



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE**

**TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA  
PATOLÓGICA**

**“CORRELACIÓN DE HIPOVITAMINOSIS POR VITAMINA D  
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS EN EL  
HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA  
PUERTA, TRUJILLO 2017”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIADA  
TECNÓLOGO MÉDICO EN EL ÁREA DE LABORATORIO  
CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**VIVAS REQUEJO, KAREN MARICELLA**

**ASESOR:**

**MG. WILDER ADAMIR REYES ALFARO**

**Trujillo, Perú**

**2018**

# HOJA DE APROBACIÓN

VIVAS REQUEJO, KAREN MARICELLA

## **“CORRELACIÓN DE HIPOVITAMINOSIS POR VITAMINA D EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS EN EL HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA, TRUJILLO 2017”**

Esta tesis fue evaluada y aprobada para la obtención del título de Licenciada Tecnólogo Médico en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica por la Universidad Alas Peruanas.

---

---

---

TRUJILLO – PERÚ

2018

## **Dedicatoria**

### **A Dios.**

Por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

### **A mis Padres**

A quienes les debo toda mi vida, les agradezco el apoyo incondicional durante mi proceso de formación.

A mi madre, por su constante apoyo, dedicación, y amor infinito, por ser mi motor y motivo para seguir adelante, porque sin ella este sueño no hubiese sido posible. Es nuestro logro, lo hicimos juntas.

TE AMO MAMÁ!

### **A Mi Familia**

A mis hermanos por estar siempre para mí cuando los necesité.

A mis tíos, por ser un gran apoyo durante este tiempo.

## **Agradecimientos**

### **A MIS MAESTROS**

Mi gratitud a todos los tecnólogos y médicos que fueron mis docentes y maestros durante esta etapa de mi vida profesional, por brindarme su conocimiento y experiencia.

### **A MI ASESOR**

Mg. Wilder Adamir Reyes Alfaro, quien me brindó las herramientas necesarias para ir mejorando este trabajo de investigación ,brindándome el tiempo necesario para que podamos pulir cada detalle.

### **AI HOSPITAL DE ALTA COMPLEJIDAD VIRGEN DE LA PUERTA**

A todo el personal que allí labora, por permitirme desarrollar el presente trabajo de investigación.

## RESUMEN

La diabetes es una enfermedad en la cual el cuerpo no produce o no utiliza apropiadamente la insulina. La diabetes se puede clasificar en dos tipos, tipo I y II, se estima que un 5-10% de americanos que están diagnosticados con diabetes tienen el tipo 1, siendo la diabetes tipo 2 la forma más común de diabetes. Estudios recientes han relacionado la deficiencia de la vitamina D con la diabetes. La deficiencia de esta vitamina, es actualmente muy frecuente, incluso en países con exposición solar todo el año.

Para realizar el presente estudio, se ha tenido en cuenta diferentes trabajos de investigación, los cuales demostraron una asociación consistente e inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de padecer Diabetes Mellitus. Se realizó el estudio en 80 pacientes, en el cual se buscó la relación entre estas variables encontrando una moderada correlación entre la Hemoglobina glicosilada (%) y la concentración de Vitamina D (ng/dL). Se pudo concluir que la mayoría (80%) de pacientes con nivel de glicemia no controlado (HbAc1 >7.4%) presentaban una condición de hipovitaminosis por Vitamina D. La prevalencia según el Sexo es Masculino 20 (43,48%), del sexo Femenino 26 (56,52%). La prevalencia según el Grupo Etario es: de 40 – 49 años 6 (13,04%), de 50 – 59 años 19 (41,31%), de 60 – 70 años 21 (45,65%).

Este trabajo de investigación, abre la oportunidad de desarrollar nuevos estudios, los cuales permitan responder de manera más firme esta asociación.

**Palabras claves:** Diabetes mellitus, Vitamina D, Hemoglobina glicosilada.

## ABSTRACT

Diabetes is a disease in which the body does not produce or use insulin properly. Diabetes can be classified into two types, type I and II, it is estimated that 5-10% of Americans who are diagnosed with diabetes have type 1 with type 2 diabetes being the most common form of diabetes. Recent studies have linked vitamin D deficiency with diabetes. The deficiency of this vitamin, is currently very frequent, even in countries with solar exposure all year

To carry out the present study, different research works have been taken into account, which showed a consistent and inverse association between vitamin D levels and the risk of suffering from diabetes mellitus. The study was conducted in 80 patients, in which the relationship between these variables was found, finding a moderate correlation between glycosylated hemoglobin (%) and vitamin D concentration (ng / dL). It was concluded that the majority (80%) of patients with uncontrolled glycemia (HbAc1> 7.4%) had a vitamin D hypovitaminosis condition. The prevalence according to Sex is Male 20 (43.48%), of sex Female 26 (56.52%). The prevalence according to the EIA Group is: 40-49 years 6 (13.04%), 50-59 years 19 (41.31%), 60-70 years 21 (45.65%).

This research work opens the opportunity to develop new studies, either prospective or experimental, which allow us to respond more firmly to this association.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Vitamin D, Glycosylated Hemoglobin.

## LISTA DE FIGURAS

Figura N° 01: Pacientes Con Diabetes Mellitus e Hipovitaminosis .....	30
Figura N° 02: Prevalencia De Vitamina D.....	31
Figura N° 03: Prevalencia de Diabetes Mellitus con Hipovitaminosis según la Edad.....	32
Figura N° 04: Prevalencia de Diabetes Mellitus con Hipovitaminosis según el Sexo.....	33

## LISTA DE TABLAS

Tabla N° 01: Pacientes Con Diabetes Mellitus e Hipovitaminosis .....	30
Tabla N° 02: Prevalencia De Vitamina D.....	31
Tabla N° 03: Prevalencia de Diabetes Mellitus con Hipovitaminosis según la Edad.....	32
Tabla N° 04: Prevalencia de Diabetes Mellitus con Hipovitaminosis según el Sexo... ..	33



