

UNIVERSIDAD GALILEO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Estudio Realizado en pacientes del sur occidente de Guatemala con diagnóstico presuntivo o confirmado de diabetes mellitus 2 no insulino dependientes y sin tratamiento con metformina, de julio a agosto de 2022



EDNA DEL ROSARIO CHÁVEZ ANDRADE
BRYAN SAMUEL DOMÍNGUEZ GRAMAJO
LUIS IVÁN GONZÁLEZ REYES

Guatemala, Febrero 2024.

UNIVERSIDAD GALILEO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2



**TRABAJO DE TESIS PRESENTADO A LA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE:**

QUÍMICO BIÓLOGO

EN EL GRADO ACADÉMICO DE

LICENCIADO

AUTORES.

**EDNA DEL ROSARIO CHÁVEZ ANDRADE
BRYAN SAMUEL DOMÍNGUEZ GRAMAJO
LUIS IVÁN GONZÁLEZ REYES**

GUATEMALA, FEBRERO 2024

MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO DE UNIVERSIDAD GALILEO

Dr. José Eduardo Suger Cofiño. Ph.D.
Rector

Dra. Mayra Roldán de Ramírez
Vicerrectora

Lic. Jean Paul Suger
Vicerrector Administrativo

Lic. Jorge Francisco Retolaza, M. Sc.
Secretario General

MIEMBROS DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD FACISA GUATEMALA

Dra. Vilma Judith Chávez de Pop

Decana

Licda. Glenda Escalante

Coordinador Académico

Licenciatura en Química

Biológica

Dr. Rodolfo Froilan Juárez Tobías, Ph.D.

Director Sede Quetzaltenango

JURADO NOMBRADO PARA LA DEFENSA DE TESIS DENOMINADA:

Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Estudio Realizado en pacientes del sur occidente de Guatemala con diagnostico presuntivo o confirmado de diabetes mellitus 2 no insulino dependientes y sin tratamiento con metformina, de julio a agosto de 2022

Dr. Rodolfo Froilan Juárez Tobías, Ph.D.
Director Sede Quetzaltenango

Licda. Claudia Galindo
Catedrático

Licda. Paola Juárez
Catedrático

Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Estudio Realizado en pacientes del sur occidente de Guatemala con diagnostico presuntivo o confirmado de diabetes mellitus 2 no insulino dependientes y sin tratamiento con metformina, de julio a agosto de 2022

Solamente el autor es responsable del contenido y validez del presente informe de investigación



Quetzaltenango, 30 de enero de 2024

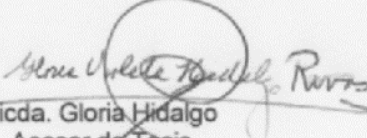
Doctora:
Vilma Chávez de Pop
Decana
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Galileo

Respetable Dra. Chávez:

Tengo el gusto de informarle que he realizado la revisión de trabajo de tesis titulado: **"Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2"** de los alumnos: **EDNA DEL ROSARIO CHÁVEZ ANDRADE, BRYAN SAMUEL DOMÍNGUEZ GRAMAJO y LUIS IVÁN GONZÁLEZ REYES.**

Después de realizar la revisión del trabajo he considerado que cumple con todos los requisitos técnicos solicitados, por lo tanto, los autores y el asesor se hacen responsables del contenido y conclusiones de la misma.

Atentamente,



Licda. Gloria Hidalgo
Asesor de Tesis

Licda. Gloria Hidalgo Rivas
Química Bióloga
Msc. Inmunología
Col. 1004



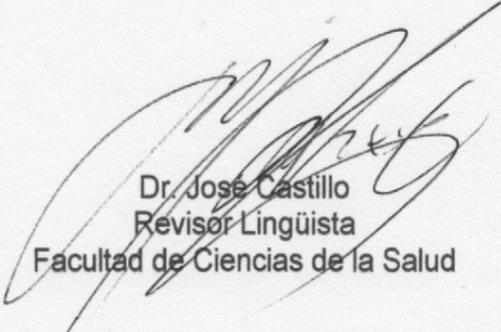
Quetzaltenango, 31 de enero de 2024

Doctora:
Vilma Chávez de Pop
Decana
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Galileo

Respetable Dra. Chávez:

De manera atenta me dirijo a usted para manifestarle que los alumnos: **EDNA DEL ROSARIO CHÁVEZ ANDRADE, BRYAN SAMUEL DOMÍNGUEZ GRAMAJO y LUIS IVÁN GONZÁLEZ REYES** de la Licenciatura en Química Biológica, culminaron su informe final de tesis titulado: **“Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2”**. Ha sido objeto de revisión gramatical y estilística, por lo que pueden continuar con el trámite de graduación.

Atentamente,



Dr. José Castillo
Revisor Lingüista
Facultad de Ciencias de la Salud



Quetzaltenango 28 de febrero de 2024

Señores:

EDNA DEL ROSARIO CHÁVEZ ANDRADE
BRYAN SAMUEL DOMÍNGUEZ GRAMAJO
LUIS IVÁN GONZÁLEZ REYES

Presente.

Estimados alumnos:

Tengo el gusto de informarles que después de haber revisado su trabajo de investigación de Tesis para la **Licenciatura en Química Biológica**, cuyo título es: **“Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2”** y de haber obtenido el dictamen de su asesor específico, les autorizo la publicación del mismo.

Aprovecho la oportunidad para felicitarlas por el magnífico trabajo realizado, el cual es de indiscutible beneficio para las Ciencias de la Salud.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Vilma Chávez de Pop', written in a cursive style.

Dra. Vilma Chávez de Pop
Decana
Facultad de Ciencias de la Salud

AGRADECIMIENTOS

A Dios	Por permitirnos vivir este momento de nuestra vida y ser nuestra guía, darnos fortaleza, sabiduría y las virtudes para labrar nuestro futuro profesional
A nuestros Padres	Por su amor y apoyo incondicional en cada una de las etapas de nuestra vida, siendo los pilares de las personas que somos el día de hoy
A nuestros Hermanos	Por habernos acompañado en momentos clave de nuestra vida y estar ahí siempre que los necesitamos.
A nuestros Docentes	Por habernos brindado los conocimientos y herramientas para labrar el camino al desarrollo profesional.
A la Universidad Galileo	Por ser la casa de estudios que nos dio la oportunidad y nos respaldó para poder desarrollar nuestra amada profesión
A la Licda. Gloria Hidalgo	Por todo el apoyo, conocimientos, guía, cariño y paciencia brindados durante el desarrollo de esta investigación y por sobre todo su valiosa amistad
Al Dr. José Castillo	Por brindarnos valiosos conocimientos, tiempo, guía y correcciones precisas durante todo el proceso de la investigación
Al Dr. Rómulo De León	Por su apoyo científico Brindado durante esta investigación
A Banco De Sangre	Por habernos prestado sus instalaciones para captación de pacientes, así
La Democracia	también el equipamiento necesario para procesar muestras y el amable apoyo del personal de esta institución.

A Laboratorio Clínico San Lucas Por habernos prestado sus instalaciones para procesar muestras
y el amable apoyo del personal de esta institución

A Laboratorio Privado de Quetzaltenango Por habernos prestado sus instalaciones para procesar muestras y el
amable apoyo del personal de esta institución, especialmente al Lic.
Daniel Lara

DEDICATORIA

A Dios por ser guía y fortaleza en cada aspecto de mi vida, A la virgen por interceder por mí en toda mi vida,

A mi madre, Edna Andrade, la persona que me ha amado y creído en mi toda mi vida, es el pilar de mi vida y ayudarme a ser cada día una mejor persona. A mi hermana por ser estar ahí y tenerme cariño. Al resto de mi familia por todo su apoyo,

A Bryan Domínguez, por siempre ser mi apoyo he impulso a pesar de mi necesidad, gracias por creer en mi

A todas las personas que han formado p arte de mi vida y me han mostrado apoyo y cariño, gracias por todo,

Edna Chávez

DEDICATORIA

A Dios por haberme guiado en cada paso de mi vida, ser mi apoyo y respaldo en cada decisión que he tomado y sobre todo gracias por habernos brindado la salvación y vida eterna por medio de tu hijo Jesucristo nuestro salvador

A mis padres Lucas Domínguez Miranda Y Amparo Gramajo Cifuentes de Domínguez por todo el amor que me brindaron, así como los valores y el apoyo con el que me permitieron formar la base de los pilares de la persona que soy hoy, me agrada poder ser el profesional del cual puedan sentirse orgullosos

A mi Abuelita María Engracia Cifuentes de Gramajo (Q.E.P.D.) Gracias por ser esa luz de amor y comprensión que siempre estuvo ahí cuando la necesite, gracias por todo el amor que me brindaste y cuanto desearía que estuvieras conmigo en este momento de mi vida, pero sé que siempre cuidarás de mí dónde te encuentres

A mis Hermanos Giovanni, Diana Y Hans gracias por todo el apoyo y cariño que me han brindado, que fueron parte fundamental en mi vida.

A Edna Del Rosario Chávez Andrade gracias por ser un apoyo fundamental para mi vida tanto en el ámbito profesional y personal, gracias por estar ahí siempre

A Licda. Gloria Hidalgo gracias por su amistad licenciada, por los valores y el conocimiento que siempre me transmitió y por todo el apoyo que siempre me brindó de manera más atenta y desinteresada

A Licda. Paola Calderón Hidalgo gracias por todo el tiempo y conocimiento que me brindó para ayudarme a ser un mejor profesional y sobre todo gracias por su amistad

Dr. Miguel Hernández Manrique (Q.E.P.D.) Gracias por sus instrucciones y valores que me ayudaron a centrarme en mis metas y aspiraciones profesionales

A todos mis amigos en especial a Pedro Mazariegos, Ismailen Mazariegos y Paula Mérida gracias por ser un gran apoyo en mi vida, habiendo estado conmigo tanto en momentos tristes como de alegría y ser una fuente de inspiración para ayudarme a conseguir mis metas

Y a usted quien la recibe con respeto y aprecio

Bryan Samuel Domínguez Gramajo

}

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de Tesis principalmente a Dios por haberme dado la vida y permitirme culminar este proyecto tan importante en mi formación académica

A mi querida madre Licenciada Astrid Reyes por brindarme su cariño sincero y consejos y por apoyarme para salir adelante cuando más lo necesite y ayudarme a cumplir este objetivo en mi vida.

A mi familia por guiarme a ser una buena persona y enseñarme a cumplir mis sueños con trabajo duro, esfuerzo y dedicación.

Luis Iván Gonzales Reyes

Índice

Introducción	1
Justificación	3
Planteamiento del problema	5
Objetivos	8
Objetivo General	8
Objetivos Específicos	8
Hipótesis	9
Hipótesis de investigación	9
Hipótesis Nula	9
Variables	10
Vitamina D	10
Insulina	10
Resistencia a la Insulina	10
Glucosa	11
Índice de masa corporal IMC	11
Marco Teórico	12
Metabolismo energético	12
Metabolismo de los carbohidratos	13
Glucosa	13
Función de la glucosa	14
Factores que determinan la concentración plasmática de glucosa	15
Glucolisis	17
Proceso de Glucolisis	17
Regulación del glucolisis	20

Glucogenólisis	21
Glucogénesis	22
Gluconeogénesis	24
Vía de las Pentosas Fosfato	26
El páncreas	28
Breve Descripción de la Anatomía y fisiología del páncreas	28
Función de las hormonas pancreáticas	28
Insulina	28
Glucagón	29
Somatostatina	30
Polipéptido pancreático	30
Ghrelina	30
Biosíntesis de Insulina	30
Estructura de la Molécula de la Insulina	30
Proinsulina	31
Secreción de Insulina	32
Regulación Fisiológica de la Secreción de Insulina	34
Glucosa Como Regulador Glucosídico	34
Efecto Cebador de la Glucosa	35
Efecto potenciador de la glucosa	35
Reguladores no glucosídicos	35
Aminoácidos	35
Ácidos Grasos	35
Regulación Neural de la Secreción de Insulina	35
Regulación Hormonal de la Insulina	36

Secreción de Insulina en condiciones especiales	36
Secreción de Insulina en la Obesidad	36
Secreción de Insulina en la Vejez	36
Secreción de Insulina en la Diabetes	37
Resistencia a la Insulina	37
Obesidad y la Resistencia a la Insulina	38
Medición de la Insulina	39
Modelo matemático Homeostatic Model Assessment (HOMA)	40
Modelo HOMA comparado con otros modelos	41
QUICX (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)	41
Validación del Modelo HOMA	41
Diabetes	42
Diabetes Tipo 1	42
Diabetes tipo 2	42
Factores de Riesgo	42
Desarrollo de la Enfermedad	43
Manifestaciones Clínicas	45
Diagnostico	45
Tratamiento	47
Sulfonilureas y Glinidas	47
Biguanidas	48
Glitazonas	51
Inhibidores de las Alfa-Glucosidasas	52
Fármacos con Acción Incretínica	54
Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4 (IDPPIV).	55

Agonistas del factor GLP1 (AgGLP1)	55
Inhibidores de la SLGT2 (Transportadore de Sodio-Glucosa)	56
Terapia Dual	57
Insulinoterapia	58
Complicaciones	59
Vitamina D	61
Metabolismo de la Vitamina D	62
Calcidiol	63
Calcitriol (1 α ,25-Dihidroxicolecalciferol, 1,25[OH] ₂ D ₃)	63
Proteína de Unión de la Vitamina D	65
Receptores de la Vitamina D (VDRs)	65
Ligandos de los VDRs	66
Clasificación de los VDRs	66
Estructuras e interacciones de los VDRs	66
Dominios Funcionales de los VDRs	66
Expresión de los VDRs	68
Funciones Principales de los VDRs	68
Acción Genómica de la Vitamina D a través del VDR	69
Mecanismo de acción de la Vitamina D	70
Valores Óptimos de la Vitamina D en Sangre	72
Requerimientos de Ingesta de Vitamina D	73
Deficiencia de Vitamina D	73
Patologías Asociadas a la Hipovitaminosis	74
Deficiencia de Vitamina D Como Factor de Riesgo de Síndrome metabólico	74
Asociación entre Vitamina D y la Diabetes Tipo 1	75

Asociación entre Vitamina D y la Diabetes Tipo 2	77
Influencia de la Suplementación con Vitamina D en la Diabetes Tipo 2	78
Vitamina D e Inflamación Sistémica	79
Asociación Entre la Vitamina D y la Hipertensión Arterial	79
Asociación entre la Vitamina D y la Dislipemia	80
Diabetes Mellitus	80
Medición de la Vitamina D	81
Metodología	83
Enfoque, Nivel, Diseños, Métodos y Técnicas	83
Participantes	84
Instrumento	84
Procedimiento	84
Métodos Estadísticos	85
Análisis estadístico	87
Discusión de Resultados	103
Conclusiones	108
Recomendaciones	109
Referencias Bibliográficas	110
Anexos	113

Índice de Cuadros

Regulación de la Glucólisis	20
Funciones que Estimula la Insulina	29
Resistencia a la Insulina en los Tejidos Diana	38
Criterios Diagnósticos para la Diabetes	45

Pautas para el Estado de Vitamina D por Concentración de 25-hidroxivitamina D en Sangre	73
Interpretación de índice de Pearson	86
Datos de Pacientes con un Índice de Resistencia a la Insulina mayor a 2.5	94

Índice de Figuras

Trifosfato de Adenosina	13
Molécula de Glucosa	14
Glucosa, Almacenamiento y Degradación	15
Homeostasis de Glucosa Plasmática	16
Glucolisis	18
Glucogenólisis	22
Vía de la Glucogénesis y Glucogenólisis	23
Gluconeogénesis	25
Vía de Pentosas Fosfato	27
Molécula de Preproinsulina	31
Formación de Insulina a partir de Proinsulina	32
Proceso de Secreción de la Insulina	33
La Obesidad y su Relación con la resistencia a la Insulina	39
Desarrollo de la Diabetes	44
Comparación entre curvas de glucosa de una persona Normal y una Persona Diabética	46
Mecanismo de acción entre sulfonilureas y glinidas	48
Mecanismo de Acción de la Metformina	49
Principales combinaciones con Metformina	51
Mecanismo de Acción de Glitazonas	52
Mecanismo de Acción de la Alfa Glucosidasa	53
Acción de los Agonistas de GLP21	56
Mecanismo de Acción de Inhibidores de SLGT2	57

Función de la Célula Beta en porcentaje al Momento de ser Diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2	58
Complicaciones de la Diabetes Tipo 2	60
Metabolismo Normal de la Vitamina D	62
Metabolismo de la Vitamina D	64
Representación del Receptor de la Vitamina D	68
Acción Genómica de la Vitamina D a Través de VDR	70
Conversión De La Vitamina D Y Regulación De La Expresión De Gentes Mediada Por VDR	71
Papel de las Vitamina D Rn El Desarrollo De Los Factores De Riesgo Que Condicionan El Síndrome Metabólico	75

Índice de Gráficos.

Departamentos donde fueron tomadas las muestras de los pacientes	87
Concentración de Glucosa en los Pacientes estudiados	88
Comparación con valores euglicémicos e hiperglicémicos de pacientes estudiados	89
Distribución de la concentración de Insulina en pacientes estudiados	90
Niveles de Vitamina D en pacientes estudiados	91
Comparación entre las concentración de Vitamina D encontrados en las Diferentes áreas donde fueron tomadas las muestras	92
Índice de Resistencia a la Insulina hallados en pacientes estudiados	93
Correlación entre resistencia a la Insulina y Concentración de Vitamina D	95
Correlación entre resistencia a la Insulina y concentración de Vitamina D en pacientes de Quetzaltenango	96

Correlación entre resistencia a la Insulina y concentración de Vitamina D en pacientes de Suchitepéquez	97
Correlación entre resistencia a la Insulina y concentración de Vitamina D En pacientes de Playa Grande, Ixcán, Quiche	98
Correlación entre concentración de Glucosa y concentración de vitamina D en la población estudiada	99
Correlación entre correlación sérica de Insulina y concentración de vitamina D en pacientes con IMC menor a 24.9	100
Correlación entre la concentración de insulina sérica y concentración de vitamina en pacientes con IMC entre 25 y 29.9	101
Tendencia en el porcentaje de células Beta en los pacientes estudiado	102

Introducción

La deficiencia de vitamina D se relaciona a menudo con problemas óseos como la osteoporosis por una deficiencia en la vía fosfocálcica. Sin embargo, en un campo menos estudiado se encuentran las funciones de las vías no clásicas de la vitamina D. Entre ellas se encuentra su relación con la resistencia a la insulina. En el presente estudio se buscó establecer si había relación entre los niveles de vitamina D y la resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico confirmado o presuntivo de diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependientes sin un tratamiento con Metformina. Para este fin se utilizó la correlación de Pearson La cual se define como “ la relación lineal entre 2 variables en una población bivariante, puede asumir valores entre 1 y -1, siendo 1 una correlación perfecta y 0 la inexistencia de una relación entre las variables”.(Celis, y Labrada, 2014, p 175.)

La resistencia a la insulina fue medida de manera indirecta, por medio de la determinación de niveles de glucosa e insulina y aplicado el modelo HOMA por sus siglas en inglés Homeostasis Model Assessment, a través de la herramienta calculadora HOMA2, diseñada en la universidad de Oxford, que permite la estimación del porcentaje de resistencia a la insulina, el estado de las células Beta del páncreas y el porcentaje de sensibilidad a la insulina. La medición de vitamina D fue realizada por el método de Ensayo de Fluorescencia Ligado a Enzimas (ELFA).

En este estudio se analizaron las muestras de 42 sujetos, pertenecientes a 3 regiones distintas del país que cumplieron con los criterios de aceptación y se evaluó la existencia de una relación entre las variables de vitamina D y la resistencia a la insulina, encontrando una correlación inversa de -0.09, que al ser muy cercana a 0 fue interpretada como la inexistencia de relación entre ambas variables, sin embargo al haber tomado exclusivamente los datos del área de Quetzaltenango la correlación fue de -0.30 estableciendo que si existe una correlación moderada entre estas variables específicamente en esta región.

Al ser esta la primera investigación a nivel nacional sobre la resistencia a la insulina y su

relación con la vitamina D, es importante que se continúen los estudios relacionados que evalúen la relación entre las variables antes mencionadas con un número mayor de sujetos de estudio, en distintas poblaciones y regiones, que puedan ser confrontadas con el fin de tener una base sólida en Guatemala sobre el comportamiento de la vitamina D y sus beneficios con relación a disminuir la resistencia a la insulina

Justificación

En la actualidad hay un creciente interés por el estudio de las vías no clásicas de la vitamina D, debido a que está relacionada con varios procesos metabólicos, entre ellos se encuentra la relación de la vitamina D y la resistencia a la insulina, se han realizado algunos estudios en donde se demuestra que un nivel óptimo de vitamina D mayor a 30 ng/mL, puede reducir la resistencia a la insulina esto se debe principalmente a que los niveles suficientes de vitamina D ayudan a evitar la apoptosis (muerte celular programada) de la células Beta pancreáticas, sin embargo son escasos a nivel mundial los estudios sobre este tema. No existiendo actualmente ningún estudio realizado en Guatemala. Siendo este estudio el primero que busca evaluar al paciente con diagnóstico presuntivo o confirmado de diabetes tipo 2 y establecer qué relación tiene la vitamina D con respecto a la resistencia a la insulina.

A nivel mundial La diabetes mellitus tipo 2 según Menéndez, Barrio y Novials “Indican que el 8.3%, el equivalente a 382 millones de personas padece de diabetes y de seguir las tendencias actuales el número de personas con la enfermedad se incrementará a 595 millones en menos de 25 años” (2017, p. 15). Si a esto se añade que la deficiencia de vitamina D a nivel mundial la padecen un billón de personas como lo indica Barberán, et al, en el año 2013, publicó una revisión sistemática de 195 estudios en 44 países entre los que se incluye a Guatemala, en el cual se demostró que existe una deficiencia o un nivel de vitamina D ≤ 30 ng/ml. En este mismo recopilatorio el porcentaje de deficiencia en Guatemala es del 96%. Debido a esto es muy probable que el paciente diabético tipo 2 también posea un nivel de deficiencia o insuficiencia de vitamina D. (2014).

Por tal motivo es de interés estudiar como los niveles de vitamina D se relacionan con la preservación de las células Beta al inhibir su apoptosis, lo que hace pensar que un nivel bajo de vitamina D, podría estar relacionado con una mayor resistencia a la insulina. Esta investigación se realiza con el fin de revelar nueva información sobre el papel que tiene la

vitamina D y su relevancia en el manejo del tratamiento del paciente diabético.

Para este propósito se usará el método desarrollado por la universidad de Oxford en el Reino Unido, conocido como Calculadora HOMA por sus siglas en inglés (Homeostatic model Assessment) que “Estima la función basal de las células beta (%B) y la sensibilidad a la insulina (%S), como porcentajes de una población de referencia normal, a partir de concentraciones de insulina ($\mu\text{U/ml}$) y glucosa (mg/dl) séricas en ayunas” (Ávila, 2018, p. 63),

De existir una relación entre estos factores podría abrir el campo a investigaciones futuras, entre las cuales se pueden incluir evaluar si la suplementación con vitamina D, a pacientes diabéticos tipo 2 con déficit o insuficiencia de la misma, disminuye la resistencia a la insulina, también se podría evaluar si niveles suficientes de vitamina D en el paciente diabético tipo 2 ayudan a retrasar el uso de insulina exógena. Esto con la única meta de mejorar la calidad de vida del paciente diabético tipo 2.

Planteamiento del Problema

La vitamina D es una prohormona, que tiene diversas funciones en el metabolismo del cuerpo humano, que se han estudiado cada vez más, a este grupo se le conoce como las funciones no clásicas de la vitamina D. Entre estas funciones se encuentra el efecto que tiene sobre el metabolismo de la insulina. En el año 2022 una investigación demostró que “El desarrollo de la diabetes mellitus parece estar relacionado con la presencia de receptores de vitamina D en las células beta del páncreas, cuya expresión modifica la actividad de la insulina”. (Mejía, et al., p.4).

Aunque la resistencia a la insulina se desarrolla sin que el paciente sea diabético, este no sufre de alteraciones en sus niveles de glucosa, únicamente hay un aumento en la cantidad de insulina basal. Sin embargo, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ya presentan un cuadro de hiperglucemia, esto sugiere que “La aparición de la diabetes tipo 2 requiere de la asociación de la resistencia a la insulina con alteraciones de las células Beta, que provocan su prematura muerte reduciendo el número” (Menéndez, Barrio y Novials, 2016. p.110)

Diversas investigaciones han demostrado que la vitamina D evita la apoptosis prematura de las células Beta pancreáticas, por lo que se estima que el paciente diabético tipo 2, que tenga niveles insuficientes de vitamina D, tendrá una pérdida mayor de células Beta pancreáticas desarrollando mayor resistencia a la insulina.

Menéndez, Barrio, Novials sugieren que la falta de función de la célula Beta pancreática acompañada con el aumento de la glucosa, en pacientes diabéticos tipo 2 provoca la liberación de proinsulina junto con la insulina, al ser la proinsulina una molécula predecesora de la insulina, se une a los receptores de insulina de las células blanco, pero esta no ayuda a disminuir los niveles de glucosa en sangre. Otro factor importante causado por el daño de las células Beta, es que altera el patrón de impulsos de secreción de insulina, volviendo la secreción de insulina postprandial más corta y de menor tiempo mientras que a los ciclos rápidos de secreción los vuelve más cortos y erráticos provocando por último, que cuando hay

una aumento de la glucosa sérica la célula Beta no responda eficientemente, dando como resultado una total descoordinación entre el aumento de glucosa y la secreción de insulina.

(2016) Debido a que en la diabetes mellitus tipo 2 la destrucción de células Beta es de carácter progresivo, es necesario evaluar si la concentración de vitamina D en pacientes diabéticos tipo 2, está relacionada con el nivel de resistencia a la insulina.

Diversos estudios han demostrado que existe una relación entre las concentraciones bajas de vitamina D y la resistencia a la insulina, entre los estudios está el realizado en España, en la provincia de Granada por la investigadora Ávila en 2018 donde describió que en pacientes no diabéticas con osteoporosis postmenopáusica, se demostró que niveles mayores de vitamina D, se obtiene un menor índice de insulinos secreción y una menor insulinemia, lo que al final se traduce como una reducción de la resistencia a la insulina.

Otro estudio en México donde se evaluó la resistencia a la insulina en relación con la proteína de unión de la vitamina D (PBD), la investigadora Emeterio J. en 2018 afirmó que, aunque no encontraron que tuviera una relación entre la proteína de unión a la vitamina D y la resistencia a la insulina, si se afirma que niveles bajos de vitamina D aumentan la probabilidad de desarrollar resistencia a la insulina.

En Guatemala no se encontraron estudios que Correlacionen niveles bajos de vitamina D con resistencia a la insulina, en pacientes Diabéticos tipo 2. Solo existen datos sobre la prevalencia de diabetes mellitus en Guatemala, de acuerdo a el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social las tasas de prevalencia obtenidas de los registros Sistema Información Gerencial de Salud (SIGSA), entre 2008 con 47,511 casos y una prevalencia de 347 casos por cada 100,000, a 2015 con 99,050 casos y una prevalencia de 627 casos por cada 100,000 habitantes, lo que muestra 68% de incremento. Siendo el último dato conocido el del año 2021 con un total de 124,655 casos y una prevalencia de 729 casos por cada 100,000 habitantes

En Guatemala entre los estudios que evalúan niveles de vitamina D está el estudio de Cano, et al. En 2017 describen que de los 52 casos estudiados 25 presentaban deficiencia, 25

tenían una insuficiencia y solo 2 tenían niveles normales de vitamina D. Por lo cual el presente estudio brindara los primeros datos a nivel nacional sobre los niveles de vitamina D y su relación con la resistencia a la insulina

Debido a lo expuesto anteriormente se formula la siguiente pregunta ¿La resistencia a la insulina tiene correlación con niveles bajos de vitamina D en pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de Diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependientes?

Objetivos

Objetivo General

Determinar la relación entre las concentraciones séricas de vitamina D y la resistencia a la insulina

Objetivos específicos

- Señalar las concentraciones de Glucosa, insulina y vitamina D en sueros de pacientes que posean diagnóstico presuntivo o confirmado de diabetes mellitus tipo 2
- Identificar si la relación resistencia a la insulina y la concentración sérica de vitamina D es directa o inversamente proporcional en sueros de pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de Diabetes mellitus tipo 2
- Verificar la relación entre la glicemia y la concentración sérica de vitamina D
- Establecer si existe diferencia entre la relación de la concentración sérica de insulina y concentración sérica de vitamina D en personas que presenten sobrepeso y personas que no presenten sobrepeso

Hipótesis

Hipótesis de Investigación

Existe relación entre la concentración de vitamina D y la resistencia a la insulina en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependientes del Sur occidente de Guatemala

Hipótesis Nula

No existe relación entre la concentración de vitamina D y la resistencia a la insulina en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependientes del Sur occidente de Guatemala.

Variables

Vitamina D:

Definición Conceptual:

La vitamina D no es técnicamente una vitamina, sería mejor definirla “como una prohormona que se sintetiza a partir de 7 de hidroxicolesterol, por la acción solar en la piel. El resultado es la forma natural de la vitamina D, también llamada colecalciferol”. (Díaz et al, 2018, p. 15)

Definición Operacional:

Vitamina que tiene efectos sobre la captación de la insulina en la célula por lo cual puede poseer influencia en la resistencia a la insulina de los pacientes.

Insulina

Definición Conceptual:

“Molécula encargada del metabolismo de glucosa hacia el almacenamiento de carbohidratos y lípidos, que favorece el estado anabólico, hacia la síntesis de proteínas, actuando sobre tres tejidos diana que son hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, favoreciendo la glicolisis”. (Baynes y Dominiczak, 2011)

Definición Operacional:

Hormona que tiene una función reguladora sobre la glucolisis la alteración de sus niveles afecta el metabolismo energético del organismo, la medición basal de la misma es utilizada para medir los niveles de resistencia a la insulina a través de la calculadora Del Modelo Homeostático de la Resistencia a la Insulina (HOMA IR)

Resistencia a la insulina:

Definición Conceptual:

“Disminución de la capacidad de los tejidos efectores, como el hígado, tejido adiposo y músculo de responder de forma adecuada a las concentraciones circulantes normales o

elevadas de insulina” (Ferrier 2017)

Definición Operacional:

Medida obtenida a través del índice HOMA IR que mide la capacidad que tiene la insulina circulante de los pacientes para ejercer efecto sobre los tejidos de los pacientes, Se determina por la relación de glucosa dentro del valor de la insulina basal

Glucosa:

Definición Conceptual:

“La glucosa es el carbohidrato más importante; casi todo el carbohidrato de la dieta se absorbe hacia el torrente sanguíneo como glucosa formada mediante hidrólisis del almidón y los disacáridos de la dieta” (Rodwell et al., 2018 p 347)

Definición Operacional

La medición de glucosa por métodos colorimétricos para ser utilizado con la calculadora HOMA IR, para determinar el porcentaje de funcionamiento de las células beta del páncreas, resistencia a la insulina y sensibilidad a la insulina

Índice de Masa Corporal IMC

Definición Conceptual:

Expresa la relación que existe entre el peso y la talla de una persona. (Bonada et al., 2019, p. 330) Se calcula dividiendo el peso en kilogramos partido la talla en metros cuadrados del individuo (Kg/m^2)

Definición operacional:

Al medir el IMC y verificar que los pacientes que ingresen al estudio posean un índice menor a 30, se evita el sesgo de que la obesidad sea un interferente al momento de realizar las mediciones, pues el tejido adiposo tiene la capacidad de crear resistencia a la insulina y disminuir los niveles de vitamina D.

