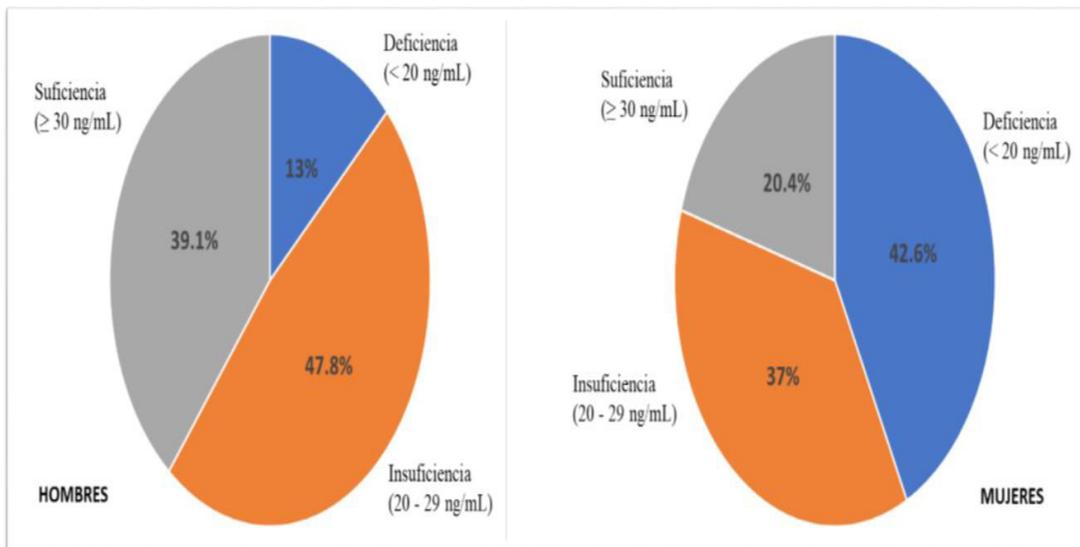
Figura 1. Distribución de la suficiencia de la 25-hidroxivitamina D



Fuente: Propia

En la figura 2 se puede observar la distribución de la suficiencia de 25-OH vitamina D entre hombres y mujeres. Se observó un mayor porcentaje de personas con niveles deficientes de esta vitamina entre las mujeres (42.6% vs. 13%, mujeres vs. hombre).

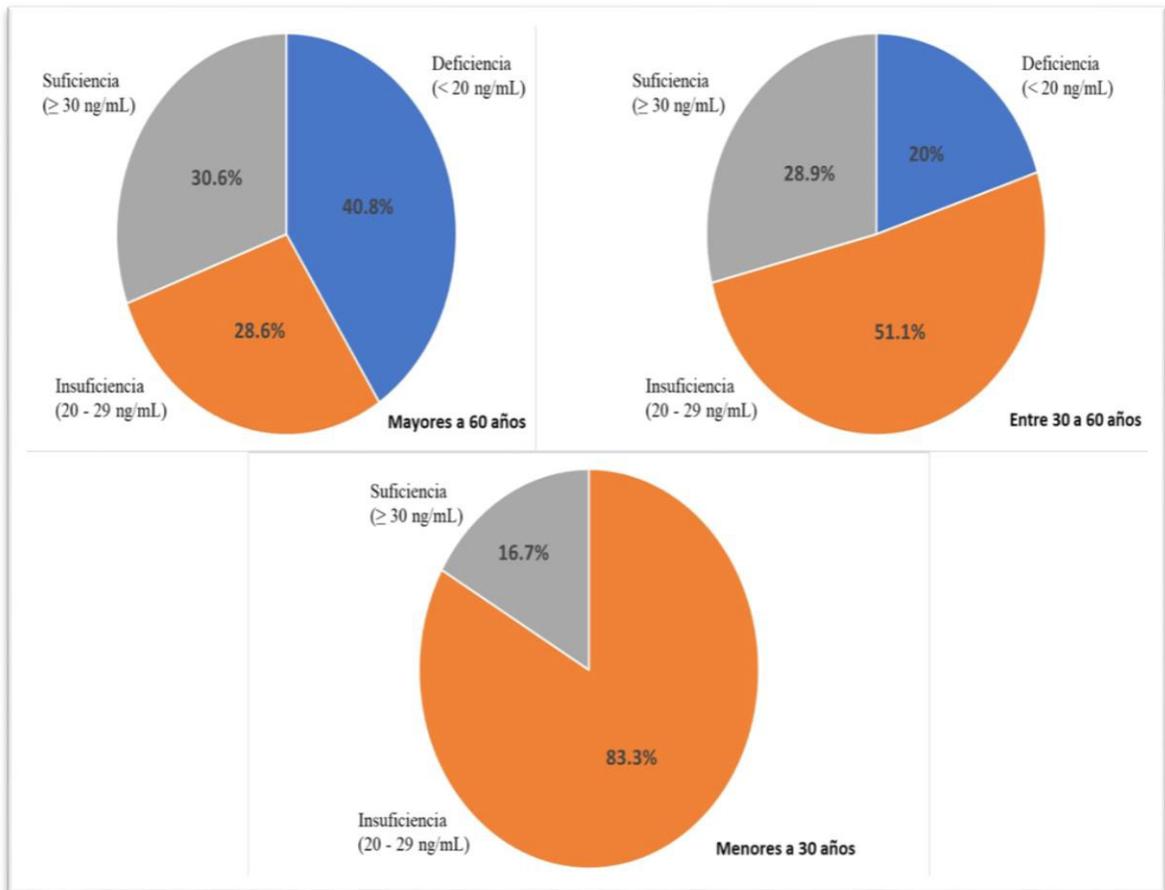
Figura 2. Distribución de la suficiencia de la 25-hidroxivitamina D entre hombres y mujeres



Fuente: Propia

La figura 3 muestra la distribución de la suficiencia de la 25-OH vitamina D entre rangos de edad. Este gráfico muestra que existe un mayor porcentaje de pacientes deficientes de vitamina D en aquellos mayores a 60 años de edad (40.8% vs. 20% vs. 0%, en personas mayores a 60 años, entre 30 a 60 años y menores de 30 años, respectivamente).

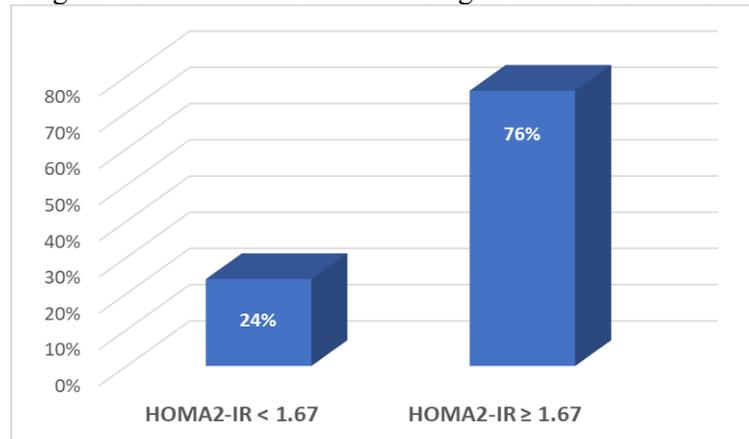
Figura 3. Distribución de la suficiencia de la 25-hidroxivitamina D según rango de edad



Fuente: Propia

En cuanto a la resistencia a la insulina, estimada a través del índice de HOMA2-IR, donde el punto de corte establecido es  $HOMA\ 2-IR \geq 1.67$ , se observa que el 76% de los individuos estudiados presenta resistencia a la insulina (Figura 4).

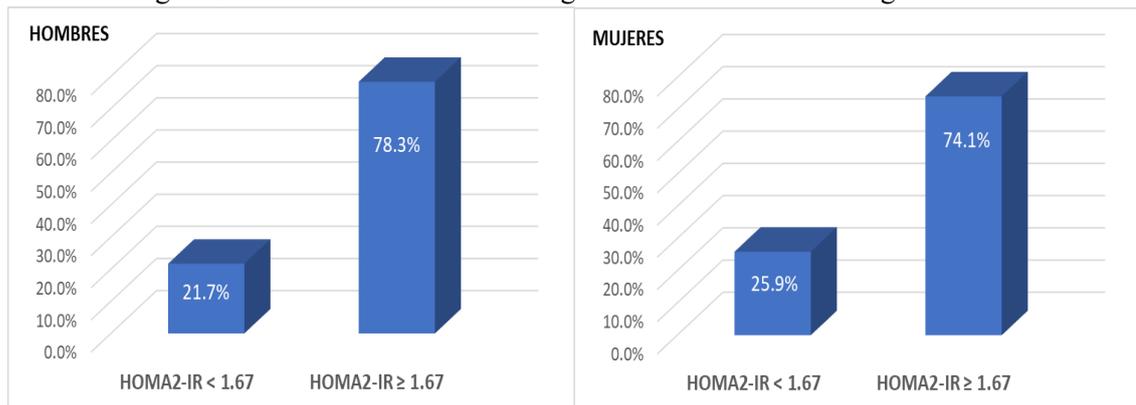
Figura 4. Resistencia a la insulina según criterio HOMA2-IR



Fuente: Propia

Según sexo, el porcentaje de pacientes con resistencia a la insulina fue similar en varones (78.3%) y en mujeres (74.1%) (Figura 5).