## ÍNDICE

<b>CARÁTULA</b> .....	I
<b>HOJA DE APROBACIÓN</b> .....	II
<b>DEDICATORIA</b> .....	III
<b>AGRADECIMIENTO</b> .....	IV
<b>RESUMEN</b> .....	V
<b>ABSTRACT</b> .....	VI
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	VII
<b>LISTA DE TABLAS</b> .....	VIII
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	X
<b>1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN</b>	
1.1. Planteamiento del Problema.....	11
1.2. Formulación del Problema.....	15
1.2.1. Problema General.....	15
1.2.2. Problemas secundarios.....	15
1.3. Objetivos.....	15
1.3.1. Objetivo General.....	15
1.3.2. Objetivos secundarios.....	15
1.4. Justificación.....	16
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	
2.1. Bases Teóricas.....	18
2.1.1. Diabetes Mellitus.....	18
2.1.2 Diagnóstico de Diabetes Mellitus y seguimiento al tratamiento.....	19
2.1.3. Vitamina D: Metabolismo y funciones.....	20
2.1.4. Vitamina D y funciones de las células $\beta$ .....	23
2.2. Antecedentes de la Investigación.....	24
<b>1. METODOLOGÍA</b>	
3.1. Tipo de investigación.....	25
3.2. Diseño de la investigación.....	25
3.3. Población y muestra de la Investigación.....	25
3.3.1. Población.....	27
3.3.2. Muestra.....	27
3.4. Variables, dimensiones e indicadores.....	29
3.5. Técnicas e instrumento de la recolección de datos.....	31
3.5.1. Técnicas.....	31
3.5.2. Instrumento.....	31
3.6. Método de Análisis de Datos.....	31
<b>4. RESULTADOS ESTADÍSTICOS</b>	
4.1. Resultados.....	33
4.2. Discusiones de resultados.....	34
4.3. Conclusiones.....	36
4.4. Recomendaciones.....	37
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	38

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica, de tratamiento de por vida que se da a nivel mundial, que se caracteriza por presentar niveles elevados de glucosa en la sangre. La principal problemática con esta condición es que genera una serie de complicaciones orgánicas que llegan deteriorar el organismo afectando la vista, los riñones, complicaciones con heridas, riesgo cardiovascular entre otras.

A pesar que el diagnóstico y el seguimiento al tratamiento de la diabetes mellitus están guiadas por organismos internacionales como el Asociación Americana de Diabetes (ADA), aún así no se logra evitar las complicaciones mencionadas por esta condición, una de las pruebas que sirven para el seguimiento al tratamiento es la Hemoglobina glicosilada que nos otorga una información del nivel de glicemia en alrededor de 3 meses promedio. La hemoglobina glicosilada es usada como un marcador de riesgo para ciertas complicaciones de la diabetes por lo que mantenerla menos de 7,4% es el objetivo para disminuir las complicaciones que acarrea la Diabetes mellitus.

Por otra parte, estudios revelan que la Vitamina D ayuda a regular los niveles de glicemia en la sangre, de esta manera disminuir las complicaciones de la hiperglicemia, debido a que la diabetes complica la función renal, esta a la vez disminuiría la activación de la Vitamina D a su forma hidroxilada. Evidenciándose una asociación entre la Glicemia y la Vitamina D, por lo que este estudio tiene como objetivo determinar el grado de correlación existente entre los niveles de glicemia, usando la glucosa en ayunas y la hemoglobina glicosilada, con la Vitamina D.

## **PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

### **1.1. Planteamiento del Problema:**

La diabetes mellitus, también llamada diabetes sacarina es el síndrome orgánico multisistémico crónico caracterizado por el incremento de los niveles de azúcar en la sangre (cuyo nombre técnico es hiperglucemia) y es consecuencia de bajas concentraciones de insulina o de su mala gestión en el organismo, lo que provoca que proteínas, carbohidratos y lípidos sufran alteraciones metabólicas. Visión borrosa, polifagia (incremento excesivo del apetito), poliuria (producción excesiva de orina), polidipsia (incremento de la sed) y pérdida de peso son comúnmente síntomas de la diabetes.<sup>1</sup>

Involucrados en el desarrollo de la diabetes están varios procesos patológicos como la deficiencia de insulina en la Diabetes Mellitus de tipo 1 precedida la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas o anomalías que son resultado de la resistencia a la insulina en la Diabetes Mellitus de tipo 2.<sup>1</sup>

El número de personas en el mundo que padecen diabetes, se estimó en 171 millones de personas en el año 2000 y se estima que esta cantidad se incremente hasta los 370 millones en el año 2030.<sup>1</sup>

Esta enfermedad daña con frecuencia riñones, ojos, vasos sanguíneos y nervios periféricos. En casos en los que se producen complicaciones agudas de la enfermedad, se puede dar coma hiperosmolar no cetónico, cetoacidosis y muy raramente acidosis láctica como consecuencia del tratamiento inadecuado de la enfermedad. Las complicaciones crónicas de la enfermedad como nefropatías,

enfermedades cardiovasculares, neuropatías, retinopatías y daños microvasculares son resultado del avance de la enfermedad.<sup>1</sup>

La vitamina D ha pasado de ser sólo una vitamina, a ser una importante prohormona con múltiples efectos en diferentes tejidos y diversos procesos fisiológicos. Por lo tanto, la deficiencia de vitamina D se relaciona no sólo con raquitismo y osteomalacia, sino también con mayor riesgo de diabetes y de enfermedades cardiovasculares, oncológicas, infecciosas y autoinmunes. La adecuada ingesta de vitamina D pueden prevenir o retrasar la aparición de la diabetes y reducir las complicaciones para los que ya han sido diagnosticados con la enfermedad.<sup>1</sup>

Se ha observado participación de la Vitamina D en la producción y secreción insulínica, alterando la homeostasis de la glucosa e interviniendo en la patogénesis de la diabetes mellitus, en parte mediada por la acción de la osteocalcina.<sup>1</sup>

La insuficiencia de vitamina D se asocia con hiperglicemia pre y postcarga, y la suplencia mejora la sensibilidad a la insulina. Inclusive hay asociación entre insuficiencia de vitamina D y síndrome metabólico.<sup>1</sup>

Estudios realizados en adultos han demostrado que la suplementación de Vitamina D3 mejora la sensibilidad a la insulina. Estudios han demostrado que la Vitamina D3 y el calcio influyen en la función de la célula B pancreática, sensibilización a la insulina e inflamación sistémica.<sup>1</sup>

También se ha encontrado que pacientes con DM tipo II tienen niveles séricos de Vitamina D3 disminuidos comparado con grupos controles no diabéticos. Estudios epidemiológicos ha mostrado un aumento de la incidencia de la enfermedad con deficiencia de Vitamina D3 en el primer mes de vida del niño.<sup>1</sup>

Penckofer en el año 2017, ha publicado otro estudio en que informó sobre el papel de la deficiencia crónica de vitamina D en la enfermedad del corazón. Gran parte de los enfermos con diabetes tienen niveles bajos de vitamina D. La evidencia sugiere que la vitamina D desempeña un papel integral en la sensibilidad a la insulina y su secreción.<sup>1</sup>

En el año 2011 se publica la Guía de Práctica Clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos (EEUU) sobre la evaluación, tratamiento

y prevención de la deficiencia de vitamina D. En esta guía, se definen los distintos grados de déficit de vitamina D, y considera deficiencia un valor de 25OHD plasmática  $\leq 20$  ng/ml; insuficiencia valores, entre 21 y 29 ng/ml y niveles óptimos, aquellos  $\geq 30$  ng/ml.<sup>2</sup>