Marco Teórico

Metabolismo Energético

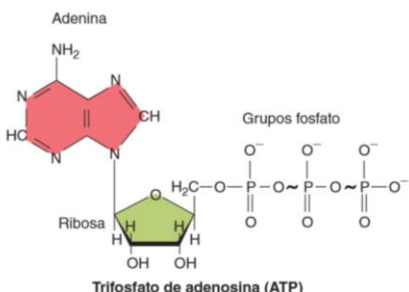
Todas las funciones realizadas por las células requieren una gran demanda energética, como la realización de trabajo mecánico, contracción muscular y los movimientos celulares, el transporte activo de iones y moléculas, además de la síntesis de algunas moléculas, están son posibles debido a una serie de reacciones químicas que se realizan dentro de ellas, conocidas como metabolismo, este se encuentra definido por Solomon, Berg y Martín como “la suma de todas las actividades químicas que ocurren en un organismo, o rutas metabólicas que se cruzan” (2013, p. 156) siendo anabolismo y catabolismo dos partes importantes del metabolismo. El catabolismo es posible definirlo como “rutas en las que grandes moléculas son divididas en moléculas pequeñas” (Solomon, Berg y Martín. 2013) en cuanto anabolismo es su opuesto es decir la formación de moléculas complejas a partir de moléculas más simples. Son procesos complementarios entre sí “las rutas catabólicas implican una total liberación de energía, algunas de las cuales alimentan a las rutas anabólicas, que poseen un requerimiento energético total” (Solomon, Berg y Martin. 2013). Por otro lado, están las vías anfibólicas “se presentan en las encrucijadas del metabolismo y actúan como enlaces entre las vías anabólicas y catabólicas”

La mayoría de procesos que realiza un organismo implica energía ya sea que esta sea liberada o consumida, la moneda energética de la célula que es utilizada es Trifosfato de Adenosina (ATP) “formado por nitrógeno, ribosa y tres grupos fosfato” (Solomon, Berg y

Martin. 2013) ver figura No. 1

Figura No. 1.

Trifosfato de Adenosina



Fuente: Yurkanis 2007

Nota: Esquema de la forma molecular del ATP Formado por Adenina, ribosa y tres grupos fosfato.

Metabolismo De Los Carbohidratos

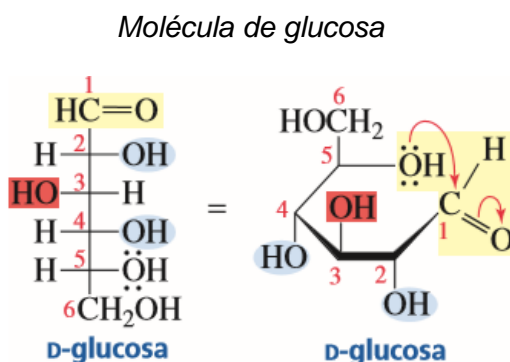
Los carbohidratos “sirven como almacén de energía, combustibles energéticos, intermediarios metabólicos, componentes estructurales, forman glucoconjugados y parte de moléculas como el ATP, de los ácidos nucleicos ‘Ácido Ribonucleico (RNA) y Ácido Desoxirribonucleico (DNA), coenzimas, entre otras” (Martínez, Pardo y rivera, 2018)

“Las hexosas glucosa, galactosa y fructosa son los monosacáridos más importantes. Todos son hexosas con fórmula molecular $C_6H_{12}O_6$, y son isómeros entre ellos” (Timberlake 2013)) considerándose la glucosa la piedra angular del metabolismo de los carbohidratos.

Glucosa

Es la hexosa más frecuente y su fórmula química es $C_6H_{12}O_6$, además de servir como pieza principal para la formación de moléculas más complejas, en el año 2013 Baynes y Dominiczak mencionan la glucosa como “el hidrato de carbono más importante en la tierra y es la piedra angular y unidad monomérica de la celulosa y el almidón. Además, es el único combustible que utilizan todas las células del cuerpo humano.”

Figura No. 2



Fuente: Yurkanis 2007

Nota: Se muestra a la D-glucosa tanto en su forma lineal como en su forma de anillo, de manera usual solo el 2% de la glucosa se encuentra de forma lineal, el 98% se encuentra en forma cíclica debido a que es más estable (Yurkanis 2007)

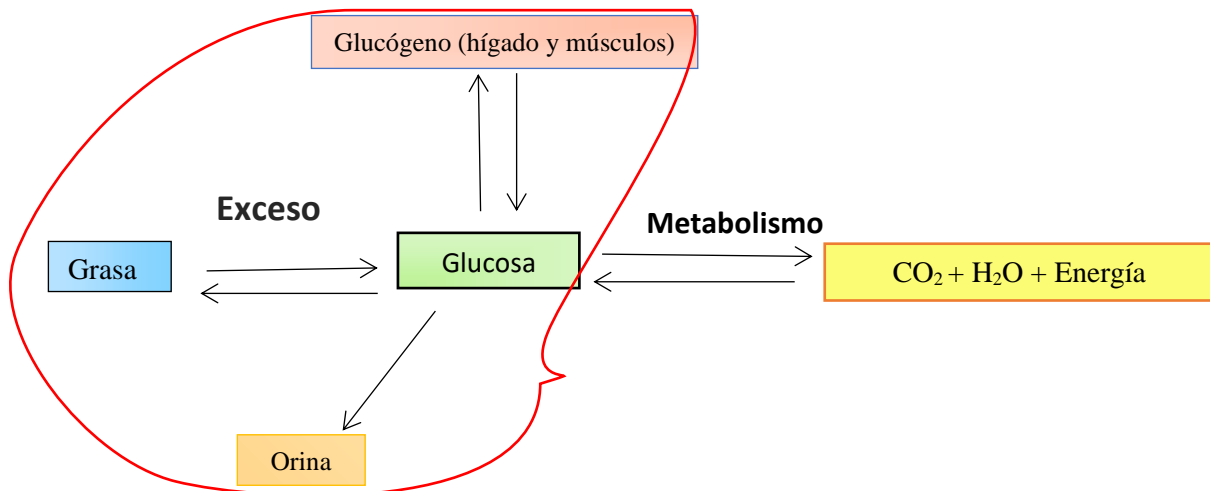
Función de la glucosa:

“Es el principal combustible de casi todos los tejidos, metabolizado a través del proceso de glucólisis.” (Murray, Bender, Bothman, Kemel, Rodwell y Weil 2013).

Es importante considerar que “los eritrocitos y el cerebro tienen un requerimiento absoluto de glucosa sanguínea para el metabolismo energético. Estas células consumen el 80% de los 200 gr de glucosa que consume el organismo cada día” (Baynes y Dominiczak, 2011) por consiguiente el estado de hipoglicemia (descenso de los niveles de glucosa en la sangre por debajo de los 70 mg/dL) derivará en una disfunción de la función cerebral, “dando lugar a confusión, desorientación y posiblemente a un coma, por lo cual representa un riesgo vital, cuando existen concentraciones de glucosa por debajo de los 45mg/dL” (Baynes y Dominiczak 2011)

Figura No. 3

Glucosa almacenamiento y degradación

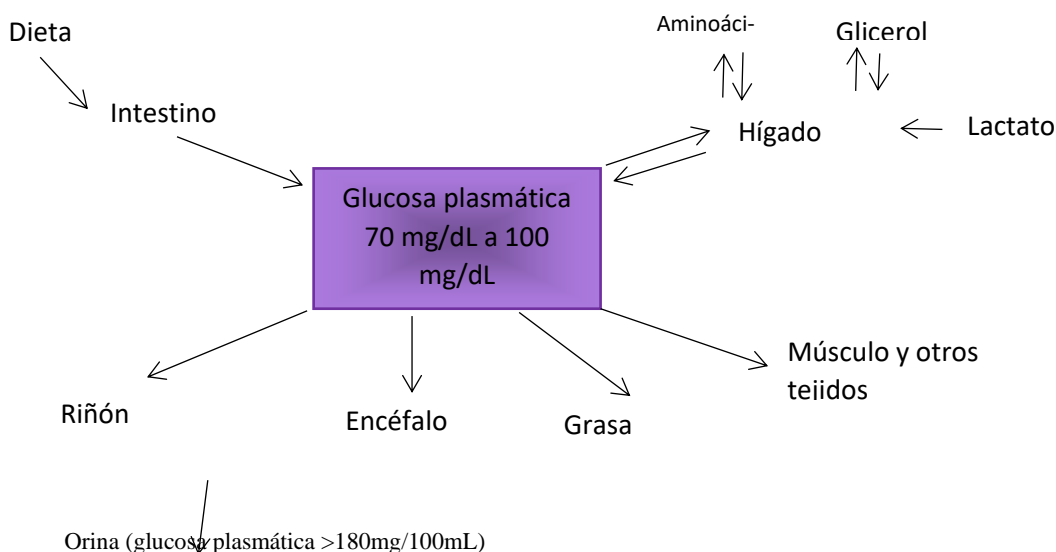


Fuente; Timberlake 2013

Nota: se muestra el almacenamiento y la degradación de la glucosa, cuando existe un exceso de glucosa esta se almacena en forma de glucógeno dentro del hígado y el musculo esquelético, en forma de grasas, del mismo modo cuando no existe suministro externo de glucosa, el glucógeno y la grasa, son utilizados como fuente de glucosa y cuando se encuentra por valores sumamente elevados, es excretado a través de la orina, su metabolismo se da a nivel del citosol de las células hepáticas (Timberlake 2013)

Factores Que Determinan Las Concentraciones Plasmáticas De Glucosa

La concentración de glucosa a nivel sanguíneo depende de la cantidad que ingrese al torrente sanguíneo y la cantidad que abandone este, ya sea metabolizado o excretado. “Los principales determinantes son el consumo dietético, la tasa de entrada a las células del musculo estriado, el tejido adiposo y otros órganos y la actividad glucoestática del hígado “(Barret, Barman, Botano y Brooks, 2013)

Figura No. 4*Homeostasis de glucosa plasmática*

Fuente: Barret, Barman, Botano y Brooks, 2013

Nota: Las concentraciones de glucosa dependerán de su ingesta en la dieta, su transformación en aminoácidos, glicerol, lactato y la demanda energética por parte de los tejidos, músculo y encéfalo. Además de su excreción a nivel renal, todo esto con la finalidad de mantener la glucosa bajo el rango de 70-110mg/dL (Barret, Barman, Botano y Brooks, 2013)

De acuerdo a Barret, Barman, Botano y Brooks en 2013 “casi el 5% de la glucosa ingerida se convierte con rapidez a glucógeno en el hígado y del 30 al 40% se convierte en grasa. El resto es metabolizado en el músculo y en otros tejidos”. La mayoría de los carbohidratos de la dieta se absorben a través del intestino hacia el torrente sanguíneo como glucosa, esto se logra “mediante la hidrólisis de almidón u los disacáridos de la dieta y otros azúcares como fructosa y galactosa que se convierten en glucosa en el hígado” (Ver figura 3) (Murray, Bender, Bothman, Kemel, Rodwell y Weil, 2013)

La absorción intestinal de glucosa es solamente durante 2-3 horas tras las comidas, así que existen mecanismos que mantienen la glucosa sanguínea entre comidas y durante los periodos de ayuno. Durante el ayuno el glucógeno hepático sufre un desdoblamiento y el

hígado añade glucosa al torrente sanguíneo

“con el ayuno más prolongado se agota el glucógeno y se inicia la gluconeogénesis a partir de aminoácidos y glicerol, estas reacciones tienen lugar en el hígado- La glucosa plasmática disminuye solo levemente a casi 60 mg/100mL durante el ayuno prologado en individuos sanos, y no se ven síntomas de hipoglucemia debido a la acción de la gluconeogénesis.” (Baynes y Dominiczak, 2013)

Glucolisis

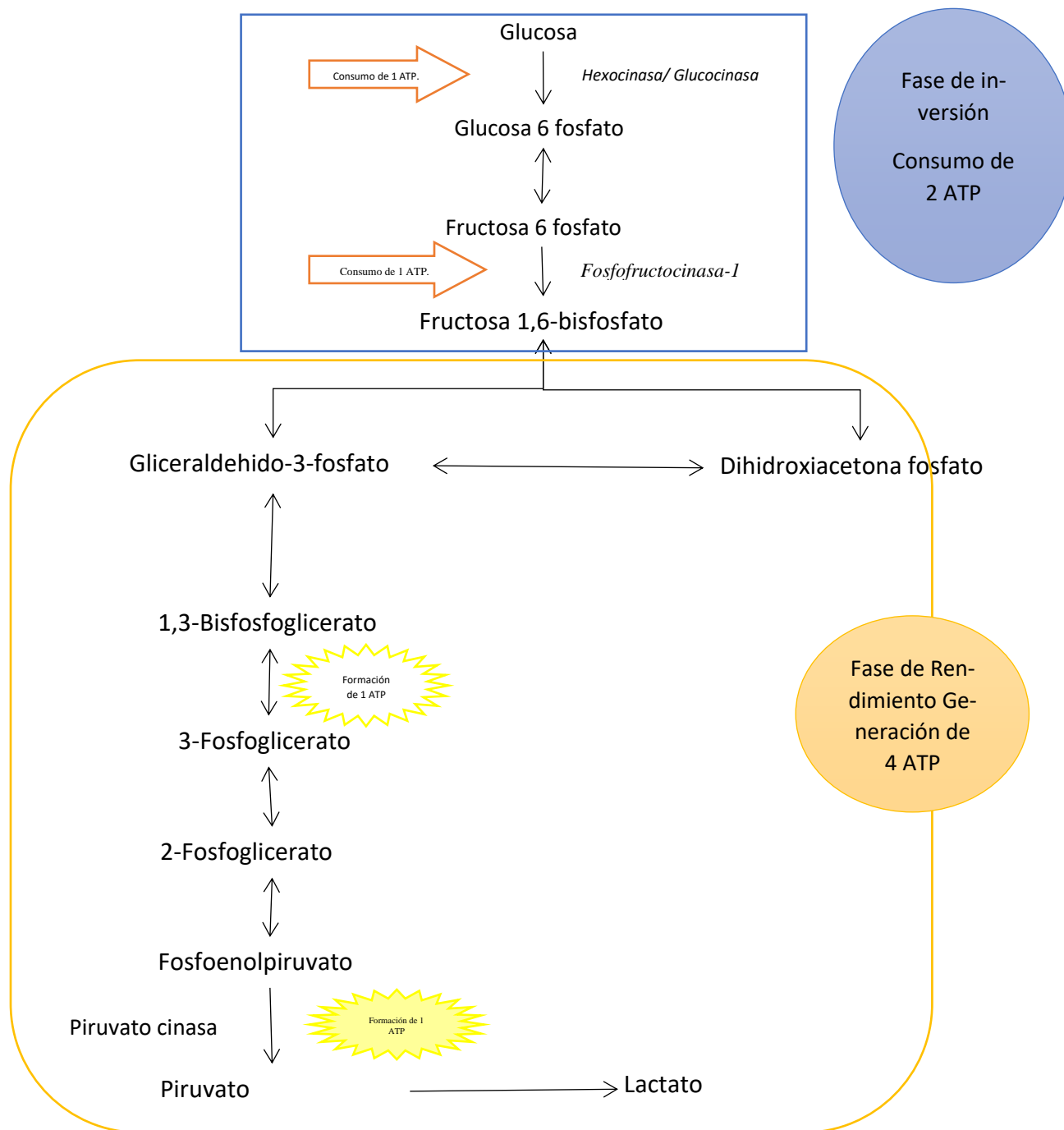
Vía metabólica en la cual es oxidada una molécula de glucosa para obtener energía. Su importancia se debe a que es la vía utilizada por la mayoría de los tejidos que necesitan glucosa, es una vía catalítica la cual de acuerdo a Baynes y Dominiczak en 2013 “Es la vía metabólica ubicua y central del metabolismo de la glucosa” ocurre a nivel del citosol celular y el oxígeno puede o no ser utilizado durante su proceso. “La capacidad de la glucolisis para proporcionar ATP en ausencia de oxígeno tiene especial importancia, porque esto permite al músculo estriado tener un desempeño a cifras muy altas de gasto de trabajo cuando el aporte de oxígeno es insuficiente” (Baynes y Dominiczak, 2013)

Proceso de la glucolisis:

El proceso metabólico conocido como glucolisis involucra una serie de enzimas que se encuentran en el citosol. “El proceso consta de 10 pasos catalizados de manera enzimática “(Baynes y Dominiczak, 2013). Como se puede observar en la figura No.5

Figura No. 5

Glucolisis



Fuente: Murray, Bender, Bothman, Kemel Rodwell y Weil 2013

La molécula de glucosa ingresa a la célula y en el citosol, la glucosa primero se enciende por la acción de la Hexocinasa o glucocinasa y se transforma en glucosa 6 fosfato, esta reacción es irreversible y es consumida una molécula de ATP, al seguir el ciclo otra reacción reguladora por lo tanto irreversible es la transformación de Fructosa 6 fosfato a Fructosa-1,6-bifosfato, esto por acción de la enzima Fosfofructocinasa, en la cual también se consume un ATP, luego la fructosa se divide en dos moléculas el Gliceraldehído 3-fosfato y Dihidroxiacetona fosfato estas pueden de acuerdo a la necesidad transformarse en la otra de manera reversible, lo cual permite que las reacciones subsiguientes puedan realizarse dos veces. En la fase de rendimiento de la glucolisis en donde al transformar 1,3-Bifosfato a 3-Fosfoglicerato se genera un ATP, luego cuando el Fosfoenolpiruvato se transforma en Piruvato se genera otra molécula de ATP, generando 2 moléculas de ATP. La escisión de 1,3-bifosfoglicerato, forma también Dihidroxiacetona, la cual posee la capacidad de transformarse en gliceraldehído 3- fosfato, lo cual permite que continúe su transformación hasta piruvato, formando de esta manera 2 moléculas de piruvato más, formando un rendimiento neto de 4 moléculas de ATP, por cada molécula de glucosa consumida, Sin embargo, si se considera que se consumen al inicio de la reacción 2 ATP, el rendimiento real de la glucolisis es de 2 ATP. Si se hablase de ella como una sola reacción se podría utilizar la siguiente ecuación en cuanto se dé un proceso anaerobio.



La diferencia principal entre la glucolisis aeróbica y anaerobia es el producto de esta, en la glucolisis anaeróbica el producto final es lactato, en cuanto a la glucolisis aeróbica en piruvato, la glucolisis anaerobia como se mencionó con anterioridad se da en el musculo estriado cuando la exigencia energética es mayor a la captación de oxígeno, tejidos que en circunstancias normales “producen lactato como producto final son los eritrocitos, el cerebro, la médula renal, la retina y la piel. El hígado corazón y riñones solo producen lactato en

condiciones de hipoxia” (Murray, et, al, 2013)

Regulación De La Glucolisis

La regulación de la glucolisis se da a través de la inhibición o activación de tres enzimas implicadas en el mismo proceso: Glucocinasa (utilizada en el hígado), Hexocinasa (Utilizada por la mayoría de los tejidos), la fosfofructocinasa-1 y la piruvato cinasa. Los mecanismos por los cuales estas son inhibidas o activadas se describen en el cuadro No. 1

Cuadro No. 1

Regulación De Glucolisis

Enzima	Regulador	Acción
Hexocinasa/ Glucocinasa	glucosa-6-fosfato	Inhibición alostérica
	Inhibida por la Proteína reguladora de Glucocinasa (GKRP)	La GKRP se encuentra en el hígado se une de manera reversible a la Glucocinasa, en presencia de fructosa 6 fosfato, la glucocinasa se lleve al núcleo y se une fuertemente, inhibiendo la acción de esta enzima
	Activada de manera indirecta Glucosa	Cuando los niveles de glucosa en sangre y el hepatocito aumentan la enzima es liberada de la GKRP permitiendo su ingreso al citosol y el inicio de la glicolisis
. Fosfofructocinasa-1	Inhibida por ATP	Actúa como señal rica en energía del interior de la célula, formando una inhibición alostérica. Otro compuesto que inhibe de esta manera es el citrato perteneciente al ciclo de los Ácidos tricarboxílicos

	activada por AMP	Concentraciones elevadas de AMP, implican la disminución de las reservas energéticas de la célula, activando de manera alostérica la fosfofructocinasa
Piruvato cinasa	Activada por fructosa-1,6-bifosfato	Se da a través de la regulación positiva, se ligan ambas actividades cinasa; niveles elevados de fructosa-1,6.bifosfato, aumentan la actividad de la piruvato cinasa

Fuente: (Baynes y Dominiczak, 2013)

Glucogenólisis:

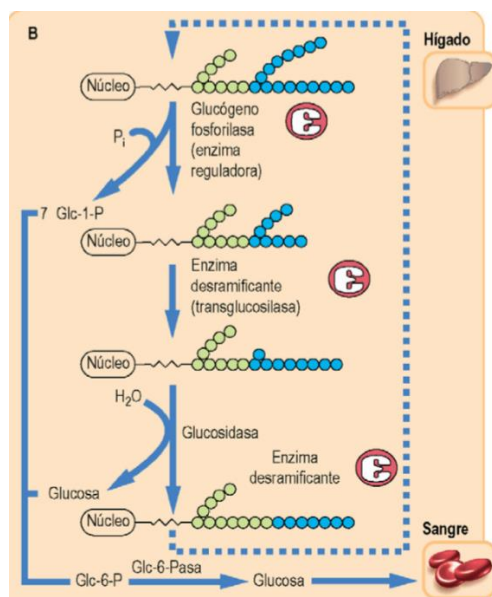
Es una vía catabólica en la cual el glucógeno es transformado en glucosa para su posterior uso como fuente energética Baynes y Dominiczak describen esta vía se activa en “respuesta a una demanda de glucosa en sangre ya sea por su utilización durante el estado post-absorcional o en la preparación para un incremento de la utilización de la glucosa como respuesta al estrés.”(2013)

“El glucógeno muscular proporciona una fuente fácilmente disponible de glucosa para la glucolisis dentro del músculo, el glucógeno hepático funciona para almacenar glucosa y exportarla para mantener la glucosa en sangre durante el estado de ayuno, la concentración de glucosa en el hígado es alrededor de 450mM después de una comida y disminuye alrededor de 200mM tras el ayuno de toda la noche; luego de 12 a 18 horas de ayuno el glucógeno hepático se ve agotado casi en su totalidad”.

Como la mayoría de vías metabólicas esta posee un control hormonal, en el caso de la glucogenólisis existen tres hormonas que la activan, glucagón, adrenalina y cortisol. En cuanto a su inhibición se encuentra dada por la Insulina.

Figura No. 6

Glucogenólisis



Fuente: Baynes y Dominiczak 2011

Nota: la gluconeogénesis inicia en el hígado con el enzima glucógeno fosforilasa cataliza el paso limitador en la glucogenólisis catalizar la división fosfolítica de los enlaces 1-4 del glucógeno, permitiendo la generación de glucosa 1-fosfato (Glc-1-P)

Los residuos glucosilo terminales de las cadenas externas de las moléculas se eliminan de manera secuencial hasta que quedan alrededor de cuatro residuos glucosa, uno a otro lado de la rama 1-6. La enzima desramificadora posee dos sitios catalíticos, uno es la glucano transferasa (transglucosidasa) que transfiere la unidad de trisacárido de una rama a la otro exponiendo el punto de ramificación 1-6. El otro es una 1,6- glucosidasa que cataliza la hidrólisis del enlace para liberar glucosa libre. La fosfoglucomutasa permite la conversión de glucosa 1-fosfato (Glc-1-P) a glucosa 6-fosfato (Glc-6-P), la glucosa 6-fosfatasa (Glc-6-Pasa) cataliza la hidrólisis de la glucosa 6-fosfato, lo que permite la formación de glucosa que de manera posterior es transportado a la sangre.

Glucogénesis

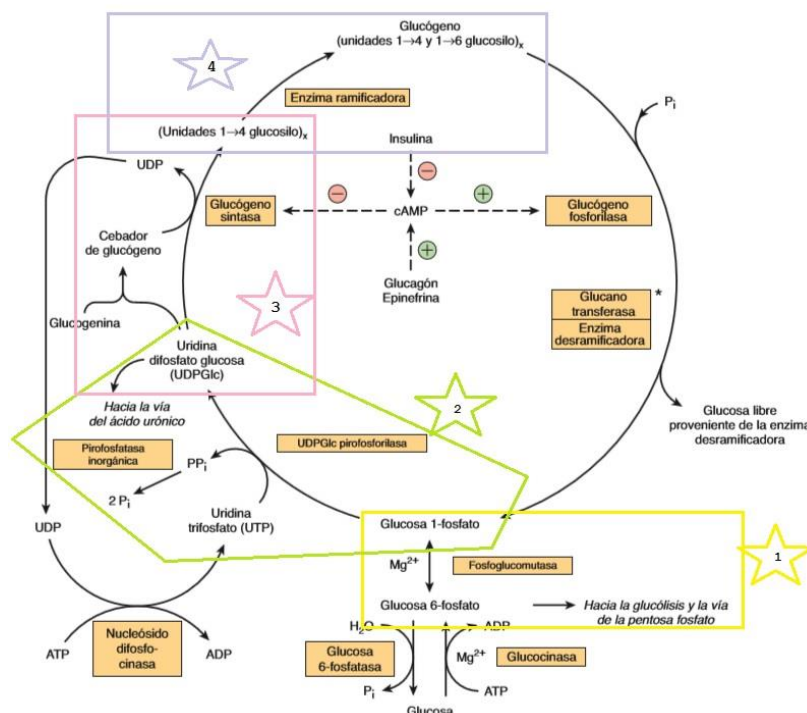
Esta vía tiene como objetivo, la conversión del exceso de glucosa en una forma fácil de almacenamiento para su biodisponibilidad en forma de glucógeno.

” La glucosa que atraviesa el hígado causa un aumento en la concentración de glucosa en la sangre periférica después de comidas ricas en hidratos de carbono. Esta glucosa se

utiliza en el músculo para la síntesis y almacenamiento del glucógeno y en el tejido adiposo como fuente de glicerol para la biosíntesis de triglicéridos.”(Baynes y Dominiczak 2013)

Figura No.7

Vía De La Glucogénesis Y Glucogenólisis



Fuente: Baynes y Dominiczak 2013

La Glucogénesis inicia a partir de glucosa, cuenta con cuatro pasos fundamentales: 1.) Conversión de glucosa 6 fosfato (Glc-6-P) en glucosa 1 fosfato (Glc-1-P), 2.) Activación de la Glc-1-P para formar el azúcar nucleotídico, Uridina Difosfato Glucosa (UDP)-glucosa mediante la enzima UDP-glucosa pirofosforilasa. 3.) Transferencia de la glucosa desde UDP-Glc al glucógeno en un enlace $\alpha 1 \rightarrow 4$ mediante la glucógeno sintasa, un miembro de la clase de enzimas conocida como glucosil transferasas. 4.) Cuando la cadena $\alpha 1 \rightarrow 4$ excede 8 residuos de longitud, la enzima ramificante del glucógeno, una transglucosilasa, transfiere parte de los azúcares de los enlaces $\alpha 1 \rightarrow 4$ a una rama $\alpha 1 \rightarrow 6$, estableciendo el estadio para el alargamiento continuo de ambas cadenas en $\alpha 1 \rightarrow 4$ hasta que, se hacen lo suficientemente

largas para la transferencia por la enzima ramificante.

Gluconeogénesis

“Es el proceso de síntesis de glucosa o de glucógeno a partir de precursores que no son carbohidratos. Los principales sustratos son los aminoácidos glucogénicos, lactato, glicerol y propionato. El hígado y los riñones son los principales tejidos glucogénicos; los riñones pueden contribuir hasta con el 50% de la síntesis de la glucosa total en el estado de ayuno y con más durante la inanición” (Murray, Bender, Bothman, Kemel, Rodwell y Weil 2013)

Baynes y Dominiczak mencionan que “a diferencia de la glucogenólisis esta no responde a estímulos hormonales de manera rápida, sino depende de cambios en la expresión génica lo cual es posible solo después de horas”(2013)

Si esta vía falla las consecuencias usualmente son mortales ya que deriva en una hipoglucemia, se ha mencionado que la única fuente energética para las células del sistema nervioso es la glucosa. Al ser una vía que apoya a la obtención directa a través de la ingestión a la glucosa, su estado defectuoso puede derivar en problemas directos sobre el sistema nervioso, lo cual después de un tiempo puede derivar en un estado de coma y la muerte.