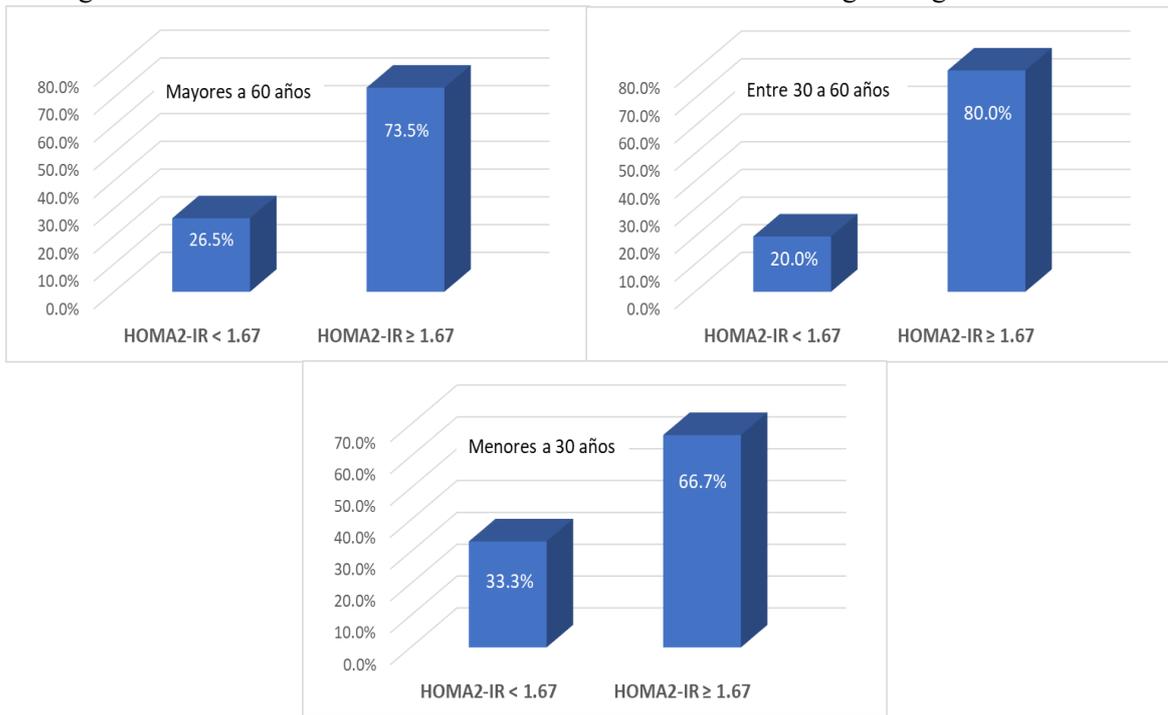
Figura 5. Resistencia a la insulina según criterio HOMA2-IR según sexo



Fuente: Propia

La figura 6 muestra la distribución de resistencia a la insulina según rango de edad. En mayores a 60 años (73.5%) y en aquellos entre 30 a 60 años (80%) se observó un mayor porcentaje de resistencia a la insulina con respecto a los menores a 30 años (66.7%).

Figura 6. Resistencia a la insulina acorde al criterio HOMA2-IR según rango de edad



Fuente: Propia

## 2. Análisis Inferencial:

Con el fin de emplear un estadístico acertado para los análisis inferenciales de las variables, primero se realizó la prueba de Kolmogorov – Smirnov para determinar si cada una de ellas presenta una distribución normal. Este análisis se eligió debido a que la muestra cuenta con más de 50 casos (n=100). Los resultados del análisis muestran que ninguna de las variables presenta distribución normal, por lo que se utilizarán pruebas no paramétricas para el análisis inferencial (Tabla 4).

**TABLA 4.** Prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov

Variables	Estadístico	Gl	Sig.
HbA1c	.194	99	.000
Glucosa	.185	99	.000
Péptido C	.125	99	.001
Vitamina D	.093	99	.033
HOMA2 %β	.095	99	.028
HOMA2 %S	.185	99	.000
HOMA2-IR	.122	99	.001

Fuente: Propia

Cuando se comparan los valores de todas las mediciones bioquímicas entre hombres y mujeres, solo se observó diferencias significativas en los niveles de vitamina D ( $29.91 \pm 11.84$  vs.  $22.90 \pm 9.17$ , respectivamente;  $p = 0.001$ ) (Tabla 5).

**TABLA 5.** Determinación de las diferencias entre las mediciones bioquímicas de hombres y mujeres

<b>Variables</b>	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>	<b>Valor p</b>
Glucosa	$144.30 \pm 59.87$	$138.67 \pm 65.70$	0.655
Péptido C	$3.24 \pm 1.60$	$3.01 \pm 1.42$	0.399
Vitamina D	$29.91 \pm 11.84$	$22.90 \pm 9.17$	<b>0.001</b>
HOMA2 % $\beta$	$98.30 \pm 55.45$	$94.21 \pm 44.22$	0.609
HOMA2 %S	$50.46 \pm 41.52$	$48.85 \pm 24.19$	0.275
HOMA2-IR	$2.76 \pm 1.47$	$2.44 \pm 1.12$	0.205

Fuente: Propia

Cuando las comparaciones de las mediciones bioquímicas se realizan según rango de edad, no se observó diferencias entre el grupo de pacientes mayores a 60 años y aquellos entre 30 a 60 años en ninguna de las variables ( $p > 0.05$ ). Cuando los pacientes mayores de 60 años son comparados con aquellos menores de 30 años, se observa diferencias en los niveles de glucosa ( $135.88 \pm 50.42$  vs.  $96.50 \pm 6.06$ ;  $p < 0.01$ ) y función de células  $\beta$  ( $92.93 \pm 43.76$  vs.  $161.05 \pm 53.31$ ;  $p < 0.01$ ). Finalmente, la comparación entre pacientes entre 30 a 60 años y aquellos menores a 30 años mostró diferencias en los valores de glucosa ( $153.09 \pm 75.21$  vs.  $96.50 \pm 6.06$ ;  $p < 0.05$ ) y función de células  $\beta$  ( $90.88 \pm 49.82$  vs.  $161.05 \pm 53.31$ ;  $p < 0.05$ ) (Tabla 6).

**TABLA 6.** Determinación de las diferencias en las mediciones bioquímicas según rango de edad. <sup>a</sup> $p < 0.05$  con respecto al grupo de pacientes mayores a 60 años; <sup>b</sup> $p < 0.05$  con respecto al grupo de pacientes entre 30 a 60 años

<b>Variables</b>	<b>Mayores a 60 años</b>	<b>Entre 30 a 60 años</b>	<b>Menores a 30 años</b>
Glucosa	<b><math>135.88 \pm 50.42</math></b>	<b><math>153.09 \pm 75.21</math></b>	<b><math>96.50 \pm 6.06^{a,b}</math></b>
Péptido C	$3.05 \pm 1.51$	$3.15 \pm 1.53$	$3.48 \pm 1.39$
Vitamina D	$25.53 \pm 13.19$	$26.66 \pm 8.99$	$26.93 \pm 2.84$
HOMA2 % $\beta$	<b><math>92.93 \pm 43.76</math></b>	<b><math>90.88 \pm 49.82</math></b>	<b><math>161.05 \pm 53.31^{a,b}</math></b>
HOMA2 %S	$53.36 \pm 40.35$	$46.29 \pm 25.15$	$43.53 \pm 15.95$
HOMA2-IR	$2.60 \pm 1.50$	$2.58 \pm 1.09$	$2.60 \pm 1.03$

Fuente: Propia

Cuando la muestra fue segmentada según la suficiencia de vitamina D, se observa que los niveles de péptido C son mayores en aquellos con niveles insuficientes ( $3.42 \pm 1.72$ ) y suficientes ( $3.21 \pm 1.15$ ) de 25-OH vitamina D en comparación con aquellos pacientes con deficiencia de esta vitamina ( $2.60 \pm 1.38$ ;  $p < 0.05$ ). No hubo diferencias significativas entre los niveles de péptido C entre pacientes con niveles insuficientes y suficientes de esta vitamina. Con respecto a la sensibilidad, los pacientes con insuficiencia ( $42.13 \pm 20.03$ ) y suficiencia ( $42.37 \pm 14.96$ ) a esta vitamina, presentaron valores menores a los observados en aquellos con deficiencia ( $67.61 \pm 50.94$ ;  $p < 0.05$ ). Un comportamiento inverso con la resistencia a la insulina, donde los pacientes con insuficiencia y suficiencia a vitamina D presentaron mayores valores ( $3.52 \pm 4.53$  y  $2.67 \pm 0.97$ , respectivamente) en comparación con aquellos deficientes a esta vitamina ( $2.12 \pm 1.20$ ) (Tabla 7).

**TABLA 7.** Determinación de las diferencias en las mediciones bioquímicas según la suficiencia de vitamina D. Valores \* $p < 0.05$  con respecto a los pacientes con deficiencia de vitamina D

<b>Variables</b>	<b>Deficiencia</b>	<b>Insuficiencia</b>	<b>Suficiencia</b>
Glucosa	$125.55 \pm 44.30$	$154.74 \pm 77.81$	$137.44 \pm 50.86$
Péptido C	$2.60 \pm 1.38$	$3.42 \pm 1.72^*$	$3.21 \pm 1.15^*$
HOMA2 % $\beta$	$93.56 \pm 44.64$	$94.34 \pm 50.40$	$101.17 \pm 53.91$
HOMA2 %S	$67.61 \pm 50.94$	$42.13 \pm 20.03^*$	$42.37 \pm 14.96^*$
HOMA2-IR	$2.12 \pm 1.20$	$3.52 \pm 4.53^*$	$2.67 \pm 0.97^*$

Fuente: Propia

Cuando se segmenta la población de acuerdo a la presencia de resistencia a la insulina, se observó que los pacientes con resistencia a la insulina presentaban mayores valores promedios de glucosa ( $127.79 \pm 60.05$  vs.  $145.51 \pm 63.47$ ;  $p < 0.05$ ), péptido C ( $1.56 \pm 0.47$  vs.  $3.61 \pm 1.37$ ;  $p < 0.001$ ) y menores valores de sensibilidad a la insulina ( $90.25 \pm 44.55$  vs.  $36.75 \pm 11.99$ ;  $p < 0.001$ ) (Tabla 8).

**TABLA 8.** Diferencias en las mediciones bioquímicas en pacientes con y sin resistencia a la insulina

<b>Variables</b>	<b>Sin resistencia</b>	<b>Con resistencia</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
Glucosa	127.79 ± 60.05	145.51 ± 63.47	<b>0.025</b>
Péptido C	1.56 ± 0.47	3.61 ± 1.37	<b>&lt; 0.001</b>
Vitamina D	22.68 ± 10.46	27.21 ± 11.01	0,110
HOMA2 %β	76.13 ± 37.10	102.40 ± 51.40	0.053
HOMA2 %S	90.25 ± 44.55	36.75 ± 11.99	<b>&lt; 0.001</b>

Fuente: Propia

Se realizó el análisis de Chi-cuadrado para comparar la distribución de los pacientes según la suficiencia de vitamina D y las categorías de función de células β (alta y baja), sensibilidad a la insulina (alta y baja) y resistencia a la insulina (sin y con resistencia). En ninguna de las comparaciones se observa diferencias significativas (Tablas 9, 10 y 11).