En un estudio realizado en la India en el año 2017, encontraron que el 75% de personas con diabetes tipo 2 tenían deficiencia de vitamina D, a la vez estos mejoraron su estrés oxidativo y la presión arterial después de un tratamiento con vitamina D.<sup>3</sup>

En otro estudio realizado en el año 2017, donde trataron de ver si la suplementación con vitamina D mejora el nivel de glicemia en personas con diabetes tipo 2. Encontraron una modesta reducción de la hemoglobina glicosilada después del tratamiento con esta vitamina, por otro lado, encontraron resultados heterogéneos con la reducción de glucosa en ayunas.<sup>4</sup>

En el mismo año otro estudio encontró que el nivel de vitamina D estaba disminuido en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con los controles. Concluyendo que la suplementación con esta vitamina mejora el control de glicemia y el estrés oxidativo.<sup>5</sup>

En otro estudio realizado en EEUU en el año 2017, se encontró también una relación directa entre la disminución de la concentración de vitamina D y mayores concentraciones de hemoglobina glicosilada.<sup>6</sup>

Otro estudio realizado en el mismo año demuestra que la suplementación de vitamina D, es significativa para la reducción de HbAc1 en personas con diabetes mellitus tipo 2 no obesas.<sup>7</sup>

En junio del 2017, al evaluar la correlación entre la insuficiencia de vitamina D y la severidad de retinopatía en pacientes diabéticos, un estudio realizado en este tipo de pacientes encontró asociación entre la deficiencia de vitamina D y la retinopatía, en pacientes con glicemia controlada.<sup>8</sup>

En un meta análisis revisado hasta el 10 de Julio del 2016 se concluye que la hipovitaminosis por vitamina D está asociado con riesgo de desarrollar diabetes mellitus en adultos mayores.<sup>9</sup>

En una población asiática, en mayo del 2017 se encontró que la HbAc1 correlaciona de manera significativa con la vitamina D.<sup>10</sup>

Un estudio finlandés realizado en niños, ha demostrado que existe un alto riesgo de contraer diabetes tipo 1 debido a la deficiencia de vitamina D. El estudio demuestra que el suplemento de esta vitamina disminuye en un 80% la incidencia de esta enfermedad.<sup>11</sup>

En nuestro país, no hay antecedentes de estudios que tratan de correlacionar la hipovitaminosis por vitamina D entre la concentración de glicemia en ayunas y la HbAc1. Solo tenemos un estudio realizado en el año 2016, donde encuentran que un 10,8% de adolescentes con deficiencia de vitamina D (< 20

ng/mL), 11,3% en las no obesas y 10,3% en las obesas. No hallaron asociación entre la vitamina D y los factores de riesgo cardiovascular.<sup>12</sup>

## **1.2 Formulación del problema**

### **1.2.1 Problema general**

**PG** ¿Existe correlación de hipovitaminosis por vitamina D en pacientes con Diabetes mellitus en el hospital de alta complejidad Virgen de la puerta Trujillo 2017?

### **1.2.2 Problemas secundarios**

**PS1** ¿Cuál es la prevalencia de diabetes mellitus asociado a hipovitaminosis por vitamina D según grupo etario?

**PS2** ¿Cuál es la prevalencia de diabetes mellitus asociado a hipovitaminosis por vitamina D según grupo sexo?

## **1.3 Objetivo de la investigación**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar la correlación de hipovitaminosis por vitamina D en pacientes con Diabetes mellitus en el hospital de alta complejidad Virgen de la puerta Trujillo 2017.

### **1.3.2 Objetivos secundarios**

**OE1.** Determinar cuál es la prevalencia de diabetes mellitus por deficiencia de vitamina D según grupo etario.

**OE2.** Determinar cuál es la prevalencia de diabetes mellitus por deficiencia de vitamina D según el sexo.

#### **1.4 Justificación e importancia de la investigación**

En los últimos años se ha observado un aumento de la prevalencia del déficit de vitamina D que se ha extendido a distintos grupos etarios y en diferentes regiones. Se ha encontrado que el estado bajo de vitamina D está asociado en el control glucémico en pacientes que sufren de diabetes tipo 2. La Asociación entre la vitamina D y la diabetes tipo 2 puede explicar efectos de la vitamina D sobre la regulación de la secreción de insulina sensibilidad o la atenuación de la inflamación sistémica.<sup>13</sup>

Estudios recientes han relacionado la deficiencia de la vitamina D con la diabetes. La deficiencia de esta vitamina, es actualmente muy frecuente, incluso en países con exposición solar todo el año. Entre los factores de riesgo asociados a la deficiencia de la vitamina D son la falta de exposición solar, la ingesta inadecuada de vitamina D, la obesidad, la edad avanzada y la piel oscura.<sup>14</sup>

La deficiencia de vitamina D parece estar relacionada con varias condiciones, como la diabetes. La diabetes es una enfermedad en la cual el cuerpo no produce o no utiliza apropiadamente la insulina. Los estudios epidemiológicos han encontrado una asociación entre los bajos niveles de vitamina D en sangre [25(OH)D] y el bajo consumo de vitamina D con el riesgo de desarrollar diabetes, los niveles de glucosa en sangre y la resistencia a la insulina.<sup>14</sup>

Los estudios clínicos parecen indicar que la suplementación con vitamina D, junto con el calcio, podría revertir estos efectos. Un consumo adecuado de alimentos ricos en vitamina D y el uso diario de suplementos de esta vitamina podría ser beneficioso en la prevención y tratamiento de la diabetes.<sup>14</sup>

La prevalencia mundial de diabetes tipo 2 es muy alta. La diabetes está asociada con un alto riesgo de complicaciones microvasculares y macro vasculares,



y muerte prematura. Para propósitos de prevención, es importante identificar los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Entre algunos factores de riesgos están un historial familiar de diabetes, la etnicidad, el aumento del índice de masa corporal (IMC), y la inactividad física y recientemente se ha identificado la deficiencia de vitamina D como otro posible factor de riesgo.<sup>14</sup>

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. BASES TEÓRICAS:**

#### **2.1.1 DIABETES MELLITUS**

Según la Asociación Americana de Diabetes (AAD), la diabetes es una enfermedad en la cual el cuerpo no produce o no utiliza apropiadamente la insulina (ADA, 2009). La insulina es una hormona necesaria para convertir la glucosa proveniente del almidón u otros alimentos en energía necesaria para la vida diaria. La causa para la diabetes continúa siendo desconocida, aunque factores genéticos y ambientales como la obesidad y la falta de ejercicio aparentan jugar un papel importante.<sup>15</sup>