La regulación de la gluconeogénesis y de la glucólisis se ve estrechamente conectada debido a que depende del control de la insulina y el glucagón para fosforilación y la desfosforilación de las enzimas que pertenecen a estas vías. Estas enzimas se encuentran en el hígado por lo cual muestra su importancia en la regulación de las vías metabólicas relacionadas con la glucosa. Al igual que todas las vías posee múltiples pasos que en cierto punto se conectan con el proceso de la glucólisis

insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

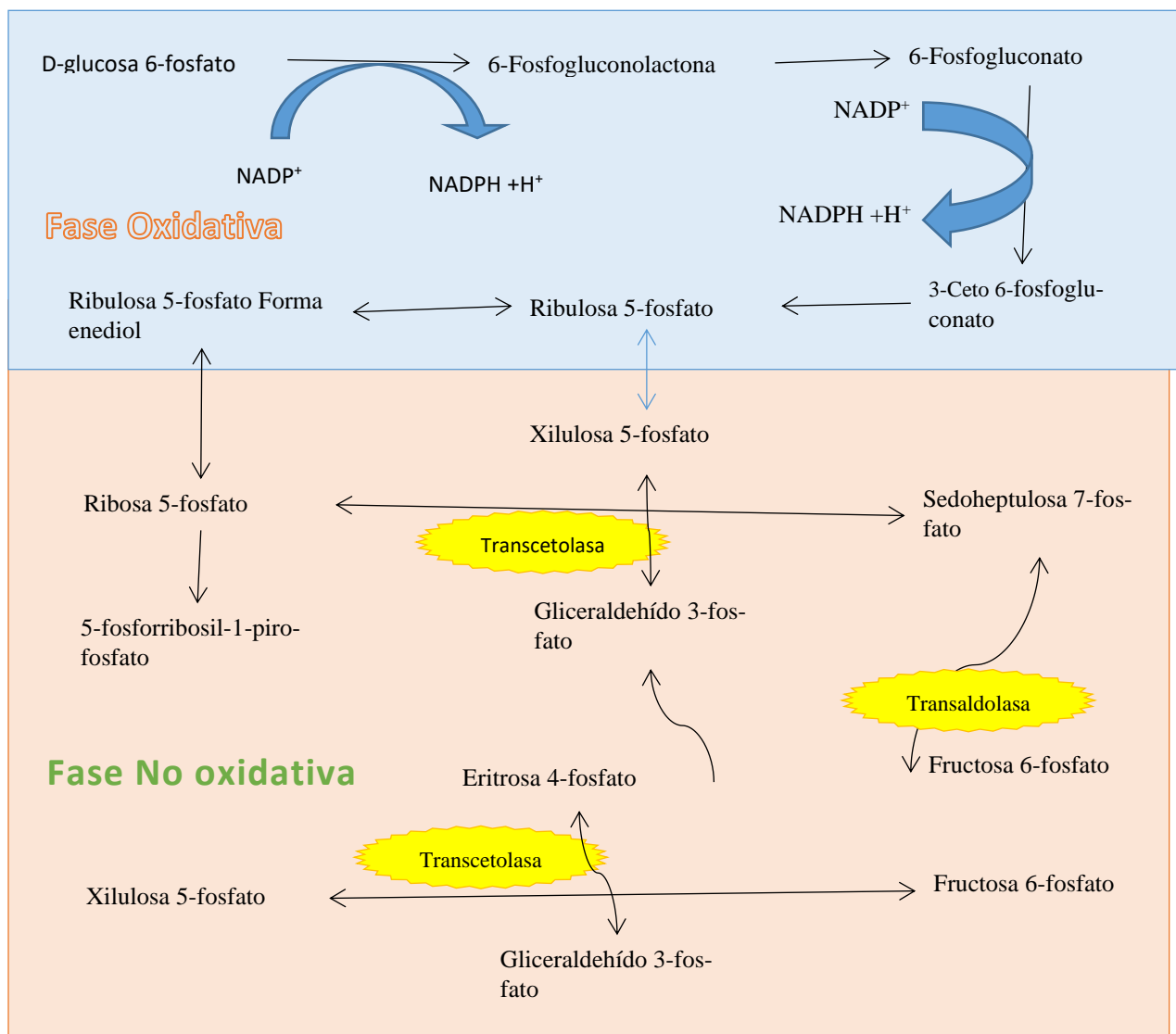
Nota: La gluconeogénesis es el proceso de síntesis de glucosa o de glucógeno a partir de precursores que no son carbohidratos. Utilizando como principales sustratos aminoácidos glucogénicos (dentro de los cuadros grises), piruvato, glicerol y propionato. Estos ingresan al ciclo del ácido cítrico, y comparte⁴ con la glucolisis la misma vía (cuadro verde punteado), pero en direcciones opuestas, permitiendo que se regulen de manera recíproca

Vía de las Pentosas fosfato.

“Es una ruta alternativa para el metabolismo de la glucosa- No lleva a la formación de ATP pero tiene 2 funciones importantes; La formación de NADPH para a síntesis de ácidos grasos y esteroides, y mantener reducido el glutatión para la actividad antioxidante y la síntesis de ribosa para la formación de nucleótido y ácido nucleico.”

(Murray et al. 2013

La vía de las pentosas fosfato de manera usual es descrita como una derivación a una vía alternativa debido a que cuando no es necesario que existan pentosas para reacciones de biosíntesis, los intermediarios de la glucolisis regresan a ella, permitiendo la formación de glucosa, esto sucede en eritrocitos o en células que no se encuentran en división o quiescentes, donde se limita la necesidad de ARN y ADN.

Figura No. 9*Vía de Pentosas Fosfato*

Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Nota: Se puede observar la vía de las pentosas fosfato la cual consta de dos fases: una que es irreversible oxidativa (área azul) y una fase reversible no oxidativa (área roja), En la primera fase la glucosa-6-fosfato pasa por deshidrogenación y descarboxilación para dar como producto ribulosa-5-fosfato. En la fase no oxidativa la ribulosa-5-fosfato se convierte de regreso a fructosa-6-fosfato mediante una serie de reacciones que comprenden dos enzimas

de manera principal la transcetolasa y transaldolasa (círculos color amarillo)

El Páncreas

El páncreas es una glándula mixta que tiene funciones tanto digestivas como hormonales, El componente endocrino u hormonal se organiza en los islotes de Langerhans que están compuestos por distintos tipos de células que secretan cinco hormonas diferentes, las células Alfa (α) producen glucagón, representan el 25% de células en los islotes de Langerhans, las células Beta (β) producen insulina y representan el 60% de los islotes, las células Delta (δ) producen somatostatina y conforman el 10%, el 5% restante se divide entre las células Épsilon (ϵ) que producen ghrelina y las células Gamma (γ) producen el polipéptido pancreático (PP) y el componente digestivo se organiza en los ácidos pancreáticos. (Hall, 2016)

Breve Descripción De La Anatomía Y Fisiología Del Páncreas

El páncreas se compone de dos grandes tipos de tejidos, los ácidos pancreáticos que secretan jugos digestivos al duodeno y los islotes de Langerhans, que secretan insulina y glucagón de forma directa a la sangre entre otras hormonas, se estima que el páncreas humano cuenta con 1 a 2 millones de islotes de Langerhans, cada islote mide en promedio 0,3 mm de diámetro y están organizados alrededor de capilares hacia los que vierten sus hormonas. (Hall, 2016)

Funciones De Las Hormonas Pancreáticas

Insulina

“Es la secreción endocrina más abundante, sus efectos principales se producen sobre el hígado, el musculo esquelético y el tejido adiposo. La insulina tiene múltiples acciones individuales en cada uno de los tejidos.”(Ross y Pawlina, 2016, p. 701) En el siguiente cuadro No.2 se describen de forma general las acciones que la insulina estimula:

Cuadro No. 2*Funciones que estimula la insulina*

Funciones que estimula la insulina	Descripción
Captación de glucosa	Los transportadores específicos de la glucosa en la membrana celular (GLUT4) son estimulados e insertados en la membrana celular de las células osteomusculares y de los adipocitos
Almacenamiento de glucosa	Al inhibir la acción de la glucógeno fosforilasa en células musculares y el hígado se induce a la producción de glucógeno
Utilización de glucosa	Promueve la glucólisis dentro de las células osteomusculares y el hígado
Degradación de quilomicrones y otros LDL	El aumento de la concentración de ácidos grasos libres incrementa los triglicéridos, lo que conduce a la formación de inclusiones lipídicas (lipogénesis)
Síntesis de proteínas	En células osteomusculares y hepatocitos aumenta la captación de aminoácidos y la activación de la vía de la rapamicina que es la responsable del aumento de la producción de ribosomas y la disminución de la proteólisis celular.

Fuente: Hall 2016

Glucagón

Estimula la liberación de glucosa hacia la sangre y estimula la glucogénesis y la glucogenólisis en el hígado, también estimula degradación de proteínas para promover la

gluconeogénesis, moviliza grasas desde los adipocitos para convertirlos en energía y estimula la lipasa hepática. (Ross y Pawlina, 2016, p. 702)

Somatostatina

“El papel preciso de la somatostatina en los islotes no está claro, se ha demostrado que inhibe la secreción de insulina y glucagón además de suprimir la secreción exocrina del páncreas” (Ross y Pawlina, 2016, p. 703)

Polipéptido Pancreático

“Estimula a las células principales gástricas, inhibe la secreción biliar y la motilidad intestinal, inhibe la secreción de bicarbonato y de enzimas pancreáticas” (Ross y Pawlina, 2016, p. 702)

Ghrelina

“Producida en las células épsilon es la encargada de estimular el apetito”. (Ross y Pawlina, 2016, p. 702)

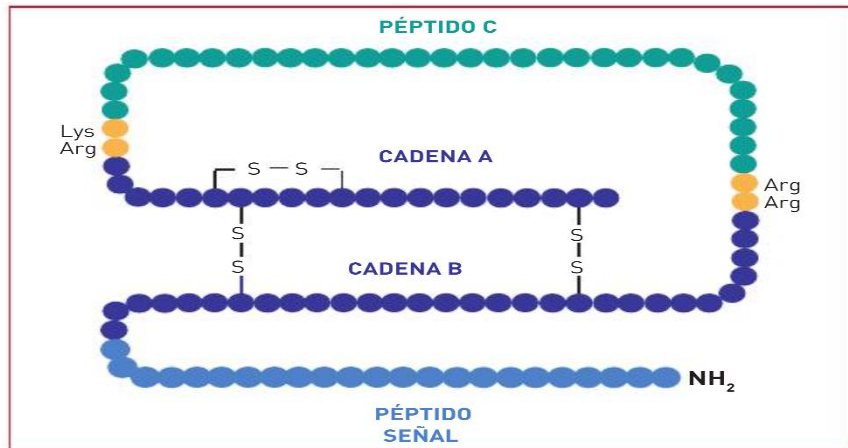
Biosíntesis De La Insulina

Estructura De La Molécula De La Insulina

La insulina es una proteína de 6 kDa formada por 2 cadenas A y B, unidas por puentes disulfuro. La insulina se sintetiza a partir de la molécula precursora conocida como preproinsulina.

Figura No 10

Molécula De Preproinsulina



Fuente: (Menéndez, Barrio Y Aovials; 2016; p. 103)

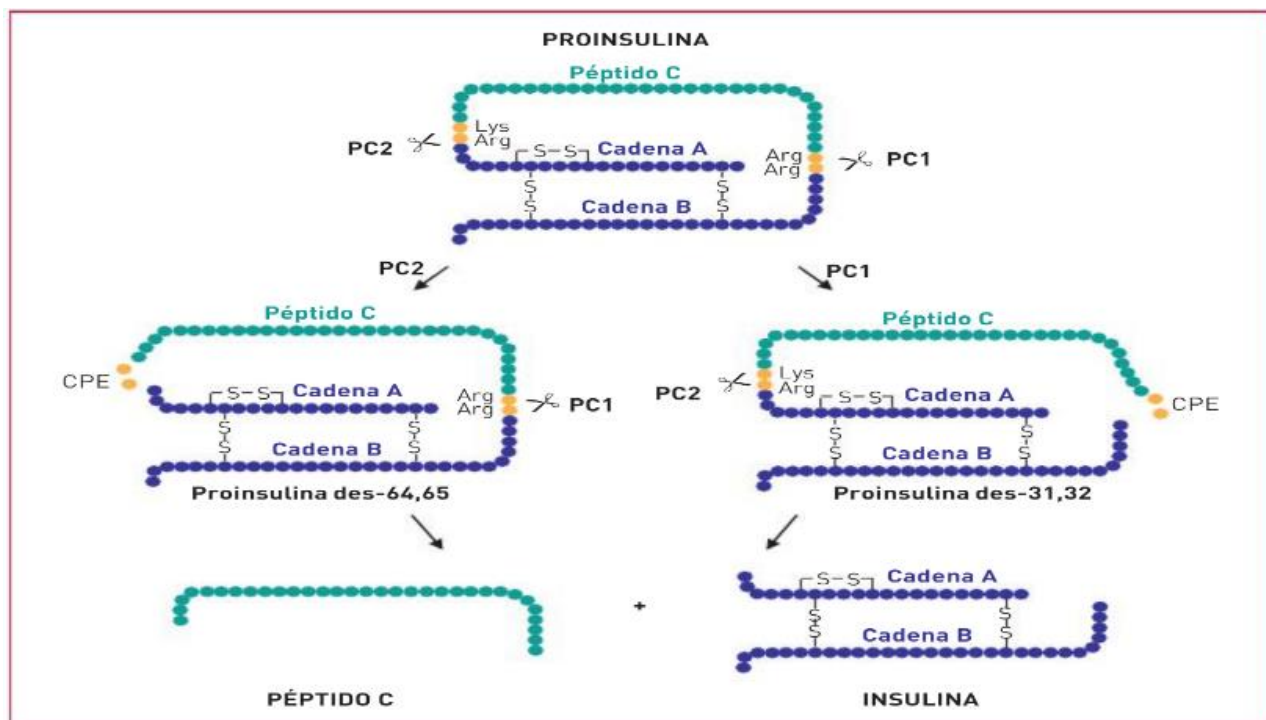
Este precursor de insulina conocido como preproinsulina consta de 4 dominios distintos, los primeros 24 aminoácidos correspondientes al péptido señal, las cadenas A y B que se unen por cadenas disulfuro y por último el péptido C al que se unen ambas cadenas

Proinsulina

La separación de este péptido señal da lugar a una molécula de proinsulina de 9 KDa que se compone de las 2 cadenas que darán lugar a la insulina unidas por el péptido

Figura No. 11

Formación De Insulina A Partir De La Proinsulina



Fuente: (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 103)

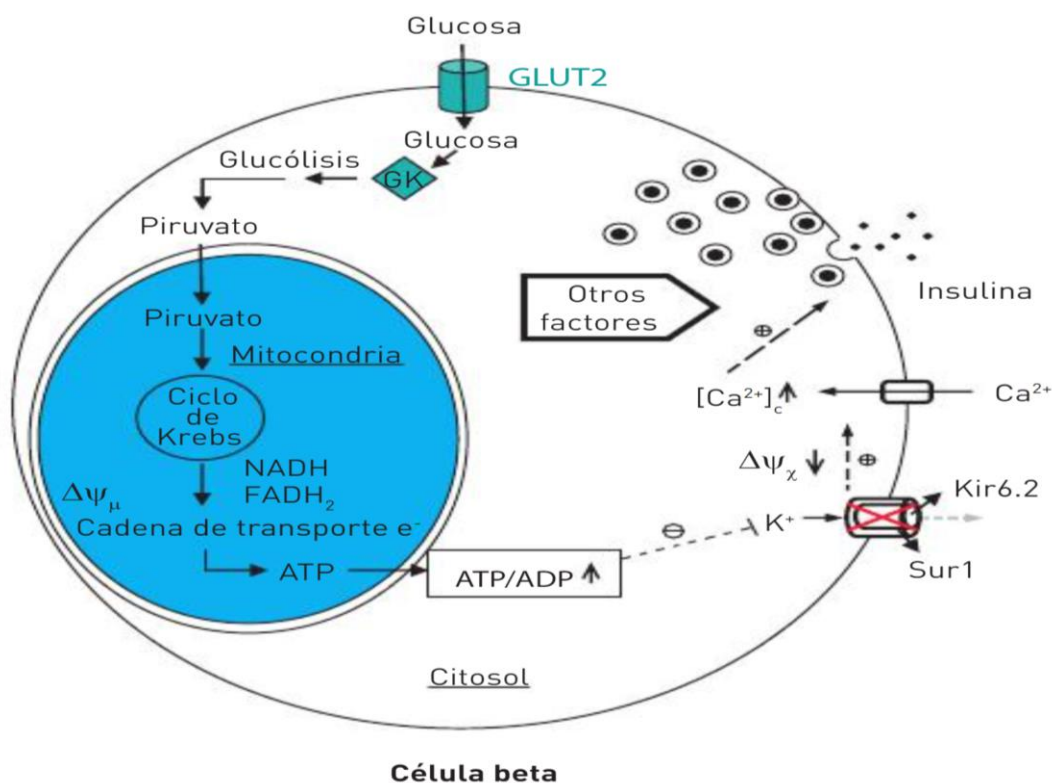
Nota: La conversión de proinsulina a insulina, involucra a dos endopeptidasas conocidas como PC1 y PC2 con distintos puntos de corte, dependiendo de cuál sea el primer corte se producen distintos productos intermedios, la proinsulina des-64,65 o la proinsulina des-31,32 cualquiera. Figura de estas dos proinsulinas intermedias será sujeta a un nuevo corte, dando lugar a la molécula de insulina y péptido C

Secreción De Insulina

El proceso de secreción de insulina está regulado mediante señales generadas por nutrientes, neurotransmisores y hormonas circulantes. Las características de las células beta les confieren la capacidad de secretar insulina de forma rápida y eficaz adaptándose a las fluctuaciones de las concentraciones de glucosa circulante. (Menéndez, Barrio Y. Novials; 2016).

Figura No. 12

Proceso de secreción de la insulina



Fuente: (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 103)

La glucosa entra en las células beta mediante el transportador GLUT2 y es fosforilada por la glucocinasa (GK), Tras la glucólisis se genera piruvato que entra en la mitocondria para abastecer al tercer ciclo de Krebs, donde se genera NADH^I Y FADH^{II}. Estos equivalentes reducidos transfieren electrones a la cadena de transporte de electrones también conocida como la cadena respiratoria, esto desencadena la hiperpolarización de la membrana mitocondrial haciendo que el ATP sea transferido al citosol, con el aumento de ATP provoca el cierre de los canales de Potasio (K_{ATP}) causando la despolarización de la membrana citoplasmática que provoca la apertura de canales de calcio (Ca^{2+}) que permite la entrada de Ca^{2+} extracelular. Este aumento dentro de la célula beta en conjunto con otros factores estimula

^I Forma reducida de la molécula de flavina adenina dinucleótido

^{II} Forma reducida de la molécula de nicotinamida adenina dinucleótido

la movilización de los gránulos de insulina hacia la membrana citoplasmática produciendo así la secreción de insulina.

Regulación Fisiológica De La Secreción De Insulina

El estudio de la secreción de insulina en respuesta a estímulos se ha adquirido por medio de la aplicación de distintos compuestos secretagogos^{III} en la vía intravenosa, debido a que aunque no sea una situación estrictamente fisiológica, si permite un análisis más detallado de la respuesta de las células Beta. Con esto se logró determinar que el principal regulador glucosídico es la glucosa y entre los nutrientes reguladores no glucosídicos encontramos a los aminoácidos y ácidos grasos. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 108)

Glucosa Como Regulador Glucosídico

La glucosa es el principal regulador fisiológico de la secreción de insulina, en pruebas de infusión endovenosa de glucosa constante, dan lugar a una respuesta de dos fases con un pico inicial rápido de insulina, al que le sigue un segundo pico de aumento progresivo más lento. La primera fase inicia 3 a 5 minutos del inicio de la infusión y dura aproximadamente 10 minutos, esta respuesta rápida se produce por la liberación de la insulina almacenada en los gránulos de secreción maduros unidos o cercanos a la membrana plasmática de las células Beta y varía en función del ritmo, la cantidad de glucosa administrada y el grado de sensibilidad a la insulina. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 108)

La segunda fase inicia al momento que se capta la glucosa, pero no es posible detectarla hasta que finaliza la primera fase y continua hasta que se detiene la infusión de glucosa, la insulina que se secreta proviene de insulina almacenada en los gránulos, pero también de insulina de nueva síntesis, la magnitud de liberación de insulina depende de la cantidad de glucosa plasmática alcanzada así como de los niveles de glucosa previa al inicio

^{III} El secretagogo es una sustancia que hace que otra sustancia sea liberada o secretada.

de la infusión. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 108)

Efecto Cebador De La Glucosa

El efecto cebador se refiere a la capacidad que tiene la glucosa de provocar el aumento de la respuesta de las células beta, si se siguen administrando dosis de glucosa, el posterior estímulo de glucosa se reduce haciendo que el efecto cebador también disminuya. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 108)

Efecto Potenciador De La Glucosa

Es la capacidad de las concentraciones de glucosa previas a la administración del estímulo secretor no glúcido, para modular la respuesta aguda de la insulina a este estímulo, de esta forma que la respuesta de la insulina es proporcional a la concentración de glucosa previa a la administración del estímulo no glúcido. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 108)

Reguladores No Glucosídicos

Aminoácidos

Son capaces de estimular la secreción de insulina en ausencia de glucosa, aunque sus efectos son potenciados por la glucosa. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 1)

Ácidos Grasos

El efecto de los ácidos grasos a diferencia de los aminoácidos en la secreción de la insulina es moderado, a corto plazo una exposición a los ácidos grasos condiciona los efectos de secreción de insulina y tiene efectos estimuladores, pero a largo plazo los ácidos grasos libres inhiben la secreción de insulina estimulada por la glucosa, un efecto que puede contribuir al fallo de las células Beta en la diabetes tipo 2. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 108)

Regulación Neural De La Secreción De Insulina

La activación del sistema parasimpático ejerce un efecto estimulador de la secreción de

insulina y glucagón, mientras que la activación de los receptores alfa-adrenérgicos inhibe la secreción de insulina y glucagón, mientras que los beta-adrenérgicos la estimula. La estimulación parasimpática de la secreción de insulina a través del nervio vago es responsable de la secreción de insulina que se produce al momento de la ingesta de alimento, este efecto limita la elevación de la glucosa postprandial. .(Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 109)

Regulación Hormonal De La Insulina

Aparte de las hormonas que actúan dentro del páncreas también hay otras hormonas fuera del páncreas, que median la estimulación de la secreción de insulina, con la ingesta las hormonas gastrointestinales son liberadas y dan lugar al efecto de la incretina, que es la responsable de la descarga de insulina cuando se administra glucosa por vía oral, Las dos hormonas gastrointestinales más relevantes son la GLP1 secretada por las células L intestinales del íleo y colon y el Péptido inhibitor gástrico GIP por sus siglas en inglés (Gastric Inhibitory Peptide) secretado por las células K del duodeno y del yeyuno proximal. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 109)

Secreción de Insulina en Condiciones Especiales

Secreción De Insulina En La Obesidad

En sujetos con obesidad sin diabetes, el patrón de secreción de insulina sigue representando el 50% de la producción diaria de insulina y se mantiene el patrón pulsátil, sin embargo, los pulsos postprandiales son más largos, En pacientes con obesidad no hay una hipersecreción sino que hay un aumento de células Beta por el aumento de la masa pancreática. En los sujetos obesos con diabetes el aumento de la insulina es debido a una respuesta adaptativa de las células Beta para intentar compensar el aumento de la resistencia a la insulina. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 109)

Secreción De Insulina En La Vejez

Se ha demostrado que en la vejez la secreción de insulina se reduce, el motivo está

relacionado con la menor actividad física en muchas personas de edad avanzada, es importante destacar que la actividad física en esta edad tiene un efecto beneficioso sobre la sensibilidad a la insulina. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 109)

Secreción de Insulina en la Diabetes

La pérdida de la función de las células beta desencadena el desarrollo y progresión de la diabetes. La diabetes es la situación en la que la secreción de insulina se sitúa por debajo del valor necesario para mantener la normoglucemia. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 109-110)

Esta pérdida de función de las células beta puede ser absoluta como sucede en la diabetes tipo 1, o relativa, como en la diabetes tipo 2, en la que las concentraciones de insulina son insuficientes para compensar el aumento de la resistencia a la insulina. (Menéndez, Barrio Y Novials; 2016; p. 109-110)

Resistencia A La Insulina

La resistencia a la insulina se define como un defecto en la respuesta normal de los tejidos diana o receptores de insulina. En el cuadro No.3 se especifican las funciones que la resistencia a la insulina inhibe en el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. son las principales localizaciones en las que la resistencia a la insulina se manifiesta como una tolerancia anómala de glucosa. (Kumar, Abbas y Aster, 2015, p 1111)

Cuadro No 3*Resistencia a la Insulina en los Tejidos Diana*

Tejidos diana	Manifestación de la resistencia a la insulina
Hígado	Incapacidad de inhibir la producción de glucosa endógena en el hígado contribuyendo así a una glucemia elevada en ayunas
Musculo Esquelético	Incapacidad de captación de glucosa de la síntesis de glucógeno en el musculo esquelético después de una comida, lo que eleva la glucemia postprandial
Tejido adiposo	Incapacidad para inhibir la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo, que determina un exceso de ácidos grasos libres (AGL) y con amplificación de la resistencia a la insulina

Fuente: (Kumar, Abbas y Aster, 2015, p 1111)

Obesidad Y Resistencia A La Insulina

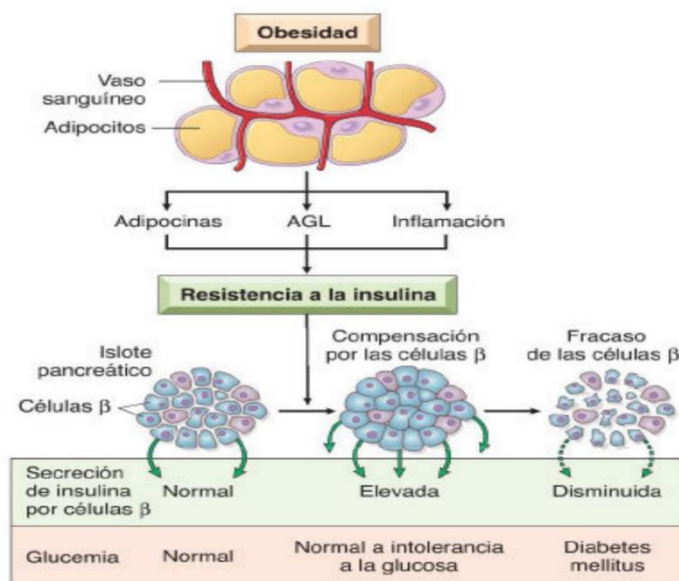
Diversos factores están implicados en la resistencia a la insulina y la obesidad es el más importante de ellos, El riesgo de diabetes aumenta al hacerlo el Índice de Masa Corporal (IMC). La obesidad no solo influye en la sensibilidad a la insulina en cantidad absoluta, sino también en la distribución de la grasa, es mucho más probable que la resistencia a la insulina se relacione con la grasa abdominal o central que con la grasa subcutánea o periférica como por

ejemplo los glúteos. (Kumar, Abbas y Aster, 2015, p 1112)

Figura No.13

La Obesidad Y Su Relación Con La Resistencia A La Insulina

Fuente: Kumar, Abbas y Aster, 2015,



La resistencia a la insulina asociada a obesidad está causada por las adipocinas, ácidos grasos libres e inflamación crónica del tejido adiposo, en la figura No. 13 se puede ver como la célula beta trata de compensar el aumento de la glucosa con una hipersecreción de insulina no obstante en un momento, la compensación de células beta se convierte en una insuficiencia de células beta, dando origen a la diabetes mellitus tipo 2

Medición De Insulina

La medición se realiza a través de inmunoensayo a través del análisis quimioluminiscente de micropartículas, en el cual las micropartículas son cubiertas con anticuerpos antiinsulina formando la muestra de reacción, la cual forma un complejo que posteriormente crea una acción quimioluminiscente que es sumativa en cuanto mayor cantidad de partículas existen las cuales formando unidades relativas de luz que permiten la medición de

la concentración de insulina en la muestra

Modelo Matemático Homeostatic Model Assessment (HOMA)

Con el fin de valorar el estado basal integral de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se han diseñado modelos para calcular la resistencia periférica a la insulina y la funcionalidad de las células beta con menor costo, que sea altamente reproducible y con el menor valor de sesgo. El modelo HOMA es un modelo ampliamente utilizado en las investigaciones, el cual tiene por objetivo analizar los diferentes elementos que intervienen en la homeostasis de la glucosa y que influyen en la secreción de insulina, tiene la ventaja de que puede medir de manera confiable la resistencia a la insulina (HOMA-IR) y el estado de las células beta (HOMA-B). (Emeterio, 2016, p. 14-15)

El cálculo está basado en la relación entre la glucemia basal y las concentraciones de insulina para $HOMA-IR = \text{Insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times \text{Glucosa } (\text{mg/dL}) / 405$ y para $HOMA-B = \text{Insulina } (\mu\text{UI/mL}) \times 360 / (\text{Glucosa } (\text{mg/dL}) - 63)$. Esta calculadora evalúa el balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina. El índice HOMA es un procedimiento simple poco invasivo, y permite mediante una fórmula válida y bien establecida, precisar un valor numérico expresivo de resistencia a insulina. (Emeterio, 2016, p. 14-15)

El modelo toma como estándar una función celular del 100% y una resistencia a la insulina normal de 1, un estudio realizado en el San Antonio Heart Study el cual valoró pacientes Mexicanos y blancos no hispanos normo glucémicos y con IMC menor a 30 encontrando el punto de corte 2.6 para HOMA-IR y el percentil 75 \pm 30% para HOMA-B. (Emeterio, 2016, p. 14-15)Ñ, El estudio presentado por Reyes, Martínez, Ortega, Arce, Ávila y Zamora, en donde se establecen valores de referencia para HOMA IR en mujeres mexicanas embarazadas, toma como valor de referencia para no embarazadas el 2.6 para HOMA IR, mencionando también otras fuentes en las cuales refieren inicia desde 2.5. En 2009 en un artículo publicado por la revista médica de Chile, se hizo una investigación para establecer el

valor normal de HOMA-IR en adultos mayores en Santiago de Chile, dando un promedio de igual o mayor 2.6 (P.1415) estos estudios nos dan una perspectiva de que en Latinoamérica el valor normal del índice HOMA-IR esta entre 2.5 y 2.6 mientras que en Europa el valor es de 1

Modelo HOMA-IR Comparado Con Otros Modelos

HOMA hace un estimado de la función celular o del índice de la resistencia en base al estado basal de la glucosa e insulina, se debe recordar que el modelo no pretende dar información con el estado estimulado por lo tanto no se puede dar con certeza un valor real sino un valor estimado que se acerque a los datos reales en el paciente estudiado. (Wallace, Levy, y Matthews, 2004)

QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index)

El modelo del Índice de Sensibilidad Cuantitativa a la Insulina por sus Siglas en ingles QUICKI no se puede considerar un método nuevo o diferente a HOMA ya que lo único en que varía que usa el logaritmo de la glucosa e insulina en lugar de los valores del resultado, por lo tanto tiene las mismas limitantes que el modelo HOMA. (Wallace, Levy, & Matthews, 2004)

Validación Del Modelo HOMA

El modelo HOMA ha sido comparado con el modelo dinámico para evaluar el funcionamiento de las células Beta y la resistencia a la insulina. El estándar de oro para estas pruebas es el modelo de Hiperinsulinémico-euglucémico que consiste en dar dosis de glucosa al paciente hasta llegar a una glucosa basal de 120 mg/dl luego de esto se inyecta insulina y se empieza a tomar una muestra de sangre cada 5 minutos por media hora. El estándar de oro aunque es muy eficaz es muy molesto para el paciente por lo que se ha optado a modelos basales como el HOMA para hacer una estimación y que no sea molesto para el paciente en las investigaciones científicas. (Wallace, Levy, & Matthews, 2004)

Existe una buena correlación entre la estimación del modelo HOMA y el estándar de oro el modelo Hiperinsulinémico-euglucémico. Con respecto a la resistencia a la insulina tiene una

similitud del 88%, con respecto a la sensibilidad a insulina tiene una similitud del 85% y para la función de las células beta tiene una similitud del 70%, siendo el Modelo HOMA quien más se acerca a el estándar de oro. Otro modelo como la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa solo se acerca al estándar de oro en un 63% de correlación. Por estas razones el modelo HOMA-IR es una herramienta de confianza ampliamente utilizada y aceptada por la comunidad científica, encontrando más de 500 publicaciones con el modelo HOMA-IR (Wallace, Levy, & Matthews, 2004)

Diabetes

“No es una enfermedad, antes bien es un grupo heterogéneo de síndromes caracterizados por la elevación de glucemia en ayunas causada por una carencia relativa o absoluta de insulina” (Harvey y Ferrier) La diabetes puede ser clasificada de manera general.