**TABLA 9.** Análisis de Chi-cuadrado para comparar la distribución de pacientes deficientes de Vitamina D por cada componente de HOMA

	<b>Deficientes</b>	<b>No deficientes</b>	<b>Valor <math>X^2, p</math></b>
<b>HOMA2 %β</b>			
*Baja	8 (27.6%)	21 (72.4%)	0.040
*Alta	21 (29.6%)	50 (70.4%)	<i>p</i> = 0.842
<b>HOMA2 %S</b>			
*Baja	19 (25%)	57 (75%)	2.461
*Alta	10 (41.7%)	14 (58.3%)	<i>p</i> = 0.117
<b>HOMA2 %IR</b>			
*Sin resistencia	10 (41.7%)	14 (58.3%)	2.461
*Con resistencia	19 (2.5%)	57 (75%)	<i>p</i> = 0.117

Fuente: Propia

**TABLA 10.** Análisis de Chi-cuadrado para comparar la distribución de pacientes insuficientes de Vitamina D por cada componente de HOMA

	<b>Insuficientes</b>	<b>No insuficientes</b>	<b>Valor <math>X^2, p</math></b>
<b>HOMA2 %β</b>			
*Baja	13 (44.8%)	16 (55.2)	0.134
*Alta	29 (40.8%)	42 (59.2)	<i>p</i> = 0.714
<b>HOMA2 %S</b>			
*Baja	32 (42.1%)	44 (57.9%)	0.010
*Alta	10 (41.7%)	14 (58.3%)	<i>p</i> = 0.970
<b>HOMA2 %IR</b>			
*Sin resistencia	10 (41.7%)	14 (58.3%)	0.010
*Con resistencia	32 (42.1%)	44 (57.9%)	<i>p</i> = 0.970

Fuente: Propia

**TABLA 11.** Análisis de Chi-cuadrado para comparar la distribución de pacientes suficientes de Vitamina D por cada componente de HOMA

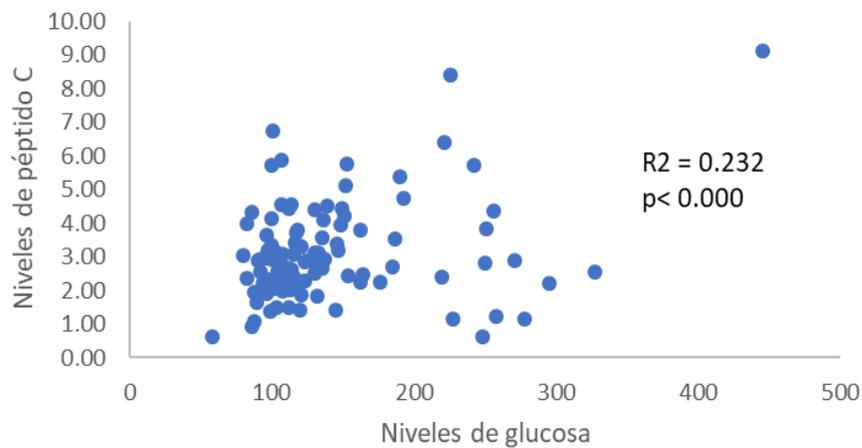
	Suficientes	No suficientes	Valor $X^2, p$
<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>			
*Baja	8 (27.6%)	21 (72.4%)	0.040
*Alta	21 (29.6%)	50 (70.4%)	$p= 0.842$
<b>HOMA2 %S</b>			
*Baja	25 (32.9%)	51 (67.1%)	2.333
*Alta	4 (16.7%)	20 (83.3%)	$p= 0.127$
<b>HOMA2 %IR</b>			
*Sin resistencia	4 (16.7%)	20 (83.3%)	2.333
*Con resistencia	25 (32.9%)	51 (67.1%)	$p= 0.127$

Fuente: Propia

### 3. Análisis de correlación

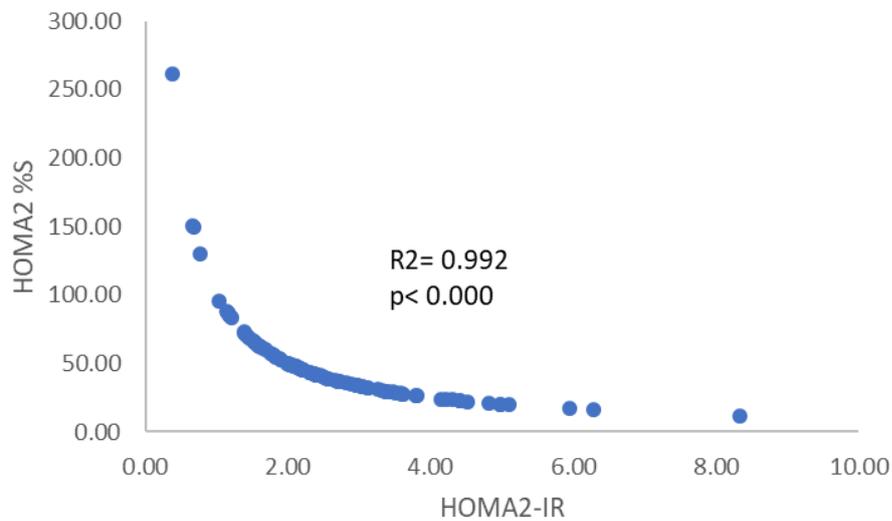
Para determinar la funcionabilidad de las células  $\beta$  del páncreas, se realizó un análisis de correlación entre los niveles de glucosa y de péptido C. Se encontró una correlación positiva entre ambas variables ( $r= 0.232$ ;  $p< 0.000$ ) (Figura 7). Además, se observó una correlación inversa ( $r= -0.992$ ;  $p< 0.000$ ) entre la resistencia a la insulina (HOMA2-IR) y la sensibilidad a esta hormona (HOMA2 %S) (Figura 8). Por otro lado, no se observó correlación entre la resistencia a la insulina y la función de células  $\beta$  (HOMA2 % $\beta$ ) (Figura 9).

Figura 7. Análisis de correlación entre los niveles de glucosa y péptido C



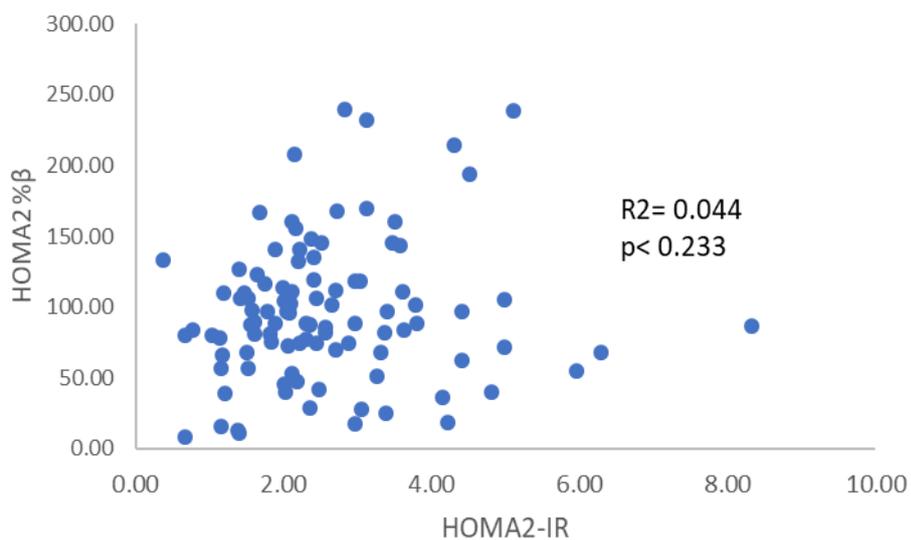
Fuente: Propia

Figura 8. Análisis de correlación entre resistencia (HOMA2-IR) y sensibilidad (HOMA2 %S)



Fuente: Propia

Figura 9. Análisis de correlación entre resistencia a la insulina y funcionabilidad de células  $\beta$



Fuente: Propia

Se realizó el análisis de correlación de Spearman para cada categoría de suficiencia de vitamina D entre cada una de las mediciones bioquímicas incluidas en el estudio y los niveles de esta vitamina (Tabla 12, 13, 14). En aquellos pacientes con deficiencia e insuficiencia de vitamina D, no se encontraron correlaciones significativas. Solo se

observó correlación significativa entre los niveles de vitamina D y los de glucosa en pacientes con valores suficientes de esta vitamina.

**TABLA 12.** Análisis de correlación de Spearman (Valor  $r$ ;  $p$ ) entre los niveles de vitamina D en pacientes deficientes de esta vitamina y las mediciones bioquímicas

	<b>Crudo</b>	<b>Ajustado</b>
<b>Glucosa</b>	0.088; 0.648	0.197; 0.325
<b>Péptido C</b>	0.220; 0.251	-0.048; 0.812
<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>	0.022; 0.909	-0.186; 0.352
<b>HOMA2 %S</b>	-0.177; 0.357	-0.052; 0.798
<b>HOMA2-IR</b>	0.177; 0.357	-0.003; 0.987

Fuente: Propia

**TABLA 13.** Análisis de correlación de Spearman (Valor  $r$ ;  $p$ ) entre los niveles de vitamina D en pacientes insuficientes de esta vitamina y las mediciones bioquímicas

	<b>Crudo</b>	<b>Ajustado</b>
<b>Glucosa</b>	-0.153; 0.332	-0.187; 0.255
<b>Péptido C</b>	0.028; 0.858	-0.026; 0.875
<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>	0.139; 0.379	0.124; 0.454
<b>HOMA2 %S</b>	0.007; 0.967	0.104; 0.528
<b>HOMA2-IR</b>	-0.005; 0.973	0.185; 0.258

Fuente: Propia

**TABLA 14.** Análisis de correlación de Spearman (Valor  $r$ ;  $p$ ) entre los niveles de vitamina D en pacientes suficientes de esta vitamina y las mediciones bioquímicas

	<b>Crudo</b>	<b>Ajustado</b>
<b>Glucosa</b>	0.269; 0.158	<b>0.391; 0.041</b>
<b>Péptido C</b>	-0.159; 0.410	-0.145; 0.470
<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>	-0.280; 0.141	-0.313; 0.112
<b>HOMA2 %S</b>	0.053; 0.785	-0.008; 0.967
<b>HOMA2-IR</b>	-0.053; 0.785	-0.014; 0.945

Fuente: Propia

Las tablas 15 y 16 muestran los análisis de correlación de Spearman entre los niveles de vitamina D y las mediciones bioquímicas según la resistencia a la insulina. En pacientes sin RI se observó correlación positiva entre los niveles de vitamina D con aquellos del péptido C y negativa con la sensibilidad a la insulina (datos crudos). Cuando el análisis fue ajustado por edad y sexo de participante, solo se conserva la correlación negativa con la sensibilidad a la insulina.