La diabetes se puede clasificar en dos tipos, tipo I y II. La diabetes tipo I usualmente es diagnosticada en niños y adultos jóvenes. En este tipo, el cuerpo no produce la insulina, debido a una falla del cuerpo para producir esta hormona, la cual abre la célula y permite que la glucosa entre. Se estima que un 5-10% de americanos que están diagnosticados con diabetes tienen el tipo 1.<sup>15</sup>

La diabetes tipo 2 es la forma más común de diabetes. En este tipo, el cuerpo no produce insulina suficiente o las células ignoran la insulina. Resulta de la resistencia de insulina (una condición en la cual el cuerpo falla en usar la insulina de forma apropiada) combinado con la deficiencia relativa de insulina. La mayoría de los americanos que son diagnosticados con diabetes tienen diabetes tipo 2.<sup>15</sup>

## 2.1.2 DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS Y SEGUIMIENTO AL TRATAMIENTO:

La diabetes a menudo no es diagnosticada ya que muchos de sus síntomas parecen ser inofensivos. Los estudios recientes indican que la detección temprana de los síntomas y del tratamiento de la diabetes puede disminuir la ocasión de desarrollar las complicaciones de la diabetes. Algunos síntomas incluyen: poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, aumento en fatiga, irritabilidad y visión borrosa.<sup>15</sup>

La diabetes puede ser diagnosticada con base en los niveles de glucosa en plasma, ya sea a través de una prueba rápida de glucosa en plasma o de una prueba de glucosa en plasma 2 horas después de haber recibido 75 gramos de glucosa vía oral o con una prueba de hemoglobina glicosilada (A1C).<sup>16</sup>

Criterios diagnósticos para diabetes:

- Glucosa en ayuno  $\geq 126$  mg/dL (no haber tenido ingesta calórica en las últimas 8 horas).
- Glucosa plasmática a las 2 horas  $\geq 200$  mg/dL durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe ser realizada con una carga de 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en agua.
- Hemoglobina glicosilada (A1C)  $\geq 6.5\%$ . Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del DCCT.

El *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) indica que un punto de corte de A1C  $\geq 6.5\%$  detecta un tercio más de pacientes con diabetes sin diagnosticar que una prueba de glucosa en ayuno  $\geq 126$  mg/dL. Es importante tomar en cuenta la edad, raza/etnia y la presencia de anemia o de alguna hemoglobinopatía cuando se usa la A1C para diagnosticar diabetes. Los estudios

epidemiológicos muestran, hasta el momento, que la A1C es solo útil para adultos, sin embargo, sigue en discusión si debe seguir siendo el mismo punto de corte tanto para adultos como adolescentes y niños.<sup>16</sup>

La ADA recomienda incluir la hemoglobina glicosilada (HbA1C) como prueba con valor diagnóstico para la diabetes mellitus si sus valores son de al menos el 6,5% o más en dos ocasiones. Para hacer esta recomendación, se apoya en las conclusiones del comité de expertos reunido a tal fin y que fueron publicadas en junio de 2009.<sup>16</sup>

La prevalencia mundial de diabetes tipo 2 es muy alta actualmente y sigue en aumento. Esta enfermedad está asociada con un alto riesgo de complicaciones microvasculares y macro vasculares, y muerte prematura. Para propósitos de prevención, es importante identificar los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Entre algunos factores de riesgos están un historial familiar de diabetes, la etnicidad, el aumento del índice de masa corporal (IMC), y la inactividad física. Más recientemente se ha identificado la deficiencia de vitamina D como otro posible factor de riesgo.<sup>17</sup>

### **2.1.3 VITAMINA D: METABOLISMO Y FUNCIONES**

La vitamina D es una pro hormona producida foto-químicamente en la piel a partir de la 7-dehidrocolesterol. La estructura molecular de la vitamina D se asemeja a las hormonas clásicas (estradiol, cortisol y aldosterona) ya que tienen la misma estructura de anillo.<sup>17</sup> Esta, activa ejerce sus efectos a través de la unión a su receptor, que se encuentra no solo en los tejidos que definen sus acciones llamadas "clásicas", que incluyen el hueso, el aparato digestivo y el riñón, sino que está ampliamente distribuido en el resto de tejidos.<sup>17</sup>

El receptor de la vitamina D forma parte de una superfamilia de receptores nucleares que actúan como un heterodímero que interacciona con secuencias específicas del ADN (promotor de genes diana) e inducen represión o activación de la transcripción. El control de la transcripción requiere co-reguladores que difieren en cada tejido y suministran la especificidad de la respuesta a la vitamina D.<sup>17</sup>

Las acciones "no clásicas" de la vitamina D las podemos agrupar en 3 tipos diferentes con intención de simplificarlas, aunque pueda ser artificial: regulación de la secreción hormonal, regulación de la respuesta inmune y regulación de la proliferación y diferenciación celular.<sup>17</sup>

Su capacidad para regular la secreción hormonal no solo se refiere a la inhibición de la síntesis y secreción de parathormona (PTH), también a otras hormonas entre las que se incluyen la insulina, estimulando su secreción y también disminuyendo la apoptosis de la célula beta mediada por citoquinas. Estos aspectos han hecho que su déficit se pueda asociar a la aparición de síndrome metabólico, diabetes tipo 2, diabetes gestacional. También determinados polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D se ha asociado a la diabetes tipo 1.<sup>18</sup>

Hay dos formas moleculares con diferentes fuentes de obtención: la vitamina D-2 (ergocalciferol) se encuentra en plantas y en suplementos de fortificación y no es sintetizada por el hombre, y la vitamina D-3 (colecalciferol), de origen animal, que proviene principalmente de la bioconversión cutánea que se genera por la radiación ultravioleta UVB y también se puede ingerir a través de fuentes animales y suplementos.<sup>18</sup>

La síntesis cutánea representa aproximadamente un 90% del total de vitamina D en plasma. Ambas formas se hidroxilan a nivel hepático para obtener la 25-hidroxi-

vitamina D (25OHD) la cual es utilizada por consenso para establecer los niveles plasmáticos de vitamina D. Finalmente a través de una segunda hidroxilación enzimática a nivel renal y en varios otros tejidos, se obtiene la 1,25-dihidroxi-vitamina D, que es la forma biológicamente activa.<sup>18</sup>

La vitamina D, junto con la PTH, regula la absorción de calcio y fósforo en el intestino, su reabsorción en el riñón, su transporte al feto, su unión a la estructura proteica del hueso, la actividad de la fosfatasa alcalina, etc.<sup>19</sup>

Los órganos diana tradicionales de la vitamina D (intestino, hueso, riñón y glándulas paratiroideas) poseen receptores que, ocupados por el calcitriol, desencadenan señales que producen respuestas biológicas relacionadas con la absorción/reabsorción de calcio-fósforo y la resorción/formación del hueso.<sup>19</sup>