Diabetes Tipo 1

También conocida como insulino dependiente, “su origen es autoinmunitario caracterizado por la destrucción de las células beta del páncreas y por una deficiencia absoluta de insulina “ (Kumar, Abbas y Aster, 2015, p. 1106)

Diabetes Tipo 2

También denominada diabetes no insulino dependiente “se debe a la pérdida progresiva de la secreción adecuada de insulina, provocando resistencia a la insulina”. (p. 17; Asociación Americana de Diabetes (ADA,) 2022) “El 90% de pacientes diabéticos, presenta diabetes mellitus tipo 2” (Baynes y Dominiczak, 2013) En la diabetes mellitus tipo 2, no solo la resistencia a la insulina se ve implicada si no también el deterioro de las células beta, los cuales juega un papel importante en su desarrollo.

Factores de Riesgo

La diabetes mellitus tipo 2 implica la interacción de factores genéticos, factores

ambientales y un estado proinflamatorio.

La sensibilidad genética contribuye a la patogenia, el riesgo aumenta 5 a 10 veces, si se tiene parientes de primer grado que padezcan diabetes mellitus tipo 2 en comparación a quienes no poseen parientes cercanos. A lo largo del tiempo se han descubierto cerca de 30 *loci*^{IV} que individualmente, confieren un riesgo escaso o moderado de desarrollar diabetes tipo 2 (Kumar, Abba y Aster, 2015, p. 1111)

Los factores ambientales entre los cuales se incluye el estilo de vida es también un factor importante el sedentarismo, la alimentación en el cual la ingesta calórica supera a el gasto energético, además del exceso de carbohidratos es un factor importante, “la obesidad es el factor ambiental más importante por lo general los pacientes que presentan diabetes mellitus tipo 2 especialmente obesidad de tipo central o visceral” (Kumar, Abbas y Aster, 2015, p. 1106)

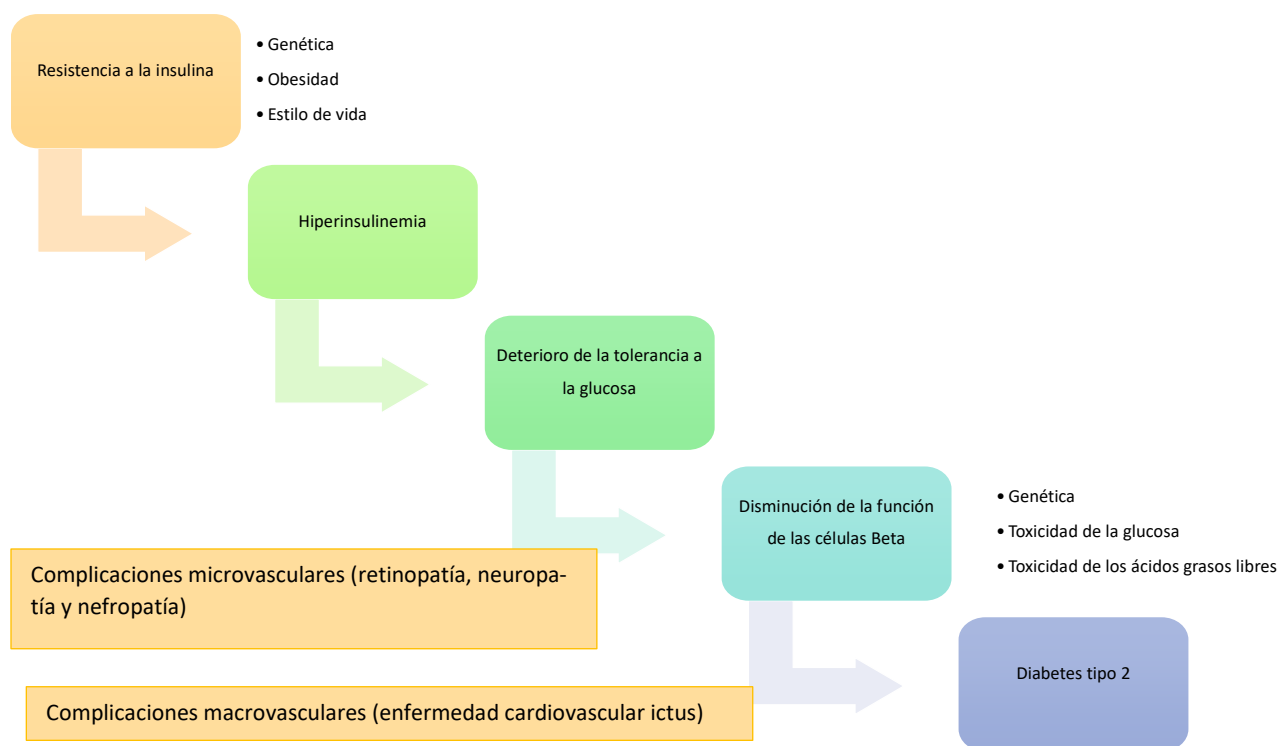
Una concentración de colesterol de alta densidad (HDL) menor al <35mg/dL, triglicéridos > a 250 mg/dL o ambas, además de hipertensión arterial $\geq 140/90$ mmHg. Algunas enfermedades pueden aumentar el riesgo de padecer diabetes mellitus, entre ellas: poliquistosis ovárica, acromegalia, síndrome de Cushing o tratamiento con esteroides, lipodistrofia adquirida o genética. Un factor importante es también el origen étnico del paciente, en hombres afroamericanos, latinos y asiáticos se observan mayores tendencias a desarrollar diabetes mellitus.

Desarrollo De La Enfermedad

^{IV} Gen específico dentro del cromosoma

Figura No. 14

Desarrollo De La Diabetes



Fuente: Ferrer, 2017

Nota: En la figura se muestra el progreso de la enfermedad, la resistencia a la insulina es el eslabón inicial, de este mantenerse constante deriva en una hiperinsulinemia como mecanismo compensatorio a la resistencia, con el tiempo la tolerancia a la glucosa disminuirá y las células Beta comenzaran a disminuir su función, finalmente los pacientes desarrollan los signos y síntomas reconocidos como característicos de la diabetes Tipo 2.

La diabetes tipo 2 se caracteriza por una hiperinsulinemia como respuesta a la resistencia a la insulina una disminución de la sensibilidad de los tejidos a la insulina, lo cual altera la utilización y almacenamiento de carbohidratos, lo cual hace que la glucosa sanguínea aumente, las células Beta responden a este aumento, elevando la secreción de insulina. Cuando la resistencia a la insulina se prolonga, los niveles de insulina no son suficientes para mantener la glucemia regulada, mientras la diabetes mellitus tipo 2 progresa, las células Beta se han deteriorado y reducido su número, siendo incapaces de compensar la demanda de

insulina por parte de los tejidos, lo cual produce una hiperglucemia especialmente cuando son consumidos alimentos ricos en carbohidratos.

Manifestaciones clínicas.

Los principales síntomas de la diabetes son poliuria, polidipsia y polifagia, conocidos como la triada clásica de la diabetes, además puede presentarse “I” (Kumar, Abbas y Aster)

Diagnostico

Los criterios diagnósticos dados a través de la guía publicada por la ADA se muestran en el cuadro No. 4

Cuadro No. 4

Criterios Diagnósticos Para Diabetes

<i>Criterios para el diagnóstico de diabetes</i>
Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7.00 mmol/L). el ayuno debe ser como mínimo de 8 horas
Glucosa plasmática 2 horas después de la ingesta de alimentos ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) durante la prueba de tolerancia a la glucosa, después de la administración de 75g. de glucosa anhidra disuelta en agua.
Hemoglobina glicosilada (Hb A1C) $\geq 6.5\%$

Fuente: ADA, 2022 p.18

Nota: El Diagnostico se basa con la combinación de 2 o más criterios o de una glucosa al azar combinado con síntomas sospechosos. En pacientes con síntomas clásicos de hiperglicemia o crisis hiperglicemia, una glucosa al azar ≥ 200 mg/dL

Otro signo importante es la presencia de glucosa en orina (glucosuria), la cual puede ser medida de manera cualitativa o cuantitativa dependiendo la prueba de laboratorio que se realice “en general una persona sana elimina cantidades indetectables de glucosa, pero un enfermo con diabetes pierde glucosa de forma variable y proporcional a la gravedad de la

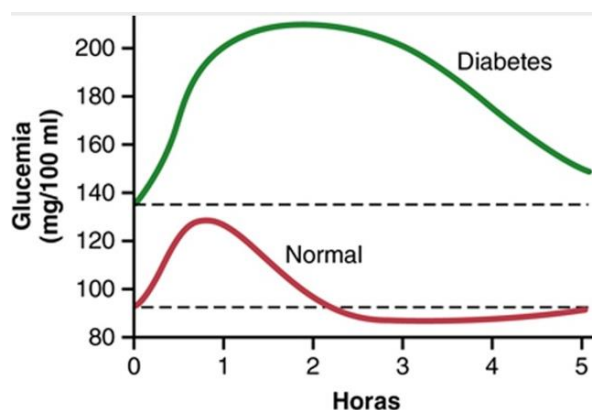
enfermedad y a la ingestión a hidratos de carbono” (Hall, 2016)

La prueba que se realiza para la determinación cuantitativa de la glucosa a nivel sanguíneo de manera usual se realiza mediante pruebas de espectrofotometría en la cual se realiza la medición de la absorbancia de los metabolitos en este caso es a través la enzima glucosa oxidasa que actúa de la siguiente manera , “La glucosa oxidasa (GOD) cataliza la oxidación de glucosa a ácido glucónico. El peróxido de hidrógeno (H₂O₂), producido se detecta mediante un aceptor cromogénico de oxígeno, fenol-ampirona en presencia de peroxidasa (POD), La intensidad del color formado es proporcional a la concentración de glucosa presente en la muestra ensayada” lo anterior a través de la presencia de color permite que la absorbancia entre muestras cambie y por consiguiente pueda ser interpretado en una concentración.

Se Utiliza la Curva de tolerancia a la glucosa, en esta prueba se administran 75gr de glucosa anhidra; en sujetos normales la concentración de glucosa en plasma de sangre venosa es menor a 115 mg/dL; la cifra a las dos horas es menor a 140 mg/dL y ninguna cantidad debe sobrepasar los 200 mg/dL, se diagnostica diabetes si cualquier cifra a las 2 horas sobrepasa los 200 mg/dL,

Figura No 16

Comparación Entre Curvas E Tolerancia A La Glucosa De Una Persona Normal Y Una Persona Diabética Tomando Mediciones De La Misma,



Fuente: Hall 2017

Nota: La glucosa sanguínea en ayunas de una Persona diabética suele encontrarse por encima de los 110mg/dL y muchas veces por encima de 140 mg/dL. Cuando estas personas ingieren glucosa, la concentración aumenta mucho más en sangre y tarda en regresar a los valores normales de 4-6 horas; es más en ocasiones, ni siquiera desciende por debajo del valor control, esto demuestra que el incremento normal en la secreción de insulina tras la ingestión de glucosa no ha tenido lugar o la sensibilidad a la insulina se encuentra reducida.

Tratamiento

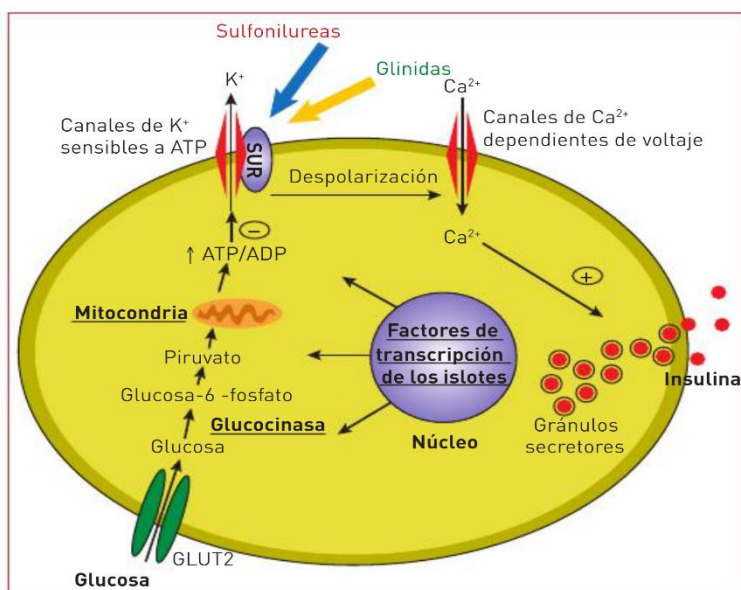
Sulfonilureas Y Glinidas

En el grupo de las sulfonilureas se encuentran: la Glibenclamida, Glimepirida, Gliclazida MR y Glipizida. Mientras que en el grupo de las glinidas se encuentra la Repaglinida y la Nateglinida Tanto las sulfonilureas como las glinidas son fármacos secretagogos que estimulan la secreción de insulina con receptores específicos situados en la membrana de la célula de los islotes de Langerhans pancreáticos conocidos como SUR1[∨]

[∨] Receptor de Sulfonilureas 1 Localizado en las células Beta pancreáticas

Figura No.17

Mecanismo De Acción De Las Sulfonilureas Y Glinidas.



Fuente: (Méndez, Barrio, & Novials, 2017, pág. 315)

Se une a los receptores SUR1 provocando un cierre de los canales de potasio sensibles a ATP (K^+ -ATP), e generando una acumulación intracelular de potasio provocando una despolarización de la membrana plasmática y la apertura de los canales de Ca^{++} . Al permitir el ingreso de calcio al interior de la célula Beta se estimula la migración y exocitosis de los gránulos de insulina almacenados en la célula Beta

Biguanidas

Aumentan la sensibilidad de la insulina a nivel hepático disminuyendo la glucogenólisis y la neoglucogénesis. Existen tres tipos de Biguanidas: Metformina (dimetilbiguanida), Fenformina (feniletilbiguanida) y Buformina (n-butyl-guanida). Actualmente la metformina es la única biguanida en uso, En un pH fisiológico la cadena metilada se comporta como catión^{VI} hidrofílico^{VII}, esto impide su difusión pasiva a través de las membranas celulares. Por lo que

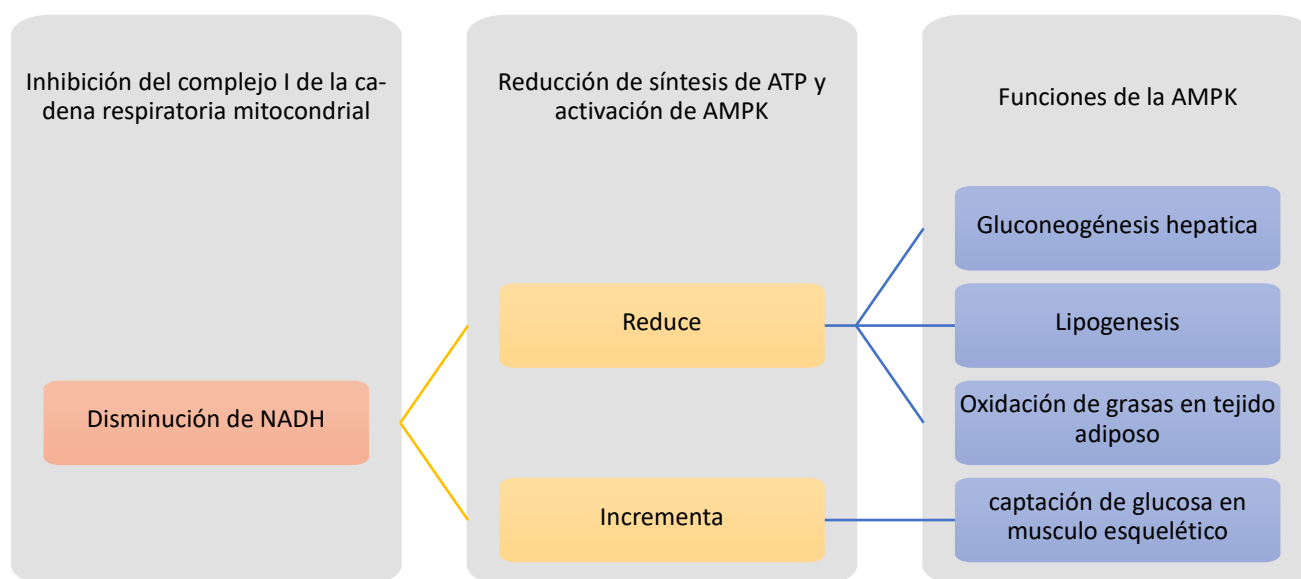
^{VI} Parte con carga positiva de la molécula

^{VII} Que tiene afinidad por las soluciones acuosas, pero es repelido por las membranas formadas de lípidos

para acceder a la membrana celular dependen de Cationes Orgánicos Transportadores (COT), la metformina es filtrada libremente a nivel glomerular, siendo reabsorbida a nivel tubular por COT2 y excretada por la vía renal sin modificaciones.

Gráfico No.18

Mecanismo De Acción De La Metformina



Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Mecanismo De Acción:

La metformina Inhibe el complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial, disminuyendo la entrada de NADH en la cadena, reduciendo la síntesis de ATP, con esto la célula interpreta que hay un déficit de energía y responde con la puesta en marcha de procesos metabólicos que revierten esta situación^{6.1.1n}, iniciando con el aumento del AMP^{VIII} producida a causa de la metformina, lo que activa a la enzima Adenosina Mono Fosfato cinasa (AMPK), la cual reduce los procesos consumidores de energía como la gluconeogénesis hepática, la lipogénesis y la oxidación de grasas en el tejido adiposo mientras que en el músculo esquelético incrementa los

^{VIII} Adenosina Mono Fosfato

transportadores de glucosa en la membrana, aumentando así la captación de glucosa.

Monoterapia con Metformina. La metformina no aumenta la secreción de insulina, por lo que no causa hipoglucemias, se considera un antihiperglucemiante^{IX} más que un hipoglucemiante^X, sus mayores ventajas como el fármaco número uno en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 es su reducción de la glicemia basal y postprandial, sin ganancia de peso ni producir hipoglucemias. En monoterapia la metformina reduce la glicemia en ayunas en 50-90mg/dL y la hemoglobina glicosilada en un 1 -4.2%, debido a que las reducciones de glicemia son lineales el tratamiento se puede ajustar dependiendo de las dosis según el objetivo dependiendo de los resultados del control glicémico del paciente.

Tratamientos combinados de metformina con otros fármacos

La diabetes mellitus tipo 2 conlleva que los fármacos que son empleados para tratar la enfermedad tengan una durabilidad limitada, Después de 10 años de tratamiento con monoterapia menos del 25% de los pacientes y alrededor del 10% de los tratados con metformina tienen una hemoglobina glicosilada <7% y se ha demostrado que la adición de un segundo fármaco produce reducciones significativas y sumatorias en la reducción de la

^{IX} Que no permite un aumento en las cifras de glucosa

^X Que disminuye la glucemia a través de la excreción a través de la orina

hemoglobina glicosilada y la glucosa en ayunas.

Figura No. 19

Principales Combinaciones Con Metformina

Tabla 36.1. Principales formulaciones y efectos de los tratamientos orales combinados con metformina						
Fármaco	Presentación (mg)	Posología (tomos/d)	Dosis _{max} (mg)	HbA1c % (↓)	Hipoglucemia	Peso (Kg)
Metformina	850, 1.000	1 a 3	2.550	0,7-2	No	-0,5-2
Met + Secretagogos de insulina						
Met + Glibenclamida	*+5	1 a 3	**+15	1,2-1,9	Sí	↑
Met + Glipizida	*+5	1 a 3	**+15	0,7	Sí	↑
Met + Glimepirida	*+2,4	1 a 3	**+6	0,7	Sí	↑
Met + Repaglinida	*+0,5,1,2	1 a 3	**+16	1,1-1,3	Sí	↑
Pio/Met	15/850	1 a 3	45/2.550	0,6	No	+2,4
Sita/Met	50/1.000	2	100/2.000	1,4-1,9	No	Neutro
Vilda/Met	50/850 50/1.000	2	100/2.000	0,7-1,1		
Saxa/Met	2,5/850 2,5/1.000	2	5/2.000	0,6	No	Neutro
Lina/Met	2,5/850 2,5/1.000	2	5/2.000	1,2-1,6	No	Neutro
Dapa/Met	5/850 5/1.000	2	10/2.000	0,84	No	-2,8
Empa/Met	5/850 5/1.000 12,5/850 12,5/1.000	2	25/2.000	0,70 0,77	No	-2 -2,4
Cana/Met	50/850 50/1.000 150/850 150/1.000	2	300/2.000	0,77 0,94	No	-3,7 -4,2

Met: metformina; Pio: pioglitazona; Sita: sitagliptina; Vilda: vildagliptina; Saxa: saxagliptina; Lina: linagliptina; Dapa: dapaglifozina; Empa: empaglifozina; Cana: canaglifozina; -/-: dosis de combinación fijas; max: máxima; *: 850 ó 1.000 mg de metformina; **: 2.500 mg de metformina.

Fuente: Menéndez, Barrio y Novials, (2016)

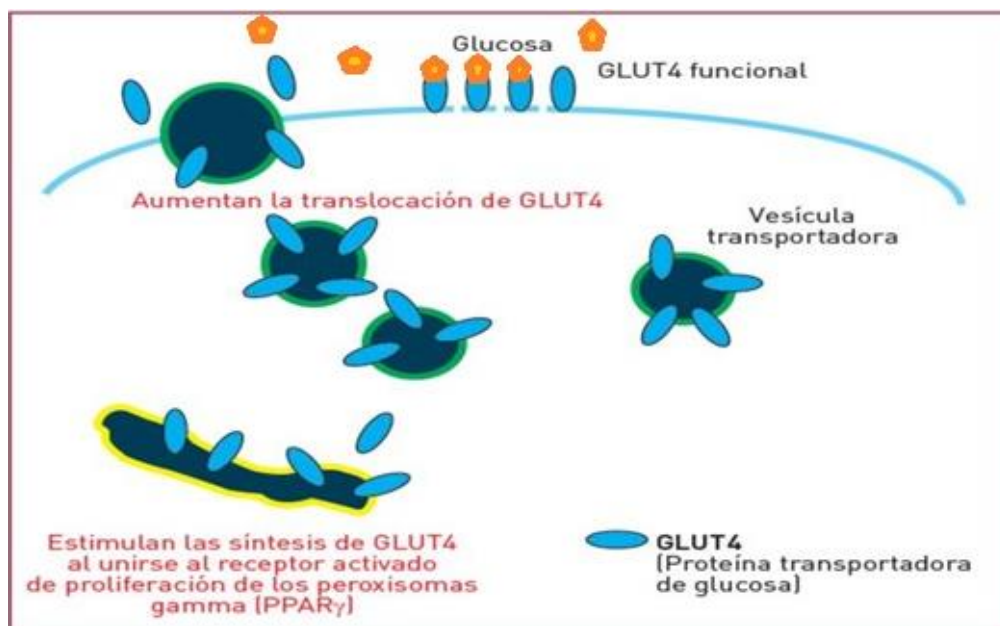
Nota: Tabla que muestra las combinaciones de metformina con otros fármacos, así como los efectos secundarios.

Glitazonas

Actualmente la Pioglitazona es la única glitazona que se comercializa, es un fármaco que mejora el control glucémico, sin el aumento de riesgo de hipoglucemia, no es un fármaco de primera línea, normalmente se asocia a otros antidiabéticos o insulina.

Figura No.20

Mecanismo De Acción De Glitazonas



Fuente: Menéndez, Barrio y Novials, (2016)

Este mecanismo inicia con el fármaco uniéndose a los Receptores PPAR (Receptor gamma Activado por el Proliferador de Peroxisomas), incrementando así la producción de GLUT4, esta acción a su vez produce el aumento de la expresión de genes relacionados con las vesículas transportadoras de GLUT4 que activan su síntesis en el núcleo, para poder movilizar las moléculas de GLUT4 hacia la membrana celular. Incrementando la captación y uso de glucosa en músculo y tejido graso.

Estos efectos se asocian con una mejora de la glicemia y una reducción de la hemoglobina glicosilada en un 1 a 1.5% menos de hemoglobina glicosilada, entre otras ventajas se obtiene la reducción de ácidos grasos.

Inhibidores De Las Alfa-Glucosidasas

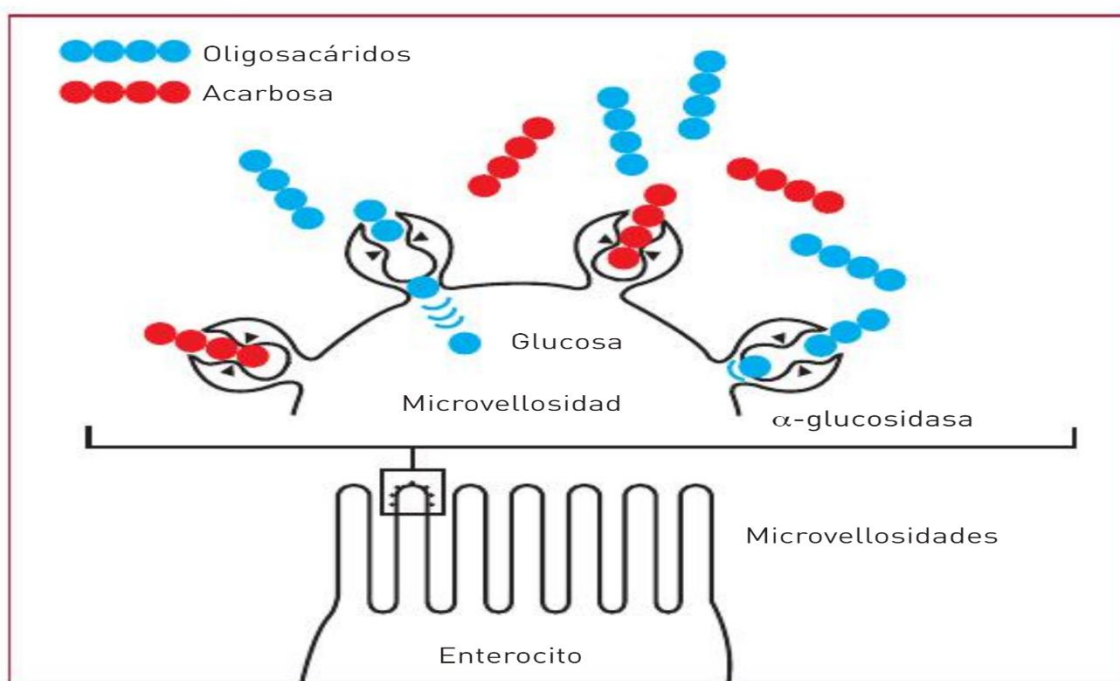
Se han desarrollado tres Inhibidores de Alfa-Glucosidasas (IAG), que son Acarbosa,

Miglitol y Voglibosa que solo ha sido comercializada en Japón.

La Acarbosa tiene una estructura similar a los oligosacáridos obtenidos de la digestión del almidón y que bloquea la enzima alfa glucosidasa receptora de forma reversible por 4 a 6 horas, provocando así que apenas se absorba el 1% de los oligosacáridos consumidos. El Miglitol es un derivado de la desoxinogirimicina, que es de una estructura similar a los monosacáridos, y que absorbe a más del 50% de los transportadores intestinales de glucosa. Ambos se administran tres veces al día regularmente antes del desayuno, almuerzo y cena.

Figura No. 21

Mecanismo De Acción De Inhibidores De La Alfa Glucosidasas



Fuente: Menéndez Barrio y Novials, (2016)

Actúan inhibiendo de manera competitiva, las enzimas alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarasas, dextrinasas y glucoamilasas) que se encuentran presentes en las microvellosidades de los enterocitos, el resultado es un retraso en la digestión de los hidratos

de carbono, lo que se traduce en una reducción de los picos glucémicos posprandiales.

Fármacos con acción incretínica

Efecto Incretina. El termino hace referencia por sus siglas en inglés (INtestinal SeCRETion no INsulin) y llamando así al efecto inducido al momento en que se da la ingesta oral de glucosa (a través de administración de glucosa anhidra), aumentando la estimulación de la insulina de una manera más potente, que la administración de una cantidad equivalente de glucosa por vía intravenosa. Se descubrió que este fenómeno se debía a la estimulación tras la ingesta de dos péptidos siendo el primero el péptido similar a al glucagón GLP1 por sus siglas en inglés (Glucagón Like Peptide-1) y el Péptido Insulinotrópico dependiente de Glucosa GIP por sus siglas en inglés (Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide) ambos estimulan la secreción de insulina a través de un receptor específico de en las células Beta.

El GLP es un péptido secretado y producido por las células K intestinales (duodeno y yeyuno proximal) mientras que GLP1 se sintetiza en las células L del intestino (íleon distal y colon), en las células alfa del islote pancreático y en algunas áreas neuronales, principalmente la región hipotalámica. Se cree que los efectos de las incretinas son responsables de hasta el 60% de liberación de insulina postprandial, el efecto potenciador de la secreción de insulina se realiza de acuerdo con la concentración de glucosa que está en cada momento. Se ha

demostrado que en la diabetes tipo 2 el efecto de la incretina esta disminuido.

Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa 4 (IDPPIV). Los IDPPIV son fármacos que cuando son administrados por vía oral, bloquean la degradación de las hormonas incretinas, este aumento endógeno de hormonas activas que son responsables de la función glucorreductora, como la estimulación de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, la inhibición de la secreción de insulina dependiente de la glucosa, la inhibición de la secreción de glucagón, que reduce la producción hepática de glucosa, e incluso ayuda en la conservación de la masa de células Beta a través de la inhibición de la apoptosis y el aumento de la proliferación celular.