**TABLA 15.** Análisis de correlación de Spearman (Valor  $r$ ;  $p$ ) entre los niveles de vitamina D y las mediciones bioquímicas en pacientes sin resistencia a la insulina

	<b>Crudo</b>	<b>Ajustado</b>
<b>Glucosa</b>	0.117; 0.587	0.159; 0.481
<b>Péptido C</b>	<b>0.463; 0.023</b>	0.353; 0.107
<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>	0.093; 0.665	-0.034; 0.880
<b>HOMA2 %S</b>	<b>-0.494; 0.014</b>	<b>-0.463; 0.030</b>

Fuente: Propia

Por otro lado, no se observaron correlaciones significativas entre los niveles de vitamina D y las mediciones bioquímicas en pacientes con resistencia a la insulina tanto para el análisis crudo, como para el ajustando por sexo y edad (Tabla 16).

**TABLA 16.** Análisis de correlación de Spearman (Valor  $r$ ;  $p$ ) entre los niveles de vitamina D y las mediciones bioquímicas en pacientes con resistencia a la insulina

	<b>Crudo</b>	<b>Ajustado</b>
<b>Glucosa</b>	0.043; 0.714	0.066; 0.579
<b>Péptido C</b>	0.074; 0.527	-0.044; 0.712
<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>	0.012; 0.919	-0.056; 0.683
<b>HOMA2 %S</b>	-0.090; 0.442	-0.046; 0.702

Fuente: Propia

Con respecto a la relación entre los niveles de Péptido C y componentes HOMA2 relacionados a la sensibilidad, la resistencia a la insulina y función de células beta, se puede observar que los análisis de correlación, según categoría de vitamina D, muestran que pacientes deficientes de esta vitamina muestra una correlación significativamente negativa con la sensibilidad y positiva con la resistencia a la insulina ( $p < 0.001$ ) (Tabla 17).

**TABLA 17.** Análisis de correlación de Spearman (Valor  $r$ ;  $p$ ) entre los niveles de péptido C y los valores de HOMA2 en pacientes con deficiencia de vitamina D}

	<b>Crudo</b>	<b>Ajustado</b>
<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>	0.218; 0.255	0.148; 0.462
<b>HOMA2 %S</b>	-0.974; 0.000	-0.610; 0.001
<b>HOMA2 IR</b>	0.0974; 0.000	0.974; 0.000

Fuente: Propia

En pacientes con insuficiencia a vitamina D se observa que una correlación positiva con la función de células beta y la resistencia a la insulina ( $p < 0.05$ ) y negativa con la sensibilidad a esta hormona ( $p < 0.001$ ). Este mismo comportamiento se observa en la correlación entre los niveles de vitamina D y los valores HOMA2 analizados en pacientes con suficiencia de vitamina D (Tablas 18 y 19).

**TABLA 18.** Análisis de correlación de Spearman (Valor  $r$ ;  $p$ ) entre los niveles de péptido C y los valores de HOMA2 en pacientes con insuficiencia de vitamina D

	<b>Crudo</b>	<b>Ajustado</b>
<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>	0.348; 0.024	0.361; 0.024
<b>HOMA2 %S</b>	-0.910; 0.000	-0.829; 0.000
<b>HOMA2 IR</b>	0.892; 0.000	0.324; 0.044

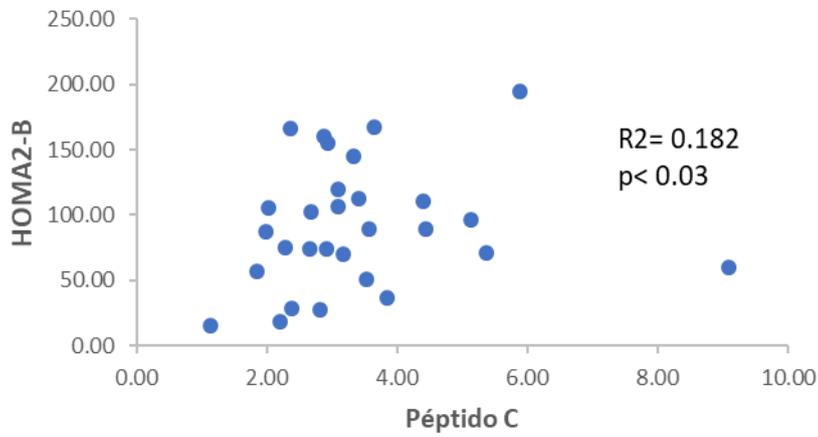
Fuente: Propia

**TABLA 19.** Análisis de correlación de Spearman (Valor  $r$ ;  $p$ ) entre los niveles de péptido C y los valores de HOMA2 en pacientes con suficiencia de vitamina D

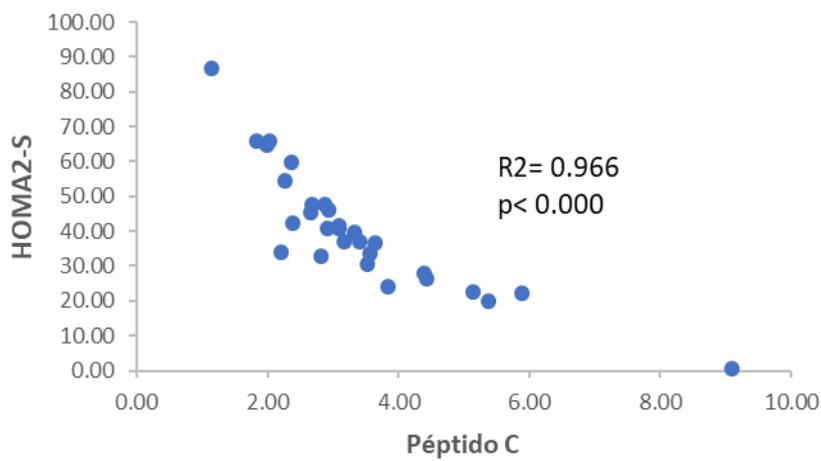
	<b>Crudo</b>	<b>Ajustado</b>
<b>HOMA2 %<math>\beta</math></b>	0.277; 0.146	0.535; 0.004
<b>HOMA2 %S</b>	-0.936; 0.000	-0.882; 0.000
<b>HOMA2 IR</b>	0.936; 0.000	0.942; 0.000

Fuente: Propia

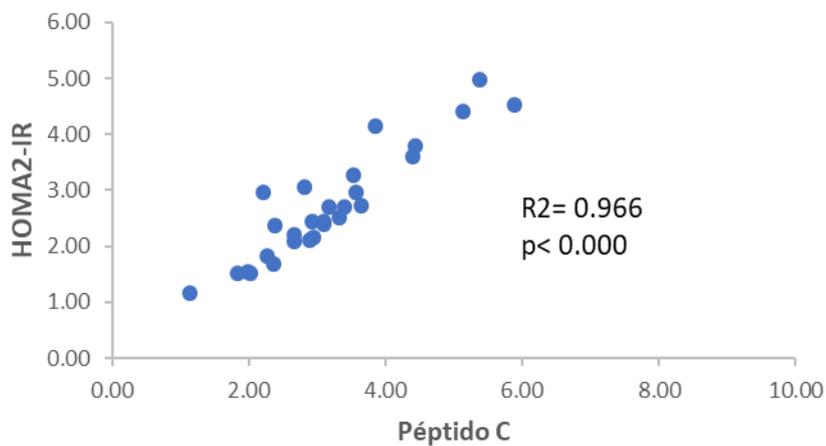
Figura 10. Análisis de correlación entre los niveles de péptido C y los valores HOMA2 en pacientes deficientes de vitamina D