La función biológica más importante de la vitamina D sobre el hueso es su contribución a la movilización del calcio óseo en situaciones en las que el calcio dietético es insuficiente para mantener constantes los niveles séricos de calcio.<sup>19</sup>

El calcitriol a través de mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos, ejerce un importante papel sobre la proliferación y diferenciación celular, regulación de la función inmune, secreción hormonal y desarrollo fetal entre otras.<sup>20</sup>

Existen receptores para el calcitriol en órganos que no están directamente implicados dentro del metabolismo fosfocálcico. Estos órganos diana serían las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas (especialmente ricas en CaBP), las células de Sertoli testiculares, el sistema nervioso central, los órganos hematopoyéticos, los tumores malignos, etc.<sup>20</sup>

En los órganos hematopoyéticos, el calcitriol induce la formación de macrófagos a partir de precursores mieloides. Inhibe la proliferación de los linfocitos

B y T activos y la síntesis de inmunoglobulinas, y estimula la agregación plaquetaria.<sup>20</sup>

#### **2.1.4 VITAMINA D Y FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS $\beta$**

El tejido pancreático, en particular las células  $\beta$ , expresa la enzima  $1\alpha$  hidroxilasa, el RVD y las proteínas de unión del calcio dependiente de VD, lo que sugiere la participación de la VD en la secreción de la insulina. La secreción de la insulina depende del calcio y se ha reportado que la deficiencia de vitamina D se acompaña de deterioro en la glucosa como consecuencia de una alteración en la secreción de insulina.<sup>21</sup>

La participación de la Vitamina D en la secreción de insulina ocurre de varias maneras. Una de ellas es aumentando la concentración de calcio intracelular mediante los canales no selectivos de calcio dependiente de voltaje, facilita la conversión de pro insulina a insulina, ya que permite el anclaje de las endopeptidasas calcio – dependientes de las células  $\beta$  y regula varios procesos de la glucólisis, la cual juega un papel fundamental en la señalización de la concentración de la glucosa circulante.<sup>22</sup>

#### **2.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

En el año 2017, una revisión realizada por Lee y colaboradores, donde trataron de ver si la suplementación con vitamina D mejora el nivel de glicemia en personas con diabetes tipo 2. Encontraron una modesta reducción de la hemoglobina glicosilada después del tratamiento con esta vitamina, por otro lado, encontraron resultados heterogéneos con la reducción de glucosa en ayunas.<sup>4</sup>

Saif-Elnasr y colaboradores, en el 2017 realizaron un estudio donde encontraron que el nivel de 25(OH) vitamina D estaba disminuido en pacientes con diabetes tipo 2 en comparación con los controles. Encontrando también una

correlación negativa entre la vitamina D y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), concluyendo también que la suplementación con esta vitamina mejora el control de glicemia y el estrés oxidativo.<sup>5</sup>

Wu C y colaboradores, en agosto del 2017 revisaron 24 estudios que evaluaban el porcentaje de hemoglobina glicosilada y 18 estudios que revisaban la glicemia en ayunas; encontrándose diferencia significativa en el control de la HbA1c pero no en la glicemia en ayunas. A la vez se observó que se logra una significativa reducción de HbA1c con suplementación con vitamina D en personas con diabetes mellitus tipo 2 no obesas.<sup>7</sup>

Al evaluar la correlación entre la insuficiencia de vitamina D y la severidad de retinopatía en pacientes diabéticos, encontraron asociación entre la deficiencia de vitamina D y la retinopatía, en pacientes con glicemia controlada.<sup>8</sup>

En un meta análisis revisado hasta el 10 de Julio del 2016, encontraron que en adultos mayores con concentraciones bajas de 25 (OH) vitamina D presentaban un Riesgo Relativo (RR) de 1.17 (95% IC: 1.03-1.33); de desarrollar diabetes mellitus. Concluyendo que la hipovitaminosis por vitamina D está asociado con riesgo de desarrollar diabetes mellitus en adultos mayores.<sup>9</sup>



### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Tipo de investigación**

La presente investigación es de tipo descriptivo, retrospectivo, observacional, de corte transversal.

#### **3.2. Diseño de la investigación**

El diseño de la presente investigación es no experimental.

#### **3.3. Población y muestra de la Investigación**

##### **3.3.1. Población**

La población que compone el universo de la investigación, son 80 pacientes diabéticos tipo II atendidos ambulatoriamente en el Servicio de Patología Clínica del Hospital de Alta Complejidad “Virgen de la Puerta”, periodo Enero 2017 – Diciembre 2017.

##### **3.3.2. Muestra**

La muestra de la presente investigación está conformada por toda la población, por ser esta una población finita.

#### **Criterios de inclusión y exclusión**

##### **Criterio de inclusión**

- Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo II.
- Pacientes que tengan análisis de Vitamina D, glicemia en ayunas y Hemoglobina glicosilada con toma de muestra en el mismo día para todos estos análisis.
- Pacientes mayores de 40 y menores de 70 años.
- Pacientes de ambos sexos.

- Pacientes atendidos por consultorio externo (ambulatorios).

#### **Criterio de exclusión**

- Pacientes que no tengan algún o algunos de los análisis mencionados.
- Pacientes menores de 40 años y mayores de 70 años.
- Pacientes cuyos datos se obtuvieron de manera no simultánea, es decir, en diferente toma de muestras.
- Pacientes provenientes de hospitalización o del servicio de emergencia.

### 3.4 VARIABLES, DIMENSIONES E INDICADORES.

Variables	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensión	Indicadores	Instrumento
Glicemia en ayunas	Concentración en mg/dL de glucosa en suero o plasma, mediante prueba colorimétrica o enzimática. En condiciones de ayunas	Cuantificación por método colorimétrico o enzimático	mg/dL	Hiperglicemia: > 100mg/dL  Normoglicemia: 70 – 100 mg/dL  Hipoglicemia: < 65mg/dl	Ficha de recolección de datos
Hemoglobina Glicosilada	Porcentaje de hemoglobina unida a glucosa	Cuantificación por método cromatografía HPLC automatizada.	%	Diabéticos no controlados: > 7.5% Diabéticos controlados: 6.5% - 7.5% No diabéticos: < 6.4%	Ficha de recolección de datos

	de manera reversible. El porcentaje determinado es el promedio de 120 días.				
Concentración de Vitamina D	La vitamina D es un precursor liposoluble de la hormona esteroide producido principalmente por la piel por efecto de la luz solar.	Cuantificación por Electroquimiolumiscencia (ECLIA) de manera automatizada.	ng/dL	Hipervitaminosis: $\geq$ 100 ng/dl hipovitaminosis: $\leq$ 20 ng/dl	Ficha de recolección de datos.

## **3.5 TÉCNICAS E INSTRUMENTO DE LA RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **3.5.1 Técnicas**

Para la investigación los datos se obtuvieron del cuaderno y del sistema de gestión hospitalaria, registros de los resultados durante el periodo 2017.