La eficacia de los IDPPIV en el control glucémico se ha demostrado con la Sitagliptina una disminución media de las concentraciones de hemoglobina glicosilada del 0.65% después de 12 semanas de tratamiento, un 1% a las 30 semanas de tratamiento, El tratamiento con Saxagliptina demostró una disminución media de 0.43% a 1.17% y la Vildagliptina con una concentración media de 1,4% después de 24 semanas de tratamiento.

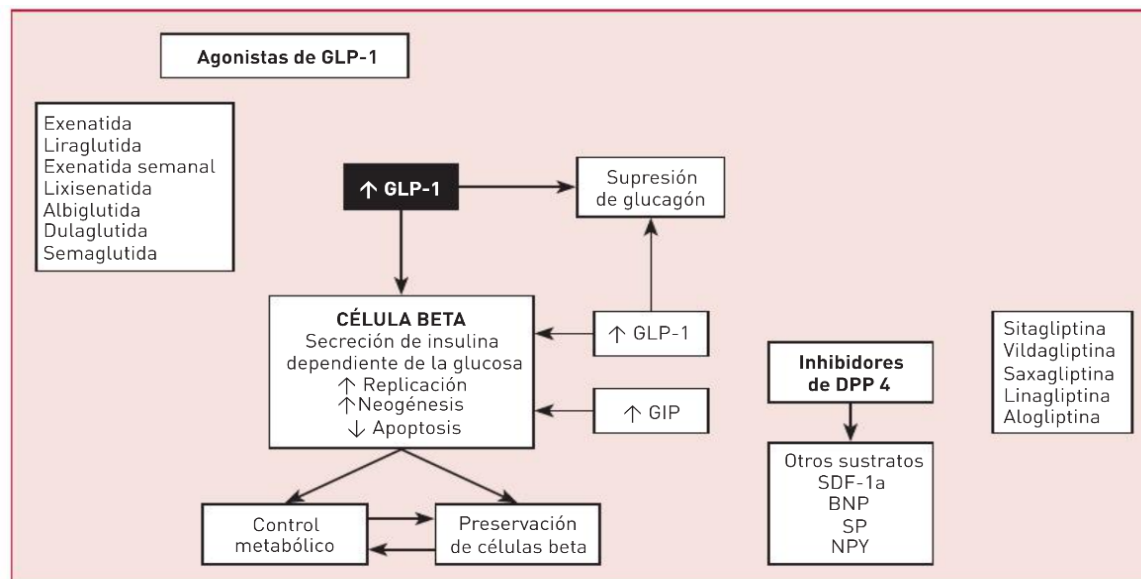
Agonistas del receptor de GLP1 (AgGLP1)

Los AgGLP1 aportan grandes ventajas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, de todos los efectos que producen, los más importantes desde el punto de vista de la práctica clínica se relacionan con su capacidad de reducir el valor de hemoglobina glicosilada, además en el caso de los agonistas estos si inducen a la pérdida de peso y actúan sobre la glucosa

post prandial sin riesgo a una hipoglucemia

Figura No.22

Acción de los agonistas de GLP1



Fuente: Menéndez, Barrio y Novials, (2016)

Los agonistas de GLP1 mantienen la GLP1 suprimiendo la secreción de glucagón esto causa de manera directa que la GLP-1 y GIP en la célula Beta que se favorezca la replicación de insulina y neogénesis además de formar un protector en la célula Beta

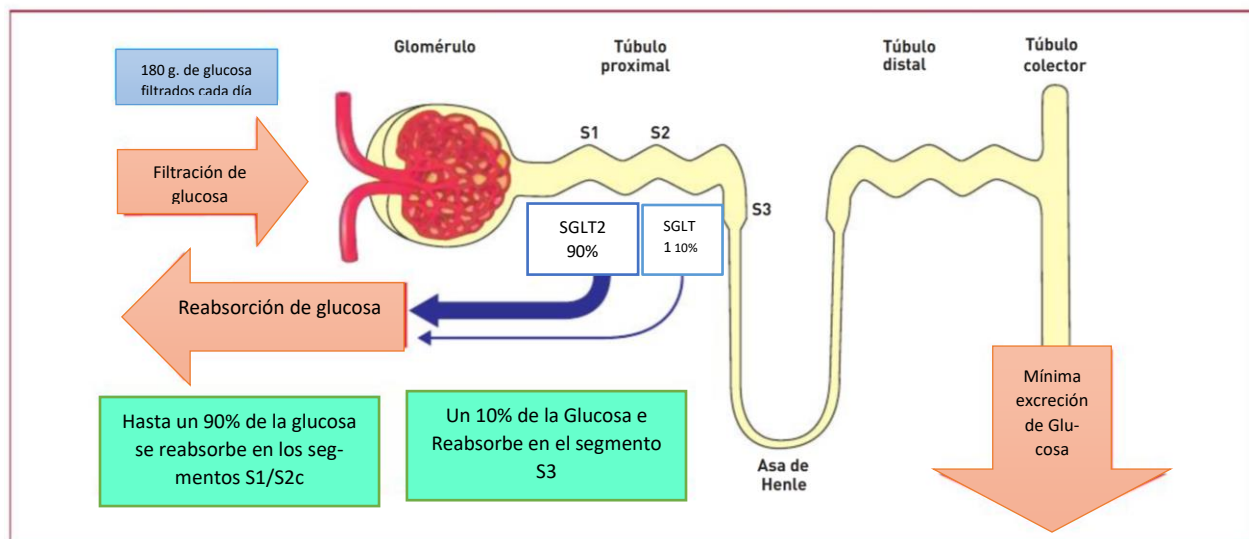
Inhibidores De SGLT2 (Transportador De Sodio-Glucosa)

La reciente incorporación de los fármacos ISGLT2 cuyo mecanismo de acción es distinto a la insulina, disminuye la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal de riñón permitiendo que sea excretado a través de la orina. Constituye una alternativa para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 ya sea en monoterapia o con un tratamiento combinado, los datos han demostrado que la Empagliflozina, reduce la mortalidad cardio

vascular y la mortalidad en general en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Figura No.23

Mecanismo De Acción De Los Inhibidores SGLT2



Fuente: Menéndez, Barrio y Novials (2016, p. 362)

La glucosa excretada por el riñón es reabsorbida a nivel del túbulo proximal por los transportadores SGLT siendo el SGLT1 el encargado de la reabsorción del 10% de la cantidad total de la glucosa en cuanto al SGLT2 es el encargado del 90% de esta reabsorción, los inhibidores de las SGLT2, bloquean estos canales transportadores, lo que evita la mayoría de la reabsorción de la glucosa

Terapia Dual

Generalmente el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 es con monoterapia, pero si no se consigue alcanzar o mantener el objetivo individualizado de la hemoglobina glicosilada, se debe añadir un segundo fármaco oral o insulina basal. Se recomienda que los fármacos tengan un mecanismo de acción diferente y se deje hasta la dosis efectiva que es inferior a la dosis máxima del fármaco, cualquier adhesión de un segundo fármaco debe asociarse con una reducción de la hemoglobina glicosilada en un 1%, en caso contrario si no un cambio se debe

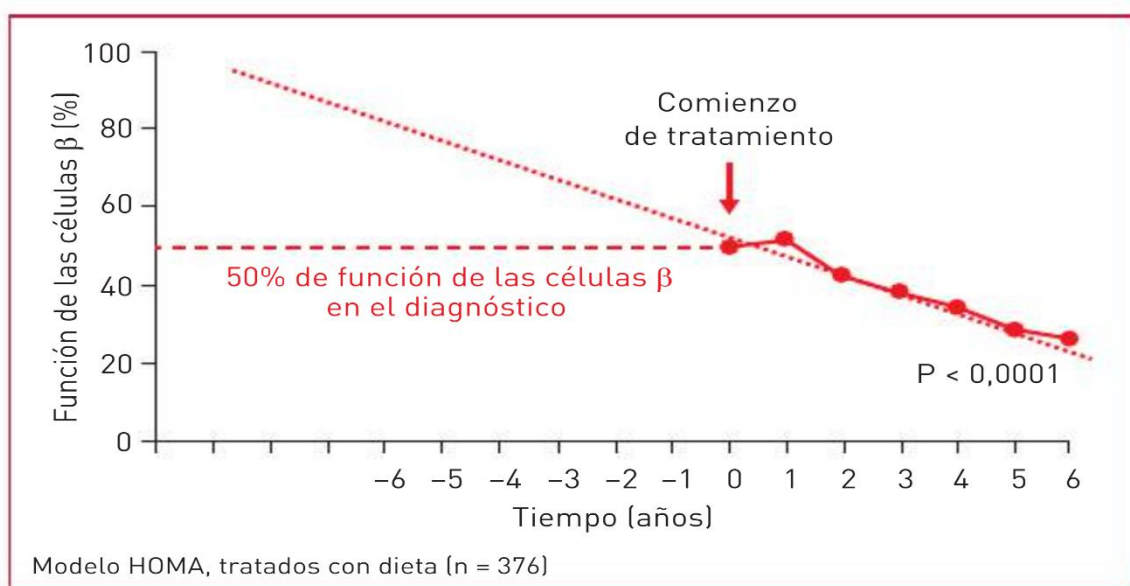
considerar al paciente no sensible se debe suspender el segundo fármaco y probar con un fármaco distinto que tenga otro mecanismo de acción diferente.

Insulinoterapia

Se ha demostrado que en la diabetes mellitus tipo 2, si bien la insulinoresistencia es más prevalente y ocurre precozmente en las personas con DM2, sin embargo, ya para el momento del diagnóstico la producción de insulina parece haberse reducido aproximadamente en un 50%.

Figura No. 24

Función De Las Células Beta En Porcentaje Al Momento De Ser Diagnosticados Con Diabetes Mellitus Tipo 2



Fuente: Menéndez, Barrio y Novials, (2016)

Evaluación de la función de las células Beta por medio del modelo HOMA al momento del diagnóstico de DM2 y su disminución a lo largo del tratamiento con monoterapia en 376 sujetos evaluados.

Esta reducción da a conocer que la respuesta secretora de insulina es inadecuada, debido a la pérdida de la primera fase de secreción insulínica y un retardo en el pico de secreción, que origina la aparición de hiperglucemia posprandial como manifestación de la

reserva de producción endógena de insulina es la más progresiva.

En el tratamiento con monoterapia el 53% de los pacientes que iniciaron con sulfonilureas tuvieron que añadir insulina a los 6 años con una reducción muy considerable de su porcentaje de células Beta, se hace notorio que son muy escasos los pacientes que pueden mantener un buen control glucémico con monoterapia a mediano plazo, un tratamiento precoz de la DM2 que incluya la combinación de fármacos orales e insulina sería más eficaz.

En la terapia dual la aparición de nuevas clases farmacológicas para el tratamiento de la DM2 ha hecho que el papel de la insulina en éste haya cambiado y que ya no surjan de forma tan importante los 2 aspectos más negativos de la insulino terapia, que son el aumento de peso y el riesgo de una hipoglucemia.

Complicaciones

“Cuando la glucemia no es controlada de manera adecuada durante periodos prologados, los vasos sanguíneos de muchos tejidos del organismo comienzan a alterarse y experimentaran cambios estructurales, con el posterior deterioro de sangre a los tejidos, característicos de la diabetes, Los mecanismos exactos que inducen las lesiones tisulares de la diabetes no se conocen por completo, pero es probable que se deba a los numerosos efectos que la hiperglucemia y otras anomalías metabólicas ejercen sobre. Las proteínas de las células endoteliales y del músculo liso vascular, así como a otros tejidos” (Hall, 2016 Las complicaciones sufridas se indican en la figura No. 25

Figura No. 25*Complicaciones De la Diabetes tipo 2*

Oftalmológicas	Renales	Neurológicas	Gastrointestinales	cardiovasculares
<ul style="list-style-type: none">• retinopatía diabética• edema macular• Rubeosis de iris• Glaucoma• Cataratas	<ul style="list-style-type: none">• proteinuria• Nefropatía de fase terminal• acidosis tubular renal	<ul style="list-style-type: none">• polineuropatía• Polirradiculopatía• mononeuropatía• neuropatía autonómica	<ul style="list-style-type: none">• gastroparesia• diarrea y estreñimiento	<ul style="list-style-type: none">• coronopatía• insuficiencia cardiaca congestiva• vasculopatía periférica

Fuente (Harrison 2018)

Vitamina D

La vitamina D es un esteroide liposoluble, que se sintetiza en la membrana de las células de la epidermis y la dermis gracias a la absorción de los fotones procedentes de los rayos ultravioleta B (UVB) del sol de longitud de onda entre 290 y 315 nanómetros (nm), y en menor proporción (un 10%), mediante la ingesta de alimentos que la contienen, o están suplementados con ella. (Sevillano Segura, 2016, p. 3)

Esta vitamina posee una estructura molecular esteroidea, derivada del colesterol; en su forma activa es capaz de intervenir en la regulación de la actividad de múltiples líneas celulares. Su actividad viene determinada por la presencia en estas células de Receptores para la Vitamina D (VDR por sus siglas en inglés). (Cucalón, Blay, Zumeta, y Blay, 2019, p. 69)

La Vitamina D se considera tanto una vitamina como una hormona. Es una vitamina porque debe ser ingerida cuando su síntesis endógena es insuficiente, y es una hormona esteroidea debido a que se presenta como un esteroide básico, el cual debe ser transformado a su metabolito activo. El término Vitamina D agrupa a distintas moléculas, que incluyen a la Vitamina D2 (ergocalciferol) que aparece en las plantas y D3 (colecalfiferol) que se encuentra en los animales. (Mateo Pascual, 2015, p. 23).

La vitamina D se considera más una hormona que una vitamina, y es la hormona más importante implicada en la homeostasis de iones minerales especialmente del calcio, esta vitamina es transportada por una α -globulina llamada "proteína de unión a vitamina D". (Gómez Villalba, 2015, p. 31)

Recientemente se ha puesto de manifiesto la presencia del Receptor de Vitamina D (VDR) en casi todos los tejidos humanos capaces de regular la expresión de múltiples genes. Esta enorme dispersión de receptores hace que la actividad biológica no se centre solo en la regulación del metabolismo fosfocálcico, sino que se trate de un sistema mucho más complejo, que interviene en procesos de síntesis y liberación de hormonas, regulación de funcionalidad del sistema inmune o en procesos de proliferación y diferenciación celular, entre otros.

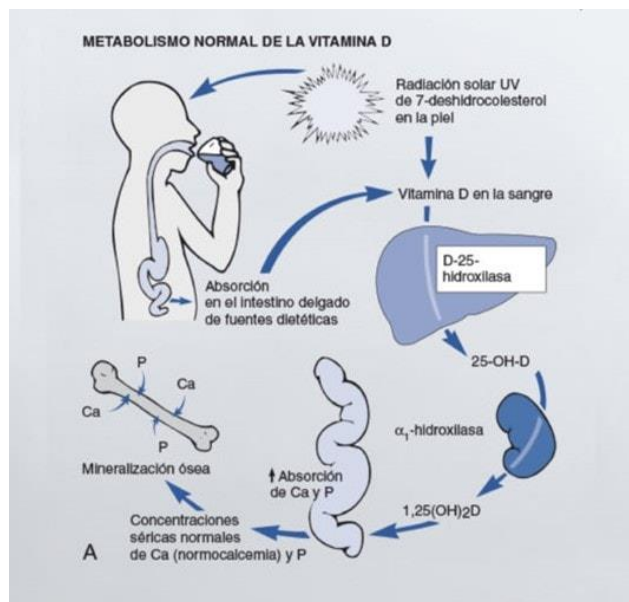
(Cucalón, Blay, Zumeta y Blay, 2019, p. 69)

Metabolismo De La Vitamina D

La vitamina D₂ (ergocalciferol) es sintetizada en la piel por la radiación ultravioleta (UV) a partir de ergosterol, y la vitamina D₃ (colecalfiferol) se sintetiza en la piel por radiación UV del 7-deshidrocolesterol. La vitamina D₃ y sus metabolitos hidroxilados son transportados en el plasma unidos a una globulina específica, la Proteína Fijadora de la Vitamina D (DBP, por sus siglas en inglés; Vitamin D Binding Protein). El colecalfiferol también se encuentra en la dieta, donde su absorción se asocia con la absorción de grasas. La vitamina D absorbida es transportada al hígado en quilomicrones y se libera en el hígado, donde es hidroxilada en la posición 25 por una hidroxilasa conocida como CYP2R1, formando Calcidiol (25-hidroxicolecalciferol; 25[OH]D₃). (Baynes y Dominiczak, 2019, p. 1995)

Figura No. 26

Metabolismo Normal De La Vitamina D



Fuente: Elsevier, 2017.

La vitamina D es producida a partir de 7-deshidrocolesterol en la piel o es ingerida en la dieta. En el hígado se convierte en 25(OH)D y en el riñón en 1,25-dihidroxitamina D –

1,25(OH)₂D, la forma activa de la vitamina. La 1,25(OH)₂D regula la maduración y función de los osteoclastos, en los osteoblastos y potencia la absorción intestinal de calcio y fósforo.

La vitamina D es transportada al hígado unida a una DBP llamada α 1 -globulina plasmática, en donde se convierte en 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) por la acción de una CYP (por su nombre en inglés: *cytochrome P*) 25-hidroxilasa. En el riñón, la 25(OH)D se convierte en 1,25(OH)₂D mediante la acción de la enzima α 1 -hidroxilasa, siendo esta, la forma que tiene mayor actividad biológica. (Elsevier, 2017, párrafo 5)

“La 1,25(OH)₂D inhibe la actividad de la α 1 -globulina plasmática por retroalimentación, mientras que una disminución de calcio o de fósforo sérico activan dicha enzima”. (Elsevier, 2017, párrafo

Calcidiol

Es la principal forma de almacenamiento de la vitamina D y se encuentra en el hígado y en la circulación. El hígado convierte a la vitamina D₃ en calcidiol y lo libera a la sangre en donde se une a la DBP α 1 -globulina plasmática, siendo esta unión Calcidiol-DBP, la principal forma de almacenamiento de Vitamina D. La tasa de hidroxilación del Calcidiol está regulado por su contenido hepático. Una proporción significativa de calcidiol está sujeta a circulación enterohepática, se excreta en la bilis y se reabsorbe en el intestino delgado. De este modo, una alteración de la circulación enterohepática puede llevar a deficiencia de vitamina D. (Baynes y Dominiczak, 2019, p. 1995)

Calcitriol (1 α ,25-Dihidroxicolecalciferol, 1,25[OH]₂D₃)

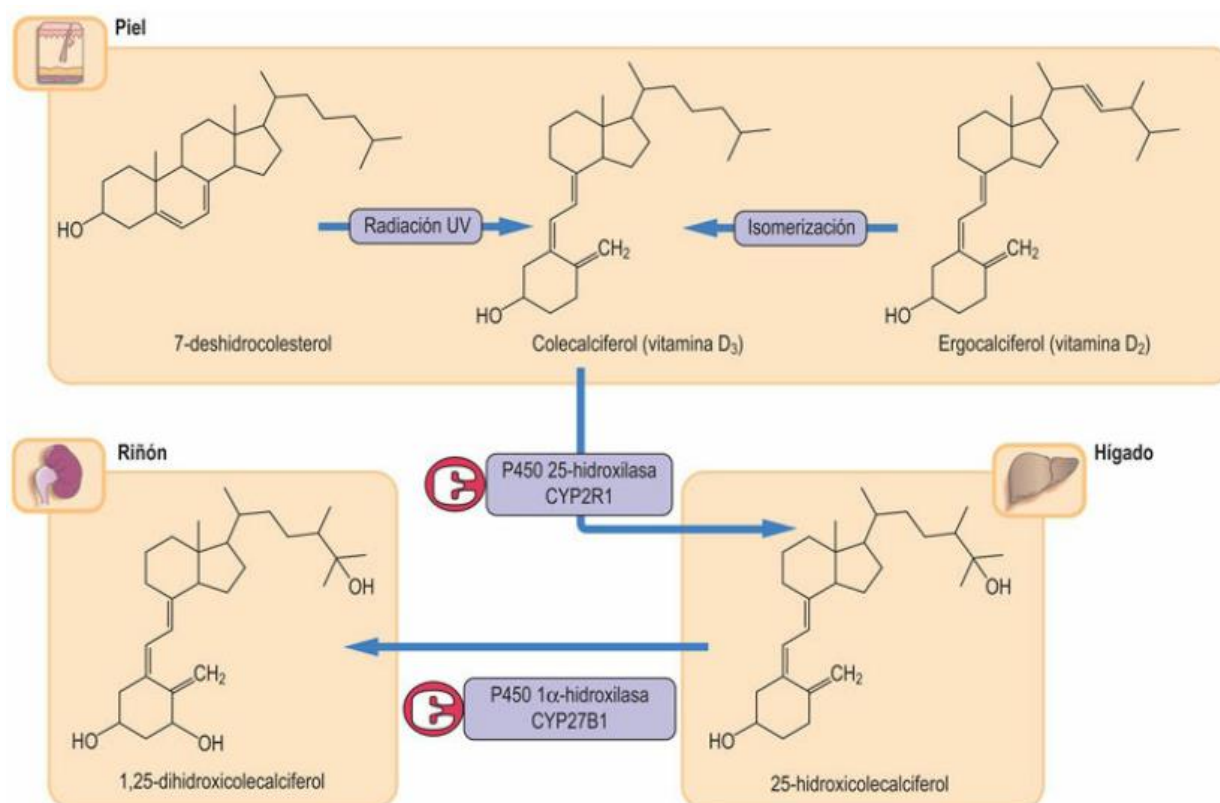
“Es la forma más potente de Vitamina D, se forma en los túbulos renales cuando el calcidiol se hidroxila en la posición 1 mediante la acción de la enzima CYP27B1”. (Baynes y Dominiczak, 2019, p. 1995)

Baynes y Dominiczak en 2019 indicaron que el **calcitriol** es el más potente de los metabolitos de la vitamina D. La 1 α -hidroxilasa está estimulada por la Hormona

Paratiroidea (PTH), por concentraciones séricas bajas de fosfato o calcio, y por la calcitonina y los estrógenos, así como por un déficit de vitamina D. La actividad de la 1α -hidroxilasa es inhibida por retroalimentación por el calcitriol, la hipercalcemia, la hiperfosfatemia y una PTH baja. (p. 1995)

Figura No. 27

Metabolismo De La Vitamina D



Fuente: Baynes y Dominiczak, 2019

La vitamina D se sintetiza principalmente en respuesta a la acción de la luz solar sobre la piel; un pequeño componente procede de la dieta. Es esencial la normalidad de las funciones hepática y renal para la formación de Calcitriol. La concentración plasmática de calcio controla el nivel de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mediante la PTH. Obsérvese que las hidroxilasas implicadas en el metabolismo de la vitamina D pertenecen a la superfamilia del citocromo P450. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1,25$ -dihidroxicolecalciferol, calcitriol; 25 -hidroxicolecalciferol, calcidiol, $25(\text{OH})\text{D}_3$. (Baynes y

Dominiczak, 2019, p. 1995)

El calcitriol se transporta en el plasma unido a DBP. En el epitelio intestinal, y de manera análoga a otras hormonas esteroideas, se une a un receptor citoplásmico. El receptor forma heterodímeros con el receptor retinoide X (RXR) y este complejo se transfiere al núcleo, donde induce expresión génica. La vitamina D regula el aumento del transportador intracelular calbindina D y de la bomba de calcio PMCA1b, en el canal intestinal de calcio TRPV6, aumentando así, el transporte de calcio desde los enterocitos al plasma. El calcitriol, junto con la PTH, estimula la reabsorción ósea por los osteoclastos. Esto aumenta las concentraciones séricas de calcio y fosfato. La deficiencia de calcitriol altera la mineralización del osteoide de nueva formación como consecuencia de la disminución de la disponibilidad de calcio y de fosfato y de una menor función osteoblástica, lo que da lugar a raquitismo en los niños y osteomalacia en los adultos.

(Baynes y Dominiczak, 2019, pp. 1995-1996)

Proteína De Unión A La Vitamina D:

También llamada α 1 -globulina plasmática o GC Globulina, es la proteína responsable del transporte de todos los metabolitos de la vitamina D. Solo una fracción de esta vitamina, circula en el suero como un esteroide libre o biodisponible y tiene fácil acceso al compartimiento intracelular. Las células tubulares proximales expresan megalina, lo que permite la recaptación de DBP y sus ligandos, lo que evita la pérdida urinaria de vitamina D. (Bouillon y Pauwels, 2018, párrafo 1)

Receptores De La Vitamina D (VDRs)

Los **VDRs** median la mayor parte de las acciones de la vitamina D en vertebrados superiores. Los VDRs se localizan de modo predominante en el núcleo de las células, donde actúan como factores de transcripción regulando la expresión/transcripción de genes (vías genómicas) que controlan funciones biológicas específicas de tipo

celular. Además, una pequeña proporción de los VDRs se encuentran en el citosol, donde modulan varias enzimas y vías de señalización (vías no-genómicas). (Nurcamin, 2020, párrafos 1-2)

Ligandos De Los VDRs

“El ligando principal de los VDRs es el calcitriol, el cual es considerado una hormona pleiotrópica con numerosas acciones reguladoras en el organismo, que incluyen: la regulación de los niveles de calcio y fosfato, y la biología y mineralización ósea”. (Nurcamin, 2020, párrafo 3)

Clasificación De Los VDRs

Los VDRs son miembros de la superfamilia de Receptores Nucleares (NR) y pertenecen a la subfamilia NR1, a su vez, en base a su afinidad por el ligando y a su modo de acción, están clasificados como receptores endocrinos de Clase II, formando heterodímeros con el Receptor De Ácido Retinoico (RXR, por sus siglas en inglés, Retinoic X Receptor). (Nurcamin, 2020, párrafos 4-5)

Estructura e Interacciones De Los VDRs

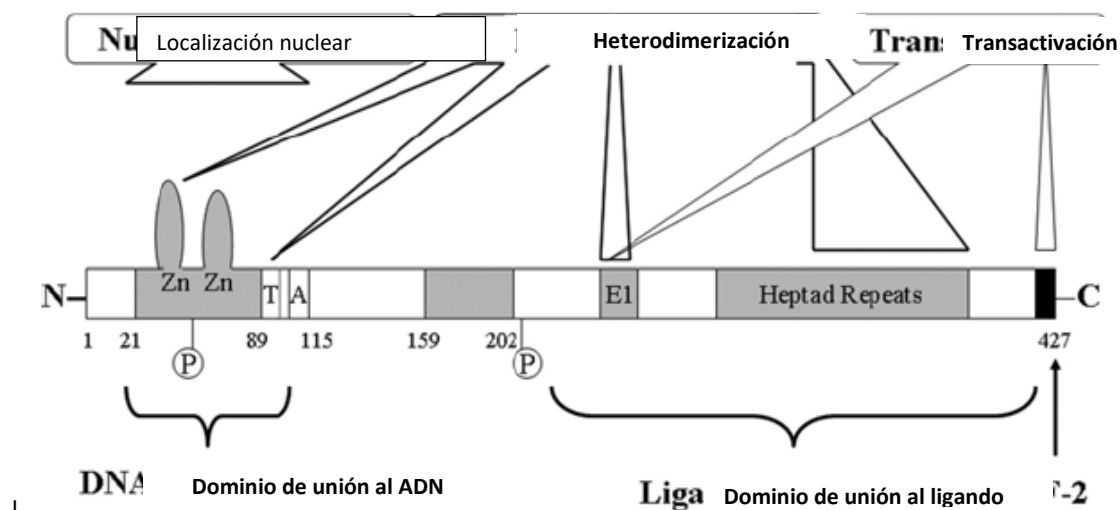
Los VDRs constan de diversas regiones bien definidas que son: 1) *Dominio De Unión A Ligando* (LBC, por sus siglas en inglés, Ligand Binding Domain), 2) *Regiones De Heterodimerización Con el RXR*, 3) *Dominio De Unión Al DNA* (DBD, por sus siglas en inglés, DNA Binding Domain) y 4) *Lugar De Unión A Proteínas Nucleares Correguladoras Del Complejo Transcripcional Que Modulan El Nivel De Transcripción De Los Genes Diana*. (Panizo, 2009, p. 34)

Dominios Funcionales De Los VDRs

En el año 2009 Panizo indicó que el VDR posee dos extremos, en el extremo C-terminal se encuentra el LBD, responsable de la alta afinidad del receptor con el calcitriol, el VDR también puede unirse al Calcidiol y a la $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, pero lo hace con

una afinidad 100 veces menor. La región A del DBD es vital para la correcta unión del VDR a la vitamina D. Además, en el extremo C-terminal también se ubica el Dominio De Activación De La Función-2 (AF-2, por sus siglas en inglés, Activation Function-2), cuya activación está implicada en la rápida translocación del VDR desde el citoplasma al núcleo a través de los microtúbulos. (p. 35)

En el extremo N-terminal se encuentra el DBD que posee los motivos de unión al ADN y que contiene dos dedos de Zinc que consisten en un complejo tetraédrico formado por 4 cisteínas con una molécula de zinc que crea un lazo que estabiliza la unión con el ADN, el primer dedo de Zinc se encarga de que el VDR pueda interactuar con alta afinidad con secuencias génicas específicas del ADN de la vitamina D llamadas Elementos De Respuesta A La Vitamina D (VDREs, por sus siglas en inglés, Vitamin D Response Elements) y el segundo dedo de Zinc permite que el VDR actúe como un heterodímero, uniéndose al RXR, lo que resulta en variaciones en los tres dominios de heterodimerización, que induce un cambio conformacional en el VDR esencial para las funciones transactivadoras o transrepositoras de este receptor. (Panizo, 2009, p. 35)

Figura No. 28*Representación Del Receptor De La Vitamina D*

Fuente: Panizo, 2009

Dominios funcionales del receptor de la vitamina D (VDR): 1. Dominio de unión al DNA con función de localización nuclear y heterodimerización, 2. Dominio de unión a ligando responsable también de la y de la transactivación del receptor. (Panizo, 2009, p. 34)

Expresión De Los VDRs

Aunque los VDRs están ampliamente distribuidos en el organismo, se expresan mayoritariamente en los tejidos involucrados en la regulación de la homeostasis del calcio y el fósforo (intestino, huesos, riñones y glándulas paratiroides). También pueden encontrarse en otros tipos de células, como los fibroblastos dérmicos y de diversos órganos, los queratinocitos de la piel, células epiteliales y numerosos tipos de células inmunitarias. (Nurcamein, 2020, párrafos 11-12)