Fuente: Propia

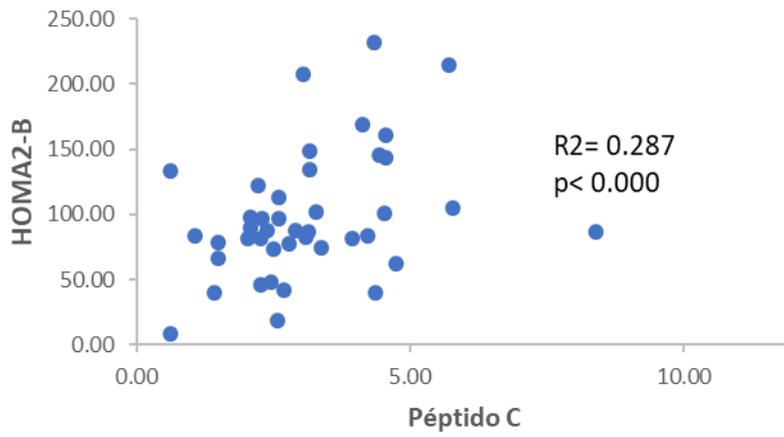


Fuente: Propia

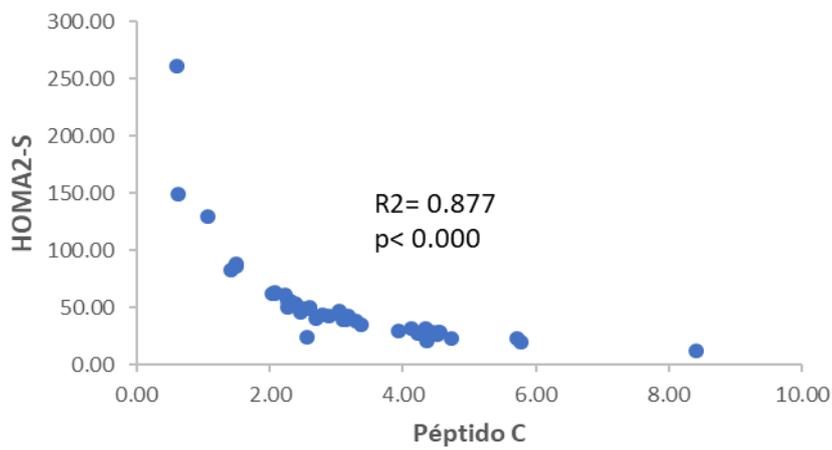


Fuente: Propia

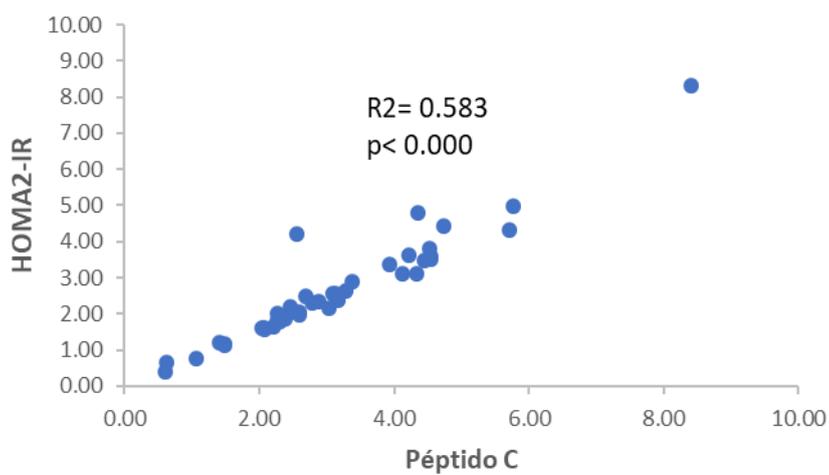
Figura 11. Análisis de correlación entre los niveles de péptido C y los valores HOMA2 en pacientes insuficientes de vitamina D



Fuente: Propia

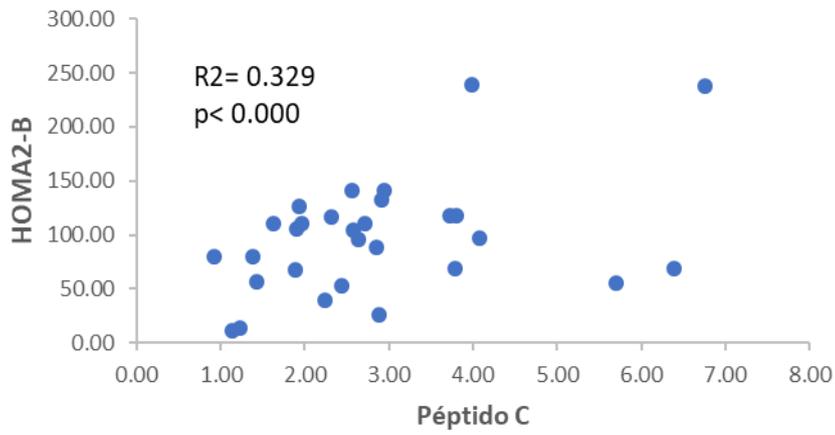


Fuente: Propia

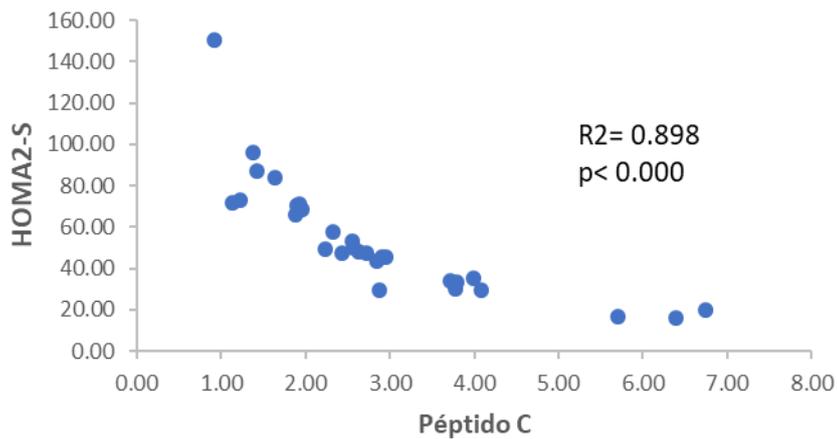


Fuente: Propia

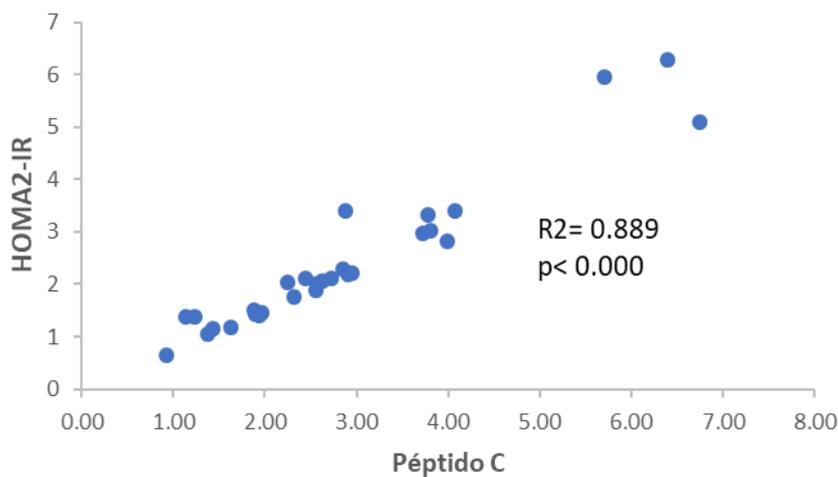
Figura 12. Análisis de correlación entre los niveles de péptido C y los valores HOMA2 en pacientes suficientes de vitamina D



Fuente: Propia



Fuente: Propia



Fuente: Propia

## **CAPÍTULO IV**

### **DISCUSIÓN**

## CAPÍTULO IV

### DISCUSIÓN

La resistencia a la insulina definida como una condición fisiopatológica en la que se observa una menor actividad de la insulina a nivel celular y que trae como consecuencia la elevación de glucosa en sangre, hiperinsulinismo, entre otras anormalidades metabólicas, ha cobrado gran importancia por su alta asociación con el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2<sup>2-4</sup>. Tal asociación ha quedado demostrada en el estudio de Lebovitz (2002)<sup>42</sup> realizado en Londres, donde se encontró que hasta un 85% de pacientes con diabetes tipo 2 presentaron resistencia a la insulina. Así como el estudio de Béjar y col (2003)<sup>43</sup>, realizado en Guayaquil-Ecuador, donde se encontró que el 54.5% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentaban insulinoresistencia.

A pesar de que múltiples factores se encuentran asociados al desarrollo de RI, últimamente ha sido relacionada con la 25-OH vitamina D. De hecho, algunos estudios proponen que el déficit de vitamina D afecta la sensibilidad a esta hormona y/o la funcionalidad de células  $\beta$ , desencadenando la resistencia a la insulina<sup>7</sup>. De manera inversa, se ha demostrado que la 1,25-dihidroxitamina D mejora la sensibilidad a la insulina en los tejidos diana y también protege a las células  $\beta$  de ataques inmunitarios producto de la inflamación sistémica asociada con la diabetes mellitus tipo 2, lo que demostraría que niveles óptimos de vitamina D tendrían un efecto protector que evitaría la aparición de la resistencia a la insulina<sup>5,19,25</sup>. Ante esto, el objetivo de la presente investigación buscó determinar la relación entre los niveles séricos de 25-OH vitamina D y la RI en pacientes con valores conocidos de hemoglobina A1c. Sin embargo, no se observó relación entre las variables. La determinación de la relación entre ambas variables es inconsistente entre estudios. Por ejemplo, Sahasrabuddhe y col (2017)<sup>44</sup> realizaron un estudio en 560 participantes de la India aparentemente sanos entre 18 a 65 años y encontraron una fuerte asociación entre la deficiencia de vitamina D y RI, en especial con aquellos participantes con un IMC mayor a 25; mientras que, Dutta y col (2013)<sup>45</sup> si bien encontraron relación entre ambas variables en pacientes prediabéticos después de ajustar por IMC y HbA1c, los autores no encontraron

asociación en los grupos de pacientes con diabetes y sin esta patología. Además, Hetta y col (2019)<sup>46</sup> realizaron un estudio multicéntrico en Egipto en 161 participantes (101 prediabéticos y 60 controles) con obesidad donde reportaron una asociación significativa entre la resistencia a la insulina y la deficiencia de vitamina D. Por otro lado, el estudio realizado por Urrunaga-Pastor y col (2018)<sup>47</sup> en pacientes no diabéticos eutiroideos que asistieron a consulta externa en una clínica particular en Lima-Perú no encontró asociación entre RI y vitamina D. De igual manera, Fondjo y col (2017)<sup>48</sup> no encontró asociación entre ambas variables en pacientes mayores de 50 años con y sin diabetes en Ghana. Incluso se ha descrito incongruencia en los resultados de la asociación, donde la administración de vitamina D incrementó la resistencia a la insulina, tal caso fue comentado previamente por Pittas y col (2010)<sup>49</sup>. Y también se observa en un reporte de 3 casos de mujeres asiáticas con diabetes que recibieron terapia de reemplazo con vitamina D, en donde este tratamiento incrementó la resistencia a la insulina y el deterioro del control glicémico de estas personas Taylor y col (1998)<sup>50</sup> o efectos entre leves y moderados de la administración de vitamina D sobre la resistencia a la insulina en 10 mujeres con diabetes Borissova y col (2003)<sup>51</sup>. Otro ejemplo, es el estudio de Scragg y col (2004)<sup>52</sup> donde en base a datos de una encuesta realizada en Estados Unidos, se observa asociación entre los niveles de vitamina D y la RI en aquellas personas de raza blanca no hispánica y mexicanos americanos, pero no en aquellos de raza negra no hispanos.

Sobre lo mencionado en el párrafo anterior, se puede sugerir que la incongruencia en los resultados observados estaría asociada al tipo de población estudiada. La mayoría de estudios en los que sí se encontró relación entre los niveles de vitamina D y la RI fueron realizados en población sana o con pre-diabetes<sup>45,46,53</sup>; mientras que, los estudios en los que no se encontró asociación fueron realizados en pacientes diabéticos<sup>47,50,51,52</sup>. Por ejemplo, en el estudio realizado por Nur and Ozen (2019)<sup>54</sup>, en el que se incluyó 2008 pacientes no diabéticos, prediabéticos y diabéticos, se encontró que los sujetos diabéticos tienen los niveles plasmáticos más bajos de vitamina D pero los prediabéticos con hipovitaminosis D tienen mayor riesgo de resistencia a la insulina. Por lo tanto, para la determinación de la resistencia a la insulina debería considerarse la evaluación en individuos prediabéticos con deficiencia/insuficiencia de vitamina D.