### **3.5.2 Instrumentos**

En la presente investigación se utilizó un formato de recolección de datos.

## **3.6 Métodos de análisis de datos**

Los datos obtenidos se ingresaron y se procesaron en el software SPSS ® versión 24.0.

Donde se obtuvo estadísticas descriptivas de la muestra como distribución por sexo, medidas de dispersión como media y desviación estándar, del porcentaje de Hemoglobina glicosilada y concentración de vitamina D.

## 4. RESULTADOS ESTADÍSTICOS

### 4.1. RESULTADOS

#### PACIENTES CON DIABETES MELLITUS E HIPOVITAMINOSIS

Tabla N°01: Pacientes Con Diabetes Mellitus e Hipovitaminosis				
		HIPOVITAMINOSIS		TOTAL
		PRESENTE	NO PRESENTE	
DIABETES	CONTROLADOS	10 25,57%	25 71,23%	35 100%
	NO CONTROLADOS	36 80%	9 20%	45 100%
	TOTAL			80 100%

En la tabla N° 01, mostramos los pacientes con diabetes mellitus y su relación con hipovitaminosis, según el dosaje de HbA1c. De los CONTROLADOS, el 25,57% PRESENTA Hipovitaminosis, el 71,23% NO PRESENTABA; de los NO CONTROLADOS, el 80% PRESENTA hipovitaminosis y el 20% NO PRESENTA hipovitaminosis.

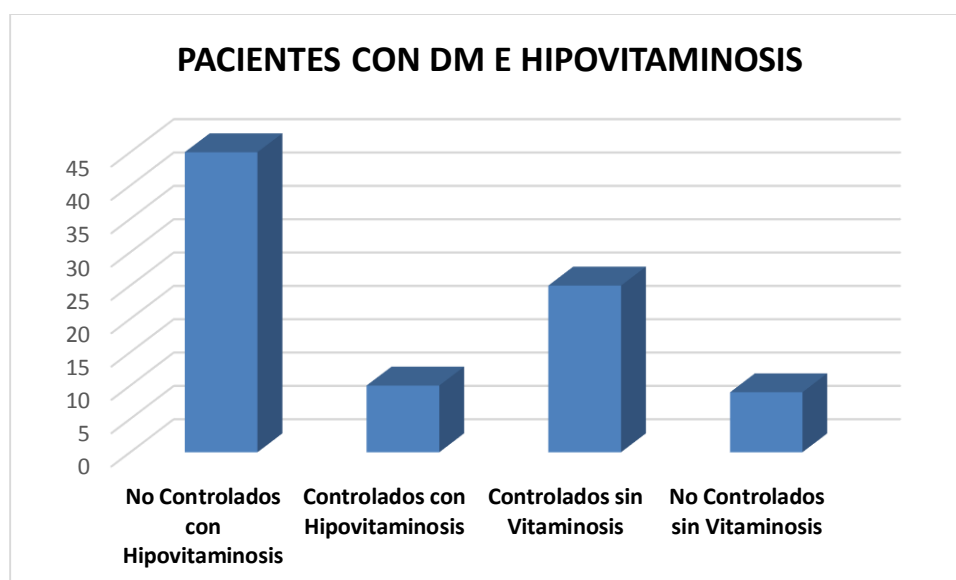


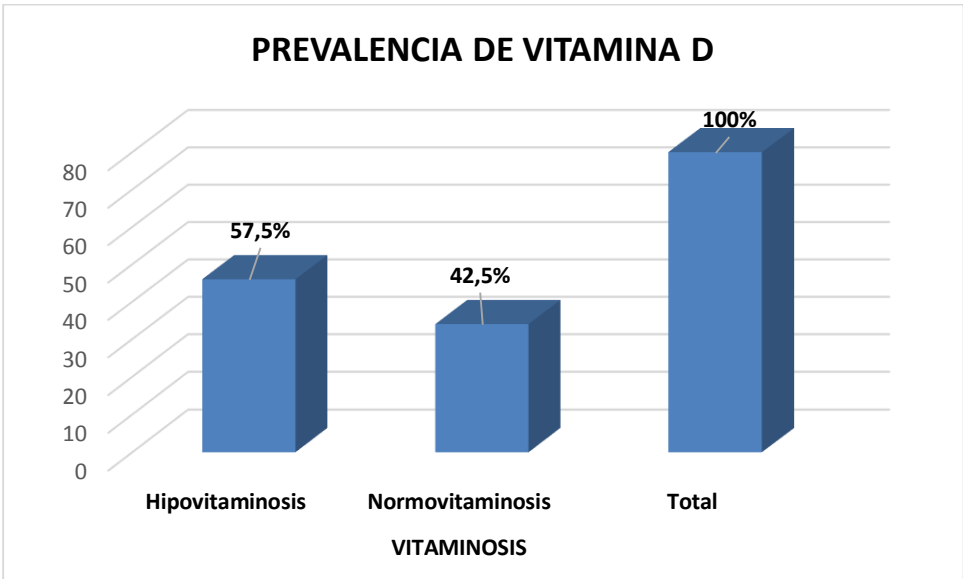
Figura N°01: Pacientes Con Diabetes Mellitus e Hipovitaminosis

Los porcentajes correspondientes se muestran en la figura N° 01

**PREVALENCIA DE VITAMINA D**

<b>Tabla N°02: Prevalencia de Vitamina D</b>			
		<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>VITAMINOSIS</b>	Hipovitaminosis	46	57.5
	Normovitaminosis	34	42.5
	Total	80	100.0

En la tabla N° 02, mostramos la Prevalencia de Vitamina D en pacientes hiperglucemicos, según el dosaje de Glucosa Basal, de los cuales 46 (57,5%) son considerados en el grupo de pacientes con HIPOVITAMINOSIS, mientras que 34 (42,5%) están en el grupo de pacientes con NORMOVITAMINOSIS; todos estos grupos diferenciados teniendo en cuenta el dosaje de Vitamina D.