Funciones Principales De Los VDRs

Las funciones de los VDRs son clave para el desarrollo, el metabolismo y la homeostasis general del organismo. Clásicamente, se ha considerado que los VDRs median los efectos de la vitamina D sobre la absorción intestinal del calcio y el

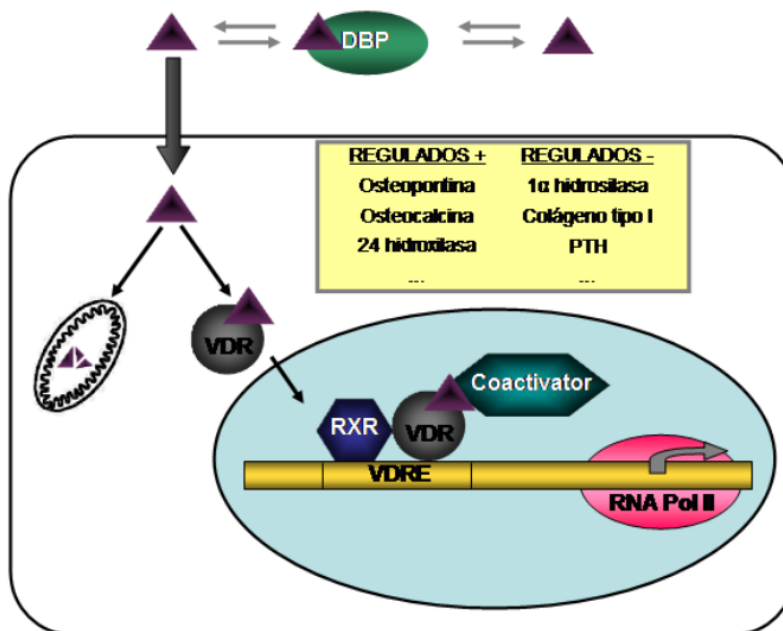
mantenimiento del tejido óseo. Además, VDR/vitamina D tienen un papel relevante en el control de varias funciones y procesos del sistema inmune y de la división celular, habiéndose propuesto una acción protectora antitumoral a diversos niveles (antiproliferativa, anti-angiogénica, anti-invasiva...) frente a varios tipos de cánceres. (Nurcamin, 2020, párrafos 13-14)

Acción Genómica De La Vitamina D A Través Del VDR

Panizo indica que la magnitud de respuesta del VDR regulada por el Calcitriol depende de diferentes factores: la accesibilidad del ligando, el contenido de VDR, modificaciones genéticas y postraduccionales, y disponibilidad y estado de activación de los correguladores. Cuando el Calcitriol se une al VDR, sufre un cambio conformacional que permite que el receptor sea translocado al núcleo, en donde forma un heterodímero con el RXR, que se une a las regiones promotoras de genes específicos en los tejidos diana, los VDREs, formando complejos con proteínas adicionales coactivadoras y correpositoras de la transcripción de manera que puede incrementar o disminuir la expresión de los genes diana. (2009, p. 36)

Figura No. 29

Acción Genómica De La Vitamina D A Través Del VDR



Fuente: (Panizo, 2009, p. 36)

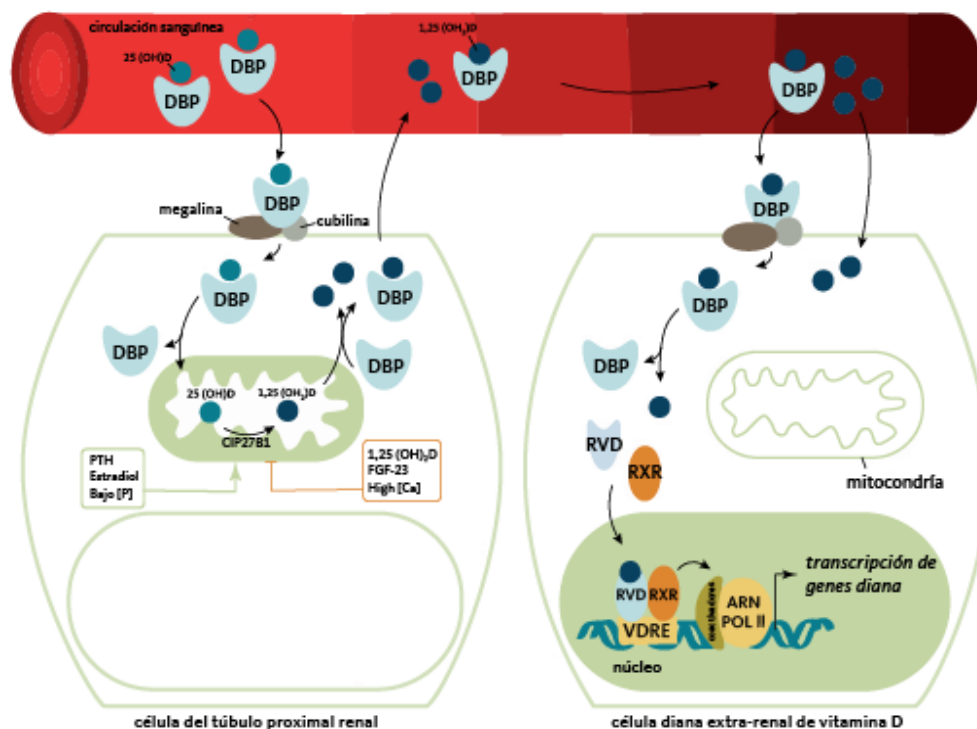
El metabolito activo de la vitamina D (1,25(OH)₂D₃) entra en las células diana por difusión pasiva y puede ser degradado o unirse al VDR que entra al núcleo y tras heteromerizar con el RXR, activará o inhibirá la expresión de los genes diana que contienen VDREs.

Mecanismos De Acción De La Vitamina D

El Linus Pauling Institute en el año 2019 indicó que la mayoría de las acciones de la vitamina D son mediadas a través del VDR. Al entrar al núcleo de una célula, la 1 α ,25-dihidroxitamina D se une al RVD y recluta al RXR. En presencia de 1 α ,25-dihidroxitamina D, el complejo RVD/RXR se une a los VDREs e inicia una cascada de interacciones moleculares que modulan la transcripción de genes específicos. Miles de VDREs han sido identificados a través del genoma, y se piensa que la activación del RVD por la 1 α ,25-dihidroxitamina D directamente y/o indirectamente regula de entre 100 a 1,250 genes. (Párrafo 14)

Figura No. 30

Conversión a la forma activa de Vitamina D y regulación de la expresión de genes mediada por RVD



Fuente Linus Pauling Institute, 2019.

Nota: Mecanismos de acción. La 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) es la principal forma de vitamina D circulante. La mayoría de las moléculas 25(OH)D y 1 α ,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D) se transportan unidas a la proteína de unión a la vitamina D y entran a las células a través del complejo megalina/tubulina. En las células renales, la 1 α -hidroxilasa (CIP27B1) cataliza la conversión de 25(OH)D en 1,25(OH)₂D. La PTH, el estradiol y las concentraciones bajas de fósforo estimulan esta reacción, mientras que el 1,25(OH)₂D, el factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF-23), y la alta concentración de calcio la inhibe. 1,25(OH)₂D ingresa a la circulación y se transporta a los tejidos diana extra-renales, donde puede regular la expresión de genes. En el núcleo de las células diana, el 1,25(OH)₂D se une al VDR, que se heterodimeriza con el RXR. VDR-RXR se une a los VDREs en el promotor de los genes diana de la vitamina D.

Valores Óptimos De Vitamina D En Sangre

Sociedades científicas entre ellas la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM), Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF, por sus siglas en inglés International Osteoporosis Foundation), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), entre otras, han acordado que las necesidades óptimas de colecalciferol son las que permiten mantener unos niveles séricos en torno a 30 ng/ml. Tal vez niveles más bajos de vitamina D puedan ser también considerados en el rango de la normalidad. La razón de establecer este punto de corte radica en que a partir de este nivel se consigue la máxima absorción intestinal de calcio y, por consiguiente, niveles más bajos de PTH, lo que minimiza el riesgo de hiperparatiroidismo secundario y, por tanto, de resorción ósea. (Blay, Cucalón y Zumeta, 2019, p. 75)

Existen otros puntos de vista acerca de los valores de referencia de la vitamina D, por ejemplo del Instituto de Medicina (IM) se centran en la población sana e indica que la concentración de 25OHD menor a 20ng/mL es consistente con resultados esqueléticos favorables y que un nivel mayor a 50ng/mL debería ser motivo de preocupación, mientras que en la Sociedad de Endocrinología se concentran en personas con alto riesgo de deficiencia de vitamina D, indicando que una concentración en sangre de 25OHD menor a 30ng/mL es deseable para obtener resultados esqueléticos óptimos, sin ningún límite superior. (Mitri y Pittas, 2014, pp. 206-207)

Cuadro No. 5*Pautas Para El Estado De Vitamina D Por Concentración De 25-Hidroxivitamina D En Sangre*

Corte, ng/mL	Instituto de Medicina	Sociedad de Endocrinología
<12	Deficiencia	Deficiencia
12-19	Insuficiencia	Deficiencia
20-29	Suficiencia	Insuficiencia
30-49	Suficiencia	Suficiencia
>50	Motivo de preocupación	Suficiencia

Fuente Mitri y Pittas, 2014

Nota; El Instituto de Medicina (IM) se centran en la población sana, mientras que en la Sociedad de Endocrinología se concentran en personas con alto riesgo de deficiencia de vitamina D

Requerimientos De Ingesta De Vitamina D

El informe de la IOM sobre ingestas dietéticas de referencia de calcio y vitamina D recomiendan 600 unidades internacionales por día de vitamina D para personas de 9 a 70 años y 800 unidades internacionales para personas mayores de 70 años, el uso crónico por encima de 4000 UI/día posee un potencial de efectos adversos. Por el contrario, la Sociedad de Endocrinología concluye que para elevar el nivel de 25OHD en sangre constantemente por encima de los 30 ng/mL, pueden ser necesarias ingestas de 1500 a 2000 UI/día. (Mitri y Pittas, 2014, p. 207)

Deficiencia De Vitamina D

La deficiencia de vitamina D se asocia con raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. El raquitismo se caracteriza por deformidades óseas y ensanchamiento de las muñecas y articulaciones costo-condrales y en lactantes puede producir un retraso en el cierre de las fontanelas y craneotabes. Los niveles bajos de vitamina D también estimulan la secreción de la PTH, la cual aumenta la reabsorción tubular de calcio, pérdida renal de fósforo

y disminución de la mineralización ósea. (González Carapia, 2021, pp. 16-17)

Patologías Asociadas A La Hipovitaminosis

Entre las acciones hormonales no solo se encuentra la relación con la PTH, sino que se conoce bien el mecanismo de interacción con la insulina, a la que estimula, además de disminuir la acción apoptótica de las células Beta pancreáticas mediada por citoquinas; por tanto, está relacionada con el síndrome metabólico, la diabetes mellitus y la diabetes gestacional. Así mismo se conoce su papel como modulador de la respuesta inmune, al estar presente en los receptores de las células inflamatorias y su capacidad para inhibir la proliferación de los linfocitos. Por tanto, puede desempeñar un papel en la inmunidad innata y adquirida y tener importancia en procesos patológicos como las enfermedades infecciosas (tuberculosis), inmunes como la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad de Crohn o la esclerosis múltiple. De igual manera parece tener un papel destacado en la enfermedad cardiovascular y la obesidad, en las que subyace una inflamación crónica. (Cucalón, Blay, Zumeta, y Blay, 2019, pp. 72-73)

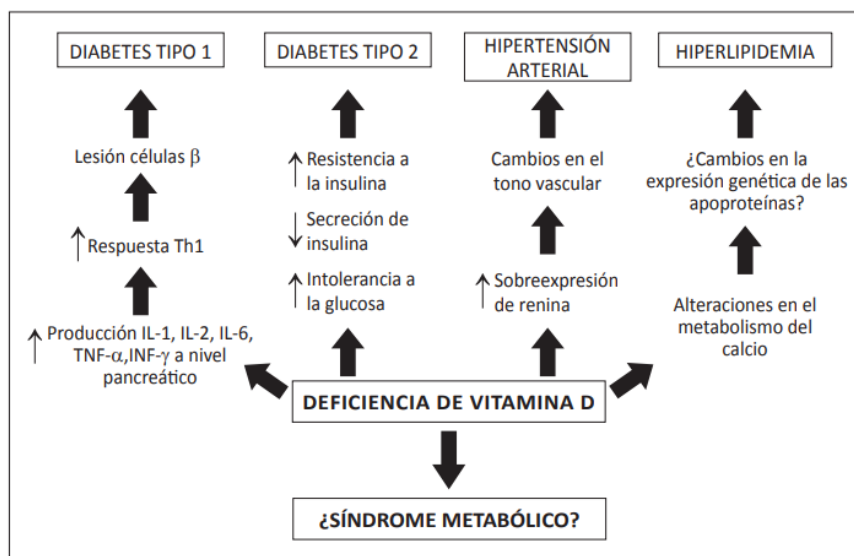
Deficiencia De Vitamina D Como Factor De Riesgo De Síndrome Metabólico

Está muy bien estudiado el rol de la vitamina D en el mantenimiento de homeostasis del calcio y del fósforo, bien sea por incremento en la absorción de calcio intestinal o por su actividad en el metabolismo óseo. Sin embargo, esta vitamina también ejerce efectos sobre el sistema inmunológico, microendocrino de la vasculatura y en la prevención de distintos tipos de cáncer. A nivel del sistema cardiovascular, se sugiere que la ingesta de vitamina D puede prevenir patologías, tales como la arterosclerosis, hipertensión arterial, resistencia a la insulina e hiperglucemia, que son factores de riesgo esenciales en la aparición del síndrome metabólico, siendo estas acciones no clásicas de la vitamina D. (Cruces, Querales, Rojas y Sánchez, 2010, p. 1312)

Cruces et al asociaron fuertemente a la vitamina D con factores de riesgo individuales que condicionan el síndrome metabólico. Diversas investigaciones sugieren una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la presencia de síndrome metabólico, siendo consistente con los numerosos efectos que ejerce esta vitamina sobre una gran cantidad de tejidos. Estos mismos estudios reportan una probabilidad 54% más baja de padecer síndrome metabólico en individuos con niveles de vitamina D adecuados y un aumento de aproximadamente tres veces la prevalencia de síndrome metabólico en individuos vitamina D- deficientes. (2010, p. 1316)

Figura No. 31

Papel De La Vitamina D En El Desarrollo De Los Factores De Riesgo Que Condicionan El Síndrome Metabólico



Fuente: Cruces et al, 2010,

Asociación Entre La Vitamina D Y La Diabetes Tipo 1

En el año 2014 se establecieron algunos efectos de la vitamina D en la fisiopatología de la diabetes tipo 1 que incluyen, cambios en la destrucción inmunomediada, pero también en la propia célula Beta pancreática, que puede estar mediada indirectamente por el efecto de la vitamina D sobre la homeostasis del calcio. También se

informó que polimorfismos específicos del receptor de vitamina D interactúan con el alelo HLADRB1, que predispone a la diabetes tipo 1. En los seres humanos este tipo de diabetes se ha relacionado inversamente con la radiación ultravioleta B y la altitud, lo que sugiere que la baja síntesis de vitamina D puede ser importante en la patogenia de dicha enfermedad. En un estudio de cohortes de nacimiento realizado en Finlandia se demostró que los niños que ingerían las dosis recomendadas de vitamina D (2000 UI/día) tenían un riesgo menor de padecer diabetes tipo 1 en comparación con aquellos que recibían una dosis menor a la recomendada de esta vitamina, en base a esto concluyeron que la suplementación en la primera infancia con dosis recomendadas de vitamina D disminuye el riesgo de padecer Diabetes. Además de lo antes mencionado, Sorensen et al informaron que una concentración sérica materna más baja de 25 OHD durante el embarazo se asocia a un mayor riesgo de padecer Diabetes tipo 1 de inicio en la infancia, lo que sugiere que la exposición intrauterina a dicha vitamina también puede ser importante en la patogenia de la diabetes. (Mitri y Pittas, p. 221)

En el 2010 Cruces et al indicaron que la vitamina D inhibe la proliferación y la función citotóxica de los linfocitos T. Cuando se añade a cultivos de células mononucleares periféricas (PMBCS), el 1,25-(OH)₂ D₃ disminuye la proliferación y la síntesis de inmunoglobulinas y de citoquinas, que incluyen a la interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interferón- γ (IFN-γ), lo que implica una regulación de la respuesta de los linfocitos T-helper 1 (Th1). Sin embargo, la 1,25-(OH)₂ D₃ también promueve la producción de IL-4, IL-5 e IL-10, con lo cual promueve la activación de la respuesta de los linfocitos T helper 2 (Th2). Gracias a este cambio de respuesta de las células T, se protege a las células Beta de la lesión pancreática orquestada por las citoquinas de la respuesta Th1. El 1,25-(OH)₂ D₃ tiene la capacidad de disminuir la actividad presentadora de antígenos de los macrófagos hacia los linfocitos mediante la reducción de la expresión de moléculas del complejo mayor de

histocompatibilidad tipo II (MCH-II) en la superficie celular. Además, podría proteger contra el desencadenamiento de la diabetes tipo 1, a través del estímulo y reclutamiento de las células T reguladoras CD4+ y CD8+ en el sitio de la lesión pancreática. Todas estas acciones en conjunto, tiene como objetivo disminuir la respuesta inflamatoria y la inmunidad mediada por células propias de esta enfermedad. (p. 2315)

Asociación Entre La Vitamina D Y La Diabetes Tipo 2

Debido al efecto de la vitamina D sobre las células Beta pancreáticas, la sensibilidad a la insulina y la inflamación sistémica, esta vitamina juega un papel importante en el riesgo de Diabetes Mellitus tipo 2. Según estudios preclínicos, la vitamina D parece desempeñar un papel regulador en la secreción de insulina, la supervivencia de las células Beta pancreáticas y el flujo de calcio dentro de dichas células. La deficiencia de vitamina D afecta la secreción de insulina mediada por glucosa en ratones, también puede tener un efecto directo al unirse al receptor VDR que se expresa en las células Beta pancreáticas, los ratones que no poseen un VDR funcional, expresan insulina deteriorada, reduciendo así, la cantidad de insulina almacenada. La activación de la vitamina D mediada por la 25(OH)D-1 α -hidroxilasa también ocurre dentro de las células Beta, lo que permite un efecto paracrino importante de la 25-hidroxitamina D circulante. Esta vitamina regula la concentración de calcio extracelular y su flujo a través de la célula Beta, cabe mencionar que la secreción de insulina es un proceso dependiente de calcio, debido a esto, cualquier alteración en el flujo de calcio, podría alterar su secreción. La vitamina D también regula la función de la Calbindina, que es una proteína que modula la liberación de Insulina estimulada por la despolarización a través de la regulación de calcio intracelular. (Mitri y Pittas, 2014, pp. 208-209)

Diversos estudios observacionales transversales, entre los que se encuentra una cohorte realizada por la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES, por sus siglas en inglés) han informado una asociación inversa entre el estado de la vitamina D y la diabetes prevalente, pero debido a las limitaciones que presentan los estudios transversales,

no se ha podido establecer la causalidad.

En un estudio de casos y controles realizado en Finlandia, el cual incluyó 2 cohortes, los participantes en el cuartil más alto de 25 OHD (con valores en promedio de 27,6 ng/mL) tenían un riesgo 40% menor de desarrollar diabetes tipo 2. Song et al incluyeron 21 estudios y un total de 76,000 participantes, detectando un riesgo 38% menor de desarrollar diabetes tipo 2 en el tercil más alto de 25OHD en comparación con el tercil más bajo. (Mitri y Pittas, 2014, pp. 213-216)

. Influencia De La Suplementación Con Vitamina D En La Diabetes Tipo 2.

En 2014 Mitri y Pittas indicaron que en diversos ensayos que han incluido participantes con tolerancia normal a la glucosa al inicio, la administración de suplementos de vitamina D ha tenido efectos neutrales en las medidas de la glucemia, incluidas la glucosa plasmática en ayunas o la hemoglobina glicosilada y la resistencia a la insulina medida por HOMA. El efecto potencial de la suplementación de Vitamina D parece ser más prominente en personas que tienen un alto riesgo de diabetes. En un análisis de subgrupos post-hoc¹¹ realizado con datos de un ensayo completo diseñado para fracturas, la suplementación combinada de vitamina D₃ (700UI/día) y carbonato de calcio (500mg/día) evito el aumento de la resistencia a la insulina (medido mediante el índice HOMA-IR), así como también el aumento de la glucosa plasmática en ayunas, en personas con la glucosa plasmática en ayunas alterada, pero no en personas con glucosa en ayunas normal. En la mayoría de los ensayos que incluyeron participantes con diabetes tipo 2 establecida, la administración de suplementos de vitamina D no tuvo efecto sobre el resultado de las glicemias. (pp. 217-221)

Vitamina D Y Sensibilidad A La Insulina. Mitri y Pittas en 2014 indicaron que en las células diana de la insulina periférica, la Vitamina D puede aumentar directamente la sensibilidad a la insulina al estimular la expresión de los receptores de insulina (INS-R) o

¹¹ Grupo post-hoc: significa un grupo posterior al estudio original

activando dicho receptor mediante el proliferador de peroxisomas (PPAR-Delta) que regula el metabolismo de ácidos grasos en el músculo esquelético y el tejido adiposo. La vitamina D puede promover la supervivencia de las células Beta pancreáticas, al modular la generación (a través de la inactivación del factor nuclear kB [NF-kb]) y los efectos de las citocinas. La vitamina D también puede afectar de forma indirecta, la resistencia a la insulina, por medio del sistema Renina-angiotensina (All)-aldosterona. (p. 210)

Vitamina D E Inflamación Sistémica.

La vitamina D podría influir directa o indirectamente en los efectos de la inflamación sistémica en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 de varias maneras. Por ejemplo, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ puede proteger contra la apoptosis inducida por citocinas de las células Beta al modular directamente la expresión y la actividad de las citocinas y, por lo tanto, mejorar la sensibilidad a la insulina de NF-kB, que es un importante factor de transcripción para el Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-alfa) y otras moléculas proinflamatorias. Otra vía que puede mediar el efecto de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en la función de las células Beta es contrarrestar a la proteína de superficie Fas inducida por citocinas, lo que a su vez tendrá efectos anti-apoptóticos. Otros efectos inmunomoduladores de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ incluyen el bloqueo de la diferenciación de las células dendríticas, la inhibición de la proliferación de linfocitos, la inhibición de la formación de células espumosas y la captación de colesterol por los macrófagos y un mayor desarrollo de linfocitos T reguladores, pueden proporcionar vías protectoras adicionales contra la diabetes mellitus tipo 2. (Mitri y Pittas, 2014, pp. 209-210)

Asociación Entre La Vitamina D Y La Hipertensión Arterial

En el año 2010, un estudio realizado por Krause et al reporto que pacientes hipertensos expuestos a radiación ultravioleta B (UVB) por más de 3 meses tuvieron más de 180% de incremento en las concentraciones de 25-OHD_3 circulante y un descenso de 6 mmHg en sus

presiones sanguíneas diastólicas y sistólicas, resultados similares a los esperados si los pacientes hubiesen recibido tratamiento farmacológico para la hipertensión. El mecanismo exacto por el cual la radiación UVB mejora la presión sanguínea en estos pacientes adultos aún no está muy bien dilucidado. Existe una propuesta que involucra la posible influencia de la vitamina D sobre el tono vascular y la hemodinámica cardiovascular, observándose que la vitamina D causa cambios rápidos en los pacientes con hipertensión esencial, pero no en los controles, lo que incrementa la resistencia vascular. (Cruces et al, p. 1315)

Asociación Entre La Vitamina D Y La Dislipidemia

Son pocos los estudios que relacionan niveles deficientes de vitamina D con hipercolesterolemia, al parecer la ingesta de calcio tiene una implicación más directa. En este sentido, fue reportado que personas con sobrepeso y con un régimen alimenticio bajo en calcio presentan un mayor riesgo de padecer síndrome metabólico que aquellas personas, igualmente con sobrepeso, que tengan una dieta rica en este mineral. (Cruces et al, 2010, p. 1315)

Diabetes Mellitus

En el año 2010 Cruces et al indicaron que la vitamina D desempeña un papel importante en la secreción de insulina, debido al efecto directo que ejerce sobre los VDR en las células Beta pancreáticas y un efecto indirecto mediado por las proteínas fijadoras de calcio dependientes de vitamina D en el páncreas. Se ha reportado que pacientes con deficiencia de vitamina D y secreción limitada de insulina, han mejorado la síntesis de esta última, al recibir suplementos de dicha vitamina en la dieta, esto se puede deber al efecto estimulante que tiene la vitamina D sobre las células Beta mediante el incremento en las concentraciones intracelulares de calcio a través de unos canales de voltaje no selectivos, produciendo una activación de endopeptidasas dependientes de calcio, facilitando la conversión de proinsulina a insulina. Cabe mencionar que el calcio también es importante en la glicólisis en las células Beta, siendo esencial en la señalización de la concentración de glucosa circulante. La vitamina

D también ejerce efectos en la secreción de insulina por estimulación de su síntesis mediante la activación de proteínas en los islotes pancreáticos. Algunos estudios indican que la suplementación con vitamina D reduce las concentraciones de ácidos grasos libres en suero, lo que incrementa la sensibilidad a la insulina. En base a esto se ha postulado que la deficiencia de vitamina D puede conllevar al desarrollo de diabetes tipo 2. (p. 1314)

La Hipovitaminosis D se ha señalado como un factor de riesgo para la intolerancia a la glucosa, pacientes que reciben tratamiento suplementado con vitamina D han demostrado un aumento en la secreción de insulina y una mejora considerable en la tolerancia a la glucosa, estableciéndose así una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Cabe destacar que la prevalencia de este tipo de diabetes es elevada en pacientes con obesidad, relacionada con una hipovitaminosis D, debido a que dicha vitamina es eficientemente depositada en las fuentes de almacenamiento de grasa corporal, en donde no es completamente biodisponible. De este modo la obesidad abdominal que es un factor de riesgo para el síndrome metabólico también puede coadyuvar a la disminución de los niveles séricos de 25 OHD y traer consigo resistencia a la insulina. En la diabetes mellitus tipo 1, la 1,25-(OHD)₂D₃, tiene notables efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores que podrían ser de utilidad en su tratamiento. (Cruces et al, 2010, pp. 1314-1315)

Medición de la Vitamina D

La medición de vitamina D se realiza a través de diversos métodos, entre los cuales se encuentra el método Ensayo de fluorescencia ligado a enzimas (ELFA), “permite la cuantificación de las porciones de antígeno al ser ligado a una partícula proteica permitiendo que esta emita una fluorescencia, por lo cual la cantidad de fluorescencia se vuelve proporcional a la cantidad de antígeno estudiado” esta prueba tiene una precisión para la medición de vitamina D comparable con el método de referencia, la espectrofotometría líquida

de masas del 86%, siendo este método uno de los más eficientes.

Metodología de la investigación

Enfoque:

Cuantitativo

Método en el cual la variable puede ser expresada como un dato o número que puede ser medido y adjuntado a otros datos similares, para luego ser analizados mediante técnicas de procesamiento numérico (Macchi, 2020, p. 2). Las variables que fueron cuantificadas para esta investigación fueron Glucosa, Insulina y Vitamina D.

Nivel

Explicativo

“En el contexto cuantitativo se aplica en estudios de tipo predictivo, donde busca establecer una relación causal entre diversas variables” (Ramos, 2020). Se buscó evaluar la relación entre la vitamina D y la resistencia a la Insulina.

Diseño:

Correlacional

Busca evaluar la posible relación entre dos o más datos numéricos registrados en una misma unidad o situación experimental, el coeficiente de correlación de Pearson es el método más utilizado para la evaluación de estudios correlacionales (Macchi, 2020, pp. 91-92).

En esta investigación se formuló la hipótesis de que existía una correlación entre los niveles de vitamina D y resistencia a la insulina y para comprobarlo se utilizó la correlación de Pearson.

Método:

Descriptivo

El método descriptivo “se relaciona con la recolección, organización y procesamiento de datos” (Wayne, 2006, p. 17), el autor (Macchi) menciona que el objetivo de este método es describir la manera en que se producen los hechos y la forma que toma la variable en una

población, tomando un conjunto de elementos, individuos o datos experimentales que tengan al menos un elemento observable y cuantificable en común. (2020, p.3)

En esta investigación el método descriptivo se utilizó para recolectar información sobre los valores de la glucosa, vitamina D e Insulina de los pacientes estudiados, así también se eliminaron las variables que pudieran interferir, como la obesidad, la edad máxima, así como el uso de metformina en insulina

Técnicas:

Participantes:

Pacientes con diagnóstico presuntivo o confirmado de diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependientes que no posean tratamiento con metformina, con un IMC menor a 30, que no estén consumiendo suplementos que contengan vitamina D, en edad comprendida de 18-50 años y captados de junio a septiembre de 2022

Instrumento

Se realizó una entrevista para seleccionar a los participantes en el estudio, en la cual fueron registrados los siguientes datos: número de registro, edad, tiempo en que fue diagnosticado con diabetes mellitus tipo 2, el uso de medicamentos para el tratamiento de diabetes, si dejó de consumir el medicamento para el tratamiento de diabetes y por cuánto tiempo, uso de algún suplemento vitamínico, que contuviese vitamina D, algún padecimiento que padezca, peso, altura, la cual fue revisada por un endocrinólogo para la modificación del contenido dentro de la misma.

Procedimiento.

Se procedió a realizar una entrevista al paciente, donde se tomaron los datos en el instrumento diseñado anexo No. 2, además de leer el consentimiento informado y resolver dudas acerca de este solicitando su participación en el estudio. Luego de esta se procedió a

realizar la medición del peso y la altura del paciente. Para luego tomar la muestra sanguínea.

Las muestras obtenidas fueron centrifugadas, para la obtención del suero de estas, para su posterior análisis, la glucosa fue medida a través de espectrofotometría, a través de la enzima glucosa Oxidasa, la Insulina fue medida a través de Inmunoanálisis Quimioluminiscente de Micropartículas (OMIA) y la Vitamina D fue medida a través de método ELFA.

Tras la obtención de los valores de glucosa e insulina, los valores fueron ingresados a la calculadora HOMA 2, para obtener los valores de Resistencia a la insulina, porcentaje funcional de células Beta y sensibilidad a la insulina, para el posterior análisis de datos a través de métodos estadísticos.

Métodos estadísticos.