Algunos estudios han sustentado otras posibles causas de la no asociación, como el realizado por Erdönmez y col (2011)<sup>55</sup> cuyo objetivo fue determinar la relación entre los niveles de vitamina D y la resistencia a la insulina en estudiantes de educación secundaria, no encontrando relación entre estas dos variables. Los autores sustentan esta falta de relación a la metodología utilizada (HOMA-IR, en vez del Clamp hiperglucémico-euglicémico), para determinar la resistencia a la insulina. Por otro lado, en el estudio realizado por Moliné y col (2017)<sup>56</sup> explican que la falta de relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas con deficiencia de vitamina D puede estar asociada a un aumento compensatorio de la paratohormona (PTH), encargada del metabolismo del calcio, el cual juega un rol importante para el correcto funcionamiento de esta vitamina sobre la secreción de insulina. Además, un estudio en médicos residentes describe la ausencia de relación entre ambas variables Noyola y col (2016)<sup>57</sup>. Este estudio explica la ausencia de relación al hecho de que más del 90% de la muestra estudiada tuvieron niveles deficientes e insuficientes de vitamina D, por lo que no se logró realizar una comparación adecuada con aquellos participantes con niveles normales de vitamina D.

De los estudios arriba mencionados, se puede deducir que las diferencias entre nuestros resultados y los de otros autores con respecto a la asociación entre los niveles de vitamina D y la resistencia a la insulina pueden deberse a: el método de medición, la acción compensatoria de la PTH ante la disminución de vitamina D sérica y la mayor frecuencia de participantes con niveles alterados de vitamina D. También es importante mencionar que factores como la raza, edad, el sexo, peso y talla o el estado nutricional pueden ser factores a considerar.

Con respecto al método de medición, en el presente estudio se utilizó el cálculo del índice HOMA-2, el cual permite no solo determinar la resistencia a la insulina, sino también la sensibilidad a esta hormona y la funcionalidad de las células beta del páncreas<sup>34</sup>. Este índice que fue actualizado en el 2002 por Jonathan Levy y col., refleja mejor la realidad fisiológica de la acción hormonal relacionada al metabolismo de la glucosa y se ha observado que sus resultados son equivalentes a los obtenidos por las técnicas directas para medir resistencia a la insulina, entre ellas, el gold estándar, el “clamp euglicémico hiperglicémico”<sup>33</sup>. El “HOMA2” correlaciona variables de fácil

medición y cuyo cálculo es más sencillo en comparación con el gold estándar. La correcta interpretación de este índice podría ser una estrategia de detección temprana en pacientes con alto riesgo de desarrollar resistencia a la insulina. Tal como lo demuestran Basukala y col (2018)<sup>58</sup> que determinaron la resistencia a la insulina y la función de células beta usando el índice de HOMA-2 para el diagnóstico de pacientes con Diabetes tipo 2. Y otros estudios como el realizado por Sjogren (2008)<sup>59</sup>, Erice y col (2012)<sup>60</sup>, Noyola y col (2016)<sup>57</sup>, que han utilizado el índice de HOMA-2 para el cálculo de RI. De hecho, la relación directa y significativa observada en esta investigación entre los valores de HOMA-IR, HOMA-%S y HOMA-%B demuestran que nuestras mediciones fueron realizadas correctamente. Otro factor a tener en cuenta es que los estudios revisados que no encontraron asociación entre la vitamina D y la resistencia a la insulina utilizaron como metodología para medir la RI, el índice HOMA-IR (Erdörmez y col., 2011) o HOMA2-IR (Noyola y col., 2016), lo que apoya el hecho de que la ausencia de relación entre las variables estudiadas no se deba al método para el cálculo de la resistencia a la insulina.

El siguiente punto a considerar es la acción compensatoria de la PTH, la cual es una hormona liberada por la paratiroides cuya función es la regulación del metabolismo del calcio. En esta línea se encuentran los estudios de Chacko y col. (2011)<sup>61</sup> y Moliné y col (2017)<sup>56</sup>, los cuales mencionan que niveles elevados de vitamina D incrementan la absorción intestinal de calcio. El aumento de este bioelemento mejora la acción de la vitamina D en la función de las células beta del páncreas y en el control del metabolismo de lípidos. Por tanto, una disminución de esta vitamina puede ocasionar el aumento compensatorio de la PTH para favorecer la liberación endógena de calcio. En contra de esta afirmación se encuentra el estudio realizado por Noyola y col (2016)<sup>57</sup> donde no se observa correlación entre la vitamina D y la PTH. Futuros estudios son necesarios para comprobar la acción compensatoria de la PTH sobre la acción de la vitamina D.

El número de participantes con niveles deficientes e insuficientes de vitamina D en la muestra estudiada y su consideración como factor que explica la ausencia de correlación de esta hormona con la resistencia a la insulina fue discutido en el estudio de Noyola y col (2016)<sup>57</sup>. El estudio realizado por Erdönmez y col (2011)<sup>55</sup> apoya este

punto por el hecho de que aproximadamente las 2 terceras partes de la muestra total estudiada (301 participantes) presentaban deficiencia o insuficiencia de vitamina D. Similar proporción de participantes con alteraciones en los niveles de vitamina D fueron observados en los estudios de Chacko y col (2011)<sup>61</sup>. Además, en nuestro estudio, el 29% de participantes (un tercio de la muestra) presentaron niveles normales de vitamina D. Por tanto, la inclusión de participantes con rangos normales de vitamina D debe ser un punto importante a considerar para futuros estudios.

Estudios realizados en Latinoamérica sobre los niveles de vitamina D en poblaciones sanas, revelan que más del 50% de la población presenta insuficiencia o deficiencia de vitamina D<sup>21-23</sup> y que la población más vulnerable son las personas mayores, siendo más del 70% población adulto mayor, en especial mujeres, los que estén en riesgo de padecer deficiencia de vitamina D<sup>3,14,18,19</sup>. El presente trabajo encontró que, en mayores de 60 años, la insuficiencia y deficiencia de vitamina D era de 69.4%, de donde el 40.8% correspondía a pacientes deficientes de esta vitamina. Además, entre los participantes entre 30 a 60 años, se mantuvo el porcentaje de insuficiencia y deficiencia de esta hormona (71.1%), pero los pacientes con insuficiencia fueron los predominantes en este caso (51.1%). Por tanto, se puede sugerir que el efecto negativo de la disminución de vitamina D en el organismo es clínicamente significativo en personas mayores de 60 años. Por otro lado, los estudios de Noyola-García y col<sup>57</sup> y Erdönmez y col<sup>55</sup> apoyan esta sugerencia debido a que la ausencia de correlación entre la vitamina D y la resistencia a la insulina se observó en residentes médicos entre 26 y 30 años de edad y estudiantes de secundaria de aproximadamente 15 años de edad.

El análisis de los resultados mostró que, de las variables bioquímicas estudiadas, se observa mayores niveles de vitamina D en hombres que en mujeres. Estos resultados son similares a los observados en diferentes estudios donde se encuentra altos porcentajes acumulados de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en mujeres en edad fértil (85.1%)<sup>62</sup>, gestantes (62.7%)<sup>63</sup> y post-menopáusicas (61.9%)<sup>56</sup> y provenientes de diferentes regiones<sup>64</sup>. De hecho, estudios demuestran que el consumo de vitamina D es menor en mujeres. Por ejemplo, el estudio de González y col<sup>62</sup> en mujeres de edad fértil en Barcelona-España, observa que el consumo promedio semanal de vitamina D fue inferior en el 100% de mujeres evaluadas. Otros estudios

sugieren que la disminución sérica de esta vitamina se relaciona con la ocurrencia de un amplio rango de patologías, desde osteoporosis hasta enfermedades metabólicas como la diabetes<sup>65</sup>.

Cuando el análisis de las variables bioquímicas se realiza de acuerdo a la edad, se observa diferencias en los niveles de glucosa y funcionalidad de células beta, en los grupos de mayores a 60 años. Observándose que este grupo presenta niveles altos de glucosa y niveles bajos en función de células  $\beta$ , en comparación a las personas menores de 30 años. El mismo resultado se observó cuando se comparó el grupo de entre 30 a 60 años y los menores a 30 años. Estos resultados se encuentran apoyados por los encontrados por Meehan y Penckofer (2014)<sup>66</sup>, quienes realizaron una revisión sistemática donde mencionan que tener una edad mayor a 50 años es un factor de riesgo independiente para sufrir deficiencia o insuficiencia de vitamina D y que su consumo y mantenimiento en cantidades séricas adecuadas puede prevenir la ocurrencia, gravedad y/o muerte por enfermedades cardiovasculares, hipertensión y diabetes tipo 2.

El hecho de que la edad sea un factor a tener en cuenta en el inicio de la diabetes y/o resistencia a la insulina, puede explicar también la ausencia de relación entre los niveles de vitamina D y RI en este estudio. Además, un punto importante que resaltar en esta investigación es el hecho de que los niveles séricos de glucosa y péptido C se encontraron aumentados en aquellos con resistencia a la insulina; mientras que, la sensibilidad a esta hormona en este mismo grupo se encontraba disminuida. Estos resultados sugieren una alteración en la función de las células beta del páncreas, aquellas encargadas de la secreción de insulina. Esto se puede ver cuando se observa a los pacientes con RI, quienes presentan mayores valores de funcionalidad de células beta, aunque la diferencia es marginal ( $p=0.053$ ). Estos resultados podrían sugerir que la alteración en el metabolismo de la glucosa podría ser explicada por la alteración de las células beta del páncreas antes que por la resistencia a la insulina. De hecho, Ohn y col (2016)<sup>67</sup> publicaron un estudio longitudinal en 4106 adultos de Corea, a los cuales se le evaluó la sensibilidad y secreción de insulina por un periodo de 10 años, describiendo que al final de este tiempo, el 39% desarrollaron prediabetes o diabetes. Los autores sugieren que la determinación de la sensibilidad a la insulina y la

funcionalidad de las células beta son los mejores factores para determinar el desarrollo de la diabetes tipo 2, siendo la segunda un mejor predictor del inicio de esta patología. Cabe resaltar que el estudio mencionado se realizó con voluntarios asiáticos por lo que la relación entre células beta e inicio de diabetes tipo 2 estaría focalizada a esta raza, como lo describen otros estudios con poblaciones asiáticas<sup>68</sup>. Por otro lado, Berridge (2017)<sup>69</sup> en su artículo de revisión menciona que la diabetes se inicia con la resistencia a la insulina y que la disfunción de las células beta (originada por el posterior incremento intracelular de  $Ca^{+2}$  y especies reactivas de oxígeno (ERO) que causa la muerte de estas células) se relaciona con la progresión de esta patología. Por tal motivo, la funcionalidad de las células beta es un factor importante a ser considerado para el diagnóstico o seguimiento de la diabetes tipo 2.