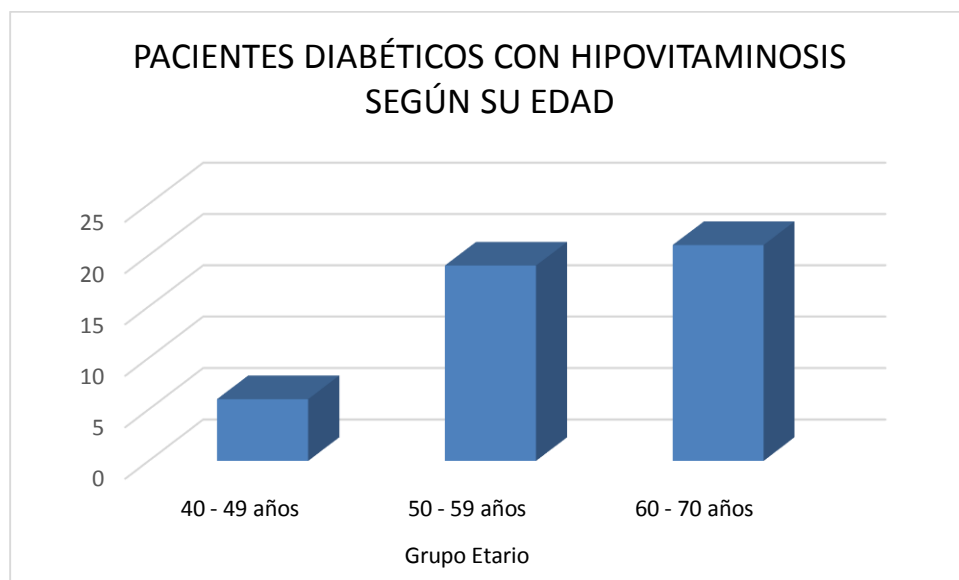
**Figura N°02** Prevalencia de Vitamina D

Los porcentajes correspondientes se muestran en la figura N° 02

## PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS ASOCIADO A HIPOVITAMINOSIS SEGÚN EL GRUPO ETARIO

	Grupo Etario			Total
	40 - 49 años	50 - 59 años	60 - 70 años	
<b>DIABETES E HIPOVITAMINOSIS</b>	6 13,04%	19 41,31%	21 45,65%	46 100%

En la tabla N°03 se muestra la Prevalencia de Diabetes Mellitus en pacientes con Hipovitaminosis según el Grupo Etario, siendo de 40 – 49 años 6 (13,04%), de 50 – 59 años 19 (41,31%), de 60 – 70 años 21 (45,65%).



**Figura N°03: Prevalencia de Diabetes Mellitus con Hipovitaminosis según el Grupo Etario**

Los porcentajes correspondientes se muestran en la figura N°03



## PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS ASOCIADO A HIPOVITAMINOSIS SEGÚN SEXO.

	Sexo		Total
	Masculino	Femenino	
Hipovitaminosis	20 43,48%	26 56,52%	46 100%

En la tabla N°04 se muestra la Prevalencia de Diabetes Mellitus en pacientes con Hipovitaminosis según el Sexo, siendo del sexo Masculino 20 (43,48%), del sexo Femenino 26 (56,52%).

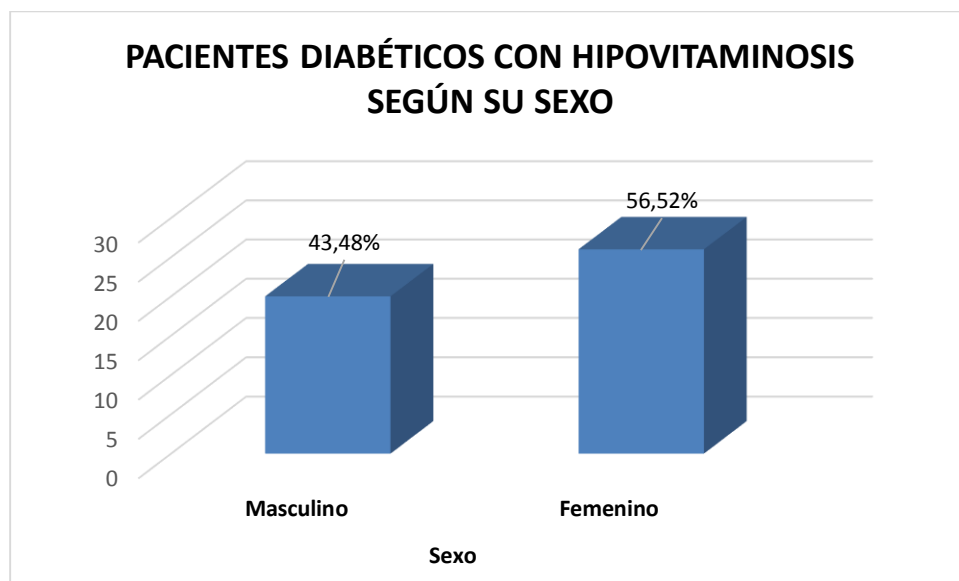


Figura N°04: Prevalencia de Diabetes Mellitus con Hipovitaminosis según el Sexo

Los porcentajes correspondientes se muestran en la figura N°04

## 4.2 DISCUSION DE RESULTADOS

Del presente estudio se obtuvieron los niveles de glicemia y su concentración de Vitamina D en 80 pacientes, el cual se buscó la relación entre estas variables encontrando una moderada correlación entre la Hemoglobina glicosilada (%) y la concentración de Vitamina D (ng/dL).

Estos hallazgos apoyan lo comunicado por Lee y colaboradores, donde describieron una modesta reducción de la hemoglobina glicosilada después del tratamiento con esta vitamina D, por otro lado, encontraron resultados heterogéneos con la reducción de glucosa en ayunas.

De igual forma el estudio realizado por Saif-Elnasr y colaboradores el año pasado, donde encontraron una correlación negativa entre la vitamina D y la hemoglobina glicosilada (HbA1c), concluyendo también que la suplementación con esta vitamina mejora el control de glicemia.

Aunque en este estudio, no clasificamos a las personas por obesas o no, el estudio realizado por Wu y colaboradores en agosto del 2017, donde encontraron diferencia significativa en el control de la HbA1c con Vitamina D, pero no en la glicemia en ayunas. A la vez se observaron que se logra una significativa reducción de HbA1c con suplementación con vitamina D en personas con diabetes mellitus tipo 2. Estos hallazgos se explican debido a que el porcentaje de hemoglobina glicosilada representa el nivel de glicemia por 3 meses y es estable que el nivel de glicemia en ayunas que está sujeta a variaciones debido al estrés, tiempo de procesamiento, tiempo de ayuno, cambio de dieta, en variaciones que representan cortos tiempos.

El estudio realizado por Lucato y colaboradores donde realizó un metaanálisis hasta el año 2016, halló que adultos mayores con concentraciones bajas de vitamina

D presentaban un Riesgo Relativo (RR) de 1.17 (95% IC: 1.03-1.33); de desarrollar diabetes mellitus. Concluyendo que la hipovitaminosis por vitamina D está asociado con riesgo de desarrollar diabetes mellitus en adultos mayores, nuestro estudio no realizó un seguimiento de personas con bajo nivel de vitamina D, abriendo puertas para posibles investigaciones, lo que si observamos en nuestro estudio es que cuando el nivel de glicemia no está controlado (HbAc1 > 7.4%) se observa un estado de hipovitaminosis por Vitamina D (< 20ng/dL).