Se realizó el análisis estadístico de los datos obtenidos durante la investigación y fueron analizados mediante módulo de análisis de datos de Excel. Para realizar el análisis de la mayoría de datos se utilizó la correlación de Pearson, la finalidad de su utilización fue determinar la relación entre las variables estudiadas en este caso concentración de vitamina D y resistencia a la insulina, además brinda también la naturaleza de la relación ya sea directamente proporcional, es decir si una variable aumenta la otra también aumenta, siendo esta de carácter positivo, o inversamente proporcional, es decir si una variable disminuye la otra aumenta, lo cual tiene una naturaleza negativa entre ambas variables.

Para fines del presente estudio se denominó a X como concentración de vitamina D y Y representa a la resistencia a la insulina

$$\text{Coeficiente de Correlación } r_{xy} = \frac{n\Sigma XY - \Sigma X \Sigma Y}{\sqrt{[n\Sigma X^2 - (\Sigma X)^2][n\Sigma Y^2 - (\Sigma Y)^2]}}$$

Coeficiente de correlación de Pearson

n= Número total de pares de puntajes de pares X y

X=Puntaje crudo variable X

Y= Puntaje crudo de la variable Y

Cuadro No. 6

Interpretación de índices de correlación de Pearson.

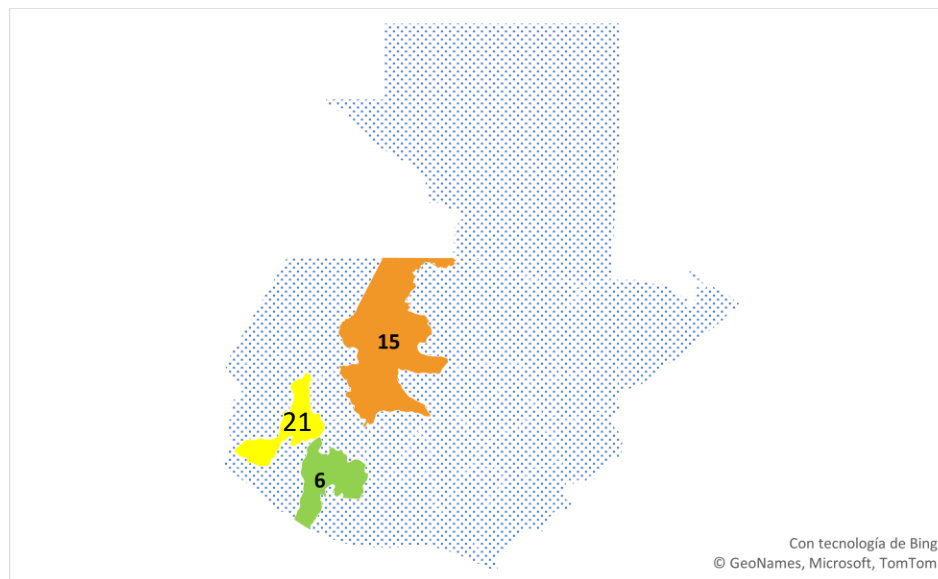
Rangos	Interpretación
0.00 – < 0.10	Correlación nula
0.10-<0.30	Correlación débil
0.30 - <0.50	Correlación moderada
0.50 – 1.00	Correlación fuerte

Fuente: (Hernández et. al. 2018)

Análisis Estadístico

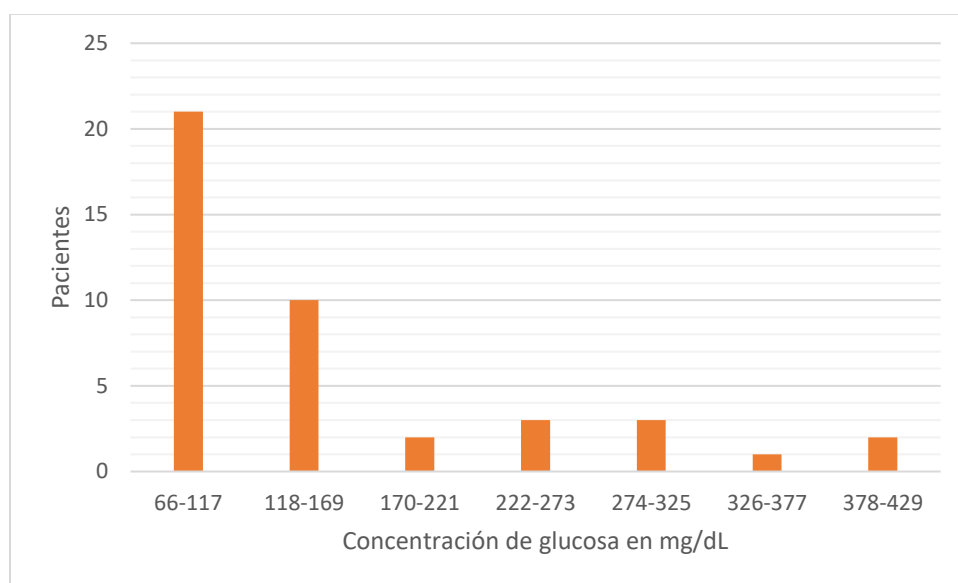
Gráfico 1

Departamentos donde fueron tomadas las muestras de los pacientes



Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

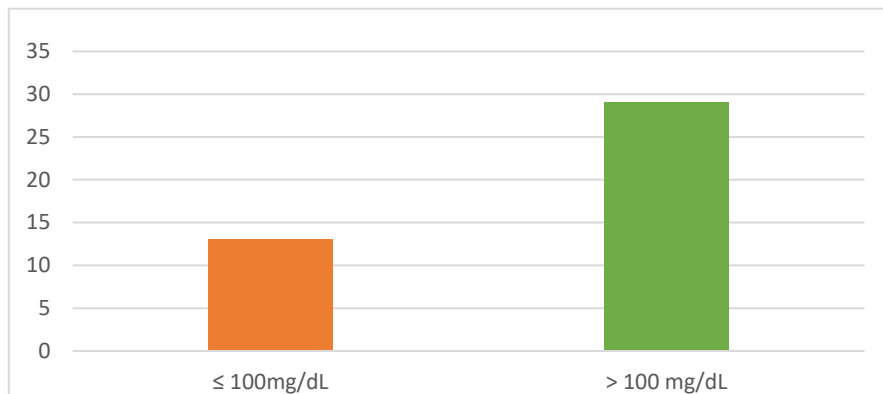
Interpretación; El número de sujetos incluidos en el estudio fue de 42, 21 de Quetzaltenango, Quetzaltenango, 6 de San Francisco, Suchitepéquez y 15 de Playa Grande, Ixcán, Quiché.

Grafica No. 2*Concentración De Glucosa En Pacientes Estudiados*

Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Gráfico No. 3

Comparación Con Pacientes Con Valores Euglicémicos E Hiperglicémicos De Estudio.

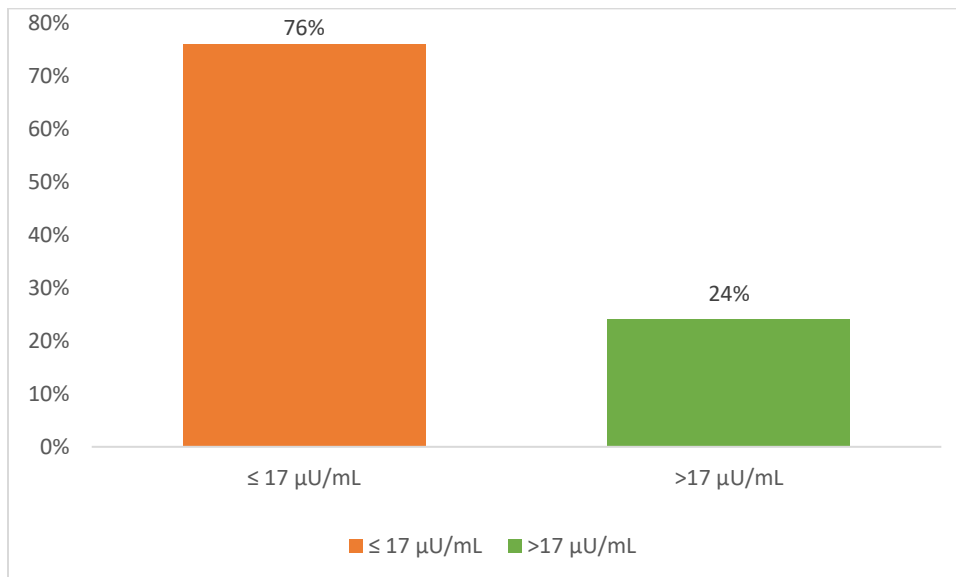


Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Interpretación: Los pacientes que presentaron euglicemia en estado de ayuno (≤ 100 mg/dL) son 13 en cuanto a los que presentaron valores de hiperglicemia en estado de ayuno fue de 29 pacientes.

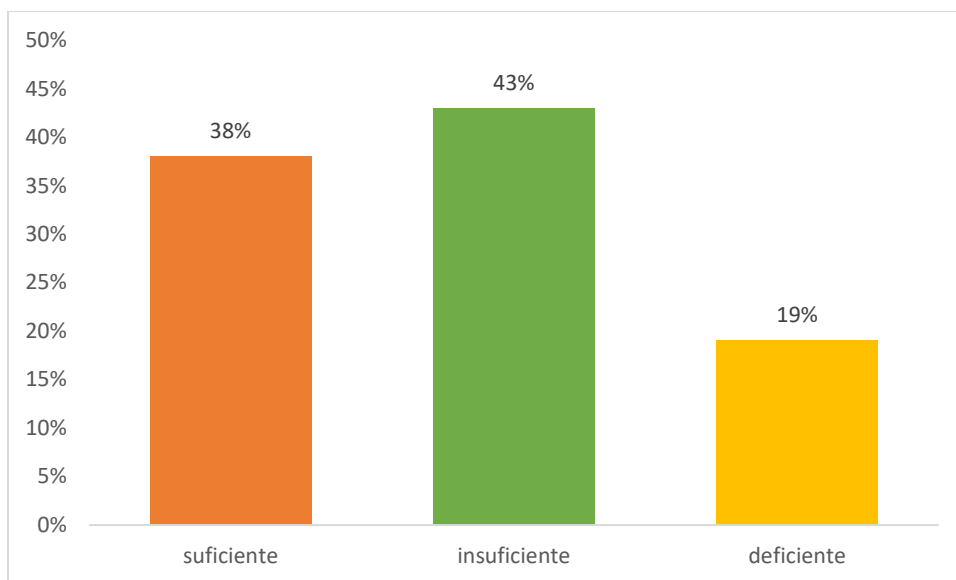
Gráfico No. 4

Distribución De La Concentración De Insulina En Pacientes Estudiados Representada En Porcentaje



Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Es posible observar que 76% de los pacientes estudiados presentó niveles de insulina por debajo de 17 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en cuanto el 24%, mostró niveles por encima de 17 $\mu\text{U}/\text{mL}$

Gráfico No.5*Niveles De Vitamina D En Pacientes Estudiados*

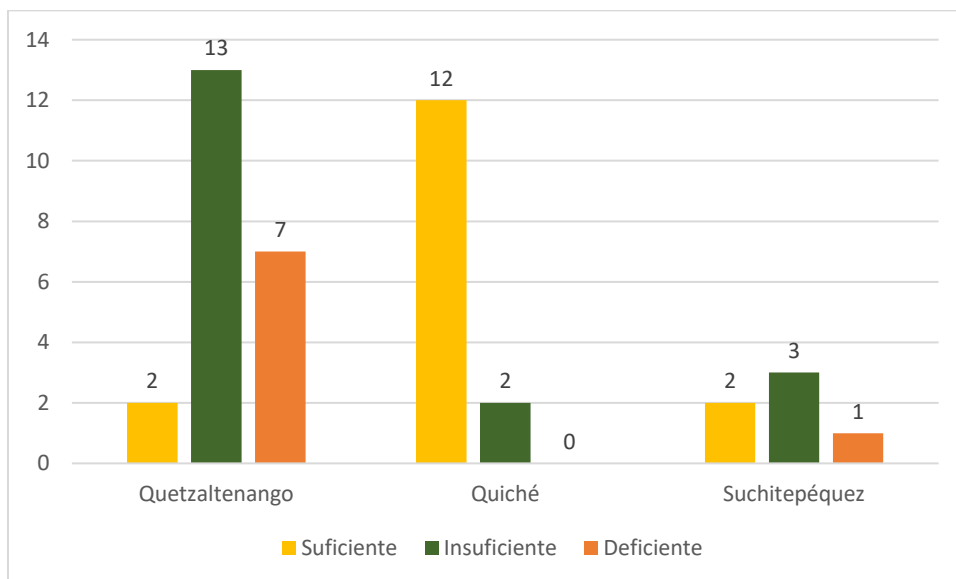
Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Interpretación 16 casos (38%) de los pacientes estudiados presento niveles suficientes de Vitamina D (valor mayor a 30 ng/dL), 18 casos (43 %) presentó niveles de vitamina D insuficientes (Entre 20-30 ng/dL) y 8 casos (19%) mostró niveles deficientes de vitamina D (menor a 20 ng/dL)

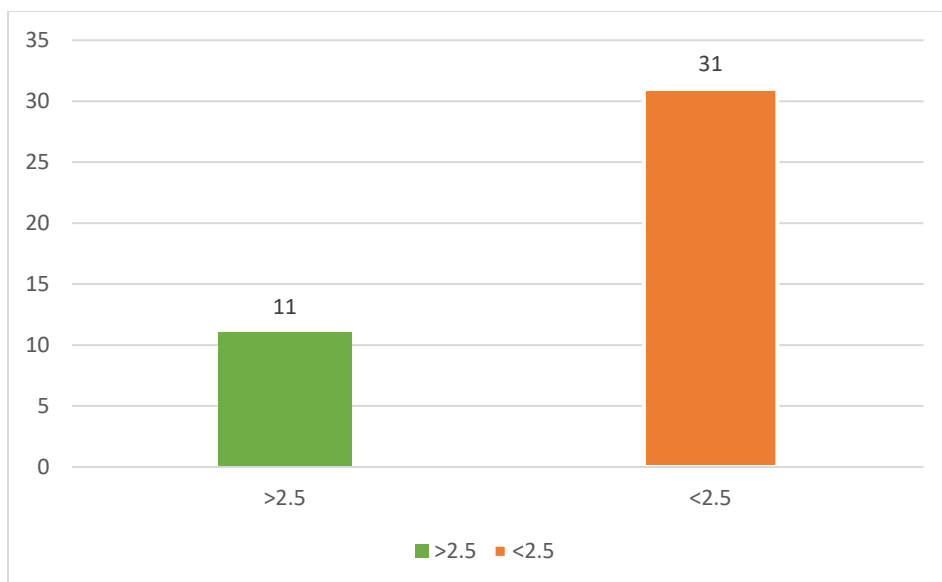
Gráfico No 6

Comparación Entre Concentraciones De Vitamina D Encontrados En Las Diferentes Áreas

Donde Se Tomaron Muestras



Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Gráfico No. 7*Índice De Resistencia A Insulina Hallados En Pacientes Estudiados*

Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

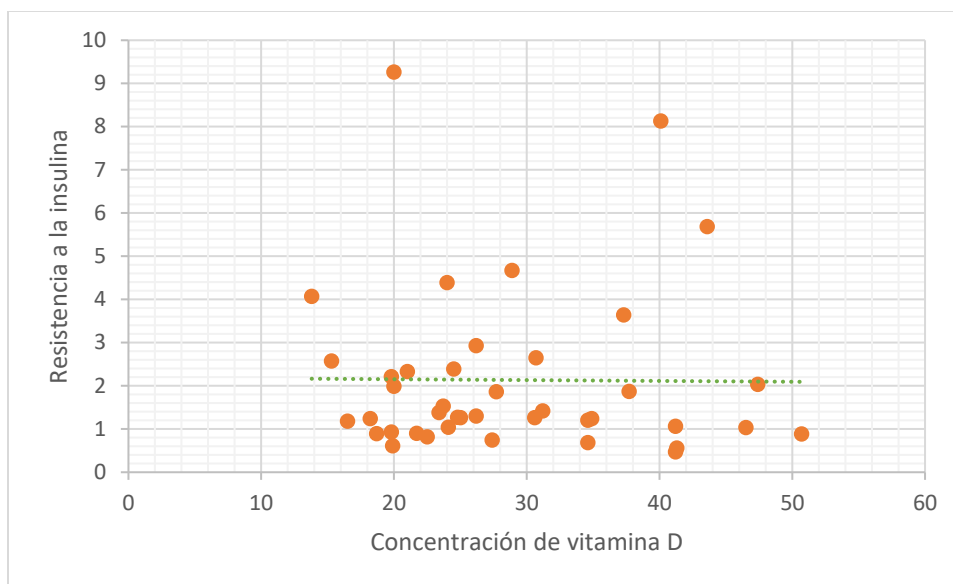
Interpretación: De los pacientes estudiados, 31 casos (74%) presentó un índice de resistencia menor a 2.5 y 11 casos (26%) mostró un índice de resistencia mayor o igual a 2.5

Cuadro No. 7.

Datos De Pacientes Con Un índice de Resistencia a la Insulina Mayor a 2.5

Correlativo	Vitamina D (ng/mL)	índice de resistencia	Lugar de origen
1	15.3	2.57	Suchitepéquez
2	30.7	2.65	Playa Grande
3	26.2	2.93	Playa Grande
4	37.3	3.64	Quetzaltenango
5	13.8	4.07	Quetzaltenango
6	28.9	4.67	Suchitepéquez
7	43.6	5.68	Playa Grande
8	40.1	8.13	Quetzaltenango
9	20	9.26	Quetzaltenango
10	22.1	24.39	Quetzaltenango
11	24	4.39	Quetzaltenango

Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

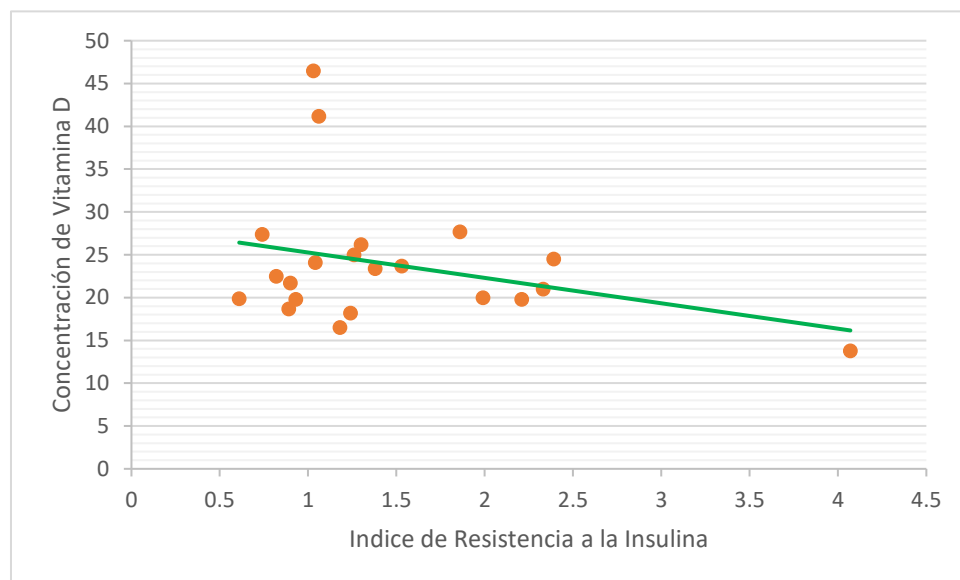
Gráfico No.8*Correlación entre Resistencia a la Insulina y Vitamina D*

Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Interpretación: La correlación que se encuentra entre los 42 pacientes estudiados es de -0.09

Gráfico No 9

Correlación Entre Resistencia A La Insulina Y Vitamina D En Pacientes De Quetzaltenango

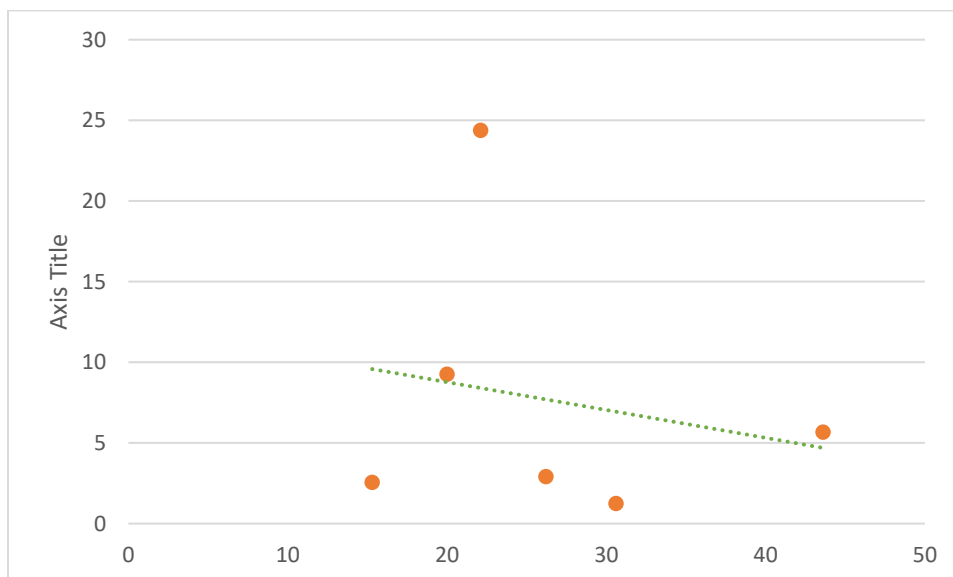


Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

La correlación entre la concentración de vitamina D y la resistencia a la insulina en el municipio de Quetzaltenango es de -0.31

Gráfico No 10

Correlación entre resistencia a la Insulina y Vitamina D de pacientes de San Francisco Suchitepéquez



Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y

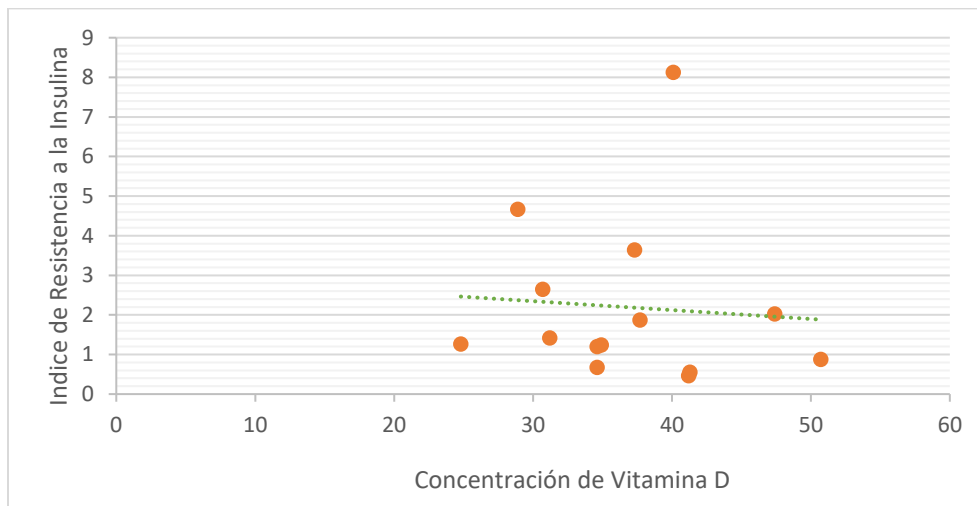
Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

La correlación entre la concentración de vitamina D y la resistencia a la insulina en el municipio de San Francisco

Suchitepéquez es de -0.20

Gráfico No 11

Correlación entre resistencia a la Insulina y Vitamina D pacientes de Playa Grande, Ixcán, Quiché,

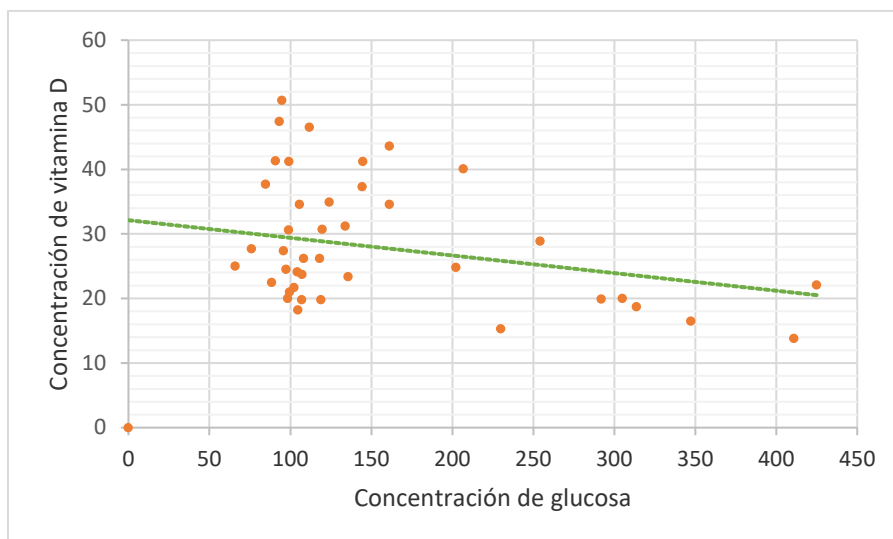


Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

La correlación entre la concentración de vitamina D y la resistencia a la Insulina en el municipio de Playa Grande, Quiché es de -0.08

Gráfico No. 12

Correlación entre Concentración de Glucosa y concentración de vitamina D entre la población estudiada

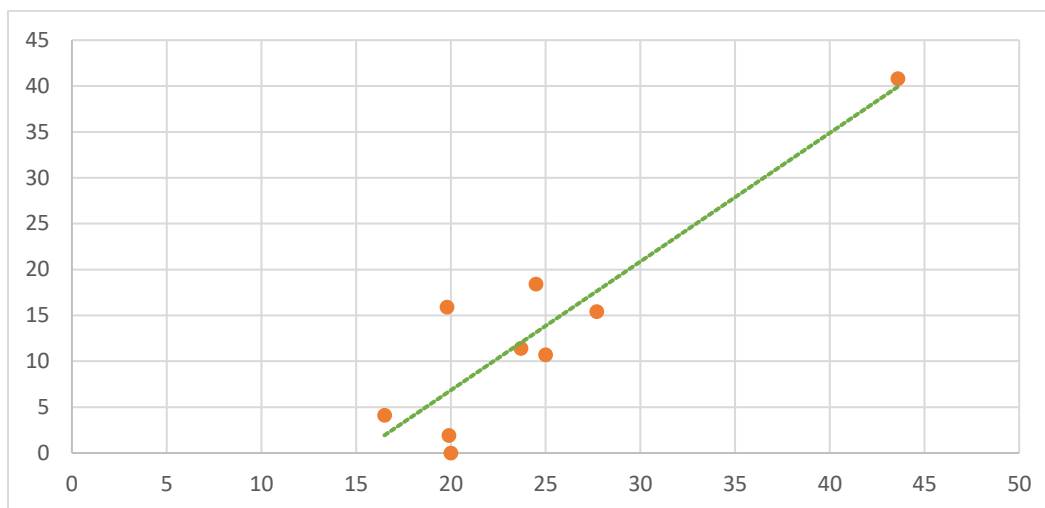


Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Existe una relación entre la concentración sérica de glucosa y la concentración de vitamina D de -0.40

Gráfico No 13

Correlación Entre Concentración Sérica De Insulina Y Concentración De Vitamina D En Personas Con IMC Menor A 24.9



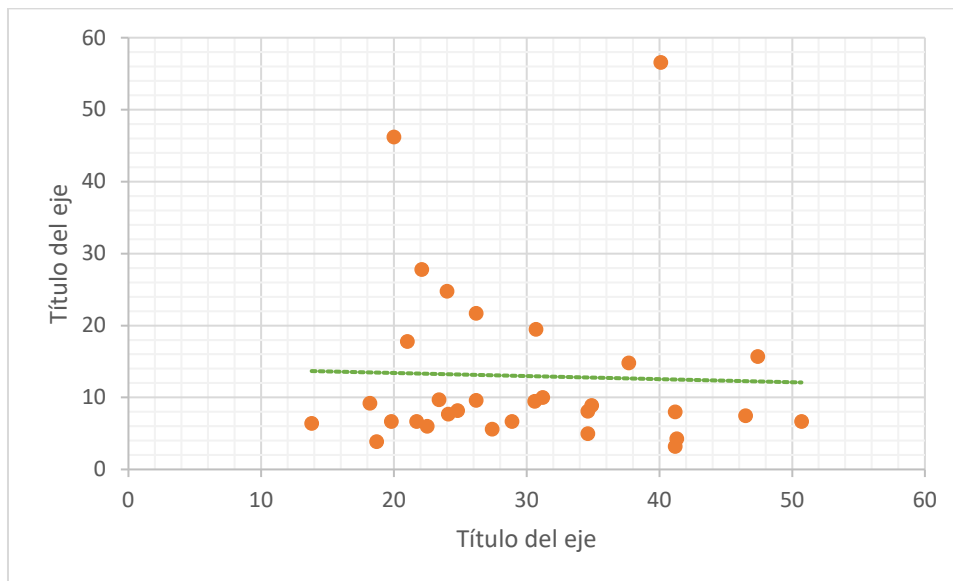
Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y

Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Interpretación: Los pacientes que mostraron un IMC por debajo de 24.9 se observa una correlación entre vitamina D y la concentración sérica de insulina es de 0.75

Gráfico No 14

Correlación Entre Concentración Sérica De Insulina Y Concentración De Vitamina D En Personas Con Un IMC Entre 25 A 29.9

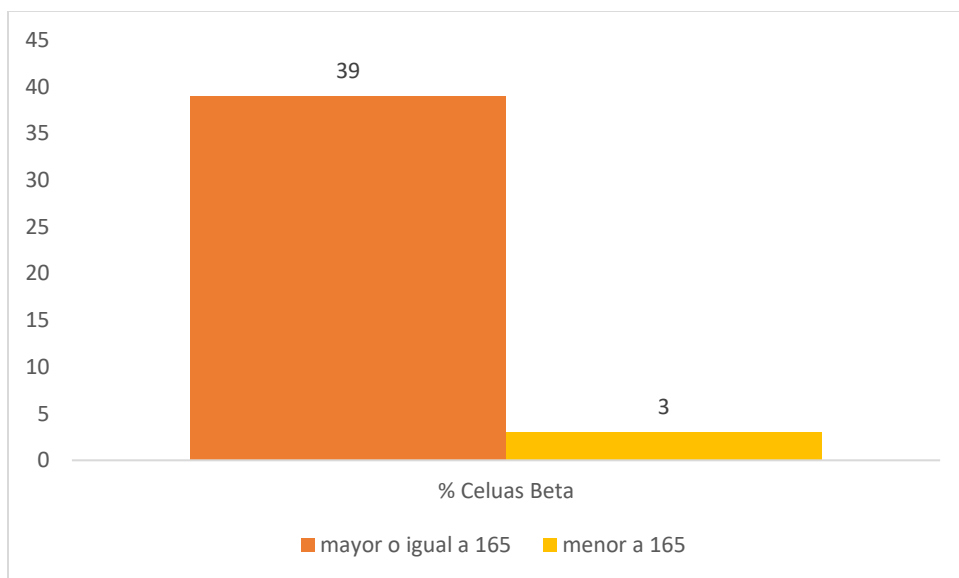


Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Interpretación: Los pacientes con IMC por encima de 25 a 29,9 mostraron una correlación entre Vitamina D y la concentración sérica de Insulina es igual a 0

Gráfico No. 15

Tendencia En El Porcentaje De Células Beta En Los Pacientes Estudiados



Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Interpretación: Es posible observar que 39 de los sujetos estudiados presenta, un porcentaje funcional de células Beta menor al 165%, el cual es el límite normal de células Beta, en cuanto a 3 presentan un porcentaje funcional mayor o igual a 165 de células Beta

Discusión de Resultados

Los 42 pacientes estudiados, fueron captados en 3 lugares distintos del sur occidente de Guatemala como se muestra en el gráfico No.1, 21 en la ciudad de Quetzaltenango, 14 en el municipio de Ixcán, Quiché y 6 en el municipio de San Francisco, Suchitepéquez.