El péptido C se co-secreta junto con la insulina pero tiene una vida media más alta que esta última, por esto es considerado un marcador de la función de células beta del páncreas<sup>28</sup>, además estudios previos sugieren su importancia para la detección temprana de resistencia a la insulina en personas de riesgo, como prediabéticos y diabéticos, tal como el realizado por Khan y col (2018)<sup>70</sup>, en el que se encontró correlación significativa entre los niveles de péptido C y RI, resultados concordantes con el presente estudio. Como se mencionó anteriormente, la alteración en la funcionalidad de células beta en el desarrollo de resistencia a la insulina puede deberse a un proceso inflamatorio incrementado debido a la disminución de vitamina D<sup>4,19</sup>. Pocos estudios han evaluado dicha relación, esta es la razón por la cual se evaluó la relación del péptido C con la resistencia a la insulina en los grupos con niveles suficientes, insuficientes y deficientes de vitamina D. El análisis de correlación demuestra que existe relación positiva entre los niveles de péptido C y la resistencia a la insulina e inversa con la sensibilidad a esta hormona en los tres grupos de comparación, sin embargo con respecto a funcionalidad de células beta solo se encontró correlación positiva en pacientes insuficientes y suficientes de vitamina D ( $p < 0.05$ ), pero no se encontró correlación en el grupo de deficientes ( $p = 0.462$ ). Por lo tanto, el estudio demuestra que el péptido C puede servir como un predictor conveniente de la funcionalidad de células beta en individuos con riesgo a desarrollar resistencia a la insulina.

Según los resultados obtenidos se puede finalizar resumiendo que en el presente estudio no se observó relación entre los niveles de vitamina D y la resistencia a la insulina en pacientes con valores de HbA1c conocidos. Por otro lado, a pesar de no existir relación entre ambas variables se pudo observar la relación entre la funcionalidad de las células beta del páncreas y el péptido C y entre los niveles de este péptido y la resistencia a la insulina. Estos resultados pueden sugerir que los participantes ya pudieran presentar algún trastorno en el metabolismo de la glucosa de forma crónica. Además, observamos la importancia del péptido C como posible marcador para el diagnóstico y seguimientos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**CAPÍTULO V**

**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## CAPÍTULO V

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

#### CONCLUSIONES

1. No se encontró correlación significativa entre los niveles séricos de vitamina D y la resistencia a la insulina en pacientes con valores de HbA1c conocidos.
2. Cuando se comparan las mediciones bioquímicas en los pacientes con o sin resistencia, se observa mayores valores en los niveles basales de glucosa y péptido C en aquellos participantes con resistencia a la insulina. Los valores de funcionalidad de células beta también fueron mayores en los participantes con resistencia pero la significancia tuvo un valor umbral. Por otro lado, los valores de sensibilidad a la insulina fueron menores en los pacientes con resistencia a la insulina.
3. Se encontró que el porcentaje de deficiencia de vitamina D fue de 40.8%, 20% y 0% para pacientes mayores a 60 años, aquellos entre 30 a 60 años y menores de 30 años, respectivamente.
4. Se encontró que la frecuencia de resistencia a la insulina fue de 76% en general, de 78.3% y 74.1% en hombres y mujeres, respectivamente; y de, 73.5%, 80% y 66.7% en participantes con más de 60 años, entre 30 a 60 años y menores de 30 años.
5. No se encontró correlación significativa entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y los índices resistencia a la insulina (HOMA2-IR), funcionalidad de células beta del páncreas (HOMA2-%B) y la sensibilidad a la insulina (HOMA2-%S)
6. Se encontró correlación positiva entre los niveles de péptido C y la resistencia a la insulina e inversa con la sensibilidad a esta hormona en las tres categorías de suficiencia de vitamina D, sin embargo con respecto a la funcionalidad de células beta solo se encontró correlación positiva en pacientes insuficientes y

suficientes de vitamina D, pero no se encontró correlación en el grupo de deficientes.

## **RECOMENDACIONES**

1. Se sugiere realizar un estudio con una mayor muestra donde se consideren las mediciones de la paratohormona y calcio.
2. Se sugiere realizar un futuro estudio donde se compare los niveles de vitamina D y su relación con los valores HOMA-2 en poblaciones con diferentes características: jóvenes, adultos, adultos mayores, personas con sobrepeso, con obesidad, hombres y mujeres, personas sin y con diabetes mellitus tipo 2, mujeres en edad fértil y postmenopáusicas.
3. Se sugiere hacer futuros estudios para diferenciar la relación entre resistencia a la insulina, funcionalidad de células beta y sensibilidad a la insulina según la etapa de la enfermedad del participante: normal, con resistencia, prediabetes, diabetes diagnosticada tempranamente y diabetes con tratamiento.
4. Se sugiere realizar estudios futuros sobre péptido C como un predictor conveniente de funcionalidad de células en individuos con deficiencia de vitamina D.
5. Se sugiere realizar estudios longitudinales en poblaciones de riesgo a desarrollar resistencia a la insulina.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. Informe mundial sobre la diabetes. OMS. 2016;16(1):266–270.
2. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. 2019; ISSN: 2248-6518.
3. Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev. Med. Chile.* 2015; 143:637-50.
4. Carrasco F, Galgani E, Reyes M. Síndrome de resistencia a la insulina. estudio y manejo. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2013;24(5):827-837.
5. Chiu K, Chu A, Go V, Saad M. La hipovitaminosis D se asocia con resistencia a la insulina y disfunción de las células  $\beta$ . *La revista estadounidense de nutrición clínica.* 2004;79(5):820-825.
6. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D. *Cell Biochem Funct.* 2012;20(1):227-232.
7. Parker J, Hashmi O, Dutton D, y Col. Niveles de vitamina D y trastornos cardiometabólicos: revisión sistemática y metaanálisis. *Maturitas.* 2010;65(3):225-236.
8. Sung C, Liao M, Lu K, Wu C. Role of Vitamin D in Insulin Resistance. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012(1):134-195.
9. Holick M, Chen T. Deficiencia de vitamina D: un problema mundial con consecuencias para la salud. *La revista estadounidense de nutrición clínica.* 2008;87(4):1080-1086. Parker J, Hashmi O, Dutton D, y Col. Niveles de

- vitamina D y trastornos cardiometabólicos: revisión sistemática y metaanálisis. *Maturitas*. 2010;65(3):225-236.
10. Holick M. Resurrección de deficiencia de vitamina D y raquitismo. *La revista de investigación clínica*. 2006;116(8):2062-2072.
  11. DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1689-1696.
  12. Jiménez A. Interpretación de pruebas diabetológicas poco usuales para la Atención Primaria. Servicio de Endocrinología y Diabetes. Hospital Clínica de Barcelona. 2015;6(4):145-192.
  13. Gutiérrez C, Roura A y Olivares J. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac Med Mex*. 2017;153(1):214-228.
  14. Oliva J. Papel del péptido C y de la resistina en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. 2013.
  15. Farrás S. Estudio de la resistencia a la insulina en la población adulta de Canarias. Universidad de la Laguna. Tenerife. 2012.
  16. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000;106(2):171-6.
  17. Querales M, Cruces M, Rojas S, Sánchez L. Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de riesgo de síndrome metabólico? *Rev Med Chile*. 2010;138(2):1312-1318
  18. Valero M, Hawkins F. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO*. 2007;16(4):63-70.

19. Takiishi T, Gysemans C, Bouillon R, Mathieu C. La vitamina D y la diabetes. *Clínicas de endocrinología y metabolismo de América del Norte*. 2010;39(2):419-446.
20. Holick M et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(7):1153–8.
21. Oliveri B, Plantalech L, Bagur A et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 58:337–42.
22. Gonzalez G, Alvarado JN, Rojas A et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause*. 2007; 14:455–61.
23. Peters BSE, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Brazilian Adolescents. *Ann Nutr Metab* 2009;54:15-21.
24. Eurekalet. La vitamina D podría ser cable para el síndrome que afecta a la mitad de las mujeres de 50 años o más. *Maturitas*. 2018.
25. Carrasco F, Galgani J, Reyes M. Síndrome de resistencia a la insulina: estudio y manejo. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2013;24(5):827-837.
26. Cervantes V, Presno B. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células pancreáticas. *Revista de endocrinología y nutrición*. 2013;21(3):98-106.
27. Zuluaga E, Alfaro V, Baltazar G, Jiménez B, Campuzano M. Vitamina D: nuevos paradigmas. *Medicina & Laboratorio*. 2011; 17:211-46.
28. Wilcox G. Insulina y resistencia a la insulina. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19-39.

29. Roche. Elecsys C-Peptide. Roche Diagnostics. 2019;11(10):1-6.
30. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine*. 2013;30:803-8.
31. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon M. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2008;294(1):15-26.
32. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RL. Homeostatic model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412-9.
33. Gualberto F. Loayza, et al. Insulinorresistencia: identificación según índice de HOMA 1/IR versus la relación glucosa e insulina posprandial y basal en pacientes con síndrome metabólico. *Rev. ALAD*. 2015; 5:75-84.
34. Wallace T, Levy J, Matthews D. Use and abuse of HOMA modelling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95.
35. Buccini G, Wolfthal D. Valores de corte para índices de insulinorresistencia, insulinosensibilidad e insulinos secreción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*. 2008;45(1):1-21.
36. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(1):11-24.
37. Joslin Diabetes Center. ¿Qué es la resistencia a la insulina?