### 4.3 CONCLUSIONES

1. La prevalencia de diabetes mellitus asociado a la deficiencia de vitamina de fue de 80% en 45 pacientes con nivel de glicemia no controlado (hbac1 >7.4%) los cuales presentaban una condición de hipovitaminosis por vitamina D, de una población total de 80 pacientes con diabetes mellitus.
2. Se obtuvieron los datos del porcentaje de Hemoglobina glicosilada (HbAc1), concentración de glicemia en ayunas y concentración de Vitamina D de 80 pacientes. Los cuales 38 (47,5%) fueron varones y 42 (52,5%) fueron mujeres.
3. El nivel de glicemia estimado a través del Porcentaje de Hemoglobina glicosilada está correlacionada inversamente con la concentración de Vitamina D.
4. La prevalencia de Diabetes Mellitus en pacientes con Hipovitaminosis según el Sexo es: del sexo Masculino 20 (43,48%), del sexo Femenino 26 (56,52%).
5. La Prevalencia de Diabetes Mellitus en pacientes con Hipovitaminosis según el Grupo Etario es: de 40 – 49 años 6 (13,04%), de 50 – 59 años 19 (41,31%), de 60 – 70 años 21 (45,65%).

#### **4.4 RECOMENDACIONES:**

- Actualmente la vitamina D, viene siendo estudiada a nivel mundial y diversos estudios realizados tanto en animales como en humanos, han demostrado que esta vitamina modula tanto la secreción como la sensibilidad a la insulina.
- Es recomendable consumir alimentos ricos en vitamina D como: pescado, aceite de pescado y alimentos fortificados con vitamina D como queso, ciertas margarinas, leche y ciertos cereales son buenas fuentes de vitamina D.
- También se debe considerar la suplementación como una alternativa segura. Para obtener los beneficios máximos de la vitamina D en mejorar los indicadores relacionados a la diabetes, se recomiendan suplementos de vitamina D de alrededor de 1,000 IU/d. También se recomienda la combinación de vitamina D y calcio, ya que varios estudios muestran su beneficio en la prevención de diabetes tipo II, en el mejoramiento de los niveles de glicemia y la resistencia a la insulina.
- Se recomienda realizar estudios prospectivos de este tema, un trabajo multidisciplinario, donde pueda realizarse seguimiento a las personas diabéticas mediante suplemento con Vitamina D.
- Realizar trabajos en otros nosocomios para reforzar este hallazgo con nuestra población, debido a que los otros estudios han sido realizados en países donde los rayos solares son diferente en la intensidad que la de nuestro medio.
- Este trabajo de investigación, abre la oportunidad de desarrollar nuevos estudios, ya sea prospectivo o experimental, los cuales permitan responder de manera más firme esta asociación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. A Sánchez, et al, Papel del calcio y de la vitamina D en la salud ósea (Parte I). Revista española de enfermedades metabólicas, Vol. 11. Núm. 06. Noviembre 2002. Disponible en <http://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-papel-del-calcio-vitamina-d-13043393>
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP *et al*. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
3. Anandabaskar N, Selvarajan S, Dkhar SA, Kamalanathan SK, Tamilarasu K, Bobby Z. Effect of Vitamin D Supplementation on Vascular Functions and Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients with Vitamin D Deficiency. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017 Jul-Aug;21(4):555-563. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_140\_17.
4. Lee CJ, Iyer G, Liu Y, Kalyani RR, Bamba N, Ligon CB, Varma S, Mathioudakis N. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *J Diabetes Complications.* 2017 Jul;31(7):1115-1126. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.019. Epub 2017 Apr 21.
5. Saif-Elnasr M, Ibrahim IM, Alkady MM. Role of Vitamin D on glycemic control and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *J Res Med Sci.* 2017 Feb 16;22:22. doi: 10.4103/1735-1995.200278. eCollection 2017.
6. Yaturu S, Youngberg B, Zdunek S. Vitamin D levels in subjects with or without chronic kidney disease among Veterans with diabetes in North East United States. *World J Diabetes.* 2017 Jul 15;8(7):346-350. doi: 10.4239/wjd.v8.i7.346.
7. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2017 Aug;73:67-76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.006. Epub 2017 May 22.
8. Long M, Wang C, Liu D. Glycated hemoglobin A1C and vitamin D and their association with diabetic retinopathy severity. *Nutr Diabetes.* 2017 Jun 12;7(6):e281. doi: 10.1038/nutd.2017.30.

9. Lucato P, Solmi M, Maggi S, Bertocco A, Bano G, Trevisan C, et al. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 Jun;100:8-15. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.02.016. Epub 2017 Mar 21. Review.
10. Lim LL, Ng YM, Kang PS, Lim SK. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and glycated hemoglobin levels in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. *J Diabetes Investig*. 2017 May 18. doi: 10.1111/jdi.12696.
11. [Diaz P, Fernández P.](#) Determinación del tamaño muestral para calcular la significación del coeficiente de correlación lineal. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. *Cad Aten Primaria* 2001; 2002; 9: 209-211. Disponible en: <https://www.fisterra.com/gestor/upload/guias/pearson2.pdf>
12. Pajuelo R, Bernui L, Sánchez J, Agüero R, Miranda M, Estrada B et al. Deficiencia de la vitamina D en mujeres adolescentes con obesidad. *An Fac med*. 2016;77(1):15-9.
13. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:205–32.
14. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001;358:1500-3.
15. Norman A. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:1108-10.
16. Flores ME, Macías-Morales N, Rivera-Pasquel ME. Efectos de la vitamina D sobre la salud, la respuesta inmune y el neurodesarrollo en niños. Revisión de la literatura. México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2012. Disponible en [http://www.insp.mx/images/stories/Produccion/pdf/130530\\_efectos\\_vitamin\\_aD.pdf](http://www.insp.mx/images/stories/Produccion/pdf/130530_efectos_vitamin_aD.pdf)
17. Dietary supplement fact sheet: Vitamin D. Office of Dietary Supplements. National Institutes of Health. [Updated 2011 Jul 07, Accessed 2013 Jan 31]. Available from: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminDQuickFacts/>

18. Norman AW. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1108-10.
19. [José Roberto Gómez Cruz. Revista de endocrinología y nutrición vol 18, nº 4 octubre – Diciembre 2010.](#)
20. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica M, Cediell G, Lopez de Romana D. Less than adequate vitamin D status and intake in Latin America and the Caribbean: A problem of unknown magnitude. *Food and Nutrition Bulletin* 2013;34:52-64.
21. Mónica Rodríguez Sangrador, Influencia de la exposición solar y la dieta en el estatus nutricional de vitamina D en mujeres adolescentes y edad avanzada: Estudio OPTIFORD – UNIÓN EUROPEA, Madrid 2006.
22. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G *et al.* The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med* 2006;260:245-54.