En el grafico No. 2 se presenta la concentración de glucosa de los pacientes estudiados, separados por intervalos de clase, donde se observó que 21 se encuentran entre el rango de 66 -117 mg/dL donde se ubicaron pacientes euglicémicos y quienes presentaron una ligera elevación de sus niveles de glucosa, los 21 pacientes restantes presentaron niveles altos de glucosa, 2 de los cuales llegando incluso al rango de 378–429 mg/dL. En el grafico No. 3 se observó que 29 de los pacientes estudiados presentaron valores por encima del rango normal, lo que represento el 69% de toda la población, en cuanto al 31% restante, presentó valores entre el rango normal siendo ellos 13 sujetos del estudio.

En la medición de la concentración de insulinas se puede destacar que un 76% de los pacientes estudiados presentaron niveles en menores o iguales 17 μ U/mL, mientras que el 24% muestra valores por encima de este rango (Grafico No. 4). Hall en el año 2016 menciona que la reducción de la sensibilidad a la insulina y el aumento de la glucosa sérica, inducen a un incremento compensador, que consiste en crear una hiperinsulinemia, con el objetivo de regular los niveles anormales de la glucosa sérica. El motivo de que solo el 24% de los pacientes presentó valores incrementados de insulina es debido a que este aumento solo es en las primeras etapas de la enfermedad, ya que conforme avanza la diabetes mellitus tipo 2 y se reducen las células Beta pancreáticas, los niveles de insulina van en detrimento.

La medición de vitamina D en los pacientes del estudio, mostró que, el 38% presentaron niveles suficientes, el 43% niveles insuficientes y 19% niveles deficientes (grafico No.5). En el municipio de Ixcán, Quiché quien presento la mayor cantidad de pacientes con niveles de suficiencia, siendo 12 pacientes de la población total. En contraparte la ciudad de Quetzaltenango mostró la mayor cantidad de deficiencia de vitamina D, con 13 casos y la

mayor cantidad de insuficiencia con 7 casos, (grafico No.6). Uno de los motivos para esta diferencia podría ser, de acuerdo con Robles et. al. “Debido al estilo de vida en las diferentes regiones, el clima, y la vestimenta que se utiliza debido a este.”, por ejemplo en Quetzaltenango el clima frío favorece la utilización de vestimentas de manga larga al igual que de pantalones, lo cual evita que la piel se encuentre expuesta directamente a la luz solar, en cuanto a las zonas de Quiché y Suchitepéquez poseen un clima cálido que favorece la utilización de prendas más descubiertas, dejando más piel expuesta a los rayos de luz ultravioleta, aunado a esto, el tipo de trabajo, en la mayoría de los casos de Quetzaltenango el trabajo era de oficina o eran amas de casa, mientras que en Ixcán Quiché y San Francisco Suchitepéquez los sujetos estudiados mostraron tendencia al trabajo agrícola, lo cual los condicionaba a permanecer más tiempo expuesto a los rayos ultravioleta y por consiguiente a tener una mayor síntesis de vitamina D.

Los niveles de vitamina D en los 11 pacientes que evidencian resistencia a la insulina, el 18% de ellos presentó una deficiencia en la concentración de vitamina D, el 46% niveles insuficientes, en cuanto a 36% niveles suficientes de vitamina D, es decir más del 60% de los sujetos con resistencia a la insulina evidenciaron niveles inadecuados de vitamina D (cuadro No.6). Los datos obtenidos en el gráfico No.7, muestran que el 26% de todos los pacientes estudiados, muestran un índice de resistencia a la insulina mayor a 2.5, el otro 74% muestra índice de resistencia a la insulina por debajo de 2,5. El índice de correlación entre concentraciones de vitamina D y Resistencia a la insulina de la población estudiada (grafico No.8) es de -0.09, lo que se interpreta como una relación inversamente proporcional, que se encuentra cercana a 0, no implicando una influencia importante entre ambas variables de la población estudiada.

La resistencia a la insulina, de acuerdo con lo mencionado por Hall en 2016, “La mayor parte de la resistencia a la insulina se debe a anomalías de las vías de señalización, que se relacionan con la activación del receptor con múltiples efectos celulares” (p. 2390). Por lo que el motivo para que la mayoría de pacientes del estudio no presentaran una resistencia a la

insulina, no se debe a un problema en la producción de insulina, es el receptor en la célula diana al que llega la insulina, el que se vuelve insensible a la captación de la misma. Cruces et. al. mencionan que el efecto de la vitamina D en la insulina “indicaron que la vitamina D desempeñan un papel importante en la secreción de insulina, debido al efecto directo que ejerce sobre los VDR en las células Beta y a las Proteínas fijadoras de calcio dependientes de vitamina D en el páncreas”. Si bien los efectos de la vitamina D son sobre la producción de insulina y protección de las células Beta pancreáticas, la vitamina D puede ayudar a retrasar la aparición de la resistencia a la insulina, sin embargo la aparición de esta no depende exclusivamente de la Vitamina D, se ve influenciada con otros factores como obesidad, factores genéticos y ambientales culturales, como la ingesta excesiva de alcohol.

Existe una diferencia entre las correlaciones de resistencia a la insulina y vitamina D de los pacientes captados en la ciudad de Quetzaltenango, la correlación fue de -0.31 siendo esta una correlación moderada e inversamente proporcional (Gráfico No.9), en el municipio de San Francisco Suchitepéquez, se observó una correlación débil e inversamente proporcional de -0.20 (Gráfico No.10) y en el municipio de Ixcán Quiché una correlación inexistente inversamente proporcional de -0.08 (Gráfico No.11) Esta diferencia se atribuye a la forma de vestir, clima y ocupación como se mencionó anteriormente.

Es importante observar que la correlación entre la concentración de glucosa y concentración de vitamina D es de -0.40 (Gráfico No.12) lo que se interpreta como una correlación inversa entre ambas variables que posee una correlación negativa moderada. Indicando estos datos que niveles elevados de glucosa en sangre presentan niveles más bajos de vitamina D. Barret, Barman Botaino y Brooks mencionan que “el transportador GLUT4, es dependiente de insulina, por lo que necesita cierto nivel de insulina en circulación para activarse en músculo esquelético y tejido adiposo, mientras que en el hepatocito la insulina también favorece el ingreso de glucosa por medio de la activación de la enzima glucocinasa.” La vitamina D estimula la correcta secreción de insulina, además de proteger las células Beta

pancreáticas, la insulina al llegar a la célula diana actúa sobre el GLUT4 y la enzima glucocinasa para estimular el ingreso de la glucosa, atenuando de esta manera los niveles de glucosa, por lo tanto, al haber un nivel deficiente o insuficiente de vitamina D, habrá una menor secreción de insulina así como una menor cantidad de células Beta pancreáticas, por lo que los niveles de glucosa sérica tienden a aumentar. Sin embargo, este efecto no debe considerarse un hipoglucemiante sino un coadyuvante para la reducción de glucosa en sangre.

El Gráfico No 13 muestra la correlación existente entre la concentración de vitamina D y concentración sérica de insulina, en pacientes cuyo IMC es menor a 24,9, en la que se observó una correlación lineal fuerte marcada entre ambas variables siendo de 0.75. El gráfico 14 demostró que no existe una correlación en pacientes con un IMC de 25 a 29,9 ya que la correlación es 0. Por lo cual es posible determinar que si existe diferencia entre ambos grupos, en el primer grupo se observó que a mayor concentración de vitamina D mayor insulina puede ser producida “esto debido al efecto del receptor de vitamina D en la célula Beta, que favorece la secreción de insulina, al efecto de la vitamina D sobre las proteínas fijadoras de calcio en el páncreas y el efecto protector de la misma sobre las células Beta del páncreas”(Cruces et al, 2010).

En el caso de las personas que poseen sobrepeso, esta relación se pierde, lo cual puede deberse a diversos mecanismos, entre ellos está el aumento de los adipocitos que actúan como células blanco, requiriendo Insulina y no permitiendo que llegue la cantidad necesaria al músculo y hepatocito (Barret, Barman Botaino y Brooks, 2016, p.450). Hall en 2016 lo menciona de igual manera como “un efecto compensador por parte de las células Beta del páncreas a la resistencia a la insulina, una disminución en la sensibilidad de los tejidos efectores”

39 de los pacientes estudiados los cuales representan un 93% de la muestra total, (grafico No.15) presentan un porcentaje funcional de células Beta menor al porcentaje óptimo (165%), en cuanto al 7 % restante (3 pacientes) poseen un porcentaje igual o mayor a 165%,

Esto se puede explicar por la progresión que ha tenido la enfermedad en los pacientes estudiados, Hall menciona en 2016 “ a medida que la diabetes mellitus tipo 2 progresa, las células Beta del páncreas se “agotan” o se dañan y son incapaces de producir la insulina suficiente para regular la glucemia” por lo cual es importante recordar que los pacientes pertenecientes a la muestra estudiada, se encontraban en diferentes estadios de dicha enfermedad, tal fue caso de los pacientes 2, 8 y 17 (ver anexo 1) los cuales presentaron porcentajes funcionales mínimos, lo cual se refleja en la poca cantidad de insulina secretada, siendo esta incapaz de contrarrestar los niveles de glucosa, permitiendo la aparición de hiperglucemia.

De acuerdo con lo anterior, al analizar la correlación entre vitamina D y resistencia a la insulina en los pacientes estudiados el valor obtenido es de -0.09. que no es estadísticamente significativo, por lo cual se puede concluir que no existe una relación entre la concentración de vitamina D y la resistencia a la insulina en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2 no insulino dependientes del Sur occidente de Guatemala, lo cual apoya la hipótesis nula de la investigación

Conclusiones

- No existe relación entre la concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en la población estudiada.
- El índice de correlación entre la vitamina D y la resistencia a la insulina resultante del análisis de todos los datos es inversamente proporcional de -0.09, sin embargo, al ser este un valor muy cercano 0 no tiene una influencia significativa en la resistencia a la insulina y la vitamina D.
- En la población captada en el área de Quetzaltenango existe una correlación entre la concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina moderada.
- La evidencia estadística demuestra que existe una correlación moderada e inversamente proporcional entre los niveles de vitamina D y los niveles de glucosa, en la población estudiada
- La población con un IMC menor a 24.9, posee una correlación directamente proporcional fuerte de 0.75, entre la concentración sérica de insulina y la concentración de vitamina D.
- La población que posee un IMC entre 25 a 29.9, no muestra ningún tipo de correlación entre la concentración sérica de insulina y la concentración de vitamina D
- Se observa una diferencia entre la correlación de la concentración sérica de insulina y la concentración de vitamina D en pacientes con peso normal y sobrepeso

Recomendaciones

- A investigadores que deseen optar por algún tema relacionado con la diabetes mellitus tipo 2, se recomienda que tomen en cuenta que la diabetes mellitus tipo 2, es un proceso multifactorial por lo que excluir la mayor cantidad de factores ayudará, a que la correlación de las variables sea más exacta. En este estudio se excluyeron factores como edad, obesidad, uso de Metformina e insulina, con el fin de evitar que la resistencia a la insulina o la vitamina D se vean afectadas por variables externas, a las que se investigaron en este estudio.
- A futuros tesisistas, se sugiere un estudio a largo plazo, de pacientes que presenten resistencia a la insulina y niveles insuficientes de vitamina D, para evaluar si la administración de vitamina D a niveles adecuados, reduce la resistencia a la insulina.
- A los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se recomienda el mantenimiento de un IMC menor a 24.9, ya que favorece el óptimo funcionamiento de la vitamina D, así como a la correcta regulación de la secreción de insulina.
- A futuras investigaciones se recomienda utilizar un número de muestras más amplio, evitando así que datos extremos tengan mucha influencia sobre la población estudiada
- A tesisistas se recomienda valorar que Guatemala es un país con múltiples regiones, climas y alturas, también se debe tomar en cuenta el tipo de trabajo de los sujetos estudiados para evitar que se afectada alguna variable del estudio

Referencias Bibliográficas.

- American Diabetes Association, (2022) Standards Care in Diabetes, American Diabetes Association
www.diabetes.org/diabetescare
- Ávila, V. (2018) Vitamina D y resistencia a la insulina en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas, Tesis de Grado, Universidad de Granada.
- Barret K., Barman S., Botano S. y Brooks H. (2012) Ganong, Fisiología médica, vigesimocuarta edición, Mc Graw Gill
- Baynes j. y Dominiczak M. (2011) Bioquímica médica, Tercera edición, Elsevier
- Baynes, J., y Dominiczak, M. H. (2019). *Bioquímica Médica*. (5ta. Edición). Barcelona. Elsevier Ltd.
- Bonada i Sanjaume, A., Burgos Peláez, R., Salas Salvadó, J., Saló i Solá, M. E., y Trallero Casañas, R. (2019). *Nutrición Y Dietética Clínica*. (4ta. Edición). España: Gea Consultoría Editorial S. L.
- Bouillon, R., y Pauwels, S. (2018). *Capítulo 7-La Proteína De Unión A La Vitamina D*. www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128099650000070
- Celis, A. y Labrada, V, (2014) Bioestadística, Tercera edición, editorial del Manual Moderno,
- Cruces, M. E., Querales, M. I., Rojas, S., y Sánchez, L. (2010, Octubre). *Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de riesgo de síndrome metabólico?* Revista médica de Chile. V. 138 (n.10). scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v138n10/art%2017.pdf
- Díaz, M., y Espinoza, Z. (2018). Factores asociados a hipovitaminosis D en Médicos de urgencias de una institución en Bogotá, Colombia. [Tesis de maestría, Universidad Del Rosario y Universidad CES]
- Elsevier. (2017). *Metabolismo-funciones-toxicidad y estados deficitarios de la Vitamina D*. www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/metabolismo-funciones-toxicidad-y-estados-deficitarios-de-la-vitamina-d
- Emeterio, J. (2016) Relación entre las concentraciones séricas de proteína de unión a vitamina D e índice HOMA en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el estado de México, Universidad autónoma del estado de México.

- Ferrier, D. (2017) Lippicott's Illustrated Reviews, Bioquímica, séptima edición, Wolters Kluwer
- Gómez, F. (2015). *Efecto de un programa escolar de intervención nutricional y conductual sobre los niveles de vitamina D y síndrome metabólico del adolescente*. [Tesis de Doctorado, Universidad de Murcia]
- González, A. (2021). *Diagnóstico y tratamiento de deficiencia de Vitamina D en pacientes de consulta externa de endocrinología pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez*. [Tesis de maestría, Universidad Nacional Autónoma de México]
- Hall, J. (2016) Guyton y Hall Tratado de fisiología médica, treceava edición, Elsevier España
- Macchi, R. (2020) Introducción a La estadística En Ciencias de La Salud, Tercera Edición, Editorial Panamericana
- Mateo, C. (2016). *Déficit de vitamina D en personas mayores de 65 años y grado de mejora tras la suplementación*. [Tesis de Doctorado, Universidad Autónoma de Madrid]
- Mejía, J., Reyna, N., Bravo, A., Fernández, A. Y Reyna, E. (2022) Vitamina D, Síndrome Metabólico y Diabetes Mellitus. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, Volumen 20 Número 1.
- Menéndez, E., Barrio, R. y Novials, A. (2017). Tratado de Diabetes Mellitus. Editorial Panamericana S.A.
- Mitri, J. y Pittas, A. G. (2014). *Vitamin D And Diabetes*. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942667/
- Murray, R., Bender, D., Botham, K., Kennelly, P., Rodwell, V. y Weil, A. (2012) Harper, Bioquímica ilustrada, Mac Graw Hill Vigésima
- Panizo, S. (2009). *Mecanismos de calcificación vascular asociados a la uremia y al tratamiento con Calcitriol*. [Tesis de Doctorado, Universidad de Lleida]
- Ramos, C. (2020) Los Alcances de una Investigación, CienciAmerica, Revista científica de Divulgación de la Universidad Indoamérica volumen 9,

- Reyes, E., Martínez, E., Ortega, C., Arce, L., Ávila, A. y Zamora, R. (2017) Valores de Referencia de HOMA IR y QUICKI Durante el Embarazo en Mujeres Mexicanas, Revista Ginecología y Obstetricia, México.
- Sevillano, M. (2016). Vitamina D: El mayor déficit vitamínico en España. Casos Prácticos que lo relacionan con distintas patologías. [Tesis de pregrado, Universidad Complutense]
- Solomon, E., Berg, L. y Martín, D. (2013) Biología, novena edición, Mac Graw Hill.
- Timberlake, K. (2013), Química una introducción a la química general, Orgánica y Biológica, cuarta edición, Pearson education S.A.
- Wallace, T., Levy, J., y Matthews, D. (2004). Use and Abuse of HOMA Modeling. Diabetes Care. [watermark.silverchair.com/zdc00604001487.pdf?token=AQEC-AHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAac485ysgAAAs8wggLLBqkqh-kiG9w0BBwagggK8MIICuAIBADCCArEGCSqGSib3DQEHA-TAeBglghkgBZQMEAS4wEQQM3KhO0ekaWrMIDqrrqAgEQgIIC-gokFMXlpp9rOAg8MzylXa6D1lgGhAz-ZhZU8uBcO](http://www.watermark.silverchair.com/zdc00604001487.pdf?token=AQEC-AHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAac485ysgAAAs8wggLLBqkqh-kiG9w0BBwagggK8MIICuAIBADCCArEGCSqGSib3DQEHA-TAeBglghkgBZQMEAS4wEQQM3KhO0ekaWrMIDqrrqAgEQgIIC-gokFMXlpp9rOAg8MzylXa6D1lgGhAz-ZhZU8uBcO)
- Wayne, D. (2006) Bioestadística, Base el Análisis de Las Ciencias de la Salud, Cuarta Edición, Editorial Limusa Noriega,
- Yurkanis, P. (2011) Química Orgánica, Cuarta edición, Editorial Mac Graw Hill

Anexo

Anexo No. 1

Datos de pacientes estudiados

	Edad	peso Kg	Altura m	IMC	Glucosa mg/dL	Insulina uU/mL	Vitamina D (ng/mL)	% Celulas Beta	% Sensibilida	Indice de resistencia
1	42	66.36	1.52	28.72	107.17	11.4	23.7	88.5	65.5	1.53
2	48	51.81	1.49	23.34	347.3	4.1	16.5	4.7	85	1.18
3	28	71.36	1.57	28.95	97.3	18.4	24.5	148.9	41.9	2.39
4	38	78.18	1.75	25.53	75.92	15.4	27.7	230.4	53.8	1.86
5	44	80.45	1.7	27.84	107	15.9	19.8	111.5	47.1	2.21
6	42	64.55	1.57	26.19	98.38	15.2	20	127.3	50.2	1.99
7	32	90.91	1.73	30.38	66	10.7	25	221.2	79.1	1.26
8	50	67.18	1.6	26.24	291.88	1.9	19.9	5	164.5	0.61
9	49	66.93	1.51	29.35	161.07	40.8	43.6	105.9	17.6	5.68
10	43	65.45	1.5	29.09	230	16.1	15.3	28.6	38.8	2.57
11	45	46.91	1.45	22.31	425	27.8	22.1	21.7	4.1	24.39
12	45	82.8	1.66	30.05	99	9.5	30.6	91	79.4	1.26
13	50	62.4	1.46	29.27	304.95	46.2	20	50.9	10.8	9.26
14	34	60	1.55	24.97	270.12	24.8	24	32.6	22.8	4.39
15	49	83.1	1.68	29.44	118.12	21.7	26.2	115.3	34.1	2.93
16	33	75.91	1.6	29.65	411	6.4	13.8	5.2	24.6	4.07
17	49	71.02	1.54	29.95	313.71	3.9	18.7	5.3	112.4	0.89
18	47	64.5	1.43	31.54	133.97	10	31.2	52.3	70.5	1.42
19	44	75	1.61	28.93	93.19	15.7	47.4	144.4	49.3	2.03
20	25	60.9	1.46	28.57	84.69	14.8	37.7	166.1	53.5	1.87
21	46	56.8	1.54	23.95	90.77	4.3	41.3	63	177.4	0.56
22	35	60.9	1.57	24.71	254.2	6.7	28.9	39.8	21.4	4.67
23	38	64.54	1.55	26.86	144.65	3.2	41.2	20.2	213.9	0.47
24	24	67.43	1.62	25.69	104.26	7.7	24.1	71.5	96.5	1.04
25	36	62.82	1.57	25.49	88.45	6	22.5	54.9	122	0.82
26	36	64.27	1.5	28.56	99.52	17.8	21	137.3	42.9	2.33
27	49	75.27	1.61	29.04	104.59	9.2	18.2	79.3	80.8	1.24
28	26	50.73	1.58	20.32	102.36	6.7	21.7	67.6	111.2	0.9
29	40	75	1.7	25.95	135.6	9.7	23.4	49.8	72.4	1.38
30	31	53.27	1.57	21.61	99.02	8	41.2	80.9	94	1.06
31	48	91	1.75	29.71	111.66	7.5	46.5	60.7	97.3	1.03
32	45	75.09	1.67	26.92	118.86	6.7	19.8	49.8	107.3	0.93
33	43	76	1.68	26.93	108.12	9.6	26.2	77.2	77	1.3
34	46	46.34	1.49	20.87	95.74	5.6	27.4	67.6	134.7	0.74
35	42	41.8	1.45	19.88	202.19	8.2	24.8	21	78.5	1.27
36	32	72.95	1.59	28.86	105.59	5	34.6	51.3	147.1	0.68
37	28	50.9	1.54	21.46	94.66	6.7	50.7	77.9	113.1	0.88
38	40	81.36	1.69	28.49	124.01	8.9	34.9	56	80.4	1.24
39	34	64.34	1.6	25.13	206.83	56.6	40.1	96.8	12.3	8.13
40	48	58.45	1.43	28.58	119.7	19.5	30.7	103.5	37.7	2.65
41	46	56.8	1.59	22.47	161.24	8.1	34.6	31.7	83.5	1.2
42	36	61.34	1.44	29.58	144.39	26	37.3	91.6	27.5	3.64

Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Anexo No. 2



Galileo
UNIVERSIDAD
La Revolución en la Educación

Universidad Galileo
Facultad de Ciencias de la Salud
Licenciatura en Química Biológica

Fecha _____

No.

Edad:

¿Desde cuando fue diagnosticado de diabetes?

¿En estos momentos consume algún medicamento para controlar la diabetes?

si No

De ser su respuesta si ¿Qué medicamento utiliza?

¿En algún momento ha dejado de consumir su medicamento para la diabetes?

si No

¿Hace cuanto dejó de tomar su medicamento para la diabetes?

¿Utiliza insulina?

si No

¿Consume algún suplemento que contenga vitamina D?

si No

¿Padece de otras enfermedades?

Padecimientos hepáticos	si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sabe <input type="checkbox"/>
Ovario Poliquisticos	si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sabe <input type="checkbox"/>
Problemas Renales	si <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	No sabe <input type="checkbox"/>

Otros: _____

¿Aun tiene su menstruación/ regla?

si No

¿Se encuentra embarazada?

si No

¿Se encuentra en periodo de lactancia

si No

Para uso exclusivo de los investigadores

Peso Kg

Altura m

IMC

Prueba

Glucosa _____

GGT _____

Insulina _____

Vitamina D _____

Índice HomaIR _____

Anexo No. 3

Formulario de consentimiento informado

Dirigido a hombres y mujeres a quienes se les invita a participar en la investigación “Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2”.

Yo soy Bryan Samuel Domínguez Gramajo Estudiante de la universidad Galileo, parte del grupo de investigación, seré el encargado de darle la información e invitarle a participar en la investigación.

Si tiene alguna duda durante la lectura de este documento, pregunte con toda confianza. El propósito de esta investigación es identificar, si tener un nivel bajo de vitamina D pueda estar relacionado con una mayor resistencia a la insulina.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria, si acepta participar en ella se le pedirá que tenga 12 horas de ayuno, le haremos una entrevista preguntando sobre su salud en general y mediremos su altura y su peso con el fin de conocer su índice de masa corporal y se sustraerá una pequeña cantidad de sangre con una jeringa que servirá para hacer los estudios químicos necesarios para la investigación, estos incluyen una prueba de glucosa, una prueba de Gamma-glutamyl transferasa, si usted califica de la misma muestra se realizaran una prueba de insulina y una prueba de vitamina D.

Como beneficio Las pruebas que realicemos en el estudio no tendrán ningún costo para usted y le serán entregados los resultados de las pruebas realizadas a su persona al momento de finalizar la investigación, el riesgo es mínimo ya que es similar a la extracción de cualquier otro examen sanguíneo.

La muestra que usted nos dio será descartada al finalizar la investigación y no será usada para ningún estudio del que usted no haya sido informado. La información que se reúna de usted en esta investigación se mantendrá confidencial, se le asignara un número y solo los investigadores conocerán que numero se le asigno. Cuando la investigación sea publicada aparecerán únicamente los resultados de las pruebas realizadas y ninguno de sus nombres será público.

Antes decidirse a participar, puede hablar con un familiar o alguien de su confianza sobre si participar o no y puede decidir no participar en cualquier momento, aunque ya haya firmado este consentimiento.

Si tiene una pregunta puede hacerla ahora o más tarde, puede preguntar cualquier duda que tenga a cualquiera de las siguientes personas:

Nombre	Teléfono	Correo electrónico
EDNA DEL ROSARIO CHÁVEZ AN- DRADE	31500007	brygua2@gmail.com
BRYAN SAMUEL DOMÍNGUEZ GRAMAJO	47839746	ednachaves@hotmail.com
LUIS IVÁN GONZÁLEZ REYES	35689311	ivanluisgr@gmail.com

Anexo No. 4**Formulario de Consentimiento**

He sido invitado(a) a participar en la investigación sobre la Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 Estudio Realizado en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus 2 no insulino dependientes. He sido informado de que los riesgos son mínimos. Sé que como beneficios me serán entregados los resultados de las pruebas sanguíneas. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre, teléfono y correo electrónico que se me ha dado de esa persona. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Nombre del Participante _____ Nu-

mero de DPI _____ Fecha _____

Firma del Participante _____

Nombre del Investigador _____

Firma del Investigador _____ Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado.

Datos para envío de resultados:

Anexo No. 5**Formulario de Consentimiento para participantes que no puedan leer**

He sido testigo(a) de la lectura exacta del documento de consentimiento informado para el potencial participante en la investigación sobre la Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 Estudio Realizado en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus 2 no insulino dependientes. Siendo este informado de que los riesgos son mínimos. Fue informado que como beneficios le serán entregados los resultados de las pruebas sanguíneas. Se nos ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre, teléfono y correo electrónico que se nos ha dado de esa persona. El participante ha tenido la oportunidad de preguntar y se le ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizo. Confirmando que el individuo ha dado su consentimiento libremente para participar en esta investigación y se le ha explicado que tiene el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera su cuidado médico.

Nombre del Participante _____ Nu-

mero de DPI _____ Fecha _____

Huella dactilar del Participante _____

Nombre del testigo _____

DPI del Testigo _____ Fecha _____

Firma del testigo _____

Nombre del Investigador _____

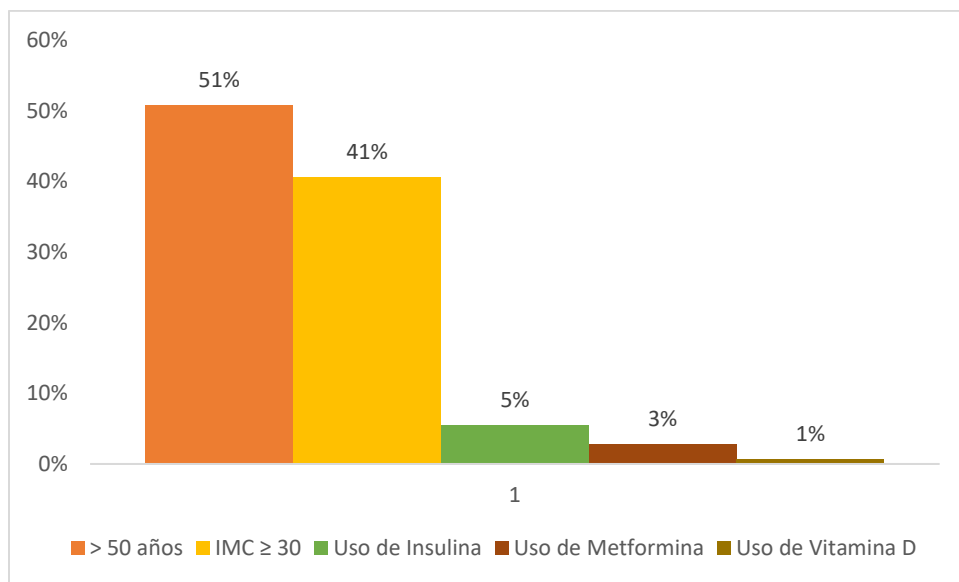
Firma del Investigador _____ Fecha _____

Ha sido proporcionada al participante una copia de este documento de Consentimiento Informado.

Datos Para envío de resultados: _____

Anexo No. 6

Estimación de Pacientes que fueron excluidos del estudio, dependiendo de los criterios de inclusión y exclusión.



Fuente: elaboración propia para el estudio titulado Comparación entre concentración de vitamina D y Resistencia a la insulina en Pacientes con diabetes tipo 2

Nota: Se estima que de los 42 pacientes que fueron admitidos en el estudio, por cada paciente aceptado 3 fueron rechazados.