38. Colecalciferol-una vitamina D. *Essencial drugs*. 2016;15(39):12-15.
39. Durruty P y Sanzana M. Hemoglobina glicosilada A1c como criterio diagnóstico de diabetes y pre-diabetes. *Rev. Chil. Endocrinol*. 2011;4(1):38-43.
40. Argimon J y Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. Elsevier España. 2013;4:87-96.
41. Roche. Vitamina D Total. 25-Hidroxivitamina D. Roche Diagnostics. 2014;11(5):1-5.
42. Lebovitz H. *Clinician is manual on insulin resistance*. Ed Science Press. Londres-Reino Unido.2002:1-50.
43. Béjar E, Valle R, García G. Determinación de Resistencia a la insulina en pacientes diabetes tipo 2. *Rev. Médica*. 2005;11(4):287-92.
44. Sahasrabuddhe A, Pitate Sh, Guptu M, Chari S, Sgdeo M. Study of vitamin D levels and its correlation with insulin resistance. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2017;7(9):963-7.
45. Dutta D, Maisnam I, Shirivastava A, Sinha A, Ghosh S, et al. Serum vitamin-D predicts insulin resistance in individuals with prediabetes. *Indian J Med Res*. 2013;138: 853-60.
46. Hetta H et al. Does vitamin D status correlate with insulin resistance in obese prediabetic patients? An Egyptian multicenter study. *Elsevier*. 2019;(13):2813-7
47. Urrunaga D, Guarnizo M, Maccollunco P, Lazaro H, et al. Association between vitamin D deficiency and insulin resistance markers in euthyroid non-diabetic individuals. *Clinical Research & Reviews*. 2018;18:1-24.
48. Fondojo L, Owiredu W, Sakay S, Laing E, Adotey M, Antoh E, et al. Vitamin D status and its association with insulin resistance among type 2 diabetics: A case-control study in Ghana. *PLoS ONE*. 2017;12(4):1-14.

49. Pittas et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non-diabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30:980–986.
50. Taylor AV, Wise PH. Vitamin D replacement in Asians with diabetes may increase insulin resistance. *Postgrad Med J*. 1998;74(82):365-6.
51. Borissova AM, Tamkova T, Kirilov G, Dakovska L, Kovacheva R. The effect of vitamin D3 on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract*. 2003;57(4):258-61.
52. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxivitamin D, diabetes and ethnicity in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2813-8.
53. Nirooman M, Fotouhi A, Irannejad N, Hosseinpanah F. Does high-dose vitamin D supplementation impact insulin resistance and risk of development of diabetes in patients with pre-diabetes? A double-blind randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;148:1-9.
54. Nur R, Ozen M. Pre-diabetics with Hypovitaminosis D Have Higher Risk for Insulin Resistance. *Clin Lab*. 2019;65(5):807-15.
55. Erdönmez et al. No relationship between Vitamin D status and insulin resistance in a group of high school students. *J Clin Rev Pediatr Endocrinol*. 2011;3(4):198-201.
56. Moliné et al. Vitamina D sérica y su relación con adiposidad y Resistencia a la insulina en mujeres posmenopáusicas. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. 2017;51(4):581-92.
57. Noyola M, Díaz A, Arce M, Chong B, Anda J. Hipovitaminosis D asociada a resistencia a la insulina en residentes médicos. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2016;54(2):202-9.

58. Basukala et al. Determination of insulin resistance and beta-cell function using Homeostatic Model Assessment in Type 2 Diabetic Patients at diagnosis. *Journal of Diabetes & Metab.* 2018;9(3):1-11.
59. Sjogren P, Sierra J, Gertow K, Rosell M, Vessby U, Hamsten A, Hellenius M, Fisher R. Fatty acid denaturizes in human adipose tissue: relationships between gene expression, desaturation indexes and insulin resistance. 2008;51(2):328-35.
60. Erice et al. Insulin resistance in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302:1458-65.
61. Chacko et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:209-17.
62. González y col. Deficiencia de vitamina D en mujeres en edad fértil. *Aten Primaria.* 2008;40(8):393-9.
63. Rodríguez A, Riaño I, Fernández A, et al. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. *Nutr Hosp.* 2015;31(4):1633-40.
64. Gallego D, Mejía S, Martínez L, Rendon M. Hipovitaminosis D: una visión desde la clínica y la biología molecular. *Méd.UIS.* 2017;30(1):45-56.
65. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica M, et al. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: A problem of unknown magnitude. *Food and Nutrition Bulletin.* 2013;34(1):52-64.
66. Meehan M, Penckofer A. The role of vitamin D in the aging adult. *J Aging Gerontol.* 2014;2(2):60-71.
67. Ohn J, Kwak S, Cho Y y col. 10-year trajectory of  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity in the development of type 2 diabetes: a community-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:27-34.

68. Ikehara S, Tabak A, Akbaraly T et al. Age trajectories of glyceemic traits in non-diabetic South Asian and white individuals: the Whitehall II cohort study. *Rev Diabet Med.* 2015;58:534-42.
69. Berridge M. Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal.* 2017;474:1321-32.
70. Khan et al. Biomarker potencial of C-peptide for screening of insulin resistance in diabetic and non-diabetic individuals. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(8):1729-32.

## **ANEXOS**



## ANEXO 2

### Carta de aceptación para realizar investigación en SYNLAB



"Año de la Universalización de la Salud"

Lima, 24 de Agosto del 2020

Srta.  
**Velásquez Medrano, Leydi Carol Carmen**  
Investigadora Principal  
Presente.-

De nuestra consideración:

Es grato dirigimos a usted para saludarla cordialmente e informarle que el Comité Revisor de Proyectos de Synlab, ha revisado y aprueba el trabajo de investigación titulado: **Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y su relación con la resistencia a la insulina en muestras con valores conocidos de hemoglobina glicosilada en el Laboratorio Synlab - Sede Central, Lima 2020.** Así mismo nos comprometemos a brindar las facilidades del caso para la realización del mismo.

De acuerdo con la normativa deberá presentar un informe sobre los avances de dicho proyecto, así como las conclusiones del mismo a su despacho respectivo.

Atentamente

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Marcel Machado", written over a horizontal line.

**Marcel Machado**

Director de Operaciones  
SYNLAB PERÚ S.A.C



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Ángel Rodríguez Stuart", written over a horizontal line.

**Ángel Rodríguez Stuart**

Lider de Producción  
SYNLAB PERÚ S.A.C

### ANEXO 3:

#### MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título: Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y su relación con la resistencia a la insulina en muestras con valores conocidos de hemoglobina glicosilada en el Laboratorio Synlab - Sede Central, Lima 2020

Problema General	Objetivos	Hipótesis	Variables e Indicadores	Diseño Metodológico
<p><b>Principal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>¿Cuál será la relación entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y la frecuencia de resistencia a la insulina en muestras con valores conocidos de hemoglobina glicosilada?</li> </ul> <p><b>Problemas Secundarios</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>¿Cuál será la frecuencia de la deficiencia e insuficiencia de 25-hidroxivitamina D en las muestras?</li> <li>¿Cuál es la frecuencia de resistencia a la insulina y su proporción según sexo, de acuerdo a los cálculos del HOMA2-IR?</li> </ul>	<p><b>Objetivo General</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la relación entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y la frecuencia de resistencia a la insulina en muestras con valores conocidos de hemoglobina A1c.</li> </ul> <p><b>Objetivos específicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Determinar la frecuencia de la deficiencia e insuficiencia de 25-hidroxivitamina D y su proporción según sexo en las muestras</li> <li>Determinar la frecuencia de resistencia a la insulina y su proporción según sexo, de acuerdo a los cálculos de HOMA2-IR</li> </ul>	<p><b>General</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Existe una correlación inversa entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D y la frecuencia de resistencia a la insulina en las muestras con valores conocidos de hemoglobina glicosilada.</li> </ul> <p><b>Específicas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El 63% de las muestras presentan deficiencia e insuficiencia de 25-hidroxivitamina D.</li> <li>De acuerdo al cálculo del HOMA2-IR la frecuencia de resistencia a la insulina es de 57.6%, principalmente mujeres.</li> </ul>	<p><b>Variable Independiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Concentraciones de 25-hidroxivitamina D</li> <li>Concentraciones de péptido C</li> </ul> <p><b>Variable Dependiente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resistencia a la insulina</li> </ul>	<p><b>Metodología</b></p> <p>El presente estudio según el enfoque es un estudio descriptivo de corte transversal.</p> <p><b>Población</b></p> <p>Muestras de suero de pacientes, provenientes de la seroteca del Laboratorio Synlab - Sede Central, recolectados durante el mes de enero del presente año.</p> <p><b>Área de estudio</b></p> <p>El estudio se realizará en el área de inmunoquímica, en el Laboratorio Synlab – Sede Central, que se encuentra ubicado en la siguiente dirección: Av. Gregorio Escobedo 710 Jesús María, provincia de Lima, departamento de Lima.</p> <p><b>Muestra</b></p> <p>100 sueros de pacientes con resultados de hemoglobina glicosilada conocidos.</p> <p><b>Tipo de Muestreo</b></p> <p>Muestreo no probabilístico por conveniencia</p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• ¿Existe correlación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y los índices de resistencia a la insulina?</li> <li>• ¿Existe correlación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y de péptido C?</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Correlacionar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D con los índices de resistencia a la insulina.</li> <li>• Correlacionar los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y de péptido C.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles séricos por debajo de 30 ng/ml de 25-hidroxivitamina D se relaciona con índices altos de resistencia a la insulina.</li> <li>• Existe correlación directa entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y péptido C.</li> </ul>		<p><b>Técnicas</b> ECLIA (Electro quimioluminiscencia)</p> <p><b>Instrumentos</b> Ficha de recolección de datos</p>
--	--	--	--	---

## ANEXO 4

**TABLA 21.** Criterios para el diagnóstico de DM o trastornos de la regulación de la glucosa. Con la excepción de los valores para A1c, todos representan puntos de corte para plasma o suero venoso.

	Normal	"Prediabetes"		Diabetes Mellitus
		Glucemia de ayuno alterada (GAA)	Intolerancia a la glucosa (IGA)	
Glucemia de ayuno	<100 mg/dL	100 - 125 mg/dL	No aplica	≥ 126 mg/dL
Glucemia 2 horas poscarga	<140 mg/dL	No aplica	140 -199 mg/dL	≥ 200 mg/dL
Hemoglobina glucosilada A1c	<5.7 %	5.7 - 6.4%		≥ 6.5%

Fuente: Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019.

